

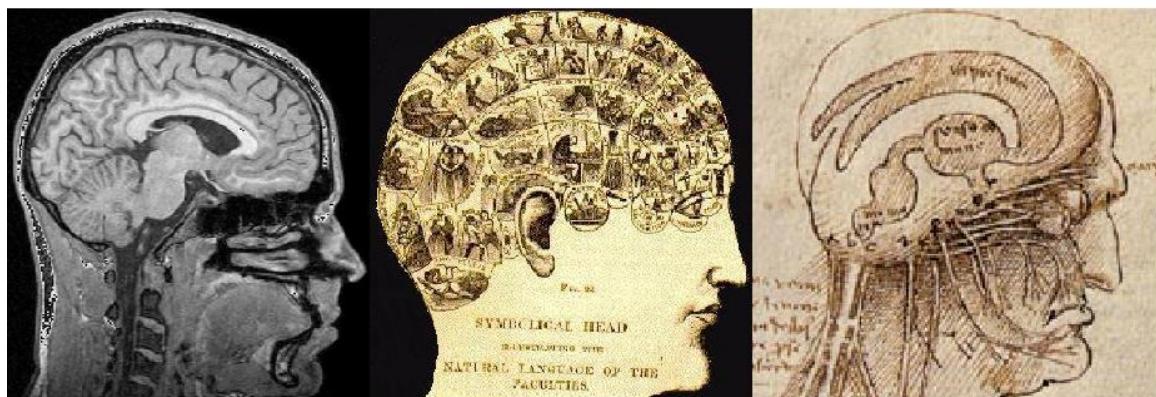
Il cervello, la mente, il comportamento - Un approccio neuroscientifico

Ing. Gabriele Filosofi

29 Settembre 2007

Abstract

L'obiettivo di questo lavoro è fornire una visione unificata e aggiornata delle conoscenze accumulate nei molteplici settori delle neuroscienze.



Contents

1	Introduzione	11
2	Quale metodo?	16
3	Terminologia e indicazioni preliminari	17
4	Sviluppo ontogenetico del sistema nervoso	20
4.1	Sviluppo macroscopico	20
4.2	Sviluppo cellulare, o Neuroistogenesi	23
4.3	Sviluppo funzionale	26
4.4	Istruzionismo e Neodarwinismo	27
4.5	Innatismo e Strutturalismo	30
5	Meningi, seni e setti durali del SNC	32
6	Sistema ventricolare	34
7	Barriera ematoencefalica	37
8	Vascolarizzazione	38
8.1	Apoplessia cerebrale	40
9	Recettori sensoriali	41
10	Nervi periferici	44
11	Midollo spinale	46
12	Riflesso muscolare	49
13	Vie nervose	52
13.1	Vie discendenti	57
14	Sistema neurovegetativo	60
15	Tronco encefalico	63
15.1	Anatomia macroscopica	63
15.2	Anatomia interna	65

16 I nervi cranici	70
16.1 Nervo oculomotore	71
16.2 Nervo trocleare	72
16.3 Nervo abducente	72
16.4 Nervo ipoglosso	72
16.5 Nervi branchiali	72
16.6 Nervo trigemino	73
16.7 Nervo facciale	74
16.8 Nervo glossofaringeo	75
16.9 Nervo vago	75
16.10 Nervo accessorio	75
16.11 Nervo vestibolo-cocleare	75
16.12 Sindromi crociate	76
17 Il gusto	77
17.1 Vie efferenti gustative	77
18 Sistema vestibolare e uditivo	78
19 Il diencefalo	84
19.1 Epifisi	84
19.2 Abenula	84
19.3 Subalamo	85
19.4 Talamo	85
19.5 Ipotalamo	88
20 Il sistema visivo	95
20.1 Struttura dell'occhio	95
20.2 Focalizzazione	96
20.3 La retina	98
20.4 Trasduzione fotochimica	101
20.5 Problema di corrispondenza	113
20.6 Le cellule gangliari	115
20.7 Nucleo genicolato laterale	118
20.8 Collicolo superiore	120
20.9 La corteccia visiva	121
20.10 Riflessi visivi	132
20.11 Deficit visivi	133
20.12 Il contrasto	133
20.13 Percezione della profondità	139
20.14 Visione stereoscopica	139

20.14.1 Calcolo della disparità binoculare	139
20.14.2 Elaborazione centrale della disparità binoculare	144
20.14.3 Indizi monoculari nella percezione della profondità	145
20.14.4 Rappresentazione dello spazio	146
20.14.5 Codifica statica egocentrica della posizione degli oggetti nello spazio	149
20.15 Il tempo e il movimento	151
20.16 Percezione del colore	159
20.17 Integrazione visiva	168
20.18 Movimenti oculari	171
20.19 Deprivazione visiva	177
20.20 Illusioni ottiche	180
20.21 Psicologia della Gestalt	187
21 Fascio corticospinale e fascio corticobulbare	192
22 I nuclei basali	196
22.1 Malattie dei nuclei della base	198
23 Il cervelletto	202
24 Dissezione delle principali suddivisioni dell'encefalo	215
25 La corteccia cerebrale	217
25.1 Anatomia della corteccia cerebrale	226
25.1.1 Suddivisione in lobi	226
25.1.2 Anatomia microscopica: i neuroni della corteccia cerebrale	227
25.1.3 Le cellule piramidali	232
25.1.4 Le spine dendritiche	234
25.1.5 Afferenze sinaptiche delle cellule piramidali	236
25.1.6 Interneuroni corticali	237
25.1.7 Peptidi attivi al livello sinaptico	239
25.1.8 Connessioni corticali	241
25.1.9 Circuiti nella lamina 1	243
25.1.10 Afferenze talamiche intralaminari	244
25.1.11 Afferenze corticocorticali	244
25.1.12 Afferenze dalla base del cervello	244
25.1.13 Il sistema di proiezione claustrocorticale	245
25.2 Elementi sui principi organizzativi della corteccia cerebrale	246
25.2.1 Organizzazione laminare	247
25.2.2 Mappe architettoniche	248

25.2.3 Organizzazione delle connessioni corticali	253
25.2.4 Organizzazione colonnare	254
25.3 Aree funzionali della corteccia cerebrale	255
25.3.1 La corteccia somatosensitiva	256
25.3.2 La corteccia visiva	259
25.3.3 La corteccia uditiva	259
25.3.4 La corteccia gustativa e olfattiva	260
25.3.5 La corteccia motrice	260
25.3.6 Aree di Broca e di Wernicke	262
25.3.7 La corteccia parietale	263
25.3.8 La corteccia prefrontale	263
25.3.9 La corteccia frontale ventromediale	266
25.4 Integrazione interemisferica e sindromi da disconnessione	267
25.5 Sviluppo filogenetico della corteccia cerebrale	269
25.6 Sviluppo ontogenetico della corteccia cerebrale	272
25.7 Dimensioni del cervello nell'uomo e nella scimmia	274
25.8 Paleoneurologia	276
25.9 Pattern di scarica dei neuroni corticali	277
25.10 Trasmissione sinaptica centrale	278
25.11 Recettori sinaptici centrali	283
25.11.1 Recettore AMPA	284
25.11.2 Recettore Kainato	284
25.11.3 Recettore NMDA	284
25.11.4 Recettori metabotropici	286
25.11.5 Recettore quisqualato	286
25.11.6 Recettore GABA	287
25.11.7 Trasmissione sinaptica indiretta	287
25.11.8 Inibizione presinaptica	289
25.11.9 Plasticità sinaptica nell'ippocampo e nella corteccia	289
26 La coscienza	291
26.1 Il luogo della coscienza	295
26.2 Le proprietà della coscienza	298
26.3 Selezionismo e complessità neurale. Il modello di G. Edelman	302
26.4 Emozione e coscienza. Il modello di A.R.Damasio	310
26.5 Il modello di Francis Crick e Christof Koch	326
26.6 La critica di John R. Searle	332
26.7 Mente, materia e teoria quantistica. Le idee di Roger Penrose	339
26.7.1 la mente ha carattere non agoritmico	341
26.7.2 La mente è il risultato di un'azione quantistica	351
26.7.3 Il mondo platonico delle verità matematiche	357

26.7.4 La coscienza nei microtubuli	358
26.8 Le sindromi di disconnessione	371
26.9 Attribuzione di stati mentali ad altri individui	373
27 Il ciclo veglia-sonno	374
27.1 La funzione del sonno REM	375
27.2 Meccanismi fisiologici del sonno	378
27.3 Strutture proencefaliche legate al sonno	384
27.4 Controllo neurale del sonno REM	386
27.5 I disturbi del sonno	387
27.6 I ritmi circadiani	389
27.7 Il nucleo soprachiasmatico (NSC)	390
27.8 Interazione tra ambiente e cervello che dorme	391
27.9 Potenziali evocati durante il sonno	391
27.10 Flusso ematico cerebrale (rCBF)	392
27.11 Tomografia a emissione di fotone singolo (SPECT)	392
27.12 Tomografia a emissione di positroni (PET)	392
27.13 Ecografia doppler transcranica (TCD)	393
27.14 Spettroscopia nel vicino infrarosso (NIRS)	393
27.15 La magnetoencefalografia (MEG)	394
27.16 Tecniche comportamentali	394
27.17 Tecniche di valutazione soggettiva del sonno	395
27.18 Metodi di analisi dei protocolli onirici	395
28 Il sistema olfattivo	396
29 Il sistema limbico	399
30 La formazione dell'ippocampo	401
31 L'amigdala	404
32 Le cellule nervose	407
32.1 La glia	408
32.2 Classificazione dei neuroni	410
32.2.1 Differenze morfologiche dei neuroni	411
32.2.2 Differenze biochimiche dei neuroni	412
32.3 Il neurone afferente primario	413
32.4 Il motoneurone	414
32.5 La mielina	415
32.6 Caratteristiche citologiche dei neuroni	416
32.7 Flussi assoplasmatici	417

32.8 Elettrofisiologia dei neuroni	420
32.8.1 Il potenziale di Nernst	423
32.8.2 Potenziale di riposo nei neuroni	425
32.8.3 Il potenziale d'azione	427
32.8.4 Capacità di membrana	433
32.8.5 Conduzione passiva	434
32.8.6 Influenza dei parametri passivi sulla propagazione del PA	438
32.8.7 Conduzione attiva	441
32.9 Campo elettrico e magnetico nei neuroni	447
32.10 Campo elettrico nei dendriti e nell'assone	452
32.11 Campo magnetico nei dendriti e nell'assone	455
32.12 Sinapsi elettriche	456
32.13 Trasmissione sinaptica nella giunzione neuromuscolare	458
32.14 Plasticità sinaptica	465
32.15 Aplysia Californica	467
32.16 LTP	469
32.17 L'ippocampo del ratto	475
32.18 Correlazione tra LTP e memoria spaziale e procedurale	476
32.19 LTD	478
32.20 Integrazione dendritica	480
32.21 La trasmissione sinaptica	482
32.22 Neurotrasmettitori e neuropeptidi	484
32.22.1 Acetilcolina	487
32.22.2 Gli aminoacidi	488
32.22.3 Le amine biogene	489
32.22.4 I peptidi neuroattivti	491
32.22.5 Gli ormoni	493
32.23 Il codice neurale	494
33 Psicobiochimica, droghe e psicofarmaci	506
33.1 Stimolanti	507
33.2 Sedativi	508
33.3 Anestetici volatili	508
33.4 Oppiati	508
33.5 Tranquillanti	509
33.6 Antidepressivi	509
33.7 Psichedelici	510
33.8 Marijuana	511
33.9 GABA-droghe	511
34 Psicofisica	513

35 Metodi di indagine	516
35.1 tecniche ablative	517
35.2 tecniche di degenerazione	520
35.3 Tecniche che sfruttano il trasporto assonale anterogrado e retrogrado	522
35.4 tecniche istologiche	523
35.4.1 tecniche di colorazione	525
35.5 tecniche immunocitochimiche	527
35.6 Microdialisi e stimolazione chimica	528
35.7 Derivazioni dei biopotenziali cerebrali mediante elettrodi	529
35.7.1 Registrazioni dallo scalpo	531
35.7.2 L'elettroencefalogramma (EEG)	533
35.7.3 Potenziali evocati sensoriali	541
35.7.4 Campi magnetici relativi ad eventi	548
35.7.5 Problema diretto e problema inverso	549
35.8 Tecniche di visualizzazione	553
35.8.1 Flusso ematico cerebrale (rCBF)	554
35.8.2 Tomografia a emissione di fotone singolo (SPECT)	555
35.8.3 Tomografia a emissione di positroni (PET)	555
35.8.4 Ecografia doppler transcranica (TCD)	557
35.8.5 Spettroscopia nel vicino infrarosso (NIRS)	557
35.8.6 La magnetoencefalografia (MEG)	558
35.8.7 La tomografia assiale computerizzata (CT)	560
35.8.8 La risonanza magnetica (MRI)	564
35.8.9 La risonanza magnetica funzionale (fMRI)	566
36 Considerazioni generali	567
37 Informazioni aggiuntive	569
38 Il linguaggio	580
39 L'attenzione	584
39.1 L'attenzione selettiva	585
39.2 L'attenzione divisa	588
39.3 L'attenzione sostenuta	589
39.4 L'attenzione verso stimoli nuovi	590
39.4.1 Mismatch Negativity	591
39.5 Meccanismi dell'attenzione visiva	593
40 La memoria	595
40.1 Studi elettrofisiologici della memoria a lungo termine	595

41 Malattie neurodegenerative del SNC	597
41.1 Morbo di Parkinson	597
41.2 Morbo di Alzheimer	599
41.3 Corea di Huntington	602
42 I protagonisti	603
42.1 Ippocrate (460-370 a.C.)	604
42.2 Galeno (129-201)	605
42.3 Rene Descartes (—)	607
42.4 Huglingh Jackson (1835-1911)	609
42.5 George Huntington	611
42.6 James Parkinson (1755-1824, o 1828?)	612
42.7 Camillo Golgi (1843-1926)	613
42.8 Wilder Penfield (1891-1976)	617
42.9 Roger Sperry (1913-?)	618
42.10 Santiago Ramon y Cajal (1852-1934)	620
42.11 Eduard Hitzig	628
42.12 G.T. Fritsch	629
42.13 Jean Martin Charcot	630
42.14 Claude Bernard	631
42.15 Hermann von Helmholtz (1821-1894)	632
42.16 Wilhelm Wundt (1832-1920)	633
42.17 Harvey Cushing	634
42.18 Gordon Holmes	635
42.19 Jan Evangelista Purkinje (1787-1869)	636
42.20 Johannes Muller (1801- 1858)	637
42.21 Gustav Fechner (1801- 1887)	638
42.22 Wolfgang Koheler (1887-1967)	639
42.23 Max Wertheimer (1880-1943)	640
42.24 Francois Magendie (1783-1855)	641
42.25 Paul Broca	642
42.26 Theodor Meynert	642
42.27 Carl Wernicke	644
42.28 Sergei Korsakof	645
42.29 Franz Nissl	646
42.30 Joseph Babinski	647
42.31 Ivan Pavlov	648
42.32 Charles Scott Sherrington	649
42.33 Alois Alzheimer	650
42.34 Korbinian Brodman (1868-1918)	651
42.35 Karl Lashley (1890-1958)	658

42.36 Ramachandran (19xx -)	661
42.37 John Eccles (1903 - 1997)	662
42.38 Egas Moniz	663
42.39 James Papez	664
42.40 William James (1842-1910)	665
42.41 Alan Lloyd Hodgkin (?-?)	669
42.42 Julius Axelrod (1912-2004)	670
42.43 Bernard Katz (1911-2003)	671
42.44 Roger Penrose (?-vivente)	672
42.45 John von Neumann (1903-1957)	674
42.46 Kurt Godel (1906-1978)	675
43 Storia delle neuroscienze in sintesi	676
43.1 (1700 a.C. - 1500 d.C.)	676
43.1.1 Le dottrine ventricolari	678
43.2 (1500 - 1600)	678
43.3 (1600 - 1700)	682
43.3.1 Renato Cartesio	683
43.4 (1700 - 1800)	684
43.4.1 Albrecht von Haller	687
43.4.2 La disputa tra Galvani e Volta	687
43.5 (1800 - 1850)	687
43.5.1 Marie Jean Pierre Fluorens	691
43.5.2 La teoria reticolare e la teoria del neurone	694
43.6 (1850 - 1900)	695
43.7 (1900 - 1950)	702
43.8 (1950 - 2000)	707
44 Notazione	711
44.1 Parametri fisico-chimici delle molecole	711
44.2 Parametri elettrici e morfologici del neurone	711
44.3 Parametri passivi del processo dendritico cilindriforme (modificato da Paul Sajda, 2002)	711
44.4 Costanti fisiche	712
44.5 Acronimi dei parametri psicofisiologici più comuni	713
45 Gerarchia dei nomi delle strutture dell'encefalo	714
45.1 Tronco encefalico	724

1 Introduzione

La mirabile interazione tra cervello, mente e comportamento è un dato acquisito da più di un secolo e mezzo, cioè da quando i neurologi Paul Broca e Carl Wernicke scoprirono il legame tra il linguaggio e particolari aree dell'emisfero cerebrale sinistro. Da quel momento una singolare alleanza multidisciplinare recluta filosofi, psicologi, biologi, fisiologi, genetisti, fisici e antropologi, determinati a sciogliere gli enigmi del cervello, la macchina meravigliosa che si trova in ciascuno di noi, che ciascuno di noi, in un certo senso, è.

La parola neuroscienze deriva dall'inglese *neuroscience*, un neologismo apparso nel 1972 per opera di uno scienziato americano, Francis O. Schmitt. Schmitt si era reso conto che per studiare il sistema nervoso bisognava associare scienziati di diversa formazione (egli era un microscopista e un neurochimico e aveva fatto importanti scoperte sulla struttura della mielina). Il programma di ricerca ideato da Schmitt fu da lui denominato *The Neuroscience Research Program*.

Negli anni a seguire le neuroscienze si sono ampliate, e il plurale di questa espressione è più che motivato dalla gran quantità di specializzazioni accademiche, tuttora in aumento:

Neuroscienze comportamentali Studiano la fisiologia del comportamento normale individuale (i processi sensoriali, di apprendimento, memoria, linguaggio, il controllo motorio, il sonno e i ritmi biologici, il comportamento emotivo, alimentare, parentale e riproduttivo)

Neuroscienze cognitive Sono maggiormente focalizzate sulla fisiologia del comportamento patologico e sui deficit cognitivi (depressione, ansia, nevrosi, psicosi)

Neuroscienze sociali Considerano le espressioni collettive e culturali della mente, laddove il cervello è in comunicazione con altri cervelli

Neuroscienze computazionali Studiano i modelli computazionali delle funzioni cerebrali, a livello di singole cellule, gruppi di cellule e sottosistemi cerebrali, combinando modelli matematici e dati elettrofisiologici

Rispetto ai metodi e alle finalità delle più tradizionali *Psicologia Generale* e *Psicologia Sociale*, le neuroscienze sono maggiormente focalizzate sui meccanismi fisico-chimici che causano i comportamenti. I metodi utilizzati sono quelli della neuroanatomia, neurofisiologia, neurochimica, neuroendocrinologia, neuropsicofarmacologia, neurobiologia, neuroimmunologia, neurogenetica molecolare, neuroimaging, solo per citare i più importanti. I progressi registrati sono molti, ma tali e tante sono ancora le domande sollevate dallo studio del cervello che l'incontro di due qualsiasi metodologie o campi di indagine, quali ad esempio la paleontologia e la neurologia, pare inevitabilmente

(e legittimamente) generare un nuovo fertile campo, sicché sempre più termini ibridi come *paleoneurologia*, *neuroetica*, *psicofarmacogenetica*, o *psiconeuroimmunologia*, si affermano nella discussione scientifica.

Ma cosa sanno oggi realmente, o credono di sapere, i neuroscienziati del cervello? Disponiamo di un quadro particolareggiato, anche se incompleto, del collegamento tra i segnali provenienti dai vari organi di senso periferici e le relative rappresentazioni nelle regioni sensitive primarie della corteccia cerebrale, per tramite dei nuclei di ritrasmissione sottocorticali. Oltre le corteccie sensitive primarie capiamo qualcosa di come, all'interno di ciascuna modalità sensitiva, le diverse caratteristiche di un oggetto percepito vengono trattate in modo relativamente separato dalle corteccie di ordine superiore. Si pensa che la successiva integrazione possa dipendere da meccanismi di sincronizzazione temporale tra regioni distanti del cervello, senza necessità di aree dedicate sovraordinate. Ma come ciò effettivamente avvenga e quali siano i passaggi intermedi tra le configurazioni neurali e gli stati mentali, coscienti o meno, sono ancora oggi le questioni principali che deprimono l'ottimismo riduzionista.

Come ha affermato Torsten Wiesel, negli ultimi dieci anni del secolo appena concluso è stato scoperto quasi il 90% di quello che sappiamo sul cervello. I National Institutes of Health negli US hanno designato gli anni 1990 il *Decennio del Cervello* ("The Decade of the Brain"), e l'Europa ha fatto lo stesso quattro anni dopo. Gli interessi in gioco non sono trascurabili, tanto per i governi quanto per l'industria farmaceutica (attualmente, quello dei farmaci psicotropi è un mercato annuale da 49 miliardi di dollari). Oggi, con 5 miliardi di dollari all'anno di contributi federali alla ricerca, solo negli US, e a seguire con gli investimenti di Europa e Giappone, non c'è motivo di credere che questo trend debba arrestarsi: un ottimismo che ha indotto molti a salutare i primi dieci anni del secolo presente come il *Decennio della Mente*.

In futuro la biologia molecolare sarà in grado di fornirci metodi per disattivare nell'animale tutti i neuroni di un particolare tipo, in modo reversibile (No e altri, 1996; Nirenberg e Meister, 1997). Lo studio delle cellule staminali, che anche nell'adulto si dividono e formano nuovi neuroni, promette di avere importanti applicazioni cliniche, come riparare una lesione al cervello o al midollo spinale. Il continuo miglioramento delle tecniche di neuroimmagine PET, fMRI e MEG consente già oggi di monitorare in tempo reale il flusso elettrodinamico nel cervello in vivo impegnato in svariati compiti cognitivi. Non dobbiamo però sopravvalutare il valore euristico di questi strumenti, oggi assai di moda. Non passa giorno che questo o quel gruppo di ricerca non annuncia di aver stabilito un legame tra l'attività di un certo distretto del cervello e un aspetto del comportamento. Ciò che ancora oggi maggiormente occorre, come questo libro si sforzerà di sostenere, non è tanto l'acquisizione di nuovi fatti quanto un inquadramento teorico globale consistente, capace di dare senso ai dati già accumulati. Non dovremmo disperare che ciò possa avvenire, anche in un futuro non lontano. La storia della scienza ci ha abituato a simili rivoluzioni.

Una delle difficoltà maggiori che si incontrano nella scienza del cervello è di ordine

pratico: in base alla stima più accreditata il cervello umano contiene più di cento miliardi di neuroni, per ciascun neurone da 50 a 100 cellule gliali, il tutto in uno spazio estremamente ridotto ($\simeq 1400 \text{ cm}^3$). Considerando che ciascun neurone ha un numero di connessioni con gli altri neuroni variabile da 1000 a 10000, la densità di queste connessioni (o *sinapsi*) si aggira intorno a $\sim 500.000.000$ per mm^3 (J-P.Changeux e P.Ricoeur, 2000). Per comprendere un sistema dinamico di tale complessità è fondamentale poter interferire con esso in maniera specifica e delicata.

Per di più il cervello è un organo in continuo divenire, su diverse scale temporali. Il cervello umano è stato selezionato da forze che hanno agito per circa quattro milioni di anni su tutte le specie viventi: posti su un tavolo di fronte a noi e analizzati con l'ausilio di bisturi, forbici e pinze, è sorprendente come i cervelli di due persone qualunque si somiglino fin nei minimi dettagli anatomici. Ma attenzione, essi sono assai più diversi di quanto possano essere, per esempio, due reni. La differenza è ovviamente nel genotipo di quegli individui (una variabilità stimata nello 0.1% in termini di pura sequenza nucleotidica), ma soprattutto nella qualità degli stimoli ambientali che agirono su di essi nell'arco della vita, e rispetto ai quali i cervelli sembrano essere estremamente sensibili (una caratteristica che ne riflette la cosiddetta *plasticità*).

Oggi, nel vivo della rivoluzione scientifica operata dalla biologia genetica e molecolare da una parte, e dalla tecnologia dell'informazione dall'altra, la ricerca sul cervello rischia di essere costretta nei binari di schemi esplicativi inadeguati nel migliore dei casi: il dogma evoluzionistico; la metafora del cervello come elaboratore di informazioni; i proclami del riduzionismo genetico (paradigmi i cui limiti sono stati efficacemente evidenziati dal neurobiologo S.Rose).

Certo, se è vero, come si ritiene, che il 50-70% dei circa 25000 geni umani sono espressi nel cervello, molte risposte e utili applicazioni cliniche potranno venire dalla mappatura dei circa 30 miliardi di basi di cui si compone il genoma "tipico" della nostra specie, un progetto che, iniziato nel 1987, si è ufficialmente concluso nel 2003 (il governo italiano ha sospeso i fondi alla ricerca nel nostro paese nel 1995). La mappatura del genoma umano (e di molti altri animali) ha dato un notevole impulso nel settore delle malattie monogeniche (cioè dipendenti da mutazioni a carico di un solo gene). Il successivo passo sarà il sequenziamento e l'analisi comparativa di genomi individuali (pratica che tuttavia richiederà tempi estremamente più brevi). In questi venti anni di intenso lavoro la genetica ha messo a disposizione dei neurobiologi una serie di tecniche estremamente ingegnose per studiare il sistema nervoso, come la creazione di organismi geneticamente modificati che mancano di particolari molecole in specifiche aree del cervello, oppure ne hanno in eccesso; o ancora la possibilità di attivare e disattivare a comando (in gergo *knock-out*) determinati geni (Tsien, 2000). Molti genetisti però eccedono quando si avventurano a cercare di spiegare i fenomeni psichici e comportamentali, prova ne sia la continua scoperta di geni che pretenderebbero di fare luce su aspetti dell'esistenza individuale tradizionalmente considerati non suscettibili di una spiegazione biologica, cominciando dal più tradizionale gene dell'intelligenza, per

finire con il gene della propensione all'alcolismo, al divozio o alle preferenze politiche.

E cosa dire della psicologia evoluzionista, per la quale tutte le nostre emozioni, dalla paura al desiderio sessuale, non sarebbero altro che adattamenti premiati dalla selezione naturale? Anche qui, l'errore sta nello scegliere una chiave interpretativa, in sé legittima, e usarla in maniera indiscriminata. Ad esempio, secondo le statistiche gli uomini difficilmente uccidono i propri bambini, mentre accade più spesso che uccidano quelli degli altri. Niente di più facile da spiegare per gli psicologi evoluzionisti: proteggere i propri familiari vuole dire proteggere i propri geni! Simili spiegazioni sono nel migliore dei casi indimostrabili, quand'anche non palesemente inadeguate (ad esempio, se ci limitiamo a considerare le donne colpevoli di simili crimini, scopriamo che più frequentemente si tratta di madri che sopprimono i loro bambini).

Un altro dato acquisito è la necessità di non incorrere nell'errore di considerare il cervello come un sistema isolato. Nel tentativo di comprendere un sistema fisico o biologico vi è sempre la tentazione di considerarlo isolato dal resto del mondo. Per quanto in molti casi questa assunzione abbia dato i suoi frutti, specialmente nel campo della meccanica e della termodinamica, è indubbio che nel caso del cervello si tratta di una semplificazione inaccettabile. Il cervello è inserito in un corpo e con questo interagisce; cosa mai potrebbe un cervello senza un corpo? La normale attività del cervello dipende dal regolare apporto di ossigeno e glucosio grazie a un sistema circolatorio efficiente; la ghiandola pituitaria riversa nel torrente circolatorio ormoni che regolano il rilascio di altri ormoni da parte delle ghiandole surrenali, dei testicoli, delle ovaie; al converso, molte regioni dell'encefalo contengono recettori per gli ormoni steroidei e peptidici; interazioni solo parzialmente comprese sussistono tra cervello e sistema immunitario; attraverso il corpo comunichiamo coi nostri simili, non soltanto verbalmente, percepiamo, agiamo nel mondo e sul mondo.

Il cervello è la struttura vivente più complessa dell'universo conosciuto, ed è ciò che ci rende veramente umani: dal battito del cuore alle creazioni dell'immaginazione, dalle emozioni alla memoria, dal ragionamento al sogno, persino il modo in cui il nostro sistema immunitario in certa misura risponderà alle malattie, tutto questo dipende dal cervello. La "conquista" della luna, la teoria della relatività, la Divina Commedia, sono solo alcuni dei prodotti culturali in senso lato del cervello. La potenza del cervello in quanto macchina che non solamente sente, ma che soprattutto emula la realtà e modifica l'ambiente in cui vive; che non solamente elabora informazioni, ma che costruisce significati, si traduce in definitiva nella sua capacità di interpretare eventi, scoprire correlazioni, avanzare ipotesi, formulare previsioni sul mondo e le sue leggi dinamiche.

Ma, come titolava il capitolo finale di un libro di Steven Rose, i cervelli hanno un futuro? Le oltre 1000 patologie note a carico del sistema nervoso centrale producono un numero annuale di degenze ospedaliere che si aggira intorno a 50 milioni solo negli US. La diffusione del benessere nei paesi industrializzati non ha contribuito a diminuire il consumo di droghe e alcol. Tutto questo ha un costo considerevole, anche economico, per le nostre società. Nel contempo è aumentata significativamente l'età media della

popolazione, portando nuovi anziani con malattie neurodegenerative nelle case di cura e negli ospedali. Infine, i ritmi sostenuti della società globalizzata generano un numero crescente di persone che accusa stati di ansia e depressione (44 milioni all'anno in US). Compito dei neuroscienziati è raccogliere queste sfide: comprendere i meccanismi molecolari della tossicodipendenza, mettere a punto cure efficaci contro il dolore cronico, affinare le tecniche di trapianto, progettare nuovi farmaci antipsicotici.

Fin qui abbiamo accennato a quei fenomeni compromettenti per lo stato di salute del sistema nervoso, ma per rispondere compiutamente alla domanda *i cervelli avranno un futuro?* dovremmo considerare seriamente la possibilità che il rischio maggiore per il futuro dell'umanità possa venire dai cervelli biologicamente sani. Questo significa spostare l'attenzione sui problemi etici e politici, problemi sui quali anche i neuroscienziati sono chiamati a dare il loro contributo.

2 Quale metodo?

Il metodo scientifico moderno è un metodo costruttivo basato sull’osservazione sistematica e quantitativa dei fenomeni, sulle regole del pensiero induttivo e deduttivo, sulla costruzione e sulla verifica di ipotesi per mezzo di esperimenti mirati. Questo metodo, inventato da Galileo Galilei, ha esordito nelle diverse scienze in momenti diversi della storia, e i progressi ottenuti nei vari ambiti sono stati anche molto diversi. Non sorprende quindi che il confronto tra un fisico, un biologo e uno psicologo intorno a un determinato argomento possa risultare quantomeno problematico.

Prendiamo ad esempio due testi autorevoli e aggiornati in ambito neuroscientifico che trattano della memoria, come *The Neurobiology of Learning and Memory*, del neuroscienziato molecolare Yadin Dudai (1989), e *Essentials of Human Memory*, dello psicologo cognitivista Alan Baddeley (1999). E’ difficile credere che i due autori stiano trattando del medesimo argomento, tale è la diversità dei concetti e dei termini usati.

Ma cosa significa capire la memoria, o qualunque altro processo di rilievo legato all’attività del cervello? Normalmente si ritiene che la descrizione fisica degli eventi cerebrali sia più fondamentale (o a un livello più basso) della descrizione biologica e che questa sia più fondamentale della descrizione psicologica. Ma più fondamentale non significa necessariamente migliore: una descrizione più fondamentale potrà più facilmente valersi dei metodi quantitativi di analisi, mentre una descrizione meno fondamentale avrà il pregio della sintesi.

E’ abbastanza ovvio ritenere che la spiegazione scientifica di un predicato consista nel ricondurlo razionalmente ad altri predici considerati veri. Se questi altri predici sono stabiliti allo stesso livello del predicato di partenza, la spiegazione ha la forma di una *deduzione* o di un’*induzione*. E’ questo il modo più tradizionale che le scienze hanno storicamente seguito nel loro sviluppo autonomo. Se invece questi altri predici sono stabiliti a un livello superiore, o inferiore, allora la spiegazione ha la forma di una *generalizzazione*, o *riduzione*, rispettivamente. Lo studio del comportamento è quello che maggiormente richiede l’utilizzo di entrambe, generalizzazione a leggi psicologiche-sociologiche e riduzione a leggi fisiologiche-biomolecolari.

Questo approccio multidisciplinare è relativamente immaturo, sia perchè l’interazione tra discipline con tradizioni scientifiche così diverse assume sovente le connotazioni di una competizione tra accademici più che di una vera collaborazione, sia per la frustrazione costante di imbattersi in evidenti lacune, ad esempio in un comportamento che ammette una spiegazione psicologica ma non ammette una spiegazione fisiologica, o viceversa.

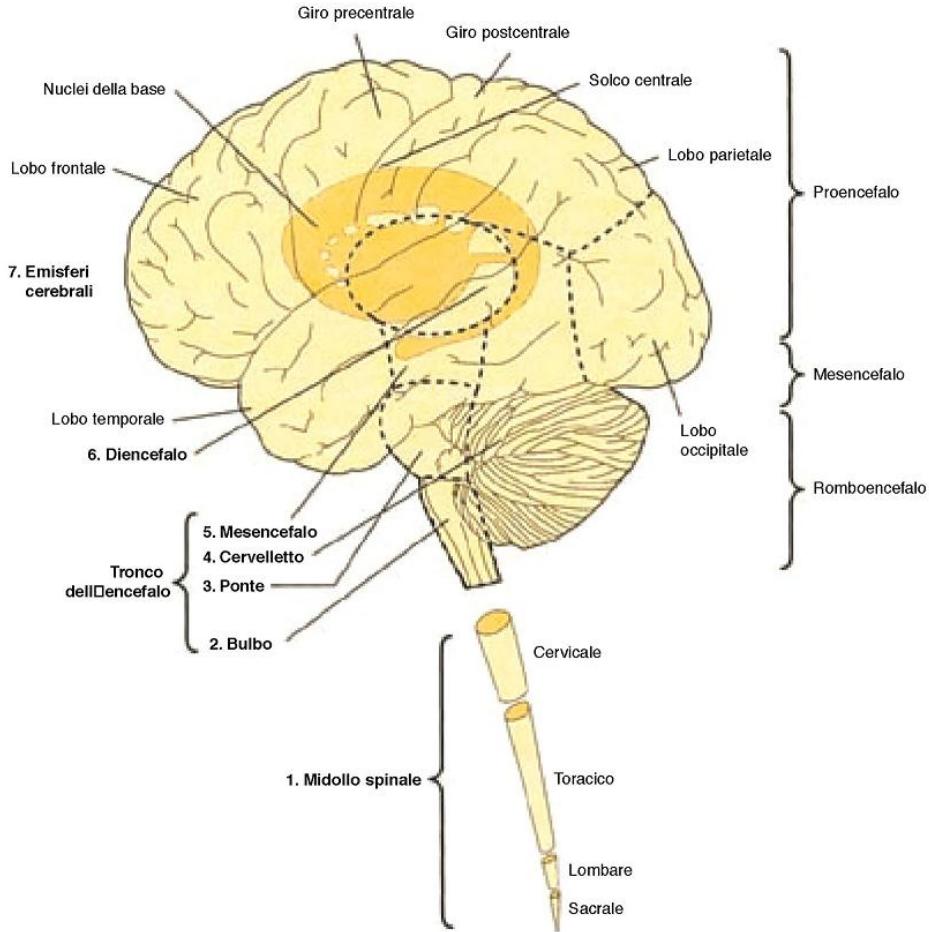


Figure 1: Suddivisioni principali del Sistema Nervoso Centrale.

3 Terminologia e indicazioni preliminari

Il *Sistema Nervoso Centrale* (SNC) è, sia anatomicamente che funzionalmente, un raggruppamento di sotto-sistemi o organi più piccoli. La seguente figura rappresenta tre suddivisioni principali, denominate *prosencefalo* (ing. *prosencephalon* o *forebrain*), *mesencefalo* (ing. *mesencephalon* o *midbrain*) e *romboencefalo* (ing. *rhombencephalon* o *hindbrain*), una tripartizione che mantiene la sua validità in tutte le specie di mammiferi, rettili e uccelli.

Il *cervello* (*cerebrum*) è l'insieme dei due emisferi cerebrali. Qualche esperto potrebbe dissentire dal considerare il *cervelletto* come parte del *tronco dell'encefalo*, preferendo di considerarlo un organo a sé, al pari del cervello o dello stesso tronco dell'encefalo.

Il colore in cui appaiono all'osservazione esterna le varie parti dell'encefalo è all'origine

della classica distinzione tra *materia grigia* e *materia bianca*. Nella massa bianca vi è una netta prevalenza di fibre di connessione, con il loro caratteristico rivestimento di *mielina* (un componente ad alto contenuto lipidico). Quando questi raggruppamenti di fibre sono abbastanza grandi da essere visibili a occhio nudo essi formano una *via nervosa*, di volta in volta denominata *fascicolo*, *funicolo*, *lemnisco*, *fascio*, *tratto*, *peduncolo* (dal latino *stelo*). Le componenti grigie (in realtà grigio-rosa a causa dell'abbondante rete vascolare che vi si trova) sono invece addensamenti di neuroni, e sono denominate *nucleo*, *corteccia*, *corpo* o *centro*.

Una apposita terminologia è stata anche adottata per facilitare l'ingrato compito di orientarsi nella complessa anatomia macroscopica del SNC. Anzitutto il *piano sagittale* è il piano che divide l'encefalo in due metà simmetriche; i *piani parasagittali* sono quelli paralleli al piano sagittale; i *piani frontali* (o *coronali*) sono quelli ortogonali ad esso e al piano orizzontale.

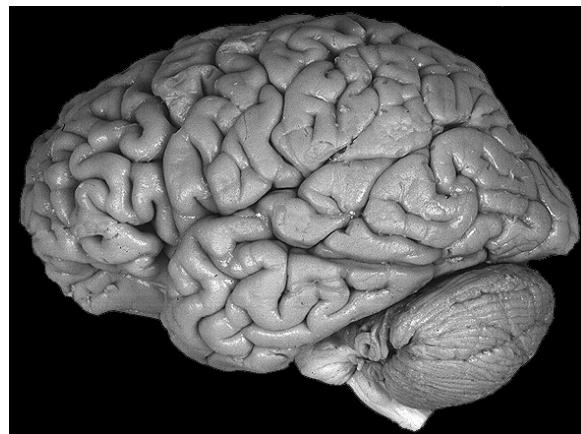


Figure 2: Aspetto esterno dell'encefalo umano.

Il *nevrasse* è l'asse rostro-caudale del SNC. I piani ad esso ortogonali, a qualsiasi livello, sono detti *trasversi*. Nell'uomo il nevrasse si incurva in avanti al livello della giunzione tra tronco dell'encefalo e diencefalo. Due sono i sistemi di riferimento direzionali: mentre il sistema di riferimento *Ventrale-Dorsale/Rostrale-Caudale* deve ruotare, seguendo la naturale curvatura del SNC dell'uomo, il sistema *Superiore-Inferiore/Anteriore-Posteriore* no.

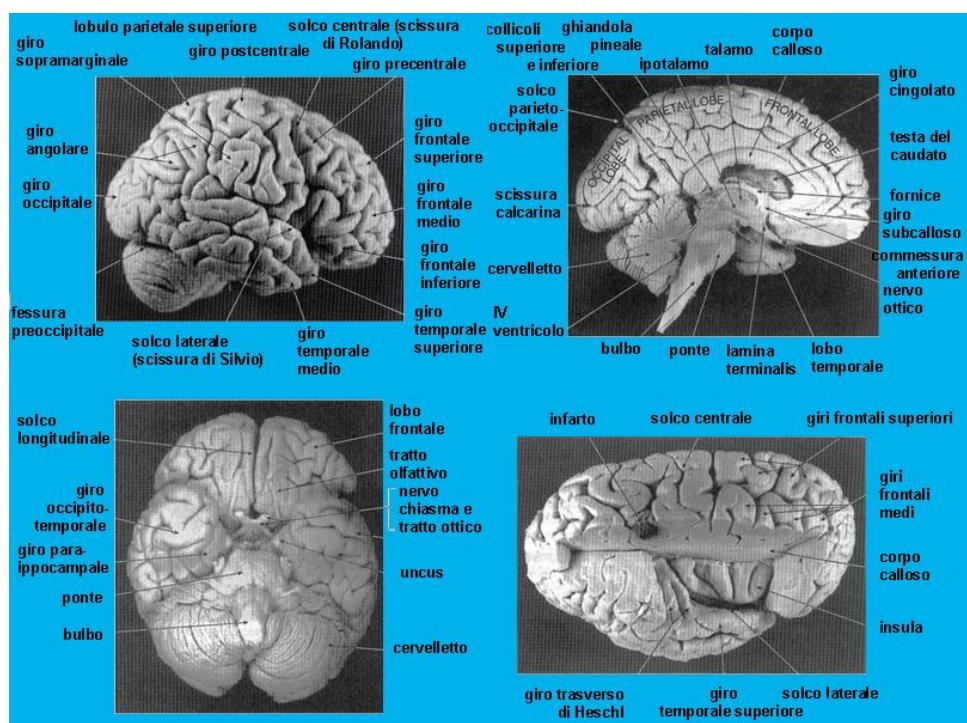


Figure 3: Denominazione di alcune parti dell'encefalo. Notare la presenza di un infarto in basso a destra, probabilmente la causa del decesso di questo individuo.

4 Sviluppo ontogenetico del sistema nervoso

I primissimi eventi dello sviluppo cerebrale dell'embrione umano sono controllati prevalentemente dai geni, dai loro prodotti e dal particolare ambiente chimico in cui questi si trovano. Ogni minuto dei nove mesi della vita fetale intrauterina, una media di 250000 nuovi neuroni si aggiungono al sistema nervoso in formazione, vengono stabiliti qualcosa come $\sim 10^9$ sinapsi, e il processo di mielinizzazione procede a ritmo serrato. Questa incredibile capacità produttiva deve essere guidata con straordinaria precisione per arrivare a un sistema così complesso e relativamente invariante da individuo a individuo. Al tempo stesso, le contingenze di un ambiente fisico-chimico intrinsecamente fluttuante stimoleranno degli adattamenti che sono la base biologica delle differenze individuali. Questi due aspetti del processo autocostruttivo (o *autopoietico*) del SNC sono detti, rispettivamente, *specificità* e *plasticità*, entrambe in tutto e per tutto dipendenti sia dai geni sia dall'ambiente.

Su questa specifica materia gli scienziati hanno potuto beneficiare molto dello studio comparativo delle varie trasformazioni cui va incontro l'embrione della scimmia, del gatto, del pollo, persino della mosca, in quanto almeno i primissimi stadi dell'organogenesi sono sorprendentemente simili.

Durante la gravidanza molti cambiamenti si verificano in parallelo a vari livelli.

4.1 Sviluppo macroscopico

Entro un'ora dal concepimento, l'uovo fecondato inizia a dividersi. Dopo otto ore una decina di divisioni cellulari hanno prodotto una sfera cava, di un migliaio di cellule. Successivamente le pareti opposte della sfera si avvicinano fino a toccarsi, per poi fondersi e ridividersi, un processo il cui risultato sono non più una, ma due sfere, la *gastrula*. Al termine della *gastrulazione*, nell'embrione vi sono tre strati cellulari principali: l'*endoderma*, il *mesoderma* e l'*ectoderma*. Questi tre strati daranno origine ai vari distretti e organi del corpo. L'*endoderma*, il foglietto embrionale più interno, darà origine a intestino, apparato respiratorio, apparato urinario, apparato digerente, fegato, pancreas. Il *mesoderma*, strato intermedio dei tre foglietti tissutali, è formato da masse simmetriche dette *mesomeri*, o *somiti*. Esso darà origine ai muscoli, all'apparato circolatorio, all'apparato riproduttivo. Infine, le ossa, la pelle e il sistema nervoso origineranno dall'*ectoderma*.

Lo sviluppo del sistema nervoso inizia a 18 giorni dal concepimento. Durante la terza settimana di gestazione una zona longitudinale del foglietto ectodermico, lungo la linea mediana dorsale dell'embrione, si ispessisce per formare la *placca neurale* (ing. *neural plate*). La placca neurale si invagina al centro formando il *solco neurale* (o *doccia neurale*), fiancheggiato da *pieghe neurali*. In questo momento il feto non è più lungo di 1.5mm.

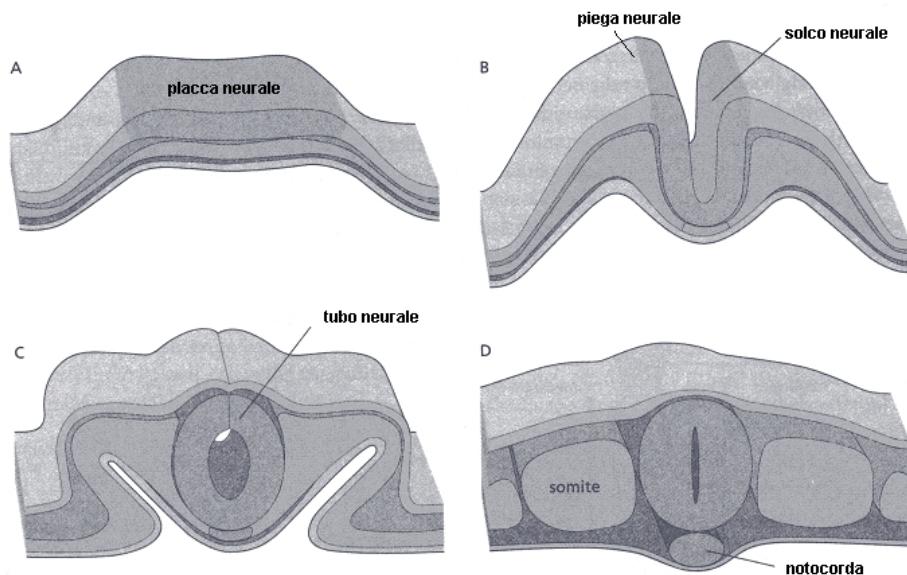


Figure 4: Primi stadi dello sviluppo del sistema nervoso umano. (Da S.Rose, 2005)

Conventionalmente, la formazione della doccia neurale segna il termine entro il quale la manipolazione dell’embrione in vitro a scopo di ricerca è ancora legale (M.Warnock, 1985).

La doccia neurale si approfondisce sempre più finché, alla fine della terza settimana, le pieghe neurali si sono fuse al di sopra del solco neurale, creando una cavità detta *tubo neurale* (ing. *neural tube*), che originerà il SNC (la cavità vera e propria diventerà il sistema ventricolare dell’encefalo). In questo momento il feto ha una lunghezza di circa 5mm. Con il passare del tempo il tubo neurale, in tutta la sua lunghezza, si allontana dalla superficie, spostandosi verso il centro del corpo fetale. Dalle pieghe neurali emergono anche delle escrescenze (*crestae*) che poi si distaccano per andare a formare i gangli del *Sistema Nervoso Autonomo* (SNA).

Il processo fin qui descritto è un processo di differenziazione, ed è chiamato *induzione neurale*. Esso avviene in risposta a sostanze, gli *induttori*, liberate dalla *notocorda* (una parte del mesoderma, posta sotto la superficie ventrale del tubo neurale, da cui pure originano i dischi intervertebrali della colonna vartebrale). È stato dimostrato che la regione anteriore della notocorda induce, nel sovrastante tubo neurale, le strutture del cervello, mentre la regione posteriore induce le strutture del midollo spinale. Se infatti si trapianta un pezzetto di notocorda cefalica in posizione caudale, si induce la formazione del cervello là dove dovrebbe esserci il midollo spinale, e viceversa.

Alla fine della quarta settimana si sono ormai richiusse le aperture alle estremità del tubo neurale (*neuroporo rostrale* e *neuroporo caudale*). La mancata chiusura è

causa frequente di malformazioni congenite mortali (*craniorachischisi, mielomeningocele, anencefalia*).

Ora la parete interna del tubo neurale è il *neuroepitelio*, contenente i precursori di tutti i neuroni e di tutte le cellule gliali del sistema nervoso, rispettivamente i *neuroblasti* e i *glioblasti*. Queste cellule sono anche dette *cellule progenitrici*. I neuroblasti sono cellule staminali pluripotenti, capaci di differenziarsi in neuroni di vari tipi. Nel momento di massima proliferazione cellulare, momento che precede la nascita di qualche mese, fino a 300000 neuroblasti si differenziano ogni minuto. A questo stadio è possibile estrarre le cellule da embrioni di animali sperimentali, mantenerle in vita in un gel nutriente, dove si divideranno ancora per diverse generazioni.

La formazione di un solco longitudinale sulla parete laterale interna del tubo neurale (*solco limitante*) divide il neuroepitelio in una *lamina alare* più dorsale (che originerà le cellule delle vie sensitive ascendenti, del cervello e del cervelletto) e una *lamina basale* più ventrale (che originerà le cellule delle vie motrici discendenti). Il Sistema Nervoso Periferico (SNP) inizia a svilupparsi molto presto: molti nervi entrano in rapporto con le cellule muscolari ancora prima che queste, a partire dal mesoderma, abbiano raggiunto la loro sede definitiva.

Al termine della quarta settimana tre rigonfiamenti (*vescicole primarie*) sono evidenti sull'estremità craniale del tubo neurale: esse sono il *prosencefalo*, il *mesencefalo* e *romboencefalo*. In questa fase si distinguono tre fessure, la *fessura cefalica* (tra romboencefalo e mesencefalo), la *fessura cervicale*, e successivamente si aggiunge una *fessura pontina*. Nell'adulto permane soltanto la fessura cefalica. Ora il feto non è più lungo di 13mm.

Durante la sesta settimana le tre vescicole primarie sono diventate cinque (*vescicole secondarie*): il prosencefalo si divide in *telencefalo* (lett. "cervello finale") e *diencefalo*, il romboencefalo in *metencefalo* (che darà luogo al *ponte* e al *cervelletto*) e *mielencefalo* (che darà luogo al *bulbo* o *midollo allungato*). Col termine *oloprosencefalie* si indicano quelle malformazioni rare e letali derivanti da incompleta suddivisione del prosencefalo.

Successivamente le pareti del tubo neurale si aprono sulla superficie dorsale del tronco encefalico, all'altezza tra il metencefalo e il mielencefalo, formando una cavità di forma romboidale (da cui il termine romboencefalo) che sarà il *quarto ventricolo*.

A dieci settimane dal concepimento il cervello è lungo circa 1.25 cm. Visto in sezione coronale appare per lo più cavo all'interno, ma intorno alle venti settimane lo spessore del tessuto cerebrale è maggiore della cavità ventricolare. Al livello del prosencefalo iniziano a emergere due piccole protuberanze, una per lato, connesse al resto del cervello per mezzo di peduncoli. Le protuberanze sono i calici ottici, che daranno origine alle retine, mentre i peduncoli saranno i nervi ottici.

Alla fine del terzo mese sono ben riconoscibili gli emisferi cerebrali e cerebellari, i ventricoli, il talamo, l'ipotalamo. Tra il quinto e l'ottavo mese prendono forma le principali circonvoluzioni della corteccia cerebrale.

4.2 Sviluppo cellulare, o Neuroistogenesi

Le cellule cerebrali, al momento della nascita, non hanno una precisa indentità (ad esempio, di neuroni piramidali piuttosto che di granuli cerebellari) né si trovano nel punto che dovranno occupare per il resto della loro vita. Per assumere le loro caratteristiche specifiche, le cellule progenitrici dovranno subire un processo di maturazione (o *differenziazione*). Inoltre, per raggiungere la loro posizione, dovranno migrare per distanze relativamente lunghe.

Per quanto riguarda la differenziazione cellulare, essa non è sotto assoluto controllo genetico. Cellule nervose non ancora differenziate trapiantate da un animale all'altro assumono le caratteristiche delle cellule del tessuto ospite invece che del tessuto di provenienza (Schlaggar e O'Leary, 1991). Anche all'interno dello stesso animale, una porzione di tessuto prelevata dalla futura area visiva e impiantata nella futura area somatosensitiva verrà normalmente innervata da fibre talamocorticali somatosensitive (Schlaggar e O'Leary, 1991; Rakic, 1992; Schatz, 1992).

La proliferazione e il dislocamento delle cellule neurali è sotto il controllo diretto di un gruppo di geni detti *omeotici*. Essi producono proteine che, formando barriere di contenimento e superfici adesive, dirigono gli spostamenti delle nuove cellule verso la loro sede definitiva. E' stato ipotizzato che l'autismo possa essere dovuto a una mutazione a carico di questa particolare classe di geni (Rodier, 2000).

Per lo sviluppo del midollo spinale è fondamentale una classe di proteine dette *sonic hedgehog*, inizialmente secrete dal mesoderma. In particolare l'omologo *Sonic hedgehog* (SHH) diffonde producendo un gradiente di concentrazione. Le cellule ectodermiche, immediatamente a contatto del mesoderma, vengono investite da una concentrazione maggiore, cosa che le induce a differenziarsi in una classe specializzata di cellule gliali; le cellule leggermente più distanti, risentendo meno della proteina, sono istruite a differenziarsi in motoneuroni spinali; infine, le cellule ancora più distanti danno luogo a interneuroni. (curiosamente, il nome Sonic fu mutuato dal nome di un personaggio di un videogioco della SEGA, *Sonic the Hedgehog*).

Gli studi di Pasko Rakic di Yale sullo sviluppo della corteccia cerebrale indicano che le cellule migranti raggiungono la loro destinazione con l'ausilio di strutture provvisorie e percorsi chimici. Cellule gliali, cosiddette *radiali*, formerebbero dei ponti tra la zona di proliferazione, nella regione ventricolare, e la superficie cerebrale del proencefalo in via di espansione (Rakic, 1995). I giovani neuroni, capaci di dividersi e forse già caratterizzati chimicamente (Miyashita-Lin e altri, 1999), scivolerebbero come amebe su queste impalcature. Dato che la corteccia matura contiene $\sim 10^{11}$ neuroni, circa 10^9 neuroni percorrono ogni giorno la glia radiale. Al termine della migrazione neuronale la glia radiale ritrae i suoi prolungamenti.

Gli strati della corteccia che si formano per primi sono quelli più interni. Una volta formato il primo strato le nuove cellule devono attraversarlo per andare a formare il secondo, e così via. Neuroni vicini nel tubo neurale vanno probabilmente a disporsi in

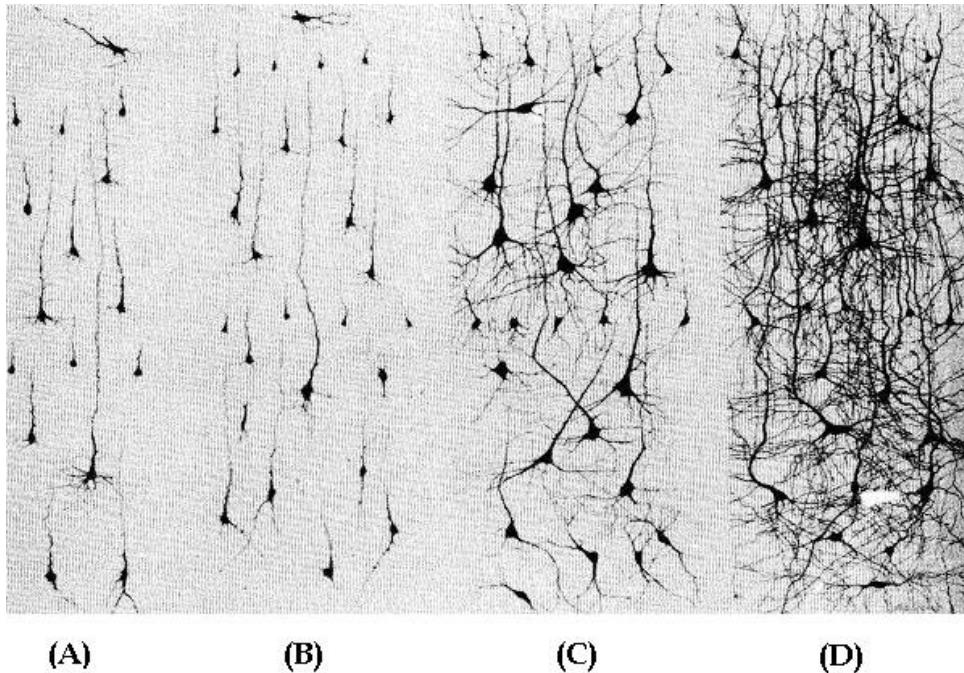


Figure 5: Cellule piramidali della corteccia cerebrale umana, in fasi diverse dello sviluppo. (A) - neonato; (B) - 1 mese; (C) - 6 mesi; (D) - 2 anni.

sedi vicine nella corteccia.

La presenza di alcol, cocaina, radiazioni, o la mutazione dei geni che la regolano, impedisce la corretta migrazione dei neuroni, causando eventualmente ritardo mentale o epilessia.

Una volta che il corpo cellulare di un nuovo neurone ha raggiunto la sua sede, l'assone, terminante in un caratteristico *cono di crescita*, si prolunga alla ricerca del suo bersaglio sinaptico, richiamato e respinto da segnali chimici diversi, come le *efrine* e le *semaforine*.

Il cono di crescita ha l'aspetto di una mano, dove le dita sono rappresentate da piccole propaggini chiamate *filopodia*, ricche di microfilamenti di actina in continuo movimento.

Alcune di queste molecole segnalatrici lavorano a corto raggio, altre a lungo raggio. Nel 1956 Rita Levi Montalcini e Stanley Cohen isolarono e purificarono una di queste molecole neurotrofiche, il *fattore di crescita nervosa* (NGF, *Nerve Growth Factor*). Prima del 1986, anno in cui i due scienziati ricevettero il premio Nobel per la loro scoperta, si era già capito che l'NGF era solo un membro di una intera famiglia di sostanze analoghe. Mentre l'NGF è operante nel SNP, il *fattore neurotrofico di*

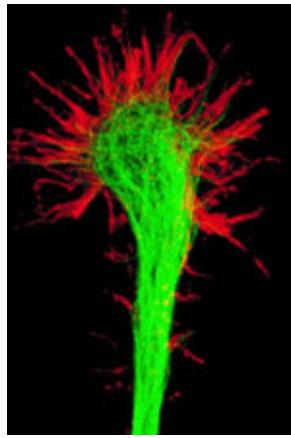


Figure 6: Cono di crescita (in rosso) all'estremità di un assone (in verde). Le piccole propaggini sono dette *filopodia*.

derivazione cerebrale (BDNF) e il *fattore neurotrofico di derivazione gliale* (GDNF) hanno un ruolo attivo di guida nel SNC. Oltre a fattori che favoriscono la crescita dei processi neuronali, esistono fattori che inibiscono o bloccano del tutto questa crescita, come la proteina *reelina*. Alcuni di essi possono avere una doppia funzione, come la proteina SHH di cui abbiamo già parlato, infatti essa attrae gli assoni delle cellule gangliali retiniche alle basse concentrazioni, e li respinge a concentrazioni più elevate (A.Kolpak, J.Zhang, Z.Bao, 2005). Con ogni probabilità esistono altre molecole che segnalano alle fibre assoniche in fase di crescita la presenza di altre fibre nelle immediate vicinanze, un meccanismo che potrebbe essere parzialmente responsabile delle mappe topologiche riscontrate in molte aree del cervello.

La regione ventricolare produce probabilmente il doppio dei neuroni di quelli strettamente necessari. La metà di quelli prodotti non riesce a stabilire connessioni con le giuste cellule bersaglio, o non riesce a stabilirne affatto, e va incontro a morte per apoptosi prima di aver raggiunto la maturità (è probabile che la cellula postsinaptica liberi sostanze chimiche necessarie a mantenere in vita il neurone presinaptico). Quello che si verificherebbe è una sorta di "selezione del più adatto" che, trasponendo la metafora della "selezione naturale" in ambito evoluzionistico, l'immunologo Gerald Edelman ha definito "darwinismo neurale" (G.Edelman, 1987). Tratteremo di questo argomento più diffusamente nel prossimo paragrafo.

La crescita del tessuto cerebrale cesserebbe nel momento in cui un segnale chimico causa la morte delle cellule progenitrici, in quanto attiverebbe i loro geni killer. Tuttavia, gli studi di F.Nottebohm e B.McEwen della Rockefeller University (1989), di Gould (1997) e altri più recenti hanno dimostrato che piccoli gruppi di cellule immature continuano a proliferare in aree particolari del cervello adulto, anche umano. Un

esempio è la corteccia olfattiva. Tale potenzialità è oggi al centro di intense ricerche, in quanto aprirebbe la prospettiva di riparare il tessuto nervoso danneggiato da malattie o lesioni.

4.3 Sviluppo funzionale

Al livello funzionale possiamo chiederci quale sia il primo senso che si sviluppa nel feto. La risposta è il tatto. Il tatto del feto risponde al tocco delle labbra e delle guance a 8 settimane, e ad altre parti del corpo a 14 settimane. Il senso del gusto si sviluppa a partire dalle 12 settimane, mentre l'udito è funzionale a 22-24 settimane. (P.Hepper, "Unraveling our beginnings", The Psychologist, 18:474-477, 2005)

4.4 Istruzionismo e Neodarwinismo

E' possibile quantificare il contributo relativo dei geni e dell'ambiente alla neurogenesi? Il meccanismo con il quale l'ambiente condiziona la costruzione del sistema nervoso è prevalentemente di tipo additivo o sottrattivo? Queste domande hanno stimolato un importante dibattito tra biologi e genetisti.

1. Si ritiene che il 50-70% dei geni umani siano espressi nel cervello. Tuttavia questi sono ancora insufficienti a codificare il cablaggio dei $\sim 10^{11}$ neuroni in esso presenti (Edelman, 1987; Changeux e Danchin, 1976).
2. In alcune parti del cervello quasi il 70% dei neuroni muore prima che il cervello abbia raggiunto la maturità.
3. Non si sa ancora se l'attività nervosa prodotta dall'esperienza contribuisca a formare nuove sinapsi, ovvero si limiti a eliminare alcune di quelle preesistenti.
4. In passato si pensava che gli antigeni, le molecole estranee a un dato organismo, penetrassero nelle cellule e le istruissero sulla produzione delle relative molecole anticorpali, necessarie per la difesa immunitaria. Il problema era che, per fare questo, la cellula già avrebbe dovuto saper identificare l'antigene. Dato che l'identificazione degli antigeni è compito degli anticorpi, l'unico modo di produrre un anticoerpo per un nuovo antigene avrebbe dovuto essere quello di possedere già l'anticorpo! L'immunologo Niels Jerne (1967) propose ciò che si è in seguito dimostrato: esisterebbe una notevole variazione somatica dei geni che specificano gli anticorpi. Ciò produce un ampio repertorio di anticorpi diversi fra loro. Quando il nuovo antigene entra in contatto con questo enorme pool di anticorpi, si attua la selezione e la proliferazione delle cellule che producono esclusivamente quegli anticorpi che con una buona efficacia si legano alla struttura chimica dell'antigene. Applicando il ragionamento al processo di apprendimento, Jerne ha avanzato l'ipotesi che questo avvenga per selezione di associazioni latenti preesistenti, piuttosto che per istruzioni dirette. Parafrasando Socrate egli affermò che "*l'apprendimento risulta nel richiamare alla mente quanto già esistente nel cervello*".
5. Jean-Pierre Changeux ricorse ai principi neodarwiniani per spiegare le sue osservazioni sullo sviluppo delle connessioni sinaptiche tra nervi e muscoli. Secondo l'autore l'attività neurale "*non crea nuove connessioni, piuttosto contribuisce all'eliminazione di quelle preesistenti*" (Changeux e Dehaene, 1989).
6. Nel suo libro, *Darwinismo neurale* (1987), Gerald M. Edelman sostiene che le sinapsi sono in competizione per la sopravvivenza: "la struttura dei circuiti neurali [...] non è determinata né modificata in modo sistematico in risposta



Figure 7: Gerald M. Edelman nel 1972, anno in cui ricevette il premio Nobel per la medicina insieme a R.R.Porter.

a influenze esterne”, ma le influenze esterne selezionano le sinapsi mediante l’attivazione dei pattern che le comprendono, ed eliminano le altre. Le connessioni iniziali ridondanti su cui poi opera la selezione sarebbero definite in gran parte dal caso, anche se lo schema globale sarebbe diretto geneticamente.

7. Gli studi di Victor Hamburger e Rita Levi Montalcini degli anni '30 del 900 confermarono l'esistenza di eventi degenerativi durante lo sviluppo (per una sintesi vedi Oppenheim, 1988; O'Leary, 1992). P.Rakic e coll. (1986) hanno trovato che il numero di sinapsi in diverse aree della corteccia del primate aumenta e poi diminuisce durante il primo anno di vita. Uno studio di Huttenlocher (1979) farebbe pensare che in tutta la corteccia il maggior numero di sinapsi sia presente intorno ai 2 anni di età, ma con aree diverse che raggiungono il loro massimo in momenti differenti.
8. Gli studi classici di David Hubel e Thorsten Wiesel sullo sviluppo del sistema visivo del gatto in diverse condizioni di deprivazione visiva hanno in genere confermato l'ipotesi neodarwiniana della soppressione delle sinapsi sottoutilizzate.
9. Tuttavia Michael Stryker e coll. (1993) hanno seguito lo sviluppo delle proiezioni genicolocalcarine iniettando nel LGN un marcatore chimico in momenti diversi dello sviluppo. Molti assoni si ritraevano (in linea con la visione neodarwiniana), ma quelli che sopravvivevano aumentavano in complessità (in linea con la

visione istruzionista). Quindi l'attività non solo consolida connessioni sinaptiche preesistenti, ma anche ne promuove la formazione (Quartz e Sejnowski, 1997).

10. *Istruzionismo e neodarwinismo* devono essere visti come spiegazioni complementari e non esclusive della plasticità sinaptica.

4.5 Innatismo e Strutturalismo

1. Riguardo all'*innatismo*, diverso è il problema della determinazione genetica di un tratto specie-specifico da quella di un tratto individuale (normalmente, dimostrare che un certo tratto in una specie ha una forte base genetica non implica che anche le variazioni individuali di quel tratto siano codificate nei geni). Diverso ancora è chiedersi perché una data funzione si sia evoluta.
2. Per i comportamentisti l'apprendimento è un processo universale, nel senso che si attua allo stesso modo indipendentemente dalla specie e dal tipo di materiale. Noam Chomsky sottolineò le peculiarità dell'apprendimento del linguaggio umano, e ipotizzò una grammatica universale codificata geneticamente (*innatismo cognitivo*).
3. La *psicologia evoluzionistica* ricerca le pressioni ambientali che possono aver plasmato le nostre diverse capacità mentali. Si tratta per lo più di spiegazioni non controllabili, dato che non esistono fossili della mente.
4. Contro la psicologia evoluzionistica, per l'evoluzionista Stephen Jay Gould il linguaggio e probabilmente altre funzioni mentali non sono adattamenti evolutivi, ma *exaptations*, caratteristiche che potenziano la nostra capacità adattiva, ma che non sono state originariamente selezionate per l'uso che ne facciamo (S.J.Gould, *The Structure of Evolutionary Theory*, 2002). P.es. gli uccelli hanno sviluppato le penne come mezzo per controllare la temperatura corporea, e solo in seguito le hanno usate per volare. "Una volta che si è costruita una macchina complessa, questa riesce a realizzare tante funzioni impreviste" (riportato in Gazzinga, 1992).
5. Antievoluzionista e antiinnatista è anche Steven Rose, nella recente antologia di saggi *Alas, Poor Darwin* (S.Rose e H.Rose, 2000).
6. L'*innatismo classico* dei Greci presupponeva l'esistenza di una conoscenza a priori, come attributi del divino, verità sui numeri, ecc. L'innatismo di oggi considera invece predisposizioni innate ad acquisire specifiche forme di informazioni ambientali (Spelke, 1994; Carey e Spelke, 1994; Marcus, 1999; Pinker, 1994-1997). L'idea è che esistano diversi moduli cerebrali geneticamente dedicati all'apprendimento di specifiche forme di conoscenza, ma che condividono uno stesso meccanismo cellulare di base.
7. L'innatista neodarwiniano Massimo Piattelli Palmarini rifiuta l'accezione comportamentistica di apprendimento, quella cioè di essere modellati dall'ambiente: "non c'è alcun processo conosciuto, tanto nella biologia quanto nella scienza cognitiva, che illustri effettivamente l'apprendimento nell'accezione 'istruttivista' tradizionale, vale a dire, un movimento di informazioni dall'ambiente all'organismo

[...] tutti i meccanismi dell'apprendimento [...] sono da ricondurre a un precesso di selezione interna”.

Definizione 4.5.1. Uno sviluppo *epigenetico* si svolge con l'interazione stretta tra fattori genetici e ambientali (esterni o interni).

5 Meningi, seni e setti durali del SNC

1. *Meninge*, dal greco *meninx*, rivestimento.
2. La *dura madre* è anche detta *pachimeninge*, l'*aracnoide* e la *pia madre leptomeningi*.
3. La dura madre encefalica è così chiamata per una credenza araba medievale secondo la quale essa originerebbe tutte le altre membrane del corpo. Secondo un'altra spiegazione questa denominazione rifletterebbe il carattere maggiormente protettivo nei confronti del SNC.
4. Lo spazio compreso tra aracnoide e pia è riempito di *liquor*. Normalmente tra endocranio e dura madre e tra questa e l'aracnoide non vi sono spazi, ma in certe condizioni patologiche (p.es. un'emorragia) possono crearsi una cavità *epidurale* tra ossa craniche e dura o una cavità *subdurale* tra dura e aracnoide (spazi *virtuali*).
5. *Ematoma epidurale*: versamento di sangue da un'arteria meningea nello strato periostale della dura madre.
6. *Ematoma sottodurale*: versamento di sangue da una vena cerebrale nello spazio virtuale *sottodurale*.
7. In certi punti lo strato durale protrude verso l'interno in lame, i *setti durali*. I principali sono la *falce cerebrale*, che separa i due emisferi, il *tentorio del cervelletto* (*tentorium*, tenda), che separa i lobi occipitali dal cervelletto e medialmente si fonde con la falce cerebrale posteriore, la *falce cerebellare*, che separa parzialmente gli emisferi cerebellari, il *diaframma della sella*, che copre la fossa ipofisaria e, attraverso un piccolo foro, permette il passaggio dell'*infundibolo*.
8. Il tentorio divide i compartimenti *sopratentoriale* e *sottotentoriale*.
9. Masse espansive che aumentino la pressione intracranica (p.es. ematomi o tumori) possono far sì che determinate porzioni dell'encefalo passino, costituendo un'ernia, da un compartimento all'altro (p.es. un'*ernia tonsillare* che affiora dal *forame magno*). Ernie cerebrali che comprimono il tronco hanno conseguenze molto gravi.
10. *Seni durali*: cavità a sezione irregolarmente triangolare che si formano fra lo strato periostale e durale della dura madre laddove questa si congiunge con alcune riflessioni durali e nei quali sboccano le vene cerebrali. Il *seno sagittale superiore* si trova lungo il bordo della falce che aderisce all'osso, i *seni trasversi* sinistro e destro lungo il bordo del tentorio, il *seno retto* lungo la linea di saldatura tra

falce e tentorio. Tutti e quattro questi seni si incontrano nel *confluente dei seni*. Il sangue venoso raggiunge il confluente dei seni dai seni sagittale e retto per poi rifluire nei seni trasversi. Questi continuano anteriormente e in basso formando una s (*seni sigmoidei*), per raggiungere poi le *vene giugulari interne*.

11. L'aracnoide è semitrasparente e somiglia a una tela di ragno (da cui il nome) per la presenza delle *trabecole aracnoidee*, piccoli filamenti di tessuto connettivo che dall'aracnoide si estendono verso la pia madre dove si inseriscono. Esse favoriscono la sospensione dell'encefalo all'interno delle meningi.
12. Aderendo alla dura madre l'aracnoide si adatta alla forma generale dell'encefalo ma, mentre la pia madre aderisce strettamente alla superficie del cervello, seguendo tutti i solchi e minime rientranze del tessuto nervoso, l'aracnoide no. Ne risultano cavità più o meno grandi ripiene di liquor. Le regioni più ampie sono dette *cisterne subaracnoidee*. La *cisterna magna* è la maggiore e si trova fra la superficie inferiore del cervelletto e la superficie dorsale del bulbo. Essa comunica direttamente col quarto ventricolo attraverso uno stretto passaggio mediano (*forame di Magendie*) e i due laterali (*forami di Lushka*).
13. Normalmente il liquor presente nello spazio subaracnideo è separato dal sangue venoso che decorre nei seni durali dallo spessore dell'aracnoide, della dura madre e del rivestimento endoteliale che copre le pareti interne dei seni. Tuttavia in molti punti lungo i seni durali la dura madre è assente e l'aracnoide si invagina sporgendo all'interno dei seni in *villi aracnoidei* (o *granulazioni aracnoidee*). Questi sono i siti principali ove il liquor è riassorbito nel sistema venoso. La pressione del liquor è normalmente maggiore di quella sanguigna sicché i villi drenano continuamente liquor nei seni; tuttavia, anche se si inverte il gradiente di pressione, il flusso non si arresta. Il reale meccanismo responsabile di questo flusso non è ben noto.
14. *Intima piale* (o *strato epipiale*): parte della pia madre a più stretto contatto col tessuto nervoso.
15. *Spazio di Virchow-Robin*: è lo spazio extracellulare del tessuto connettivo che circonda i vasi sanguigni nella zona di attraversamento della pia (le arterie e le vene cerebrali superficiali decorrono nello spazio subaracnideo prima di penetrare nel cervello). Non si sa se questo spazio perivascolare sia una via di comunicazione funzionale fra lo spazio extracellulare dei neuroni e lo spazio subaracnideo.

6 Sistema ventricolare

1. La parola *ventricolo* deriva da una parola latina che significa "piccolo ombelico".
2. La cavità presente nel ponte e nel bulbo è il *quarto ventricolo*, quella del diencefalo è il *terzo ventricolo*, mentre un grande *ventricolo laterale* occupa ciascun emisfero. Ciascun ventricolo laterale comunica col terzo ventricolo attraverso il *forame interventricolare di Monro*, mentre il terzo ventricolo comunica col quarto tramite l'*acquedotto di Silvio*. In passato i ventricoli laterali erano detti primo e secondo ventricolo.
3. Il *liquido cefalorachidiano* (o *liquor*) si forma nei ventricoli laterali, li riempie, passa nel *III ventricolo* attraverso i *forami interventricolari*, passa nel *IV ventricolo* attraverso l'*acquedotto* dove, per mezzo delle aperture mediana e laterali, passa nella *cisterna magna* e nella *cisterna pontina*. Dalla cisterna pontina, il liquido si riversa nello spazio subaracnoideo, dal dove è poi riassorbito nel circolo venoso (*seno sagittale superiore*) attraverso i *villi aracnoidei*.
4. Il *corpo* del corpo calloso forma il tetto del *corpo* del ventricolo laterale, il suo *ginocchio* si incurva in basso a formare la parete anteriore del corpo anteriore del ventricolo. L'ippocampo forma la maggior parte del pavimento e della parete mediale del corno inferiore del ventricolo laterale.
5. Esistono un certo numero di asimmetrie tra i due emisferi cerebrali. P.es. negli individui destrimani pare che il corno posteriore del ventricolo laterale sinistro sia più lungo del destro.
6. Il *III ventricolo* è stretto e occupa la maggior parte della regione mediana del diencefalo. E' attraversato da un foro (*commessura intertalamica*). Le sue pareti laterali sono per lo più rappresentate dalla superficie mediale del talamo e dell'ipotalamo. Ci sono anche quattro piccole insenature (*recessi*): anteriormente il recesso *ottico* e *infundibolare* (appena sopra e dietro il chiasma ottico), posteriormente i recessi *pineale* e *soprapineale* (vicino all'epifisi).
7. Il *IV ventricolo* ha la forma di una tenda col tetto molto acuto che sorge nel cervelletto e un pavimento relativamente piano (superficie dorsale del ponte e del bulbo).
8. Il sottile *canale centrale* presente nel midollo spinale può anche scomparire nell'adulto.
9. La quantità totale di liquido cefalorachidiano presente in un adulto è circa 125-150 ml, ma in media solo 20 ml sono nei ventricoli (Rengachary, S.S. and Ellenbogen, Principles of Neurosurgery, 2005).

10. Tutti i ventricoli contengono cespugli membranosi fortemente convoluti, i *plessi corioidei*, che secernono la maggior parte del liquor. Le envaginazioni dei plessi corioidei sono tanto estese che l'area della superficie totale del plesso corioideo umano è superiore a 200cm^2 , $\frac{2}{3}$ della superficie ventricolare totale.
11. Per molto tempo il liquido cerebrospinale è stato considerato sangue ultrafiltrato. In realtà alcuni ioni hanno concentrazioni diverse, e più costanti, rispetto al plasma (più Mg^{2+} e Cl^- , meno K^+ e Ca^{2+}). Il liquido cerebrospinale si forma con un meccanismo di trasporto attivo con una velocità di $350\mu\text{l}/\text{min}$ (un ricambio totale più di tre volte al giorno, da 400 a 500 ml), relativamente poco influenzata dalla pressione sanguigna e da quella intraventricolare, ma in qualche modo controllata dal sistema vegetativo (fibre orto- e para-simpatiche terminano nei vasi corioidei e presso la base delle cellule epiteliali corioidee).
12. Il galleggiamento del cervello nel liquido cefalorachidiano attenua le forze (come la gravità) che tenderebbero a distorcerne la forma: un cervello che in aria peserebbe 1550 g pesa meno di 80 g nel suo ambiente liquido. Un cervello isolato in aria, può lacerarsi sotto il suo stesso peso. Il tessuto nervoso è infatti composto per l'85% di acqua, è quindi il più acquoso di tutto il corpo).
13. Riguardo alle funzioni del liquido cerebrospinale, oltre a quella di sostegno meccanico, si può ipotizzare
 - (a) controllo dell'ambiente extracellulare dei neuroni
 - (b) via di accesso per gli ormoni neuroattivi
14. L'**idrocefalo** è condizione anomala di aumento della pressione intraventricolare per ostruzione della circolazione (p.es. a causa di un tumore) o sovraproduzione o riassorbimento difficoltoso (p.es. a causa di una meningite) del liquido cerebrospinale nel circuito ventricolare. Se nel neonato questa forma morbosa non è curata, provoca ritardo dello sviluppo mentale. Recentemente è stata messa a punto una tecnica chirurgica intrauterina mediante la quale viene inserito un tubo di drenaggio.
15. *Pneumoencefalografia*: esame clinico fastidioso e talvolta pericoloso per diagnosticare un idrocefalo, consistente nell'iniezione di aria o di ossigeno nella cisterna lombare con conseguente diffusione fino ai ventricoli. In una radiografia l'aria, meno densa del liquido cerebrospinale, evidenzia le cavità ventricolari.
16. Il liquido cerebrospinale si può asportare con una *puntura lombare*, tra la quarta e la quinta vertebra lombare, oppure se necessario dalla cisterna magna o direttamente dai ventricoli.

17. Dall'esame della composizione del liquido si può diagnosticare un'emorragia (presenza di globuli rossi), un'infezione (presenza di globuli bianchi), ecc.

7 Barriera ematoencefalica

1. *Barriera ematoencefalica:* in senso generale complesso anatomo-fisiologico di strutture che controllano il movimento di sostanze da e verso il liquido extracellulare della sostanza nervosa dell'encefalo. Essa comprende la barriera aracnoidea, la barriera sangue/liquido cerebrospinale e quel sistema di giunzioni serrate presenti tra cellule endoteliali adiacenti che rivestono i capillari cerebrali (*barriera ematoencefalica* propriamente detta). I capillari presenti nel resto del corpo invece non hanno pareti così compatte e impenetrabili. La parete endoteliale dei capillari cerebrali è selettivamente permeabile: il glucosio riesce a passare dal plasma ematico al liquido che circonda i neuroni, per diffusione facilitata grazie a particolari proteine trasportatrici, non così altre molecole di grandezza comparabile. Altri trasportatori permettono invece la fuoriuscita di molecole tossiche prodotte durante il funzionamento del cervello (Rubin e Staddon, 1999)
2. Questo sistema rappresenta un vantaggio e uno svantaggio, in quanto se da un lato impedisce l'ingresso di microrganismi estranei nel cervello, dall'altro ostacola l'ingresso di parecchi antibiotici (sicché un'infezione intracranica può risultare difficile da curare). La sintesi di farmaci capaci di attraversare la barriera ematoencefalica è un attivo campo di ricerca. La presenza di un tumore disattiva la barriera ematoencefalica nella zona interessata, ciò permette di localizzare il tumore iniettando iodio radioattivo nel sangue: esso passerà nel cervello solo in corrispondenza della zona colpita.
3. La scoperta della barriera fu fatta da Paul Erlich, il quale notò che iniettando nel circolo sanguigno un colorante blu tutti i tessuti si colorano, tranne il cervello e il midollo spinale. Iniettando il colorante direttamente nei ventricoli cerebrali, il tessuto nervoso si colora (Bradbury, 1979).
4. L'esistenza della barriera ci fa intuire quanto fortemente il funzionamento del cervello poggi sul mantenimento di una composizione delicata e stabile del liquido extracellulare che circonda i neuroni.
5. la barriera ematoencefalica non è ugualmente resistente in tutti i punti dell'encefalo. P.es. nell'area postrema, una parte del cervello che controlla la reazione di vomito, essa è assai debole. Un valeno che dallo stomaco dovesse riversarsi nel circolo sanguigno potrebbe essere captato in tempo dai neuroni dell'area postrema, e stimolare un'opportuna reazione di vomito.

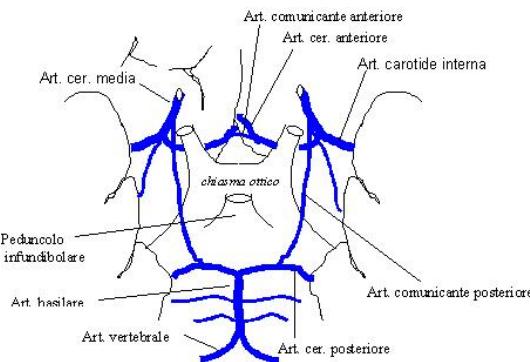


Figure 8: commento figura

8 Vascolarizzazione

1. Diversamente da molti animali, il cervello dell'uomo è assolutamente dipendente da un continuo e costante apporto di sangue ben ossigenato e ricco di glucosio. 10 sec di ischemia cerebrale determinano perdita di coscienza, dopo 20 sec cessa l'attività elettrica, dopo pochi minuti vi sono danni irreversibili.
2. Pur rappresentando il 2% in peso del corpo, il cervello umano consuma il 25% dell'ossigeno. Il 20% del flusso ematico pompato dal cuore è riservato al cervello
3. La vascolarizzazione dell'encefalo deriva da due paia di vasi, le *arterie carotidi interne*, che irrorano la parte rostrale del cervello, e le *arterie vertebrali*, che irrorano la parte caudale. Il drenaggio venoso avviene per mezzo di *vene superficiali e profonde* confluenti nei seni durali, che alimentano la *giugulare interna*.
4. Per ogni vaso è definito un preciso territorio arterioso.
5. Le *anastomosi* sono le interconnessioni tra i vasi. Esse proteggono il SNC in caso di eventi ischemici parziali, in quanto forniscono canali alternativi di irrorazione.
6. *Circolo di Willis*: circuito arterioso chiuso che circonda il chiasma ottico, formato dall'*arteria cerebrale anteriore* (che origina dall'*arteria carotide interna*), dall'*arteria cerebrale posteriore* (che origina dall'*arteria basilare*, confluente delle due arterie vertebrali) e dall'*arteria comunicante posteriore*. In condizioni normali la pressione arteriosa della carotide interna e dell'arteria cerebrale posteriore sono praticamente uguali, sicché il flusso circolatorio nell'arteria comunicante è quasi assente. L'importanza del circolo è provata dal fatto che chiusure incomplete di origine genetica del circolo sono più frequenti nei pazienti che hanno sofferto episodi apoplettici.

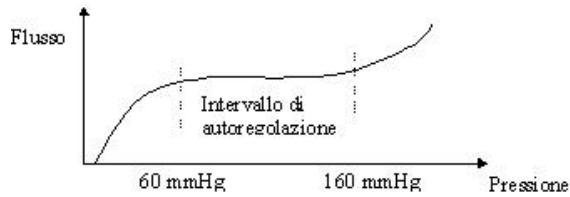


Figure 9: commento figura

7. Il flusso ematico complessivo verso il cervello è costante, ma può aumentare o diminuire in regioni diverse in modo correlato all'attività nervosa. I meccanismi di regolazione possono essere diversi:

- (a) *autoregolazione*. I vasi cerebrali si restringono (si dilatano) in risposta a un aumento (diminuzione) di pressione di perfusione del sangue in modo che il flusso ematico ϕ resta pressoché costante.

La capacità di autoregolazione viene persa se la pressione cade al di sotto di 60 mmHg, p.es. a causa di una diminuzione della gittata cardiaca, o di una emorragia, ecc. Quando ciò accade subentra una sincope, o svenimento.

- (b) *risposta specifica ai metaboliti*. I vasi si restringono (si dilatano) in risposta a una diminuzione (aumento) di pressione parziale p_{CO_2} nel sangue; variazioni di p_{O_2} hanno effetto contrario. La sensibilità $\frac{d\phi}{dp_{CO_2}}$ è estremamente elevata: l'inalazione di aria contenente il 5% di CO_2 provoca un aumento del 50% del flusso ematico cerebrale; se la CO_2 raggiunge il 7%, il flusso aumenta del 100%. Le variazioni di ϕ con O_2 sono meno drammatiche: la respirazione di O_2 al 100% riduce il flusso del 13%. Anche la concentrazione di alcuni metaboliti può modulare il flusso ematico regionale;

- (c) *innervazione dei vasi*. Esiste una innervazione dei vasi da parte di fibre vegetative e di fibre che originano nell'encefalo stesso.

8.1 Apoplessia cerebrale

1. *Apoplessia*: accidente improvviso di natura vascolare nel cervello o nelle sue immediate vicinanze.
2. *Apoplessia occlusiva* (o *ischemica*): insufficienza vascolare dovuta a occlusione di un vaso. Può essere causata da un *embolo* (piccolo corpo estraneo che viaggia nel sistema vascolare), oppure a un *trombo* (coagulazione intravasale del sangue).
3. *Apoplessia emorragica*: versamento di sangue per rottura di piccole arterie gangiari o di un aneurisma. L'emorragia può verificarsi sulla superficie cerebrale (*extra-parenchimale*) come nel caso delle *emorragie subaracnoidee*, o nella profondità del tessuto nervoso (*intra-parenchimale*), con formazione di un grumo sanguigno (*ematoma*).
4. *Aneurisma*: dilatazione sacciforme delle pareti arteriose, frequente nei punti di diramazione delle arterie. Può causare un disturbo neurologico se si ingrossa e/o si rompe.
5. *Ischemia*: insufficienza dell'irrorazione sanguigna. Non è sinonimo di *anossia*, in quanto un'ischemia priva il tessuto non solo di ossigeno ma anche di glucosio e impedisce l'eliminazione di metaboliti potenzialmente tossici (p.es. l'acido lattico)
6. *Attacco ischemico transitorio*: il deficit neurologico persiste al massimo per qualche ora ed è seguito da recupero completo.
7. *Infarto*: regione necrotica di un tessuto.
8. *Angiografia cerebrale*: tecnica di visualizzazione del sistema vascolare.

Consiste nell'iniettare un liquido di contrasto radioopaco nella carotide seguita da una rapida serie di radiografie. Le prime radiografie evidenzieranno la circolazione arteriosa, le successive la circolazione venosa.

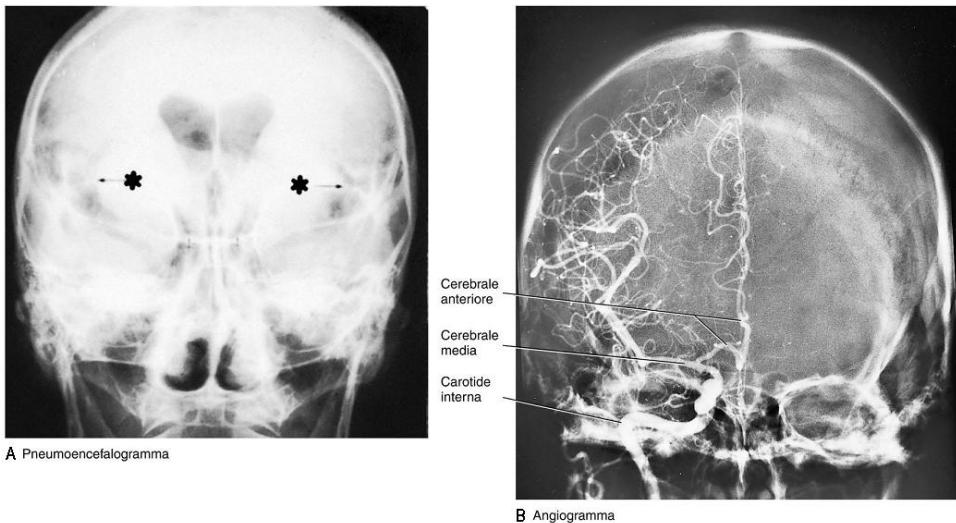


Figure 10: Angiogramma e pneumoencefalogramma.

9 Recettori sensoriali

1. A seconda della natura fisica dello stimolo cui sono maggiormente sensibili, distinguiamo sensori *chemocettori* (recettori olfattivi, gustativi, del pH interno, ecc.), *fotorecettori*, *termocettori*, *meccanocettori* (rispondono alle deformazioni fisiche); dato che non è noto il meccanismo fisico di stimolazione dei recettori del dolore essi sono classificati separatamente come *nocicettori*.
2. I recettori si dividono in *primari* e *secondari* (o *lunghi e corti*). I primari sono formati da un'unica fibra la cui estremità sensibile trasduce direttamente lo stimolo esterno in un potenziale generatore sovrapposto a potenziali d'azione: mentre il potenziale generatore si estingue entro pochi millimetri, i potenziali d'azione raggiungono inalterati il SNC. I recettori secondari restano localizzati vicino alla sede dello stimolo; essi non generano potenziali d'azione ma solamente un potenziale generatore che a sua volta dà luogo a un potenziale postsinaptico in un'altra fibra, la quale conduce i potenziali d'azione fino al SNC. I recettori corti sono presenti negli organi di senso occhio e orecchio.
3. Il *potenziale generatore* è il potenziale recettoriale che modula direttamente la frequenza degli spikes.
4. Le tre parti fondamentali di un recettore sono: un'area recettiva specializzata, un'area adiacente ricca di mitocondri e un'area sinaptica (anche assai distante dalle precedenti nei recettori lunghi).

5. *Adattamento*: fenomeno caratteristico di tutti i recettori, per il quale la sensibilità diminuisce per il tempo in cui rimane attivo uno stimolo perdurante. L'effetto immediato consiste in un decadimento esponenziale del potenziale recettoriale, mentre il meccanismo responsabile può essere l'azione di strutture accessorie come capsule cellulari che modificano lo stimolo prima che questo raggiunga l'area recettiva. I recettori possono essere *a lento adattamento* o *a rapido adattamento*.
6. I recettori si dividono in *terminazioni nervose libere* e *dotati di strutture accessorie*.
7. Le terminazioni nervose libere sono diffuse in tutto il corpo e sebbene si assomiglino tra loro, alcune possono essere termocettori, altre meccanocettori, altre nocicettori.
8. I recettori *capsulati* sono quelli dotati di una struttura accessoria che li circonda. Le capsule possono essere *lamellari* o *sottili*. Le capsule hanno funzioni di filtro meccanico per lo stimolo e di regolazione della composizione dei liquidi che circondano la terminazione sensitiva.
9. La densità di innervazione di un'area cutanea si può misurare con un *test di discriminazione tra due punti*. La distanza minima di discriminazione è 2 mm per i polpastrelli delle dita, parecchi cm per il dorso.
10. Ogni tipo di recettore sensitivo cutaneo ha una sua modalità di distribuzione superficiale, spesso non uniforme. P.es. i termocettori hanno una distribuzione sulla cute simile a una stoffa a pallini (più densa in alcune aree, meno in altre).
11. Meccanocettori cutanei e sottocutanei:
 - (a) *terminazioni che circondano i peli*, non capsulate, la maggior parte a rapido adattamento
 - (b) *complesso neurite-cellula di Merkel*, non capsulato, a lento adattamento
 - (c) *corpuscoli del Pacini*, capsulati, a rapido adattamento
 - (d) *corpuscoli di Ruffini*, capsulati, a lento adattamento.
12. I corpuscoli del Pacini sono tra i recettori più rapidamente adattabili, che quindi rispondono meglio agli stimoli variabili. Essi, come quelli di Merkel, sono estremamente sensibili (rispondono a deformazioni cutanee $< 1\mu m$).
13. Recettori muscolari:
 - (a) terminazioni libere nocicettive e chemocettive

- (b) *fusi neuromuscolari*. Recettori lunghi, sottili, disposti in parallelo ai muscoli striati, che percepiscono la lunghezza del muscolo. Sono formati da un fascetto di sottili fibre muscolari (*intrafusali*) con una capsula che avvolge la parte media del fascetto. La capsula è ripiena di liquido. Le estremità delle fibre intrafusali sono attaccate alle fibre muscolari *extrafusali*, innervate dai motoneuroni α , sicché quando queste si stirano le fibre intrafusali vengono stirate. Le fibre intrafusali sono a *sacca nucleare* e a *catena nucleare*, entrambe innervate da fibre afferenti (terminazioni *primarie Ia*, sensibili all'inizio dello stiramento e *secondarie II*, sensibili al mantenimento dello stiramento) nella parte centrale non contrattile, e da fibre motorie efferenti nella parte contrattile (*motoneuroni γ*). In generale la funzione dei motoneuroni γ è quella di mantenere elevata la sensibilità del fuso neuromuscolare per diversi livelli di stiramento del muscolo extrafusale. I motoneuroni γ si trovano nel *pool* di motoneuroni a che innervano lo stesso muscolo.
- (c) *corpuscoli tendinei di Golgi*. Recettori situati alla giunzione muscolo-tendine, posti in serie al muscolo. Sono a lento adattamento con struttura simile ai corpuscoli di Ruffini. Segnalano il livello di tensione muscolare al livello della sua inserzione ossea. Il recettore ha forma di capsula, lunga 1 mm e larga 0.1 mm ed è posto in serie con 15-20 fibre muscolari scheletriche. Le fibre entrano nella capsula e si saldano mediante fibre collagene intrecciate. Una terminazione afferente entra nella capsula nella sua parte mediana e si ramifica penetrando tra le fibre collagene. La contrazione del muscolo stira le fibre collagene, che comprimono le fibre afferenti.
14. In passato si riteneva che il senso della posizione e la *cinestesia* (sensazione cosciente del movimento) fosse mediata principalmente dai recettori delle articolazioni e che i recettori muscolari avessero un ruolo solo nei circuiti riflessi non coscienti. Dati sperimentali hanno capovolto l'orientamento sui propriocettori: l'iniezione di anestetico nella capsula articolare del ginocchio di un volontario non altera il senso posturale o cinestetico. Si pensa che i fusi neuromuscolari siano coinvolti nella percezione della posizione degli arti e del loro movimento, gli organi muscolo-tendinei di Golgi danno il senso della forza esercitata durante il movimento.

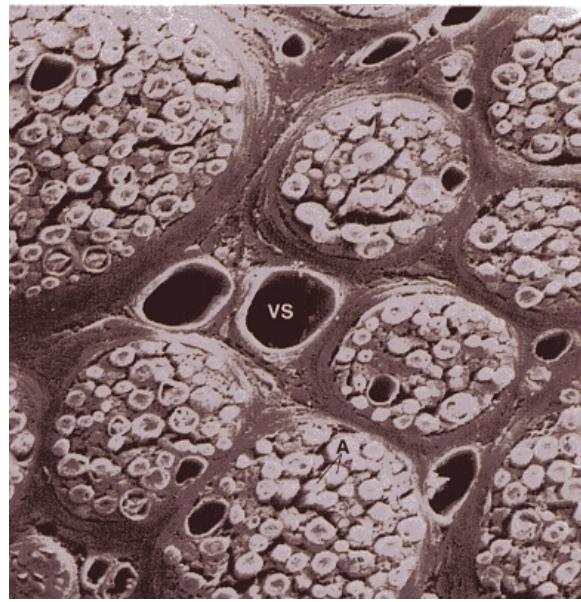


Figure 11: Nervo periferico. (VS)- vaso sanguigno; (A) - assoni. (Da R.G.Kessel e R.H.Kardon, 1979)

10 Nervi periferici

1. le fibre nervose che innervano tutti questi recettori hanno i loro corpi cellulari nei gangli delle radici dorsali adiacenti al midollo spinale, oppure nei gangli dei nervi cranici, adiacenti al tronco dell'encefalo.
2. Formalmente, il punto di passaggio tra SNC e SNP si trova tra i gangli sensitivi e il midollo spinale o il tronco dell'encefalo, laddove le cellule di Schwann sostituiscono gli oligodendrocyti nella produzione di mielina.
3. *Involucri dei nervi periferici:*
 - (a) *epinervio* (tessuto connettivo di collagene e fibroblasti che avvolge il nervo. Conferisce al nervo resistenza alla trazione. Centralmente è in continuità con la dura madre)
 - (b) *perinervio* (strato di cellule con giunzioni serrate che circonda un singolo fascio di assoni. Perifericamente è in continuità con la capsula di alcune terminazioni, ma non di altre)
 - (c) *endonervio* (tessuto connettivo che circonda uno o pochi assoni. In alcune specie è talmente compatto da dirigere le fibre in rigenerazione dopo una lesione)

I		Bulbo olfattivo ← epitelio olfattivo
II		Nc. Genicolato laterale ← cellule retiniche gangliari
III		Nc. Oculomotore → muscoli dell'occhio
IV		Nc. Edinger-Westphal → sfintere pupilla e muscolo ciliare
V		Nc. Trocleare → obliquo superiore
		Nc. Spinale e sensitivo principale ← cute e mucose della testa, dura madre
		Nc. Mesencefalico ← fusi neuromuscolari e altri meccanocettori
		Nc. Motore del trigemino → muscoli masticatori, tensore del timpano
VI		Nc. Abducente → retto laterale
VII		Nc. Trigemino spinale ← orecchio esterno Nc. Solitario ← porzione della nasofaringe Nc. Salivatorio superiore → ghiandole salivari e ghiandola lacrimale Nc. Motore facciale → muscoli dell'espressione del viso, stapedio
VIII		Nc. Coccleari e vestibolari ← organo dei Corti, creste dei canali semicircolari
IX		Nc. Trigeminale spinale ← orecchio esterno Nc. Solitario ← corpuscoli gustativi del terzo posteriore della lingua Nc. Solitario spinale e trigeminale ← corpo e seno carotidi, mucose Nc. Salivatorio inferiore → ghiandola parotide Nc. Ambiguo → faringe
X		Nc. Trigeminale spinale ← orecchio esterno Nc. Solitario ← corpuscoli gustativi dell'epiglottide Nc. Solitario spinale e trigeminale spinale ← visceri toracici addominale Nc. Motore dorsale → visceri toracici addominali Nc. Ambiguo → laringe e faringe, cuore
XI	Cranico	Nc. Ambiguo → laringe e faringe
XII	Spinale	Nc. Accessorio, midollo spinale → sternocleidomastoideo, trapezio Nc. Dell'ipoglosso → muscoli della lingua

Figure 12: commento figura

4. Le fibre periferiche hanno diametri assai variabili; alcune sono mielinizzate, altre no. Vi sono due sistemi di classificazione dei nervi periferici, uno in lettere (basato sulla velocità di conduzione) e uno in numeri romani (basato sui diametri assonali). Ovviamente esiste una correlazione tra i due sistemi.
5. I gruppi C e III comprendono alcune terminazioni libere sensibili al dolore. Lo stimolo doloroso è recepito in due modi, come sensazione iniziale acuta e ben localizzata (trasportata da fibre del gruppo III, mielinizzate e più veloci), seguito da una sensazione di dolore sordo, che permane più a lungo (trasportata dalle fibre tipo C, amieliniche e più lente). Le fibre III corrispondono al gruppo $A\delta$, sicché la componente acuta è pure detta *dolore delta*. Un'anestesia locale blocca la fibre C prima delle III, mentre una pressione applicata esternamente blocca gli assoni secondo l'ordine di grandezza, quindi le fibre III prima delle C. Con questi metodi si riesce a bloccare selettivamente una delle due componenti.

11 Midollo spinale

1. Il *midollo spinale* contiene tutti i neuroni motori che innervano i muscoli che usiamo per qualsiasi movimento (*scheletrici*). Come il cervello, è rivestito da tutte e tre le meningi
2. Il midollo spinale è sede dei seguenti processi:
 - (a) *elaborazione sensitiva* (le fibre afferenti entrano nel midollo per mezzo delle radici dorsali)
 - (b) *uscite motrici* (le fibre efferenti escono dal midollo per mezzo delle radici ventrali)
 - (c) *riflessi* (specifici afferenti inducono risposte stereotipate, come il riflesso patellare)
3. Nell'adulto il midollo spinale è lungo da 42 a 45 cm, ha un diametro massimo di 1cm e un peso di 35g. È bilateralmente simmetrico ed è diviso in 31 segmenti: 8 *cervicali* (C1..C8) 12 *toracici* (T1..T12), 5 *lombari* (L1..L5) e 5 *sacrali* (S1..S5), 1 *coccigeo*. In corrispondenza del *solco posterolaterale* (*anterolaterale*) di un dato segmento una serie di *radicole dorsali* (*ventrali*) abbandona il midollo, si raccolgono in una *radice dorsale* (*ventrale*). La radice dorsale presenta un rigonfiamento, il *ganglio della radice dorsale*. In corrispondenza di esso le due radici, dorsale e ventrale, si uniscono in un *ganglio spinale* che si prolunga un *nervo spinale* e che contiene i corpi cellulari di tutti i neuroni sensitivi primari i cui assoni viaggiano in quel nervo spinale. Ciascun segmento origina così un nervo spinale destro e uno sinistro.
4. I nervi cervicali sono 8, anche se le vertebre cervicali sono 7, infatti il primo nervo cervicale sbocca al di sopra della prima vertebra.
5. Il nervo spinale più grosso e più lungo del corpo umano è il nervo sciatico (dal latino *ischadicus*, "che porta dolore all'osso della coscia").
6. La *legge di Bell-Magendie* stabilisce che le radici dorsali (*ventrali*) contengono solo fibre afferenti (*efferenti*).
7. Il midollo spinale presenta un *rigonfiamento lombare*, un *rigonfiamento cervicale*, e termina in un *cono midollare*.
8. Il midollo vero e proprio termina al livello del disco fra la prima e la seconda vertebra lombare. Tuttavia i nervi spinali devono comunque uscire attraverso i fori intervertebrali e ciascuno dei gangli della radice posteriore rimane al livello del proprio foro, quindi le radici dorsali e ventrali sono progressivamente più

lunghe procedendo dal segmento cervicale a quello sacrale. Il segmento di canale vertebrale compreso tra la terminazione del midollo e la seconda vertebra sacrale contiene quindi solo radici dorsali e ventrali, complessivamente dette *cauda equina* (dal latino "coda di cavallo"). Quando si desidera anestetizzare la parte inferiore del corpo si effettua l'注射 tra le vertebra lombari, e mai più in alto, per non rischiare di danneggiare il midollo.

9. La sezione trasversa del midollo rivela la presenza di una formazione grigia centrale a forma di H suddivisa in *corni* (c. anteriore, c. posteriore), e una formazione bianca esterna suddivisa in *colonne* o *cordoni* (c. anteriore, c. posteriore, c. laterale). Una *scissura mediana anteriore* si estende fin quasi a centro del midollo (ove esiste un *canale centrale*, residuo della cavità neurale). Non è ben distinguibile una fessura mediana posteriore, sebbene esista una sottile parete gliale (*setto dorsale mediano*) a separare le colonne posteriori (le due metà del midollo possono comunicare soltanto attraverso una piccola striscia di tessuto nervoso). A livello cervicale e toracico alto è pure definito un *solco intermedio posteriore* dal quale parte un setto gliale (*setto intermedio posteriore*) che separa le colonne posteriori.
10. *Corno posteriore*: è formato da interneuroni locali e da neuroni di proiezione (cellule *funicolari*) i cui assoni si riuniscono nelle lunghe vie sensitive somatiche e viscerali ascendenti. La *sostanza gelatinosa*, formata da cellule poco mielinizzate che trasportano informazioni di dolore e temperatura, delimita l'estremità del corno posteriore su tutta la lunghezza del midollo. Il *nucleo di Clarke* (o *dorsale*) è un aggregato di grandi neuroni che occupa la parte mediale della base del corno che si estende da T2 a L3; è una stazione di relay per informazioni propriocettive provenienti dalla parte inferiore del tronco e dalle gambe e dirette al cervelletto e al talamo; gli assoni di questi neuroni formano il *fascio spinocerebellare dorsale*.
11. *Corno anteriore*: è formato dai motoneuroni che innervano i muscoli scheletrici. Se lesionati producono *paralisi flaccida* (muscolo molle e rilasciato) e conseguente atrofia del muscolo, come accade nella *poliomielite*. I grandi motoneuroni a sono raccolti in gruppi separati da interneuroni. Quelli che innervano muscoli assiali hanno una posizione mediale rispetto a quelli che innervano gli arti. Il *nucleo accessorio spinale* forma un rigonfiamento laterale del corno al livello cervicale alto, i suoi efferenti lasciano il midollo in una serie di radicolle che si raccolgono nel *nervo accessorio*. Il *nucleo frenico*, nella parte mediale del corno da C3 a C5, contiene motoneuroni che innervano il diaframma. Lesioni del midollo al livello cervicale hanno conseguenze assai gravi, perché la distruzione delle vie discendenti che controllano il nucleo frenico e altri neuroni motori respiratori blocca la respirazione. Il motivo per cui il diaframma è innervato da segmenti cervicali

pur essendo un muscolo che separa il petto dall'addome è che nell'embrione esso si sviluppa in parte nella regione del collo, e solo in seguito discende.

12. *Sostanza grigia (o zona) intermedia*: compresa tra i corni anteriore e posteriore, ha caratteristiche comuni a entrambi. Contiene inoltre neuroni del sistema vegetativo spinale che proiettano ai gangli autonomi attraverso radicole anteriori. Cellule della zona intermedia proiettano al cervelletto. La *colonna intermedio-laterale*, da T1 a L3, contiene infatti neuroni pregangliari simpatici che proiettano alla radice ventrale e contraggono sinapsi coi neuroni del tronco simpatico o dei gangli prevertebrali; il *nucleo parasimpatico sacrale*, da S2 a S4, contiene neuroni pregangliari parasimpatici che formano sinapsi con i neuroni parasimpatici postgangliari diffusi nella parete dei visceri pelvici.
13. Nel midollo spinale, le sezioni trasverse più caudali hanno ovviamente un maggiore rapporto sostanza grigia/sostanza bianca rispetto alle sezioni più rostrali
14. Le colonne dorsali contengono una rappresentazione somatotopica dei recettori somatici. Infatti le fibre afferenti che penetrano nel midollo a livelli più caudali ascendono in posizione più mediale rispetto a quelle che penetrano ai livelli superiori.
15. Le *lamine di Rexed* sono una diversa suddivisione del midollo spinale

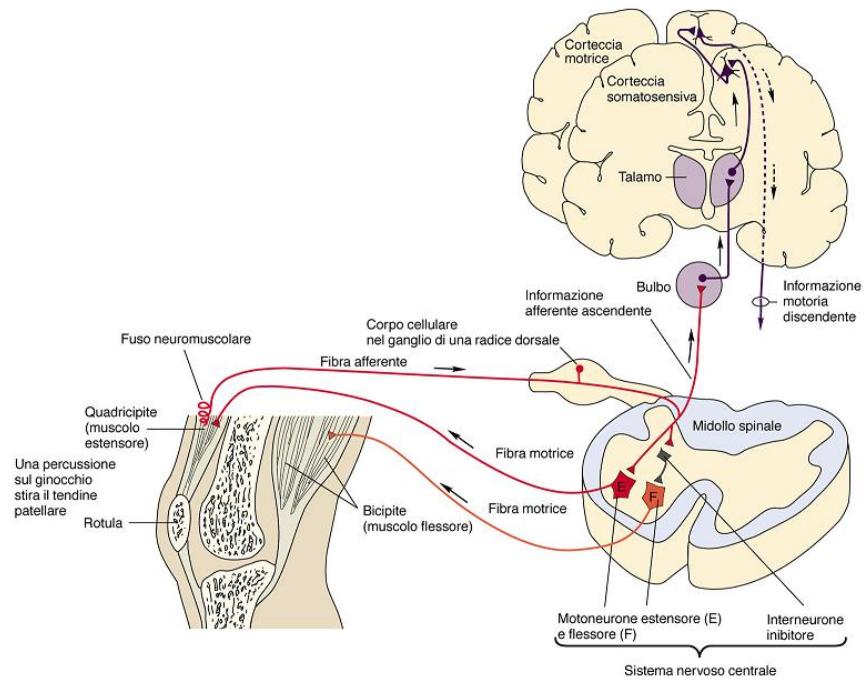


Figure 13: Riflesso patellare

12 Riflesso muscolare

1. Un *riflesso* è una risposta stereotipata involontaria a uno stimolo sensitivo
2. Ad eccezione dei riflessi tendinei, tutti i riflessi coinvolgono uno o più interneuroni
3. Charles Sherrington per primo definì il *riflesso tendineo o miotatico o di stiramento*: tutti i muscoli scheletrici tendono a contrarsi in risposta a uno stiramento. Il prolungamento centrale di un afferente primario fa formare connessioni monosinaptiche dirette sui motoneuroni α che innervano il muscolo contenente il fuso neuromuscolare stimolato (*muscolo omonimo*). Questo fenomeno è detto *eccitazione autogena*. La fibra primaria può anche eccitare i muscoli sinergici e inibire tramite un interneurone i muscoli antagonisti (inibizione reciproca). Il riflesso esiste sia per i muscoli flessori che estensori, ma è particolarmente sviluppato nei cosiddetti *estensori fisiologici*, che si oppongono alla forza di gravità.
4. Nel *riflesso patellare* (un caso particolare di riflesso da stiramento intersegmentale) il fuso neuromuscolare si trova nel muscolo quadricipite femorale. A scopo di diagnosi clinica si percuote il tendine rotuleo per provocare la risposta riflessa

(contrazione del quadricipite femorale e rilasciamento del bicipite femorale, che è il muscolo flessore antagonista). I riflessi tendinei ci permettono di mantenere un arto o l'intero corpo in posizione tramite continui aggiustamenti.

5. Nell'esecuzione di movimenti coordinati, a questo riflesso mediato dai motoneuroni α , deve sovrapporsi un controllo da parte dei motoneuroni γ che inibisce l'eccitabilità dei fusi neuromuscolari situati in quei muscoli che, pur subendo lo stiramento, non debbono contrarsi. P.es., nell'atto di sedersi il quadricipite viene stirato, ma il riflesso tendineo che porterebbe alla sua contrazione deve essere inibito.
6. *Inibizione autogena*: la stimolazione di fibre Ib che innervano gli organi muscolotendinei di Golgi produce inibizione dei muscoli collegati con quegli organi tendinei. Questo riflesso coinvolge un neurone inibitore. Si riteneva che l'inibizione autogena servisse a prevenire un'eccessiva tensione dei muscoli, ma ora che si conosce l'elevata sensibilità dei recettori coinvolti l'ipotesi si è fortemente indebolita. Clinicamente si ritiene che l'inibizione autogena sia responsabile del riflesso detto "del coltello a serramanico" o "effetto forbice" che si osserva in pazienti con danno alle vie motrici discendenti, i quali mostrano resistenza alla flessione degli arti inferiori, fino ad un punto in cui la resistenza scompare e l'arto si flette come un coltello a serramanico che scatti in chiusura.
7. *Riflessi flessori*: sono iniziati da un recettore cutaneo e coinvolgono tutto un arto (le vie nervose che mediano tali riflessi interessano quindi parecchi segmenti spinali e molti interneuroni). Un esempio ne è il fenomeno della ritrazione in seguito a uno stimolo doloroso. Le vie di questo riflesso sono normalmente inibite da vie discendenti che partono dal tronco encefalico. Negli individui che mostrano compromissione di tali vie, il riflesso è evocato anche da innocui stimoli tattili. Talvolta il riflesso flessorio attiva muscoli estensori piuttosto che flessori, a seconda di dove è applicato lo stimolo nocivo (p.es. sulla superficie anteriore della coscia). Il nome di questo riflesso può quindi fuorviare.
8. *Effetti reciproci*: Principio generale che riguarda tutti i riflessi; l'attività riflessa di un dato muscolo produce un'attività simile nei sinergisti ipsilaterali e un'attività opposta negli antagonisti ipsilaterali.
9. *Effetti incrociati*: L'attività riflessa di un dato muscolo può produrre un'attività nei muscoli controlaterali. P.es. nel riflesso flessorio di ritrazione di una gamba a seguito di uno stimolo doloroso, l'altra gamba si estende per sopportare meglio il peso del corpo.
10. La *cellula di Renshaw* è un tipo di interneurone inibitorio che riceve un'eccitazione diretta da collaterali di un motoneurone α , e inibisce diversi motoneuroni, com-

preso quello che l'attiva. L'*inibizione ricorrente* tende a ridurre la durata della scarica di un certo pool motorio. La cellula di Renshaw disinibisce anche l'interneurone inibitorio eccitato dalla fibra Ia nel riflesso tendineo.

13 Vie nervose

1. Le fibre nervose nella sostanza bianca del midollo spinale sono di tre tipi: *fibre lunghe ascendenti* (presenti in tutte le colonne, proiettano al cervelletto, al talamo e ai vari nuclei del tronco encefalico); *fibre lunghe descendenti* (presenti nelle colonne anteriori e laterali, provenienti dalla corteccia cerebrale e da vari nuclei del tronco encefalico dirette alla sostanza grigia del midollo); *fibre propriospinali* (presenti nel fascio propriospinale o fondamentale, collegano vari segmenti del midollo).
2. Ciascun afferente primario, con tutta probabilità, partecipa a uno o più archi riflessi e inoltre a una o più vie ascendenti. Una modalità sensitiva somatica è trasportata non da uno ma da diversi fasci ascendenti, sicché il danno a una di queste vie può essere compensato dalle rimanenti.
3. I fasci ascendenti che occupano la parte posteriore del midollo ascendono senza incrociarsi; quelli che occupano la metà anteriore si incrociano subito dopo la loro formazione.
4. *Vie ascendenti dirette al talamo e alla corteccia:*
 - (a) *via delle colonne posteriori-lemnisco mediale.* Nel punto di ingresso di una radicola dorsale nel midollo, questa si divide in una *porzione laterale* (contenente piccoli afferenti poco mielinizzati o amielinici) e una *porzione mediale* (grandi afferenti mielinici). Le fibre della parte mediale entrano nella *colonna posteriore ipsilaterale*, tradizionalmente considerata la via di trasporto verso la corteccia delle informazioni somatosensitive cutanee a bassa soglia, articolari e muscolari. La colonna posteriore è suddivisa in un *fascicolo gracile*, più mediale, e da T6 in su un *fascicolo cuneato*, più laterale, separati dal setto intermedio posteriore. Molte fibre di questi due fascicoli terminano nei *nuclei gracile e cuneato* siti nella parte caudale del bulbo. Fibre di secondo ordine con origine in questi nuclei si incrociano sulla linea mediana (fibre arcuate interne) e formano il *lemnisco mediale* (dal latino "nastro a fettuccia"), un fasci appiattito che termina nel talamo (*nucleo ventrale postero laterale, VPL*). Fibre di terzo ordine partono da questa stazione talamica e raggiungono la *corteccia somatosensitiva primaria (circonvoluzione postcentrale)*. Gli afferenti primari provenienti dagli ultimi segmenti sacrali terminano nella parte più mediale del nucleo gracile, mentre quelli provenienti dai segmenti cervicali terminano nella parte più laterale del nucleo cuneato. Questa organizzazione somatotopica si mantiene fino alla corteccia. La via dei fasci posteriori trasporta informazioni per la percezione cosciente degli stimoli tattili e cinestetici statici e dinamici. Dato

che questi stimoli raggiungono la corteccia anche per altre vie, un danno alle colonne posteriori, come accade nella *tabc dorsale* (un processo morboso che si presenta nello stadio terminale della neurosifilide), provoca un affievolimento ma non l'abolizione della sensibilità tattile. La funzione cinestesica è invece compromessa del tutto; la forma di *atassia* (dal greco, disordine) che ne deriva è dovuta all'assenza di feedback sui centri motori ed è ancora più evidente quando il paziente ha gli occhi chiusi, essendo privato da un compensazione visiva. Se al paziente viene chiesto di mantenere la stazione eretta con gli occhi chiusi e i piedi uniti, esso tende a oscillare e a cadere (*segno di Romberg*).

