

Centro B.R.A.I.N per le Neuroscienze
Università degli Studi di Trieste



● Neuroscienze ..per iniziare

Con il contributo di



REGIONE AUTONOMA
FRIULI VENEZIA GIULIA

● Indice

Contributi	3
Prefazione	4
Il centro B.R.A.I.N.	7
Il sistema nervoso	10
Cervello e midollo spinale	
I neuroni	15
Le forme dei neuroni	
Il potenziale di riposo	
Il potenziale d'azione	
La chimica del cervello	19
Le sinapsi	
I neurotrasmettitori	
La glia	23
I sensi	26
La realtà “virtuale” del nostro cervello	
Il dolore	28
I meccanismi del dolore	
La chimica del dolore periferico	
La teoria del “controllo a cancello”	
La modulazione centrale del dolore	
Il sistema motorio	33
Il morbo di Parkinson	
L'ictus	
Lo sviluppo del cervello umano	38
Lo sviluppo prenatale.	
La “nascita” del cervello.	
Eppur si muove	
Periodi critici	
Neurogenesi	41
Cellule staminali	
Il cervello della donna e dell'uomo	44
La visualizzazione del cervello	46
Il sonno	49
Imparare, ricordare, dimenticare	51
Memoria e apprendimento	
L'ho già visto!	
L'invecchiamento	54
Qual è il segreto?	
Nel laboratorio delle mosche che vivono il doppio	
Usare di più il proprio cervello.	
L'Alzheimer	
Alimentazione e consumo energetico	58
La restrizione calorica	
Le Droghe	61
Oppio	
Morfina	
Droghe sintetiche	
Testimonianza clinica	
Allucinogeni.	
Alcool	
Fa bene o fa male?	
Quanto ne bevo?	
Segnali di fumo	
Psicofarmaci	68
Appendici	71
La settimana del cervello	
Per approfondire	



Hanno contribuito alla stesura di questo libretto:

**Alberto Bianco
Andrea Brovelli
Anna Montanini
Eleonora Vasile
Giovanni Mirabella
Laura Borgioni
Luca Ticini
Lucia Carriero
Luigi Corvetti
Silvia Dimai
Marina Sciancalepore
Enrico Tongiorgi
&
Piero Paolo Battaglini**

Ci è stata particolarmente utile, per aver letto le bozze ed averci dato buoni suggerimenti, la dott.ssa Francesca Capodanno.

Desideriamo tutti ringraziare la Regione Friuli-Venezia Giulia per aver sponsorizzato la stampa di questa seconda edizione e l'Università Popolare di Trieste per promuoverne la diffusione nelle scuole di lingua italiana in Slovenia e Croazia.

Con il contributo di





Prefazione

Le neuroscienze

Le neuroscienze sono un gruppo di discipline, molto diverse fra loro, che studiano il sistema nervoso, cioè il cervello, il midollo spinale e le reti di neuroni che sono sparsi per tutto il corpo. L'uomo contiene circa 100 miliardi di neuroni, che sono le unità funzionali del sistema nervoso. Essi comunicano fra di loro facendosi percorrere da segnali elettrici per distanze anche molto lunghe e liberando poi sostanze chimiche, chiamate neurotrasmettitori, a livello delle sinapsi, che sono strette zone di separazione fra un neurone e l'altro. Il lavoro dei neuroscienziati è rivolto a:

- descrivere il cervello ed il suo funzionamento in condizioni normali
- determinare come il sistema nervoso si sviluppi, maturi e si mantenga per tutta la vita

- trovare le strategie per prevenire o curare le devastanti patologie neurologiche ed i disordini psichiatrici che lo possono colpire..

La ricerca è quindi una ricerca di frontiera, che tende a rispondere a domande ancora aperte, a risolvere problemi ancora insoluti.

Le frontiere delle neuroscienze sono tante: dallo studio e utilizzo delle **cellule staminali** per riparare parti del tessuto nervoso danneggiate o morte, alla comprensione dei meccanismi che regolano l'**invecchiamento** e determinano la morte, alla **visualizzazione del cervello** in attività per comprendere dove e come esso svolga le funzioni vitali cui è preposto ed eserciti le capacità cognitive ed intellettive che lo caratterizzano distinguendolo da quello degli altri animali. E tantissimo altro ancora...

Alcuni esempi

Le cellule staminali. All'inizio degli anni '90, la sperimentazione animale ha prodotto la prima, chiara evidenza che le cellule staminali possono essere utilizzate per formare blocchi di cellule da utilizzarsi come trapianti. I ricercatori hanno dimostrato che si possono prelevare cellule staminali da un animale in crescita e persuaderle a dividersi e moltiplicarsi in laboratorio. Le nuove cellule possono svilupparsi in modi diversi, potendo dare origine anche a neuroni. Non solo, ma quando queste cellule vengono impiantate nel cervello, esse

crescono e stabiliscono contatti funzionali con quelle pre-esistenti. Da allora, le scoperte si sono succedute una dietro l'altra, in modo travolgente. Si è scoperto che anche il cervello umano, non solo durante la crescita, ma anche quando è adulto, possiede cellule staminali che possono essere indotte a moltiplicarsi ed essere utilizzate per fare innesti. Anche altri tessuti, come l'osso, il midollo osseo e la pelle, possiedono cellule staminali che possono essere forzate, in laboratorio, a produrre cellule con le

caratteristiche di quelle nervose. La ricerca è ora

- comprendere in dettaglio la biologia e le funzioni delle cellule staminali
- sviluppare metodologie per riparare il cervello ed il midollo spinale in modo permanente

I neuroscienziati sanno da tempo, infatti, che dopo una lesione molti neuroni del sistema nervoso periferico (i nervi) possono ricrescere (si può, infatti, riattaccare un arto amputato), ma i neuroni del sistema nervoso centrale (cervello e midollo spinale) non hanno questa capacità. Infatti, nel sistema nervoso centrale alcune cellule producono proteine che impediscono la rigenerazione delle cellule e dei loro prolungamenti. Ma dagli anni '80 già si sa che l'ambiente esterno a queste cellule può essere modificato, contrastando l'azione di queste proteine o promuovendo quella dei fattori di crescita. Sono attive in tutto il mondo ricerche che tendono a:

- comprendere i meccanismi che regolano la riparazione delle cellule nervose danneggiate
- sviluppare metodologie per promuovere la riparazione di queste cellule.

Negli ultimi anni i ricercatori hanno già ottenuto qualche risultato negli animali da esperimento. Si è scoperto che alcune cellule embrionali ignorano le molecole che si oppongono alla rigenerazione ed alla riparazione delle cellule adulte. Queste cellule possono ripristinare le connessioni perse in un midollo spinale lesionato. Ratti e gatti con lesioni spinali hanno anche dimostrato un certo recupero dell'attività motoria, in seguito a trattamenti di questo tipo. Altri gruppi di ricerca stanno studiando la possibilità di utilizzare cellule non embrionali.

L'Invecchiamento. Si sta cercando di capire cosa si verifica nel normale processo di invecchiamento, compresi i meccanismi molecolari che mantengono le capacità cognitive e le funzioni sensitive e motorie in età avanzata. Questi studi stanno chiarendo le modalità di comparsa di fenomeni neurodegenerativi come

indirizzata a:

l'Alzheimer ed il Parkinson. Per esempio, studiando il passaggio dall'invecchiamento normale all'Alzheimer, si è visto che molti soggetti anziani con un modesto danno cognitivo, ancor prima di manifestare demenza, hanno già una evidente perdita neuronale in alcune parti della corteccia cerebrale, simile a quella che si ha nell'Alzheimer. Si stanno cercando modifiche cellulari e cognitive ancora più precoci, in modo da poter identificare le persone più a rischio ed, eventualmente, trattarle. Le attuali tecniche neuropsicologiche ed i sistemi di visualizzazione del cervello in vivo stanno chiarendo le relazioni esistenti fra cambiamenti fisiologici che si verificano in un cervello normale e quelli che daranno origine a deficit cognitivi. Molto recentemente si è visto che, contrariamente a quello che si era sempre pensato, alcune regioni del cervello possono produrre nuovi neuroni, anche nell'anziano. Il numero di nuovi neuroni che si formano diminuisce drammaticamente con l'età, ma può essere aumentato da vari fattori, quali l'esercizio (fisico ed intellettuale) e l'arricchimento ambientale. L'ultrasessantenne che legge molto, va a teatro, va alle conferenze organizzate dai club culturali della città, incontra gli amici al bar e fa capannello in Piazza Unità di domenica, fa un ottimo lavoro per mantenere efficiente il proprio cervello. Lo stesso vale per il bambino o adolescente che studia, svolge un'attività fisica, magari di squadra, gioca molto, vive in un ambiente familiare e scolastico stimolante e viaggia molto.

Si stanno cominciando a capire le fasi molecolari che controllano la produzione di nuovi neuroni, nella speranza di poterla accelerare. Un altro fronte è quello di stimolare la funzione di neuroni che degenerano o perdono le loro caratteristiche con l'età. Cellule ingegnerizzate per produrre fattori di crescita neuronali sono già state impiantate nel cervello di primati non umani vecchi che hanno significativamente recuperato le funzioni perse di quelle parti del cervello.

La Visualizzazione del cervello.

Negli anni '70 i ricercatori hanno iniziato ad utilizzare i computer per analizzare le informazioni che si ottengono da un fascio di raggi-x quando attraversa il cervello. È stato così possibile ottenere le prime immagini anatomiche del cervello in un essere umano vivente. Alla TAC (tomografia assiale computerizzata) si è poi aggiunto, negli anni '80, un secondo metodo che utilizza grossi magneti per catturare i segnali che i protoni emettono quando vengono eccitati in un certo modo: la RMN (risonanza magnetica nucleare). Essa è in grado di fornire immagini anatomiche ancora più precise, fino al punto di distinguere la sostanza bianca da quella grigia. Negli anni '90 si è scoperto che la stessa RMN poteva essere utilizzata per rilevare le variazioni di flusso ematico, fornendo così le prime indicazioni funzionali sull'attività del cervello.

Nella metà degli anni '90, infine, si sono sviluppati i primi modelli realistici, basati su risonanza magnetica, per identificare le sedi precise dell'attività elettrica del cervello, rilevata mediante elettroencefalografia (EEG). Come dal rumore di una strada affollata si possono estrarre le voci dei passanti, il rumore dei tacchi o il suono di una radiolina, dal segnale EEG si possono estrarre le componenti dovute a regioni

corticali diverse ed identificarne la localizzazione.

In questo campo, le ulteriori frontiere sono rappresentate da:

- conoscere con precisione quali regioni corticocerebrali sono responsabili di singole funzioni motorie, sensitive e cognitive
- individuare quali regioni possono vicariare quelle alterate
- sviluppare efficaci strategie mirate per il recupero e la riabilitazione delle funzioni perse.

Non solo di questi argomenti, ma di molti altri si parlerà in questo piccolo manuale sulle neuroscienze, che vuole essere più informativo che scientifico, più divulgativo che nozionistico. I singoli capitoli sono stati scritti e disegnati da giovani amanti delle neuroscienze, curiosi ed entusiasti, che non chiedono niente in cambio, già paghi della soddisfazione e del divertimento di averlo fatto. L'unica richiesta è quella di rendere onore agli Autori, menzionandoli quando si utilizza il loro materiale.

Prof. Paolo Battaglini

*Centro B.R.A.I.N. –Università di Trieste
Presidente del Comitato per la Promozione delle Neuroscienze*



Il Centro B.R.A.I.N.

Il B.R.A.I.N.

A Trieste, in queste attività sono coinvolti a tempo pieno molti ricercatori di alto livello sia all'Università che alla S.I.S.S.A. (la Scuola Internazionale Superiore di Studi Avanzati). All'Università, il Centro interdipartimentale per le Neuroscienze (B.R.A.I.N.: Basic Research And Integrative Neuroscience) è nato nel 1998 proprio per rendere sinergiche le attività svolte dai ricercatori in questo campo. Il centro è prevalentemente coinvolto nella ricerca di base e non è dotato delle strutture e dei mezzi per operare in campo clinico. Il perseguimento della

conoscenza, d'altronde, è il motore per ogni finalità applicativa. È un po' come quando qui da noi, in golfo, si vedono i ragazzini che escono in Optimist per fare scuola di vela. Spesso vengono rimorchiati da un gommone dove c'è l'istruttore. La cosa importante del "convoglio" sono loro e tutto viene fatto in loro funzione, perché saranno poi loro a cimentarsi nelle regate. Il nostro ruolo è simile a quello del gommone: portiamo la clinica, le applicazioni mediche, nella direzione e nel posto migliore perché queste possano dare i massimi risultati.

Studiare le Neuroscienze a Trieste

Il Centro BRAIN promuove la formazione di giovani neuroscienziati, grazie ad una offerta formativa tra le più complete d'Italia per quanto attiene alle Neuroscienze. In particolare il BRAIN organizza e gestisce una Scuola di **Dottorato di Ricerca** in Neuroscienze e Scienze Cognitive, e due **Master di I° livello** ("Le basi neurocognitive della riabilitazione motoria" e "Diagnosi e Terapia dei Disturbi Cognitivi nel Cerebroleso"). Fiore all'occhiello del BRAIN è la **Laurea Internazionale in Neuroscienze**, che nasce

con l'obiettivo di formare dei Biologi specializzati in Neuroscienze con un profilo di livello internazionale. Il corso, della durata di 2 anni è aperto ai possessori di una laurea triennale in Biologia o Biotecnologie, ed è del tutto innovativo in quanto unico esempio di Laurea Magistrale Internazionale in Neuroscienze in Italia con un ampio corpo di insegnanti stranieri e con tutti i corsi con l'inglese come lingua veicolare.

Il primo anno del **Corso di Laurea Magistrale Internazionale in Neuroscienze** varata nel 2008 dall'Università di Trieste grazie ad finanziamento della **Regione Friuli Venezia Giulia**, si è concluso con un corso speciale di due settimane sulle malattie neurologiche e psichiatriche. Gli studenti hanno potuto

ascoltare le ultimissime scoperte sui meccanismi biologici alla base di queste patologie da insegnanti della storica School of Pharmacy e del prestigioso King's College di Londra, della Johns Hopkins University di Baltimore dove ha sede l'ospedale "numero uno" negli USA e dell'Università di Lund in Svezia, dove si è

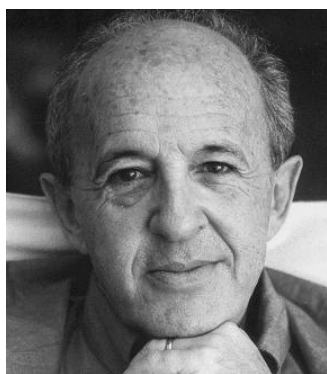
realizzato il primo centro in Europa che riunisce sotto un unico tetto assistenza ai malati e ricerca di base nelle neuroscienze. A chiudere il primo anno del corso, in gran finale il 16 di giugno, vi è stata la lezione magistrale di Anders Bjorklund, neuroscienziato svedese pioniere a livello

mondiale dei trapianti di cellule per la riparazione delle lesioni al cervello nel Parkinson, lezione che si è tenuta nella splendida cornice dell'aula magna della facoltà di Medicina e Chirurgia a Cattinara alla presenza anche di molti medici.



Il Prof. Karl Peter Giese, e la Dr.ssa Keiko Mizuno del King's College London con il responsabile scientifico del corso Dr. Tongiorgi e gli Studenti di Neuroscienze dell'anno accademico 2008-2009

Durante l'anno accademico gli studenti hanno potuto seguire corsi di base relativi alle Neuroscienze tenuti completamente in lingua inglese da docenti delle Facoltà di Scienze, Psicologia, Medicina e Farmacia dell'Università di Trieste che fanno parte del Centro BRAIN per le Neuroscienze, ma anche da docenti del settore



Il Prof. John Nicholls della SISSA, Trieste è tra gli insegnanti della Laurea Internazionale in Neuroscienze

collaborazione forte e ben collaudata da anni, che permette agli studenti di fare le proprie tesi

di Neurobiologia della **SISSA** tra cui il Prof. John Nicholls, insignito nel 2010 del prestigioso premio "**Education in Neuroscience**" per la didattica delle Neuroscienze da parte della Society for Neuroscience statunitense. Con la **SISSA** vi è ormai una

anche in questa istituzione internazionale con sede a Trieste.

Oltre ai corsi di base, il corso si caratterizza anche per la presenza di vari corsi speciali, tra cui oltre a quello già menzionato, anche il corso compatto, tenuto in gennaio da specialisti provenienti da ben 12 industrie italiane ed europee che producono farmaci o diagnostici per le malattie neuro-psichiatriche tra cui Glaxo-Smith Kline, Astra-Zeneca, Merck-Serono, Dia-Sorin, Euroimmun, DSM, Harlan-Nossan, Euroclone (con laboratori in Area) e la Sprin technologies (spin-off dell'Università di Trieste), nonché esperti di trasferimento tecnologico del CBM, il Cluster in BioMedicina che ha anche sponsorizzato una borsa di studio annuale per studenti stranieri che frequentano il corso. L'importanza di questo corso per le ricadute lavorative e l'orientamento professionale, è evidente in quanto dai contatti sviluppati durante questo corso circa uno su cinque degli studenti iscritti ha ottenuto la possibilità di svolgere uno stage in azienda.



Prof. Andrew Constanti School of Pharmacy, London
Prof. Margaret Fahnestock Mc Master University, Canada

“L'International Master's Degree in Neuroscience all'Università di Trieste è stata un'esperienza unica e preziosa che ha segnato per sempre il mio percorso di vita e formativo. E' una grande eccezione nell'Università Italiana e rappresenta un corso di laurea davvero all'avanguardia e invidiabile anche a livello europeo. Il corpo docente è grandioso e disponibile come non mai, ogni studente è visto nella sua unicità nelle sue necessità ed esigenze e voglia di conoscere. Interagire con professori e manager da tutto il mondo è stato stimolante e straordinariamente formativo. Tutto questo in un contesto ben connesso con tutte le realtà scientifiche presenti a Trieste Penso sia riduttivo definirlo un semplice corso di laurea, piuttosto rappresenta un'esperienza umana ed accademica capace di darti quella marcia in più, tanto preziosa nel mondo del lavoro” Stefano Lecardi (studente a.a. 2008-09)

Il Prof. Battaglini

Prof. Leanza (Presidente del Corso)



FESTA DI FINE ANNO ACCADEMICO 2009-10



Prof. Merab Kokaia, dell'Università di Lund (Svezia) con il Prof. Leanza, presidente del Corso – Aprile 2010



Prof. Fahnestock e prof Constanti con dott. Tongiorgi e dott.ssa Sciancalepore della commissione didattica (al centro) – Maggio 2010

docenti. Entrambi questi Master, partecipano al Network Europeo delle Scuole di Neuroscienze (NENS) del quale fanno parte in tutto 10 master in neuroscienze come anche quello dell'Università di Trieste anch'essi caratterizzati da insegnamento in inglese.

Inoltre, il corso ha stretto relazioni con altri due master in neuroscienze in Europa, delle Università di Helsinki (Finlandia) e Coimbra (Portogallo), per lo scambio di studenti e

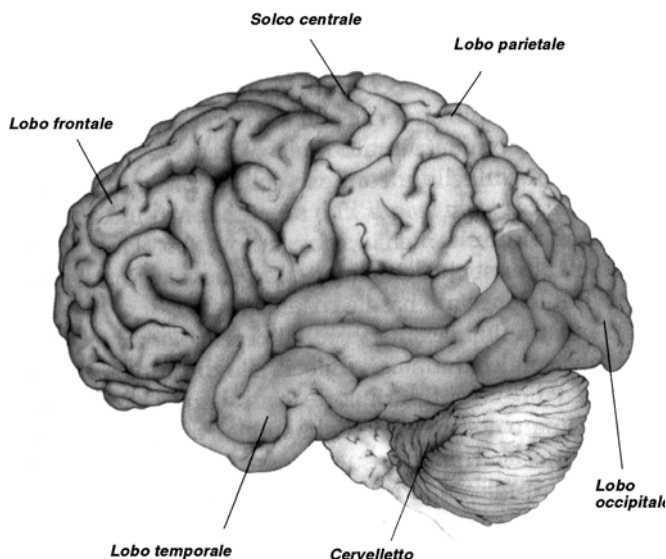
Dott. Enrico Tongiorgi
Centro B.R.A.I.N. – Università di Trieste
Responsabile Scientifico Laurea Magistrale Internazionale in Neuroscienze



Il sistema nervoso

Il sistema nervoso riveste un ruolo chiave nell'**amministrazione** del corpo di tutti gli animali. In ogni momento esso riceve ed elabora un'enorme quantità di segnali provenienti sia dall'ambiente esterno che dagli organi interni e, sulla base di tali informazioni, elabora strategie che consentono loro di sopravvivere e riprodursi. Questa incessante attività è particolarmente dispendiosa da un punto di vista energetico. Negli esseri umani il cervello adulto rappresenta solo il 2% del peso corporeo e tuttavia consuma oltre il 20% delle risorse energetiche dell'organismo. Quest'alto costo è compensato dalle straordinarie capacità cognitive dell'uomo che ne fanno uno degli esseri viventi più adattabili che esistano sul pianeta.

L'elemento costitutivo di base del sistema nervoso è sempre lo stesso: il neurone. Tuttavia, esattamente allo stesso modo in cui usando dei tasselli di ceramica si possono costruire mosaici diversi, il sistema nervoso dei vari animali si differenzia sia per la sua struttura anatomica che per i compiti che riesce a portare a termine. Le differenze più evidenti sono quelle esistenti tra i vertebrati, (pesci, anfibi, rettili, uccelli e mammiferi) e gli invertebrati (insetti, molluschi, vermi, e così via). Gli invertebrati hanno un sistema nervoso relativamente semplice che consente per lo più reazioni stereotipate a stimoli esterni (con la notevole eccezione dei molluschi che sono in grado di apprendere soluzioni a problemi relativamente complessi).

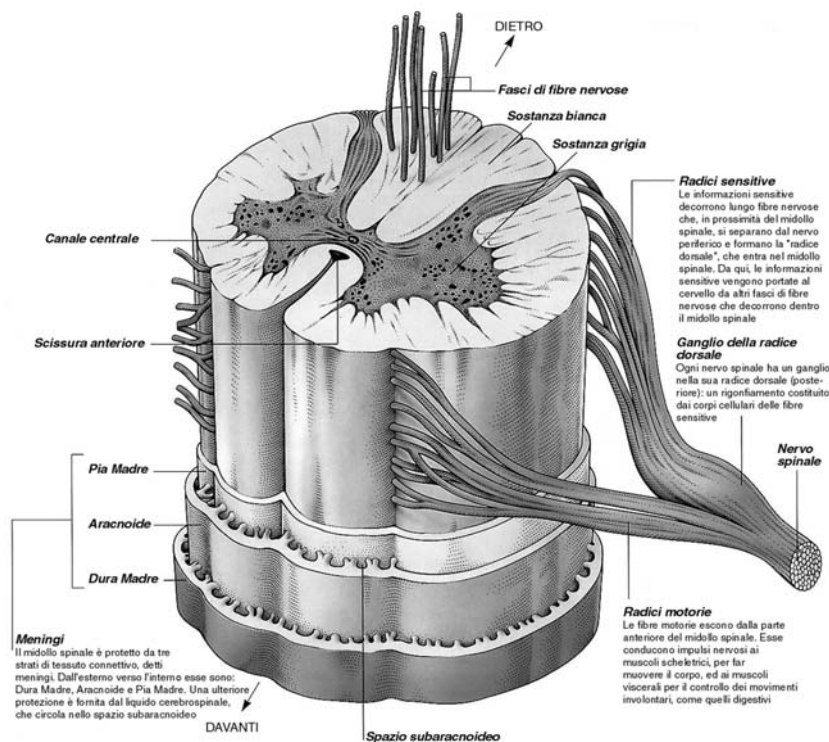


©CURIOSITA'

Il cervello, nell'uomo, pesa circa 1300 – 1400 grammi ed è fatto da circa 100 miliardi di neuroni. La superficie corticale è dotata di profondi solchi, che separano le circonvoluzioni, al fine di aumentarne la superficie. L'aspetto esteriore è diverso da individuo a individuo (come diversa è la faccia di ciascuno), ma molti dei solchi sono sempre presenti e consentono la suddivisione del cervello in lobi. I lobi prendono il nome dalle ossa della scatola cranica sotto cui si trovano: lobo frontale, anteriormente, parietale in alto ed al centro, occipitale dietro e temporale in basso

Ciò non significa che questi animali siano “inferiori”, anzi nella maggioranza dei casi rispondere velocemente senza pensare è un sistema molto efficace sia per sfuggire ai predatori che per catturare le prede. I vertebrati hanno invece evoluto un sistema nervoso molto più “malleabile” nei confronti delle informazioni apprese nel corso della loro vita. Quindi in questi animali accanto ai comportamenti istintivi, che non spariscono affatto, si affiancano comportamenti appresi dalla nascita all’età adulta. Dal momento che noi siamo dei vertebrati, abbiamo scelto di descrivere questo tipo di sistema nervoso soffermandoci, con un pizzico di partigianeria, su quello dei mammiferi.

motoria. L’insieme dei nervi sensoriali trasmette al sistema nervoso centrale sia le sensazioni che provengono dai visceri che quelle provenienti dagli organi sensoriali, come ad esempio gli occhi, gli orecchi, la pelle eccetera. Diversamente, gli ordini emanati dal sistema nervoso centrale vengono inviati tramite i nervi motori. La componente motoria viene ulteriormente distinta nel sistema nervoso somatico, che comprende i nervi che vanno ai muscoli, e nel sistema nervoso autonomo, formato dai nervi che vanno agli organi interni e che sono responsabili del controllo delle funzioni involontarie (il battito cardiaco, per esempio è involontario).



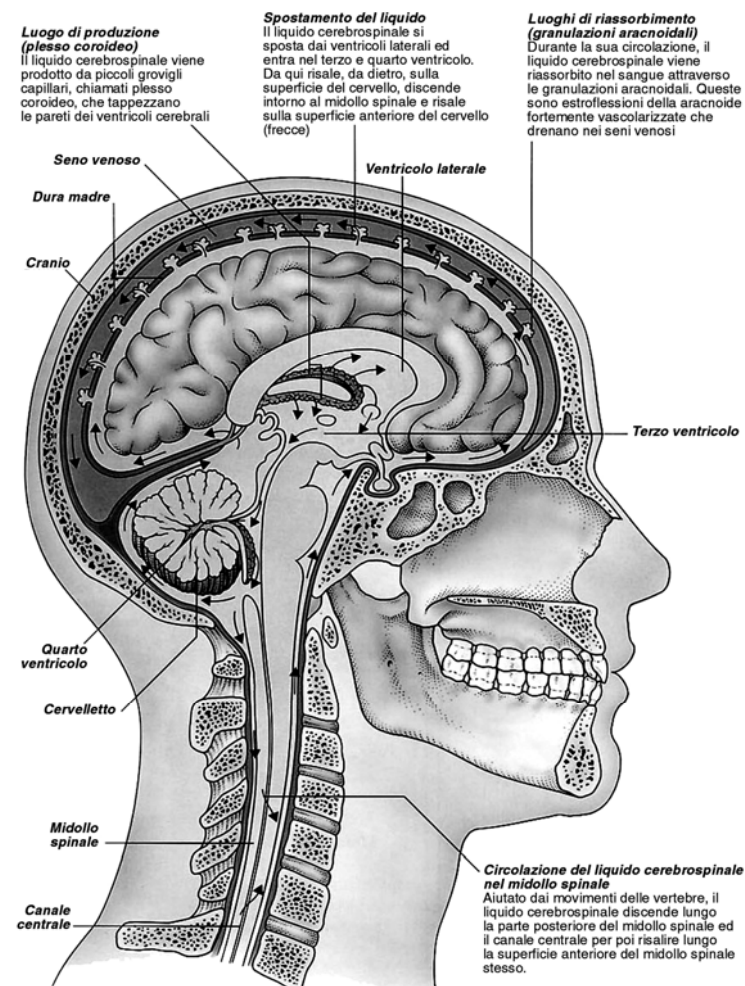
Il sistema nervoso di tutti i vertebrati, da quello dei pesci a quello dell’uomo, può essere suddiviso in due parti: il **sistema nervoso centrale** e il **sistema nervoso periferico**. Con una certa approssimazione si può dire che quest’ultimo rappresenta l’interfaccia del sistema nervoso centrale con il mondo esterno. Il **sistema nervoso periferico** include tutti i nervi e tutti i gangli, ovvero tutti quei raggruppamenti di neuroni che stanno sparsi nel corpo al di fuori della colonna vertebrale. Esso è formato da una componente sensoriale e da una componente

Il midollo spinale è interamente racchiuso in un canale che le vertebre formano una sull'altra: il canale vertebrale. Lateralmente e fra una vertebra e l'altra, il canale vertebrale è dotato di aperture che consentono il passaggio dei nervi spinali. Fra un corpo vertebrale e l'altro esiste un cuscinetto fibroso (il disco intervertebrale) con, al centro, un nucleo relativamente più molle che consente loro un certo grado di mobilità e funge da ammortizzatore.

A sua volta il sistema nervoso autonomo è formato da due sistemi, quello simpatico e quello parasimpatico, che hanno effetti opposti sugli organi interni. L’attivazione del sistema simpatico prepara all’azione: la frequenza cardiaca aumenta, i polmoni si dilatano per fornire più ossigeno, la digestione è inibita, viene stimolata la secrezione di adrenalina. Al contrario, l’attivazione del sistema parasimpatico consente le funzioni di mantenimento dell’organismo: la frequenza cardiaca si abbassa, la digestione viene attivata e il soggetto spesso cade in uno stato di torpore.

Il **sistema nervoso centrale** dei mammiferi è formato da tre regioni: il **midollo spinale**, il **cervello** ed il **cervelletto**. Il midollo spinale è contenuto interamente nella colonna vertebrale, mentre le altre strutture si trovano all'interno della scatola cranica. Non è affatto un caso che il

sistema nervoso centrale sia racchiuso da un involucro possente. Le sue parti sono infatti molto delicate e siccome, specie in età adulta, la capacità di rigenerazione del tessuto nervoso è molto limitata, la sua integrità deve essere preservata da possibili traumi.



Il liquido cerebrospinale fa da cuscinetto attutendo i colpi che accidentalmente vengono ricevuti sulla testa o sul tronco, distribuendone l'impatto su tutta la superficie del cervello.

