

LEZIONE 25 BARNI DEL VENERDÌ 27/05/2022 MATTINA (8:30-10:30)

Argomenti: Accenni sull'ippocampo, l'olfatto, il gusto

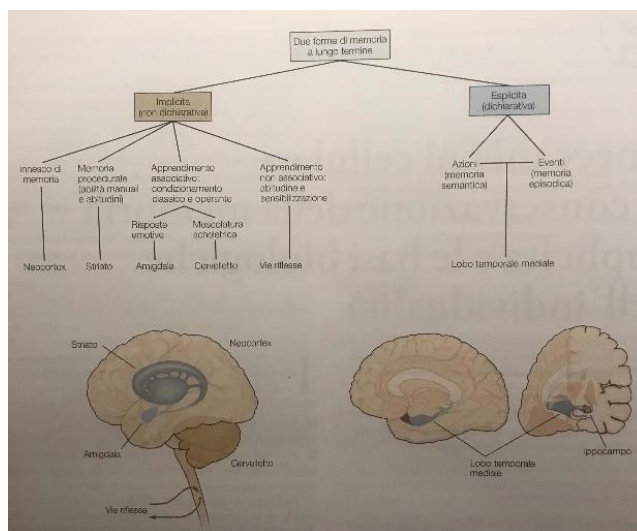
Sbobbatori: Antonio Mainente, Bina Salvati

Controllore: Massimiliano Lupia

I PARTE

Nelle scorse lezioni si è detto che esistono due tipi di memorie a lungo termine diverse:

- **Memoria esplicita (dichiarativa):** di cui è responsabile l'ippocampo e può essere **episodica** o **semantica**;
 - **episodica:** memoria di tutti gli avvenimenti della nostra vita
 - **semantica:** ricordi che si hanno di concetti oggettivi (es. Rende è un comune)
- **Memoria implicita (non dichiarativa)** coinvolge:
 - **l'apprendimento associativo**, che può essere o causato da risposte emotive e coinvolge l'amigdala (questa, importante nel sistema limbico perché controlla le emozioni e, soprattutto, fondamentale nell'associazione alla paura, l'esportazione di questa causa infatti l'assenza di paura) o il cervelletto (muscolatura scheletrica -> movimento);
 - esiste anche **l'innescio di memoria**, che coinvolge il neocortex;
 - **l'apprendimento non associativo**, quello di abitudine e sensibilità, che coinvolge i riflessi.
 - **la memoria procedurale** (abilità manuale e abitudini), che coinvolge lo striato.

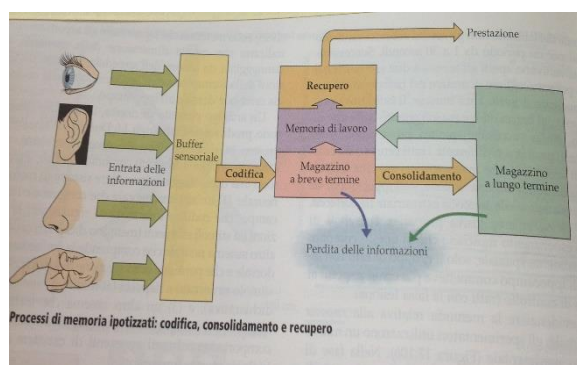


La perseveranza di un comportamento e l'abitudine a quest'ultimo, sono i motivi che stanno alla base del rinforzamento di comportamenti e ricordi.

FUNZIONAMENTO MEMORIA DI LAVORO (MEMORIA DICHIARATIVA):

L'informazione viene recepita dal nostro corpo per mezzo degli organi di senso, che verrà codificata per portarla nel *magazzino a breve termine*, situato nell'ippocampo, successivamente le memorie verranno richiamate dal *magazzino della memoria a lungo termine*, il quale non è presente nell'ippocampo.