- (b) Via del *fascio spinotalamico*. Collaterali di fibre della colonna posteriore e fibre della porzione laterale delle radicolari dorsali formano sinapsi con cellule della sostanza gelatinosa o della profondità del corno posteriore. Le fibre di secondo ordine attraversano la linea mediana e si raccolgono nel *fascio spinotalamico* che occupa la maggior parte della parte anteriore della colonna laterale. Questo rappresenta una via alternativa per le informazioni meccanocettive, e la via primaria per le afferenze termocettive e nocicettive. In passato si riteneva che le due vie percorressero sotto-fasci distinti (anteriore e laterale resp.), ma oggi questa distinzione tende a scomparire. Il fascio spinotalamico può comunque essere suddiviso in *fascio neospinotalamico*, con corpi cellulari nella sostanza gelatinosa e proiezioni somatotopiche dirette ai nuclei talamici VPL, coinvolto nella sensazione dolorifica tipo $A\delta$, e *fascio paleospinotalamico + fascio spinoreticolare*, con corpi cellulari in profondità nel corno posteriore e proiezioni dirette ai nuclei talamici intralaminari (parte paleospinatalamica) oppure indirette multisinaptiche interrotte nella formazione reticolare (parte spinoreticolare) prima di raggiungere il talamo. Vi sono prove che questi due fasci mediane la sensazione dolorosa sorda. Vi sono parecchi altri tipi di sensibilità mediate dai fasci spinotalamico, come il prurito, probabilmente il solletico, la sensazione di pressione, la tensione della vescica e dell'intestino, sensazioni sessuali. Ad eccezione del prurito, queste sensazioni sono condotte bilateralmente, sicché un danno unilaterale generalmente non crea gravi deficit. Il fascio spinotalamico resta comunque la via principale del dolore somatico, e la sua distruzione produce analgesia controlaterale. Talvolta si esegue una *cordotomia* del fascio su pazienti che soffrono di dolori incoercibili, per esempio al livello cervicale alto. Quando il dolore riguarda un intero lato del corpo, la sezione si esegue nel bulbo controlaterale (*tractomia bulbare*). Una sezione più praticabile e meno rischiosa si è spesso tentata ad un livello ancora più alto (*tractomia mesencefalica*) col risultato però che in certi casi il paziente andava incontro a una nuova forma di dolore, ancora più insopportabile di quello originale

(*disesthesia*). La ragione potrebbe essere che la tractotomia mesencefalica interrompe sì il fascio spinotalamico, ma lascia integro quello spinoreticolare, che a quel livello decorre ancora più medialmente. Tale fascio può mediare la sensazione dolorosa in assenza di una via diretta spinotalamica.

- (c) Via del *fascio spinocervicale*. Afferenti primari originati dai recettori piliferi, tattili e nocicettivi formano sinapsi su cellule funicolari nel corpo del corno posteriore, i cui assoni viaggiano ipsilateralmente nella colonna laterale posteriore a formare il fascio spinocervicale. Il fascio termina in un piccolo *nucleo cervicale laterale*, incluso nella colonna laterale a livello C1 e C2. Fibre di terzo ordine si incrociano medialmente, si associano al lemnisco mediale per raggiungere il VPL. Non è nota ancora l'importanza funzionale di questo fascio, sebbene studi condotti sulla scimmia suggeriscano che questo rappresenti un importante complemento al sistema dei cordoni posteriori. Negli ultimi anni sono state descritte altre vie somatosensitive. Una di queste è il *fascio spinotettale*. *Fascio anterolaterale = spinotalamico + spinoreticolare + spinotettale*.
- 5. La *siringomielia* è una malattia in cui si ha dilatazione del canale centrale, tipicamente ai livelli T alti e C bassi. Ne segue la distruzione del tessuto nervoso circostante. Il danno interessa dapprima le fibre crociate della via spinotalamica (sospensione della sensibilità dolorifica e termica), poi i neuroni dei corni anteriori (indebolimento e atrofia dei muscoli delle mani).
- 6. Lo *shock spinale* è un periodo di ariflessività e paralisi flaccida immediatamente seguente alla sezione del midollo spinale al livello alto. In seguito i riflessi ricompiono e infine divengono iperattivi (paralisi spastica). La spiegazione del fenomeno potrebbe essere che la lesione interrompa anche vie discendenti che normalmente modulano, con effetto globalmente facilitante, i motoneuroni e gli interneuroni spinali. Il successivo ripristino dei riflessi potrebbe essere dovuto a ripopolazione sinaptica nei siti lasciati vacanti dalle fibre in degenerazione.
- 7. La *sindrome di Brown-Séquard* è una serie di sintomi prodotta dalla emisezione del midollo spinale. Dopo uno shock spinale iniziale si ha paralisi spastica caudale e ipsilaterale alla lesione per interruzione del fascio corticospinale laterale, perdita della sensibilità tattile ipsilaterale per interruzione del cordone posteriore, analgesia controlaterale per interruzione del fascio spinotalamico.
- 8. *Vie dirette al cervelletto:*

- (a) *fascio spinocerebellare dorsale*: Collaterali delle fibre della colonna dorsale formano sinapsi coi neuroni del nucleo di Clarke. Questi inviano i loro assoni nella colonna laterale, organizzati in un *fascio spinocerebellare dorsale* (o

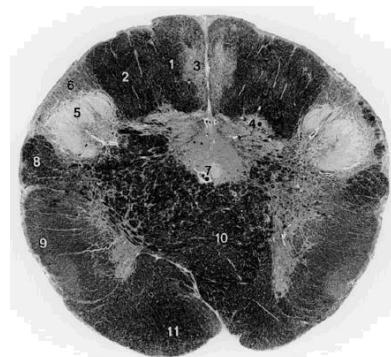


Figure 14: Sezione trasversa della parte caudale del bulbo al livello della decussazione delle piramidi. Foto da T.H.Williams, N. Gluhbegovic, J.Y.Jew. 1. Gracile fasciculus 2. Cuneate fasciculus 3. Gracile nucleus 4. Cuneate nucleus 5. Spinal nucleus of trigeminal nerve 6. Spinal tract of trigeminal nerve 7. Central canal 8. Dorsal spinocerebellar tract 9. Ventral spinocerebellar tract 10. Decussation of the pyramids (motor) 11. Pyramidal tract

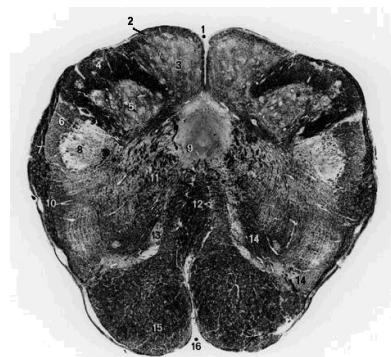


Figure 15: Sezione trasversa del bulbo al livello della decussazione dei lemnisci mediiali. Foto da T.H.Williams, N. Gluhbegovic, J.Y.Jew. 1. Dorsal median sulcus 2. Gracile fasciculus 3. Gracile nucleus 4. Cuneate fasciculus 5. Cuneate nucleus 6. Spinal tract of trigeminal nerve 7. Dorsal spinocerebellar tract 8. Spinal (inferior) nucleus of trigeminal nerve 9. Hypoglossal nucleus 10. Ventral spinocerebellar tract 11. Internal arcuate fibers 12. Decussation of medial lemnisci 13. Medial accessory olfactory nucleus 14. Fibers of hypoglossal nerve 15. Pyramidal tract 16. Ventral median fissure

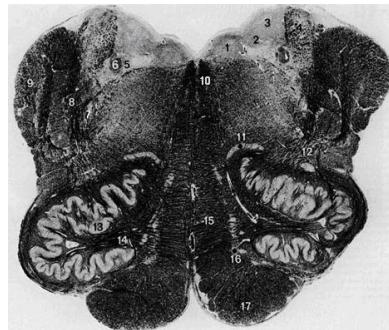


Figure 16: Sezione trasversa del bulbo al livello mediolivare. Foto da T.H.Williams, N. Gluhbegovic, J.Y.Jew. 1. Hypoglossal nucleus 2. Dorsal vagal nucleus 3. Medial vestibular nucleus 4. Caudal (inferior) vestibular nucleus and vestibulospinal tract 5. Solitary nucleus of solitary tract 6. Solitary tract 7. Spinal nucleus of trigeminal nerve 8. Spinal tract of trigeminal nerve 9. Inferior cerebellar peduncle 10. Medial longitudinal fasciculus with tectospinal tract 11. Dorsal accessory olivary nucleus 12. Fibers of olivocerebellar tract 13. Inferior olfactory nucleus 14. Hilus of inferior olfactory nucleus 15. medial lemniscus and olivocerebellar fibers 16. Medial accessory laryngeal nucleus 17. Pyramidal tract

posteriore) che, attraverso il *peduncolo cerebellare inferiore* ipsilaterale, raggiunge il *verme del lobo anteriore* del cervelletto. Alcuni collaterali di queste fibre alimentano, passando per il nucleo gracile, il sistema della colonna posteriore lemnisco-mediale. Dato che il nucleo di Clarke non esiste al di sotto di L3, neppure il fascio stesso esiste. Afferenti provenienti dai segmenti caudali rispetto a L3, ascendono fino a quel livello all'interno del fascicolo gracile per formare sinapsi nel nucleo di Clarke. Il fascio trasporta informazioni provenienti dall'arto inferiore ipsilaterale. Gli afferenti spinocerebellari che entrano nei segmenti alti del midollo non raggiungono invece il nucleo di Clarke, ma dopo aver percorso un tratto del fascicolo cuneato, terminano nel *nucleo cuneato laterale* (o *accessorio*). Da qui parte un *fascio cuneocerebellare* che raggiunge anch'esso, sempre per il peduncolo cerebellare inferiore, il verme cerebellare ipsilaterale.

- (b) *fascio spinocerebellare ventrale*: è formato dagli assoni delle cellule presenti nel corpo del corno posteriore e sulla superficie del corno anteriore (cellule spinali marginali) al livello lombosacrale. Anch'esso è in relazione con l'arto inferiore, tuttavia esistono differenze col fascio dorsale:
 - i. le afferenze sono più varie e complesse (oltre alle fibre muscolari di gruppo I, anche afferenze cutanee, interneuroni spinali e fasci discendenti)

denti)

- ii. esso si incrocia al livello del midollo spinale
- iii. segue una via tortuosa: risale fino alla parte superiore del ponte, si ripiega caudalmente ed entra nel cervelletto per il peduncolo cerebellare superiore, dove la maggior parte delle sue fibre si incrociano nuovamente sulla linea mediana prima di terminare nel verme del lobo anteriore. Si presume esista anche un equivalente di questo fascio per l'arto superiore, detto *fascio spinocerebellare rostrale*.

13.1 Vie discendenti

I motoneuroni α che innervano i muscoli sono detti *neuroni motori inferiori*. I neuroni della corteccia motrice da cui originano fibre che terminano, direttamente o indirettamente, sui neuroni motori inferiori sono detti *neuroni motori superiori*.

1. *fascicolo corticospinale laterale*. Questo fascio occupa la parte posteriore della colonna laterale, medialmente rispetto al fascio spinocerebellare dorsale. Le sue fibre originano nella corteccia motoria (circonvoluzione precentrale) e da aree vicine, attraversano il peduncolo cerebrale, la base del ponte, costituiscono l'85% delle fibre della piramide del bulbo, s'incrociano nella *decussazione delle piramidi* e terminano nel corno anteriore o nella zona intermedia del midollo spinale. La maggior parte delle fibre corticospinali non forma sinapsi dirette sui motoneuroni, ma con piccoli interneuroni che a loro volta contattano i neuroni motori. Il fascio ha organizzazione somatotopica, infatti le fibre destinate ai segmenti più caudali sono disposte più lateralmente. Una lesione del sistema piramidale induce ipertonia e una iparattività riflessa dei muscoli coinvolti (*paralisi spastica*). Tra i riflessi patologici il *segno di Babinski* (flessione dell'alluce e disposizione a ventaglio delle altre dita in risposta a strofinamento della pianta del piede).
2. *fascio corticospinale anteriore*. È formato dal rimanente 15% di fibre delle piramidi che non si incrociano nella decussazione, ma proseguono ipsilateralmente nella colonna anteriore vicino alla fessura mediana anteriore. Anch'esse terminano nel corno anteriore o nella zona intermedia del midollo spinale, principalmente nei segmenti C e T. Alcune s'incrociano nella commessura bianca anteriore prima di formare sinapsi.
3. Col termine *fascio* (o *sistema*) *piramidale* si indica l'insieme di 1) e 2).

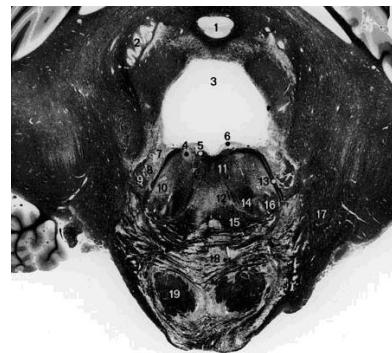


Figure 17: Sezione trasversa del ponte caudale. Foto da T.H.Williams, N. Gluhbegovic, J.Y.Jew. 1. Vermis of cerebellum 2. Dentate nucleus 3. 4th ventricle 4. Abducens nucleus 5. Genu of facial nerve 6. Facial colliculus 7. Lateral vestibular nucleus 8. Spinal nucleus of trigeminal nerve 9. Spinal tract of trigeminal nerve 10. Facial nucleus 11. Medial longitudinal fasciculus 12. Reticular formation 13. Fibers of facial nerve 14. Central tegmental tract 15. Medial lemniscus and trapezoid body 16. Superior olive and lateral lemniscus 17. Middle cerebellar peduncle 18. Pontine nuclei and transverse pontocerebellar fibers 19. Corticospinal and corticobulbar fibers

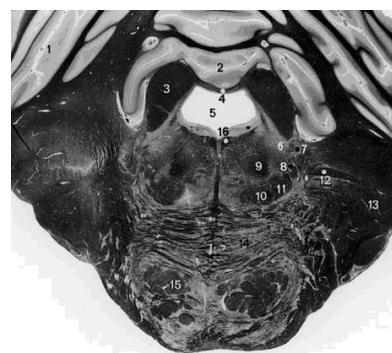


Figure 18: Sezione trasversa del ponte medio. Foto da T.H.Williams, N. Gluhbegovic, J.Y.Jew. 1. Cortex of cerebellar hemisphere 2. Lingula 3. Superior cerebellar peduncle 4. Superior medullary velum 5. 4th ventricle 6. Motor nucleus of trigeminal nerve 7. Sensory trigeminal nucleus tract 10. Medial lemniscus 11. Trigeminal and spinal lemnisci 12. Fibers of trigeminal nerve 13. Middle cerebellar peduncle 14. Pontine nuclei and transverse pontine fibers 15. Corticofugal fibers (corticospinal, corticobulbar, corticopontine) 16. Medial longitudinal fasciculus

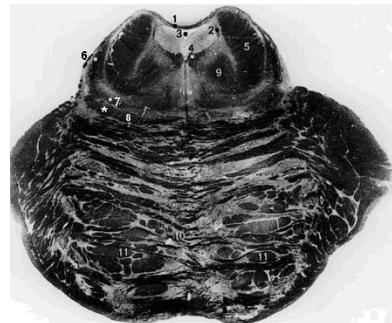


Figure 19: Sezione trasversa del ponte rostrale. Foto da T.H.Williams, N. Gluhbegovic, J.Y.Jew. 1. Superior medullary velum 2. Mesencephalic tract of trigeminal nerve 3. 4th ventricle 4. Medial longitudinal fasciculus 5. Superior cerebellar peduncle 6. Lateral lemniscus 7. Spinal and trigeminal lemnisci 8. Medial lemniscus and spinal (*) lemniscus 9. Central tegmental tract 10. Pontine nuclei and transverse pontocerebellar fibers 11. Corticospinal, corticopontine and corticobulbar fibers

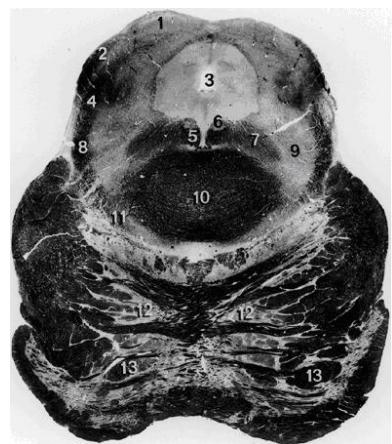


Figure 20: Sezione trasversa del mesencefalo al livello dei collicoli inferiori. Foto da T.H.Williams, N. Gluhbegovic, J.Y.Jew. 1. Nucleus of inferior (caudal) colliculus 2. Brachium of inferior colliculus 3. Mesencephalic (cerebral) aqueduct 4. Lateral lemniscus 5. Medial longitudinal fasciculus 6. Trochlear nucleus 7. Central tegmental tract 8. Trigeminal and spinal lemnisci 9. Reticular formation of tegmentum 10. Decussation of superior cerebellar peduncles 11. Medial lemniscus 12. Pontine nuclei and pontocerebellar fibers 13. Corticospinal, corticopontine, and corticobulbar fibers

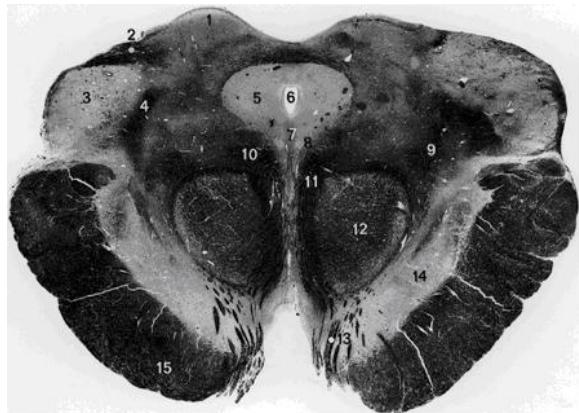


Figure 21: Sezione trasversa del mesencefalo al livello dei collicoli superiori. Foto da T.H.Williams, N. Gluhbegovic, J.Y.Jew. 1. Superior (cranial) colliculus 2. Brachium of superior (cranial) colliculus 3. Medial geniculate nucleus 4. Brachium of inferior (caudal) colliculus 5. Central gray substance 6. Cerebral aqueduct 7. Visceral nucleus of oculomotor nerve (Edinger-Westphal nucleus) 8. Nucleus of oculomotor nerve 9. Medial lemniscus 10. Central tegmental tract 11. Medial longitudinal fasciculus 12. Red nucleus 13. Fibers of oculomotor nerve 14. Substantia nigra 15. Basis pedunculi

14 Sistema neurovegetativo

1. Mentre il *sistema nervoso somatico* controlla la muscolatura scheletrica, il controllo dei muscoli lisci e delle ghiandole endocrine ed esocrine del nostro corpo che rende possibile molte attività automatiche basali (digestione, regolazione del battito cardiaco, sudorazione, afflusso di sangue ai muscoli, tensione dei vasi) è esercitato dal *sistema nervoso vegetativo* (o *autonomo*), suddiviso in *simpatico* (o *ortosimpatico*), *parasimpatico* ed *enterico*. Il principale centro di controllo del sistema nervoso vegetativo si trova nell'ipotalamo.
2. La parola "simpatico" deriva da un termine greco che significa "con sofferenza", infatti si riteneva che un organo potesse essere mosso dalla volontà oppure per una specie di simpatia per i bisogni del corpo.
3. I sistemi simpatico e parasimpatico comprendono afferenze viscerali, vie sensitive ascendenti, archi riflessi viscerali, vie discendenti e motoneuroni viscerali. A differenza del sistema somatico, questi sistemi sono basati su una catena bineuronale: il muscolo viscerale è innervato da un motoneurone amielinico detto *post-gangliare*, con soma in un ganglio periferico al SNC, a sua volta controllato da un neurone mielinico *pregangliare* (fibre gruppo B) con soma nel SNC.

4. I gangli simpatici si trovano nei pressi del SNC, quelli parasimpatici vicino ai visceri che essi innervano. Quindi il sistema parasimpatico ha un controllo più specifico e localizzato sugli organi bersaglio, mentre il sistema simpatico tende ad avere effetti più diffusi e duraturi.
5. Mentre i neuroni pregangliari simpatici e parasimpatici, e i postgangliari parasimpatici, sono colinergici (liberano ACh), quelli postgangliari simpatici sono adrenergici (liberano noradrenalina).
6. Il *sistema enterico* è formato da due plessi connessi tra loro, *plesso di Auerbach* e *plesso di Maissner*, localizzati nelle pareti del canale alimentare. I plessi consistono di neuroni sensitivi, interneuroni e motori viscerali, in numero comparabile con quello dei neuroni del midollo spinale ("108). Il sistema enterico è quasi del tutto indipendente dal SNC e, tuttavia, permette una motilità intestinale perfettamente coordinata.
7. Le fibre simpatiche pregangliari originano nei segmenti spinali toracici e lombari (T1-L2). Alcuni gangli simpatici formano una *catena simpatica* (o *tronco simpatico*) continua adiacente alla superficie anterolaterale di tutta la colonna vertebrale, altri, isolati, sono un po' più distanti (*gangli prevertebrali*). La *midollare del surrene* è decisamente più distante ma embriologicamente deve considerarsi anch'essa un ganglio simpatico (si sviluppa dalla cresta neurale e le sue cellule sono adrenergiche).
8. La catena simpatica riceve dal midollo spinale le fibre pregangliari in *rami comunicanti bianchi* (mielinizzati) e riproietta al midollo alcune fibre postgangliari in *rami comunicanti grigi* (non mielinizzati). La catena simpatica appare come una doppia fila di perle che si ricongiungono caudalmente
9. Il sistema simpatico raggiunge tutte le parti del corpo. Le fibre postgangliari destinate ai visceri addominali e pelvici originano nei gangli prevertebrali, le altre originano nella catena simpatica. Le fibre pregangliari che proiettano ai gangli prevertebrali attraversano comunque la catena simpatica senza formare sinapsi
10. Tra i gangli prevertebrali il *plesso celiaco* (dal greco "ombelico") situato vicino al collo dello stomaco, sotto il diaframma, anche detto plesso solare.
11. In generale il sistema simpatico tende a favorire quelle attività che richiedono un dispendio di energia, di risposta allo stress (aumento frequenza cardiaca e pressione arteriosa, diminuzione della peristalsi, deviazione del flusso ematico dall'intestino ai muscoli scheletrici).

12. Le fibre parasimpatiche pregangliari originano nel tronco encefalico (nervi cranici III, VIII-X) e nel midollo spinale sacrale (S2-S4). Gli organi bersaglio sono i visceri toracici, addominali e pelvici. In generale il sistema parasimpatico tende a favorire la conservazione di energia e a ripristinare l'omeostasi attivando le funzioni vegetative e deprimendo quelle di relazione, orientando l'organismo verso uno stato rilassato (riduzione frequenza cardiaca e pressione arteriosa, aumento della salivazione, costrizione pupillare, contrazione vescica urinaria e peristalsi intestinale).
13. I sistemi simpatico e parasimpatico non sempre agiscono in antagonismo, talvolta agiscono indipendentemente, talvolta in sinergia.
14. Il dolore viscerale, diversamente da quello somatico, è scarsamente localizzato e viene comunemente riferito a un'area superficiale del corpo. Il *dolore riferito* verrà percepito in quell'area innervata dal segmento spinale al quale proiettano gli afferenti viscerali. Un esempio è l'angina pectoris, dolore riferito al lato sinistro del torace e all'arto superiore sinistro.

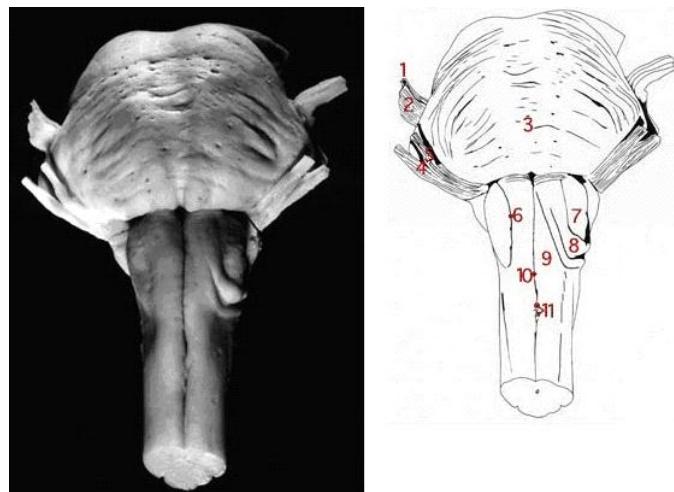


Figure 22: Vista anteriore del midollo allungato e del ponte. Foto da T.H.Williams, N. Gluhbegovic, J.Y.Jew. 1. Motor (minor) root of trigeminal nerve 2. Sensory (major) root of trigeminal nerve 3. Basilar sulcus of pons 4. Vestibulocochlear nerve 5. Facial nerve 6. Ventrolateral sulcus of medulla oblongata 7. Olive 8. Circumolivary bundle 9. Pyramid of medulla oblongata 10. Ventral (anterior) median fissure 11. Pyramidal decussation

15 Tronco encefalico

15.1 Anatomia macroscopica

- Il *tronco dell'encefalo* ha tre funzioni (spesso concorrenti): *funzioni di trasmissione* (passaggio di fasci diretti alla corteccia, al talamo, al cervelletto e al midollo spinale, con eventuali nuclei di relay), *funzioni relative ai nervi cranici* (afferenze somatosensitive dalla faccia e dal collo, afferenze dagli organi di senso dell'olfatto, vista, udito, gusto e dell'equilibrio, efferenze motorie) e *funzioni integrative* (organizzazioni motorie, regolazione delle attività respiratorie e cardiovascolari, controllo tosse e deglutizione, stato di coscienza).
- Il *bulbo* ha una parte inferiore (o *bulbo chiuso*) e una parte superiore (o *bulbo aperto*) dove il canale centrale si espande a formare il IV ventricolo. *Obex* è il punto dove inizia questa espansione. I solchi longitudinali presenti sulla superficie del midollo continuano nel bulbo inferiore, dove definiscono una serie di colonne che lo circondano completamente. La fessura media na anteriore separa le due piramidi; il solco anterolaterale delimita lateralmente la *piramide* (da esso emergono all'altezza del bulbo superiore le radicole del nervo ipoglosso, XII); il

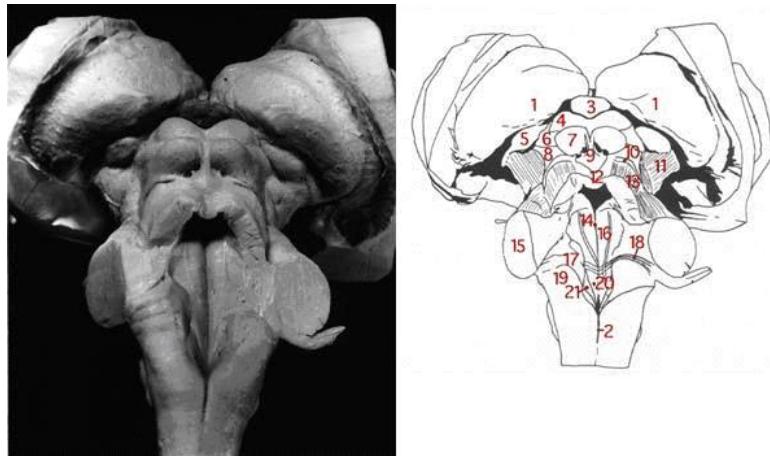


Figure 23: Vista dorsale del tronco encefalico. Foto da T.H.Williams, N. Gluhbegovic, J.Y.Jew. 1. Pulvinar of thalamus 2. Posterior median sulcus 3. Pineal body 4. Superior colliculus 5. Medial geniculate body 6. Brachium of inferior colliculus 7. Inferior colliculus 8. Lemniscal trigone 9. Frenulum of superior medullary velum 10. Trochlear nerve 11. Basis pedunculi 12. Superior medullary velum 13. Superior cerebellar peduncle 14. Median sulcus of rhomboid fossa 15. Middle cerebellar peduncle 16. Facial colliculus 17. Vestibular area 18. Striae medullares of 4th ventricle 19. Inferior cerebellar peduncle 20. Hypoglossal trigone 21. Vagal trigone

solco posterolaterale e la linea delle radicole dal IX a XI delimitano il *tubercolo cinereo*; il *tubercolo cuneato* e il *tubercolo gracile* (o *clava*), in continuità coi fascicoli omonimi della colonna dorsale e contenenti i nuclei omonimi, completano il giro. Tra piramide e tuber cinereum, all'altezza del bulbo superiore, un rigonfiamento ovale rappresenta l'*oliva*. Rimuovendo il cervelletto è visibile il pavimento del IV ventricolo. La maggior parte del ponte e del bulbo sottostante quest'area è occupata dai *nuclei vestibolari*.

3. Il *ponte* è dominato dalla sua porzione ventrale, la *base del ponte*, che appare come un ampio collegamento che congiunge i due emisferi cerebellari. Si tratta di una massa di fibre provenienti dal peduncolo cerebrale che formano sinapsi con parecchi nuclei ipsilaterali. Da questi nuclei fibre attraversano la linea mediana formando un fascio che raggiunge il cervelletto passando per il peduncolo cerebellare medio.
4. Il peduncolo cerebellare superiore forma la maggior parte del tetto del IV ventricolo
5. Il *mesencefalo* presenta sulla superficie posteriore quattro protuberanze, i *collicoli*

superiori e inferiori, separati da un *solco intercollicolare*, e anteriormente due grandi *peduncoli cerebrali*. Un sottile ponte di sostanza bianca, il *braccio del collicolo inferiore*, collega il collicolo inferiore al *corpo genicolato mediale*, sito lateralmente e superiormente ad esso. Questo nucleo di relay talamico è dedicato alla funzione uditiva.

15.2 Anatomia interna

1. Su tutte le sezioni trasverse del tronco encefalico al di sopra dell'obex, è possibile identificare tre regioni distinte:
 - (a) La regione posteriore al IV ventricolo (*tetto*), occupata in prevalenza dal mesencefalo
 - (b) La regione anteriore al IV ventricolo (*tegmento*), occupata dalla *formazione reticolare*, dai nuclei e dai fasci dei nervi cranici e da fasci ascendenti
 - (c) Le grandi strutture annesse alla superficie ventrale del tronco, contenenti fasci corticospinali, nuclei e nervi cranici, *nuclei pontini* e fasci dei peduncoli cerebrali, della base del ponte e delle piramidi bulbari.
2. Il *bulbo inferiore* si estende dal limite inferiore della decussazione delle piramidi fino all'obex. E' ancora abbastanza simile al midollo spinale. Vi si inseriscono i fascicoli *gracile* e *cuneato* e include i nuclei omonimi ove terminano, essendo il nucleo gracile leggermente più arretrato rispetto al cuneato. Le fibre postsinaptiche lasciano questi due nuclei dirette verso l'alto, attraversano la linea mediana (*fibre arciformi interne*) per formare il *lemnisco mediale* controlaterale. Quest'ultimo appare in sezione, al livello dell'obex, come una banda appiattita centrale, dorsalmente alla piramide; l'omunculus, incapsulato in essa, apparirebbe in posizione eretta. Adiacente al nucleo cuneato e inglobato nella sostanza bianca del fascicolo cuneato v'è il *nucleo cuneato laterale*. Questo è l'equivalente del nucleo di Clarke per l'arto superiore. La maggior parte dell'area attraversata dalle fibre arciformi interne è rappresentata dalla *formazione reticolare*. Essa appare in prima approssimazione priva di una qualsiasi organizzazione.
3. Il *bulbo superiore* si estende dall'obex al livello in cui il peduncolo cerebellare inferiore si rivolge all'indietro per entrare nel cervelletto, cioè fino alla parete superiore del *recesso laterale del IV ventricolo*. Non somiglia più al midollo spinale, soprattutto per il fatto che il canale centrale si è aperto dorsalmente per formare il IV ventricolo. Si vede il solco limitante come una piega sul pavimento del ventricolo stesso. L'area occupata dal peduncolo cerebellare inferiore aumenta avanzando rostralmente. Pure diviene subito evidente il *nucleo olivare inferiore* che sporge ventralmente, lateralmente alla piramide. Alcune fibre (anch'esse

dette *fibre arciformi interne*) lasciano medialmente questo nucleo, s'incrociano medialmente e si associano al peduncolo cerebellare inferiore. Le radicole del nervo ipoglosso (XII) emergono lateralmente alle piramidi, nel solco formato da queste e dal nucleo olivare inferiore. Posteriormente al lemnisco mediale, affacciato sul pavimento del IV ventricolo, c'è un *fascicolo longitudinale mediale (MLF)*, che esiste per tutta la lunghezza del tronco ed è coinvolto nel controllo delle funzioni vestibolari e dei movimenti oculari. Lateralmente al nucleo olivare prosegue il *fascio spinotalamico* (questo fascio è poco mielinizzato, sicché può risultare difficile metterlo in evidenza nelle sezioni colorate per la mielina) e accanto ad esso si trova il *fascio spinocerebellare ventrale*.

4. Il *ponte inferiore* si estende dalla parete superiore del recesso laterale del IV ventricolo fino al punto di emergenza del nervo trigemino (V). A questa altezza termina il nucleo olivare inferiore, ed il peduncolo cerebellare inferiore curva posteriormente ed entra nel cervelletto. Il MFL occupa ancora la stessa posizione che aveva nel bulbo. Il lemnisco mediale, ora di forma arrotondata, si mantene ancora in posizione mediale, ma l'omunculus inizia a ruotare lentamente, disponendosi con i piedi diretti lateralmente. I fasci piramidali assumono una forma più irregolare e frastagliata in quanto alla base del ponte incontrano i *nuclei pontini* e le fibre corticopontine, che dalla corteccia raggiungono i nuclei pontini ipsilaterali. Le fibre che nascono da questi nuclei si incrociano medialmente e formano la componente maggiore del peduncolo cerebellare medio (*brachia pontis*).
5. Il *ponte superiore* si estende dal punto di emergenza del nervo trigemino (V) fino all'inizio dell'*acquedotto cerebrale*, cioè al livello del punto di emergenza del nervo trocleare (IV). Il IV ventricolo si restringe e il peduncolo cerebellare superiore inizia a comparire nella parete del ventricolo. Il lemnisco mediale ha ora un profilo più sottile e l'asse maggiore mediolaterale. La sua posizione diviene sempre più laterale, e vicina al fascio spnotalamico. Il *fascio spinocerebellare ventrale* si sposta posteriormente verso la superficie del *peduncolo cerebellare superiore*, s'incurva all'indietro ed entra nel cervelletto. Il prossimità del pavimento del IV ventricolo c'è un gruppo di cellule pigmentate che contengono *neuromelanina* e appaiono blu o nere nel tessuto non colorato. Esse formano il *locus coeruleus (LC)*, un nucleo noradrenergico lungo e sottile che invia efferenti eccitatori praticamente a tutto il SNC. L'ipotesi che il nucleo abbia una funzione attivante generalizzata è confermata da registrazioni della sua attività elettrica, accentuata nello stato di allerta dell'animale, assente durante il sonno. L'azione eccitatoria delle sinapsi adrenergiche pare essere dovuta alla chiusura di un canale K+ dipendente da una proteina cAMP-dipendente.
6. Il *mesencefalo inferiore* si estende dal punto di emergenza del nervo trocleare (IV) fino al *solco intercollicolare*. Il IV ventricolo si è ormai ristretto a formare

l'acquedotto di Silvio, i peduncoli cerebellari si incrociano in una decussazione mediale. Il *collicolo inferiore* è una massa nucleare che sporge dorsalmente. In posizione ventromediale rispetto ad esso, sporgente nell'acquedotto, vi è una regione detta *grigio periacqueduttale*. Il lemnisco mediale ha ancora la sua forma appiattita, ma la sua estremità laterale tende a incurvarsi posteriormente. Il fascio spinotalamico si mantiene dorsale ad esso, alla superficie del tronco encefalico. Un tempo, con una procedura detta *tractotomia mesencefalica*, si recideva questo fascio per abolire il dolore intrattabile.

7. Il *mesencefalo superiore* si estende dal solco intercollicolare fino alla *commessa posteriore*. A questo livello termina il MLF e la decussazione dei peduncoli cerebellari superiori, al posto dei quali inizia a comparire il *nucleo rosso* (*Rn*). Anteriormente al *Rn* c'è la *substantia nigra* (*SN*) che appare scura nei preparati non colorati o colorati per le cellule. I neuroni della parte posteriore della *SN* utilizzano dopamina e proiettano ai nuclei *Putamen* (*Put*) e *caudato* (*Cn*). Alterazioni funzionali di questa regione causano il *morbo di Parkinson*. Il mesencefalo superiore contiene altresì i *collicoli superiori*.
8. *Formazione reticolare*. Formazione cilindroide che occupa la parte centrale del tronco encefalico. Istologicamente può essere suddivisa in $\frac{1}{3}$ mediale e $\frac{2}{3}$ laterali. La maggior parte delle cellule hanno connessioni diffuse. Alcune sono raggruppate in nuclei definiti, come i *nuclei del rafe*, serotonergici, che occupano la linea mediana (*rafe*) a tutti i livelli del tronco encefalico. La zona mediale del bulbo superiore contiene il *grande nucleo della rafe* e altre cellule di grandi dimensioni (*nucleo reticolare gigantocellulare*); la zona mediale del ponte superiore (inferiore) contiene il *nucleo reticolare pontino rostrale (caudale)*. La zona laterale della formazione reticolare è occupata da piccole cellule ad assone corto che proiettano alla zona mediale, dove alcuni grandi neuroni ad assone lungo formano la via efferente della sostanza reticolare. I loro alberi dendritici si distendono su un ampio piano trasverso, potendo così ricevere sinapsi da qualsiasi fascio ascendente o discendente, sicché una singola cellula può rispondere a stimoli applicati su ogni parte del corpo. Un singolo assone può inviare collaterali fino a strutture assai distanti tra di loro (dal midollo spinale al diencefalo, ma generalmente non alla corteccia). Si tratta di una struttura molto difficile da interpretare. Proprio perché fortemente convergente e divergente.
9. Nella formazione reticolare si distinguono i sistemi noradrenergico, dopaminergico e serotonergico.
10. Alcuni autori sono riluttanti a usare le espressioni *formazione reticolare nuclei reticolari*, dato che le nuove conoscenze sui vari componenti rivelano che non vi è vera omogeneità di struttura e di funzioni. Più che una collezione amorfa di

neuroni interconnessi, la formazione reticolare è un insieme di nuclei identificabili, ciascuno con interconnessioni preferenziali e funzioni specifiche nell'ambito della regolazione omeostatica. P.es. esiste al suo interno un *nucleo parabranchiale* avente un ruolo nella percezione del dolore e nella regolazione del battito cardiaco, della respirazione e dell'intestino, e forse parteciperebbe anche alla percezione dei sapori.

11. Le funzioni della formazione reticolare sono:

- (a) Controllo motorio
- (b) Controllo sensitivo
- (c) Controllo viscerale
- (d) Controllo della stato di coscienza

12. il *nucleo reticolare laterale* è posto i vicinanza del tratto spinotalamico, a partire dal bulbo inferiore fino al livello medio-olivare. Riceve afferenze da fibre spinoreticolari dirette, da collaterali spinotalamiche e dal Rn. Il *nucleo reticolare paramediano* si trova presso la linea mediana del bulbo. Riceve afferenze dal cervelletto e dalla corteccia. Entrambe i nuclei proiettano al cervelletto. La formazione reticolare riceve afferenze dai nuclei basali, dal Rn, dalla substantia nigra e da vaste aree della corteccia cerebrale, particolarmente l'area somatosensitiva e motrice. Il *fascio tegmentale centrale* raccoglie la maggior parte di esse. Esistono due fasci reticolospinali che si originano nei $\frac{2}{3}$ mediali della formazione reticolare: un fascio nasce dal ponte e discende nel fascicolo longitudinale mediale ipsilaterale, l'altro nasce nel bulbo superiore e discende nella parte ventrale della colonna laterale. Entrambe i fasci terminano nei corni anteriori del midollo. Essi rappresentano la maggiore via alternativa a quella del sistema piramidale per il controllo dei motoneuroni spinali. I fascicoli reticolospinali conducono anche informazioni motorie generate all'interno della formazione reticolare stessa. Un gatto il cui tronco encefalico sia separato dai diencefali può, dopo un certo periodo di recupero, camminare e correre spontaneamente. Bambini nati privi degli emisferi cerebrali possono sbadigliare, stirarsi, succhiare normalmente. Si pensa che la formazione reticolare sia alla base della permanenza di queste complesse risposte motorie.
13. La formazione reticolare produce una inibizione dei riflessi flessori, col risultato che solo stimoli nocicettivi possono normalmente evocare tali riflessi. La stimolazione di alcune aree reticolari determina inoltre inibizione di alcuni interneuroni sensitivi e cellule funicolari del midollo spinale.

14. la formazione reticolare contiene centri che controllano l'inspirazione, l'espirazione, la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa. Anche l'ipotalamo ha numerose funzioni di regolazione vegetativa.
15. dalla formazione reticolare proiezioni ascendenti raggiungono i nuclei della base, l'ipotalamo, il subtalamo e i nuclei della linea mediana e intralaminari del talamo, che riproiettano a vaste aree corticali. Una lesione bilaterale di queste vie determina coma. Il cervello intatto è incapace di avere un'attività propria senza l'apporto degli impulsi provenienti da quella parte della formazione reticolare detta *sistema attivante reticolare ascendente (ARAS)*, struttura importante nel ciclo veglia sonno.
16. Un'intensa attività di ricerca esiste intorno agli effetti analgesici dell'oppio e suoi derivati. Una stimolazione elettrica del *grigio periacqueduttale* del mesencefalo del ratto provoca analgesia totale. L'effetto è annullato da farmaci antagonisti della morfina. Lo stesso effetto è bloccato nell'uomo da antagonisti dell'oppio. Si è sospettato che il grigio periacqueduttale producesse una sostanza antidolorifica simile alla morfina. Due pentapeptidi con potenti proprietà oppiacee, detti *encefaline*, sono stati trovati in alta concentrazione nel grigio periacqueduttale di mammifero. Questa zona, che invia proiezioni a uno dei *nuclei del rafe* (*grande nucleo dela rafe*) e ad aree adiacenti della formazione reticolare, può essere attivata da stimoli fortemente stressanti o dolorosi; ciò potrebbe spiegare in parte la diminuzione della sensibilità al dolore sperimentata dalle persone in situazioni di stress (p.es. feriti in battaglia). Altre sostanze endogene con attività oppioide, insieme alle encefaline, formano la famiglia delle *endorfine*.

16 I nervi cranici

I nervi spinali sono formati dai seguenti ordini di fibre:

1. *afferenti somatiche generali (GSA)*
2. *efferenti somatiche generali (GSE)*
3. *afferenti viscerali generali (GVA)*
4. *efferenti viscerali generali (GVE)*

I nervi cranici presentano tre ulteriori componenti:

1. *afferenti somatiche speciali (SSA)*: vista, udito, equilibrio
2. *afferenti viscerali speciali (SVA)*: odorato, gusto
3. *efferenti viscerali speciali (SVE)*: muscoli branchiali (laringe, faringe, faccia)

La localizzazione dei corpi cellulari sui quali formano sinapsi gli afferenti spinali e craniali e dei corpi cellulari degli efferenti spinali e craniali è prevedibile sulla scorta dello sviluppo embrionale del midollo e del tronco. Come regola generale *le cellule in relazione a funzioni viscerali si trovano vicino al solco limitante, quelle afferenti nelle regioni alari, le efferenti in quelle basali*. Le 12 paia di nervi cranici sono numerati secondo l'ordine di emergenza rostrocaudale dalla dura madre encefalica. Alcuni sono motori o sensitivi puri, altri misti.

Ci sono tre tipi di nervi cranici

1. III,IV,VI,XII contengono sostanzialmente fibre GSE (*nervi efferenti somatici*)
2. I,II,VIII contengono fibre sensoriali speciali SSA o SVA
3. V,VI,IX,X,XI contengono fibre SVE più altre componenti e innervano la muscolatura branchiale (*nervi branchiali*)

I nervi I e II non originano dal tronco encefalico, ma sono in relazione direttamente col prosencefalo.

I	Bulbo olfattivo ← epitelio olfattivo
II	Nc. Gericcolato laterale ← cellule retiniche gangliari
III	Nc. Oculomotore → muscoli dell'occhio
IV	Nc. Edinger-Westphal → sfintere pupilla e muscolo ciliare
V	Nc. Trocleare → obliquo superiore Nc. Spiale e sensitivo principale ← cute e mucose della testa, dura madre Nc. Mesencefalico ← fusi neuromuscolari e altri meccanorettori Nc. Motore del trigemino → muscoli masticatori, tensore del timpano
VI	Nc. Abducente → retto laterale
VII	Nc. Trigeminale spinale ← orecchio esterno Nc. Solitario ← porzione della nasofaringe
VIII	Nc. Salvatorio superiore → ghiandole salivari e ghiandola lacrimale Nc. Motore facciale → muscoli dell'espressione del viso, stapedio Nc. Coccleari e vestibolari ← organo dei Corti, creste dei canali semicircolari
IX	Nc. Trigeminale spinale ← orecchio esterno Nc. Solitario ← corpuscoli gustativi del terzo posteriore della lingua Nc. Solitario spinale e trigeminale ← corpo e seno carotidi, mucose Nc. Salvatorio inferiore → ghiandola parotide Nc. Ambiguo → faringe
X	Nc. Trigeminale spinale ← orecchio esterno Nc. Solitario ← corpuscoli gustativi dell'epiglottide
XI	Cranico Spinale Nc. Solitario spinale e trigeminale spinale ← visciri toracici addominale Nc. Motore dorsale → visciri toracici addominale Nc. Ambiguo → laringe e faringe, cuore Nc. Accessorio, midollo spinale → sternocleidomastoideo, trapezio Nc. Dell'ipoglosso → muscoli della lingua
XII	

Figure 24: commento figura

16.1 Nervo oculomotore

Il *nervo oculomotore* (III) innerva l'elevatore della palpebra superiore di entrambi gli occhi, il *retto superiore* controlaterale, il *retto mediale e inferiore* e l'*obliquo inferiore* ipsilaterali, ma non il *retto laterale*, l'*obliquo superiore* e il *dilatatore della pupilla*. Il nervo ha origine da due nuclei

1. il *nucleo oculomotore* ha forma di cono e si trova nella parte ventrale del grigio periacqueduttale del mesencefalo superiore. Questo nucleo consiste di sottonuclei in colonne longitudinali
2. il *nucleo di Edinger-Westphal*, adiacente al n. oculomotore, contiene neuroni pregangliari parasimpatici (GVE) che proiettano al *ganglio ciliare* ipsilaterale, che a sua volta innerva lo *sifntere* (o *costrittore*) *pupillare* e il *muscolo ciliare*.

E' curiosa la natura parzialmente crociata e non crociata del nervo. D'altra parte, una volta che il nervo ha lasciato il tronco encefalico, esso termina esclusivamente nell'occhio ipsilaterale. Un danno al nervo determina *strabismo laterale* nell'occhio ipsilaterale, per mancata opposizione ai muscoli extraoculari rimasti innervati (retto laterale e obliquo superiore), ma anche *ptosi* (abbassamento della palpebra superiore), *midriasi* (pupilla dilatata) ed *esoftalmo* (a causa dell'azione non controbilanciata del *muscolo di Mueller*, che normalmente mantiene l'occhio in posizione nell'orbita opponendosi all'azione dei muscoli extraoculari). L'innervazione dei muscoli lisci dell'occhio (*muscolo di Mueller*, muscolo *dilatatore della pupilla* e *muscolo liscio delle palpebre*) avviene per mezzo di fibre simpatiche che nascono dal *ganglio cervicale superiore*. Questo ganglio è a sua volta innervato da fibre simpatiche che dall'ipotalamo discendono lungo il tronco in

prossimità del fascio spinotalamico e raggiungono principalmente la colonna di cellule intermedio-mediali del midollo spinale ipsilaterale. La *sindrome di Horner* è dovuta a interruzione di questa via. Questa sindrome è caratterizzata da *miosi* (pupilla piccola), ptosi ed *enoftalmo* (retrazione del bulbo oculare).

16.2 Nervo trocleare

Il *nervo trocleare* (IV) è motorio puro e si origina nel *nucleo trocleare* controlaterale, al livello del collicolo inferiore, e innerva solamente il muscolo obliquo superiore ipsilaterale. È l'unico nervo cranico che affiora sulla superficie dorsale del tronco cerebrale ed è l'unico che origina interamente da un nucleo controlaterale. Un danno al nervo trocleare impedisce il movimento dell'occhio verso il basso lateralmente (usato nel leggere o nello scendere le scale).

16.3 Nervo abducente

Il *nervo abducente* (VI) si origina nel *nucleo abducente* ipsilaterale, al di sotto del pavimento del IV ventricolo, e innerva il muscolo retto laterale. Un danno a questo nervo causa *strabismo mediale* come risultato della non opposizione all'azione del retto mediale. Rilasciando il retto mediale, il paziente può muovere l'occhio fino alla linea mediana, ma non oltre. Oltre a ciò, la lesione del nucleo dell'abducente determina incapacità di muovere l'occhio controlaterale medialmente (*paralisi dello sguardo laterale*). Infatti tale nucleo contiene non solo neuroni motori per il retto laterale, ma anche interneuroni internucleari, che proiettano attraverso il MFL (*fascicolo longitudinale mediale*) ai neuroni motori per il retto mediale controlaterale.

Il MFL ha una notevole importanza perché interconnette i nuclei abducente, trocleare e oculomotore, per realizzare movimenti coordinati di entrambe gli occhi. L'interruzione del MFL determina *oftalmoplegia internucleare*.

16.4 Nervo ipoglosso

Il *nervo ipoglosso* (XII) si origina nel *nucleo dell'ipoglosso* ipsilaterale, che si estende per tutta la lunghezza del bulbo vicino alla linea mediana, subito sotto al pavimento del IV ventricolo, e innerva i *muscoli intrinseci ed estrinseci della lingua*. Le fibre si estendono ventralmente ed emergono in una serie di radicole nel solco tra piramide e oliva. Una lesione all'ipoglosso determina paralisi di un lato della lingua.

16.5 Nervi branchiali

Tutti i *nervi branchiali* (V,VII,IX,X,XI) contengono fibre SVE. Il *nervo trigemino* (V) è il più grande; il *nervo facciale* (VII) controlla l'espressione del viso; il *nervo*

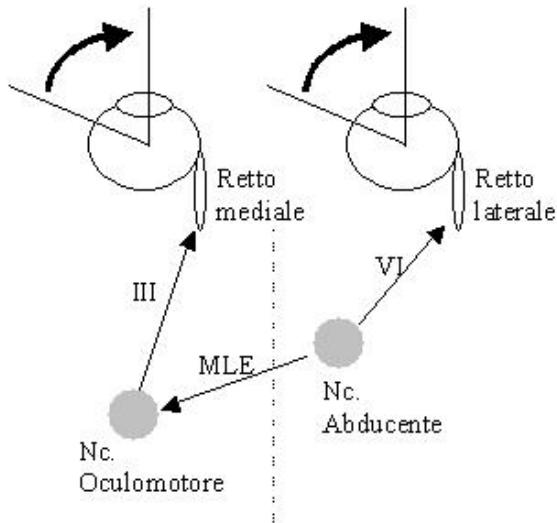


Figure 25: commento figura

glossofaringeo (IX) è il più importante afferente per le sensazioni faringeo e gustative; il *nervo vago* (X) innerva i visceri toracici e addominali; il *nervo accessorio* (XI) innerva i muscoli sternocleidomastoideo e trapezio.

16.6 Nervo trigemino

Il *nervo trigemino* (V) è misto e trasporta le informazioni tattili, propriocettive, dolorifiche e termiche della testa verso la corteccia, il cervelletto e la formazione reticolare. Di questo nervo esistono tre suddivisioni (l'*oftalmico*, il *mascellare* e il *mandibolare*). Gli efferenti del nervo originano nel *nucleo motore trigeminale* e innervano i *muscoli masticatori*, il *tensore del timpano* e altri piccoli muscoli. Questo nucleo si trova nella parte media del ponte. Gli afferenti del nervo raggiungono tre nuclei sensitivi disposti in colonna, il *nucleo trigeminale spinale*, che inizia caudalmente da C3, il *nucleo sensitivo principale*, e un piccolo *nucleo mesencefalico*, più rostrale. Le fibre trigeminali afferenti (GSA), i cui corpi cellulari si trovano nel *ganglio trigeminale* (di *Gasser* o *semilunare*), entrando subiscono una di tre sorti:

1. si suddividono in un ramo corto che ascende verso il nucleo sensitivo principale e nel *fascio trigeminale spinale*, che discende affiancando lateralmente il *nucleo trigeminale* con fibre a disposizione somatotopica;
2. terminano direttamente nel *nucleo sensitivo principale*;
3. entrano nel fascio spinale.

Il *nucleo trigeminale spinale* termina al livello C3, dove si confonde col corno posteriore, mentre il *fascio trigeminale spinale* è in continuità col *fascio di Lissauer*. Il *nucleo trigeminale spinale* è suddiviso in tre regioni citologicamente distinguibili: il *nucleo caudale*, fino all'obex, il *nucleo interpolare*, fino alla giunzione ponto-bulbare, il *nucleo orale*, in continuità coll *nucleo sensitivo principale*. Il *nucleo caudale* è particolarmente importante per l'elaborazione delle sensazioni termiche e dolorifiche provenienti dalla testa (il dolore dentale è invece percepito anche a livello del *nucleo interpolare*). Il *nucleo caudale* origina il fascio trigeminale ventrale, che raggiunge il *nucleo ventrale posteromediale* del talamo (*VPM*). Una lesione al fascio trigeminale spinale causa un deficit sensitivo talvolta riferito clinicamente come distribuito "a bratte di cipolla" attorno alla bocca, cioè a lesioni più rostrali del fascio corrisponde un'estensione maggiore del deficit in senso radiale attorno alla bocca. Esistono altre connessioni tra il nucleo trigeminale spinale e la formazione reticolare, il cervelletto (attraverso il peduncolo cerebellare inferiore) ed altri nuclei del tronco cerebrale per attività riflesse. Il nucleo sensitivo principale, considerato come omologo ai nuclei del cordone posteriore, è implicato nelle sensazioni tattili discriminative e propriocettive. Riceve afferenti di grande diametro fortemente mielinizzati e dà origine a due fasci ascendenti: uno si incrocia sulla linea mediana, raggiunge il lemnisco mediale e termina nel *VPM*, l'altro è detto fascio trigeminale dorsale, e termina ipsilateralmente nel *VPM*. Il significato di questa seconda via non è chiaro. Il *nucleo trigeminale mesencefalico* contiene i corpi cellulari delle cellule afferenti provenienti dai fusi neuromuscolari dei muscoli masticatori e dai meccanocettori delle gengive, dei denti e del palato duro. La cosa è strana perché questi corpi cellulari dovrebbero trovarsi in un ganglio periferico e non nel SNC. Queste cellule sono pseudounipolari, i loro prolungamenti centrali terminano nel nucleo motorio sensitivo principale oppure nel cervelletto attraverso il peduncolo cerebellare inferiore. La funzione del nucleo trigeminale mesencefalico è oscura. Sicuramente esso partecipa al *riflesso mandibolare* (lo stiramento del *massetere*, prodotto da un leggero colpo in basso sul mento, provoca la sua contrazione bilateralemente).

16.7 Nervo facciale

Il *nervo facciale* (VII). Come i nervi IX e X, contiene fibre GSA e GVA. Le fibre GSA provengono dalla cute dell'orecchio esterno ed entrano nella parte dorsomediale del fascio trigeminale spinale. La fibre GVA entrano nel *fascicolo solitario*, così denominato perché isolato dal *nucleo solitario* che lo circonda in sezione trasversa. Fascicolo e nucleo si estendono su quasi tutta la lunghezza del bulbo. Le informazioni trasportate dal fascicolo raggiungono il nucleo solitario, il quale proietta alla formazione reticolare, ai nuclei motori viscerali del tronco encefalico e alle cellule della colonna intermedio-laterale del midollo spinale.

16.8 Nervo glossofaringeo

Il *nervo glossofaringeo* (IX) contiene fibre GVA provenienti dal *Glomo* e dal *seno carotideo*, dalla superficie mediale del timpano, dal terzo posteriore della lingua e dalla faringe. Alcune di queste entrano nel fascicolo solitario e terminano nel nucleo solitario, altre raggiungono i nuclei trigeminale spinale e sensitivo principale attraverso il fascio trigeminale spinale. Nel IX nervo cranico decorrono anche fibre GVE (che originano nel *nucleo salivatorio inferiore* e innervano la *ghiandola parotide*), SVE (fibre che originano nel *nucleo ambigu*, che riceve il nome dal fatto di essere immerso nella formazione reticolare del bulbo ed è talmente poco compatto da risultare difficilmente riconoscibile nelle sezioni, e innervano alcuni *muscoli della faringe*), GSA (provenienti dalla cute dell'orecchio esterno) e SVA (provenienti dai corpuscoli gustativi).

16.9 Nervo vago

Il *nervo vago* (X) ha connessioni simili e parzialmente comuni a quelle del glossofaringeo. Oltre alle componenti GSA SVA, un grosso gruppo di fibre vagali GVA provengono dai visceri toracici e addominali; altre GVA, provenienti dalla laringe, dall'esofago e dalla faringe entrano nel fascio trigeminale spinale e terminano nel nucleo trigeminale spinale, altre entrano nel fascicolo solitario e terminano nel nucleo solitario caudale. Mentre lo stiloglossale è innervato da fibre del glossofaringeo, quasi tutti gli altri muscoli della faringe sono innervati da fibre vagali SVE. Il *riflesso del vomito* (toccando la parete di uno dei lati della faringe si attiva una risposta bilaterale spiacente) ha come braccio afferente il nervo glossofaringeo, mentre il braccio efferente è rappresentato dal nervo vago. Le connessioni centrali coinvolgono forse il nucleo e il fascio trigeminale spinale, il nucleo e il fascicolo solitario, il nucleo ambigu. Come il riflesso corneale, questo riflesso ha notevole importanza come test clinico in quanto serve ad accertarsi dell'integrità dei nervi cranici coinvolti.

16.10 Nervo accessorio

Il *nervo accessorio* (XI) è considerato un nervo puramente motorio, tipo SVE. La *radice craniale* origina nel nucleo ambigu e innerva i muscoli della laringe, la *radice spinale* origina nel corno anteriore dei primi 5-6 segmenti cervicali e innerva lo *sternocleidomastoideo* e parte del *trapezio*.

16.11 Nervo vestibolo-cocleare

Il *nervo vestibolo-cocleare* (VIII) è formato da due componenti SSA, la parte *vestibolare*, che segnala la posizione e i movimenti della testa, e la parte *cocleare*, che trasporta

informazioni uditive. In entrambe i casi la struttura innervata è inclusa nell'osso temporale.

16.12 Sindromi crociate

In una *sindrome crociata* (o *alterante*), alcuni sintomi vengono riferiti ad un lato del corpo, altri al lato opposto (p.es. la *sindrome di Brown-Séquard*, causata dall'emisezione del midollo spinale). Nel tronco encefalico la maggior parte delle vie sono controlaterali al lato che esse innervano, mentre invece tutti i nervi cranici, considerati nel punto in cui escono, sono ipsilaterali al lato che essi innervano. Ne segue che una sindrome crociata con sintomatologia dei fasci lunghi riferita a un lato del corpo e sintomatologia dei nervi cranici riferita al lato opposto è indicativa di una lesione al tronco cerebrale. P.es una lesione della porzione mediale di un lato del bulbo apicale produce la *sindrome bulbare mediale*, con paralisi spastica controlaterale (danno al lemnisco mediale) e paralisi ipsilaterale dei muscoli della lingua (danno al nervo ipoglosso). Una lesione più laterale allo stesso livello del tronco determina la *sindrome bulbare laterale* (o *di Wallemberg*), con perdita delle sensazioni di dolore e temperature controlaterali (danno al fascio spinotalamico) e nella faccia ipsilaterale (danno al fascio trigeminale spinale) e sindrome di Horner ipsilaterale. La *sindrome di Weber* è invece dovuta a una lesione del peduncolo cerebrale nella parte alta del mesencefalo, con paralisi spastica controlaterale (danno alle vie corticospinali), ptosi ipsilaterale, dilatazione della pupilla e strabismo laterale (danno al nervo oculomotore).

17 Il gusto

La sensazione gustativa è il risultato della combinazione di tre diversi tipi di informazioni: la stimolazione diretta dei corpuscoli gustativi, dei recettori olfattivi e delle terminazioni nervose libere chemiosensitive del nervo trigemino e di altri nervi presenti nelle membrane mucose del cavo orale. I *corpuscoli gustativi*, presenti nella lingua e in certa misura sul palato e nella faringe, hanno forma ovoidale e sono costituiti da un centinaio di cellule *recettive gustative neuroepiteliali* e da cellule di sostegno. Da un'apertura, il *poro gustativo*, si affacciano processi microvillari esponendosi agli stimoli chimici. Le cellule recettive formano sinapsi con fibre SVA provenienti dai nervi facciale, glossofareingeo e vago. Molti afferenti gustativi convergono al nucleo solitario tramite il fascicolo solitario. Le fibre gustative di secondo ordine partecipano ad attività riflesse (deglutizione, tosse, ecc.), oppure proiettano come *fascio tegmentale centrale* al VPM ipsilaterale, per poi raggiungere le due aree corticali del gusto (una nell'*opercolo parietale* e una nell'*opercolo frontale* e nell'*insula*). Un altro sistema non crociato, probabilmente coinvolto nella sensazione soggettiva di piacere o disgusto associata a un dato cibo, include una stazione sinaptica nell'*area gustativa pontina* (nel *nucleo parabranchiale*) e successiva proiezione all'ipotalamo e all'amigdala.

17.1 Vie efferenti gustative

Un fascetto GVE, con origine nel *nucleo salivatorio superiore* (sito nella formazione reticolare), decorre nel nervo facciale e va a innervare le ghiandole salivari e lacrimali. Ma la maggior parte degli efferenti di questo nervo sono di tipo SVE e innervano i muscoli che determinano l'espressione della faccia. Il loro nucleo di origine è detto *nucleo motore facciale*, ed è localizzato nel tegmento ventrolaterale della parte inferiore del ponte. Esso controlla pure il *riflesso corneale* (se una delle due cornee è toccata da un oggetto estraneo, entrambe gli occhi si chiudono automaticamente). Il braccio afferente del riflesso è dato dalla *branca oftalmica* del nervo trigemino che forma sinapsi con gli interneuroni del nucleo trigeminale spinale e di quello sensitivo principale, i quali riproiettano bilateralmente al nucleo motore facciale.

18 Sistema vestibolare e uditivo

1. Nel *labirinto osseo* esiste un *labirinto membranoso* convoluto e uno *spazio perilinfatico* cotenente la *perilinfa* (di composizione simile ai liquidi extracellulari, con molto Na^+ e poco K^+) in comunicazione con lo spazio subaracnoideo attraverso un sottile canale. Il labirinto membranoso è riempito di *endolinfa* (di composizione simile ai liquidi intracellulari, con molto K^+ e poco Na^+). Si ritiene che questo gradiente ionico sui due lati della parete del labirinto membranoso abbia un ruolo nel funzionamento delle cellule capellute.
2. La *componente vestibolare* del labirinto osseo è costituita dal *vestibolo* e da tre *canali semicircolari* ad esso connessi (laterale, anteriore, posteriore). All'interno di ciascun canale v'è un *condotto semicircolare*, parte del labirinto membranoso (labirinto cinetico, registra i movimenti della testa). All'interno del vestibolo vi sono due espansioni del labirinto membranoso, l'*utricolo* e il *sacculo* (labirinto statico, registra la posizione della testa, ma anche le accelerazioni lineari). Ciascun condotto semicircolare comunica con l'utricolo da entrambe le estremità, ad una delle quali vi è una dilatazione detta *ampolla*, contenente una cresta membranosa formata da cellule di supporto e da meccanocettori ciliati detti *cellule capellute*. Ogni cellula capelluta ha un ciuffo di microvilli specializzati (*stereociglia*). La cresta è ricoperta da un cappuccio gelatinoso che include le ciglia delle cellule capellute (*cupola*). Una deflessione della cupola depolarizza o iperpolarizza le cellule capellute, a seconda della direzione nella quale le ciglia sono state spostate. La massima sensibilità si ha ruotando il canale semicircolare attorno ad un asse perpendicolare ad esso. L'inerzia dell'endolinfa rispetto ai movimenti del canale fa sì che la cupola si fletta in direzione opposta all'accelerazione angolare istantanea del canale stesso. I tre canali semicircolari sono disposti su tre piani quasi ortogonali. Si tenga presente che la maggior parte dei movimenti della testa hanno una componente rotativa, e difficilmente a velocità mantenuta. Il canale semicircolare laterale è leggermente inclinato in avanti 30° rispetto al piano orizzontale, i canali anteriore e posteriore sono ortogonali al laterale e tra di loro. Inoltre formano un angolo di 345° col piano sagittale. Quindi il canale semicircolare anteriore di un lato è quasi parallelo al canale semicircolare posteriore dell'altro lato. Essi formano una coppia funzionale, proprio come i due canali semicircolari laterali. L'utricolo e il sacculo contengono un'area formata da cellule di supporto e da cellule capellute, la *macula*. La macula utricolare è quasi orizzontale alla base dell'utricolo, quella sacculare è quasi verticale sulla parete mediale del sacculo. La sostanza gelatinosa che ricopre le macule è più densa di quella che forma la cupola per la presenza di cristalli di carbonato di calcio detti *otoconi*. Per gravità tale sostanza, più densa dell'endolinfa, sollecita le stereociglia delle cellule maculare ad ogni posizione statica della testa. Tuttavia

le macule registrano ugualmente bene le accelerazioni, come accade in ascensore o in automobile. Gli afferenti primari vestibolari hanno i loro corpi cellulari nel *ganglio vestibolare di Scarpa*, sito nel *meato acustico interno*. I prolungamenti periferici terminano sulle cellule capellute, di quelli centrali alcuni raggiungono il *flocculo* e il *nodulo* del cervelletto passando per il *corpo juxtarestiforme* (sono gli afferenti provenienti dal labirinto membranoso), ma la maggior parte terminano nel *complesso nucleare vastibolare*, situato nella parte apicale del bulbo e inferiore del ponte. Questo complesso è formato dai *neuclei vestibolari inferiore, mediale, laterale e superiore*. Le fibre secondarie proiettano ai nuclei motori dei muscoli estrinseci dell'occhio (fascicolo longitudinale mediale, al talamo, ma vi sono estese connessioni bidirezionali col cervelletto (flocculo e nodulo), col midollo spinale (fasci spinovestibolare e vestibolospinale laterale e mediale), coi nuclei vestibolari controlaterali e con la formazione reticolare (inclusi i centri viscerali della formazione reticolare, probabile substrato anatomico del mal di mare).

3. Il *fascio vestibolospinale laterale* nasce dal nucleo omonimo e proietta a tutti i livelli dl midollo spinale ipsilaterale (parte ventrale del cordone laterale). Girando vorticosamente su se stessi si sperimenta un senso di vertigine e di instabilità indotto dall'attività di questo fascio.
4. Il *fascio vestibolospinale mediale* nasce dal nucleo omonimo e proietta bilateralmente al midollo spinale cervicale. Esso controlla i movimenti del collo legati alla postura.
5. Le proiezioni vestibolari al talamo terminano in un piccolo nucleo, dal quale ripartono fibre verso l'area corticale vestibolare primaria, localizzata nel lobo parietale, nel punto di contatto tra i solchi intraparietale e postcentrale: Forse ne esiste una seconda nella circonvoluzione temporale superiore, vicino la corteccia uditiva.
6. Le proiezioni secondarie vestibolari ai nuclei oculomotore, trocleare e abducente sono alla base dei *riflessi vestibolo-oculari* (p.es. puntamento di un oggetto con la testa in movimento. Il fatto che individui con danno a carico del sistema vestibolare abbiano problemi in questa capacità suggerisce che non si tratti di un'as forma di inseguimento visivo ma che la componente vestibolare dell'VIII nervo cranico sia il vero braccio afferente del riflesso).
7. Bisogna menzionare l'esistenza di efferenti che raggiungono le cellule capellute percorrendo in senso retrogrado lo stesso VIII nervo. Il sistema vestibolare non rappresenta un'eccezione a questa forma di feedback dell'organizzazione sensitiva. Si pensa che questi efferenti possano avere un effetto compensativo sull'attività spontanea dei recettori.

8. Il sistema vestibolare non è il solo mezzo per apprezzare la posizione e i movimenti della testa nello spazio. Il sistema visivo riesce a compensare una totale deficienza del sistema vestibolare i tutti i casi in cui siano disponibili informazioni visive.
9. *Componente cocleare.* Le onde sonore che l'udito deve registrare si propagano nell'aria, ma i recettori uditivi vivono in ambiente liquido. Se l'interfaccia tra i due mezzi fosse una semplice membrana, il trasferimento di energia sonora dall'aria all'acqua sarebbe estremamente esiguo (10%), perché l'acqua si muove molto più difficilmente dell'aria. Uno dei compiti principali dell'orecchio esterno e medio è quello di realizzare un accoppiamento meccanico atto a trasferire con la massima efficienza l'energia sonora all'orecchio interno, ripieno di liquido. La *membrana del timpano* separa l'orecchio esterno (padiglione e meato uditivo esterno) dall'orecchio medio, compreso in una cavità scavata nell'osso temporale. Il manico del martello è attaccato al timpano, il piede della staffa occupa un foro nell'osso temporale, la *finestra ovale o vestibolare*, che si affaccia al vestibolo del labirinto osseo riempito di perilinfa. Il vestibolo conduce alla *chiocciola*, contenente l'*organo del Corti*.
10. La catena martello, incudine, staffa agisce come un sistema di leve con un leggero vantaggio meccanico; inoltre l'area della membrana timpanica è 15 volte l'area del piede della staffa, sicché la pressione risulta molto amplificata. L'efficienza del sistema è tale che a $3000Hz$ (di massima sensibilità per l'orecchio umano) le vibrazioni della membrana timpanica hanno un'ampiezza inferiore al diametro di un atomo di idrogeno.
11. La parte ossea della chiocciola forma due giri e mezzo attorno al suo centro osseo (*modiolo*) che accoglie centralmente il *ganglio spirale*, contenente i corpi cellulari delle fibre afferenti uditive primarie (i cui prolungamenti centrali formano la parte cocleare dell' VIII nervo cranico). Una *lamina spirale ossea* sporge dal modiolo come il filetto di una vite. Il *condotto cocleare* ha un aspetto triangolare in sezione, con il vertice a contatto della lamina spirale ossea e la base sulla parete esterna della chiocciola. Condotto cocleare e lamina spirale ossea formano così un setto che separa due spazi perilinfatici, la *rampa vestibolare o di Reissner* (in continuità col vestibolo) e la *rampa timpanica* (che termina sulla membrana della finestra rotonda). Le due rampe comunicano da un foro al vertice della chiocciola (*elicotrema*). Il condotto cocleare (anche detto rampa media) è ripieno di endolinfa e contiene i recettori uditivi. Le tre pareti della rampa media sono la *membrana vestibolare*, che la separa dalla rampa vestibolare, la *stria vascolare*, aderente alla parete esterna della chiocciola (è ricca di capillari e produce la maggior parte dell'endolinfa del labirinto membranoso) e la *membrana basilare*, che la separa dalla rampa timpanica e sulla quale aderisce l'organo del Corti.

12. I movimenti dell'endolinfa fanno vibrare la membrana basilare, più efficacemente a frequenze via via più basse passando dalla base all'apice della chiocciola, sicchè frequenze diverse stimolano cellule recettrici diverse (primo livello di *organizzazione tonotopica*)
13. L'*organo del Corti* è una benderella di cellule di sostegno e di cellule capellute disposte in due file, esterna (circa 12000 cellule) e interna (circa 3500), separate da uno spazio (*galleria del Corti*). Le stereociglia delle cellule capellute esterne sono inglobate in una *membrana tettoria*, la cui inerzia rispetto alle vibrazioni della membrana basilare stimola le cellule capellute esterne. Le stereociglia delle cellule capellute interne sono invece liberamente mosse dagli spostamenti dell'endolinfa. Circa il 90% degli afferenti primari innervano le cellule della fila interna (una singola cellula può contattare fino a 20 fibre). Le cellule della fila esterna sembra possano controllare la sensibilità delle cellule della fila interna, forse con una capacità contrattile (alcuni farmaci ototossici che distruggono selettivamente queste cellule possono aumentare la soglia uditiva di un fattore $10^4 - 10^4$).
14. L'organo del Corti è bagnato dall'endolinfa della rampa media, non così gli afferenti uditivi primari (non potrebbero funzionare in un liquido a così elevata concentrazione di K^+) che tuttavia devono attraversare la galleria del Corti. Pare che il bagno perilinfatico della rampa timpanica attraversi la membrana basilare fino all'organo del Corti, dove una matrice di giunzioni serrate fra le cellule capellute e quelle di supporto la tiene isolata dall'endolinfa che avvolge le stereociglia.
15. Il sistema uditivo determina la localizzazione della sorgente sonora sul piano orizzontale sfruttando la differenza temporale e di ampiezza del suono ricevuto dai due orecchi, sul piano sagittale dal modo caratteristico con cui i padiglioni auricolari distorcono il suono.
16. Gli afferenti uditivi primari entrano nel tronco encefalico biforcandosi: un ramo raggiunge il *nucleo cocleare dorsale*, l'altro termina nel *nucleo cocleare ventrale*. L'analisi della localizzazione della sorgente inizia nel tronco cerebrale, ed è per questo che l'informazione proveniente da ciascun orecchio è distribuita bilateralmente a partire dai nuclei cocleari. Una conseguenza è che una lesione a questo livello non produce sordità, ma solo problemi di localizzazione dei suoni provenienti dal lato opposto della lesione.
17. *Una via relativamente diretta conduce dai nuclei cocleari alla corteccia uditiva.* La maggior parte delle fibre di secondo ordine passano al di sotto del peduncolo cerebellare inferiore, attraversano la linea mediana e formano il *lemnisco laterale* che termina nel *collicolo inferiore*. Da qui si origina il *braccio del collicolo inferiore* che termina nel corpo genicolato mediale, una parte del talamo che sorge

posteriormente, sovrapponendosi al mesencefalo. Da qui, le fibre della *radiazione uditiva* raggiungono la corteccia uditiva primaria, nella circonvoluzione temporale superiore. Oltre a ciò, una parte delle fibre di secondo ordine che lasciano i nuclei cocleari terminano bilateralmente nei *nuclei olivari inferiori*, da cui si originano altre fibre che si uniscono al lemnisco laterale, oppure terminano nel nucleo olivare contralaterale per mezzo di una formazione impari mediana (*corpo trapezioide*). Ultimamente è stata pure accertata nello scimpanzè un contingente di fibre che dal lemnisco mediale passano direttamente al braccio del collicolo inferiore, per finire nel corpo genicolato mediale. *La regola generale del sistema uditivo è che le fibre si incrociano ovunque vi sia la possibilità.* P.es. anche i due collicoli inferiori comunicano fra di loro.

18. Il *nistagmo* è il movimento ritmico involontario di entrambi gli occhi. I movimenti possono essere orizzontali, verticali o rotatori, più veloci in una direzione che nell'altra oppure ugualmente veloci. Alcuni tipi di nistagmo sono evocati per stimolazione del sistema vestibolare o visivo. Il *nistagmo orizzontale*, indotto da oggetti in movimento nel campo visivo (*n. optocinetico*), ha una componente rapida. Il nistagmo è detto *a destra/sinistra* secondo la direzione della componente veloce, sempre opposta a quella del moto degli oggetti. Un esempio è il viaggiatore in treno che guarda fuori i pali del telefono, egli segue con lo sguardo un palo particolare per poi guardare rapidamente in avanti a cercare il palo successivo. Il nistagmo orizzontale può anche essere indotto dalla rotazione del soggetto in assenza di stimoli visivi (*n. vestibolare*), infatti si verifica sia all'inizio della rotazione (in direzione del movimento) che al termine (in direzione opposta) per flessione della cupola vestibolare. Lo stesso movimento dell'endolinfa può essere prodotto instillando acqua calda o fredda nel meato acustico esterno (*n. calorico*). L'acqua fredda provoca una corrente convettiva dell'endolinfa (che raffreddandosi diminuisce di volume) all'interno del canale semicircolare orizzontale. L'acqua calda determina una corrente in direzione opposta. Le vie coinvolte nel nistagmo comprendono il fascicolo longitudinale mediale, almeno per la fase lenta e, in aggiunta, vie che attraversano la formazione reticolare per la fase veloce.
19. Il *tensore del timpano* è un muscolo collegato al manico del martello e innervato dal nervo trigemino, contraendosi aumenta la tensione della membrana timpanica; lo *stapedio* è un muscolo collegato al collo della staffa ed è innervato dal nervo facciale. La contrazione di entrambi questi muscoli tende a ridurre la trasmissione delle vibrazioni sonore. In risposta a un suono molto intenso lo stapedio si contrae in modo riflesso. Un individuo con una lesione al nervo facciale può lamentare *iperacusia* all'orecchio ipsilaterale. Le vie implicate nel riflesso sono quelle che dal nucleo cocleare ventrale vanno ai nuclei olivari superiori di entrambi i lati e da qui ai nuclei motori del nervo facciale. Questo riflesso non può pro-

teggere l'orecchio contro una sollecitazione acustica improvvisa. Lo stesso riflesso potrebbe avere una funzione di filtro per le basse frequenze, aiutando l'orecchio interno ad apprezzare suoni utili. La funzione del tensore del timpano non è chiara. Anch'esso si attiva in risposta a un suono intenso, ma solo se di intensità estrema.

19 Il diencefalo

Il *diencefalo*, letteralmente "cervello intermedio", rappresenta solo il 2% in peso di tutto il SNC. Il diencefalo è formato da

1. *epitalamo* (comprendente la *ghiandola pineale*, o *epifisi*, e l'*abenula*)
2. *alamo dorsale* (o semplicemente *alamo*)
3. *subalamo*
4. *ipotalamo*

19.1 Epifisi

L'*epifisi* è una struttura impari mediana situata appena sopra ai collicoli superiori. Essa protrude dal tetto del diencefalo per mezzo di un peduncolo. Nei pesci, anfibi e rettili contiene fotorecettori, forse utili a controllare la durata del giorno e delle stagioni per la regolazione dei ritmi circadiani e circannuali. Negli uccelli e nei mammiferi esiste ancora un circuito che parte dalla retina, raggiunge l'ipotalamo, la colonna cellulare intermedio-mediale del midollo spinale, il ganglio cervicale superiore, che a sua volta manda i suoi assoni all'epifisi.

E' curioso sapere che R.Descartes identificò la ghiandola pineale con la sede della coscienza per due ragioni

1. è la sola formazione nel corpo impari mediana
2. è presente solo nella specie umana

Entrambe queste affermazioni sono evidentemente false. Oggi, alcuni gruppi spiritualisti continuano ad alimentare la credenza che la ghiandola pineale sia la via di accesso all'anima.

Nei mammiferi l'epifisi è una ghiandola endocrina con cellule secernenti (*pinealociti*), coinvolta nei cicli riproduttivi. Essa secreta l'ormone antigenadotropo *melatonina*, in quantità maggiore se il soggetto è tenuto al buio. Dato che l'epifisi si trova esattamente sul piano sagittale e che dopo i 18 anni aumentano in essa le concrezioni calcaree, rendendola opaca ai raggi X, è un utile punto di repere radiologico.

19.2 Abenula

L'*abenula* è una leggera estroflessione del tetto del diencefalo, subito sopra la base dell'epifisi. I *nuclei abenulari* dei due lati sono connessi da una *commessura abenulare*. Ciascuna abenula riceve un fascetto afferente dal sistema limbico (*stria midollare del*

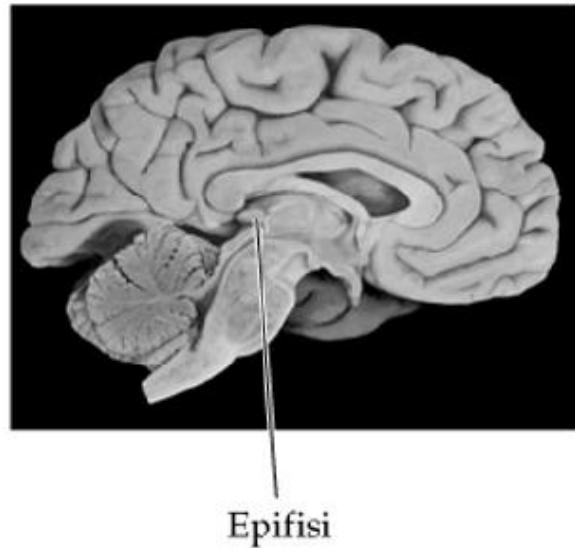


Figure 26: commento figura

talamo, sulla superficie dorsomediale del talamo) e origina un fascetto di proiezione che si estende fino al *nucleo interpeduncolare*, in mezzo ai peduncoli cerebrali nella formazione reticolare del mesencefalo superiore (*fascio retroflesso*)

19.3 Subtalamo

Il *subtalamo* una regione totalmente circondata da tessuto nervoso, posta sotto al talamo, lateralmente all'ipotalamo. Contiene la parte superiore del Rn e della SN, il *nucleo subtalamico (STn)* o *di Luys* (connesso con i gangli basali) e la *zona incerta* (continuazione della formazione reticolare del mesencefalo , compresa fra il STn e il talamo).

19.4 Talamo

Il *talamo* è una grande massa nucleare di forma ovoidale (rappresenta l'80% del diencefalo) delimitata anteriormente dal *forame interventricolare*, superiormente dalla *scissura cerebrale trasversa*, inferiormente dal *solco ipotalamico* (confine tra talamo e ipotalamo). Tutte le vie nervose dirette alla corteccia si interrompono nel talamo, come anche molti circuiti cerebellari e limbici. In molti casi esistono vie di ritorno da aree corticali allo stesso nucleo talamico che ha proiettato verso di esse. Una lamina di fibre mieliniche (*lamina midollare interna, IML*) suddivide il talamo in tre gruppi di nuclei, *anteriore, mediale e laterale*. Il gruppo anteriore contiene un solo grande nucleo (*n.*

<i>Tipo</i>	<i>Nucleo</i>	<i>Afferenze principali</i>	<i>Efferenze principali</i>
<i>Specifico</i>	Genicolato laterale	Tratto ottico	Cor. Visiva
	Genicolato mediale	braccio congiuntivo inferiore	Cor. Uditiva
	VPL	Lemnisco mediale, fascio spino-talamico	Cor. Somatosensitiva
	VPM	Fascio trigemino talamico	
	VL,VA	Cervelletto, nuclei della base	Cor. Motoria e premotoria
	AV	Fascio mammillotalamico	Circonvoluzione del cingolo
<i>Di associazione</i>	Pulvinar	Retina, collicolo superiore	Cor. Associativa parieto-occipitale
	LP	Collicolo superiore	Cor. Associativa parietale
	LD	Sconosciuto	Circonvoluzione del cingolo
	DM	Anigdala, ipotalamo, cor. olfattiva	Cor. Prefrontale
<i>Non specifici</i>	Parte del VA	Altri nuclei talamici?	Collaterali alla cor. Prefrontale
	Intralaminare	Formazione reticolare, nuclei della base, cervelletto, vie somatosensitiva	Nuclei della base e collaterali ad ampie aree corticali
<i>Sottocorticale</i>	Reticolare	Talamo	Talamo

Figure 27: commento figura

anteroventrale, AV) e tre nuclei minori; il gruppo mediale contiene un grande nucleo (*n. dorsomediale, DM*); il gruppo laterale è il maggiore ed è diviso in una regione *dorsale* e una *ventrale*. La regione dorsale è formata dal *pulvinar*, il più grande nucleo talamico, dal *n. laterale posteriore (LP)* e dal *n. laterale dorsale (LD)*; la regione ventrale è formata dal *n. ventrale anteriore (VA)*, dal *n. ventrale laterale (VL)* e dal *n. ventrale posteriore (VP)*, a sua volta diviso in *n. ventrale posterolaterale (VPL)* e *n. ventrale posteromediale (VPM)*. Esistono anche alcuni piccoli nuclei all'interno della IML, detti *n. intralaminari*, dei cui i maggiori son il *n. centromendiano (CM)* e il *n. parafascicolare (PF)*. Inoltre la superficie laterale del talamo è ricoperta da una lamina ricurva di fibre mieliniche, la *lamina midollare esterna (EML)*. Il *n. reticolare (R)* aderisce alla EML e forma la parete laterale del talamo. Altri due nuclei solitamente associati al complesso ventrale, il *corpo genicolato laterale* e il *corpo genicolato mediale*, sono adiacenti al pulvinar e sporgono posteriormente lungo il mesencefalo. I nuclei talamici si dividono in *nuclei specifici* (con afferenze ed efferenze specifiche e ben distinte), *nuclei di associazione* (con afferenze molteplici e proiezioni diffuse alla corteccia associativa), *nuclei non specifici* (con proiezioni ad aree molto diffuse della corteccia), *nuclei sottocorticali* (senza alcuna proiezione corticale).

1. Il VL/VA sono nuclei di relay motori, i nuclei VPM/VPL e i nuclei genicolati sono nuclei di relay sensitivi, il nucleo anteriore è un nucleo di relay principale per il sistema limbico (la *circonvoluzione del cingolo* è una parte importante del sistema limbico).
2. Esistono due grandi aree corticali associative: la *corteccia prefrontale*, davanti alla corteccia motrice del lobo frontale, e la *corteccia parieto-occipito-temporale*, circondata dalle aree somatosensitiva primaria, visiva e uditiva. Il danno bilaterale del nucleo DM ha effetti simili a quelli della lobotomia prefrontale.

3. Il ruolo del pulvinar è quasi del tutto sconosciuto. E' probabile che sia implicato in qualche aspetto della percezione visiva, ma non vi sono sindromi specifiche associate alla lesione di questo grande nucleo.
4. Fra le afferenze ai nuclei non specifici vi sono i fasci spinotalamico e spinoreticolatalamico, che trasportano informazioni riguardanti il dolore sordo e profondo. Le estese proiezioni corticali dei nuclei non specifici sono forse la via attraverso cui il sistema reticolare attivante ascendente agisce sulla corteccia.
5. Il CMn, come il pulvinar, è sproporzionalmente grande nei primati, ed aumenta parallelamente all'aumento in volume del Cn e del Put.
6. La maggior parte delle fibre talamocorticali e corticotalamiche devono attraversare il *nucleo reticolare*, il quale probabilmente deve confrontare fra loro le informazioni corticali afferenti ed efferenti per poi modulare l'attività talamica. In realtà è assai difficile eseguire esperimenti per stabilire la funzione di questo nucleo, giacché la sua distruzione o stimolazione è accompagnata dalla distruzione o stimolazione delle fibre che lo attraversano.
7. La vascolarizzazione del talamo è in gran parte sostenuta dalle collaterali dell'*arteria cerebrale posteriore*.
8. La corteccia somatosensitiva ha nell'uomo un'importanza funzionale assai più spiccata che non in altre specie. Un gatto privato della corteccia somatosensitiva o visiva è ancora in grado di percepire bene stimoli tattili e visivi, ed un ratto trattato similmente lo è ancora di più. Nell'uomo un'operazione simile abolisce quasi completamente la consapevolezza degli stimoli, della loro intensità e localizzazione, invalidando quanto sostenuto in passato che anche nell'uomo tale consapevolezza si realizzi già nel talamo.
9. Il *dolore talamico*, conseguente a un danno a carico del talamo, è una condizione simile alla nevralgia del trigemino, con crisi dolorose intense che possono coinvolgere l'intera metà del corpo controlaterale. Oltre a questo una *sindrome talamica* può essere accompagnata da una paralisi transitoria (danno alle fibre corticospinali che si trovano nella capsula interna adiacente) e da movimenti involontari (danno ai nuclei basali circostanti).
10. *Capsula interna*. Lamina continua di fibre per la quale passa tutto il traffico neuronale che va o viene dalla corteccia cerebrale. Le principali formazioni che si rapportano alla corteccia per suo tramite sono il talamo, il peduncolo cerebrale, i nuclei della base (p.es. Put e Cn). Caudalmente molte delle fibre della capsula interna continuano nel peduncolo cerebrale, per raggiungere i nuclei pontini (fibre corticopontine), i nuclei motori dei nervi cranici (f. corticobulbari) e i

motoneuroni e gli interneuroni spinali (f. corticospinali). Superiormente le fibre della capsula interna si dispongono a ventaglio per formare la *corona radiata*. La capsula interna è suddivisa in cinque regioni in base alle relazioni con il *nucleo lenticolare* (*GP + Put*):

- (a) *braccio anteriore*: è posto tra il nucleo lenticolare e la testa del Cn. Contiene le fibre che connettono il nucleo AV alla circonvoluzione del cingolo, le fibre corticopontine che connettono i nuclei pontini ipsilaterali al lobo frontale, le fibre che connettono il nucleo DM alla corteccia prefrontale.
- (b) *Braccio posteriore*: è posto tra il nucleo lenticolare e il talamo. Contiene le fibre che connettono il nucleo VA e VL alla corteccia motrice e premotrice, le fibre corticospinali e corticobulbari, le fibre somatosensitive che connettono i nuclei VPL/VPM alla circonvoluzione postcentrale (corteccia somatosensitiva).
- (c) *Ginocchio*: zona di transizione tra il braccio anteriore e il posteriore. Contiene alcune fibre frontopontine.
- (d) *Parte retrolenticolare*: sita posteriormente al nucleo lenticolare. Contiene le fibre che connettono il complesso pulvinar/LP con la corteccia associativa parietooccipitotemporale, parte della *radiazione ottica* (che connette il corpo genicolato laterale al labbro superiore della *scissura calcarina* e trasporta informazioni visive relative alla parte inferiore del campo visivo), altre fibre corticopontine.
- (e) *Parte sottolenticolare*: sita inferiormente al nucleo lenticolare. Contiene la rimanente parte della *radiazione ottica*, la *radiazione acustica* (che connette il corpo genicolato mediale alla circonvoluzione temporale superiore).

19.5 Ipotalamo

1. L'ipotalamo è una piccola porzione del diencefalo (peso 4 g). Importante centro con funzione vegetative, endocrine, emotive e somatiche, in rapporto col sistema limbico, con vari nuclei viscerali e somatici (motori e sensitivi) del tronco encefalico e del midollo spinale, con la *ghiandola ipofisaria*.
2. La parte inferiore dell'ipotalamo (*tuber cinereum*) è direttamente esposta allo spazio subaracnoideo. L'*eminenza mediana* è un rigonfiamento sulla superficie del tuber cinereum, in continuità col *peduncolo infundibolare* che collega l'ipotalamo col lobo posteriore dell'ipofisi. Eminenza mediana, peduncolo infundibolare e lobo posteriore formano la *neuroipofisi*.
3. In senso antero-posteriore l'ipotalamo è diviso in tre regioni: la *regione sopraottica* (sopra al chiasma ottico); la *regione tuberale* (soprastante e comprendente

Regione	Area mediale	Area laterale
Soprattutto	Nc. Soprattutto	Nc. Laterale
	Nc. Periventricolare	Parte del Nc. Soprattutto
	Nc. Anteriore	
Tuberale	Nc. Soprachiasmatico	
	Nc. Dorsomediale Nc. Ventromediale	Nc. Laterale Nc. Tuberale laterali
Mammillare	Nc. Arcuato (infundibolare) Corpo mammillare	Nc. Laterale Nc. Posteriore

Figure 28: commento figura

il tuber cinereum); la *regione mammillare* (soprastante e comprendente i corpi mammillari).

4. Ciascun lato dell'ipotalamo è anche diviso in due zone, *mediale* e *laterale*, per mezzo di un piano parasagittale passante nel punto in cui le colonne discendenti del *fornice* entrano nell'ipotalamo. Abbiamo dunque sei zone per lato.
5. Il nucleo soprachiasmatico riceve proiezioni dirette dalla retina e si pensa sia coinvolto nella regolazione dei ritmi diurni.
6. Il nucleo periventricolare proietta efferenti ipotalamici alla neuroipofisi, al nucleo motore dorsale del nervo vago, alle cellule della colonna intermediolaterale del midollo spinale e ad altre sedi. Questo nucleo si affaccia direttamente nel III ventricolo.
7. Le più importanti afferenze diencefaliche con origine nel prosencefalo sono l'*area settale*, l'ippocampo, l'amigdala, la *corteccia orbitale del lobo frontale*, il talamo e la retina. Le proiezioni dall'area settale decorrono nel *fascio prosencefalico mediale*, un fascio bidirezionale con afferenti ipotalamici provenienti dal tronco encefalico ed efferenti ipotalamici diretti in alto e in basso. Le proiezioni dalla formazione ippocampica decorrono per lo più nel *fornice*, un fascio ricurvo sotto al corpo calloso che attraversa l'ipotalamo per terminare nei corpi mammillari. Le afferenze ipotalamiche provenienti dall'amigdala passano per la *stria terminale*, un fascio ricurvo che accompagna il Cn, parallelamente al terzo ventricolo, oppure per una via più breve sotto al nucleo lenticolare detta *via amigdalofugale ventrale*. La corteccia orbitale del lobo frontale controlla l'ipotalamo attraverso proiezioni dirette (fascio prosencefalico mediale) ma anche tramite proiezioni indirette che passano attraverso il DMn del talamo e come *fibre periventricolari* raggiungono l'ipotalamo percorrendo la parete del terzo ventricolo.
8. Le più importanti afferenze diencefaliche con origine nel tronco encefalico sono la formazione reticolare, il grigio periacqueduttale, il nucleo solitario, il *nucleo parabranchiale*. Le proiezioni dalla formazione reticolare mesencefalica decorrono nel *peduncolo mammillare* per finire sui corpi mammillari ed altre zone

dell'ipotalamo. Altri afferenti sono rappresentati da collaterali di fibre di altre vie, come p.es. il fascio spinotalamico.

9. L'ipotalamo contiene cellule direttamente eccitabili da stimoli di natura fisica (temperatura, concentrazione di glucosio o di certi ormoni)
10. *Le efferenze ipotalamiche sono pressappoco reciproche delle afferenze.* Così l'ipotalamo proietta all'area settale, all'ippocampo, all'amigdala, al nucleo talamico DMn, al tronco encefalico, al midollo spinale, mediante gli stessi fasci che comprendono le fibre afferenti (eccettuato il peduncolo mammillare). Il *fascio mammillotalamico* connette i corpi mammillari al nucleo talamico AV. Il fascio mammillotegmentale ha origine dal fascio mammillotalamico e proietta alla formazione reticolare mesencefalica.
11. *Una delle principali funzioni dell'ipotalamo è il controllo del sistema endocrino.* Esso avviene direttamente, con la secrezione dei prodotti neuroendocrini nel circolo sistemico, attraverso i vasi dell'ipofisi posteriore, e indirettamente con la secrezione di ormoni regolatori (liberanti e inibenti) nel plesso portale locale, che vengono riversati nei vasi dell'ipofisi anteriore. A loro volta questi ormoni controllano la sintesi degli ormoni dell'ipofisi anteriore e la loro liberazione nella circolazione sistemica.
12. Furono Ernst e Berta Sharrer a introdurre il concetto di *neurosecrezione*, cioè che alcuni neuroni funzionano da trasduttori neuroendocrini, convertendo direttamente segnali nervosi in segnali ormonali.
13. Dato che il controllo ipotalamico sull'ipofisi avviene tramite una via efferente neuronale sulla *neuroipofisi* e un legame vascolare con l'*adenoipofisi*, l'ipotalamo potrà prendere parte a quattro classi di riflessi:
 - (a) riflessi con afferenza ed efferenza neuronale (sono quelli convenzionali)
 - (b) riflessi con afferenza neuronale ed efferenza ormonale (p.es. eiezione del latte)
 - (c) riflessi con afferenza ormonale ed efferenza neuronale
 - (d) riflessi con afferenza ed efferenza ormonale (p.es. regolazione flusso urinario)
14. I nuclei sopraottico e paraventricolare contengono grandi cellule neurosecretrici (neuroni endocrini magnocellulari) che producono ormoni peptidici di 9 aminoacidi (ogni cellula produce un solo tipo di ormone, vasopressina o ossitocina). Questi peptidi raggiungono la neuroipofisi (*fascio sopraottico-ipofisario*). L'*ormone antidiuretico (ADH, o vasopressina)* aumenta l'assorbimento dell'acqua da parte del rene, agendo sulla permeabilità della membrana dei dotti collettori e dei tubuli

contorti del rene, riduce quindi la produzione di urina. L'ormone *ossitocina* provoca la contrazione della muscolatura liscia dell'utero facilitando l'espulsione del feto durante il parto, e delle cellule mioepiteliali della ghiandola mammaria nell'allattamento.

15. Molti ormoni sono anche rilasciati dall'adenoipofisi, e la stimolazione elettrica dell'ipotalamo può modulare quest'attività. Non essendo stata dimostrata l'esistenza di circuiti neuronali tra l'ipotalamo e l'adenoipofisi, Geoffrey Harris, del Maudsley Hospital di Londra, ipotizzò un controllo di tipo vascolare. L'*arteria ipofisaria superiore*, che è un ramo della carotide interna, termina nell'eminenza mediana e nella parte prossimale del peduncolo ipofisario dove c'è un primo letto di *capillari sinusoidali*; da qui il sangue si riversa nei *vasi portali ipofisari* che passando per il peduncolo infundibolare raggiungono l'adenoipofisi. Pare che alcune piccole cellule peptidergiche dei nuclei arcuato, tuberale, preottico, paraventricolare e soprachiasmatico (neuroni endocrini parvocellulari) sintetizzino e trasportino piccoli peptidi (*fattori e ormoni di liberazione e di inibizione ipotalamici*) nei loro assoni per poi riversarli nei plessi capillari dei *vasi portali ipofisari*. Tali assoni si raccolgono nei *fasci tubulo-infundibolare* e *tubero-ipofisario*. Questi neuroni peptidergici ricevono sinapsi assosomatiche e assoassonomiche da parte di neuroni centrali, alcuni dei quali monoaminergici. I fattori di liberazione a loro volta regolano la sintesi e la liberazione di ormoni da parte dell'adenoipofisi. P.es. la liberazione dell'ormone della crescita viene stimolata dal *fattore liberante l'ormone della crescita* e inibita dalla *somatostatina*. Gli stessi fattori di liberazione e inibizione sono stati identificati anche in numerose e diffuse aree del SNC e in altre cellule del corpo umano, ma non si conosce il loro ruolo nella normale funzione neuronale.
16. Si dice *fattore* una sostanza la cui struttura chimica non è ancora stata determinata.
17. Il peduncolo infundibolare è localizzato proprio in mezzo al circolo di Willis. Di fatto la vascolarizzazione arteriosa dell'ipotalamo deriva da una serie di piccole arterie che si originano da quelle del circolo.
18. Nel 1950 Vincent Du Vigneaud determinò la sequenza aminoacidica dell'ossitocina, nel '54 quella della vasopressina. Entrambe i peptidi sono formati da 9 aminoacidi e derivano da precursori più grandi, detti *pre-ormoni*. I pre-ormoni vengono sintetizzati nel corpo cellulare e trasportati lungo l'assone per trasporto assoplasmatico, all'interno di vescicole. Durante il tragitto avviene la loro scissione, uno dei prodotti di scissione è la *neurofisina*. Essa verrà liberata insieme al corrispondente ormone dalle terminazioni nervose, site nella neuroipofisi.

19. Ad oggi Roger Guillemin, Shally e altri hanno determinato la struttura di molti fattori liberanti: *fattore liberante la tirotropina*, *fattore liberante l'ormone luteinizante* (1971), *somatostatina* (1973), *fattore liberante l'ormone corticotropina o CRF*, *fattore liberante l'ormone della crescita*. Vi sono prove che almeno uno degli ormoni inibenti non è un peptide: la dopamina, che inibisce la produzione di *prolattina*. In molti casi un singolo ormone liberante agisce su più di un ormone ipofisario.
20. Oltre ai fattori liberanti e inibenti, sono stati isolati anche peptidi morfino-simili, come la *b-endorfina* e le *encefaline*, *l'angiotensina II*, la *sostanza P*, la *neurotensina*, ecc.
21. I neuroni delle strutture limbiche e ipotalamiche possiedono anche recettori capaci di legarsi con diversi ormoni. Essi formano il substrato dei *circuiti lunghi a feedback*, in cui l'ormone secreto da una ghiandola endocrina periferica (p.es. gli ormoni steroidei, che attraversano facilmente la barriera ematoencefalica) può modulare la propria produzione agendo sul SNC o sull'ipofisi anteriore. Analogamente, esistono circuiti brevi a feedback, p.es. quelli di alcuni ormoni regolatori dell'ipofisi. Sono esempi di riflessi in cui sia l'afferenza che l'efferenza sono ormonali.
22. Il *metodo stereotassico*, ideato da Horsley e Clarke in Inghilterra, consentì di impiantare elettrodi nelle strutture profonde del cervello in modo assai preciso e riproducibile, utilizzando un sistema a tre coordinate.
23. Nei primi anni '30 Stephen W.Ranson utilizzò la tecnica stereotassica per stimolare elettricamente l'ipotalamo di animali anestetizzati. Egli riuscì a evocare quasi tutte le risposte vegetative (alterazione frequenza cardiaca, pressione arteriosa, motilità gastrointestinale, contrazione della vescica, piloerezione). Walter R.Hess estese il metodo di Ranson impiantando elettrodi in animali svegli e liberi di muoversi. Egli poté dimostrare che l'ipotalamo può attivare risposte comportamentali vegetative e somatiche integrate, per es. l'ira nei gatti.
24. La stimolazione dell'ipotalamo laterale provoca uno stato di ira, mentre la sua rimozione instaura docilità nell'animale. Invece, lesioni dell'ipotalamo mediale suscitano eccitabilità e aggressività. Lo stato di ira è simile a quello che nel 1925 Cannon e Britton chiamarono *falsa rabbia* nei gatti decorticati: agitazione della coda, arcuamento del dorso, protrusione degli artigli, tendenza a mordere, erezione peli della coda, sudorazione, ecc. Questa rabbia poteva essere scatenata con lievi stimoli tattili, o anche spontaneamente; cessava rapidamente insieme allo stimolo; non era finalizzata (l'animale poteva mordere sé stesso). Vernon Mountcastle e Philip Bard osservarono che i fenomeni di falsa rabbia si avevano quando la

lesione toccava strutture del sistema limbico, come il giro del cingolo, mentre nel 1928 Bard aveva già dimostrato che eseguendo una serie di sezioni in direzione rostro-caudale, la falsa rabbia scompariva dopo ablazione dell'ipotalamo.

25. Si è ritenuto che i centri ipotalamici fossero preposti alla regolazione del senso di fame e di sete, della temperatura, della motilità intestinale, dell'attività sessuale, ecc. L'ipotalamo esercita un ampio controllo sul sistema nervoso vegetativo, nel senso che *praticamente tutti i tipi di risposte vegetative possono essere evocate attraverso la stimolazione di particolari zone dell'ipotalamo* (quelle associate con risposte parasimpatiche/simpatiche tendono a essere localizzate anteriormente/posteriormente).
26. Dato che in molti casi le caratteristiche appartenenti dell'ambiente esterno non sono sufficienti a predire il comportamento, gli psicologi hanno introdotto gli *stati motivazionali*, una condizione interna che guida e regola il comportamento volontario (p.es. assunzione di cibo e di bevande, regolazione della temperatura, attività sessuale). La fisiologia e la teoria dei sistemi di controllo tendono a spiegare la dinamica degli stati motivazionali, talvolta con maggior successo, come per il controllo della temperatura, talvolta con meno successo.
27. Il circuito di controllo della temperatura è un sistema a feedback nel quale un segnale di riferimento (la temperatura corporea normale) è confrontato con la temperatura misurata (termocettori periferici e centrali concentrati nell'ipotalamo anteriore) per generare un segnale di errore che comanda gli elementi di controllo autonomi, scheletro-motori ed endocrini (sia inibitori che eccitatori). La stimolazione elettrica dell'ipotalamo anteriore e dell'area preottica induce iper-ventilazione (o sudorazione nell'uomo), vasodilatazione cutanea, soppressione del brivido e ansito (che abbassano la temperatura corporea), mentre la stimolazione dell'ipotalamo posteriore induce vasocostrizione cutanea e brividi (che aumentano la temperatura corporea). La lesione di queste aree provoca rispettivamente *ipertermia* e *ipotermia* se l'animale è esposto al freddo. Tra le risposte endocrine, la liberazione di tiroxina contrasta il freddo aumentando il metabolismo tessutale. La sommazione del segnale misurato al livello dei recettori periferici e centrali può essere dimostrata dall'osservazione che un ratto premerà la leva per ottenere un soffio di aria calda o fredda in risposta a raffreddamento o riscaldamento cumulativo sia dell'ambiente che del suo ipotalamo. E' stata dimostrata anche la presenza nell'ipotalamo anteriore e nell'area preottica di *neuroni sensibili al caldo* e *neuroni sensibili al freddo*, la cui frequenza di scarica è ben correlata alla temperatura dell'ipotalamo stesso, della cute e del midollo spinale.
28. Un controllo a feedback esiste anche nel comportamento alimentare, tendente a mantenere stabile il peso corporeo a fronte di variazioni esterne al sistema di

autoregolazione (p.es. disponibilità di cibo). A differenza della regolazione di temperatura, il peso di riferimento varia notevolmente da individuo a individuo, e per uno stesso individuo in dipendenza di condizioni di stress, di esercizio fisico, ecc. Nel 1942 A.W.Hetherington e S.Ranson hanno scoperto due aree antagonistiche dell'ipotalamo, il nucleo ventromediale ("centro della sazietà"), la cui lesione determina iperfagia e conseguente obesità, e l'ipotalamo laterale nella regione tuberale ("centro della fame"), la cui lesione determina anoressia e talvolta morte per inedia. La stimolazione di queste zone dà effetti opposti. *Il fenomeno è più complesso di quanto sembri.* L'obesità ad esempio è dovuta non solo a sovralimentazione ma anche alla diminuzione dell'attività fisica e ad alterazioni metaboliche che favoriscono l'accumulo di grassi. Si è poi visto che le lesioni dell'ipotalamo ventromediale danneggiavano anche le fibre dopaminergiche nigrostriatali che, se interrotte al di fuori dell'ipotalamo determinano pure diminuzione di vigilanza e afagia. Inoltre, lesioni bilaterali ventromediali condotte su gatti rivelano anche un coinvolgimento dei circuiti emozionali, essi divengono grassi ma pure estremamente rabbiosi e pericolosi. Attacchi di rabbia sono anche indotti transitoriamente per mezzo di stimolazione elettrica dell'ipotalamo laterale adiacente al nucleo ventromediale di un gatto intatto.

29. E' stato dimostrato che molti gruppi cellulari ipotalamici secernono peptidi, liberati nella circolazione locale o in quella sistemica, oppure nelle sinapsi. Essi hanno azione neuromodulatrice di lunga durata. Oltre ai già citati vasopressina, ossitocina, il peptidi *b-endorfina* e *adrenocorticotropina* sono secreti dalle terminazioni dei neuroni del nucleo arcuato nel talamo, nella sostanza grigia periaccordigianale, in strutture limbiche, ecc.

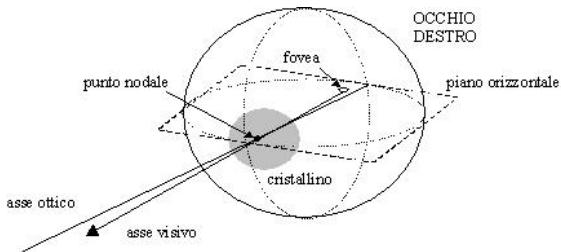


Figure 29: commento figura

20 Il sistema visivo

1. Euclide riteneva che dall'occhio uscissero dei raggi che andavano a illuminare e descrivere gli oggetti della realtà del mondo esterno. Oggi sappiamo che i flusso dell'informazione avviene in senso opposto.
2. Nel mondo vegetale e animale vi sono tre fenomeni fondamentali legati all'energia luminosa: la fotosintesi, la fotoperiodicità e la visione. In tutti e tre i casi la capacità di assorbire l'energia luminosa dipende da alcune molecole colorate (*cromofori*) associate a una proteina.
3. Nel corso dell'evoluzione hanno prevalso due linee, quella dell'*occhio composto* negli artropodi e alcuni insetti, come l'ape e la mosca, e quella dell'*occhio a camera* dei vertebrati.
4. Gli occhi dei predatori sono orientati più frontalmente, per avere una maggiore percezione della distanza dalla preda; gli occhi dei predati sono orientati più lateralmente, per avvistare eventuali predatori su un più ampio campo visivo.
5. Alcune lucertole, pesci e anfibi hanno un organo pineale fotosensibile, una sorta di terzo occhio. Nei mammiferi tutte le informazioni fotoniche originano dai *coni* e dai *bastoncelli* della retina e sono convogliate al cervello per mezzo di cellule proiettive dette *gangliari* (o *multipolari*). Lungo tutto il loro decorso, le fibre della via ottica mantengono una precisa *disposizione retinotopica*.

20.1 Struttura dell'occhio

1. L'asse anatomico non coincide con l'asse visivo (o linea della visione), che congiunge un oggetto esterno, fissato con lo sguardo, con la fovea, passando per il punto nodale. La fovea, infatti, si trova spostata 4 mm lateralmente e 1 mm inferiormente rispetto al polo posteriore

Diametro antero-posteriore	24.15 mm
Diametro verticale	23.4 mm
Diametro trasversale	23.3 mm
Distanza interpupillare	60 mm
Peso	7.9 g
Angolo fra asse anatomico ed asse visivo	5-7°
Angolo fra gli assi anatomici dei due occhi	10°

Figure 30: commento figura

2. L'occhio ha forma quasi sferica, con diametro 2.4 cm.
3. Il centro ottico viene a trovarsi a circa 7 mm dalla cornea, mentre il punto dove convergono i raggi luminosi paralleli (fovea), si trova a 24 mm dalla cornea.
4. La *sclera* riveste l'occhio. La parte anteriore, sporgente, è trasparente (*cornea*) e lascia passare la luce, mentre la parte restante è bianca.
5. L'*iride* è un diaframma, un anello di muscoli intorno a un foro (*pupilla*) il cui diametro controlla la quantità di luce che entra nell'occhio. I muscoli dell'iride sono il *dilatatore* e lo *sfintere*.
6. Un tempo, per rendersi più attraenti, le donne si applicavano agli occhi gocce dell'alcaloide *atropina*, ottenuto da una pianta cui venne dato in seguito nome scientifico *Belladonna*. L'atropina, un antagonista dei recettori muscarinici per l'ACh, causa il rilassamento dello sfintere (innervato da motoneuroni adrenergici del parasimpatico) e quindi la dilatazione delle pupille.
7. Il *cristallino* è un corpo biconvesso che separa la *camera anteriore* dell'occhio, ripiena di *umore acqueo*, dalla *camera posteriore*, ripiena di *umore vitreo*.
8. L'umore acqueo, liquido e trasparente, è sangue filtrato dai *corpi ciliari*, un tessuto spugnoso che contorna la cornea. Se il drenaggio è ostacolato la pressione interna dell'occhio aumenta, con rischio di gravi danni permanenti (*glaucoma*). E' questa la maggiore causa di cecità in Europa Occidentale e Nord America.
9. A differenza dell'umore acqueo, l'umore vitreo, chiaro e gelatinoso, non è continuamente rigenerato. Piccoli detriti possono accumularsi al suo interno, formando delle opacità galleggianti percepibili alla vista (White e Levatin, 1962)

20.2 Focalizzazione

1. La funzione dell'occhio è catturare la luce e metterla a fuoco sulla retina. I raggi luminosi sono deviati per rifrazione all'interfaccia aria-cornea e umore acqueo-cristallino. Il 70% della focalizzazione è operato dalla cornea, ma in modo non

regolabile. Il cristallino opera invece una focalizzazione regolabile per contrazione dei muscoli ciliari (*accomodazione*).

2. Il cristallino è una lente convergente (o convessa) sicché raggi luminosi che incidono paralleli sulla lente convergono dopo averla attraversata in un punto detto *punto focale* (o *fuoco principale*). La *lunghezza focale* è la distanza del punto focale dal centro della lente.
3. Il potere di rifrazione dell'occhio si misura in *diottrie*. Una diottria è l'inverso della lunghezza focale (in m). P.es. l'occhio con 10 diottrie riesce a mettere a fuoco sulla retina un oggetto posto a 10 cm di distanza. Nell'uomo, per alterazione nella forma e flessibilità del cristallino (Koretz e Handelman, 1988), il potere di rifrazione diminuisce con l'età: da 14 (a 10 anni) a 9 diottrie (20 anni) a 4 diottrie (35 anni) a 1-2 diottrie (45 anni) a quasi 0 diottrie a 70 anni (*presbiopia*).
4. Il cristallino è formato da un nucleo di cellule fibrose (*lente*) rivestita da uno strato epiteliale, e più esternamente da una membrana elastica (*capsula*). Proteine della classe delle crystalline sono particolarmente addensate nel centro della lente, aumentando in questa zona l'indice di rifrazione. Col tempo la lente si ingrandisce, dato che le cellule fibrose vengono rigenerate ma non rimosse (una lente a riposo ha diametro 3.3mm in un bambino, ma arriva a 5mm in un anziano di 70 anni). La cristallina è una proteina molto stabile, ma negli anni tende comunque a ingiallire per un processo di lieve denaturazione, e anche si compatta al centro (*sclerosi*).
5. I difetti ottici più comuni sono la *miopia* e l'*ipermetropia*. La miopia è l'incapacità di mettere a fuoco gli oggetti distanti, per eccessivo incurvamento dei raggi (miopia di rifrazione) o perché il globo oculare è troppo lungo (miopia assiale). In questi casi il piano focale sta davanti alla retina. L'*ipermetropia* è l'incapacità di mettere a fuoco gli oggetti vicini, per scarso incurvamento dei raggi o perché il globo oculare è troppo corto. In questi casi il punto focale sta dietro la retina. L'*ipermetropia* è sempre più comune con l'avanzare dell'età, proprio perché il cristallino tende naturalmente a perdere potere di rifrazione. La condizione di *emmetropia* è la condizione ottimale di coincidenza del piano focale con la retina.
6. Il processo di *emmetropizzazione*, in atto nell'occhio giovane, è un aggiustamento anatomico del bulbo oculare verso la condizione di emmetropia, guidato dall'informazione visiva. In molte specie si osserva mutamento nella forma dell'occhio per imposizione di una condizione di miopia o ipermetropia mediante occhiali (Schaeffel, Glasser e Howland, 1988; Hung, Crawford e Smith, 1995). Questo processo sembra essere sotto controllo periferico, infatti persiste dopo resezione del nervo ottico (Wildsoet e Wallman, 1992).

7. Una buona focalizzazione dipende anche dalla trasparenza del cristallino. La *cataratta*, l'opacizzazione del cristallino, può essere congenita, secondaria (prodotta da malattie), traumatica, o più spesso senile.

20.3 La retina

1. Mentre i recettori cutanei e uditivi derivano embriologicamente dall'ectoderma, la retina deriva dal neuroectoderma, cioè da quella parte specializzata dell'ectoderma che origina il SNC. Quindi la retina non è un organo periferico ma una parte integrante del SNC.
2. A 4 settimane l'occhio è una envaginazione sferica del diencefalo (*vescicola ottica*). Nella settimana seguente la vescicola ottica si ripiega anteriormente creando una cavità (*calice ottico*) che ospita la *vescicola della lente*, derivata dall'ectoderma. Progressivamente si allunga il peduncolo ottico che collega l'occhio al diencefalo, a 6 settimane la vescicola della lente si è staccata dall'ectoderma, lo strato esterno del calice ottico bistratificato formerà l'*epitelio pigmentato della retina* mentre lo strato interno formerà la retina nervosa. Non c'è spazio tra i due strati nell'adulto, tranne che in condizioni patologiche (distacco della retina). In tal caso le aree staccate cessano di funzionare giacché i recettori retinici sono metabolicamente dipendenti dalle cellule dell'epitelio pigmentato.
3. Cinque sono i tipi cellulari della retina, organizzati in tre strati, e formano la maggior parte delle loro sinapsi in due strati aggiuntivi. Nel denominare gli strati il termine *nucleare* indica i corpi cellulari e il termine *plessiforme* indica le zone sinaptiche; inoltre *interno* ed *esterno* sono riferiti alla struttura del globo oculare (la luce raggiunge prima gli strati più interni, in tutti i vertebrati). A partire dallo strato più esterno:
 - (a) *Epitelio pigmentato*: è un singolo strato di cellule poligonali pigmentate che tramite sottili processi circondano la porzione più esterna dei fotorecettori chiudendo lo spazio che embriologicamente esiste fra le due pareti del calice ottico. Le cellule pigmentate rigenerano i pigmenti visivi dei fotorecettori. Verso l'esterno l'epitelio pigmentato è a contatto con la *coroide*, molto vascularizzata. Le cellule pigmentate della coroide contengono *melanina*, un pigmento nero con una funzione di assorbimento della luce che è passata attraverso gli strati fotosensibili. Senza questo pigmento la luce verrebbe riflessa in tutte le direzioni producendo una illuminazione diffusa della retina, che attenuerebbe i contrasti. La carenza di melanina negli albini produce in questi soggetti riduzione dell'acuità visiva (non più di 1-2/10). Gli animali notturni sfruttano invece l'effetto opposto per catturare più luce: invece dello strato pigmentato essi hanno uno strato riflettente (tappeto lu-

cido). Ecco p.es. perché gli occhi dei gatti sembrano brillare se illuminati nell'oscurità.