Non è questa l'unica protezione: infatti, l'intero sistema nervoso centrale è "immerso" in un fluido incolore chiamato liquido cerebrospinale. Questo liquido fa da cuscinetto attutendo i colpi che accidentalmente l'animale riceve sulla testa o sul tronco, distribuendone l'impatto su tutta la superficie del cervello. Le varie regioni del sistema nervoso svolgono compiti diversi e, in un certo senso, complementari. Il midollo spinale è la principale via di comunicazione fra il cervello ed il sistema nervoso periferico. Al midollo afferiscono tutte le informazioni sensoriali provenienti dalla pelle, dai visceri, dai muscoli e dalle articolazioni del tronco e degli arti. Dal midollo, nascono le fibre motorie che giungono ai muscoli e che controllano i movimenti volontari.

Il **cervello** è formato da diverse parti: il bulbo, il ponte ed il mesencefalo, che presiedono al controllo delle funzioni vegetative (ad esempio modulano la frequenza del battito cardiaco e determinano quella respiratoria); il diencefalo, formato dall'ipotalamo, con il ruolo di mantenere costante "l'ambiente interno" del corpo (cioè di mantenere attorno a certi valori ottimali caratteristiche come la temperatura

corporea e la concentrazione di alcune sostanze sciolte nel sangue), e dal talamo, attraverso il quale passano tutte le informazioni dirette alla corteccia cerebrale.

Infine gli **emisferi cerebrali**. Sono due, sono approssimativamente uguali e, nell'uomo ricoprono quasi tutte le altre parti del cervello. La superficie degli emisferi è rivestita dalla corteccia cerebrale, che specialmente nell'uomo

Suddivisione della corteccia cerebrale secondo Brodmann

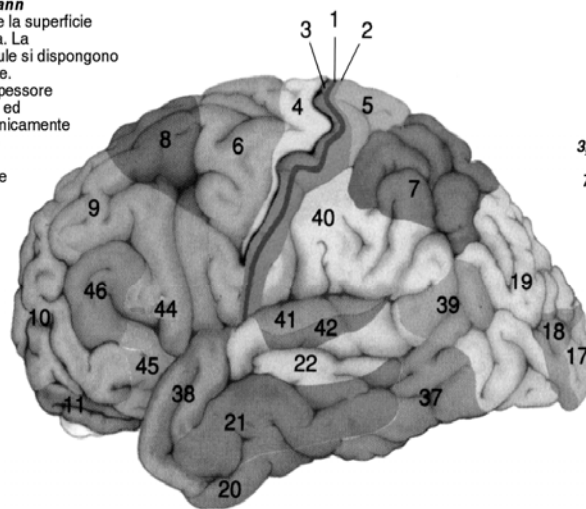
Agli inizi del 1900, il neurologo tedesco Brodmann suddivise la superficie degli emisferi cerebrali sulla base della loro diversa istologia. La corteccia cerebrale è relativamente omogenea e le sue cellule si dispongono a formare sei strati sempre uguali per tutta la sua estensione. Brodmann sapeva, dalla sperimentazione animale, che lo spessore di questi strati non era sempre lo stesso in tutta la corteccia ed utilizzò questo criterio per suddividerla in aree citoarchitettonicamente diverse. Cominciò ad affettare un cervello dall'alto e chiamò la prima area 1; non appena incontrò una differenza nello spessore relativo dei sei strati, chiamò questa nuova regione 2, e così via. Poi prese un altro cervello; questa volta iniziò dal lobo occipitale: are 17, 18, 19 e così via; poi "attaccò" il lobo frontale, e via così fino a definire più di 50 aree. Successivamente fu dimostrato che a questa suddivisione anatomica ne corrisponde una, altrettanto precisa, funzionale.

Principali aree del lobo frontale:

4: area motoria primaria
6: area motoria supplementare
8: area motoria per i movimenti oculari
44, 45: area motoria per il linguaggio (area di Broca)

Principali aree del lobo temporale:

21: area associativa visiva
22: area associativa uditiva
41: area uditiva primaria
42: area uditiva secondaria



Principali aree del lobo parietale:

3, 1, 2: area somatosensitiva primaria
5: area associativa somatosensitiva
7: area associativa visivo-polimodale
39, 40: aree associative polimodali, coinvolte nella comprensione del linguaggio (area di Wernike)

Principali aree del lobo occipitale:

17: area visiva primaria (area striata, per una stria di sostanza bianca che ne attraversa il quarto strato)
18, 19: aree visive associative

presenta un gran numero di fessure, dette solchi, e di convessità, detti giri. Ogni emisfero è ulteriormente suddiviso in quattro lobi principali, separati da fessure profonde: il lobo frontale, il lobo parietale, il lobo temporale e il lobo occipitale. A loro volta i lobi possono essere divisi in un gran numero di aree cerebrali ognuna delle quali è specializzata per una certa

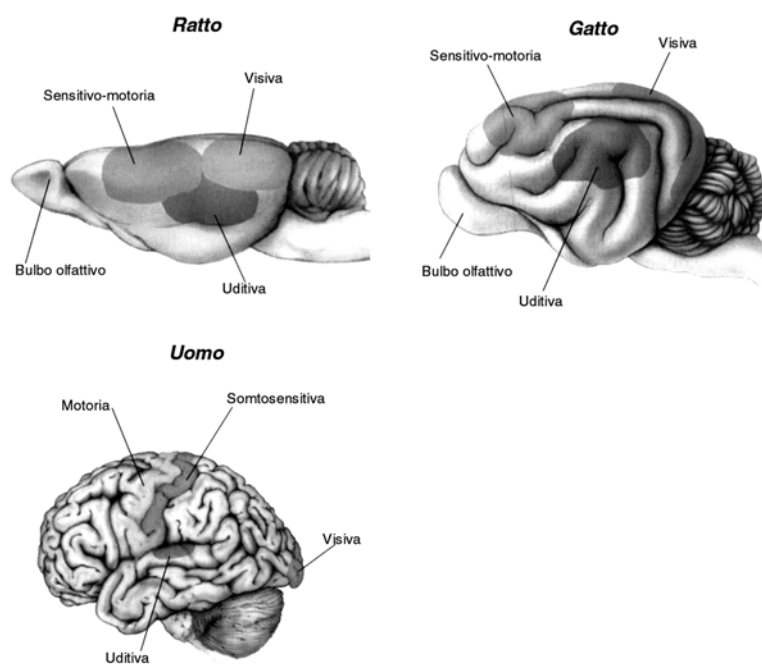
funzione. Le aree possono essere suddivise in sensoriali primarie (le prime a ricevere i messaggi dalle vie sensoriali ascendenti), sensoriali secondarie (compiono ulteriori analisi sui segnali in ingresso), motorie (generano e controllano i movimenti volontari) e polimodali (combinano segnali sensoriali provenienti da diversi sistemi e danno il via alla preparazione di un atto motorio o ad altre funzioni cognitive).

Principali differenze funzionali fra i due emisferi cerebrali

EMISFERO SINISTRO	EMISFERO DESTRO
• Comunicazione verbale • Elaborazione verbale e simbolica dell'emozione • Elaborazione analitica delle immagini • Esecuzione di sequenze motorie complesse • Percezione dei suoni ad alta frequenza • Elaborazione dell'informazione con alta frequenza temporale • Riconoscimento dei volti • Esecuzione di sequenze motorie apprese volontariamente • Elaborazione e memorizzazione a "modelli" ad esempio $A+B=C$	• Comunicazione non verbale (gesti ed espressioni) • Capacità visuo-spaziali: percezione della profondità, localizzazione spaziale, identificazione di figure geometriche complesse • Conoscenza spaziale del proprio corpo e del suo inserimento nell'ambiente • Percezione ed elaborazione globale delle immagini • Percezione della tonalità e modulazione della voce • Percezione dei suoni a bassa frequenza • Discriminazione dell'espressione del viso • Elaborazione dell'informazione con bassa frequenza temporale • Apprendimento associativo non cosciente

Nel corso dell'evoluzione dei mammiferi c'è stato un progressivo aumento del volume del cervello soprattutto in virtù della crescente estensione della corteccia cerebrale. Tuttavia non vi è stato un corrispondente aumento del volume della scatola cranica. Per “guadagnare” spazio, la corteccia si è ripiegata su se stessa, formando solchi e giri. L'aspetto che ne risulta dall'esterno è un po' come quello del guscio di una noce, anche se le irregolarità sono in proporzione più marcate. Questa progressione evolutiva la si può intuire osservando il cervello

di diverse specie di mammiferi attualmente esistenti. L'espansione della corteccia non è stata omogenea nel senso che ciò che si è ampliato sono le aree polimodali, quelle frapposte tra le aree sensoriali e le aree motorie, ovvero tra l'input e l'output. L'incredibile espansione di questi settori della corteccia sta ad indicare che gli animali più “evoluti” possono elaborare le informazioni più a lungo e più approfonditamente prima di produrre una risposta.

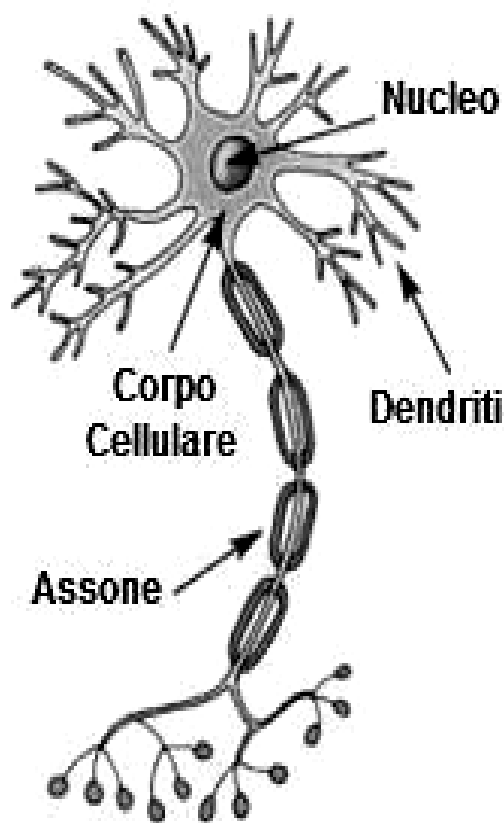


Nella figura è schematizzata l'estensione delle aree motorie e sensitive primarie in tre diversi cervelli animali (non riprodotti in scala). L'estensione relativa (rispetto all'intero cervello) non cambia molto, ma la grossa differenza fra il cervello dell'uomo e quello degli altri animali è l'enorme aumento in superficie delle aree associative e polimodali, soprattutto nel lobo frontale, ma anche nel temporale e nel parietale.

● I neuroni

Il cervello umano è composto da un'enorme numero di cellule, chiamate neuroni: ce ne sono circa 100 miliardi, un numero paragonabile a quello delle galassie esistenti nell'universo. A loro volta tali cellule sono connesse le une alle altre secondo schemi specifici e molto complessi. L'organizzazione del cervello è quindi estremamente complicata, ma le sue componenti

strutturali sono cellule, ovvero entità analoghe a quelle che si trovano in ogni altra parte del corpo. E tali cellule interagiscono esattamente come in tutti gli altri organi del corpo, ma nel cervello l'interazione produce qualcosa di straordinario: la visione, la memoria e tutte le altre funzioni mentali.



◎ CURIOSITA'

I neuroni sono le cellule più vecchie e più lunghe dell'organismo. I neuroni si mantengono per tutta la vita: mentre le altre cellule, anche da adulte, muoiono e vengono rimpiazzate, questo non si verifica per i neuroni. Da vecchi, però, abbiamo meno neuroni che da giovani ma quelli che sono rimasti sono comunque gli stessi di quando eravamo piccoli. Ciò nonostante, almeno in una regione del cervello (l'ippocampo), nuovi neuroni possono crescere nell'uomo adulto.

I neuroni possono essere anche molto grandi. In alcuni casi, come per i neuroni corticospinali (che si portano dalla corteccia motoria al midollo spinale), i motoneuroni o i neuroni afferenti primari (come quelli che portano informazioni dalla pelle al midollo spinale ed al tronco dell'encefalo), si possono raggiungere lunghezze di diverse decine di centimetri, fino al metro e più!

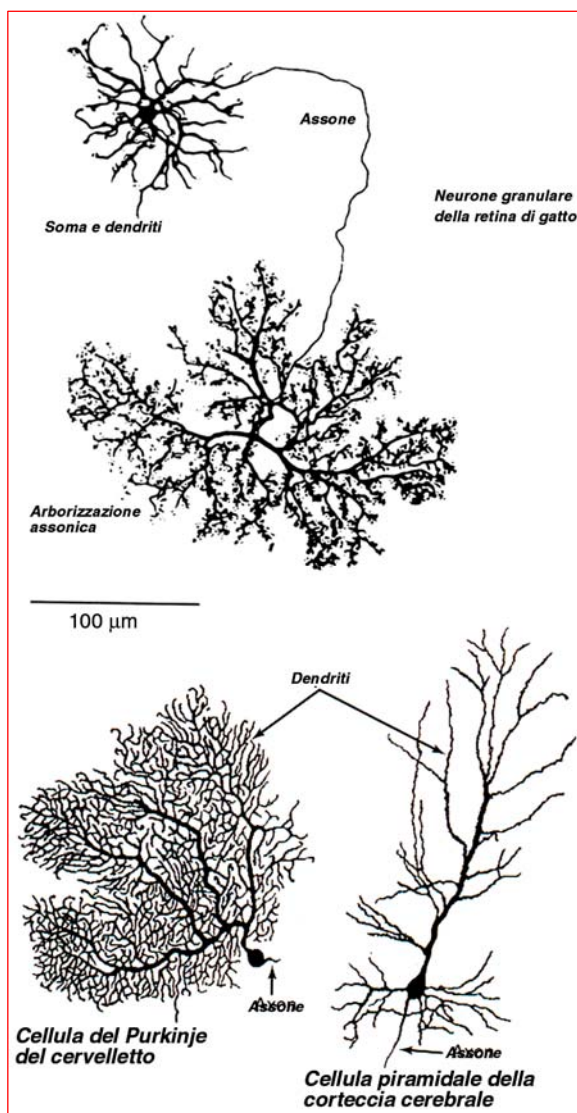
Quello dell'interazione è un punto fondamentale. Infatti, singolarmente, i neuroni non sono in grado di espletare alcuna funzione cognitiva, nemmeno la più elementare. Non esistono neuroni in grado di vedere, di ricordare o di pensare. Perciò non sono i singoli componenti a fare del cervello l'eccezionale organo che è. Ma allora? L'ipotesi più accreditata

è che le operazioni cognitive più elementari, da cui poi discendono quelle più complesse, siano il frutto delle interazioni dinamiche di insiemi neuronali o reti. A supporto di questa teoria, è stato dimostrato che le proprietà dell'insieme sono molto di più della semplice somma delle proprietà delle singole cellule.

Le forme dei neuroni

Le cellule nervose sono elementi altamente specializzati nel captare e inviare messaggi. La loro forma testimonia la vocazione di queste cellule alla comunicazione: dal corpo cellulare di

ogni neurone si diparte un grandissimo numero di diramazioni lunghe e ramificate le quali gli consentono di entrare in contatto con molti altri neuroni.



I neuroni (le cellule nervose) hanno diverse forme e dimensioni. I neuroni più piccoli hanno un diametro di solo 4 micron, mentre quelli più grandi possono arrivare a 100 micron (un micron corrisponde a un millesimo di millimetro).

In media, ciascun neurone comunica direttamente con circa 1000 altri neuroni, quindi moltiplicando per il numero di cellule nervose, si può stimare che nel cervello vi siano circa 100.000 miliardi di contatti. Bastano queste cifre astronomiche per spiegare le funzioni cerebrali? No! Se i contatti fossero stabiliti casualmente di certo non saremmo in grado di leggere questo libretto e di fare molte altre cose. Il "piano di cablaggio" dei neuroni ha una precisa organizzazione che si stabilisce nel corso dello sviluppo, ma che può essere modificata anche nel corso dell'età adulta. Le ramificazioni dei neuroni si distinguono in 2 categorie: dendriti e assoni. I dendriti, che possono essere numerosissimi, sono le porte d'ingresso dei segnali nervosi, mentre l'assone (ogni neurone ne possiede uno solo) è il canale d'uscita. I messaggi viaggiano sempre in un'unica direzione: vengono captati dai dendriti, si

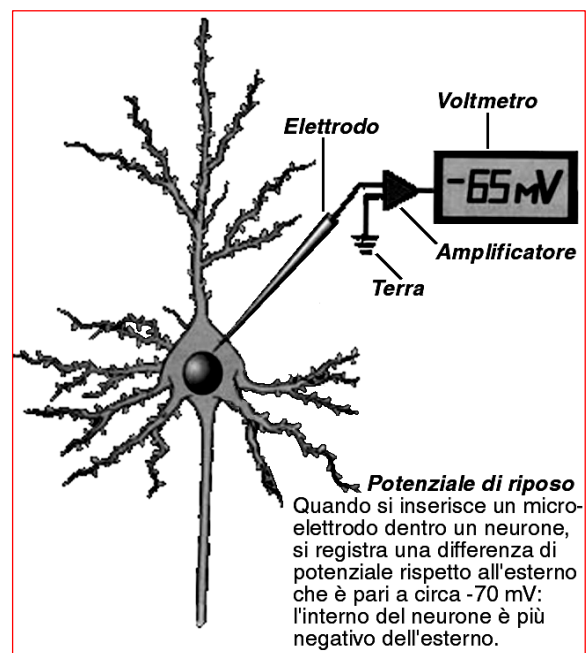
propagano sino al corpo cellulare e vengono convogliati nell'assone. Una volta raggiunta la fine dell'assone i segnali nervosi passano da una cellula all'altra a livello di una struttura estremamente specializzata chiamata sinapsi, della quale parleremo in un altro capitolo.

La morfologia dei neuroni del cervello di un mammifero è molto eterogenea: si possono annoverare circa 1000 tipi di neuroni diversi. Il criterio adottato per distinguerli è la struttura e la quantità delle loro ramificazioni. I neuroni unipolari (A), che rappresentano la forma più primitiva di cellula nervosa, sono tipici del sistema nervoso degli invertebrati. Hanno un solo prolungamento che ha sia la funzione di ricevere che di trasmettere segnali. I neuroni bipolari (B e C) hanno due prolungamenti: uno è il dendrite, l'altro è un assone. Nei mammiferi adulti questo tipo di cellule sono presenti

nell'epitelio olfattivo, nella retina e nel midollo spinale. I neuroni multipolari (D) sono quelli più comuni nel sistema nervoso dei mammiferi. Essi hanno molti dendriti ed un solo assone, il quale può dar origine a numerosi rami collaterali. La configurazione dei rami dendritici può essere molto varia. (1) Nei motoneuroni del midollo spinale, le cellule che innervano i muscoli scheletrici, i dendriti originano da tutta la superficie del corpo e sono relativamente pochi. (2) Nelle cellule piramidali i dendriti nascono dagli apici del corpo cellulare. (3) Infine in un tipo di neurone che si trova nel cervelletto, chiamato cellula di Purkinje, i dendriti si dispongono in un unico verso, ricordando i rami di un albero. L'enorme numero di dendriti suggerisce che le cellule di Purkinje ricevano una grande quantità di informazioni.

Il potenziale di riposo

Come comunicano i neuroni? Tramite segnali che, indipendentemente dal loro contenuto, sono tutti della stessa natura, ovvero sono segnali elettrici. Siamo quindi delle centrali elettriche? In qualche modo è proprio così. Tutte le cellule del nostro organismo sono immerse in un liquido formato da acqua e sali, dal quale sono isolate grazie alla membrana cellulare che le circonda. Sia nel liquido esterno che in quello presente all'interno del neurone vi sono diversi tipi di molecole elettricamente cariche: gli ioni. Alcuni ioni hanno una carica positiva mentre altri hanno una carica negativa. Gli ioni più rappresentati sono gli ioni sodio (Na^+), potassio (K^+), calcio (Ca^{++}) e cloro (Cl^-) e, solo sul versante citoplasmatico, vi sono alcune proteine che hanno carica negativa.



Quando un neurone non sta producendo segnali, si dice che è "a riposo". Quando un neurone è a riposo, il suo interno è negativo rispetto all'esterno. Anche se le diverse concentrazioni ioniche ai due lati della membrana cercano di bilanciarsi, ciò non avviene, in quanto la membrana cellulare consente il passaggio di solo alcuni ioni, attraverso canali specializzati. Oltre che per i canali selettivi, la membrana cellulare a riposo è caratterizzata da una differenza di potenziale perché dotata di pompe Na^+ / K^+ che consumano energia per spostare 3 ioni Na^+ fuori dal neurone ogni 2 ioni K^+ che vengono portati all'interno.

In condizioni di riposo, ovvero quando la cellula non invia alcun messaggio ad altri neuroni, vi è uno squilibrio nella distribuzione delle cariche elettriche fra i versanti esterno ed interno della membrana, tale che l'interno del neurone è elettricamente negativo rispetto all'esterno (il K^+ è più concentrato all'interno, mentre il Na^+ e il Ca^{++} sono più concentrati all'esterno). Questa differenza fissa, detta *potenziale di riposo*, si aggira, per quasi tutti i neuroni, attorno ai -70 millivolt. La diversa distribuzione ionica viene creata e mantenuta nel tempo dall'azione di particolari proteine della membrana cellulare chiamate

“pompe ioniche” presenti nella membrana. Queste pompe spingono gli ioni nella direzione opposta a quella naturale. La più diffusa nel sistema nervoso è la pompa sodio-potassio. Essa spinge 3 molecole di sodio all'esterno della cellula e 2 molecole di potassio all'interno. In tal modo il versante citoplasmatico della cellula diviene più negativo del versante esterno. Per far ciò, le cellule devono spendere dell'energia. Si è calcolato che le pompe ioniche potrebbero essere responsabili di circa il 70% del fabbisogno energetico del cervello.

Il potenziale d'azione

L'arrivo di un messaggio provoca un flusso di ioni che modifica la differenza di potenziale tra i due versanti della membrana cellulare. Se tale differenza aumenta, ovvero se il potenziale diviene più negativo, si dice che la membrana si *iperpolarizza*. Viceversa se la differenza di potenziale tra il versante interno ed esterno della membrana diminuisce, si dice che la membrana si *depolarizza*. Le correnti iperpolarizzanti o depolarizzanti che vengono generate nei dendriti si propagano, attraverso il corpo cellulare, sino a raggiungere la porzione iniziale dell'assone. Qui i segnali ricevuti dai vari dendriti del neurone vengono sommati algebricamente e, se il computo finale è quello di una corrente che depolarizza la membrana cellulare dell'assone tanto da raggiungere il cosiddetto **valore di soglia** (che in molti neuroni si aggira attorno ai -55 millivolt), si innesca un impulso nervoso o potenziale d'azione. Al contrario se tale valore critico non viene raggiunto il potenziale non parte.

La genesi del potenziale è dovuta allo scambio di ioni attraverso due tipi di canali ionici molto particolari: i canali voltaggio-dipendenti per il sodio (Na^+) e per il potassio

(K^+). Quando il versante interno della membrana diviene meno negativo, ovvero si depolarizza, questi canali si aprono lasciando passare i relativi ioni. I canali del Na^+ si aprono per primi permettendo l'ingresso dei relativi ioni. Poiché, grazie all'azione delle pompe ioniche, gli ioni Na^+ sono più concentrati all'esterno della cellula e inoltre il versante interno della cellula è negativo, la spinta ad entrare è enorme ed in breve il flusso ionico diviene così cospicuo da far diventare il versante interno della membrana ove si sono aperti i canali più positivo di quello esterno. Dopo un po' questo processo si arresta in quanto i canali del Na^+ si inattivano impedendo che la depolarizzazione continui ulteriormente. Quasi contemporaneamente si aprono i canali del K^+ e i corrispondenti ioni fluiscono copiosamente verso l'esterno della cellula (sia in virtù del fatto che sono più concentrati al suo interno che in virtù del fatto che in questo momento il versante cellulare della membrana è positivo). Gli ioni K^+ continuano ad entrare sino a quando il potenziale di membrana torna al valore di riposo. L'intero processo dura uno o due millisecondi in tutto.

Per più di 100 anni si è detto che, una volta raggiunta l'età adulta, la vita del cervello è tutta in caduta. Non si fanno nuovi neuroni dopo la nascita, è stato detto, e li perdiamo soltanto, probabilmente ad una velocità di un milione al giorno.

Così quando nel 1998 Henriette van Praad, al Salk Institute (USA) ha visto i risultati dei suoi esperimenti è corsa fuori dal laboratorio a comprarsi un paio di scarpe da ginnastica sperando che quella vecchia convinzione fosse sbagliata. La ragione del suo ottimismo era l'aver appena scoperto che i ratti adulti che si allenano correndo su un tappeto ruotante producevano nuovi neuroni ad una velocità incredibilmente superiore che nei ratti sedentari. Lavorando nello stesso laboratorio dove appena un anno prima Fred Gage aveva dimostrato per la prima volta che l'uomo adulto può produrre nuovi neuroni, Henriette ha sperato di poter aumentare i propri, magari potenziando anche le proprie capacità intellettive, correndo.

Molti scienziati oggi pensano che potrebbe avere ragione, specialmente alla luce di nuove ricerche che hanno dimostrato che i neuroni appena nati nel cervello dei ratti adulti sono fondamentali per aumentare la memoria. La scoperta fa seguito a quelle succedutesi negli ultimi 15-20 anni che hanno rivelato come il cervello sia, a livello cellulare, molto malleabile e modifichi costantemente le proprie connessioni interne. Si è visto che l'apprendere nuove abilità si associa allo sviluppo di nuovi contatti (sinapsi) fra i neuroni, potenziando così la capacità di comunicazione fra le cellule: il cervello si costruisce sulla base dell'esperienza. Mentre l'abilità di rimodellare le proprie connessioni interne è ormai un principio certo alla base della memoria e dell'apprendimento, le nuove scoperte degli ultimi 3-5 anni indicano che il cervello ha una seconda possibilità per migliorare le proprie prestazioni: formare nuovi neuroni ed aumentare, così, enormemente le proprie capacità di elaborazione. Fino ad oggi sono due le zone del cervello dove è stata dimostrata un aumento significativo del numero di neuroni: il bulbo olfattivo e l'ippocampo. Quest'ultimo gioca un ruolo estremamente importante nella regolazione non solo della memoria e dell'apprendimento, ma anche delle emozioni.

La scienza, però, ha il palato difficile e sono ancora necessarie delle prove inequivocabili che l'esercizio fisico o qualsiasi altra cosa, come nuove esperienze, possa effettivamente far moltiplicare i neuroni nel cervello adulto ed aumentarne la memoria. E bisogna ancora dimostrare che anche altre regioni, al di fuori del bulbo olfattivo e dell'ippocampo, abbiano questa capacità. Quest'ultimo punto è, probabilmente solo questione di tempo: la sperimentazione animale e l'adozione di sofisticate tecniche di indagine (grazie alla quantità di denaro che i risvolti economici di queste ricerche riescono a mobilitare) stanno portando a ritenere che si possa avere neurogenesi anche nella corteccia cerebrale e, forse, in altre regioni sottocorticali.

Gli psichiatri sanno da tempo che l'esercizio fisico può aiutare le persone ad uscire da uno stato di depressione ed ora i neuroscienziati stanno scoprendo la base strutturale di tale fenomeno. Ci sono anche prove preliminari che alcuni farmaci antidepressivi, come il Prozac, possano in parte esercitare la loro azione promuovendo la formazione di un maggior numero di neuroni. Queste informazioni propongono un concetto completamente nuovo sulla depressione: che gran parte di essa sia dovuta a processi che deprimono la neurogenesi, mentre la guarigione potrebbe essere dovuta a fattori che la potenziano. Il fatto che l'arricchimento delle esperienze ambientali possa drasticamente modificare l'entità della popolazione neuronale ed il suo modo di funzionare può anche spiegare perché, dopo la menopausa, le donne in terapia con estrogeni sembrano mantenere meglio la loro acutezza mentale e perché le persone che fanno cruciverba, leggono molto o sono coinvolte in altre forme regolari di ginnastica mentale abbiano gli stessi benefici. D'altra parte si potrebbe anche capire perché un ambiente monotono e poco stimolante incupisca e renda meno reattive le persone e perché l'Alzheimer sia più frequente nelle persone col più basso livello di scolarizzazione. Queste nuove ricerche potrebbero anche spiegare perché una buona notte di sonno sia così importante per l'apprendimento: si dà più tempo ai nuovi neuroni di stabilire nuove connessioni nelle regioni del cervello dove la memoria viene depositata.

Queste sono solo alcune delle fantastiche possibilità che derivano dalla recente scoperta che le persone producono nuovi neuroni per tutta la vita, forse migliaia al giorno, e che ciò dipende dalla loro attività fisica e mentale. I ricercatori stanno lavorando affinché queste scoperte portino a metodi semplici per potenziare la capacità del cervello a produrre nuovi neuroni per migliorare l'apprendimento e la memoria, riparare i danni dovuti a infarti o traumi, prevenire o curare la malattia di Alzheimer e il morbo di Parkinson ed altre patologie neurodegenerative.



La chimica del cervello

Presto o tardi il potenziale d'azione, che abbiamo visto nel precedente capitolo, si propaga fino alla terminazione dell'assone. È qui che avviene il “passaggio del testimone” fra due neuroni o fra un neurone e una fibra muscolare. Come già detto, il punto di contatto tra due neuroni è chiamato sinapsi. Esistono due tipi di sinapsi: chimiche ed elettriche. Le prime sono di gran lunga le più numerose nel sistema nervoso dei mammiferi.

Le sinapsi elettriche mettono in comunicazione diretta l'interno della cellula presinaptica con quello della cellula postsinaptica. Le cellule, in questo caso, sono unite da canali ionici a bassissima resistenza, i quali permettono il passaggio delle correnti di ioni indotte dal potenziale d'azione. La trasmissione nervosa attraverso le sinapsi elettriche è rapidissima, quasi immediata. La loro funzione include il coordinamento dei potenziali d'azione cardiaci, la sincronizzazione dell'attività elettrica neuronale, lo scambio di metaboliti e il passaggio di molecole segnale da una cellula all'altra.

Nelle sinapsi chimiche le due cellule non sono in contatto tra loro, ma sono separate da una minuscolo spazio ($0,03\ \mu\text{m}$), chiamato fessura sinaptica. La presenza di quest'interruzione rende impossibile il passaggio diretto delle correnti ioniche, quindi per poter proseguire il suo viaggio, l'impulso deve “cambiare identità”. Così il segnale elettrico viene convertito in un segnale chimico e

attraversa in questa forma lo spazio sinaptico, per poi essere nuovamente convertito in un impulso elettrico.