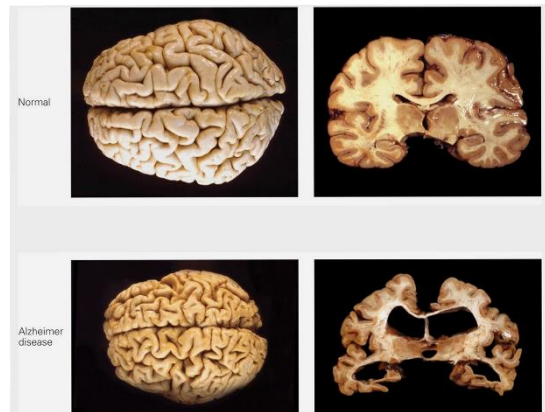
L'ippocampo è come un salvadanaio, il quale si riempie di memorie e, una volta riempito, va a depositare le memorie nella banca delle memorie; questa banca delle memorie non è altro che i vari tipi di corteccia, così facendo l'ippocampo potrà costruire e codificare nuove memorie; per svuotare l'ippocampo basta tagliare le **LONG TERM POTENTIATION**, ovvero quelle sinapsi molto forti, che vanno staccate, rese più deboli e ricostruite. Richiamare alla memoria un evento non è fare una fotocopia di quell'evento; infatti, ogni volta che portiamo alla mente qualche ricordo ricostruiamo le nostre sinapsi e tutto ciò dipende molto dal momento in cui accade la ricostruzione, poiché gli stessi fatti, portati alla memoria in momenti diversi, possono essere ricordati in maniera diversa.



PROCESSI DI MEMORIA IPOTIZZATI → **codifica, consolidamento e recupero**

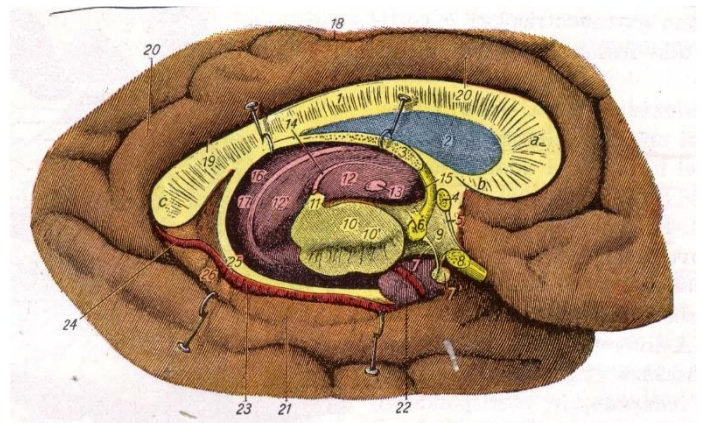
Brenda Milner fu operata agli ippocampi a causa delle crisi epilettiche di cui soffriva. Dai vari esperimenti fatti su di lei fu dimostrato come, facendole disegnare una forma geometrica ogni giorno, pur non ricordando il giorno successivo cosa avesse disegnato quello precedente, la resa di quell'oggetto andava, man mano, a migliorare con la pratica: ciò significa che *la sua memoria inconscia era attiva* seppur quella conscia non ricordava.

Uno dei nuclei più importanti nella patologia dell'Alzheimer è il nucleo basale di Meinert (colinergico). Nell'immagine n°4 si può notare il raggrinzimento delle circonvoluzioni e la perdita di sostanza. Oggigiorno si può caratterizzare la malattia anche con immagini cerebrali, senza aspettare l'autopsia, e ci sono teorie secondo le quali l'accumulo di proteine misfolded (da *misfolding*, che indica l'errato ripiegamento delle proteine, che è alla base di molte patologie umane, definite malattie da misfolding) non causi la malattia.



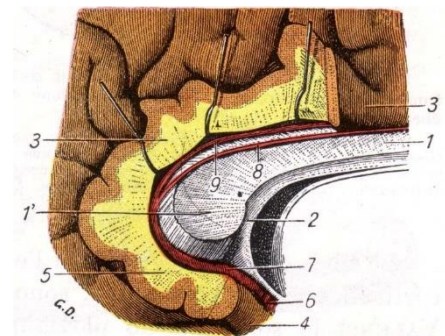
L'ippocampo è una striscia di corteccia, arrotolata su sé stessa, ed è composta da tre regioni di corteccia: il **subiculum**, il **corno di Ammone** (o corno propriamente detto) e il **giro dentato o fascia dentata**; noi nelle lezioni scorse abbiamo intravisto la fascia dentata, chiamata anche **benderella del Giacomini**, che in una sua porzione gira intorno all'uncus.