- (b) *Coni e bastocelli.* Fotorecettori presenti nei vertebrati, ciascuno con un *segmento esterno*, un *segmento interno*, un *corpo cellulare* e una *sinapsi terminale* (in senso stretto i due termini dovrebbero discriminare solamente il tipo di segmento esterno). Ciascun tipo di segmento esterno è riempito di dischi membranosi (750 nel bastoncello di scimmia). Nei coni, l'interno dei dischi è in continuità con lo spazio extracellulare in quanto i dischi stessi sono invaginazioni della membrana plasmatica, ma nei bastoncelli la maggior parte di essi sono staccati dalla membrana esterna e fluttuano liberamente nel citoplasma. Il segmento esterno è il luogo della trasduzione visiva ed è connesso al segmento interno per mezzo di un sottile *peduncolo ciliare*. Il segmento interno contiene un importante sistema mitocondriale che fornisce l'energia necessaria ai processi di trasduzione e di sintesi dei pigmenti visivi continuamente rinnovati. I pigmenti visivi sono sintetizzati nel segmento interno e trasferiti a quello esterno tramite il peduncolo ciliare per essere poi incorporati nei dischi. I dischi vecchi all'estremità apicale delle cellule recettoriali sono fagocitati dalle cellule dell'epitelio pigmentato in numero di 3-4 all'ora. Le estremità dei bastoncelli vengono fagocitate al mattino, mentre quelle dei coni alla sera. Probabilmente molti tipi di degenerazioni retiniche sono associate a un difettoso meccanismo di rinnovamento-fagocitosi.
- (c) *Membrana limitante esterna.* È formata da un complesso di giunzioni intercellulari cui partecipano i fotorecettori stessi (base del segmento esterno) e cellule gliali specializzate di forma allungata (*cellule di Muller*).
- (d) *Strato nucleare esterno.* È formato dai corpi cellulari dei coni e dei bastoncelli.
- (e) *Strato plessiforme esterno.* È formato dai complessi sinaptici tra recettori e *cellule orizzontali (H)* e *cellule bipolari (B)* e dai processi delle cellule H che si estendono orizzontalmente.
- (f) *Strato nucleare interno.* Contiene i corpi cellulari degli interneuroni retinici e delle cellule di Muller. I somi delle cellule H stanno sul bordo distale, quelli delle cellule B nella parte mediale e quelli delle *cellule amacrime (A)* vicino al bordo prossimale.
- (g) *Strato plessiforme interno.* Zona sinaptica relativamente spessa in cui le cellule B terminano sulle cellule A e sui dendriti delle *cellule gangliari (G)* e i prolungamenti delle cellule A si estendono lateralmente.
- (h) *Strato delle cellule gangliari.* Contiene i corpi cellulari delle cellule G i cui assoni formano il nervo ottico.

- (i) *Strato delle fibre nervose.* Contiene gli assoni delle cellule G che convergono con disposizione radiale nel *disco ottico* (o *papilla ottica*), solo un po' medialmente rispetto alla linea mediana dell'occhio, dove essi entrano nel nervo ottico.
 - (j) *Membrana limitante interna.* Sottile lamina compresa tra il vitreo e l'estremità prossimale delle cellule di Muller.
4. Nella retina esistono *sinapsi elettriche* tra le terminazioni dei fotorecettori, tra i loro segmenti interni e anche tra cellule H. Le sinapsi chimiche restano comunque più numerose. Caratteristiche sono le *sinapsi a nastro* formate dalle terminazioni dei fotorecettori, nello strato plessiforme esterno. Esse sono caratterizzate dalla presenza di un nastro presinaptico elettrodenso orientato perpendicolarmente rispetto alla membrana presinaptica. Un'unica terminazione presinaptica può contattare fino a tre elementi postsinaptici (*triade*): lateralmente i processi di due cellule H e centralmente il dendrite invaginante di una cellula B. Sinapsi a nastro esistono pure nello strato plessiforme interno, dove mettono in rapporto una cellula B con due cellule A, oppure con una cellula A e una cellula G.
5. Le *sinapsi piatte* non hanno nastro e posseggono un solo elemento postsinaptico, non invaginante.
6. Nell'uomo vi sono in ciascuna retina 6 milioni di coni e 120 milioni di bastoncelli, ma solo 1 milione di cellule G, esiste perciò un notevole livello di convergenza, 126:1, che tuttavia non è uniforme su tutta la retina: regioni specializzate per l'elevata acuità visiva hanno solo modesti livelli di convergenza, p.es. nella fovea, dove uno o pochi coni convergono su una cellula B e una o poche cellule B convergono su una cellula G. Queste cellule G avranno campi recettivi piccoli. Regioni ad alta sensibilità visiva presentano invece alti gradi di convergenza, come nella retina periferica, ove 100 di bastoncelli convergono su una cellula B e 10 di cellule B convergono su una cellula G. Queste cellule G avranno campi recettivi ampi. L'alto grado di convergenza produce nei bastoncelli un'elevata sensibilità, fino a un fotone come dimostrato da M.Hecht, ma ne riduce l'acuità visiva, cioè la capacità di risolvere nello spazio due oggetti vicini.
7. P.Gouras ha dimostrato che la trasmissione dei segnali dei bastoncelli della retina del gatto viene inibita dai coni a livelli di illuminazione diurna.
8. Nei primati vi sono numerose connessioni dirette tra cellule B e G, mentre nelle specie inferiori, come la rana, queste connessioni sono sempre mediate dalle cellule A. Inoltre i contatti sinaptici tra cellule A e B sono quasi sempre reciproci.

20.4 Trasduzione fotochimica

1. Le membrane dei dischi del segmento esterno contengono i fotopigmenti visivi, proteine in grado di catturare la luce.

Nell'uomo esistono 4 fotopigmenti:

- Rodopsina dei bastocelli (RHO). Assorb. max. a 495 nm
- pigmento dei coni blu (blue cone pigment, BCP). Assorb. max. a 420 nm
- pigmento dei coni verdi (green cone pigment, GCP). Assorb. max. a 530 nm
- pigmento dei coni rossi (red cone pigment, RCP). Assorb. max. a 560 nm

La maggior parte dei dati pubblicati sulla trasduzione nei mammiferi si riferisce ai bastoncelli della retina dei bovini, o altri animali i cui campioni di tessuto sono facilmente reperibili

Tutti i fotopigmenti hanno la struttura a 7 alfa-eliche dei recettori associati alla proteina G. Sono inseriti nella membrana plasmatica dei coni e dei bastoncelli, e nei dischi membranosi dei bastoncelli. L'orientamento delle molecole del fotopigmento è tale da massimizzare la probabilità di assorbire i fotoni incidenti.

I fotopigmenti sono formati da un'aldeide della vitamina A (*cromoforo*) e da una proteina, l'*opsina*, di cui vi sono tre varietà nei coni e una varietà nei bastoncelli.

$$\text{fotopigmento} = \text{cromoforo} + \text{opsina}$$

L'*opsina* e il *cromoforo* sono uniti da una *base di Schiff*. I pigmenti sono la *rodopsina* nei bastoncelli e le *iodopsine* nei coni.

$$\text{rodopsina} = \text{retinale} + \text{opsina}$$

Nel segmento esterno di ogni bastoncello umano ci sono $10^8 - 10^9$ molecole di rodopsina disposte nei dischi in strati monomolecolari. Esse rappresentano l'80% delle proteine della membrana e la distanza tra le molecole è di soli 20 nm. La opsina è un complesso che comprende

- una regione extracellulare (N-terminale)
- 7 α -eliche transmembrana (spessore della membrana 45 \AA)
- una superficie citoplasmatica (C-terminale)

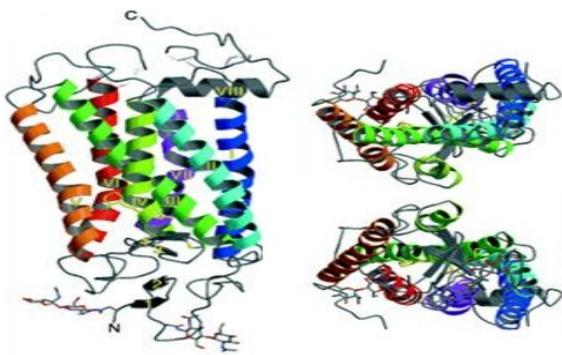


Figure 31: L'opsina dei bastoncelli nella sua forma cristallina

La membrana cui ci si riferisce è sia quella dei dischi membranosi che quella citoplasmatica del fotorecettore.

E' interessante vedere la sequenza aminoacidica di questa proteina. Una mutazione nelle posizioni Pro23 o Gln28, nella regione extracellulare, provoca la *retinitis pigmentosa*. Le eliche H1,4,6,7 sono ripiegate in corrispondenza dei residui Pro. Se la posizione di Gly90 è sostituita da un Asp si ha cecità al buio (per destabilizzazione del ponte salino). Il loop C-IV ha un certo numero di interazioni con peptidi che determinano l'attivazione della proteina G.

Il gruppo cromoforo della molecola di rodopsina è il *retinale*, un lipide a lunga catena derivato dal retinolo (vitamina A). I retinali sono molecole formate da una catena coniugata di carbonio, terminata con un anello (b-ionile) da una parte e con un atomo di ossigeno dall'altra. Il retinale può assumere due diverse conformazioni isomeriche: l'isomero *11-cis* (a catena ripiegata) che può legarsi all'opsina, e l'isomero *tutto-trans* (a catena dritta), che non può legarsi all'opsina. Quando una molecola di rodopsina assorbe un fotone il retinale assume la forma tutto-trans per rotazione della catena terminale connessa all'opsina, e si scinde dall'opsina (*fotoisomerizzazione*).

Questo processo dura 10^{-12} sec. L'opsina assume quindi una serie di forme intermedie (*batorodopsina*) e dopo 1 ms è una *metarodopsina II*.

La metarodopsina II rende accessibili i siti di legame specifici per vari regolatori, come la *rodopsin-chinasi* (RK), la *arrestina* e la subunità alfa della *transducina*, che partecipano all'amplificazione del segnale così come descritto nel seguito. La metarodopsina II lega alla membrana del disco una proteina globulare, la *transducina*, un eterotrimero composta da tre subunità ($T\alpha$, $T\beta$, $T\gamma$) differenziate per coni e bastoncelli. Nei bastoncelli le subunità sono chiamate *GNAT1*, *GNB1* e *GNG1*, mentre nei coni sono *GNAT3*, *GNB3* e *GNG8*. Nel suo stato inat-

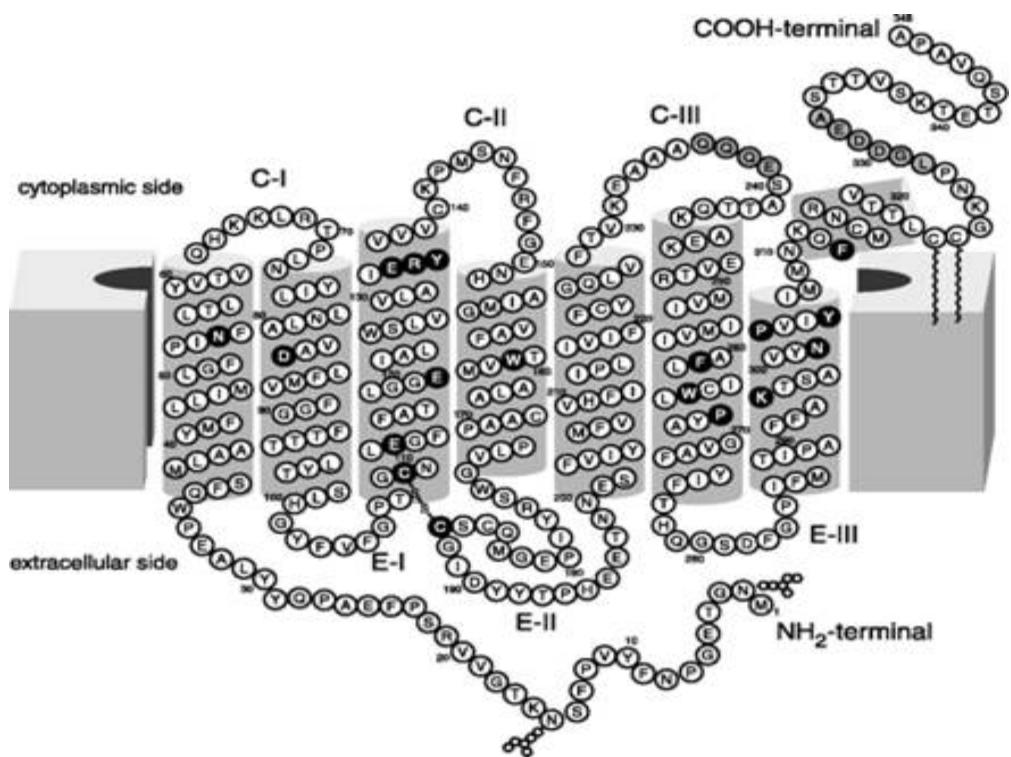


Figure 32: Sequenza aminoacidica dell'opsina dei bastoncelli

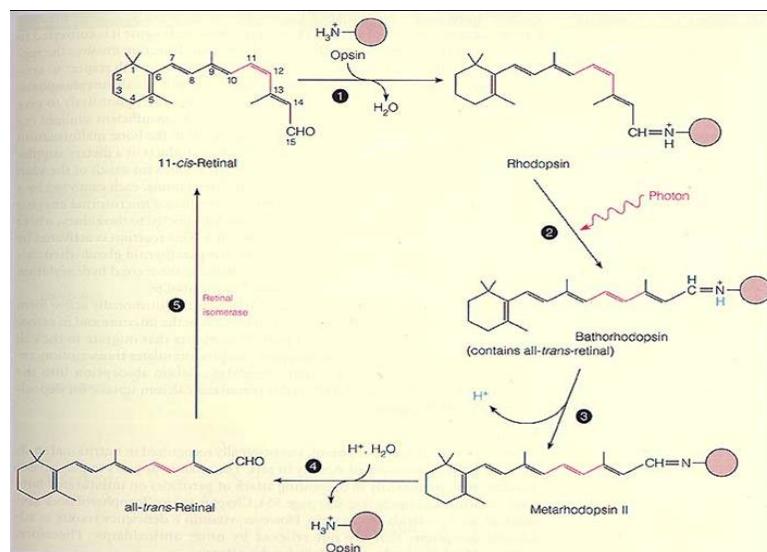


Figure 33: Trasformazioni del retinale

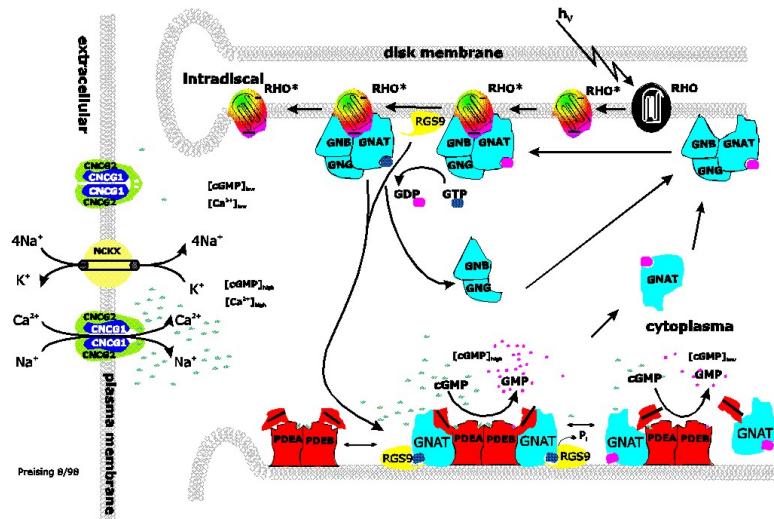


Figure 34: Reazioni biochimiche connesse al processo di fototrasduzione nel bastoncello

tivo la transducina è legata a una molecola di *guanosin-difosfato* (*GDP*). La *metarodopsina II* catalizza lo scambio di questo *GDP* con un *guanosin-trifosfato* (*GTP*);

il gruppo *GTP-T α* si dissocia dal complesso membranario e si lega a una *fosfodiesterasi* (*PDE*) composta da quattro subunità (due eccitatorie *PDE α* , *PDE β* , e due inibitorie *PDE γ*); la formazione del complesso sopramolecolare *GTP-PDE $\alpha\beta$* disabilita il gruppo inibitorio in modo tale che la *PDE* inizia a catalizzare l'idrolisi di un secondo messaggero, il *cGMP* (*guanosin 3'-5' monofosfato ciclico*)



La diminuzione di $[cGMP]$ nel citosol determina la chiusura di centinaia di canali cationici normalmente aperti nell'oscurità, sicché la membrana esterna del bastoncello si iperpolarizza. Questi canali sono chiamati *Cyclic Nucleotide-gated Cation Channel* (*CNCG*). Il canale è formato da 3 subunità, una che forma il canale vero e proprio (*CNG1*) e due con funzione regolatrice (*CNCG2-CNCG3*) unite l'una all'altra da legami covalenti. Il canale è non selettivo e permette lo scambio di ioni monovalenti positivi (Na^+ , K^+) ma, specialmente al buio, anche di ioni Ca^{2+} . I gradienti ionici di questi cationi sono mantenuti da una pompa attiva transmembranaria continuamente in funzione. Al buio il canale è aperto in quanto 4 molecole *cGMP* sono legate alle subunità regolatrici.

Entro 1 sec dall'assorbimento di 1 fotone 400000 molecole di *cGMP* sono state idrolizzate a *5'GMP*, con la conseguente chiusura di ≈ 300 canali CNCG, pari al 3-5% di quelli aperti al buio. L'oscurità induce la formazione di nuova rodopsina e tende a riaprire i canali depolarizzando la membrana esterna.

Nell'oscurità è $V_m = -35mV$, Na^+ diffonde passivamente all'interno e viene es-truso attivamente all'esterno per cui vi è una corrente I_{Na} nei due sensi (*corrente di buio*). La luce chiude i canali Na^+ e si ha iperpolarizzazione dovuta allo spostamento del potenziale di membrana verso il potenziale di equilibrio di altri ioni, la corrente di buio si riduce o cessa del tutto. Questa iperpolarizzazione porta all'impulso nervoso che è inviato al cervello.

Gli ioni Ca^{2+} , diversamente dagli ioni sodio, partecipano al processo di fototrasduzione anche in modi diversi, non del tutto chiariti. Sembra che la riduzione di $[Ca^{2+}]$ conseguente alla chiusura dei canali CNCG rallenti il processo di idrolisi del cGMP ad opera della PDE. Si tratterebbe di un feedback negativo di controllo sullo stesso processo di fototrasduzione. Anche la proteina *guanilato-ciclaso* inizia a risintetizzare cGMP quando $[Ca^{2+}]$ inizia a diminuire. Nel frattempo la *rodopsin-chinasi* induce delle modificazioni chimiche sulla metarodopsina II favorendo il legame di questa con la proteina *arrestina* che impedisce alla molecola di attivare altra transducina. Questi, descritti in breve, sarebbero meccanismi messi in atto per limitare il segnale amplificato triggerato da un singolo fotone. Per quanto riguarda la riconversione del retinale tutto-trans in retinale 11-cis, l'ismero trans è dapprima trasformato in *transretinolo*, una forma contenente 2 atomi *H* in più, un secondo enzima isomerizza la molecola a *retinolo* 11-cis e un terzo enzima rimuove gli idrogeni in eccesso formando il retinale 11-cis di partenza.

2. La rodopsina è assai stabile. È stato calcolato che l'isomerizzazione spontanea di una molecola di rodopsina per effetto termico dovrebbe verificarsi una volta ogni 3000 anni circa, cioè 10^{23} volte più lentamente rispetto alla fotoisomerizzazione (Baylor, 1987). L'energia liberata dalla fotoisomerizzazione del retinale è 250 kJ/mol. L'energia iniziale richiesta per la fotoisomerizzazione del retinale è 188 kJ/mol.
3. La sensibilità visiva in funzione della lunghezza d'onda (*curva di brillanza*) ha la forma di una curva a campana. In visione scotopica questa curva coincide con la curva di assorimento della rodopsina dei bastoncelli, con picco a $\lambda = 510nm$. In visione fotopica il picco si sposta su $\lambda = 555nm$. A livelli intermedi di luminanza (*visione mesopica*) il picco ha valori intermedi.
4. L'energia trasportata da una mole di fotoni al picco della curva di brillanza sco-

topica vale

$$E = N_{AV}h\nu = N_{AV}h\frac{c}{\lambda} = \frac{6.022 \times 10^{23} \cdot 6.626 \times 10^{-34} \cdot 3 \times 10^8}{510 \times 10^{-9}} \simeq 235 \text{ kJ/mol}$$

(20.4.1)

Questo valore può essere confrontato con l'energia di fotoisomerizzazione del retinale (188 kJ/mol).

Tuttavia esiste una frazione (< 0.01%) di molecole di retinale in cui il legame tra cromoforo e opsina è privo di protoni (Barlow e altri, 1993). Per queste molecole l'energia di fotoisomerizzazione scende a 96 kJ/mol, una quantità dello stesso ordine di grandezza dell'energia termica a temperatura ambiente, sicché possono contribuire al rumore di fondo al buio.

5. Il granchio *Limulus* ha sviluppato un metodo per la riduzione del rumore di fondo dei fotorecettori retinici durante la notte, aumentando così la probabilità di localizzare un compagno. Pare che la percentuale di molecole di fotopigmento in stato privo di protoni venga ridotta per diminuzione del pH esterno (Barlow e altri, 1993).
6. E' stato dimostrato che i potenziali d'azione sono generati solo dalle cellule G. Le cellule G dei mammiferi presentano una scarica spontanea anche nella più completa oscurità (*dark discharge*). Secondo il fisiologo tedesco E.Hering questo fenomeno corrisponderebbe al fatto che anche al buio abbiamo una sensazione di grigio (*Eigengrau*) e non di nero. *Attualmente si ritiene che la scarica di oscurità rappresenti la portante di un sistema a modulazione di frequenza.*
7. I bastoncelli, a differenza dei coni, non hanno pigmenti con sensibilità selettiva a varie lunghezze d'onda, sicché la percezione dei colori non è possibile in visione scotopica. E' stato dimostrato che la curva di sensibilità spettrale dell'occhio umano in visione scotopica corrisponde alla curva di assorbimento della rodopsina. L'assorbimento della rodopsina ha un massimo intorno a 510 nm (blu).
8. Nei coni vi è un meccanismo analogo: il pigmento visivo, denominato *iodopsina* da G.Wald che potè isolarlo in soluzione nella retina dei polli, è ancora formato da 11-cis retinale e da opsina, tuttavia in questo caso vi sono tre tipi di opsina, ciascuno dei quali determina una marcata sensibilità del retinale verso particolari lunghezze d'onda. Ciascun cono ha un solo tipo di opsina ed è quindi recettivo solo per una parte dello spettro visivo. Il 5-10% dei coni sono sensibili al blu e formano un anello intorno alla fovea; il resto è formato da coni sensibili al rosso (60%) e al verde (30%), mescolati a caso (Mollon e Bowmaker, 1992). Sia i coni

visione	Intensità (candele/m ²)
Danni	$10^8\text{-}10^{10}$
Visione fotopica	$10^1\text{-}10^7$
Visione mesopica	1
Visione scotopica	$10^{-6}\text{-}10^{-1}$

Figure 35: commento figura

che i bastoncelli non sono in grado di generare potenziali d'azione, ma soltanto potenziali graduati.

9. Al buio coni e bastoncelli sono depolarizzati e si ha una liberazione continua di neurotrasmettitore dalle loro giunzioni sinaptiche (forse *glutamato*). In presenza di luce i recettori si iperpolarizzano e la trasmissione sinaptica cessa. Le terminazioni sinaptiche sono molto vicine al corpo del recettore, per cui anche piccole variazioni di V_m modificano l'attività sinaptica.
10. La retina umana è sensibile a un'ampia gamma di energia luminosa, estesa per circa 11 unità logaritmiche. In altre parole possiamo percepire luce nell'ambito di un intervallo di livelli di illuminazione in rapporto di circa $10^{11}\text{:}1$.
11. Gli studi di H.K.Hartline, condotti sui neuroni dell'occhio composto del *Limulus polyphemus* o *granchio a ferro di cavallo* (un artropode che vive a piccole profondità dei mari caldi), hanno accertato che la frequenza di scarica delle fibre del nervo ottico è proporzionale al logaritmo dell'intensità della luce. Questa relazione di tipo logaritmico venne già ipotizzata da E.H.Weber e G.T.Fechner a metà dell'800. Hartline osservò pure che la risposta delle cellule visive era proporzionale non direttamente all'intensità luminosa che colpiva il campo recettivo di quella cellula, ma alla differenza tra questa e quella che cadeva sui campi delle cellule vicine. Hartline, Ratliff e collaboratori suggerirono che un meccanismo simile fosse connesso al noto fenomeno percettivo delle bande di Mach.
12. I bastoncelli, importanti nella luce crepuscolare (*visione scotopica*), sono molto più sensibili dei coni, tuttavia vi è una convergenza relativamente grande sulle vie dei bastoncelli, sicché mediano un'acuità spaziale inferiore rispetto ai coni. I coni sono di tre tipi (rosso/giallo/blu-sensitivi) e permettono la visione dei colori se l'illuminazione è sufficientemente intensa (*visione fotopica*). A livelli intermedi di illuminazione, entrambe i tipi di recettori sono attivi (*visione mesopica*).
13. La maggiore sensibilità dei bastoncelli rispetto ai coni è dovuta a diverse ragioni. Essi hanno diametro maggiore (maggiore probabilità di intercettare un fotone); sono più lunghi (maggiore probabilità che un fotone intercettato produca un

evento di fotoisomerizzazione); hanno tempi di persistenza maggiore (i potenziali di membrana si sommano più efficacemente).

14. Passando dalla luce al buio e viceversa la retina è sottoposta a un graduale processo di *adattamento alla luce*: la funzione di trasferimento dei fotorecettori (V_m vs. log intensità luminosa relativa, $\log \frac{I}{I_0}$), che ha una forma sigmoidale, tende a spostarsi in modo da essere sempre centrata sull'intensità luminosa media della scena. Questo fa sì che la sensibilità, $S = \frac{\delta V_m}{\delta I}$, sia sempre massima. M.Hecht e coll. hanno individuato due componenti nel processo di adattamento al buio: un'adattamento rapido dei coni, la cui sensibilità raggiunge il massimo in 7 min, e un'adattamento lento dei bastoncelli, la cui sensibilità raggiunge il massimo in 30 min. Questa diversa velocità di adattamento dipende dalla diversa velocità di rigenerazione dei pigmenti nei coni e nei bastoncelli, misurata da W.Rushton nel 1961. L'adattamento alla luce è invece molto più rapido e si attua in pochi secondi.
15. La *densitometria retinica* è una tecnica usata da William Rushton (1961) per misurare la velocità di rigenerazione del pigmento visivo. Si invia un debole fascio di luce verso la retina e si misura la luce riflessa (uscente dall'occhio). La fotoisomerizzazione del pigmento cambia il suo colore da rosa a bianco. Il pigmento sbiancato rifletterà più luce del pigmento rigenerato. Per stimolare separatamente coni e bastoncelli Rushton focalizzava la luce al centro della fovea (dove i bastoncelli mancano) oppure utilizzava soggetti nati privi di coni. Egli trovò tempi di rigenerazione pari a 6 min per i coni e 30 min per i bastoncelli.
16. Il grafico seguente (ridisegnato da Kaufman, 1974) mostra la curva di sensibilità spettrale dei bastoncelli (visione scotopica) e dei coni (visione fotopica). Il picco di sensibilità dei bastoncelli è a lunghezze d'onda leggermente minori.
17. I coni stabiliscono sinapsi con due tipi di cellule B: quelle dette *centro-OFF* (*sinapsi piatte*), e quelle *centro-ON* (*sinapsi invaginanti*). Il mediatore chimico liberato dai pedicelli eccita le cellule B centro-OFF, mentre inibisce le cellule B centro-ON. Il meccanismo di eccitazione/inibizione delle cellule B da parte del glutamato è legato all'apertura/chiusura di canali attivi Na^+ . *Ogni cono può stabilire sinapsi solamente con una cellula B, centro-ON o centro-OFF.* Ogni cellula B sinapta una cellula G il cui stato di eccitazione-inibizione segue quello della cellula B afferente. Quindi avremo cellule G centro-ON e centro-OFF.
18. Le cellule G centro-ON e centro-OFF presentano un'attività principalmente di tipo fasico, cioè esse rispondono maggiormente, o solamente, all'inizio e alla fine dello stimolo luminoso.

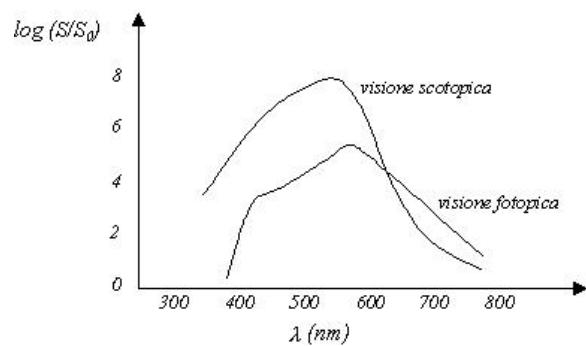


Figure 36: Curve di sensibilità spettrale dei bastoncelli (visione scotopica) e dei coni (visione fotopica).

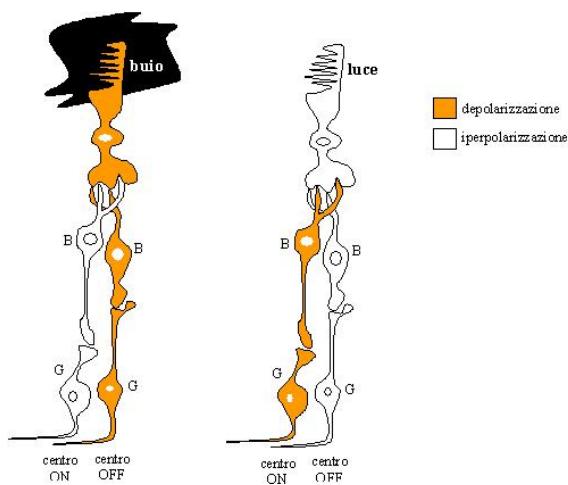


Figure 37: commento figura

$$f(x,y) = A \cdot e^{-a^2(x^2+y^2)} - B \cdot e^{-b^2(x^2+y^2)}$$

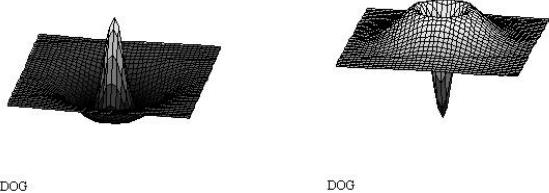


Figure 38: funzione del tipo DOG (Difference of Gaussians)

19. A ogni livello del sistema visivo, ogni cellula ha un suo *campo recettivo*, concetto introdotto nel 1940 da H.K.Hartline sulle cellule G del Limulus, cioè una particolare area retinica (e, per estensione, del campo visivo, che può variare da alcuni minuti di arco ad alcuni gradi) la cui appropriata illuminazione fa variare la sua attività. Nel 1952-53 S.W.Kuffler, analizzando la risposta delle cellule G del gatto a stimoli luminosi puntiformi, si accorse che il livello di questa attività è correlato non tanto alla intensità luminosa dello stimolo quanto ai gradienti di luminosità, cioè al contrasto fra zone diverse del campo recettivo. I campi recettivi delle cellule G sono formati da due zone concentriche grossolanamente circolari, *centro* e *periferia*. L'illuminazione del centro provoca aumento (cellule centro-ON) o diminuzione (cellule centro-OFF) dell'attività basale della cellula, l'illuminazione della periferia provoca una risposta opposta (*antagonismo centro-periferia*).
20. Il campo recettivo di una cellula G può avere dimensioni variabili, da circa $20''$ di arco nella fovea di scimmia (pressappoco le dimensioni di un solo cono), a $3\text{-}4^\circ$ nella retina periferica di scimmia.
21. Un'illuminazione uniforme di centro e contorno provoca una risposta relativamente piccola a causa degli effetti antagonisti del centro e della periferia. La relazione tra gli effetti opposti dovuti all'illuminazione del centro e della periferia può essere di tipo lineare o non lineare.
22. I campi recettivi possono essere rappresentati da una funzione bidimensionale che assumerà valori positivi in corrispondenza delle regioni ON e negativi in corrispondenza di quelle OFF. I profili ottenuti caratterizzano nello spazio le proprietà locali dei neuroni a cui si riferiscono. Ad esempio, per un campo recettivo a contrasto centro-periferia si può usare una funzione del tipo DOG (*Difference of Gaussians*) come proposto da Rodieck (1965).
23. Il contrasto visivo, che può essere definito come il rapporto tra le luminanze della

zona più illuminata e della zona più in ombra di un oggetto, potrebbe trovare la sua base fisiologica in questa organizzazione antagonistica dei campi recettivi.

24. Resta insoluto il problema delle ragioni per cui esistono due classi di cellule retiniche: le cellule ON e le cellule OFF. Infatti, dal punto di vista della trasmissione dell'informazione un solo tipo di cellula sarebbe sufficiente. Probabilmente la risposta differenziale dei due tipi di cellule permette una sensibilità maggiore.
25. Lo studio dei campi recettivi dei neuroni di un dato livello è utile se l'integrazione degli stimoli è lineare fino a quel livello. E anche in questo caso la procedura di mappare i RF ha i suoi limiti, quello che si ottiene infatti è una mappa solo spaziale, che trascura la dimensione temporale. Inoltre l'uso di un punto luminoso o una barra spesso non rappresenta uno stimolo adeguato per la cellula. Due tecniche sono state messe a punto per superare questi problemi
 - (a) Per il calcolo della *correlazione inversa* (de Boer e Kuyper, 1968; MacLean, Raab e Palmer, 1994), si presentano in rapida successione stimoli a barra in posizioni casuali nel campo visivo, e per ciascuno spike generato dalla cellula si calcola l'intercorrelazione tra i segnali di stimolo nei precedenti 200 ms, suddiviso in slot di 5 ms. Si cerca cioè di risalire alla variazione spazio-temporale di luminanza che statisticamente induce un potenziale d'azione nella cellula. Questa correlazione sarà nulla per un tempo precedente lo spike di trigger pari alla latenza della cellula, ma per tempi maggiori mostrerà un andamento mono- o bi-fasico.
 - (b) La presentazione contemporanea di stimoli multipli modulati indipendentemente consente di testare anche neuroni con stimoli adeguati più complessi
26. tipicamente tutte le cellule semplici di V1 rispondono a un reticolo spaziale di determinata frequenza e orientazione, ma non tutte hanno una selettività per la direzione del movimento. Il parametro che è stato usato per classificare queste cellule (R.L.De Valois e altri, 2000) è l'*indice di direzionalità*

$$DI = \left(1 - \frac{np}{p}\right) \times 100 \quad (20.4.2)$$

dove p è la risposta al movimento del reticolo nella direzione preferenziale e np nella direzione opposta. $DI = 0$ indica che la cellula risponde allo stesso modo per movimenti dello stimolo in direzioni opposte; $DI = 100$ indica che la cellula risponde ad una direzione ma resta silente per la direzione opposta. Le cellule con $DI \geq 70$ sono state classificate come *direzionali*. Su una popolazione di 171 cellule semplici si trovato che solo 37 sono direzionali.

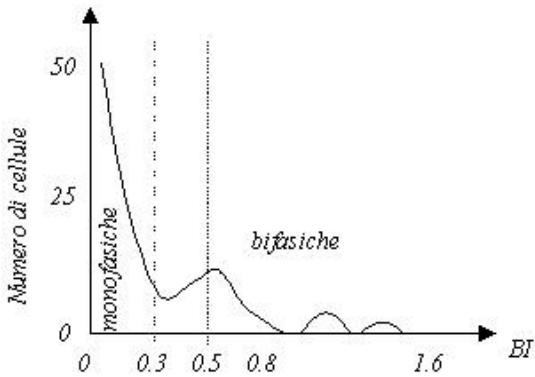


Figure 39: commento figura

27. I RF spazio-temporali possono essere rappresentati in un piano (x, t) , dove x è l'eccentricità rispetto al PF e t il tempo. Sui piani $x = \text{cost.}$ il profilo del RF può avere una sola semionda (cellule monofasiche) oppure due semionde di opposta polarità (cellule bifasiche). Le cellule possono essere classificate in base a un indice *bifasico*

$$BI = \frac{A_2}{A_1} \quad (20.4.3)$$

dove A_2 e A_1 sono le ampiezze assolute del primo e del secondo picco (se esiste). La maggior parte delle cellule non direzionali di V1 sono monofasiche, come illustrato nel seguente grafico (da R.L.De Valois, 2000) ottenuto da 134 neuroni. Nel grafico sono riportati gli indici bifasici che delimitano le regioni che gli autori hanno definito strettamente monofasica e bifasica.

28. La *fase spaziale* ϕ si ottiene invece dal parametro di fase c del coseno della funzione di Gabor che meglio approssima il profilo del RF sul piano $t = \text{cost.}$ al picco del RF. In particolare $\phi = 0^\circ$ se il RF ha simmetria pari con la regione centrale tipo ON (tipo coseno), $\phi = 180^\circ$ se il RF ha simmetria pari con la regione centrale tipo OFF (tipo coseno invertito), $\phi = 90^\circ$ se il RF ha simmetria dispari con la zona destra tipo ON e sinistra tipo OFF (tipo seno), $\phi = 270^\circ$ se il RF ha simmetria dispari con la zona destra tipo OFF e sinistra tipo ON (tipo seno invertito).
29. Un altro importante parametro è la *latenza*, definita come il tempo che intercorre tra il picco più recente e lo spike della cellula. Mediamente le cellule bifasiche hanno una latenza minore rispetto alle monofasiche, 68 ms contro 93 ms. Il secondo picco dei RF bifasici ha latenza media 112 ms.

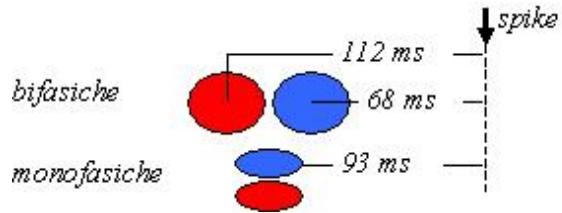


Figure 40: commento figura

Si nota che le attività delle due popolazioni sono quasi in quadratura, cioè temporalmente sfasate di 90° ; in altre parole le cellule bifasiche stanno passando da una fase a quella opposta mentre le cellule monofasiche raggiungono il picco. In realtà le latenze medie si riferiscono a distribuzioni aventi varianze molto diverse tra loro.

30. Le figure seguenti mostrano esempi di RF, dove le zone rosse (blu) rappresentano regioni ON (OFF)
 - (a) cellula monofasica ($BI = 0$) con $\phi = 170^\circ$, latenza = 114 ms
 - (b) cellula monofasica ($BI = 0$) con $\phi = 105^\circ$, latenza = 94 ms
 - (c) cellula monofasica ($BI = 0.1$) con $\phi = 95^\circ$, latenza = 102 ms
 - (d) cellula monofasica ($BI = 0.14$) con $\phi = 265^\circ$, latenza = 84 ms
 - (e) cellula bifasica ($BI = 0.69$) con $\phi = 190^\circ$, latenza = 69 ms
 - (f) cellula bifasica ($BI = 0.56$) con $\phi = 5^\circ$, latenza = 60 ms

20.5 Problema di corrispondenza

Definizione 20.5.1. L’aggettivo *globale* (global) è riferito ad ampie regioni del campo visivo, in opposizione a *locale* (local), riferito a regioni molto piccole, dell’ordine dell’ampiezza dei campi recettivi delle cellule della regione parafoveale dell’area V1 ($\approx 1^\circ$) o V4 ($\approx 5^\circ$).

Definizione 20.5.2. *Problema di corrispondenza (Correspondence Problem):* data una successione di immagini di ripresa di un oggetto in movimento, determinare quali caratteristiche di una data immagine sono associate a quali caratteristiche dell’immagine seguente.

1. Ullman (1979) propose un algoritmo che risolve il problema di corrispondenza localmente. Questo algoritmo calcola tutti gli accoppiamenti possibili e iterativamente converge alla corrispondenza che minimizza la distanza. Grzywacz e Yuille (1986) hanno implementato un algoritmo simile con una ANN.

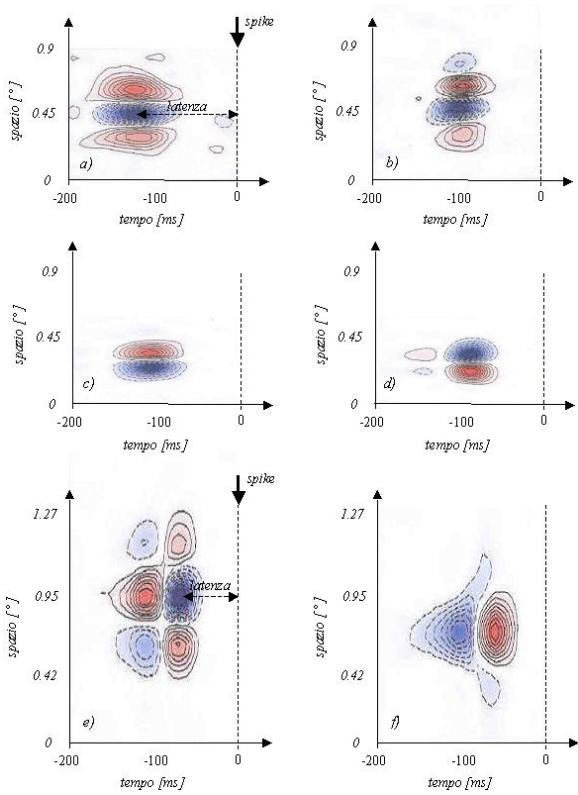


Figure 41: commento figura

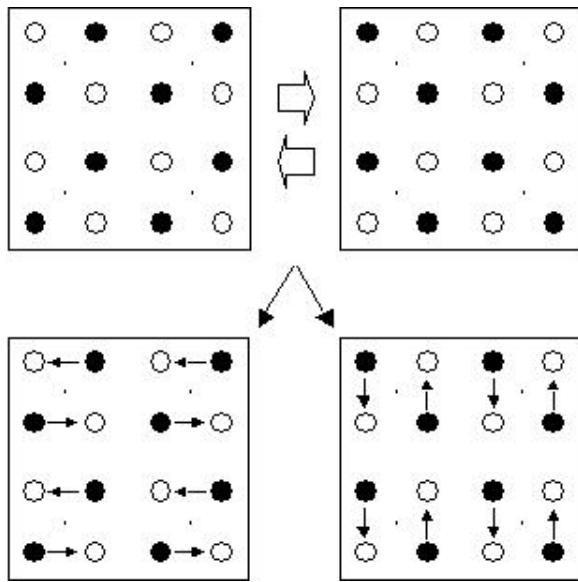


Figure 42: commento figura

- Ma il sistema visivo utilizza probabilmente anche informazioni globali per risolvere il problema di corrispondenza, come dimostra l'esperimento dei *quartetti bistabili* (Ramachandran e Antist, 1983). Su uno schermo sono presentati in successione due fotogrammi (quadrati superiori in figura). Il rendimento percettivo è quello di punti luminosi (cerchi bianchi) che oscillano tutti in senso orizzontale o verticale (quadrati inferiori), ma una combinazione mista di movimenti verticali e orizzontali. Qui il vincolo globale prevale su quello locale nel determinare la soluzione al problema di corrispondenza.

20.6 Le cellule gangliari

- Ogni zona della retina possiede sottoclassi diverse di cellule G, con proprietà morfologiche e funzionali distinte, che sono collegate in parallelo con gli stessi recettori. C.Enroth-Cugell e J.G.Robson nel 1966 classificarono nella *retina del gatto* le cellule G in X e Y, in base alla loro proprietà di integrazione spaziale lineare o non lineare. Successivamente fu descritto un terzo gruppo, le cellule W.
- Le *cellule X* sono presenti in tutte le parti della retina, ma principalmente nelle aree di maggiore acuità visiva; queste cellule integrano in modo lineare gli stimoli che cadono nel loro campo visivo, e tipicamente rispondono in maniera tonica a uno stimolo stazionario che ne illumini il centro. Le cellule X hanno un ruolo importante nell'analisi delle forme. Le *cellule Y* si trovano soprattutto alla periferia

	%G	Distribuzione	Dim. Soma	Arb. Dendritica	Vel. Assone
X	40%	Perifoveale	Media	Piccola	10-20 m/s
Y	5%	Periferia	Grande	Estesa	30-40 m/s
W	55%	Periferia	Piccola	Estesa	5-10 m/s

Figure 43: commento figura

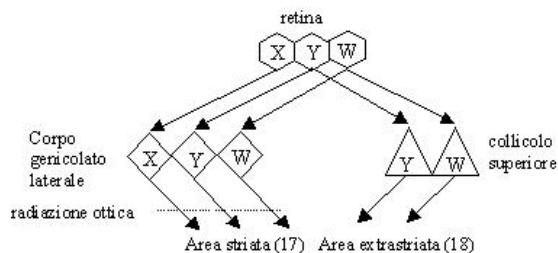


Figure 44: commento figura

della retina, tipicamente queste cellule integrano in modo non lineare gli stimoli che cadono nel loro campo visivo, e rispondono in maniera fasica agli stimoli. Le cellule Y analizzano le proprietà temporali dello stimolo visivo (movimento) e le forme a basso contrasto e bassa frequenza. Le *cellule W* sono sparse dappertutto, ma particolarmente nella periferia della retina e il loro ruolo non è ancora ben chiaro. Esse rispondono a stimoli in movimento, oppure hanno proprietà ON-OFF su tutto il campo recettivo. I loro assoni proiettano al collicolo superiore. P.M. De Monastero (1978) ha dimostrato che anche nella scimmia esistono cellule X e Y con proprietà simili, ma con risposte ai colori assai più specializzate che nel gatto. Una distinzione analoga nella *retina del macaco* è stata fatta tra una popolazione M, o A, o PaP (equivalente alla Y) e P, o B, o P β (equivalente alla X). La popolazione P (così chiamata perché proietta agli strati parvocellulari dell'LGN) rappresenta l'80% del totale, la popolazione M (così chiamata perché proietta agli strati magnocellulari dell'LGN) il 10%, mentre il restante 10% consiste di almeno 8 tipi diversi, tra cui il tipo P γ (Rodieck, 1988). Per ogni eccentricità (spostamento in orizzontale sulla retina) gli alberi dendritici delle cellule M sono 3 volte più ampi di quelli delle cellule P. Livingstone e Hubel (1988) attribuirono quattro parametri alle cellule G: *cromaticità*, *acuità*, *contrasto* e *velocità*. Le cellule P del primate hanno una marcata sensibilità alla lunghezza d'onda della luce. La proporzione relativa di cellule X, Y e W sul totale delle cellule G nel gatto è X:Y:W = 40:5:55. Nei primati questi rapporti variano, 80:10:10.

3. Nel macaco le proiezioni delle cellule G terminano quasi esclusivamente nell'area visiva primaria (V1). Di qui si diramano in diverse proiezioni che raggiungono direttamente o indirettamente molte altre aree visive (in totale 32 per emisfero) nei lobi parietale, occipitale e temporale. E' possibile che il numero di tali aree sia ancora più elevato nell'uomo.
4. Le cellule H presenti nello strato nucleare interno dispongono di una vasta arborizzazione dendritica nello strato plessiforme esterno, che forma sinapsi con un gran numero di recettori. I neurotrasmettore liberato dai coni depolarizza le cellule H, le quali iperpolarizzano i coni circostanti. Quindi la iperpolarizzazione dei coni da parte della luce determina depolarizzazione dei coni circostanti per mezzo delle cellule H. Come suggerito da D.Baylor, M.Fuortes e P.M.O'Bryan in tal modo si realizza un fenomeno di contrasto importante per la percezione dei contorni indipendentemente dal livello di illuminazione (antagonismo centro-periferia).
5. Le cellule A estendono il loro campo dendritico nello strato plessiforme interno, e mediano le interazioni antagonistiche tra linee di informazione centro-ON e centro-OFF. Si pensa che le interazioni laterali mediate dalle cellule A determinino le caratteristiche temporali della risposta delle cellule G (p.es. alcune cellule G rispondono solo transitoriamente a una variazione di illuminazione, altre producono una risposta costante).
6. Il disco ottico è privo di recettori, di interneuroni o cellule G, ed è funzionalmente detto *punto cieco*. Il sistema nervoso opera una sorta di compensazione percettiva nel punto cieco sulla base dello stimolo che lo circonda (Ramachandran, 1992). Questo processo è mediato dai neuroni delle aree V2 e V3 (de Weerd e altri, 1995). Pazienti con danni al sistema visivo possono divenire ciechi in aree sorprendentemente estese del loro campo visivo senza rendersene conto. Adiacente al disco ottico vi è un anello di circa 1cm di diametro (*macula*) che contiene prevalentemente recettori con pigmento giallo. Nel centro della macula vi è una depressione di 1,5 mm di diametro detta *fovea*, particolarmente ricca di coni. Nel centro della fovea vi è un'incavatura di 200 μm che contiene solo coni allungati e passa per l'asse visivo. In questa zona, specializzata per la visione distinta, tutti i neuroni e i capillari che normalmente la luce deve attraversare prima di raggiungere i recettori sono assenti. Solamente alcuni neuroni specializzati (cellule *B nane* e cellule *G nane*) contattano i coni foveali. La concentrazione dei bastoncelli è minima al centro della fovea e massima sul bordo della macula. Oltre questo bordo la densità dei bastoncelli decresce lentamente mentre quella dei coni resta costante.
7. La visione dei colori con alta acuità è limitata alla regione foveale (*approx*2°).

Il campionamento spaziale decresce rapidamente al di fuori di questa zona. La densità dei coni decresce di un fattore 30 tra il centro della fovea e 10° di eccentricità (Curcio e altri, 1991). Le soglie di discriminazione del colore aumentano esponenzialmente con l'eccentricità (Nagy e Wolf, 1993). Tutto questo fa sì che la visione ad alta risoluzione è concentrata in una stretta regione. P.es. durante la lettura solo 16 lettere circa sono codificate visivamente (Underwood e McConkie, 1985). In V1 la visione centrale copre dal 75% all' 86% dell'area totale (Azzopardi e Cowey, 1993). La nostra impressione di un'immagine visiva stabile e fedele è in realtà il risultato di una successione discreta di foveazioni sulle zone più significative della scena (Young, 1993), dell'uso della STM e delle capacità predittive del sistema visivo. La nostra percezione del mondo è, in un certo senso, la migliore ipotesi sulla realtà esterna, generata dalla corteccia.

8. Gli assoni amielinici delle cellule G (≈ 1200000 per occhio) si raccolgono al livello del disco ottico, penetrano nella sclera, si mielinizzano e formano il *nervo ottico* che, essendo embriologicamente parte del SNC, è pure esso rivestito da menigi (la sclera può ritenersi una continuazione della dura madre, e delimita uno spazio subaracnoideo in continuità con quello centrale, tanto che un aumento della pressione intracranica determina un rigonfiamento della papilla ottica, l'*edema papillare*). Nel chiasma ottico le fibre provenienti dalle metà nasali delle due retine si incrociano e finiscono nel *tratto ottico* controlaterale, le fibre provenienti dalle metà temporali proseguono nel tratto ottico ipsilaterale. In definitiva ciascuno dei due tratti ottici trasporta le informazioni relative a una sola metà del campo visivo.
9. La *retinite pigmentosa* (RP) è la retinopatia più comune e colpisce 1.5 milioni di individui nel mondo. Si ha la progressiva morte dei bastoncelli e conseguente cecità notturna (*nictalopia*). L'ereditarietà delle malattie a carico della rodopsina e dei bastoncelli è autosomica dominante. A seconda del sito della mutazione si possono avere nella opsina della rodopsina variazioni strutturali che la rendono inattiva. La morte dei bastoncelli nella RP potrebbe essere causata dall'accumulo di rodopsina inattiva, oppure dal fatto che l'opsina mutante è in uno stato sempre attivo e non può legarsi al retinale, sicché sussiste uno stato di attivazione continua della cellula che la porta alla morte.

20.7 Nucleo genicolato laterale

1. Una piccola parte delle fibre del tratto ottico raggiunge il tronco encefalico e l'ipotalamo, ma la maggior parte termina con disposizione retinotopica nel *nucleo genicolato laterale (LGN)*. Nei primati l'LGN è formato da 6 strati cellulari indicati da 1 a 6 a partire da quello più ventrale. Ogni strato riceve afferenze da

un solo occhio, ed ha una sua mappa retinotopica. Ogni punto dell'emicampo visivo è rappresentato da una colonna che attraversa tutti e 6 gli strati cellulari del nucleo, ma mentre gli strati 1,4,6 ricevono fibre solo dall'occhio controlaterale, gli strati 2,3,5 ricevono fibre solo dall'occhio ipsilaterale. Gli strati 1 e 2 sono detti *strati magnocellulari* (o *M*), gli strati 3,4,5,6 sono detti *strati parvocellulari* (o *P*). Esiste anche una popolazione di piccoli neuroni detti *W* (o *K*), situati nelle regioni di separazione tra le lamine *M* e *P*, e che proiettano anche ai blobs di *V1* (Hendry e Yoshioka, 1994).

2. Nel gatto l'LGN è formato da soli tre strati (*A*, *A₁* e *C*). In *A₁* e *C* convergono le informazioni visive dall'occhio ipsilaterale, in *A* e *C* quelle dall'occhio controlaterale. Le vie del tratto ottico contengono due canali indipendenti, un canale centro-ON (formato dalle fibre delle cellule *G* centro-ON) e un canale centro-OFF (formato dalle fibre delle cellule *G* centro-OFF). Ciascuno di essi contiene a sua volta una via *X* (fibre delle cellule *G* tipo *X*) e una via *Y* (fibre delle cellule *G* tipo *Y*). Sussiste una forma di convergenza e divergenza dell'informazione visiva in quanto una singola fibra del tratto ottico forma sinapsi su molte cellule dell'LGN (divergenza), e ciascuna cellula dell'LGN può ricevere segnali da diverse cellule *G* (convergenza). Questo processo sembra però ristretto all'ambito di ciascuna classe di cellule, *X* e *Y*, separatamente.
3. Gli assoni delle cellule *X* (o *P_B*) terminano in piccole zone orientate verticalmente localizzate a tutti i livelli dell'LGN, ma prevalentemente negli strati parvocellulari. Gli assoni delle cellule *Y* (*P_A*) terminano con ramificazioni estese negli strati magnocellulari 1 e 2 del genicolato. Per quanto detto, l'organizzazione dei campi recettivi delle cellule del genicolato è molto simile a quella retinica, vi sono ancora le due classi di cellule centro-ON e centro-OFF, tuttavia ad un più attento esame Hubel e Wiesel (Hubel, 1982) riscontrarono che l'antagonismo centro-periferia è molto più forte, sicché la cellula ha una marcata sensibilità ai contrasti. Per il resto, i neuroni dell'LGN mostrano le stesse caratteristiche di risposta delle cellule *G* che ad essi proiettano. Le cellule del genicolato presentano una scarica spontanea che è circa metà di quella delle cellule *G* retiniche. Inoltre le fibre efferenti sono grosso modo pari in numero a quelle afferenti. Se quindi il sistema trasmette l'informazione tramite la modulazione della frequenza di scarica delle cellule, al livello del genicolato molte informazioni vengono filtrate mediante un'integrazione. La convergenza di più fibre gangliari retiniche su una cellula equivale a un'integrazione spaziale o temporale che migliora il rapporto segnale/rumore.
4. Le cellule principali del genicolato hanno estese interazioni dendrodendritiche reciproche (il che potrebbe spiegare la scarsità di interneuroni inibitori ad assone breve), inoltre ogni neurone riceve afferenze da poche cellule *G* retiniche. Anche i

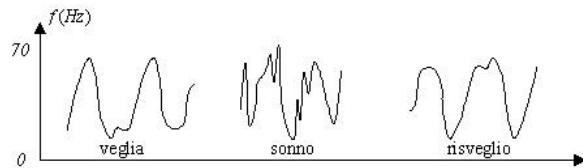


Figure 45: commento figura

campi recettivi di queste cellule sono semplici e circolari come quelli delle cellule retiniche.

5. In realtà nel LGN vi sono più fibre di proiezione che provengono dal 4 strato della corteccia striata che non fibre di proiezione retinica!

6. La risposta di una cellula dell'LGN di un gatto a una luce modulata sinusoidalmente nel tempo dipende anche dallo stato di veglia-sonno

E' possibile che durante il sonno la sostanza reticolare cerchi di bloccare o almeno di attenuare il flusso di informazione visiva attraverso il genicolato. In effetti si è visto che le fibre del tratto ottico che terminano sui neuroni di proiezione del genicolato sono sottoposte a un'efficace modulazione inibitoria di tipo presinaptico.

7. Lesioni agli strati M dell'LGN producono una perdita di sensibilità al movimento maggiore di quanto avvenga per lesione degli strati P (Merigan e Maunsell, 1990; Schiller, Logothetis e Charles, 1990).

8. Studi fisiologici hanno dimostrato che le cellule M hanno un alto guadagno di contrasto nei loro RF e spesso saturano già con un 10 (Kaplan e Shapley, 1982).

20.8 Collicolo superiore

Una parte delle fibre del tratto ottico oltrepassano l'LGN e come *braccio del collicolo superiore* terminano nel *collicolo superiore* con disposizione retinotopica. Di queste la maggior parte hanno origine da una sottopolazione separata di cellule G. Altre afferenze al collicolo superiore provengono dall'area 17 (cellule piramidali dello strato 5) e da altre aree corticali, fibre somatosensitive giungono attraverso il *fascio spinotettale* (collaterali di afferenze talmiche), impulsi uditivi provenienti dal *collicolo inferiore* arrivano pure al collicolo superiore. Tra le efferenze vi sono quelle dirette alla sostanza reticolare, al collicolo inferiore, al midollo spinale cervicale (*fascio tettospinale*), al nucleo genicolato laterale e al pulvinar, che a sua volta proietta alla corteccia visiva

associativa. *Non è nota la funzione del collicolo superiore.* Esso è costituito da diversi strati di cellule. Gli strati superficiali hanno afferenze prevalentemente visive dalla retina nasale controlaterale e temporale ipsilaterale, mentre quelli più profondi ricevono afferenze dai sistemi somato-sensitivi e uditivi. Nel gatto i campi recettivi sono maggiori di quelli retinici, dell'LGN o della corteccia visiva, infatti sottendono in media 10-30°, rispondono bene a stimoli in movimento e scarsamente a stimoli stazionari. Una classe di neuroni collicolari presenta una certa selettività per l'orientamento dello stimolo luminoso (*cellule direzionali*). La maggior parte delle cellule rispondono alla stimolazione di entrambi gli occhi (*cellule binoculari*). Secondo alcuni le caratteristiche di direzionalità e binocularità sarebbero di origine corticale in quanto esse scompaiono dopo ablazione della corteccia visiva. Probabilmente il collicolo superiore controlla i movimenti saccadici dell'occhio guidati dalla vista, in cooperazione con una zona della corteccia frontale detta *campi oculofrontali*.

20.9 La corteccia visiva

1. I 2.5 milioni di fibre dei nervi ottici rappresentano i $\frac{2}{3}$ del totale delle fibre afferenti di tutti i sistemi di senso, e più di $\frac{1}{3}$ della neocorteccia ha funzione esclusivamente visiva.
2. I sistemi visivi della rana e del piccione sono privi della corteccia e molte funzioni complesse sono svolte nella retina e nel tetto ottico. Nella retina di questi animali vi è una classe di cellule che rispondono a stimoli luminosi in movimento e spesso con specificità direzionale. Nei mammiferi, come il gatto e la scimmia, questa classe di cellule si trova in formazioni più centrali, come i collicoli superiori e la corteccia visiva.
3. Nella scimmia ci sono circa 70 aree funzionali corticali per emisfero. Nel macaco, almeno 32 sono legate all'analisi dell'informazione visiva (Van Essen, Anderson e Felleman, 1992). Queste aree occupano circa la metà dei 100 cm^2 della corteccia cerebrale emisferica. Le aree V1 e V2 occupano più di 10 cm^2 ciascuna, mentre le restanti aree occupano meno di 1 cm^2 ciascuna.
4. Nel gatto ci sono circa 65 aree funzionali corticali, di cui 22 visive; nei topi 15, di cui 5 visive (Kaas, 1989; Scannell, Blakemore e Young, 1995)
5. Le 32 aree visive della corteccia di scimmia sono unite da almeno 305 fasci di connessioni, alcune formate da milioni di assoni (Van Essen e altri, 1992), dalle aree inferiori alle aree superiori (p.es. $V1 \rightarrow V2$), dalle aree superiori alle aree inferiori (p.es. $V2 \rightarrow V1$), tra aree dello stesso livello (p.es. $V2 \rightarrow V2$). Oltre l'80 di queste connessioni ha sia componenti feedback che feed-forward.

6. Il numero di connessioni intracorticali supera di due ordini di grandezza quello delle connessioni afferenti. Probabilmente i segnali afferenti servono da innesco per un'amplificazione intracorticale (Douglas e altri, 1989). Le fibre di proiezione dell'LGN attraversano le parti retro- e sottolenticolari della capsula interna e, come *radiazione ottica* (o *fascio genicolo-calcarino*) curvano attorno al corno posteriore e inferiore del ventricolo laterale e terminano nella corteccia che forma la *scissura calcarina* sulla superficie mediale dell'emisfero (*corteccia visiva primaria*, area 17 di Brodmann). Le fibre che rappresentano i quadranti retinici inferiori formano un'ansa nel lobo temporale prima di curvare posteriormente (*ansa di Meyer*) e finire sul labbro inferiore della scissura calcarina. Le fibre che rappresentano i campi retinici superiori formano la parte superiore della radiazione ottica e finiscono sul labbro superiore della scissura calcarina. Le fibre che rappresentano la retina maculare sono intermedie a questo ventaglio e terminano nella zona più posteriore della scissura calcarina. L'informazione trasportata da ogni singola fibra della radiazione ottica è relativa ad un solo occhio. Questo implica che neuroni binoculari possono esistere solamente a partire da V1.
7. La corteccia visiva primaria è anche detta *corteccia striata*, per la presenza di una *stria del Gennari*, una benderella bianca visibile in sezione nell'area corticale maculare che divide approssimativamente in due lo strato 4. Si tratta di fibre mieliniche provenienti dall'LGN.
8. La corteccia striata copre solo una fascia parallela alla scissura calcarina e per un piccolo tratto emerge anche sulla superficie posteriore del lobo occipitale. Essa è circondata dall'area 18 (o *corteccia extra-striata*), a sua volta abbracciata dall'area 19 (o *corteccia medio-temporale*, *MT*). Le aree 18 e 19 (*corteccia visiva di associazione*) coprono quasi tutta la rimanente parte del lobo occipitale e sono ampiamente interconnesse con l'area 17, con le aree 20 e 21 (*corteccia infero-temporale*, *IT*), con l'area 7 (o *corteccia parietale posteriore*, *PP*). Le aree 18 e 19 ricevono anche proiezioni dal pulvinar.

La corteccia visiva primaria riceve proiezioni da diversi strati dell'LGN e dal *claustro* (piccolo nucleo appena al di sotto della corteccia dell'insula). Al livello corticale del macaco esistono diverse rappresentazioni retinotopiche, una nell'area 17 (V1), quattro nell'area 18 (V2, V3, V3A, V4), una nell'area 19 (V5 o MT), una nelle aree 20 e 21 (o IT), una nell'area 7 (o PP). Tutte queste mappe differiscono tra loro e presentano distorsioni caratteristiche: si dice *fattore di amplificazione* il rapporto tra l'area della mappa che rappresenta una data porzione retinica e quella della porzione retinica stessa. Le zone che rappresentano la fovea e la regione parafoveale hanno grandi fattori di amplificazione.

La corteccia visiva è spessa circa 3mm ed è suddivisa in 6 strati. Il 4 strato è a sua volta suddiviso in 4a, 4b, 4c. Il sottostrato 4c è a sua volta suddiviso in 4cα

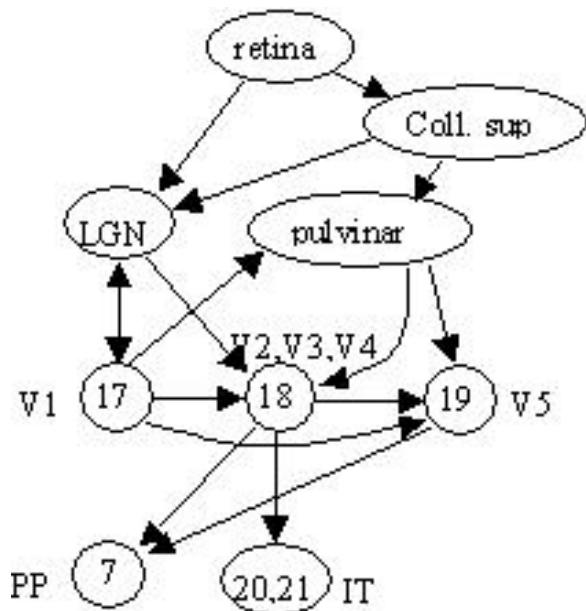


Figure 46: commento figura

- e $4c\beta$.
9. La colorazione per l'enzima mitocondriale citocromo ossidasi, sia nelle scimmie che nell'uomo, ha evidenziato in V1 l'esistenza di colonne, o *blobs*, che attraversano gli strati 2 e 3, e in misura meno marcata 5 e 6 (Wong e Riley, 1993). I blobs hanno asse parallelo alle colonne di dominanza oculare. Di fatto ciascun blob è centrato in una colonna di dominanza oculare (Ts'o e altri, 1990), dista 0.5 mm dai primi vicini ed ha una sezione di dimensioni 150'-200 μm . I blobs sono separati da regioni dette *interblob*.
 10. Già D.Hubel e Margaret Livingstone avevano scoperto che le cellule a opposizione spettrale doppia dell'area 17 sono concentrate in cilindri sparsi. Queste cellule sono prive di una selettività direzionale dello stimolo, ricevono afferenze dirette dall'LGN e proiettano a strisce di corteccia dell'area 18 (V2).
 11. In V2 la colorazione per la citocromo ossidasi rivela una serie di bande perpendicolari al bordo di separazione tra V1 e V2 ed estese a tutto lo spessore di V2. Bande scure, alcune larghe e altre più strette sono intervallate da bande *strisce interbanda* (o *strisce pallide*).
 12. In V4 la colorazione per la citocromo ossidasi è abbastanza omogenea. Non si conoscono al momento altri coloranti.

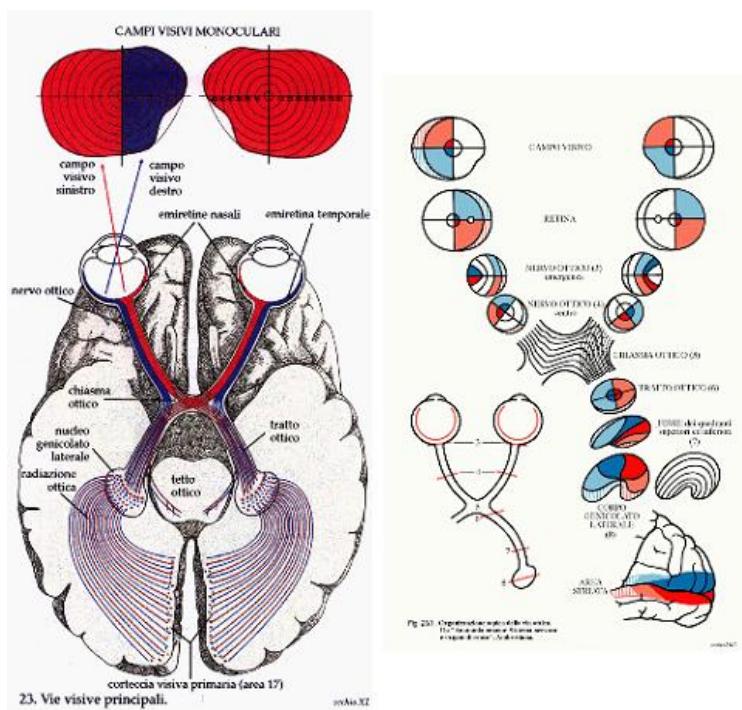


Figure 47: commento figura

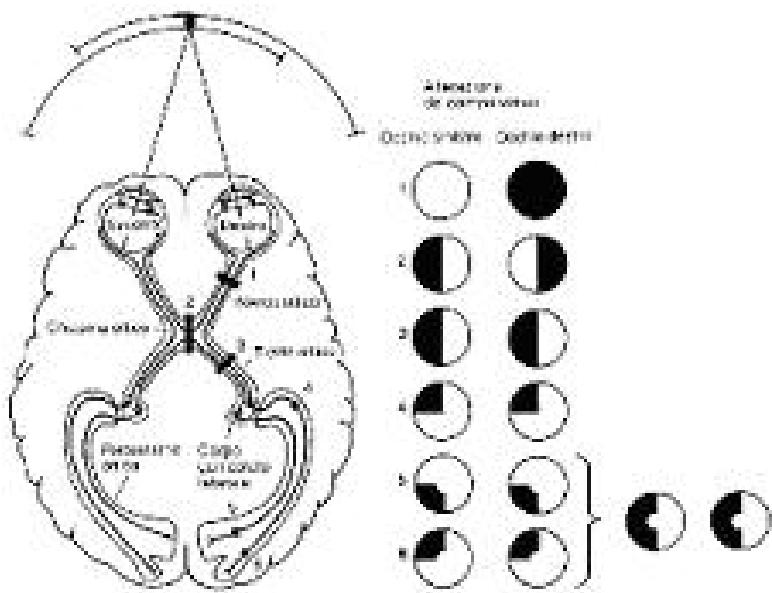


Fig. 28.2 Effetti sui campi visivi i monoculari (a destra) di luci lungo la via visiva: la critica del "Princípio di Non-contrasto" delle cellule.

Figure 48: commento figura

13. Gli assoni delle cellule dell'LGN formano sinapsi con i neuroni dello strato 4 di V1. I neuroni degli strati P (parvocellulari) proiettano a $4c\beta$ e 4a. Le proiezioni di questi strati formano sinapsi negli strati 2 e 3 dividendosi in una via P-B (Parvocellulare-Blob) con sinapsi nei blobs e P-I (Parvocellulare-Interblob) con sinapsi nelle regioni interblob. *La via P-B si pensa medi la percezione del colore*, essendo formata da neuroni selettivi per la luminosità e il colore ma non per l'orientamento. I neuroni a opposenza cromatica doppia nei blobs ricevono afferenze dalle cellule P a opposenza cromatica singola dell'LGN, ma hanno campo recettivo più grande. Inoltre un dato blob avrà solo cellule a opposenza cromatica doppia giallo/blu oppure rosso/verde (T'so e Gilbert, 1988). La prevalenza dei coni rossi e verdi si riflette nel rapporto tra cellule a opposenza cromatica rosso/verde e giallo/blu dell'LGN (5:2) e nel rapporto tra blob rosso/verde e giallo/blu in V1 (3:1). Nei blobs esistono anche cellule a opposenza cromatica semplice. Le cellule dei blobs proiettano ai neuroni delle strisce strette di V2, più della metà delle quali rispondono al colore ma non all'orientamento. La via P-I è invece formata da neuroni con piccoli campi recettivi, per lo più insensibili al colore ma selettivi per stimoli a barra e bordi di opportuno orientamento. Mentre le cellule delle regioni interblob proiettano ai neuroni delle strisce pallide di V2, maggiormente responsivi all'orientamento della stimolo luminoso, ma non al col-

ore, né alla direzione del movimento. *Si pensa che la via P-I medi la percezione delle forme.*

14. I neuroni degli strati M (magnocellulari) proiettano a 4c α i cui neuroni proiettano a 4b, e da qui a V2 (strisce larghe) e V5. I neuroni in 4b sono selettivi per l'orientamento, e la maggior parte anche per la direzione del movimento. Alcuni sono binoculari e sensibili alla disparità retinica (Poggio e Fisher, 1977). In particolare sono state trovate due classi di neuroni diversamente sensibili alla disparità retinica (Poggio e Poggio, 1984), una classe risponde con una variazione della frequenza di scarica per $|\alpha_S - \alpha_D| \leq 0.2^\circ$, un'altra risponde a stimoli più prossimali o più distali dal piano di fissazione. Le cellule delle strisce larghe di V2 che ricevono sinapsi dai neuroni in 4b hanno le stesse caratteristiche di risposta.
15. La maggior parte delle proiezioni uscenti da V1 è destinata a V2.
16. Mentre V1 ha un'organizzazione retinotopica, V2 ha tre diverse mappe visive (Roe e Ts'o, 1995), una per l'orientamento (all'interno delle strisce larghe di V2), una per il colore (nelle strisce strette) e una per la disparità (nelle regioni interbanda).
17. Le vie P-I e P-B continuano a essere relativamente separate anche in V4. Infatti depositando l'enzima perossidasi in un punto di V4 il trasporto retrogrado porta il tracciante a evidenziare neuroni tutti appartenenti a una via o all'altra (Shipp e Zeki, 1958; Zeki e Shipp, 1989). V4 proietta principalmente alla corteccia visiva temporale. Lesioni di V4 possono compromettere la discriminazione dei colori in differenti condizioni di luminosità (costanza di colore) e anche degli oggetti.
18. La via M proietta alle aree V3 e V5 (o MT), sia direttamente tramite lo strato 4b di V1, sia attraverso le strisce larghe di V2. Si pensa che V3 sia coinvolta nell'analisi del movimento, V5 nell'analisi del movimento e della profondità. La lesione di V5 provoca nelle scimmie difficoltà nella discriminazione della direzione del movimento e nei movimenti oculari di inseguimento. V3 e V5 proiettano alla *corteccia visiva parietale posteriore (PPC)*. Lesioni a quest'area determinano i tre sintomi principali della *sindrome di Balint*:
 - (a) *atassia ottica*: Incapacità di raggiungere gli oggetti sotto controllo visivo
 - (b) *aprassia ottica*: Difficoltà a mantenere la fissazione su un oggetto
 - (c) *simultaneoagnosia*: Incapacità di percepire più di un oggetto alla volta in mezzo a tanti altri.
19. *Le vie P e M non sono completamente separate*, esistono punti di convergenza e integrazione. I neuroni dei blobs ricevono segnali sia dall'una che dall'altra via.

Raffreddando gli strati M dell'LGN si osserva una riduzione di attività sia dei neuroni di V4, sia dei blobs che delle regioni interblob di V1 (Nealey e Maunsell, 1994; Ferrera, Nealey e Maunsell, 1994), anche se l'inattivazione degli strati P dell'LGN ha un effetto meno marcato ma comunque significativo sui neuroni di V5 (Maunsell, Nealey e DePriest, 1990; Nealey e Maunsell, 1994). Inoltre, gli strati 4c α e 4b, target preferenziali della via M, possono anche ricevere input da altri strati che sono target preferenziali della via P.

20. Mishkin, Ungerleider e Macko (1983) hanno proposto per le scimmie del Vecchio Mondo la distinzione a livello funzionale dell'organizzazione delle vie visive tra *sistema "where"* (o *dorsale*, $V1 \rightarrow PPC \rightarrow$ corteccia prefrontale DL) e *sistema "what"* (o *ventrale*, $V1 \rightarrow IT \rightarrow$ corteccia prefrontale IC). Il sistema *where* sarebbe dedicato alla localizzazione spaziale degli oggetti, mentre il sistema *what* alla loro identificazione. Per verificare tale assunzione sull'uomo ad alcuni soggetti normali sono stati presentati in successione due reticolari, contenenti uno o più oggetti. In alcuni casi i soggetti dovevano indicare se gli oggetti occupavano la stessa posizione nei due reticolari, in altri casi essi dovevano rispondere quando i due oggetti erano uguali, a prescindere dalla loro posizione (Haxby e altri, 1991, 1994; Kohler e altri, 1995). I risultati PET ottenuti hanno confermato il coinvolgimento delle aree 18 e 19, del lobo occipitale ventrale e del giro fusiforme nel compito di identificazione, mentre il compito di localizzazione attivava maggiormente la corteccia parietale posteriore e superiore. E' stato anche notato che il sistema *what* è lateralizzato a destra (o tutt'al più bilaterale) quando gli oggetti sono facce, a sinistra negli altri casi (Haxby e altri, 1996; Sergent e altri, 1992; Grady e altri, 1994; Kapur e altri, 1995).
21. Un contributo decisivo ai progressi nello studio elettrofisiologico della corteccia visiva venne dai fisiologi D.H.Hubel e T.N.Wiesel, della Harvard University. Essi studiarono principalmente la corteccia del gatto e della scimmia.
22. Mentre i campi recettivi delle cellule del genicolato hanno forma rotondeggiante a contrasto centro-periferia, quelli delle cellule corticali sono assai più complicati e nomi come semplici, complesse e ipercomplesse sono usati per distinguere queste cellule. Le *cellule semplici rispondono meglio a un oggetto scuro in campo chiaro avente un certo angolo di orientazione*. Le cellule complesse e ipercomplesse rispondono meglio a sbarre ed angolari con particolari orientamenti e proprietà di movimento.
Secondo Hubel e Wiesel i campi recettivi delle cellule corticali semplici potrebbero essere ottenute dalla sovrapposizione di molti campi recettivi a contrasto centro-periferia.

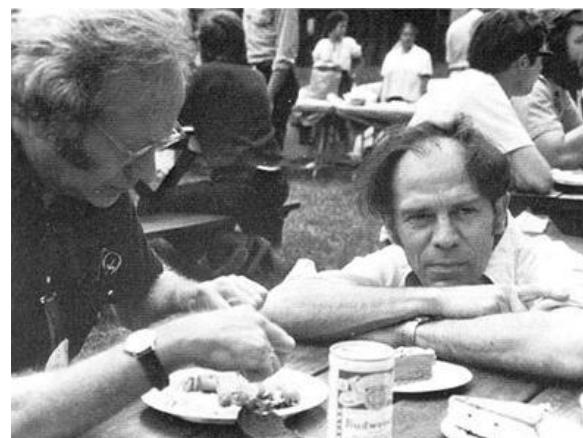


Figure 49: D.H.Hubel e T.N.Wiesel

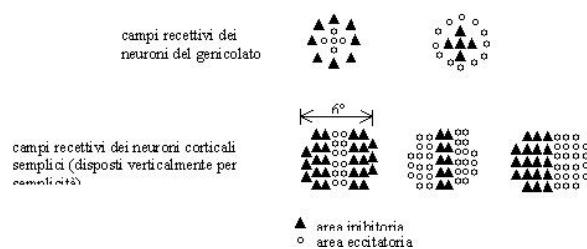


Figure 50: commento figura

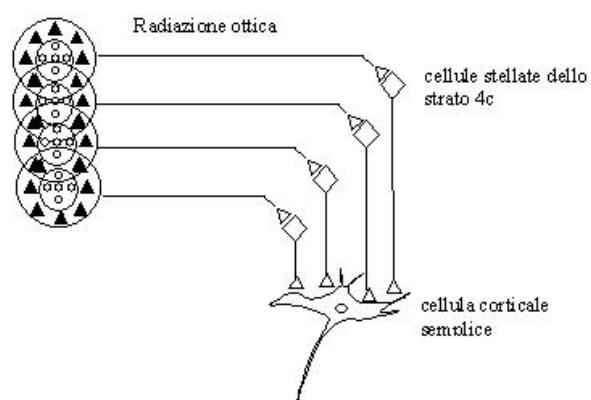


Figure 51: commento figura

$$f(x, y) = A \cdot e^{-\sigma^2(x^2 + y^2)} \sin(bx + c)$$

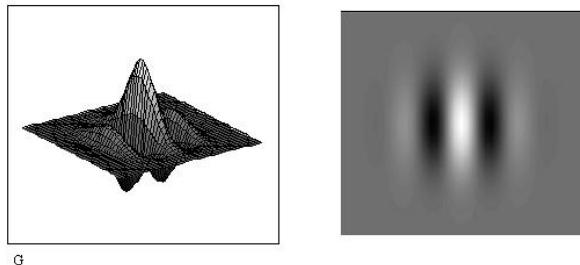


Figure 52: commento figura

Secondo l'analisi di Hubel e Wiesel i campi recettivi delle cellule semplici sono suddivisi in due o tre zone parallele ON e OFF ben definite. Recentemente tuttavia è stato dimostrato (Kulikowski and Bishop, 1981)(Pollen and Ronner, 1983)(Jones and Palmer, 1987) che i profili dei campi recettivi di molte cellule semplici presentano delle frange laterali in aggiunta alle due o tre zone centrali descritte inizialmente da Hubel e Wiesel. I profili ottenuti da misure sperimentali sono ben approssimati con delle *funzioni di Gabor* del tipo mostrato in figura

Le funzioni di Gabor possono avere simmetria pari o dispari al variare della fase c . Pollen e Ronner (1983) hanno osservato che nella maggior parte dei casi cellule adiacenti hanno campi sfasati di 90° . I campi recettivi delle cellule *complesse* in generale hanno dimensioni maggiori di quelli delle cellule semplici ed hanno pure un particolare asse di orientazione. Per esse, tuttavia, la posizione dello stimolo sul campo recettivo non appare fondamentale, in quanto non esistono zone eccitatorie o inibitorie ben definite. *Le cellule complesse rispondono preferenzialmente se lo stimolo luminoso si muove in una determinata direzione.* Secondo Hubel e Wiesel è probabile che le cellule complesse ricevano afferenze da cellule corticali semplici aventi stesso asse di orientazione ma con campi leggermente spostati l'uno rispetto all'altro.

23. Le proprietà dello stimolo necessarie a eccitare le cellule dell'area 18 e delle successive stazioni visive sono assai complesse. Nei casi più semplici queste cellule sono state classificate come *ipercomplesse*. Le cellule ipercomplesse si trovano per lo più nelle aree 18 e 19, ma anche negli strati superficiali dell'area 17. *Le cellule ipercomplesse rispondono preferenzialmente se lo stimolo luminoso si muove in una determinata direzione e ha un determinata forma e dimensione.* E' probabile che queste cellule derivino le loro proprietà dall'integrazione delle risposte di più cellule complesse. La selettività per la lunghezza o la larghezza di una linea o di una barra è stato recentemente osservato anche in certi tipi di cellule semplici

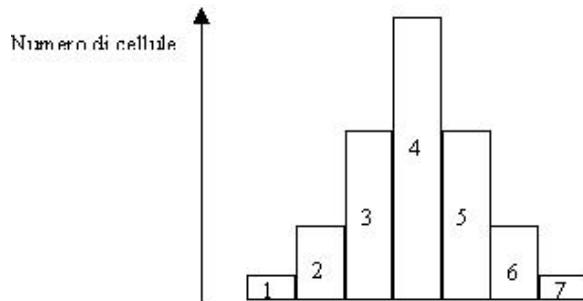


Figure 53: commento figura

e complesse e quindi il termine ipercomplesse tende a non essere più usato, si preferisce parlare di cellule semplici e complesse con inibizione terminale (*simple end-stopped* e *complex end-stopped*) per distinguerle da quelle "normali".

24. Negli ultimi 40 anni molti sono stati gli studi sperimentali volti a determinare l'organizzazione anatomica e funzionale della corteccia visiva. Questi esperimenti consistono nel misurare l'attività neuronale con uno o più elettrodi, mentre questi penetrano la corteccia in direzione perpendicolare o quasi tangenziale ad essa. Hubel e Wiesel per primi scoprirono che *la corteccia visiva ha struttura modulare* (Hubel e Wiesel, 1962) (Hubel, 1982), con i moduli a forma di colonna (larghezza $30\text{-}500\mu\text{m}$), differenziati alternativamente per dominanza oculare, e contenenti cellule semplici e complesse con stesso orientamento del campo recettivo. Passando da una colonna a quella adiacente (circa $25\mu\text{m}$) l'orientamento del campo recettivo varia di circa 10° . Ciò significa circa 180° su 0.5 mm. Tuttavia la penetrazione tangenziale dell'elettrodo rivela talvolta variazioni discrete di $10\text{-}15^\circ$ o anche più da cellula a cellula. Ciò è dovuto al fatto che per preservare la maggior parte delle relazioni retinotopiche su una porzione di corteccia irregolare è talvolta necessario avere discontinuità nelle relazioni orientazionali (Young, 1993).
25. Ci sono però ogni tanto delle colonne sparse senza un campo recettivo definito: esse sono deputate all'analisi dei colori.
26. Hubel e Wiesel distinsero 7 classi di cellule corticali: cellule che rispondono esclusivamente all'occhio controlaterale (classe 1), cellule che rispondono esclusivamente all'occhio ipsilaterale (classe 7), cellule che rispondono principalmente all'occhio controlaterale (classi 2, 3), cellule che rispondono principalmente all'occhio ipsilaterale (classi 5, 6), cellule binoculari (classe 4)
27. Le cellule dello strato 4c di V1 sono tutte monoculari, mentre l'80% dei neuroni

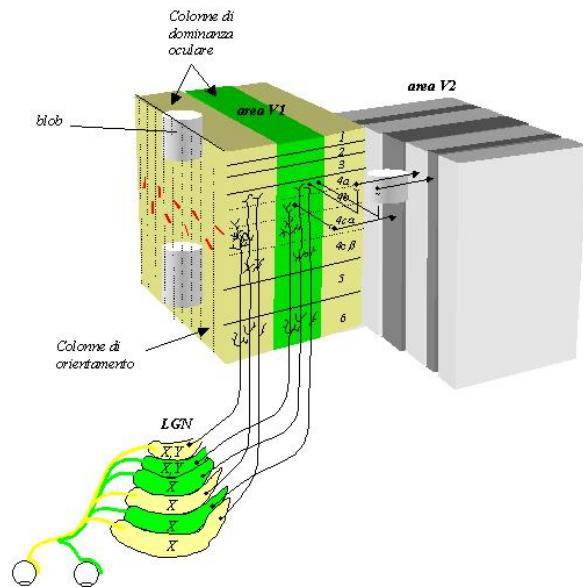


Figure 54: commento figura

degli altri strati sono binoculari.

28. Hubel e Wiesel scoprirono l'esistenza di gruppi di colonne, su superfici di circa $0.5 \times 0.7 \text{ mm}^2$, che rispondevano a stimoli lineari di orientamento qualsiasi provenienti da entrambi gli occhi, ma localizzati in specifiche zone del campo visivo. Essi definirono questi gruppi *ipercolonne*. L'ipercolonna contiene due colonne di dominanza oculare, ciascuna contenente uno o due blobs coassiali, e una decina di colonne per l'orientamento. Si pensa che V1 comprenda 2500 di questi moduli, ciascuna contenente 150000 neuroni.

29. I campi recettivi delle cellule di una colonna si sovrappongono largamente con quelli delle colonne adiacenti; più precisamente, è necessario uno spostamento tangenziale di circa 2.4 mm (Albus, 1975) ovvero circa 2 ipercolonne, affinché due colonne accedano a regioni completamente disgiunte dell'immagine.

Ciascuna ipercolonna possiede sia cellule complesse che cellule semplici. Se ad esempio un oggetto di forma verticale si sposta di poco nel campo visivo allora è probabile che alcune cellule semplici ad orientamento verticale vengano attivate in successione, mentre una cellula complessa resti attiva in continuazione in quanto lo stimolo è rimasto comunque nel suo campo recettivo. Dal confronto e dall'integrazione di questi differenti risposte potrebbe dipendere la percezione del movimento.

30. Le cellule corticali mostrano una specificità per l'orientamento dello stimolo. Le cellule corticali del gatto rispondono solo nell'ambito di $\pm 14^\circ$ intorno all'orientamento ottimale a cui sono selettive. Per l'uomo questo campo si restringe ancor più. Si sa anche che il potere risolutivo del sistema visivo dell'uomo è migliore per gli stimoli verticali e orizzontali che non per quelli obliqui. P.es. la soglia di sensibilità al contrasto di un reticolo a 45° è circa il doppio di quella ottenibile con reticolari verticali o orizzontali. Questa differenza non è legata all'ottica dell'occhio. Anche i potenziali evocati dallo scalpo sono meno ampi in risposta a stimoli obliqui. Questa differenza non si osserva nei retinogrammi, sicché si tratta di un'elaborazione corticale. Si è molto discusso sui fattori che determinano nell'uomo questa "preferenza" per il verticale e l'orizzontale. Molti la ritengono un carattere acquisito con l'esperienza, sin dai primi anni di vita, di un mondo visivo in cui prevalgono le linee orizzontali e verticali. I dati rilevati su popolazioni che vivono in ambienti visivi diversi dal nostro, con capanne a forma triangolare o igloo, sono contrastanti.
31. E' anche noto che molte cellule del sistema visivo dei primati hanno sensibilità specifiche per determinate lunghezze d'onda e che vi sono neuroni corticali in grado di valutare la localizzazione di un oggetto nello spazio tridimensionale. Aspetti come il colore e la profondità sono elaborati in parallelo con la forma e il movimento.
32. I neuroni della corteccia visiva di gatti e scimmie neonati precedentemente tenuti al buio hanno le stesse proprietà fondamentali di animali adulti. Quindi l'organizzazione del sistema visivo è, almeno in parte, determinata geneticamente. Se tuttavia viene coperto un solo occhio per alcuni dei primi mesi di vita, quell'occhio sarà definitivamente cieco e i neuroni corticali risponderanno solo alla stimolazione dell'occhio non coperto, come se le vie nervose geneticamente riservate all'occhio coperto venissero "colonizzate" dall'altro. Si ottiene la stessa cecità funzionale coprendo l'occhio con materiale traslucido che lascia passare la luce ma sfoca i contorni. Ciò è in accordo col fatto che i neuroni corticali rispondono assai poco all'illuminazione diffusa, quasi come se non vi fosse illuminazione alcuna.
33. Molti vertebrati inferiori hanno campi recettivi molto più complessi ed a fronte di ciò si osserva un maggiore spessore dello strato plessiforme interno.

20.10 Riflessi visivi

1. *Riflesso pupillare* (o *fotico*). La luce diretta a un occhio provoca la costrizione di entrambe le pupille (*riflesso pupillare diretto* per l'occhio illuminato, *riflesso pupillare consensuale* per l'altro). Il braccio afferente dell'arco riflesso è rappresentato dagli assoni del tratto ottico che attraverso il braccio del collicolo

superiore terminano nell'*area pretettale* (subito sopra al collicolo superiore). I neuroni pretettali proiettano bilateralmente ai nuclei di *Edinger-Westphal* con fibre crociate sia attraverso la commessura posteriore che attraverso il *grigio periacqueduttale* ventrale all'acquedotto. Gli assoni di questo nucleo passano nel III nervo come fibre parasimpatiche pregangliari dirette al *ganglio ciliare*. Le fibre postgangliari completano l'arco innervando lo *sintere pupillare*.

2. *Riflesso di accomodazione.* Quando l'attenzione visiva è diretta su un oggetto vicino si ha *convergenza* dei due occhi (perché l'immagine cada su entrambe le fovee), *accomodazione* (ispessimento delle lenti per contrazione del muscolo ciliale, perché l'immagine sia a fuoco sulla retina) e *costrizione pupillare* (migliora la prestazione ottica dell'occhio). Le vie dell'arco riflesso sono poco note ma sicuramente comprendono la corteccia visiva striata e associativa. Il braccio efferente coinvolge i nuclei motori del retto mediale e ancora i nuclei di Edinger-Westphal.

20.11 Deficit visivi

I difetti visivi sono sempre denominati in base ai deficit del campo visivo e non della corrispondente area retinica. Un termine combinato con *"-anopsia"* indica la perdita di uno o più quadranti del campo visivo (*emianopsia, quadrantopsia*). Il termine *omonimo* indica un deficit visivo simile su entrambi gli occhi, *eteronimo* indica un deficit funzionale su aree non sovrapponibili dei due campi visivi. La lesione di un nervo ottico causa cecità di quell'occhio; un danno nella regione centrale del chiasma ottico (a carico delle fibre crociate) causa emianopsia eteronima bitemporale; la pressione su uno dei lati del chiasma causa emianopsia nasale ipsilaterale. La distruzione di un tratto ottico causa emianopsia omonima controlaterale. Un danno alla radiazione ottica raramente è tanto esteso da causare completa emianopsia. Una lesione al lobo temporale sinistro a carico delle fibre dell'ansa di Meyer produrrà una quadrantopsia superiore omonima destra. Spesso nei casi clinici di danno massivo della corteccia visiva è preservata la visione a livello della maggior parte della macula (*restrizione maculare*), ciò anche per la rappresentazione assai ampia della macula nella corteccia striata.

20.12 Il contrasto

1. Si potrebbe erroneamente ritenere che un oggetto appaia tanto più luminoso quanto maggiore è il flusso di fotoni catturato dalla retina. In realtà la luminosità di un oggetto quale è percepita (*brillanza*) si distingue dal potere che la superficie dell'oggetto ha di riflettere fotoni (*luminanza*). *L'attributo chiaro o scuro di un oggetto non dipende direttamente dal numero di fotoni che esso riflette verso le nostre retine, ma dal rapporto di contrasto con gli oggetti circostanti e con lo*

sfondo. Questo fatto è rivelato da alcuni noti effetti ottici, come l'*effetto di Craik-O'Brien* o le *bande di Mach*, ed è classicamente espresso dall'esempio di E.Hering, che il carbone al sole appare ancora nero e la neve di notte di luna ancora bianca (sebbene la quantità di luce riflessa dal carbone di giorno sia maggiore di quella riflessa dalla neve di notte).

2. Molte proprietà di un sistema ottico possono essere rivelate ponendo in ingresso al sistema un reticolo la cui luminanza varia in modo sinusoidale in una direzione. Il reticolo è caratterizzato da:
 - (a) lunghezza d'onda della luce λ (colore)
 - (b) orientamento del reticolo
 - (c) frequenza spaziale
 - (d) contrasto
3. La *frequenza spaziale* è il numero di cicli del reticolo per unità di angolo visivo al livello dell'occhio dell'osservatore, in $c/^\circ$ (cicli/grado)
4. L'*acuità visiva* di una zona retinica corrisponde alla massima frequenza spaziale che quella zona può percepire. La massima acuità visiva si ha nella regione foveale, e può raggiungere $45-50 c/^\circ$, corrispondenti a un reticolo con $\lambda = 0.2mm$ visto da una distanza pari a 57 cm. L'acuità visiva è il reciproco dell'angolo sotteso dallo stimolo al limite della risoluzione. Normalmente l'oftalmologo valuta la nostra visione con una misura dell'acuità visiva, p.es. usando la tavola di Snellen. L'acuità visiva è riferita a una distanza di 20 piedi (6 m) tra il soggetto e la tavola. Un soggetto normale è definito pari a 10/10. Un soggetto con acuità visiva inferiore, p.es. 5/10, deve avvicinarsi fino a una distanza di 6 m per vedere quello che una persona normale vede da 12 m. L'acuità visiva del gatto è 8-10 volte inferiore a quella umana, mentre quella del ratto o del topo lo è di circa 50 volte. L'acuità visiva dell'aquila è 3-4 volte superiore.
5. Il *minimo visibile* è dato dall'angolo sotteso da un oggetto di dimensioni minime che sia ancora percepibile (punto nero su sfondo bianco)

Una barretta di 1 cm sottende un angolo visivo di 1° se osservata dalla distanza di 57 cm.

Valgono infatti le due relazioni

$$\tan \alpha = \frac{S}{2D} \quad (20.12.1)$$

$$\Delta x = f \frac{S}{D} \quad (20.12.2)$$

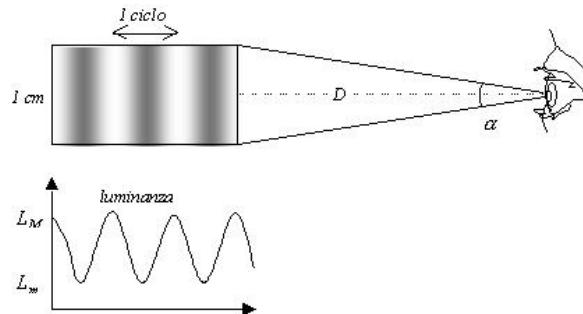


Figure 55: commento figura

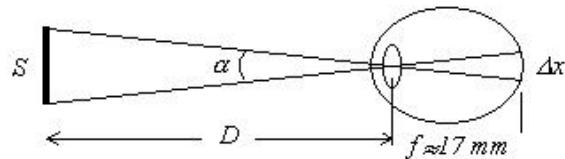


Figure 56: commento figura

Posto $S = 1 \text{ cm}$, si ha

Definizione 20.12.1. Il *contrasto* dipende dalla luminanza massima e minima:

$$C \equiv \frac{L_M - L_m}{L_M + L_m} \quad (20.12.3)$$

Definizione 20.12.2. La *soglia di contrasto* è il contrasto minimo con cui si può percepire un reticolo di una determinata frequenza spaziale. L'inverso è la *sensibilità al contrasto*.

Se si misurano le soglie di contrasto per una varietà di reticolari di frequenza diversa si ottiene la *curva di sensibilità al contrasto*:

Il sistema visivo dell'uomo presenta la massima sensibilità al contrasto per frequenze intorno ai 3 c° . La curva a campana della sensibilità al contrasto si può anche ottenere percettivamente guardando un reticolo in cui la frequenza aumenta logaritmicamente in ascissa e il contrasto si riduce logaritmicamente in ordinata.

6. La curva cambia con l'età. Nei neonati la visione è limitata a reticolari di frequenza spaziale bassa e alto contrasto. Successivamente la sensibilità al contrasto aumenta fino a raggiungere, a circa 3 anni di età, i valori normali.

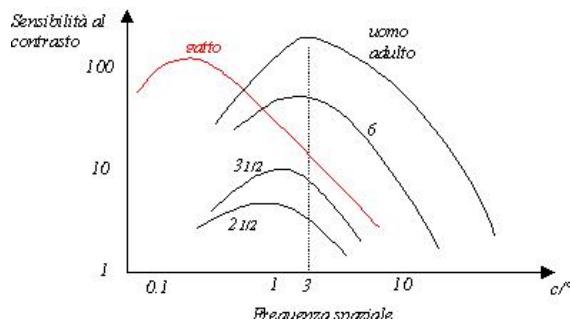


Figure 57: commento figura

7. È stata comune opinione degli scienziati per molto tempo che i limiti della nostra prestazione visiva alle alte e alle basse frequenze fosse dovuta non al sistema nervoso dell'apparato visivo, bensì all'ottica dell'occhio. Questa credenza è stata smentita da F.W.Campbell e D.G.Green che nel 1965 produssero frange di interferenza formanti reticolari di varie dimensioni e contrasto direttamente sulla retina facendo passare i raggi di un laser per il punto nodale dell'occhio, dove essi non subiscono alcuna deviazione ottica. Si è visto che ancora una volta la curva di sensibilità al contrasto ("nervosa") presenta forte attenuazione alle alte e alle basse frequenze. Poiché la parte ottica e quella nervosa del sistema visivo sono due sistemi in cascata è possibile risalire alle caratteristiche di trasferimento proprie solo dell'ottica dell'occhio confrontando la curva di sensibilità al contrasto usuale con quella solamente "nervosa".
8. In generale la qualità dell'ottica dell'occhio cambia da una specie all'altra, ma per una data specie è sempre di poco superiore alle capacità di analisi del SNC. In altre parole dei due filtri in frequenza, ottico e nervoso, quello nervoso ha sempre la banda più stretta.
9. E' stato ipotizzato che la curva di sensibilità al contrasto di una data specie animale sia stata affinata nel corso dell'evoluzione ai fini adattativi, sicché il gatto e il ratto hanno un sistema sensibile alle basse frequenze spaziali, mentre il falco che scruta e caccia da notevolissima distanza ha un sistema sensibile a frequenze di 150 c/°.
10. La curva di sensibilità al contrasto è probabilmente l'inviluppo di molti filtri, ognuno sensibile a una stretta banda di frequenze spaziali, espressione ciascuno di un gruppo limitato di neuroni, o addirittura di un singolo neurone. Nasce così l'ipotesi che l'informazione visiva sia trasportata verso la corteccia visiva attraverso canali separati, ognuno dei quali con sensibilità centrata su una stretta

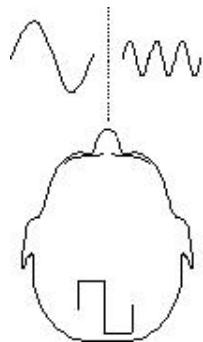


Figure 58: commento figura

banda di frequenze spaziali, dell'immagine. Si può pensare poi che le varie armoniche vengano risintetizzate in parti della corteccia visiva non ancora note e con meccanismi sconosciuti. Questo modello si rifà all'analisi e sintesi di Fourier bidimensionale. In un esperimento a un soggetto vengono presentate in successione tutti i reticolari delle armoniche di una distribuzione di luminanza a onda quadra (I,III,V,...), all'occhio sinistro e all'occhio destro alternativamente. Si è visto che il soggetto percepisce direttamente il reticolo a onda quadra!

In un altro esperimento si è potuto accertare che i neuroni della corteccia visiva del gatto sono raggruppati in colonne che presentano una sensibilità specifica a certe direzioni dello stimolo lineare, e ciò era già ben noto dagli studi di Hubel e Wiesel, ma si è anche visto che sospingendo progressivamente l'elettrodo in profondità su una stessa colonna si incontravano cellule con sensibilità selettiva per le frequenze spaziali.

11. E' stato notato che abituando l'occhio a un reticolo di data frequenza viene a cambiare la soglia di contrasto, segnatamente per quella frequenza e, in misura minore, per le frequenze vicine. In particolare, reticolari a contrasto più basso di quello di adattamento appaiono a contrasto ancora più basso e reticolari a contrasto più alto di quello di adattamento appaiono a contrasto ancora più alto. Come detto l'effetto è massimo per uguali frequenze del reticolo di adattamento e del reticolo di confronto e per uguali orientazioni

In questo caso il reticolo di confronto ha contrasto inferiore a ciascuno dei reticolari di adattamento. L'osservazione per 40-60 sec del reticolo di adattamento a) fa apparire successivamente il reticolo di confronto di un grigio uniforme. La soglia di sensibilità al contrasto si è quindi alzata. Gli altri reticolari di adattamento non hanno un effetto paragonabile, in quanto cambia la frequenza o l'orientazione. E' stato anche notato che dopo adattamento a un reticolo di data frequenza spaziale, un reticolo di frequenza maggiore appare di frequenza ancora maggiore

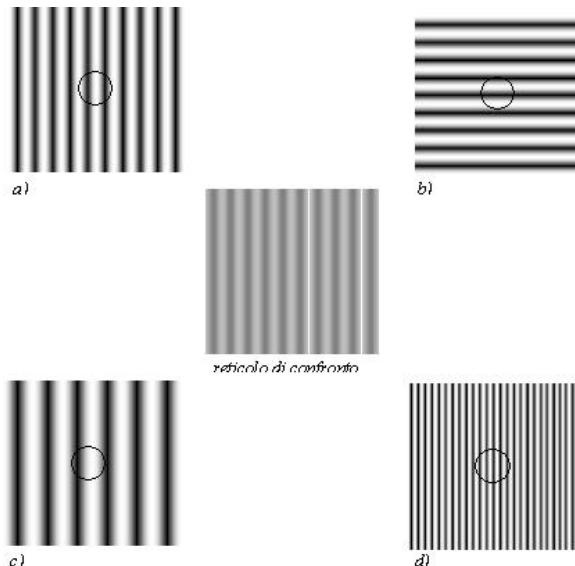


Figure 59: commento figura

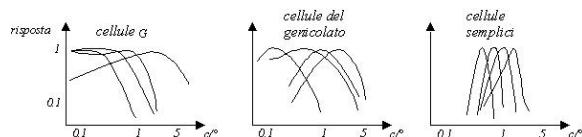


Figure 60: commento figura

e un reticolo di frequenza più bassa appare di frequenza ancora più bassa. Forse l'effetto è massimo per uguali contrasti del reticolo di adattamento e del reticolo di confronto. Uno dei tanti test è quello di C. Blakemore e F.W. Campbell (1969):

Si osservi per circa 1 min la sbarretta interposta tra i reticoli di sinistra (adattamento), poi si guardi il quadratino interposto tra i reticoli di destra (confronto): essi non ci appaiono più di uguale frequenza, ma il reticolo superiore ci apparirà di frequenza maggiore e quello inferiore di frequenza minore.

12. Esistono neuroni sensibili a strette bande di frequenza? Gli esperimenti sul sistema visivo del gatto e della scimmia darebbero una conferma positiva. Si è inoltre scoperto che passando dalle cellule G a quelle genicolate, alle cellule semplici della corteccia visiva, le bande di frequenza in cui sono attive tendono a restringersi:

20.13 Percezione della profondità

Gli indizi di profondità usati dal sistema visivo sono:

1. *oculomotori*
 - (a) accomodazione
 - (b) convergenza
2. *visivi*
 - (a) binoculari (stereopsi)
 - (b) monoculari
 - i. parallasse di movimento
 - ii. statici
 - A. interposizione
 - B. grandezza relativa
 - C. prospettiva

Gli *indizi oculomotori*, non molto accurati, vengono dallo stato di tensione dei muscoli oculari. Quando fissiamo frontalmente un oggetto distante da noi meno di 6 m l'angolo di convergenza dei due occhi è diverso da zero. Se l'oggetto è ancora più vicino il muscolo che controlla l'accomodazione del cristallino nella messa a fuoco è un'altra sorgente di informazioni sulla sua reale posizione.

20.14 Visione stereoscopica

Negli animali, come l'uomo, con campi visivi dei due occhi largamente sovrapposti, il fenomeno della parallasse binoculare (o disparità) permette una più accurata valutazione della profondità sulle brevi distanze ed è dovuto al fatto che sulle due retine si formano proiezioni della stessa scena vista da due punti di vista leggermente diversi (visione binoculare o stereoscopica). Poiché gli occhi sono posti su una linea orizzontale la disparità è più accentuata proprio sui punti del piano orizzontale su cui essa giace.

20.14.1 Calcolo della disparità binoculare

Spesso il calcolo della disparità binoculare sul piano orizzontale mediano è condotto sulla scorta delle seguenti semplificazioni: si pone il punto di fissazione all'infinito e invece delle proiezioni dei raggi direttamente sulla retina si considerano le proiezioni dei loro prolungamenti su una linea di base ideale che tocca le due fovee (Fig.33).

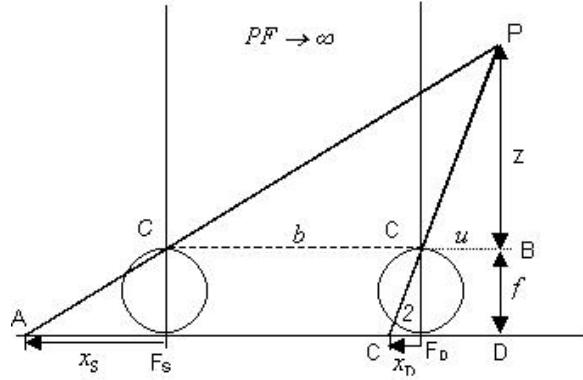


Figure 61: commento figura

Questa semplificazione è anche funzionale con applicazioni artificiali, dove il piano di proiezione ha curvatura nulla.

La disparità binoculare in un punto P qualsiasi del piano è la differenza tra le proiezioni x_D e x_S dei raggi ottici da P . Dalla similitudine dei triangoli $AF_S C_S$ e ADP , e dei triangoli $C_D B P$ e $C_F D C_D$, segue

$$\frac{-x_S}{f} = \frac{-x_S + b + u}{z + f} \quad (20.14.1)$$

$$\frac{-x_D}{f} = \frac{u}{z} \quad (20.14.2)$$

dove f è detta *lunghezza focale*. Esplicitando x_S dalla prima e x_D dalla seconda equazione, si ha infine

$$d(P) = x_D - x_S = \frac{bf}{z} \quad (20.14.3)$$

Vogliamo determinare ora la disparità nel caso più generale, rimuovendo l'ipotesi di punto di fissazione all'infinito e mantenendo le proiezioni retiniche curvilinee.

Scegliamo il punto di fissazione (PF) e fissiamo un sistema di coordinate (x, z) centrato nel punto medio del segmento congiungente i due punti nodali (*baseline*). In questo sistema siano (x_{PF}, Z_{PF}) le coordinate di PF . Per definizione nel PF la disparità è nulla

$$d(x_{PF}, Z_{PF}) = 0 \quad (20.14.4)$$

Il calcolo della disparità in un punto P parte dalle seguenti identità

$$d(x, z) \equiv x_D - x_S = f(\alpha_D - \alpha_S) = f[\Phi(x, z) - \Phi(x_{PF}, z_{PF})] \quad (20.14.5)$$

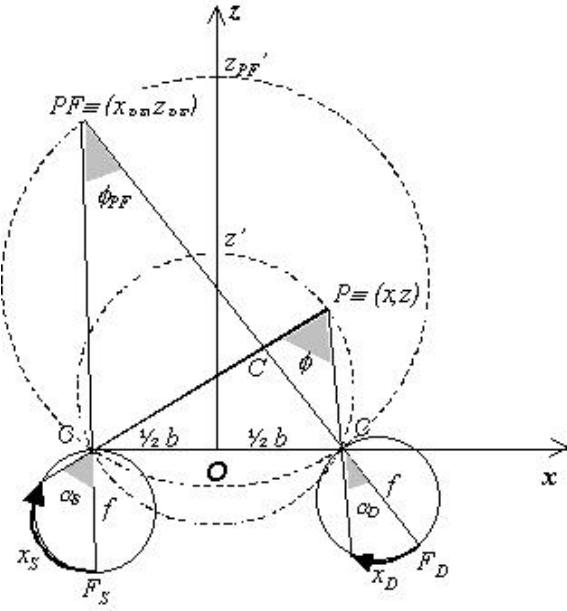


Figure 62: commento figura

dove l'ultima uguaglianza deriva direttamente dall'identità degli angoli opposti nel punto C (Fig.33). Nell'uomo si ha percezione di profondità per $|\alpha_S - \alpha_D| \geq 10''$. Si osserva poi che l'angolo definito dai raggi ottici che individuano P è costante per tutti i punti della circonferenza passante per P e per i punti nodali C_S e C_D . In particolare questo vale per il punto nel quale detta circonferenza intercetta l'asse z . Quanto detto è vero anche per l'angolo definito dai raggi ottici che individuano PF . Quindi

$$\Phi(x, z) - \Phi(x_{PF}, z_{PF}) = \Phi(0, z') - \Phi(0, z'_{PF}) \quad (20.14.6)$$

Ma sul triangolo $C_S C_D(0, z')$ è immediato constatare che

$$\Phi(0, z') = 2 \arctan\left(\frac{b}{2z'}\right) \quad (20.14.7)$$

e, analogamente

$$\Phi(0, z'_{PF}) = 2 \arctan\left(\frac{b}{2z'_{PF}}\right) \quad (20.14.8)$$

In definitiva

$$d(P) = f[\Phi(P) - \Phi(PF)] = 2f[\arctan\left(\frac{b}{2z'}\right) - \arctan\left(\frac{b}{2z'_{PF}}\right)] \quad (20.14.9)$$

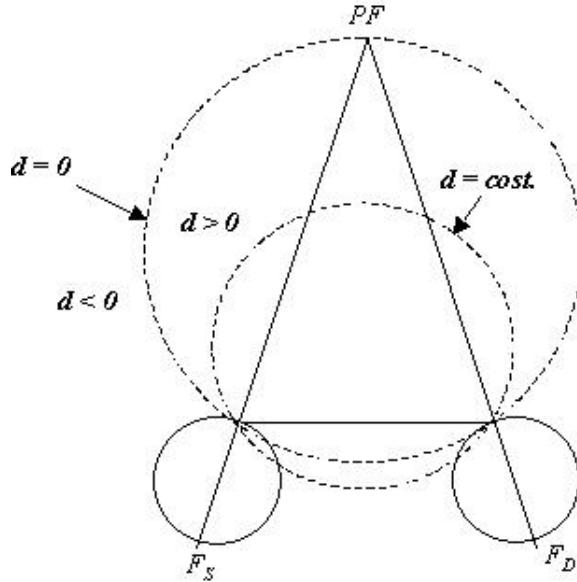


Figure 63: commento figura

dove le intercette sull'asse z delle circonferenze per P e PF e per i punti nodali sono, rispettivamente

$$z' = \frac{x^2 + z^2 - \frac{b^2}{4} + \sqrt{(x^2 + z^2 - \frac{b^2}{4})^2 + b^2 z^2}}{2z} \quad (20.14.10)$$

$$z'_{PF} = \frac{x_{PF}^2 + z_{PF}^2 - \frac{b^2}{4} + \sqrt{(x_{PF}^2 + z_{PF}^2 - \frac{b^2}{4})^2 + b^2 z_{PF}^2}}{2z_{PF}} \quad (20.14.11)$$

La Fig.35 mostra i luoghi del piano in cui la disparità assume valori positivi, negativi e nulli.

La circonferenza per PF è detta *cerchio di Vieth-Muller*, e in prima approssimazione coincide con il luogo dei punti le cui immagini cadono su punti corrispondenti delle due retine (*oroptere*). Assegnare un valore numerico alla baseline b richiederebbe di calcolare la distanza esatta tra i nodi ottici in funzione di PF . Questa distanza non è costante, dato che il centro di rotazione orizzontale dell'occhio non coincide con il nodo ottico. Tuttavia, per una valutazione qualitativa, possiamo assumere in prima approssimazione b pari alla distanza interpupillare per $PF \rightarrow \infty$ ($\approx 60mm$), mentre per f dovremmo considerare la distanza del punto nodale dalla fovea ($\approx 18mm$). Nelle figure 36 e 37 si è scelto PF a 10cm di distanza sul piano sagittale ($z_{PF} = 100mm$); nella figura 38 è PF a 100cm di distanza ($z_{PF} = 1000mm$)

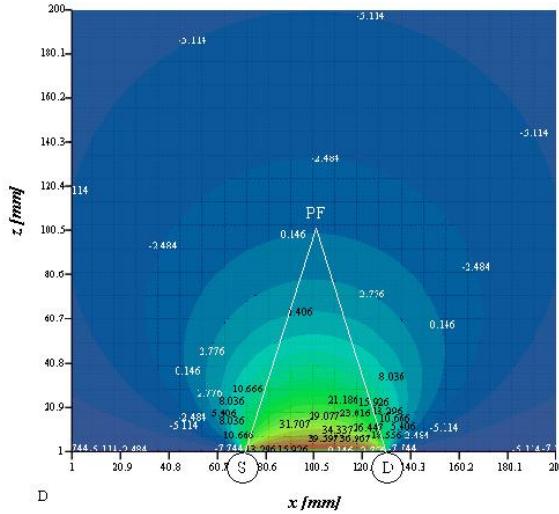


Figure 64: commento figura

Osserviamo che:

1. L'aver posto PF a distanza finita ha prodotto solamente uno shift nella funzione disparità binoculare, pari a

$$-2f \arctg\left(\frac{b}{2z'_{PF}}\right) \quad (20.14.12)$$

2. Nella Fig.39 è rappresentato il modello di proiezione lineare.

In questo caso la proiezione retinica lineare è legata alla proiezione reale dalla relazione

$$x = ftg\left(\frac{y}{f}\right) \quad (20.14.13)$$

Inoltre i luoghi a disparità costante non sono più delle circonferenze, ma le rette $z = \text{cost}$. Quindi la disparità diventa indipendente da x :

$$d(z) = 2ftg\left\{\arctan\frac{b}{2z} - \arctan\frac{b}{2z_{PF}}\right\} \quad (20.14.14)$$

La precedente, per $z_{PF} \rightarrow \infty$, ritorna la formula nota

$$d(z) = \frac{bf}{z} \quad (20.14.15)$$

La *steropsi* (lett. "apparenza solida"), può essere evidenziata con lo *stereoscopio* (inventato da Sir Charles Wheatstone nel 1838), che presentando separatamente ai due occhi le due immagini 2D di uno *stereogramma*, produce l'effetto della tridimensionalità.

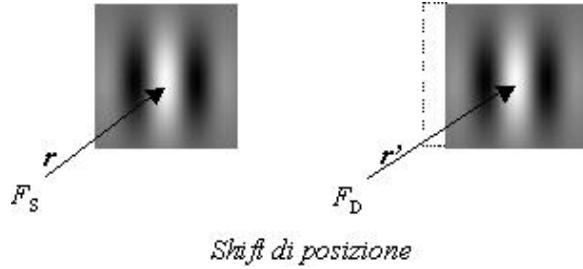


Figure 65: commento figura

20.14.2 Elaborazione centrale della disparità binoculare

L'elaborazione delle informazioni stereoscopiche inizia nella corteccia visiva primaria (V1), dove già 30 anni fa furono identificate cellule semplici e complesse con campi recettivi binoculari (Hubel e Wiesel, 1962)(Barlow e altri, 1967)(Pettigrew e altri, 1968). Nelle scimmie e nei gatti sono stati trovati neuroni di V1 che danno una risposta massima quando uno stimolo cade su aree non corrispondenti delle due retine (Clarke e Whitteridge, 1978; Poggio e Poggio, 1984). Nello strato 4b di V1 sono state trovate due classi di neuroni diversamente sensibili alla disparità retinica (Poggio e Poggio, 1984), una classe risponde con una variazione della frequenza di scarica per $|\alpha_S - \alpha_D| \leq 0.2^\circ$, un'altra risponde a stimoli più prossimali o più distali dal piano di fissazione.