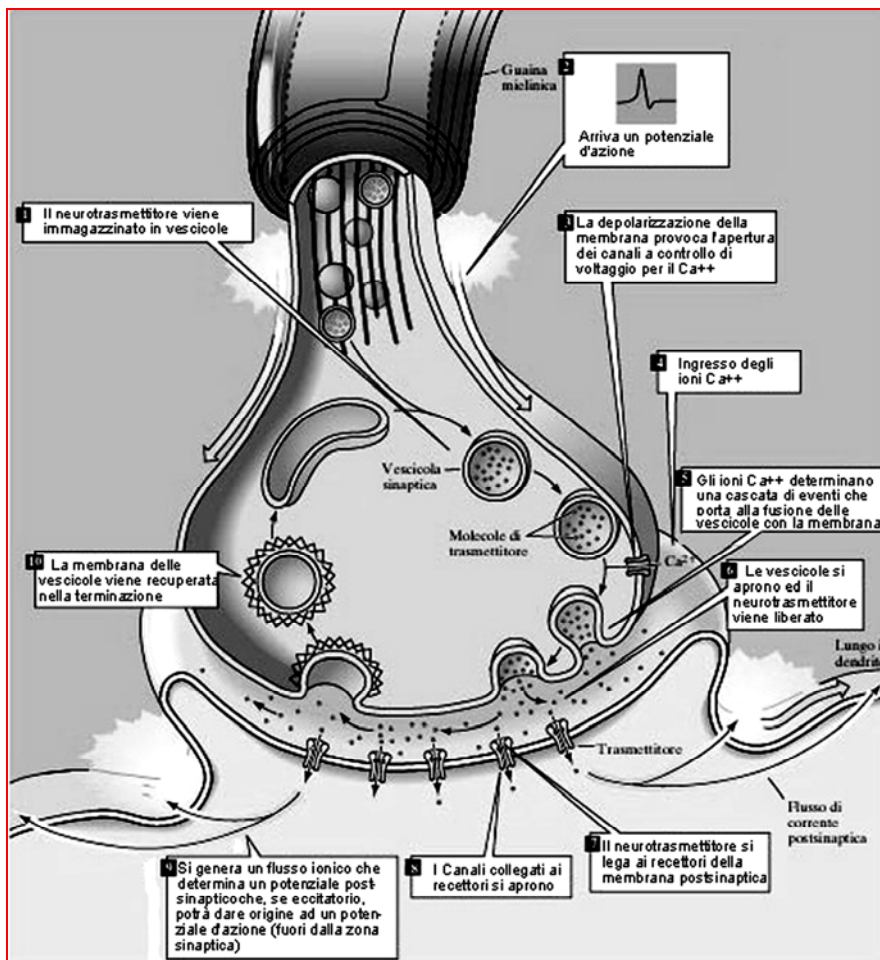
La comprensione di come avvengano questi meccanismi è di importanza cruciale. La sinapsi, infatti, è l'unico posto del sistema nervoso a contatto, con il liquido extracellulare. È quindi possibile modificarne la composizione somministrando sostanze dall'esterno, influenzando in modo cruciale la capacità di comunicazione fra i neuroni, sia aumentandola che diminuendola.

La trasmissione sinaptica avviene in fasi successive, che si susseguono rapidamente. Il punto fondamentale di questo processo è nella liberazione di molecole chiamate **neurotrasmettitori**. Nelle terminazioni presinaptiche, i neurotrasmettitori sono concentrati in particolari organelli, chiamati vescicole sinaptiche. Una sottopopolazione di queste vescicole si trova già legata a siti specializzati della membrana cellulare con la quale sono destinate a fondersi. A riposo la probabilità che il processo di fusione avvenga è molto bassa. L'arrivo del potenziale d'azione provoca però l'apertura di canali voltaggio-dipendenti permeabili allo ione Ca^{2+} . Il flusso di Ca^{2+} attraverso la membrana causa un notevolissimo aumento della concentrazione di questo ione in vicinanza delle vescicole legate alla membrana. Il Ca^{2+} , legandosi a proteine specifiche, induce un processo di fusione tra la membrana delle vescicole e quella della

terminazione cellulare presinaptica. Le vescicole riversano quindi il loro contenuto nella fessura sinaptica, dove entrano rapidamente in contatto con alcune proteine, presenti nello spessore della membrana della cellula postsinaptica, chiamate *recettori*. Il legame dei neurotrasmettitori ai recettori specifici induce cambiamenti nella conformazione degli stessi recettori, modificandone perciò la funzionalità.

L'interazione tra recettore e neurotrasmettitore è altamente specifica, dunque solo molecole con una forma adeguata possono legarsi al recettore e attivarlo (tale meccanismo è

noto con il nome di “chiave-serratura”). L'attivazione del recettore può provocare una depolarizzazione del potenziale di membrana, aumentando la probabilità che la cellula postsinaptica generi a sua volta un potenziale d'azione, oppure può provocare una iperpolarizzazione, diminuendo la probabilità che venga generato un altro potenziale d'azione. Nel primo caso la sinapsi viene definita **eccitatoria**, nel secondo **inibitoria**. Un certo neurone può eccitare o inibire un'altra cellula, ma non fare entrambe le cose. Esistono perciò neuroni eccitatori e neuroni inibitori.



Il segnale elettrico viene trasmesso da un neurone all'altro attraverso la sinapsi. Perché ciò si verifichi, si attua prima una conversione da energia elettrica a chimica nel neurone presinaptico e da chimica a elettrica in quello postsinaptico. La chiave di questo meccanismo è la liberazione, da parte del neurone presinaptico, di un **neurotrasmettitore**, che può eccitare o inibire la capacità del neurone postsinaptico di produrre potenziali d'azione. Lo spazio sinaptico è esterno ai neuroni ed è quindi raggiungibile da sostanze esogene

I neurotrasmettitori

Sono stati isolati un grandissimo numero di neurotrasmettitori nel sistema nervoso e probabilmente il loro reale numero è sottostimato. A fronte di questa grande variabilità del tipo di molecole utilizzate, gli effetti che esse producono legandosi agli appositi recettori delle membrane postsinaptiche possono essere raggruppati in tre gruppi: 1) eccitatorio, 2) inibitorio e 3) modulatorio. Come può un neurotrasmettitore avere una funzione modulatoria? E cosa modula? Fino ad ora abbiamo descritto un unico tipo di sinapsi: quella tra il terminale assonico e i dendriti. Tuttavia ne esistono anche di tipi diversi. Gli assoni possono formare delle sinapsi sul corpo cellulare del neurone post-sinaptico o addirittura sulla zona terminale dell'assone post-sinaptico. Queste sinapsi, chiamate asso-asoniche, influenzano il rilascio delle vescicole nella cellula postsinaptica. In altre parole il rilascio del neurotrasmettitore induce, nella cellula "bersaglio", un aumento o una diminuzione della concentrazione dello ione calcio, che si troverà quindi in concentrazioni diverse all'arrivo di un potenziale d'azione e provocando allora la fusione di un maggiore o minore numero di vescicole. L'effetto finale di quest'azione è che la cellula "bersaglio" potrà influenzare diversamente i neuroni con cui essa

è connessa, a parità di potenziali d'azione che la percorrono.

I neurotrasmettitori sono raggruppati in diverse famiglie a seconda della loro composizione chimica.

- Gli aminoacidi semplici. Quelli di gran lunga più diffusi sono il glutammato e la glicina, che sono neurotrasmettitori eccitatori e l'acido-Gamma-aminobutirrico, che è un neurotrasmettitore inibitorio.
- L'acetilcolina e le catecolamine (DOPA, Noradrenalina, Adrenalina), che hanno a volte un ruolo di modulatori della trasmissione sinaptica.
- I neuropeptidi, che sono molti, si trovano in tutte le regioni del sistema nervoso e spesso vengono rilasciati assieme agli altri neurotrasmettitori. In molti casi hanno un ruolo di modulazione.

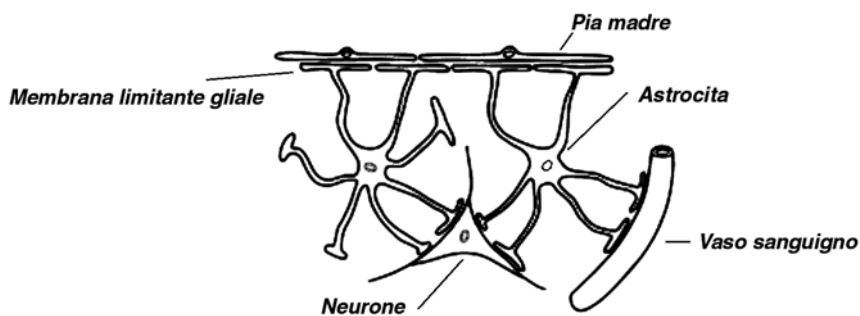
L'effetto di molte droghe e farmaci sul sistema nervoso è dovuto al fatto che essi, avendo delle forme analoghe a certi neurotrasmettitori, ingannano i neuroni simulandone l'azione.

● La glia

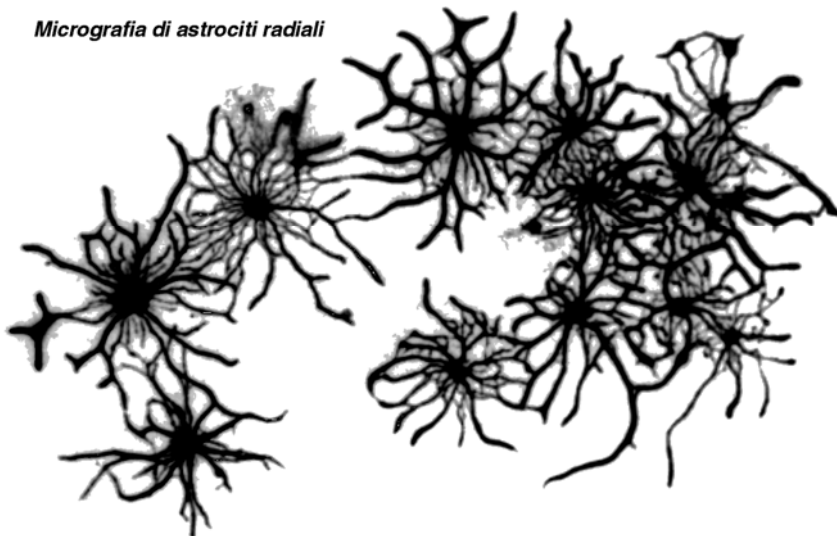
Quando si parla di cervello, si comincia subito a pensare ai neuroni ed alle loro reti di comunicazione. È vero, il cervello ed il sistema nervoso funzionano perché i neuroni parlano tra loro, si toccano si scambiano informazioni svolgendo il ruolo di registi nella commedia della vita. Ma che cosa ne sarebbe se venisse a mancare la GLIA?

Mentre la microglia occupa un posto a se, nel gruppo della macroglia sono inclusi gli Astrociti,

le cellule di Schwann e gli Oligodendrociti. E chi è la GLIA? Chi è la GLIA??!!, direbbe qualcuno. La glia è l'amica dei neuroni o meglio, una serie di amiche che supportano, consigliano, nutrono, lavano e stirano, e qualche volta puliscono casa. Ma cominciamo dall'inizio. Le cellule gliali sono delle cellule non neuronali classicamente suddivise in due gruppi principali, microglia e macroglia.



Micrografia di astrociti radiali



La glia differisce dai neuroni per diversi aspetti:

- I neuroni hanno due tipi di processi: la glia ne ha uno solo
- I neuroni possono generare potenziali d'azione: le cellule gliali no, ma hanno un potenziale di riposo
- I neuroni hanno sinapsi che usano neurotrasmettitori: la glia ha sinapsi chimiche
- I neuroni non continuano a dividersi (non quelli "maturi, almeno): le cellule gliali sì
- Ci sono molte più cellule gliali che neuroni (almeno 10 – 50 volte di più)

Forse poche persone conoscono gli oligodendrociti e le cellule di Schwann ma sicuramente tutti avranno sentito nominare la sclerosi multipla. Questa è una malattia del sistema nervoso in cui si ha la perdita della mielina e la conseguente incapacità, da parte dei neuroni, di condurre efficacemente il segnale elettrico. La mielina è prodotta proprio da queste cellule, ma a cosa serve e cos'è la mielina? Ormai siamo abituati ad immaginare l'assone come un cavo elettrico, ma come potrebbe funzionare un conduttore senza la sua guaina di gomma? Disperderebbe tanta di quella corrente che probabilmente non saremmo capaci di registrare alcun segnale alla sua estremità. Perciò, ritornando al neurone, la sinapsi non sarebbe capace di rilasciare il neurotrasmettitore: la mielina rappresenta proprio la guaina di gomma dell'assone. Nel sistema nervoso centrale ogni oligodendrocita abbraccia più neuroni e vi si avvolgono schiacciandovisi sopra e avvolgendolo con più giri. Nel sistema nervoso periferico la stessa funzione è svolta dalle cellule di Schwann che da brave "monogame", abbracciano un solo assone e lo avvolgono. È stato calcolato che mentre le fibre mielinizzate conducono il segnale alla velocità di circa 100 metri/secondo, quelle senza la mielina conducono ad una velocità di circa 1 metro/secondo e se pensate che alcuni nervi sono lunghi anche più di un metro... provate ad immaginarne l'effetto di fronte ad un cane inferocito.

Le cellule microgliali sono delle piccole cellule gliali che svolgono un po' la stessa funzione dei macrofagi, cellule del sistema immunitario. Generalmente sono quiescenti e pochine ma in seguito ad un danno cerebrale (tumore, Alzheimer, sclerosi multipla) scattano dei meccanismi molto simili a quelli infiammatori che fanno sì che la microglia si incammini verso il sito danneggiato, rilasci delle sostanze "medicamentose" e spazzi via, fagocitandoli, i frammenti di cellule morte dal campo di battaglia.

Le altre cellule non neuronali che mancano al nostro appello sono gli astrociti, delle cellule

stellate (da qui la parola astrocita) che collaborano con i neuroni. Uno dei loro compiti più noti è quello di interporre tra il sistema nervoso centrale (cervello e midollo spinale) e il sangue trasportato nei vasi formando una sorta di filtro, la **barriera ematoencefalica (BEE)**.

Gli astrociti inviano delle propaggini che provvedono a tappare i "buchi" dei capillari e a filtrare il sangue impedendo a molecole troppo grandi, cellule, farmaci, molecole poco liposolubili (ricordiamoci che le membrane delle cellule sono fatte soprattutto di grassi) di entrare nel cervello.

Tuttavia la BEE può rompersi in condizioni particolari, come quelle infiammatorie, e così permette il passaggio di molte sostanze, utili e non. Ma se una sostanza potenzialmente tossica entra nel nostro organismo, come fa il cervello a decidere di farla fuori? Ci sono alcune zone che non sono protette dalla BEE, tra queste c'è il centro del vomito: se una sostanza tossica entra in circolo stimolerà il centro del vomito che stimolando il vomito permetterà l'eliminazione della sostanza dannosa. Altri compiti degli astrociti sono di fornire nutrimento e sostegno meccanico ai neuroni, di collaborare con la microglia nella pulizia e nel rilascio di sostanze infiammatorie (citochine) e fattori di crescita. Inoltre, essi sono molto importanti nella regolazione della trasmissione sinaptica: recentemente è stato scoperto che possiedono dei recettori per i neurotrasmettitori, proprio come i neuroni, che permettono loro di assorbire il neurotrasmettitore in eccesso regolando la comunicazione tra neuroni. Non solo, il neurotrasmettitore rilasciato dai neuroni (l'effetto del glutammato è quello più studiato) fa in modo che gli astrociti possano rilasciare calcio nell'ambiente circostante, in modo che questo stimoli altri astrociti ed il segnale al calcio si propaga come un "olà" in uno stadio di... calcio appunto, e le onde "calcistiche" fanno sì che gli astrociti rilascino glutammato che va a stimolare il neurone. Anche se queste sono solo alcune delle funzioni degli astrociti e di tutte le cellule gliali, è facile notare che da quando si pensava che le cellule gliali avessero solo un

ruolo di supporto per i neuroni (glia deriva proprio da una parola greca che significa colla) se ne è fatta di strada. Tuttavia, la glia rimane ancora un po' misteriosa e c'è molto ancora da

fare e da studiare per comprendere il suo ruolo e magari, perché no, poterla anche sfruttare a fini terapeutici, ma su questo ritorneremo quando parleremo delle cellule staminali.

Una delle storie più controverse del pensiero umano è quella di immaginare come faccia l'uomo a pensare. Nel ventesimo secolo i neuroscienziati proposero una teoria secondo la quale i protagonisti del pensiero erano i neuroni. I neuroni si connettono fra loro a formare reti complicate, inviando e ricevendo segnali sotto forma di un'intelligente combinazione di messaggi elettrici e chimici. Ogni neurone riceve migliaia di messaggi dai suoi vicini e decide se inviarne o meno di suoi. Anche se i neuroni sono effettivamente i principali attori della storia dell'attività nervosa, essi sono enormemente superati, in numero, dalle loro attendenti: le cellule gliali. La glia fornisce il supporto meccanico, le sostanze nutritive ed è sempre lì intorno ad assistere i neuroni che si parlano fra loro.

Successivamente, però, gli scienziati hanno scoperto che le cellule gliali fanno molto di più che stare a guardare: sono coinvolte direttamente nella comunicazione fra i neuroni e, a volte, possono influenzarla. Secondo la neurobiologa Fiona Doetsch di Harvard (USA), "Le cellule gliali sono fra le cellule più intriganti e misteriose del cervello". Fiona è fra i ricercatori che hanno recentemente dimostrato che alcune cellule gliali possono trasformarsi in neuroni. Gli scienziati avevano già trovato, nel cervello, riserve di "cellule staminali" che potevano diventare neuroni; ora l'identità di quelle cellule è stata scoperta: si tratta di glia.



Alcuni ricercatori hanno focalizzato la loro attenzione sul cervello in via di sviluppo di animali molto giovani, dove le cellule "radiali" della glia emettono prolungamenti che servono come una sorta di binari per guidare i neuroni neoformati verso la loro posizione definitiva nel cervello adulto. Questi scienziati hanno scoperto che i progenitori dei nuovi neuroni sono le stesse cellule radiali della glia. Le cellule radiali della glia non si trovano nel cervello adulto, ma ciò è perché esse poi maturano formando astrociti, che sono solo un altro tipo di glia. La dott.ssa Doetsch ed altri hanno ora dimostrato che, in almeno due regioni del cervello, anche gli astrociti possono diventare neuroni.

Se fosse vero che molti o tutti gli astrociti possono diventare (o essere indotti a diventare) neuroni, potrebbero essere sviluppate strategie rivoluzionarie per il trattamento delle patologie cerebrali dovuta ad eccessiva morte dei neuroni, quali la malattia di Alzheimer. Al momento, però, la ricerca scientifica ha solo scoperto una nuova funzione degli astrociti: quella di dare origine a nuovi neuroni. Molto deve ancora essere fatto per capire come ciò avvenga e come, eventualmente, possa essere influenzato.

● I sensi

Tutte le nostre sensazioni, da quelle uditive a quelle tattili a quelle dolorose, dipendono da cellule specializzate a captare e tradurre le diverse energie degli stimoli in un unico linguaggio: i recettori. Ad esempio i fotorecettori della retina convertono l'energia luminosa mentre i recettori tattili della cute convertono l'energia meccanica degli stimoli tattili. Esistono naturalmente recettori per le sensazioni dolorifiche, recettori per segnali uditivi e così via. Tecnicamente questo processo di conversione viene chiamato **“trasduzione”**. Una volta che le varie energie vengono tradotte, ciò che viene fatto circolare nel cervello è sempre lo stesso tipo di segnale elettrico. Ma allora perché non ci si confonde? Perché l'aroma di un vino passito non viene scambiato per una sinfonia di Mozart? Ciò dipende dalle connessioni che le cellule sensoriali stabiliscono con zone

specifiche del cervello, ovvero la natura di un segnale sensoriale è determinata dai **“legami”** che i recettori specializzati formano con le diverse aree cerebrali. Ad esempio l'area visiva primaria riceve, attraverso diverse tappe, afferenze dalla retina ed elabora quindi sensazioni visive. In maniera analoga la corteccia uditiva primaria riceve afferenze dalla coclea, l'organo sensoriale che trasduce i suoni in impulsi elettrici, ed è perciò specializzata nell'analisi di sensazioni uditive. L'importanza delle connessioni nel determinare la funzionalità di una certa area è sottolineata dal fatto che la corteccia cerebrale ha la medesima struttura anatomica in tutte le regioni del cervello, dal lobo occipitale a quello frontale. Quindi aree cerebrali che compiono elaborazioni anche molto diverse hanno una struttura simile.

La realtà “virtuale” del cervello

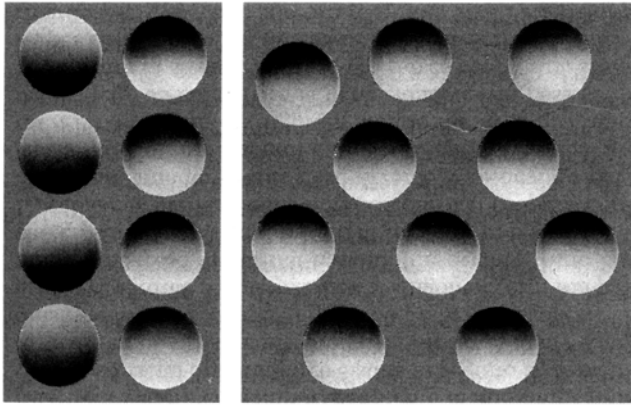
È proprio tutto vero quello che noi vediamo o sentiamo? Incredibilmente non è così! Prendiamo ad esempio il sistema visivo. Quante volte è capitato di imbattersi in un'illusione visiva? Sicuramente più d'una. Le rappresentazioni mentali delle scene visive che il nostro cervello crea non sono affatto analoghe ad immagini fotografiche. Quando scattiamo una foto imprimiamo la luce riflessa dagli oggetti presenti nella scena visiva su una pellicola, che riproduce fedelmente tutto ciò che è stato inquadrato dal fotografo. Al contrario la visione è un processo attivo nel quale gli stimoli luminosi che attivano le cellule fotosensibili della retina vengono trasformati in rappresentazioni

mentali a tre dimensioni. Quando camminiamo le dimensioni, la forma e la luminosità delle immagini retiniche degli oggetti che incontriamo cambiano continuamente, tuttavia la nostra percezione degli oggetti non cambia. Se un treno ci viene incontro, noi sappiamo benissimo che non si sta improvvisamente ingrandendo, anche se la sua immagine sulla retina sta effettivamente diventando più grande. Quindi il nostro cervello opera dei cambiamenti sul segnale sensoriale che ci permettono di cavarcela nella maggior parte delle situazioni. Tuttavia il sistema visivo può essere ingannato, come dimostrano le illusioni ottiche. È forse mal progettato? In realtà non si tratta di un cattivo “progetto”, ma del fatto che

gli stimoli sensoriali vengono interpretati dal cervello sulla base del contesto della scena visiva e della nostra storia evolutiva. Alcune figure violano queste regole di “buon senso” in parte scritte nei nostri geni e in parte derivate dalle

nostre esperienze e portano il cervello fuori strada.

Un esempio lampante viene dall'illusione di Von Fiestdt.



Quali sono le sfere e quali le cavità? A seconda di dove pensiamo si trovi la fonte di luce alcuni oggetti ci sembreranno sfere altre ci sembreranno cavità; invertendo l'immagine il giudizio percettivo si capovolge e quelle che prima sembravano sfere divengono cavità e viceversa. Perché succede questo? Il cervello elabora i gradienti chiaroscuro in base all'assunto che gli oggetti siano illuminati dall'alto. Perciò interpreta le semisfere con la parte superiore

Illusione di Von Fiestdt. Quali sono le sfere e quali le cavità? A seconda di dove pensiamo si trovi la fonte di luce alcuni oggetti ci sembreranno sfere altre ci sembreranno cavità; invertendo l'immagine il giudizio percettivo si capovolge e quelle che prima sembravano sfere divengono cavità e viceversa.

chiara come convesse e viceversa quelle con la parte superiore scura come concave. Se manca il gradiente l'illusione scompare. Quindi la corteccia visiva elabora l'informazione sensoriale partendo dall'assunto che la luce provenga dall'alto. Non è un caso: l'uomo si è evoluto sulla Terra dove la fonte di luce proviene normalmente dal cielo, si tratti del sole o della luna, per cui l'assunto dell'illuminazione dall'alto favorisce la prontezza e la precisione dei giudizi percettivi nella maggioranza delle situazioni.

● Il dolore

Dal dolore acuto ed istantaneo di una ferita a quello persistente ed urente dell'artrite, alla sofferenza senza tregua del danno di un nervo, la Natura ha fatto in modo che il dolore sia un segnale che non può essere ignorato. Nel cervello, ad esempio, il dolore non è trattato da una sola regione o area specializzata, ma da molte, fra le quali quelle coinvolte nell'attenzione, nelle emozioni e nel controllo dei movimenti. E se una di queste regioni viene danneggiata, la sua funzione viene assunta da un'altra. Così il dolore percorre vie "ridondanti", in modo che due messaggi importanti vengano sempre ricevuti: *tirati fuori da questa situazione e stanno alla larga.*

Per quanto utili siano nel proteggerci, questa molteplicità di vie complica enormemente la ricerca di metodi per lenire il dolore, come milioni di persone che ne soffrono sanno molto bene. La molteplicità di queste vie può spiegare, ad esempio, come si possa avere male ad un arto per molto tempo dopo che l'evento che lo ha causato è finito e l'ostinazione della Natura sul fatto che questi messaggi urgenti devono

comunque essere inviati spiega perché è così difficile lenire il dolore del cancro, dell'artrite e di tante altre gravi affezioni che ci possono colpire.

La sfida contro il dolore è costellata da frustrazioni. Per un centinaio d'anni abbiamo usato l'aspirina e, dagli anni '80, un arsenale di prodotti basati su principi attivi diversi, solo per cercare di sopprimere anche il dolore più semplice. Anche se ci si è riusciti, il sollievo dal dolore più lungo e complesso riesce ancora ad eludere la farmacologia. In questi casi le scelte sono poche: morfina, farmaci più potenti dei semplici analgesici, la neurochirurgia per disconnettere le vie nervose o la rassegnazione ad un sollievo parziale con l'uso degli analgesici convenzionali.

Ora, però, le barriere cominciano a crollare. Utilizzando nuove tecnologie, quali la visualizzazione del cervello e la biologia molecolare, gli scienziati stanno cominciando a capire meglio il dolore ed a sviluppare nuovi modi per trattarlo.

I meccanismi del dolore

Sparse per tutto il nostro corpo ci sono tre tipi di fibre nervose che portano al cervello segnali che daranno origine a sensazioni coscienti. Le fibre "A-beta" rispondono al tatto, al caldo, al freddo ed a sostanze chimiche che non sono dolorose. Le fibre "A-delta" e le fibre "C", invece, trasportano segnali che generalmente danno origine a dolore. Delle due, le fibre A-delta sono più grandi e conducono le informazioni più velocemente; esse danno

origine a quel dolore immediato che è tanto efficace dal farci allontanare la mano da un oggetto che scotta. Il dolore prodotto dalle più piccole fibre C, invece, è sordo, lancinante o urente: più lento ad instaurarsi, ma di durata maggiore. Tutte queste fibre entrano nel midollo spinale, dove si interrompono prendendo contatto con altre fibre che portano l'informazione al cervello.

Quando una parte del corpo è danneggiata, a causa di un taglio o di un colpo, ad esempio, si attiva il sistema immunitario che, oltre a produrre il ben noto rossore e rigonfiamento della zona irritata, rilascia sostanze quali l'istamina e le prostaglandine, che stimolano le fibre A-delta e C a condurre stimoli dolorifici al midollo spinale. Il dolore che ne risulta durerà poco tempo, se il danno non è stato serio. Una lesione più grave, invece, può danneggiare le terminazioni nervose ed i nervi tanto da far persistere il dolore per giorni o settimane, come è il caso per il dolore post-operatorio. Alcuni ricercatori stanno sperimentando con successo l'**analgesia preoperatoria**, che consiste nel trattare preventivamente la zona da operare con un anestetico locale, anche se poi il paziente verrà comunque anestetizzato. Impedendo ai segnali del dolore di essere trasmessi, questa procedura riduce il dolore sofferto successivamente, sia per intensità che per durata.

Il dolore cronico, come quello alla schiena, reumatoide, osteoartritico ed il mal di testa può essere dovuto ad uno stato infiammatorio continuo. Per questa ragione spesso vengono usati con successo, in questi casi, più i farmaci anti-infiammatori che gli analgesici puri.

Ma un tipo diverso, estremo, di dolore cronico è quello neuropatico. Il dolore

neuropatico può comparire per un danno nervoso dovuto a chirurgia o ad una lesione; è anche comune nel diabete, nell'AIDS, nel cancro e nell'herpes zoster. Il dolore neuropatico insorge improvvisamente; il paziente non si aspetta che avrà un dolore che non passerà e che non risponderà ad alcun trattamento. Il meccanismo del dolore neuropatico è sconosciuto ma, essendo un'affezione gravissima, intrattabile ed incurabile, riscuote sempre più attenzione da parte dei ricercatori e delle compagnie farmaceutiche. Molti neuroscienziati ritengono che la "sensibilizzazione" del sistema nervoso in seguito ad una lesione sia un fatto determinante nell'insorgenza del dolore neuropatico. Alcuni sospettano, inoltre, che il dolore non solo ecciti il sistema nervoso, ma possa anche alterarne alcuni aspetti del funzionamento.

Non si sa esattamente come impulsi veicolati da fibre nervose possano dare origine alla percezione del dolore. Ma quello che i ricercatori sanno bene (e non solo loro, purtroppo) è che più a lungo dura il dolore, più intenso è probabile che diventi; il sistema nervoso, infatti, si sensibilizza e la stessa entità di stimolazione viene percepita come più intensa.