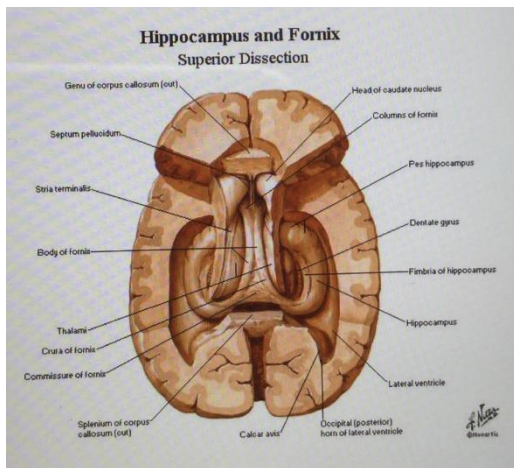
In questa immagine, si notino in rosso (n°7) la fascia dentata, mentre in giallo, nella parte superiore, il corpo calloso diviso in: **splenio(c)**, **corpo(1)**, **ginocchio (a)** e **rostro (b)**; sotto il corpo calloso, sempre in giallo, vi è il **fornice** che deriva dall'ippocampo, collega il corpo mammillare, da questo si va al talamo con il **fascio mammillo-talamico** o di **Vicq d'Azir**, dal talamo alla corteccia del cingolo e dal cingolo si ritorna all'ippocampo attraverso la paraippocampica.



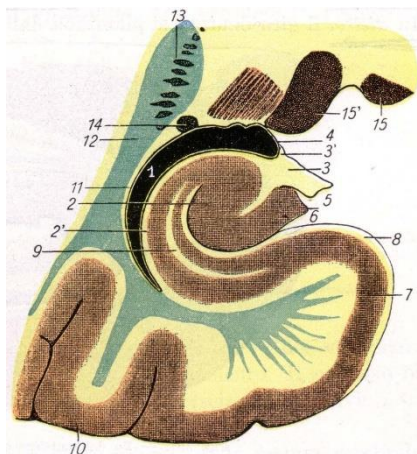
Sempre nell'immagine a dx, si individuano: commessura anteriore (4), il fornice (3) che si lega con le fibre postcomessurali al corpo mammillare e successivamente giunge al talamo; il nervo ottico (8), l'ipotalamo (9), la lamina terminale (5), la quale è la parete anteriore del III ventricolo dell'ipotalamo

La fascia dentata, che andando dietro cambia nome e diventa la *fascicola cinerea*, successivamente risale (immagine a destra) nei pressi di C, qui si sdoppia prendendo il nome di **stria longitudinale mediale (8)** e **laterale (9)**, le quali stanno sopra il corpo calloso. Tra queste strie vi è una struttura atrofica, che non si sa a cosa serva, e prende il nome di ippocampo dorsale, che si chiama *induseum griseum* (noi facciamo il ventrale). In altre specie, come nei topi, il dorsale è molto sviluppato, ma non nell'uomo.





Nell'immagine a sx vi è una sezione trasversale; in alto, vi è il corpo calloso. Subito sotto si può notare la testa del nucleo caudato, tra le due teste caudate vi è il setto pellucido e continuando il corpo del fornice; sotto al fornice (non mostrato nella slide), invece, si trovano i due talami, tra questi, invece, vi è il terzo ventricolo. Nel temporale si può notare l'ippocampo e la sua via efferente è rappresentata dal fornice; tra le due vie efferenti degli ippocampi, che formano il fornice, vi è la commessura del fornice o psalterium, una specie di corpo calloso tra i due ippocampi. E' presente la *commessura anteriore*, collegata al fornice per mezzo delle fessure precommessurali, le quali giungeranno a vari luoghi, come: i nuclei del setto, la corteccia orbitale e il giro del cingolo.