Il modello standard (o position-shift) spiega la disparità ipotizzando che i campi recettivi sinistro e destro delle cellule binoculari siano leggermente spostati rispetto a un riferimento retinico comune. La cellula sarà massimamente responsiva a uno stimolo con disparità uguale allo shift di posizionamento dei suoi campi recettivi (Hubel e Wiesel, 1962)(Poggio e altri, 1985)(Pettigrew e altri, 1968)(Wagner e Frost, 1993). Nella figura seguente i due campi recettivi sono rappresentati mediante la funzione di Gabor; secondo la teoria standard essi sarebbero shiftati di una quantità $|x - x'| \approx d$ rispetto alle fovee.

Più recentemente si è scoperto che molte cellule semplici binoculari nella corteccia visiva del gatto ricevono input da campi recettivi retinici non shiftati, ma che hanno profili con fasi diverse (Ohzawa e altri, 1997). Nella figura seguente vediamo i due campi recettivi che occupano posizioni corrispondenti nelle due retine, ma con funzione di Gabor sfasate.

La stretta connessione tra il modello *phase-shift* e il modello *position-shift* risulta evidente dal semplice fatto che una traslazione Dx nello spazio per la funzione $f(x)$, si traduce in uno shift di fase della trasformata di Fourier spaziale

$$f(x) \rightarrow F(k) = \int_{-\infty}^{\infty} f(\zeta) e^{-jk\zeta} d\zeta \quad \Rightarrow \quad f(x - \Delta x) \rightarrow F(k) e^{-jk\Delta x} \quad (20.14.16)$$

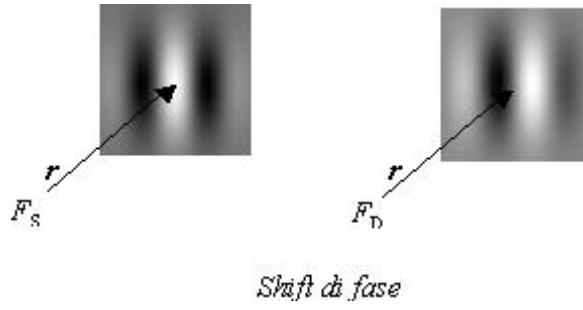


Figure 66: commento figura

I dati di Ohzawa e altri (1977) non escludono il modello standard. E' probabile che entrambi i meccanismi coesistano. Alcune moderne applicazioni ingegneristiche cercano di emulare i processi visivi, limitandosi ai primi stadi di elaborazione (*early vision*). Per quel che riguarda la visione stereoscopica il problema è allora il seguente: date due immagini retiniche bidimensionali $f_S(\mathbf{r})$ e $f_D(\mathbf{r}')$

1. determinare i punti corrispondenti
2. calcolare il campo delle disparità $d(\mathbf{r}) = \mathbf{r} - \mathbf{r}'$
3. risalire alla mappa delle distanze $z(\mathbf{r})$

20.14.3 Indizi monoculari nella percezione della profondità

Anche se chiudiamo un occhio, tuttavia, il nostro spazio percettivo non diventa bidimensionale e ben poco sembra cambiare. Questo è già di per sé dimostrazione dell'esistenza di indizi monoculari nella percezione della distanza:

1. La *parallasse di movimento* è il movimento relativo apparente degli oggetti presenti nel campo visivo quando l'osservatore è in movimento. Gli oggetti più vicini hanno una velocità apparente maggiore.
2. *Ombre*. Nota la posizione della sorgente luminosa, la posizione e forma delle ombre degli oggetti ci dà indicazioni sulla loro posizione relativa.
3. *Dimensione di oggetti familiari* (o *grandezza relativa*). In base alla prospettiva lineare la dimensione di un oggetto può essere inferita dalla presenza nelle vicinanze di oggetti familiari di dimensioni note. Questo effetto è sfruttato da chi allestisce case da esposizione, arredando con mobili appositamente costruiti il 10% più piccoli, in modo da far apparire più spaziosi gli ambienti ai potenziali clienti.

4. *Sovrapposizione* (o *interposizione*) L'oggetto A, parzialmente coperto dall'oggetto B, ci sembra più lontano. Pare che questo sia l'unico indizio di profondità nei bambini di 7 mesi (Yonas, 1984). Danni cerebrali possono compromettere selettivamente questa abilità, lasciando inalterati gli altri meccanismi di percezione della profondità (Stevens, 1983). La sovrapposizione è generata dai neuroni di V2 (Peterhans e von der Heydt, 1991), che rispondono anche in presenza di bordi illusori (p.es. il triangolo di Kanizsa).
5. *Gradienti* (o gradiente di tessitura) L'immagine retinica di una forma periodica, come le mattonelle di un pavimento, è distorta secondo le regole della prospettiva lineare, rivelandoci la grandezza e le forme degli oggetti situati nel contesto.
6. *Prospettiva lineare*. Da una certa distanza in poi le cose ci appaiono di dimensioni inversamente proporzionali alla distanza da esse. Gli studi di Bjorn Forkman dimostrano che anche le galline riescono a percepire la profondità pittorica basata sulle regole della prospettiva.
7. *Prospettiva aerea*. Le particelle dell'atmosfera diffondono la luce riducendo il contrasto degli oggetti lontani che ci appaiono più bluastri poiché la luce di lunghezza d'onda breve è meno disturbata dalle particelle atmosferiche.

Nonostante le numerose informazioni fornite dalle immagini monoculari, la disparità binoculare sembrerebbe comunque un meccanismo di per sé sufficiente per una percezione delle profondità, come si evince da alcuni stereogrammi di punti casuali che, se visti con uno stereoscopio, rivelano all'osservatore la presenza di oggetti nascosti con una vivida sensazione di profondità.

20.14.4 Rappresentazione dello spazio

L'area più probabile per produrre la rappresentazione dello spazio a partire dagli indizi di profondità e movimento è la *corteccia parietale posteriore* (PPC), formata dai *lobuli parietali superiore e inferiore* (SPL e IPL), che riceve afferenze dai sistemi visivo, uditivo, somatosensoriale e vestibolare. La lesione del lobulo superiore nell'uomo può produrre

- *stereoagnosia*, incapacità di riconoscere oggetti per mezzo del tatto
- *amorfosintesi*, mancanza di una percezione accurata del proprio corpo nello spazio
- *somatoagnosia*, negazione dell'esistenza di una parte del proprio corpo

o una combinazione di questi deficit. La capacità di interagire manualmente con gli oggetti presenti nello spazio peripersonale sotto controllo visivo può essere compromessa dalla lesione del SPL (*atassia ottica*). Tuttavia questi pazienti sono in grado di compensare in qualche misura il loro problema sfruttando informazioni sonore e somestetiche (Tranel, 1997). Quando l'atassia ottica è accompagnata da *aprassia ottica* (incapacità di dirigere volontariamente lo sguardo in un punto periferico e di mantenere la fissazione su un oggetto) e disorientamento visivo, cioè incapacità di avere una visione d'insieme del campo visivo (*simultaneoagnosia*) viene a configurarsi la **sindrome di Balint**. Il soggetto affetto da sindrome di Balint non è in grado di seguire la traiettoria di un oggetto in movimento, né di attribuirgli una posizione nello spazio, il movimento di un oggetto può passare inosservato.

Le lesioni del IPL compromettono la capacità di valutare le relazioni spaziali (evitamento ostacoli, localizzazione controlaterale degli oggetti, fissazione e inseguimento visivo).

Un difetto associato a lesione unilaterale della PPC, soprattutto nel lato destro, è la **negligenza visiva**: i pazienti trascurano lo spazio controlaterale, percepito o ricostruito mentalmente. P.es. alcuni si radono o vestono solo un lato del corpo (Andersen, 1989); chiesto ad alcuni pazienti di Milano di immaginarsi di fronte alla cattedrale del Duomo e di descrivere gli edifici lungo i lati, essi richiamavano solo quelli contralaterali al lobulo parietale sano, ma una volta chiesto loro di immaginare di voltarsi essi richiamavano solo gli edifici del lato opposto (Bisiach e Luzzatti, 1978). Il confine dell'emisazio negletto solo di rado è solidale con le coordinate retinotopiche, più spesso è a metà strada tra l'orientamento del corpo e quello del capo. Ci sono indizi che esista una qualche percezione inconscia degli oggetti all'interno dello spazio negletto (Marshall e Halligan, 1988; Bisiach e Rusconi, 1990). Stein ha suggerito tre componenti della rappresentazione dello spazio nella PPC:

1. *spazio personale* (SPL)
2. *spazio peripersonale*, o vicino (IPL)
3. *spazio extrapersonale*, o lontano (IPL)

P.es. è stato riportato il caso di un paziente affetto da eminegligenza visiva sinistra nello spazio vicino ma non in quello lontano (Halligan e Marshall, 1991).

I risultati ottenuti negli esperimenti neurofisiologici sulla scimmia possono essere ritenti validi per l'uomo solo in prima approssimazione. Un problema costante è associare aree cerebrali omologhe nelle due specie. Ad esempio, nell'uomo la PPC occupa la maggior parte del lobo parietale, restandone esclusa solo la *circonvoluzione parietale ascendente o giro postcentrale* (aree 3b,1 e 2 di Brodmann), o corteccia somatosentitiva primaria.

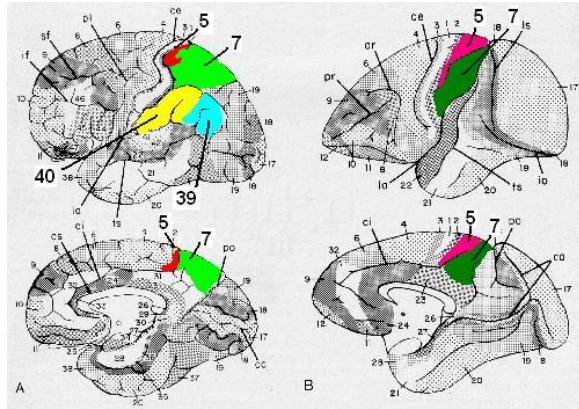


Figure 67: Aree di Brodmann incluse nei lobuli SPL e IPL dell'uomo (a sinistra) e della scimmia (a destra)

La PPC è attraversata dal *solco intraparietale* che divide il SPL dal IPL. Ora, secondo Brodmann (1909) le aree 5 e 7 apparterrebbero al SPL nell'uomo, ma si troverebbero la prima in SPL e la seconda quasi interamente in IPL nella scimmia. Inoltre le aree 39 e 40, in IPL dell'uomo, non esistono nella scimmia. Quindi SPL e IPL non sono aree citoarchitettoniche perfettamente omologhe nelle due specie.

Si potrebbe obiettare che alcuni studi citoarchitettonici, diversi da quelli di Brodmann, indicano che l'area 5 nella scimmia può essere suddivisa nelle sottoaree 5a e 5b, mentre l'area 7 può essere suddivisa nelle sottoaree 7a e 7b (Vogt, Vogt, 1919; Von Bonin, Bailey, 1947); in tal caso continueremmo ad avere anche per la scimmia due aree in IPL e due in SPL, in modo da risultare ammissibile una corrispondenza funzionale

- $5_{uomo} \iff 5a_{scimmia}$
- $7_{uomo} \iff 5b_{scimmia}$
- $39_{uomo} \iff 7a_{scimmia}$
- $40_{uomo} \iff 7b_{scimmia}$

Anche posta in questo modo, la questione non convince molti esperti, infatti la sintomatologia da lesione di LPS nella scimmia comprende alterazioni proprioettive (come la difficoltà a discriminare tra pesi diversi), goffaggine nei movimenti, ma nulla di simile ai deficit di coordinazione visuomotoria osservati nell'uomo (Stein, 1991). La questione è tuttora aperta.

20.14.5 Codifica statica egocentrica della posizione degli oggetti nello spazio

La posizione apparente di un oggetto immobile è invariante rispetto al movimento degli occhi e della testa. Nel 1983 Sparks e Mays hanno ipotizzato che per dirigere lo sguardo su un bersaglio visivo il cervello ha bisogno di tre tipi di informazioni:

- la posizione della proiezione retinica del bersaglio
- la posizione attuale degli occhi nelle orbite
- la posizione attuale della testa rispetto al bersaglio

Nello stesso anno sono stati identificati nella corteccia premotoria della scimmia neuroni visivi con campi recettivi organizzati in coordinate craniotopiche (Gentilucci e altri, 1983). Andersen e Mountcastle (1983) dimostrarono pure l'esistenza di un gruppo di neuroni nell'area 7a della scimmia detti *gaze-dependent*, cioè sensibili alla direzione dello sguardo. Gli ampi campi recettivi erano retinotopici, ma l'intensità della risposta era modulata dalla posizione degli occhi nelle orbite, ovvero dal punto di fissazione (PF). Negli anni successivi Andersen ha ricercato ulteriori conferme dell'esistenza di popolazioni di cellule capaci di codificare uno spazio "egocentrico", anche con l'ausilio di modelli computazionali (Zipser, Andersen, 1988). Neuroni con caratteristiche simili ai gaze-dependent, ma con campi recettivi più piccoli, sono stati descritti in *V3a* (Battaglini, Galletti, Fattori, 1996).

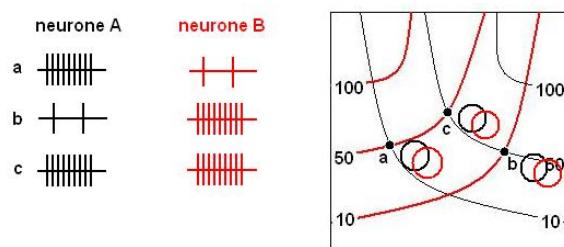


Figure 68: Rappresentazione schematica di come due cellule A e B dell'area *V3a* possano codificare una posizione nello spazio 2D, indipendentemente dal PF. Il neurone A (B) è massimamente responsivo per stimoli che cadono nel campo recettivo nero (rosso) quando il PF si sposta in alto a sinistra (destra). NB: **invertire colori curve**

La figura mostra una rappresentazione schematica di come due cellule A e B dell'area *V3a* possano codificare una posizione nello spazio 2D, indipendentemente dal PF. Le curve rosse e nere, relative al neurone A e al neurone B, sono parametrizzate con l'influenza percentuale del PF sull'attività dei due neuroni. Sulla sinistra sono visibili i pattern di scarica quando il PF coincide coi punti a, b e c. I cerchi rappresentano i campi recettivi retinotopici dei due neuroni.

Nel 1993 fu segnalata nella PPC una classe di neuroni visivi che rispondeva selettivamente a stimoli che occupavano una determinata posizione nello spazio esterno, in modo relativamente indipendente dal PF (Galletti, Battaglini, Fattori, 1993a). Questi neuroni furono battezzati *real-position*. Un modello esplicativo del peculiare comportamento dei neuroni *real-position* è mostrato in figura.

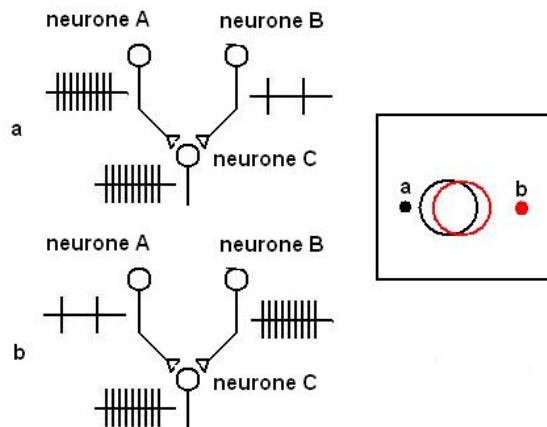


Figure 69: Modello esplicativo del funzionamento dei neuroni *real-position*. La cellula A è maggiormente responsiva quando il PF coincide con *a* e lo stimolo cade alla sua sinistra (cerchio nero). La cellula B è maggiormente responsiva quando il PF coincide con *b* e lo stimolo cade alla sua destra (cerchio rosso). La cellula *real-position* C risponde bene per uno stimolo che cade in una zona compresa tra *a* e *b*, indipendentemente dalla posizione del PF tra *a* e *b*

I neuroni *real-position* si prestano meglio dei *gaze-dependent* alla codifica *statica* (cioè non retinotopica) dello spazio visivo peripersonale. Di fatto, come il modello suggerisce, i neuroni *gaze-dependent* potrebbero essere le unità funzionali che rendono possibile la risposta dei neuroni *real-position*. Questa ipotesi non è stata ancora provata inconfutabilmente, ma una prova indiretta viene dalla constatazione che cellule *real-position* sono state trovate solo in aree contenenti cellule *gaze-dependent*. E' stato suggerito che le cellule *real-position* possano avere un ruolo importante nella coordinazione visuo-motoria (localizzazione, raggiungimento e prensione di un oggetto), cosa che è suffragata dalla presenza di queste cellule sia nella corteccia premotoria (Fogassi e altri, 1992) che nella corteccia PPC, area V6a (Galletti, Battaglini, Fattori, 1993a). Per quanto riguarda l'area V6a, questa contiene anche neuroni non visivi che codificano con precisione la posizione degli occhi nelle orbite (Galletti, Battaglini, Fattori, 1995) e la direzione dei movimenti saccadici esplorativi (Galletti, Battaglini, Fattori, 1991). L'area V6a si trova nella parte anteriore del solco parieto-occipitale (probabilmente fa parte dell'area 19 di Brodmann) e, insieme alla più ventrale V6 occupa quasi

interamente la zona posteriore del SPL.

20.15 Il tempo e il movimento

1. Per percepire correttamente il movimento di un oggetto il sistema visivo dev'essere continuamente informato circa il movimento degli occhi, della testa e del corpo, per compensare il loro effetto.
2. La visione, che apparentemente ci sembra un processo analogico, continuo, in realtà è un processo discreto. Sia nello spazio che nel tempo l'immagine è suddivisa in tante unità di informazione.
3. Il processo della elaborazione dell'informazione visiva ha una durata minima al di sotto della quale non è più possibile la percezione visiva.
4. *legge di Block*: per uno stimolo visivo di durata inferiore a 100 ms, la soglia di percezione è inversamente proporzionale al prodotto durata×luminanza; per uno stimolo visivo di durata superiore la soglia di percezione è inversamente proporzionale solo alla luminanza.
5. Due stimoli visivi vengono integrati e percepiti come un unico stimolo se l'intervallo che li separa è <20 ms. A un intervallo di 50-70 ms, uno stimolo inibisce l'altro e a un intervallo $\geq 100ms$ i due stimoli sono visti come distinti (M.Ideka, 1965).
6. Horace.B.Barlow (1958) dimostrò che questo tempo di integrazione non è costante, ma è inversamente proporzionale alla luminanza, e varia con le dimensioni dello stimolo: il tempo di integrazione è più lungo per piccole dimensioni dello stimolo (cioè uno stimolo piccolo deve persistere più a lungo per essere percepito).
7. La frequenza minima per la fusione di due fotogrammi è detta *frequenza critica di fusione*, e varia da 2 Hz a 60 Hz a seconda dell'illuminazione. La spiegazione è nella diversa persistenza, in risposta alla luce, dei coni e dei bastoncelli.
8. H. De Lange (1958) presentava a un soggetto una macchia di luminosità variabile sinusoidalmente nel tempo. Le variabili da controllare erano l'ampiezza picco-picco della luminanza ($mod\%$, misurata come % della luminanza media L_0) e la frequenza temporale della modulazione f . De Lange misurò la minima ampiezza di modulazione per la quale il soggetto era ancora in grado di percepire la variazione di luminanza. Dalle *curve di De Lange* si osserva un massimo di sensibilità intorno a 8-10 Hz

$$L(t) = L_0[1 + \left(\frac{mod\%}{200}\right)\sin(2\pi ft)] \quad (20.15.1)$$

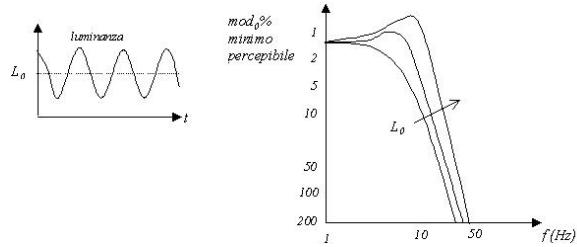


Figure 70: commento figura

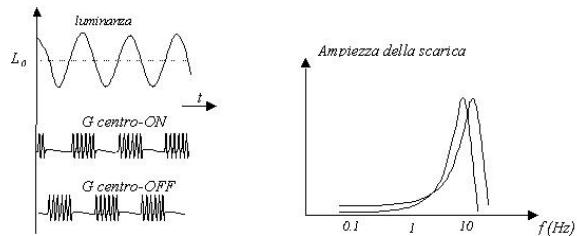


Figure 71: commento figura

9. Le curve di trasferimento temporale delle cellule G della retina di gatto presentano una interessante somiglianza con quelle psicofisiche dell'uomo:
10. J.Jkulikowski e D.T.Tolhurst hanno dimostrato che la sensibilità al contrasto per le frequenze spaziali medio-alte è maggiore per basse frequenze temporali; all'inverso la sensibilità al contrasto nella rilevazione del movimento (*flicker*) è maggiore per frequenze temporali intermedie (8-10 Hz) e per frequenze spaziali basse.

Le curve rosse indicano la sensibilità al contrasto nella rilevazione di un reticolo (contrasto minimo che consente di percepire ancora il pattern), le curve verdi indicano la sensibilità al contrasto nella rilevazione del movimento (contrasto minimo che consente di percepire ancora la pulsazione temporale della luminanza, cioè

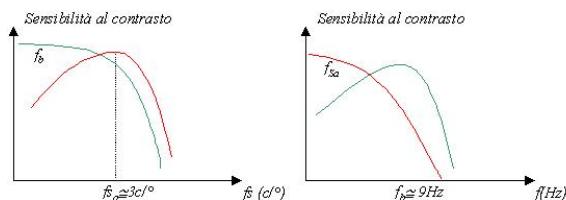


Figure 72: commento figura

il flicker). Si è avanzata l’ipotesi dell’esistenza di due meccanismi di analisi visiva attivi almeno in parte in parallelo, ipoteticamente riferibili ai sistemi delle cellule X e Y. S.Bisti e L.Maffei hanno misurato la risposta delle cellule corticali visive semplici e complesse per diverse frequenze temporali e spaziali. Essi hanno osservato che le cellule che rispondevano alle frequenze temporali più alte tendono a rispondere alle frequenze spaziali più basse (principalmente le cellule complesse facenti parte del sistema Y), mentre le cellule che rispondevano alle frequenze spaziali più alte tendono a rispondere alle frequenze temporali più basse (principalmente le cellule complesse facenti parte del sistema X). Questi risultati sono in accordo con quelli citati di H.B.Barlow (1958) che aveva dimostrato che stimoli di piccole dimensioni e quindi con uno spettro di Fourier contenente più alte frequenze spaziali hanno tempi di integrazione più lunghi e quindi sono evidenti solo alle frequenze temporali più basse. La percezione del movimento sembra dunque essere mediata dalla via Y (o M). Questa via proietta alle aree V3 e V5 (o MT), che a loro volta proiettano alla corteccia parietale, dove pare sia codificata la rappresentazione spaziale dell’ambiente. Le cellule in V3 sono molto sensibili all’orientamento e si pensa siano coinvolte nell’ideazione di strutture 3D a partire da stimoli in movimento (p.es., dall’ombra proiettata da un filo di ferro ripiegato non è possibile dedurre la sua forma 3D, ma ruotando l’oggetto la sua forma 3D appare. Wallach e O’Connell, 1953). V5 è forse l’analogo di V4 nella via X (o P). Nelle scimmie la lesione di V5 causa difetti nella discriminazione della direzione del movimento. I neuroni di V5 rispondono meglio a stimoli in movimento che stazionari, indipendentemente dalla forma o dal colore (Thomas Albright, 1984). Registrazioni intracellulari hanno dimostrato che mentre le cellule dello strato 4b di V1 rispondono selettivamente al movimento delle componenti separabili di un’immagine in movimento, molte cellule di V5 rispondono al movimento dello stimolo composito (Movshon e altri, 1985). In figura è illustrato un esempio (ridisegnato da Stonor e Albright, 1993): il movimento dello stimolo globale, adeguato per un neurone in V5, differisce in velocità e direzione dal movimento dei reticolari componenti, adeguato per neuroni di V1. Quindi la risposta dei neuroni di V5 corrisponde alla nostra percezione del movimento.

11. E’ molto probabile che anche V5 nella scimmia sia organizzata in moduli o iper-colonne (Albright, 1984). Albright ha proposto un modello corticale in cui colonne adiacenti rispondono selettivamente a stimoli in movimento in direzioni che variano sistematicamente in senso orario o antiorario.
12. Bill Newsome ha addestrato scimmie Macaco a discriminare la direzione di una distribuzione di punti in movimento su uno schermo, potendo modificare la proporzione dei punti con moto equiverso rispetto ai punti con moto casuale. Le scimmie riuscivano a percepire la direzione del movimento che interessava

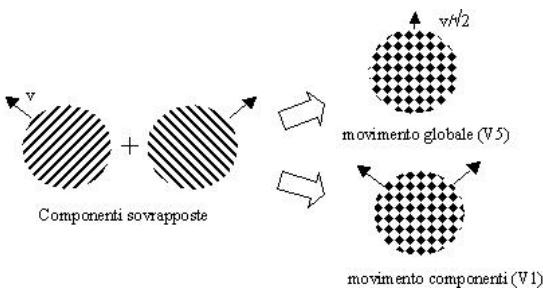


Figure 73: commento figura

solamente il 2-3

capacità di percepire stimoli stazionari era intatta.

13. In V5 sono stati distinti due sottosistemi funzionali, uno capace di rilevare il moto di un oggetto nel campo visivo, con proiezioni all'area mediotemporale superiore 1 (MST1) del lobo parietale, l'altro sensibile al movimento apparente dovuto a moto proprio (occhi e corpo), con proiezioni all'area mediotemporale superiore d (MSTd), (Van Essen e Gallant, 1994).
14. La localizzazione nell'uomo dell'area omologa di V5 nella scimmia è stata identificata con scansioni combinate PET e MRI su 12 soggetti normali (Watson e altri, 1993). Danni in V5 nell'uomo hanno effetti simili a quelli osservati nelle scimmie.
15. Nel 1983 lo studioso italo-tedesco Josef Zihl descrisse il raro caso di L.M., una paziente di 43 anni, che mostrava incapacità di percepire il movimento, o *achinetopsia* (Zihl, von Cramon e Mai, 1983). La paziente era incapace di percepire movimenti con velocità superiore ai $6^\circ/\text{sec}$. Percepiva una serie di fotogrammi statici ("visione stroboscopica"); p.es. nel versare il tè non riusciva a vedere il liquido in movimento, né la variazione del livello del liquido nel bicchiere, ma solamente un solido trasparente e fermo al termine dell'operazione. Altre abilità percettive risultarono perfettamente normali (acuità visiva, risoluzione temporale, stereopsi, discriminazione dei colori). Le scansioni MRI evidenziarono lesione bilaterale dell'area V5 (Shipp e altri, 1994).
16. Una achinetopsia transitoria può anche essere indotta in soggetti normali applicando un campo magnetico all'area V5 (Backers e Zeki, 1995).
Questa tecnica è nota come *stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS)*
17. L'attività di V5 è anche correlata con la percezione illusoria del movimento, p.es. nella *illusione della cascata* (Zeki e altri; Tootell e altri, 1995). Questa illusione si



Figure 74: Stimolazione Magnetica Transcranica ripetitiva

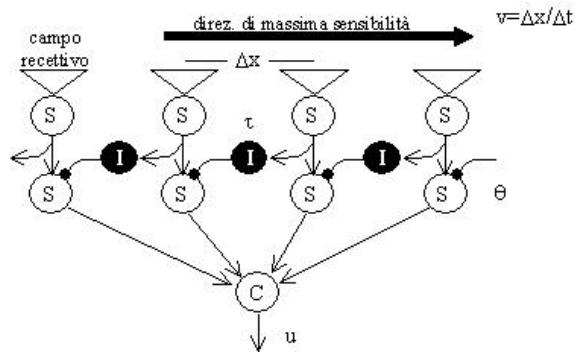


Figure 75: commento figura

manifesta quando, dopo aver fissato per diversi minuti un reticolo in movimento in una data direzione, si sposta lo sguardo su un oggetto statico, questo appare muoversi in direzione opposta. La spiegazione è data in termini di aumento della soglia di percezione del movimento di adattamento per affaticamento cellulare.

18. Circa il 10-20% delle cellule complesse, negli strati superiori di V1 hanno una forte selettività per la direzione del movimento dello stimolo.
19. Al fine di spiegare tale selettività nelle cellule complesse dei primati, Hubel (1989), ha proposto il seguente modello (ispirato a un analogo modello di H.Barlow e W.Levick per la retina del coniglio, 1965):

Se gli interneuroni inibitori introducono un ritardo t e la distanza tra due campi recettivi consecutivi è Dx , lo spostamento di uno stimolo a gradino OFFtoON nella direzione opposta a quella di massima sensibilità (stimolo disadeguato) viene inibito. Se invece lo stimolo è un bordo ONtoOFF non c'è selettività per la direzione, ma a seconda del rapporto tra v e dx/t in neurone C è silente oppure

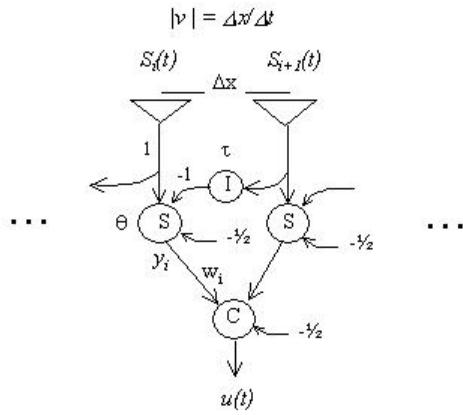


Figure 76: commento figura

oscilla. Lo stesso dicasi per uno stimolo a barra, ON oppure OFF.

20. Per valutare il modello utilizziamo una catena di $N = 100$ unità recettoriali di ingresso, collegate ad altrettante unità binarie a soglia (S) e unità inibitorie (I) (per le soglie sceglieremo $\frac{1}{2}$)

Sia

- (a) $t = 1 \dots T$ tempo [ms]
- (b) $i = 1 \dots N$ indice delle unità recettoriali
- (c) Δt tempo necessario allo stimolo a percorrere Δx (es. 4 [ms])
- (d) τ tempo di integrazione dell'unità inibitoria (es. 1 [ms])
- (e) θ tempo di integrazione dell'unità eccitatoria (es. 1 [ms])
- (f) ψ funzione gradino unitario

Le equazioni della rete sono

$$y_i(t) = \psi[S_i(t) - S_{i+1}(t - \tau) - \frac{1}{2}]u(t) = \psi\left[\sum_{i=1}^N w_i y_i(t - \theta) - \frac{1}{2}\right] \quad (20.15.2)$$

Per rendere il sistema insensibile alle discontinuità della rete agli estremi, i coefficienti sinaptici w_i possono essere scelti in modo da attenuare il contributo dei recettori più estremi della catena, e massimizzare quello dai campi recettivi centrali, per esempio con

$$w_i = \sin\left(\frac{\pi i}{N}\right) \quad (20.15.3)$$

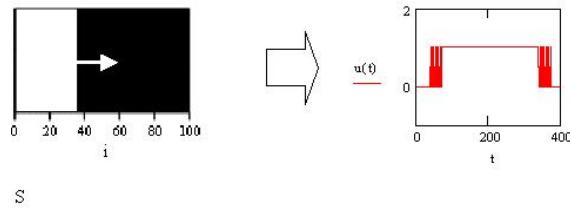


Figure 77: commento figura

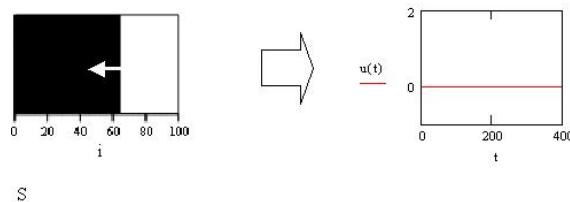


Figure 78: commento figura

L'applicazione di uno stimolo del tipo

$$S_i(t) = \psi(t - i\Delta t) \quad \text{bordo OFFtoON adeguato} \quad (20.15.4)$$

determina l'attivazione dell'unità di uscita per tutta la durata dello stimolo

Al contrario, l'applicazione di un analogo stimolo avente direzione opposta

$$S_i(t) = \psi[t - (N - 1)\Delta t] \quad \text{gradino OFFtoON disadeguato} \quad (20.15.5)$$

lascia silente l'unità di uscita

Il tempo θ di integrazione delle unità S determina solamente uno shift temporale nella risposta $u(t)$, mentre la scelta del tempo t di integrazione delle unità I è ininfluente. Se però usiamo stimoli differenti dal semplice bordo OFFtoON il modello presenta i suoi limiti, e a seconda di $\frac{\tau}{\Delta t}$ potremo avere comportamenti diversi da quelli attesi.

P.es. lo stimolo di sinistra (bordo OntoOff adeguato) non evoca nessuna risposta! Lo stimolo a barra di destra produce l'attivazione dell'unità di uscita, mentre uno stesso stimolo che si muove in senso opposto determina l'innesto di oscillazioni in $u(t)$ per $\tau < 2\Delta t$. Per eliminare la dipendenza dalla polarità di luminanza degli stimoli e per evitare l'innesto di oscillazioni occorre complicare l'unità di elaborazione. Un problema successivo è quello della normalizzazione del contrasto,

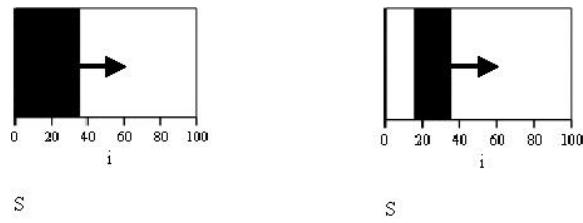


Figure 79: commento figura

per evitare che uno stimolo adeguato con bassi gradienti di luminanza e/o scarso contrasto possa produrre un'uscita debole.

21. Russell L.DeValois e altri (2000) hanno caratterizzato nello spazio e nel tempo i campi recettivi (RF) delle cellule di V1 del macaco. Dal punto di vista della caratterizzazione temporale, sono state identificate due popolazioni di cellule non direzionali, una con un RF a risposta lenta monofasica e una con RF a risposta rapida e bifasica. Le due popolazioni sono temporalmente in quadratura e sono in relazione, rispettivamente, con i neuroni M e P dell'LGN. Le cellule direzionali invece hanno RF spazio-temporali che sono combinazione lineare dei due tipi non direzionali.
22. I modelli di Adelson e Bergen (1985) e di Watson e Ahumada (1985) rappresentano un tentativo di risolvere il problema della corrispondenza, spiegano cioè la capacità di una cellula complessa di V1 di rispondere a uno stimolo in movimento. Entrambe i modelli fanno le seguenti ipotesi sui segnali di ingresso alla cellula:
 - (a) Sono già filtrati BP nella frequenza spaziale e nell'orientazione
 - (b) esistono due o più input i cui RF differiscono in posizione o in fase spaziale (idealtamente sono in quadratura) nonché in latenza o fase temporale (idealtamente sono in quadratura)

Anche se la via cellulare M è maggiormente implicata nell'analisi del movimento, l'esigenza di avere dei differimenti temporali per i segnali in ingresso alla cellula porta a escludere che le afferenze siano esclusivamente di tipo M, infatti registrazioni effettuate sugli strati M dell'LGN hanno dimostrato che tutte queste cellule presentano latenze molto simili tra loro (Schmolesky, Wang, Hanes, Thompson, Leutgeb, Schall e Leventhal, 1998), a meno che non si ipotizzi l'esistenza di circuiti corticali funzionanti come linee di ritardo, di cui però non si ha evidenza anatomo-fisiologica. Secondo De Valois la selettività direzionale delle cellule complesse di V1 dipende da una convergenza di afferenze sia dalla via M che dalla

via P.

20.16 Percezione del colore

1. L'occhio umano è sensibile alla luce di lunghezza d'onda $400 < \lambda < 700\text{nm}$. In questo ambito i colori passano gradualmente dal blu, al verde, al giallo, al rosso.
2. La luce ultravioletta (UV) ha lunghezza d'onda $300 < \lambda < 400\text{nm}$.
3. Il fatto che la luce è rifratta dal cristallino in misura inversamente proporzionale a λ determina il fenomeno dell'*aberrazione cromatica*. L'effetto è maggiore per le lunghezze d'onda piccole, quindi per i coni con sensibilità nel blu, sicché nella retina foveale, che deve risolvere i particolari visivi più fini, manca questo tipo di coni. Nella fovea la visione è quindi dicromatica, con un campo di sensibilità compreso tra 500 e 700 nm.
4. In qualche testo si fa partire lo spettro visibile da 380nm . Infatti si è dimostrato che asportando il cristallino i soggetti riesce a percepire la luce UV. Il cristallino e la cornea assorbono fortemente le radiazioni UV, impedendo a queste di raggiungere la retina (van den Berg e Tan, 1994). Ciò è importante in quanto la luce UV può causare danni retinici e cancro (van Norren e Schelkens, 1990).
5. *I coni, presi isolatamente, sono ciechi ai colori.* Un singolo cono, p.es. sensibile al rosso, non è in grado di differenziare una luce intensa blu da una luce debole rossa. La visione nei colori nasce dal confronto tra le risposte di tipi di coni differenti, ciascuno sensibile in un diverso campo di frequenze. Con un solo tipo di coni noi distinguemmo gli oggetti solo in base alla loro luminosità, esattamente come è per i bastoncelli (*univarianza*). In un sistema visivo dicromatico (come quello di tutti i mammiferi non primati) vi sono due tipi di recettori e la visione dei colori è possibile, ma esistono ancora molte combinazioni spettrali ambigue. Il sistema tricromatico è ancora più funzionale. Alcuni insetti hanno un sistema tetracromatico, mentre certi uccelli (p.es. i piccioni) sembrano avere addirittura cinque tipi di pigmenti uno dei quali assorbe le radiazioni UV (*pentacromia*).
6. Ogni sensazione di colore nasce da tre forme di sensibilità quasi indipendenti: la tinta, la luminosità e la saturazione. La *tinta* è determinata dalla proporzione in cui i tre tipi di coni sono attivati dall'oggetto. Esistono circa 200 varietà di tinte. La *saturazione* riflette il grado di diluizione di una certa tinta con il grigio. Vi sono almeno 20 livello di saturazione per ogni tinta, ma nella zona centrale dello spettro ($530 - 590\text{nm}$) si riducono a 6. La *luminosità* è correlata alla quantità di luce riflessa dall'oggetto. Per ogni tinta e saturazione si possono distinguere 500 livelli di luminosità.

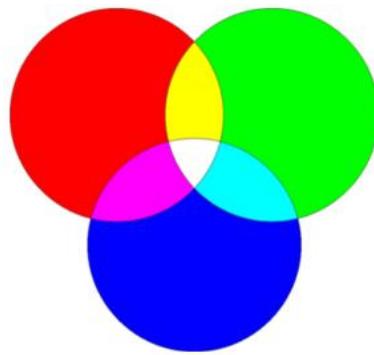


Figure 80: Esempio di sintesi (o mescolanza) additiva di tipo spaziale.

7. *I colori prodotti da sorgenti di luci si combinano per addizione* (rosso + verde = giallo). Tutti i colori si possono ottenere per addizione di tre colori primari, rosso, verde e blu, ciascuna con la sua propria saturazione e luminosità.
I colori dei pigmenti si combinano invece per sottrazione (rosso + verde = nerastro). Per ottenere il giallo un pittore non può far altro che usare il giallo, e infatti i colori primari del pittore sono rosso, giallo e blu.
8. Quando la luce solare incide su un oggetto si hanno tre possibilità:
 - (a) Tutto lo spettro viene riflesso e l'oggetto appare bianco
 - (b) Tutto lo spettro viene assorbito e l'oggetto appare nero
 - (c) Parte dello spettro viene assorbita (sottratta) e l'altra riflessa, e l'oggetto appare del colore della luce riflessa
9. I tre diversi pigmenti presenti nei coni hanno picchi di assorbimento a 420nm (blu), 530nm (verde) e 565nm (rosso) (Dartnall, Bowmaker e Mollon, 1983). Picchi analoghi esistono nella retina del pesce rosso (455, 530 e 625 nm) e della scimmia. L'ape operaia ha picchi a 340, 430, 460 e 530 nm, quindi anche nel campo dei raggi UV. Ciò non significa che anche l'ape possa percepire i colori, infatti un rivelatore di colori dev'essere in grado di distinguere in che misura ciascuno dei diversi tipi di coni è stato attivato da un certo oggetto, cioè occorre che le risposte dei vari coni siano confrontate a un certo livello dell'analisi visiva. Ciò avviene solo negli animali superiori.
10. Mentre i primati del Vecchio Mondo (tra i quali l'*Homo Sapiens*, il Gorilla Gorilla, lo scimpanzè, l'*Orangutan* e il *Gibbone*) sono tricromatici, la maggior parte delle scimmie del Nuovo Mondo è tetracromatica. Le proscimmie sono invece dicromatiche.

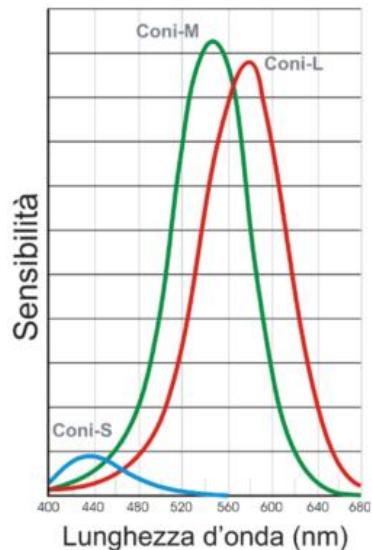


Figure 81: Curve di assorbimento della luce da parte dei tre tipi di coni.

11. La *teoria tricromatica*, avanzata dal medico inglese Thomas Young (1802) e ripresa da H.von Helmholtz (1860) per la quale vi sarebbe un'analisi in parallelo dei tre colori principali (rosso, verde, blu) su tre canali distinti è valida al livello dei coni. Per tutti gli studi successivi dell'elaborazione visiva, e già a partire dalla retina, è valida invece la *teoria antagonistica* (o *teoria dell'opponenza cromatica*) avanzata dal fisiologo tedesco Ewald Hering. A questa si deve aggiungere la *teoria retinex*, di Edwin Land, per la spiegazione della costanza di colore.
12. Secondo la teoria dell'opponenza cromatica, le coppie rosso-verde, giallo-blu e bianco-nero sono antagoniste fra di loro, nel senso che hanno un effetto reciprocamente inibitorio ai fini della percezione. Questa teoria spiega ad es. perché non siamo in grado di percepire un colore verde con tonalità rossa o un giallo con tonalità blu, mentre invece possiamo percepire un blu con tonalità rossa (magenta) o un giallo con tonalità rossa (arancio).
13. Si osservano tipiche risposte antagonistiche già nelle cellule G. P.es. nel pesce rosso una cellula G che dà una risposta ON al blu, dà una risposta OFF al rosso. Il fisiologo Gunnar Svaetichin, registrando dalle cellule H della retina dei pesci poté osservare che esse venivano iperpolarizzate da un tipo di coni e depolarizzate da un altro.
14. R.L.De Valois distinse le cellule dell'LGN di scimmia in *antagonistiche* e *non antagonistiche*. Le cellule non antagonistiche (o *a larga banda*) rispondono solo alla



Figure 82: commento figura

variazione di luminanza nell’ambito di una ristretta gamma di lunghezze d’onda. Esse rappresentano la maggioranza delle cellule del genicolato nel gatto, ma solo il 30% nei primati. Anche molte cellule dei *blobs* presenti nell’area V1 della scimmia sono di questo tipo. Queste cellule non possono contribuire alla percezione del colore ma solo dei contrasti, infatti sia il centro che la periferia del loro campo recettivo sono attivati dallo stesso tipo di coni. Le cellule antagonistiche invece rispondono in modo differenziato al centro e alla periferia in funzione di λ (*cellule a opposizione spettrale semplice* e *cellule a opposizione spettrale doppia*), in quanto attivate da due tipi di coni. In particolare una cellula ON-rosso/OFF-verde dà una risposta ON al rosso nel centro e una risposta OFF al verde nella periferia.

Una cellula a opposizione spettrale semplice ON-rosso/OFF-verde risponde massimamente a uno stimolo rosso diffuso su tutto il campo recettivo. Invece una cellula a opposizione spettrale doppia centro-rosso/periferia-verde risponde massimamente a uno stimolo rosso al centro e verde sulla periferia del campo recettivo. Neuroni di questo tipo sono assai comuni nella corteccia visiva dei primati.

15. Le curve di sensibilità spettrale dei coni con picco di sensibilità nel verde ($\approx 530nm$) e con picco di sensibilità nel giallo ($\approx 565nm$) si sovrappongono largamente, e la differenza tra le due ha un massimo intorno a $640nm$, cioè nel campo del rosso. Secondo De Valois la cellula ON-rosso/OFF-verde codificherebbe questa differenza ricevendo impulsi inibitori dai coni con picco nel verde e impulsi eccitatori dai coni con picco nel giallo. Similmente, una cellula ON-giallo/OFF-blu riceverebbe impulsi inibitori dai coni con picco nel blu e impulsi eccitatori dai coni con picco nel giallo.
16. Il 20-30% dei neuroni della corteccia striata di scimmia rispondono selettivamente a ristrette gamme di lunghezze d’onda. Ma la maggior parte non hanno questa selettività. S.M.Zeki ha individuato unità colonnari selettive per il colore dello stimolo in un’area prestriata che riceve impulsi dalle aree 18 e 19, nella scimmia.
17. Secondo la teoria *retinex* di Land la percezione del colore avviene in due stadi successivi:

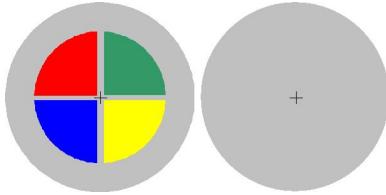


Figure 83: commento figura

- (a) determinazione delle luminanze (I_r, I_g, I_b)
- (b) determinazione e confronto dei coefficienti normalizzati di riflettanza (C_r, C_g, C_b)

Le cellule a opposizione semplice sono importanti nel primo stadio (Zeki, 1993). Queste cellule, caratterizzate da campi recettivi piccoli, sono presenti in V1, e la loro risposta è correlata con la composizione spettrale della luce riflessa. In V4 sono state trovate altre cellule, con campi recettivi più grandi, aventi risposta correlata alla percezione soggettiva dei colori (Zeki, 1983). Queste scoperte sono in accordo col fatto che l'asportazione o la lesione di V4 nella scimmia non compromette la discriminazione delle lunghezze d'onda, ma danneggia la costanza dei colori (Wild e altri, 1985). Più in generale i neuroni dell'area V4 della scimmia rispondono massimamente alle caratteristiche rilevanti per il riconoscimento degli oggetti, compresi forma e colore (Zeki, 1983; Desimone e Schein, 1987).

18. *Area V4 negli esseri umani.* Diversi studi PET hanno associato la percezione del colore nell'uomo con l'attivazione di un'area occipitale ventromediale, nel *solco collaterale*, o *giro linguale* (Corbetta e altri, 1991; Zeki e altri, 1991; Gulyas e Roland, 1991). Quest'area coincide grossomodo con la sede delle lesioni associate ad acromatopsia ed è leggermente mediale rispetto al *giro fusiforme posteriore* attivato dalle facce (questo spiega la frequente associazione dell'acromatopsia con la prosopagnosia). Dato che l'area V4 della scimmia possiede cellule selettive per il colore si è ipotizzato che quest'area nell'uomo sia l'omologa di V4 nella scimmia. Ma oltre a questa, anche nella corteccia occipitale laterale si sono osservate regioni selettive per il colore (Corbetta e altri, 1991), inoltre mentre una lesione nell'area V4 della scimmia pregiudica seriamente la percezione delle forme (Schiller e Lee, 1991) ma solo leggermente la percezione del colore, nei soggetti umani acromatoptici la percezione della forma è spesso integra.
19. *Contrasto consecutivo negativo.* Se si osserva per un minuto il centro un disco coi quattro quadranti colorati verde, rosso, giallo, blu, e poi si fissa lo sguardo su un fondo grigio, appariranno i quattro settori colorati della tinta complementare, rispettivamente rosso, verde, blu, giallo.

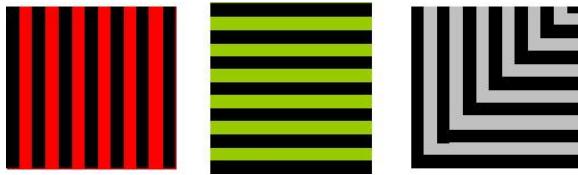


Figure 84: commento figura

Secondo R.L.De Valois l'osservare per vari secondi un determinato colore (p.es. rosso) porta ad affaticare le cellule ON-rosso/OFF-verde, fino a portarle in uno stato di inibizione. Alla cessazione dello stimolo le cellule complementari ON-verde/OFF-rosso scaricano per un processo fisiologico detto "rimbalzo" (*rebound*).

20. *Effetto McCollough.* Effetto osservato da C. McCollough (1965). I soggetti guardano due reticolati, alternativamente per alcuni minuti, uno con strisce verticali rosse e nere, l'altro con strisce orizzontali verdi e nere. Dopodiché il soggetto guarda un reticolo con sbarre orizzontali e verticali bianche e nere. Le sbarre bianche verticali appaiono verdi, quelle bianche orizzontali rosse.
Si tratta di un effetto cromatico di contrasto complementare, ma anche orientazionale. L'effetto è massimo se le frequenze spaziali dei reticolati di adattamento e di confronto coincidono. L'effetto potrebbe forse essere spiegato dalla presenza di neuroni corticali a opposizione spettrale semplice dotati di selettività per l'orientamento.
21. *Contrasto simultaneo.* Il colore di una superficie cambia a seconda del colore di una superficie adiacente. Ad esempio, un oggetto grigio su uno sfondo rosso acquista una sfumatura di verde, visto su uno sfondo verde acquista una sfumatura di rosso.
22. Le cellule a opposizione spettrale doppia possono spiegare il contrasto cromatico simultaneo, infatti proiettando una luce verde sulla periferia del campo recettivo di una cellula centro-rosso/periferia-verde, si ottiene una risposta analoga a quella che ci si aspetterebbe stimolando la parte centrale del campo con una tinta rossa.
23. Un altro effetto di contrasto simultaneo è il seguente. Ciascuna barretta ha una tinta uniforme, eppure appare un gradiente.
24. Esistono alcune importanti invarianti percettive del sistema visivo:
 - (a) *costanza di luminosità.* una superficie appare ugualmente luminosa rispetto alle superfici circostanti al variare della luminosità media in un certo intervallo.

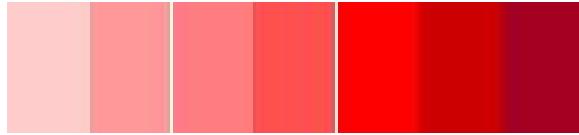


Figure 85: commento figura

- (b) *costanza di colore*: Le superfici degli oggetti conservano la loro colorazione apparente anche in presenza di variazioni nella composizione delle lunghezze d'onda e dell'energia della luce che riflettono. Oss. Durante il giorno il contenuto spettrale della luce varia notevolmente. Se i colori variassero in funzione di ogni cambiamento di illuminazione, essi perderebbero il loro significato come meccanismo biologico di segnalazione.
 - (c) *costanza di forma*. Guardando su uno schermo un quadrato con area che aumenta e diminuisce il quadrato sembra avvicinarsi e allontanarsi. Oss. L'effetto nasce dall'assunzione implicita del soggetto che in circostanze normali raramente la dimensione reale degli oggetti cambia.
25. A causa della costanza di colore un limone appare giallo sia alla luce del sole (che è biancastra), sia alla luce di una lampada a filamento di tungsteno (che è giallastra), sia alla luce fluorescente (che è bluastra).
26. Negli ultimi anni della sua vita Edwin Herbert Land (1909-1991), già inventore della macchina fotografica Polaroid (1948), studiò molto il colore e la costanza di colore. Nei suoi esperimenti sottoponeva ai soggetti un mosaico astratto di cartoncini colorati diversamente. Il mosaico (denominato *Colour Mondrian* per la sua somiglianza coi dipinti di Pier Mondrian) veniva illuminato da tre proiettori regolabili provvisti di un filtro che lasciava passare solo luce rossa, verde o blu. Con un telefotometro Land poteva misurare la proporzione delle tre lunghezze d'onda nell'illuminazione. La luce riflessa da un cartoncino verde era regolata in modo che contenesse 60 parti di luce rossa, 30 di luce verde e 10 di luce blu. I soggetti riferivano di vedere un cartoncino verde, sebbene riflettesse una quantità di luce rossa doppia rispetto alla luce verde. Se però il cartoncino era illuminato su uno sfondo privo di altri cartoncini colorati, esso appariva rosso. Land ha fatto notare l'importanza dello sfondo per la percezione del colore di un oggetto: oggetti che riflettono identiche miscele di λ possono apparire di colore diverso a seconda del colore dello sfondo o di oggetti vicini. Il *modello retinex* (da *retina-cortex*) da lui elaborato, è un efficace modello matematico del fenomeno. Dal punto di vista fisiologico, le cellule a opposizione spettrale doppia possono spiegare la costanza del colore, infatti l'aumento delle sole componenti di lunghezza d'onda lunga nell'illuminazione ambientale di uno stimolo visivo, come

avviene passando da un'illuminazione a fluorescenza a una a incandescenza, avrà un effetto trascurabile su una cellula a doppia opposizione spettrale, in quanto l'aumento dell'illuminazione centrale verrà cancellato dall'analogo aumento di illuminazione da parte delle stesse componenti spettrali sulla periferia del campo.

27. Per quanto detto sulla costanza di colore, il sistema visivo non si basa direttamente sull'intensità spettrale $I(\lambda)$ della luce riflessa dalla superficie per stabilirne il colore, ma piuttosto sulla determinazione della sua riflettanza relativa nel rosso, nel verde e nel blu. E' infatti la riflettanza spettrale $R(\lambda)$ (la frazione della potenza luminosa incidente $P(\lambda)$ che viene riflessa a una data λ) la vera grandezza invariante dal punto di vista fisico.
28. L'algoritmo proposto da Land (1983) è il seguente. Avendo $i = 1, \dots, N$ superfici colorate in un opportuno intorno della superficie k -esima alla quale dover attribuire il colore, l'indice significativo per l'attribuzione del colore è

$$C(\lambda) = \log \left(\frac{R_k(\lambda)}{\sum_{i=1}^N R_i(\lambda)} \right) \quad (20.16.1)$$

C può essere calcolato usando la luminanza spettrale riflessa dagli N oggetti, infatti essendo $I(\lambda) = P(\lambda)R(\lambda)$,

$$C(\lambda) = \log \left(\frac{I_k(\lambda)}{\sum_{i=1}^N I_i(\lambda)} \right) \quad (20.16.2)$$

Naturalmente il nostro sistema visivo potrà rilevare solo le luminanze nel rosso nel verde e nel blu, da cui i tre coefficienti

$$C_{red} = \log \left(\frac{I_k(\lambda_{red})}{\sum_{i=1}^N I_i(\lambda_{red})} \right) \quad (20.16.3)$$

$$C_{green} = \log \left(\frac{I_k(\lambda_{green})}{\sum_{i=1}^N I_i(\lambda_{green})} \right) \quad (20.16.4)$$

$$C_{blue} = \log \left(\frac{I_k(\lambda_{blue})}{\sum_{i=1}^N I_i(\lambda_{blue})} \right) \quad (20.16.5)$$

a questo punto il colore percepito sarà quello avente coefficiente massimo.

Esempio. Avendo due superfici $i = 1, 2$, stabilire il colore della superficie 1 basandosi solamente sul confronto diretto delle intensità riflesse unicamente da essa può portare ad errore sotto condizioni di illuminazione diverse. Nell'esempio la superficie 1 (verde) sarebbe giudicata verde sotto un'illuminazione $P_r = 40mW$, $P_g = 40mW$, $P_b = 20mW$ (figura a), rossa sotto un'illuminazione $P_r = 60mW$, $P_g = 20mW$, $P_b = 20mW$ (figura b).

Usando invece i coefficienti di Land della superficie 1, normalizzati su entrambe le superfici, abbiamo in (a)

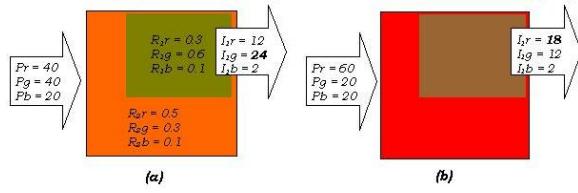


Figure 86: commento figura

$$C_{red} = \log\left(\frac{12}{12+20}\right) = -0.42597 \quad (20.16.6)$$

$$C_{green} = \log\left(\frac{24}{24+12}\right) = -0.17609 \quad (20.16.7)$$

$$C_{blue} = \log\left(\frac{2}{2+2}\right) = -0.30103 \quad (20.16.8)$$

e in (b)

$$C_{red} = \log\left(\frac{18}{18+30}\right) = -0.42597 \quad (20.16.9)$$

$$C_{green} = \log\left(\frac{12}{12+6}\right) = -0.17609 \quad (20.16.10)$$

$$C_{blue} = \log\left(\frac{2}{2+2}\right) = -0.30103 \quad (20.16.11)$$

Sicché, in entrambe i casi la superficie 1 verrà giudicata correttamente e in modo univoco.

29. Nella corteccia visiva striata e peristriata sono state trovate anche cellule a opposizione spettrale doppia dotate di selettività per l'orientamento, facenti parte delle colonne verticali.
30. La sensibilità visiva in funzione della lunghezza d'onda (*curva di brillanza*) ha la forma di una curva a campana. In visione scotopica questa curva coincide con la curva di assorimento della rodopsina dei bastoncelli, con picco a $\lambda = 510nm$. In visione fotopica il picco si sposta su $\lambda = 555nm$. A livelli intermedi di luminanza (*visione mesopica*) il picco ha valori intermedi.

Questo fatto è alla base dell'*effetto Purkynje*. Dalla figura si vede che due oggetti che riflettono radiazioni a 510 e 620nm appaiono ugualmente brillanti in visione fotopica. Gli stessi oggetti, in visione scotopica, hanno brillanze nettamente diverse. Il fisiologo J.E.Purkynje aveva notato che due fiori, uno rosso e uno blu, che sono ugualmente brillanti alla luce del giorno, nella notte cambiano brillanza. Allora il fiore blu appare più luminoso del rosso.

31. R.L.De Valois ha rilevato che la maggiore capacità di risolvere tinte di lunghezze d'onda di poco diverse si ha nel macaco e nell'uomo, che possono discriminare fino a $\Delta\lambda = 2nm$ nel range $490 - 590nm$.
32. Il *daltonismo* è un deficit causato dalla carenza di pigmenti fotosensibili nei fotorecettori. La malattia è ereditaria. Le persone malate sono dette *tricromatici anomali*. La carenza dei pigmenti blu, verde, rosso è detta rispettivamente *tritanopia, deutanopia, protanopia*. L'incidenza è diversa per i due sessi (8% uomini, 0,5% donne). Le anomalie dei pigmenti rossi e verdi sono maggiormente genetiche, mentre le anomalie del pigmento blu sono tipicamente acquisite, essendo i coni blu molto sensibili alle forti intensità di luce e alla carenza di ossigeno. L'ereditarietà dei pigmenti rossi e verdi è legata al sesso, mentre quella del pigmento blu e della rodopsina è autosomica. Nel 1986 Jeremy Nathans ha individuato i geni che codificano per le proteine dei pigmenti visivi (Nathans, Thomas e Hogness, 1986). Il gene per il pigmento blu è localizzato sul cromosoma 7, mentre quello della rodopsina sul cromosoma 3. I geni per il pigmento verde e rosso si trovano sul cromosoma X, perfettamente contigui, e sono formati da 6 esoni separati da 5 introni. I due geni differiscono solo per alcune sottosequenze degli esoni 2 e 5. Dato che i due geni sono molto simili, le alterazioni cromatiche possono derivare da ricombinazione meiotica diseguale del cromosoma X.
33. Duecento anni fa il chimico John Dalton descrisse la propria cecità ai colori in una lezione tenuta per la Società Letteraria e Filosofica di Manchester. Egli riteneva che il suo deficit fosse dovuto alla presenza di una tinta blu nel suo umore vitreo, che assorbiva la luce nello spettro rosso-verde (Hunt e altri, 1995). Egli autorizzò la dissezione dei suoi occhi, dopo la morte, per confermare la sua ipotesi. Alla morte di Dalton, nel 1844, il suo medico Joseph Ransome, esaminò i suoi occhi, non trovando nulla di strano nell'umore vitreo. Nel 1995, Hunt e coll. hanno sequenziato un campione di DNA estratto da un residuo essiccato della retina periferica di Dalton. Essi hanno rilevato la presenza del gene codificante per il pigmento rosso, ma non per il verde. Quindi Dalton era affetto da deutanopia.
34. Dato che le donne hanno due cromosomi X, i geni codificanti per le opsine dei fotopigmenti rosso e verde sono raddoppiati. Nel caso che uno dei quattro loci venga occupato da un gene ibrido, potenzialmente la donna può avere una visione tetracromatica.

20.17 Integrazione visiva

1. Un importante problema deriva dal fatto che normalmente noi vediamo più di un oggetto alla volta.

- Nel 1981 Rudolph von der Malsburg segnalò un limite intrinseco alle reti neurali che stava studiando, cioè l'incapacità delle reti di separare e poi riunire le caratteristiche di due oggetti simultaneamente presenti in ingresso (*catastrofe di sovrapposizione*).

Definizione 20.17.1. Il *problema di unione (binding problem)*: Data un'immagine, determinare quali caratteristiche, in punti diversi del campo visivo, sono parti di uno stesso oggetto. Più in generale il problema dell'unione, o del collegamento, è il problema dell'integrazione degli output di aree cerebrali diverse, specializzate nell'analisi di differenti modalità (p.es. vista, udito) e sottomodalità (p.es. colore, forma, movimento), in una percezione coerente e unificata. Tutto questo in assenza di un *homunculus*, di un programma centralizzato, o di una mappa di ordine superiore

Oss. 20.17.2. "A representation of an object or an event will usually consist of representations of many of the relevant aspects of it, and these are likely to be distributed, to some degree, over different parts of the visual system. How these different representations are bound together is known as the binding problem". (F.Crick e C.Koch, *Consciousness and Neuroscience*, Cerebral Cortex, 8:97-107, 1998)

- Oss. Questo è un problema generale di tutte le teorie che fanno iniziare la percezione da una rilevazione di caratteristiche semplici in parallelo su tutto il campo visivo.
- Von der Malsburg propose l'esistenza nel cervello di un "*binding Mechanism*" basato su un codice temporale, che mantiene la separazione: i neuroni che rispondono alle caratteristiche di uno stesso oggetto risponderebbero in fase tra loro, e fuori fase con i neuroni che rispondono alle caratteristiche di altri oggetti.
- L'idea di Von der Malsburg di un codice temporale che risolvesse il problema di unione ha trovato sostegno nei risultati sperimentali sulle oscillazioni neuronali coerenti nella corteccia visiva del gatto (Eckhorn e altri, 1988; Gray e Singer, 1989). Le oscillazioni misurate avevano dei picchi spettrali tra i 30 e i 70Hz durante la stimolazione, mentre in assenza di stimolazione vi erano solo picchi "di fondo" in bassa frequenza (1 – 30Hz). La probabilità della coerenza di fase diminuiva con la separazione dei due elettrodi e con la diversità di orientamento degli stimoli adeguati per i neuroni sotto osservazione (Gray e altri, 1989). Resta tuttavia il dubbio che queste oscillazioni in fase possano essere semplicemente dovute alle proprietà strutturali e connettive della corteccia.
- Nel gatto le proiezioni a feedback tra V1 e LGN potrebbero spiegare la sincronizzazione osservata tra gruppi di neuroni genicolati in risposta alla stessa

caratteristica dello stimolo (Sillito e altri, 1994), dato che l'effetto scompare dopo ablazione della V1. Secondo la teoria del binding temporale le relazioni di fase tra le cellule in oscillazione riflettono il grado in cui le cellule rispondono a caratteristiche dello stesso oggetto. In due regioni di V1 del gatto, distanti 7mm, si è registrata l'attività di un gruppo di cellule, aventi stessa preferenza per l'orientamento (verticale) ma campi recettivi disgiunti. La sincronizzazione tra i due gruppi era massima se lo stimolo era rappresentato da un'unica barra continua che attraversava i campi recettivi, intermedia se lo stimolo era rappresentato da due barre che attraversavano separatamente i due campi recettivi in condizioni di allineamento, assente quando le due barre percorrevano i campi in direzioni opposte (Singer, 1994; Gray e altri, 1989). Questi risultati sono stati criticati, p.es. per la sovrastima della proporzione dei neuroni che manifestavano attività coerente (cfr. Young, Tanaka e Yamane, 1992), e pertanto restano non conclusivi. Ghose e Freeman (1992) hanno puntualizzato che le oscillazioni maggiori si avevano nell'LGN e non nella corteccia del gatto; inoltre le stesse oscillazioni si possono misurare nella retina. Essi propongono che il fenomeno è solo dovuto dall'attività spontanea della retina, senza alcun significato funzionale.

7. In V1 del macaco Young (1992) non ha trovato traccia di oscillazioni coerenti del tipo osservato nel gatto, ma Eckhorn le ha trovate in V1 della stessa scimmia (1993), e Livingstone (1991) in V1 di scimmie *Samiri sciureus*. Anche in V5 del macaco alcuni hanno trovato attività oscillatoria (Kreiter e Singer, 1992), altri no (Young e altri, 1992; Bair e altri, 1994). Lo stesso in IT del macaco, dove alcuni hanno trovato attività oscillatoria (Nakamura, Mikami e Kubota, 1992), altri no (Young e altri, 1992; Tovée e Rolls, 1992).
8. Il ruolo delle oscillazioni temporali come meccanismo di binding contrasta con altri fatti:
 - (a) pare che la frequenza delle oscillazioni sia proporzionale alla velocità dello stimolo (Gray e altri, 1990; Tovée e Rolls, 1992), e gli stimoli statici non generino oscillazioni. Pensare che esista una soluzione separata al problema dell'unione nel caso di stimoli statici e dinamici pare irragionevole.
 - (b) Negli esperimenti sui gatti e sulle scimmie gli stimoli dinamici scelti avevano un contrasto e una velocità minori di quelli capaci di evocare la risposta massima, perché questo massimizzava le oscillazioni coerenti (Ghose e Freeman, 1992; Eckhorn e altri, 1993). E' assai improbabile che il meccanismo di binding privilegi una configurazione di stimoli non ottimali per una data popolazione cellulare.
 - (c) Applicando la teoria Bayesiana all'analisi delle sequenze di scarica di neuroni di IT nei primati si trova che se I è l'informazione codificata nel pattern di

risposta nei $400ms$ successivi all'applicazione dello stimolo visivo, allora il 67% di I è probabilmente già disponibile nei primi $20ms$, l'87% nei primi $50ms$ (Tovée e altri, 1993; Tovée e Rolls, 1995). L'informazione è cioè trasferita molto rapidamente alle aree successive della corteccia visiva. Ma l'attività oscillatoria ha caratteristiche temporali molto diverse da queste.

9. Esistono evidenze sia psicofisiche (p.es. Adelson e Movshon, 1982; Welch, 1989) che fisiologiche (p.es. Movshon, Adelson, Gizzi e Newsome, 1985; Rodman e Albright, 1989) del fatto che nei primati la percezione di oggetti in movimento è un processo a tre stadi:
 - (a) *misurazione locale del movimento*, misura del campo di velocità (direzione e modulo, su tutti i punti del campo visivo)
 - (b) *segmentazione*, divide il campo visivo in porzioni definite da proprietà locali di movimento omogenee
 - (c) *integrazione*, ricompone in unità porzioni appartenenti a uno stesso oggetto (Braddick, 1993)
10. Mentre il primo stadio ha luogo probabilmente in V1, l'ultimo è attuato in V5 (Movshon e altri, 1985; Albright e Stoner, 1995).
11. Rispetto a V1 i neuroni di V5 hanno campi recettivi più grandi e una selettività minore per direzione e velocità dello stimolo (Maunsell e Van Essen, 1983), selettività maggiore per indizi di segmentazione (Stoner e Albright, 1992), tempi di integrazione maggiori.
12. La figura seguente mostra le distribuzioni delle velocità per i neuroni di V1 (cut-off superiore) e V5 (velocità ottimale) del Macaco (Orban, Kennedy e Bullier, 1982; Cheng, Hasegawa, Saleem e Tanaka, 1994).
13. La segmentazione può anche riguardare segnali sovrapposti nello spazio e nel tempo, come nel caso della *trasparenza* (*transparency*) dove c'è la percezione simultanea di due superfici che si muovono l'una rispetto all'altra. L'effetto si può ottenere p.es. sovrapponendo due pattern di punti casuali che si muovono in direzioni diverse (Clarke, 1977; van Doorn e Koendernink, 1983; Andersen, 1989; Snowden, 1989; Mulligan, 1993; Quian, Andersen e Adelson, 1994).

20.18 Movimenti oculari

1. *Movimenti coniugati*: sono tutti quei movimenti nei quali la direzione, l'ampiezza e la velocità sono uguali per i due occhi, come nel movimento di fissazione di un oggetto che si sposti a una distanza fissa da noi.

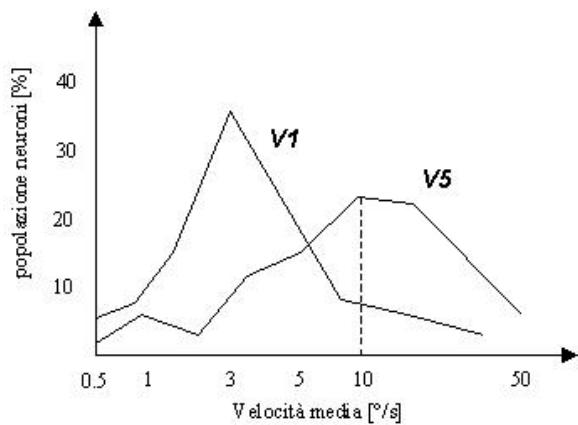


Figure 87: commento figura

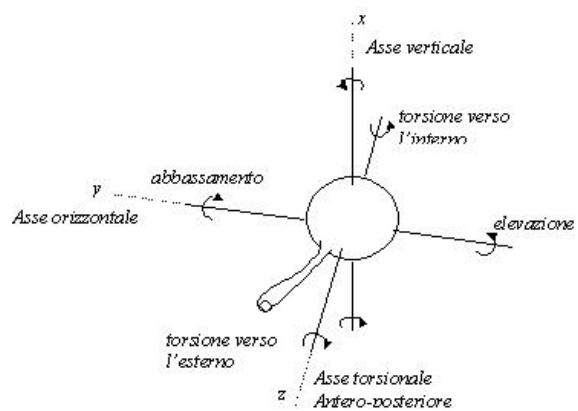


Figure 88: commento figura

Nervo cranico	Muscolo	Azione principale	Azione secondaria
III [oculomotore]	Retto superiore	Elevazione	Adduzione, torsione verso l'interno
III	Retto inferiore	Abbassamento	Adduzione, torsione verso l'esterno
III	Obliquo inferiore	Elevazione	Adduzione, torsione verso l'esterno
IV [troclear]	Obliquo superiore	Abbassamento	Adduzione, torsione verso l'interno
VI [abducente] III	Retto laterale	Abduzione	-
	Retto mediale	Adduzione	-

Figure 89: commento figura

2. *Movimenti disgiuntivi*: movimenti non coniugati, come la convergenza e la divergenza, anche detti *movimenti di vergenza*. Nei movimenti di vergenza i due occhi si muovono in direzioni opposte, come nel puntamento di un oggetto che si avvicini.
3. Entrambi i tipi sono normalmente integrati tra loro e coi *riflessi vestibolo-oculari*, i quali aggiustano i movimenti oculari per compensare movimenti simultanei della testa. L'organizzazione nervosa di questi movimenti comprende la corteccia visiva.
4. I sei muscoli oculari sono tra i più rapidi muscoli somatici. A differenza di molti altri muscoli striati essi non agiscono contro la forza di gravità ed operano sempre sullo stesso carico meccanico.
5. Quando guardiamo una scena i nostri occhi si muovono in continuazione, tre o quattro volte al secondo. Le saccadi sono intervallate da periodi di fissazione ($120 - 150ms$).
6. *Saccadi*. Il movimento oculare saccadico è un movimento coniugato veloce balistico (cioè una volta iniziato può essere corretto solo con molta difficoltà durante il suo svolgimento), con ampiezza $12 - 15^\circ$, che porta la fovea sul bersaglio (punto di fissazione). Usiamo normalmente le saccadi per spostare lo sguardo e nella fase rapida del nistagmo. Inizia $0.2sec$ dopo l'individuazione del bersaglio, infatti prima che venga dato il comando saccadico devono essere analizzate la proiezione del bersaglio sulla retina e la posizione dell'occhio nell'orbita, informazioni dalle quali il sistema determina la direzione e l'ampiezza del movimento. Dopo questo periodo di latenza il movimento viene completato in $100 - 500msec$ ed ha velocità medie di $300 - 500^\circ/s$, ma si può arrivare a $800^\circ/s$. Una volta che la saccade è iniziata, il sistema di controllo non è in grado di generarne un'altra prima di $0.2sec$, indipendentemente dal comportamento del bersaglio (p.es., facendo muovere il bersaglio proprio durante la saccade, la fovea si arresta sempre nella

posizione in cui si trovava il bersaglio all'inizio del movimento). I movimenti saccadici sono anche sotto controllo volontario. Dall'istante in cui l'occhio inizia a muoversi fino al momento di completamento della saccade vi è una riduzione della sensibilità visiva, definita *soppressione saccadica* da B.L.Zuber e L.Stark (1966). Questa è massima al momento in cui l'occhio comincia a muoversi ed è solo dell'ordine di 0.5 unità logaritmiche. Per rendersi conto di questo fenomeno è sufficiente guardarsi nello specchio e spostare il punto di fissazione dall'immagine riflessa della pupilla al bordo dell'occhio. Il movimento degli occhi non verrà notato, ma non perché troppo veloce o troppo piccolo per essere visto, dato che è facilmente percepibile guardando gli occhi di un'altra persona (Morgan, 1994). F.W.Campbell e R.H.Wurtz (1978) hanno dimostrato che se gli oggetti circostanti vengono illuminati solo durante il movimento saccadico l'immagine, sebbene confusa, viene percepita; se invece l'illuminazione inizia prima della saccade, l'immagine durante la saccade non è più percepita. Quindi la visione degli oggetti durante le pause di fissazione inibisce la visione durante la saccade. Sono stati individuati neuroni della corteccia visiva di scimmia che non rispondono al movimento se l'oggetto è presentato durante la saccade. La soppressione saccadica pare coinvolgere solo la via $P\alpha$, che è maggiormente attivata per gli stimoli in movimento, e non la via $P\beta$ (Burr, Morrone e Ross, 1994). Infatti durante le saccadi non è alterata la percezione di reticolari colorati di alta frequenza spaziale, mentre è soppressa la percezione di reticolari non colorati di bassa frequenza (Burr e altri, 1994).

7. La registrazione dei movimenti saccadici durante un compito di ispezione visiva di un'immagine complessa ha rivelato che gli occhi si fissano più frequentemente sui particolari significativi per l'osservatore (A.L.Yarbus). Come è stato dimostrato da A.R.Luria, E.A.Karpov e A.L.Yarbus (1965), i lobi frontali sono determinanti per l'attuazione e la regolazione delle strategie di ispezione visiva mediante saccadi. In particolare una zona della corteccia frontale detta *campi oculofrontali*, in cooperazione con il collicolo superiore, controlla i movimenti saccadici dell'occhio guidati dalla vista.
8. Anche in fase di fissazione gli occhi non sono immobili, ma eseguono in continuazione movimenti impercettibili.
9. Le *microsaccadi* sono analoghe alle saccadi, ma meno ampie ($\approx 1 - 2'$).
10. Il *drift* sono movimenti lenti ($1^\circ/s$) di direzione e ampiezza variabili ($\approx 1'$).
11. Il *tremore* è un movimento oscillatorio ad alta frequenza ($30 - 80Hz$) e piccolissima ampiezza ($< 1'$).

12. Questi movimenti hanno una loro funzione, contrariamente a quanto si riteneva al momento della loro scoperta. Infatti, un'immagine stabile proiettata sulla retina è visibile solo per 1 sec, poi il contrasto si attenua, i particolari svaniscono e si ha solo una confusa sensazione di luce. Dunque, senza questi micromovimenti non si può mantenere la percezione degli oggetti stazionari. Ad esempio, i vasi sanguigni retinici non sono visibili, proprio perché formano un'immagine stabile sulla retina. Le microsaccadi e il tremore sono involontari.
13. Il *movimento oculare lento di inseguimento* è un movimento coniugato lento e continuo, non balistico, che consente di mantenere la fovea su un bersaglio in moto, una volta che questo è stato localizzato con una saccade. Questo movimento è impossibile in assenza dello stimolo (movimento del bersaglio) ed è controllato dalla corteccia visiva, che è capace di calcolare la direzione e la velocità del bersaglio. Tali movimenti hanno un periodo di latenza di 0.13sec e una velocità massima di $\approx 50^\circ/\text{s}$. Nei movimenti lenti, orizzontali e verticali, pare siano implicati i *nuclei vestibolari* e il *flocculo cerebellare*.
14. Il *riflesso vestibolo-oculomotore* ha il compito di stabilizzare l'occhio in seguito a cambiamenti improvvisi della posizione del capo, mantenendo lo sguardo nella stessa direzione che aveva prima del movimento. Il segnale che inizia questo riflesso non deriva dal sistema visivo, ma dal labirinto, nell'orecchio interno.
15. Il *movimento oculare di vergenza* è un movimento disgiuntivo volontario effettuato ogni qual volta gli occhi vedono un oggetto che si avvicina (*convergenza*) o che si allontana (*divergenza*).
16. Il *nistagmo optocinetico* è un movimento lento di inseguimento alternato a un saccadico riflesso in direzione opposta.
17. Regioni premotorie cerebrali implicate nel controllo oculomotorio:
 - (a) centro pontino dello sguardo, nella formazione reticolare pontina
 - (b) nuclei vestibolari
 - (c) collicolo superioreMentre 1) e 2) proiettano direttamente ai neuroni oculomotori, 3) agisce indirettamente, tramite il centro pontino.
18. Il substrato nervoso per la generazione sei saccadi orizzontali è la *formazione reticolare pontina paramediana* (o *centro pontino dello sguardo*) che proietta al vicino *nucleo dell'abducente*. Dall'evidenza clinica si evince che i movimenti saccadici in tutte le direzioni sono rappresentati in ciascun emisfero e che normalmente ciascun emisfero è dominante per i saccadi controlaterali ma che in caso di danno a

un emisfero l'altro può sostituirlo. La stimolazione del centro provoca movimenti oculari di breve latenza e le registrazioni di massa su quest'area hanno rivelato la presenza di ampi potenziali che insorgono. Nella formazione reticolare pontina sono stati identificati 4 tipi di neuroni, che scaricano in relazione ai movimenti oculari orizzontali:

- (a) le *cellule "burst"*, che scaricano ad alta frequenza appena prima dell'inizio e durante i saccadici volontari. Esse sono generalmente silenti in tutti gli altri casi. Si suppone che queste cellule siano causalmente implicate nel processo di inizio del movimento saccadico.
 - (b) le *cellule toniche*, che scaricano a frequenza costante durante le fasi di fissazione dell'occhio. Tale frequenza decresce linearmente all'aumentare della rotazione laterale dell'occhio. Nei saccadici la loro attività passa dal livello costante che aveva prima del movimento ad un livello postsaccadico, caratterizzato da una nuova frequenza di scarica costante. Questo tipo di attività fornisce al SNC continue informazioni sulla posizione degli occhi nelle orbite.
 - (c) le *cellule "burst-toniche"*, che presentano un'attività a raffica durante i saccadici laterali e scaricano a frequenza costante durante la fissazione, con frequenza proporzionale al grado di rotazione laterale dell'occhio.
 - (d) le *cellule "pause"*, che scaricano a frequenza costante nelle fasi di fissazione e sono silenti durante i movimenti oculari rapidi. Si pensa che inibiscano le cellule "burst".
19. La soglia di percezione di un oggetto in movimento è in visione centrale $1-2\text{min}/\text{s}$ e aumenta progressivamente andando verso la periferia della retina.
20. La velocità apparente di un reticolo rotante dipende dalla sua frequenza spaziale e dal contrasto. Per frequenze spaziali di $2 - 4\text{c}^\circ$ la velocità apparente è leggermente maggiore della velocità reale, per frequenze maggiori è minore. Alle alte frequenze spaziali il soggetto, pur distinguendo le sbarre del reticolo, resta incerto se esso ruoti o sia fermo (*stopped motion*). La diminuzione del contrasto riduce anche a un decimo il rapporto tra velocità apparente e velocità reale.
21. R.Sekuler e L.Granz (1963) presentarono a un soggetto prima un reticolo a sbarre verticali che scorreva sullo schermo ad esempio verso destra e poi un reticolo che scorreva nella stessa direzione o in quella contraria. Essi osservarono che lo stimolo di adattamento alzava la soglia di percezione del movimento verso destra e lasciava pressoché invariata la soglia di percezione del movimento verso sinistra. Su questa base si è tentato di spiegare l'illusione della cascata, già nota ai filosofi greci, per cui osservando per un certo tempo le acque di una cascata e fissando poi le rocce adiacenti alla cascata, pare che queste si muovano verso l'alto. Pare

che questa percezione illusoria sia correlata ad attività dell'area visiva V5 (Zeki e altri; Tootell e altri, 1995).

22. In diversi mammiferi, inclusi i primati, esistono connessioni retinoipotalamiche, importanti in molte funzioni neuroendocrine. Queste proiezioni terminano nel *nucleo soprachiasmatico*. I *ritmi circadiani* regolano la secrezione ormonale, la fame, la sete, la vigilanza, la temperatura. Animali privati dell'informazione sulla lunghezza del giorno tendono ad allungare il ciclo dei propri ritmi a un periodo maggiore di 24 ore.
23. L'*ammiccamento* è la rapida chiusura e riapertura delle palpebre. Serve a detergere e idratare la superficie dell'occhio. Normalmente avviene un ammiccamento ogni 4sec. La durata è 0.33sec. Per circa 0.12 sec le palpebre sono chiuse riducendo al 10% la luce che raggiunge la retina. Temporizzando similmente una lampada esterna siamo in grado di percepire le fasi di buio. Perché allora non percepiamo il buio provocato dall'ammiccamento? Si ipotizza che la vista sia soppressa in questo intervallo. A conferma di ciò Volkman, Riggs e Moore (1980) hanno rilevato che occorre quintuplicare l'intensità della luce proiettata sul palato della bocca per stimolare la retina durante l'ammiccamento. La continuità della percezione visiva durante l'ammiccamento è un altro problema. Con tecniche di visualizzazione funzionale si è visto che l'attivazione della corteccia parietale posteriore segue immediatamente la chiusura delle palpebre in condizioni di illuminazione, ma non nell'oscurità (Harl, Salmelin e Tissari, 1994). E' possibile che quest'area, in associazione alle aree prefrontali, crei l'illusione della continuità visiva, forse compensando il momento di oscurità con sensazioni visive presenti nella STM.

20.19 Deprivazione visiva

1. Nei mammiferi la struttura di base del sistema visivo è in gran parte presente alla nascita, predeterminata geneticamente. Ma il cablaggio fine delle connessioni, inclusi le cellule bersaglio delle proiezioni dell'LGN, il bilanciamento e l'efficacia delle sinapsi, sono processi dipendenti dall'attività, mediati da specifiche forma di LTP e LTD, specialmente nel *periodo critico* del primo sviluppo post-natale, che dura 2-3 mesi per il gatto e la scimmia, 12-18 mesi per l'uomo.
2. Nei gattini e scimmie appena nati le cellule retiniche, dell'LGN e dell'area V1 hanno campi recettivi e caratteristiche di risposta molto simili a quelli dell'adulto. Una differenza è nello strato 4 di V1, dove le cellule sono ancora tutte binoculari. Nelle prime 6 settimane si definiscono le colonne di dominanza oculare. Nei gatti normali adulti, l'80% dei neuroni corticali resta binoculare; nelle scimmie il 70%.

3. Gli studi di Carla Shatz (1996) dimostrano che la formazione delle colonne di dominanza oculare in V1 non dipende esclusivamente dalla stimolazione visiva ambientale. Diversamente dai gatti i primati possiedono distretti oculari specifici già alla nascita (Rakic, 1977; Horton, Hocking, 1996). Per alcune settimane precedenti la nascita, la scarica spontanea sincrona delle cellule G retiniche di ciascun occhio è sufficiente a definire raggruppamenti di dominanza oculare nella corteccia striata (Galli e Maffei, 1988; Wong e altri, 1993). La formazione dei raggruppamenti è arrestata dalla soppressione dell'attività spontanea per via chimica, ed è tendenzialmente ripristinata dalla stimolazione elettrica artificiale dei nervi ottici (Stryker e Harris, 1986; Crair, 1998).
4. L'oscuramento delle due retine durante il periodo critico conduce a cecità solo parzialmente reversibile. In condizioni di allevamento al buio lo sviluppo del sistema visivo continua (Buisseret e Imbert, 1976). Nelle scimmie, la deprivazione visiva di entrambi gli occhi durante i primi 17 giorni di vita non altera significativamente la funzionalità dei neuroni corticali (Daw e altri, 1983), anche se diminuiscono le cellule con risposta binoculare (effetto meno pronunciato nei gattini; Hubel e Wiesel, 1965), alcuni neuroni spontaneamente attivi non rispondono agli stimoli visivi, mentre altri perdono selettività rispetto all'orientazione dello stimolo. Gli effetti sono più marcati se la deprivazione continua per tre mesi o più: i neuroni rispondono sempre più debolmente e con minore selettività per l'orientamento, la direzione del movimento, la profondità (Sherk e Stryker, 1976; Petigrew, 1974).
5. Nella *cateratta congenita bilaterale* la lente del cristallino è opacata. Se non si rimuove il cristallino il bambino resta cieco. La visione della luce, senza la visione delle forme, non è sufficiente per lo sviluppo del sistema visivo.
6. La deprivazione monoculare nel periodo critico provoca cecità irreversibile dell'occhio oscurato. I neuroni corticali da binoculari diventano tutti monoculari per l'occhio funzionale. Lo strabismo, ottenibile artificialmente per resezione di uno dei muscoli extraoculari, inverte i rapporti numerici delle popolazioni corticali binoculari e monoculari.
7. Nei gattini allevati con un occhio suturato si verificano importanti sbilanciamenti strutturali a detrimento delle vie connesse all'occhio deprivato, p.es. nella dimensione dei neuroni genicolati (si riducono del 60%; Hubel e Wiesel, 1963), o nel livello di copertura terminazioni assoniche nello strato 4 di V1 (il rapporto scende sotto a 1: 4; Le Vay, Stryker e Shatz, 1978).
8. *Deprivazione monoculare e strabismo nel periodo critico hanno effetti più gravi e irreversibili rispetto alla deprivazione binoculare*, in quanto il sistema è corrotto

dalla asimmetria dell'informazione visiva nei due occhi. E' infatti accertato che, principalmente nella corteccia, avviene uno scontro competitivo tra i due input visivi finalizzato a instaurare una dominanza oculare.

9. Il periodo critico di suscettibilità alla deprivazione monoculare nei gattini inizia dalla quarta settimana e si estende fino al quarto mese di vita (Hubel e Wiesel, 1970), anche se sembra possa esserci una certa variabilità (Cynader, 1983). L'occlusione di un occhio in un gattino di 1 mese, anche per un solo giorno, produce un marcato squilibrio (o "shift") nella dominanza oculare (Olson e Freeman, 1975). Negli uomini il periodo critico per lo sviluppo della binocularità inizia durante il primo anno di vita, raggiunge il massimo nel secondo anno per poi diminuire fino agli otto anni (Banks, Aslin e Letson, 1975).
10. Effetti analoghi possono verificarsi in soggetti umani. Lo studio di 19 casi di pazienti con *ambliopia* (notevole riduzione di acuità visiva di un occhio) ha rivelato che tutti avevano subito l'occlusione dell'occhio ambliopico a causa di un intervento chirurgico, la maggior parte nel primo anno di vita (Awaya e altri, 1973).
11. Normalmente le cellule binoculari rispondono a stimoli provenienti da porzioni corrispondenti delle due retine. Le scimmie allevate con caschi dotati di prismi ottici che disallineano le proiezioni retiniche sono incapaci di rilevare la profondità negli stereogrammi random-dot (Crawford e altri, 1984).
12. Stryker e Strickland (1984) hanno cercato di verificare l'ipotesi che anche la sincronizzazione degli stimoli provenienti dalle due retine abbia importanza nel corretto sviluppo delle vie centrali del sistema visivo. Nei loro esperimenti le retine vengono disattivate con tetrodotossina, mentre i nervi ottici sono stimolati artificialmente in modo più o meno sincrono. La stimolazione differita riduce la popolazione dei neuroni binoculari.
13. Negli uomini lo strabismo non corretto entro i primi 4-5 anni di vita determina perdita di cellule binoculari. L'entità di questa perdita può essere misurata con la postimmagine di orientamento (*tilt aftereffect*). Si fissa con un occhio il reticolo a destra per 60 sec. Fissando poi il reticolo di sinistra con l'altro occhio le linee appariranno inclinate verso sinistra.
14. Un altro modo di alterare i segnali visivi è quello di allevare gli animali in un ambiente dove predominano certi stimoli e ne mancano altri. P.es. ambienti caratterizzati da strisce con un solo orientamento. Blakemore e Cooper (1970) hanno tenuto i gattini in oscurità dalla nascita. A partire dal 14° giorno e per i successivi 5 mesi, solo per 5 ore al giorno, i gattini venivano sottratti al buio e

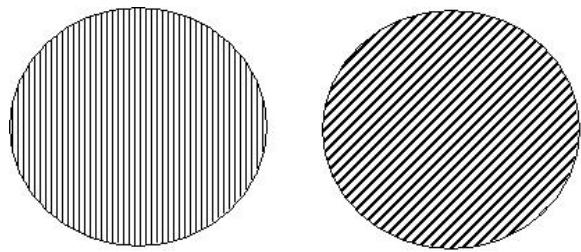


Figure 90: commento figura

posti in un ampio cilindro verticale con le pareti interne tappezzate a righe verticali oppure orizzontali. Dei collari impedivano loro di percepire un orientamento distorto delle strisce. La vista dei gattini, sottoposta a test, risultò cieca a strisce con orientamento ortogonale rispetto a quelle del loro ambiente. Anche la registrazione dai neuroni corticali evidenziò assenza di selettività per l'orientazione ortogonale dello stimolo. Effetti simili sono stati ottenuti da Hirsch e Spinelli (1970) con l'ausilio di occhiali aventi lenti con strisce orizzontali o verticali. Essi trovarono che solo poche cellule corticali visive avevano un'inclinazione ottimale dello stimolo che differiva più di $5 - 10^\circ$ da quello di esposizione. Da allora altri ambienti artificiali sono stati ideati con stimoli visivi in movimento (macchie bianche, strisce orientate, punti casuali, ecc.). In tutti i casi le maggior parte delle cellule rispondeva agli stimoli presentati nell'ambiente di allevamento, mentre era quasi silente a qualsiasi altra stimolazione. Cynader e Chernenko (1976) hanno allevato gatti sotto illuminazione stroboscopica, inducendo un deficit nella percezione del movimento continuo, mentre la selettività sotto altri parametri era preservata (p.es. profondità, orientamento).

15. L'*astigmatismo* è un deficit visivo che consiste nell'incapacità di messa a fuoco dell'asse verticale o orizzontale dell'immagine. E' causato dalla distorsione della cornea.

20.20 Illusioni ottiche

1. Perché percepiamo il mondo in un certo modo? Il realismo ingenuo risponderebbe: perché così è fatto il mondo. Con ciò si trascurano alcuni dati fisiologici (p.es. il punto cieco della retina), patologici (gli scotomi, o aree cieche del campo visivo), e le illusioni ottiche.
2. *Illusioni ottico-geometriche in senso lato*: quando esiste discordanza tra oggetto fisico e oggetto fenomenico (p.es. la camera distorta di Ames). Possiamo com-

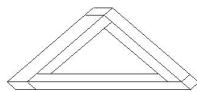


Figure 91: triangolo solido

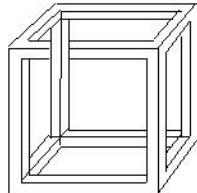


Figure 92: gabbia impossibile

prendere in questa categoria le figure impossibili, come il triangolo solido (riadattato da L.S. e R.Penrose)

o la gabbia impossibile

3. *Figure bistabili*: quando sono possibili due rendimenti percettivi incompatibili (p.es. il cubo di Necker, 1832)

Oss. Forse il rendimento a) è leggermente più probabile del rendimento b), a causa del fatto che normalmente, per esperienza, un cubo solido poggia su un supporto ed è visto dall'alto. Inoltre pare che per passare da un rendimento all'altro occorra necessariamente spostare lo sguardo da un punto all'altro del cubo, effettuare una qualche scansione (movimento oculare o anche solo lo spostamento del fuoco in visione monoculare). In questa categoria possiamo comprendere le *Figure reversibili*: quando una stessa parte del campo recettivo funge alternativamente da figura e da sfondo

4. *Illusioni ottico-geometriche in senso stretto*: quando in una figura presentata su un piano frontale all'osservatore le relazioni geometriche tra le parti appaiono

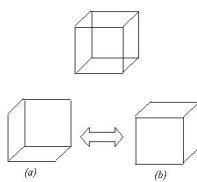


Figure 93: cubo di Necker



Figure 94: figura reversibile

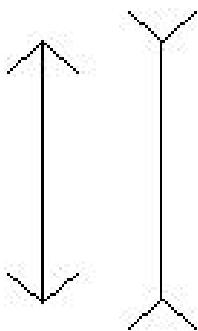


Figure 95: Illusione di Muller-Lyer

diverse da quelle misurabili. Nel linguaggio della psicologia elementistica Wundtiana, l'illusione ottico geometrica potrebbe essere definita come dissonanza tra l'esperienza mediata (effettuata p.es. mediante un righello) e l'esperienza immediata (visione diretta della figura).

5. *Illusione di Muller-Lyer*: le due linee verticali parallele sono della stessa lunghezza, mentre quella di sinistra sembra più corta
6. *Illusione di Poggendorff*: i tre segmenti obliqui si trovano su una stessa retta, ma appaiono disallineati.
7. *Illusione di Ponzo*: le due linee verticali hanno la stessa lunghezza, ma quella di sinistra sembra più lunga.
8. *Illusione di Orbison*: i lati del quadrato appaiono incurvati verso il centro
9. *Illusione di Zollner*: le linee oblique sono parallele, ma appaiono alternativamente convergere e divergere in ciascuna direzione
10. *Illusione di Hering*: le due linee parallele appaiono incurvate centralmente verso l'esterno

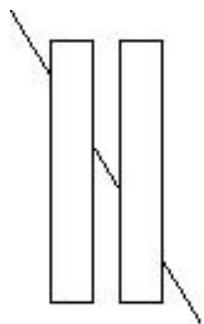


Figure 96: Illusione di Poggendorff

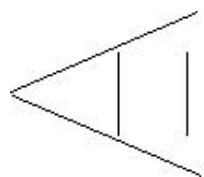


Figure 97: Illusione di Ponzo

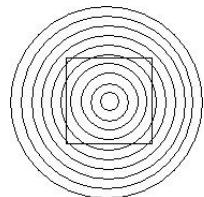


Figure 98: Illusione di Orbison

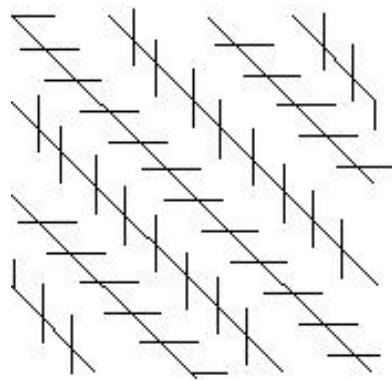


Figure 99: Illusione di Zollner

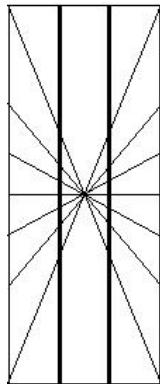


Figure 100: Illusione di Hering

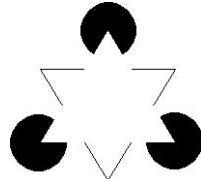


Figure 101: Illusione di Kanizsa

11. *Illusione di Kanizsa*: presenza illusoria di un triangolo che non c'è. Lo psicologo triestino Gaetano Kanizsa pensava che questa illusione si basasse sullo stesso meccanismo operante nel completamento amodale. Anche scimmie, pulcini, piccioni e api percepiscono le figure illusorie di Kanizsa (G. Vallortigara, 2005).
12. *Illusione di Hermann*: presenza illusoria di punti grigi all'intersezione delle linee bianche, perifericamente rispetto al PF
La figura seguente mostra una variante della stessa illusione.
13. *Illusione di movimento*. Muovendo il capo avanti e indietro si percepisce un moto

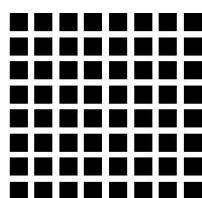


Figure 102: Illusione di Hermann

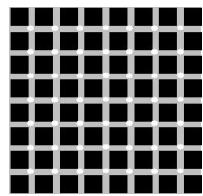


Figure 103: Illusione di Hermann

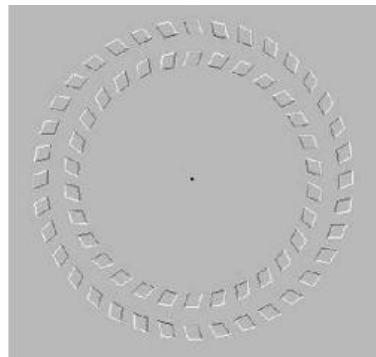


Figure 104: Illusione di movimento

rotatorio in opposizione dei dischi.

14. *Illusione di Petter*: Il disco appare in primo piano rispetto alla griglia. Per percepire in primo piano uno dei due oggetti il sistema visivo deve in qualche modo creare dei contorni che fisicamente non esistono: completare il contorno mancante del disco è molto più semplice ed economico che completare il contorno mancante della griglia (G.Petter, 1956).

E' dimostrato che anche le galline vedono l'effetto Petter (B.Forkman e G.Vallortigara, 1995).

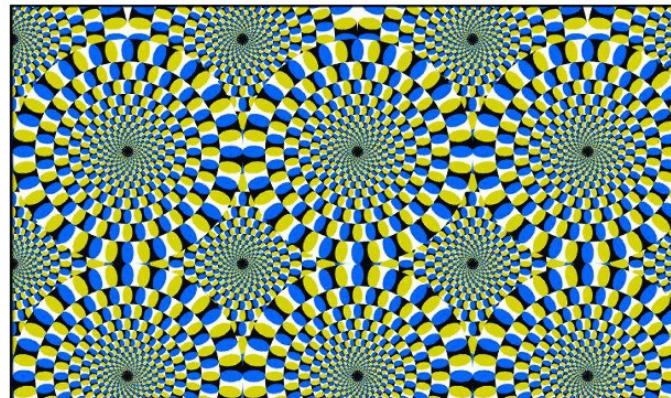


Figure 105: Illusione di movimento

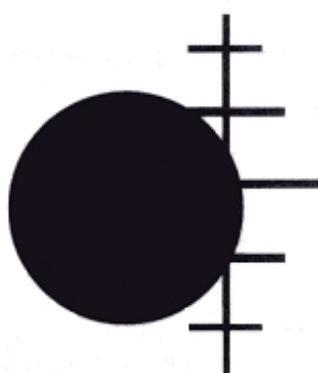


Figure 106: Illusione di Petter

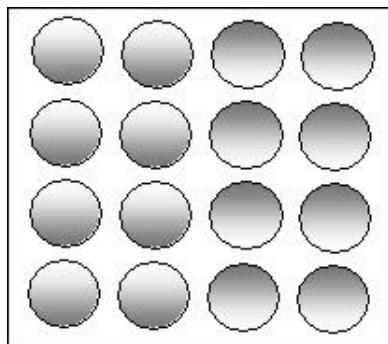


Figure 107: concavo o convesso?

20.21 Psicologia della Gestalt

1. Secondo Helmholtz l'informazione contenuta nello stimolo è insufficiente a produrre una percezione completa, ma è necessario l'intervento di una integrazione inconscia con i dati della memoria. L'esperienza cosciente conterrebbe infatti elementi non presenti nello stimolo, e che nemmeno derivano dagli organi di senso, ma che sono frutto dell'esperienza passata. P.es. la figura seguente (modificata da Ramachandran) evidenzia l'effetto dell'assunzione che la luce viene dall'alto. Gli elementi di destra appaiono concavi, quelli di sinistra convessi.
2. Gli psicologi della percezione della scuola gestaltista hanno ricercato i fattori che determinano il costituirsi del mondo fenomenico della nostra esperienza immediata. Koeler (1918) insegnava ai pulcini a beccare il grano posto sul più scuro di due cartoni accostati. Successivamente il lato più chiaro veniva reso ancora più scuro dell'altro. I pulcini passavano allora a beccare sul lato più scuro, dimostrando di aver appreso il rapporto tra gli stimoli piuttosto che le loro caratteristiche di tonalità specifiche. In un altro esperimento si insegnava ai pulcini a beccare su uno sfondo di forma triangolare. Successivamente venivano avvicinate altre forme non triangolari, ma aventi la stessa dimensione oppure due angoli o due lati in comune con figura iniziale. I pulcini continuavano a preferire il triangolo, dimostrando di aver appreso la forma globale dello stimolo piuttosto che sue caratteristiche specifiche. Nel tentativo, in gran parte fallito, di dare un fondamento neurofisiologico alle loro scoperte, i gestaltisti hanno ipotizzato la presenza nel sistema percettivo umano di un certo numero di tendenze organizzative innate. Koeler ha introdotto il *Postulato dell'isomorfismo*: tra il mondo fenomenico studiato dalla psicologia e il mondo fisiologico studiato dalla neurofisiologia esiste una identità delle leggi dinamiche di funzionamento. Sostenere che quello che vediamo ha la stessa forma di quello che avviene nel nostro cervello



Figure 108: Vicinanza



Figure 109: Somiglianza

potrebbe indurre qualcuno a credere che le immagini visive siano riprodotte nel cervello. Il metodo fenomenologico prevede che l'osservatore di una scena visiva stimolo descriva la sua esperienza immediata, evitando qualunque forma di interpretazione dei dati visivi e senza chiedersi da dove nascano o il perché delle loro caratteristiche. Un limite è che più precisi sono i dati che si vuole ottenere, più è difficile che il soggetto possa evitare di far ricorso a qualche conoscenza pregressa. Dopo molti esperimenti basati sul metodo fenomenologico, i gestaltisti giunsero a enunciare le leggi della forma (Wertheimer, 1922): le parti di un campo percettivo tendono a costituire delle gestalt (strutture organizzate), tanto più coerenti, solide e unite, quanto più gli elementi costitutivi si organizzano sulla base dei principi di vicinanza, somiglianza, chiusura, buona continuazione, destino o movimento comune, pregnanza.

3. *Vicinanza*: tendenza degli oggetti vicini a essere raggruppati in una unità percettiva
4. *Somiglianza*: gli elementi simili tra loro tendono a costituire delle unità percettive
5. *Continuità di direzione* (o *buona continuità*): le parti che sono poste su una linea continua tendono ad essere unificate.
6. *Destino comune* (o *movimento comune*): le parti che si muovono insieme tendono a organizzarsi in sottogruppo.
7. *Pregnanza*: Secondo Wertheimer le gestalt che tendono a formarsi sono quelle che più rispondono ai principi di semplicità ed economia, stabilità e resistenza al mutamento (p.es. la simmetria). Indirizzi di ricerca attuali sono basati

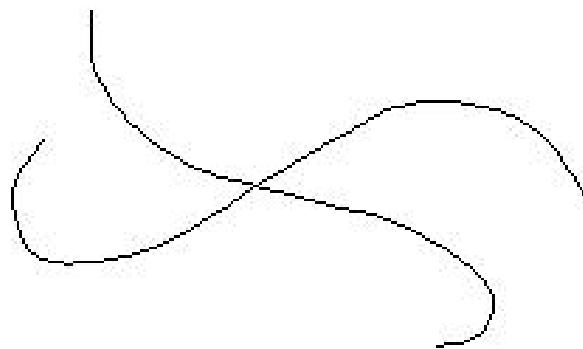


Figure 110: Continuità di direzione

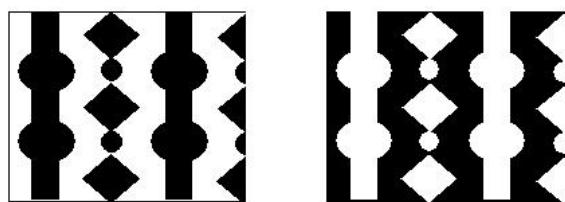


Figure 111: Simmetria

su un principio del minimo (Beck, 1982; Hatfield e Epstein, 1987) per cui la percezione tenderebbe verso il minimo di un funzionale di energia, e il principio di verosimiglianza (Leuwenberg e Boselie, 1988) per cui la percezione tenderebbe a rappresentare l'evento più probabile.

8. *Simmetria*: le parti che hanno simmetrie tendono a essere percepite come figure
9. *Completamento amodale*: tendenza a completare parti della figura nascoste alla vista
10. *Chiusura*: tendenza a chiudere le figure, unendo i bordi vicini. Nell'esempio, tendiamo a vedere tre palle e mezza piuttosto che tre "X" e mezza
11. *Articolazione figura-sfondo*: sulla base dei principi anzidetti, un campo percettivo si organizza portando alla formazione di una figura che si distacca da uno sfondo. La figura ha una forma, è ben definita, denominabile, più piccola, mentre lo sfondo è relativamente uniforme, amorfo, omogeneo, non denominabile, più grande.
12. *Familiarità*: Secondo Wertheimer, a parità di altre condizioni, anche l'esperienza passata può concorrere alla percezione, ma questo processo è già attribuzione di un significato (forte) a una gestalt (debole), che deve comunque preesistere. Il

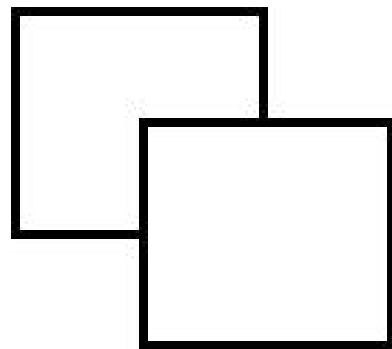


Figure 112: Completamento

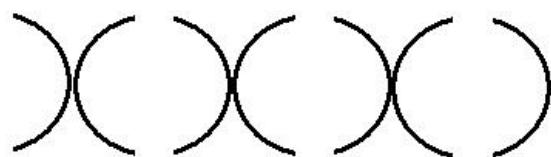


Figure 113: Chiusura

fattore empirico, o di familiarità, emerge dopo aver ruotato la seguente figura di 90 gradi.

Inoltre, in caso di conflitto, i fattori innati prevalgono facilmente sui fattori empirici. Nella figura seguente la chiusura, la simmetria e la continuità neutralizzano la scritta MOLTO VINO NUOVO.

Le moderne tecniche di ispezione dei processi cerebrali hanno evidenziato che il cervello funziona in modo sostanzialmente diverso da come previsto dalla teoria della Gestalt. Tuttavia è stato dimostrato che alcune popolazioni di neuroni in V1 e V2 rispondono selettivamente all'orientamento di contorni, anche illusori, definiti in base al principio di buona continuità (Peterhans e von der Heydt, 1989; Grossof, Shapley e Hawken, 1993). Circa $\frac{1}{3}$ delle cellule considerate in V2 mostravano una stessa selettività per l'orientamento di bordi reali e bordi illusori.



Figure 114: Familiarità

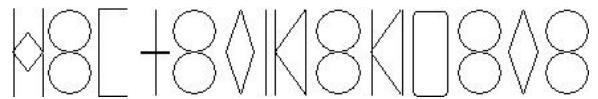


Figure 115: prevalenza sui fattori empirici

13. Anche scimmie, topi e piccioni percepiscono il mondo esterno secondo il completamento amodale. Nell'uomo il riconoscimento di oggetti parzialmente occlusi compare verso i 4 mesi di vita. A tal riguardo, una tecnica molto usata nello studio della mente dei neonati si basa sull'istintivo calo di attenzione verso stimoli ripetitivi. Dapprima il neonato viene abituato a uno stimolo visivo che consiste in una barra obliqua che oscilla dietro un rettangolo che ne cela la porzione centrale. Dopo un po' il neonato volge la sua attenzione altrove. La rimozione del rettangolo non richiama granché l'attenzione del neonato: la barra intera era esattamente quello che si aspettava che ci fosse dietro il rettangolo occludente. Invece la rimozione anche della porzione centrale della barra (precedentemente nascosta dall'occludente) richiama fortemente la sua attenzione (Kellman e Spelke, 1983).

21 Fascio corticospinale e fascio corticobulbare

1. Vi sono tre classi sovrapponibili di sistemi che determinano l'attività dei motoneuroni:
 - (a) *Modelli precostituiti*. Il riflesso di stiramento è un esempio di modello precostituito di connessione neurale.
 - (b) *Vie discendenti*. I *fasci vestibolospinali* sono determinanti per gli aggiustamenti posturali. I *fasci corticospinali* sono sempre stati considerati i principali mediatori del movimento volontario, ma oggi questa nozione va rivista. I *fasci reticolospinali*, *rubrospinali* e *tettospinali* sono importanti vie alternative per l'esecuzione nei movimenti volontari. Il fascio rubrospinale origina nel Rn, si incrocia medialmente nel mesencefalo, discende nella parte laterale del tegmento del tronco encefalico e passa nel cordone laterale del midollo spinale. Il fascio tettospinale discende dal collicolo superiore al cordone anteriore controlaterale del midollo spinale cervicale.
 - (c) *Centri superiori*. Oltre alle parti citate del SNC esistono altre strutture sicuramente implicate nel controllo motorio, tra cui la *corteccia motrice primaria* (circonvoluzione precentrale, anteriormente alla scissura di Rolando), la *corteccia premotrice* (sita anteriormente alla primaria), la *corteccia motrice supplementare* (continuazione mediale della premotrice), i *nuclei basali*, il *cervelletto* e parte del talamo.
2. Il cervelletto e i nuclei basali non inviano comandi diretti al midollo spinale, ma soprattutto agiscono sulla corteccia motrice primaria e premotrice. Anche con la stimolazione elettrica delle aree premotrice e motrice supplementare si possono evocare movimenti, ma occorre una corrente maggiore rispetto alla corteccia primaria. Alcuni di questi movimenti si verificano mediante una connessione diretta, altri attraverso la mediazione della corteccia motrice primaria (P.es. se si rimuove la corteccia primaria non è più possibile evocare i movimenti delle mani attraverso la stimolazione della corteccia supplementare, non così per i movimenti del tronco). La corteccia premotrice è selettivamente in relazione col cervelletto e l'area motrice supplementare è connessa coi nuclei basali. Ciò suggerisce che tali aree possano avere un ruolo nella preparazione e pianificazione dei movimenti volontari. Si è visto infatti che il flusso ematico a tutte e tre le aree motrici aumenta quando l'individuo compie un movimento complesso. Tuttavia, se l'individuo immagina semplicemente di eseguire il movimento senza eseguirlo, il flusso aumenta solo nell'area motrice supplementare.
3. Esiste una mappa del corpo (*homunculus motorio*) in ciascuna delle tre aree della corteccia.

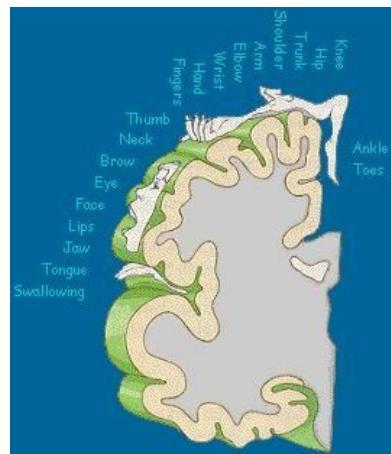


Figure 116: Homunculus motorio

4. Le informazioni sensitive hanno importanza anche nel controllo motorio, tanto è vero che un danno ai cordoni posteriori (lesione sensitiva) determina anche atassia (deficit motorio). Un altro indizio di questo fatto è la somiglianza dell'homunculus motorio all'homunculus sensitivo.
5. *Fascio corticospinale.* Dal secolo scorso era nota l'esistenza di cellule piramidali giganti ($22\mu m$) nella corteccia motrice primaria (*cellule di Betz*) il cui assone discende fino al midollo spinale attraverso le piramidi bulbari. Oggi si sa che questi assomi rappresentano solo il 3% del milione di fibre che contiene il fascio corticospinale. La maggior parte delle fibre originano da neuroni più piccoli ($1 - 4\mu m$). Meno del 40% del fascio corticospinale ha origine nella corteccia motrice primaria, il restante 60% parte dalla corteccia premotrice, motrice supplementare e somatosensitiva. Le fibre del fascio corticospinale danno luogo a un gran numero di collaterali diretti ai nuclei della base, al talamo , alla formazione reticolare, ai nuclei sensitivi del cordone posteriore (queste proiezioni potrebbero servire a bilanciare eventuali esagerate attività afferenti di impedimento ai movimenti), e anche di quelle che terminano nel midollo spinale alcune formano sinapsi nel corno posteriore, altre nella sostanza grigia intermedia e una minoranza sui motoneuroni α e γ . In generale i motoneuroni α e γ sono attivati simultaneamente (per mantenere la sensibilità dei fusi durante il movimento). La resezione delle piramidi bulbari nella scimmia causa paralisi flaccida iniziale e successivo recupero riferibile a compensazione dei fasci reticolospinale e/o rubrospinali
6. *Fascio corticobulbare.* Origina nella corteccia cerebrale, passa per la capsula interna e termina nel tronco encefalico sulle cellule dei nuclei di relay sensitivi, sulla formazione reticolare e sui nuclei motori di alcuni nervi cranici. Come nel

caso delle fibre corticospinali, alcune di queste fibre corticobulbari terminano direttamente sui motoneuroni, ma la maggior parte agisce attraverso la formazione reticolare.

7. Storicamente, il termine *fascio piramidale* ha tre accezioni:
 - (a) combinazione dei fasci corticospinale e corticobulbare
 - (b) insieme delle fibre che costituiscono le piramidi bulbari
 - (c) insieme delle fibre la cui lesione provoca la *sindrome del fascio piramidale* o *emiplegia spastica*.
- In passato si credeva che tutti e tre questi significati descrivessero lo stesso insieme di fibre, ma in realtà ciò non è vero (p.es. la distruzione selettiva delle piramidi bulbari non causa sindrome del fascio piramidale). Il termine *sistema extrapiramidale* è usato per indicare i nuclei basali. Storicamente questo termine serviva a distinguere le sindromi caratterizzate da movimenti involontari, rigidità, ipocinesia, ma oggi si sa che alcune di queste non presentano lesioni evidenti a carico dei nuclei della base.
8. La moderna neuroanatomia e neurofisiologia (Kuypers, 1989) hanno individuato tre sistemi principali di proiezione dai centri motori encefalici ai motoneuroni:
 - (a) il *sistema laterale*, che controlla principalmente i muscoli distali degli arti controlaterali, formato da
 - i. *f. corticospinale* (componente crociata)
 - ii. *f. rubrospinale*
 - (b) il *sistema mediale*, che controlla principalmente i muscoli assiali e prossimali degli arti bilaterali, formato da
 - i. *f. corticospinale* (componente non crociata)
 - ii. *f. interstizio-spinale*
 - iii. *f. tettospinale*
 - iv. *f. reticolospinale*
 - v. *f. vestibolospinale*
 - (c) il *sistema per il controllo diffuso dell'eccitabilità motoneuronale*, controllato dal sistema limbico e legato ai fattori motivazionali-emozionali-attenzionali, formato da
 - i. *f. ceruleo-spinale*
 - ii. *f. rafe-spinale*
9. il *f. corticospinale* è sinonimo di *f. piramidale*

10. le componenti 2,3,4,5 del sistema mediale formano il *f. extrapiramidale*
11. *Emiplegia spastica* (o *sindrome del fascio piramidale*). E' di solito causata da una lesione cerebrovascolare coinvolgente la corteccia motoria e premotoria o il braccio posteriore della capsula interna. Inizialmente si ha una paralisi flaccida ma dopo un periodo di giorni o settimane si manifesta ipertonia e iperattività riflessa dei muscoli interessati (*paralisi spastica*). Caratteristico è l'*effetto forbice*. Tra i riflessi patologici il *segno di Babinski* (flessione dell'alluce e disposizione a ventaglio delle altre dita in risposta a strofinamento della pianta del piede). E' interessante notare che il segno di Babinski è presente nei bambini prima che il fascio corticospinale sia completamente mielinizzato e funzionante.
12. *Emiplegia* significa paralisi totale da un lato. *Emiparesi* significa paralisi parziale da un lato.

22 I nuclei basali

- Il termine nuclei basali è comunemente usato per indicare l'insieme del *nucleo caudato* (*Cn*), del *putamen* (*Put*), del *globus pallidus* (*GP*), del *nucleo subtalamico* (*STn*) e della *substancia nigra* (*SN*).

I nuclei della base, meno dello 0.5% in peso del cervello, partecipano al controllo del movimento insieme al cervelletto, al sistema corticospinale, al Rn e ai nuclei motori del tronco dell'encefalo, tuttavia, a differenza di questi, essi non hanno connessioni dirette col midollo spinale.