La chimica del dolore periferico

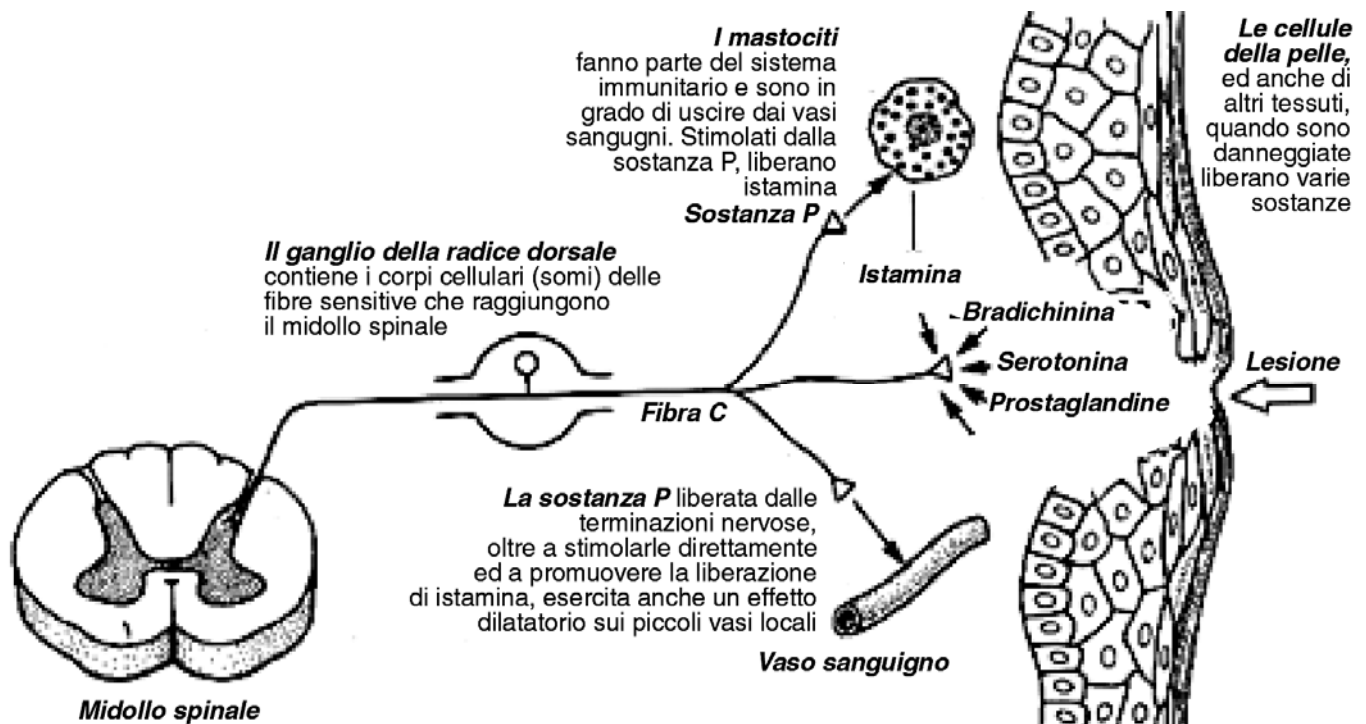
Il danno tissutale provoca la lesione o distruzione di alcune cellule che riversano il loro contenuto nello spazio intercellulare. Fra le sostanze che vengono così liberate vi sono alcune molecole, come la bradichinina, la serotonina, alcune prostaglandine e gli ioni potassio che eccitano le terminazioni nervose libere delle fibre C. Queste inviano allora al midollo spinale impulsi che, raggiunto il cervello, vengono interpretati come dolore. Ma le fibre C costituiscono reti terminali relativamente ampie e gli impulsi che viaggiano verso il midollo spinale invadono anch'esse, determinando la liberazione di sostanza P.

Questa, agendo sui piccoli vasi ematici, provoca vasodilatazione ed edema e induce la liberazione di istamina da parte dei mastociti. L'istamina, a sua volta, stimola le fibre C creando, così, un circolo chiuso che si manterrà fino a quando le mastocellule, le altre cellule del sistema immunitario ed il maggior flusso ematico che si è instaurato nella zona non consentiranno il "lavaggio" dell'interstizio con la rimozione delle cellule danneggiate e dei loro prodotti. Ciò spiega perché al dolore immediato, pungente ed acuto che si ha quando si subisce un piccolo trauma ne segue uno più sordo, duraturo ed urente. Il primo è mediato dalla attivazione delle fibre A-delta, il secondo dalle fibre C.

La teoria del “controllo a cancello”

Tante volte, dopo aver picchiato la testa o subito un colpo da qualche parte, troviamo sollievo massaggiandoci la parte offesa. Come mai? Esiste una teoria che cerca di spiegare questo fenomeno e che prende il nome di “teoria del controllo a cancello”. Secondo questa teoria, le informazioni tattili non dolorifiche sarebbero in grado di controllare, cioè di “chiudere la porta” alle informazioni dolorifiche, non appena queste entrano nel midollo spinale. Il modello teorico che spiega la teoria prevede che nella sostanza grigia del midollo spinale vi sia un neurone che riceve le informazioni provenienti dalla periferia sensitiva e le ritrasmette al cervello. Questo neurone

riceverebbe informazioni sia dalle fibre non dolorifiche (A-beta) che da quelle dolorifiche (A-delta). Quando una delle due viene stimolata, la relativa informazione (tatto o dolore) viene trasmessa al cervello. Il neurone, però, è influenzato anche da un neurone locale (un interneurone) che è di natura inibitoria. Tale interneurone riceve informazioni da collaterali delle fibre sia A-beta che A-delta le quali, però, agiscono su di lui in modo opposto. Le fibre A-beta lo eccitano e quelle A-delta lo inibiscono. Cosa succede, allora, quando si ha una stimolazione dolorifica seguita da una tattile?



La trasmissione di uno stimolo doloroso può essere influenzata dalla concomitante applicazione di un più leggero stimolo tattile. L'interazione fra le due stimolazioni avviene nelle corna posteriori del midollo spinale. A questo livello, fibre discendenti da strutture superiori può ulteriormente modificare ed attenuare la trasmissione alla corteccia cerebrale delle informazioni dolorifiche.

Inizialmente la fibra dolorifica A-delta eccita il neurone di trasmissione ed inibisce l'interneurone inibitorio. Quest'ultimo, essendo inibito, non esercita la sua azione inibitoria sul

neurone di trasmissione, che quindi è libero di trasmettere le sue informazioni al cervello e... sentiamo male. **Successivamente** attiviamo (magari con un leggero sfregamento) le fibre A-

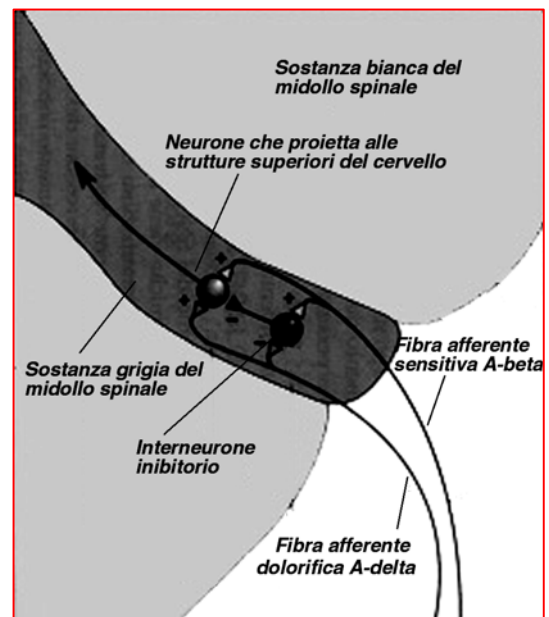
beta della stessa parte del nostro corpo che è stata appena offesa. È vero che la fibra A-beta attiva anch'essa il neurone di trasmissione aumentando quindi l'entità delle informazioni che esso trasmette, ma attiva anche l'interneurone inibitorio. Questa eccitazione contrasta l'inibizione esercitata su di esso dalle fibre A-delta, così l'interneurone è libero di inibire il neurone di trasmissione. Questo cessa di trasmettere informazioni, per cui sentiamo meno dolore.

Se la teoria è vera (non si sono ancora ottenute prove sperimentali definitive a suo favore e, d'altronde, la circuiteria del midollo spinale è ben più complessa di quanto ammesso nel modello), essa spiega anche perché, dopo un po' di tempo, la stimolazione tattile non è più efficace. Le fibre A-delta, infatti, smettono

presto di inviare impulsi e vengono sostituite, nella trasmissione delle informazioni dolorifiche, dalle fibre C. Queste non solo non avrebbero la circuiteria ipotizzata dalla teoria del controllo a cancello, ma verrebbero ulteriormente stimulate dal massaggio o dalla frizione della parte lesionata. La stimolazione meccanica, infatti, provocherebbe una maggior diffusione dei metaboliti algogeni (che provocano dolore), peggiorando così la situazione. Si potrebbe anche verificare che una stimolazione tattile di per sé non dolorifica, potrebbe diventare tale, proprio provocando ulteriori lesioni a cellule già danneggiate (con conseguente uscita di metaboliti) o comunque la diffusione dei metaboliti liberati in precedenza. Tale situazione prende il nome di iperalgesia ed è, anch'essa, sfortunatamente ben nota.

La modulazione centrale del dolore

La percezione del dolore dipende dal contesto degli eventi nel corso dei quali si verifica la lesione come pure dall'esperienza culturale e sociale dell'individuo. L'esempio forse più evidente di quanto continuo le influenze non sensitive sulla percezione del dolore deriva dall'esperienza dei soldati in battaglia. Spesso molti di essi ignorano le proprie ferite e non denunciano alcun dolore fino a quando sono fuori pericolo. Molto più semplicemente, comunque, sarà capitato a tutti di farsi male durante un gioco e di accorgersi solo dopo di avere un livido o una piccola ferita di cui non si ricorda nemmeno come ce la si è procurata. La possibilità di inibire il dolore in momenti critici ha un elevato significato adattativo, perché in questo modo l'individuo è libero di concentrarsi su altri stimoli e di produrre le risposte comportamentali più appropriate alla propria sopravvivenza. L'esistenza di sistemi neurali in grado di modulare il dolore era stata sospettata a lungo, sulla base dell'osservazione che anche piccole quantità di morfina o di oppio esercitano un potente effetto analgesico che è mediato da specifici recettori cerebrali.

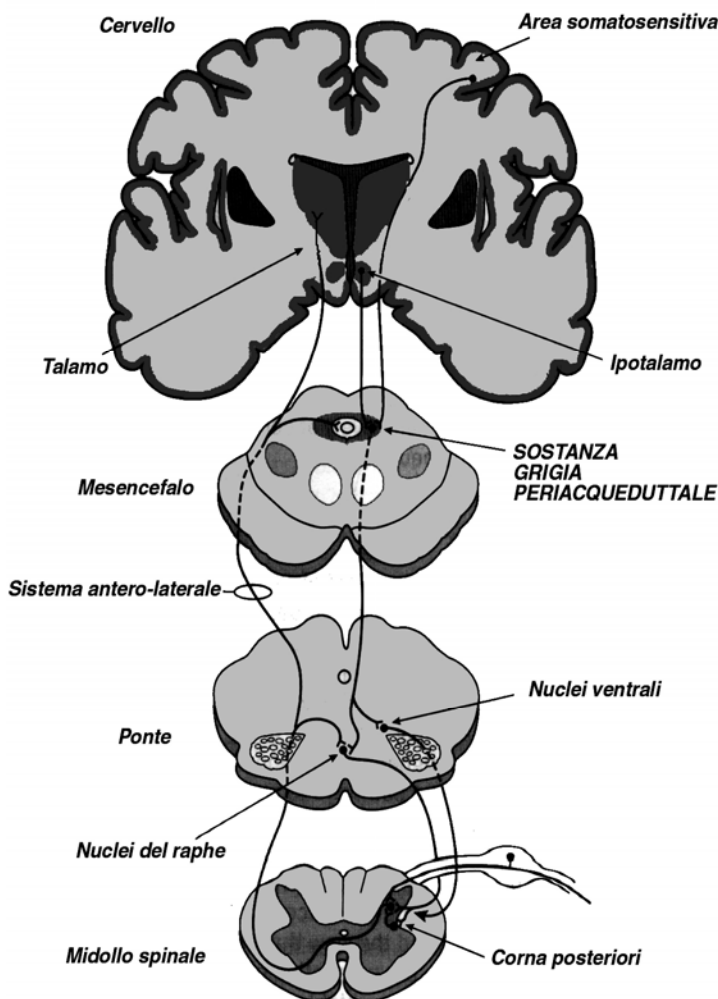


La trasmissione di uno stimolo doloroso può essere influenzata dalla concomitante applicazione di un più leggero stimolo tattile. L'interazione fra le due stimolazioni avviene nelle corna posteriori del midollo spinale. A questo livello, fibre discendenti da strutture superiori possono ulteriormente modificare ed attenuare la trasmissione delle informazioni dolorifiche alla corteccia cerebrale.

La presenza di recettori per gli oppioidi all'interno del sistema nervoso centrale è stata confermata dai neuroscienziati negli anni '70, facendo scaturire l'idea che dovessero esistere dei sistemi fisiologici che producono naturalmente queste sostanze allo scopo di regolare la percezione del dolore. Altrimenti perché, si chiedevano i ricercatori, dovrebbero esistere dei recettori per molecole che non esistono nel nostro organismo? Era evidente che, se c'erano i recettori, ci dovevano essere anche le molecole. Si scoprì che i recettori per gli oppioidi sono concentrati in alcune parti del tronco dell'encefalo e che la stimolazione di queste regioni, negli animali da esperimento, provocava analgesia associata ad inibizione dei neuroni delle corna posteriori del midollo spinale (da dove entrano le fibre sensitive).

Furono quindi scoperti sistemi neurali diversi che contengono “**oppioidi endogeni**” quali le **encefaline**, le **endorfine** e le **dinorfine**, tutti coinvolti nella modulazione centrale del dolore.

Vi sono diversi di questi sistemi, ma uno dei più noti ha le sue cellule di origine nel tronco dell'encefalo, in un ammasso di sostanza grigia che, nel mesencefalo, circonda il canale centrale (che qui prende il nome di acquedotto di Silvio). Si tratta della *sostanza grigia periacqueduttale*, che invia fibre verso il basso, al bulbo ed al midollo spinale. Una volta arrivate alle corna posteriori del midollo spinale o, più in su, ai neuroni sensitivi dei nervi cranici (quali, ad esempio, quelli del nervo trigemino), queste fibre eccitano neuroni locali che liberano encefaline. Queste ultime, infine, esercitano una forte azione analgesica, riducendo l'entità della trasmissione di informazioni dolorifiche dal midollo spinale e dai nervi cranici verso il cervello.



Uno dei più noti sistemi per il controllo discendente della trasmissione delle informazioni dolorifiche ha le sue cellule di origine nel tronco dell'encefalo, in un ammasso di sostanza grigia che, nel mesencefalo, circonda il canale centrale (che qui prende il nome di acquedotto di Silvio). Si tratta della *sostanza grigia periacqueduttale*, che invia fibre verso il basso, al bulbo ed al midollo spinale.

Cosa induce la sostanza grigia periacqueduttale ad attivarsi e promuovere la sua benefica azione? Essa riceve importanti contingent di fibre dalla corteccia cerebrale, responsabile delle nostre attività coscienti e dall'ipotalamo, essenziale per la nostra vita vegetativa. Ciò spiega pienamente l'analgesia da stress: quando siamo in una situazione di pericolo, sia la nostra corteccia cerebrale che l'ipotalamo inviamo messaggi eccitatori alla sostanza grigia periacqueduttale, che così promuoverà la liberazione di endorfine a livello spinale e troncoencefalico. Non solo: la sostanza grigia periacqueduttale riceve fibre anche da collaterali dei sistemi sensitivi che ascendono lungo il midollo spinale verso il cervello. Le

stesse informazioni sensitive, quindi (che non sono solo tattili, ma possono essere anche di natura muscolare, se stiamo svolgendo un'attività fisica), possono svolgere un'azione modulante sulla percezione del dolore. Quando l'attività fisica cessa e/o la corteccia cerebrale non è più impegnata nel gestire situazioni critiche, l'attivazione della sostanza grigia periacqueduttale diminuisce, vengono liberati meno oppioidi endogeni sui neuroni sensitivi del midollo spinale e l'informazione dolorifica, se ancora presente, riesce ora a farsi strada verso il cervello segnalandoci, così, che qualcosa di importante era successo quando non potevamo occuparcene, ma che adesso è il momento di prestarvi attenzione.



Il sistema motorio

Spesso ci stupiamo della precisione e dell'abilità con la quale atleti professionisti riescano a eseguire particolari evoluzioni e movimenti. D'altro canto, ognuno di noi, nella vita quotidiana, compie movimenti altamente specializzati quali camminare, parlare e scrivere che il nostro sistema nervoso centrale è in grado di organizzare con estrema accuratezza, orchestrando l'azione di una gran quantità di muscoli, necessari per svolgere questi compiti.

Per poter capire come il sistema nervoso centrale riesca a compiere questi movimenti, dobbiamo proprio partire dai muscoli. Quasi tutti i muscoli sono connessi a una o più articolazioni. La contrazione di un muscolo, ad esempio l'**agonista**, può muovere o irrigidire un'articolazione, e questo può dipendere dalla presenza di una forza opposta al movimento oppure può dipendere dalla contrazione di un muscolo opposto all'agonista, l'**antagonista**. Sono relativamente pochi i muscoli che agiscono su un tessuto morbido, ed alcuni esempi sono i muscoli che muovono la lingua e gli occhi, e i muscoli che controllano le espressioni facciali.

Un muscolo è composto da migliaia di fibre muscolari, ognuna delle quali è controllata da un solo neurone, molto grande, che prende il nome di **alfa motoneurone**. D'altro canto, un alfa motoneurone può controllare centinaia di fibre muscolari, creando così una **unità motoria**. Questi neuroni motori sono essenziali e costituiscono l'anello di giunzione tra il cervello e i muscoli. Una volta danneggiati i muscoli, una persona non è più in grado di compiere movimenti... e la cosa, al momento attuale, non è reversibile.

Uno dei movimenti più semplici è il riflesso monosinaptico, che costituisce una stereotipata

risposta motoria a un particolare stimolo esterno. Diversi recettori sensibili allo stiramento del muscolo (chiamati **fusi neuromuscolari**) inviano informazioni agli alfa motoneuroni riguardo lo stato del muscolo stesso. Un improvviso stiramento muscolare (come ad esempio quando il medico batte leggermente un tendine, o il ginocchio, per verificare i vostri riflessi) invia una serie di impulsi al midollo spinale attraverso le fibre dei fusi neuromuscolari. Questi, a loro volta, attivano i neuroni motori del muscolo producendo una contrazione chiamata riflesso da stiramento. Lo stesso stimolo sensoriale inattiva, o inibisce, i motoneuroni del muscolo antagonista attraverso dei neuroni di collegamento presenti nel midollo spinale, chiamati **neuroni inibitori**: ciò rende più facile e veloce la contrazione del muscolo eccitato.

La sensibilità dei fusi neuromuscolari è controllata dal cervello attraverso motoneuroni più piccoli degli alfa, detti **gamma motoneuroni**, che controllano le fibre dei fusi neuromuscolari e permettono al cervello di preparare il sistema a compiere svariati compiti motori. Se, ad esempio, un muscolo si accorcia, i suoi fusi neuromuscolari si "afflosciano" perdendo di sensibilità; il sistema nervoso centrale, allora, attiva i gamma motoneuroni che, facendo contrarre i fusi neuromuscolari, li "rimette in tensione", rendendoli nuovamente sensibili.

Sappiamo ora che questo complesso sistema risponde diversamente se il compito motorio richiede un preciso controllo della posizione degli arti (ad esempio, tenere una tazzina di caffè) oppure se si richiede un movimento rapido e deciso (calciare un pallone). Potete

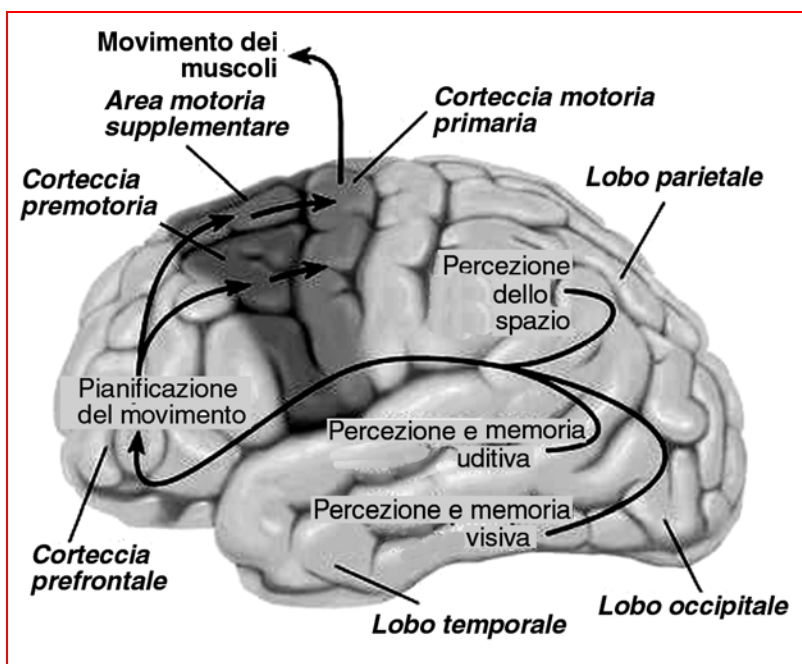
constatare queste diverse strategie motorie provando a scendere un piano di scale al buio oppure alla luce. Vi renderete immediatamente conto di come sia necessario adottare una particolare strategia in base a condizioni esterne. Oppure pensate di essere alla October Fest, a Monaco, ed una bella e biondissima cameriera teutonica vi sta portando, su un vassoio, il vostro boccalone di birra da due litri, tenendolo su un vassoio con un braccio solo (la forza di queste ragazze è sorprendente). Voi prendete il vostro boccale di birra e, se non fosse per questo finissimo sistema di controllo della forza muscolare, la brusca variazione del peso che il braccio della ragazza doveva sostenere le farebbe lanciare il vassoio sul soffitto!

Un altro riflesso estremamente importante è il riflesso da allontanamento, che avviene quando calpestate un oggetto appuntito a piedi nudi. La vostra gamba si allontana immediatamente dallo stimolo potenzialmente nocivo (flessione), mentre la gamba opposta reagisce contraendosi così da poter mantenere l'equilibrio. Quest'ultimo evento è chiamato **riflesso di estensione crociata**. Queste risposte avvengono molto rapidamente e non richiedono un particolare livello di attenzione, visto che

sono processi automatici propri del sistema di neuroni del midollo spinale.

Lo stesso sistema di neuroni spinali sembra esser coinvolto anche nel controllo dell'azione alternata delle gambe, necessario per camminare. Infatti, lo schema di attivazione muscolare che produce una camminata coordinata può essere indotto in animali a quattro zampe stimolando lo stesso midollo spinale. Sembra che questi processi spinali si siano evoluti nei vertebrati primitivi e che siano probabilmente rimasti intatti nel corso dell'evoluzione fino ad arrivare all'uomo.

Per eseguire movimenti più complessi che richiedono una programmazione cosciente, come ad esempio scrivere o stringere la mano, è necessario un controllo dei meccanismi spinali da parte di un sistema neurale molto più complesso e vario: il cervello. Grazie ad attenti studi su animali e recentemente anche su esseri umani mediante le nuove tecniche di visualizzazione del cervello, gli scienziati stanno iniziando a conoscere le complesse interazioni che avvengono tra diverse regioni cerebrali durante la pianificazione ed esecuzione dei movimenti.

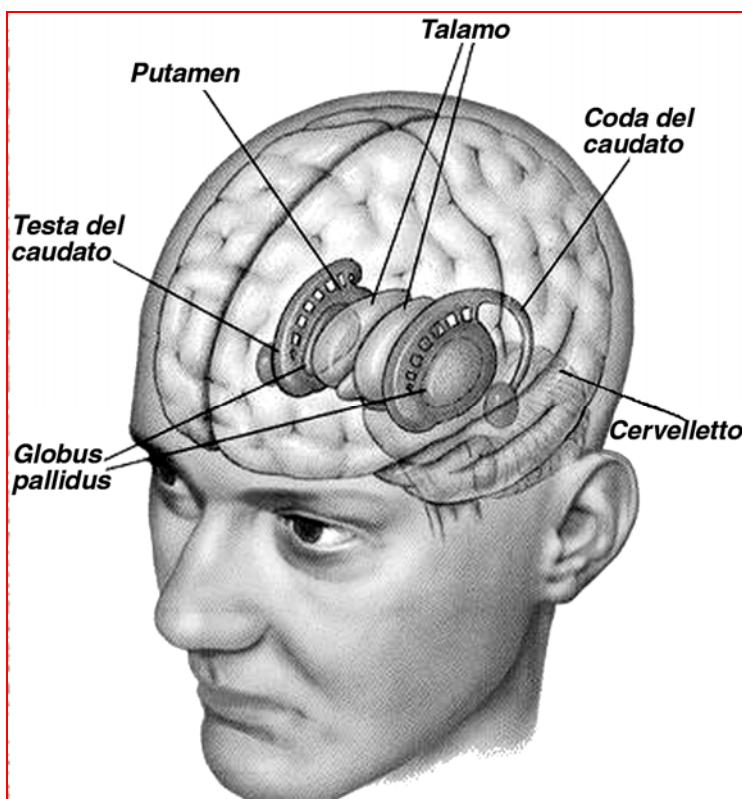


Quando si intende compiere un movimento verso un oggetto, si attiva quasi tutta la corteccia cerebrale. Inizialmente l'informazione visiva eccita il lobo occipitale; da qui, le informazioni vanno ai lobi temporale e parietale per il riconoscimento dell'oggetto e la sua localizzazione spaziale. Quindi il flusso di informazioni si porta alla corteccia prefrontale per la pianificazione del movimento e finalmente si attivano le cortecce motorie per la sua esecuzione.

Gran parte della programmazione e messa in atto dei movimenti avviene nella corteccia cerebrale. L'azione congiunta di aree frontali e parietali permette la programmazione di movimenti più o meno complessi. In queste aree, le informazioni sull'ambiente circostante (ad esempio, la posizione degli oggetti in una stanza) e sulla posizione del proprio corpo rispetto ad essi vengono integrate e utilizzate per programmare i movimenti desiderati. Queste informazioni vengono poi inviate all'area corticale principalmente devota al controllo dei neuroni del midollo spinale e gran parte dei

motoneuroni, l'**area motoria**. Alcuni neuroni nell'area motoria sembra controllino l'azione coordinata di molti muscoli, così da poter produrre movimenti organizzati degli arti in particolari zone dello spazio.

La corteccia cerebrale che comprende l'area motoria non è comunque l'unica struttura cerebrale coinvolta nel controllo dei movimenti, ma altre regioni cerebrali, come ad esempio i gangli della base, il talamo, il cervelletto e un gran numero di neuroni nel tronco dell'encefalo sono essenziali per una adeguata esecuzione dei movimenti.



Quando si intende compiere movimenti volontari e complessi, vengono coinvolte, oltre alla corteccia cerebrale, varie strutture sottocorticali ed il cervelletto che si prendono cura di calibrare la forza dei muscoli coinvolti, la loro sequenza di attivazione, il momento dell'inizio e della fine del movimento, quando lo scopo desiderato è stato raggiunto.

Gli scienziati sanno che i gangli della base e il talamo formano innumerevoli connessioni con le varie aree sensoriali (visive, tattili, ecc.) e motorie della corteccia cerebrale e che la corretta pianificazione ed esecuzione di movimenti si ottiene solo attraverso l'azione congiunta di varie regioni cerebrali. Il mal funzionamento delle aree motorie in seguito ad un **ictus cerebrale** o la perdita di una corretta regolazione dei gangli della base, come quella che si riscontra nel **morbo di Parkinson**,

possono causare seri disturbi motori. Inoltre, il cervelletto, particolarmente coinvolto nel controllo dei movimenti di abilità, una volta danneggiato, non permette un'adeguata coordinazione muscolare ed il controllo dell'equilibrio. Il cervelletto riceve informazioni sensoriali direttamente dai recettori muscolari, dai sensori all'interno dell'orecchio che codificano la posizione e il movimento della testa, e dalla corteccia cerebrale. Il cervelletto integra tutte queste informazioni così da

assicurare un'affidabile coordinazione muscolare che ci possa permettere di eseguire movimenti complessi in maniera più o meno automatica. Alcuni esperimenti indicano che, nel momento in cui impariamo a camminare, parlare o suonare

uno strumento, il dettagliato insieme di informazioni necessario a eseguire questi compiti è immagazzinato nel cervelletto e recuperato dalla corteccia cerebrale ogni volta che è richiesto un particolare comportamento.

Il morbo di Parkinson

Il morbo di Parkinson è una malattia invalidante a decorso progressivo, caratterizzata da tremore e rigidità muscolare. Colpisce in prevalenza gli individui di età superiore ai 50 anni (solo raramente sono stati segnalati casi prima dei 35 anni) e gli uomini vengono colpiti con frequenza leggermente superiore delle donne. Tale malattia deve il suo nome al medico inglese James Parkinson, che nel 1817 ne fece la prima dettagliata descrizione clinica. È diffusa in tutto il mondo e costituisce la più frequente fra le patologie che comportano disordini motori. Il morbo di Parkinson, le cui cause sono ancora ignote, è caratterizzato dalla lenta e progressiva degenerazione, per atrofia, di alcuni gangli posti alla base del cervello, che coordinano i piccoli movimenti muscolari. In particolare, in questa regione i pazienti parkinsoniani presentano una diminuzione della concentrazione di dopamina, un importante neurotrasmettitore ad azione inibitoria, coinvolto nella trasmissione degli impulsi nervosi. Per quel che riguarda le terapie, oltre a terapie farmacologiche che tendono ad alleviare anziché eliminarli permanentemente, nel 1987 fu introdotta una nuova tecnica, detta stimolazione cerebrale profonda. Questo tipo di terapia prevede l'introduzione di un elettrodo all'interno di zone predefinite del cervello (alcuni nuclei del talamo), collegato a un particolare pace-maker che viene collocato a livello sottocutaneo nei pressi di una clavicola. Il pace-maker ha la funzione di stimolare la zona cerebrale in modo da provocarne un blocco funzionale e "liberare", quindi i pochi neuroni dopaminergici residui. Sembra che nell'80-85% dei casi si manifesti un notevole miglioramento dei sintomi e la scomparsa del tremore.

L'ictus

Ictus è un termine usato per designare tutte le manifestazioni morbose che avvengono in maniera improvvisa, procurando un danno cerebrale che spesso conduce a morte, dovuto alla interruzione del flusso ematico per una ostruzione o a un'emorragia dei vasi sanguigni cerebrali. Il cervello è molto sensibile alla sospensione dell'irrorazione sanguigna, anche per pochi minuti e il rapido deterioramento dei distretti coinvolti può causare paralisi degli arti o degli organi controllati dall'area cerebrale colpita. Se il tessuto danneggiato si trova nelle aree motorie, l'ictus si manifesta solitamente con debolezza dei muscoli facciali, incapacità di parlare, perdita del controllo della vescica, difficoltà di respirazione e deglutizione, paralisi o indebolimento, generalmente di un solo lato del corpo. La potenziale vittima, dunque, presenta spesso ricorrenti segni premonitori di paralisi transitorie, ad esempio a un braccio o a una gamba, o su un lato del volto, oppure deficit della parola, della vista o di altre funzioni motorie.