La "girella" è l'ippocampo, importante da notare perché quando un paziente soffre di Alzheimer si noterà che l'ippocampo è atrofico.

Domanda = Con quale parete e di quale corno l'ippocampo contrae rapporti?

Con la parete inferiore del corno inferiore; tutto ciò si può notare nell'immagine di prima (corno inferiore= 1)

Nell'immagine a dx viene spiegato come la caratteristica

forma arrotolata dell'ippocampo venga acquisita da questo durante l'embriogenesi; chiamato ippocampo ovviamente perché sembra un cavalluccio marino.

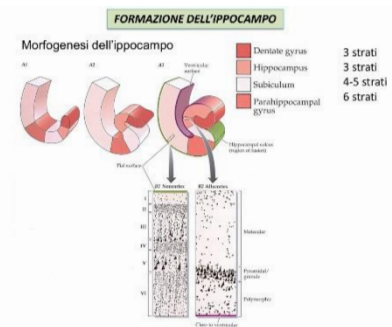
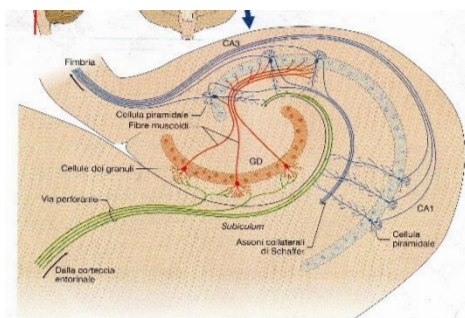
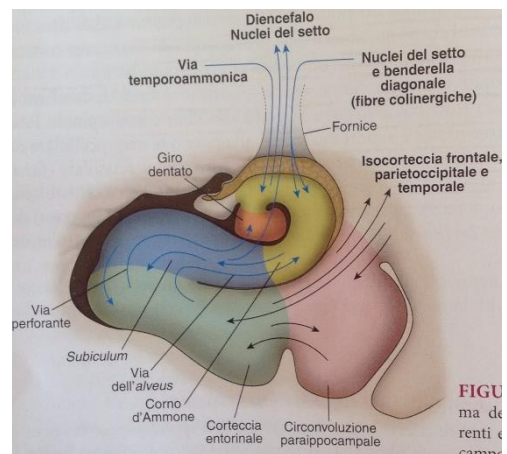


Immagine a dx: sotto al subiculum (celeste) vi sono la **corteccia entorinale** e la **circonvoluzione paraippocampica**.

Le fibre di assoni giungono all'ippocampo per mezzo di tre strade: Via perforante, Via dell'alveus e la via temporoammonica. La **via temporoammonica** è una via che fa comunicare i due ippocampi; La **via perforante** parte dalla corteccia entorinale, va al subiculum, dopo giunge direttamente al giro dentato legandosi a dei neuroni detti granuli, dai quali nascono le fibre muscoidi e con le quali si legheranno ai vari strati del Corno di Ammone (sono tre e sono indicati con CA).



Quindi le fibre muscoidi arrivano fino a CA3, da qui gli assoni di CA3 vanno a sinaptare con i neuroni situati in basso di CA1, ovvero gli *assoni collaterali di Schaffer*; con la **via dell'alveus** si giunge dalla corteccia entorinale al subiculum e poi direttamente al corno di Ammone. Poiché tantissime informazioni arrivano all'ippocampo, queste dovranno fuoriuscire. Nell'ippocampo, la sostanza bianca è detta alveus ed è composta da fibre mielinizzate che fuoriescono