- Il *Cn* e il *Put*, strutture telencefaliche con una comune origine embriologica e stesso aspetto istologico, formano il cosiddetto *neostriato* (o *striato*), la parte filogeneticamente più recente dei nuclei della base. Filogeneticamente più vecchi sono il *GP* (*paleostriato*) che origina dal diencefalo e l'*amigdala* (*archistriato*) che embriologicamente appartiene ai nuclei della base, ma funzionalmente è parte del sistema limbico. Il *corpo striato* indica sia lo striato che il paleostriato.
- Tutte le afferenze ai nuclei della base terminano nello striato, mentre il segmento interno del *GP* e la pars reticulata della *SN* originano i principali sistemi efferenti.
- Il *n. lenticolare* ha la forma di uno spicchio di sfera, o di una lente, di cui il *Put* forma la parte più esterna. Una *lamina midollare laterale* lo separa dal più mediale *GP* (di aspetto più chiaro per le molte fibre mieliniche che lo attraversano), a sua volta suddiviso in una *porzione laterale* (o *esterna*) e una *porzione mediale* (o *interna*) separate dalla *lamina midollare mediale*. Medialmente il *GP* confina con la capsula interna. Il segmento interno del *GP* è il principale nucleo efferente dei nuclei della base.
- Il *Cn* ha una forma a C, costeggia lateralmente il ventricolo laterale, sovrasta il *n. lenticolare* e si trova medialmente alla capsula interna. La testa del *Cn* si fonde con la parte anteriore del *Put*, nel *n. accumbens* (punto di continuità embriologica); il corpo del *Cn* è in connessione col *Put* per mezzo di numerosi ponti cellulari che interrompono le fibre della capsula interna; la coda del *Cn* termina nell'*amigdala*.
- Per molti anni lo striato è stato considerato una struttura relativamente omogenea. Usando traccianti neuroanatomici si è scoperto che le terminazioni delle proiezioni corticostriate, talamostriate, e le nigrostriatali nelle prime fasi dello sviluppo, sono disposte a chiazze discontinue. Recentemente sono stati descritti nel *Cn* e nel *Put* piccoli moduli di $200 - 600\mu m$ (*striosomi*) ricchi di *encefalina* immersi in una matrice ricca di *acetil-colinesterasi*. Questi moduli hanno anche

proprietà funzionali simili (p.es. attivazione di tutte le cellule di un dato modulo in risposta al movimento di un muscolo).

7. *Lo striato è il principale centro afferente dei nuclei basali*, ricevendo impulsi da quasi tutte le aree della corteccia (*proiezioni corticostriate*). In generale le aree rostrali/caudali del neocortex proiettano topograficamente alle regioni rostrali/caudali dello striato, pur con un notevole grado di sovrapposizione per le aree corticali funzionalmente correlate. Altre afferenze topografiche provengono dalla SN (pars compacta) e dai nuclei intralaminari talamici (principalmente il CMn che riceve afferenze dalla corteccia motrice). Non è nota la funzione delle vie *talamostriate*, né vi sono sintomi specifici ascrivibili al loro malfunzionamento. Lo striato proietta topograficamente a entrambe i segmenti del GP e alla SN (pars reticulata). Entrambe queste formazioni riproiettano al talamo, e rappresentano pertanto due diverse vie che lo striato ha per influenzare la funzione corticale. Le proiezioni efferenti *striatopallidali* e *striatonigrali*, come le afferenti corticostriatali, sono topograficamente organizzate.
8. Il Put riceve la maggior parte degli impulsi dalle aree somatosensitiva e motrice della corteccia e proietta tramite il GP al talamo e di qui all'area motrice supplementare. Molti neuroni del Put si attivano in risposta a particolari movimenti del corpo, e la loro stimolazione provoca movimenti di piccola estensione.
9. Il Cn riceve la maggior parte degli impulsi dalle aree associative della corteccia e proietta tramite il GP e il talamo soprattutto alle aree prefrontali. Pochi neuroni del Cn rispondono a movimenti o posizioni, sicché risulta più probabile il suo coinvolgimento nei processi cognitivi più che in quelli motori. A tal proposito, lesioni bilaterali della corteccia prefrontale dorsolaterale determinano nel Primate deficit di memoria nel *test di alternanza ritardata* (ricordare quale di due oggetti identici, collocati uno a destra e uno a sinistra, era stato associato al cibo nell'ultima sessione), mentre lesioni della corteccia orbitofrontale provocano deficit nel *test di inversione degli oggetti* (ricordare quale di due oggetti era stato presentato nell'ultima sessione). Queste due aree corticali proiettano a regioni distinte della testa del Cn.
10. Il GP riceve afferenze dallo striato e, per mezzo del *fascicolo subtalamico (STf)*, dal STn. Attraverso lo stesso fascicolo il segmento laterale del pallidus ritrasmette al STn, mentre quello mediale proietta al talamo (VL/VA e n. intralaminari) attraverso il fascicolo talamico (Tf), formato da:
 - (a) il *fascicolo lenticolare (Lf)*, che attraversa in senso mediale la capsula interna, quindi passa tra il STn e la zona incerta, e curva di nuovo in senso laterale

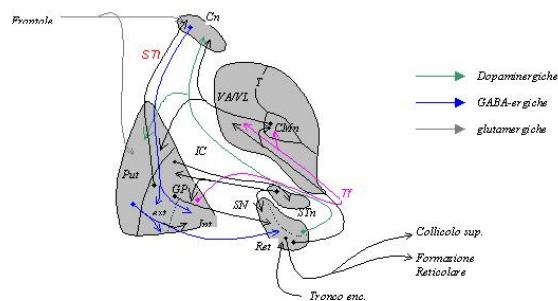


Figure 117: commento figura

- (b) l'ansa lenticolare (*Lan*), che costeggia il margine mediale della capsula interna
- 11. Il STn è sostanzialmente in connessione col GP tramite il già citato fascicolo. Efferenti minori raggiungono la SN (pars reticulata) e lo striato
- 12. La SN è la massa nucleare più grande del mesencefalo e si compone di *pars reticulata* ventrale pallida (citologicamente simile al GP) e una *pars compacta* dorsale (con neuroni più compattati e pigmentati per la presenza al loro interno di grandi lisosomi contenenti *neuromelanina*, un polimero della dopamina o dei suoi metaboliti con funzioni ancora ignote). Essa ha connessioni reciproche organizzate topograficamente con lo striato: la pars compacta proietta al Cn e al Put, i quali riproiettano all'intera SN. Afferenze nigrali minori nascono dal GP, dal STn e da altre aree del tronco encefalico. La pars reticulata proietta al talamo (VL/VA e nucleo DM), al collicolo superiore e ad altri nuclei della formazione reticolare. Queste ultime due vie permettono ai nuclei della base di agire sui motoneuroni senza mediazioni corticali (vie tettospinali e reticolospinali).

22.1 Malattie dei nuclei della base

1. Lesioni ai nuclei della base causano:
 - (a) movimenti involontari (*discinesie*) come tremore, corea, atetosi, ballismo
 - (b) repertorio motorio ridotto e lentezza pur in assenza di paralisi
 - (c) alterazioni dei riflessi posturali e del tono muscolare: rigidità, distonia
2. *tremore*: movimento oscillatorio ritmico involontario di una parte del corpo

3. *corea*: movimenti rapidi e continui della faccia, lingua, parte distale degli arti (possono somigliare ai movimenti tipici degli stati di irrequietezza e agitazione). Paracelsus (1493-1541) per primo usò la parola corea (dal greco "danza") per descrivere 3 tipi di disordine dei movimenti. La prima trattazione completa della corea fu presentata dal medico inglese Thomas Sydenham (1624-1689). Il termine è spiegato da un tipo di corea infantile, diversa dalla sindrome di Huntington e associata a febbre reumatica (corea di Sydenham), anche detta ballo di S.Vito
4. *atetosi*: movimenti lenti di contorsione delle mani e delle dita, e a volte dei piedi con compromissione dello striato.
5. *coreoatetosi*: varietà di sintomatologie intermedie tra corea e atetosi
6. *emiballismo*: sfrenati e frustranti movimenti della parte prossimale degli arti, dovuti a lesione al STn controlaterale. Controlaterale, in quanto il STn è correlato tramite il GP e il talamo alla corteccia motrice ipsilaterale. La lesione è spesso causata da un accidente vascolare acuto. Il ballismo è la più grave forma di patologia del movimento involontario nota; tende a risolversi lentamente. Il trattamento prevede neurolettici (butirrofeni).
7. *Discinesia tardiva*: un lungo trattamento con agenti antipsicogeni come fenotiazine (p.es. *cloropromazina*, *perfenazina*) o *butirrofeni* (p.es. *aloperidolo*) determina ipersensibilizzazione dei recettori dopaminergici alla dopamina e ai suoi agonisti. I sintomi di questa malattia iatrogena sono movimenti involontari anormali specie della faccia e della lingua. La discinesia tardiva è usualmente temporanea ma può divenire permanente. L'interruzione del farmaco che la provoca e la somministrazione di reserpina sono i trattamenti adottati.
8. *Corea di Huntington*: leggere il capitolo relativo.
9. *Morbo di Parkinson*: leggere il capitolo relativo.
10. Nelle patologie dei nuclei basali, Hughlings Jackson distinse per primo i *segni positivi* (o *deficit funzionali secondari, fenomeni di liberazione*) da quelli *segni negativi* (o *deficit funzionali primari*). I *segni positivi* riflettono uno stato di attivazione anormale dei motoneuroni (tremore, rigidità, ballismo) e probabilmente dipendono dalla compromissione dei controlli inibitori che STn, SN, striato e altre componenti dei nuclei basali esercitano normalmente sul GP; i *segni negativi* riflettono invece la mancata attivazione dei motoneuroni quando dovuto (ipocinesia).

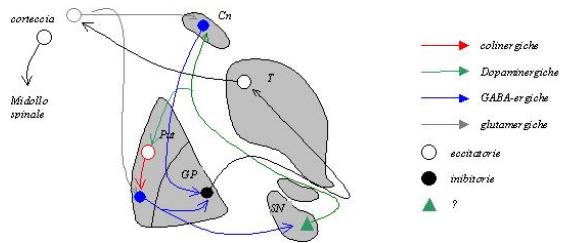


Figure 118: commento figura

A conferma di ciò, lesioni stereotassiche del complesso talamico VL/VA (*talamotomia*) o del segmento mediale del GP hanno in molti casi ridotto i sintomi positivi del parkinsonismo e l'emballismo. Nel caso dell'emballismo talvolta si opera sul fascio corticospinale al livello del peduncolo cerebrale, sul lato contralaterale rispetto ai movimenti emballistici. Subentra una emiplegia flaccida con parziale recupero sul lungo periodo. Questi interventi chirurgici non alleviano i sintomi negativi, e quelli positivi recidivano spesso dopo 1-3 anni. Essi sono oggi eseguiti solo raramente, a vantaggio della terapia farmacologica.

11. In condizioni normali esiste un equilibrio fra tre sistemi biochimici:

- (a) sistema dopaminergico nigrostriatale
- (b) neuroni colinergici intrastratiali
- (c) sistema GABA-ergico

Nel morbo di Parkinson la riduzione del sistema dopaminergico determina uno squilibrio nelle proiezioni che dal GP raggiungono il talamo. Nel morbo di Huntington si ha distruzione dei neuroni colinergici intrastratiali eccitatori e GABA-ergici striatonigrali inibitori. In questo caso verrebbe disinibita la *via nigrostriatale dopaminergica* che, se fosse eccitatoria, porterebbe a una forte inibizione delle proiezioni inibitorie che dal GP raggiungono il talamo e spiegherebbe così i movimenti coreici del morbo di Huntington. Questi dati sono in linea con l'osservazione clinica che, se ad un paziente affetto dal morbo di Huntington viene somministrata l-DOPA, la corea si aggrava notevolmente. Similmente un sovradosaggio di l-DOPA in un parkinsoniano, induce movimenti coreici, atetosici e distonici.

12. La divisione operata in passato del sistema motorio in sistema piramidale ed extrapiramidale, sulla scorta di una distinzione clinica tra sindrome piramidale (spasticità e paralisi) ed extrapiramidale (movimenti involontari, rigidità, ipocinesia senza paralisi), appare oggi insufficiente per diversi motivi:

- (a) oltre ai nuclei della base e al sistema piramidale altre strutture mediano le funzioni motorie (Rn, nuclei motori del tronco dell'encefalo e cervelletto)
- (b) i due sistemi non sono indipendenti ma sono ampiamente interconnessi e cooperanti
- (c) nella definizione classica di sindrome extrapiramidale rientrano patologie senza nessuna evidenza di danno ad alcuna delle componenti del sistema extrapiramidale.

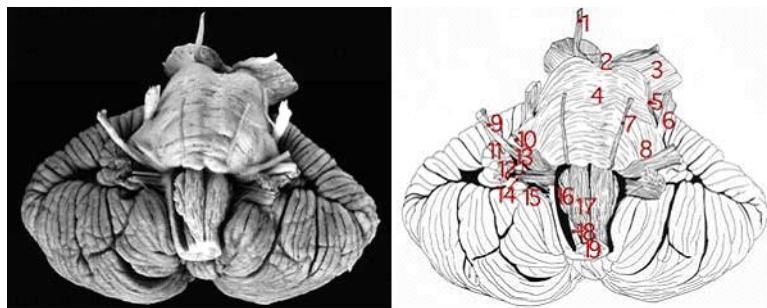


Figure 119: Vista anteriore del cervelletto. Foto da T.H.Williams, N. Gluhbegovic, J.Y.Jew. 1. Oculomotor nerve 2. Interpeduncular fossa 3. Basis pedunculi 4. Basilar sulcus of pons 5. Motor (minor) root of trigeminal nerve 6. Sensory (major) root of trigeminal nerve 7. Abducens nerve 8. Middle cerebellar peduncle 9. Vestibulocochlear nerve 10. Facial nerve 11. Flocculus 12. Choroid plexus protruding through lateral aperture of 4th ventricle (foramen of Luschka) 13. Glossopharyngeal nerve 14. Vagus nerve 15. Accessory nerve 16. Olivary nucleus 17. Pyramidal tract 18. Hypoglossal nucleus 19. Pyramidal decussation

23 Il cervelletto

1. Il cervelletto rappresenta il 10% in peso di tutto il cervello, ma contiene più della metà di tutti i neuroni cerebrali.
2. Il cervelletto occupa la maggior parte della fossa cranica posteriore.
3. Il cervelletto raccoglie informazioni sensitive praticamente di ogni tipo. Queste raggiungono la corteccia cerebellare, che poi ritrasmette attraverso i nuclei profondi a varie parti del tronco encefalico e del talamo. Anche se il cervelletto ha poche vie per influenzare direttamente i neuroni motori, esso è considerato parte del sistema motorio, in quanto le affezioni a suo carico compromettono il controllo dell'equilibrio, del tono muscolare, della postura e la coordinazione dei movimenti volontari, mentre non vi sono deficit sensitivi.
4. La corteccia presenta due profonde *scissure*, per lo più trasversali, ben visibili nelle sezioni sagittali, che la suddividono in tre *lobi*:
 - (a) La *scissura primaria* suddivide il *corpo del cervelletto* in un *lobo anteriore* e un *lobo posteriore*
 - (b) La *scissura posterolaterale* separa il piccolo *lobo flocculonodulare* dal *corpo del cervelletto*. È talmente profonda che il *flocculo* di ciascun lato è quasi

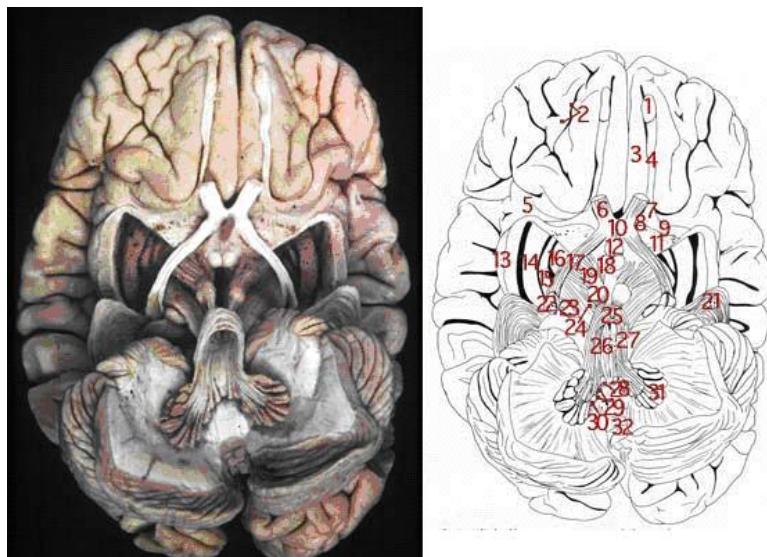


Figure 120: Vista dal basso dell'encefalo. Foto da T.H.Williams, N. Gluhbegovic, J.Y.Jew. 1. Olfactory bulb 2. Orbital sulci and gyri 3. Straight gyrus 4. Olfactory tract 5. Limen of insula 6. Optic nerve 7. Olfactory trigone 8. Medial olfactory gyrus containing stria 9. Lateral olfactory gyrus containing stria 10. Optic chiasma 11. Anterior (rostral) perforated substance 12. Tuber cinereum with infundibulum 13. Long gyrus of insula 14. Putamen 15. Lateral division of globus pallidus 16. Medial division of globus pallidus 17. Optic tract 18. Mamillary body 19. Corticorubral tract 20. Red nucleus 21. Optic radiation 22. Lateral geniculate body 23. Medial geniculate body 24. Cerebellothalamic tract 25. Decussation of superior cerebellar peduncles 26. Superior medullary velum 27. Superior cerebellar peduncle 28. Fastigial nucleus 29. Globose nuclei 30. Emboliform nucleus 31. Dentate nucleus 32. Vermis

completamente separato dal resto del cervelletto. Fessure minori suddividono ciascun lobo in 10 *lobuli* e ciascun lobulo in *lamelle* o *folia*.

5. Il cervelletto è anche funzionalmente suddiviso in zone longitudinali (ortogonalì alle scissure). Il *verme* è la zona a cavallo della linea media e separa i due *emisferi cerebellari*, ciascuno diviso in una *zona intermedia* (o *paravermiana*) e in una più larga *parte laterale*. Avremo così che in *nodulo* è la parte "vermiana" e i *flocculi* le parti "laterali" del lobo flocculonodulare.
6. Le *tonsille* sono lobuli emisferici separati dai *flocculi* per mezzo della scissura posterolaterale. La parte vermiana ad esse corrispondente è l'*uvula*. Le tonsille hanno importanza clinica, infatti possono essere lese quando una massa, presente

in un emisfero cerebellare, spinge il tronco dell'encefalo e il cervelletto verso il basso; le tonsille possono uscire dal forame magno formando un'*ernia tonsillare*.

7. Il cervelletto è connesso al tronco cerebrale tramite tre *peduncoli cerebellari* per lato:
 - (a) *ped. cereb. Inferiore - ICP* (o *corpo restiforme*): è formato principalmente da afferenti spinali e del tronco cerebrale.
 - (b) *ped. cereb. medio - MCP* (o *brachium pontis*, "braccio del ponte"): è il più grande, ed è formato da afferenti dai nuclei pontini controlaterali.
 - (c) *ped. cereb. superiore - SCP* (o *brachium conjunctivum*, "braccio congiuntivo", o *corpo juxtarestiforme*): contiene la maggior parte delle vie efferenti, con origine nel n. dentato.
8. Al di sotto della corteccia vi è una massa bianca (*centro midollare*) che la separa dai *nuclei cerebellari profondi*. Il più laterale è il *n. dentato (Dn)*, che in sezione appare una banda ondulata. Vi originano la più parte degli efferenti. Più medialmente c'è il *n. interposito (In)*, nell'uomo suddiviso in *n. emboliforme (En)* e *n. globoso (Gn)*. Il più mediale è il *n. del fastigio (Fn)*, anche detto *n. del tetto*. Jan Jansen e Alf Brodal, in Norvegia, hanno dimostrato che ciascuna zona longitudinale ha connessioni con un preciso nucleo profondo: il verme proietta al Fn, la zona intermedia al In e la zona laterale al Dn.
9. La corteccia cerebellare ha una struttura trilaminare assai regolare, quasi cristallina. Partendo dalla superficie si incontrano:
 - (a) *strato molecolare*, formato da assoni (*pf*), dendriti e interneuroni (*S,B*)
 - (b) *strato delle cellule di Purkinje (P)*, i soli neuroni i cui assoni lasciano la corteccia. Esse hanno l'aspetto più caratteristico forse di tutto il SNC. Il piano dell'albero dendritico è ortogonale all'asse longitudinale del folium. Le cellule P hanno diametro di $50 - 80\mu m$.
Masao Ito, in Giappone, ha scoperto che questi neuroni sono inibitori GABA-ergici.
 - (c) *Strato granulare*, fitto strato di $10^{10} - 10^{11}$ cellule (un numero superiore a quello di tutte le cellule della corteccia cerebrale), per lo più piccole *cellule granulari* o (*G*). Ciascun granulo invia il proprio assone verso lo strato molecolare dove si biforca a T per formare una *fibra parallela (pf)*, molto sottile e amielinica, che corre per parecchi mm lungo l'asse della lamella formando sinapsi con almeno 500 cellule P. Ogni cellula P riceve sinapsi da circa $100000 - 200000$ cellule G.



Figure 121: Una cellula nervosa di Purkinje

10. Le *fibre rampicanti* (*cf, climbing fibers*) e le *fibre muscoidi* (*mf, mossy fibers*) sono i due tipi di afferenze corticali. Ogni cf origina dal n.olivare inferiore controlaterale e termina su 1 – 10 cellule P avvolgendo il soma e la parte prossimale del dendrite come il tralcio di una vite. Ogni cellula P è in connessione con una sola cf. cf e mf inviano anche collaterali ai nuclei profondi (*circuito cerebellare primario*).
11. In animali da esperimento la distruzione dell'oliva inferiore ha effetti simili a quelli della distruzione dell'intera metà controlaterale del cervelletto.
12. Tra gli interneuroni presenti nello strato molecolare le *cellule stellate* (*S*) e le *cellule a canestro* (*B*) con assone che abbraccia i somi di alcune cellule P, nello strato granulare le *cellule di Golgi* (*Go*). Una mf e l'assone di una singola cellula Go possono terminare su uno o più dendriti di cellule G, formando un complesso sinaptico incapsulato dalla glia detto *glomerulo cerebellare* (*gl*)
13. cf e mf, come pure le cellule G, hanno azione eccitatoria, tutti gli altri tipi di cellule sono inibitori GABA-ergici.
14. Gli assoni delle cellule S e B sono ortogonali all'asse del folium, sicché quando un'afferenza focale eccita un fascio di pf, la colonna di cellule P alimentate da quel fascio viene eccitata, mentre gli interneuroni S e B alimentati dallo stesso fascio inibiscono le cellule P dei folia adiacenti. Questo meccanismo somiglia all'inibizione laterale presente nella corteccia sensoriale. Le cellule di Go sono

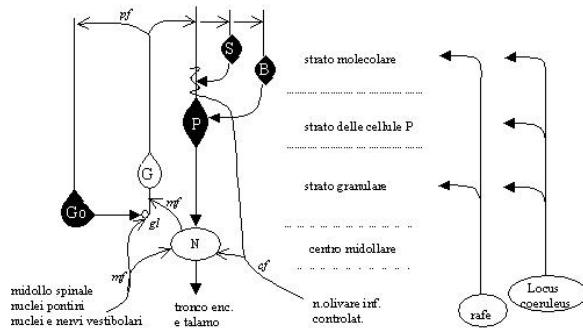


Figure 122: commento figura

attivate dalle pf e inibiscono la risposta degli stessi granuli. Si ritiene quindi che la loro funzione sia un qualche tipo di modulazione temporale delle afferenze mf.

15. La connessione sinaptica tra cf e P è una delle più potenti di tutto il sistema nervoso. Un singolo potenziale d'azione di una cf evoca costantemente un EPSP gigante e una conseguente scarica ad alta frequenza di potenziali d'azione nella cellula P (*spike complesso, CS*). Un CS può portare una cellula P da uno stato di quiete a uno stato di bursting spontaneo, e viceversa, come una specie di switch.

Le mf scaricano spontaneamente ad alta frequenza, eccitando le cellule G, che a loro volta producono la loro debole azione eccitatoria glutaminergica sulle cellule P. E' anche probabile che le mf formino sinapsi direttamente sulle cellule P. La sommazione spaziale e temporale di tutti questi EPSP genera un'attività spontanea di $50 - 150 \text{ spike/sec}$ nelle cellule P. Questi spike sono detti "semplici" (*spike semplice, SS*). Normalmente l'arrivo di un CS ha una potenza tale da calencellare nella cellula P l'attività dei SSs.

Gli stimoli sensoriali e i movimenti volontari aumentano ulteriormente tale scarica. Invece, i neuroni olivari scaricano a frequenze basse e irregolari, generando in media 1 CS/sec . Recenti esperimenti di M. Ito suggeriscono che le cf modulino la risposta delle cellule P ai segnali afferenti delle mf.

16. Solo poche cellule di Purkinje inviano i loro assoni direttamente fuori dal cervelletto: la maggior parte formano sinapsi nei nuclei profondi, che a loro volta originano le efferenze cerebellari. I nuclei profondi inviano anche delle proiezioni retrograde verso le stesse aree della corteccia dalle quali ricevono gli assoni del Purkinje.
17. Oltre ai sistemi afferenti specifici mf e cf, la corteccia cerebellare riceve anche proiezioni diffuse da due sistemi aminergici, serotoninerigiche negli strati molecolare e granulare.

lare e granulare dai nuclei del rafe e noradrenergiche in tutti e tre gli strati dal locus coeruleus.

18. Si stima che il numero di cellule G sia $NG \approx 10^{10} - 10^{11}$, che il numero di cellule P eccitate da una singola cellula G sia $NP_{\leftarrow G} \approx 500 - 1000$, che il numero di cellule G che eccitano una singola cellula P sia $NG_{\rightarrow P} \approx 10^5 - 10^6$, sicché

$$NG \times NP_{\leftarrow G} = NP \times NG_{\rightarrow P} \Rightarrow NP \approx 5 \times 10^6 - 10^9 \quad (23.0.1)$$

19. Il cervelletto è stato suddiviso in:

- (a) *vestibolocerebello* (o *archicerebello*), formato dal *lobo flocculonodulare* e parte dell'*uvula*. Ha connessioni bidirezionali coi nuclei vestibolari del bulbo e riceve anche informazioni visive dal nucleo genicolato laterale, dal collicolo superiore e dalla corteccia striata (per mezzo dei nuclei pontini). Nei vertebrati primitivi, come i pesci ossei, predomina sulle altre parti del cervelletto. Controlla i movimenti oculari e i muscoli assiali per il mantenimento dell'equilibrio.
- (b) *spinocerebello* (o *paleocerebello*), formato da gran parte del verme e delle regioni paravermiane. Riceve afferenze sensitive dalla periferia (spinali, trigeminali, visive, uditive, vestibolari) e ritrasmette ai nuclei Fn (verme) e In (zone paravermiane), tramite i quali controlla rispettivamente le componenti mediale e laterale dei sistemi discendenti motori. Ha quindi notevole importanza nel controllo dei muscoli degli arti, un'esigenza filogeneticamente più recente rispetto al vestibolocerebello. Altre afferenze provengono dalla corteccia somatosensitiva e motrice. Le funzioni dello spinocerebello sono controllare l'esecuzione del movimento e regolare il tono muscolare.
- (c) *Cerebrocerebello* (o *pontocerebello, neocerebello*), formato dalle regioni laterali degli emisferi cerebellari. Non riceve afferenze sensitive. Riceve afferenze dai nuclei pontini, che raccolgono proiezioni dalla corteccia cerebrale sensitiva, motrice, premotoria e parietale posteriore e proietta tramite il Dn al n. ventrolaterale talamico e, di qui, alla corteccia motrice e premotoria. dalla periferia. Il Dn alimenta anche un circuito a feedback con funzione ignota formato dalla porzione parvocellulare del n. rosso e dal n. olivare inferiore. Si suppone che il cerebrocerebello svolga una funzione nelle fasi di iniziali del movimento. Filogeneticamente aumenta in dimensione parallelamente allo sviluppo della corteccia cerebrale.

Non essendoci accordo sulla sequenza filogenetica di sviluppo di queste tre parti nei vertebrati, i termini tra parentesi vengono usati sempre meno. Le afferenze verso queste tre parti si sovrappongono parzialmente.

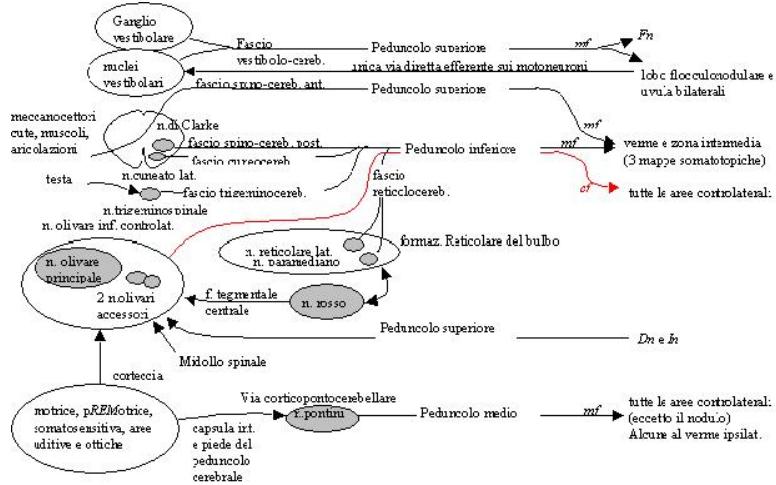


Figure 123: commento figura

20. Il Dn riceve proiezioni principalmente dalle parti laterali degli emisferi, il In dalla corteccia paravermiana, il Fn dal verme.
21. Informazioni visive e uditive raggiungono il verme forse anche per una proiezione tettocerebellare (dai collicoli superiore e inferiore).
22. Le cosiddette *vie dirette* che conducono dal midollo spinale al cervelletto sono i fasci spinocerebellari dorsale e ventrale (tronco e gambe), *cuneocerebellare* e *spinocerebellare rostrale* (braccia e collo). Il *fascio spinocerebellare dorsale* nasce dal *n. di Clarke*, ascende ipsilateralmente e penetra nel cervelletto attraverso il ICP. Il *fascio spinocerebellare ventrale* si origina dalle *cellule spinali marginali*, sul margine laterale della *sostanza grigia intermedia*. Queste cellule ricevono afferenze da recettori cutanei e muscolari, da vie discendenti e da interneuroni spinali. Il fascio ascende decussandosi parzialmente e penetra nel cervelletto attraverso i due SCP.
23. Altre afferenze cerebellari seguono vie indirette, nel senso che le informazioni sensitive sono mediate da stazioni sinaptiche in vari nuclei del tronco dell'encefalo. I più importanti sono il *n. reticolare laterale* e il *n. olivare inferiore*, localizzati nel bulbo. Il *n. reticolare laterale* riceve afferenze dal midollo spinale, dai nuclei dei nervi cranici e dalla corteccia cerebrale; i suoi neuroni presentano campi recettivi più ampi e risposte più durevoli alla stimolazione periferica rispetto ai neuroni delle vie dirette.
24. La maggior efferenza cerebellare è data dal *braccio congiuntivo* che nasce dai nuclei Dn e In, e lascia il cervelletto formando la più parte del SCP. Questo

peduncolo raggiunge il tronco cerebrale al livello della parte rostrale del ponte dove parte delle sue fibre curvano caudalmente e terminano nella *formazione reticolare* e nel *n. olivare inferiore*. La maggior parte tuttavia prosegue per terminare al livello del n. rosso (principalmente il contingente del In) e del complesso VA/VL del talamo (principalmente il contingente del Dn). I due nuclei proiettano a cellule talamiche diverse ma frammiste.

25. Le efferenze principali del Fn sono dirette ai *nuclei vestibolari laterali* di entrambe i lati e alla formazione reticolare controlaterale. Esse passano per il SCP ipsilaterale alla destinazione. Altre efferenze sono la corteccia motrice per mezzo dei nuclei VL/VA talamici e il midollo spinale cervicale controlaterali. *Per mezzo di queste uscite il Fn controlla le vie discendenti motorie mediali, quindi la muscolatura assiale e prossimale.*
26. Le efferenze principali del In terminano nella porzione magnocellulare del *nucleo rosso* controlaterale che a sua volta origina il tratto discendente rubrospinale. Altre fibre continuano rostralmente e raggiungono i nuclei VL/VA e da qui le aree di rappresentazione degli arti della corteccia motrice. Quest'ultima via rappresenta un'influenza indiretta sul tratto discendente corticospinale laterale. *Per mezzo di questi circuiti il In controlla le vie discendenti motorie laterali, quindi la muscolatura distale degli arti.*
27. Inoltre, tutti i nuclei profondi proiettano retrogradamente alla stessa corteccia cerebellare.
28. Negli anni '40 i primi studi di Edgar Adrian in Inghilterra e Ray Snyder in USA sui campi recettivi della corteccia cerebellare dimostrarono che *l'intero corpo è rappresentato somatotopicamente in due aree distinte della corteccia spinocerebellare*. Dai risultati, basati sulla registrazione dei potenziali di superficie evocati da stimoli periferici, sembrava che le due mappe fossero continue e regolari. Successivamente, registrazioni su singole cellule G di ratto (p.es. di G.Shambles) hanno evidenziato invece che aree somatiche adiacenti disgiunte proiettano a aree corticali parzialmente sovrapposte e in cui esistono anche rappresentazioni multiple della stessa zona del corpo (*somatotopia frammentata*).
29. Il cervelletto è assai studiato per la uniformità dell'organizzazione corticale. Essa suggerisce che tutte le aree del cervelletto svolgano su afferenze diverse attività simili. Tuttavia non si sa molto sui particolari di questa attività.
30. Il cervelletto non è necessario per i processi percettivi e per l'esecuzione dei movimenti. La sua distruzione completa non altera la capacità di contrarre i muscoli.

31. Nell'uomo la parte più ampia del cervelletto sono gli emisferi laterali. Il circuito più importante che li coinvolge è quello che collega molte aree della corteccia cerebrale al cervelletto e di ritorno il cervelletto alla corteccia motrice e premotoria. *Ciò suggerisce che gli emisferi cerebellari possano partecipare alla pianificazione dei movimenti.* In effetti è dimostrato che la maggior parte dei neuroni del Dn cambia il livello di attivazione prima che si verifichino movimenti volontari, e talvolta anche prima di analoghe variazioni nella corteccia motrice. Ciò non significa che i movimenti volontari abbiano inizio nel cervelletto poiché nelle fasi preliminari varie aree della corteccia cerebrale associativa diventano attive assai prima che lo sia il Dn. Anche l'attività dei neuroni del In viene modulata durante il movimento, ma solamente dopo che i neuroni della corteccia motrice hanno cominciato a scaricare. I movimenti volontari implicati sembrano soprattutto quelli appresi e molto fini, che diventano assai più rapidi, precisi ed automatici con la pratica.
32. La maggior parte delle afferenze somatotopiche alla *corteccia paravermiana* provengono sia dalla corteccia motrice (attraverso i nuclei pontini) che dal midollo spinale. La maggiore efferenza di questa parte del cervelletto è, per mezzo del In, al Rn e di nuovo alla corteccia motrice attraverso il sistema VL/VA. Così il cervelletto intermedio può influenzare i motoneuroni del midollo spinale attraverso il fascio corticospinale e attraverso la via rubrospinale (o rubroreticolospinale). Ciò ha fatto nascere l'ipotesi che la zona intermedia del cervelletto sia in grado di *confrontare i comandi che provengono dalla corteccia motrice con la reale posizione e velocità delle parti in movimento* (essa riceve queste informazioni attraverso la via spinocerebellare e fasci simili), e successivamente, attraverso il In, inviare segnali di correzione. Tutto ciò è in accordo con l'osservazione che la maggior parte dei neuroni del In hanno livelli di attivazione in diretta relazione con i movimenti volontari ma, diversamente da quelli dei neuroni del Dn, variabili durante, piuttosto che prima del movimento.
33. Le informazioni che il cervelletto riceve dalle strutture cerebrali che prendono parte alla pianificazione del movimento sono dette *scarica corollaria o feedback interno*; le informazioni che il cervelletto riceve dalla periferia sull'esecuzione del movimento sono dette *riafferenza o feedback esterno*.
34. Il *verme* comprende la rappresentazione del tronco convogliata attraverso i fasci spinocerebellari. La sua maggiore efferenza raggiunge i nuclei vestibolari e la formazione reticolare sia attraverso i Fn, sia attraverso proiezioni dirette ai nuclei vestibolari. I fasci vestibolospinali e reticolospinali a loro volta influenzano i motoneuroni spinali. Poichè questa parte del cervelletto ha solo un modesto effetto sui neuroni più elevati del SNC, è probabile che esso sia prevalentemente in rapporto con la regolazione della postura e dei movimenti stereotipati che sono pro-

grammati nel tronco encefalico e nel midollo spinale. Per esempio, le vie cerebello-vestibolospinali sono state ritenute parte responsabile della modulazione ritmica dell'organizzazione di base dei movimenti di deambulazione generati nel midollo spinale.

35. Il *lobulo flocculonodulare* è in connessione con i nuclei ed i nervi vestibolari, suggerendo che esso svolga la sua attività prevalente nel mantenere l'equilibrio. Questo si verifica in realtà, ed un danno ivi localizzato provoca un'alterazione generale dell'equilibrio. Inoltre, il flocculo sembra avere un ruolo speciale nella coordinazione dei movimenti lenti degli occhi, questo fatto non sorprende alla luce del coinvolgimento dei nuclei vestibolari nei movimenti oculi. Decidere come seguire visivamente un oggetto in movimento non è assolutamente facile, poiché l'immagine dell'oggetto si muove lungo la retina se l'oggetto si muove, se l'occhio si muove e se la testa si muove. Alcune cellule del Purkinje nella regione flocculare ricevono tutti e tre questi tipi di informazione, possono confrontarle fra loro e fornire informazioni sulla reale velocità dell'oggetto.
36. Nel 1970, David Marr e James Albus avanzarono l'ipotesi che il cervelletto svolga un ruolo fondamentale nell'apprendimento delle capacità motorie. Entrambi sostennero che i segnali condotti dalle cf servivano a modificare per lunghi periodi di tempo, la risposta dei neuroni P alle afferenze delle mf. Secondo Marr i CS (*Complex Spikes*) esalterebbero questa risposta, secondo Albus la deprimerebbero.
37. Che i circuiti cerebellari vengano modificati con l'esperienza è stato confermato da molte ricerche sperimentaliste. Nel *riflesso vestibolo-oculare* gli occhi si muovono per un tratto uguale a quello in cui si muove la testa ma in direzione opposta, in modo tale che la direzione dello sguardo rimane costante ed il campo visivo stabile. Il circuito che sta alla base di questo riflesso è una semplice catena trineuronale. Il braccio afferente è formato dagli afferenti vestibolari primari. Questi formano sinapsi su cellule dei nuclei vestibolari che a loro volta proiettano ai neuroni motori dei muscoli extraoculari. È stato dimostrato che l'arco riflesso vestibolooculare è estremamente adattabile ai cambiamenti delle informazioni visive. P.es., A.Gonshor e G.Melville Jones in Canada, e David Robinson alla Johns Hopkins University, applicarono al soggetto (uomo o animale) occhiali con lenti prismatiche che invertono gli emicampi visivi sinistro e destro, così che i movimenti degli occhi o della testa in una direzione provocano movimenti apparenti nella direzione opposta. Il movimento riflesso, inizialmente controproducente, cambia lentamente fino a invertire la direzione. Togliendo i prismi si ha un ritorno allo stato normale. *La rimozione del flocculo o la rimozione di una particolare area del nucleo olivare inferiore impedisce questa trasformazione adattiva.*

38. Nell'esperimento di P.F.C.Gilbert e W.T.Thach, a St. Louis, un gruppo di scimmie era stato addestrato a mantenere una sbarra in una posizione fissata e a riportarvela quando essa veniva spostata da una forza esterna costante. L'intensità della forza veniva quindi improvvisamente cambiata. Dopo un certo tempo la scimmia si era adattata al nuovo carico. La registrazione dell'attività delle cellule P nell'area di rappresentazione del braccio rivelò un'incremento transitorio nella frequenza dei CS subito dopo la variazione del carico, seguita da una riduzione nella frequenza dei SS, persistente anche dopo l'adattamento, in accordo con l'ipotesi di Albus.
39. *Anche alcune forme di risposte condizionate, almeno negli animali da esperimento, sono state dimostrate dipendere dal cervelletto.* Richard Thompson, della Stanford University notò che un soffio di aria diretto sulla cornea del coniglio evoca un ammiccamento riflesso. Se il soffio d'aria è regolarmente preceduto da un suono dopo un certo tempo il suono di per sé provoca il medesimo ammiccamento. Si tratta di una forma di condizionamento classico o pavloviano. La rimozione di un'area particolarmente piccola del In abolisce la risposta condizionata nell'occhio ipsilaterale, anche se la risposta riflessa al soffio d'aria, così come pure la risposta condizionata dell'occhio controlaterale, sono inalterate. Inoltre, lesioni del *n. olivare inferiore* di un animale incondizionato impediscono l'acquisizione da parte dell'occhio controlaterale di una risposta condizionata, o ne aboliscono una preesistente. E' come se il *n. olivare inferiore* fosse necessario per stabilire e per mantenere la risposta condizionata. La esatta localizzazione delle sinapsi modificabili sostenenti questi cambiamenti a lungo termine non è ancora nota con certezza.
40. In clinica raramente dimostrabili sono le sindromi riferibili a una sola delle zone cerebellari longitudinali vermiana, intermedia ed emisferica. Questa improbabile lesione dovrebbe infatti estendersi solo a quella zona, dalla superficie superiore del cervelletto, presso il mesencefalo, a quella inferiore, sovrastante il bulbo, ed interessare la profondità delle scissure cerebellari. Quello che tipicamente si osserva in clinica sono problemi riferibili al lobulo flocculonodulare ed a uno o entrambi i lati del corpo cerebellare nel suo complesso.
41. I sintomi e i segni caratteristici legati alle patologie del cervelletto sono stati accuratamente ed elegantemente descritti da Gordon Holmes nel 1939.
42. Le connessioni fra gli emisferi cerebrali e cerebellari sono totalmente crociate. Ciò significa che, per esempio, il lato sinistro del cervelletto è in relazione con la corteccia motrice del lato destro. Di conseguenza *i sintomi di un danno cerebellare unilaterale si manifestano nel lato ipsilaterale del corpo.*

43. Il nodulo si trova nel tetto della parte caudale del IV ventricolo. Talvolta vi si formano dei tumori, detti *medulloblastomi*, e sono la causa più frequente di danno del lobulo fiocculonodulare. Gli individui colpiti, di solito bambini, non riescono a mantenere l'equilibrio quando sono in piedi, camminano barcollando e tendono a cadere. Il meccanismo di base utilizzato nel movimento degli arti sembra non colpito, poiché quando il tronco è sostenuto (p.es., quando uno è steso a letto), i movimenti sono normali. Non vi è tremore e sia i riflessi che il tono muscolare sono normali. Possono insorgere diversi tipi di difficoltà nel movimento degli occhi, come un movimento oscillante o nistagmo, ma è un sintomo comune a molte altre affezioni del cervelletto. Inoltre questi tumori possono occludere le aperture laterale e mediana del IV ventricolo con comparsa di idrocefalo non comunicante.
44. Le *lesioni dello spinocerebello* colpiscono in genere il lobo anteriore e provocano disturbi della stazione eretta e della deambulazione. L'alcolismo cronico, e la malnutrizione che spesso l'accompagna, provoca una degenerazione della corteccia cerebellare che tende ad iniziare dall'estremità anteriore del lobo anteriore, dove sono rappresentati gli arti inferiori, e a diffondersi all'indietro. Il risultato è la *sindrome del lobo anteriore*, il cui sintomo più evidente è un'andatura barcollante, a gambe larghe, con tendenza a cadere, ma a differenza della sindrome del nodulo vi è atassia nei movimenti degli arti inferiori, quindi è proprio un'incapacità di controllare i movimenti delle gambe in rapporto alla forza di gravità, anche quando il tronco è sostenuto. La *prova tallone-stinco* (far scivolare lentamente il tallone di un piede sullo stinco dell'altra gamba) è anormale. Anormalità pure nella sequenza delle contrazioni muscolari durante i movimenti rapidi: la contrazione iniziale degli agonisti è prolungata, mentre gli antagonisti non si rilasciano ma restano contratti, inoltre la contrazione fasica degli antagonisti, che dovrebbe decelerare l'arto a fine movimento e che secondo le ricerche di John Soechting all'Università del Minnesota utilizzerebbe le informazioni propriocettive a feedback provenienti dallo stesso arto in movimento, non avviene al momento dovuto. I movimenti lenti sono goffi, inaccurati (atassia, dismetria) e compare tremore, più accentuato alla fine del movimento e nei movimenti fini.
45. Le *lesioni del cerebrocerebello* sono le più frequenti. Ipsilateralmente si manifesta una *sindrome neocerebellare*, combinazione di
- (a) *Ritardo nell'inizio del movimento*. Per spiegare questo sintomo due ipotesi sono state avanzate. Secondo una prima ipotesi il Dn fornirebbe un'eccitazione tonica ai neuroni corticali e sottocorticali che elaborano i comandi di inizio del movimento. Una seconda ipotesi è che esso sia parte attiva del circuito di comando. Vernon Brooks ha registrato l'attività dei neuroni della corteccia

motrice in scimmie addestrate a eseguire movimenti rapidi in risposta a stimoli visivi, prima e dopo inattivazione reversibile del Dn per mezzo di sonda criogena. Si è visto che il raffreddamento del Dn introduce un ritardo sia nella risposta dei neuroni corticali che nell'inizio del movimento rispetto allo stimolo visivo (circa 100ms). Si è propensi a credere che il cerebrocerebello, ramite il Dn, interagisca con la corteccia premotoria nella fase preparatoria del movimento, mentre lo spinocerebello ne controllerebbe l'esecuzione.

- (b) diminuzione del tono muscolare (*ipotonia*), cioè bassa resistenza degli arti ai movimenti passivi, muscoli flaccidi. Gli arti possono oscillare avanti ed indietro dopo la contrazione riflessa (*riflessi pendolari*)
 - (c) diminuzione dei riflessi (*iporiflessia*)
 - (d) deficit nella coordinazione delle contrazioni dei muscoli agonisti e antagonisti, temporale e di intensità (*asinerzia*). Vi sono problemi nell'interrompere il movimento o nel cambiare direzione, nel raggiungere un bersaglio fissato (*dismetria*) nel senso che non lo si raggiunge (*ipometria*) ovvero lo si oltrepassa (*ipermetria*); movimenti correttivi quando il paziente si avvicina al bersaglio con l'aspetto di tremore (*tremore terminale*, più in generale *tremore intenzionale*) e tremore del tronco in piedi o seduto (*titubazione*); difficoltà a eseguire rapidi movimenti alternanti, come battere sulle cosce prima il palmo poi il dorso delle mani in rapida successione; una ripetuta pronazione-supinazione dell'avambraccio (*adiadococinesia*); difettosa programmazione temporale dei movimenti coinvolgenti più di un'articolazione (*decomposizione dei movimenti*). In caso di lesione bilaterale, alterazioni negli aspetti meccanici del linguaggio (*disartria*): il normale flusso e ritmo delle parole è interrotto, successive sillabe possono essere emesse lentamente e separatamente le une dalle altre (*linguaggio scandito*).
46. Le lesioni che interrompono le proiezioni dai nuclei Dn o In al tronco o alla corteccia cerebrale determinano ipotonia. Essi provocano sintomi molto più gravi di quelli delle lesioni corticali. Di norma i neuroni di questi nuclei hanno attività spontanea ad alta frequenza anche in assenza di movimento. Una lesione rimuoverà questa eccitazione tonica che agisce sui neuroni corticospinali e rubrospinali ipsilaterali. Secondo Sid Gilman, la riduzione delle afferenze eccitatorie sui motoneuroni g che innervano i fusi neuromuscolari tende a inibire l'attività di base delle fibre afferenti fusali, aumentando così la soglia di scarica dei motoneuroni; da ciò seguirebbe la ridotta resistenza allo stiramento muscolare durante il movimento passivo.

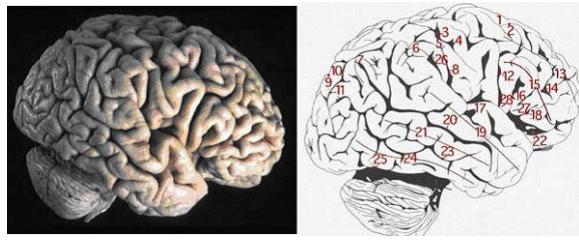


Figure 124: superficie laterale-superiore dell'emisfero destro. foto da T.H.Williams, N. Gluhbegovic, J.Y.Jew. 1. Giro frontale superiore, [SFG] 2. Solco frontale superiore, [sfrs] 3. Solco centrale, [cs] 4. Giro precentrale, [PrG] 5. Giro postcentrale, [PoG] 6. Giro sopramarginale, [SMG] 7. Giro angolare, [AnG] 8. Solco postcentrale, [pocs] 9. Solco parieto-occipitale, [pos] 10. Lobulo parietale superiore, [SPL] 11. Solco intraparietale, [itps] 12. Solco precentrale, [prs] 13. Giro frontale medio, [MFG] 14. Solco frontale inferiore, [ifrs] 15. Giro frontale inferiore, [IFG] 16. Ramo ascendente anteriore del solco laterale, [aals] 17. Giro temporale trasverso, [TTG] 18. Ramo orizzontale anteriore del solco laterale, [ahls] 19. Giro temporale superiore, [STG] 20. Solco temporale superiore, [sts] 21. Giro temporale medio, [MTG] 22. Solco laterale, [ls] 23. Solco temporale inferiore, [its] 24. Giro temporale inferiore, [ITG] 25. Tacca preoccipitale, [pon] 26. Ramo ascendente posteriore del solco laterale, [pals] 27. Parte triangolare del giro frontale inferiore, [TrIFG] 28. Parte opercolare del giro frontale inferiore, [OpIFG]

24 Dissezione delle principali suddivisioni dell'encefalo

Il sistema tassonomico delle strutture anatomiche del SNC umano è qualcosa di molto poco univoco. Per fare un esempio, la *fissura longitudinale* [abbreviato *lf*] ha la seguente serie di nomi alternativi: fissura longitudinalis cerebri, fissura interemisferica, fissura longitudinalis magna, fissura cerebrale longitudinalis, fissura interemisferica, solco emisferico, solco longitudinalis, fissura longitudinalis mediale, fissura sagittale, fissura longitudinalis cerebrales. Le figure seguenti mostrano una serie di dissezioni dell'encefalo, realizzate ad arte all'università dello Iowa, Department of Anatomy and Cell Biology (T.H.Williams, N.Gluhbegovic, The Human Brain: A Photographic Guide, Harper & Row ed.). La conservazione dei reperti autoptici è stata basata sul *metodo di Klingler*, che prevede una serie di bagni in una soluzione di formaldeide, alternati a lavaggi e congelamento a -25 °C. Il congelamento facilita le successive dissezioni. Per le abbreviazioni dei nomi è conveniente utilizzare il sistema standard degli acronimi anglosassoni.

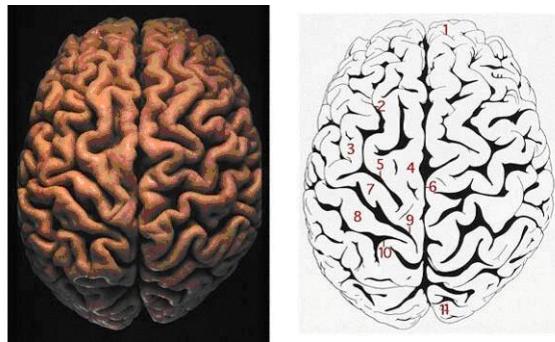


Figure 125: Vista dall'alto dopo rimozione delle meninge e dei vasi sanguigni. foto da T.H.Williams, N. Gluhbegovic, J.Y.Jew. 1. Polo frontale, [frp] 2. Solco frontale superiore, [sfrs] 3. Giro frontale medio, [MFG] 4. Giro frontale superiore, [SFG] 5. Solco precentrale, [prs] 6. Fissura cerebrale longitudinale, [fl] 7. Giro precentrale, [PrG] 8. Giro postcentrale, [PoG] 9. Solco centrale, [cs] 10. Solco postcentrale, [pocs] 11. Polo occipitale, [ocp]

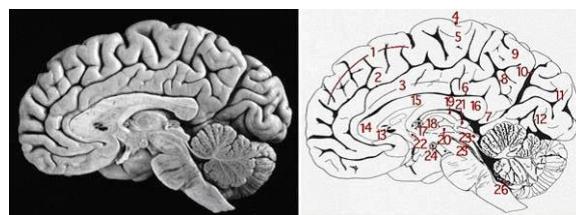


Figure 126: Superficie mediale del cervello dopo rimozione dei vasi. Foto da T.H.Williams, N. Gluhbegovic, J.Y.Jew 1. Giro frontale medio, [MFG] 2. Solco cingolato, [cgs] 3. Giro del cingolo, [CgG] 4. Solco centrale, [cs] 5. Lobulo paracentrale, [PL] 6. Solco callosale, [cas] 7. Istmo del giro cingolato, [ICgG] 8. Solco subparietale, [sbps] 9. Precuneo, [PCu] 10. Solco parieto-occipitale, [pos] 11. Cuneo, [Cun] 12. Solco calcario, [ccs] 13. Rostro del corpo calloso, [rcc] 14. Ginocchio del corpo calloso, [gcc] 15. Corpo del corpo calloso, [bcc] 16. Splenio del corpo calloso, [scs] 17. Plesso corioide nel forame interventricolare, [cpivf] 18. Adesione intertalamica, [itha] 19. Trigone abenulare, [hbt] 20. Solco ipotalamico, [hys] 21. Corpo pineale, [Pi] 22. Commessura anteriore, [ac] 23. Tetto del mesencefalo, [TecMB] 24. Corpo mammillare, [mmb] 25. Fascicolo longitudinale medio del mesencefalo, [mlfmb] 26. Plesso corioide del IV ventricolo, [pc4v]

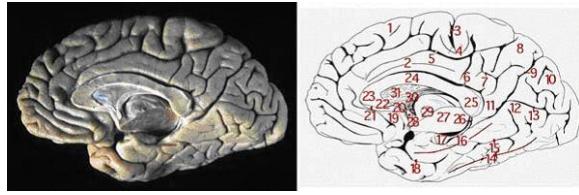


Figure 127: Superficie mediale. Foto da T.H.Williams, N. Gluhbegovic, J.Y.Jew 1. Giro frontale medio, [MFG] 2. Giro del cingolo, [CgG] 3. Solco centrale, [cs] 4. Lobulo paracentrale, [PL] 5. Solco intracingolato, [icgs] 6. Solco callosale, [cas] 7. Solco subparietale, [sbps] 8. Precuneo, [PCu] 9. Solco parieto-occipitale, [pos] 10. Cuneo, [Cun] 11. Istmo del giro cingolato, [ICgG] 12. Giro linguale, [LiG] 13. Solco calcarino, [ccs] 14. Giro occipitotemporale medio, [?]. Se è il Giro occipitale laterale [LOG] 15. Solco collaterale, [cos] 16. Giro paraippocampico, [PHG] 17. Uncus, [un] 18. Solco rinale, [rhs] 19. Area Subcallosale, [SCA] 20. Giro paraterminale, [PTG] 21. Indusium griseum, [IG] 22. Rostro del corpo calloso, [rcc] 23. Ginocchio del corpo calloso, [gcc] 24. Corpo del corpo calloso, [bcc] 25. Splenio del corpo calloso, [scc] 26. Fimbria dell'ippocampo, [fi] 27. Sezione di taglio del talamo 28. Commessura anteriore, [ca] 29. Adesione intertalamica, [itha] 30. Colonna del fornice, [cfx] 31. Septum pellucidum, [spt]

25 La corteccia cerebrale

“... la corteccia cerebrale è simile a un giardino pieno di alberi, le cellule piramidali che, grazie alla cultura intelligente, possono moltiplicare le loro ramificazioni, inviando le loro radici più in profondità e producendo fiori e frutti sempre più vari e squisiti” (Cajal)

1. La corteccia cerebrale è un mantello di sostanza grigia che riveste la superficie degli emisferi cerebrali. Nell'uomo essa contiene circa la metà dei neuroni dell'intero cervello.
2. È la parte del SNC che più fortemente si è accresciuta nell'evoluzione dei vertebrati. Tutte le regioni cerebrali, ad eccezione della neocorteccia, possiedono qualche sorta di equivalente rudimentale nei rettili. Anche tra i mammiferi esiste una notevole variabilità, ad esempio nei ricci il rapporto tra il volume della neocorteccia e quello dell'ippocampo è 3:2, mentre nelle scimmie è 30:1.
3. Esiste una notevole variabilità nelle dimensioni del cervello negli individui umani. P.es. Filapek (1994) ha trovato su 10 uomini e 10 donne adulti che il volume totale dell'encefalo si distribuisce normalmente con un valore medio pari a 1380.1cm^3 e una deviazione standard pari a 113.9cm^3 . Non si sa se queste differenze siano

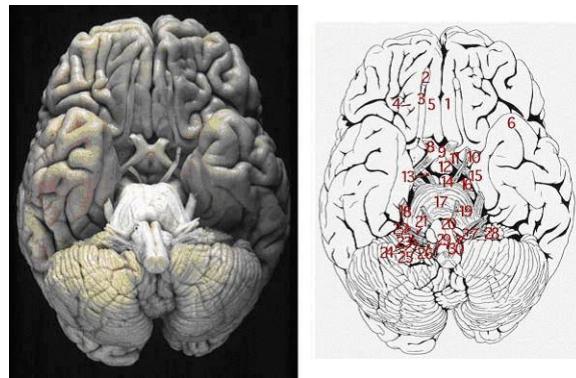


Figure 128: Vista dal basso. Foto da T.H.Williams, N. Gluhbegovic, J.Y.Jew 1. Polo frontale, [frp] 2. Bulbo olfattivo, [Olf] 3. Tratto olfattivo, [olf] 4. Giro e solco orbitale, [OrG] e [orbs] 5. Giro retto, [GRe] 6. Polo temporale, [tmp] 7. Trigone olfattivo, [olt] 8. nervo ottico, [2n] 9. Chiasma ottico, [ox] 10. Sostanza perforata anteriore, [APS] 11. Tratto ottico, [opt] 12. Tuber cinereum con peduncolo infundibulare, [tbcn] e [InfS] 13. Nervo oculomotore, [3n] 14. Corpo mammillare, [mmb] 15. Uncus, [un] 16. Peduncoli cerebrali, [CP] 17. Solco pontino inferiore, [ips] 18. Nervo trigemino, [5n] 19. Nervo abducente, [6n] 20. Piramide del midollo allungato, [pym] 21. Nervo facciale, [7n] 22. Nervo vestibolococleare, [8n] 23. nervo glossofaringeo, [9n] 24. nervo vago, [10n] 25. Radici craniali del nervo accessorio, [c11n] 26. Fibre del nervo accessorio, [an] 27. Radicole del nervo ipoglosso, [r12n] 28. Flocculo, [Fl] 29. Radici ventrali del primo nervo cervicale spinale, [?] 30. Decussazione piramidale, [pyx]

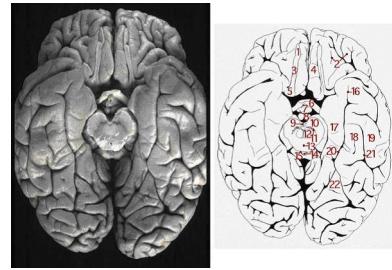


Figure 129: Vista dal basso dopo sezione del mesencefalo inferiore e del cervelletto. Foto da T.H.Williams, N. Gluhbegovic, J.Y.Jew. 1. Bulbo olfattivo, [Olf] 2. Giro e solco orbitale, [OrG] e [orbs] 3. Tratto olfattivo, [olf] 4. Giro retto, [GRe] 5. Trigone olfattivo, [olt] 6. Chiasma ottico, [ox] 7. Tuber cinereum con peduncolo infundibolare, [tbcn] e [InfS] 8. Peduncoli cerebrali, [CP] 9. Substantia nigra, [SN] 10. Peduncolo cerebellare superiore, [scp] 11. Acquedotto cerebrale, [Aq] 12. Corpo pineale, [Pi] 13. Splenio del corpo calloso, [scc] 14. Solco rinale, [rhs] 15. Giro paraippocampico, [PHG] 16. Giro occipitotemporale medio [?] 17. Giro occipitotemporale laterale [?] 18. Solco collaterale, [cos] 19. Solco occipitotemporale, [ots] 20. Giro linguale, [LiG]

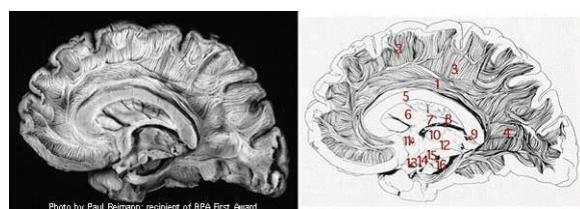


Figure 130: Nucleo Caudato, talamo e strutture del tronco encefalico. Vista mediale. Foto da T.H.Williams, N. Gluhbegovic, J.Y.Jew 1. Cingulum 2. Short arcuate fibers 3. Projection and commissural fibers 4. Forceps major or occipital forceps 5. Corpus callosum 6. Septum pellucidum 7. Column of fornix 8. Tela choroidea of 3rd ventricule 9. Suprapineal recess 10. Interthalamic adhesion 11. Anterior (rostral) commissure 12. Hypothalamic sulcus 13. Optic recess 14. Infundibular recess 15. Mamillary body 16. Uncus

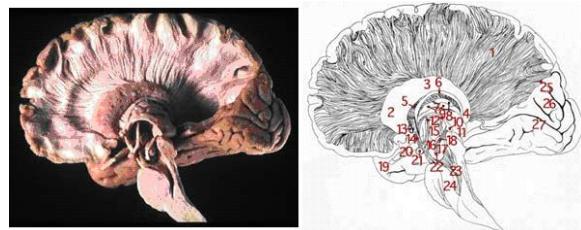


Figure 131: Nucleo Caudato, talamo e strutture del tronco encefalico. Vista mediale. Foto da T.H.Williams, N. Gluhbegovic, J.Y.Jew 1. Corona radiata 2. Head of caudate nucleus 3. Body of caudate nucleus 4. Tail of caudate nucleus 5. Anterior thalamic peduncle 6. Stria terminalis 7. Anterior nuclear group of thalamus 8. Dorsal lateral thalamic nucleus 9. Stria medullaris thalami 10. Habenular nucleus 11. Pulvinar 12. Mamillothalamic fasciculus 13. Anterior (rostral) commissure 14. Column of fornix 15. Hypothalamic nuclei 16. Substantia nigra 17. Red nucleus 18. Habenulo-interpeduncular tract 19. Temporal pole 20. Optic tract 21. Mamillary body 22. Interpeduncular nucleus 23. Medial lemniscus 24. Median section of pons 25. Lower lip of parieto-occipital sulcus 26. Cuneus 27. Calcarine sulcus

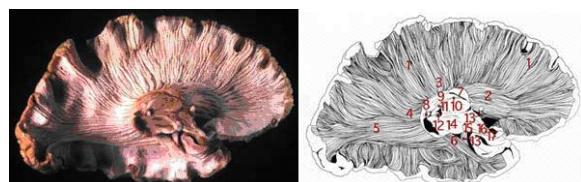


Figure 132: Talamo e radiazioni talamiche. Vista mediale. Foto da T.H.Williams, N. Gluhbegovic, J.Y.Jew 1. Corona radiata 2. Anterior thalamic peduncle 3. Superior thalamic peduncle 4. Posterior thalamic peduncle 5. Sagittal stratum 6. Inferior (caudal) thalamic peduncle 7. Anterior thalamic nuclear group 8. Pineal body 9. Medial thalamic nucleus 10. Stria medullaris thalami 11. Habenular trigone 12. Posterior (epithalamic) commissure 13. Anterior (rostral) commissure 14. Thalamus (cut surface) 15. Mamillary body 16. Tuber cinereum 17. Optic chiasma

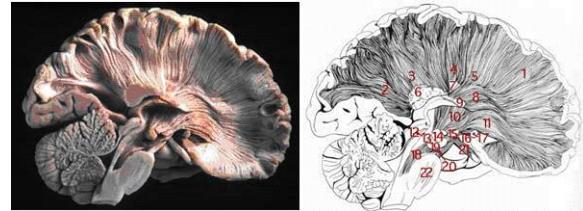


Figure 133: Radiazioni corticali. Vista mediale. Foto da T.H.Williams, N. Gluhbegovic, J.Y.Jew 1. Corona radiata 2. Forceps major 3. Radiation of corpus callosum 4. Corticostriate fibers 5. Superior thalamic peduncle 6. Splenium of corpus callosum 7. Body of caudate nucleus 8. Anterior thalamic peduncle 9. Anterior thalamic nuclear group 10. Corticorubral tract 11. Corticohypothalamic tract 12. Tectum of midbrain 13. Mesencephalic (cerebral) aqueduct 14. Red nucleus 15. Subthalamic nucleus 16. Corticonigral tract 17. Anterior (rostral) commissure 18. Medial lemniscus 19. Substantia nigra 20. Basis pedunculi 21. Optic tract 22. Sagittal section of pons

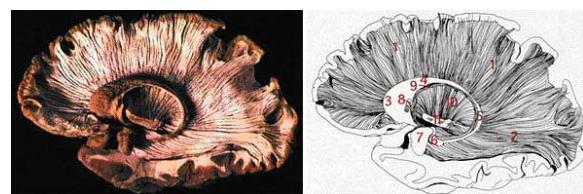


Figure 134: Nucleo caudato, amigdala, stria terminale, corona radiata e capsula interna. Foto da T.H.Williams, N. Gluhbegovic, J.Y.Jew 1. Corona radiata 2. Sagittal stratum 3. Head of caudate nucleus 4. Body of caudate nucleus 5. Tail of caudate nucleus 6. Connecting piece between lentiform nucleus and tail of caudate nucleus 7. Amygdaloid body 8. Anterior commissure 9. Stria terminalis 10. Internal capsule 11. Cut surface of basis pedunculi

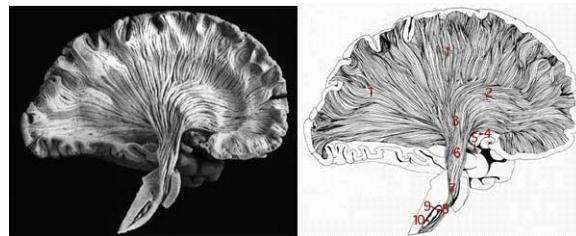


Figure 135: Corona radiata, capsula interna e peduncoli della base. Foto da T.H.Williams, N. Gluhbegovic, J.Y.Jew 1. Corona radiata 2. Anterior thalamic radiation 3. Internal capsule 4. Anterior commissure 5. Optic tract 6. Basis pedunculi 7. Longitudinal pontine fibers (corticospinal and corticonuclear tracts) 8. Pyramidal tract of medulla oblongata 9. Hilus of olfactory nucleus 10. Olivary nucleus

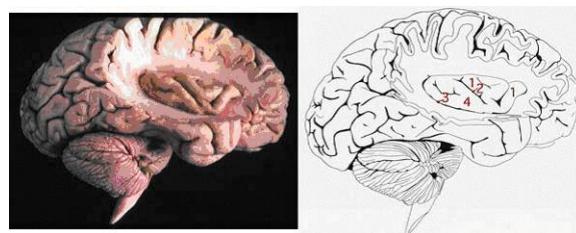


Figure 136: Insula. Foto da T.H.Williams, N. Gluhbegovic, J.Y.Jew 1. Short gyri of insula 2. Central sulcus of insula 3. Circular sulcus of insula 4. Long gyrus of insula

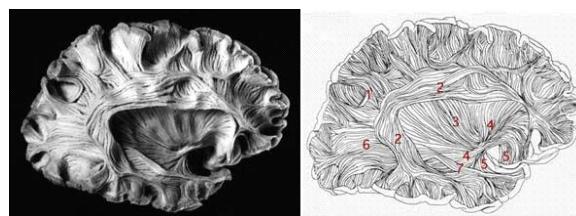


Figure 137: Tratti brevi e tratti lunghi. Vista laterale dell'emisfero destro. Foto da T.H.Williams, N. Gluhbegovic, J.Y.Jew 1. Short arcuate bundles. 2. Superior longitudinal fasciculus. 3. External capsule. 4. Inferior occipitofrontal fasciculus. 5. Uncinate fasciculus. 6. Sagittal stratum. 7. Inferior longitudinal fasciculus

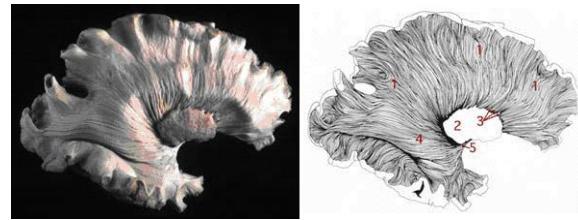


Figure 138: Putamen e corona radiata. Vista laterale dell'emisfero destro. Foto da T.H.Williams, N. Gluhbegovic, J.Y.Jew 1. Corona radiata 2. Putamen 3. Bridges of gray matter between putamen and caudate nucleus 4. Sagittal stratum 5. Anterior commissure

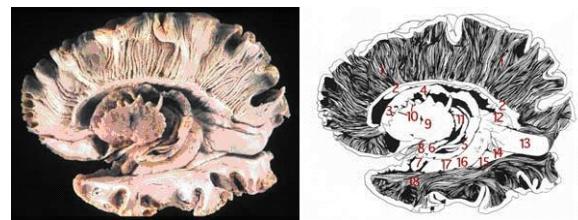


Figure 139: Gangli della base. Vista laterale dell'emisfero sinistro. Foto da T.H.Williams, N. Gluhbegovic, J.Y.Jew 1. Corona radiata. 2. Corpus callosum. 3. Head of caudate nucleus. 4. Body of caudate nucleus. 5. Tail of caudate nucleus. 6. "Foot" of lentiform nucleus. 7. Amygdaloid nuclear complex. 8. Optic tract. 9. Putamen. 10. Bridges of gray matter between putamen and caudate nucleus. 11. Pulvinar of thalamus. 12. Bulb of occipital horn of lateral ventricle. 13. Calcar avis. 14. Collateral trigone. 15. Collateral eminence. 16. Hippocampus. 17. Inferior longitudinal fasciculus. 18. Short arcuate fibers

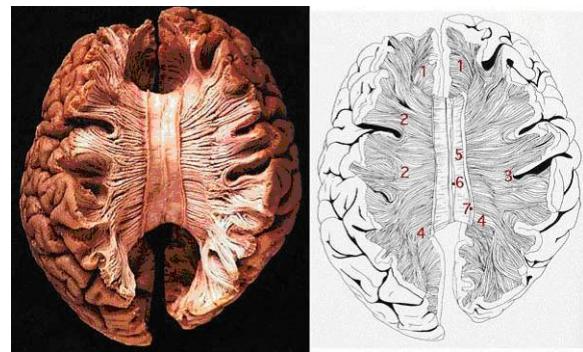


Figure 140: Corpo calloso, la sua radiazione e indusium griseum. Vista superiore. Foto da T.H.Williams, N. Gluhbegovic, J.Y.Jew. 1. Frontal forceps 2. Corpus callosum commissural fibers 3. Short arcuate fibers 4. Occipital forceps 5. Indusium griseum 6. Medial longitudinal stria 7. Lateral longitudinal stria

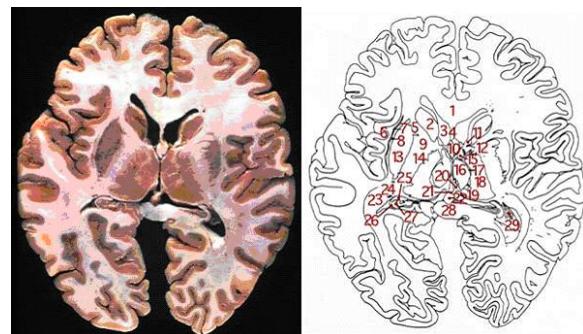


Figure 141: Sezione orizzontale al livello del talamo medio. Foto da T.H.Williams, N. Gluhbegovic, J.Y.Jew. 1. Genu of corpus callosum 2. Head of caudate nucleus 3. Frontal horn of lateral ventricle 4. Septum pellucidum 5. Anterior limb of internal capsule 6. Cortex of insula 7. Claustrum 8. External capsule 9. Genu of internal capsule 10. Columns of fornix 11. Stria terminalis 12. Thalamostriate vein 13. Putamen 14. Posterior limb of internal capsule 15. Anterior thalamic nuclear group 16. Medial thalamic nucleus 17. Internal medullary lamina of thalamus 18. Lateral thalamic nuclear group 19. Centromedian thalamic nucleus 20. Habenular nucleus 21. Habenular commissure 22. Pineal body 23. Retrolenticular part of internal capsule 24. Tail of caudate nucleus 25. Fimbria of hippocampus 26. Alveus of hippocampus 27. Hippocampus 28. Splenium of corpus callosum 29. Choroid plexus in temporal horn of lateral ventricle

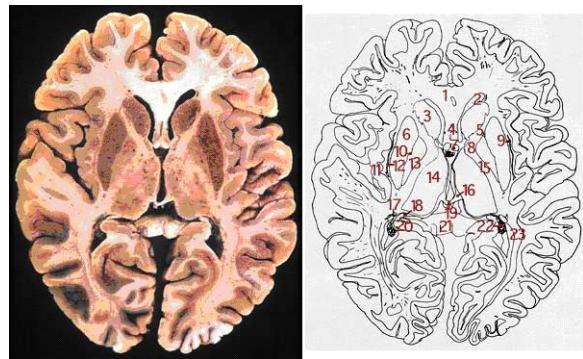


Figure 142: Sezione orizzontale al livello del corpo striato. Foto da T.H.Williams, N. Gluhbegovic, J.Y.Jew. 1. Genu of corpus callosum 2. Frontal horn of lateral ventricle 3. Head of caudate nucleus 4. Septum pellucidum 5. Anterior limb of internal capsule 6. Putamen 7. Column of fornix 8. Genu of internal capsule 9. External capsule 10. Lateral medullary lamina 11. Cortex of insula 12. Claustrum 13. Globus pallidus 14. Thalamus 15. Posterior limb of internal capsule 16. Habenular nucleus 17. Tail of caudate nucleus 18. Fimbria of hippocampus 19. Habenular commissure 20. Hippocampus 21. Splenium of corpus callosum 22. Temporal horn of lateral ventricle, showing choroid plexus 23. Retrolenticular part of internal capsule

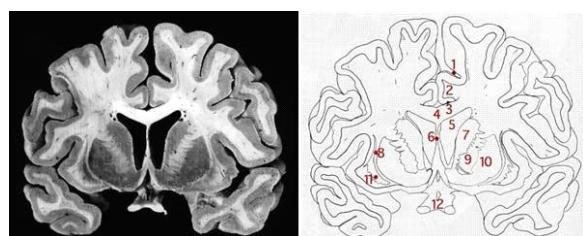


Figure 143: Sezione coronale al livello della parte anteriore del corpo striato. Foto da T.H.Williams, N. Gluhbegovic, J.Y.Jew. 1. Cingulate sulcus 2. Cingulate gyrus 3. Callosal sulcus 4. Body of corpus callosum 5. Frontal horn of lateral ventricle 6. Septum pellucidum 7. Head of caudate nucleus 8. External capsule 9. Anterior limb of internal capsule 10. Putamen 11. Claustrum 12. Optic chiasma

dovute a differenze nel numero dei neuroni o delle cellule gliali, oppure alle diverse dimensioni delle cellule. Non esiste nessuna evidenza correlativa tra dimensioni del cervello e capacità intellettive-artistiche, né tra dimensioni del cervello e razza (Tobias, 1981).

4. La densità di numero dei neuroni corticali è pressoché costante in tutte le zone corticali dei mammiferi, $\approx 1000000\text{mm}^{-2}$, tranne che nella corteccia visiva primaria dei primati, dove raggiunge una densità di $\approx 2500000\text{mm}^{-2}$.
5. Tutti gli avanzamenti più importanti nella conoscenza delle funzioni corticali sono derivati da nuovi metodi sperimentalni
6. Il neuroanatomista Lorente de Nò pubblicò i suoi studi nel 1938. Per primo descrisse il collegamento sinaptico in colonne verticali dei neuroni corticali attraverso i vari *strati cellulari*, o *lamine*, in direzione normale alla superficie piale.

25.1 Anatomia della corteccia cerebrale

25.1.1 Suddivisione in lobi

1. Esternamente suddivisa in *circonvoluzioni* (o *giri*), delimitate da *solchi* e più profonde *fissure* (o *scissure*), la corteccia cerebrale ha spessore 2 – 4mm (mediamente 3mm) ed estensione 0.25m^2 , per $\frac{2}{3}$ nascosta all’osservazione all’interno delle pareti dei solchi. Già Vesalio nel ’500 e Silvio nel ’600 notarono la costanza di alcuni giri e fissure, identificarono quindi i quattro lobi della corteccia, che prendono il nome dalle ossa craniche approssimativamente sovrastanti:
 - (a) il *lobo frontale* confina superiormente con la *scissura centrale* (o *di Rolando*, dall’anatomista del ’700 Luigi Rolando che per primo la descrisse), inferiormente con la *scissura laterale* (o *di Silvio*, pseudonimo dell’anatomista francese del ’600 che per primo la descrisse), medialmente-posteriormente con la continuazione immaginaria della scissura centrale fino al *corpo calloso*
 - (b) il *lobo parietale* confina anteriormente col lobo frontale, inferiormente con la continuazione immaginaria della scissura laterale, posteriormente con la *scissura postcentrale* (o *parieto-occipitale*), evidente medialmente, e con la sua continuazione immaginaria
 - (c) il *lobo temporale* confina superiormente con la scissura laterale e sua continuazione immaginaria, posteriormente con la continuazione immaginaria della scissura postcentrale, medialmente col solco ippocampico
 - (d) il *lobo occipitale* confina con i lobi parietale e temporale

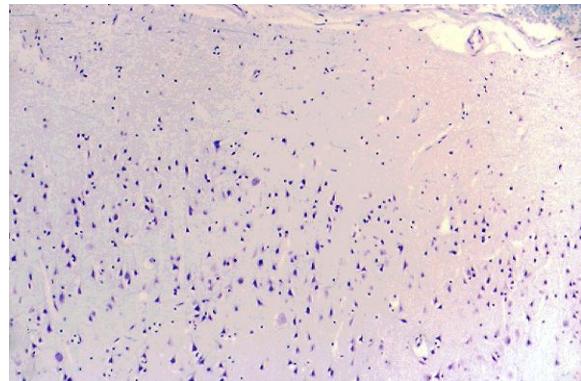


Figure 144: Sezione della corteccia cerebrale

2. La superficie relativa occupata dai diversi lobi è nei seguenti rapporti (Jr.Caviness e altri, *Cerebral Cortex*, 8:372-384, 1998) lobo frontale = 41%; lobo temporale = 22%; lobo parietale = 19%; lobo occipitale = 18%

25.1.2 Anatomia microscopica: i neuroni della corteccia cerebrale

1. Cajal classificò le cellule corticali in base alla forma del soma, alla lunghezza dell'assone e alla forma ed estensione degli alberi denditrici. Ma oggi si considerano anche altri parametri:
 - (a) posizione laminare del corpo cellulare
 - (b) target assonale
 - (c) tipo di terminazioni sinaptiche
 - (d) presenza o assenza di spine dendritiche
 - (e) neurotrasmettitori
 - (f) polipeptidi attivi nella sinapsi
 - (g) proteine che legano il Ca^{2+}
 - (h) recettori di membrana
 - (i) proprietà biofisiche
 - (j) proprietà spazio-temporali del campo recettivo
2. La forma dei neuroni appare meglio nei preparati istologici, dopo iniezione intracellularare di marcatori che sono trasportati attivamente in tutta la cellula.

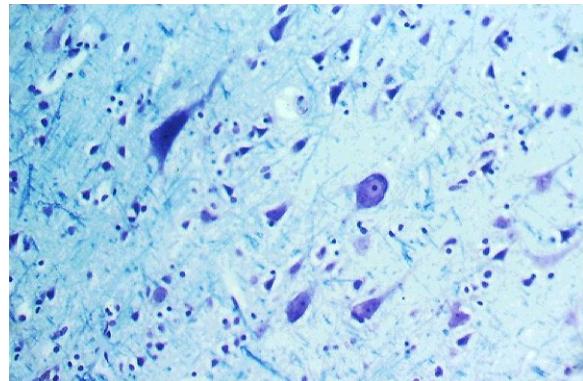


Figure 145: Neuroni e cellule gliali nella corteccia cerebrale

3. I neuroni della neocorteccia sono:

- (a) *Cellule arcuate (arcade cell, AC)*.
- (b) *Cellule piramidali spinose (spiny pyramidal cell, SPC)*. Sono cellule glutaminergiche eccitatorie con proiezioni extracorticali.
- (c) *Cellule a doppio pennacchio (double bouquet cell, DBC)*. Sono cellule GABA-ergiche inibitorie (Somogyi e altri, 1985) del tipo II di Golgi. Il loro target assonale è rappresentato dalle spine delle cellule piramidali e dalle cellule non piramidali (Del Rio e DeFelipe, 1995; Somogyi e Cowey, 1981). Utilizzano anche peptidi come la *sostanza P* e la *somatostatina*. Il corpo cellulare ha diametro $10 - 18\mu\text{m}$. Sono particolarmente concentrate nelle lamine 2 e 3 della corteccia temporale e sensoriale dei primati. L'assone si separa in prossimità del soma in due branche, una breve ascendente e una lunga discendente, toccando tutti gli strati. Questa conformazione suggerisce che le DBC canalizzino l'attività neuronale nelle *minicolonne* (DeFelipe, 1990). Esiste una diversità biochimica, dato che alcune cellule esprimono *calbindina*, altre *tachichinina* o *somatostatina*, raramente colocalizzate (DeFelipe e altri, 1989). Le branche asonali discendenti delle DBC eterolaminari tendono ad allinearsi, formando delle striature verticali nei preparati colorati per le fibre. Queste striature sono spaziate di circa $30\mu\text{m}$.
- (d) *Cellule a canestro piccole e grandi (basket cell, BC)*. Le grandi (*LBC*) sono le più grandi cellule nonpiramidali, con diametro $20-33\mu\text{m}$, presenti in tutti gli strati, ma specialmente negli strati 3,5,6 delle aree motrici, somatosensitive e visive. Sono cellule del tipo II di Golgi, GABA-ergiche inibitorie (Hendry, Houser e altri, 1983; DeFelipe, Hendry e Jones, 1986), ed esprimono la *parvalbumina* (Hendry e altri, 1989; Akil e Lewis, 1992; Williams e altri,

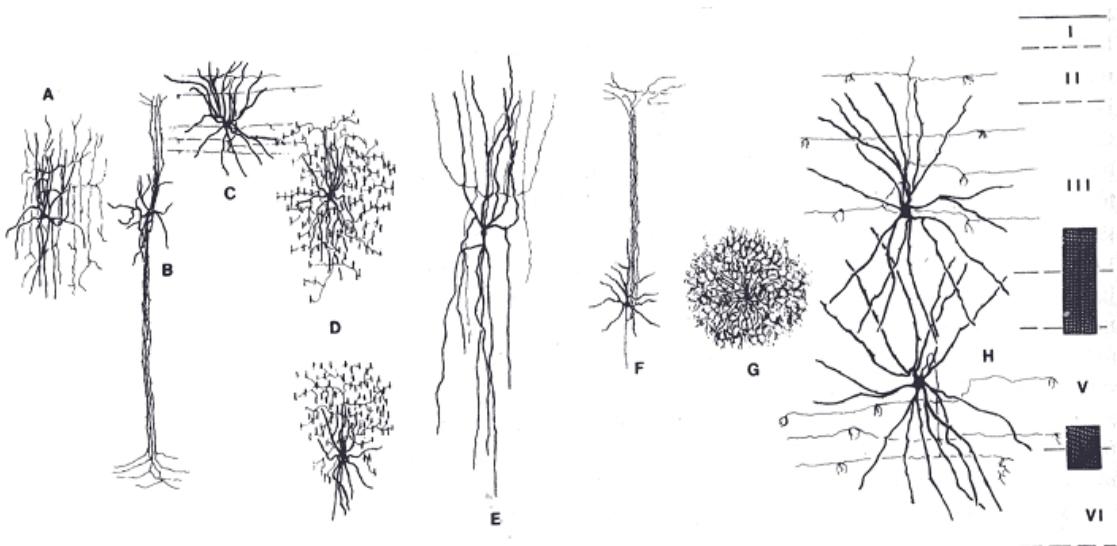


Figure 146: I principali tipi di neuroni nonpiramidali della corteccia di scimmia. Le immagini sono state ottenute con la colorazione di Golgi. (A)AC;(B)DBC;(C)SBC;(D)CC;(E)PC;(F)NPC;(G)NC;(H)LBC

1992). I dendriti divergono ampiamente. L'assone, mielinizzato, decorre in senso orizzontale per $\geq 1mm$, e forma in prevalenza sinapsi asso-somatiche con le cellule piramidali per lo più nello stesso strato di appartenenza o vicino. Questo schema divergente (Jones e Handry, 1984) è particolarmente adatto a mediare l'inibizione pericolonnare.

Le piccole BC (SBC) si trovano in molte aree, compresa la corteccia somatosensitiva della scimmia (Fairen e altri, 1984), negli strati 2 e 3. Hanno dimensione $12\mu m$ e il loro assone avvolge il corpo cellulare e i dendriti prossimali delle piccole piramidi colaminari.

- (e) *Cellule a lampadario (chandelier cell, CC)*. Sono cellule GABA-ergiche inibitorie del tipo II di Golgi. Il soma ha diametro $10 - 15\mu m$. Sono più dense nelle lame 2,3, meno dense negli strati sottogranulari. Il loro target è rappresentato dal segmento iniziale delle cellule piramidali (Somogyi, 1977). Ciascuna SPC riceve input da 1-3 CC, ma ciascuna CC innerva da 100 a 400 SPC (Marin-Padilla, 1987). Utilizzano peptidi, come il *fattore liberante l'ormone corticotropina (CRF)*, ed esprimono *parvalbumina* come proteina legante Ca^{2+} (DeFelipe e altri, 1989; Williams e altri, 1992).
- (f) *Cellule peptide (peptide cell, PC)*. Sono cellule GABA-ergiche inibitorie del tipo II di Golgi. Il loro target è abbastanza indifferenziato. Usano peptidi come la *CCK*, il *VIP*, il *NPY*, la *somatostatina*, le *tachichinine*, anche colo-

calizzati. Sono chiamate anche cellule bipolari o “bi-ciuffo” (*bitufted*). Sono localizzate in tutti gli strati corticali eccetto il 4, in prevalenza negli strati 2, 3 e 6 (Kuljis e Rakic, 1989). Presentano una arborizzazione assonale e dendritica massiva, che talvolta si estende su tutto lo spessore della corteccia. In alcuni casi l’assone è a stretto contatto con un vaso (Hendry, Jones e Beinfeld, 1983).

- (g) *Cellule neuroglialiformi (neuroglialiform cell, NC)*. Hanno le stesse caratteristiche delle *cellule peptide*, ma il loro target principale sono le cellule spinose nonpiramidali. Sono anche dette “a tela di ragno” (spiderweb). Sono i più piccoli interneuroni corticali inibitori ($10 - 12\mu m$). Sono presenti in tutti gli strati, soprattutto 3 e 4, delle aree motorie, somatosensitiva e visiva. L’assone non si estende oltre il raggio dell’arborizzazione dendritica ($300 - 400\mu m$).
- (h) *cellule stellate* (o *granuli*, *GC*). Piccole ($\leq 10\mu m$), multipolari e con ampio assortimento di forme (tonda, ovale); i loro corti assoni restano confinati nella corteccia (cellule di tipo II di Golgi), mentre i dendriti sono disposti a raggiera. Un tipo ha l’assone diretto verticalmente, riceve afferenze specifiche dal talamo, e ha effetto eccitatorio mediato dal *polipeptide intestinale vasoattivo* o dalla *colecistochinina* (un esempio sono le cellule stellate spinose della corteccia visiva); un altro tipo ha assone orizzontale e stabilisce sinapsi inibitorie *GABA*-ergiche.
- (i) *Cellule spinose non piramidali (spiny nonpyramidal cell, NPC)*. Come le piramidali, ma di tipo II di Golgi.
- (j) *Cellule orizzontali (HC, o c. del Cajal)*. Si trovano nello strato corticale più superficiale; numerose durante lo sviluppo, molte muoiono dopo la nascita.
- (k) *Cellule fusiformi*. Presenti negli strati più profondi. Hanno una forma fusata, con un ciuffo di dendriti sulle due estremità e un assone che abbandona la corteccia.
- (l) *Cellule del Martinotti*. Neuroni multipolari, *GABA*-ergici, forse inibitori (Hedlich e altri, 1990), soprattutto presenti negli strati 5 e 6, ovunque nella corteccia dei mammiferi. Stranamente il loro assone ascende fino alla superficie della corteccia dove deviano a 90° per poi percorrere $400 - 500\mu m$ (Wahle, 1993). Non si conosce il tipo di afferenze, né il loro ruolo.
- (m) *Cellule interstiziali*. Si trovano nella sostanza bianca al di sotto dello strato 6, più nelle aree motorie e somatosensitive che visive (Meyer e altri, 1992). Esprimono *NPY*, *SRIF*, o *CCK*.

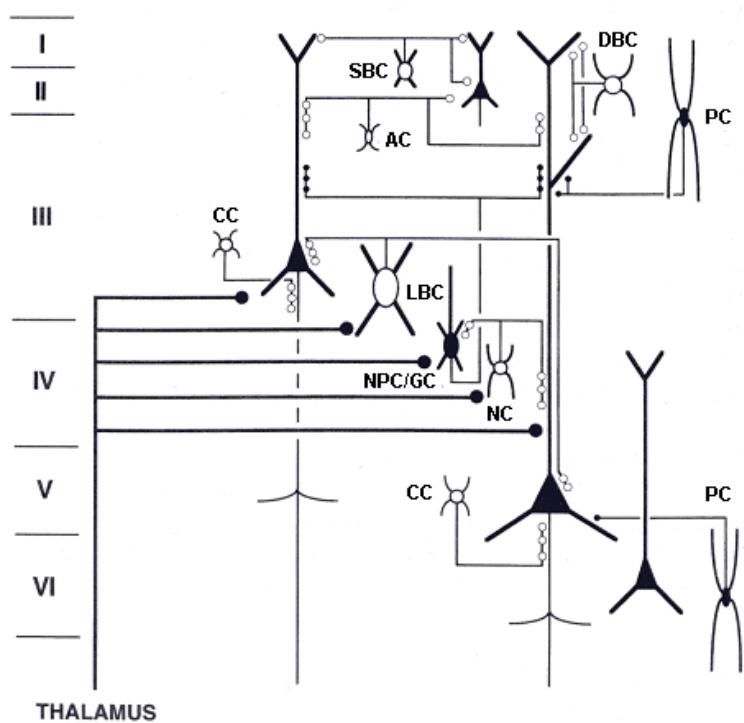


Figure 147: Schema delle principali interconnessioni tra le diverse classi di neuroni della corteccia cerebrale. Le cellule e le sinapsi nere sono eccitatorie, inibitorie le bianche.

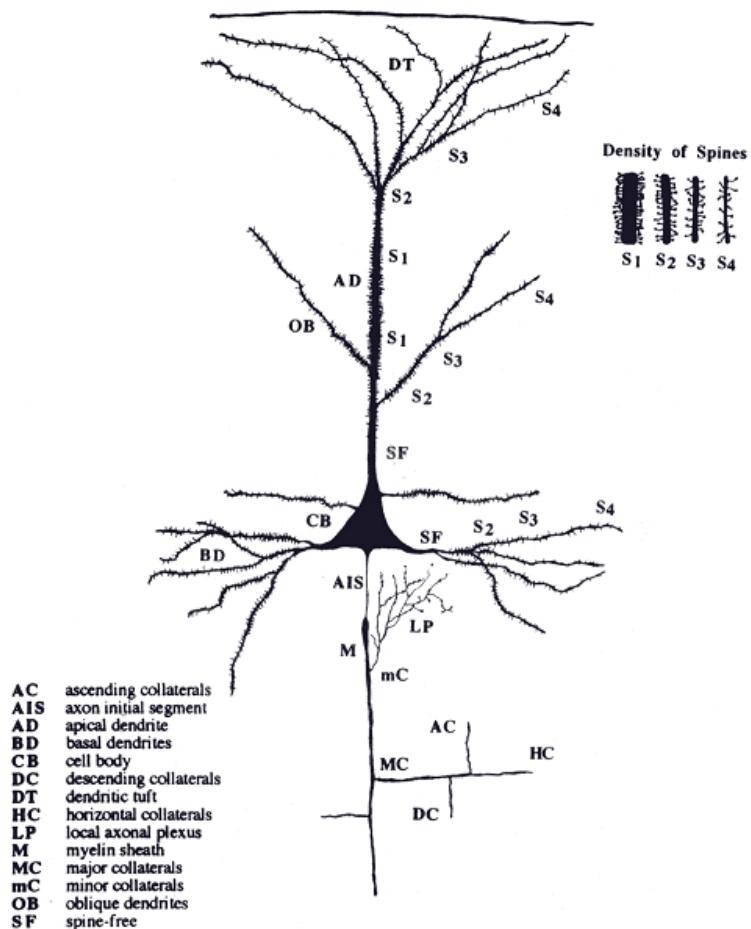


Figure 148: Afferenze del neurone piramidale della neocorteccia. (Da DeFelipe e Farinas, 1992)

25.1.3 Le cellule piramidali

- Le *cellule piramidali* rappresentano il 70-80% di tutti i neuroni della neocorteccia dei mammiferi (Feldman, 1984). Il target di queste cellule può essere ovunque. Con densità diverse sono presenti in tutti gli strati, eccetto lo strato 1. La densità delle cellule piramidali in uno stesso strato non è uniforme in senso orizzontale, ma aumenta e diminuisce con periodicità dell'ordine di $\approx 100\mu m$. La figura seguente (ridisegnata da DeFelipe e Farinas, 1992) rappresenta una tipica cellula piramidale, anche se in realtà esiste una certa variabilità morfologica.
- Le dimensioni vanno da 10 a $70\mu m$, e fino a $100\mu m$ per le cellule piramidali giganti

della corteccia motrice, o *cellule di Betz*, le maggiori di tutto il SNC, descritte nel 1874 dall'anatomista russo Vladimir Betz. In genere vi è uniformità nelle dimensioni delle cellule piramidali co-laminari, anche se appartenenti ad aree diverse della corteccia. Un'eccezione è rappresentata dai neuroni corticospinali dell'area 4, che hanno dimensioni proporzionali alla lunghezza del proprio assone.

3. Il lungo assone mielinizzato raggiungere altre aree corticali e/o sottocorticali. I collaterali assonali minori (mC), amielinici, generano dei plessi locali. Molti neuroni degli strati 5 e 6 emettono collaterali ascendenti (AC) che risalgono gli strati superiori, e collaterali orizzontali (hC) che proiettano a zone relativamente distanti nella stessa area corticale. I dendriti basali (BD) si protendono orizzontalmente dalla base della cellula, e un dendrite apicale (AD), lungo anche $500\mu m$, parte dalla sua sommità e ascende verso la superficie piale, fino a formare un ciuffo dendritico, di solito nello strato 1.
4. I dendriti sono ricchi di piccole propaggini, o *spine dendritiche*, luogo preferenziale dei contatti sinaptici. Le cellule piramidali hanno un formidabile sviluppo del loro albero dendritico dopo la nascita, con un parallelo incremento nel numero delle spine, mentre il loro numero è pressoché fissato dalla nascita.
5. Le cellule piramidali sono eccitatorie, con mediatore glutamato o aspartato.
6. *Proiezioni estrinseche*. I neuroni piramidali di proiezione appartenenti a strati corticali diversi hanno diversi target sinaptici (Jones, 1984; Jones e Wise, 1975; Gilbert e Kelly, 1975; Lund e altri, 1975).
E' improbabile che una cellula piramidale sopragranulare (cioè al disopra dello strato 4) proietti a uno dei target sottogranulari, e viceversa.
7. *Proiezioni intrinseche*. prima di penetrare nella sostanza bianca gli assoni piramidali emettono collaterali, con proiezioni locali (aventi distribuzione concentrata entro una distanza di $100 - 200\mu m$ dal soma) e proiezioni che risalgono verso la superficie piale per due lamine o più. La concentrazione dei collaterali ascendenti (AC) è maggiore negli strati sopragranulari, ma pochi raggiungono lo strato 1. Le terminazioni, eccitatorie, raggiungono le spine dendritiche delle cellule piramidali adiacenti, *ma non del neurone di origine*. Altre destinazioni sono rappresentate dagli interneuroni inibitori GABA-ergici.
8. *Caratterizzazione biochimica*. Evidenze indirette portarono a ritenere che i trasmettitori sinaptici eccitatori delle cellule piramidali fossero aminoacidi come glutamato o aspartato (Curtis e altri, 1960; Krnjevic e Phillis, 1963; Streit, 1984; Fonnum, 1984). Ciò fu effettivamente dimostrato con metodi immunocitochimici (Hepler e altri, 1988). P.es., si è visto che la concentrazione di glutamato nelle

terminazioni sinaptiche delle cellule piramidali è molte volte quella nel citosol o nelle cellule non piramidali, e decresce rapidamente dopo rimozione del corpo cellulare; i neuroni postsinaptici si depolarizzano per applicazione iontopforetica di glutamato, mentre l'azione sinaptica è bloccata dagli antagonisti del glutamato.

Il *glutamato* e l'*aspartato* sono rilasciati dalle vescicole con un meccanismo Ca^{2+} -dipendente. La membrana delle terminazioni presinaptiche contiene un sistema Na^+ -dipendente di riassorbimento delle molecole di glutamato (o aspartato) capace di terminare rapidamente l'azione trans-sinaptica. Il blocco di questo sistema prolunga questa azione.

9. La *calmodulina* è una proteina che cambia la sua conformazione dopo essersi legata a uno ione Ca^{2+} , e controlla l'attività di enzimi e canali proteici transmembranari (Jones e altri, 1993).
10. Alcune proteine che legano gli ioni Ca^{2+} sono presenti in tutte le cellule eucariotiche (p.es. la calmodulina), altre come parvalbumina, calbindina, calretinina, sono espresse in varie classi di neuroni corticali non piramidali GABA-ergici.
11. Le proteine che si legano a Ca^{2+} fungono da buffer per $[Ca^{2+}]_i$ (Bainbridge e altri, 1992).
12. Ad oggi non è provato che le cellule piramidali spinose esprimano peptidi attivi al livello sinaptico.

25.1.4 Le spine dendritiche

1. Le spine dendritiche furono scoperte da Cajal più di 100 anni fa, e Cajal e Tanzi suggerirono un loro ruolo nell'apprendimento e nella memoria.
2. Oggi sappiamo che un input presinaptico intenso può indurre la formazione di nuove spine sul dendrite (vedi Harris e Kater, 1994).
3. La spina ha tipicamente una forma peduncolare, con una *testa* (*head*) collegata al dendrite per mezzo di un *collo* (*neck*) più sottile (ma non sempre). Il diametro della testa è $\approx 0.6\mu m$. La lunghezza totale delle spine dei neuroni piramidali di CA1 (nell'ippocampo) è $\approx 0.2 - 2\mu m$, il diametro del collo $\approx 0.04 - 0.5\mu m$, il volume totale $\approx 0.004 - 0.6\mu m^3$, l'area totale di superficie $\approx 0.1 - 4\mu m^2$, la densità postsinaptica (PSD) occupa un'area di $\approx 0.01 - 0.5\mu m^2$.

Oss. 25.1.1. Le spine dendritiche non hanno solo la funzione di aumentare la superficie dendritica (di cui occupano in media solo il 2-3%), perché le porzioni di membrana comprese fra le spine sono scarsamente popolate da sinapsi.

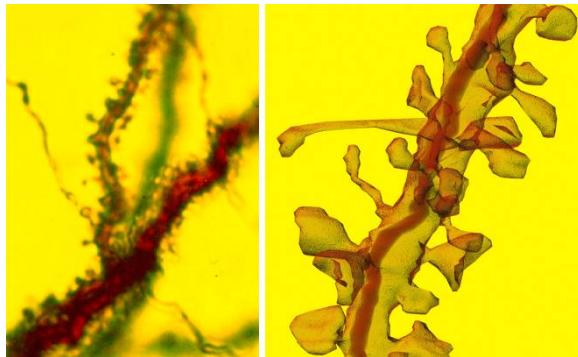


Figure 149: Spine dendritiche sulle cellule piramidali dell'ippocampo di ratto

4. Si ritiene che le spine possano essere sede di modificazioni plastiche durante l'apprendimento, dato che piccoli cambiamenti nella loro geometria possono dare luogo a importanti variazioni nelle loro proprietà elettriche e quindi di efficacia sinaptica.
5. I neuroni vengono distinti in spinosi (*spiny*) e non spinosi (*nonspiny*) o lisci (*smooth*), a seconda della densità delle spine dendritiche (Peters e Jones, 1984). Tale suddivisione è complicata dal fatto che dendriti diversi di uno stesso neurone possono essere diversamente popolati dalle spine (Feldman e Peters, 1978).
6. La maggior parte delle sinapsi della neocorteccia terminano sui dendriti, e quasi tutte quelle eccitatorie sulle spine dendritiche. Come avviene l'integrazione di tutti questi contributi? Il *modello single-trigger* assume che i dendriti siano dei conduttori elettrottonici, in modo tale che l'influenza di una data sinapsi sia inversamente proporzionale alla sua distanza elettrottonica dalla zona di innesco (Rall e altri, 1967, 1992). Molti studi hanno tuttavia confermato l'esistenza di canali sodio voltaggio-dipendenti anche nella membrana dendritica. Questi canali aumentano con la maturazione della corteccia e possono far sì che un PA origini proprio sui dendriti (Regehr e altri, 1993). Spencer e Kandel (1961) hanno proposto che nelle cellule piramidali ippocampali queste zone eccitabili abbiano la funzione di aiutare gli EPSP locali nella loro propagazione passiva verso il soma.
7. Una possibile funzione delle spine è la segregazione in un piccolo volume del Ca^{2+} entrante per attivazione dei canali NMDA: le spine "create an isolated biochemical microenvironment around synapses" (Koch e Zador, 1993).
8. Le spine dendritiche si osservano anche in altri neuroni del SNC, p.es. nelle cellule P del cervelletto e in molti interneuroni del corpo striato.

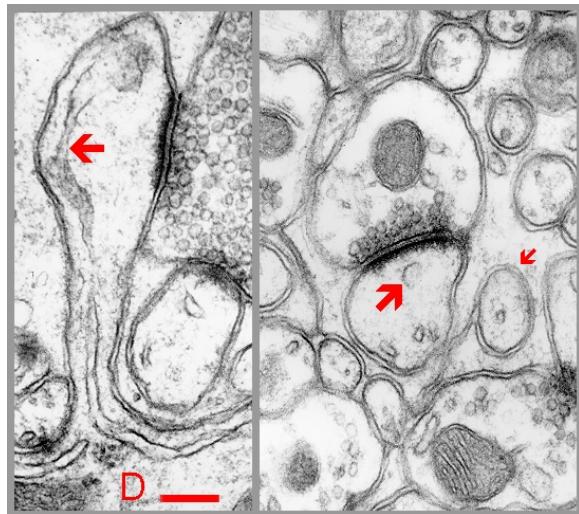


Figure 150: Spine dendritiche di una cellula di Purkinje nel ratto. A sinistra, una spina sezionata longitudinalmente con il reticolo endoplasmatico liscio (freccia) e un raggruppamento di poliribosomi localizzato alla base della spina. Vicino è visibile una seconda spina, in relazione con lo stesso bottone sinaptico, ma sezionata trasversalmente. A destra, spina sezionata trasversalmente con reticolo endoplasmatico liscio nella testa (freccia grande). La scala è 200nm.

9. Alcune forme di ritardo mentale sono correlate a imperfetto sviluppo delle spine dendritiche, ma quale sia la causa e quale l'effetto è ignoto.

25.1.5 Afferenze sinaptiche delle cellule piramidali

1. Le cellule piramidali spinose della corteccia cerebrale ricevono afferenze sinaptiche:
 - (a) eccitatorie dalle cellule non piramidali spinose
 - (b) inibitorie dalle cellule non piramidali non spinose
 - (c) eccitatorie dai collaterali ricorrenti degli assoni di altre cellule piramidali della stessa area
 - (d) eccitatorie dalle cellule piramidali di altre aree corticali
 - (e) eccitatorie dalle proiezioni talamo-corticali
 - (f) eccitatorie e inibitorie dai sistemi monoaminergici del tronco encefalico
 - (g) presumibilmente eccitatorie dal *claustrum*

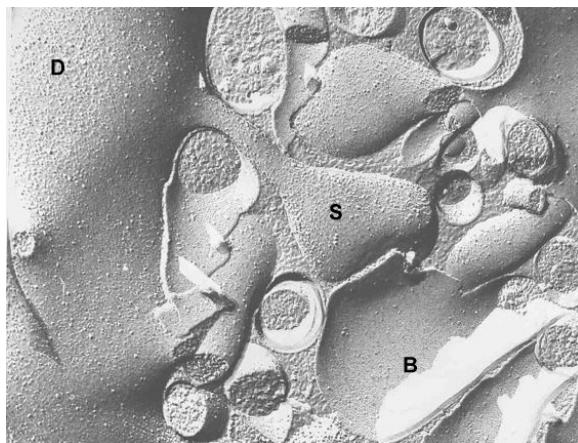


Figure 151: Una spina dendritica (S) evidenziata con la tecnica di criofrattura (*freeze-fracture*). La superficie di frattura espone il lato citoplasmatico della membrana del dendrite (D). Sovrapposto alla testa della spina vi è il lato extracellulare della membrana del bottone presinaptico (B). Da questa foto si intuisce anche l'esiguità dello spazio extracellulare del tessuto nervoso. (Area CA1 dell'ippocampo del ratto; da Harris & Landis, *Neuroscience* 19(3):857-872, 1986.)

- (h) da altre proiezioni meno definite, come il *nucleo basilare di Meynert*
- 2. Le sinapsi presenti sul segmento iniziale dell'assone, da 2 a 50 (maggiormente numerose sui neuroni sopragranulari che sottogranulari), sono tutte inibitorie GABA-ergiche, formate dalle cellule a lampadario.
- 3. Le sinapsi presenti sul soma sono tutte inibitorie e quasi esclusivamente generate dalle cellule a canestro
- 4. Le spine dendritiche sono le uniche zone che ricevono sinapsi eccitatorie, anche se ve ne sono alcune inibitorie. Il numero di sinapsi dendritiche varia da 4000 a 20000 e oltre.

25.1.6 Interneuroni corticali

- 1. Gli interneuroni eccitatori spinosi glutaminergici rappresentano meno del 10% di tutti i neuroni nonpiramidali, o il 2-3% di tutti i neuroni corticali. I loro piccoli corpi cellulari sono situati negli strati 3 e 4 di quasi tutte le aree della corteccia, sebbene con densità diverse. I dendriti proiettano in tutte le direzioni ma con estensione limitata, mentre l'assone proietta verticalmente raggiungendo

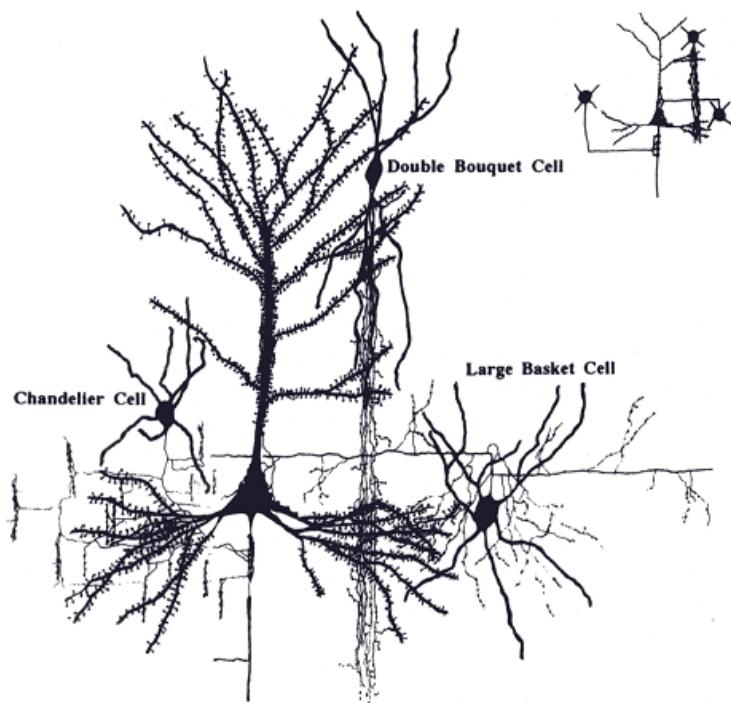


Figure 152: Afferenze inibitorie sui neuroni piramidali della neocorteccia, così come evidenziate dalla colorazione di Golgi. L'inserto mostra meglio le zone di contatto. (Da DeFelipe e Farinas, 1992)

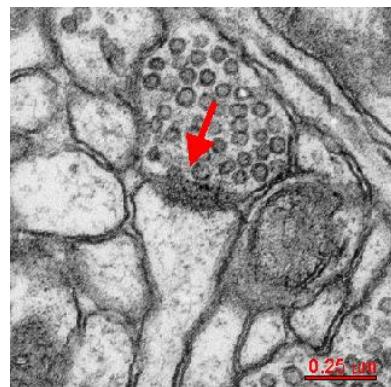


Figure 153: Sinapsi asimmetrica

tutti gli strati sovrastanti (eccetto l'1) e formando sinapsi sulle spine dendritiche dei neuroni piramidali e di altri nonpiramidali. Questi neuroni sono il target più importante delle fibre talamocorticali eccitatorie.

2. Gli interneuroni inibitori non spinosi rappresentano il 20% di tutti i neuroni neocorticali dei primati. Possiamo distinguerne vari tipi in base alla morfologia cellulare, la distribuzione dendritica, i target assonali. Hanno corpi cellulari di $10 - 30 \mu m$ di diametro. Il neurotrasmettore è il GABA.

25.1.7 Peptidi attivi al livello sinaptico

1. Si conoscono due tipi di sinapsi corticali:
 - (a) *Sinapsi eccitatorie asimmetriche*; formano il 75-80% delle sinapsi intracorticali
 - (b) *Sinapsi inibitorie simmetriche* (20-25% del totale); sono per lo più stabiliti dagli interneuroni corticali non piramidali
2. I neuropetidi sono co-localizzati con il GABA in certe classi di interneuroni inibitori (Hendry e altri, 1984; Jones e Hendry, 1986; Hendry, Jones e Beinfeld, 1983; DeFelipe, 1993). Mentre i neurotrasmettitori classici sono sintetizzati nelle terminazioni nervose i peptidi, generati sui ribosomi presenti nel reticolo endoplasmatico sotto forma di grandi precursori proteici, raggiungono le terminazioni per trasporto assonale veloce all'interno di vescicole a nucleo denso ($50 - 500 nm$ in diametro). Qui assumono la loro forma definitiva per degradazione enzimatica.

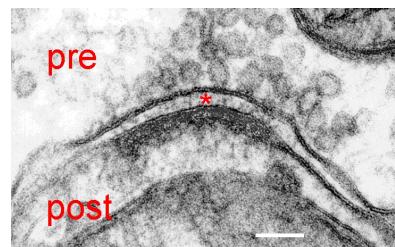


Figure 154: Sinapsi spinosa asimmetrica, del tipo I di Gray. Il bottone presinaptico (pre) contiene le vescicole sinaptiche, mentre un addensamento postsinaptico appare sulla spina postsinaptica (post). La fessura sinaptica (*) contiene una sostanza granulofilamentosa molto fine. Si noti la struttura trilaminare delle membrane plasmatiche. Scala 100 nm. (corteccia cerebellare del topo)

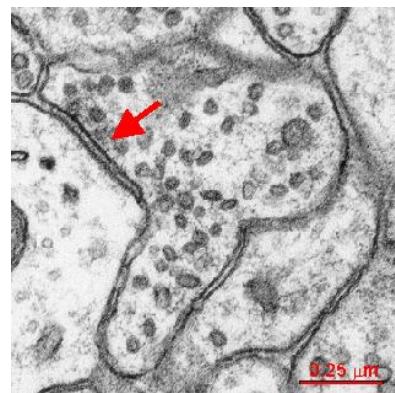


Figure 155: Sinapsi simmetrica

Sono rilasciati per esocitosi in modo non ancora chiarito. La loro azione postsinaptica può essere eccitatoria o inibitoria, a seconda del recettore. Non sono riassorbiti dal neurone di origine, ma disattivati per l'azione enzimatica delle peptidasi diffuse nel liquido extracellulare. I neuropeptidi neocorticali sono per lo più eccitatori, anche se co-localizzati in neuroni GABA-ergici inibitori (Nicoll e altri, 1990). Alcuni neuroni esprimono i peptidi in modo transtorio durante lo sviluppo, ma non successivamente (Parnavelas, 1988). Più di 40 di queste sostanze sono state identificate con metodi immunocitochimici, raggruppati per famiglie in base alla somiglianza nella struttura primaria:

- (a) *somatostatina (SRIF)* – 14 aminoacidi
- (b) *neuropeptide Y (NPY)* – 36 aminoacidi
- (c) *peptide vasoattivo intestinale (VIP)* – 28 aminoacidi
- (d) *colecistichinina (CCK)* – 8 aminoacidi
- (e) *fattore rilasciante corticotropina (CRF)* – 40 aminoacidi
- (f) *tachichinine (TKY)*:
 - i. *sostanza P (SP)* – 11 aminoacidi
 - ii. *sostanza K* – 10 aminoacidi
 - iii. *neuromedina K* – 10 aminoacidi

Più di una dozzina sono presenti nella neocorteccia, co-localizzati in una piccola percentuale dei neuroni GABA-ergici, tranne che nelle BC e nell CC (DeFelipe, 1993). Di questi, il NPY è uno dei più comuni (Colmers e Wahlestedt, 1993) ed ha azione inibitoria. Il recettore è formato da subunità legate da proteine G, senza ionofori, e influenza le proteine di canale Ca^{2+} tramite un secondo messaggero, forse cAMP (Bleakman e altri, 1993). Si pensa che i peptidi neuroattivi abbiano un'azione diffusa, che si trasmette non solo alla cellula postsinaptica ma anche ai vicini neuroni, cellule gliali e vasi sanguigni.

25.1.8 Connessioni corticali

1. Le connessioni descritte tra cellule corticali sono abbastanza uniformi in tutte le aree, con delle variazioni in V1 e nella corteccia omotipica del lobo frontale della scimmia (Kritzer e Goldman-Rakic, 1995; Lund e altri, 1993). Il metodi di studio usati sono stati dapprima il metodo di Golgi, e poi i metodi basati su marcatori cellulari: piccole quantità di sostanza marcante iniettate nello spazio extracellulare penetrano nei neuroni circostanti, evidenziandone la morfologia e permettendone la ricostruzione 3D da una serie di sezioni (p.es. Gilbert, 1993; Martin, 1988).

2. Le *afferenze somatiche talamocorticali* (*TC*) sono eccitatorie e proiettano dalle zone di relay lemniscali nel *nucleo ventrale posteriore* del talamo alle aree 3b, 1 e 2 del *giro postcentrale* (Rausell e Jones, 1991). La densità di innervazione delle fibre TC ha una distribuzione a chiazze, del diametro di $400 - 500\mu m$. Le fibre formano sinapsi sulle spine delle cellule piramidali degli strati 3, 5 e 6, sulle spine degli interneuroni spinosi, sulle LBC e sulle cellule neuroglialiformi dello strato 4.
3. *Circuiti intrinseci*. Da tempo è nota la progressione translaminare dell'attività evocata dalla stimolazione delle afferenze TC: strati 4,3→2→5→6→4.
4. *Connessioni intracorticali orizzontali*. Inserendo microelettrodi nella corteccia visiva di scimmia Powell e colleghi hanno provocato la degenerazione dei neuroni lesi, dimostrando che il 90% delle proiezioni orizzontali terminano nel raggio di $1mm$, mentre il restante 10% percorre fino a diversi millimetri di distanza (Fisken e altri, 1975). I collaterali orizzontali degli assi delle cellule piramidali (strati 2/3 e 4b/5) di V1 del gatto generano arborizzazioni terminali intermittenti di $d = 400\mu m$ di diametro, spaziate di circa $l = 800\mu m$ (Singer, 1996), per una lunghezza complessiva che può raggiungere $4 - 8mm$. Nella scimmia $d = 231\mu m$, $l = 610\mu m$. Il 90% dei bottoni sinaptici sono asimmetrici e quindi eccitatori; l'80% terminano su spine dendritiche e sono glutaminergici, il resto sui dendriti lisci degli interneuroni nonspinosi, come le SBC. Si tratta probabilmente di un sistema di elaborazione colonnare, efficace sia sui meccanismi eccitatori che inibitori dei moduli bersaglio. Le spine postsinaptiche presentano recettori per l'*N-metil-D-aspartato* (*NMDA*) e si sono osservati fenomeni di LTD e LTP (Keller, 1993).