La maggior parte dei casi di ictus è dovuta a blocco arterioso causato da trombosi o da embolia. La trombosi è dovuta alla formazione di un coagulo in un vaso sanguigno che viene definito trombo. Un trombo si può formare quando la circolazione sanguigna è ostruita, anche parzialmente, a causa del restringimento di una grossa arteria, provocato dalla presenza di una placca arteriosclerotica sulle pareti arteriose. L'embolia cerebrale si verifica, invece, quando un'arteria cerebrale viene improvvisamente bloccata da parte di un corpo estraneo portato nella circolazione. Queste masse solide, dette emboli, possono essere trombi staccatisi da arterie, coaguli, corpi estranei e perfino bolle d'aria. Il trattamento dell'ictus è basato molto sulla prevenzione e consiste in un rigoroso controllo della dieta (in particolare dell'apporto alimentare di grassi), nell'esercizio fisico e, talvolta, nella somministrazione di farmaci anticoagulanti e dosi quotidiane di acido acetilsalicilico. Importanti fattori di rischio per queste patologie sono l'ipertensione, l'ipercolesterolemia e il fumo.



Lo sviluppo del cervello umano

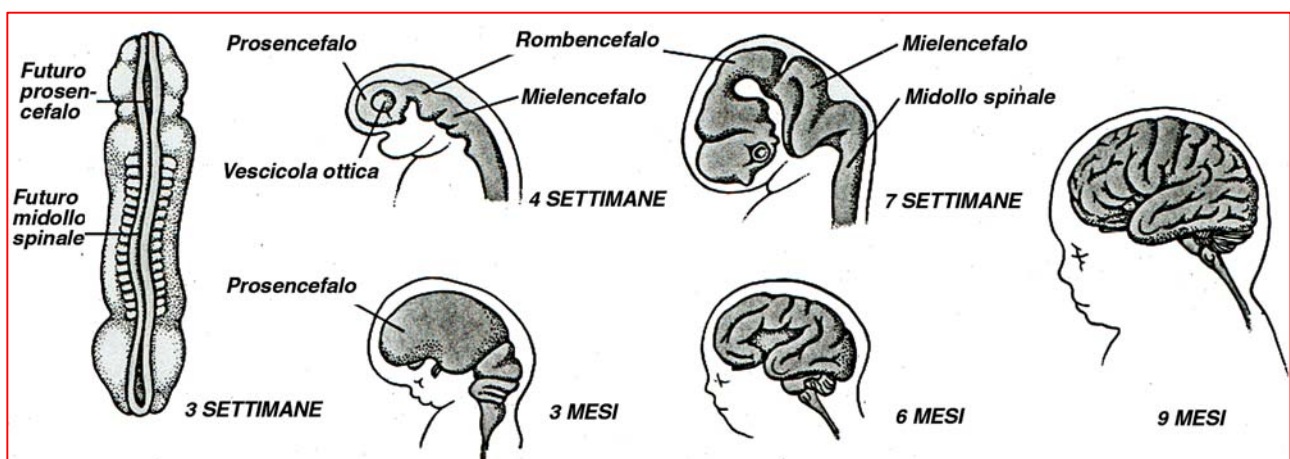
Quali sono i segreti che portano allo sviluppo del cervello? Quali sono i meccanismi che portano ad una differenziazione fra uomo e donna già a livello fetale? Molte pagine sono state scritte in proposito, ma nonostante ciò sono stati fatti appena i primi passi... e più si scopre, più risulta affascinante il mondo del cervello. L'uomo, se comparato con gli altri primati, ha un cervello molto più grande in rapporto alle dimensioni del corpo. Il nostro

comportamento, distintivo ed unico, sicuramente emerge dall'aumento proporzionale delle dimensioni del cervello - e della sua organizzazione - avvenuto durante l'evoluzione umana. Quindi, per cercare di comprendere pienamente le caratteristiche che ci distinguono dagli altri animali 'superiori' è molto importante riuscire a capire come si organizza e come cresce il nostro cervello.

Lo sviluppo prenatale

Il cervello e il sistema nervoso cominciano a prendere forma a partire da tre settimane dal concepimento. In questo periodo, due sottili creste che percorrono parallelamente tutta la lunghezza dell'embrione - ancora piccolo e gelatinoso - si chiudono dorsalmente dando origine al *tubo neurale*. Alla quarta settimana si possono già riconoscere, seppur abbozzate, le

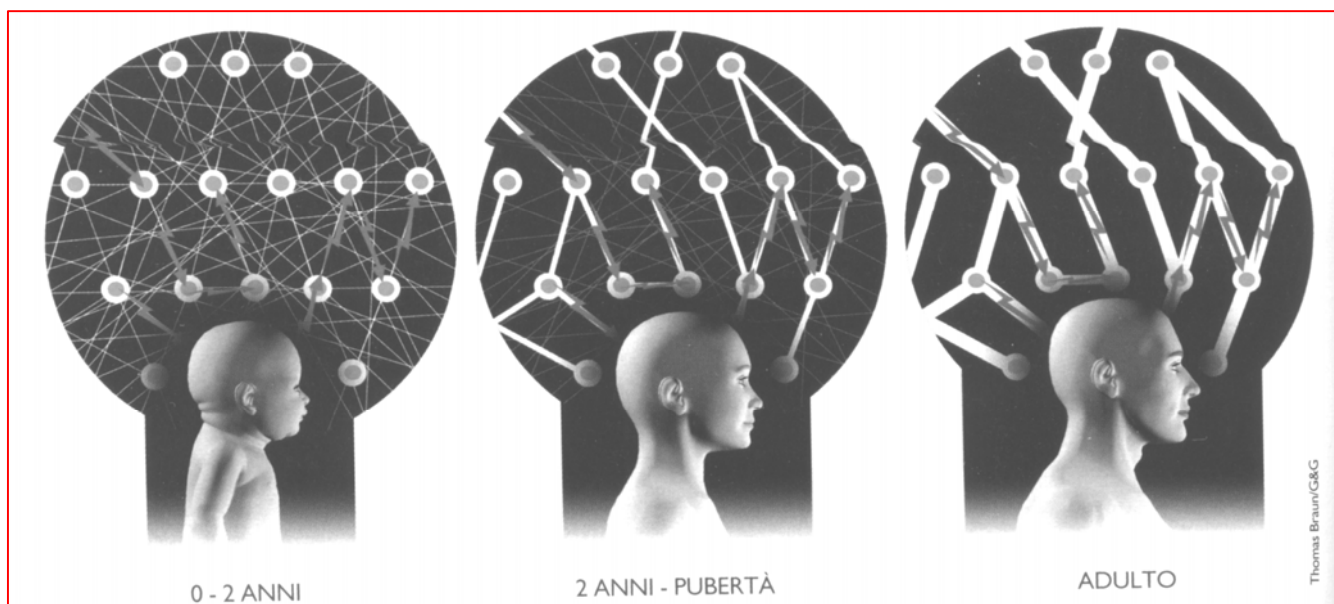
maggiori regioni del cervello: il *prosencefalo*, il *rombencefalo* ed il *mielencefalo*. Le vescicole ottiche, che daranno forma agli occhi, sono già ben individuabili. Verso i sei mesi di gestazione sono visibili chiaramente le circonvoluzioni cerebrali, quelle tortuosità del cervello molto importanti per aumentarne la superficie fornendo posto alle più varie attività nervose.



La “nascita” del cervello

Subito dopo il concepimento, il futuro individuo non è composto altro che da una sola cellula che dividendosi darà altre cellule figlie a lei uguali. Come fa a formarsi il tessuto nervoso partendo da un ammasso di cellule embrionali non distinguibili l'una dall'altra? Il processo che permette questa favolosa metamorfosi è chiamato **differenziamento**. I ricercatori, dopo anni di studi, sono riusciti ad individuarne i fattori – chimici – principali, permettendoci di guardare all'interno dei fenomeni alla base della crescita del sistema nervoso. Nella prima fase dello sviluppo, alcune molecole-segnaie, provenienti dall'interno dell'embrione stesso, interagiscono con lo strato più esterno dei tre foglietti (di cui è composto l'embrione: esoderma, mesoderma ed endoderma), facendo sì che si differenzia in tessuto nervoso e nei suoi tipi cellulari. Il medesimo strato di cellule, sotto l'influsso di altre molecole-segnaie, si differenzia in pelle. Il fenomeno del differenziamento si basa sul fatto che ogni cellula dell'organismo (tranne quelle germinali) contiene tutti i geni necessari alla formazione completa dell'intero

organismo, ma solo in particolari condizioni e in presenza di determinati fattori chimici, alcuni geni vengono espressi e utilizzati, mentre altri rimangono silenti, dando luogo a diversi tipi cellulari. Affinché i neuroni (ancora non specializzati) diventino tipi altamente specializzati di cellule nervose, ad ogni passo, devono essere esposti a delle molecole particolari. Maturano successivamente, ad esempio, in neuroni motori - che controllano i muscoli - e in cellule gliali - che agiscono come supporto alle altre cellule nervose. A partire, quindi, da un unico tipo di cellule e da diverse molecole segnaie agenti su un unico tipo di cellule non differenziate, si ottengono tutte le classi morfologiche e funzionali di cellule di cui è dotato un individuo adulto. Molte molecole-segnaie sono state scoperte, molte si devono ancora scoprire, molte sono in fase di studio per poter, alla fine, essere utilizzate nella cura di alcune patologie. In futuro sapremo sempre di più sugli organi che ci permettono di vivere e potremo grazie alle ricerche, ora in corso, curare malattie in passato considerate incurabili.



Eppur si muove

Il neurone, una volta differenziato, è necessario che sia dislocato nel luogo dove dovrà compiere le sue funzioni. Così nel cervello deve potersi muovere dagli strati dove si differenzia - più interni - verso la superficie esterna. Tale migrazione, nei suoi tempi e modi, è molto importante nella formazione della corteccia cerebrale - posta sulla superficie esterna - nei primati, incluso l'uomo. I neuroni

dal luogo d'origine si spostano lungo fibre gliali. Molti fattori esterni, come l'alcool e la cocaina, impediscono una corretta migrazione portando a risultati disastrosi come ritardi mentali e forse anche l'epilessia. Una volta che il neurone è giunto a destinazione, si compongono le connessioni appropriate per ogni singola funzione, come ad esempio a formare un gradino nel percorso della visione.

©CURIOSITA'

Gli studi condotti a cavallo degli anni 1990 e 2000 hanno messo in evidenza che a partire dall'8° anno di età, il numero di neuroni presenti nel cervello umano rimane sostanzialmente lo stesso per tutta la vita (a meno che non si verifichino malattie neurodegenerative che distruggono i neuroni). Quello che cambia invece notevolmente è il numero di connessioni tra neuroni che raggiunge il massimo tra gli 8 e i 12 anni per poi ridursi progressivamente, grazie ad una fase di maturazione in cui vengono mantenuti solo i "rami" più attivi, cioè i dendriti dei neuroni più stimolati. Con l'invecchiamento, c'è poi un'ulteriore sfoltimento che può essere più o meno esteso, in base allo stile di vita e a quanto il nostro cervello viene mantenuto attivo.

Periodi critici

Il cervello continua a rielaborare e raffinare le sue strutture e le connessioni fra i neuroni anche dopo la nascita. Questi fenomeni sono necessari affinché l'organismo possa interagire, adattandosi, con le variazioni delle condizioni dell'ambiente circostante. I cambiamenti più evidenti avvengono prevalentemente durante alcune fasi relativamente brevi, nella vita dell'individuo: i periodi critici. In essi il sistema nervoso deve venire sottoposto a determinate esperienze, pena l'impossibilità di sperimentarle in futuro. Privato dell'esperienza, infatti, il cervello non si 'auto-costruisce' in modo adeguato e, una volta passato il periodo critico, non è più in grado di adeguarsi. Se ad esempio un bambino nascesse con una palpebra chiusa

(ed esiste una patologia congenita di questo tipo) e questa condizione perdurasse per alcuni mesi, il risultato sarebbe la perdita permanente della vista da quell'occhio a causa alla mancanza della formazione di connessioni fra l'occhio e i neuroni della corteccia visiva. Capito ciò, per i ricercatori è stato più facile poter prevedere una possibile cura o prevenzione per alcune disfunzioni. Studi sperimentali hanno determinato, inoltre, che ambienti più ricchi di stimoli portano all'aumento del numero di neuroni coinvolti nella memoria, in qualsiasi periodo della vita. Tutto ciò porterà i ricercatori a nuove scoperte sui trattamenti delle disabilità legate all'apprendimento, ai danni cerebrali, alle malattie neurodegenerative nonché alla vecchiaia.



La Neurogenesi

Fino a poco tempo fa, l'incapacità del cervello adulto di rigenerarsi era uno dei principi indiscutibili delle neuroscienze. Si pensava, infatti, che, la neurogenesi nel sistema nervoso centrale fosse ristretta solo alla fase embrionale e al primo periodo postnatale. Oggi diverse ricerche tendono a sfatare questo mito. I primi studi relativi alla neurogenesi nell'adulto possono essere fatti risalire a circa una quarantina d'anni fa e precisamente ad una pubblicazione fatta da due ricercatori americani nel 1965. In una zona del cervello di ratti adulti, l'ippocampo, essi osservarono la comparsa di nuove cellule con morfologia simile a quella dei neuroni. Ma com'è possibile distinguere una cellula vecchia da una neonata? In effetti, le cellule sono un po' tutte uguali e tutte, prima di dividersi devono andare in mitosi, cioè devono duplicare il loro DNA, quindi quello che si cerca non è tanto la cellula ma il suo DNA. A prima vista potrebbe sembrare ancora più difficile, ma se si fa in modo che per la sintesi di "nuovo" DNA la cellula usi degli amminoacidi radioattivi forniti dall'esterno, anche il suo DNA sarà, almeno in parte, radioattivo ed ecco che la cellula neoformata diventa "fosforescente" e basta osservarla con uno speciale microscopio per scattarle una foto ricordo. È proprio questo che fecero negli anni '60 i primi scienziati che scoprirono la neurogenesi, e la stessa cosa si fa ancora oggi. Purtroppo quaranta anni fa mancavano dei marker specifici per i neuroni e una cellula fosforescente non ci dice molto sulla sua identità: potrebbe essere qualunque cellula, ha una morfologia neuronale ma non si può dire con certezza che è un neurone; e se fosse una semplice cellula tumorale? Allora la neurogenesi

andò nel dimenticatoio. Dopo diversi anni, grazie allo sviluppo di marker migliori e di nuove e più raffinate tecnologie, la neurogenesi è stata confermata, non solo in ratti e topi ma anche in altri mammiferi adulti compreso l'uomo, così l'argomento è ritornato ad avere i suoi appassionati in tutto il mondo.

A tutt'oggi, nel cervello adulto, cellule staminali in grado di dare origine a nuovi neuroni sono state osservate nel bulbo olfattivo e nell'ippocampo. Le prime danno origine a neuroni necessari alla captazione degli odori, le altre ad un altro gruppo di neuroni detti cellule granulari. L'ippocampo è una zona del cervello che fa parte del sistema limbico ed è coinvolto nel controllo di molti aspetti della vita di relazione. Alcuni ricercatori hanno allevato dei topini in ambienti ricchi di stimoli: invece delle solite gabbiette spoglie, hanno fornito ai topini diversi giochi (ruote, scale, tunnel, etc.) e invece del solito mangime hanno pensato bene di variare la dieta con semi, frutta secca e altre cosine buone. Sicuramente i topini erano più contenti, ma la cosa sorprendente era che nuovi neuroni e astrociti sono comparsi nell'ippocampo. In maniera semplicistica si potrebbe dire "divertitevi, mangiate bene e sarete più intelligenti" e in realtà non sembra sbagliato. Spontaneamente, sembra che la neurogenesi sia limitata a poche zone, ma alcuni ricercatori hanno pensato bene di "indurla" in zone in cui spontaneamente non si vede. Con una particolare tecnica, hanno provocato la morte di pochi neuroni in una zona ristretta della corteccia cerebrale di ratti adulti. Dopo un paio di mesi dalle lesioni, con la solita tecnica degli amminoacidi radioattivi, associata all'uso di

marker neuronali specifici, sono andati a controllare la zona lesionata che, con gioia degli sperimentatori (e di noi tutti) presentava dei neuroni neonati. In questo caso, quindi, è stato visto che, potenzialmente, una degenerazione neuronale può essere riparata un po' come una ferita su una mano.

Tuttavia questi sono solo alcuni esempi di quello che succede, ma poco ancora si sa sul

come succede, quali sono i meccanismi coinvolti e le molecole che sono in gioco e anche se molti progressi sono stati fatti è importante continuare a studiare in modo da poter sviluppare, per esempio, terapie farmacologiche che permettano di curare malattie neurodegenerative ed altri danni neuronali, solo stimolando la neurogenesi.

Cellule staminali

Ogni volta che si sente la parola cellule staminali, vengono sempre in mente embrioni congelati manipolati a piacimento da scienziati pazzi, poi il pensiero si sposta sull'uso "improprio" di questi e sulla clonazione, che per definizione è diventato il metodo per creare mostruose copie di persone, e tutti urlano anatemi verso gli scienziati. Eppure le cose non stanno esattamente così. Infatti, lasciando da parte, per motivi di spazio, la clonazione ed i suoi utilizzi, l'uso più frequente che si fa delle cellule staminali è un altro.

Partiamo dall'inizio, dalla definizione che ci dà la biologia: per cellula staminale si intende qualsiasi cellula capace di dare origine a tutte le popolazioni cellulari di uno o più tessuti, che si riproduce per tutta la vita e da cui nascono sia nuove cellule staminali, sia cellule che si differenziano verso una linea precisa. Una cellula staminale può essere "pluripotente" e dare origine a più popolazioni cellulari specifiche di un tessuto (ad esempio, una cellula staminale del tessuto nervoso darà origine a tutte quelle le cellule nervose ma non a quelle del midollo osseo, etc.). Oppure può essere "totipotente" e dare origine a tutte le popolazioni cellulari dell'organismo, come le cellule presenti in stadi precoci dello sviluppo embrionale (immediatamente dopo l'impianto oppure dopo qualche divisione). Come si vede, le cellule staminali non provengono solo dagli embrioni, ma anche da cellule presenti nell'individuo adulto e questo apre molte strade alla ricerca, mettendo a tacere le ire della bioetica. L'uso più

noto è il trapianto di cellule prelevate da cordone ombelicale o da midollo osseo per la cura delle leucemie o di altre malattie del sangue. Nell'ambito delle neuroscienze si stanno facendo importanti progressi: si sa che un neurone morto o danneggiato può essere rimpiazzato da cellule staminali presenti nel cervello ed alcuni scienziati stanno utilizzando cellule provenienti dal bulbo olfattivo, dette Enshiting Cells, per favorire la rigenerazione neuronale in caso di lesioni del midollo spinale. Nella zona lesionata del midollo vengono trapiantate le enshiting cells, che non solo sono capaci di replicarsi ma hanno delle caratteristiche intermedie tra i neuroni e le cellule gliali che consentono loro di riparare la lesione e restituire la funzionalità al midollo.

Ormai sappiamo che il cervello è in grado di badare a se stesso, producendo delle sostanze che gli facciano superare delle brutte malattie, ma se noi da fuori gli dessimo una mano? Alcuni laboratori si stanno occupando di modificare le cellule staminali in modo che siano in grado di rilasciarne un po' di più di quelle sostanze, come hanno fatto i ricercatori dell'istituto San Raffaele di Milano, che studiano la Corea di Huntington. Altri ancora hanno pensato bene di modificare ancora di più queste cellule, dando loro una nuova identità.

Per definizione, le cellule staminali che si trovano nel cervello sono pluripotenti, quindi non sarebbero in grado di rimpiazzare altri tipi cellulari ma, con opportuni accorgimenti, sono in grado di differenziarsi in tutti i tipi cellulari,

diventando totipotenti come le cellule embrionali. I ricercatori hanno prelevato le cellule staminali da una zona del cervello adulto e le hanno messe in contatto con cellule di un altro tessuto. In questo modo esse “capiscono” di trovarsi in un contesto diverso e cambiano identità, una sorta di trasformismo cellulare. Quello che manca da scoprire è come e perché le cellule vadano incontro a questa crisi d'identità. Scoprire i segnali che permettono il passaggio da un tipo all'altro permetterebbe di

prelevare cellule staminali da un tessuto adulto o da cordone ombelicale, evitando lo spettro dell'embrione, farle crescere *in vitro* fino ad ottenerne la quantità desiderata, convincerle ad assumere la giusta personalità e poi trapiantarle. Le cellule così ottenute, oltre ad essere usate così come sono, potrebbero essere anche manipolate in modo da esprimere sostanze la cui carenza porta a diverse malattie neurodegenerative, come Parkinson, Alzheimer, Corea di Huntington.

I rischi

Sembra che le cellule primitive prelevate dal cadavere abbiano la sorprendente capacità di generare nuovi neuroni, tanto che questa fonte potrebbe validamente sostituire il prelievo fetale, che crea problemi etici maggiormente controversi. Per quanto la tecnica possa essere raffinata, però, essa non risolve i problemi generali legati all'utilizzo delle cellule staminali a scopo terapeutico, che vanno dal rischio di determinare l'insorgenza di tumori alla possibilità di far insorgere processi infiammatori che potrebbero essere anche mortali. Né è ancora sicuro che i miglioramenti della funzionalità cerebrale che si sono osservati negli animali da laboratorio saranno realmente duplicabili nell'uomo. A questo proposito, in alcuni centri si stanno già svolgendo delle sperimentazioni cliniche che prevedono l'impianto di cellule staminali in pazienti affetti da Parkinson, una malattia dovuta alla perdita di neuroni che producono il neurotrasmettitore dopamina. Anche se non sono ancora stati dimostrati dei benefici a lungo termine, ci sono comunque segni reali che le cellule staminali possono effettivamente sostituire quelle perse. Rimangono, però, i rischi legati alle cellule trapiantate in quanto tali, rischi che vanno dalla possibile “deviazione” verso una linea tumorale alla possibilità di evocare risposte immunitarie da parte dell'organismo ospite. Se si tratta, poi, di cellule che provengono dal cervello, esiste anche il rischio del contagio da prioni, per cui gli scienziati devono prendere precauzioni aggiuntive per tutelare se stessi. Per queste ragioni nell'immediato futuro la sperimentazione sull'uomo sarà verosimilmente molto limitata ed attenta e coinvolgerà ben pochi pazienti, in tutto il mondo, e sarà prevalentemente indirizzata a risolvere il problema essenziale della sicurezza. Cioè di non arrecare danni.

● Il cervello della donna e dell'uomo

Le differenze fra il cervello femminile e quello maschile sono state oggetto di profonde discussioni in passato, non per motivi futili ma per le effettive differenze esistenti nelle abilità cognitive. I due cervelli sono sostanzialmente uguali, ma si differenziano nel modello d'organizzazione e quindi nelle procedure d'elaborazione e risposta delle informazioni provenienti dall'esterno (senza contare i fattori genetici e sociali). In particolare, gli studi hanno evidenziato e "mappato" le asimmetrie funzionali esistenti fra i cervelli nei due sessi.

Non sono solo le cellule a subire una differenziazione nel loro sviluppo, ma anche il complesso sistema cerebrale che, sottoposto ad ormoni e stimolazioni ambientali si "plasma", dando origine, di conseguenza, a modelli comportamentali e cognitivi differenti.

Utilizzando tecniche di visualizzazione del cervello si è dimostrato che la **donna presenta minor specializzazione emisferica** (quindi minor asimmetria), mentre l'uomo presenta un cervello funzionalmente asimmetrico (quindi molto lateralizzato) e dominante a destra.

Principali differenze tra il cervello della donna e quello dell'uomo

UOMO	DONNA
• Maturazione più lenta • Maggiore organizzazione asimmetrica • Maggiore asimmetria funzionale • Maggiore quantità di fibre intra-emisferiche • Migliore analisi dello spazio • Percezione: minore quantità di informazioni percepite, maggiore analisi e memoria spaziale	• Maturazione più veloce • Minore organizzazione asimmetrica • Maggiore quantità di fibre inter-emisferiche • Maggiore percezione dello spazio nel suo insieme • Percezione: maggiore quantità di informazioni percepite nell'unità di tempo, maggiore sintesi • Maggiore percezione dell'aspetto emozionale • Maggiore fluidità verbale

La **maggior asimmetria funzionale nell'uomo** determina, per esempio, la dominanza del linguaggio nell'emisfero sinistro e delle abilità visuo-spaziali nell'emisfero destro. Nella donna, invece, grazie alla maggior distribuzione delle fibre di connessione interemisferiche, questa "suddivisione del lavoro" non è così evidente. Tale differenza è il substrato anatomo-funzionale su cui si basano le caratteristiche comportamentali e cognitive dei due sessi. Risalgono agli anni '60 e '70 le prime

chiare dimostrazioni di differenze fra i cervelli dei due sessi, almeno nei roditori. In uno degli studi furono dimostrate differenze nelle dimensioni dei neuroni in una regione del cervello chiamata ipotalamo, importante per il comportamento alimentare e riproduttivo. In un altro studio furono dimostrate, sempre nell'ipotalamo, differenze nel numero di connessioni fra i vari neuroni. Da allora, i ricercatori hanno trovato una gran quantità di altre differenze, sia nell'uomo che negli animali.

◎CURIOSITA'

Maschio o femmina? Osserva chi parla per prima! Attraverso l'analisi ed il confronto nel tempo di ecografie prenatali i ricercatori si sono accorti che i feti delle femmine muovono la bocca molto di più di quelli dei maschi. Questo è un risultato della precocità nello sviluppo delle femmine che le accompagna anche nello sviluppo post-natale. Tale movimento, tuttavia, non è associato alla parola, ma riveste una certa importanza per la preparazione al movimento di suzione dal seno materno e quindi della futura sopravvivenza. In definitiva questo movimento può essere considerato come una prima differenziazione senso-motoria fra i due sessi. Ma ancora prima, in periodi precedenti di sviluppo nel grembo materno, l'organizzazione diversa del cervello fra i due sessi si fa evidente. In particolare, la minor velocità di maturazione cerebrale del cervello maschile porta ad un'asimmetria più evidente fra i due emisferi nel maschio rispetto alla femmina.

Ad esempio, il cervello maschile è di circa il 10% più grande di quello femminile mentre alcune regioni, nella donna, contengono proporzionalmente più neuroni. Non si sa ancora bene, però, come le differenze strutturali influenzino il comportamento dei due cervelli. È possibile che il cervello maschile e quello femminile abbiano le stesse capacità, ma che elaborino le informazioni in modo diverso. Ad esempio, uno studio ha dimostrato che gli uomini e le donne riescono altrettanto bene in un test che richiede di leggere una lista di parole senza significato e di riconoscere se facciano rima o meno. Ma in uno studio di visualizzazione del cervello si è dimostrato che, in questo test, le donne usano regioni del cervello sia dell'emisfero destro che del sinistro, mentre gli uomini utilizzano solo l'emisfero sinistro. Altre ricerche suggeriscono che, in media, il cervello femminile riesce meglio in alcuni compiti mentre quello maschile sia migliore in altri. Ad esempio, le donne possono in genere ricordare una lista di parole o di paragrafi meglio degli uomini. D'altra parte, gli uomini compiono meglio i test che, per essere risolti, richiedono di ruotare mentalmente un'immagine che si ritiene sia utile per orientarsi al fine di trovare una strada o seguire un percorso. Questo vuol dire che la maggior parte delle donne si perde? Certamente no. I ricercatori ritengono che le donne, in queste situazioni, traggano vantaggio dalla loro

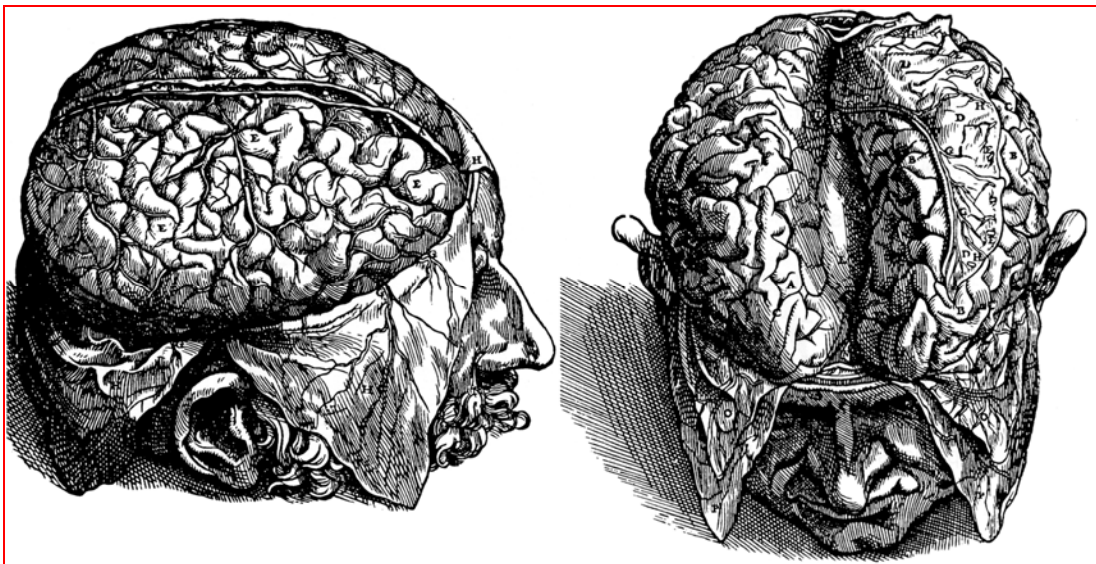
superiorità mnemonica, affidandosi alla individuazione di punti di riferimento. Oggigiorno, la ricerca sulle differenze fra cervello maschile e femminile è indirizzata a migliorare il trattamento di diverse affezioni nervose, come dimostrato, ad esempio, da recenti studi. I ricercatori hanno dimostrato che, in media, il cervello delle donne sintetizza la sostanza chimica serotonina meno di quanto faccia quello degli uomini. La serotonina è una sostanza molto diffusa, implicata in numerose affezioni nervose, fra cui la depressione. Gli scienziati stanno cercando di trovare il modo di farne produrre una maggior quantità dai cervelli affetti da questo stato, evitando così gli inconvenienti legati alla somministrazione dall'esterno.