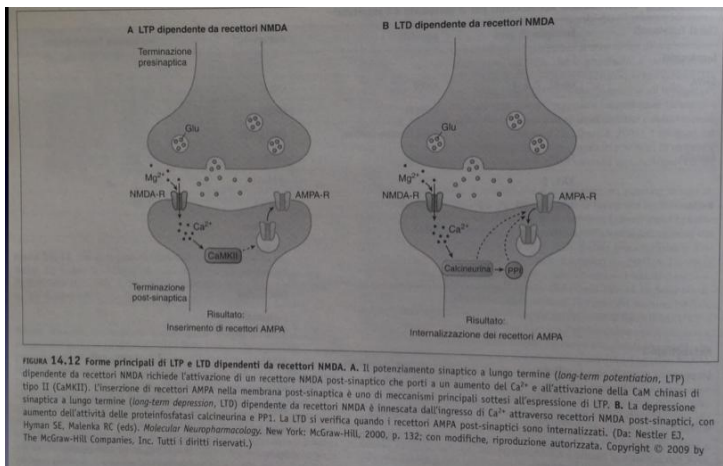
dall'ippocampo e giungono ad una regione di assoni più compatta detta fimbria. Successivamente questa fimbria diventa il *fornice*.

[Proust, in un suo libro, ci narra di come prendendo il tè, l'aroma dello stesso, gli ricordi dei biscotti che usava mangiare quando era più giovane. Si parla, infatti, molto spesso dell'olfatto insieme all'ippocampo e alla memoria, perché l'olfatto è il senso più antico e qualsiasi tipo di animale che possiede un senso dell'olfatto molto sviluppato prende il nome di macrosmatici; l'uomo è microsomatico, poiché l'olfatto è stato superato da vista e linguaggio nell'uomo. Gli animali riescono ad affiancare un odore ad una sensazione, per esempio riescono a riconoscere gli alleati o i cibi commestibili grazie al loro odore.]

II PARTE

Ci sono due tipi di LTP:

- memoria a breve termine
- memoria a lungo termine



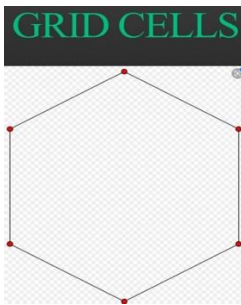
Nell'immagine a sinistra è presente un **LTP** (long-term potentiation) che costruisce una memoria a breve termine perché fa aumentare i recettori. Il glutammato entra nel recettore NMDA e lo depolarizza ma non riesce a depolarizzarlo più di tanto, motivo per cui il calcio non riesce ad entrare ma incontra un "tappo" rappresentato dal magnesio. Il calcio va così a legarsi all'enzima CaMKII e spinge i recettori AMPA del glutammato (citosolici) sulla membrana. A questo punto il glutammato leva il blocco rappresentato dal magnesio all'ingresso del

calcio sul canale NMDA e può "sparare".

Se si volesse costruire una memoria molto forte non basterebbe l'aumento dei recettori ma ci sarebbe bisogno della sintesi proteica per creare nuove sinapsi.

Per distruggere questa memoria creata si utilizza l'**LTD** (long-term depression), visibile nell'immagine a destra. Fisiologicamente l'LTD non è un evento negativo perché se si hanno tanti circuiti bisogna "slacciarli", portarli da un'altra parte e ricostruire. Il meccanismo utilizzato è simile al precedente ma in questo caso il calcio, con la calcineurina, fa l'opposto: si lega ai recettori AMPA del glutammato e li spinge all'interno e il glutammato non può "sparare".

A livello dell'ippocampo si parla di *memoria spaziale* → i concetti di spazio e di tempo sono fondamentali nella riflessione e nella cognizione. Quando si pensa c'è sempre uno spazio del pensiero; infatti, secondo alcuni psicologi, la difficoltà nel creare il comportamento è proprio quella di far interagire in maniera non conflittuale tutti i paesaggi che si creano nella nostra mente. L'ippocampo lavora come se fosse un GPS e ha una cognizione dello spazio fisico. Nel topo sono state scoperte alcune cellule nell'ippocampo, chiamate **place cells**, e altre cellule nella corteccia entorinale, chiamate **grid cells**, che hanno cognizioni diverse dello spazio: esse non ci danno soltanto un'informazione fisica dello spazio ma contribuiscono alle nostre mappe mentali. Sono cellule che ci permettono di orientarci, non perdere la strada e ritrovarci quando ci siamo persi.