Un certo numero di studi ha dimostrato che i neuroni dei moduli di origine e di bersaglio della corteccia visiva hanno proprietà simili; p.es. nella corteccia visiva del furetto hanno preferenza per lo stesso occhio e stessa specificità orientazionale (Weilikey e altri, 1995). Nel gatto esistono poi correlazioni eccitatorie tra neuroni in moduli collegati da connessioni orizzontali. L'influenza di un modulo si estende ai moduli vicini, entro un raggio che tende ad aumentare passando da V1 a V2, V3, V4, a 7a nella scimmia, dove raggiunge circa $7mm$. Questo tipo di organizzazione delle proiezioni orizzontali si ripete in tutte le aree osservate: nelle aree somatosensitive (DeFelipe, Conley e Jones, 186) e motorie (Huntley e Jones, 1991) della scimmia; nell'area uditiva del gatto (Ojima e altri, 1991-92; Wallace e altri, 1991). Singer (1995) ha ipotizzato che questo sistema di interconnessioni possa rappresentare una base per l'associazione dinamica delle attività modulari evocate dai vari aspetti di uno stimolo complesso (*binding problem*).

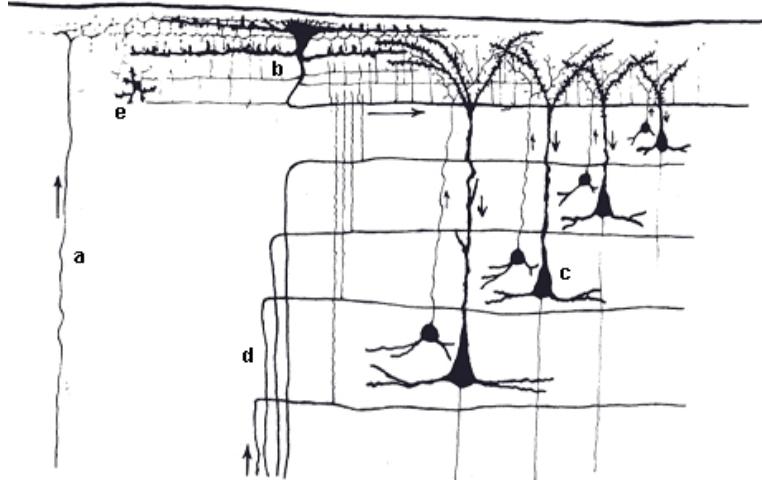


Figure 156: Disegno che schematizza l'organizzazione neuronale all'interno della lamina 1. (a) fibre corticocipete nelle prime fasi dell'ontogenesi; (b) cellule di Cajal-Retzius; (c) neuroni piramidali; (d) afferenze talamocorticali; (e) neuroni inibitori che compaiono negli stadi più tardivi dell'ontogenesi. (Da Marin-Padilla, 1984)

25.1.9 Circuiti nella lamina 1

1. Nei primi stadi dell'ontogenesi la vescicola telencefalica è invasa da fibre afferenti che si dividono e si estendono sulla sua superficie, subito sotto la pia madre. Durante la sesta settimana di gestazione compaiono i *neuroni di Cajal-Retzius*, grandi cellule con ampi dendriti e assone mielinizzato che decorre orizzontalmente nello strato 1 anche per diversi mm. Alcuni dati inducevano a ritenere che questi neuroni fossero eccitatori glutaminergici, ma gli studi immunoistochimici di Imamoto e altri (1994) hanno dimostrato la loro natura GABA-ergica. Le prime fibre a innervare questi neuroni sono le proiezioni corticocipete monoaminergiche provenienti dai nuclei profondi del tronco encefalico. Il target maggiore dei neuroni di Cajal-Retzius sono i dendriti apicali delle cellule piramidali degli strati sottostanti. Nel cervello adulto i neuroni di Cajal-Retzius sono differenziati in vari tipi, tra cui sopravvivono le cellule orizzontali, triangolari e multipolari (Baloyannis e altri, 1993; Belinchenko e altri, 1995).

Altri piccoli neuroni compaiono nella parte bassa dello strato 1, quindi anche nella parte alta. Questi neuroni sono GABA-ergici ed esprimono il peptide NPY (Kuljis e Rakic, 1989). Successivamente altre fibre corticocipete raggiungono la lamina 1: assoni ascendenti di cellule corticali (p.es. del Martinotti), proiezioni dai *nuclei della base* (colinergiche), dal *nucleo del rafe* (serotoninergiche), dal *locus ceruleus* (noradrenergiche), dai vari nuclei del talamo. La natura divergente

di questi sistemi suggerisce che abbiano un'azione di controllo generalizzata sulle cellule piramidali, mentre la loro comparsa precoce fa pensare che possano avere un ruolo nel dirigere la successiva maturazione corticale (Vogt, 1991).

25.1.10 Afferenze talamiche intralaminari

1. Molte afferenze corticali originano nei nuclei talamici mediiali e intralaminari (*IL*), tra cui i nuclei *intermediodorsale*, *romboidale*, *centrolaterale*, *centromediale* e *paracentrale*. I nuclei IL sono stati a lungo considerati diffusi e non specifici, soprattutto perché la stimolazione elettrica di un punto qualsiasi al loro interno ha effetti globali sull'attività elettrica della corteccia e sul comportamento (addormentamento, vigilanza, attenzione). Tuttavia è stato provato che ciascun nucleo consiste di molti gruppi cellulari, ciascuno con target specifici nella corteccia e nei gangli della base (Groenewegen e Berendse, 1994; Macchi e Bentivoglio, 1988; Macchi, 1993). Queste zone target sono a loro volta interconnesse (p.es. dalle *proiezioni corticostriate*). Le afferenze IL alla coreccia cerebrale sono eccitatorie e concentrate nello strato 1, meno nello strato 6.

25.1.11 Afferenze corticocorticali

1. Sono formate dalle fibre callosali con origine nella corteccia dell'emisfero contralaterale, e dalle fibre con origine in aree corticali ipsilaterali. Alcune zone sono prive di afferenze callosali, p.es. le regioni della corteccia somatosensitiva del primate dove sono rappresentati gli arti e la faccia. La relazione tra moduli di aree omologhe della corteccia, connessi da fibre callosali, è estremamente precisa. Tutte le proiezioni callosali sono glutaminergiche eccitatorie e terminano su spine dendritiche.

25.1.12 Afferenze dalla base del cervello

1. La neocorteccia è pervasa da una densa rete tridimensionale di fibre provenienti da un certo numero di nuclei distribuiti lungo tutto l'asse anteroposteriore del cervello, dal *nucleo basale di Meynert* ai *nuclei del rafe*. Il tipo di innervazione è non colonnare, nel senso che una fibra si flette in modo da disporsi tangenzialmente alla superficie corticale, e procede anche per molti mm inviando numerosi collaterali. Tipicamente questi sistemi hanno una loro specificità laminare, o di area, più nel primate che nel roditore. Esistono inoltre differenze nel trasmettitore usato: l'ACh per il *nucleo di Meynert*, l'istamina per le regioni peri-ipotalamiche,

la dopamina per la *substantia nigra* e l'*area tegmentale ventrale*, la noradrenalina per il *locus ceruleus* e la serotonina per i *nuclei del rafe*. Alcuni di questi afferenti co-localizzano peptidi neuroattivi. A ciascuno di questi sistemi inoltre le cellule postsinaptiche possono rispondere con molti recettori differenti. L'azione trans-sinaptica è modulatoria, generalmente lenta, influenzabile dallo stato di attività della cellula postsinaptica, con influenze anche sulla glia e sui vasi sanguigni circostanti. Si pensa che ciò serva alla regolazione della eccitabilità del cervello, del ciclo veglia-sonno, della tonalità affettiva del pensiero e dell'azione.

Probabilmente i disordini a carico di questi sistemi sono importanti nella patogenesi degli stati psicotici, ma l'esatta modalità di questo controllo resta sconosciuta.

2. Per esempio, il sistema serotoninergico dei nuclei del rafe è la sovrapposizione di due contributi, uno con origine nel nucleo mediale (fibre grandi e con varicosità intermittenti che si pensa rilascino il trasmettitore), l'altro nel nucleo dorsale (fibre sottili). Nella scimmia questo sistema interessa tutte le aree e tutte le lame, anche se gli assoni sottili predominano negli strati 2-6, mentre gli assoni grandi nello strato 1 (Molliver, 1987; Wilson e Molliver, 1991).
3. Inoltre la corteccia sensoriale postcentrale è più densamente innervata rispetto alla corteccia motoria. I neuroni del rafe scaricano a bassa frequenza nello stato vigile e durante il sonno a onde lente, a più alta frequenza durante le fasi di passaggio da uno stato all'altro, mentre restano silenti durante il sonno paradosso. L'applicazione iontopforetica di serotonina (5-HT) vicino ai neuroni corticali produce depolarizzazione tramite i recettori *serotonin-2* (5-HT-2), iperpolarizzazione tramite i recettori *serotonin-1* (5-HT-1), oppure una sequenza complessa dei due, ma più spesso una profonda inibizione (Davies e altri, 1987). I potenziali postsinaptici sono lenti. La gran parte delle terminazioni e delle varicosità assonali sono giustapposte sui dendriti apicali delle cellule piramidali o avvolgono i neuroni inibitori GABA-ergici.

25.1.13 Il sistema di proiezione claustrocorticale

1. Il *claustro* (o *claustrum*) è una stretta fascia di neuroni localizzata tra la *capsula estrema* e la *capsula esterna*. Quest'ultima separa il claustro dal *putamen* (*Put*). Studi condotti con tecniche degenerative hanno dimostrato che il claustro ha connessioni bidirezionali con quasi tutte le aree della neocorteccia omotipica ed eterotipica, comprese le aree visiva, somestetica, uditiva e motoria (per una panoramica vedi Sherk, 1986).

2. Queste proiezioni, di cui non si conosce ancora il ruolo funzionale, sono ordinate topograficamente, p.es. quelle che riceve dal'emicampo visivo controlaterale (LeVay e Sherk, 1981)
3. Il claustro contiene una classe di grandi neuroni spinosi di proiezione, probabilmente eccitatori. Altri neuroni, non spinosi, più piccoli e numerosi, popolano il nucleo. Non si sa molto sul tipo di azione sinaptica che esercitano, ma se fossero inibitori si trattierebbe di un caso virtualmente unico in tutto il telencefalo, essendo non GABA-ergici.
4. Le proiezioni claustrocorticali verso V1 del gatto terminano nello strato 4b e in misura minore nello strato 6, dove originano tutte le proiezioni di ritorno.
5. Le terminazioni sinaptiche eccitatorie interessano cellule semplici e complesse (Bopyapati e Henry, 1985). L'inibizione *end stopped* e la selettività direzionale di questi neuroni viene significativamente diminuita per lesione della parte visiva del claustro (Sherk e LeVay, 1983).

25.2 Elementi sui principi organizzativi della corteccia cerebrale

1. Qualunque biologo, dinanzi alla complessità del cervello umano, vorrebbe dividerlo in parti sempre più piccole, nella speranza poi di ricostruire il tutto. Questo sforzo riduzionista procede con vigore e ingenuità da 200 anni e ha prodotto una serie di tecniche e metodi di classificazione.
2. I *metodi di analisi architettonicale* sono a metà strada tra l'ispezione a occhio nudo e l'analisi microscopica strutturale e ultrastrutturale dei singoli neuroni. I metodi classici tendono a differenziare le aree in base alle caratteristiche cito- e mielo-architettoniche, oppure alla prevalenza di un determinato trasmettitore o recettore.

Definizione 25.2.1. La *citoarchitettura* è la definizione e lo studio delle aree corticali in base ai parametri evidenziati dalla colorazione degli acidi ribonucleici dei corpi cellulari.

Queste tecniche evidenziano solo il soma e i dendriti prossimali. I primi studi di Meynert risalgono al 1867, preceduti da scoperte isolate (p.es. la linea bianca nella corteccia striata individuata da Gennari nel 1776). Scienziati importanti furono Berlin, Lewis, Campbell, Eliot Smith, Kolliker, Hammarberg, i Vogts, Brodmann, Lorente de Nò, von Economo, Sarkisov. La transizione da una zona

corticale con certe caratteristiche a una con caratteristiche differenti può essere anche molto netta (1mm).

25.2.1 Organizzazione laminare

1. Vi sono diversi tipi di corteccia cerebrale. La *neocorteccia*, filogeneticamente più recente, rappresenta più del 90% della superficie corticale totale; la *paleocorteccia*, che ricopre alcune piccole zone della base del telencefalo, e l'*archicorteccia*, comprendente la formazione dell'ippocampo.
2. Tutte le aree della neocorteccia attraversano un periodo del loro sviluppo in cui sono strutturate in sei strati, sebbene questo aspetto persista solo in alcune aree del cervello adulto. Pertanto la neocorteccia è anche detta *corteccia omogenetica* (o *isocorteccia*). La paleocorteccia e l'archicorteccia non presentano mai sei strati, e sono dette pertanto *corteccia eterogenetica* (o *allocorteccia*).

Gli strati classici della neocorteccia sono, partendo dalla superficie:

1. lamina 1 (I): *strato molecolare* (o *plessiforme*). È il più povero di neuroni, ma vi sono molte cellule gliali, e fibre parallele alla superficie piale. Contiene le cellule di Cajal-Retzius e piccoli neuroni non spinosi nonpiramidali.
2. lamina 2 (II): *strato granulare esterno* (o *corpuscolare*). Contiene molte piccole cellule piramidali e nonpiramidali, come le SBC.
3. lamina 3 (III): *Strato piramidale esterno* (o *piramidale*). Contiene cellule piramidali leggermente più grandi, cellule nonpiramidali come LBC, DBC, CC.
4. lamina 4 (IV): *Strato granulare interno* (o *granulare*). Strato di cellule stellate. Contiene anche cellule spinose nonpiramidali, neuroglialiformi, e altri tipi.
5. lamina 5 (V): *Strato piramidale interno* (o *ganglionico*). Contiene grandi cellule piramidali
6. lamina 6 (VI): *Strato polimorfo* (o *pleomorfico*). Popolato da cellule fusiformi, del Martinotti, piramidali regolari e invertite, e altri tipi.

Circa i $\frac{2}{3}$ dei neuroni di tutte le aree sono cellule piramidali; quello che cambia sono le dimensioni relative delle varie cellule, le arborizzazioni e l'organizzazione delle connessioni. I sei strati della neocorteccia sono più evidenti in alcune zone che in altre e possono avere spessori diversi. P.es. le aree che danno luogo a molti assoni lunghi, come la corteccia motrice (area 4) del cervello maturo, sono spesse (4.5mm) e hanno

grandi cellule piramidali e lo strato 4 è quasi assente (*corteccia agranulare*). Invece, nelle più sottili aree di associazione (1.5mm) vi sono piccole cellule piramidali e gli strati granulari sono facilmente riconoscibili (*corteccia granulare o coniocortex*). Come altro esempio, nell'area 3b del giro postcentrale gli strati 2 e 3 sono indistinguibili. Le regioni in cui tutti i sei strati sono ben visibili sono detti *corteccia omotipica*, in opposizione ai tipi granulare e agranulare (*corteccie eterotipiche*).

25.2.2 Mappe architettoniche

1. La figura seguente mostra la mappa citoarchitettonica classica della neocorteccia dell'uomo e della scimmia secondo Brodman (1905, 1914). Brodman contò 52 aree nella corteccia umana, sulla base di differenze anatomiche e citologiche. I confini di tali aree spesso non sono precisi. Brodmann non pubblicò mai microfotografie, e delle aree da lui indicate fornì solo brevi descrizioni. Nonostante ciò molti recenti studi hanno confermato almeno in parte la sua mappa. In B è visibile la mappa di Brodman di una scimmia del vecchio mondo (probabilmente un cercopitecoide) che, seppure ritenuta incompleta o parzialmente congetturale, è stata fino a poco tempo fa la più utilizzata.
2. Mappe più recenti, come quella di von Economo e Koskinas (1925), oppure quella ottenuta da Sarkisov e colleghi (1955) dopo molti anni di studio al Moscow Brain Research Institute, presentano differenze rispetto alla mappa di Brodmann e tra loro. Esiste di fatto una certa variabilità nella posizione e dimensione di queste aree negli individui di una stessa specie. Su un certo numero di cervelli Haug e altri (1984) hanno misurato la dimensione media e la densità dei neuroni di un'area omotipica (la 17) e di un'area eterotipica (la 11), trovando in entrambi i casi variazioni del 15-20%. Ancora più sconcertanti sono i risultati di uno studio di Rajkowska e Goldman-Rakic (1995) volto a identificare le aree 9 e 46 del lobo frontale in vari cervelli umani. Queste differenze esistono anche tra un emisfero e l'altro di uno stesso cervello, più evidenti nella corteccia omotipica che in quella eterotipica. Alcuni anatomisti e neurologi della prima metà del XX secolo arrivarono a tradurre queste suddivisioni citoarchitettoniche in altrettanti moduli funzionalmente indipendenti, richiamando più o meno intenzionalmente le illusioni frenologiche di un secolo prima (Spurzheim, 1925). Lashley e Clark (1946) tesero all'opposto a minimizzare queste differenze. Sta di fatto che queste esistono, come dimostrano i metodi degenerativi, della *citocromo ossidasi*, immunoistochimici ed elettrofisiologici, tanto che alcune aree di Brodmann sono state ulteriormente frammentate, particolarmente le aree extrastriate del lobo occipitale (fino a 30 sotto-aree nelle classiche aree 18 e 19, ciascuna con la sua rappresentazione più o meno distorta del campo visivo. Felleman e Van Essen 1991).

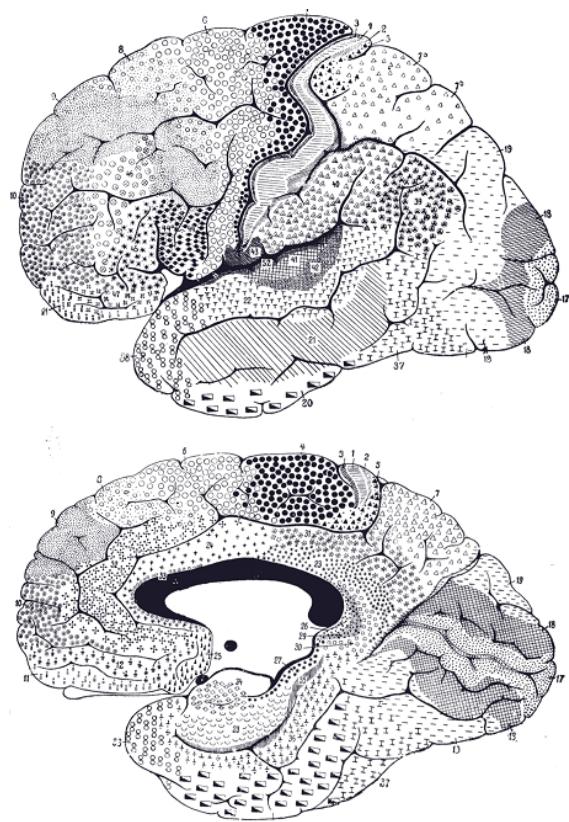


Figure 157: Mappa citoarchitettonica di Brodmann della corteccia cerebrale umana.
(Da un disegno originale)

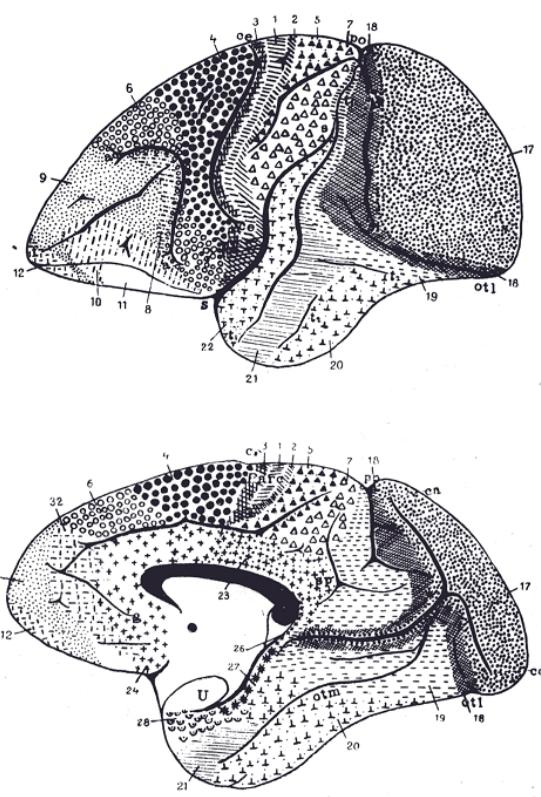


Figure 158: Mappa citoarchitettonica della corteccia cerebrale di scimmia. (Da un disegno di Vogt e Vogt, 1919)

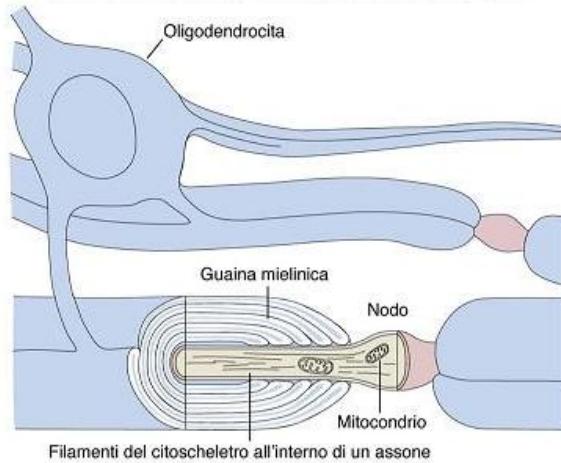


Figure 159: Processo di mielinizzazione nel sistema nervoso centrale

3. Le aree 4 e 3 di Brodmann si trovano nel giro precentrale e sono aree motorie. Le aree 1 e 2 si trovano nel giro postcentrale, con funzione somatosensoriale. I neuroni dell'area 1, anteriore rispetto alla 2, hanno campi recettivi limitati al singolo dito, mentre quelli dell'area 2 comprendono la pelle di più dita (Darian-Smith e altri, 1984; Iwamura e altri, 1980), sono selettivi per la direzione di uno stimolo meccanico in movimento sulla pelle glabra della mano controlaterale, ma insensibili alla frequenza di uno stimolo oscillante. Procedendo posteriormente si incontrano le aree 5 e 7. I neuroni dell'area 5 sono legati alla sfera somestetica, quelli dell'area 7 alla sfera visuo-spaziale.
4. Gli assi nella corteccia cerebrale sono mielinizzati dagli oligodendrociti. Ciascun oligodendrocyta mielinizza segmenti di molti assi. Questo processo si verifica in momenti ontogenetici assai diversi per i diversi mammiferi e per le diverse aree dello stesso cervello.

La mielinizzazione è un processo che nell'uomo si completa solo molti mesi dopo la nascita. Nel 1920 Flechsig ha classificato le varie aree corticali sul tempo di maturazione della mielinizzazione delle fibre afferenti ed efferenti. Le aree che maturano tardi e non hanno importanti connessioni dirette coi sistemi afferenti furono definite "di associazione" (vedi Meyer, 1981).

5. Le colorazioni per la mielina, come il *metodo di Weigert*, rivelano fasci verticali di afferenti ed efferenti corticali e fasci orizzontali dei loro collaterali e delle fibre intracorticali. Due bande molto evidenti sono le *strie esterna e interna di Baillarger*, negli strati 4 e 5.

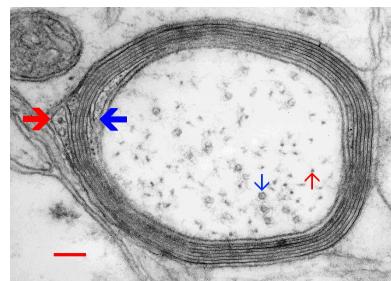


Figure 160: Assone mielinizzato della corteccia umana. Si vedono chiaramente le lingue citoplasmatiche esterna (freccia rossa) e interna (freccia blu) del processo mielinico oligodendroglialico in formazione. La freccia blu piccola indica microtubuli assonali, la freccia rossa indica neurofilamenti. Scala = 200 nm

6. Alcune aree corticali hanno due *strisce di Baillarger*, altre nessuna.
 7. I Vogts (1919) definirono più di 200 aree corticali in base ai dati mienoarchitettonici; essi speravano di poter sovrapporre la loro mappa con le mappe citoarchitettoniche. I metodi di colorazione mielinica, abbandonati per decenni, negli ultimi anni sono stati migliorati e hanno contribuito a definire le aree dei lobi frontali e della corteccia prestriata della scimmia (Preuss e Goldman-Rakic, 1991).
- Definizione 25.2.2.** La *chemioarchitettura* è la definizione di aree corticali in base al livello di espressione di diverse molecole all'interno dei neuroni.
8. I sistemi colinergico, dopaminergico, adrenergico e serotoninergico rappresentano i quattro maggiori sistemi afferenti con origine nella base del cervello.
 9. Tra le tecniche più vecchie alcune sfruttano il fatto che certi neuroni hanno nel citoplasma (in misura maggiore o minore a seconda del tipo, dell'area, della lamina e dell'età) un pigmento colorabile, la *lipofuscina*. Braak (1980, 1984) ha usato questa colorabilità differenziale (p.es. combinando le tecniche di Golgi e di Nissl) per definire mappe corticali di mammiferi diversi, incluso l'uomo. I nuovi metodi della biologia molecolare, come la *immunocitochimica* e la *fluorescenza*, utilizzano sostanze marcanti. Ma nessuno dei marcatori cellulari usati riesce ancora a dare una risoluzione comparabile a quella ottenibile coi metodi citoarchitettonici classici.
 10. Un esempio fu la scoperta fatta da Levitt e coll. che la *LAMP* (*Limbic-associated Membrane Protein*), una particolare glicoproteina agganciata alla superficie del neurone, veniva espressa solo dalle cellule del lobo limbico maturo (Levitt, 1984;

Zacco e altri, 1990; Horton e Levitt, 1988). Sembra che LAMP possa funzionare da attrattore chimico per le fibre talamocorticali che crescono verso la corteccia limbica in via di sviluppo (Barbe e Levitt, 1992).

11. Un altro esempio fu la scoperta che *CAT301*, una molecola extracellulare, è specificatamente espressa dai neuroni moto-sensitivi del sistema visivo del gatto e della scimmia, dall'LGN fino alla corteccia prestriata (DeYoe e altri, 1990).

25.2.3 Organizzazione delle connessioni corticali

1. Tutti gli afferenti corticali ascendono verticalmente e terminano diffusamente distribuiti a vari livelli; essi possono originare in altre aree della corteccia dello stesso emisfero (*fibre associative*), dell'altro emisfero (*fibre commessurali*) o in strutture sottocorticali (*fibre di proiezione*) come talamo, locus coeruleus, nuclei della base, midollo spinale.
2. Le afferenze dal talamo terminano con una densa arborizzazione localizzata nello strato 4, pure le afferenze visive terminano nel 4 strato, quelle dai nuclei associativi troncoencefalici terminano per lo più nel 1 strato, quelle dai nuclei intralaminali nel 6 strato, quelle da altre aree corticali negli strati 2 e 3.
3. La *stria del Gennari*, nello strato 4 della corteccia visiva primaria, è un caso particolarmente sviluppato della *stria esterna di Ballairger*. Si riteneva rappresentasse la maggior parte delle proiezioni provenienti dal corpo genicolato laterale alla corteccia striata, ma sezionando tutti gli afferenti alla corteccia striata si è visto che questa stria non scompare. La sua origine resta incerta.
4. Le vie efferenti corticali si dirigono ad altre aree corticali o a strutture sottocorticali.
5. La maggior parte delle fibre cortico-corticali originano nello strato 3; quelle dirette all'emisfero controlaterale passano per il corpo calloso, ma le componenti associative interemisferiche dei lobi temporali (particolarmente le circonvoluzioni temporali media e inferiore) attraversano la commessura anteriore. Tra quelle dirette ad aree corticali ipsilaterali ve ne sono di molto corte, che restano confinate nella corteccia, ad U, che passano nella profondità dei solchi per raggiungere le circonvoluzioni contigue, di associazione molto lunghe, che collegano lobi differenti riunite in fascicoli ben distinti, tra cui:
 - (a) Il *f. longitudinale superiore* (o *arcuato*) è un grande arco che sovrasta l'insula e connette il lobo frontale agli altri tre

- (b) Il *f. occipitofrontale superiore* (o *sottocalloso*) decorre parallelamente al corpo calloso e subito al di sotto di esso, unendo i lobi frontale e occipitale.
- (c) Il *f. occipitofrontale inferiore* passa al di sotto dell'insula e connette il lobo frontale con quello occipitale e temporale. Parte di esso è il *f. uncinato*, che collega la corteccia orbitale inferiore con la corteccia temporale anteriore, curvando attorno al margine della scissura laterale.
- (d) Il *cingolo* decorre all'interno della circonvoluzione del cingolo e continua all'interno della circonvoluzione paraippocampica.

Nessuno di questi fasci è completamente isolato dagli altri, ma fibre passano dall'uno all'altro lungo tutto il tragitto.

6. Le fibre efferenti dirette al tronco encefalico e al midollo spinale nascono per lo più nello strato 5, quelle cortico-talamiche nello strato 6. La maggior parte di queste fibre discende attraverso la *capsula interna*; alcune proseguono poi nel peduncolo cerebrale, verso la base del ponte, le piramidi bulbari, il midollo spinale. Lungo questo percorso molti centri vengono interessati (n.caudato, putamen, talamo, collicolo sup., n.rosso, formazione reticolare, ecc.).

25.2.4 Organizzazione colonnare

L'osservazione microscopica della corteccia rivela anche una disposizione in colonne verticali di assoni, corpi cellulari, dendriti.

Oss. 25.2.3. Alcune aree della corteccia cerebrale sono strutturate in colonne verticali di $50 - 500\mu m$, dove tutte le cellule di una stessa colonna presentano una sensibilità maggiore per determinati parametri dello stimolo

P.es., inserendo verticalmente un microelettrodo nelle corteccia somatosensitiva le cellule che si incontrano a varie profondità rispondono più o meno alla stimolazione della stessa regione del corpo, con latenza simile. Nella corteccia visiva tutte le cellule di una stessa colonna rispondono a stimoli visivi orientati secondo lo stesso angolo, più o meno nella medesima zona del campo visivo dello stesso occhio.

Fisiologicamente non è ancora possibile stabilire quanta parte della corteccia rispetti questa struttura modulare, perché non è noto quale sia il "miglior" stimolo per la maggior parte delle cellule corticali. Nuove tecniche anatomiche basate su traccianti, che possono evidenziare le colonne, suggeriscono che questo principio di organizzazione sia molto diffuso. P.es., le colonne di dominanza oculare, quelle specifiche per l'orientamento o quelle specifiche per il colore, presenti nella corteccia visiva, possono essere visualizzate iniettando *2-desossiglucosio* radioattivo in un animale anestetizzato mentre viene sottoposto a stimolazione visiva intensa con stimoli aventi tutti lo stessa specificità

per il parametro in questione. La prova che anche la corteccia motrice sia organizzata in colonne proviene dal fatto che la stimolazione elettrica ottenuta con inserzione verticale di un microelettrodo tende a eccitare sempre lo stesso muscolo o gruppo di muscoli, indipendentemente dalla profondità intracorticale del microelettrodo, mentre una penetrazione obliqua tende a interessare muscoli differenti (Asanuma, 1989).

25.3 Aree funzionali della corteccia cerebrale

1. Funzionalmente la neocorteccia di ciascun emisfero è formata da:
 - (a) *aree sensitive primarie*, che ricevono impulsi dai nuclei talamici, tra cui:
 - i. *corteccia somatosensitiva*, nella circonvoluzione postcentrale
 - ii. *corteccia visiva*, nelle labbra della scissura calcarina
 - iii. *corteccia uditiva*, in una piccola parte della circonvoluzione temporale superiore
 - (b) *area motrice primaria*, da cui origina il fascio piramidale e occupa la circonvoluzione precentrale
 - (c) *aree associative*, unimodali o di ordine superiore (che elaborano le attività proprie di un'adiacente area primaria) e multimodali o eteromodali, tra cui
 - i. *corteccia parieto-temporo-occipitale*, sulla zona di confine tra i tre lobi da cui prende il nome
 - ii. *corteccia prefrontale*, occupa la maggior parte del lobo frontale
 - iii. *corteccia associativa limbica*
 - (d) *aree limbiche*
2. Le mappe corticali sono distorte nel senso che i sistemi altamente discriminati o finemente controllati sono mappati su una superficie relativa maggiore
3. Le aree primarie occupano una superficie relativamente più piccola nelle specie relativamente più evolute, mentre tendono ad espandersi le aree associative.
4. *La distinzione tra aree primarie e associative non è così chiara come la formulazione tradizionale vorrebbe.* Non è vero che la percezione somatica sia un'attività esclusiva della circonvoluzione postcentrale o che la circonvoluzione precentrale sia la sola sede di comando per gli atti motori. Scimmie con esteso danno alle aree primarie conservano una forma di sensibilità somatica e di attività motoria. Quello che si osserva è solo una diminuita operatività o efficienza, il che dimostra che altre aree corticali possono svolgere in certa misura quelle funzioni. Di fatto, il *fascio piramidale* non si origina solamente nella corteccia motrice primaria classica, ma anche nella corteccia premotoria e somatosensitiva. Oppure,

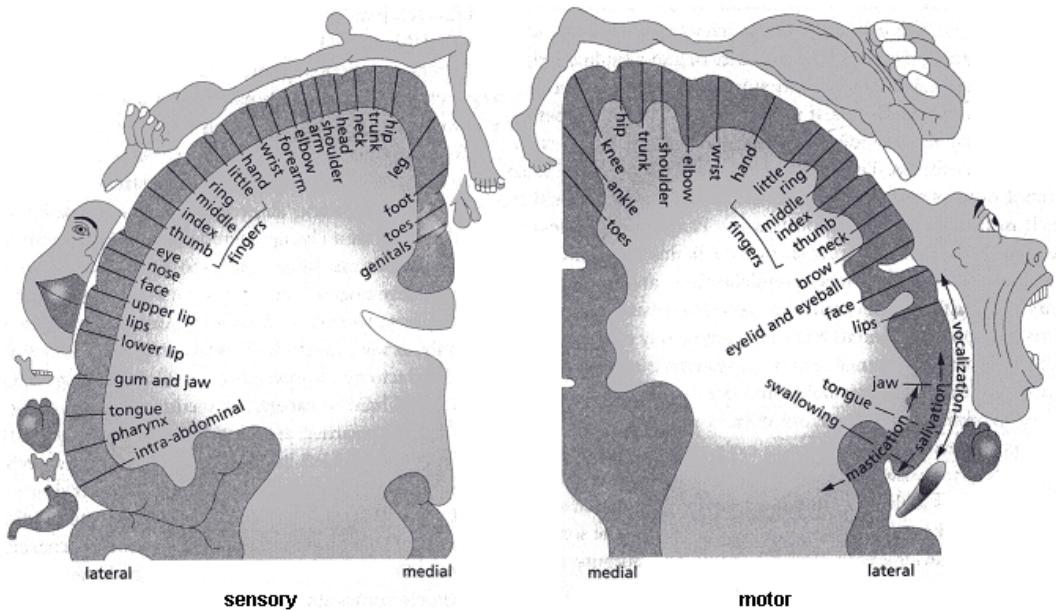


Figure 161: Homunculus sensitivo e homunculus motorio (Da S.Rose, 2005)

gli impulsi sensitivi provenienti dal talamo non raggiungono esclusivamente la corteccia somatosensitiva primaria, ma anche aree di associazione somatosensitiva.

25.3.1 La corteccia somatosensitiva

- Le informazioni somatosensitiva ascendono per mezzo del lemnisco mediale, i fasci spinotalamici e trigeminotalamici, si interrompono nei nuclei VPL/VPM talamici e proseguono tramite il braccio posteriore della capsula interna verso le aree 3 (o 3b), 1 e 2 di Brodmann, tre strisce parallele che coprono l'intera circonvoluzione postcentrale (*corteccia somatosensitiva primaria, o S1*), delimitata anteriormente dal solco centrale e posteriormente dal *solco postcentrale*.

Le cellule dell'area 3 sono in rapporto coi recettori cutanei a lento adattamento, quelle dell'area 1 coi recettori a rapido adattamento, e quelle dell'area 2 coi recettori profondi di tipo articolare. L'area 3 è una corteccia granulare.

Nella profondità della scissura centrale, fra le aree 3 e 4 vi è un'altra area, parallela alle altre, 3a, che dev'essere inclusa in S1 ed è in rapporto coi recettori muscolari. Tutte le aree citate hanno connessioni associative reciproche.

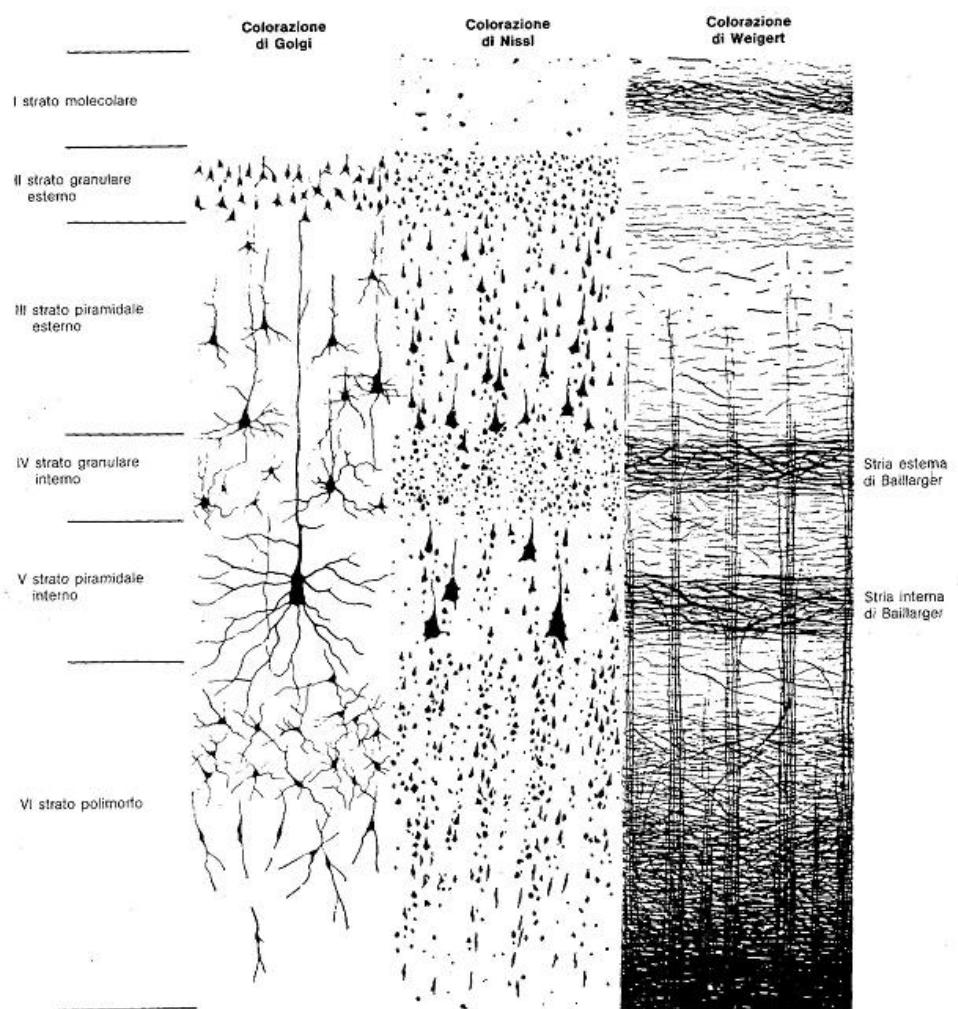


Figure 162: commento figura

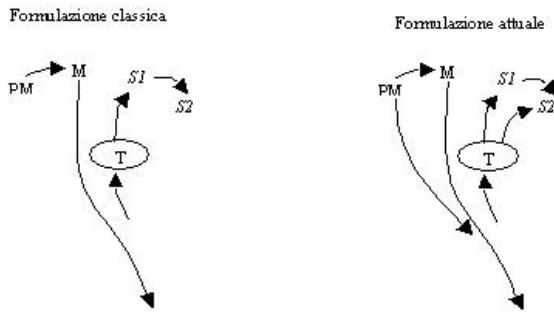


Figure 163: commento figura

Nei primati, ciascuna parte del corpo è mappata separatamente nelle quattro aree 1, 2, 3a, 3b (Kaas, 1991). In ciascuna delle tre mappe la successione delle strutture dalla lingua all'alluce del piede controlaterali è rappresentata lungo una linea diretta dal basso verso l'alto. La mappatura non è continua ma frammentata: alcune aree corticali adiacenti mappano zone separate del corpo e alcune parti contigue del corpo sono mappate in aree corticali separate.

2. La *corteccia somatosensitiva secondaria* o *S2*, riceve impulsi sia da *S1* che dal VPL/VPM. Principalmente risiede in profondità della scissura laterale. La sua mappa somatotopica è rovesciata rispetto a quella di *S1* e le sue cellule hanno per lo più campi recettivi bilaterali.
3. Edward Jones ha dimostrato che le proiezioni dei diversi strati della *S1* hanno destinazioni differenti. Le cellule piramidali degli strati 1 e 3 proiettano ad altre aree corticali, quelle dello strato 5 al tronco dell'encefalo, allo striato e al midollo spinale, quelle dello strato 6 proiettano infine al nucleo VPL talamico.
4. La *corteccia parietale posteriore*, formata dalle aree 5 e 7, si estende posteriormente al solco postcentrale. È una corteccia sensitiva di ordine superiore.
5. La stimolazione elettrica della circonvoluzione postcentrale nell'uomo evoca sensazioni di prurito o di freddo, raramente dolorose. Le sensazioni non assomigliano mai a quelle naturali (toccare la pelle, tirare un capello). Lesioni estese di *S1* non aboliscono le sensazioni tattili o dolorifiche, ma producono deficit nella capacità di localizzare e di valutare l'intensità di uno stimolo, inoltre viene meno il senso di posizione e cinestetico dalla parte colpita. In quei casi in cui si era tentata la rimozione di *S1* per trattare il dolore incoercibile, l'effetto sperato fu solo transitorio, dopodiché subentrava un aggravamento della sintomatologia. Viceversa, piccole lesioni localizzate in *S1* possono ridurre la sensazione dolorosa e termica.

Neuroni sensibili al dolore esistono anche in S2 e sono stati descritti casi di abolizione delle percezioni dolorose a seguito di lesioni in S2. Tutti questi aspetti restano ancora poco compresi.

25.3.2 La corteccia visiva

1. La *corteccia visiva primaria* (o *V1, corteccia striata*), occupa l'*area 17*, cioè le labbra della scissura calcarina. La maggior parte dell'area 17 è nascosta in profondità nella *scissura calcarina*. Nella mappa retinotopica, la periferia dei campi visivi è rappresentata anteriamente, la fovea posteriormente in un'area relativamente grande, mentre il meridiano verticale lungo i bordi superiore e inferiore dell'area 17. La distruzione dell'area V1 produce perdita della percezione visiva cosciente. L'area 17 è una corteccia granulare.
2. Il resto del lobo occipitale è occupato dalla *corteccia visiva associativa*, divisa in *corteccia parastriata* o *area 18* (che circonda l'area 17) e *corteccia prestriata* o *area 19* (che circonda l'area 18). La corteccia associativa riceve impulsi sia da V1 che dal complesso *collicolo superiore-pulvinar*, è formata da un complesso mosaico di zone retinotopiche dedicate ad aspetti differenti della percezione visiva (colore, movimento, ecc.). Altre aree di associazione visiva occupano la maggior parte del lobo temporale.

25.3.3 La corteccia uditiva

1. La *corteccia uditiva primaria*, o *A1*, occupa l'*area 41*, nella circonvoluzione temporale superiore. Essa è una corteccia granulare, e riceve le radiazioni uditive provenienti dal *corpo genicolato mediale* per mezzo della parte sottolenticolare della *capsula interna*. In A1 lo spettro delle frequenze udibili forma una mappa tonotopica. L'area 42 è adiacente alla 41 e riceve impulsi sia da A1 che dal corpo genicolato mediale. Alcuni autori la ritengono parte di A1, altri la definiscono A2. Nella scimmia sono state individuate almeno quattro sotto-aree tonotopiche nella corteccia che circonda A1. Pare che anche nell'uomo esistono mappe tonotopiche multiple nell'area 42.
2. La *corteccia di associazione uditiva* occupa l'*area 22*, adiacente alla 42, sempre nella circonvoluzione temporale superiore.
3. Ogni struttura uditiva più centrale rispetto ai nuclei cocleari riceve afferenze bilaterali (sebbene quelle contralaterali siano sempre più cospicue), ne segue che la totale distruzione della corteccia uditiva ha effetti relativamente limitati, se

si esclude una difficoltà a localizzare un suono proveniente dal lato opposto alla lesione o un deficit nell'udito fine dall'orecchio controlaterale. Tuttavia, danni dell'area 22 nell'emisfero dominante possono causare gravi problemi del linguaggio.

25.3.4 La corteccia gustativa e olfattiva

1. Le *vie gustative* provenienti dal VPM passano per il braccio posteriore della capsula interna e raggiungono l'*opercolo parietale* e parte della regione anteriore dell'insula. L'ipotesi che queste siano le aree della sensibilità gustativa è suffragata dal fatto che esse sono adiacenti alle aree di rappresentazione della lingua in S1 e olfattiva. In rari casi in cui durante interventi chirurgici queste aree risultarono esposte, la stimolazione provocò sensazioni di gusto, e sono noti casi di epilessia con focus ivi localizzato in cui gli attacchi erano preceduti da auree che comprendevano sensazioni gustative.
2. Le *vie olfattive* sono le sole di cui non vi sia un chiaro relay talamico e in cui la corteccia primaria non sia di tipo neocorticale ma paleocorticale. Il sistema olfattivo è strettamente collegato al sistema limbico.

25.3.5 La corteccia motrice

1. La *corteccia motrice primaria* corrisponde all'area 4 di Brodmann e occupa una striscia della circonvoluzione precentrale. L'area 4 è agranulare ed è la regione più spessa di tutta la neocorteccia. Il neurologo inglese Jackson prevedette l'esistenza di una organizzazione corticale nella quale i movimenti fossero mappati al livello della circonvoluzione precentrale. Egli arrivò a questa importante deduzione osservando il modo in cui i movimenti convulsivi si propagavano nei pazienti con epilessia focale durante un attacco, iniziando spesso dalla lingua o dalle dita di una mano, e interessando via via muscoli contigui in una sequenza caratteristica. Tali attacchi sono ancora oggi definiti *epilessia jacksoniana*. La sequenza descritta da Jackson corrisponde all'ormai familiare *homunculus motorio*.
2. Nel 1870 Gustav Theodor Fritsch e Eduard Hitzig scoprirono che nel cane la stimolazione elettrica del giro precentrale evoca movimenti degli arti. Wilder Penfield estese le loro conclusioni all'uomo alla fine degli anni '50 e determinò l'*homunculus motorio*.

Norman Geschwind ad Harvard porta avanti lo studio moderno delle localizzazioni funzionali della corteccia cerebrale.

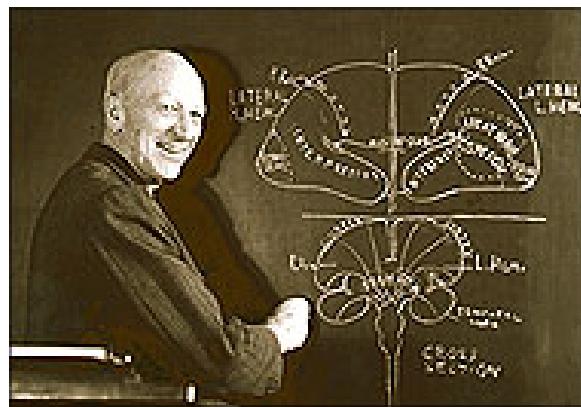


Figure 164: Wilder Penfield

3. La stimolazione dell'area 4 produce movimenti in un singolo muscolo o in un piccolo gruppo di muscoli, che il paziente non può impedire e che egli non avverte come volontari. I movimenti evocati sono controlaterali allo stimolo, eccetto quelli del parlato, della faringe, dei masseteri e spesso della lingua, dove la motilità è bilaterale.
4. L'area 6 è detta *corteccia premotoria*, anch'essa è agranulare ma senza cellule di Betz. Anche la stimolazione dell'area 6 evoca movimenti, ma la soglia di innesco è maggiore, i movimenti più lenti e per lo più coinvolgono grandi gruppi di muscoli.
5. La *corteccia motrice supplementare* si trova anteriormente all'area di rappresentazione del piede, in quella porzione delle aree 6 e 8 che è nascosta dalla scissura centrale. La stimolazione di quest'area induce il soggetto ad assumere posture particolari, p.es. volgere la testa e il tronco verso il lato opposto e sollevare il braccio controlaterale.
6. La lesione dell'area 4 provoca emiparesi controlaterale, inizialmente flaccida, poi accompagnata da una modesta spasticità. L'emiparesi è più pronunciata nei muscoli distali. Un danno selettivo alla corteccia premotoria o alla motrice supplementare non determina paralisi o alterazione dei riflessi.
7. Diversamente da quanto accade per la maggior parte delle funzioni corticali note, le attività di comprensione e produzione del linguaggio tendono ad essere lateralizzate in un solo emisfero detto dominante.
8. Il 95% delle persone destrimani e la maggior parte dei sinistrimani hanno l'emisfero sinistro come dominante, ma i sinistrimani hanno più facilmente dominanza

dell'emisfero destro o una rappresentazione del linguaggio in entrambi gli emisferi.

9. La parte della superficie superiore della circonvoluzione temporale superiore localizzata dietro A1 è detta *planum temporale*, ed è mediamente più estesa sul lato sinistro che sul destro. Ciò accade perché la scissura laterale è più estesa sul lato sinistro. Queste differenze esistono già prima della nascita e sono probabilmente collegate alla dominanza dell'emisfero sinistro.

25.3.6 Aree di Broca e di Wernicke

1. L'area di *Broca* occupa le parti opercolare e triangolare della circonvoluzione temporale superiore. I pazienti con *afasia di Broca* (o *afasia non fluente, motoria, espressiva*) possono usare solo poche parole, e con gran difficoltà, sia scritte che parlate, mentre la loro capacità di comprensione resta quasi inalterata. L'area di Broca contiene i programmi motori per la generazione del linguaggio, con i quali istruisce la corteccia motrice (ciò è suffragato dal fatto che l'area di Broca si trova proprio davanti all'area di rappresentazione della bocca, della lingua e delle corde vocali della corteccia motrice).
2. Il neurologo francese Paul Broca descrisse questo tipo di afasia nel 1861. Nel 1864 formulò il suo principio: "*Nous parlons avec l'hémisphère gauche!*"
3. L'area di *Wernicke* occupa la parte posteriore della circonvoluzione temporale superiore e la maggior parte del lobulo parietale posteriore (secondo alcuni anche il lobulo parietale inferiore). I pazienti con *afasia di Wernicke* (o *afasia fluente, sensitiva, recettiva*) hanno un'incapacità generale a comprendere il linguaggio, anche il proprio. Le singole parole sono scritte e pronunciate correttamente ma vi sono problemi nella sequenza delle parole nella frase, come *parafasia* (sostituzioni di una parola con un'altra), *neologismi* (uso di parole nuove o senza significato), ecc. L'area di Wernicke esercita un controllo diretto sull'area di Broca per mezzo di proiezioni che passano nel *fascicolo longitudinale superiore* (o *fascicolo arcuato*). La distruzione selettiva di queste fibre (*afasia di conduzione*) fa sì che il soggetto parli con afasia fluente, ma conservi la capacità di comprensione del linguaggio. Wernicke predisse l'esistenza di questo tipo di afasia prima che venisse confermato dalla clinica.
4. Carl Wernicke pubblicò il suo lavoro nel 1876, a soli 26 anni.
5. La lesione del giro angolare nell'emisfero dominante determina un tipo di afasia fluente in cui il deficit più evidente è l'incapacità a denominare gli oggetti (*afasia anomica*).

6. Il ritmo e l'intonazione del linguaggio sono detti *prosodia*. Sulla base di alcuni fatti clinici Elliot Ross e Kenneth Heilman suggeriscono che l'emisfero destro sia maggiormente coinvolto nella comprensione e produzione degli aspetti affettivi e prosodici del linguaggio e che le strutture nervose implicate abbiano una localizzazione speculare rispetto a quelle dell'emisfero sinistro che controllano gli aspetti cognitivi del linguaggio. Un maestro di scuola aveva difficoltà a comunicare con la voce o con i gesti sensazioni che provocassero attenzione o timore, anche se pensava di farlo. Egli aveva una *aprosodia motoria*. Pazienti con una lesione al lobo frontale posteriore dell'emisfero destro manifestano *aprosodia sensitiva*, la difficoltà a percepire i contenuti emozionali delle parole o dei gesti. Esisterebbe anche una *aprosodia di conduzione*.

25.3.7 La corteccia parietale

1. Molti neuroni della corteccia associativa parietale (aree 5 e 7) della scimmia rispondono a stimoli molto complessi, come la fissazione di un oggetto particolare, mentre la sua rimozione fa sì che l'animale tenda a dimenticarsi di utilizzare la metà contralaterale del corpo; anche se la soglia tattile resta invariata, gli arti di quel lato sono usati poco e i movimenti che essi compiono sono poco accurati. Nell'uomo, la lesione del lobo parietale destro determina difficoltà ad orientarsi nello spazio e disinteresse per ogni oggetto che si trovi alla sua sinistra, anche parti del suo stesso corpo. Tale lesione è spesso accompagnata da emiparesi e scomparsa della sensibilità di un lato, ma il paziente può comunque negare che vi siano problemi all'arto colpito e addirittura può negare che l'arto stesso gli appartenga! Lesioni parietali sinistre hanno conseguenze simili ma meno frequenti.
2. I disturbi che seguono al danno della corteccia associativa parieto-temporo-occipitale comprendono *agnosia* (incapacità a riconoscere un oggetto tramite l'uso di uno dei sensi, anche se l'organo di senso implicato è funzionante) e *aprassia* (incapacità a compiere un'azione in un determinato contesto. P.es., un paziente aprassico può essere incapace di toccare il proprio naso col dito se gli viene chiesto, ma può ancora farlo spontaneamente se gli prude il naso).

25.3.8 La corteccia prefrontale

1. La *corteccia prefrontale* si trova davanti alle aree 4, 6 e 8 nell'uomo. Se stimolata non provoca movimenti. Essa si espande notevolmente durante l'evoluzione dei mammiferi, fino a rappresentare il 35% della neocorteccia umana.

Un danno prefrontale dovuto a ictus, tumori, traumi o malattie degenerative spesso comporta deficit minimi nella creatività e nella flessibilità mentale (Knight, 1991). Per questo motivo molti tumori sono già abbastanza estesi al momento della diagnosi. Ma quando il danno prefrontale dorsolaterale è esteso bilateralmente si accentuano i deficit di attenzione, pianificazione, memoria, giudizio e intuizione. Il soggetto tende a rimanere fissato nel presente, evitando di considerare il passato e il futuro; tende a dubitare dell'appropriatezza del proprio comportamento, anche quando corretto; le novità lo spaventano.

Nella scimmia l'equivalente della corteccia prefrontale dorsolaterale umana è rappresentato dal solco principale, vale a dire le aree 9 e 46 di Brodmann (Rajkowska, Goldman-Rakic, 1955). In un tipico *compito di risposta ritardata* la scimmia deve eseguire una operazione solo dopo che è trascorso un certo tempo dal segnale somministrato dallo sperimentatore. Le scimmie con lesioni frontali bilaterali risultano fortemente menomate in questo tipo di compiti (lo stesso si ottiene per deplezione di dopamina nelle stesse aree). Ciò è stato messo in relazione con i deficit a carico della **memoria operativa** nei pazienti umani. In effetti è possibile che la caratteristica incapacità di stabilire un ordine temporale tra gli eventi (Shimamura e altri, 1990), di prendere decisioni (Shimamura e altri, 1995), di adottare strategie di azione, di pianificare il futuro (Janowsky, Shimamura e Squire, 1989; Stuss e Benson, 1984), possano essere tutti sintomi secondari rispetto alla compromissione della memoria operativa.

Si è anche ipotizzato che l'area prefrontale sia implicata nell'**elaborazione degli stimoli nuovi**, infatti i pazienti prefrontali hanno difficoltà ad affrontare compiti nuovi (Godfrey e Rousseaux, 1997; Goldberg e altri, 1994) e presentano un potenziale P300 segnatamente ridotto nella componente P3a, notoriamente correlata alla percezione di stimoli inaspettati, sia in modalità uditiva (Knight e Scabini, 1998) sia visiva (Knight, 1997), sia somatosensitiva (Yamaguchi e Knight, 1992).

Negli animali è stato dimostrato che la corteccia prefrontale ha un'azione inibitoria su strutture corticali e sottocorticali. Skinner e Yingling (1977) hanno descritto nel gatto un sistema talamico-prefrontale di filtraggio sensoriale multimodale (*sensory gating system*) avente effetto inibitorio, la cui lesione provocava un aumento in ampiezza delle risposte evocate nelle cortecce sensoriali primarie. Il substrato anatomico del *sensory gating system* sarebbe rappresentato da una proiezione prefrontale eccitatoria verso il *nucleo reticolare talamico* (Rt), che invia proiezioni GABA-ergiche inibitorie ai nuclei di relais sensoriali (Guillery e altri, 1998). Nei soggetti umani con lesioni prefrontali gli ERP della corteccia sensitiva primaria a stimoli distrattori uditivi (Kraus e altri, 1982) e somatosensitivi (Sutheling e altri, 1988) risultano amplificati.

In un esperimento i soggetti dovevano dire se due suoni presentati in successione,

S_1 e S_2 , erano uguali. Talvolta tra S_1 e S_2 intercorreva una pausa di silenzio, talaltra si inserivano toni distrattori (stimoli irrilevanti). I pazienti prefrontali dimostrarono un degrado notevole della prestazione nelle prove disturbate e i potenziali evocati in corrispondenza della corteccia uditiva primaria dagli stimoli irrilevanti avevano ampiezza maggiore rispetto al gruppo di controllo (Chao e Knight, 1995, 1998). Quindi la compromissione della **soppressione fisiologica dell'input sensoriale irrilevante** contribuisce probabilmente alla sindrome prefrontale.

Su questo aspetto i dati ottenuti sui pazienti prefrontali e schizofrenici si sovrappongono. P.es. Freedman e colleghi (1983) hanno studiato il controllo inibitorio negli schizofrenici misurando gli ERP uditivi evocati da due click consecutivi. Mentre nei soggetti normali il secondo click della coppia produce un ERP (latenza 30-65 ms) sempre inferiore, questa forma di abituazione non ha luogo negli schizofrenici, dando supporto alla vecchia teoria secondo la quale gli schizofrenici non riescono a filtrare adeguatamente stimoli casuali non significativi (Venables, 1964).

Oltre a ciò, esperimenti PEV e PET sull'uomo (McIntosh e altri, 1994), nonché registrazioni microelettrodiche e studi di lesione sulla scimmia (Fuster, 1985; Rainer e altri, 1998) sembrano convalidare l'esistenza di un'**influenza eccitatoria della corteccia prefrontale dorsolaterale sulla corteccia extrastriata ipsilaterale durante la selezione visiva di stimoli rilevanti**. Questo effetto, mediato dal *fascicolo occipitofrontale*, sarebbe compromesso nei pazienti prefrontali, i quali mostrano una marcata riduzione del potenziale temporo-occipitale N170 (Mangun, 1995) il cui generatore dipolare è stato localizzato nella corteccia visiva extrastriata (Gomez-Gonzalez e altri, 1994). Si noti che se la lesione prefrontale è unilaterale, il potenziale è normale nell'emisfero integro.

Risultati analoghi si sono ottenuti lavorando sulla modalità uditiva: lesioni prefrontali riducono la componente uditiva N100, modulata dall'attenzione selettiva uditiva, nell'emisfero ipsilaterale alla sede del danno (Chao e Knight, 1998). Tutto ciò si correla bene con le osservazioni neuropsicologiche secondo cui i pazienti prefrontali non riescono con facilità a focalizzare l'attenzione su stimoli rilevanti per un dato compito (Fuster, 1989; Woods e Knight, 1986; Damasio, 1985).

2. Nella prima metà del 1900 si diffuse la **lobotomia prefrontale** (o *leucotomia prefrontale*), unilaterale o bilaterale, come rimedio terapeutico ad alcune forme di psicosi ed altre malattie. I pazienti diventavano anaffettivi ed euforici, noncuranti per le norme sociali, incapaci a compiere azioni che avessero un interesse più che immediato, impediti nel ragionamento astratto, privi di iniziativa e con diminuito potere di concentrazione.
3. Si ritiene che la corteccia prefrontale abbia accesso diretto a tutti gli altri lobi,



Figure 165: Il cranio di Phineas Gage, con le fratture di entrata (a sinistra) e uscita (a destra) della barra.

attraversi i fasci lunghi di associazione. Vi sono anche estese connessioni col nucleo dorsomediale del talamo, l'amigdala e l'ipotalamo. Alterazioni emotive e legate alle decisioni nel contesto sociale sembrano essere in relazione col danno della corteccia ventromediale, mentre deficit intellettivi, legati a uso degli oggetti, aritmetica e linguaggio col danno della superficie laterale del lobo frontale (Posner e Petersen, 1990).

25.3.9 La corteccia frontale ventromediale

1. Il 13 settembre 1848, Phineas Gage, giovane costruttore caporeparto della Rutland & Burlington Railroad Company nella Nuova Inghilterra, ebbe gran parte della corteccia frontale distrutta da un grave incidente. Sorprendentemente egli sopravvisse e dopo poche settimane fu dimesso. La sua personalità cambiò drasticamente: forte lavoratore, responsabile, intelligente e rispettabile, perse la sua industriosità ed ogni rispetto delle convenzioni sociali; l'equilibrio tra le facoltà intellettuali e gli istinti animali sembrò distrutto. Divenne incostante, irriverente, volgare, intollerante e impulsivo tanto da apparire irriconoscibile a parenti ed amici. Vagabondava senza scopo esibendo sé stesso e la sbarra di ferro che gli aveva trapassato il cranio nei parchi di divertimento, non si preoccupava più della conseguenza delle sue azioni.

Morì 12 anni più tardi per cause naturali. La lesione era limitata alla regione ventromediale di entrambi i lobi frontali, mentre la regione dorsolaterale era rimasta intatta (Damasio e altri, 1994).

25.4 Integrazione interemisferica e sindromi da disconnessione

1. Il **corpo calloso** si divide in *splenio* (parte dilatata e arrotondata posteriore), *corpo, ginocchio* (parte anteriore ricurva) che si assottiglia in un *rostro* (parte ventrale). È formato da più di 300 milioni di assoni che collegano nei due emisferi siti corrispondenti e non corrispondenti (p.es. l'area 17 di un lato proietta alle aree 18 e 19 dell'altro lato). Tutte le aree corticali ricevono fibre commessurali, ad eccezione dell'area di rappresentazione della mano e della faccia in S1 e parte dell'area V1. Molte fibre commessurali che collegano il lobo temporale, segnatamente le circonvoluzioni media e inferiore, non passano per il corpo calloso, ma attraversano la *commessura anteriore*.
2. Nelle cosiddette *sindromi da disconnessione* le informazioni visive che arrivano da una porzione del campo visivo non possono guidare un determinato comportamento motorio. Nelle scimmie, p.es. una sezione dei lunghi fasci associativi che connettono il lobo frontale e occipitale interferisce con l'abilità a porre in opera movimenti guidati dalla visione del campo visivo controlaterale.
3. Una rara sindrome da disconnessione nell'uomo è la **alessia senza agrafia** (o *cecità alle parole*), in cui il paziente può scrivere, ma è incapace di leggere, anche quello che lui stesso ha appena finito di scrivere, e inoltre vi è una emianopia destra. Ciò è dovuto alla lesione dello splenio del corpo calloso accompagnata da lesione della corteccia visiva sinistra sicché le aree del linguaggio sono escluse da ogni afferenza di tipo visivo, infatti la corteccia visiva sinistra è lesa e quella destra non può inviare impulsi all'emisfero sinistro tramite il corpo calloso. Il duplice danno può essere provocato da un ictus nell'arteria cerebrale posteriore di sinistra.
4. Dunaif (1979) volle verificare l'ipotesi che i bambini dislessici potessero avere un deficit nella comunicazione interemisferica. Effettivamente i bambini dislessici risultarono svantaggiati nel riconoscere con la mano destra un oggetto precedentemente manipolato con la sinistra. Studi successivi confermarono l'esistenza di una relazione tra problemi di lettura e comunicazione interemisferica. Il **tempo di trasmissione interemisferica** (*Inter-Hemispheric Transfer Time*, IHTT) può essere stimato con il *paradigma do Poffenberger* (1912): si misura il RT di una mano a uno stimolo visivo controlaterale (RT_c), poi gli si sottrae il RT della stessa mano a uno stimolo ipsilaterale (RT_i). Negli adulti normali il tempo medio è $\overline{IHTT} \equiv \overline{RT_c - RT_i} \simeq 3ms$, nei pazienti callosotomizzati $\overline{IHTT} \simeq 48ms$ (Sargent e Myers, 1985).

Lo IHTT può essere stimato anche con registrazioni dallo scalpo: le onde registrate dai siti controlaterali al campo visivo stimolato presentano picchi P100 e

N170 più precoci rispetto agli stessi picchi registrati nei siti omologhi ipsilaterali. Ciononostante fenomeni come la lateralizzazione paradossa possono inficiare l'attendibilità dei risultati. Il ritardi interemisferici sono maggiori con stimolazione del campo visivo destro (quindi lo IHTT è asimmetrico).

In genere le stime basate sui RT non coincidono con quelle basate su ERP (p.es. Potvin e altri, 1995), che si attestano intorno a $13ms$. Nei dislessici lo IHTT è più rapido da destra a sinistra, più lento nella direzione opposta, $10ms$ contro $15.4ms$ sul picco di P1 (Saron e Davidson, 1989a).

5. Nelle diverse specie animali l'origine delle fibre callosali è prevalentemente piramidale eccitatoria (Innocenti, 1986), anche se nella corteccia striata del ratto adulto Martinez-Garcia e altri (1994) hanno trovato *Cellule a doppio pennacchio* (negli strati 2, 3 e 5) e *neuroni di Cajal-Retzius* (nello strato 1), GABA-ergiche inibitorie, con proiezioni callosali.

Questi dati, secondo cui solo una netta minoranza delle fibre callosali è di tipo inibitorio, contrasta con una varietà di prove a supporto dell'esistenza di un'inibizione interemisferica su larga scala mediata dal corpo calloso. Un esempio di tale influenza inibitoria è quella evidenziata da Desimone e altri (1993) sull'area V4 della scimmia anestetizzata. Un altro esempio viene dagli esperimenti di Payne e altri (1991) i quali hanno misurato esaltazione dei potenziali evocati e spontanei sul 100% dei neuroni degli strati 5 e 6, al confine tra le aree 17 e 18 del gatto, a seguito di inattivazione reversibile delle regioni omologhe controlaterali per mezzo di una criosonda.

Secondo Conti e Manzoni (1994) due sono le possibili spiegazioni:

- L'azione inibitoria interemisferica è mediata da interneuroni inibitori presenti nell'emisfero di arrivo
- La presenza di assoni inibitori non piramidali è stata sottostimata a causa delle ridotte dimensioni che tali fibre possono avere

Per quanto riguarda la seconda ipotesi, gli autori suggeriscono che la vasta popolazione di assoni non mielinici con diametro $\simeq 0.08 - 0.6\mu m$ potrebbe essere inibitoria. La bassa velocità di queste fibre è dell'ordine di $\simeq 0.3 - 0.4m/s$ (Swadlow, 1985).

6. Un paradigma recentemente adottato per lo studio della funzione callosale sull'uomo è quello che utilizza la *stimolazione magnetica transcranica* (TMS). Ferbert e altri (1992) hanno applicato una bobina elettrica di stimolazione sulla regione motoria della mano, in ciascun emisfero. Una bobina serviva a stimolare, all'istante t_0 , un movimento della mano controlaterale (stimolo test), registrato mediante EMG dell'abduttore dell'indice, mentre l'altra bobina forniva uno stimolo ipsilaterale

anticipatorio (stimolo condizionante), all’istante $t_0 - \Delta t$ ($\Delta t = 5 - 6ms$). Gli stimoli condizionanti producevano sistematicamente l’attenuazione del movimento. Nei destrimani tale inibizione è più accentuata quando lo stimolo condizionante è applicato all’emisfero sinistro (Netz e altri, 1995). Mayer e altri (1995) hanno trovato che, mentre nei soggetti normali l’inibizione iniziava circa a $t_0 + 36ms$, nei soggetti privi del corpo calloso o con anomalie della sua porzione anteriore l’effetto era ulteriormente ritardato o del tutto assente.

7. Negli ultimi anni la ricerca sulla funzione del corpo calloso ha messo a dura prova la visione semplicistica soggiacente al paradigma di Poffenberger, ipotizzando ad esempio il suo coinvolgimento nella modulazione attentiva o nel bilanciamento dell’attivazione emisferica (per una rassegna vedi Liederman, 1998).

25.5 Sviluppo filogenetico della corteccia cerebrale

1. Le neocortecce dei mammiferi esistenti hanno molti aspetti in comune: tutte hanno sei strati, organizzazione modulare, coesistenza di diversi tipi di neurotrasmettitori e recettori sinaptici. Anche le più semplici tra quelle studiate hanno un’area dedicata alla sensibilità visiva, uditiva e somatica, e un’area motrice. Il numero di aree corticali identificabili va da 10-20 a forse 100 nell’uomo.
2. Una delle regole dello sviluppo filogenetico dei vertebrati che è stata citata è l’incremento del volume (V) o del peso (E) del cervello in relazione al peso del corpo (P). Ma questa regola non va presa troppo sul serio, infatti nei topi adulti il peso del cervello ammonta al 4% del peso corporeo, due volte il rapporto che caratterizza gli esseri umani.

Gli studi quantitativi sono iniziati più di un secolo fa. Per le specie estinte si sono ottenute stime misurando la capacità cranica e la dimensione dello scheletro dei reperti fossili.

3. L’equazione allometrica (proposta da Snell nel 1891) è

$$E = cP^\alpha \quad (25.5.1)$$

dove E e P si misurano in [g].

Facendo una media su 249 specie di mammifero, Hofman (1982) ha ricavato $\alpha_m = 0.732$ e $c_m = 0.064$ (Martin, 1982; Martin e Harvey, 1985; Hofman, 1982). I parametri allometrici medi α e c sono specie specifici: p.es. per i pongidi $\alpha = 0.58$, per le scimmie africane $\alpha = 0.57$ (Holloway, 1982). c è detto *indice di encefalizzazione*, 0.47 per l’uomo.

Definizione 25.5.1. *quoziente di encefalizzazione* di una specie s : rapporto tra gli indici di encefalizzazione per quella specie (c_s) e il valore medio calcolato su tutti i mammiferi (MacPhail, 1982)

$$\frac{c_s}{c_m} = \frac{c_s}{0.064} \quad (25.5.2)$$

Il quoziente di encefalizzazione varia da 0.4 (coniglio) a 7.44 (uomo).

4. Stephan e colleghi (1988,1991) hanno pensato di misurare l'ingrandimento filogenetico delle diverse parti dell'encefalo nei mammiferi, usando come riferimento la struttura cerebrale di alcune specie appartenenti all'ordine degli insettivori, giudicate sufficientemente invariate in milioni di anni, e da cui pure discende la linea dell'uomo. L'*indice di progressione di Stephan* è il rapporto tra il volume di una parte del cervello di una proscimmia o di una scimmia e il volume che avrebbe in un insettivoro che avesse lo stesso peso corporeo. Per l'uomo si hanno i seguenti valori:
 - (a) neocorteccia: 145
 - (b) cervelletto: 20
 - (c) gangli della base: 15

Le strutture olfattive sono regressive, avendo indice < 1 .

5. Lo spessore della corteccia d cambia di poco da specie a specie. Aumenta con il volume medio del cervello, ma già per volumi maggiori di 3cm^3 resta costante ($2.5 - 2.8\text{mm}$). Su un ampio insieme di mammiferi d varia di un fattore inferiore a 3.
6. Da specie a specie, il volume corticale totale V_C aumenta col volume del cervello V secondo la relazione

$$V_C = hV^n \quad (25.5.3)$$

Posto $[V_C] = [V] = \text{cm}^3$, si è trovato $n = 1.04 \pm 0.01$ (Prothero e Sundsten, 1984).

7. Da specie a specie, la superficie corticale totale S aumenta col volume del cervello V secondo la relazione

$$S = bV^m \quad (25.5.4)$$

Posto $[S] = \text{cm}^2$ e $[V] = \text{cm}^3$, si è trovato $m = 0.91$ (Prothero e Sundsten, 1984).

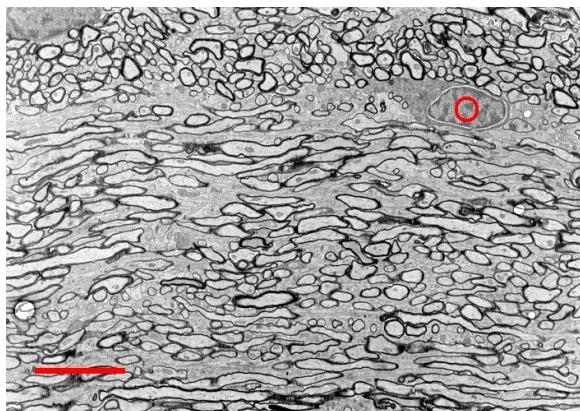


Figure 166: La materia bianca, contenente molti assoni mielinizzati. Si nota un oligodendrocita interfascicolare (O). Scala = 10 micron. (Talamo del ratto)

Oss. 25.5.2. L'incremento è maggiore di quello di una semplice forma sferica in espansione ($m = \frac{2}{3}$). Questo avviene perché i cervelli più grandi sono anche maggiormente convoluti.

8. Da specie a specie, all'aumentare di V la proporzione di materia bianca cresce più rapidamente rispetto alla materia grigia (Frahm e altri, 1982). Probabilmente ciò è dovuto a un aumento della connettività e/o a un aumento della percentuale di fibre mielinizzate, visto che il diametro delle fibre mielinizzate del corpo calloso non cambia passando dal topo alla scimmia (Jerison, 1991).
9. Lo sviluppo ontogenetico della corteccia cerebrale dei mammiferi parte da gruppi di cellule del neuroepitelio, le *unità proliferative di Rakic*, che danno origine alle *minicolonne*, catene di 80-100 neuroni che si estendono dallo strato 2 allo strato 6 della neocorteccia. L'unione di molte minicolonne adiacenti rappresenta una *colonna corticale*, l'unità funzionale della corteccia cerebrale matura.
10. Le dimensioni di una colonna sono relativamente invarianti da specie a specie (da 300 a 500 μm di diametro per specie con V che varia su 3 ordini di grandezza)
11. La formazione delle fissure (*fissurizzazione*) inizia subito dopo la fine della migrazione neuronale (nell'embrione umano a partire dal terzo mese di vita) e si completa molti mesi dopo la nascita
12. Si ritiene che la formazione delle fissure e la forma finale delle circonvoluzioni non dipendano dai vincoli imposti dalla struttura ossea del cranio, ma siano il risultato di fattori interni di sviluppo.

13. E' ancora una questione aperta se il livello di convoluzione dei cervelli più grandi abbia un significato funzionale di per sé, oltre alla sua importanza nel permettere una maggiore superficie totale S .
14. Esistono diversi modelli del processo di ripiegamento della neocorteccia. Il *modello di Hofman* (1985, 1989) esplicita la superficie esterna S_o (quella visibile) in funzione dello spessore d e del volume V_C della corteccia

$$S_o = k \left(\frac{V_C^3}{d} \right)^{\frac{1}{4}} \quad (25.5.5)$$

Definizione 25.5.3. L'*indice di fissurizzazione* è definito come

$$FI \equiv \frac{S}{S_o} \quad (25.5.6)$$

Dato che $S = \frac{V_C}{d}$ abbiamo

$$FI = \frac{\frac{1}{4} V_C^{\frac{1}{4}}}{\frac{3}{4} kd^{\frac{3}{4}}} \quad (25.5.7)$$

Per i cervelli lisci $FI = 1$, mentre nell'uomo si arriva a un massimo $FI = 2.83$. Secondo la formula, la fissurizzazione aumenterebbe con l'assottigliarsi della corteccia, fenomeno che in realtà si osserva con la corteccia sottile dei cetacei.

15. Secondo un modello geometrico i solchi tenderebbero a orientarsi secondo le direzioni di minima curvatura della corteccia (Todd, 1982).
16. Secondo il *modello di Prothero e Sundsten* (1984) esiste un limite alle dimensioni del cervello oltre il quale non può avversi un ulteriore incremento nel livello di fissurizzazione. Ciò sarebbe una conseguenza del fatto che all'aumentare di V diminuisce la larghezza media dei giri (w) ma aumenta lo spessore della corteccia d . Quindi esisterebbe un punto limite nel quale $w = 2d$, in cui cioè si annullerebbe lo spessore della sostanza bianca del giro. Il cervello dell'elefante, con un peso $E = 4 - 6Kg$ è vicino a questo limite teorico, stimato intorno a $V \approx 10^4 cc$, o $E = 10^4 g$.

25.6 Sviluppo ontogenetico della corteccia cerebrale

1. La struttura 3D della neocorteccia matura è generata da un array 2D di cellule staminali progenitrici, situato nell'epitelio delle pareti ventricolari del prosencefalo dell'embrione in via di sviluppo, nelle cosiddette zone ventricolare e subventricolare (SVZ). Questo processo (neuroistogenesi) è guidato dall'ordine temporale

in cui determinati gruppi di geni vengono espressi. Un ciclo di divisione cellulare nel neuroepitelio del topo dura circa 12 ore. I neuroni e le cellule gliali immaturi appena usciti dall'ultima divisione mitotica migrano verso la loro destinazione nella corteccia cerebrale, dove continuano a differenziarsi.

2. La neurogenesi della corteccia inizia nel macaco a partire dal 40-esimo giorno dal concepimento, e termina grossomodo al 100-esimo giorno (la gestazione dura in tutto 165 giorni). Per l'uomo, la conclusione di questo processo è al terzo mese di gravidanza.
3. Nel topo, nella scimmia e nell'uomo, una prima stratificazione della corteccia in formazione descrive: una **zona marginale** (MZ), un **cortical plate** (CP) e un **sub-plate** (SP). La MZ è la più esterna e genererà la lamina 1, popolata di cellule di Cajal-Retzius. Il SP genererà le lame 2,3,4,5,6.
4. Le cellule migranti raggiungono la loro destinazione con l'ausilio di strutture provvisorie formate dai prolungamenti affasciati di cellule gliali *radiali* (Rakic, 1972). Queste formano dei ponti tra il neuroepitelio e la superficie cerebrale. I giovani neuroni (e anche i giovani astrociti) scivolano come amebe su queste impalcature. I neuroni che risalgono ciascuna di queste fibre fanno parte di una cosiddetta **unità ontogenetica** (Rakic, 1995a), ortogonale alla superficie piale e in qualche modo all'origine della divisione colonnare della corteccia matura.
5. Angevine e Sidman (1961) scoprirono nel topo che gli strati della corteccia che si formano per primi sono quelli più interni: una volta formato il primo strato le nuove cellule devono attraversarlo per andare a formare il secondo, e così via. Ciò è stato confermato anche nei primati non umani (Rakic, 1974). Esiste anche un movimento secondario post-migratorio in direzione laterale nel CP.

Neuroni limitrofi nel tubo neurale vanno a disporsi in sedi vicine nella corteccia (Gadisseux, 1989). Peraltro già nelle prime fasi della neurogenesi esiste una organizzazione a mosaico delle cellule progenitrici neuroepiteliali, forse una protomappa di caratteristiche citologiche e biochimiche specie-specifiche.

Il tempo al quale un neurone è stato generato determina la lamina che questo andrà ad occupare nella neocorteccia matura (Rakic, 1974), mentre nel 90% dei casi la posizione *x-y* di origine nel neuroepitelio determina la posizione tangenziale finale della cellula. La migrazione vera e propria copre distanze fino a 5 mm nei primati; ha velocità media di $\simeq 12\text{-}33 \mu\text{m/ora}$; è mediata da *cellule di adesione cellulare* (*cell adhesion molecules*, CAM) come *Ng-CAM*, e *cellule di adesione alla matrice extracellulare* (*substrate adhesion molecules*, SAM). Le CAM lavorano un po' come dei ramponi, sporgendo dalla superficie della membrana. Le SAM formano una specie di traccia viscosa che guida le cellule che vengono dopo. Al termine della migrazione neuronale la glia radiale ritrae i suoi prolungamenti.

6. Il potenziale delle cellule staminali progenitrici nel produrre una progenie di cellule con caratteri fenotipici diversi si restringe nel corso della istogenesi neurale. Molte cose sono già decise nel momento in cui i giovani neuroni iniziano la loro fase migratoria (neurotrasmettore espresso, forma e dimensione del soma, lunghezza e distribuzione dell'assone, target sinaptici, tipo di afferenze, ecc.).
7. Nella fase post-migratoria i neuroni, raggiunta la loro sede definitiva in una delle lame, estendono i loro processi guidati da molecole adesive inserite nelle membrane di altre cellule o dai gradienti chemiotrofici di molecole libere nello spazio extracellulare. Questi fattori stimolano la crescita, la retrazione, la ramificazione del cono di crescita assonale.

25.7 Dimensioni del cervello nell'uomo e nella scimmia

1. Il peso medio dell'encefalo è $\approx 1400g$, con notevoli variazioni tra individui comunque normali ($1100 - 1700g$). Non è noto il significato di questa sorprendente variabilità, essendo comunque assodato che i cervelli più grandi non hanno assolutamente dimostrato di lavorare meglio di quelli di dimensioni o peso minori.
2. I neuroanatomisti hanno sempre cercato di determinare il peso e il volume del cervello umano e la superficie della corteccia cerebrale. Filapek (1994) ha utilizzato le scansioni MRI di 20 giovani adulti. Dal volume totale V egli ha ricavato un peso distribuito normalmente intorno a $E = 1370g$ (deviazione standard $\sigma = 81g$). La densità media è stimata intorno a $0.95 \frac{g}{cm^3}$. A 6 anni di età il cervello umano raggiunge la dimensione adulta e nei primi 4 anni cresce un po' più rapidamente nelle femmine (Kretschmann e altri, 1979). Nelle femmine adulte il peso medio è inferiore del 10% rispetto ai maschi adulti, soprattutto a causa delle maggiori dimensioni del cervelletto e della materia bianca. Witelson (1997) ha messo a confronto il cervello di Einstein con quello di 35 uomini normali. Il peso del cervello è risultato nella norma ($1230g$), ma unico nella morfologia della fissura di Silvio, con una espansione dei lobi parietali. Incerta è la superficie del cervello (in letteratura stimato da 2000 a $3000 cm^2$), ma il valore più citato è $S = 2600 cm^2$ (Elias e Schwartz, 1971; Haug, 1987; Hofman, 1982). Lo spessore della corteccia d varia dai $2.5mm$ dell'area 17 ai $4.0mm$ dell'area 4, con una media di $2.87mm$ (Schlenska, 1969). Nel macaco, il primate più utilizzato nella ricerca, $E \approx 90 - 100g$, $S \approx 100 - 200 cm^2$ e il numero totale di neuroni è 1.8-2.3 miliardi.
3. Il numero medio di neuroni corticali in una colonna di sezione $25 \times 30 \mu m^2$ è circa 75-80 (Powell e Hendrikson, 1981). Sorprendentemente si è scoperto che questo numero è costante in molti mammiferi (topo, ratto, gatto, scimmia, uomo) e in tutte le aree del cervello, con l'eccezione dell'area 17 dei primati, dove il numero

è almeno doppio. Hendry e altri (1987) hanno confermato questi dati studiando la distribuzione dei neuroni GABA-ergici nonpiramidali in 7 diverse aree corticali di 5 scimmie.

4. Per quanto riguarda il numero totale di neuroni corticali i metodi di dissezione ottica di Gunderson e West della Aarhus University in Danimarca (Braenggaard e altri, 1990; Gunderson, 1986), applicati su 5 uomini di 80 anni, hanno riportato un numero medio di 27.4 miliardi ($\pm 12\%$). O'Kusky e Colonnier (1982) hanno stabilito in 2:1 il rapporto tra cellule neuronali e gliali in V1, ma ammettono che questo rapporto possa anche triplicare in altre aree. I criteri ultrastrutturali usati da Powell hanno portato a definire un rapporto di numerosità 70:20:10 tra cellule corticali piramidali, nonpiramidali grandi e nonpiramidali piccole. Questa proporzione è quasi la stessa nel ratto, nel gatto e nella scimmia.
5. La densità sinaptica è pari a $440 \times 10^6/mm^2$ nella corteccia visiva, dove ciascun neurone riceve in media 3900 afferenze sinaptiche (Beaulieu e Colonnier, 1985; Beaulieu e altri, 1992). Nella corteccia visiva del ratto questo numero sale a 6000-18000 (DeFelipe e Farinas, 1992). Di queste il 17% sono GABA-ergiche e quindi inibitorie. Già i primi studi di Hendry (1987) dimostrarono che il rapporto tra neuroni eccitatori e inibitori non cambia nelle diverse aree della corteccia della scimmia. Quasi il 100% delle sinapsi eccitatorie sono localizzate sui dendriti; di quelle inibitorie l'88% sono localizzate sui dendriti, il 12% sui corpi cellulari. Raramente un assone stabilisce più di 10 sinapsi su una singola cellula bersaglio, più di frequente 1 o 2. Il sistema sinaptico intracorticale è quindi fortemente divergente e convergente, ad eccezione della relazione non reciproca tra le BC (*basket cell*) e le CC (*chandelier cell*) e i neuroni piramidali, dove la divergenza è molto maggiore della convergenza. P.es. una cellula piramidale riceve input da 1-3 CC, ma ciascuna CC innerva da 100 a 400 cellule piramidali (Marin-Padilla, 1987).
6. I giri e i solchi principali, come il *giro precentrale* o il *giro postcentrale*, sono presenti nei pattern caratteristici di ordini, famiglie, generi e specie; si tratta di pattern ereditabili (Welker, 1990). Invece
Oss. 25.7.1. i giri e i solchi minori possono essere di difficile identificazione, p.es. da un individuo all'altro della stessa specie.
7. In molti casi capita che un dato solco marca il confine tra due aree funzionalmente e citologicamente differenti (p.es. nei primati il *solco centrale* separa la corteccia somatosensitiva dalla corteccia motrice)

25.8 Paleoneurologia

1. Nell'evoluzione degli ominidi si verificano un certo numero di processi distintivi che si pensa siano collegati all'intelligenza in un modo o nell'altro: l'espansione del cervello, l'assunzione della postura eretta e della locomozione bipede, l'affinamento delle capacità manuali, l'invenzione tecnologica, l'acquisizione e l'uso del linguaggio, la trasmissione transgenerazionale della cultura.

Lo scopo della *paleoneurologia* è scoprire le correlazioni tra questi eventi e la modificazioni nel volume e nell'organizzazione del cervello. I dati a disposizione sono di valore discutibile. Si tratta dei volumi cerebrali ottenuti dai crani fossili che siano stati datati e dei quali sia stata identificata la specie di appartenenza.

2. I problemi di datazione della paleoantropologia sono in parte superati con l'uso degli "orologi molecolari". Ne esistono una dozzina, differenziati in base al periodo di maggiore accuratezza, dal *metodo del radiocarbonio* (fino a 40000 anni) ai *metodi dell'isotopo K/Ar e dell'uranio* (fino a milioni di anni).
3. A partire da 22 milioni di anni fa i primati proliferarono, e tra questi il genere dei *driopitechi* (*Dryopithecus*), che popolò l'Africa e l'Eurasia. Essi sono i più probabili progenitori comuni degli ominidi e dei pongidi. Studi recenti sui sedimenti marini provano che a partire da 2.8 milioni di anni fa, con l'inizio dei cicli glaciali nell'emisfero boreale (deMenocal e altri, 1995), il clima dell'Africa divenne da tropicale a caldo-arido. Durante il Pliocene e il Pleistocene si ebbe il primato delle specie meglio adattate a questo nuovo assetto climatico, tra cui la linea degli *ominidi*. Raymond Dart (1925) scoprì in Africa il fossile di quello che si pensa uno dei primi ominidi, l'*Australopithecus africanus*. Fossili di *A. afarensis* furono scoperti in Tanzania ed Etiopia e datati 2.9-3.0 milioni di anni (Johansen e White, 1979).
4. Il cervello dell' *A. afarensis* pesava circa 425g, con un volume di 425cm^3 . La densità media del cervello è appunto $\approx 1\frac{\text{g}}{\text{cm}^3}$.
5. Dai crani fossili dell'*Homo habilis* (da 2.0-2.5 a 1.6 milioni di anni fa) si osservano i segni di una prominenza del lobo frontale inferiore e del lobulo parietale posteriore, rispettivamente in corrispondenza con l'area di Broca e l'area di Wernicke del cervello umano. Questo fatto ha portato Tobias (1987, 1991) a concludere che l'*H. habilis* avesse facoltà di linguaggio. Altri studiosi sono del parere che il linguaggio sia apparso solo molto tempo più tardi (40000 anni fa) con l'avvento dell'*Homo sapiens* (Noble e Davidson, 1991). Il cervello dell'*H. habilis* occupava circa $650 - 700\text{cm}^3$. Il cervello dell'*Homo erectus* (da 1.3 milioni di anni a 400.000-30.000 anni fa) occupava circa $900 - 1200\text{cm}^3$. Il suo *indice di encefalizzazione* era circa 4.48.

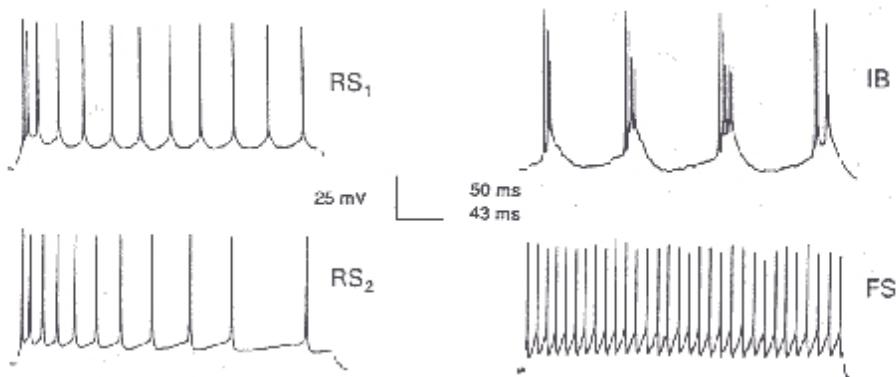


Figure 167: Diversi pattern di scarica dei neuroni della corteccia somatosensitiva del topo, in risposta a un gradino di corrente. RS-1, RS-2 e IB sono neuroni piramidali spinosi; FS è un interneurone inibitorio nonpiramidale. (Da A.Agmon e B.W.Connors, 1992)

6. Ancora è in discussione se la transizione *erectus* → *sapiens* avvenne in Africa, seguita da una migrazione verso il resto del pianeta (*ipotesi di sostituzione*), oppure se l'*H.sapiens* evolvette separatamente in parti diverse del pianeta (*ipotesi regionale*).

25.9 Pattern di scarica dei neuroni corticali

1. Le differenze riscontrate sui vari tipi di neurone nella forma del PA, o nel pattern di scarica in risposta a uno stimolo sostenuto sopra-soglia, ecc. sono attribuite alle differenze nella distribuzione spaziale dei canali ionici voltaggio-dipendenti nella membrana cellulare.
 - (a) *neuroni a scarica regolare (Regular-Spiking, RS)*. Rispondono con un singolo PA a brevi impulsi depolarizzanti transmembrana. In risposta a una depolarizzazione sostenuta scaricano una sequenza di impulsi, di frequenza inizialmente sostenuta (200 – 300Hz). A regime (dopo 500ms) la frequenza di scarica si mantiene sui 50 – 100Hz (*neuroni RS-1*) oppure decade a 0 (*neuroni RS-2*). La frequenza di scarica tende a diminuire per attivazione di due correnti iperpolarizzanti di K^+ , IM e IAHP (*After-hyperpolarization*), anche se tra gli *after potentials* esiste anche una componente IADP (*After-derpolarization*). Le cellule corticali RS sono spinose e hanno proiezioni cortico-corticali. I dati ottenuti da McCormick e altri (1985) sui neuroni

corticali di *guinea pig* indicano una durata del PA, misurata al 50% del picco, pari a $0.5 - 1.0\text{ms}$.

- (b) *neuroni intrinsecamente bursting (Intrinsically Bursting, IB)*. I neuroni IB rispondono a brevi impulsi di corrente depolarizzante con un burst di 3-5 PA ad alta frequenza ($150 - 200\text{Hz}$). La stimolazione sostenuta produce una sequenza di bursts ($5 - 15\text{sec}^{-1}$) che dopo qualche centinaio di ms può cambiare in una modalità a singolo PA. Sono di questo tipo le cellule piramidali spinose dello strato 5b, il cui assone proietta verso il tronco encefalico o il midollo spinale. La morfologia di questi neuroni è diversa da quella dei neuroni piramidali RS (Chagnac-Amitai e altri, 1990; Kasper e altri, 1994), infatti le cellule IB hanno soma più grande e dendriti basilari più estesi, con dendriti apicali che raggiungono lo strato 1, dove si ramificano, cosa che non avviene nelle cellule RS. In più, i collaterali assonali delle cellule IB si trovano negli strati 5 e 6, mentre quelli ascendenti delle cellule RS si ramificano diffusamente negli strati sopragranulari. La durata del PA, misurata al 50% del picco, è $0.5 - 1.0\text{ms}$.
- (c) *neuroni a scarica veloce (Fast-Spiking, FS)*. Scaricano PA ad alta frequenza, $300 - 500\text{Hz}$ (McCormick e altri, 1985). Sono di questo tipo i neuroni non-piramidali non spinosi (gli interneuroni inibitori) della corteccia cerebrale. La durata del PA, misurata al 50% del picco, è $0.2 - 0.3\text{ms}$.

25.10 Trasmissione sinaptica centrale

1. I due principali modi della trasmissione sinaptica sono:

- (a) *diretta* (o veloce). Il recettore postsinaptico è una proteina transmembranaria formata da diverse subunità, con proprietà allosteriche, e contiene un canale ionico. Il legame del trasmettitore col recettore induce l'apertura del canale. La corrente ionica risultante ha segno e ampiezza che dipendono dal tipo di ione e non dal trasmettitore. La latenza è di $1 - 5\text{ms}$ e l'effetto transitorio, anche se in certi casi persiste per circa 100ms .
- (b) *indiretta* (o lenta). Il recettore postsinaptico non contiene il canale ionico, ma è legato intracellularmente con una proteina della classe G, proteine capaci di legare il *GDP (guanosin-difosfato)*. Queste proteine, una volta attivate, possono mediare l'apertura del canale ionico, direttamente oppure indirettamente tramite secondi messaggeri (Clapham, 1994). Le latenze variano da secondi a ore.

2. Bernard Katz e un gruppo di collaboratori molto capaci (Fatt, del Castillo, Miledi) furono i primi, negli anni '60, a caratterizzare la trasmissione sinaptica (vedi la monografia di Katz del 1969).
3. Queste scoperte sono state confermate in molti studi, sia sugli invertebrati che sui mammiferi (vedi Redman, 1990).
4. Le vescicole sinaptiche furono scoperte per la prima volta da Gray e Whittaker (1960) e, indipendentemente, da De Robertis e altri (1961).
5. Le vescicole piccole, più chiare, di diametro $40 - 50\text{nm}$, immagazzinano i trasmettitori ad azione rapida e basso peso molecolare come Glu, ACh e GABA; quelle più grandi, con nucleo elettrodenso e diametri di $100 - 200\text{nm}$, contengono monoammine e polipeptidi.
6. Spesso i granuli della corteccia contengono più di un trasmettitore, talvolta sia un peptide, o una monoamina, che un trasmettitore a basso peso molecolare (Whittaker, 1993; Whittaker e altri, 1964; McMahon e Nicholls, 1991).
7. Le vescicole piccole sono formate nell'apparato di Golgi e per trasporto assoplasmatico rapido raggiungono i terminali sinaptici dove assorbono il trasmettitore attraverso un meccanismo di pompa protonica ATP-asi. Per quest'ultima funzione sono stati identificati trasportatori per Glu, ACh, GABA, monoamine e serotonina (5-HT), diversamente distribuiti nel cervello.
8. L'arrivo di un PA provoca un afflusso transitorio di Ca^{2+} (Katz e Miledi, 1965), che determina la fusione della membrana della vescicola con la membrana cellulare e rilascio del contenuto nello spazio sinaptico. Secondo Almers e Tse (1990) l'ingresso del Ca^{2+} è avvenire proprio sulle zone attive, dove sono particolarmente addensati i canali per il Ca^{2+} . Se è così, l'inizio della fase di fusione/esocitosi avviene entro qualche μs dall'arrivo del PA. Le microfotografie di membrane presinaptiche di rana ottenute da Heuser e collaboratori alla fine degli anni '70 (Heuser, 1977; Heuser e altri, 1979) fanno pensare che le cose stiano veramente così
9. Il rilascio richiede meno di 0.3ms .
10. La concentrazione del trasmettitore nella fessura sinaptica raggiunge quasi istantaneamente il suo picco ($1 - 5\text{mM}$), e tipicamente satura tutti i recettori postsinaptici.
11. Trasmettitori eccitatori determinano l'aumento di g_{Na} e g_K della membrana postsinaptica; di g_{Cl^-} o g_K quelli inibitori.

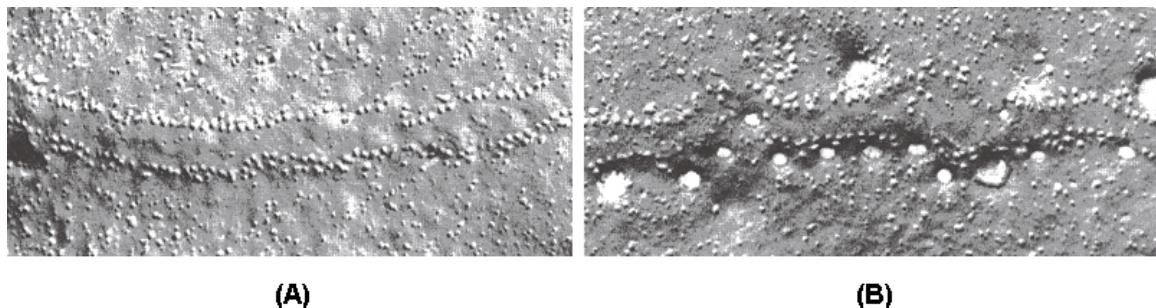


Figure 168: Microfotografia della membrana sinaptica neuromuscolare di rana, dal punto di vista della membrana postsinaptica. (A) - Appena prima della esocitosi. Le due file di puntini sono probabilmente canali per il Ca^{2+} ; (B) - Esocitosi. Le chiazze bianche sono i punti di fusione delle vescicole che rilasciano il neurotrasmettitore. (Da J.Heuser e T.Reese, *Journal of Cell Biology*, 1981, 88, 564-580)

12. Successivamente il trasmettitore è rimosso dallo spazio sinaptico per distruzione enzimatica, riassorbimento (*reuptake*) e diffusione. Il processo avviene con due costanti di tempo, $100\mu s$ e $2ms$ (Clements, 1996). La vescicola svuotata è riasorbita nella terminazione (*endocitosi*), dove si fonde con gli endosomi per essere nuovamente riformata. Il ciclo complessivo, di durata $\approx 1min$, è stato schematizzato in 9 passi (Sudhof, 1995):

- (a) la vescicola è riempita di trasmettitore (*uptake*)
 - (b) migra verso il sito attivo (*translocation*)
 - (c) al quale si aggancia (*docking*)
 - (d) per essere pre-disposta (*priming*)
 - (e) alla fusione/esocitosi innescata dall'ingresso di Ca^{2+}
 - (f) La vescicola vuota è recuperata e ricoperta (*endocytosis*)
 - (g) perde la sua copertura e migra (*translocation*) verso
 - (h) un endosoma con il quale si fonde (*endosome fusion*)
 - (i) e dal quale è successivamente riformata (*budding*).

Le centinaia di proteine che regolano questo ciclo sono in corso di studio (Matthews, 1996). Di queste almeno 32 famiglie sono state identificate (Sudhof, 1995).

13. Il processo di esocitosi delle piccole vescicole differisce da quello delle grandi vescicole (Kelly, 1993). In questo caso le vescicole vuote sono trasportate verso l'apparato di Golgi, dove avviene la sintesi proteica, per essere nuovamente riempite.

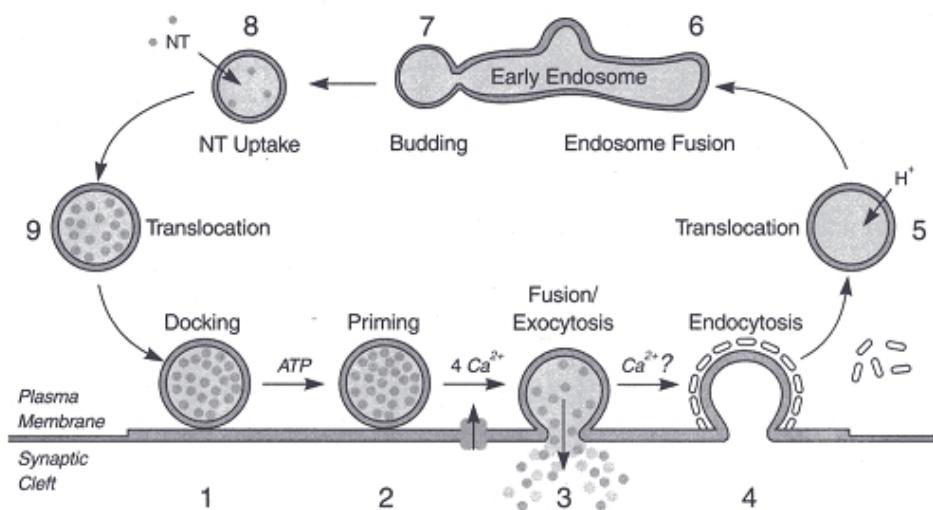


Figure 169: I nove passaggi proposti da Sudhof del ciclo di vita delle vescicole sinaptiche all'interno dei bottoni sinaptici. (Da Sudhof, 1995)

14. Il metodo del *patch clamp* (Nehrer, 1992; Sakmann, 1992) permette di studiare l'apertura e la chiusura di singoli canali.
15. Fatt e Katz (1952) scoprirono che la giunzione neuromuscolare non resta silente in assenza di PA. In realtà esistono potenziali di placca in miniatura (miniature end-plate potentials, MEPP) che sono la risposta postsinaptica a un quanto o a un multiplo di quanti di neurotrasmettore. Del Castillo e Katz (1954) svilupparono con successo un modello di rilascio quantico basato sulla distribuzione binomiale, che conduce alla distribuzione di Poisson. Questi modelli sono serviti anche per cercare di capire se la plasticità sinaptica sia un evento pre- o postsinaptico.
16. La probabilità di rilascio varia su una scala temporale di minuti; questa probabilità può scendere a zero e rimanere tale per lungo tempo, e può essere aumentata per mezzo di meccanismi di facilitazione.
17. E.G.Gray (1959) distinse due classi di sinapsi nella corteccia cerebrale in base alle proprietà ultrastrutturali. La *classe 1* presenta un maggiore ispessimento elettrodenso della membrana postsinaptica, una maggiore ampiezza della fessura sinaptica (in relazione alla distanza intercellulare nelle zone non sinaptiche), presenta delle proiezioni presinaptiche dense, una linea di materiale elettrodenso. Si tratta di complessi molecolari probabilmente associati all'ancoraggio e al rilascio delle vescicole. Le vescicole delle sinapsi, normalmente eccitatorie, sono sferiche (Uchizona, 1965, 1967; Colonnier, 1968).

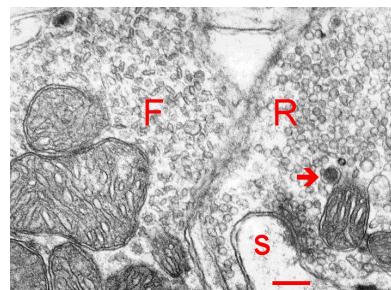


Figure 170: Presynaptic boutons with flat (F) and spherical (R) vesicles. Axo - spinous synapse at S, dark-cored granular vesicle marked by arrow. Scale = 200 nm. (Rat, thalamic ventrobasal nucleus.)

La classe 2 presenta zone attive più piccole (Colonnier, 1981). Le vescicole delle sinapsi, normalmente inibitorie, sono pleomorfiche e appiattite (Uchizona, 1965, 1967; Colonnier, 1968).

18. Le quattro proteine della famiglia delle *sinapsine* studiate da Greengard e colleghi (Valtorta e altri, 1992) formano il collegamento tra la membrana delle vescicole e la matrice del citoscheletro. Ciò permette il movimento delle vescicole lungo l'assone e all'interno della terminazione sinaptica. L'ingresso di Ca^{2+} inizia la fosforilazione delle sinapsine ad opera della protein-chinasi $II Ca^{2+}/calmodulina$ -dipendente (*CaM-KII*), processo che determina il distacco delle vescicole dal citoscheletro, per la loro diffusione verso i siti attivi.
19. La discriminazione sensoriale da parte della neocorteccia avviene in tempi molto rapidi, 200ms o anche meno. Una rete completamente distribuita potrebbe svolgere molte operazioni in un intervallo di tempo simile, ma in specifici nodi devono verificarsi processi in serie. Il tempo di propagazione input-output di una colonna corticale è comunque limitato a poche decine di ms.
20. Le sinapsi eccitatorie della corteccia cerebrale sono quelle generate dalle cellule spinose, piramidali e nonpiramidali, e dalle fibre che da altre zone raggiungono la corteccia. Le sinapsi inibitorie sono quelle generate dalle cellule non spinose nonpiramidali. Neuroni inibitori ad assone lungo sono molto rari nel SNC.
21. E' oramai accreditato che L-glutamato (Glu) e il GABA sono, rispettivamente, i trasmettitori eccitatorio e inibitorio che mediano la trasmissione sinaptica diretta (veloce) nella neocorteccia dei primati. Anche altri trasmettitori giocano un ruolo importante. Tra questi la glicina (o la serina?) e un certo numero di polipeptidi, colocalizzati in una piccola frazione degli interneuroni GABAergicci, e la cui azione

trans-sinaptica resta oscura. Le monoamine non sono trasmettitori dei neuroni intracorticali della corteccia matura dei primati.

25.11 Recettori sinaptici centrali

1. Esistono tre gruppi di canali sulla membrana dei neuroni centrali:
 - (a) *voltaggio-dipendenti*. Sono formati da 4 subunità.
 - (b) *chemio-sensibili, o ionotropici*. Sono formati da 5 subunità
 - (c) *gap junction*. Sono formate da 6 subunità (espresse solamente durante l'ontogenesi)

Le famiglie proteiche implicate in queste strutture hanno sottosequenze aminoacidiche e caratteristiche comuni. Ogni recettore contiene un canale la cui selettività è determinata dal suo diametro e dalle cariche molecolari che vi si affacciano. Gli ioni attraversano il canale aperto, discendendo i gradienti elettrochimici, sia per semplice diffusione che per interazione elettrica. Le subunità che formano il canale sono proteine separate, tranne che nel caso dei canali voltaggio-dipendenti. Ogni subunità contiene 4 domini transmembranari. Il sito di legame per il trasmettitore si trova nella parte extracellulare N-terminale della molecola, spesso solamente su una delle subunità. Esistono due sottofamiglie di canali chemio-sensibili, quella per il glutamato (NMDA e non NMDA) e quella per ACh nicotinico e Gly (ACh, 5-HT, *GABA_A*, Gly).

2. L'azione sinaptica mediata da un certo tipo di recettore può essere diretta (quando determina apertura di un canale ionico), oppure indiretta (quando inizia una segnalazione a cascata di secondi messaggeri all'interno del neurone).
3. I *recettori glutaminergici* sono denominati come i loro agonisti farmacologici:
 - (a) *recettore ionotropico NMDA*
 - (b) *recettore ionotropico Kainato*
 - (c) *recettore ionotropico Quisqualato A*
 - (d) *recettore ionotropico AMPA*
 - (e) *recettori metabotropici*

I recettori *Kainato* e *Quisqualato* sono anche detti *non NMDA* in quanto hanno delle proprietà comuni diverse da quelle dei recettori NMDA. L'affinità dei vari agonisti per le diverse classi di recettori è relativa, non assoluta. In tutto sono

state identificate 45 proteine GluR, subunità dei diversi recettori glutaminergici (vedi Hollmann e Heinemann, 1994; Wheal e Thomson, 1991; Kalb, 1995). Esse Corrispondono ad altrettanti geni che le codificano.

25.11.1 Recettore AMPA

L'agonista del recettore AMPA è l'*acido propionicico alfa alfa-amino-3-idrossi-5-metil-4-isoxazolo*; le subunità sono $GluR_1, \dots, GluR_4$. Le subunità del recettore AMPA mostrano affinità a decrescere per QA, AMPA, Glu e KA, sono addensati in tutte le sinapsi eccitatorie della neocorteccia, specialmente negli strati 1-4. I recettori AMPA mediano una risposta eccitatoria rapida, con tempi di desensibilizzazione dell'ordine di $\approx 1ms$. Pare che la subunità $GluR_2$ sia responsabile della kinetica rapida del recettore, della sua alta permeabilità ai cationi monovalenti, bassa ai bivalenti, e alla relazione lineare I-V.

25.11.2 Recettore Kainato

L'agonista è lo *ione kainato (KA)*; le subunità sono $GluR_5, \dots, GluR_7$ oppure KA_2 e KA_2 . Sono addensati maggiormente negli strati 1, 5 e 6 della corteccia cerebrale.

25.11.3 Recettore NMDA

1. L'agonista più specifico è lo ione *N-metil-D-aspartato*. Le sue subunità sono $NMDAR_1, NMDAR_{2A}, NMDAR_D$. Il canale ha un tempo di apertura lungo (100 – 200ms). Il recettore mostra affinità a decrescere per Gly, Glu, NMDA e QA. Non risponde invece a KA o AMPA. Il recettore NMDA è sia voltaggio-dipendente che chemio-sensibile, e la sua azione sinaptica è sia diretta che indiretta. Per $V_m = V_R$ il canale è bloccato dalla presenza di Mg^{2+} . E' richiesta una depolarizzazione che porti V_m a circa $\sim 60mV$ per rimuovere il blocco e permettere al glutamato di legarsi al recettore. Questa depolarizzazione normalmente è mediata dai recettori non NMDA e AMPA. Il canale NMDA aperto è caratterizzato da una elevata g_{Ca} ($50pS$) e più modeste g_{Na} e g_K . L'ingresso di Ca^{2+} determina una depolarizzazione postsinaptica tardiva (azione diretta) e inizia una segnalazione a cascata di secondi messaggeri (azione indiretta).
2. La figura mostra la dinamica temporale dell'EPSP postsinaptico mediato dai recettori NMDA in una cellula piramidale di una preparazione slice dell'ippocampo di un ratto adulto. L'EPSP ha due componenti, una corrente rapida prodotta dai recettori non NMDA (QA e KA) e una più lenta e prolungata mediata dai

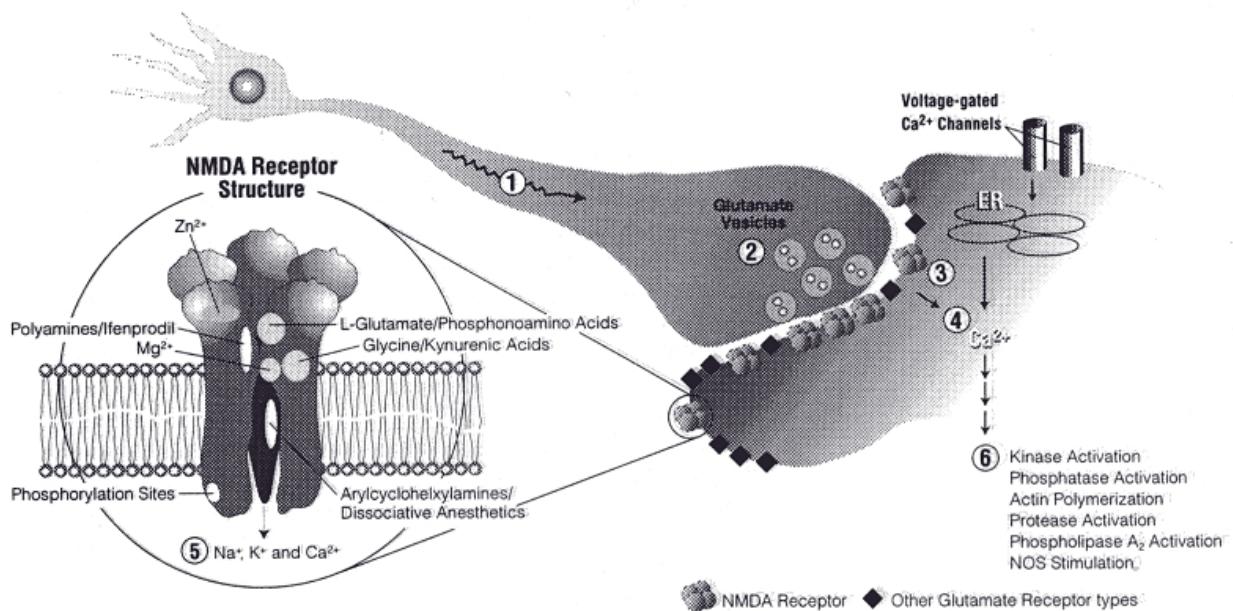


Figure 171: Schema degli eventi legati alla trasmissione sinaptica glutaminergica. (1) un PA si propaga fino alla sinapsi; (2) le vescicole riversano il Glu nella fessura sinaptica; (3) il Glu si lega a recettori KA/AMPA determinando ingresso di Na^+ e depolarizzazione nel neurone postsinaptico; (4) la depolarizzazione rimuove il Mg^{2+} dai canali NMDA; (5) l'afflusso di Ca^{2+} innesta gli effetti elencati in (6). (Da Michaelis, 1996)

recettori NMDA. Solo quest'ultima è bloccata in presenza di *DL-2-amino-5-fosfonovalerate (APV)*, un'antagonista specifico del Glu. Questa stessa componente inoltre è assente in condizioni di membrana iperpolarizzata (p.es. $V_m = -80mV$), ma già con una depolarizzazione a $\sim 40mV$ appare, divenendo ancora più evidente per depolarizzazioni maggiori (Hestrin e altri, 1990).

3. Il recettore presenta sul lato extracellulare dei siti di legame per glicina, Zn^{2+} , *poliamina*, *ketamina* (un anestetico dissociativo) e *fenciclidina*. La glicina (o la D-serina?) è un co-agonista necessario, senza glicina il glutamato è inefficace. Le poliamine aumentano l'affinità della Gly per il suo sito di legame (Ransom e Deschenes, 1990). Lo zinco è un inibitore allosterico e blocca selettivamente il recettore (Peters e altri, 1987). La ketamina blocca il canale.
4. Il recettore NMDA è diffuso in tutto il SNC e particolarmente nella neocorteccia, strati 1, 2 e 3.
5. Il recettore NMDA ha una cinetica lenta rispetto ai recettori non NMDA. Ciò a causa della lenta dissociazione del Glu dal recettore, con un tempo di salita della corrente sinaptica di circa $12 - 13ms$ e un tempo di decadimento $> 100ms$. La finestra temporale di co-attivazione dei recettori AMPA e NMDA è $100ms$.
6. La curva I-V è lineare in assenza di Mg^{2+} nell'ambiente extracellulare, ma in sua presenza le risposte sono bloccate per $V_m < -40mV$.

25.11.4 Recettori metabotropici

I recettori ad azione indiretta sono anche detti *metabotropici*, in quanto richiedono trasformazioni che richiedono un dispendio energetico. Le subunità sono della famiglia *mGluR*. Finora sono stati identificati 7 o 8 sottogruppi di geni (Nakanishi, 1994). Le subunità transmembrana mGluR sono legate intracellularmente mediante proteine G a sistemi secondi messaggeri, in particolare *adenilciasi* e *proteinchinasi C*. Un potente agonista per tre tipi di subunità è *L-AP4* (*acido 2-amino-4-fosfonobutirrico*). Una di queste (*mGluR₆*) è implicato nella trasmissione sinaptica dei fotorecettori sulle cellule B retiniche centro-ON. Altre subunità sono diffuse nel SNC e possono servire a modulare l'efficacia sinaptica, per es. nell'LTP.

25.11.5 Recettore quisqualato

l'agonista è lo *ione quisqualato (QA)*.