Tra il cervello maschile e femminile vi è una differenza anche nella distribuzione di materia grigia e bianca. Il tessuto contenente i corpi cellulari delle cellule nervose (chiamato materia grigia) è molto importante per l'analisi delle informazioni, mentre il tessuto contenente gli assoni (materia bianca) permette il trasferimento delle informazioni fra regioni distanti fra loro. Gli uomini presentano la materia bianca in proporzione simmetrica fra i due emisferi mentre la materia grigia è in quantità maggiore nell'emisfero sinistro. Nelle donne la distribuzione è più simmetrica ed inoltre hanno una maggior quantità di fibre di connessione fra i due emisferi, permettendo una trasmissione e funzionalità simmetrica dei due emisferi.

● La visualizzazione del cervello

Fino ad oltre la metà del secolo scorso, le uniche immagini del cervello ottenibili, provenivano da studi anatomici su cadaveri, dopo l'apertura della scatola cranica, o durante gli interventi di neurochirurgia. Ciò non ne ha impedito la perfetta caratterizzazione morfologica e strutturale, come si è verificato per tutti gli altri organi del nostro corpo. Mentre, però, la maggior parte degli altri organi svolgono una funzione sola o un ridotto numero di funzioni molto simili (il cuore pulsa, il polmoni si espandono e restringono, i muscoli si contraggono, e così via) il cervello svolge funzioni molto diverse, consentendo il

movimento dell'apparato locomotore, la percezione degli stimoli esterni ed interni, l'articolazione del linguaggio, l'esercizio della memoria, il comportamento alimentare e quello riproduttivo, il sonno e moltissime altre. Gli studi anatomici non consentono, nel cervello morto, di sapere quali regioni svolgono attività diverse, con che tempi e quanto a lungo si attivano: essenzialmente: cosa fa che cosa? Solo da qualche decina di anni si è cominciato a rispondere a questa essenziale domanda, grazie alle moderne tecniche di visualizzazione del cervello in vivo, o, in termini anglosassoni, di *brain imaginig*.



La figura mostra due immagini molto dettagliate della superficie cerebrale secondo Vesalius, pubblicate già nel 1543.

Le due meningi più esterne sono state aperte e ribaltate. Sono visibili i principali vasi arteriosi e venosi e sono evidenziati, a destra, la scissura interemisferica (aperta) ed il sottostante corpo calloso.

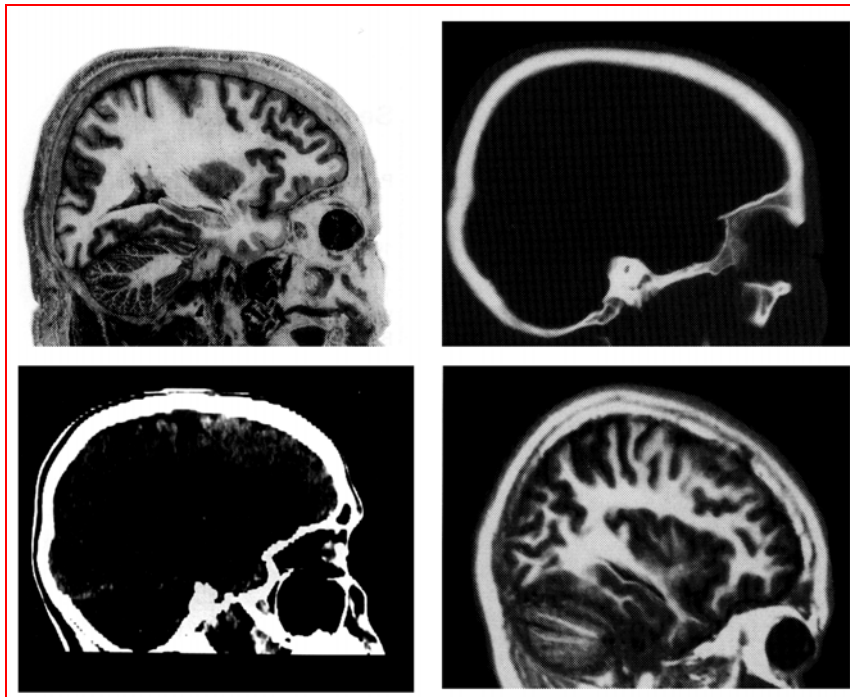
Tra le nuove tecniche che stanno aiutando i ricercatori a comprendere sempre meglio il cervello umano, si possono distinguere due categorie: una che ha come scopo lo studio dell'anatomia e della struttura del sistema

nervoso centrale, e un'altra centrata sull'indagine del funzionamento del cervello.

La prima metodologia che permise all'uomo di "guardare" la struttura del proprio cervello fu la *tomografia assiale computerizzata* (TAC).

La TAC fu introdotta negli anni '70 e sfrutta i diversi livelli di assorbimento di *raggi x* da parte dei tessuti per evidenziare le varie strutture cerebrali. Oltre a dare per la prima volta una vaga idea dell'anatomia del cervello di un uomo vivente, permise di identificare tumori o altre anomalie cerebrali, facendo fare passi da gigante alla diagnosi dei disturbi neurologici e

alla neurochirurgia. Un altro metodo di visualizzazione enormemente usato sia per scopi clinici che di ricerca è la **risonanza magnetica nucleare** (RMN o MRI), sviluppata negli anni '80. La risonanza magnetica utilizza elevati campi magnetici e innocue onde radio per acquisire i dati e fornisce immagini del cervello ancora più accurate rispetto alla TAC.

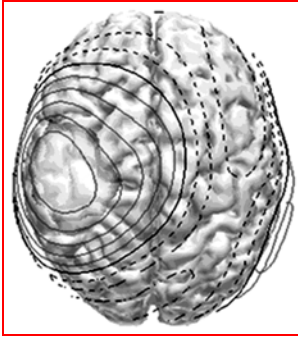


Le immagini mostrano quattro sezioni di una testa umana fatte approssimativamente allo stesso livello. In senso orario e iniziando da quella in alto a sinistra, si ha: una sezione anatomica, una ottenuta con radiografia convenzionale a raggi x, una TAC e una RMN. Si vede bene come solo la RMN sia in grado di visualizzare, in vivo, le strutture cerebrali con la migliore definizione, paragonabile a quella della sezione autoptica.

Per quel che riguarda i metodi di indagine che studiano l'attività del cervello, una delle più antiche è l'elettroencefalografia. L'attività elettrica congiunta di milioni di neuroni della corteccia cerebrale dà luogo a variazioni di voltaggio sullo scalpo, dette anche **onde cerebrali**, che possono essere registrate mediante l'elettroencefalogramma (EEG). Oltre a produrre variazioni elettriche, i neuroni corticali producono anche piccolissimi campi magnetici che vengono "catturati" da sensori basati su materiali superconduttivi. Quest'ultima metodologia chiamata **magnetoencefalografia (MEG)**, risale alla prima metà degli anni ottanta per quanto riguardale prime applicazioni sull'uomo.

Variazioni delle onde EEG e MEG si correlano specificatamente ad eventi fisiologici come stimolazioni sensoriali o atti motori e a stati patologici quali l'epilessia.

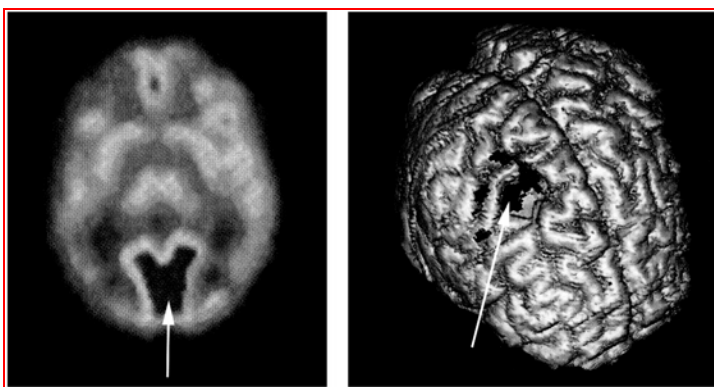
Mediante lo studio dell'EEG e della MEG, si è in grado di analizzare l'evolversi dell'attività elettrica con una precisione di millisecondi, e, recentemente, l'integrazione di dati EEG e MEG con immagini di risonanza magnetica ha permesso di localizzare le aree corticali che generano le variazioni nelle onde cerebrali, permettendoci di conoscere dove e con quale sequenza temporale viene percepita, ad esempio, una particolare melodia oppure l'immagine di un amico.



Campo elettrico cerebrale in un soggetto sano mentre si accinge a compiere un movimento della mano, ottenuto in uno dei laboratori del B.R.A.I.N. L'immagine è stata ottenuta sovrapponendo la ricostruzione tridimensionale del campo elettrico a quella della corteccia cerebrale, ottenuta con risonanza magnetica nucleare. Le linee concentriche indicano aree di voltaggio uguale. La maggiore attivazione si ha nella regione più chiara, nell'emisfero sinistro.

Il funzionamento del cervello può inoltre essere studiato analizzando segnali, per così dire, indiretti dell'attività neuronale. Infatti, i neuroni, per vivere, hanno bisogno di un continuo apporto di energia che gli viene prevalentemente fornita sotto forma di ossigeno diluito nel sangue che, attraverso i capillari, si diffonde in tutto il cervello. Quando una zona particolare del cervello si attiva, ad esempio in seguito ad uno stimolo visivo, si ha un aumento dell'attività neuronale in quella particolare regione cerebrale dedita all'analisi degli stimoli visivi. I neuroni coinvolti "lavoreranno" di più e la richiesta di maggior quantità di energia avrà come effetto un aumento del flusso sanguigno per consentire un maggior apporto di ossigeno nel tessuto circostante. Queste variazioni sanguigne, o ematiche, posso essere registrate mediante tecniche quali la **tomografia per emissione di positroni (PET)** e la **risonanza magnetica**

funzionale (fMRI). La PET fornisce misure indirette dell'attività cerebrale registrando le variazioni di flusso ematico, mentre la fMRI rileva cambiamenti della concentrazione sanguigna di deossiemoglobina, la proteina che trasporta l'ossigeno, quando questa ne è povera. A differenza della PET, che richiede l'iniezione di una sostanza leggermente radioattiva (chiamata anche agente di contrasto) nel sangue, la risonanza magnetica funzionale è totalmente innocua, e tuttora costituisce una delle frontiere dello studio del sistema nervoso umano. La PET e in particolare la fMRI riescono ad individuare zone cerebrali attive con una precisione dell'ordine del millimetro (la fMRI ha una risoluzione migliore rispetto alla PET), ma, visto che le variazioni sanguigne sono lente e avvengono con ritardo rispetto all'attività elettrica neuronale, l'accuratezza temporale è nell'ordine dei secondi.



Immagini PET (a sinistra) e di fMRI integrata con RMN di un soggetto sano mentre osserva stimoli visivi (a sinistra) o muove la mano (a destra). L'ottenimento delle immagini si ottiene con le due tecniche nella stessa seduta di indagine, in successione. Le frecce indicano le zone di corteccia cerebrale che si attivano nelle due circostanza.

Per questo motivo, diversi laboratori sparsi per il mondo stanno cercando di integrare le diverse metodologie di visualizzazione come l'EEG, la MEG, la fMRI e la RM in modo da

ottenere informazioni complementari riguardo le funzioni e strutture cerebrali, così da poter raggiungere una visione d'insieme dei processi fisiologici che regolano i comportamenti umani.

● Il sonno

Lo studio sul sonno vanta una lunga tradizione, ma le scoperte più importanti si collocano a partire dalla seconda metà del XX secolo, periodo in cui gli scienziati, grazie alle moderne tecniche di indagine fisiologica, sono riusciti ad individuarne i principali processi.

A causa dell'apparente inattività che lo caratterizza, il sonno inizialmente è stato considerato come un processo passivo, di cessazione dell'attività cerebrale e dei processi mentali. Lo si riteneva caratterizzato da una preminente inattivazione motoria e da un completo isolamento sensoriale con l'ambiente circostante. Tali concezioni sono state rivisitate alla luce delle conoscenze fisiologiche. L'isolamento sensoriale infatti non è completo, neanche durante il sonno più profondo. Gli impulsi sensoriali periferici sono condotti alle aree corticali, e i comandi motori riescono a raggiungere i motoneuroni alfa del midollo spinale: ne deriva che l'inattivazione sensoriale e motoria non è completa come si credeva inizialmente.

Le tecniche fisiologiche di registrazione polisonnografica a partire dalla seconda metà del XX secolo hanno permesso di indagare la complessità del processo ipnico. Il termine polisonnogramma indica l'insieme delle registrazioni effettuate mediante l'integrazione simultanea di differenti tecniche di registrazione: l'**elettroencefalogramma**, che registra l'attività delle onde cerebrali, l'**elettrooculogramma**, che rileva i movimenti oculari e l'**elettromiogramma**, che registra l'attività muscolare.

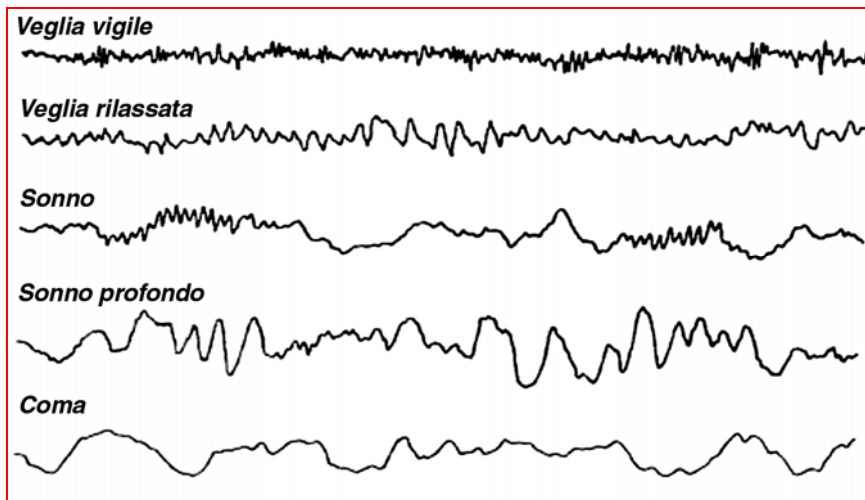
L'individuazione di movimenti oculari rapidi durante il sonno ha permesso di suddividerlo in due fasi distinte: il sonno REM ed il sonno non-REM. Il sonno **REM**, acronimo di "**rapid eye movement**", rappresenta la fase in cui si

registrano e si osservano tali movimenti; il sonno non-REM rappresenta la fase in cui tali movimenti sono assenti.

Il sonno REM è caratterizzato da un'intensa attività cerebrale che paradossalmente assomiglia a quella della veglia. Si registrano onde cerebrali rapide e di bassa ampiezza. In questa fase si hanno inoltre un aumento della frequenza e della pressione cardiaca, un incremento del metabolismo e della temperatura cerebrale. L'elettrooculogramma registra i movimenti oculari rapidi che compaiono isolati o a gruppi e che risultano intervallati da movimenti oculari lenti. Spesso, insieme a tali movimenti rapidi o anche indipendentemente da essi, si verificano movimenti degli arti o sussulti corporei. La fase REM si presenta, nel corso della notte, all'incirca ogni 90 minuti con una durata di pochi minuti; nell'ultima parte del sonno intensifica la frequenza di comparsa e la sua durata. La fase REM si associa a sogni particolarmente vividi, spiegando così perché al risveglio mattutino questi si ricordano facilmente. Sono state avanzate molte ipotesi per spiegare i movimenti oculari, la più suggestiva ritiene che siano movimenti di inseguimento oculare delle scene immaginate nel sogno. Il cervello nella fase REM manifesta una forma di attività cerebrale che inizia in una zona del tronco encefalico, il ponte, che tramite il talamo attiva zone corticali più elevate che innescano la formazione dei sogni. Il ponte invia simultaneamente informazioni al midollo spinale per inibire il movimento causando l'atonìa muscolare: si ipotizza che questa relativa forma di paralisi muscolare sia necessaria affinché il soggetto non si muova durante il sonno, seguendo il corso dei sogni. La fase non-REM occupa la maggior parte del sonno, circa $\frac{3}{4}$ del totale. Si hanno una diminuzione della pressione, della frequenza

cardiaca e del metabolismo. In questa fase si registra un progressivo rallentamento della frequenza e un aumento in ampiezza delle onde elettroencefalografiche. I muscoli sono rilasciati, ma l'attività corporea non è del tutto assente. Si manifestano frequenti aggiustamenti posturali e movimenti ogni 5-20 minuti.

Le aree cerebrali preposte all'attivazione del sonno non-REM sono collocate nelle zone caudali del tronco dell'encefalo, a livello del bulbo, dimostrando una differenziazione delle strutture anatomiche che presiedono alle due diverse tipologie di sonno.



Tracciati elettroencefalografici registrati durante diversi stati comportamentali. Si noti il progressivo rallentamento delle frequenze dalla veglia vigile verso il coma. Con l'ulteriore "appiattimento" del tracciato fino alla totale assenza di onde, si ha la "morte cerebrale".

Il sonno non-REM si suddivide in 4 stadi fondamentali che sono caratterizzati da onde cerebrali suddivise per diversa ampiezza e frequenza.

Nello *stadio 1*, le onde cerebrali sono variabili ed irregolari. Ha breve durata e si presenta nella transizione dalla veglia agli altri stadi del sonno. Vicino all'addormentamento le immagini mentali sono approssimativamente vivide e tramite elettromiogramma si registrano brevi contrazioni muscolari associate a immagini vivide.

Lo *stadio 2* è caratterizzato da un elettroencefalogramma con frequenze miste ed ampiezze relativamente basse in cui compaiono i *fusi del sonno*, brevi raggruppamenti di onde elettriche che assumono la forma di un fuso. Questo stadio aumenta progressivamente, fino ad occupare quasi tutto il sonno non-REM nell'ultima parte della notte, e rappresenta il 45-50% del totale del sonno.

Gli *stadi 3 e 4* sono formati dalle forme d'onda più lente, di bassa frequenza e maggiore ampiezza. Questi stadi sono distribuiti prevalentemente nella prima parte della notte e

decregono fino ad essere del tutto assenti nell'ultima parte, in prossimità della veglia. Essi rappresentano il "*sonno profondo*". Rispetto agli altri stadi richiedono infatti un proporzionale incremento della stimolazione esterna perché si generi il risveglio del soggetto. Sono state avanzate molte ipotesi sulla funzione del sonno più profondo: secondo le ricerche più recenti si ritiene che serva da ristoro alle funzioni cognitive di ordine superiore.

Comunque si interpreti il fenomeno sonno, esso pone ancora diverse questioni irrisolte, come la sua funzione evolutiva e la ragione dei benefici vantaggi che apporta alle funzioni cognitive. Ai neuroscienziati rimane ancora il compito di indagare ed analizzare i complessi meccanismi che lo regolano, individuare i singoli centri neurali che sono coinvolti ed analizzare le modalità dei singoli mediatori chimici che vi partecipano. Si spera così che la ricerca riuscirà a mettere appunto nuovi e più efficaci trattamenti per i disturbi del sonno, che a tutt'oggi affliggono più di un terzo della popolazione.

● Imparare, ricordare, dimenticare

La leggenda vuole che Napoleone Bonaparte ricordasse a memoria il nome di migliaia di soldati del suo esercito. Arturo Toscanini conosceva nota per nota, e per ciascuno strumento dell'orchestra, le 100 opere e le 250 sinfonie del suo repertorio. E che dire del famoso Pico della Mirandola, passato alla storia per le prodezze della sua memoria. Geni del ricordo? Professionisti del “tenere a mente”? Alzi la mano chi non ha perduto nemmeno una volta le chiavi, il portafogli o un ombrello! Per non parlare della difficoltà di ricordare i nomi delle persone appena conosciute e alle quali solo cinque minuti prima magari si stringeva la mano per la presentazione... Apprendimento e memoria sono intimamente connessi. Non si può avere ricordo di qualcosa, infatti, se prima non lo si è appreso. Ma esiste una sola memoria? Che cosa fa sì che alcune informazioni siano “trattenute” più di altre?

I moderni studi di neuropsicologia cognitiva hanno dimostrato che l'apprendimento non è una facoltà unitaria della mente, ma è costituito da processi mentali distinti. **L'apprendimento esplicito** o **dichiarativo** rende possibile richiamare volontariamente alla mente fatti o informazioni relativi a luoghi, nomi, circostanze. **L'apprendimento implicito** o **procedurale** riguarda, invece, quei processi di memoria relativi alle abilità che uno ha imparato e che sono quasi “automatiche”, fuori dal controllo consapevole (es. andare in bicicletta, suonare la chitarra, sapere che 3x8 fa 24...).

Un gruppo di neuropsicologi, negli anni '60, studiando il caso del paziente H.M., trovò che

l'apprendimento esplicito dipende fondamentalmente dalle strutture del lobo temporale della corteccia cerebrale, compreso l'ippocampo. Il famoso paziente H.M. all'età di 27 anni aveva subito un intervento chirurgico al cervello per eliminare le crisi di epilessia che lo affliggevano. La rimozione di parti dei lobi temporali del cervello, incluso l'ippocampo, distrusse la sua capacità di creare nuovi ricordi. Oggi, a distanza di 40 anni da quell'intervento, H.M., ha una buona memoria a breve termine. Quando gli viene presentato un ospite, ne rammenta il nome per il tempo di una conversazione. Ma se l'ospite si assenta e ritorna, H.M. non ricorda più nulla. L'apprendimento implicito interessa, invece, soltanto i percorsi sensoriali, motori o associativi reclutati per abilità percettive o motorie particolari, utilizzati mentre si sta imparando. I risultati di studi clinici condotti su esseri umani e sugli animali suggeriscono che ogni forma di memoria è caratterizzata da almeno due stadi distinti: uno stadio **a breve termine** (o di memoria primaria), che si protrae per alcuni secondi o minuti, e uno **a lungo termine**, che permane per giorni, settimane e talvolta per tutta la vita. Le informazioni temporaneamente memorizzate in memoria a breve termine (es. un nuovo numero di telefono) possono essere trasferite definitivamente al magazzino a lungo termine attraverso la ripetizione, e diventare un ricordo stabile e duraturo. Questo trasferimento comporta un cambiamento dell'efficienza delle sinapsi preesistenti, in un processo che si accompagna alla crescita di nuove connessioni

sinaptiche.

È quello che ha dimostrato lo scienziato Eric Kandel, premio Nobel per la medicina nel 2000. Kandel ha dato un contributo decisivo alla ricerca sulle basi molecolari della memoria, indagando il fenomeno della plasticità sinaptica. La sua intuizione geniale è stata quella di studiare il processo dell'apprendimento in un animale molto semplice, l'*Aplysia californica*, un placido gasteropode, una sorta di lumaca marina. L'*Aplysia* possiede un piccolo sistema nervoso composto di soli 20 mila grandi neuroni identificabili, raggruppati in 10 gangli principali. Kandel ha dimostrato che un semplice riflesso dell'*aplysia*, il riflesso di retrazione della branchia e del sifone, può venire modificato in due modi: per abitudine o per sensibilizzazione. La branchia (è l'organo attraverso il quale l'animale respira) termina in un piccolo sifone carnoso dorsale. Se un getto d'acqua viene soffiato sul sifone dell'*Aplysia*, l'animale ritira energicamente sia il sifone che la branchia. Se però si continua a farlo, l'animale ritirerà sempre meno la branchia, si *abituerà*. Ma l'abitudine non è la sola forma di apprendimento osservabile. Il riflesso di retrazione della branchia e del sifone può essere sensibilizzato. Kandel e i suoi collaboratori applicavano una breve scossa elettrica alla cute della *testa* dell'*Aplysia*: in seguito anche uno stimolo tattile lieve applicato alla cute del *sifone* provocava una energica e immediata retrazione del sifone medesimo e della branchia. Lo scienziato sostiene che questo apprendimento comportamentale è provocato dalla modificazione plastica delle sinapsi che collegano il neurone sensoriale che registra la stimolazione tattile del sifone al neurone motore che comanda la retrazione della branchia. Questa modificazione plastica è determinata da un aumento dei livelli di serotonina, e questo effetto può essere riprodotto chimicamente applicando serotonina in colture di neuroni sensoriali e motori. Una singola applicazione di serotonina produce cambiamenti a breve termine nell'efficacia sinaptica (velocità con la quale due cellule si scambiano informazioni), mentre 5 applicazioni distanziate, somministrate

nell'arco di un'ora e mezza, determinano cambiamenti a lungo termine che durano uno o più giorni. Le modificazioni nell'efficacia sinaptica derivano in parte da un aumento del rilascio di neurotrasmettitori dai neuroni sensoriali. Questo aumento dell'eccitabilità pre-sinaptica è dovuto a un allungamento nel tempo del potenziale d'azione, grazie al fatto che la serotonina modula le correnti di potassio. L'apprendimento per sensibilizzazione a ritrarre la branchia si associa alla crescita di **nuove** connessioni sinaptiche tra i neuroni sensoriali e i neuroni motori. La serotonina si lega a un recettore presente sulla superficie dei neuroni sensoriali attivando un enzima che trasforma l'ATP in AMP-ciclico, il quale a sua volta attiva la proteinchinasi-A (PKA). L'AMPciclico può evocare sia la facilitazione a breve termine sia quella a lungo termine e gli inibitori della PKA bloccano ambedue le forme di facilitazione. Durante l'apprendimento a breve termine (es. una sola somministrazione di serotonina) la PKA modifica le proteine bersaglio come i canali ionici, producendo un aumento *transitorio* della liberazione di neurotrasmettitore. Invece, con l'apprendimento a lungo termine (ripetute somministrazioni di serotonina) la PKA si trasferisce al *corpo cellulare* dei neuroni sensoriali ed entra nel nucleo, dove induce l'attivazione di geni specifici, ad es. attraverso il fattore di trascrizione CREB (*cAMP responsive element-binding protein*, cioè proteina che si lega al fattore che risponde all'AMPciclico). Il CREB è quindi ritenuto la chiave di volta della memoria a lungo termine.

Altri laboratori di ricerca si sono concentrati sul ruolo svolto dall'ormone insulina sulla memoria. Molti neuroni dell'ippocampo possiedono recettori specifici per l'insulina e somministrando streptozotocina (un repressore dell'attività dell'ormone) i topi di laboratorio non erano più capaci di ricordare in quale punto della stanza era localizzato il loro cibo. Somministrando ai topi farmaci che aumentavano la produzione di insulina, questi

riuscivano a ricordare la posizione del cibo molto meglio dei colleghi naive.

Gli scienziati stanno anche cercando di scoprire come reagisce il cervello dei pazienti con Alzheimer alla somministrazione di farmaci che aumentano i livelli di insulina. Molta ricerca deve ancora essere condotta prima di poter ottenere risultati terapeuticamente utilizzabili

sull'uomo. Aspettando il momento in cui sarà messa in commercio la tanto attesa "pillola della memoria", non ci rimane che consolarci pensando che in fondo l'arte del dimenticare è altrettanto importante di quella del ricordare: se non dimenticassimo le informazioni irrilevanti come riusciremmo ad adattarci a tutti i mutamenti della realtà?

L'ho già visto!

Delle informazioni che, in ogni secondo, giungono ai nostri organi di senso, il cervello ne trattiene appena il 25% e di queste solo meno dell'1% viene selezionato nell'area del linguaggio e immagazzinato nella memoria primaria. Il nostro cervello è capace di astrarre impressioni figurate, suoni, odori, percezioni tattili e gustative, verbalizzare quanto appreso e associarlo ad informazioni precedenti. Maggiori sono le possibili associazioni e più è facile che quanto appreso sia ricordato per tempi più lunghi. Vi è mai capitato di pensare di aver già vissuto una scena? È il fenomeno del *deja-vu*. Si tratta in realtà di un'anomalia della memoria; è l'impressione di "richiamare alla memoria" un'esperienza che non è mai stata realmente vissuta. Come avviene? Per esempio, tra tutte le informazioni che giungono ai vostri sensi in

questo momento (le righe scritte che vedete, un particolare rumore o suono nell'ambiente circostante, il fatto che siete in un certo posto), il cervello selezionerà solo quelle pertinenti (teoria del filtro dell'attenzione) e le assocerà con tracce mnestiche che già avete nella memoria. Potrà capitare in futuro, pur essendo in una situazione diversa, che si ritrovino associate un paio delle informazioni che state processando in questo momento (es. vi potrà capitare di leggere qualcosa mentre ascoltate la stessa musica) e il vostro cervello attiverà di nuovo quelle tracce di memoria che avete già immagazzinato e crederà di riconoscere come *già vissuta* la nuova scena che state vivendo. In realtà si tratta di un ricordo errato o inesatto ed impropriamente localizzato nella dimensione spazio-temporale.

©CURIOSITA'

Tra le più famose tecniche di memorizzazione c'è quella dei loci: la raccomandava già Aristotele e consiste nel visualizzare mentalmente un percorso conosciuto o un luogo familiare, ad esempio il proprio ufficio. In seguito, bisogna cercare di vedere gli oggetti che devono essere tenuti a mente, posizionati lungo il percorso o dentro la stanza (es. appesi al muro o sopra la scrivania o dentro un cassetto...). Un'altra tecnica è quella del perno. Si tratta di "agganciare" una parola o un concetto al successivo visualizzandoli in modo "creativo", cioè come esageratamente grandi o esageratamente piccoli, colorati, a strisce, in movimento, deformati. Potete provare a fare questo esercizio: scrivete una lista di parole (bue, orologio, finestra, ecc.). Ora per memorizzarli provate a immaginare un bue enorme a pois che sta tentando di infilarsi un orologio di vetro (fragilissimo!!) alla zampa e mentre lo fa barcolla e cade rovinosamente da una finestra aperta... I professionisti assicurano che con questo metodo riescono a ricordare anche più di 60 elementi di una lista. e addirittura ripetendo la lista al contrario.



L'invecchiamento

Pablo Picasso, pittore, Alber Einstein, fisico, Giuseppe Verdi, musicista. Queste e tante altre grandi menti hanno lavorato in campi molto diversi fra loro, ma hanno tutti condiviso un aspetto eccezionale: sono stati creativi e produttivi in tarda età. Essi hanno contraddetto il comune convincimento che l'invecchiamento porti sempre ad un pronunciato declino ed a perdita delle capacità cognitive. Oggi i neuroscienziati credono che il cervello può rimanere relativamente sano e perfettamente funzionante anche quando invecchia e che sono le malattie ad essere la causa dei più gravi deterioramenti della memoria, dell'intelligenza, della fluency verbale e delle capacità cognitive in genere. Si stanno studiando i cambiamenti fisiologici che si verificano nel tempo e gli effetti che questi hanno sulla capacità di ragionare e sulle altre doti intellettive.