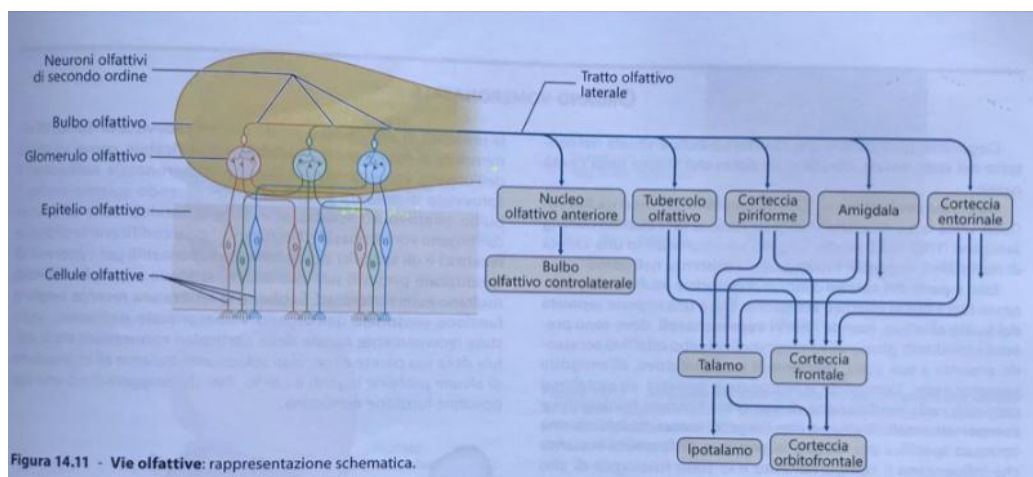


Generalmente nei testi viene fatto l'esempio di un gatto che usa le zampe per camminare su una superficie ricoperta da tanti piatti: si viene a creare come punto di riferimento una specie di spazio esagonale che è la base strutturale per organizzare un movimento in uno spazio tridimensionale.

[La conoscenza della topografia della città di Londra, ad opera dei famosi tassisti, indirizza cambiamenti strutturali aumentando l'ippocampo.]

L'OLFATTO

I neuroni olfattivi, localizzati nel tetto del naso, sono gli unici neuroni a contatto con l'ambiente esterno perché le molecole odorose provenienti dall'ambiente esterno prendono la via del naso e vanno a legarsi ai recettori. Tempo fa si pensava che gli 80 miliardi di neuroni dell'uomo diminuissero nel corso della vita e