25.11.6 Recettore GABA

1. neuroni inibitori sono tutte le cellule intrinseche, non spinose, nonpiramidali della corteccia cerebrale. Essi usano il *GABA* come trasmettitore (McCormick, 1989) e rappresentano il 17-20% di tutti i neuroni neocorticali. Di questi, il 10-40% esprimono uno o più peptidi neuroattivi.
2. Il legame del GABA, liberato dagli interneuroni inibitori, con i recettori *GABA_A* della cellula piramidale, produce una rapida corrente entrante di Cl^- , per apertura del canale ionico intrinseco al recettore, con esito iperpolarizzante. Il potenziale di equilibrio dell'IPSP è circa $-95mV$. Questa interazione è antagonizzata da *bicucullina* e da *picrotossina* (una droga epilettogena). Il legame del GABA con i recettori *GABA_B* produce invece una iperpolarizzazione tardiva indiretta.
3. Il recettore *GABA_A* è un canale selettivo per Cl^- , formato da 5 subunità. Il canale aperto ha $g_{Cl} = 30pS$. Il potenziale di inversione dell'IPSP è circa $\sim 95mV$, cioè proprio il potenziale di equilibrio E_{Cl} .
4. Agonisti sono gli ansiolitici, i sedativi e gli ipnotici (p.es. *benzodiazepine*, *barbiturici*, alcol). Un antagonista è la *picrotossina*.
5. 15 proteine sono state identificate come subunità del recettore *GABA_A*: *Alfa₁₋₆*, *Beta₁₋₄*, *Gamma₁₋₄* e un *Delta* (Burt e Kamatchi, 1991; Seuberg e altri, 1990). Ciascuna subunità ha un grande dominio extracellulare N-terminale con i vari siti di legame, e un grande dominio citoplasmatico che forse rappresenta un sito di fosforilazione. Molte possibili combinazioni (circa 3000) di queste subunità potrebbero formare i recettori presenti naturalmente nel cervello. Una combinazione probabile è 2 *Alfa₁*, 2 *Beta₂* e 1 *Gamma₂* (McKernan e Whiting, 1996). Il recettore *GABA_B* determina indirettamente una componente IPSP tardiva rispetto a quella prodotta direttamente dal *GABA_A*. Questa componente ha un potenziale di inversione di $-100mV$, insorge qualche decina di *ms* dopo il rilascio del *GABA*, raggiunge il picco dopo $135ms$ e può durare $300 - 400ms$. Il secondo messaggero attivato dal legame del GABA col recettore è forse *bifosfato di fosfatidilinositolo* (*PIP₂*), che provoca un aumento di g_K .

25.11.7 Trasmissione sinaptica indiretta

1. I recettori ad azione sinaptica indiretta sono legati a una *proteina G*. Essi sono formati da 7 domini transmembranari che circondano il sito di legame. I *loop* citoplasmatici che uniscono le estremità intracellulari dei domini sono legati a specifiche proteine G del citosol. Le proteine G sono degli eterotrimeri, formati da

una unità catalitica α , fiancheggiata da subunità di regolazione β e γ . La proteina è legata nel suo stato inattivo a una molecola di *guanosin-difosfato*(GDP). La proteina, attivata dal legame del trasmettitore col recettore, catalizza lo scambio di questo GDP con un *guanosin-trifosfato* (GTP); il gruppo catalitico $GTP-\alpha$ si dissocia dal complesso membranario e può attivare un sistema di secondi messaggeri (il neurotrasmettore sarebbe il primo messaggero), operativo su una scala di tempo che può andare da $\approx 1ms$ a $\approx 1h$. Questi sistemi sono caratterizzati da grandi fattori di amplificazione, sicché anche poche molecole di trasmettitore possono dar luogo a una risposta postsinaptica su larga scala (Ross, 1989)

2. La risposta postsinaptica più comune iniziata dalle proteine G è l'attivazione o la soppressione di canali ionici voltaggio-dipendenti per fosforilazione covalente in specifici siti residuali (spesso serina) sulle proteine del canale (Clapham, 1994). Nei casi più complessi i secondi messaggeri possono viaggiare verso il nucleo o verso altri organelli della cellula e indurvi modificazioni biochimiche.
3. I potenziali postsinaptici prodotti dai recettori metabotropici sono generalmente più lenti a istaurarsi e durano più a lungo rispetto a quelli generati dai recettori ionotropici ad azione diretta.
4. Diversi percorsi di reazione sono stati identificati nei neuroni, specie quelli che implicano come secondi messaggeri:
 - (a) *cAMP (adenosin-monofosfato ciclico)*
 - (b) *cGMP (guanosin 3'-5' monofosfato ciclico)*
 - (c) Ca^{2+}
 - (d) *IP₃(trifosfato di inositolo)*
 - (e) *DAG (diacilglicerolo)*
5. Le reazioni di cAMP e calcio sono le più conosciute, e sono state trovate in tutte le cellule animali. La proteina G attivata, per tramite di una adenilciclasa, catalizza la sintesi di cAMP a partire dall'ATP. cAMP attiva a sua volta una proteinchinasi cAMP-dipendente, capace di fosforilare di un certo numero di proteine, tra cui proteine di canali voltaggio-dipendenti, chemio-sensibili e passivi. Inoltre cAMP può fosforilare le proteine di regolazione che controllano la trascrizione dei geni e quindi i cambiamenti sinaptici ultrastrutturali.
6. Lo ione Ca^{2+} ha un ruolo importante in molti aspetti dell'attività neuronale: controlla l'esocitosi, regola l'accrescimento assonico, media l'inizio dell'LTP. $[Ca^{2+}]_i = 0.1 - 0.2 \mu mol$, mentre $[Ca^{2+}]_e = 1.8 mmol$. Questa differenza è dovuta al trasporto di Na^+/Ca^{2+} alimentato da una pompa ATPasi diretta verso l'esterno, e anche

per sottrazione intracellulare da parte del reticolo endoplasmatico. L'attività intracellulare del Ca^{2+} è localizzata nello spazio e transitoria nel tempo (Kasai e Petersonm 1994; Silver e altri, 1994; Sugimori e altri, 1994). L'ingresso impulsivo di calcio nella cellula può attivare direttamente canali ionici per K^+ , Cl^- e lo stesso Ca^{2+} ; il calcio può anche attivare delle proteine di membrana come la *fosfolipasi-C*, che dall'idrolisi del PIP_2 ricava due altri secondi messaggeri (IP_3 e DAG), la *fosfatasi K2*, che controlla un altro sistema a secondo messaggero, i metaboliti dell'*acido arachidonico*. Le proteine bersaglio del Ca^{2+} sono la *proteinchinasi C*, la *proteasi calpaina* e la *calmodulina*. L'interazione allosterica del calcio con la calmodulina inizia un altro sistema a secondo messaggero, senza l'intermediazione di proteine G, che influenza o controlla:

- (a) l'attivazione di *CaM-KII*, che attiva la *sinapsina I* nelle strutture elettrodense pre- e postsinaptiche
 - (b) l'attivazione degli *isozimi dell'adenilciclasi e della diesterasi*, i due enzimi che regolano $[cAMP]_i$
 - (c) la *NO-sintasi nuronale CaM-dipendente*, che controlla il segnale retrogrado ritenuto responsabile dei cambiamenti presinaptici dell'LTP
7. Le vie biochimiche dei sistemi a secondo messaggero esistenti nei neuroni interagiscono tra loro in vari passaggi intermedi, avendo alcune molecole di segnalazione extracellulare e proteine bersaglio in comune.

25.11.8 Inibizione presinaptica

L'inibizione presinaptica si verifica a tutti i livelli del SNC, ma con meccanismi differenti. Nel midollo spinale, nel tronco dell'encefalo e in alcune strutture sottocorticali si realizza nelle sinapsi inibitorie asso-assoniche o terminazione su terminazione. Il trasmettitore è il GABA e nel midollo spinale il recettore è il $GABA_A$ (Stuart e Redman, 1991). La neocorteccia pare essere priva di questa forma di inibizione presinaptica, anche se recettori $GABA_B$ sono stati evidenziati sulla terminazione presinaptica.

25.11.9 Plasticità sinaptica nell'ippocampo e nella corteccia

1. Le modificazioni plastiche delle sinapsi in funzione dell'attività variano per la direzione, il meccanismo cellulare e la durata. La durata può variare da minuti a settimane. I tipi di facilitazione postsinaptica conosciuti sono il *potenziamento post-tetanico (PTP)*, il *potenziamento a breve termine (STP)*, la fase precoce e tardiva del *potenziamento a lungo termine (LTP)*, mentre la *depressione a lungo termine (LTD)* è una forma di dis-facilitazione.

2. Molto si è capito, ma dopo 40 anni di ricerca attiva ancora permane una certa confusione, soprattutto riguardo ai complessi cambiamenti biochimici intracellulari.
3. Questi meccanismi sono cruciali per funzioni diverse come:
 - (a) lo sviluppo normale
 - (b) il recupero dopo un danno cerebrale
 - (c) il cambiamento delle mappe corticali indotto dagli stimoli afferenti
 - (d) l'apprendimento e la memoria
4. Molti studi su pazienti con perdita permanente della memoria a seguito di una malattia, di un'ischemia o di un intervento chirurgico al cervello confermano che l'ippocampo è essenziale per l'acquisizione di nuova conoscenza su persone, cose ed eventi; una forma di memoria suscettibile di richiamo cosciente e che è detta *memoria dichiarativa* (Milner, 1966; Corkin, 1984)
5. Ci sono prove che l'ippocampo può servire come deposito temporaneo per gli items della memoria dichiarativa, anche per giorni e settimane, prima che la memoria sia consolidata in altre aree del cervello, in particolare nella neocorteccia, trasferimento dopo il quale la LTM è accessibile anche in assenza dell'ippocampo (Zola-Morgan e Squire, 1990).
6. Le *memorie procedurali* sembra non abbiano bisogno dell'ippocampo. In un caso descritto da Zola-Morgan e altri (1986) il paziente era stato colpito da amnesia anterograda dopo un episodio ischemico durante un intervento al cuore. La sua memoria degli eventi autobiografici antecedenti era intatta. Manteneva anche la memoria procedurale. Lo studio istologico del suo cervello rivelò una perdita circoscritta di cellule nel campo CA1 dell'ippocampo, bilateralmente.

26 La coscienza

Una delle più importanti sfide per le neuroscienze contemporanee è spiegare i meccanismi cerebrali all'origine della coscienza. Ogni anno molti scienziati si ritrovano nella città di Tucson in Arizona per tenere conferenze sull'argomento, ed esistono pubblicazioni regolari sull'argomento, come il *Journal of Consciousness Studies*. Non si tratta semplicemente di capire la struttura e la funzione del SNC in termini scientifici, impresa che impegnerà i neuroscienziati per molti decenni a venire, ma di risolvere il *paradosso* della sostanziale irriducibilità della mente autocosciente al linguaggio della scienza. Alcuni neuroscienziati hanno immaginato un'interazione dualistica tra *psiconi* e *dendroni*, altri rilevano l'insufficienza della fisica classica nel trattare il problema della coscienza e fanno ricorso a concetti quantistici (come R. Penrose), altri ancora, più prudentemente, si limitano a ricercare i correlati neurali della coscienza.

Le posizioni filosofiche tradizionali sulla natura della mente possono essere così riassunte:

1. *dualismo*

- (a) *dualismo di sostanza*: mente e corpo sono sostanze separate irriducibili l'una all'altra. La maggior parte dei filosofi e dei neuroscienziati contemporanei non si dichiarerebbe dualista di sostanza, l'unica eccezione di rilievo essendo rappresentata da Sir John Eccles (1994) nell'ultima fase della suo pensiero. Eccles credeva che Dio attribuisce l'anima al feto a tre settimane dal concepimento (citato da J.R.Searle, 1997).
- (b) *dualismo di proprietà*: mentale e corporeo sono proprietà, possibilmente riferite a uno stesso oggetto (Thomas Nagel, Colin McGinn)

2. *monismo*

- (a) *monismo materialista*: tutto è riducibile alla materia
 - i. *materialismo eliminativista*, o *riduzionismo ontologico*. Oggetti e processi di un certo livello sono costituiti da oggetti e processi di un livello inferiore. Una volta compreso il cervello, il concetto di coscienza svanirà, come accadde per il concetto di *flogisto*, l'ipotetico costituente volatile delle sostanze infiammabili che si pensava venisse rilasciato come fiamma durante la combustione (*eliminativismo*), oppure come accadde per il concetto di *forza vitale*.
 - A. *comportamentismo* (G.Ryle e C.G.Hempel). Il comportamento e la disposizione al comportamento sono il fondamento costitutivo degli stati mentali.

- B. *fisicalismo*, o *teoria dell'identità* (J.J.C.Smart). Gli stati del cervello sono identici agli stati mentali.
 - C. *funzionalismo* (H.Putnam, D.Lewis, D.Dennett). L'opportuno schema di relazioni tra enti fisici è il fondamento costitutivo degli stati mentali, mentre il tipo di substrato fisico che le sostiene è irrilevante. Secondo la corrente denominata *AI forte* le relazioni fisiche richieste sono funzioni computabili, sicché l'esecuzione dell'opportuna sequenza di calcoli (programma) genera gli stati mentali. Secondo la corrente denominata *AI debole* le relazioni fisiche richieste sono interazioni fisiche (classiche o quantistiche), non tutte computabili. Per alcuni soltanto le manifestazioni esterne degli stati mentali possono essere simulate computazionalmente, ma la simulazione mancherà di stati soggettivi coscienti, non computabili (J.R.Searle). Per altri neanche le manifestazioni esterne sono completamente simulabili (R.Penrose).
- ii. *riduzionismo esplicativo*. Le proprietà di oggetti e processi di un certo livello sono spiegabili in termini delle proprietà di oggetti e processi di un livello inferiore.
- A. *emergentismo*. La coscienza è causata dal comportamento degli elementi del cervello, pur non essendo una proprietà di qualsiasi elemento individuale. Un esempio è la liquidità dell'acqua: il comportamento delle molecole di H_2O spiega causalmente la liquidità, ma le molecole non sono liquide (Alywn Scott, *Stairway to the Mind* 1995, Copernicus Books, 229 pages; John G. Taylor, *The Race for Consciousness* 1999, MIT press, 380 pages; Francis Crick, *The Astonishing Hypothesis* 1994, Touchstone, 317 pages. Gerald M. Edelman, *A Universe of Consciousness* 2000, Basic books, 288 pages). Per alcuni l'emergentismo non è niente di più che una utile rielaborazione concettuale delle informazioni già note su un processo in modo da renderlo più facilmente comprensibile (Steven W.Smith, 2001).
- (b) monismo idealista: tutto è riducibile alla mente
- 3. *epifenomismo*. Gli eventi mentali sono un sottoprodotto inefficace degli eventi fisici. Thomas Huxley (1901) espressse il concetto scrivendo: "la coscienza sembrerebbe essere correlata al meccanismo del corpo semplicemente come un prodotto collaterale dell'attività di quest'ultimo, e parrebbe del tutto priva di modificare quell'attività, così come il fischio del vapore che si accompagna al lavoro del motore di una locomotiva non esercita alcuna influenza sul suo macchinismo". Secondo questo modo di vedere la coscienza sarebbe una funzione puramente passiva, che sente e subisce gli accadimenti del corpo, mentre il comportamento

è unicamente prodotto dalla fisiologia del cervello e del corpo che esso controlla.

1. I filosofi hanno in passato sollevato interessanti interrogativi e indicato possibili punti di confusione concettuale, ma il loro contributo costruttivo non è stato altrettanto deciso o decisivo. Dove i filosofi hanno eccelso non è stato nel proporre soluzioni al problema, ma nell'evidenziarne l'intrattabilità.
2. Negli anni '40 e '50 del XX secolo si conta un certo numero di neuroscienziati che hanno affrontato il problema, tradizionalmente filosofico, della coscienza. Tra questi contributi quello sperimentale di H.W.Magoun, G.Moruzzi e H.Jasper; le osservazioni cliniche e sperimentali di W.Penfield; il lavoro pionieristico di B.Libet. Poi è subentrato un calo di interesse, se si escludono importanti eccezioni come Sir J.Eccles e R.Sperry. Un atteggiamento tipico poteva essere quello espresso ironicamente dallo stesso Libet quando diceva al filosofo J.Searle "va bene interessarsi della coscienza, ma prima è meglio diventare professore ordinario" (citato da Searle, 1997). Negli anni '90 si è assistito a un rinnovato interesse sull'argomento, con i contributi originali dei filosofi Daniel Dennett, Paul e Patricia Churchland, Thomas Nagel, John Searle, Colin McGinn; dei neuroscienziati Gerald Edelman, Antonio Damasio, Francis Krick; dei fisici Roger Penrose, Henry Stapp.
3. In questo settore di ricerca, alle difficoltà di ordine pratico connesse con l'indagine di un sistema complesso quanto il cervello umano, si sommano i numerosi ostacoli teorici e le confusioni di natura filosofica, che rendono arduo anche solo il porre le questioni. Negli ultimi anni la discussione ha assunto proporzioni enormi, mentre la sperimentazione ha subito un notevole ritardo. La schiera dei neuroscienziati attivi nel dibattito è in costante aumento, e già alcune voci si levano quasi a voler smorzare l'enfasi eccessiva. Esse sentono il dovere di ricordare che risolvere il problema della coscienza non è lo stesso che risolvere tutti i misteri della mente, essendo la coscienza solo una parte dell'individuo che crea, sente e agisce (A.R.Damasio, 1999; J.LeDoux, 2002). Altri scienziati si limitano a ignorare semplicemente la questione, o a ritenerla, come il neurobiologo Steven Rose, troppo carica delle dicotomie care alla nostra tradizione occidentale: mente-corpo, natura-cultura, neurologico-psicologico, ecc.
4. Non abbiamo ancora una soddisfacente definizione di coscienza nonostante la nostra intuitiva nozione di essa e i molti tentativi fatti:
 - (a) "La coscienza [...] è la configurazione mentale unificata che riunisce l'oggetto e il sé" (A.R.Damasio, 1999)
 - (b) "La parola coscienza si riferisce a quegli stati di sensibilità e consapevolezza che caratteristicamente iniziano quando ci svegliamo da un sonno senza sogni

e continuano fino a quando andiamo nuovamente a dormire, o cadiamo in un coma o moriamo, o in qualche modo diventiamo incoscienti” (J.R.Searle, 1997)

Alcuni ritengono poco fruttuoso soffermarsi sulle questioni terminologiche: tentare di definire la “coscienza” potrebbe risultare insoddisfacente e inutilmente limitativo, come tentare di definire il “gene” (F.Crick e C.Koch, 1998). R.Penrose (1999) non se la sente di dare una definizione, in quanto ammette di non sapere esattamente che cosa sia. Per Searle la definizione non deve essere necessariamente “analitica”, ma può ben essere ”di senso comune”.

5. Alcuni filosofi hanno inventato l’immagine suggestiva dello ”zombie”, una creatura che ha l’aspetto e il comportamento di un uomo, ma è totalmente privo di coscienza (Chalmers, 1995).
6. Una buona parte delle obiezioni filosofiche al fatto che si possa pervenire a una spiegazione scientifica della coscienza invoca la presunta irriducibilità dei *qualia*, vale a dire le sensazioni semplici come la ”rossezza” del rosso, la ”dolorosità” del dolore, ecc. Risolvere il *problema dei qualia*, o come lo ha chiamato Chalmers (1995) ”The Hard Problem”, significa dare una spiegazione causale del modo in cui l’esperienza soggettiva nasce dai processi cerebrali. L’apparente impossibilità di derivare razionalmente la coscienza dall’azione fisica delle parti del cervello era già stata notata da Leibniz (1686). Alcuni filosofi (Searle, 1984; Dennett, 1996) hanno una volta di più fatto notare che questa irriducibilità della coscienza ha una forte analogia con un altro caso di irriducibilità, quello della materia vivente alla materia non vivente. Per Chalmers (1995) tale analogia è ancora troppo debole, dal momento che tanto sappiamo sui meccanismi regolatori della vita quanto poco sappiamo sulla natura degli eventi neurali, e poi manca ancora una teoria globale della funzione cerebrale.
7. Sherrington riteneva il problema della coscienza come scientificamente inesplorabile. Per lui, come per il filosofo Bertrand Russell, il problema dei qualia rappresentava qualcosa di insormontabile. Anche potendo arrivare a dare una descrizione esaurente degli eventi nervosi che portano un uomo alla percezione del colore rosso, perchè a questi eventi fisici dovrebbe corrispondere una sensazione soggettiva cosciente, o *quale*? E perchè proprio quel particolare *quale*?
8. Nessuna descrizione potrà mai sostituirsi all’esperienza cosciente. Schrodinger affermò che nessuna teoria scientifica contiene di per sé sensazioni e percezioni.
9. L’idea dei qualia come sensazioni semplici è radicata nella tradizione introspezionista di Tichener e Kulpe, che proponeva una psicologia elementistica, in opposizione alla scuola idealistica e fenomenologica. Ma William James (1890) scrisse:

”Nessuno ha mai provato una sensazione semplice di per se stessa. La coscienza, dal giorno in cui siamo nati, è costituita da una spaventevole molteplicità di oggetti e di relazioni, e quelle che noi definiamo sensazioni semplici sono il risultato dell’attenzione discriminativa, spinta sovente a un grado molto elevato”.

26.1 Il luogo della coscienza

1. Per William James (1890) il fondamento neurale della coscienza era l’intero cervello. Infatti, passando in rassegna la scarsa letteratura fisiologica del suo tempo, James concluse che non vi erano prove per circoscrivere i correlati neurali della coscienza a qualcosa che fosse più piccolo dell’intero cervello. Le moderne teorie del sè, più cautamente, tendono a sostenere che i dispositivi neurali generatori di coscienza non siano diffusi in maniera uniforme in tutto il cervello, ma siano un insieme di strutture circoscritte, per lo più situate al di sotto della corteccia cerebrale. D’altra parte, perché l’attività dei neuroni della retina non è associata direttamente all’esperienza cosciente, mentre quella di determinati neuroni in aree superiori del sistema visivo lo è? Perché siamo coscienti del caldo e del freddo, ma non del livello della pressione sanguigna?

Un’idea ampiamente condivisa è che la coscienza emerga in qualche modo dall’interazione di molte unità funzionali nel cervello. I libri ti testo convenzionali hanno da sempre identificato queste unità con i neuroni. Oggi però dobbiamo confessare di non sapere ancora quale possa essere il livello di una eventuale descrizione neurobiologica della coscienza. Forse una spiegazione basata sull’attività dei neuroni potrebbe essere improbabile quanto la spiegazione del funzionamento di un motore di un’auto al livello delle molecole (J.Searle, 1997). Per G. Edelman i neuroni sono troppo piccoli e preferisce considerare ”gruppi neuronali” come elementi funzionali. Ancora, R. Penrose pensa che i neuroni siano troppo grandi e punta sui componenti subcellulari.

2. Sebbene la corteccia cerebrale sia essenziale per svolgere funzioni normalmente associate con lo stato di coscienza, non è mai stato dimostrato in modo conclusivo che la lesione di una porzione di corteccia cerebrale determini incoscienza (Creuzefeldt, 1979). Esperimenti basati su lesioni, stimolazioni e registrazioni suggeriscono invece che la corteccia sia responsabile dei *contenuti* specifici di coscienza, a prescindere che questa sia riferita a uno stimolo esterno o alla memoria (Frackowiak e altri, 1997; Roland, 1993; Posner e Raichle, 1994). P.es. una lesione del giro fusiforme e linguale determina acromatopsia, anche durante i sogni.
3. Le sole lesioni locali che determinano incoscienza interessano i *sistemi attivatori reticolari ascendenti* (ARAS) (Moruzzi e Magoun, 1949), facenti parte della for-

mazione reticolare del tronco cerebrale. L'attivazione di questo sistema, la cui eccitazione si propaga alla corteccia cerebrale per mezzo dei nuclei della linea mediana ed intralaminari del talamo, è indispensabile al mantenimento dello stato di coscienza (F. Plum, 1991), e permette di stabilire se siamo svegli o addormentati (Steriade e McCarley, 1990).

4. La distruzione bilaterale della formazione reticolare del mesencefalo o dei nuclei della linea mediana e intralaminari del talamo provoca coma. Ciò non significa che la formazione reticolare sia la sede della coscienza (p.es. l'automobile non parte senza batteria, ma quando essa cammina la batteria non è la sorgente di energia). L'attività della sola formazione reticolare non è infatti sufficiente a spiegare le variazioni dei livelli di coscienza. Come disse il grande anatomico norvegese Alf Brodal, uno dei principali studiosi della formazione reticolare: "Sarebbe del tutto fuorviante considerare la formazione reticolare la sede della coscienza".
5. Il *coma* è una perdita di coscienza senza sonno che dura a lungo. Dal punto di vista fisiologico il consumo di ossigeno in stato di coma è sempre inferiore a quello normale in stato di veglia (ciò non è vero per il sonno REM). A differenza dello *stupore*, il coma è caratterizzato dall'assenza di risposte anche a stimoli nocivi, grida o scuotimento.
6. Tra le tecniche di visualizzazione usate, l'*elettroencefalografia* (EEG) e la *magnetocardiografia* (MEG), spesso abbinate alla misura dei *potenziali evocati*, aventi buona risoluzione temporale ma scarsa risoluzione spaziale; la TEP e la fMRI hanno bassa risoluzione temporale ma elevata risoluzione spaziale.
7. Gli studi di *imaging* dell'attività cerebrale durante compiti cognitivi confermano generalmente che ogni compito cosciente è accompagnato dall'attivazione e disattivazione di aree ampiamente distribuite. In questi esperimenti lo stato di controllo ideale è il sonno profondo a onde lente (NREM) nel quale l'attività neurale è drasticamente ridotta in molte aree: corteccia dell'insula anteriore, corteccia del cingolo anteriore, corteccia temporale polare, corteccia associativa frontoparietale, ARAS, talamo e gangli della base (Braun e altri, 1997; Marquet e altri, 1997). La depressione del flusso ematico cerebrale è pure evidente in stato di coma o di anestesia profonda.
8. Gli esperimenti MEG condotti da G. Tononi in presenza di stimoli visivi diversamente modulati in frequenza e in condizioni di rivalità binoculare suggeriscono che il sottoinsieme di regioni ad attività correlata con lo stato di consapevolezza dello stimolo è non solo distribuito, ma variabile da soggetto a soggetto.
9. Nella loro analisi delle basi neurali della coscienza G. Edelman e G. Tononi (2000) identificano le strutture più generali dell'encefalo in:

- (a) il sistema talamocorticale, con proiezioni in larga parte reciproche
- (b) il cervelletto, i gangli della base e l'ippocampo, con proiezioni in larga parte unidirezionali
- (c) i cosiddetti "*sistemi di valore*" (Tononi e altri, 1995; Edelman e altri, 1992): locus coeruleus, nucleo del rafe, nuclei dopaminergici, colinergici e istaminer- gici, con proiezioni diffuse divergenti

Per questi autori il substrato neurale della coscienza è distribuito nel sistema talamocorticale e nelle regioni associate.

10. Sul problema dell'origine del sé nel cervello, una delle idee oramai ampiamente screditate è quella dell'*omuncolo*. Questa idea presuppone l'esistenza di un'area delimitata del cervello capace di interpretare le "immagini" in arrivo dai diversi organi di senso come faremmo noi. Spiegare poi il sé dell'omuncolo sarebbe il primo passo di una regressione all'infinito. D'altronde già Cartesio scriveva "*Non sono alloggiato nel mio corpo come un pilota nella nave*". Per tali motivi, anche se nessuno scienziato serio oggi si azzarderebbe a sostenere l'esistenza di un omino nella nostra testa, a immagine dell'homunculus motorio o sensitivo che compare in molte illustrazioni della corteccia cerebrale, tuttavia esso persiste camuffato in molte teorie attuali sull'origine del sé. C'è da dire che a queste teorie non possiamo preferire quelle che si limitano a ignorare il problema. Che ci piaccia o meno, la coscienza e il sé hanno un posto nel cervello.

26.2 Le proprietà della coscienza

1. Già William James aveva intuito che la coscienza non è una cosa, ma un processo; è un processo selettivo (l'oggetto è uno tra molti possibili), continuo, personale (cioè non direttamente osservabile dall'esterno), sempre riferito a oggetti che differiscono da esso (*intenzionalità*). Di questo sono oggi convinti la maggior parte dei ricercatori che si occupano della questione, anche se poi alcuni danno scarso rilievo all'uno o all'altro aspetto.
2. Fenomenologicamente, la coscienza:
 - (a) ha bisogno di un contenuto, o oggetto
 - (b) crea un senso del sè, come un centro al quale tutti i suoi contenuti, in tempi diversi, appartengono
 - (c) crea un senso di potenza, di capacità di intervenire sul suo contenuto
 - (d) può essere passiva (diffusa) o attiva (focalizzata, selettiva).
 - (e) varia per intensità
 - (f) è strettamente legata alla memoria
 - (g) non è un oggetto bensì un processo, privato, unitario, coerente, informativo, a capacità limitata.
3. Quattro tipi di manifestazioni della coscienza, vista in prima persona, sono
 - I qualia
 - La percezione di un tempo presente, privilegiato rispetto a qualsiasi altro istante
 - L'attribuzione di un significato ai simboli
 - Gli atti del libero volere

Tutti queste manifestazioni sono esperienze fondamentalmente irriducibili, incommunicabili e unitarie

4. Ai neuroscienziati è ben noto il fenomeno della *visione cieca*, descritto nel libro di Lawrence Weiskrantz (*Blindsight: A Case Study and Implications*, Oxford, 1986) e riprodotto anche nella scimmia (Cowey and Stoerig, 1995). La persona colpita ha un danno neurologico esteso all'area corticale V1. Effettivamente il paziente dichiara di essere completamente cieco, tuttavia Weiskrantz e collaboratori (1974) hanno osservato che il paziente, invitato a indicare la direzione di movimento di un punto luminoso nel suo campo visivo, vi riuscirà con sufficiente precisione. Alcuni pazienti riescono anche a discriminare forme o colori. La *visione cieca*

dimostra che in generale le percezioni non hanno bisogno di passare per la coscienza per influenzare il nostro comportamento. La *sindrome di Anton* ci offre una situazione diametralmente opposta: il paziente ha una lesione bilaterale del lobo occipitale, egli è incapace di vedere, ma non ammette la sua cecità.

5. Dallo studio di pazienti neurologici si possono ricavare alcune indicazioni (A.Damasio, 1999):
 - (a) Alcuni aspetti dei processi della coscienza si possono collegare al funzionamento di specifiche regioni cerebrali
 - (b) E' ragionevole distinguere due diversi tipi di coscienza, uno più semplice e fondamentale e uno più complesso ed esteso. La coscienza fondamentale è necessaria alla coscienza estesa, non viceversa
 - (c) La coscienza, almeno quella complessa, non è un fenomeno tutto o nulla, ma ha gradazioni
 - (d) La coscienza fondamentale è separabile dallo stato di veglia, dall'attenzione preliminare, dall'apprendimento, dalla memoria, dal linguaggio e dal ragionamento. La STM è necessaria alla coscienza estesa
 - (e) L'emozione e la coscienza fondamentale sono associate
 - (f) La coscienza fondamentale non è ripartita nelle varie modalità sensoriali, ma è una risorsa comune a tutte quante

6. Già a partire dagli esperimenti pionieristici di Benjamin Libet è noto che per divenire coscienti di uno stimolo esterno occorre del tempo (G.Adam, I.Meszaros e E.I.Banyai, 1981). Questo tempo è stimato intorno a $\approx 500ms$

Definizione 26.2.1. *Periodo di refrattarietà psicologica:* tempo minimo al di sotto del quale non possiamo prendere più di una decisione cosciente, per quanto semplice ($\approx 100 - 150ms$) (Pashler, 1994)

7. L'*unità* dell'esperienza cosciente è evidente nella percezione delle figure bistabili (p.es. cubo di Necker, il vaso di Rubin, la ragazza-matrigna), nel fatto che essa non è mai completamente scindibile nelle sue componenti, nella sua coerenza interna, nel suo essere sequenziale.
8. La neuropsicologia dimostra che la coscienza può deformarsi, contrarsi, dissociarsi, ma sempre la coerenza e l'integrazione sono preservate (*anosognosia*: una persona che nega un sintomo neuropsicologico invalidante; *sindrome di Anton*: persona affetta da cecità per lesione bilaterale del lobo occipitale che non ammette di essere cieca; *eminattenzione* o *eminegligenza visiva*: la persona trascura inconsciamente lo spazio visivo controlaterale).

9. Talvolta le sindromi neuropsicologiche che determinano una contrazione della coscienza sono accompagnate da *confabulazione* (sforzo cognitivo per dare senso al deficit negato) o da *interpolazione* (sforzo volto alla ricostituzione di un vuoto percettivo, p.es. della completezza percettiva nel casi degli scotomi)
 10. In esperimenti che inducevano scotomi temporanei si è dimostrato che l'interpolazione corrisponde a una maggiore attività di V3 di scimmia, in misura minore di V1 e V2 (De Weerd e altri, 1995).
- Definizione 26.2.2.** *Effetto Stroop:* reazione di incerezza nel pronunciare ad alta voce il colore nel quale è stampata una parola che significa un colore diverso (Stroop, 1935)
11. Una sindrome rara è il *disturbo del comportamento nel sonno REM*, dove una lesione del tronco cerebrale abolisce la paralisi comportamentale che di norma caratterizza questa fase del sonno (Schenck e altri, 1986): il paziente mima i propri sogni. E' stato riportato il caso di un uomo che strangolò sua moglie durante un sogno. Per primo Jouvet Sastre (1979) dimostrò che la lesione del *tegmento pontino* del gatto aboliva l'atonia muscolare del sonno REM: pur restando insensibili agli stimoli esterni i gatti potevano aggredire una preda immaginaria, leccare cibo inesistente, ecc.
 12. Per alcuni autori l'estesa connettività esistente tra aree corticali e talamiche è il fondamento strutturale del cosiddetto processo di *rientro* (Edelman e Mountcastle, 1978; Edelman, 1987), che spiegherebbe l'integrazione e sincronizzazione delle varie funzioni cerebrali pur in assenza di un'unità centrale di controllo. A differenza della comune retroazione, il rientro prevederebbe molte vie in parallelo, senza una predefinita funzione di errore.
 13. Secondo G. Edelman e G. Tononi (2000):
 - (a) il substrato neurale della coscienza è ampiamente distribuito
 - (b) questi gruppi neuronali sono coinvolti in forti e rapide interazioni rientranti
 - (c) questi gruppi neuronali devono poter selezionare
 14. Gran parte della nostra percezione e azione quotidiana è il prodotto di procedure automatizzate mediante l'abitudine, mentre la consapevolezza interviene solo durante l'apprendimento di nuove procedure, l'insorgenza di stimoli inusitati, o quando si impone una scelta.
 15. Si è da tempo notato che l'azione sotto controllo cosciente coinvolge il corpo intero, mentre quella automatica aziona solamente i muscoli necessari. Anche

gli stimoli sensoriali considerati come rilevanti ai fini del controllo si riducono notevolmente. Ciò è stato confermato da studi TEP e fMRI condotti su soggetti impegnati a svolgere compiti motori o cognitivi nuovi, e dopo una fase di addestramento.

26.3 Selezionismo e complessità neurale. Il modello di G. Edelman

La teoria funzionalista del premio Nobel Gerald Edelman, espressa nel libro *A Universe of Consciousness. How Matter Becomes Imagination* (2000), considera la coscienza il prodotto di specializzazioni morfologiche nel cervello, in linea con l'ipotesi evolutiva. Gli autori, Edelman stesso e G.Tononi, mantengono un dichiarato scetticismo sulle spiegazioni riduzioniste basate sulla meccanica quantistica, perché tendono a ignorare i dati dell'evoluzione e della neurologia. Il dualismo cartesiano è pure respinto, ma "Esiste per la mente sia una base materiale sia un insieme di relazioni [...] immateriali."

1. Il modello ricorre ai principi darwiniani della ereditabilità, variazione e selezione per spiegare i processi di sviluppo e differenziazione delle funzioni psichiche nel cervello. Tutti i *sistemi selettivi* condividono le proprietà di
 - (a) *ereditabilità*.
 - (b) *variabilità*.
 - (c) *degenerazione*.
 - (d) *selezione*
2. La variabilità si manifesta in grado elevato a tutti i livelli dell'organizzazione cerebrale dei vertebrati, dal quello morfologico a quello biochimico, a quello funzionale. Alla base di questa eccezionale variabilità è la straordinaria complessità biologica del SNC.

Definizione 26.3.1. La *degenerazione* nervosa è la capacità di sottosistemi cerebrali differenti per struttura di implementare la stessa funzione (G. Edelman e G. Tononi, 2000).

Un concetto analogo è definito nel codice genetico. Senza degenerazione le mutazioni genetiche sarebbero quasi sempre letali. Grazie alla degenerazione combinazioni diverse di geni possono determinare la stessa struttura, anticorpi differenti possono riconoscere con pari efficacia gli stessi antigeni, forme viventi differenti possono adattarsi ugualmente bene a uno stesso ambiente. Nel cervello lesioni localizzate possono attivare vie alternative per determinare gli stessi comportamenti.

3. la *selezione somatica*, a differenza della selezione naturale, si attua nel singolo individuo, senza interessare la sua discendenza, su scale di tempo che vanno dai secondi all'intero arco di vita. La selezione somatica è utilizzata, p.es., dal sistema immunitario per la creazione di nuovi anticorpi. Anche le modificazioni sinaptiche che l'ambiente induce sul cervello sarebbero mediate da un processo di selezione somatica.

Definizione 26.3.2. La *categorizzazione percettiva* è la capacità di suddividere i segnali ambientali in categorie, utili per la specie (G. Edelman e G. Tononi, 2000). Si attuerebbe in parallelo su tutte le modalità (p.es. vista) e sottomodalità (p.es. colore, movimento).

Definizione 26.3.3. Un *conetto* è il risultato della combinazione di differenti categorizzazioni percettive relative a una scena o a un oggetto (G. Edelman e G. Tononi, 2000).

Quindi un concetto non è originariamente proposizionale, nel senso che è espresso nel linguaggio, ma sono i concetti che fondano la facoltà linguistica.

4. Un *sistema di valore* è un carattere fenotipico, risultato della selezione naturale, che introduce dei vincoli sulla selezione somatica (G. Edelman e G. Tononi, 2000).
5. Sarebbero i *sistemi di valore* a definire, con la loro attività, quali scene siano rilevanti per il singolo individuo e quali no. P.es. ricerche recenti indicherebbero che la selezione neurale si svolgerebbe sotto il controllo di questi sistemi, in particolare del sistema dopaminergico. Tali sistemi scaricherebbero quando il comportamento è in una fase di rinforzo mediante un premio, e smetterebbero di farlo una volta che il comportamento è stato acquisito (Schultz e altri, 1997).
6. G. Edelman e G. Tononi (2000) criticano i modelli rappresentazionali della memoria, cioè quei modelli che più o meno esplicitamente si rifanno al modo di funzionamento di un computer.
7. Il concetto di *mappaggio globale* è stato introdotto per tenere conto dell'effetto che gli atti motori hanno sulla ridefinizione dei campi percettivi.
8. La *teoria della selezione dei gruppi neuronali (TSGN)* o *Darwinismo Neurale* (Edelman e Mountcastle, 1978; Edelman, 1987; Sporns e Tononi, 1994) afferma l'esistenza di tre fasi di selezione somatica, in certa misura coesistenti, in atto nel cervello
 - (a) *selezione durante lo sviluppo*. A partire dalle prime fasi dello sviluppo embrionale forma un repertorio primario di *gruppi neuronali*, attraverso i processi di divisione cellulare, morte cellulare, estensione ed eliminazione dei prolungamenti neuronali
 - (b) *selezione esperenziale*. Determina variazioni nell'efficacia sinaptica che favoriscono alcune vie a detrimenti di altre
 - (c) *rientro*. Integrazione automatica funzionale di gruppi neuronali appartenenti ad aree specializzate distinte (sensitive e motorie), tipicamente a organizzazione somatotopica. Il rientro sarebbe mediato dai fasci medio-lunghi

bidirezionali e produrrebbe la sincronizzazione temporale dell'attività dei gruppi neuronali coinvolti. Grazie al rientro è possibile l'integrazione sensoriale in assenza di un *homunculus*, di un programma centralizzato, o di una mappa di ordine superiore (*binding problem*). E' indicato dagli autori come necessario per la categorizzazione percettiva, la coordinazione motoria, la coscienza.

9. G. Edelman (1987, 1989) distingue tra

- (a) *coscienza primaria*, la capacità di costruire una "scena mentale", o "presente ricordato", che gli autori assimilano allo "specious present" di William James. Questa coscienza sarebbe emersa durante la transizione evolutiva rettili-uccelli, con la comparsa di connessioni di *rientro* tra le aree posteriori, implicate nella categorizzazione percettiva, e le aree anteriori, substrato della memoria a breve termine. Le interazioni rientranti si manifesterebbero in un arco di tempo compreso tra $\approx 100ms$ e $\approx 1s$. Queste connessioni sarebbero le connessioni cortico-corticali e talamo-corticali.
 - (b) *coscienza di ordine superiore*, associata al senso del sé, a estese capacità semantiche e simboliche, permette di richiamare situazioni passate, anticipare situazioni future, e nelle sue forme più evolute di riferirne i contenuti attraverso il linguaggio.
10. "La capacità di costruire una scena cosciente è la facoltà di creare, in frazioni di secondo, un presente ricordato" (G. Edelman e G. Tononi, 2000).
11. Tra le caratteristiche fenomenologiche dell'esperienza cosciente vi sono l'unitarietà e l'informatività. Unitarietà significa che uno stato di coscienza non può essere scomposto in parti più semplici; informatività significa che lo stato di coscienza attuale è stato selezionato da un numero immenso di stati possibili.
12. Secondo Edelman l'informazione è prima di tutto un concetto biologico, e l'elaborazione dell'informazione in natura è associata ai soli sistemi con valore adattativo, capaci di memoria in senso lato. Ma l'informazione implicata nel sistema immunitario, nei riflessi, nel codice genetico, ecc. non sarebbe che una forma incompiuta e limitata di informazione, in quanto "i segnali del mondo non sono organizzati come informazione prima di interagire con il cervello" (2000), alla sorgente e/o alla destinazione del canale di comunicazione. Quindi la "vera informazione" esiste solo nel momento in cui "è informazione per qualcuno", cioè nel cervello cosciente.
13. Secondo Edelman le *macchine di Turing* e i sistemi selettivi siano le due sole classi di sistemi ad oggi conosciuti capaci di dare forma al pensiero. Il cervello biologico è quel sistema selettivo che fonda la logica e al tempo stesso ne travalica le

possibilità (è capace di riconoscere il valore di verità di proposizioni formalmente indecidibili, può creare nuovi assiomi, ecc.).

14. Dato un sistema isolato X , composto di n v.a. x_1, x_2, \dots, x_n , se le v.a. sono mutuamente indipendenti, l'entropia statistica di X è la somma delle entropie delle singole variabili, $H(X) = \sum_{i=1}^n H(x_i)$. Se le v.a. non sono tutte mutuamente indipendenti, $H(X) < \sum_{i=1}^n H(x_i)$

Definizione 26.3.4. Definiamo *integrazione* del sistema X la differenza $I(X) = \sum_{i=1}^n H(x_i) - H(X)$

L'integrazione misura dunque la perdita di entropia dovuta alla presenza di interazioni tra i suoi elementi. Per è possibile applicare la seguente definizione

Definizione 26.3.5. Definiamo *indice di aggregazione* del sottosistema j -esimo di k elementi, X_j^k , $IA(X_j^k) = \frac{I(X_j^k)}{H(X_j^k) + H(X - X_j^k) - H(X)}$

dove la quantità al denominatore rappresenta una misura del grado in cui l'entropia del sottosistema X_j^k è data dall'entropia del suo complemento $X - X_j^k$ (*informazione reciproca*). L'indice di aggregazione esprime allora la forza relativa delle interazioni all'interno di un sottosistema rispetto alle interazioni tra il sottosistema e il resto del sistema. Un valore elevato di IA sta a significare che il sottosistema considerato è formato da elementi fortemente interattivi tra di loro, ma debolmente col resto del sistema. Un sottosistema può essere considerato un aggregato funzionale solo se IA è maggiore del suo valore atteso in un sistema omogeneo e se non contiene sottoinsiemi più piccolo con valori di IA maggiori (Tononi e altri, 1998).

15. Le definizioni di cui sopra sono state applicate ai dati extrapolati da scansioni PET ottenute su soggetti normali e schizofrenici durante lo svolgimento di compiti cognitivi. Tononi e colleghi sperano di poter applicare questi strumenti ai dati neurofisiologici per caratterizzare anche i processi neurali sottesi alla coscienza.
16. L'informatività (nel senso di Shannon) degli stati fenomenologici della coscienza deve implicare differenziazione e informatività nei processi neurali sottesi.

Definizione 26.3.6. G. Edelman e G. Tononi (2000) definiscono la *complessità neurale* del sistema X , isolato e in attività spontanea, l'informazione reciproca media tra tutti i sottosistemi possibili e il loro complemento $C_N(X) = \sum_{k=1}^{\frac{n}{2}} < H(X_j^k) + H(X - X_j^k) - H(X) >$

17. Si dimostra che valori elevati di $C_N(X)$ corrispondono a una combinazione ottimale di specializzazione e di integrazione funzionale all'interno di X . Per un gas (in cui i singoli elementi non sono integrati) o per un cristallo omogeneo (in cui i singoli elementi non sono specializzati) la complessità è minima. Le simulazioni condotte indicano che i fattori neuroanatomici sono critici nel determinare la complessità neurale così definita (Tononi e altri, 1994; Sporns e altri, 2000). P.es. $C_N(X)$ è favorita dalla presenza di dense connessioni locali (che facilitano la formazione di gruppi neuronali), connessioni a medio raggio distribuite a macchia di leopardo, abbondanza di brevi circuiti rientranti. Ma la complessità del sistema può anche essere modulata mantenendo invariata la struttura anatomica, pur di variare lo schema di scarica dei sistemi neuromodulatori a proiezioni aspecifiche (i cosiddetti "sistemi di valore"). P.es. durante il sonno profondo tale scarica è fortemente ridotta, sicché i neuroni del sistema talamocorticale scaricano a raffiche ($1 - 4\text{sec}^{-1}$) separate da pause di inattività. Questo schema si propaga a tutte le regioni della corteccia, generando le caratteristiche onde lente e sincrone dell'EEG. In queste condizioni, la bassa complessità del sistema non sarebbe compatibile con la coscienza. Durante la veglia i sistemi di valore tornano a scaricare e i neuroni talamici e corticali acquistano lo schema di scarica tonico desincronizzato tipico della veglia. In queste condizioni l'EEG aumenta in variabilità, indice della elevata complessità del sistema, compatibile con la coscienza.
18. Proprio come la risoluzione spaziale di un'immagine visiva non può eccedere l'ampiezza dei campi recettivi delle cellule G foveali, così la risoluzione temporale dell'esperienza cosciente non può eccedere la durata dei singoli PA: mentre i neuroni emettono impulsi dell'ordine di $\approx 1\text{ms}$, la vita cosciente poggia su eventi neurali che si sviluppano su scale temporali di $\approx 100\text{ms}$ (Blumenthal, 1977).
19. G. Edelman e G. Tononi (2000) pensano che il sottosistema generatore dell'esperienza coscienza sia un gruppo di neuroni distribuito e ad elevata complessità neurale che, attraverso interazioni rientranti nel sistema talamocorticale, possa attuare un'integrazione elevata nell'arco di $\approx 100\text{ms}$. Tale *nucleo dinamico* non sarebbe localizzabile con precisione, potendo includere o escludere specifiche cellule in tempi diversi. Ci si aspetta che le aree corticali multimodali e unimodali di alto livello partecipino con maggiore probabilità al *nucleo dinamico*, e che esso vari da persona a persona. Presumibilmente alcune parti del SNC partecipano sempre al *nucleo dinamico*, altre non ne saranno mai parte, come p.es. quelle implicate nella regolazione della pressione sanguigna e tutti gli archi riflessi semplici in genere. In circostanze ordinarie queste strutture assisteranno processi inconsci e solo sotto certe condizioni alcune di esse potranno essere integrate nel nucleo, attraverso l'uso del biofeedback (Chase, 1973).

20. L'approccio di G. Edelman e G. Tononi (2000) al problema dei *qualia* si differenzia dagli approcci più tradizionali in quanto:
- (a) rappresentato il *nucleo dinamico* come uno spazio N-dimensionale, dove una dimensione potrebbe essere p.es. quella la frequenza di scarica del gruppo neuronale in IT che discrimina il colore rosso, considera un *quale* un punto di questo spazio, e non semplicemente la conseguenza dell'attivazione di un piccolo gruppo di neuroni selettivi per quella sensazione semplice. Quindi il qualia deve essere definito in relazione all'intero *nucleo dinamico* e non solamente a una sua dimensione.
 - (b) giudica impropria la definizione atomistica di *quale* come sensazione semplice unimodale del tipo "rosso puro", ma considera *quale* ogni differente stato di coscienza, possibilmente popolato di odori, suoni, oggetti, associazioni, sentimenti, ecc. La sensazione di rosso e il richiamo di una scena complessa sono qualia ugualmente informativi, in quanto selezionati dallo stesso insieme
 - (c) Lo spazio fenomenico della coscienza rispetta una metrica entro cui determinati stati di coscienza sono più vicini ad altri (p.es. la sensazione visiva di blu è più prossima alla sensazione visiva di rosso che non alla sensazione uditiva del suono di una tromba). Tale metrica è comunque unica per ciascun individuo, in quanto deve essere definita in termini dell'informazione reciproca tra sottoinsiemi di assi dello spazio N-dimensionale del *nucleo dinamico*.
21. Per spiegare la coesistenza nel cervello di processi consci e inconsci G. Edelman e G. Tononi (2000) ipotizzano interazioni tra il *nucleo dinamico* e le altre parti del SNC:
- (a) Le "porte in uscita", rappresentate p.es. dai neuroni dello strato 5 delle aree motoria e premotoria. Essi sono connessi ai neuroni dello strato 6, alimentando le vie rientranti del nucleo, ma anche proiettano in senso unidirezionale al di fuori del sistema talamocorticale, verso i sistemi di risposta comportamentale
 - (b) Le "porte in entrata", rappresentate p.es. dai recettori e dalle stazioni di relay delle vie somatosensitive.
 - (c) Le "procedure automatiche" senso-motorie e cognitive, rappresentate p.es. dai gangli della base, da alcuni nuclei del talamo, dal cervelletto, dall'ippocampo. Queste strutture anatomiche sono inserite in circuiti polisinaptici paralleli ad anello chiuso unidirezionali, molto dissimili dalle connessioni reciproche corticocorticali e corticotalamiche (Bergmann e altri, 1998; Nini e altri, 1995).

Rispetto a questi contributi il nucleo resta sostanzialmente isolato in senso informazionale.

22. la vita cognitiva sarebbe formata da una sequenza di stati del nucleo che innescano specifiche procedure inconsce, le quali, a loro volta, attiverebbero altri stati del nucleo, e così via in una serie di cicli. Anche
23. Dal 20 al 50% delle registrazioni effettuate su coppie di neuroni nelle aree della corteccia e del talamo di scimmia mostrano sincronizzazione, mentre le attività di coppie di neuroni nel segmento interno del GP sono quasi sempre prive di correlazione. E' molto probabile che le vie corticostriatali e striatocorticali medino delle procedure automatiche inconsce motorie e cognitive, come atti motori sequenziali, associazioni verbali (tipo gane-gatto, sedia-tavolo, ecc.), pianificazione. E' stata anche ipotizzata l'esistenza di una sorta di competizione al livello dei gangli della base, o all'interfaccia con la corteccia, tale che solo una procedura può essere attivata a un dato istante, potendo così spiegarsi l'unità sequenziale del comportamento e del pensiero (p.es., una volta avviato un pensiero non possiamo avviare un altro prima che il primo sia prossimo al compimento).
24. il modello di G. Edelman e G. Tononi (2000) non esclude la possibilità di una disgregazione del *nucleo dinamico* in certe condizioni di dissociazione patologica: una parte del sistema talamocorticale può isolarsi in senso funzionale. P.es. una persona affetta da *cecità isterica* è in grado di evitare gli ostacoli nonostante neghi di vedere alcunché. In questo caso è possibile che un certo sottoinsieme di gruppi neurali, comprensivo di specifiche aree visive, sia staccato dal resto del nucleo pur continuando a funzionare autonomamente, anche utilizzando p.es. le procedure dei gangli della base. Nella casistica dobbiamo pure includere quelle persone che hanno subito la resezione del corpo calloso.
25. La *coscienza di ordine superiore* necessita della *coscienza primaria*, quella che garantisce un'individualità bilogica, ma non un vero sé consapevole di se stesso. Precisamente, essa sarebbe emersa dalla preesistente facoltà linguistica, e il suo primo sviluppo verso la formazione di un sé avrebbe fatto leva sulle relazioni sociali e affettive (p.es. cure parentali). Dal punto di vista anatomico questo passaggio fu segnato dalla formazione di connessioni rientranti tra le aree di Broca e di Wernicke e le preesistenti regioni preposte alla formazione dei concetti (aree frontali temporali e parietali). Dal punto di vista fenomenologico la coscienza di ordine superiore
 - (a) possiede un concetto del passato e del futuro (p.es. aspettativa, risentimento, progettualità)
 - (b) è cosciente di se stessa

- (c) ha capacità di perfezionare, memorizzare e riferire i suoi *qualia*
 - (d) è capace di simbolizzare oggetti, eventi, stati interni, emozioni
 - (e) possiede facoltà narrativa (creazione di racconti e storie)
26. Il libro di G. Edelman e G. Tononi (2000) non suggerisce di indagare nella direzione di un possibile confronto tra i sistemi talamocorticali e corticocorticali dell'uomo e di altri mammiferi. A me pare che ciò sarebbe molto istruttivo ai fini di una conferma, o disconferma, del modello da essi proposto.
27. Il modello di G. Edelman e G. Tononi (2000) non fornisce in definitiva una spiegazione soddisfacente di come i *qualia* dell'esperienza cosciente possano derivare da interazioni neurali, seppure di tipo "rientrante". E' possibile che teorie più fondamentali e risolutive dell'interazione mente-materia potranno trovare nel modello il giusto completamento.
28. secondo le *teorie internaliste*, durante lo sviluppo individuale, l'esperienza soggettiva precede il linguaggio e la differenziazione del sé, e ne costituisce la precondizione. Una qualche forma di pensiero e conoscenza dovrebbe già essere possibile nel neonato, prima che esista una funzione linguistica vera e propria. Secondo le *teorie esternaliste* il linguaggio precede la soggettività, il pensiero, la coscienza. La soggettività precedente è indeterminata e non ha senso domandarsi che cosa si provi ad essere X, a prescindere dal fatto che X sia un bambino prelinguistico o un pipistrello (Nagel, *What is it like to be a bat?*, The Philosophical Review LXXXIII, 4, Oct. 1974, pp 435-450).
29. Dal punto di vista filosofico il modello è basato sul cosiddetto *realismo condizionato*
- (a) l'unico giudice esistente a decidere le categorie in natura è la selezione naturale
 - (b) la coscienza è un processo fisico radicato nel corpo unico di ciascun individuo
 - (c) nessuna descrizione può sostituire tale processo (l'essere precede il descrivere)
 - (d) L'epistemologia deve essere sempre motivata in senso biologico, fondata sulle neuroscienze. Edelman la chiama *epistemologia a fondamento biologico* (1989)
 - (e) la selezione precede la logica
 - (f) nello sviluppo del pensiero il fare viene prima del comprendere

26.4 Emozione e coscienza. Il modello di A.R.Damasio

La teoria di A.Damasio, espressa nel libro *The Feeling of What Happens. Body and Emotion in the Making of Consciousness* (1999), tenta una spiegazione del sé da una prospettiva biologica.

Definizione 26.4.1. Un *oggetto* è un'entità generalizzata, p.es. un volto, un luogo, una melodia, un senso di angoscia. Può essere realmente presente (oggetto esterno) oppure richiamato alla mente (oggetto interno)

Definizione 26.4.2. Un'*immagine* è una configurazione mentale di entità o processi, astratti o concreti. Le entità che l'immagine "raffigura" sono caratterizzate nei loro effetti sensibili (visivi, uditivi, olfattivi, gustativi e somatosensitivi). Il pensiero e il sogno sono un flusso di immagini, più o meno logicamente collegate. Immagini sono pure i sentimenti, che segnalano aspetti dello stato corporeo. I componenti fondamentali di un'immagine sono i qualia. Non tutte le immagini che il cervello costruisce sono rese consce. Come si passi dalle configurazioni neurali alle immagini nel cervello è un problema che la neurobiologia non ha ancora risolto.

Definizione 26.4.3. Nella sua accezione convenzionale, una *rappresentazione* è una configurazione associata in modo regolare a qualcosa, che sia un'immagine mentale o un pattern di attività neurale in una certa regione cerebrale. La *rappresentazione* di un oggetto *sta la posto di* quell'oggetto. Il termine non deve suggerire nessuna corrispondenza fedele o isomorfismo con le caratteristiche fisiche dell'oggetto esterno a cui si riferisce.

1. La coscienza è un dispositivo capace di costruire immagini che possano aiutare l'organismo a scegliere la giusta azione tra diversi repertori di schemi d'azione, e a ottimizzarne l'esecuzione. La coscienza produce immagini per pianificare l'azione futura, fornendo una specie di anteprima.
2. Per A.Damasio è sempre utile scindere il problema in due sottoproblemi:
 - (a) come il cervello produce le immagini degli oggetti
 - (b) come il cervello produce il senso del sé, il referente possessore delle immagini e potenziale attore
3. Per Damasio il processo coscienza è parte della *mente*, processo privato (o "in prima persona") che comprende anche processi inconsci.
4. La coscienza è distinta in tre processi:

- (a) Il *proto-sé*, l'insieme dei dispositivi cerebrali automatici (p.es. nel tronco encefalico e nell'ipotalamo) che regolano l'omeostasi biologica del corpo ai fini della sopravvivenza (regolazione metabolica, riflessi, condizionamento, SNA). E' il precursore preconscio degli altri tipi del sé.
- (b) *coscienza nucleare*, fenomeno semplice, biologico, non esclusivamente umano, alla base del senso del sé qui ed ora (o *sé nucleare*). E' indipendente dalla memoria, dal ragionamento, dal linguaggio, dall'attenzione. La *coscienza primaria* di G.Edelman (1987, 1989) è un fenomeno più semplice, in quanto non dà origine ad alcun senso del sé.
- (c) *coscienza estesa*. Fenomeno complesso, con vari livelli di organizzazione, alla base del *sé autobiografico* e della creatività. Dipende dalla coscienza nucleare, dalla memoria e negli uomini anche dal linguaggio. Può essere equiparata alla *coscienza di ordine superiore* di G.Edelman (1987, 1989).

Definizione 26.4.4. Il *proto-sé* è una collezione coerente di configurazioni neurali, a diversi livelli del SNC, che formano istante per istante le mappe dello stato chimico-fisico dell'organismo nelle sue numerose dimensioni (A.R.Damasio, 1999).

5. Secondo Damasio il *proto-sé* necessiterebbe delle seguenti strutture per funzionare correttamente:
 - (a) nuclei reticolari, monoamminergici e colinergici del tronco encefalico
 - (b) ipotalamo e prosencefalo basale
 - (c) la corteccia insulare, le cortecce S-II e le cortecce parietali mediali situate dietro lo splenio del corpo calloso, tutte parti della corteccia somatosensitiva
6. quando la *coscienza nucleare* è sospesa, è sospesa anche l'emozione. Ciò suggerisce che emozione e coscienza, per essendo fenomeni distinti, possano avere basi neurali comuni.
7. Nella conoscenza esistono l'*organismo*, l'*oggetto* e le loro mutue *relazioni*. Comprendere la biologia della coscienza significa capire in che modo il cervello costruisce le configurazioni neurali che li rappresentano.
8. Diveniamo coscienti quando il nostro organismo costruisce ed esibisce al suo interno una conoscenza non verbale dell'organismo stesso (il proto-sé) cambiato da un oggetto, in presenza della rappresentazione interna di un oggetto in posizione saliente. La forma più semplice con cui si manifesta una conoscenza non verbale è il sentire di conoscere. La coscienza nucleare quindi inizia come sentimento di ciò

che accade al nostro corpo quando vediamo, udiamo o tocchiamo. Più precisamente: ”è presente una coscienza nucleare quando i dispositivi cerebrali di rappresentazione generano una descrizione non verbale, per immagini, del modo in cui lo stato dell’organismo viene modificato dall’elaborazione di un oggetto da parte dell’organismo stesso e quando tale processo intensifica l’immagine dell’oggetto causativo, mettendolo in posizione saliente in un contesto spaziale e temporale” (A.R.Damasio, 1999)

L’interazione vera e propria avviene tra la mappa sensomotoria in cui è proiettato l’oggetto e la mappa in cui è proiettato lo stato corrente dell’organismo (o meglio, del proto-sè). Il risultato è una nuova mappa (del secondo ordine) dello stato dell’organismo così come modificato dall’oggetto, quindi riflette la relazione tra l’organismo e l’oggetto. Le mappe sono tradotte in immagini, e quelle relative allo stato dell’organismo (del primo e del secondo ordine) sono sentimenti. Tutto questo avviene istante per istante, per tutti gli oggetti, percepiti o richiamati alla memoria, interni o esterni al corpo. Le immagini generate alimentano i processi di pensiero. Durante il processo l’immagine dell’oggetto causativo è intensificata, in modo tale che l’attenzione è spinta a focalizzarsi su di esso. In ciò si realizza il processo di selezione, nel senso di James. Secondo Damasio, dato che gli oggetti si presentano come entità discrete, anche la coscienza nucleare viene generata ad impulsi. La continuità del flusso di coscienza è solamente illusoria. Inoltre, dato che l’organismo può entrare in relazione con più oggetti simultaneamente e ciascun oggetto può interagire in molti modi con l’organismo, l’oggetto percepito è il risultato di un’integrazione/selezione. Le strutture nervose nelle quali si dovrebbero realizzare le mappe del secondo ordine devono essere connesse sia con i centri del proto-sè che con i siti che possono rappresentare un oggetto; inoltre devono poter ritrasmettere, direttamente o indirettamente, alle strutture che elaborano l’oggetto in modo che l’immagine dell’oggetto possa essere messa in risalto. Damasio propone il talamo, il cingolo e i collicoli superiori.

9. Per Damasio i nuclei colinergici e monoaminergici del tronco encefalico potrebbero essere responsabili della intensificazione dell’immagine dell’oggetto successiva alla sua interazione iniziale con l’organismo.
10. Si è detto che la coscienza nucleare può essere alimentata anche da oggetti richiamati alla memoria, oltreché percepiti direttamente. Ciò è possibile perché il ricordo dell’oggetto non conserva solo aspetti relativi alla sua struttura fisica, come forma, colore, suono, ecc., ma anche aspetti del coinvolgimento emotivo e motorio del nostro organismo che reagisce a quella forma, a quel colore, ecc.
11. La *memoria autobiografica* è un insieme di fatti memorizzati e invarianti (p.es. quando siamo nati e da chi, gli episodi salienti della nostra vita, le nostre preferenze e avversioni, ecc.). Come per ogni immagine rievocata, possono essere

recuperati in qualsiasi momento, a patto che vi sia una coscienza nucleare attiva.

12. Prima che la coscienza fosse l'organismo poteva essere, ma non conoscere. In particolare l'organismo poteva provare *emozioni*, segnalazioni del corpo che sono parte integrante della regolazione omeostatica e che riflettono la giustezza o meno delle situazioni rispetto all'insieme dei suoi valori di riferimento, ma non ne era a conoscenza. Si trattava di un meccanismo di regolazione automatico ed evolutivamente vantaggioso. Il sè emerge quando l'emozione diventa *sentimento*, capacità di raccontare senza parole l'accadere delle proprie emozioni.
13. E' attraverso i sentimenti (solamente privati) che le emozioni (anche pubbliche) hanno effetto sulla mente. La coscienza fa sì che i sentimenti possano influenzare il soggetto al di là dell'immediato qui ed ora.
14. Per venire a conoscenza di un'emozione propria occorre che la coscienza nucleare venga applicata al sentimento associato, cioè all'immagine di quell'emozione.
15. Charles Darwin, William James e Sigmund Freud trattarono diffusamente i diversi aspetti delle emozioni e Hughlings Jackson compì i primi passi verso una possibile neuroanatomia dell'emozione (ipotizzando la dominanza dell'emisfero destro), ma per quasi tutto il XX secolo tanto le neuroscienze quanto le scienze cognitive hanno trattato l'emozione con estrema indifferenza. La si riteneva troppo soggettiva e vaga per essere indagata nei laboratori. I romantici ponevano l'emozione nel corpo e la ragione nel cervello. La scienza moderna tralasciò il corpo, rimise l'emozione nel cervello, ma la relegò al silenzio. "Alla fine, a non essere razionale non era solo l'emozione, ma probabilmente anche lo studio dell'emozione" (A.R.Damasio, 1999). Anche il concetto di organismo è stato a lungo omesso negli assunti teorici che hanno guidato le scienze cognitive e le neuroscienze. Il cervello è stato regolarmente separato dal corpo, invece di essere considerato una parte di un complesso organismo vivente. Negli ultimi anni le cose sono cambiate e una nuova generazione di scienziati studiano le emozioni.
16. L'*ipotesi del marcatore somatico* avanzata da A.Damasio afferma che la lesione di certe parti della regione prefrontale, specialmente nel settore ventrale e mediale, provoca un deficit nella capacità di prendere decisioni vantaggiose in situazioni di rischio e di conflitto, e riduzione della capacità di entrare in risonanza emotiva con queste situazioni, pur conservando tutte le altre capacità emotive e di ragionamento logico. I pazienti tendono a prendere decisioni irrazionali in merito a questioni personali e sociali. L'ipotesi è che sia in qualche modo compromessa l'influenza che l'apparato neurale sotteso all'emozione esercita naturalmente sulle aree che presiedono al ragionamento e alla decisione.

17. David è un paziente con lesione estesa dei lobi temporali, dell'ippocampo e dell'amigdala. David non riesce ad apprendere nulla di nuovo. Ma dopo una settimana di interazioni controllate con una persona amabile, una indifferente e una sgradevole, egli poteva preferire fra molte foto quella della persona amabile, pur senza riconoscerla o saper dare una spiegazione. David aveva sviluppato una sorta di tropismo positivo nei confronti del personaggio buono e un tropismo negativo nei confronti del personaggio cattivo. Quindi non è necessario essere coscienti di ciò che induce un'emozione e spesso non lo sappiamo.
18. Le emozioni sono configurazioni di risposte chimiche e neurali stereotipate ma specifiche attivate in modo automatico da strutture sottocorticali determinate biologicamente, finalizzate alla conservazione della vita. Le emozioni regolano lo stato interno dell'organismo in modo da prepararlo alla reazione specifica.
19. Il teatro delle emozioni è il corpo (milieu interno, sistemi viscerale, endocrino, vestibolare e muscoloscheletrico)
20. Le emozioni sono state suddivise in:
 - (a) Emozioni *primarie*: gioia, tristezza, paura, rabbia, sorpresa, disgusto
 - (b) Emozioni *secondarie*: imbarazzo, gelosia, colpa, orgoglio
 - (c) Emozioni *di fondo*: benessere, malessere, calma, tensione
21. Le emozioni di fondo sopravvivono alla malattia neurologica, ma sono compromesse quando è compromessa la coscienza nucleare.
22. Le ricerche di Paul Eckman (1992) hanno confermato la similarità delle espressioni facciali emotive nelle varie culture umane
23. Lo sviluppo e la cultura possono influenzare le caratteristiche degli induttori emotivi e anche le espressioni emotive. Per condizionamento alcuni oggetti neutri possono divenire induttori emotivi se associati a induttori emotivi innati. La coscienza amplifica il valore emotivo che abbiamo assegnato a ogni oggetto, reale o richiamato. Un induttore emotivo può anche funzionare in senso indiretto, p.es. la cessazione di uno stimolo che provoca dolore induce benessere e gioia.
24. Le emozioni permeano a tal punto la vita psichica che ogni immagine, percepita o evocata, è accompagnata da qualche risposta dell'apparato dell'emozione.
25. Durante un'emozione neuroni liberano alcuni neurotrasmettitori chimici (monoammine, noradrenalina, serotonina, dopamina) in parecchie regioni sovrastanti. Segue un senso di rallentamento o accelerazione dei processi mentali, un senso di piacevolezza o spiacevolezza

26. Il cervello induce emozioni da un numero esiguo di siti cerebrali, per lo più sottocorticali (ipotalamo, prosencefalo basale e tronco encefalico). Tra i siti induttori sottocorticali vi sono la sostanza grigia periacqueduttale, che agisce attraverso i nuclei motori della formazione reticolare e i nuclei dei nervi cranici, come i nuclei del nervo vago (R.Bandler e M.T.Shipley, 1994; M.M.Behbehani, 1995; J.F.Bernard e R.Bandier, 1998) e l'amigdala; tra i siti induttori corticali vi è la regione del cingolo anteriore e la regione prefrontale ventromediale. Questi siti cerebrali rilasciano nel sangue sostanze chimiche che interagiscono con recettori specifici in vari organi del corpo (messaggi umorali), oppure innervano altre zone del SNC (segnali neurali), fibre muscolari (p.es. muscoli lisci di un vaso, muscoli striati facciali) o organi (p.es. la ghiandola surrenale) capaci a loro volta di liberare sostanze chimiche.
27. Studi PET hanno evidenziato la partecipazione dell'ipotalamo e della cortecchia prefrontale ventromediale nella elaborazione della tristezza (A.R.Damasio, T.Grabowski, H.Damasio, A.Bechara, L.L.Ponto e R.Hichwa, 1998).
28. In genere le emozioni negative, come collera e paura, comportano l'attivazione del tronco encefalico
29. Come suggeriscono gli studi indipendenti di J.LeDoux, M.Davis, A.R.Damasio l'amigdala pare sia indispensabile per riconoscere un'espressione di paura sul volto di un uomo, per essere condizionati dalla paura e per esprimere la paura.
30. Probabilmente Aplysia non ha sentimenti, ma ha qualcosa di simile alle emozioni: se toccata, la branchia si ritrae, la frequenza cardiaca aumenta e l'animale emette inchiostro per confondere il nemico.
31. Il dolore è la percezione di una rappresentazione sensoriale di una disfunzione locale in un tessuto vivo.
32. Una serie di risposte automatiche a una scottatura (ritrazione dell'arto, cambiamenti dell'espressione facciale, della frequenza cardiaca, ecc.) si manifestano anche in un organismo non cosciente (p.es. uno dei modi con cui i neurologi esaminano un paziente comatoso è quello di verificare se reagisce con movimenti degli arti e del volto a uno stimolo sgradevole, come lo sfregamento della pelle sopra lo sterno).
33. Il dolore non può essere considerato una emozione vera e propria. Un paziente era affetto da nevralgia del trigemino (*tic dououreux*), per cui anche uno stimolo cutaneo lieve sulla faccia produce un dolore lancinante. Il neurochirurgo Almeida Lima praticò una piccola lesione del lobo frontale del paziente. Egli divenne sereno e rilassato, e quando Lima gli chiese se il dolore lo tormentasse ancora,

egli rispose "il dolore è lo stesso, ma adesso mi sento bene". Quindi l'intervento aveva lasciato intatto i meccanismi della sensibilità al dolore, e aveva soppresso unicamente le reazioni emotive. La stessa dissociazione tra sensibilità al dolore ed emozione causata dal dolore può essere ottenuta mediante ipnosi e per assunzione di alcuni farmaci che riducono la reattività emotiva (p.es. betabloccanti, Valium). Il blocco della sensazione del dolore, ottenuto con ipnosi o analgesici abolisce anche l'emozione.

34. Anche il piacere non è un'emozione vera e propria. Il piacere, p.es. del mangiare o del bere, inizia col rilevamento di uno squilibrio fisiologico (una bassa quantità di glucosio nel sangue, un'elevata osmolalità) che induce uno stato di motivazione o pulsione interna (fame, sete) verso un comportamento (ricerca di cibo, di acqua). Ma anche la sospensione di uno stato di dolore può generare un senso di benessere.
35. Secondo una metafora il comportamento di un individuo è come l'esecuzione di una partitura musicale comprendente registri diversi:
 - (a) resoconto verbale
 - (b) azioni specifiche
 - (c) emozioni specifiche
 - (d) attenzione concentrata
 - (e) bassi livelli di attenzione
 - (f) emozioni di fondo
 - (g) stato di veglia

Anche la mente è l'esecuzione di una partitura parallela, dove i singoli registri sono flussi mentali di immagini private, sincronizzati ai registri di comportamento. Il senso del sé è uno dei registri della mente e non ha un corrispondente comportamento rivelatore, anche se la sua presenza può essere inferita da un osservatore esterno dall'influenza che esercita sui comportamenti esteriori. Lo stato di veglia si accompagna alla presenza di coscienza nucleare, con importanti eccezioni alla regola, quando si sogna (coscienza senza veglia) e in certi disturbi neurologici (vegli senza coscienza).

36. Attenzione e coscienza sono correlati, ma sulla natura della relazione il dibattito è aperto. Bassi livelli di attenzione si accompagnano normalmente alla presenza di coscienza, ma i pazienti affetti da *mutismo acinetico* possono inconsapevolmente prestare una fugace attenzione a qualcosa (p.es. a qualcuno che li chiama). Ciò che denuncia presenza di coscienza è l'attenzione concentrata e prolungata nel tempo su oggetti appropriati.

Definizione 26.4.5. La condizione di *vigilanza* sta tra la condizione di veglia e quella di attenzione. Una persona è vigile non soltanto è sveglia, ma è anche incline a percepire e ad agire. (A.R.Damasio, 1999)

Definizione 26.4.6. La condizione di *attivazione* (o *eccitazione, arousal*) indica la presenza di segni dell'attività del SNA (p.es. dilatazione pupillare, erezione dei peli, sudorazione, ecc.). (A.R.Damasio, 1999)

37. Si può allora essere in uno stato di veglia, di vigilanza e di piena coscienza senza essere nello stato di attivazione.
38. Gli *automatismi epilettici* possono comparire durante o subito dopo una crisi epilettica. Un tipo di crisi epilettica sono le *crisi di assenza*, collegate a una disfunzione del talamo o della corteccia nateriore del cingolo, in cui la coscienza estesa, l'emozione, l'attenzione e il comportamento appropriato sono momentaneamente sospesi. Un uomo con crisi di assenza seguita da automatismo epilettico si trasforma per qualche secondo in una specie di zombie: il suo volto diviene inespressivo, perde il senso del sé e, pur essendo ancora capace di percepire ed eseguire movimenti coordinati come bere o aprire una porta, ha un comportamento completamente privo di un piano generale. Al termine della crisi egli non ricorda nulla di quanto è accaduto. (A.R.Damasio, 1999)
39. A.R.Damasio descrive la paziente L, colpita da *mutismo acinetico*, causato da disfunzioni della corteccia del cingolo, del prosencefalo basale, dell'ipotalamo e della corteccia parietale mediale che circonda il cingolo. Nel caso di L un aveva lesionato le regioni interne superiori dei lobi frontali, danneggiando anche la corteccia del cingolo. L rimase immobile e muta nel suo letto per quasi sei mesi, senza dare alcun segno di attività mentale o di reazione emotiva (di fondo, primaria o secondaria) pur essendo sollecitata dall'esterno in vari modi. Solo momentaneamente il suo sguardo vacuo poteva fissarsi su un oggetto in movimento. Occasionalmente L poteva muovere il braccio, per tirarsi su le coperte. In seguito L riprese a parlare e da ciò che ricordava di quella esperienza si poteva dedurre che anche la sua coscienza nucleare era stata fortemente menomata (p.es. non aveva ricordi particolari, non aveva mai desiderato comunicare, nè aveva mai provato ansia o imbarazzo).
40. Anche i soggetti affetti dal morbo di Alzheimer raggiungono uno stadio in cui la coscienza è menomata. Il declino tocca inesorabilmente tutti i livelli della coscienza, dapprima la coscienza estesa, poi quella nucleare. Lo stato di veglia è conservato, ma l'attenzione non può essere diretta a un oggetto per più di qualche secondo, nè esiste un piano coerente di comportamento.

41. A.R.Damasio conclude che lo stato di veglia, i bassi livelli di attenzione e i comportamenti adeguati per brevi periodi di tempo possono sopravvivere alla disgregazione della coscienza, ma non l'emozione. La coscienza nucleare e le emozioni tendono ad essere sempre presenti o assenti insieme, sia in condizioni normali che patologiche. P.es. nel sonno profondo non si manifestano emozioni, mentre durante il sogno, in cui una forma di coscienza ricompare, si possono rilevare delle espressioni emotive, anche negli animali. Damasio ipotizza uno stretto rapporto tra le strutture neurali che sottendono le due funzioni
42. lo *stato vegetativo* differisce dal coma, col quale è spesso confuso, perché i pazienti hanno ancora cicli sonno-veglia, come si evince dall'apertura e chiusura degli occhi e dall'EEG. Tale stato è causato da una disfunzione di alcune strutture del tronco encefalico superiore, dell'ipotalamo o del talamo.
43. Quasi tutti i siti dei danni cerebrali associati a perdita della coscienza nucleare hanno in comune il fatto di essere vicini alla linea mediana e in profondità nel cervello.
44. L'*afasia globale* è causata da una vasta lesione dell'emisfero sinistro, che comprenda le aree di Wernicke e di Broca. I pazienti hanno *tutte* le facoltà del linguaggio compromesse: non comprendono il linguaggio scritto e parlato, e non sanno esprimersi verbalmente. Eppure è sicuro che essi hanno una vita mentale cosciente ricca e umana.
45. Il paziente H.M., sottoposto a lobotomia temporale bilaterale nel 1953 a Hartford nel Connecticut per epilessia intrattabile, fu per i successivi 30 anni al centro di studi sulle amnesie per lesioni ai lobi temporali con compromissione dell'ippocampo (Scoville e Milner, 1957). In seguito all'operazione l'epilessia di H.M. era migliorata, ma lui aveva perso la memoria. Dalle osservazioni di Brenda Milner e coll. a Montreal (Milner, 1962, 1965, 1967, 1972) risultò che Henry (tale era il nome di H.M.) era incapace di acquisire nuove informazioni e di recuperare ricordi dalla LTM (fino a 8 anni prima). Non si riconosceva allo specchio, ma si riconosceva in vecchie fotografie. Tuttavia le sue prestazioni in test di intelligenza erano soddisfacenti, normali per la sua età. Le lesioni di H.M. erano a carico dell'ippocampo, dell'amigdala e parti della corteccia circostante. Oggi H.M. è ancora vivo, e ha 50 anni. Il caso del paziente David, descritto da A.R.Damasio, è uno dei più gravi casi di amnesia. Il virus dell'*herpex simplex* aveva provocato un'encefalite che gli aveva danneggiato i lobi temporali, compreso l'ippocampo, le corteccie mediali soprastanti, la regione temporopolare, una parte delle regioni temporali laterali e inferiori e l'amigdala. Come H.M. David era completamente incapace di apprendere cose nuove, ma la sua amnesia si spingeva nel passato molto oltre gli 8 anni, fino all'infanzia. La sua STM era limitata a una finestra

temporale di circa 45sec. David ha ovviamente gravi menomazioni del sé autobiografico, ma per il tipo di espressioni e commenti che fa, egli ha una coscienza nucleare e una sfera emozionale integre.

46. A.R.Damasio conclude che il linguaggio o la memoria di eventi specifici non sono indispensabili alla coscienza, nucleare o estesa, ma solo potenziano la coscienza estesa.
47. A.R.Damasio (1999) "Ciò che non arriveremo mai a conoscere direttamente è il meccanismo che sta dietro la scoperta, i passi che devono essere compiuti dietro la scena, apparentemente aperta, dalla nostra mente, affinché scaturisca la coscienza nucleare di un'immagine dell'oggetto e la renda nostra"
48. La caratteristica più notevole del sé sembra essere la stabilità. Quindi, la ricerca di un substrato biologico del sé deve identificare sistemi con un considerevole grado di invarianza strutturale. Il corpo sembra essere il candidato principale, dato che la gamma di stati possibili del *milieu interno* e dei visceri è molto ristretta. Il cervello ha, istante per istante, una rappresentazione dinamica del corpo.
49. Una conferma al fatto che una rappresentazione del corpo possa essere la base della coscienza viene dalla semplice considerazione che una mente singola è sempre incarnata in un corpo singolo. La mente è talmente aderente agli stati di un corpo che un singolo corpo non può dare vita a più di una sola mente.
50. Nel 1865 il biologo Claude Bernard chiamò *milieu interno* l'ambiente interno dell'organismo. Egli intuì che la condizione principale per il mantenimento della vita era la stabilità della composizione chimica del *milieu interno*.
51. 75 anni fa il biochimico Frederick Gowland Hopkins definì la vita "un equilibrio dinamico in un sistema polifasico".
52. Nel 1932 W.B.Cannon definì *omeostasi* (ing. homeostasis) "le reazioni fisiologiche coordinate che mantengono la maggior parte degli stati stazionari del corpo" (W.B.Cannon, 1932)
53. Steven Rose ha proposto di sostituire il termine omeostatica con quello di *omeodinamica*, per sottolineare che i valori di riferimento su cui l'organismo basa la sua autoregolazione possono cambiare anch'essi (S.Rose, *Lifelines: Biology beyond Determinism*, Oxford Un.Press, NY, 1998).
54. Il *sistema somatosensoriale* comprende almeno tre sottosistemi: il sistema viscerale e del *milieu interno* (o *enterocettivo*), il sistema vestibolare e muscoloscheletrico (o *esterocettivo, cinestetico*), e il sistema del tatto fine. Il sistema enterocettivo utilizza anche segnalazioni chimiche oltre che nervose. L'esposizione del

cervello alle sostanze chimiche presenti nel circolo sanguigno è considerevole nei punti dove la barriera ematoencefalica è assente, p.es. negli organi periventricolari, come l'*area postrema* (nel tronco encefalico) e gli *organi sottofornicali*. Il sistema muscoloscheletrico segnala al cervello lo stato di tensione di tutti i muscoli implicati nel movimento dello scheletro. Questi muscoli sono *striati*, e sotto controllo volontario. Fa eccezione il muscolo cardiaco.

55. I disturbi che riguardano i contenuti della coscienza si dividono in due gruppi:
 - (a) disturbi della percezione, quando la mancanza dei segnali sensoriali impedisce la formazione di una rappresentazione centrale
 - (b) agnosia, quando vi è incapacità di richiamare dalla memoria conoscenze relativamente a un certo oggetto mentre lo si percepisce

Il caso di Emily, descritto da Damasio (A.R.Damasio, 1988, 1990), è quello di una persona incapace di capire l'identità di una persona guardandone il volto, compreso quello dei suoi figli e il proprio (*prosopagnosia*). Emily riesce però a riconoscere le voci. L'incapacità di Emily a riconoscere i tratti particolari di un oggetto visivo non è limitata ai volti: p.es. per riconoscere la sua auto in un parcheggio Emily deve controllare le targhe. Il problema di Emily, e di tutti i soggetti colpiti da *prosopagnosia associativa*, era causato da una lesione bilaterale delle corteccie visive associative poste nell'area di transizione tra lobo occipitale a lobo temporale (giro fusiforme posteriore), nella parte ventrale del cervello. In più Emily aveva un danno alla corteccia visiva primaria. Un altro caso, sempre riferito da Damasio (A.R.Damasio, 1999), è quello di un paziente con danno alle corteccie associative uditive. Il paziente era un cantante lirico affermato e in seguito all'ictus aveva perso la capacità di riconoscere le arie e le voci dei suoi colleghi, finanche la sua voce.

56. Le neuroimmagini funzionali di una paziente non cosciente in stato vegetativo persistente cui venivano mostrati volti familiari hanno evidenziato l'attivazione del giro fusiforme posteriore, la stessa attivata da stimoli analoghi nelle persone normali e coscienti (D.K.Meno, A.M.Owen, E.J.Williams, P.S.Minhas, C.M.C.Allen, S.J.Boniface, J.D.Pickard, I.V.Kendall, S.P.M.L.Downer, J.C.Clark, T.A:Carpenter e N.Antoun, *Cortical processing in persistent vegetative state*, in *Lancet*, 352, 1998). Altri pazienti non presentano le stesse configurazioni di attivazione, a causa dell'estensione del danno cerebrale.
57. Il linguaggio è una funzione che si applica alle immagini del secondo ordine generate dalla coscienza nucleare. La traduzione verbale del flusso di coscienza sembra essere un passaggio automatico e immediato, da cui l'idea sbagliata che la coscienza origini dal linguaggio. Alcuni autori ritengono che la coscienza si presenta

solo nel momento in cui il linguaggio ne esprime i contenuti. Ma il linguaggio è estremamente vario, le proposizioni hanno valore di verità o falsità, a volte si interrompe, sicché dovrebbero esistere molte forme di coscienza, e vuoti di coscienza anche quando semplicemente si osserva in silenzio. La coscienza di cui parlano Julian Jaynes, Daniel Dennett, Humberto Maturana, Francisco Varela, è un fenomeno posteriore al linguaggio e corrisponde grossomodo alla nozione di coscienza estesa.

58. il sè autobiografico si ha solo in organismi dotati di una notevole capacità di memoria e di ragionamento, ma non ha bisogno del linguaggio, nè coincide con l'intelligenza. E' probabile che le scimmie antropomorfe come il *bonobo* abbiano un sè autobiografico.
59. La coscienza estesa sfrutta la memoria operativa (o STM) per disegnare la conoscenza accumulata nelle esperienze passate e le previsioni sul futuro sotto lo stretto obiettivo della coscienza nucleare, in modo da poter manipolare questi dati con l'intelligenza, sì da pianificare e mettere in atto soluzioni nuove ai problemi, o per poterli riferire attraverso il linguaggio, semprechè l'organismo disponga di questa capacità. Il lavoro di Hans Kummer (1995) sui babbuini nel loro ambiente naturale e di Marc Hauser (1996) sugli scimpanzè in laboratorio suggeriscono che la coscienza estesa è presente anche in altre specie. Kummer ha notato come la scelta del luogo dove abbeverarsi è fatta dal gruppo di babbuini tenendo conto di molti fattori, tra cui la stima della presenza d'acqua, la distanza, il rischio di incontrare predatori, ecc.
60. La coscienza estesa è molto più plasmabile in senso culturale rispetto alla coscienza nucleare
61. l'*amnesia globale transitoria* può manifestarsi nel quadro degli attacchi di emicrania, a volte precedono l'attacco, a volte lo sostituiscono. Il fenomeno dura di solito da qualche ora a un giorno. La persona colpita perde d'un tratto i ricordi recenti relativi al suo sè autobiografico, ma continua a mantenere un senso del sè. Le domande che ricorrono sono "Cosa faccio qui?", "Dove sono?", "Cosa dovrei fare?". Per Damasio questa condizione sono l'esempio di sospensione della coscienza estesa, con mantenimento della coscienza nucleare. L'*amnesia post-traumatica*, possibile conseguenza di traumi alla testa, ha più o meno gli stessi sintomi, ma dura meno di un'ora. Anche la sindrome di Alzheimer causa deterioramento della coscienza estesa, successivamente anche la coscienza nucleare viene intaccata.
62. L'*anosognosia* (dal gr. *nosos*, "malattia") è la condizione di una persona che nega uno stato di malattia nel proprio organismo. Per primo Babinski ne descrisse i

sintomi nel 1914. Il fatto che un uomo emiplegico a sinistra affermi in tutta sincerità di non avere nulla e di stare bene non si spiega, in termini psicodinamici, come reazione adattiva al grave problema che si pone al paziente, ma è la conseguenza di una lesione dell'emisfero destro, in una regione che comprende la corteccia dell'insula, le aree di Brodmann 3,1,2 della corteccia parietale e l'area S-II situata nella profondità della scissura di Silvio. Il fatto che il deficit sussista solo se l'emisfero danneggiato è il destro è dovuto alla naturale asimmetria del cervello nel controllo di della funzione compromessa. L'anosognosia si spiega col fatto che il paziente viene a mancare del principale sistema di rappresentazione degli stati correnti del corpo, quello somatosensoriale. In realtà andrebbe spiegato anche perchè il paziente tenda a persistere nel credere alla sua versione dei fatti anche dopo essere stato costretto a verificare personalmente la sua condizione. Secondo Damasio (1999) ciò è dovuto al fatto che quella particolare componente somatosensitiva della rappresentazione corporea è indispensabile alla formazione di memorie autobiografiche.

63. L'*asomatognosia*(dal gr. *somatos*, "corpo") è la condizione di una persona che, p.es. a seguito di una lesione della corteccia S-II destra, riferisce di non sentire il proprio corpo, mentre è vigile e cosciente. L'esperienza può essere transitorialmente associata a una crisi epilettica il cui focus sia prossimo a S-II.
64. Il paradosso rilevato da William James, il continuo mutare eppur permanere identico del sè nel flusso di coscienza, ottiene una soluzione nel dualismo di coscienza di A.R.Damasio (1999): semplicemente il sè nucleare, che continuamente muta in quanto continuamente è ricreato sulla base di un oggetto che cambia, è diverso dal sè autobiografico, che è stabile in quanto basato sui ricordi.
65. nei casi di *sdoppiamento della personalità* vi è la possibilità che due o più sè autobiografici diversi possano avvicendarsi a formare la mente in momenti diversi. Ma il sè nucleare, ancorato all'unico corpo, resta unico e identico. Il sè autobiografico ha dei gradi di libertà in più rispetto al sè nucleare, e risente maggiormente dei fattori culturali.
66. Damasio ritiene che i ricordi del sè autobiografico (relativi alla nostra identità fisica, mentale e demografica, a dove eravamo e che a cosa dobbiamo fare nel prossimo futuro) possano risiedere nelle corteccie di ordine superiore, specie la regione inferotemporale, il polo temporale e le regioni frontali.
67. Il mondo dell'incoscosio psicoanalitico affonda le radici nei sistemi neurali che provvedono alla memoria autobiografica
68. grazie alla coscienza estesa possiamo creare manufatti utili, esaminare la mente altrui, soffrire per il dolore e non semplicemente perchè sentiamo dolore, di vedere

la possibilità della morte, di essere altruisti, di cosciere la bellezza oltre il piacere. Tra tutte le più importanti sembrano essere la "capacità di erigersi sopra i dettami del vantaggio e dello svantaggio imposti da disposizioni legate alla sopravvivenza" e la "capacità critica di rilevare le discordanze che porta a una ricerca della verità".

69. Curiosamente è accaduto che la coscienza morale, pur essendo la specie più complessa nella gerarchia descritta da Damasio, è stata la prima a essere analizzata e compresa nella sua natura e nei suoi meccanismi. In seguito filosofi come Daniel Dennett, Bernard Baars e James Newmann hanno caratterizzato la coscienza estesa. Probabilmente quel che resta del mistero è dietro la coscienza nucleare.
70. Il *coma* appare clinicamente come un sonno senza risveglio, neanche se stimolato. È causato da una lesione in zone critiche del tronco cerebrale. Quando la lesione è situata al di sotto del livello del talamo allora è deve trovarsi nel mesencefalo superiore, dal livello mediano del ponte in su, tipicamente nella parte posteriore del tronco encefalico, non in quella anteriore. Si tratta della metà rostrale della *formazione reticolare*. I nuclei danneggiati sono più frequentemente il *n. cuneato* e il *nucleus pontis oralis*, i nuclei monoaminergici (*locus coeruleus*, *area tegmentale ventrale*, *SN*, *n. del rafe*), i nuclei colinergici, i *nuclei parabrachiali* e la *sostanza grigia periacqueduttale*. Il coma può anche essere determinato da un'ampia lesione bilaterale dei *nuclei intralaminari* del talamo, o della corteccia cerebrale.
71. In *stato vegetativo* il paziente mostra un ciclo veglia-sonno regolare, e può rispondere a uno stimolo aprendo gli occhi. Ma questo stato di veglia non significa un vero ritorno della coscienza, infatti non appare traccia di emozione, attenzione o comportamento mirato.
72. Nella terribile sindrome *locked-in* il paziente istantaneamente perde la capacità di compiere movimenti volontari, pur essendo cosciente. Tutto ciò che il paziente può fare è muovere gli occhi in alto o in basso e ammiccare. Egli sente e capisce, dato che ammicca se gli viene richiesto. La sede delle lesioni è vicina a quelle che causano il coma, nella parte anteriore del tronco encefalico, non in quella posteriore.
73. Uno dei testi più autorevoli sulla neurologia degli stati comatosi è il lavoro classico di Fred Plum e Jerome B. Posner, *The Diagnosis od Stupor and Coma* (1980).
74. Per quanto riguarda i correlati EEG della coscienza occorre essere molto cauti, perché alcuni pazienti comatosi presentano un EEG normale, e individui coscienti possono avere un EEG anomalo.
75. I dati sperimentali, a partire da quelli raccolti da Moruzzi e Magoun tra gli anni '40 e '50, confermano l'esistenza di un preciso livello nel tronco encefalico (grossso

modo nel ponte superiore) al di sopra del quale una lesione può causare perdita permanente di coscienza, ma non al di sotto. A.R.Damasio (1999) ha cercato di spiegare questo fatto facendo notare che proprio a quel livello si inserisce il *nervo trigemino*, un nervo sensitivo che trasporta i segnali muscoloscheletrici relativi alla testa. In altre parole si tratta dell'”ultimo” contributo utile al cervello per avere una rappresentazione somatosensitiva e viscerale completa dell’organismo, a sua volta indispensabile, nella teoria del ”proto-sè” proposta da questo autore, per la formazione della coscienza.

76. Secondo Damasio i risultati degli esperimenti classici sulla formazione reticolare sono compatibili con la presenza delle strutture neuroanatomiche più importanti del proto-sè nel bulbo superiore. I gatti con *encéphale isolé* (sezione tra il bulbo inferiore e il midollo spinale) hanno normali cicli veglia-sonno, sia comportamentali che EEG, infatti le afferenze sensoriali dei nervi cranici e le immagini evocate sarebbero sufficienti a mantenere una rappresentazione stabile del corpo necessaria al proto-sè. A conferma di ciò i pazienti con lesione del bulbo o del midollo spinale non hanno menomazioni della coscienza. A dire il vero ciò sembra piuttosto un punto debole della teoria di Damasio, in quanto la sezione del midollo spinale dovrebbe comportare una alterazione importante della rappresentazione somatosensitiva e viscerale dell’organismo! I gatti con *cerveau isolé* (sezione tra i collicoli superiori e inferiori) sono permanentemente in uno stato di sonno profondo, sia comportamentale che EEG, infatti le strutture del bulbo superiore non possono comunicare con talamo e corteccia cerebrale. Con una sezione 4mm sopra il punto di ingresso del nervo trigemino non si hanno risultati dissimili dalla condizione *cerveau isolé*, in quanto i nuclei del proto-sè verrebbero lesi (p.es. il nucleo parabranchiale). Con una sezione al livello del punto di ingresso del nervo trigemino il gatto entra in uno stato di veglia permanente, infatti vengono meno gli effetti ipnogeni del *nucleo del tratto solitario*, sito caudalmente rispetto al livello di sezione; inoltre le strutture del proto-sè sono risparmiate e gli stimoli visivi, i segnali evocati dalla memoria, i segnali chimici dal corpo possono ancora modificarne lo stato.
77. Secondo Damasio La formazione reticolare deve essere associata anche all’elaborazione delle emozioni e dei sentimenti, oltre che al controllo delle funzioni autonome e dei cicli veglia-sonno. Scansioni PET di soggetti normali che provano tristezza o collera rivelano intensa attività nella formazione reticolare superiore. Inoltre, la sostanza grigia periacqueduttale controlla il repertorio dei cambiamenti del corpo che accompagnano molti tipi di emozioni (R.Bandler e M.T.Shipley, 1994). In uno studio che tendeva a caratterizzare lo stato dei nuclei della formazione reticolare nei malati di Alzheimer, Josef Parvizi, Gray W. van Hoesen e A.R.Damasio (1998) hanno rilevato distruzione estesa del *nucleo parabranchiale* in tutti i casi

di *Alzheimer precoce* e nell’80% dei casi di *Alzheimer tardivo*. Stabilire una correlazione con la menomazione della coscienza subita dai pazienti in uno stadio avanzato della malattia è azzardato, dato che i nuclei colpiti e possibilmente implicati sono diversi.

78. La corteccia del cingolo è situata vicino alla linea mediana. La parte anteriore è dominata dalle aree di Brodmann 24 e 25, intorno alla parte anteriore del corpo calloso. Altre due aree, la 32 e la 33, sono situate nella profondità dei solchi. La parte posteriore è formata dalle aree 23, 29, 30 e 31. Il cingolo è una struttura somatosensitiva che però interviene anche per la coordinazione motoria, dagli atti della vocalizzazione al movimento degli arti. Inoltre il cingolo è coinvolto nei processi di attenzione, emozione e coscienza. Vi è scarsità di casi di pazienti con lesioni bilaterali del cingolo, specie la parte posteriore. Le crisi epilettiche con focus nella corteccia del cingolo determinano perdita di coscienza. L’attività di quest’area è inibita in condizioni di anestesia, sonno NREM, ipnosi. Le lesioni bilaterali anteriori determinano mutismo acinetico. In questi casi la coscienza nucleare è abolita per qualche mese dopo la lesione, poi si ha un certo recupero.
79. I collicoli superiori sono organizzati in 7 strati, ricevono input sensoriali di modalità diverse e proiettano al talamo, ai nuclei del tronco encefalico e alla corteccia cerebrale. Lo strato superiore riceve segnali visivi direttamente dalla retina, due strati più in basso dalle corteccie visive.
80. Una lesione bilaterale del talamo distrugge la coscienza
81. Una lesione bilaterale all’ippocampo, o al lobo temporale anteriore, o al lobo temporale laterale, o alla maggior parte del lobo temporale mediale e inferiore, non causa perdita della coscienza nucleare. Lo stesso dicasì per lesioni alle corteccie uditive, visive, prefrontali.
82. E’ un fatto che la coscienza dipende da regioni evolutivamente più antiche, situate nella profondità del cervello, non alla superficie.
83. Il fatto indubitabile che il possesso della conoscenza neurofisiologica della coscienza non equivale all’esperienza del fenomeno stesso non ci autorizza a concludere che tale conoscenza sia inadeguata a spiegarlo. Spiegare i meccanismi che rendono possibile un’esperienza e provare quell’esperienza sono cose molto diverse.
84. Dal punto di vista metodologico, io sostengo l’idea che l’introspezione possa essere un valido ausilio al lavoro dello scienziato che studia la psiche.
85. La ricerca dei correlati neurofisiologici della coscienza non equivale alla ricerca della natura e dei meccanismi interni della coscienza.

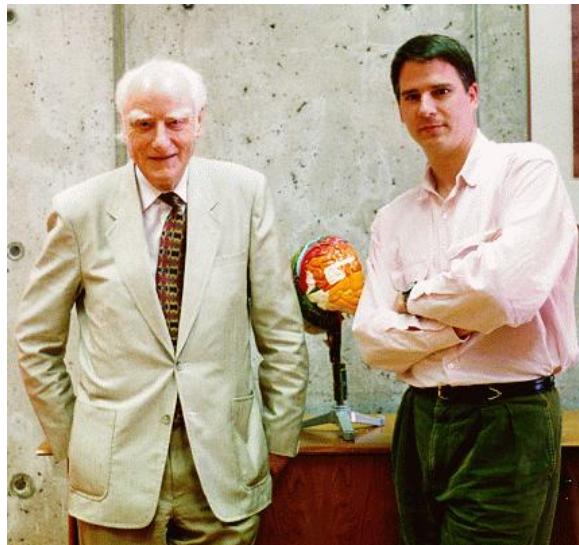


Figure 172: Crick e Koch

26.5 Il modello di Francis Crick e Christof Koch

L'articolo di Christof Koch e del premio Nobel Francis Crick, *Consciousness and Neuroscience* (Cerebral Cortex, 8:97-107, 1998), suona come un proclama di guerra "...the time to start the scientific attack is now". Agli autori preme di dire che essi ritengono poco fruttuoso soffermarsi sulle questioni terminologiche: tentare di definire la "coscienza" potrebbe risultare insoddisfacente oltreché inutilmente limitativo, come tentare di definire il "gene". E' anche inutile chiedersi se le piante, gli artropodi o i computer siano coscienti (Nagel, 1997). Il concetto cardine su cui ruota la discussione è l'NCC

Definizione 26.5.1. NCC *Neuronal Correlate of Consciousness*. "Whenever some information is represented in the NCC it is represented in consciousness" (Crick e Koch, 1998).

1. Essi ritengono plausibile che la coscienza sia una funzione prelinguistica, anche se il linguaggio la arricchisce, e gli uomini non i soli beneficiari di essa.
2. Essi ritengono che esistano molte forme di coscienza: quella associata alla visione, al pensiero, all'emozione, al dolore, ecc. Anche l'autocoscienza (self-consciousness) è una di queste. La coscienza visiva è considerata la forma più adatta allo studio scientifico, infatti gli uomini sono animali visivi, il sistema visivo è assai strutturato e molti esperimenti sono già stati fatti sul sistema visivo dei primati non umani

3. A mio giudizio, frasi come "Self-consciousness - that is, the self-referential aspect of consciousness – is probably a special case of consciousness" andrebbero evitate. La confusione logica tradisce una pericolosa tendenza a liquidare i problemi. Anche il fatto di ritenere gli stati ipnotici di poco momento, in quanto sperimentalmente svantaggiosi, mi trova in disaccordo.
4. E' importante lavorare su animali svegli: una lieve anestesia può alterare le risposte dei neuroni in V4 o IT (corteccia inferotemporale)
5. E' stato osservato che una rana ha almeno due sistemi indipendenti di azione, presumibilmente inconsci (Ingle, 1973; Milner e Goodale, 1995). Uno è usato per afferrare la preda, l'altro nella locomozione saltatoria. Non potrebbe anche il nostro cervello essere formato da una serie di simili sistemi zombie? Secondo gli autori questa soluzione peccherebbe di inefficienza all'aumentare del numero di sistemi richiesti. Crick e Koch (1995a) ritengono appunto che l'utilità biologica della coscienza visiva consista nella sua capacità di selezionare l'interpretazione migliore della scena, sulla base della memoria episodica dell'individuo e genetica della specie, e di renderla disponibile ai sistemi di risposta comportamentale. Il processo di selezione sembrerebbe essere del tipo *winner-take-all*. Una percezione visiva cosciente avrebbe quindi il grande vantaggio di eliminare l'incertezza che si porrebbe per la selezione della appropriata risposta comportamentale (Ramachandran e Hirstein, 1997).
6. Milner e Goodale (1995) hanno ipotizzato che nei primati, oltre al sistema visivo cosciente, esista un sistema parallelo (*on-line*), inconsapevole e maggiormente reattivo. P.es. è noto come un giocatore di tennis esperto riesca a impostare la risposta a un servizio anche prima di percepire visivamente la palla. In determinate circostanze i due sistemi possono interferire (Rossetti, 1997). Milner e Goodale suggeriscono che il sistema *on-line* utilizzi maggiormente le vie del sistema visivo dorsale, $V1 \rightarrow PPC \rightarrow$ corteccia prefrontale DL, già da Mishkin, Ungerleider e Macko (1983) identificato come *sistema "where"*. Il sistema ventrale, $V1 \rightarrow IT \rightarrow$ corteccia prefrontale IC, sarebbe invece largamente consci. Secondo Crick e Koch alcuni indizi neuroanatomici del sistema visivo farebbero pensare addirittura a una molteplicità di percorsi corticali interconnessi (Distler et al., 1993) e in competizione tra loro.
7. Secondo Crick e Koch (1995a), per essere cosciente di un oggetto nel campo visivo, il cervello dovrebbe costruire una interpretazione
 - (a) multilivello: che impegni tutti i diversi livelli della gerarchia visiva (Felleman e Van Essen, 1991)

- (b) esplicita: che attivi almeno un gruppo locale di 100-1000 neuroni, specializzato nel riconoscimento di un particolare aspetto della scena (p.es. il volto umano, le emozioni del volto)
 - (c) simbolica: quest'ultimo requisito non è debitamente spiegato nel testo
8. La rappresentazione visiva è probabilmente distribuita in molte aree del cervello. Secondo Crick e Koch (1995a, 1998) l'attività dei neuroni in V1 non è direttamente correlata con ciò che vediamo.
9. Sembra che una qualche forma di memoria a breve termine sia necessaria alla coscienza, anche se molto transitoria. Edelman (1989) ha utilizzato l'espressione "the remembered present" per sottolineare questo punto. Forse per la coscienza visiva si tratterebbe della memoria iconica (Coltheart, 1983; Gegenfurtner e Sperling, 1993). Ma la memoria di lavoro (Baddeley, 1992; Goldman-Rakic, 1995), sebbene espanda il campo della coscienza nel tempo a ritroso, non sembra essere essenziale per la coscienza. Un discorso analogo vale per la memoria episodica (Zola-Morgan and Squire, 1993).
10. E' stato osservato che la nostra impressione di completezza, vividezza e stabilità della scena visiva è illusoria, sia per i continui movimenti oculari, sia per la capacità di ricorrere ai dati presenti in memoria, dato che normalmente la scena cambia poco in un breve lasso di tempo (O'Regan, 1992).
11. Una delle più interessanti vie sperimentali del accesso al NCC è la misurazione dell'attività di singoli neuroni nel cervello di scimmia mentre l'animale osserva uno stimolo capace di produrre percetti bistabili: mentre l'input visivo è quasi costante (se si escludono piccoli movimenti oculari) la percezione cosciente assume alternativamente una di due forme mutualmente esclusive. Il problema è che non è affatto ovvio dove si debbano posizionare gli elettrodi di registrazione quando la scimmia è di fronte al cubo di Necker!
- Bradley e colleghi (1997) hanno studiato diversi percetti bistabili nella corteccia MT del macaco. Uno di questi è la proiezione 2D su un monitor di un cilindro rotante trasparente con punti casuali sulla superficie (*random dot cylinder*). I soggetti umani riferiscono di percepire la tridimensionalità del cilindro, pur oscillando nell'ambiguità del verso della rotazione. Le scimmie addestrate mostrano di subire lo stesso effetto di bistabilità. Circa la metà dei neuroni in MT considerati da Bradley erano sensibili al rendimento percettivo, e non allo stimolo retinico costante. Chiaramente, il fatto che una cellula segue il percorso non ci assicura che sia parte del NCC.
12. Un approccio alternativo che risale a Penfield (1958) è la stimolazione diretta della corteccia allo scopo di evocare una percezione o un atto comportamentale.

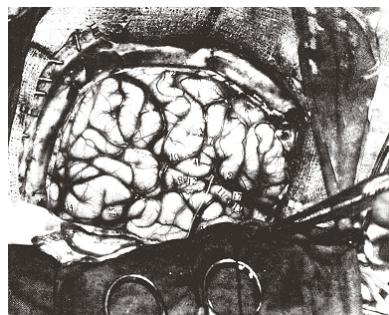


Figure 173: Cervello esposto durante un intervento chirurgico di W.Penfield. I punti contrassegnati con etichette numerate sono quelli stimolati elettricamente

Libet e colleghi (Libet, 1993) hanno utilizzato questa tecnica sul sistema somatosensitivo dei loro pazienti. Essi scoprirono che lo stimolo, applicato sulla corteccia o sul talamo ventrobasale, richiedeva una durata di 0.2-0.5 sec per essere percepito soggettivamente. Differentemente, uno stimolo applicato sulla pelle o sul nervo sensitivo periferico poteva essere percepito con minore latenza.

13. Crick e Koch (1995a) ipotizzano che nessuno dei neuroni dell'area V1 esibisca attività correlata al percepito, cioè V1 non appartiene a NCC. Per avvalorare questa ipotesi gli autori riportano una serie di risultati indiziari:
 - (a) Nel macaco le cellule di V1 non proiettano direttamente alla corteccia frontale (Crick e Koch, 1995a), né al nucleo caudato dei gangli della base (Saint-Cyr e altri, 1990), né ai nuclei talamici intralaminari, né al claustrum (Sherk, 1986), né al tronco encefalico, ad eccezione di una piccola proiezione secondaria dalla periferia di V1 verso il ponte (Fries, 1990). E' possibile che questa assenza di connessioni sussista anche nell'uomo.
 - (b) E' noto che il colore percepito soggettivamente in una determinata regione del campo visivo dipende dalla luce proveniente dalle regioni limitrofe (Land e McCann, 1971; Blackwell e Buchsbaum, 1988). Nella scimmia anestetizzata è stato dimostrato che i neuroni di V4, ma non quelli di V1, sono sensibili alla costanza del colore (Zeki, 1980, 1983; Schein e Desimone, 1990). Per ora non ci sono prove analoghe sulla scimmia sveglia, quindi non possiamo ancora sostenere con certezza che i neuroni di V1 non correlano con il colore percepito.
 - (c) Se si alternano due colori isoluminanti a frequenza maggiore di 10 Hz (*frequenza di fusione eterocromatica*), gli uomini percepiscono un singolo colore fuso ma non il flicker nella luminanza. Tuttavia in V1 di due macachi si è misurata attività cellulare correlata al flicker di alta frequenza, anche molto

oltre la frequenza di fusione eterocromatica (Gur e Snodderly, 1997). Quindi l'attività neuronale in V1 può rappresentare certe stimolazioni retiniche non percepite. Ciò è confermato da recenti studi fMRI su umani (Engel e altri, 1997).

- (d) L'esposizione di un soggetto per un minuto a un reticolo di adattamento con data orientazione produce un aumento transitorio della soglia di percezione di reticoli con stessa orientazione. Lo stesso risultato si ottiene in visione periferica, ad esempio se i reticoli di adattamento e di test occupano solo una piccola regione traslata di 25° rispetto al punto di fissazione. Utilizzando quest'ultima variante, He e collaboratori (1996) hanno dimostrato che se il reticolo di test è affiancato da altri reticoli aventi orientazioni differenti il soggetto non riesce più a distinguere bene l'orientazione del reticolo di adattamento, esso risulta mascherato, cionondimeno l'adattamento delle soglie di percezione permane identico. Ciò significa che la coscienza visiva emerge da un'elaborazione successiva rispetto a quella che regola il post-effetto di adattamento orientazione-specifico, probabilmente mediato dai neuroni di V1.
 - (e) Studi PET indicano che in alcuni soggetti V1 è attiva durante compiti di immaginazione visiva (Kosslyn e altri, 1995), sebbene un danno esteso in V1 sia compatibile con la capacità di immaginare scene visive (Goldenberg e altri, 1995). There is no obvious reason why such V1. Crick e Koch (1998) considerano questo un possibile effetto top-down, che non invalida la loro ipotesi.
14. Crick e Koch ipotizzano anche che l'NCC proietti direttamente ai centri cerebrali di pianificazione dell'azione volontaria, identificati nella corteccia prefrontale dei lobi frontali (Fuster, 1997). Se l'ipotesi rispondesse a verità, un soggetto con lesione generalizzata dei lobi prefrontali dovrebbe risultare visivamente incosciente, sebbene ancora in possesso di abilità visuo-motorie inconsapevoli. Al tempo in cui scrisserono gli autori dichiararono di non aver trovato un caso simile nella letteratura neurologica. Nella scimmia, l'ablazione totale dei lobi frontali porta alla cecità completa (Nakamura and Mishkin, 1980, 1986).
15. Scalaidhe, Wilson e Goldman-Raleic (1997) hanno scoperto che anche alcuni neuroni nella corteccia prefrontale inferiore (IPC) del macaco rispondono selettivamente ai volti. La stessa regione riceve afferenze dal giro IT e dal STS, aree già note per lo stesso tipo di selettività. Crick e Koch (1998) alludono alla possibilità che la codifica in IPC aggiunga la coscienza alla percezione visiva dei volti.
16. Riguardo al fatto che l'esperienza cosciente è privata, Crick e Koch (1988) si esprimono così: "By private, we mean that it is inherently impossible to commu-

nicate the exact nature of what we are conscious of". Essi spiegano che la causa della privatezza di una percezione, p.es. visiva, è nella necessità di ricodificare l'informazione perché questa possa essere adeguatamente espressa dai neuroni motori, p.es. del sistema fonatorio. Tale ricodifica altererebbe irreversibilmente la rappresentazione del percepito così com'era a qualche livello della gerarchia visiva, e in definitiva "...It is thus not possible to convey with words the exact nature of a subjective experience". A me pare che la soluzione proposta sia creata un po ad arte su una definizione troppo limitativa di "privatezza". La privatezza è una caratteristica dell'esperienza cosciente, a prescindere da cosa ci è possibile comunicare o non comunicare. Voi sentite che ciò che ora state vivendo nella vostra mente tocca ora a voi e a nessun altro, voi sentite che vi appartiene, che è di vostra esclusiva proprietà, una proprietà privata appunto. In questo senso io intendo la privatezza, il vivere l'esperienza "in prima persona", come sinonimo di soggettività.

26.6 La critica di John R. Searle

Uno dei più autorevoli e citati filosofi attivi nel dibattito sulla coscienza è John R. Searle, avversario storico delle tesi dell'AI forte. Nel libro *The Mystery of Consciousness* (1997) Searle dialoga con gli autori che oggi hanno le posizioni più influenti e significative sul mistero della coscienza: Gerald Edelman, Francis Crick, Roger Penrose, Israel Rosenfield, Daniel C.Dennett e David J.Chalmers.

1. La coscienza pare essere non riducibile a processi fisici mediante le analisi scientifiche normalmente valide per proprietà fisiche come il calore e lo stato liquido.
2. Roger Penrose e David J.Chalmers accettano il dualismo, mentre Daniel C.Dennett propende per il monismo materialistico (Daniel Dennett, *Consciousness Explained* 1992, Little, Brown And Company, 511 pages)
3. Secondo Searle tutti i tentativi di eliminazione della coscienza, riducendola a un programma oppure a eventi puramente fisici, sono destinati a fallire.
4. Per Searle occorre rifiutare le categorie tradizionali di dualismo e materialismo, a favore di un *naturalismo biologico*: la coscienza è un fenomeno biologico, quanto la digestione o la fotosintesi, causato da microprocessi cerebrali ai microlivelli inferiori ed è una caratteristica del cervello ai macrolivelli superiori.
5. La coscienza è un fenomeno interiore, in prima persona e qualitativo.
6. Gli esseri umani e gli animali superiori sono coscienti
7. La coscienza non deve essere confusa con l'autocoscienza. Il sentire un dolore non richiede autocoscienza
8. Il *problema dei qualia* è il problema stesso della coscienza, non un altro problema! Tutti i fenomeni coscienti sono esperienze soggettive e qualitative, cioè *qualia*. La IA forte sostiene che la mente è una struttura sintattica, proprio come un programma. L'impossibilità di tradurre la comprensione del significato in una semplice manipolazione di simboli fu enfatizzata dal filosofo John Searle con il suo celebre *argomento della stanza cinese* (John R. Searle, *Minds, brains, and programs*, Behavioral and Brain Sciences 3: pp 417-424). Egli immagina un uomo, che non conosca affatto la lingua cinese, chiuso in una stanza, impossibilitato a comunicare con l'esterno se non per mezzo di una fessura, attraverso la quale possono passare solo tavolette. Di quando in quando l'uomo riceve una tavoletta con un ideogramma cinese, che sta per una domanda. Egli consulta un catalogo in cui a ogni possibile ideogramma ne è associato uno di risposta, quindi emettere all'esterno una tavoletta con l'ideogramma di risposta. All'esterno della stanza ci

sono veri cinesi che pongono domande in cinese e ottengono risposte corrette, in cinese. L'uomo manipola simboli, ciò nondimeno non capisce nulla di cinese. Il significato non ha a che vedere con la manipolazione di simboli, ma con la nostra struttura biologica, il nostro vivere in un tempo e in un luogo precisi, ecc.

9. L'argomento della stanza cinese ha avuto un centinaio di repliche. La più interessante è quella di Fodor ed è chiamata la “replica del robot”. Se un robot eseguisse la manipolazione delle tavolette per un tempo sufficientemente lungo e avesse sensori che gli permettessero di associare gli ideogrammi che riceve al comportamento dei cinesi all'esterno della stanza certamente imparerebbe il cinese. In effetti Searle pensava a programmi statici, non a programmi capaci di modificarsi con l'esperienza. Questa evoluzione guidata dall'input ambientale potrebbe non essere descrivibile da una TM, e una volta raggiunta una qualche complessità critica mostrare una qualità emergente simile alla coscienza.
10. L'argomento della stanza cinese mostra che la semantica non è intrinseca alla sintassi, ma Searle vuole dirci di più: la sintassi non è intrinseca alla fisica. Per Searle la stessa computazione non è qualcosa che esiste in natura, come la massa o gli elettroni, ma è un'interpretazione relativa all'osservatore, come il denaro o un contratto. Quindi la domanda ”il cervello è un computer digitale?” non ha senso. In natura non esistono processi computazionali.
11. Searle non vuole sostenere che le macchine non possono pensare, infatti per lui il cervello è una macchina biologica. Il fatto è che la tesi dell'IA forte non è che la macchina produca la mente come sua proprietà emergente, ma che il programma insè garantisca la vita mentale, a prescindere dai dettagli costruttivi della macchina.
12. La IA debole sostiene che il computer è uno strumento con il quale è possibile simulare la mente. Searle accetta questa possibilità, precisando però che la simulazione di uno stato mentale non è uno stato mentale più di quanto la simulazione di un'esplosione sia essa stessa un'esplosione.
13. Il riduzionismo è un procedimento che scomponete un oggetto nelle sue parti, e ogni parte ancora nelle sue parti, registrando a ogni passo lo schema di questa scomposizione. Ciò che rimane alla fine sono due cose
 - oggetti irriducibili (spazio, tempo, particelle e forze elementari, ecc.)
 - informazione (il piano generale di costruzione)

Gli oggetti irriducibili hanno valenza storica e non assoluta, giacchè la scienza, in continuo progresso, li ridefinisce in continuazione (dai quattro elementi, agli atomi, alle particelle sub-atomiche, ai夸ark, alle stringhe, ...)