Sembra che gli effetti dell'età sulle funzioni cerebrali varino enormemente da individuo a individuo. Con l'età, la grande maggioranza delle persone diventa solo un po' smemorata, particolarmente per quanto riguarda i ricordi dei fatti recenti. Per esempio, intorno ai 70 anni si possono cominciare a dimenticare i nomi delle persone ed i numeri di telefono. Altri, però, cominciano a manifestare i segni della *demenza senile*, un progressivo e grave danneggiamento delle funzioni mentali che interferisce con la vita di tutti i giorni. La demenza senile, che comprende affezioni quali il morbo di Alzheimer e le patologie cerebro-vascolari, colpisce circa il 10% delle persone sopra i 65 anni e la percentuale aumenta di diverse volte sopra gli 85 anni. In un piccolo, terzo gruppo di persone, che include Picasso, Verdi ed altri, la funzionalità mentale sembra completamente non

influenzata dall'età. In sostanza, sono quindi molte le persone che hanno una buona performance per tutta la vita e continuano ad averla anche in età avanzata.

L'idea che un declino mentale pronunciato e progressivo sia inevitabile con l'età è stata ed è tuttora diffusa per varie ragioni. La più rilevante è che, fin nel ventesimo secolo, poche persone arrivavano ad invecchiare in buona salute. Nel 1900, quando l'aspettativa di vita era di circa 47 anni, solo il 4% della popolazione aveva più di 65 anni ed in genere erano rappresentati da ammalati. Nel 1990, quando l'aspettativa di vita ha superato i 75 anni, già il 12% della popolazione aveva più di 65 anni. Una generazione fa, già a 60 anni si cominciava a notare una certa fragilità intellettuale; oggi è più comune che si manifesti intorno agli 80, ma non è inevitabile. Inoltre, in passato erano in pochi a mettere in discussione l'idea che l'invecchiamento comporti inevitabilmente un declino mentale, in quanto gli scienziati conoscevano ancora poco del cervello e dei suoi processi di invecchiamento. Ciò che oggi sappiamo sul normale invecchiamento del cervello proviene da studi sul sistema nervoso che sono iniziati decine di anni fa e proprio adesso cominciano a dare i primi risultati. Il cervello raggiunge il suo massimo peso intorno all'età di 20 anni e poi ne perde, lentamente e progressivamente, circa il 10% nel resto della vita. Inoltre il cervello perde continuamente neuroni. Quando ciò si verifica, e può essere anche a causa di un danno fisico o un evento patologico, i neuroni possono rispondere espandendo le loro arborizzazioni dendritiche e raffinando le loro connessioni reciproche. Inoltre, anche un neurone danneggiato può

ripararsi se il corpo cellulare rimane intatto: i dendriti e l'assone possono ricrescere e stabilire nuovi contatti sinaptici. Inoltre, le moderne tecnologie, soprattutto quelle di visualizzazione del cervello in vivo, ne rendono possibile studiare la struttura e le funzioni in maggior dettaglio. Così i neuroscienziati sono sempre più in grado di distinguere un invecchiamento fisiologico da uno patologico e si fa largo l'idea che, sebbene alcune modifiche si verifichino effettivamente nell'invecchiamento normale, queste non siano poi così gravi come si riteneva.

La causa dell'invecchiamento cerebrale, comunque, rimane ancora un mistero. Le teorie

per spiegarla sono molte: alcuni sostengono che geni specifici per l'invecchiamento vengono attivati in un certo momento della vita; altri parlano di mutazioni o delezioni geniche. Ci sarebbero anche le influenze ormonali, la decadenza del sistema immunitario e l'accumulo di prodotti di rifiuto del metabolismo cellulare che distruggerebbero i lipidi e le proteine essenziali alla normale vitalità cellulare. La ricerca è attiva a tutto campo e, come accade per argomenti così stimolanti, le neuroscienze sono affiancate in questo sforzo da altre discipline fondamentali, quali, ad esempio, la genetica e la biochimica.

◎CURIOSITA'

Qual è il segreto della longevità?

Centoventi anni, questa, da quanto se ne sa, è la massima durata della vita di cui si abbia una conoscenza certa. Appartiene ad un uomo giapponese, Shirechiyo Izumi, vissuto appunto 120 anni e 237 giorni e morto nel 1986 per una polmonite. Questi eventi eccezionali ci fanno sempre chiedere: qual è il segreto? Dipende dai geni? È per il posto dove la gente vive o per il modo in cui vive? Che tale limite ci sia o meno, cosa succede quando invecchiamo? Una volta appreso ciò, saremmo in grado di prolungare la vita di un individuo oltre i 120 anni, fino a molto, molto di più? Ed infine, una domanda ancora più importante: potrà la conoscenza sui meccanismi dell'invecchiamento aiutarci a combattere le malattie ed i danni che si associano alla tarda età e far sì che questa sia vissuta in salute, attività ed indipendenza?

Quello dell'invecchiamento è uno dei tanti campi in cui la sperimentazione animale è assolutamente indispensabile. Se si vuole studiare come un organismo vivente si modifica con l'età, se si desidera conoscere quali influenze sono in grado di accelerare o rallentare i processi fisiologici che si vanno identificando e si vuole portare lo studio a livello cellulare o sub-cellulare, non è possibile reperire tecnologie che consentano di ottenere risultati attendibili e riproducibili se non sull'animale. Alcuni studi recenti hanno svelato alcune delle modifiche che si verificano nelle cellule cerebrali quando gli animali sono fatti vivere in ambienti arricchiti e stimolanti. Tutti sappiamo che tali situazioni sono ideali sia per l'ottimale crescita dei bambini

che per il mantenimento delle capacità intellettive dell'anziano; quello che non è chiaro è con quali meccanismi ciò si verifichi e se sia possibile innescare tali meccanismi anche quando l'arricchimento ambientale non è possibile ovvero potenziarli quando esso lo è. Quando ratti di mezza età vengono allevati in ambienti stimolanti, i dendriti dei neuroni della corteccia cerebrale, che è la responsabile di tutte le attività coscienti, si accrescono in lunghezza, rispetto a quelli di ratti allevati in isolamento. In un altro studio si è visto che nei ratti allenati a svolgere attività acrobatiche si sviluppava un maggior numero di sinapsi che nei ratti che svolgevano esercizi fisici semplici o erano inattivi. Gli scienziati hanno concluso che non

tanto l'esercizio fisico, quanto l'apprendimento motorio induce la formazione di nuove sinapsi. Altri scienziati hanno riferito che ratti allevati in un ambiente stimolante facevano significativamente meno errori nel trovare l'uscita di un labirinto rispetto ai ratti allevati in isolamento: i ratti allenati avevano un maggior peso del cervello e la corteccia cerebrale più spessa dei ratti di controllo. In risposta all'arricchimento ambientale, i ratti vecchi tendono a formare nuovi dendriti e nuove sinapsi così come quelli giovani, anche se la loro risposta è più lenta e di minore entità. Quali sono gli eventi molecolari o biochimici che inducono la proliferazione dendritica e la formazione di un maggior numero di sinapsi? È

possibile riprodurli così da ridurre gli effetti indesiderati dell'invecchiamento ma, anche, utilizzarli nelle patologie neurodegenerative che così drammaticamente riducono la qualità della vita anche in chi anziano non è ancora? E, domanda curiosa che l'uomo si pone da sempre: esiste un limite massimo alla durata della vita o, agendo sui meccanismi che determinano l'invecchiamento, questo limite può essere procrastinato all'infinito?

Prima di tutto bisogna chiarire un concetto riguardo la durata della vita. Essa infatti viene misurata in due modi: età massima e vita media. L'*età massima* è riferita ai singoli individui ed è probabile che il suo valore sia intorno ai 120 anni. La *vita media* è l'età media di una

Nel laboratorio delle mosche che vivono il doppio

In un laboratorio della Università della California, ad Irvine, ci sono migliaia di mosche che normalmente vivono da 70 a 80 giorni: quasi il doppio della loro normale vita media. Le mosche appartengono ad un biologo dell'evoluzione, Michael Rose, che le ha selezionate opportunamente.

All'inizio del processo di selezione, Rose ha raccolto le uova deposte da mosche anziane e le ha fatte schiudere in isolamento. Le nuove mosche sono state quindi trasferite in una scatola di plexiglass, alimentate e trattate in modo da favorire gli accoppiamenti. Una volta diventate anziane, le uova deposte dalle femmine vecchie, e fecondate dai maschi vecchi, sono state nuovamente raccolte e fatte schiudere individualmente. Il ciclo è stato ripetuto molte volte, ma ogni volta si posponeva la data in cui le uova venivano prelevate. Dopo 2 anni e 15 generazioni, il laboratorio aveva raccolto popolazioni di mosche più longeve delle altre.

A questo punto la domanda è: cosa è successo? Quali geni e quali prodotti genici sono stati coinvolti nel processo che ha portato ad una maggiore longevità? Rose ha ottenuto lo stesso risultato anche selezionando mosche sulla base della loro capacità a resistere in condizioni sfavorevoli, cosicché il risultato non è imputabile ad una maggiore fertilità nell'età avanzata. Una possibilità è che sia in qualche modo coinvolto l'enzima superossido-dismutasi (SOD). In un altro laboratorio ad Irvine, infatti, lo scienziato Robert Tyler ha scoperto che le mosche più longeve hanno un gene per la SOD in qualche modo diverso da quello delle mosche di controllo: nelle mosche più longeve il gene è più attivo. La scoperta ha, ovviamente, dato una forte spinta all'ipotesi secondo la quale gli enzimi anti-ossidanti (come la SOD) siano collegabili all'invecchiamento o alla longevità.

Alcuni geni delle mosche, ma anche del lievito, sembrano quindi promuovere la longevità. Ma altri possono ridurla. Uno di questi "geni della morte" è stato isolato nei nematodi da ricercatori che hanno scoperto che la sua mutazione riesce a più che raddoppiare la vita media di questi vermi. È stato trovato che la mutazione porta ad una super-produzione di SOD e catalasi: enzimi collegati alla longevità in ancora altri studi. Questi ed altri enzimi sono in grado di prevenire i danni cellulari, mentre altri, di natura simile, possono riparare i danni che si verificano a livello del DNA od ancora aiutare le cellule a superare gli stress.

popolazione di soggetti. L'*aspettativa di vita*, infine, è il numero di anni che un individuo può aspettarsi di vivere sulla base della vita media della popolazione di cui fa parte. Nel secolo appena finito, la vita media e l'*aspettativa di vita*

sono aumentate in modo notevole: dai circa 47 anni all'inizio del secolo ai circa 75 del 1990. L'aumento è quasi interamente dovuto al miglioramento della sanità, alla scoperta degli antibiotici ed alle pratiche di profilassi. Ora che

si è vicini ad ottenere importanti vittorie contro il cancro e le malattie cardiovascolari, alcuni pensano che quei valori possano aumentare ancora.

L'età massima raggiungibile da un singolo individuo, invece, è un'altra cosa. Non vi sono prove certe che essa abbia subito modifiche per migliaia di anni, nonostante le favole sulle fonti della giovinezza e gli episodi biblici di patriarchi straordinariamente longevi. Molto recentemente,

però, il sogno di prolungare l'età massima è passato dalla leggenda ai laboratori. Man mano che gli scienziati esplorano sempre più i geni, le cellule e gli organi mentre invecchiano, scoprono sempre più segreti della longevità. Di conseguenza, l'allungamento della vita diventa sempre più una possibilità invece di una favola, e la speranza di ritardare l'insorgenza di malattie e processi degenerativi diventa sempre più un obiettivo raggiungibile, anziché un sogno.

Usare di più il proprio cervello.

L'invecchiamento è un processo che dipende da molti fattori, alcuni dei quali possono essere prevenuti o tenuti sotto controllo. Nasciamo con un buon numero di neuroni in più e possiamo probabilmente permetterci di perderne diversi, ma fino ad un certo punto, senza problemi. Quello che è necessario è individuare, e prevenire, le situazioni che ne fanno morire in eccesso. Un primo passo è quello di prevenire gli "incidenti", come gli ictus ed i traumi meccanici, che possono far perdere abbastanza neuroni da farci passare la linea di confine con la malattia. Gli scienziati stanno valutando gli effetti degli antiossidanti, come le vitamine E e C, che possono avere un'azione protettiva nei confronti del cervello, come pure gli estrogeni ed alcuni farmaci quali, forse, l'ibuprofene.

Quando poi si conoscerà più a fondo cosa succede nel Parkinson e nell'Alzheimer, sarà possibile proteggere meglio ed anche riparare o ripristinare i neuroni danneggiati o persi.

Anche lo stile di vita può essere importante per vivere meglio e più a lungo: l'interazione fra cervello e corpo può non solo influire positivamente sulla vita di tutti i giorni, ma anche svolgere un ruolo protettivo in condizioni come l'Alzheimer, le malattie cardiache, il cancro. Sono in particolare importanti:

- L'educazione continua e la stimolazione intellettuale. È il concetto di "Usalo o perdilo": anche l'esercizio mentale può aiutare a proteggere le cellule cerebrali.
- L'esercizio fisico. Alcuni studi hanno dimostrato che l'esercizio fisico aiuta a

migliorare la memoria ed accrescere la longevità.

- Il controllo dello stress. Diverse ricerche hanno indicato che le condizioni di stress possono danneggiare l'ippocampo, una zona cerebrale essenziale per la memoria e l'acutezza mentale.
- La depressione. Questa condizione è legata a riduzione del volume dell'ippocampo e può influenzare la memoria ed i processi cognitivi. La depressione non trattata è un problema particolarmente importante negli anziani, fra i quali vi è il più alto tasso di suicidi. Alcuni studi hanno dimostrato che anche gli stati depressivi che si verificano in seguito a malattie molto gravi, quali l'infarto e l'ictus, riducono fortemente le possibilità di guarigione.
- Il mantenimento delle relazioni sociali. Sembra che le persone con un forte coinvolgimento sociale siano meno soggette all'influenza. In uno studio, donne con tumore al seno che frequentavano un gruppo di supporto hanno avuto un tempo di sopravvivenza maggiore rispetto a quelle che non lo facevano.
- La dieta. Una dieta ipocalorica (dal 30 al 60 per cento di calorie in meno), ma bilanciata, promuove un vistoso prolungamento della vita media nei topi, probabilmente innescando meccanismi che ritardano l'insorgenza di danni al DNA, il livello di radicali liberi, il bilancio ormonale o l'invecchiamento cellulare.

L'Alzheimer

La malattia di Alzheimer rappresenta un processo degenerativo cerebrale associato ad un declino progressivo e globale delle funzioni intellettive, il cui esordio è insidioso, ovvero è particolarmente difficile da individuare. L'ammalato manifesta un lento deterioramento cognitivo ed una progressiva perdita dell'autonomia nell'esecuzione degli atti quotidiani. I sintomi che più genericamente caratterizzano questa malattia consistono in:

- *perdita significativa della memoria (amnesia);*
- *cambiamenti di comportamento e alterazione della personalità;*
- *perdita di iniziativa e di interesse;*
- *errori di valutazione ;*
- *problemi del linguaggio (afasia);*
- *periodi confusionali transitori;*
- *perdita dell'orientamento spazio-temporale;*
- *incapacità a riconoscere persone, cose e luoghi (agnosia);*
- *incapacità a compiere atti quotidiani della vita, lavarsi, vestirsi e mangiare (aprassia);*
- *deliri e/o allucinazioni;*
- *totale dipendenza e necessità di assistenza.*

Sebbene l'andamento della malattia sia molto variabile, possono passare all'incirca 5-10 anni prima che la stessa raggiunga lo stadio finale, caratterizzato dalla perdita di controllo di tutte le funzioni dell'organismo.

Risultano purtroppo ancora sconosciute le cause precise che la determinano. Questa malattia rappresenta circa il 60% di tutte le demenze e prende il nome da Alois Alzheimer (1864-1915), un neurologo tedesco che tra il 1907 e il 1911 ne descrisse le principali caratteristiche microscopiche cerebrali, individuabili in sede autoptica e con biopsie (quindi solo su individui deceduti). Attualmente la diagnosi accurata avviene anche sul paziente vivo, grazie alle moderne tecniche di visualizzazione del cervello e tramite l'analisi clinica dei sintomi.

Dal punto di vista morfologico, la malattia è caratterizzata da un decremento e da una significativa riduzione del peso e del volume del tessuto cerebrale; a livello corticale è presente un evidente allargamento dei solchi cerebrali e l'assottigliamento delle circonvoluzioni. Vi sono, inoltre, evidenti segni di dilatazione ventricolare, (i ventricoli sono le cavità contenente il liquido cerebrale). Tutte queste alterazioni, individuabili con le tecniche di visualizzazione del cervello, determinano un'atrofia cerebrale diffusa, con i maggiori interessamenti a livello dei lobi temporali ed in particolare dell'ippocampo, una struttura ricurva che è implicata nel consolidamento della memoria, permettendo il passaggio dalla memoria a breve termine verso quella a lungo termine. Ciò spiega come questa patologia comprometta, tra le varie funzioni psicologiche, innanzitutto la memoria recente. All'esame microscopico del cervello eseguito su prelievi autoptici, si nota una massiccia perdita neuronale, considerabile di per sé la causa principale dei deficit cognitivi e dei fenomeni regressivi sui neuroni residui. All'interno degli stessi si osservano strutture filamentose (degenerazione neurofibrillare) ed inclusioni ovoidali (degenerazione granulo-vacuolare).

Le cause reali dell'Alzheimer sono ancora sconosciute, infatti le diverse ipotesi sono tutte ancora sottoposte a verifica sperimentale. A tutt'oggi non esistono neanche trattamenti capaci di arrestare la degenerazione cerebrale. I diversi trattamenti proposti mirano solamente a rallentare il decorso e a limitare, almeno temporaneamente, i sintomi cognitivi e comportamentali, garantendo una qualità di vita dignitosa ma non ancora ottimale. Attualmente, l'obiettivo principale della ricerca è quello di sviluppare terapie in linea con le cause che stanno alla base della malattia, al fine di ritardare, arrestare e possibilmente prevenire lo sviluppo della stessa.

● Alimentazione e consumo energetico

Un individuo che pesa 70 Kg ha un cervello che pesa poco meno di 1,5 Kg, equivalente a circa il 2% del suo peso corporeo. Ogni minuto, il cervello “pretende” circa il 15% del flusso totale di sangue e consuma il 20% di tutto l'ossigeno respirato. La quantità di energia che produce è nell'ordine di grandezza di quella dissipata da una lampadina di 25 Watt. Per la produzione di energia, il cervello dipende così strettamente dall'ossigeno contenuto nel sangue da poter sopportare un'interruzione del flusso ematico per non più di 7-8 secondi. Il cervello è l'organo con la **riserva ischemica** più breve: altri tessuti (il cuore, il fegato, i polmoni, i muscoli o la cute) posso “resistere” senza irrorazione sanguigna decine o anche centinaia di minuti, prima di andare incontro a danni irreversibili, specialmente al freddo, quando il metabolismo è ridotto al minimo.

In condizioni normali, il **quoziente respiratorio** (una misura indiretta per conoscere quali sono i substrati metabolici responsabili del maggior apporto energetico ad un organo o tessuto) del cervello è uguale a 1: vuol dire che il cervello produce energia consumando pressoché esclusivamente glucosio, demolendolo completamente fino ad anidride carbonica ed acqua, che ne rappresentano i prodotti di rifiuto. Poiché il cervello ha riserve di glucosio molto ridotte, esso dipende direttamente dal sangue per rifornirsi. Una piccola caduta della glicemia (la concentrazione ematica del glucosio) può essere compensata da un aumento della irrorazione, specialmente se la caduta è limitata

ad una o poche zone del cervello, come si può avere durante lo svolgimento di un compito motorio o cognitivo. Su questa evenienza si basano le tecniche di visualizzazione funzionale del cervello che mettono in evidenza, appunto, le regioni che ricevono una maggiore irrorazione ematica o che consumano più o meno glucosio rispetto alla media dell'intero organo. Ma una maggior caduta della glicemia, specialmente se di natura sistematica (non dovuta, cioè, all'attività cerebrale, ma al malfunzionamento di qualche altro sistema o al digiuno) porta ad un progressivo deterioramento della funzione cerebrale, fino al coma.

La maggior parte della richiesta energetica del sistema nervoso è necessaria al mantenimento del potenziale di riposo delle sue cellule, caratterizzato da una asimmetrica distribuzione di ioni ai due lati della membrana cellulare. Per mantenere la diversa distribuzione ionica (alcuni ioni, come il sodio, sono più concentrati all'esterno della cellula, altri, come il potassio, lo sono maggiormente all'interno) vengono utilizzate particolari proteine che prendono il nome di “pompe ioniche”. Esse consumano energia per modificare ciclicamente la loro struttura in modo tale da poter mantenere una diversa distribuzione ionica ai due lati della membrana cellulare, che è caratteristica della condizione di riposo.

Il glucosio è quindi il substrato fondamentale del metabolismo del sistema nervoso, il quale, contrariamente agli altri tessuti, non contiene altra forma energetica per sostituire il glucosio

ematico, come potrebbero essere i trigliceridi. Né può utilizzare i trigliceridi circolanti nel sangue perché non riescono ad attraversare la barriera emato-encefalica. Solo in condizioni avanzate di digiuno il cervello arriva ad utilizzare come combustibile gli aminoacidi o i corpi chetonici.

Per quanto riguarda le altre sostanze organiche, il cervello è caratterizzato da una composizione costante e caratteristica in proteine ed aminoacidi liberi (diversi dei quali

vengono utilizzato come neurotrasmettitori: GABA, Glicina, ecc) e da un alto contenuto in lipidi. Tolta l'acqua, che rappresenta più del 90% del peso del cervello, i lipidi rappresentano ben il 56% del peso secco della sostanza bianca ed il 32% di quella grigia. La maggior parte dei lipidi è metabolicamente inerte, concorrendo a formare le membrane cellulari e, in particolare, le guaine mieliniche. La composizione dei lipidi del cervello tende a rimanere costante e non è influenzata da fattori esterni quali la dieta o la malnutrizione.

La restrizione calorica

La ricerca condotta con la sperimentazione animale sta accumulando sempre più prove che una dieta speciale, caratterizzata da una drastica riduzione delle calorie e chiamata "restrizione calorica" possa concretamente aiutare il cervello a combattere le sue battaglie contro l'invecchiamento e le malattie. Tipicamente, gli animali sottoposti a questo tipo di dieta consumano dal 30 al 50% in meno di calorie, pur avendo un apporto di proteine, grassi, vitamine e minerali adeguato al mantenimento delle loro funzioni corporee. Trasferendo la stessa cosa all'uomo, si tratterebbe di tagliare dalle 750 alle 1250 calorie dalle 2500 giornaliere. Una tale riduzione potrebbe essere pericolosa, specialmente nel caso dei bambini e degli adolescenti: è bene, quindi, che nessuno tenti di sperimentarla da solo, prima che i parametri "umani" vengano seriamente definiti e standardizzati. Ma nell'ambiente controllato dei laboratori, la restrizione calorica prolunga la vita, migliora la capacità dei ratti anziani nello svolgere compiti di apprendimento, memoria e coordinazione motoria, li rende più resistenti (o comunque con sintomatologie meno gravi) nei confronti dell'Alzheimer, del Parkinson, dell'ictus e di altri processi neurodegenerativi.

Recenti ricerche, oltre a descrivere gli effetti della restrizione calorica, ne stanno anche indagando i principi tramite i quali essi vengono ottenuti. E' stata descritta una minor produzione di radicali liberi, aumentando la protezione delle cellule e delle loro funzioni, ma anche una maggior produzione di particolari sostanze, note come "fattori di crescita", che promuovono la crescita e la sopravvivenza dei neuroni. Sembra anche che, rispetto a ratti allevati con una alimentazione libera, quelli sottoposti a restrizione calorica producono un numero significativamente maggiore di nuove cellule in zone del cervello che si sa essere importanti per la memoria.

Gli scienziati stanno anche cercando di duplicare gli effetti benefici della restrizione calorica nelle scimmie e stanno programmando di farlo anche nell'uomo. Realisticamente, ci vorranno anni prima che possa essere applicata ai primi volontari, ma lo studio dei meccanismi che stanno alla base dei suoi effetti potrebbe portare alla conoscenza di sostanze che ne possano, anche se in parte, promuovere qualcuno, riducendo, così, la drasticità della restrizione. Indipendentemente dalle tecniche che verranno utilizzate, comunque, gli scienziati ritengono che continuare con questi studi potrà portare a nuove strategie per proteggere e mantenere in efficienza il nostro cervello.



Le droghe

Le normali funzioni del cervello possono essere facilmente modificate da sostanze provenienti dall'esterno del nostro corpo, somministrate a scopi terapeutici (gli psicofarmaci) oppure per gli effetti “piacevoli” che provocano (almeno all'inizio della loro assunzione): le droghe.

A seconda degli effetti che procurano, le droghe si suddividono (arbitrariamente) in tre categorie:

- Sedativi (hanno effetto calmante e depressivo): oppiacei, ansiolitici, analgesici, sonniferi, alcool...
- Stimolanti (con effetto eccitante sul sistema nervoso centrale), come la cocaina, le amfetamine ed anche la caffeina
- Psichedeliche-allucinogene (modificano l'attività cerebrale e l'interpretazione delle percezioni): si tratta di alcuni funghi allucinogeni come il “peyote”, la mescalina, l'LS o la cosiddetta “ecstasy”.

Certe sostanze possono procurare contemporaneamente più di uno di questi effetti, ma lo vedremo più avanti.

Tutti abbiamo sentito parlare di “**tossico-dipendenza**”; in realtà, l'uso delle droghe comporta almeno quattro gravi effetti collaterali:

- la tolleranza

Oppio

Una delle droghe più antiche e più note è l'oppio. Esso viene estratto da un tipo di papavero il cui nome scientifico è *Papaverum somniferum*, di cui l'oppio è il lattice condensato della capsula dei semi. Dall'oppio derivano gli oppiacei (morfina, codeina, etc.), che sono pertanto sostanze naturali, distinte dagli oppioidi

- la dipendenza psichica
- la dipendenza fisica
- la sindrome da privazione.

Cosa significa “tolleranza”? Assumendo la sostanza, l'organismo si abitua, per cui serve una quantità progressivamente sempre più grande di droga per ottenere l'effetto.

La **dipendenza** può essere di due tipi: psichica, allorché si instaura un bisogno incoercibile (o desiderio incontrollabile) di assumere la sostanza; oppure fisica, per cui l'organismo ne necessita per continuare a funzionare normalmente. Alcune droghe, infatti, si sostituiscono alle sostanze normalmente prodotte, rendendo indispensabile la loro continua assunzione. La dipendenza fisica è data soprattutto dagli oppioidi, dall'alcool etilico e da alcuni psicofarmaci usati come sedativi: benzodiazepine e barbiturici.

La sindrome da privazione, anche detta da astinenza, è l'insieme dei disturbi psichici e somatici che si verificano alla sospensione brusca della sostanza. Ad esempio, nel caso della cocaina, l'astinenza comporta un quadro caratterizzato da ansia, insonnia, senso di fatica, iperfagia (appetito smodato).

(fenilpiperidine, pentazocina, naloxone, etc.), che invece sono molecole di sintesi o semi-sintesi. Si è inoltre scoperto che anche il nostro organismo produce delle sostanze affini, dette oppiopeptine: sono le famose endorfine, responsabili della mediazione degli stimoli piacevoli.

I recettori centrali e spinali più importanti per l'azione degli oppiacei sono i μ , che sono al contempo mediatori delle sensazioni dolorifiche

e responsabili della dipendenza. (Purtroppo le due azioni sono inscindibili).

RECETTORI → COSA MEDIANO:

μ , δ	→	- analgesia sovrasspinale e spinale - euforia - depressione respiratoria - dipendenza psichica
σ	→	- disforia - allucinazioni - stimolazione cardiaca
k	→	- analgesia a livello spinale - effetti psicotomimetici a livello centrale

Come agiscono gli oppiacei?

Gli oppiacei agiscono interagendo direttamente con recettori propri, classificati con lettere dell'alfabeto. I recettori, a loro volta, sono diversamente distribuiti (come densità) nel sistema nervoso centrale ed ognuno di essi media effetti diversi.

Morfina

La morfina ha attività potente sui suoi recettori di molti sistemi, fra i quali anche il sistema nervoso centrale. Su di esso, la morfina induce:

- analgesia
- sonnolenza
- variazioni dell'umore
- annebbiamento mentale

il tutto senza perdita di coscienza! (si definisce invece "anestesia" l'analgesia *con* perdita di coscienza)

Per quanto riguarda l'analgesia, la morfina è il farmaco principe in molte situazioni in cui si

deve sconfiggere il dolore insostenibile, come per esempio nel cancro o durante un infarto.

Sul dolore la morfina ha un effetto molto interessante, perché duplice: essa riduce il dolore di tipo nocicettivo, cioè quello originato dalla eccitazione dei recettori sensitivi, mentre ha azione nulla sul dolore neuropatico, come quello che si ha per lesione di un tronco nervoso. Su quest'ultimo, tuttavia, la morfina è in grado di togliere il contenuto psicologico negativo del dolore, senza toglierne la percezione, alleviando così la componente più difficile da tollerare, la "sofferenza". In sostanza, il paziente sa che il dolore c'è, ma è come se non fosse suo.

Droghe sintetiche

Le amfetamine sono sostanze simpatico-mimetiche indirette (ciò vuol dire che stimolano il sistema simpatico) ed hanno anche effetti allucinogeni.

Il loro prototipo e la più attiva come stimolante sul sistema nervoso centrale è la D-amfetamina. La met-amfetamina, invece, ha una

durata d'azione più lunga, può cioè dare euforia per quattro - sei ore.

Una delle droghe sintetiche più in uso oggi è la MDMA o metilendeossiamfetamina, meglio nota come Ecstasy.

Il meccanismo d'azione di tutte, comunque, è quello di favorire la liberazione dei neurotrasmettitori eccitatori noradrenalina e

dopamina. A livello del midollo spinale, ciò comporta la stimolazione della muscolatura striata, con aumento dell'energia muscolare e ritardato senso della fatica. Su alcuni neuroni centrali, lo stesso meccanismo è responsabile dello stato di veglia. Infine, agendo su degli enzimi detti MAO (monoaminoossidasi), la amfetamine hanno anche una debole azione antidepressiva.

Fra i molti effetti collaterali da uso cronico (diminuzione dell'appetito, alterazioni comportamentali, risposta emozionale amplificata) è importante ricordare la psicosi tardiva da amfetamine ad alte dosi, che si verifica per formazione di metaboliti tossici. Si tratta di una psicosi paranoide che è simile alla schizofrenia.

Testimonianza clinica (dalla “Drug Dependency Unit” di Padova)

“Un ragazzo di 24 anni è stato inviato al nostro Centro per il trattamento delle tossicodipendenze dopo aver violentemente assalito la madre. Da quattro anni assumeva MDMA, sempre sotto forma di compresse e facendo passare da 1 a 14 giorni in media fra un'assunzione e l'altra. Ha riferito l'assunzione occasionale di altre sostanze (alcool, benzodiazepine, cannabis, cocaina).