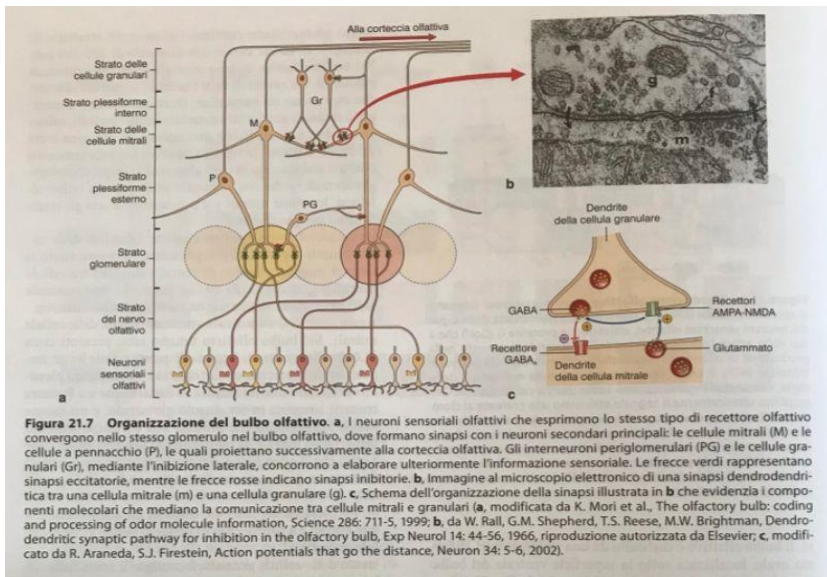


che non ci fosse una rigenerazione. La rigenerazione, invece, è presente a livello dell'ippocampo, a livello del naso e lungo l'epitelio dei ventricoli. Come le cellule intestinali e quelle della cute si rinnovano perché vanno incontro ad usura, anche le cellule del naso che stanno a contatto con l'ambiente esterno e anche, quindi, con inquinanti, hanno bisogno di ricostruzione sia a livello dell'epitelio olfattivo che a livello dei neuroni olfattivi.

Gli assoni di questi neuroni, attraverso la lamina cribrosa dell'etmoide, entrano nella fossa cranica anteriore.

Una caratteristica dell'olfatto è quella di arrivare alla corteccia bypassando il talamo, a differenza di tutte le altre sensibilità che prima di arrivare alla corteccia passano dalla stazione talamica. Successivamente l'olfatto può arrivare anche al talamo e da lì giungere alla corteccia orbito-frontale che è una corteccia più sviluppata in Homo Sapiens.

La vera corteccia olfattiva storica è la **corteccia piriforme** che sta a livello del lobo temporale ed avvolge l'amigdala. Ovviamente questo si può capire bene dal fatto che l'amigdala va a gestire i ricordi, come ad esempio la paura, l'odore che ricorda il predatore e che quindi deve innescare il comportamento del fuggire. I ricordi hanno sempre una valenza affettiva/emotiva e, infatti, più questa valenza emotiva è presente, più è facile ricordarli.



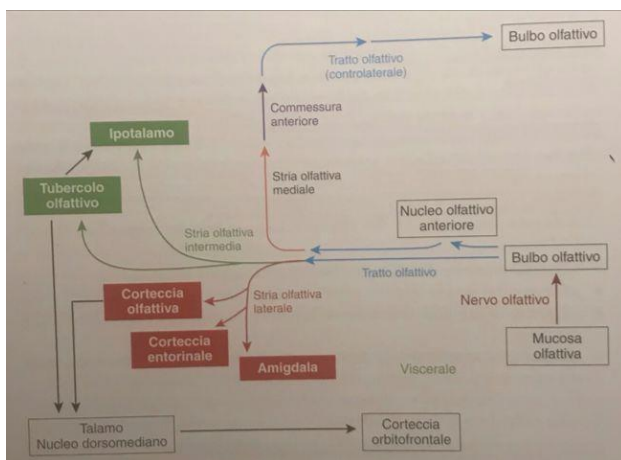
La molecola odorosa, dopo essere entrata nel naso, viene scomposta dal muco nasale e va a legarsi a delle proteine lì presenti chiamate **OBP** (odorant binding proteins). L'essere umano è in grado di riconoscere migliaia di singoli odori ma al tempo stesso è in grado di apprezzare anche un insieme di odori diversi perché la molecola odorosa ha un comportamento di tipo "combinatorio". Animali come cani e gatti che vivono prevalentemente con un ambiente olfattivo hanno più di mille geni che

codificano l'olfatto. Nell'uomo, buona parte di questi geni sono silenziati e questo ha fatto sì che fossero attivi altri geni, come quelli della vista; infatti, per l'uomo la vista predomina sull'olfatto.

Ogni neurone olfattivo ha il proprio odore e il proprio recettore e arriva ad un **glomerulo**: *odori uguali vanno allo stesso glomerulo* (ad esempio odore dolce, o odore di un aroma particolare). Abbiamo milioni di glomeruli ed essi rappresentano la prima stazione, si trovano nel sistema nervoso centrale sotto la corteccia frontale. Dai glomeruli, poi, partono due tipi di cellule (sono sempre neuroni): le **M** (mitrali) e le **P** (pennacchio) che costituiscono la via olfattiva che arriverà, quindi, alla corteccia olfattiva. Le **Gr** (cellule granulari) servono ad indirizzare la via di un determinato odore e sono cellule inibitrici.