Prima di iniziare ad usare questa droga non aveva mai lamentato disturbi psicologici, mentre—come confermato dai suoi parenti—negli ultimi tre anni si è convinto che la gente lo fissi e lo prenda in giro in sua assenza.

Ora soffre di allucinazioni di inversione del ritmo sonno-veglia (i sintomi sono cominciati quattro anni fa); la perdita di appetito si è accompagnata ad un forte calo ponderale; inoltre il soggetto ha riferito una marcata diminuzione della propria attività sessuale per circa un anno. Negli ultimi tre anni ha sofferto di frequenti cambiamenti di umore, anche se mai sufficientemente importanti dal punto di vista clinico da giustificare una diagnosi di disturbo affettivo.

In passato aveva causato due incidenti automobilistici, di cui uno grave, correlati ad episodi acuti di ingestione di MDMA. Nel corso dei quattro anni precedenti si erano registrati vari episodi di aggressività.

L'esame del suo stato mentale mostrava deliri paranoidei, alti livelli di ansia e deliri relativi a modifiche corporee (il suo cervello era stato rubato, gli occhi non erano i suoi); inoltre era convinto di avere l'AIDS.

Gli esami di routine, la tomografia computerizzata del cervello ed i test sul siero per la ricerca di sifilide ed HIV sono risultati normali. Al momento dell'invio, i test delle urine risultavano positivi soltanto per la cannabis.

Il paziente è stato ricoverato per un breve periodo di tempo in un'unità psichiatrica, in cui è stato sottoposto a terapia. Il trattamento farmacologico, però, ha avuto effetti benefici soltanto sulla sua aggressività e non sulla componente delirante. Nel corso dei tre mesi successivi, il ragazzo ha continuato ad assumere una terapia neurolettica, senza trarne grossi benefici. È a tutt'oggi sotto osservazione [...]”

Allucinogeni

Il prototipo degli allucinogeni è l'LSD, cioè la dietilamide dell'acido lisergico, il quale è contenuto negli alcaloidi della segale cornuta, una pianta molto diffusa allo stato selvatico. L'LSD è un composto molto attivo (agisce in microgrammi), che altera qualitativamente lo stato psichico del soggetto, dando una sintomatologia soggettiva molto simile alla psicosi. Il pericolo con questa droga è pertanto quello di una erronea interpretazione della realtà e di alterazioni dei processi dell'ideazione, che

possono condurre ad atti dannosi per sé e per gli altri.

Il meccanismo d'azione dell'LSD, come per gli altri allucinogeni, è duplice: interagisce con i recettori della serotonina, nonché stimola la liberazione del neurotrasmettitore dopamina a livello dell'ippocampo e della corteccia cerebrale.

Se l'LSD viene assunto in dosi maggiori di 50-100 microgrammi, subentra uno stato di intossicazione, che in una fase iniziale si caratterizza per vaghi fenomeni soggettivi come stanchezza, senso di freddo o caldo, sapore

metallico, gonfiore della lingua, bruciore degli occhi. In seguito compaiono disturbi neurologici come tremori e parestesie, fenomeni neurovegetativi come la piloerezione, effetti psicosensoriali, visivi ed uditivi, (il viso umano diventa una maschera), errori nel valutare le dimensioni e le distanze, senso del tempo modificato, oltre ai consueti effetti psicologici di

labilità dell'umore (il soggetto può andare dall'euforia al panico).

Anche dopo mesi dalla sospensione dell'LSD possono ricomparire alcuni dei sintomi ("fenomeno del flash-back"). Infatti questa sostanza, essendo liposolubile, rimane a lungo nei depositi di grasso dell'organismo. L'unico trattamento possibile per le allucinazioni da LSD è la somministrazione di un antipsicotico.

Alcool

L'alcool etilico è prodotto dalla fermentazione alcoolica del glucosio ad opera di alcuni enzimi che sono contenuti nelle cellule del fungo *Saccaromyces*. È un liquido incolore e aromatico, estratto dalla fermentazione dell'uva e di altri vegetali, dopo distillazione.

Fa bene o fa male?

L'alcool, come ogni sostanza psicoattiva, modifica il funzionamento del cervello e quindi la percezione della realtà. Pertanto, se usato con frequenza, porta ad una dipendenza fisica e psichica molto forte.

A questo proposito, l'alcoolismo cronico è definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come "una sindrome caratterizzata dalla necessità di bere una quantità di alcool superiore a quella assimilabile dall'individuo, che si accompagna ad una diminuzione della tolleranza, provocando nel soggetto disturbi psichici, che si riflettono anche nel campo sociale."

L'alcool è usato fin dall'antichità come medicamento, come stimolante del SNC, ma può avere anche l'effetto contrario, come antisettico e, talora, per la conservazione di pezzi anatomici.

Il suo abuso è tossico. L'assorbimento per via orale è rapido ed avviene attraverso lo stomaco e l'intestino tenue; circa il 90% dell'alcool assorbito viene metabolizzato, mentre il rimanente è eliminato attraverso le urine, il respiro ed il sudore.

Spesso si ingerisce dell'alcool per calmare l'eccitazione o per superare una depressione, per

rimuovere l'ansia e le tensioni, o ancora per facilitare il sonno, senza menzionare le numerose valenze sociali che le bevande alcooliche possiedono (perdita delle inibizioni, etc...). Per questo l'alcool è la droga che più inconsciamente noi assumiamo a mo' di "farmaco del comportamento" ed il suo abuso investe non solo gli aspetti tossicologici, che vedremo in seguito, ma anche l'accettazione sociale che lo circonda.

Le azioni più importanti dell'alcool si esplicano a livello del SNC, nel quale esso determina spesso depressione.

Attenzione! Quando si osserva una certa iperattività, essa è dovuta alla rimozione degli effetti inibitori, poiché l'alcool, di per sé, non è stimolante!

Le prime funzioni ad essere perdute sono i gradi più elevati di giudizio, riflessione, osservazione ed attenzione.

Ma se l'abuso costituisce un problema, ciò non significa escludere a priori l'uso di bevande alcooliche! È ormai dimostrato, infatti, che una moderata quantità di alcool è benefica per l'organismo, soprattutto sul sistema circolatorio.

L'effetto depressivo dell'alcool sul sistema nervoso centrale si spiega alla luce dell'inibizione dei recettori per i neurotrasmettitori eccitatori ed il contemporaneo potenziamento di quelli dei neurotrasmettitori inibitori.

Per esempio, l'alcool aumenta l'attività dei neuroni che utilizzano l'acido Gamma-amino-butyrico (GABA) come neurotrasmettitore, attraverso l'azione sui canali ionici.

◎CURIOSITA'

Quanto ne bevo?

D'accordo, dosi moderate di alcool fanno bene alla salute. Ma quanto bere? Gli esperti concordano nel fissare il limite a 40 grammi di alcool al giorno, che equivalgono a mezzo litro di vino, oppure a due "drinks" superalcolici, oppure ad un litro di birra. Questo vale per gli uomini. Per le donne la dose va leggermente ridotta, in quanto nell'organismo femminile (come del resto anche nella razza asiatica ed in altre popolazioni) vi è una minor quantità di alcool- deidrogenasi, l'enzima preposto alla metabolizzazione dell'alcool.

Dal punto di vista clinico, l'intossicazione *acuta* da alcool è caratterizzata da:

- difficoltà del linguaggio
- diminuita performance psicomotoria
- deficit di memoria ed attenzione
- labilità emotiva

Tanto per fare un esempio tristemente noto, si sa che guidare ubriachi è pericoloso, ma forse non tutti sanno che la relazione fra la probabilità di avere un incidente stradale e l'assunzione di alcool non è lineare. Un tasso alcoólico di 80 mg/100ml di sangue - il limite oggi in vigore in Italia, al di sopra del quale scattano le sanzioni - fa aumentare il rischio di incidente. Ma con un tasso pari a 160 mg/100 ml il rischio non raddoppia, bensì si moltiplica di un fattore 15 !!

Altri aspetti poco conosciuti riguardano le interazioni fra alcool e droghe (con potenziamento dell'effetto depressore sul sistema nervoso centrale) e fra alcool e farmaci (ad esempio, inibizione metabolica di anticoagulanti, benzodiazepine, antiepilettici e litio).

Sempre dal punto di vista clinico, l'intossicazione cronica da alcool comporta:

- deficits nutrizionali, specie di tipo vitaminico
- neuropatie periferiche
- cardiomiopatia
- cirrosi epatica

- atrofia cerebrale.

A livello del SNC, l'abuso di alcool determina modificazioni adattative a carico del "sistema gratificatore" cerebrale, che si occupa di elaborare i rinforzi naturali; la conseguenza è l'instaurarsi di un comportamento di ricerca della sostanza e, quindi, di dipendenza.

La dipendenza, così come si manifesta a livello comportamentale con il desiderio irresistibile di assumere alcool, conduce alla sindrome da astinenza nel caso si interrompa l'assunzione. Quest'ultima è nota perché può assumere connotati drammatici, con sintomi quali allucinazioni, disorientamento nel tempo e nello spazio, comparsa di comportamenti irrazionali, nel qual caso è definita *delirium tremens*.

La conoscenza dei meccanismi molecolari che stanno alla base dell'azione dell'alcool, peraltro ancora oggetto di intensi studi, ha portato, recentemente, alla proposta di sostanze in grado di alleviare i sintomi dell'astinenza e di aiutare gli alcoolisti a smettere di bere. Una di queste è il disulfiram, che ha la capacità di scatenare una vera e propria sindrome da privazione non appena l'alcoolista ingerisce anche piccole quantità di alcool. In questo modo si tenta di indurre un condizionamento negativo verso il desiderio di assumere la sostanza.

Segnali di fumo

Proviamo ad intervistare un qualunque fumatore e a chiedergli cosa prova nel momento in cui aspira la prima boccata di sigaretta: lo sguardo del soggetto si illuminerà di entusiasmo e la risposta sarà, pressappoco, che la sigaretta allenta la tensione, rilassa, rende più sicuri di sé, ha un buon “gusto” e via dicendo.

Dopo poco, tuttavia, il fumatore assicurerà che ha provato molte volte ad abbandonare questo “brutto vizio”, che sa che “fa male” e in futuro si ripromette di smettere. In effetti, le statistiche dicono che il 90% dei fumatori vorrebbe smettere, ma ben pochi ci riescono (meno del 10% ogni anno, ma probabilmente molti di questi sono destinati a riprendere dopo qualche tempo). Eppure tutti sono consapevoli degli effetti nocivi che i costituenti del fumo

hanno sulla salute, in particolar modo il catrame e il monossido di carbonio, tanto per citare i più comuni. Questa è forse la miglior dimostrazione sperimentale che il fumo di sigaretta contiene una sostanza altamente “addittiva” (“addicting”), verso la quale si sviluppa dipendenza, in maniera non dissimile da qualunque altra droga. Il componente incriminato in questo caso è la nicotina.

Lasciando da parte i molteplici danni di carattere respiratorio (tumore polmonare, enfisema, dispnea respiratoria) e cardiovascolare (aterosclerosi dei vasi sanguigni, infarto del miocardio) degli altri componenti del fumo, sono gli effetti della nicotina ad interessarci, per quanto concerne la chimica del cervello.

I numeri della nicotina

90% : i fumatori che vorrebbero smettere

10% : quelli che ci riescono

8 – 9 : mg di nicotina contenuti in media in una sigaretta

1 – 2 : mg di nicotina per sigaretta che un fumatore abituale assume

24 h /die: tempo che la nicotina resta in circolo in chi la assume regolarmente

10 : secondi che la nicotina impiega a raggiungere il cervello dal polmone, una volta penetrata nell'organismo attraverso il respiro

400.000: le persone che muoiono ogni anno, negli Stati Uniti, a causa degli effetti del fumo

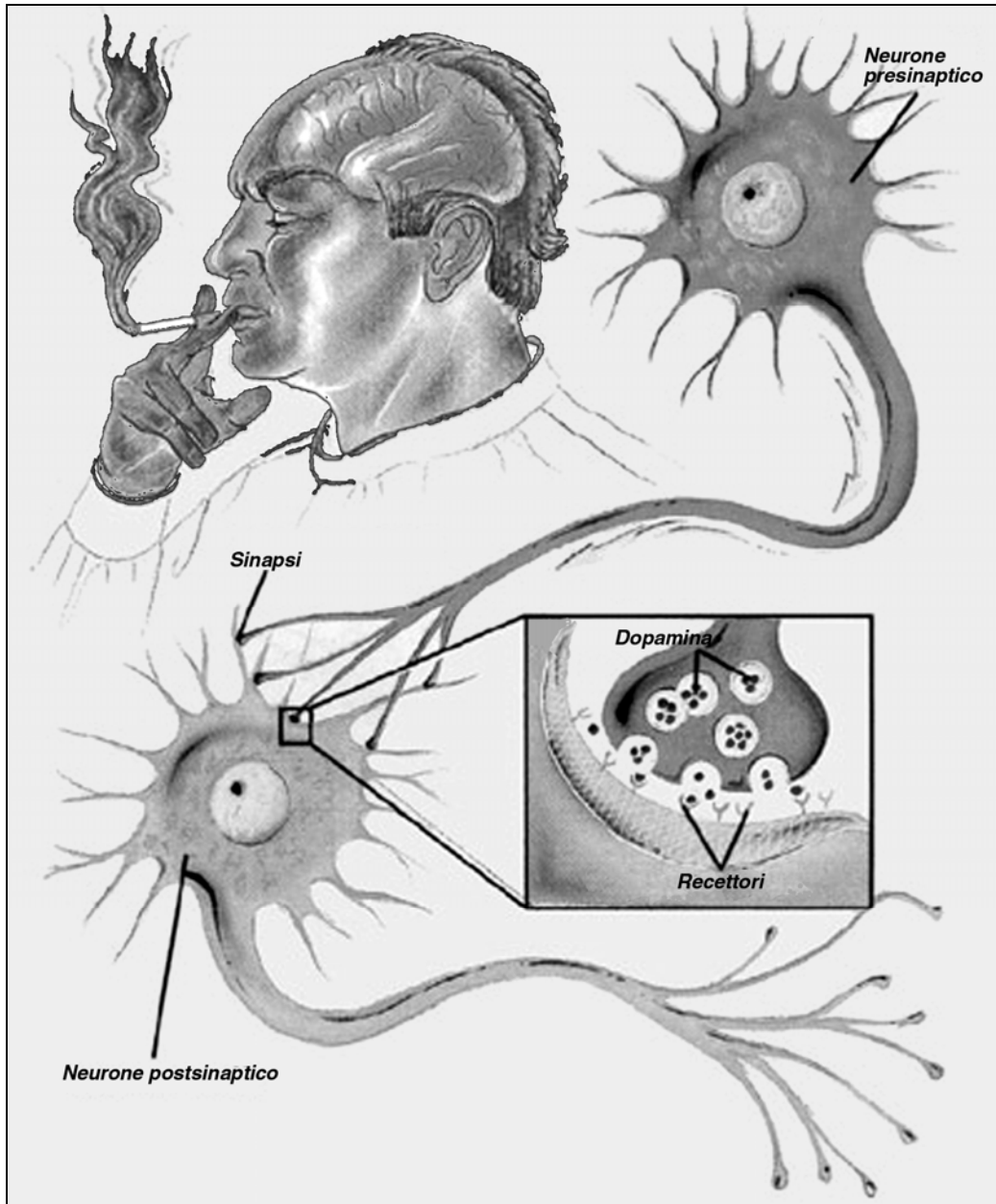
Le prime descrizioni di dipendenza dal tabacco sono contenute in un manoscritto del Nuovo Mondo, in cui soldati spagnoli dicevano di non riuscire a smettere di fumare. Quando la

nicotina fu isolata dalle foglie del tabacco nel 1828, gli scienziati cominciarono a studiarne i potenti effetti sull'organismo, scoprendo alterazioni della respirazione e della pressione

sanguigna, costrizione delle arterie ed aumento della vigilanza. Molti di questi effetti sono prodotti attraverso l'azione sul sistema nervoso centrale e su quello periferico.

Si sa oggi che la nicotina ha una struttura chimica simile a quella di un diffusissimo neurotrasmettitore: l'acetilcolina, per cui essa

attiva i medesimi recettori sui neuroni, detti appunto "colinergici". Questi sono presenti anche nei muscoli, nelle ghiandole surrenali e nel cuore e sono coinvolti in attività quali la respirazione, il mantenimento della frequenza cardiaca, la memoria, lo stato di vigilanza.



Oltre ad altri effetti, la nicotina favorisce la liberazione del neurotrasmettitore a livello di un particolare struttura cerebrale: il nucleo accumbens, coinvolto nei meccanismi del piacere e della gratificazione.

L'assunzione regolare di nicotina provoca alterazioni sia del numero di questi recettori sia della loro sensibilità all'acetilcolina e alla nicotina stessa, che esitano nello sviluppo di tolleranza. Una volta che la tolleranza è instaurata, il

consumatore di nicotina deve rifornire regolarmente il cervello della sostanza, altrimenti, se i suoi livelli cadono, insorgono spiacevoli sintomi di astinenza.

Recentemente, i ricercatori hanno visto che la nicotina causa anche un aumento del rilascio di dopamina dal nucleo accumbens, processo che è alla base delle sensazioni piacevoli sperimentate dal fumatore. Altre ricerche provano che il ruolo esercitato dalla nicotina è ancora più complesso.

Il recettore colinergico è costituito da diverse sub-unità; una di queste, la β sembra mediare gli effetti piacevoli della nicotina. Creando in laboratorio, con tecniche di ingegneria genetica, dei topi senza il gene per la sub-unità β (detti topi “knock-out”), si è scoperto che questi non si auto-somministravano la nicotina, a differenza dei topi con l'intero recettore.

Infine, si è scoperto che i fumatori presentano riduzione di enzimi noti come monoaminoossidasi (MAO), rispetto ai non-fumatori e agli ex-fumatori. Si suppone che la nicotina inibisca le MAO, una condizione che si associa anche all'aumentata attività della dopamina. Questo potrebbe essere uno dei meccanismi che spiega la minor incidenza del morbo di Parkinson fra i fumatori di sigarette. Ma ancor più intuitivamente, l'inibizione delle MAO da parte della nicotina renderebbe conto

di alcune caratteristiche epidemiologiche dell'abitudine al fumo, che è più frequente in gruppi di individui depressi o comunque dipendenti anche da altre sostanze (alcool, droghe, etc.).

Altri effetti sul cervello, seppure di genere diverso, vanno menzionati per la loro potenziale letalità: il fumo di sigaretta è correlato ad un aumento del rischio di sviluppare grandi aneurismi cerebrali in pazienti predisposti (gli aneurismi sono delle malformazioni vascolari, per lo più congenite, che causano gravi emorragie in caso di rottura; più grande è l'aneurisma, maggiore è la sua probabilità di rompersi).

Non dimentichiamoci, però, che i fumatori mostrano migliori prestazioni intellettuali (aumento dell'attenzione selettiva e capacità di sostenerla più a lungo, aumento della concentrazione e della memoria) quando assumono la nicotina rispetto a quando non la assumono; ciò nonostante, nulla prova che la nicotina migliori l'apprendimento a lungo termine.

● Psicofarmaci

“Jerry è un bambino vivace, un vero vulcano. Non riesce a stare fermo, seduto al banco, nessuna lettura lo interessa, corre, salta sulle sedie, rompe tutto! E così disturba i suoi compagni e me, che cerco di insegnare qualcosa ai bambini...”. La maestra è preoccupata. Suggerisce ai genitori di parlare con un esperto e così...anche a Jerry viene diagnosticata l'**ADHD**, talmente conosciuta che ormai nessuno dice più il nome per intero (in italiano *disturbo dell'attenzione e iperattività*). La cura prescritta è sempre quella, un farmaco che ha un nome da personaggio dei cartoni animati e che agirà sul sistema nervoso di Jerry aiutandolo a stare più attento e calmo.

Episodi del tutto simili a questo, inventato, sono ormai frequentissimi negli Stati Uniti. Nel resto del mondo il fenomeno è molto più ridotto, qualcuno dice per inadeguatezza nella diagnosi, qualcun altro perché c'è una maggiore prudenza nel trattare i caratteri vivaci come psicopatologie e nel somministrare psicofarmaci ai bambini...

È uno scenario che ci fa un po' paura e del resto, da quando gli effetti psicoattivi di alcuni farmaci sono stati scoperti (talvolta per caso, come è avvenuto negli anni '50 per i più tradizionali antidepressivi), polemiche e prese di posizione duramente critiche hanno sempre accompagnato l'uso degli psicofarmaci nelle terapie psicologiche e psichiatriche.

Ci sono dei seri problemi etici, innanzi tutto, nella decisione di somministrare ad un paziente un farmaco che può andare ad agire profondamente sul più intimo patrimonio dell'individuo, il carattere, il modo di pensare e di reagire, i sentimenti... Negli anni '70 quello della psichiatria che si affidava in modo

indiscriminato alle terapie farmacologiche era diventato un vero spettro, un'allarmante minaccia alla libertà dell'uomo e in particolare del malato. In effetti alcuni psicofarmaci somministrati ai pazienti con disordini mentali causano molti effetti collaterali, alcuni dei quali gravi e impressionanti (come certe contrazioni incontrollate dei muscoli facciali che fanno assumere espressioni ben poco rassicuranti al paziente...) e possono anche indurre una grave dipendenza. Gli psichiatri più spregiudicati nel curare farmacologicamente i disturbi psichici vengono accusati di abbandonare il paziente ai soli effetti violenti delle sostanze chimiche, evitando la responsabilità di una psicoterapia meno invasiva e personalizzata e magari... compiacendo qualche colosso farmaceutico.

Non si può negare, d'altra parte, che l'uso di farmaci per curare le patologie della psiche abbia significato in molti casi la salvezza rispetto a condizioni di vita terribili. Comprendere l'interazione fra la chimica del cervello e il nostro stato d'animo è una delle mete più esaltanti della ricerca scientifica, proprio perché apre la porta alla possibilità di ridurre la sofferenza di chi ha disturbi mentali. Anche in questo caso sembra che la soluzione (comunque difficile) stia nell'evitare i fanatismi e le posizioni estreme. Informazione corretta ed estrema prudenza, poi, vanno aggiunte se si tratta di curare dei malati. Così come va tenuta sempre presente la considerazione che gli psicofarmaci, almeno per ora, arrivano al più a curare dei sintomi ma non arrivano a toccare le cause prime del malessere.

La chimica del cervello, e in particolare quella dei sentimenti e delle emozioni, è complessa e ancora in gran parte incompresa. La vera

difficoltà è riuscire ad isolare i diversi problemi e mettere in chiara relazione una disfunzione (magari localizzata) dell'organo cerebrale con il corrispondente disordine psicologico, e viceversa. Anche per quanto riguarda emozioni e stati d'animo sembra ormai accertato che la nostra storia passata, presente e futura stia scritta nel nostro codice genetico in ampia misura. Alcuni scienziati quantificano: i geni possono spiegare fino al 40-50% delle diverse attitudini psicologiche. Tutti sono d'accordo, comunque, che c'è ancora spazio per controllare e magari correggere gli stati emotivi più sgradevoli e debilitanti... Il punto è: come? Vediamo, brevemente e sicuramente in modo incompleto, qual è la base scientifica delle cure farmacologiche tradizionali per i problemi della psiche.

Esistono quattro categorie principali di psicofarmaci che si distinguono in base al loro effetto terapeutico: gli ansiolitici, gli antidepressivi, gli antipsicotici e gli stabilizzatori dell'umore (essenzialmente il litio). Tutti gli psicofarmaci agiscono, in modo reversibile, sui meccanismi di comunicazione fra i neuroni, al livello della disponibilità di neurotrasmettitori specifici o della sensibilità neuronale a quei neurotrasmettitori.

Fra **ansiolitici** vi sono i barbiturici, ormai usati quasi solo per scopi anestetici, e le benzodiazepine, che li hanno sostituiti dagli anni '60 in poi. Questo tipo di farmaci in generale deprime l'attività del sistema nervoso centrale

provocando una riduzione degli stati ansiosi e dell'insonnia. Il loro maggior difetto è che possono indurre una forma di dipendenza fisica e soprattutto psicologica.

Nessun abuso da tossicomania è legato, invece, agli **antidepressivi**, in quanto non provocano effetti piacevoli sui soggetti normali, di solito. Sulle persone soggette alla depressione (che è spesso connessa ad una iperattività del sistema di risposta allo stress) gli antidepressivi producono miglioramenti dell'umore e un generale effetto disinibitorio.

L'effetto dei primi **antipsicotici**, o neurolettici, è stato scoperto per caso quando si vide che alle proprietà sedative di certe molecole erano associati effetti di disinteresse totale per gli stimoli esterni. Proprio questa è l'azione principale di questi psicofarmaci sulle persone sane; per alcune situazioni patologiche, invece, essi agiscono riducendo gli stati di delirio, di allucinazione e di generale confusione mentale.

Il litio e gli altri **stabilizzatori dell'umore** sono usati soprattutto per curare i disturbi bipolari, in cui l'umore oscilla patologicamente fra la depressione e l'eccitazione maniacale. Una curiosità: i nomi di personaggi famosi abbondano fra i bipolari maniaco-depressivi della storia: da Lincoln a Beethoven, Tolstoy, Virginia Wolf, fino a Newton, tutti dei caratteri piuttosto particolari!

Se le basi molecolari di depressione, ansia o paura sono state e sono tuttora molto studiate, meno si sa della...chimica della felicità. Solo da poco diversi gruppi di ricerca hanno iniziato a indagare su cosa avviene nel nostro cervello quando ridiamo o assaporiamo un momento di benessere. Magari sarà questa la svolta per le future terapie. C'è da augurarselo!

● Appendici

LA SETTIMANA DEL CERVELLO

La Settimana del Cervello (*Brain Awareness Week, BAW*) è una iniziativa internazionale ideata nel 1996 dalla americana Dana Alliance for Brain Initiatives e promossa dalle Società di Neuroscienze del mondo per far progredire la pubblica consapevolezza sui progressi, le promesse ed i benefici della ricerca nel campo delle Neuroscienze. Durante la Settimana del Cervello vengono sostenute attività informative rivolte al grande pubblico, fra cui lezioni, seminari, conferenze, visite guidate a laboratori ed esibizioni. Partecipano a questa campagna organizzazioni mediche e scientifiche, associazioni di pazienti, ospedali, università, organizzazioni professionali.

La prima manifestazione per la settimana del cervello si è avuta, a Trieste, nel 2000, su invito della Società Italiana di Neuroscienze. La S.I.S.A., il Laboratorio dell'Immaginario Scientifico ed il B.R.A.I.N. organizzarono una mattinata di conferenze rivolte agli studenti delle scuole medie. Si prenotarono numerose classi e le conferenze ebbero un buon successo. L'interesse suscitato nei ragazzi e l'invito dei loro insegnanti a "fare qualcosa di più" ci gratificò e ci convinse ad organizzarci meglio e con maggior anticipo per l'anno successivo.

Nel 2001, Trieste è stata la città italiana che ha organizzato il maggior numero di manifestazioni, raccogliendo l'interesse della maggior numero di persone. Per tale motivo, è la città italiana che ha ottenuto il maggior risalto nelle relazioni sia della Dana Alliance che della Society for Neuroscience, la più grande associazione scientifica nel campo delle neuroscienze.

Per il programma annuale della settimana del cervello vedi su:

www.units.it/brain/

PER APPROFONDIRE **(siti Internet, bibliografia, centri e dipartimenti)**

Per la stesura di questo libretto si è attinto prevalentemente alla nostra memoria, ma anche al materiale pubblicato da:

- Dana Alliance for Brain initiatives: <http://www.dana.org>
- National Institute of Aging
- National Institute of Health
- Society for Neuroscience: <http://www.sfn.org>
- <http://www.terzaeta.com/>

ed a diversi libri, fra cui:

- Principi Di Neuroscienze, Di E.R. Kandel, J.H. Schwartz, T.M. Jessell. Casa Editrice Ambrosiana, 1994
- Fondamenti Delle Neuroscienze E Del Comportamento, Di E.R. Kandel, J.H. Schwartz, T.M. Jessell. Editrice Ambrosiana, 1999
- Neuroscience At A Glance, Di R.A. Barker, S. Barasi, M.J. Neal. Blackell Science, 2000
- Neuroscienze, Di D. Purves, G.J. Augustine, D. Fitzpatrick, L.C. Katz, A-S. Lamantia, J.O: Mcnamara. Zanichelli, 2000
- Neuroscienze, Esplorando Il Cervello, Di M.F. Bear, B.W. Connors, M.A. Paradiso. Masson, 1999
- Medical Neuroscience, di T.C. Pritchard e K.A. Alloway, Fence Creek Publishing, LLC, Madison, Connecticut, 1999

Il sito del Comitato per la Promozione delle Neuroscienze (www.ilbrain.it) ha molti links per approfondimenti sugli argomenti trattati dal testo. È inoltre aggiornato sulle conferenze e le attività divulgative che vengono proposte a Trieste durante l'anno.

Riviste scientifiche alle quali è possibile abbonarsi in rete o ricevere le newsletter:

- Nature: <http://www.nature.com/nature> (in inglese)
- Science: <http://www.sciencemag.org> (in inglese)
- Le Scienze <http://www.lescienze.it>
- Brain and mind Electronic magazine <http://www.epub.org.br/cm/> (in inglese)
- Informazioni sulle recenti scoperte <http://www.neuroscion.com/> (in inglese)

Didattica

- Neuroscience for kid <http://faculty.washington.edu/chudler/neurok.html> con parziale traduzione in italiano
- Lezioni in formato presentazione <http://hreeg.ifu.uniroma1.it/restricted/framewelcomeit1.htm>

Società e centri di ricerca

- Dana foundation <http://www.dana.org/brainweek/> (in inglese)
- Vision laboratory - London <http://www.vislab.ucl.ac.uk/> (in inglese)
- Vision laboratory - NASA <http://vision.arc.nasa.gov/> (in inglese)
- Società Italiana di Neuroscienze <http://users.unimi.it/endomi/SINS/>
- Società Italiana di Neurologia <http://www.neuro.it/>
- The Memory web <http://www.exploratorium.edu/memory/> (in inglese)
- Neuroanatomia e patologia con links <http://www.neuropat.dote.hu/> (in inglese)
- Brain Channel News <http://www.brainchannels.com/> (in inglese)
- Siti italiani di neurologia clinica <http://www.neuroweb.it/web/neurologia/neurologia.htm>
- Centro interdipartimentale per le Neuroscienze dell'Università di Trieste (B.R.A.I.N.): <http://www.units.it/brain>