[Il libro 'L'inibizione creatrice' di Alain Berthoz è un libro che possiamo facilmente comprendere: abbiamo parlato molto di inibizioni, ma queste inibizioni non ci "impediscono", anzi, sono inibizioni che ci attivano. → Qualsiasi sensibilità va percepita andando a minimizzare i rumori di fondo, quindi, mettendo a tacere gli altri stimoli che potrebbero confondere.]

Queste cellule inibitrici, quindi, servono ad inibire gli altri odori in modo da poter focalizzare l'attenzione su un odore unico.



Notiamo che si può arrivare anche alla corteccia orbito-frontale dove c'è un'analisi più raffinata della sensazione olfattiva perché questa corteccia è intercalata anche nelle vie dell'affettività e dell'emotività, motivo per cui l'elaborazione di un odore nell'uomo è molto più complicata di come non lo è nel gatto ad esempio.

Domanda: Che differenza c'è tra il gusto e l'olfatto?

L'olfatto è senza dubbio più potente (e raffinato) del gusto; senza l'olfatto, infatti, il gusto non servirebbe a nulla. A tal proposito, ci sono degli esperimenti pensati per ingannare il cliente che va in un ristorante di

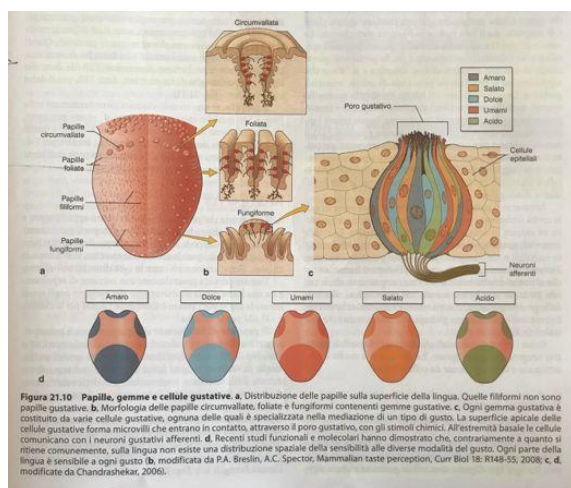
lusso: quando si va in un ristorante di lusso e si ordina un vino di alta qualità, anche se questo avesse un cattivo sapore, non lo si direbbe mai perché il cervello viene influenzato dal contesto ed è portato a pensare che se il vino è stato portato come “buono” è perché lo è davvero.

IL GUSTO

I gusti principali sono rappresentati da:

- *dolce* → cibi calorici che provocano sensazioni piacevoli grazie alla dopamina: se quando si mangia ci fosse qualcuno a frustarci allora si smetterebbe di farlo.
- *amaro* → spesso associato a sostanze tossiche e può provocare il rifiuto verso il cibo (riflesso del vomito).
- *acido* → aiuta a riconoscere cibi avariati.
- *salato* → guida l'assunzione di sodio ed altri elementi per il mantenimento dell'equilibrio idrosalino; è sconsigliato nelle persone affette da ipertensione perché trattiene acqua e va ad aumentare la pressione.
- *umami* → associato a peptidi e proteine (sensazione piacevole), scoperto inizialmente dai giapponesi, è dovuto soprattutto al glutammato e si trova ad esempio nei pomodori, nel parmigiano reggiano.

Al giorno d'oggi si parla molto di più dell'obesità, questo perché, migliaia di anni fa, nonostante non ci fosse questa classificazione in senso stretto, non esistevano cibi come la nutella ma il dolce era rappresentato, ad esempio, dalle bacche dolci: è, quindi, il comportamento ad essere cambiato mentre i geni sono sempre uguali.



Quando si mangia, il cibo viene ridotto in piccole molecole dalla saliva e dall'azione masticatoria: queste piccole molecole vengono catturate dai recettori del gusto presenti sulle papille gustative.

Allo stesso tempo, queste piccole molecole, tramite le coane nasali, arrivano ai neuroni olfattivi: per questo motivo il sapore di ciò si mangia è fortemente condizionato dal suo odore.