14. L'argomentazione filosofica tradizionale contro il riduzionismo eliminativista della coscienza è che esisterà sempre una distinzione tra il modello neurobiologico delle scariche neuronali e la sensazione di dolore che esse dovrebbero realizzare.
15. Per Searle Francis Crick è ostile ai filosofi, ma "il prezzo da pagare per il disprezzo della filosofia e quello di commettere errori filosofici" (J.R.Searle, 1997):
 - (a) confonde le spiegazioni causali della coscienza con le eliminazioni riduzionistiche della coscienza
 - (b) fraintende il problema dei *qualia*, in quanto lo riduce a una questione di comunicabilità intersoggettiva, mentre invece sussiste anche per un sistema che conosce perfettamente i suoi qualia, come me stesso
 - (c) ricerca il "Neuronal Correlate of Consciousness", ma una correlazione è una relazione tra cose diverse: l'NCC non è la coscienza
16. Per Searle la teoria evoluzionistica di G.Edelman, espressa nei libri *Darwinismo neurale* (1987), *Topobiologia; Introduzione alla Embriologia molecolare* (1988), *Il presente ricordato* (1991), *Sulla materia della mente* (1993), è la più completa e la più profonda della letteratura neurobiologica.
17. Per Edelman le condizioni necessarie a un sistema nervoso per generare la *coscienza primaria* sono:
 - (a) capacità di categorizzazione percettiva
 - (b) capacità di memoria, intesa come processo attivo di ricategorizzazione
 - (c) capacità di apprendimento, guidato dai valori positivi e negativi per l'organismo
 - (d) capacità di distinguere l'organismo di cui è parte dall'ambiente esterno
 - (e) capacità di associare eventi successivi nel tempo e formare concetti
 - (f) connessioni anatomiche rientranti tra i sistemi di memoria e i sistemi di categorizzazione percettiva
18. G.Edelman: "In altri termini, la coscienza è il risultato di una memoria ricorsivamente comparativa in cui le precedenti categorizzazioni del sè e del non-sè vengono riferite continuamente a categorizzazioni percettive in corso e alla loro successione a breve termine, prima che tali categorizzazioni siano diventate parte di tale memoria" (da *Il presente ricordato*)
19. Purtroppo però non è affatto chiaro come le *mappe*, la *selezione dei gruppi neuronici*, il *rientro*, ecc., tutte cose prive di coscienza, possano spiegare causalmente la categorizzazione percettiva, e tantomeno la coscienza primaria. Nel libro *Sulla*



Figure 174: Kurt Godel (1906-1978)

materia della mente (1993) Edelman afferma che non è possibile risolvere il problema dei qualia, dato che non possono esserci due persone che hanno gli stessi qualia. Ma ciò non rappresenta un vero problema per Searle.

20. Riguardo all'opera di R.Penrose, Searle è molto critico. Penrose, come Searle, rifiuta l'ipotesi dell'IA forte, ma diversamente da Searle rifiuta anche l'ipotesi dell'IA debole, cioè che i computer non possano essere utilizzati per simulare modelli cognitivi. Sia per Searle che per Penrose "simulare" non significa "causare", o "essere", ma bensì qualcosa come "imitare". Penrose sostiene che certe manifestazioni comportamentali della coscienza non possono nemmeno essere simulate in modo computazionale. La sua argomentazione parte dal teorema di Godel.
21. Il *Teorema di Incompletezza di Gödel* compare come la *Proposizione VI* del suo scritto *Sulle proposizioni formalmente indecidibili dei Principia Mathematica e di sistemi affini* (1931): "Ad ogni classe k di formule che sia ω -coerente e ricorsiva corrispondono segni-di-classe ricorsivi r tali che né $v\text{Gen}r$ né $\text{Neg}(v\text{Gen}r)$ appartengono a $\text{Flg}(k)$ (dove v è la *variabile libera* di r)" che può essere tradotta "Ogni sistema assiomatico consistente e adeguato a esprimere un insieme di asserzioni sufficientemente ampio sui numeri interi è incompleto, cioè possiede teoremi veri che non possono essere provati", oppure "Tutte le assiomatizzazioni coerenti dell'aritmetica contengono proposizioni indecidibili".
22. Una versione particolare del teorema di Godel è il l'insolubilità del *problema*

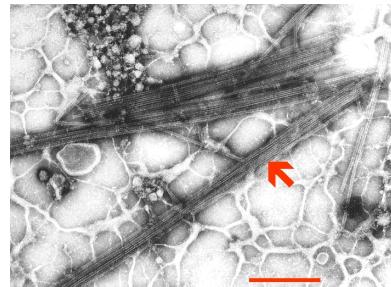


Figure 175: Gruppo di microtubuli in una cellula vegetale, così come appaiono alla colorazione negativa dell'acido fosfotungstico (freccia). Scala = 500 nm

dell'arresto. Esistono procedimenti matematici che sappiamo intuitivamente non terminanti ma che non è possibile dimostrare tali. Per Searle il tentativo di Penrose di concludere da queste premesse che il comportamento cosciente non è simulabile da un computer è inconsistente.

23. Nella seconda parte del suo libro, Penrose sostiene che il mondo computabile della fisica classica non è in grado di spiegare il carattere della mente, che è di natura non computabile sia nell'essenza (AI forte) che in alcune sue manifestazioni esterne (AI debole). Invece una nuova versione, non computabile, della meccanica quantistica potrebbe esserne capace.
24. Secondo Penrose la spiegazione quantistica della coscienza non sarà formulata in termini di processi neuronali, dato che i neuroni sono già compresi nei termini computabili delle scienze attuali. Dobbiamo invece addentrarci nel neurone fino alla struttura interna del citoscheletro, ai microtubuli: "Secondo la concezione che sto proponendo a titolo di prova, la coscienza sarebbe una qualche manifestazione di questo stato interno, quantisticamente correlato, del citoscheletro e del suo coinvolgimento nell'interazione [...] tra il livello classico e quantistico dell'attività".

I neuroni sarebbero una sorta di "dispositivo di ingrandimento" degli eventi reali che producono la coscienza al livello dei microtubuli del citoscheletro. L'obiezione tradizionale è che tentativi come questi tendono a spiegare un mistero con un altro mistero.

25. Searle critica fortemente anche la concezione dei tre mondi di Penrose, il mondo fisico, il mondo mentale e il mondo matematico.
26. Per Searle l'errore del filosofo Daniel Dennett sta nel negare l'esistenza delle sensazioni soggettive, in quanto esse sarebbero delle semplici illusioni. Dennett

(1990) propone invece una versione dell'AI forte, comportamentista e verificazionista, secondo la quale la coscienza umana sarebbe un enorme complesso di effetti provocati dai *memi* (unità di trasmissione culturale inventata da R.Dawkins) presenti nel cervello. Questo complesso funzionerebbe come una *macchina virtuale* implementata sull'architettura parallela distribuita del cervello. A questo punto la disputa filosofica tra Searle e Dennett sembra aver oltrepassato i limiti di un confronto pacato.

27. Per Searle (1997) le parole *soggettivo* e *oggettivo* possono avere un significato empistemico oppure ontologico. Un giudizio è epistemicamente oggettivo se è vero a prescindere da qualsiasi pregiudizio o atteggiamento da parte dell'osservatore, p.es. "1+1=2". Un giudizio è epistemicamente soggettivo se la sua verità o falsità dipende, almeno in parte, dalle preferenze dell'osservatore, p.es. "Van Gogh era un pittore migliore di Renoir". Un fenomeno è ontologicamente oggettivo (o "in terza persona") se non dipende da alcun osservatore, p.es. una montagna. Un fenomeno è ontologicamente soggettivo (o "in prima persona") se dipende da un osservatore, p.es. il dolore. Quindi Searle distingue i due piani della realtà (ontologia) e dei predicati della realtà (epistemologia). Il metodo della scienza tende all'oggettività epistemica, ma questo non significa che esso possa applicarsi esclusivamente a fenomeni ontologicamente oggettivi.
28. Per Searle (1997) "il cervello è la causa delle esperienze coscienti" e nulla vieterebbe in linea di principio che anche una macchina artificiale deterministica possa causare stati mentali soggettivi. Il fatto è che non conosciamo ancora abbastanza bene il cervello per immaginare come questa macchina dovrebbe essere costruita.
29. Searle sostiene che le "categorie cartesiane" di "monismo", "dualismo", "materialismo", ecc. siano ormai obsolete. Egli non si riconosce né materialista eliminativista né dualista, ma preferisce distinguere tra proprietà reali del mondo che hanno esistenza indipendente dagli osservatori (p.es. la forza, la massa, le montagne, la coscienza) e quelle che dipendono dagli osservatori (p.es. la proprietà, il denaro, il matrimonio). L'irriducibilità della coscienza è dovuta al fatto che essa ha un'ontologia in prima persona.
30. Come hanno osservato C.K.Ogden e I.A.Richards (1923), per credere al comportamentismo bisognerebbe essere sotto l'effetto di un'anestesia totale.
31. La critica di Block al funzionalismo dice che se questo fosse corretto e l'organizzazione funzionale fosse sufficiente per avere una mente, potremmo immaginare la popolazione della cina come un insieme che esegue i passaggi di un programma funzionale per stati mentali!

Definizione 26.6.1. Il *verificazionismo* è l'idea per cui le uniche cose esistenti sono quelle la cui presenza è verificabile con strumenti scientifici (Searle, 1997)

32. Per Searle la teoria di David J.Chalmers, espressa nel libro *The Conscious Mind: In Search of a Fundamental Theory* (1996), pecca di incoerenza dato che mentre per i processi cognitivi inconsci e di risposta comportamentale ammette la spiegazione funzionalista, per la coscienza mantiene la posizione dualistica. Chalmers scrive "La posizione che io sostengo si potrebbe definire un *funzionalismo non riduttivo*. Potrebbe essere considerata come un modo di combinare il funzionalismo con il dualismo di proprietà". Per spiegare la coesistenza nell'organismo di un comportamento guidato da un'organizzazione funzionale e di stati soggettivi non riducibili ad essa, Chalmers invoca un indimostrato principio di coerenza tra i due ordini di eventi. Una conseguenza di questa impostazione è che la coscienza è irrilevante nella spiegazione del comportamento umano. A partire da queste premesse Chalmers arriva a ipotizzare che i termostati e ogni altra cosa nell'universo possa avere un'esperienza cosciente (*panpsichismo*). Per Searle la teoria sincretica di Chalmers è sintomatica dello stato di disperazione in cui versa l'indirizzo cognitivistico.
33. Il libro di Israel Rosenfield *Lo strano, il familiare e il dimenticato. Un'anatomia della coscienza* (1992), l'autore passa in rassegna una serie di casi neurologici per sostenere che tutte le esperienze coscienti sono riferite all'immagine del proprio corpo e che la coscienza e memoria sono processi interdipendenti.
34. Scrive Searle nella sua recensione al libro di I.Rosenfield "Credo che [...] dovremo pensare all'esperienza del nostro corpo come al punto di riferimento centrale di qualsiasi forma di coscienza. [...] qualsiasi teoria della coscienza deve dare ragione del fatto che l'intera coscienza ha inizio con la coscienza del corpo" (J.Searle, *The Mistery of Consciousness*, 1997). In questo punto Searle concorda con la posizione di A.Damasio.
35. Spesso si sente dire che il fondamento costitutivo degli stati mentali potrebbe essere l'informazione (p.es. Steven W.Smith in *The Inner Light Theory of Consciousness*, 2001), oppure la complessità. Searle ribatte che l'informazione non ha potere causale come i neuroni o i chip di silicio ed è sempre relativa a un interprete, mentre la complessità, proprio come la manipolazione di simboli, non garantisce la presenza della coscienza. Di fatto molte cose sono complesse oltre al SNC, p.es. la via lattea, la foresta amazzonica, ecc., ma ciò non basta.

26.7 Mente, materia e teoria quantistica. Le idee di Roger Penrose

1. Secondo la fisica classica l'universo fisico è descritto in termini di:
 - (a) proprietà semplici assegnate a punti dello spazio-tempo, cioè particelle e campi locali (ipotesi locale-riduzionistica). In particolare una particella è un oggetto localizzato nello spazio e caratterizzato da impulso ed energia. Un'onda, diffusa nello spazio, è caratterizzata da ampiezza e frequenza.
 - (b) la disposizione di queste particelle e campi nello spazio ad un tempo iniziale t_0
 - (c) le leggi deterministiche del moto cui campi e particelle obbediscono per $t > t_0$ (ipotesi deterministica). La probabilità non ha esistenza oggettiva, ma è solo una creazione della mente

Apparentemente, secondo la fisica classica, il fatto che esistano esperienze soggettive coscienti è ininfluente sull'evoluzione dell'universo. Ma d'altra parte è noto sin dalla prima metà del secolo scorso che la fisica classica ha validità limitata, anche nello spiegare alcune proprietà di base dei sistemi materiali. La teoria quantistica è di solito considerata una teoria sui fenomeni atomici, eppure essa implica che le idee classiche ordinarie sulla natura del mondo fisico sono profondamente sbagliate sotto aspetti che vanno molto al di là delle proprietà di singoli atomi. Problemi di questo tipo hanno spinto alcuni fisici e filosofi a ricercare le basi della coscienza al di fuori della fisica classica. La fisica quantistica, pur con tutti le sue implicazioni sconcertanti, sembra ad essi il quadro teorico più appropriato entro il quale ricercare le cause naturali della mente.

2. L'opera dell'astrofisico e cosmologo Roger Penrose si differenzia da quella degli altri neuroscienziati perché trascura in genere i dati neurofisiologici e neuropsicologici, e perché inquadra il problema della coscienza in un contesto più ampio e astratto che abbraccia i problemi fondamentali della fisica, dell'origine dell'universo e del loro rapporto con la verità matematica. Solo dopo 350 pagine il libro *Shadows of the Mind* dice qualcosa a proposito del cervello e la coscienza. Più che una teoria della coscienza si direbbe un "manifesto di come la fisica matematica potrebbe svilupparsi nel prossimo secolo" (M.Longair). Riguardo al problema della coscienza Penrose può essere definito un fisicalista, dove la fisica è governata da regole quantistiche. L'unica vera realtà che il riduzionismo di Penrose accetta di risparmiare è il mondo platonico della matematica, che ha uno status ontologico del tutto speciale.
3. I libri di Penrose sono:

- (a) *The Emperor's New Mind*, Oxford University Press, 1989
- (b) *Shadows of the Mind*, Oxford University Press, 1994
- (c) *The Large, the Small and the Human Mind*, Cambridge University Press, 1997

Le principali tesi argomentate da Penrose sono:

- (a) la mente ha carattere non agoritmico.
- (b) la soluzione al problema della coscienza è subordinata all'avvento di una nuova teoria fisica capace di combinare la teoria quantistica e la teoria relativistica della gravità.
- (c) la mente è il risultato di un'azione quantistica che interessa i microtubuli delle cellule nervose.
- (d) la coscienza umana ha diretto accesso al mondo platonico delle verità matematiche, che esiste accanto al mondo mentale e al mondo fisico.

26.7.1 la mente ha carattere non agoritmico

1. A questo problema sono dedicati parte dei capitoli 1-3 di *The Large, the Small and the Human Mind* e circa la metà di *Shadows of the Mind*.
2. Penrose distingue quattro posizioni ideologiche in merito al problema generale dell'intelligenza artificiale:
 - (a) posizione "A": ogni ragionamento è computazione; in particolare, i sentimenti di consapevolezza cosciente sono semplicemente evocati eseguendo opportuni calcoli
 - (b) posizione "B": la consapevolezza è una caratteristica dell'azione fisica del cervello; ma mentre è possibile simulare in termini computazionali qualsiasi azione fisica, la simulazione non può di per sé evocare la consapevolezza
 - (c) posizione "C": un'opportuna azione fisica del cervello causa la consapevolezza (Parte II del libro), ma questa azione fisica non può essere adeguatamente simulata (Parte I del libro)
 - (d) posizione "D": la consapevolezza non ha una spiegazione fisica, computazionale, o scientifica in genere

Penrose rifiuta il misticismo nella sua negazione dei criteri scientifici, e crede che in una scienza e una matematica espanso si possa trovare abbastanza mistero da contenere anche il mistero della mente. A è sicuramente la posizione dei sostenitori dell'Intelligenza Artificiale "forte" (strong AI) o funzionalisti (p.es. D.Dennett, D.Hofstadter, M.Minsky, H.Moravec, H.Simon). Contro questa visione, che vuole l'universo come una sorta di gigantesco computer dove alcune sotto-procedure attivano pensieri coscienti, si propone il libro di Penrose. Alla base di A c'è la tendenza a considerare gli oggetti fisici come semplici "pattern di informazione", soggetti a leggi matematiche (la materia che forma gli organismi è continuamente rinnovata, mentre ciò che persiste è l'informazione; la massa stessa può essere trasformata in energia; la teoria quantistica ci ha abituati a considerare le particelle materiali alla stregua di onde di informazione).

3. Alan M.Turing nacque a Londra nel 1912. Studiò a Cambridge. Nel 1937 pubblicò un lavoro sui "numeri calcolabili", dove definiva la teoria delle macchine di Turing (*TM*) e dimostrò l'indecidibilità del *problema dell'arresto* (*Halt Problem*). Il "problema della decisione" (*Entscheidungsproblem*) era stato proposto da Hilbert al Congresso Internazionale dei Matematici a Parigi, come decimo problema di Hilbert: *Assegnata una certa classe di problemi matematici, esiste un procedimento meccanico generale capace, in linea di principio, di risolverli tutti?* Turing era convinto difensore dell'AI. Inventò con l'amico D.Champernowne

il primo programma per giocare a scacchi (Turochamp). Morì a 41 anni per un'intossicazione da farmaci o per suicidio. Nel 1950 Turing scrisse l'articolo "Computing Machinery and Intelligence", dove immaginava di poter operazionalizzare il possesso di stati di consapevolezza da parte di una macchina attraverso le sue manifestazioni esterne, come le risposte date tramite un terminale in un colloquio con un operatore umano (*test di Turing*). Se la macchina riesce ad essere convincente quanto lo sarebbe un altro essere umano riguardo al suo effettivo possesso di un'esperienza soggettiva, dovremmo concludere per la sua realtà. La "B" è la posizione del "senso comune scientifico", o dei sostenitori dell'Intelligenza Artificiale "debole" (weak AI). Per essi, anche se in linea di principio si arrivasse a costruire un robot che si comporta in maniera indistinguibile rispetto a un essere umano, il test di Turing non è un criterio valido. Per John Searle (1980, 1992) la simulazione di un processo fisico è qualcosa di molto diverso dal processo fisico reale simulato. Ciò che conta è il substrato materiale del cervello e i processi fisici reali di cui è sede. La "C" è la posizione di Penrose. Secondo questa visione i processi implicati nell'esperienza cosciente sono al di fuori del dominio del computabile. Inoltre anche le manifestazioni esterne di un processo mentale reale sono sempre distinguibili dal comportamento di un processo simulato. Al momento sappiamo molto poco su possibili processi fisici che non ammettano una simulazione al computer. Penrose crede necessaria l'introduzione di una nuova comprensione del mondo fisico, situata a un livello intermedio tra quello microscopico di validità delle leggi quantistiche e quello macroscopico del mondo ordinario.

4. Penrose sottopone al lettore situazioni concrete nelle quali la nostra comprensione di un problema possa andare al di là della computazione. L'esempio preferito è quello del ragionamento logico-matematico usato per stabilire che certi algoritmi, o computazioni, non hanno fine. L'argomento classico di Godel-Turing dimostrerebbe che l'intuizione matematica non può essere codificata in una forma di computazione di cui possiamo stabilire la correttezza. Per Turing, in linea con la AI forte, è sempre possibile pensare a un algoritmo che, non avendo pretesa di infallibilità (correttezza), può sempre manifestare vera intelligenza. Per Godel è sempre possibile pensare a un algoritmo, di cui non potremo verificare rigorosamente l'infalibilità, e che manifesti vero intuito matematico. In *Ombre della mente* le prime 266 pagine sono dedicate a rispondere a queste come ad altre critiche concernenti l'uso dell'argomento di Godel-Turing. Le critiche sono rivolte in forma di dialogo tra il personaggio Albert Imperator, esperto di AI, e il suo robot, il Sistema Cibernetico Matematico.
5. Hilary Putnam (1994), nella sua recensione al libro, obietta a Penrose il non aver considerato la possibilità di un programma per una TM che simuli l'abilità

matematica umana e che tale programma sia talmente complesso da risultare incomprensibile da una mente umana.

6. La parola "algoritmo" deriva dal nome del matematico persiano del IX secolo Abu Gia'far Muhammad ibn Musa al-khwarazmi, autore del testo matematico *Kitab al-Giabr wa'l-muqabalah*. La forma latina medievale del suo nome era *Algorismus*. Da *al-giabr* ("trasporto") deriva invece "algebra".

Definizione 26.7.1. Un algoritmo è un insieme finito di istruzioni per dividere i numeri naturali in due classi, che dà sempre una risposta, in un tempo finito, e sempre la stessa per ogni numero fissato.

Una *macchina di Turing* (TM) è una macchina a stati finiti matematicamente idealizzata, nel senso che dispone di una memoria illimitata e funziona per un tempo lungo a piacere senza mai commettere errori. La macchina scorre sequenzialmente in una direzione (R) o nell'altra (L) sulle caselle di un nastro infinitamente lungo, leggendo, segnando o cancellando un unico simbolo. In ogni istante su ogni casella avremo presenza (1) o assenza (0) del simbolo. Il nastro contiene inizialmente i dati del problema e l'algoritmo, codificati in una stringa di lunghezza finita sul nastro alla sua sinistra. La TM utilizza lo stesso nastro per riportare i risultati parziali e il risultato finale, che si troverà alla sua destra. Il numero di stati interni della TM deve essere finito (S_1, \dots, S_M). Possiamo assumere che S_1 rappresenti lo stato iniziale e S_M lo stato finale. Come esempio consideriamo $M = 120$. Non vi è perdita di generalità assumendo un solo stato iniziale e un solo stato finale:

$$\begin{aligned} S_10 &\rightarrow S_20R \\ S_11 &\rightarrow S_{13}1L \\ S_20 &\rightarrow S_{28}1L \\ S_21 &\rightarrow S_{120}1R \quad \text{STOP} \\ S_30 &\rightarrow S_{12}0L \\ S_31 &\rightarrow S_{120}1R \quad \text{STOP} \\ S_40 &\rightarrow S_11L \\ \dots \\ S_{119}1 &\rightarrow S_{54}1R \end{aligned}$$

Codificando convenzionalmente i numeri naturali (per l'indice dello stato e i dati di ingresso e uscita) e simboli speciali "S", "R", "L", " \rightarrow " con stringhe di 0 e 1, arriviamo a rappresentare la TM con una sequenza finita del tipo $[TM] = 101110\dots01$, cioè in definitiva un numero naturale n (p.es. secondo la notazione binaria). Inversamente, ad ogni numero $n = 0, 1, \dots$ è associata una TM, T_n . Anche la stringa dei dati in ingresso e quella dei dati in uscita corrisponderanno ai numeri

interi m e p , sicché $T_n(m) = p$. Un esempio di codifica è

$$S_i X_h \rightarrow S_j X_k m \Leftrightarrow 1^i 0 1^h 0 1^j 0 1^k 0 1^m \quad (26.7.1)$$

con $i, j = 1, \dots, M$; $h = 1, 2$ ("0" \Leftrightarrow $h = 1$, "1" \Leftrightarrow $h = 2$); $m = 1, 2$ ("L" \Leftrightarrow $m = 1$, "R" \Leftrightarrow $m = 2$). Le varie quintuple possono essere concatenate una dopo l'altra, senza un ordine particolare, separandole con un 0².

Esempio. TM:

$$\begin{aligned} S_1 0 &\rightarrow S_2 1 L \Leftrightarrow 10101101101 \\ S_1 1 &\rightarrow S_3 0 L \Leftrightarrow 101101110101 \\ S_2 0 &\rightarrow S_3 1 L \Leftrightarrow 1101011101101 \\ S_2 1 &\rightarrow S_2 0 L \Leftrightarrow 110110110101 \end{aligned}$$

Questa macchina di Turing riconosce le parole del linguaggio $\{1, 01^*0\}$ presenti su un lato del nastro e le riscrive invertite sul lato opposto. Può essere rappresentata dal numero binario

$$[TM] = 101011011010010110111010100110101110110100110110110101000 \quad (26.7.2)$$

oppure dal numero binario

$$[TM] = 101101110101001010110110100110110110101001101011101101000 \quad (26.7.3)$$

Ogni sequenza binaria di tipo $(^{TM})$

$$\{1^i 0 1^h 0 1^j 0 1^k 0 1^m\}^* \quad (26.7.4)$$

codifica una sola TM, mentre una data TM può essere codificata da molte sequenze binarie di tipo $(^{TM})$. Per definizione, le sequenze binarie che non hanno struttura $(^{TM})$ codificano TMs che riconoscono il linguaggio vuoto $\{\epsilon\}$, cioè TMs che non accettano nessuna parola in $\{0, 1\}^*$.

Th. Il linguaggio $L_U = \{[TM]w \mid TM \text{ riconosce } w \in \{0, 1\}^*\}$ è r.e. Th. L_U non è ricorsivo.

Vi è la possibilità di costruire una TM Universale, U , tale che per ogni n e m , $U(n, m) = T_n(m)$. Anche U sarà associata a un numero u , cioè $U = T_u$.

Indipendentemente da Turing e poco prima di lui, il matematico statunitense Alonzo Church, insieme a Stephen C. Kleene, propose un procedimento astratto, il

calcolo lambda. Church e Turing dimostrarono indipendentemente che esiste una corrispondenza biunivoca tra macchine di Turing ed *espressioni lambda*. Un'altra formulazione ancora, di poco posteriore, è quella del *sistema formale di Post*, dovuta al logico polacco-americano Emil Post. L'impostazione di Turing fu quella che ebbe la maggiore influenza, anche perché egli fu l'unico a introdurre l'idea di una macchina inclusiva di tutte le altre. La *Tesi di Church-Turing*, avanzata da Church nel 1936, sostiene che non vi è un linguaggio per descrivere ed eseguire algoritmi più potente dei linguaggi equivalenti alle macchine di Turing.

Definizione 26.7.2. Un *algoritmo* (o *computazione*) è l'azione di una macchina di Turing.

Un algoritmo ha un'organizzazione *top-down* se risolve il problema in una successione di passaggi fissa e ben nota. P.es. l'algoritmo di Euclide, risalente al 300 a.C, per la determinazione del massimo comune divisore di due numeri naturali non nulli M e m , $\gcd(M, m)$: posto $r_0 = M > r_1 = m$, allora $\frac{r_0}{r_1}$ con resto r_2 , $\frac{r_1}{r_2}$ con resto r_3 , ... Quando $r_n = 0$ risulta $\gcd(M, m) = r_{n-1}$. Un algoritmo ha un'organizzazione *bottom-up* se alcuni dei suoi parametri non sono specificati in anticipo, ma per approssimazioni successive tendono ai loro valori ottimali, in base ai dati o all'"esperienza". A differenza di un sistema top-down, esso deve avere una qualche memoria delle sue precedenti esecuzioni. In AI gli algoritmi top-down sembrarono inizialmente i più promettenti, mentre oggi è l'approccio bottom-up a riscuotere maggior consenso. Possiamo aspettarci che le realizzazioni più interessanti comprenderanno una qualche combinazione dei due. Alcuni problemi ammettono una soluzione algoritmica in un tempo finito, altri no.

Esempio1.

$$P(n) = \{\exists \quad p, q, r \quad | \quad p^2 + q^2 + r^2 = n\} \quad (26.7.5)$$

Ci chiediamo se $\forall n : P(n)$, cioè se ogni numero naturale sia somma di tre quadrati. La risposta è no e l'algoritmo banale che prova a verificare tutte le triple di interi $p, q, r \leq n$ si arresta a $n = 7$, infatti $\sim P(7)$.

Esempio2.

$$P(n) = \{\exists \quad p, q, r, s \quad | \quad p^2 + q^2 + r^2 + s^2 = n\} \quad (26.7.6)$$

Il problema di stabilire se esiste un numero che non sia somma di quattro quadrati fu risolto nel 1770 da Joseph L.Lagrange, che dimostrò che ogni numero naturale è somma di quattro quadrati, cioè $\forall n : P(n)$. Un algoritmo che tenti di verificare su tutte le quintuple $p, q, r, s \leq n$ non terminerà mai.

Esempio3.

$$P(n) = \{\exists \quad p, q \quad even \quad | \quad p + q = 2n + 1\} \quad (26.7.7)$$

Ovviamente nessun numero dispari è somma di due numeri pari, sicchè $\forall n : \sim P(n)$. Un algoritmo che tenti di verificare su tutte le triple $p, q < r$ non terminerà mai.

$$P(n) = \{\exists \quad p, q \quad prime \quad | \quad p + q = 2(n + 1)\} \quad (26.7.8)$$

Esempio4.

$$P(n) = \{\exists \quad p, q \quad prime \quad | \quad p + q = 2(n + 1)\} \quad (26.7.9)$$

Secondo la *congettura di Goldbach*, non dimostrata, tutti i numeri pari > 2 sono somma di due numeri primi, cioè "per ogni" $n : P(n)$. In questo caso non sappiamo se l'algoritmo terminerà o no.

7. Per quanto riguarda la distinzione tra elaboratori seriali e paralleli, in linea di principio non c'è una reale differenza, in quanto è sempre possibile simulare l'azione di una macchina parallela con una seriale. La differenza esiste eventualmente nell'efficienza e nella velocità.
8. Il fenomeno matematico che va sotto il termine *caos* vuole descrivere il peculiare carattere di imprevedibilità di evoluzione che alcuni sistemi fisici mostrano. Può essere che il processo fisico non computabile di cui si parla in "C" sia un processo caotico di questo tipo? No, perché, anche se non sembra, i sistemi fisici caotici ordinari sono completamente deterministici e computabili, solo che la conoscenza dello stato iniziale utile a una previsione deterministica del comportamento futuro richiederebbe un'accuratezza che è maggiore di quella praticamente ottenibile. Un moto è caotico se, pur essendo perfettamente determinato, manifesta un'amplificazione talmente rapida degli errori da rendere praticamente impossibile accurate previsioni a lungo termine. Una procedura è computabile se può girare su un computer ordinario. E i sistemi caotici vengono normalmente simulati al computer. Il fatto poi che la simulazione possa dare un risultato diverso dal sistema fisico simulato non è un problema, giacché l'importante è che la simulazione dia un risultato tipico. Per quanto riguarda i sistemi di calcolo analogici, a questi non possiamo applicare direttamente i concetti di computazione e computabilità, che si applicano solo ai sistemi discreti. Occorre quindi discretizzare le grandezze continue con il livello di accuratezza richiesto.
9. Per *azione fisica non computabile* Penrose non intende

- (a) la risposta di un sistema fisico a influenze fisiche intrinsecamente randomiche
- (b) la risposta di un sistema fisico a un ingresso di stimolazione unico e complicato quale può essere l'ambiente esterno
- (c) un processo praticamente non computabile (p.es. per insufficienza di memoria)

Infatti un'influenza randomica o un ambiente reale non pare possano contribuire ai fenomeni mentali più di quanto non possano un ingresso pseudo-randomico computabile o un ambiente tipico simulato. Inoltre Penrose intende qualcosa di non computabile in linea di principio. E' possibile pensare la possibilità di un'azione fisica perfettamente deterministica non computabile considerando il seguente modello.

10. Il *decimo problema di Hilbert* chiedeva un algoritmo per decidere l'esistenza di una soluzione per un sistema di *equazioni Diofantine* (dal nome del matematico greco Diofanto, III sec a.C.) del tipo

$$6w + 2x^2 + y^3 = 0 \quad (26.7.10)$$

$$5xy - z^2 + 6 = 0 \quad (26.7.11)$$

$$w^2 - w + 2x - y + z - 4 = 0 \quad (26.7.12)$$

con x, y, w, z interi. Nel 1970 il matematico russo Yuri Matiyasevich dimostrò l'insolubilità del decimo problema di Hilbert.

11. Un altro problema non computabile è il *tiling problem*: dato un insieme di figure poligonali, decidere se con queste è possibile ricoprire il piano euclideo senza buchi o sovrapposizioni. Fu il matematico americano Robert Berger nel 1966, partendo dal lavoro di Hao Wang (1961), a dimostrare la non computabilità del tiling problem. La complicazione dovuta al fatto che la definizione di piastrelle poligonali richiede l'uso di numeri reali può essere rimossa considerando solo piastrelle formate dall'unione di quadrati, dette *polyominoes* (Golomb, 1965; Klarner, 1981). L'insolubilità algoritmica del problema è legata all'esistenza di insiemi di polyominoes, anche tre soli, che ricoprono il piano in modo aperiodico (p.es. Robert Ammann, 1977). Un esempio di universo deterministico non computabile potrebbe essere quello in cui a ogni istante t_n è definito un insieme di polyominoes S_n , con una regola deterministica di costruzione di S_{n+1} al tempo t_{n+1} , dipendente dal fatto che S_n ricopre o meno il piano.
12. Penrose non indulge troppo sulle definizioni filosofiche di termini come "consapevolezza", "comprensione", "coscienza", "intelligenza". Egli crede che l'intelligenza

implichi la comprensione, e che la comprensione reale richieda una qualche forma di consapevolezza. La consapevolezza è l'aspetto passivo della coscienza, legato alla sensazione e ai qualia, mentre l'aspetto attivo sembrerebbe legato all'intenzionalità del volere.

13. L'impossibilità di ridurre il significato e la "comprensione" a una semplice manipolazione di simboli fu enfatizzata dal filosofo John Searle con il suo celebre argomento della stanza cinese. Egli immagina un uomo, che non conosca affatto la lingua cinese, chiuso in una stanza, impossibilitato a comunicare con l'esterno se non per mezzo di una fessura, attraverso la quale possono passare solo tavolette. Di quando in quando l'uomo riceve una tavoletta con un ideogramma cinese, che sta per una domanda. Egli consulta un catalogo in cui a ogni possibile ideogramma ne è associato uno di risposta, quindi emettere all'esterno una tavoletta con l'ideogramma di risposta. All'esterno della stanza ci sono veri cinesi che pongono domande in cinese e ottengono risposte corrette, in cinese. Ciò nondimeno l'uomo non capisce nulla di cinese. La comprensione di un significato non ha a che vedere con la manipolazione di simboli, o con la simulazione di una reale comprensione. L'argomento della stanza cinese è rivolto principalmente contro "A", Searle non negò la possibilità che un giorno un computer avrebbe potuto simulare perfettamente tutte le manifestazioni esterne-attive-oggettive di un cervello pensante e capace di comprendere, ma non le sue qualità interne-passive-soggettive. I sostenitori di "A" non hanno chiarito:
 - (a) che tipo di azione fisica è necessario svolgere su un determinato algoritmo perché si realizzi la consapevolezza
 - (b) in che modo parti diverse di un algoritmo specificano i diversi qualia di una consapevolezza
14. Per quanto riguarda l'ipotesi che sia la complessità dei circuiti neuronali alla base delle qualità mentali, è necessario sottolineare che il cervelletto ($\approx 3 \times 10^{10}$ neuroni), pur avendo una complessità paragonabile al resto del cervello ($\approx 7 \times 10^{10}$ neuroni), sembra esserne del tutto privo.
15. L'intenzione di Penrose è dimostrare che alcuni aspetti del ragionamento matematico sono guidati da regole al di fuori del dominio del computabile. Il discorso parte dal teorema di Gödel. Altri scienziati prima di Penrose hanno tentato una difesa del mentalismo contro il fisicalismo su basi analoghe (John Lucas, 1961, Nagel e Newman, 1958), ma Penrose rivendica per le sue argomentazioni una maggiore immunità alle critiche da quelli ricevute. Penrose concentra l'attenzione, tra tutte le manifestazioni dell'attività cosciente, ad una talmente peculiare da interessare una bassissima percentuale di umani per una piccola

parte della loro vita quale è il ragionamento matematico, perché la computabilità è un concetto matematico, e solo in questo ambito si può sperare di arrivare a un risultato con qualche parvenza di scientificità.

16. *Problema dell'arresto.* Il problema di Hilbert poteva essere riformulato nel problema se esista una TM capace di decidere se una qualsiasi TM si arresti dopo un tempo finito ($TM \downarrow$) o no ($TM \uparrow$). La risposta di Turing fu no. La dimostrazione consiste in una reductio ad absurdum partendo dall'ipotesi che una tale TM esista, chiamiamola H , e sfrutta la tecnica diagonale di Cantor. Sia $H(n, m) \downarrow$ tale che

$$H(n, m) = 1 \quad \text{se} \quad T_n(m) \downarrow, \quad 0 \quad \text{altrimenti} \quad (26.7.13)$$

Definiamo ora l'algoritmo, che sicuramente si arresta,

$$Q(n, m) = H(n, m)T_n(m) \quad \text{se} \quad n \neq m, \quad H(n, n)T_n(n) + 1 \quad \text{altrimenti} \quad (26.7.14)$$

Ora, $Q(n, n)$ è una TM, diciamo $T_q(n)$. Ma allora

$$T_q(q) = Q(q, q) = H(q, q)T_q(q) + 1 = T_q(q) + 1 \quad (26.7.15)$$

e la contraddizione è palese. Un altro modo di presentare è il seguente:

$H(n, m) \downarrow$ se $T_n(m) \downarrow$ (condizione meno restrittiva rispetto alla (26.7.13))

Posto $m = n$

$$H(n, n) \downarrow \quad \text{se} \quad T_n(n) \downarrow \quad (26.7.16)$$

Ora, $H(n, n)$ è una TM, diciamo $T_q(n)$. Ma allora $T_q(q) = H(q, q)$, con

$$T_q(q) \downarrow \quad \text{se} \quad T_q(q) \downarrow \quad (26.7.17)$$

Dato che ciò è impossibile, ne deduciamo che in realtà $T_q(q) \uparrow$. Quindi esiste un algoritmo che sicuramente non si arresta, e sul quale neanche H si arresta. Quindi H non è in grado di stabilire che $T_q(q) \uparrow$, anche se noi sappiamo per certo che così deve essere.

In definitiva l'argomento di Turing dimostra che non possono essere gli algoritmi a decidere la validità di una teoria matematica. La validità di un algoritmo, in particolare se questo arrivi mai a un risultato in un tempo finito, deve essere sempre stabilita con mezzi esterni.

17. Penrose distingue nella coscienza manifestazioni passive, come percepire consapevolmente, manifestazioni attive, come l'azione volontaria, e manifestazioni a metà strada, come comprendere. L'intelligenza richiede la capacità di comprendere, che implica la consapevolezza.
18. Penrose sostiene il punto di vista funzionalista dell'AI debole, nella variante che nega la possibilità di simulare computazionalmente perfino le manifestazioni esterne degli stati mentali. Questa è la posizione "C" della sua quadripartizione delle posizioni filosofiche sulla natura della mente cosciente. La sottovariante "C debole" ritiene che processi fisici non computabili siano identificabili nella fisica già oggi nota, mentre per la sottovariante "C forte" una tale azione fisica è al di fuori della fisica nota.
19. Penrose ritiene che aver dimostrato la non computabilità della comprensione del ragionamento logico-matematico sia sufficiente: la comprensione matematica richiede la coscienza e sotto questo aspetto essa equivale a ogni altro tipo di comprensione. Stranamente, Penrose non considera la possibilità che la parte non computabile possa riguardare solamente gli aspetti specifici della comprensione matematica e non la coscienza.
20. Uno dei meriti fondamentali dell'analisi di Penrose è aver messo in luce la differenza tra evoluzione deterministica ed evoluzione computabile di un sistema. Nei suoi esempi il sistema è sempre matematico e non fisico. L'idea di Penrose è che la teoria quantistica della gravità potrebbe non essere computabile.
21. Penrose critica Edelman perché verifica al computer quelli che lui ritiene modelli del funzionamento non computabile del cervello!

26.7.2 La mente è il risultato di un'azione quantistica

1. Penrose descrive la QT in dettaglio, soffermandosi sui due diversi modi attraverso cui può evolvere un sistema quantistico:
 - (a) il regolare sviluppo deterministico stabilito dalla legge quantistica fondamentale del moto, l'equazione di Schrodinger (il cosiddetto *processo unitario*, U)
 - (b) improvvisi e imprevedibili salti quantistici (*processo di collassamento o di riduzione*, R). Ciascun salto quantistico opera una "scelta" o "decisione" che attualizza una delle molteplici possibilità linearmente sovrapposte generate dal processo U.
2. Il primo concetto radicale della teoria quantistica è quello di *casualità oggettiva*. Se \mathcal{A} è una proprietà di un sistema quantistico e Φ il suo vettore di stato (con $|\Phi| = 1$ per convenienza), allora $\Phi = \sum_i^n c_i u_i$, dove ciascun u_i è un vettore di stato di norma unitaria che rappresenta uno stato per il quale \mathcal{A} ha un valore definito a_i , e $\{c_i\}$ sono numeri complessi tali che $\sum_i^n |c_i|^2 = 1$. A meno che non sia $n = 1$, il valore di \mathcal{A} nello stato descritto da Φ è indeterminato. Questa indeterminazione è oggettiva se si accetta che la descrizione quantistica è completa. Se il sistema interagisce con l'ambiente in modo che \mathcal{A} diventi definito, per esempio mediante una misurazione, allora \mathcal{A} assume il valore a_i con probabilità oggettiva $|c_i|^2$.
3. Il secondo concetto radicale della teoria quantistica è quello di intreccio (*entanglement*) o *coerenza quantistica*. Dati i due sistemi I e II, rispettivamente con vettori di stato di norma unitaria u_i e v_i , che rappresentano stati con proprietà \mathcal{A} e \mathcal{B} aventi valori definiti a_i e b_i , allora il sistema composto I+II ha vettore di stato $\Psi = \sum_i^n c_i u_i v_i$, con $\sum_i^n |c_i|^2 = 1$. Né I né II, considerati isolatamente, sono i uno stato quantistico puro. I non è una sovrapposizione di u_i e II non è una sovrapposizione di v_i , in quanto tali sovrapposizioni non tengono conto del modo in cui u_i e v_i sono correlati. Ψ è quindi in uno stato olistico detto *entangled* che non ha analogo nei modi di composizione della fisica classica. Se si verifica un processo per cui \mathcal{A} diventa attuale, con valore a_i , allora automaticamente anche \mathcal{B} diventa attuale, con valore b_i .
4. Una delle espressioni più notevoli dell'*entanglement* è il *paradosso di Einstein-Podolsky-Rosen (EPR)*, un enigma che può anche essere espresso in termini di comportamenti di oggetti direttamente osservabili a occhio nudo. Nel 1935 Albert Einstein, Boris Podolsky e Nathan Rosen scrissero un celebre articolo (*Can Quantum Mechanical Description of Physical Reality Be Considered Complete?*) che condusse a ciò che oggi è considerato una proprietà inaspettata della natura: l'apparente necessità, a un qualche livello profondo, di forti azioni istantanee su

grandi distanze. Questa conclusione, che è diametralmente opposta alle idee di Einstein, si deduce dalle predizioni che la teoria quantistica fa in certi speciali tipi di esperimenti. Tipicamente, nello stesso tempo, ma in luoghi distanti (diciamo A e B), si effettuano due misurazioni indipendenti su un singolo sistema esteso (una coppia di misure). In questi casi esistono 4 coppie di misurazioni possibili, per ciascuna delle quali la teoria quantistica fa delle predizioni sulla connessione tra i risultati delle due misure. Einstein mostrò che queste asserzioni, prese insieme, entrano in conflitto con le idee ordinarie sulla natura della realtà fisica. Negli anni sono state costruite importanti generalizzazioni del paradosso EPR, e il conflitto si è approfondito. La versione più recente del paradosso EPR si basa su un esperimento di Lucien Hardy. La misura che ciascuno dei due sperimentatori eseguirà nel suo laboratorio sarà da lui scelta tra due misure alternative \mathcal{U}, \mathcal{V} , e il risultato di una misura sarà uno solo di due possibili risultati alternativi: $U \rightarrow \{u_1, u_2\}; V \rightarrow \{v_1, v_2\}$. La teoria predice che:

- (a) Se in A si misurasse \mathcal{U} e il risultato fosse u_1 , allora se in B si misurasse \mathcal{V} , il risultato sarebbe v_1
- (b) Se in A si misurasse \mathcal{V} e il risultato fosse v_1 , allora se in B si misurasse \mathcal{U} , il risultato sarebbe u_2
- (c) Se in A si misurasse \mathcal{V} e il risultato fosse v_2 , allora se in B si misurasse \mathcal{U} , il risultato sarebbe u_2
- (d) Se in entrambi i luoghi si misurasse la \mathcal{U} , dopo un gran numero di prove entrambi i risultati sarebbero u_1 in 1/16 dei casi

Si dimostra il seguente teorema Th. Queste quattro proposizioni, considerate nell'insieme, portano a una contraddizione se si ammette l'assunzione di località, secondo la quale *la scelta finale fatta dallo sperimentatore in A su quale delle due misure effettuare non può influenzare il risultato che l'altro sperimentatore otterrà, nello stesso istante, in B.*

5. Penrose giunge alla conclusione principale: "Io sto immaginando che l'azione del pensiero cosciente sia qualcosa di molto vicino a una scelta tra alternative in sovrapposizione lineare. Tutto questo ha a che vedere con la fisica sconosciuta che regola il confine tra U e R...".
6. Penrose cita molti esempi dalla matematica e dalla musica in cui un solo atto di pensiero sembra afferrare la totalità (p.es. la descrizione di Mozart sul suo modo di comporre, pag.534 op.cit.). Ai fisici che abbiano avuto a che fare con i problemi fondamentali della QT questa "globalità" dei pensieri coscienti richiama la globalità degli stati quantistici, evidente nel paradosso EPR. Penrose dice giustamente che questo paradosso non è come la correlazione tra eventi distanti

comprendibili nel quadro delle idee classiche ordinarie sulla natura del mondo fisico. In quel mondo si può pensare a una situazione in cui due palle siano lanciate in direzioni opposte da un punto centrale, sapendo che una è bianca e l'altra nera. Se poi si trova che da un lato una delle due palle è bianca si può subito dedurre che l'altra è nera. Ma il paradosso EPR è tutt'altro! Qui il sistema composto di due particelle distanti agisce come una singola entità globale, nel senso che non è possibile imporre che "Quello che uno scienziato decide di fare da un lato di un sistema non può influenzare in alcun modo come il sistema risponderà nello stesso istante a una misura eseguita su di esso sul lato opposto". La profondità di questo collasso della concezione classica locale-riduzionistica dell'universo fisico non fu pienamente percepita da Einstein, Podolsky e Rosen: divenne chiara solo dopo che John Bell ebbe preparato la strada col suo famoso *Teorema di Bell*.

7. Una buona parte del libro di Penrose cerca di giustificare l'idea che il processo R sia strettamente connessa alla gravità. Penrose argomenta che se esistono buchi neri, e se lo spazio delle fasi scompare in essi, allora qualche altro processo, il processo R, deve creare una pari quantità di spazio delle fasi in regioni prive di buchi neri.
8. Nei primi due capitoli del libro Penrose affronta il problema del legame tra fisica e matematica.
9. La più piccola scala temporale fisicamente significativa è il *cronone*, o *tempo di Plank*, $10^{-43} s$.
10. Se consideriamo il rapporto tra la dimensione e la durata di vita degli oggetti fisici scopriamo che l'uomo è una struttura di grande stabilità nell'Universo.
11. La meccanica classica postula uno spazio e un tempo assoluti (p.es. esiste la simultaneità degli eventi per tutti gli osservatori). La relatività ristretta stabilisce che l'influenza causale di un evento nello spazio-tempo non può raggiungere punti dello spazio-tempo al di fuori della sua sfera di luce. Inoltre i luoghi spaziali di simultaneità sono diversi per osservatori in moto relativo. Il *gruppo di Lorentz* è un gruppo di trasformazioni spazio-temporali lineari che ci permette di passare da un luogo di simultaneità all'altro, e rispetto al quale la sfera di luce è invariante.
12. Penrose passa a descrivere le proprietà della proiezione stereografica, che mappa i punti sulla superficie di una sfera nei punti proiettati dal polo sud sul piano equatoriale.

$$u \rightarrow u' = \frac{\alpha u + \beta}{\gamma u + \delta} \quad (26.7.18)$$

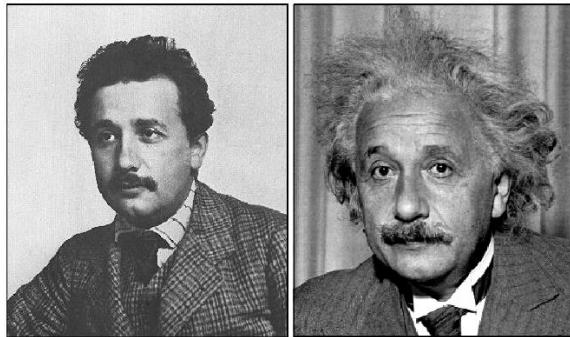


Figure 176: Albert Einstein (1879-1955)

Questa mappatura conserva gli angoli e trasforma cerchi in cerchi e dà un modello matematico semplice del fenomeno relativistico dell'*aberrazione*, per il quale due osservatori in moto relativo vedono le stelle diversamente posizionate sulla volta celeste.

13. Nel 1905 Einstein espose la *teoria della relatività speciale*. Questa teoria modificò l'idea di natura che aveva dominato nella scienza per tre secoli, in particolare:
 - (a) l'idea newtoniana di uno spazio e un tempo assoluti e omogenei, implicante l'esistenza di un "ora" universale, definito senza ambiguità in ogni punto dello spazio
 - (b) l'idea di azione istantanea a distanza

Nel 1915 Einstein pubblicò la *teoria della relatività generale*, un impresa molto superiore alla relatività speciale. La teoria riuniva lo spazio e il tempo assoluti in uno *spaziotempo* assoluto. Non esistono osservatori o misure, ma un unico plenum di punti spaziotempo inosservabili collegati assieme da equazioni differenziali. Nei 10 anni di lavoro Einstein non fu mosso dall'esigenza di codificare dati, ma da un astratto "principio di equivalenza", di coerenza razionale. Einstein inviò il lavoro finito a Max Born dicendo che una volta capita la teoria, non ci sarebbe stato bisogno di conferme sperimentali. In seguito furono eseguiti dei test e le predizioni della teoria furono confermate con un'accuratezza di una parte su 10^{14} , mentre la teoria newtoniana ha un'accuratezza di una parte su 10^7 . La teoria della relatività generale fa uso della geometria non euclidea per descrivere la curvatura dello spazio-tempo causata dalla gravitazione. Secondo Penrose teorie fondamentali, eleganti e potenti come questa esistono oggettivamente nella natura.

14. Il discorso di Penrose prosegue con la descrizione delle tre possibili evoluzioni



Figure 177: Werner Heisenberg (1901-1976) e Niels Bohr (1885-1962), i primi teorizzatori della MQ

dell'universo compatibili con la teoria della relatività di Einstein (*modelli standard di Fridman*). Una di queste assume lo spazio avente una geometria iperbolica, o di Lobacevskij. In questo spazio il *quinto postulato di Euclide* è falso e la somma interna degli angoli interni di un triangolo, diciamo S , non è 180° , e la differenza $180^\circ - S$ è direttamente proporzionale all'area del triangolo. I tre modelli standard prevedono uno stato iniziale molto caldo e molto denso, il Big Bang. Il Big Bang è una singolarità della teoria, che permette di predire la presenza nell'universo di una *radiazione cosmica di fondo*, scoperta da Penzias e Wilson nel 1965. Passando per il terzo principio della termodinamica, la curvatura di Weyl e i buchi neri, Penrose porta l'incerto lettore alla conclusione che la spiegazione dell'origine dell'universo deve richiedere una qualche misteriosa combinazione di fisica relativistica e fisica quantistica.

15. I fisici oggi spiegano la realtà su due livelli che appaiono molto differenti, il livello quantistico (che Penrose indica con "U") per i fenomeni su piccolissima scala e il livello classico (che Penrose indica con "C") per i fenomeni su media e grande scala. Finché si considera l'evoluzione di un sistema fisico nel suo dominio specifico le cose vanno a meraviglia: il livello C usa le leggi di Newton sul movimento, le leggi di Maxwell sul campo elettromagnetico, le teorie della relatività ristretta di Einstein per i corpi che viaggiano alle grandi velocità e quella generale dei campi gravitazionali; il livello U usa la MQ (equazione di Schrodinger, la meccanica ondulatoria, o la formulazione equivalente di Heisenberg, la meccanica delle matrici).

Tutte queste teorie sono deterministiche e le leggi di evoluzione lineari. Il problema sorge nel momento in cui si intende passare dal dominio U al dominio C, mediante un processo di ingrandimento o di misura. Si è infatti costretti ad assumere, in modo abbastanza inconsueto per una teoria fondamentale, che la sovrapposizione lineare, propria delle equazioni valide in U, non sia più possibile,

e i coefficienti complessi costanti di queste equazioni, elevati al quadrato, diventano le probabilità dei possibili esiti della misura. Il non determinismo collegato a tali probabilità è peraltro di tipo *non epistemico*, cioè ineliminabile e fondamentale. Il processo descritto (che Penrose indica con "R") è detto *collasso della funzione d'onda*, o *riduzione del vettore di stato*. Questo strano modo di procedere funziona perfettamente, dato che permette previsioni con un'accuratezza ineguagliata, e molti fisici lo accettano così com'è, pensando che nulla di nuovo resti da scoprire. Altri fisici, tra i quali Penrose, Diòsi, Pearle, Ghirardi, pensano che la teoria sia errata, o incompleta, e come tale destinata a cambiare.

26.7.3 Il mondo platonico delle verità matematiche

1. La sorprendente precisione e accuratezza della matematica nel descrivere i processi fondamentali della natura spinge Penrose a ipotizzare l'esistenza di tre dimensioni della realtà, il mondo fisico, il mondo mentale e il mondo delle verità matematiche assolute, analogo al *mondo della cultura* (o *mondo 3*) immaginato da Popper. Il mondo mentale sarebbe fondato sul mondo fisico (nel senso che la mente è un prodotto del cervello) e originerebbe a sua volta il mondo matematico (nel senso che può comprenderlo razionalmente), e il mondo mentale a sua volta genera il mondo fisico (nel senso che descrive accuratamente), in un ciclo continuo. Nel terzo capitolo del libro Penrose affronta il problema del legame tra mondo fisico e mondo mentale.

26.7.4 La coscienza nei microtubuli

1. Penrose crede che la coscienza sia causata da processi fisici non computabili, non ancora del tutto identificabili nel contesto della fisica attuale, che è essenzialmente incompleta. Gli eventi elettrici e chimici che si verificano nei neuroni sono sufficientemente ben compresi e anche computabili (in quanto simulabili su un computer digitale). Esempi in questo senso sono l'equazione di HH o la legge di Hebb. Si tenga presente che anche l'aggiunta di elementi casuali a questi modelli non cambia la situazione, fintanto che se ne dà una descrizione probabilistica. Quindi non è a questo livello che può trovarsi la soluzione del problema.

Penrose ipotizza che il vero centro di controllo delle cellule nervose possa essere il citoscheletro, formato da una fitta rete di sottili fibre, i microtubuli (diametro 24nm), i neurofilamenti (o filamenti intermedi, $8 - 10\text{nm}$) e i microfilamenti di actina ($6 - 7\text{nm}$).

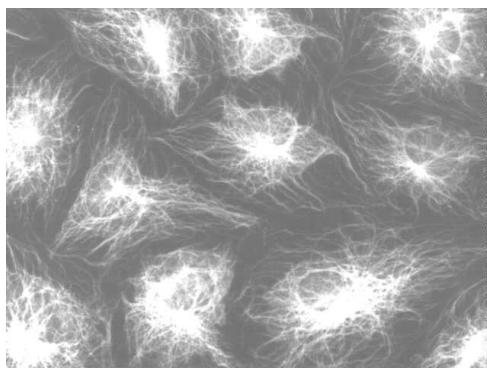


Figure 178: L'effettiva estensione dei microtubuli può essere apprezzata appieno al microscopio dopo aver trattato le cellule con un immuno-colorante per la tubulina (anticorpo coniugato a fluoresceina).

Il citoscheletro conferisce alla cellula la sua forma stabile, ma ha un ruolo importante anche nel trasporto assonale, nel modulare le proprietà elettriche delle spine dendritiche, nonché l'accrescimento e la degenerazione dei dendriti e dell'assone, ecc. I MTs possono estendersi e contrarsi per generare una forza, e vi sono proteine motrici che si spostano lungo di essi. Ad esempio i filamenti mitotici, che nelle cellule eucariotiche segregano i cromosomi durante la divisione cellulare, sono formati da MTs.

I **microtubuli** (ing. *microtubules*, MT) sono lunghi filamenti cavi con diametro esterno $24 - 28\text{nm}$ e diametro interno 14nm . La lunghezza va da $\approx 10\text{nm}$, durante le prime fasi dell'assemblaggio, fino a $\approx 1\text{cm}$ negli assoni lunghi dei grandi

animali. Nelle regioni del dendrite libere da grandi organelli, essi si dispongono regolarmente con una densità di $\approx 50 - 150 \mu\text{m}^{-2}$.

Dal punto di vista strutturale i MTs sono polimeri di *tubulina*, un dimero a forma di nocciolina americana composto da α -*tubulina* (p.m. 53000), β -*tubulina* (p.m. 57000) e 2 molecole di *guaninosintrifosfato* (GTP).

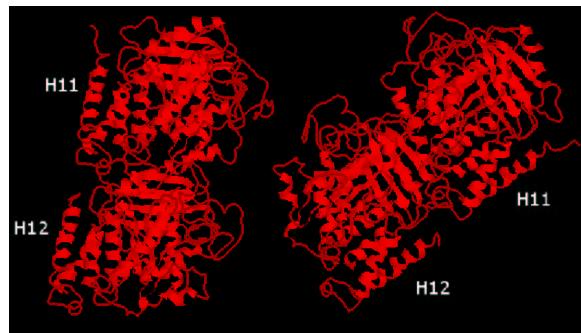


Figure 179: Il dimero α/β -tubulina, così come ricavato da studi di diffrazione (Nogales e altri, 1998). I segmenti C-terminali delle due tubuline sono rappresentati dalle eliche indicate con H11 e H12. (Da *The Protein Data Bank*)

L' α - e β -tubulina presenti nei neuroni sono simili, ma non identiche, a quelle presenti in altri tipi di cellule.

Un microtubulo è di solito formato da 13 catene di tubulina (*protofilamenti*).

Nello stato polimerizzato del MT, un monomero di tubulina consiste per il 40% di α -eliche, per il 31% di β -piani e per il 29% di avvolgimenti casuali (*random coil*). Ciascun monomero è formato da circa 500 aminoacidi, ha dimensioni $\approx 4 \times 4 \times 4 \text{ nm}^3$, ha una sua polarità locale.

Il dimero ha dimensioni $\approx 4 \times 4 \times 8 \text{ nm}^3$, è suscettibile di almeno due conformazioni. I 18 ioni calcio legati all'interno di ciascun β -monomero conferisce un dipolo elettrico al dimero, con il positivo orientato verso il β -monomero e il negativo orientato verso l' α -monomero (Mavromatos e altri, 2002).

Il primo stadio della formazione di un MT è detto *nucleazione* (ing. *nucleation*). Avviene in modo relativamente lento, in presenza di tubulina, Mg^{2+} e GTP. Il processo si verifica spontaneamente in una soluzione di subunità di tubulina purificata, oppure può essere stimolato per aggiunta di frammenti preformati. L'evento cruciale durante la nucleazione è la formazione e la crescita di un polimero 2D, la parete del MT. Esiste un terzo tipo di tubulina, importante nella nucleazione, la γ -tubulina (Erickson e Stoffler, 1996). Associata ad altre proteine essa forma una struttura circolare (γ -tubulin ring complex) dove

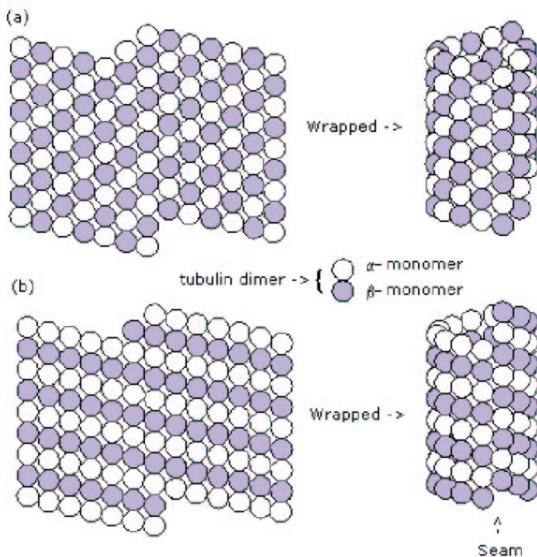


Figure 180: Reticoli 13A (a) e 13B (b). I microtubuli del cervello in vivo hanno una conformazione 13B (Song e Mandelkow, 1993; Kikkawa e altri, 1994).

un breve protofilamento serve da seme stabile per la nucleazione di un secondo protofilamento. Non appena il nuovo protofilamento è lungo tre o quattro dimeri, la crescita diventa energeticamente più stabile della dispersione e il MT inizia la seconda fase, detta *elongazione* (ing. *elongation*). Molecole di α -tubulina e β -tubulina si uniscono a formare eterodimeri; eterodimeri si legano a formare oligomeri; gli oligomeri si allungano formando protofilamenti che al momento opportuno possono concatenarsi e richiudersi in un cilindro, il MT. La crescita di un protofilamento avviene nella direzione (+).

Ciascun dимерo porta con sè 2 molecole di GTP, una legata alla β -tubulina e l'altra alla α -tubulina. Quando una molecola di tubulina si associa al MT il GTP della β -tubulina si idrolizza in GDP, un processo che viene bloccato abbassando la temperatura a 4°C. La tubulina legata al GDP è più instabile. Una tubulina di questo tipo sull'estremità libera del MT può facilmente innescare la depolimerizzazione del MT stesso (una rapida demolizione detta *catastrophe*). Ma normalmente l'estremità libera di un MT è formata da tubuline legate a GTP, che hanno un effetto stabilizzante (*rescue*).

La dinamica di elongazione e demolizione del MT dipende da quali proteine MAP sono associate con il MT, ma anche dalla eventuale presenza di agenti chimici. Farmaci come *paclitaxel* e *docetaxel* (usati per il trattamento del tumore) stabilizzano la tubulina legata al GDP, in modo tale che anche quando l'idrolisi

raggiunge l'estremità del MT non avviene la depolimerizzazione. La *colchicina* ha l'effetto contrario.

Nella cellula i MTs si formano in una zona vicina al nucleo detta *aster*, o MTOC (*Microtubule Organizing Center*), o *centrosoma*.

I MTs sono polari, con l'estremità negativa (-) che di solito è ancorata al MTOC, mentre l'estremità positiva (+), contenente le molecole di GTP, è quella che cresce più rapidamente. Ciononostante, nei neuroni l'estremità negativa del MT può subire una trasformazione che la rende stabilmente inadatta a legarsi al centrosoma (Rodionov e altri, 1999).

Nei neuroni rivestono particolare importanza i MT non-centrosomali, che l'enzima *katrina* è in grado di tagliare, specie in prossimità del centrosoma (Quarmby, 2000). Essi sono assai stabili e servono alla crescita e al mantenimento dei processi neuronali (Ahmad e altri, 1999), infatti la presenza di un anticorpo contro la katra provoca l'accumulo di MT centrosomali e la riduzione dei prolungamenti neuronali.

2. Gli studi diffrattometrici a raggi X (E.Mandelkow e altri, 1977) ed esami al microscopio elettronico (E.M.Mandelkow, 1977; Crepeau e altri, 1978; McEwen e Edelstein, 1980) dimostrerebbero che nel cervello in vivo i MTs si assegnano secondo un reticolo di tipo B (vedi figura) con 13 protofilamenti. Ciò è stato confermato in vivo e in vitro utilizzando tecniche di criofrattura (Kikkawa e altri, 1994). Non è chiaro quale ruolo possano avere i microtubuli 13A nel cervello in vivo. Nonostante queste evidenze Hameroff (1998a, 1998b, 2003a, 2003b) insiste sulla maggiore rilevanza del reticolo 13A come possibile substrato di elaborazione di informazioni (Tuszynski e altri, 1995). Una proprietà interessante del reticolo 13B è il fatto che la transizione dalla fase ordinata alla fase paraelettrica avviene a più alte temperature rispetto al reticolo 13A.
3. Come già sostenuto da Stuart Hameroff (S.R. Hameroff, *Quantum coherence in microtubules: A neural basis for an emergent consciousness?* 1994, Journal of Consciousness Studies 1:91-118), è possibile che in determinate circostanze messaggi possano propagarsi lungo i MTs. Secondo Penrose le loro pareti, probabilmente circondate da molecole di acqua ordinata (o *acqua vicinale*), potrebbero isolare dall'attività casuale dell'ambiente ciò che accade all'interno del tubo, qualcosa di simile a un'oscillazione quantistica coerente capace di estendersi a vaste aree del cervello, analogamente a un superconduttore. L'attività elettro-ionica dei neuroni rappresenterebbe solo il sistema di intermediazione tra l'ambiente esterno e gli stati coscienti, legati in qualche modo all'attività quantistica dei MTs.
4. **L'effetto Hall quantistico** (Quantum Hall Effect, QHE) è un fenomeno che si

verifica a basse temperature ($T \approx 10^{-3} K$) in un semiconduttore sottoposto a un intenso campo magnetico (1-15 T). In assenza del campo la densità 2D degli stati è costante e dipende dall'energia, ma in presenza del campo magnetico gli stati disponibili si addensano attorno ai *livelli di Landau*, separati da bande proibite prive di stati. Variando il campo esterno i livelli di Landau si muovono rispetto al livello di Fermi. Quando il livello di Fermi cade nella *gap* tra due livelli di Landau, gli elettroni non possono cambiare stato e quindi non c'è più scattering. Il trasporto elettronico diventa allora non dissipativo e la resistenza tende a zero (Leadley, 1997).

E' stato ipotizzato (Porter, 2003) che anche nei neuroni potesse avvenire qualcosa di simile, con il campo magnetico locale, generato dall'attività elettrica del neurone, in grado di attivare sui MTs degli anioni attraverso il QHE. Come ha fatto notare D.D.Georgiev (2003) la densità del flusso magnetico locale dovuto alle correnti citoplasmatiche è di $\approx 10^{-7} T$, diversi ordini di grandezza al di sotto della soglia di attivazione di un qualunque effetto QHE. Inoltre l'esposizione del cervello a campi ben più intensi non ha mai prodotto effetti diretti sulla coscienza. P.es. il campo utilizzato nelle indagini fMRI è 1T, ma la visualizzazione del cervello con tale tecnica non ha alcun impatto sulla coscienza.

5. Brown e Tuszynski (1999) hanno proposto un modello dove il MT è come un cilindro ferroelettrico. Essi considerano il fatto che il dimero di tubulina ha un momento di dipolo che può essere diretto in alto o in basso.

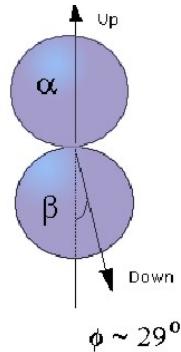


Figure 181: Momento di dipolo nel dimero di tubulina (Brown e Tuszynski, 1999). Nella configurazione "Up" il dipolo è parallelo all'asse del MT, mentre nella configurazione "Down" esso forma un angolo di $\approx 29^\circ$ con l'asse del MT.

Nella configurazione "Up" il dipolo è parallelo all'asse del MT, mentre nella configurazione "Down" esso forma un angolo di $\approx 29^\circ$ con l'asse del MT. Tale modello riprende il modello di Hameroff e altri (1988) dove si ipotizzava l'esistenza di

una carica discreta nel dimero di tubulina, localizzata nel monomero α o nel monomero β (Tuszynski e altri, 1998).

Il modello ferroelettrico è stato ampiamente criticato in quanto è basato su assunzioni biologicamente non plausibili. Infatti gli stati conformazionali "Up" e "Down", nel modello considerati i bits di informazione (o *qubits*, l'unità quantistica di informazione che non è né 1 né 0, ma una sovrapposizione di 1 e 0) sono fortemente instabili. Tant'è che i calcoli portano alla necessità di valori del campo elettrico nel citoplasma superiori a $10^5 \frac{V}{m}$. Il che è un'assurdità, infatti il campo elettrico nei neuroni non supera $1 - 10 \frac{V}{m}$ (Jaffe e Nuccitelli, 1977) e in vitro i MT si disassemblano sotto un campo di $2 \times 10^3 \frac{V}{m}$ (Stracke e altri, 2001).

Brown e Tuszynski (2003) hanno ipotizzato che il momento di dipolo del dimero di tubulina possa cambiare per trasferimento (*hopping*) di elettroni da un monomero all'altro. Essi hanno studiato la conduttanza elettronica dei MT sotto l'azione di un campo elettrico esterno, e stimano in $\approx 0.4eV$ l'energia necessaria per il trasferimento inter-dimerico, e $\approx 1.0eV$ per quello intra-dimerico. Il MT non è un isolante. La sua conduttanza dipende dalla geometria del reticolo (il reticolo 13B ha una resistenza inferiore rispetto al 13A) e dalle condizioni al contorno (se il MT è richiuso o no). La situazione è analoga ai nanotubi di carbonio, dove cambiando le condizioni al contorno possono risultare strutture semi-conduttrive o a conduzione metallica (Dresselhaus e altri, 1996).

Comunque il campo elettrico generato dai neuroni non può fornire una simile energia per il trasferimento degli elettroni (Tuszynski e altri, 1997b; 1998; Brown e Tuszynski, 1999). Tale energia, per un trasferimento intra-dimerico, dovrebbe essere espressa dalla

$$W = \vec{F} \cdot \vec{\Delta s} = q \vec{E} \cdot \vec{\Delta s} \quad (26.7.19)$$

Sostituendo il valore stimato da Brown e Tuszynski, $W \approx 0.4eV = 6.4 \times 10^{-20} J$, $q = 1.6 \times 10^{-19} C$, $\Delta s = 4 \times 10^{-9} m$, abbiamo

$$E = \frac{W}{q\Delta s} \simeq 10^8 \frac{V}{m} \quad (26.7.20)$$

Per superare questa difficoltà è stato proposto che l'energia necessaria possa derivare dall'idrolisi del GTP associato alla β -tubulina. L'idrolisi di ciascuna molecola GTP rilascia $\simeq 0.4eV$ ed è accompagnata da una modifica conformazionale (Audenaert e altri, 1989). È stato calcolato che tale modifica implica una flessione di 27° (Melki e altri, 1989) dell'asse congiungente i centri dei monomeri α e β . L'idea di associare questi due stati conformazionali del dimero e i loro differenti momenti di dipolo con un sistema di immagazzinamento

ed elaborazione di informazioni binarie (Hameroff e Watt 1982; Hameroff, 1987; 1998a, 1998b; Hameroff e altri, 1988; 1992; Smith e altri, 1984; Rasmussen e altri, 1990; Mavromatos e altri, 2002; Mershin e altri, 1999; Mershin, 2003; Schuessler e altri, 2003) non convince alcuni studiosi, come D.D.Georgiev (2003), in quanto la modifica conformazionale porta alla destabilizzazione del MT (Tran e altri, 1997), e infatti è un processo normalmente implicato nella formazione e nel disassemblaggio del MT.

La differenza principale tra α -tubulina e β -tubulina è nel modo di legare GTP. Le molecole di GTP legate alla β -tubulina sono interscambiabili con quelle dei dimeri vicini e possono essere idrolizzate a GDP, molecola non più interscambiabile (Weisenberg e altri, 1976). Una parte significativa dell'energia libera di questa idrolisi si traduce nel MT in una modifica conformazionale del dimero di tubulina (Caplow e altri, 1994; Hyman e altri, 1992). La reazione di idrolisi è implicata nel processo di formazione del MT (Carlier e Pantaloni, 1981; Stewart e altri, 1990), e ha un effetto destabilizzante sulla struttura del MT stesso (Tran e altri, 1997). Esperimenti indicano che la tubulina con GTP non idrolizzato è concentrata nell'ultimo strato di subunità, alla fine del MT (Voter e altri, 1991; Walker e altri, 1991; Drechsel e Kirschner, 1994). Si pensa che questo strato sia una sorta di cappuccio che tiene la struttura intatta (Mitchison e Kirschner, 1984). Durante il disassemblaggio i protofilamenti di tubulina associata a GDP si allontanano dall'asse del MT. Secondo Deborah Fygenson (2001) è il dispiegamento del dominio N-terminale della tubulina (detto **Entropic Bristle Domain**, EBD), all'interno del MT, che innesca il disassemblaggio.

Alla estremità di un MT in accrescimento i protofilamenti sono diritti e strettamente associati. Invece all'estremità di un MT in fase di disassemblaggio i protofilamenti si separano, allontanandosi dall'asse del MT e incurvandosi all'indietro, in una caratteristica disposizione a calice (Tran e altri, 1997; Muller-Reichert e altri, 1998).

6. Prima di costruire modelli quantistici basati sulla funzione microtubolare è opportuno conoscere con maggiore dettaglio il microambiente intracellulare. Il campo elettrico locale nella corteccia cerebrale rappresenta la grandezza fisica privilegiata mediante la quale l'informazione sensoriale giunge alla mente (Dobelle, 2000), è per questo motivo che, ammesso che i MT siano in qualche modo legati ai processi cognitivi, allora la loro interazione col campo elettrico è un aspetto cruciale che deve essere considerato in tutti i modelli.
7. I recenti studi di Baker e altri (2001) indicano che la superficie esterna e interna dei MTs è caricata elettronegativamente, mentre l'interno è carico positivamente. Ciò fa ritenere che possano esistere due strati elettronici 2D (l'interno e l'esterno)

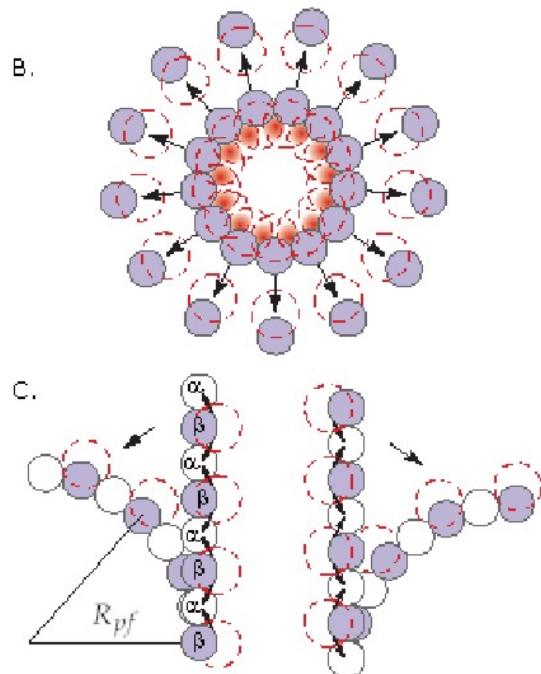


Figure 182: Estremità di un MT in fase di disassemblaggio, secondo il modello EBD. B) - Sezione di taglio del MT all'altezza di uno strato di β -tubuline. Le zone rosse indicano regioni in cui gli EBD adiacenti si sovrappongono stericamente, determinando una espansione radiale e la rottura dei legami laterali tra protofilamenti. C) - Sezione laterale al livello di due protofilamenti. (Modificato da D.Fygenson, 2001)

capaci di supportare la formazione di *anioni* (ing. *anyons*). Si tratta di quasi-particelle bidimensionali presenti in natura, con uno spin parziale formato da gruppi di elettroni, candidati ideali per una computazione quantistica resistente agli errori (Porter, 2003; Kitaev, 1997; Mochon, 2003). Secondo Mitchell Porter (2003) ci sono 4 ragioni per ritenere che un MT possa rappresentare un mezzo anionario:

- è bidimensionale
- è un cilindro, e come tale trasforma anioni abeliani, inutilizzabili secondo la teoria, in anioni nonabeliani
- è un array esagonale di qubits, quindi può formare domain walls e difettosità anioniche
- la serie di Fibonacci ne definisce la geometria (infatti nel MT i dimeri di

tubulina sono sistemati in un reticolo elicoidale che si ripete uguale ogni 3, 5, 8, 13, ... righe)

8. Esperimenti NMR (Cope, 1975; Hazelwood e altri, 1969, 1974) indicano che l'acqua contenuta nella cellula è maggiormente ordinata rispetto all'acqua liquida. Inoltre la maggior parte degli ioni Na^+ e K^+ all'interno della cellula non sono liberi nella soluzione acquosa, ma sono associati con siti carichi su macromolecole (Cope, 1975). I complessi cationici sono analoghi agli elettroni di valenza nei conduttori solidi, mentre gli ioni liberi sono analoghi agli elettroni nella banda di conduzione.

Una parte delle molecole di H_2O nella cellula sono nella forma di **acqua vicinale**, che ha diverse proprietà "esotiche". Non ha una sola temperatura di congelamento, ma congela nell'intervallo di temperature da 70 a 50 °C (Tuszynski, 2003). È un solvente debole nei confronti degli elettroliti ma buono per i nonelettroliti, cioè si comporta come un solvente non polare. Rispetto all'acqua normale ha un'elevata viscosità e ci sono delle correlazioni dinamiche tra le singole molecole (Cooke e Kuntz, 1974; Franks, 1975; Clegg, 1981).

Un fatto di grande interesse è che la maggior parte dell'acqua vicinale circonda il citoscheletro (Clegg, 1981).

Le cavità del MT e l'acqua vicinale sono stati modellizzati nel contesto della QFT, rivelando due importanti fenomeni che potrebbero avere luogo nella cellula

- emissione collettiva di fotoni IR da parte delle molecole di acqua, fenomeno detto **superirraggiamento** (Jibu e altri 1994; 1996; Jibu e Yasue, 1995; 1997)
- accoppiamento di Rabi tra le molecole di acqua all'interno della cavità del MT e le molecole di tubulina (Mavromatos e Nanopoulos, 1997, 1998; Mavromatos, 2000; Mavromatos e altri, 2000, 2002).

Abdalla e collaboratori (2001) hanno suggerito che l'acqua vicinale dei MT cerebrali possa generare **solitoni di sine-Gordon** elettromagnetici, che si propagano con una velocità calcolabile:

$$v_0 = \frac{2p}{\pi\hbar} \int \vec{E} \cdot \vec{dz} = \frac{2p\Delta V}{\pi\hbar} \quad (26.7.21)$$

Dove l'integrale è esteso alla lunghezza totale del MT, e $p = 6.2 \times 10^{-28} C cm$. Posto $E = 10 \frac{V}{m}$, per un MT di lunghezza $L = 50 \mu m$ abbiamo $v_0 = 18.7 \frac{m}{s}$. Questo valore, pur essendo un ordine di grandezza inferiore rispetto a quello ottenuto da Abdalla e collaboratori(2001) cioè $v_0 = 140 \frac{m}{s}$, suggerisce comunque la possibilità di un rapido trasporto attivo di energia senza dissipazione da parte della dinamica collettiva delle molecole di acqua.

9. D.D.Georgiev (2003) ha proposto di considerare con maggiore attenzione la superficie esterna del MT, e al legame specifico tra MT e MAPs (**Microtubule Associated Proteins**, proteine che collegano il MT con altri MT, o con altre parti della cellula). Il dominio C-terminale dei monomeri di tubulina, sia α che β , è una proiezione aminoacidica, molto acida (idrofilica) e flessibile, responsabile dei legami del MT con altre proteine. E' come una coda esposta al citoplasma, ricca di residui aminoacidici acidi (Krauhs e altri, 1981; Ponstingl e altri, 1981), motivo della sua elevata flessibilità, mobilità e suscettibilità alla proteolisi (Sarkar et al., 2001; Tuszyński, 2003). A causa della sua elevata carica e flessibilità questo dominio C-terminale potrebbe essere sensibile al campo elettrico locale prodotto dal potenziale di membrana del neurone. Essa interagisce con le proteine motorie e con le MAPs. Fujii e Kozumi (1999) hanno studiato l'associazione delle MAPs con la tubulina. La tubulina subisce molte modificazioni post-traslazionali vicino al dominio C-terminale delle subunità. Le MAPs sembra si leghino alla α -tubulina in corrispondenza delle sequenze aminoacidiche Lys430-Glu441 e alla β -tubulina in corrispondenza delle sequenze aminoacidiche Tyr422-Gly434.

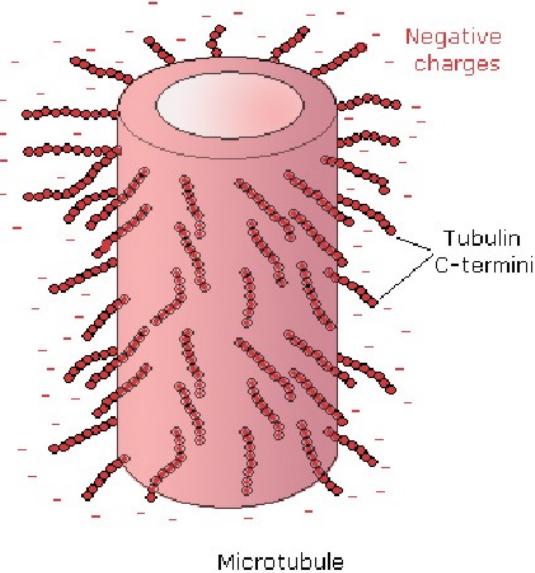


Figure 183: Domini C-terminali sulla superficie del MT. Essi interagiscono con varie proteine, Ca^{2+} intracellulare e altre molecole regolatrici (colchicina, vinblastina).

Lo studio delle sequenze aminoacidiche codificate dai geni della β -tubulina in diverse linee cellulari umane ha rivelato una similarità globale, con stesso numero e lunghezza degli esoni, ma una significativa diversità nella regione C-terminale

(Hall e altri, 1985). Tra le altre funzioni, questa parte della molecola sembra possedere una attività chaperon-simile (Sarkar et al., 2001). Nella cellula esistono proteine dette **chaperoni molecolari** che aiutano le proteine ad assumere la corretta struttura finale. I polipeptidi nella cellula possono assumere strutture terziarie e quaternarie diverse, alcune delle quali biologicamente non utili. Questo fenomeno è detto **aggregazione**. Esiste sempre una competizione tra la corretta configurazione spaziale e l'aggregazione (Zettlmeissl e altri, 1979). I chaperoni minimizzano il rate dell'aggregazione.

10. Nelle cellule dei mammiferi, sia la α -tubulina che la β -tubulina si presentano in 7-8 differenti varianti genetiche.
11. Denunciando l'inconsistenza biologica e fisica del modello ferroelettrico di Tuszyński e Mershin (2003), del modello *Orch OR* di Hameroff (2003a; 2003b) e del modello quantistico 2D di Porter (2003), presentati alla *Quantum Mind II Conference* (Tucson, Arizona, marzo 2003), D.D.Georgiev (2003) ha proposto un altro modello, basato sulla capacità dei segmenti C-terminali della tubulina di sostenere la propagazione di solitoni.

I domini C-terminali dei MT sono intensamente carichi e flessibili, quindi possono subire transizioni conformazionali separate da barriere di energia relativamente basse quando l'intensità e la direzione del campo elettrico cambia. Essi sono inoltre regolati biochimicamente attraverso secondi messaggeri associati a recettori metabotropici (recettori associati alla proteina G, o recettori 7-TM). D.D.Georgiev (2003) propone, seguendo l'ipotesi della Q-mind, che quasipartecelle positive o negative conosciute come solitoni possano trasferire energia tra le i domini C-terminali della tubulina che forma i MT, senza dissipazione.

I solitoni sono onde nonlineari che non si disperdono mentre si propagano a velocità costante (Dodd e altri, 1982; Fordy, 1994) e collidono tra di loro senza cambiare la loro forma, ma si ha solo uno shift di fase. Ci sono diverse equazioni le cui soluzioni producono solitoni (Wadati, 2001). Una delle equazioni più studiate è il modello di sine-Gordon, descritto dal Lagrangiano

$$\frac{1}{2}\Phi_{tt} - \frac{1}{2}\Phi_{xx} - (1 - \cos(\Phi)) \quad (26.7.22)$$

Ci sono due soluzioni statiche, dette *kink* e *anti-kink*,

$$\Phi = 4 \arctan e^x \quad (26.7.23)$$

$$\Phi = 4 \arctan e^{-x} \quad (26.7.24)$$

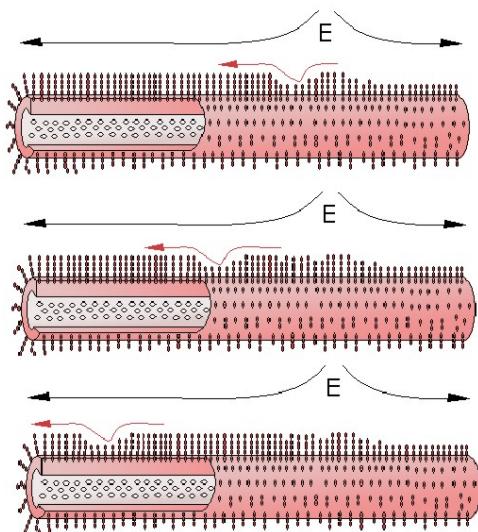


Figure 184: Propagazione di una quasiparticella positiva, o solitone, lungo un MT sotto l’azione di una particolare configurazione del campo elettrico esterno, determinata p.es. da una spina dendritica o da un nodo di Ranvier. Il solitone è una distorsione locale nella conformazione delle proiezioni C-terminali della tubulina. Le molecole di acqua sono mostrate in bianco all’interno del MT

12. L’elasticità del MT è stata al centro di una serie di studi teorici e sperimentali. Utilizzando il metodo di Gittes (Gittes e altri, 1993) per determinare la rigidità di flessione, Mickey e Howard (1995) hanno calcolato che il modulo di Young dei MT vale $E = 1.4 \text{ GPa}$. Questo valore triplica sotto l’azione stabilizzante della *MAP-tau* o del *taxolo*. La conoscenza di questo valore ha permesso a Sirenko (1996) di modellare le vibrazioni del MT in un fluido. Nell’acqua il MT può supportare onde elastiche con frequanze fino ai GHz, con la possibilità di avere onde elastiche da 200 a 600 m/s.
Studi sono anche in corso per la caratterizzazione delle proprietà piezoelettriche dei MT.
13. Secondo Max Tegmark e altri, l’ambiente termodinamico del cervello è troppo caldo per permettere la coerenza quantistica per un tempo sufficiente.
14. Per quanto ne sappiamo i neuroni sono sostanzialmente separati l’uno dall’altro per mezzo del liquido extracellulare, sicchè l’isolamento richiesto per le computazioni microtubulari viene meno. Penrose non accenna a queste difficoltà, anche se l’ostacolo potrebbe essere superato invocando reti distribuite di neuroni

uniti da gap junctions. Un'altra obiezione è che i MTs sono presenti in tutte le cellule viventi, non solo nelle cellule nervose, eppure risulta difficile pensare che un organo diverso dal cervello possa dare luogo a stati coscienti. Il fatto poi che il citoscheletro dei neuroni umani possa avere delle peculiarità specifiche espone comunque Penrose alla necessità di provare che tali peculiarità non appartengono ai neuroni del cervelletto che, a detta dello stesso autore, sembra essere privo della coscienza.

15. Per Stephen Hawking non è pensabile che il cervello possa contenere sistemi talmente isolati da permettere la distinzione tra riduzione oggettiva e decoerenza ambientale. Ma anche se esistesse un simile isolamento, probabilmente essi non potrebbero interagire abbastanza rapidamente da prendere parte ai processi mentali.
16. Dagli esperimenti Kornhuber, poi perfezionati da Libet (1979,1992), pare che l'attività cerebrale correlata a un movimento deliberato di un uomo segue di quasi 1 sec l'istante in cui il soggetto crede di aver preso la decisione. Ma l'esperimento di *carousel precognitivo* di Grey Walter, sembra portare a conclusioni opposte! In questo esperimento, citato da H.Stapp (1993), il soggetto vede una sequenza di slides proiettate su uno schermo, e sa che può, quando vuole, passare alla prossima slide premendo un pulsante. Ma quello che in realtà fa avanzare le slides è il segnale amplificato proveniente da un elettrodo impiantato nella corteccia motrice del paziente. I soggetti riferivano che appena stavano per premere il pulsante, ma prima che essi avessero deciso realmente di farlo, il proiettore avanzava da sé.
17. Altri esperimenti indicano che l'attività cerebrale correlata a un evento percettivo anticipi di circa 0.5 sec la consapevolezza dell'evento. Questi risultati fanno realmente pensare all'esistenza di un isolamento fisico tra i processi nervosi elettrochimici e gli stati mentali coscienti.

26.8 Le sindromi di disconnessione

1. Karl Wernicke fu in grado di prevedere l'afasia di conduzione, una sindrome causata dalla interruzione del fascicolo arcuato, che connette le aree di Wernicke e di Broca.
2. Hugo Liepmann studiò le conseguenze cliniche di una lesione delle connessioni tra aree cerebrali. Egli predisse una serie di disconnessioni nella corteccia di un paziente, poi confermate dai suoi riscontri neuropatologici post-mortem.
3. Roger Dejerine fu il primo a dimostrare le anomalie nel comportamento prodotte dalla lesione del corpo calloso. Era stato Gustav Fechner, nel 1860, a immaginare per primo la possibilità di un esperimento simile. Egli pensava che dopo la resezione del corpo calloso l'attività di ciascun emisfero sarebbe stata accompagnata dalla sua propria corrente di coscienza. Più recentemente le sindromi da sconnessione sono state studiate da Roger Sperry (1974), Norman Geschwind (1965), Mortimer Mishkin (1979), Michael Gazzinga (1970).
4. Dopo resezione del corpo calloso, e in alcuni casi della commessura anteriore, nei pazienti affetti da epilessia incurabile ciascun emisfero sembra avere esperienze coscienti separate; l'esperienza dell'emisfero destro, in termini di percezione, cognizione, volontà, apprendimento e memoria, sembra essere completamente al di fuori del regno di consapevolezza dell'emisfero sinistro. L'anomalia più evidente è **un profondo deficit dell'integrazione interemisferica dell'informazione sensoriale e motoria**. Roger Sperry (1966, p.299): "*L'intervento chirurgico ha prodotto in queste persone due menti divise, due separate sfere di coscienza. Ciò che viene vissuto nell'emisfero destro è estraneo al regno della consapevolezza dell'emisfero sinistro. La scissione della mente vale per la percezione, la cognizione, la volontà, l'apprendimento e la memoria. Uno dei due emisferi, il sinistro, che è l'emisfero dominante o maggiore, possiede la parola ed è di norma loquace e brillante. L'altro emisfero, il minore, è muto ed ottuso, capace di esprimersi solo mediante reazioni non verbali*".
5. Nella *sindrome della mano estranea* (Gasquoine, 1993; Geschwind e altri, 1995) la mano sinistra "si ribella" a iniziative prese dalla mano destra (p.es. la mano destra cerca di vestire il paziente, la sinistra di svestirlo, oppure la mano sinistra posa il libro che il paziente stava leggendo con interesse).
6. Michael Gazzinga (1985) sostiene che solo l'emisfero sinistro è cosciente, e cerca di dare un senso ai segnali generati dai vari sottosistemi non coscienti, intessendoli in un racconto coerente e razionale.

7. In effetti gli studi condotti sui pazienti con cervello diviso porterebbero a considerare seriamente l'ipotesi che un'informazione non possa divenire cosciente se non raggiunge le regioni del cervello responsabili della comunicazione verbale.
8. Nonostante la ingente perdita di connessioni interemisferiche cortico-corticali, nei pazienti dal cervello diviso la corteccia cerebrale mantiene un'attività apparentemente normale. Certamente si verifica una riduzione della correlazione delle scariche neuronali tra i due emisferi, sia negli uomini (TenHouten e altri, 1987; Nielsen e altri, 1993; Montplaisir e altri, 1990; Knyazeva e altri, 1997) che negli animali (Singer, 1969; Engel e altri, 1991).

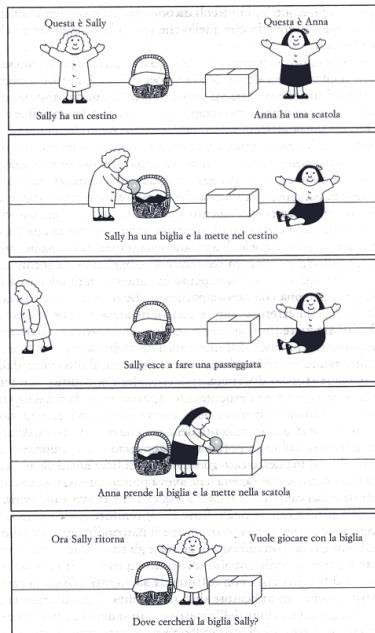


Figure 185:

26.9 Attribuzione di stati mentali ad altri individui

1. I bambini, fino a 4 anni di età, sono incapaci di attribuire conoscenze erronee agli altri. Un test classico per capirlo è illustrato nella figura seguente. Solo i bambini più grandi riescono a rispondere correttamente alla domanda finale, mentre i più piccoli dicono che Sally cercherà la palla nella scatola, ritenendo che quello che sanno loro sia lo stesso che sa anche Sally.
2. Il neurofisiologo Giacomo Rizzolatti ha scoperto nelle scimmie i neuroni "specchio" (*mirror neuron*). Nella corteccia premotoria delle scimmie vi sono neuroni la cui risposta è evocata dai movimenti della mano che permettono all'animale di afferrare un oggetto. Queste cellule, dette "canoniche", scaricano non solo durante il movimento ma anche alla sola vista dell'oggetto. La particolarità dei neuroni specchio sta nel fatto che questi si attivano quando a compiere l'azione è un'altra scimmia (o un uomo). Qualcuno li ha definiti *cellule dell'empatia* (G. Vallortigara, 2005) e potrebbero effettivamente avere un ruolo nella capacità di attribuzione di stati mentali ad altri individui della stessa specie (G. Vallese e A. Goldman, 1998).

27 Il ciclo veglia-sonno

1. Il sonno è un comportamento e uno stato ritmico reversibile di incoscienza regolato internamente.
2. Le concezioni sul sonno e i sogni hanno sempre contribuito alla definizione di mente e coscienza. La definizione di Esiodo "il fratello della morte" riflette la concezione, più antica, che vedeva nel sonno la cessazione dell'attività mentale. Secondo un'altra concezione, sviluppata poi da Freud ne "L'interpretazione dei sogni", il sonno è una forma di attività mentale.
3. Nel 1913 Henri Piéron individua tre caratteri del sonno:
 - (a) è periodicamente necessario
 - (b) ha un ritmo relativamente indipendente dalle condizioni esterne
 - (c) comporta l'interruzione delle funzioni sensoriali e motorie.

Oggi sappiamo che il punto c) non è completamente vero: gli impulsi sensoriali raggiungono la corteccia, i comandi motori corticali arrivano ai motoneuroni spinali ma le efferenze dai motoneuroni sono attivamente inibite

4. Il *sonno ad onde lente* (o *sincronizzato*) è dominato da onde EEG di frequenza inferiore a 4Hz (*onde delta*). Durante questo sonno il tono muscolare è ridotto, la frequenza cardiaca e respiratoria e la pressione sanguigna si abbassano, sembra predominare l'attività parasimpatica, l'attività intestinale aumenta. La soglia di risveglio è inversamente proporzionale alla frequenza delle onde EEG, i soggetti risvegliati raramente ricordano sogni.
5. Nel *sonno desincronizzato* l'EEG è dominato da una forma d'onda a basso voltaggio e alta frequenza, simile a quella osservabile in stato di veglia (motivo per cui è anche detto *sonno paradosso*). Il sonno REM subentra ad intervalli di tempo che vanno da 90 a 120 min. Il risveglio forzato è più difficile mentre quello spontaneo è facilitato rispetto al sonno non-REM. Il tono muscolare è abolito (eccetto che nei muscoli oculari e dell'orecchio medio), la pressione sanguigna aumenta, la frequenza cardiaca e respiratoria sono irregolari, cessa la regolazione ipotalamica della temperatura che comincia così ad abbassarsi verso quella ambientale, i movimenti gastrointestinali cessano, insorgono alcuni movimenti rapidi degli occhi (*REMs*), l'attività è prevalentemente simpatica, si registrano spike ponto-genicolo-occipitali. Soggetti svegliati durante il sonno REM riferiscono che stavano sognando nel 74 – 95% dei casi. I sogni ricordati sono visivamente dettagliati.

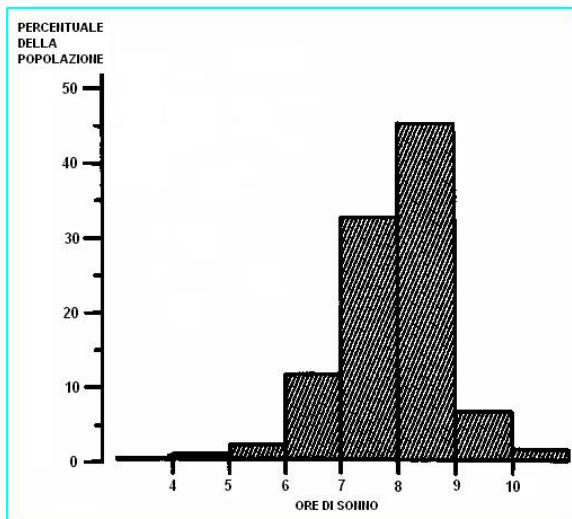


Figure 186: Distribuzione del fabbisogno di ore di sonno sull'intera popolazione

6. Il sonno notturno di un soggetto normale ha 5-7 periodi REM, progressivamente più lunghi, intervallati da periodi di sonno non-REM, progressivamente più brevi. Il sonno non-REM contempla 4 stadi. Gli stadi 3 e 4 sono quelli di sonno profondo, a *onde delta* e sono presenti solo nella prima parte del periodo di sonno. Il fabbisogno di sonno REM si riduce da 8h alla nascita, a 1.5h all'inizio della pubertà, fino a scomparire del tutto dopo i 60 anni.

27.1 La funzione del sonno REM

1. I movimenti REM furono descritti nel 1957 da William Dement e Nathaniel Kleitman. La maggior parte sono lenti e oscillanti, con episodici rapidi.
2. Il sonno REM pare non essere indispensabile alla sopravvivenza. Lo dimostrerebbe il caso di un uomo di 33 anni il cui sonno REM è quasi scomparso in seguito a una lesione del ponte, del lobo temporale sinistro e del talamo sinistro. In 8 notti egli ha dormito 36 ore, di cui solamente 30 min in sonno REM, senza gravi effetti collaterali.
3. Il sonno REM normalmente si istaura in mezzo a una fase di sonno a onde lente, quindi si pensa che i meccanismi del sonno REM debbano essere preceduti o scatenati dall'attività di centri che regolano il sonno sincronizzato.
4. L'ipotesi che i movimenti oculari REM riflettano la direzione dello sguardo nella scena visiva del sogno è controversa. Alcuni ricercatori hanno trovato che i REM

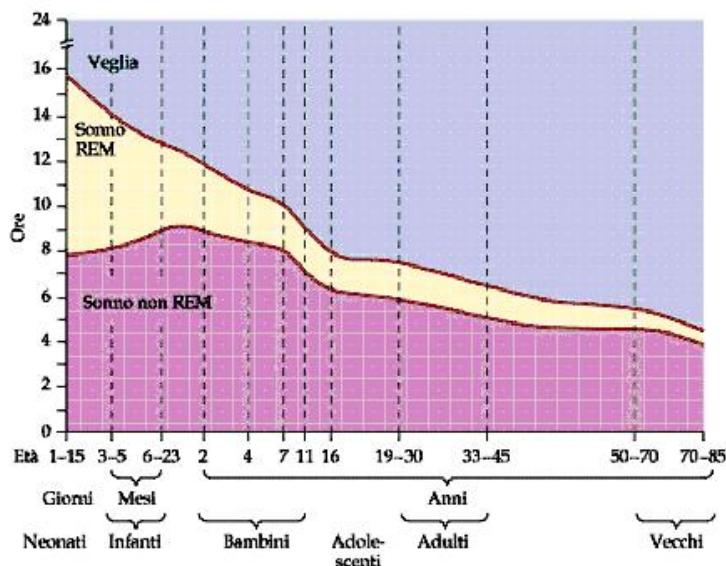


Figure 187: Composizione del sonno nelle diverse fasi dello sviluppo individuale

vengono generati in connessione con altri fenomeni fasici e non sembrano essere guidati dai contenuti soggettivi dei sogni.

5. Soggetti privati dei periodi di sonno REM non presentano disturbi psicologici durante la veglia, ma cercano di recuperare il sonno REM perduto. Ciò indica che il sonno REM è fisiologicamente necessario e conferma che i sogni soddisfano qualche importante necessità.
6. Dato che lo sviluppo ontogenetico del sonno REM segue grossomodo quello della mielinizzazione cerebrale, nel 1966 Howard Roffwarg ipotizzò che il sonno REM avesse nello sviluppo del sistema nervoso un ruolo analogo a quello dell'esercizio fisico per i muscoli. Più elevate dosi di sonno REM sono richieste nelle fasi più attive dello sviluppo cerebrale. Circa il 70% del sonno di un neonato è di tipo REM. A 8 anni tale percentuale si è già ridotta al 22% e in età adulta al 15%. E' noto che i piccoli di animali che nascono con un cervello già ben sviluppato, come le cavie, trascorrono in genere meno tempo in sonno REM. Si teneva anche conto del fatto che il consumo di ossigeno nelle fasi REM è pari o superiore a quello dello stato di veglia, come dimostrato da Seymour Kety. Ma se la funzione del sonno REM è davvero quella di favorire la maturazione del cervello, perché esso è presente anche nell'adulto?
7. Per quanto riguarda l'ipotesi che il sonno REM favorisca l'apprendimento, al-

cuni ricercatori hanno deprivato i ratti del sonno REM dopo una sessione di apprendimento, riscontrando poi performance inferiori rispetto ai ratti di controllo (Smith, 1996). Nel pulcino è stato osservato che, subito dopo l'*imprinting*, si verifica un cospicuo aumento del sonno REM (Solodkin e altri, 1985). Altri hanno osservato che il sonno REM dei ratti aumenta in percentuale nei periodi di maggiore impegno in un labirinto (Bloch, Hennevin e Leconte, 1977). Negli uomini la deprivazione interferisce meno con quello che è stato appreso, ma esiste comunque una correlazione tra attività intellettuale e percentuale di sonno REM. P.es. Smith e Lapp (1991) hanno osservato che il sonno REM degli studenti universitari aumenta in vicinanza dell'esame.

8. Benington e Heller (1994) hanno ipotizzato che il vero sonno ristoratore è il sonno SWS, mentre il sonno REM servirebbe a riparare qualche effetto nocivo collaterale prodotto dal SWS, infatti una fase REM segue sempre un periodo di sonno NREM, inoltre la durata del REM è correlata alla durata totale del sonno e non alla durata della veglia del giorno prima.
9. Secondo Francis Crick e Graeme Mitchinson (1995) "sognamo per dimenticare", cioè il sonno servirebbe a eliminare una serie di informazioni nervose errate o inutili che si accumulerebbero nei circuiti neuronali durante lo stato di veglia. Per Bernard D.Davis il sogno rinforzerebbe i circuiti nervosi indeboliti, consolidando la memoria degli eventi importanti. Entrambe le teorie spiegherebbero perché i neonati hanno periodi di sonno REM più lunghi.
10. Nei primi anni '70 Michel Jouvet, a Lione, sviluppò una teoria atta a spiegare il sonno REM. Poiché questo tipo di sonno si manifesta nei mammiferi e negli uccelli, ma non nei rettili, Jouvet pensò che *il sonno REM potesse essere un processo filogenetico tardivo, tipico degli animali a sangue caldo*. Inoltre, danneggiando bilateralmente alcuni neuroni vicini al *locus coeruleus*, Jouvet vide scomparire nei gatti l'atonia nelle fasi REM, sicché pare che essi "rappresentino" i loro sogni con sequenze comportamentali ben integrate e specie-specifiche (attacco predatorio, rabbia, combattimento, pulizia personale, esplorazione e altre).

"Per l'osservatore ingenuo, un gatto ritto sulle zampe sembra sveglio, dal momento che attacca nemici invisibili, gioca con un topo assente o mostra comportamento di fuga. Si osservano risposte di orientamento della testa o degli occhi verso stimoli immaginari, sebbene l'animale non risponda agli stimoli vivi o uditi. Questi episodi straordinari... rappresentano un buon argomento a dimostrazione del fatto che il gatto stia sognando (cioè sia in sonno REM) (Jouvet, 1972, pp. 236-237)"

Il sonno REM dei mammiferi inferiori servirebbe dunque a esercitarsi nelle risposte comportamentali vitali per la specie. Questo sarebbe il motivo per cui gli atti

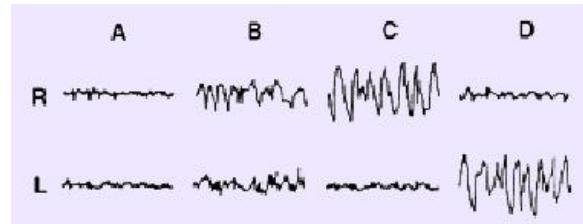


Figure 188: Tracciato EEG relativo ai due emisferi di un delfino tursiope

istintivi sono quasi perfetti già la prima volta che vengono eseguiti.

27.2 Meccanismi fisiologici del sonno

1. Il sonno è regolato internamente, giacché un individuo tende a recuperare quello perduto. Quale sia il meccanismo fisiologico che regola il sonno non è ancora completamente chiaro.
2. E' possibile che durante la veglia (o il sonno) il corpo produca sostanze che favoriscono il sonno (la veglia). E' noto che i due emisferi cerebrali del delfino tursiope dormono a fasi alterne (Mukhametov, 1984) quindi le sostanze implicate non possono essere circolanti nel flusso ematico, ma devono essere prodotte e agire nel cervello, anzi nei due emisferi separatamente. A tal proposito Oleksenko e altri (1992) hanno deprivato di sonno uno solo degli emisferi cerebrali di un delfino tursiope, e hanno osservato il *rebound* di SWS esclusivamente in quell'emisfero. Una possibile spiegazione al sonno uniemisferico del delfino è il fatto che la sua respirazione è volontaria, sicchè il delfino non saprebbe dormire e salire in superficie per respirare. Anche diverse specie di uccelli hanno un sonno uniemisferico, come la gallina.
3. Le *benzodiazepine*, i *barbiturici* e altri farmaci ipnotici agiscono sul recettore specifico *GABA_A*. Purtroppo non è stata trovata una sostanza endogena benzodiazepino-simile la cui concentrazione vari dal giorno alla notte. Gli antinfiammatori (come l'aspirina e l'ibuprofene) riducono la temperatura corporea e interferiscono col sonno (Murphy e altri, 1994), mentre le *citochine* aumentano la temperatura e inducono sonnolenza (Krueger e Majde, 1995). Ciò ha suggerito che il vero parametro che controlla il sonno potesse essere la temperatura del cervello.
4. *A metà degli anni '30 si affermò l'idea che il sonno fosse una funzione passiva del SNC dovuto a deafferentazione funzionale* (cioè, il SNC si addormenta quando le

stimolazioni sensoriali non sono più sufficienti a mantenerlo sveglio), soprattutto ad opera del neurofisiologo Frederic Bremer. Bremer (1935) eseguì nel gatto una sezione mesencefalica tra i collicoli superiori e inferiori ("cerveau isolé") e osservò che il proencefalo isolato presentava un EEG tipico dello stato di sonno a onde lente. Con una sezione più caudale, tra il bulbo inferiore e il midollo spinale ("encéphale isolé"), vi erano normali cicli veglia sonno. La conclusione di Bremer fu che le afferenze sensoriali dei nervi cranici erano sufficienti a mantenere lo stato di veglia (rimangono intatte le afferenze dei nervi trigemino, V, e vestibulocleare, VIII). A conferma di ciò, la successiva recisione dei nervi cranici portava al sonno continuo.

5. Nel 1949 Giuseppe Moruzzi e Horace W. Magoun eseguirono lesioni parziali del tronco dell'encefalo. Lo schema generale dei loro esperimenti era:

- (a) lesione dell'animale (p.es. preparazione *cerveau isolé*)
- (b) stimolazione elettrica di un sito specifico (p.es. un nervo o un nucleo)
- (c) misurazione dei cambiamenti nell'EEG

Mentre la lesione del tegmento laterale, contenente le classiche vie afferenti sensoriali, non alterava il ciclo sonno-veglia, lesioni eseguite sulla linea mediana, con interruzione delle proiezioni rostrali della formazione reticolare, provocava stupore comportamentale con EEG a onde delta permanenti. La stimolazione elettrica della formazione reticolare produceva arousal. La formazione reticolare riceve i collaterali degli assoni delle vie afferenti sensoriali e stimola a sua volta la corteccia cerebrale tramite due vie (Jones, 1990), la via dorsale proietta ai nuclei mediale e intralaminare del talamo; la via ventrale proietta all'ipotalamo laterale, ai gangli della base e al proencefalo basale.

Il sonno era ancora considerato un fenomeno passivo di deafferentazione funzionale, ma mediato da un *sistema attivatore reticolare ascendente (ARAS)* asspecifico. Nel 1959 Moruzzi dimostrò che anche specifiche strutture nervose centrali possono inibire attivamente l'ARAS, inducendo così il sonno. Egli vide che in seguito a una lesione a livello mediopontino (pochi mm sotto la sezione di Bremer) i gatti non erano più in grado di dormire. Inoltre, l'iniezione di anestetico nella parte rostrale del ponte determina una condizione di sonno permanente, mentre nella parte caudale determina desincronizzazione EEG.

Quindi la formazione reticolare rostrale doveva contenere una popolazione di neuroni la cui attività è necessaria per garantire lo stato di veglia, mentre la parte caudale neuroni necessari per indurre il sonno.

6. Gli scienziati contemporanei che hanno indagato la formazione reticolare in relazione alla coscienza e all'attenzione, come Mircea Steriade (1988, 1992, 1993,

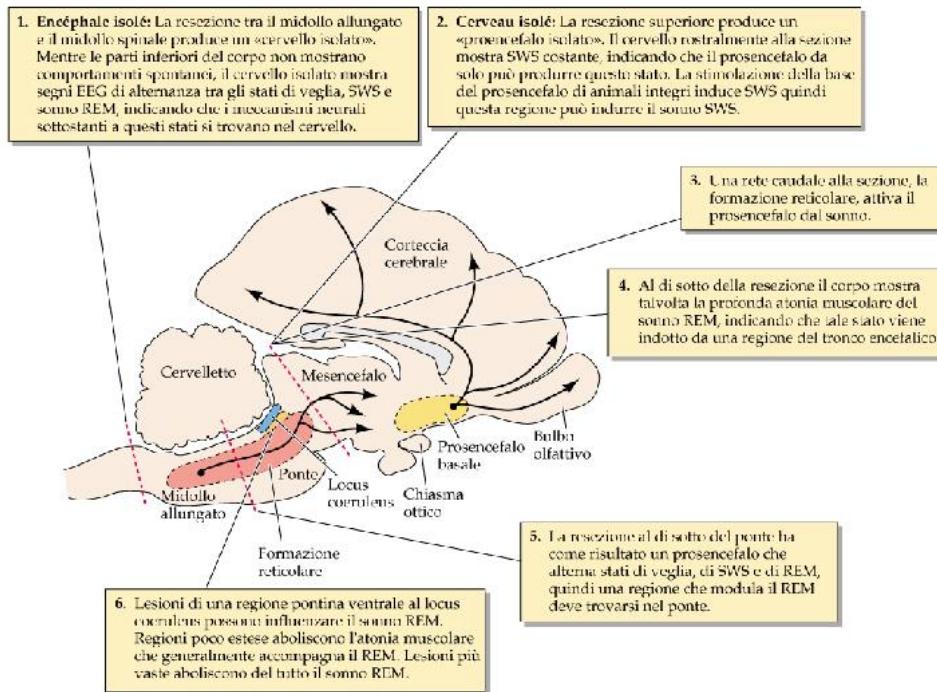


Figure 189: Principali sedi ed effetti delle lesioni classiche sull'encefalo del gatto

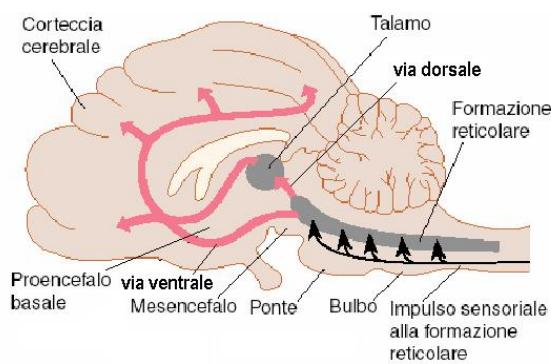


Figure 190: Principali proiezioni della formazione reticolare del gatto

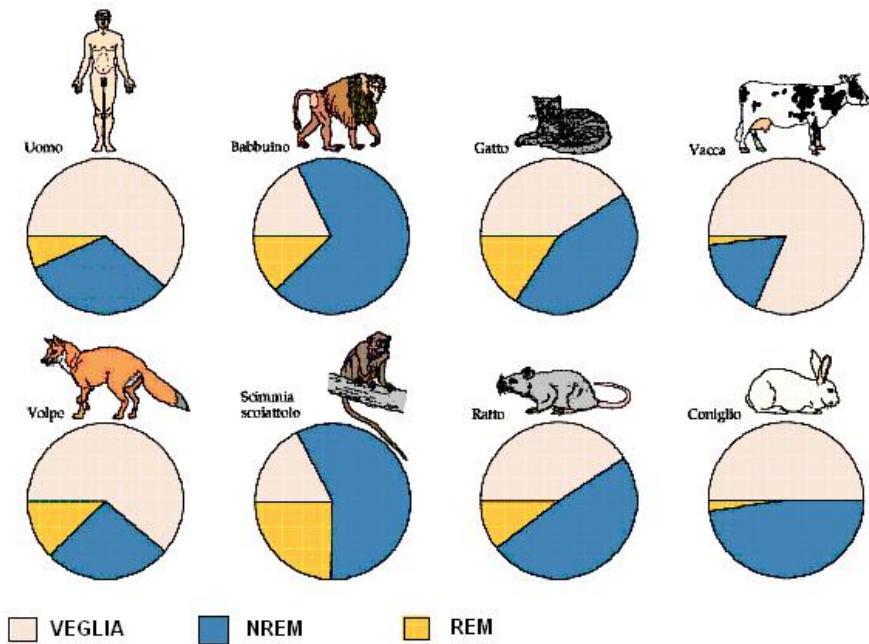


Figure 191: Composizione del sonno in differenti specie di mammiferi

1995), Rodolfo Llinàs (1991), e in relazione al sonno, come Allan Hobson (1994), hanno avvalorato le principali conclusioni degli esperimenti di Magoun e Moruzzi. Oggi si può affermare con certezza che la formazione reticolare è generalmente coinvolta nella generazione dei cicli veglia-sonno. La conferma più importante è che la stimolazione elettrica della formazione reticolare produce un EEG desincronizzato. Ma al di là di questa conferma generale molte precisazioni vanno fatte. Ad esempio, Steriade e Singer hanno criticato l'uso tradizionale del termine "EEG desincronizzato" per designare le onde rapide di bassa ampiezza osservabili durante lo stato di veglia o nel sonno REM, infatti anche in questi stati è possibile individuare regioni cerebrali in cui l'attività elettrofisiologica è fortemente sincronizzata (M.H.J.Munk, P.R.Roelfsema, P.Koenig, A.K.Engel e W.Singer, 1996). Per quanto riguarda la relazione tra stati di coscienza e formazione reticolare, è ragionevole pensare che la coscienza e il sonno dipendano da processi anatomo-fisiologici vicini, dato che il sonno è una condizione naturale di incoscienza. Tuttavia, il fatto che la formazione reticolare sia coinvolta nella produzione di stati di veglia e di attenzione, necessari alla coscienza, non basta a concludere che questa regione, come quegli stati, siano sufficienti a spiegare la coscienza (A.R.Damasio, 1999).

7. Un animale il cui tronco encefalico sia stato sezionato mostrerà alterazioni dello stato di vigilanza dipendenti dal livello della sezione:
 - (a) Se la sezione avviene al livello cervicale alto del midollo spinale l'EEG mostrerà ancora i normali cicli di veglia e sonno. Ciò è in accordo col fatto che la formazione reticolare resta intatta
 - (b) Se la sezione avviene al livello della parte media del ponte l'animale mostrerà segni di costante vigilanza. Deduciamo che la parte fondamentale dell'ARAS per lo stato di veglia si trova nella formazione reticolare risparmiata, nel mesencefalo, e che la parte di formazione reticolare lesa, compresa nel bulbo e nella parte inferiore del ponte, deve contenere quella sorta di orologio biologico che periodicamente eccita e deprime l'ARAS
 - (c) Lesioni al livello del mesencefalo superiore determinano attività sincronizzate permanenti, indicative del sonno ad onde lente; ciò avviene perché l'ARAS è stato disconnesso dal prosencefalo. Si tratta di una situazione di coma.
8. Si pensa che questo orologio si trovi nei *nuclei del rafe*, serotonnergici, situati in corrispondenza della linea mediana del bulbo. I neuroni di questa zona scaricano con frequenza massima durante la veglia e minima durante il sonno REM. Molti di essi cessano del tutto di scaricare durante gli episodi REM. Jouvet ha inoltre dimostrato che la distruzione dell'80 – 90% dei nuclei del rafe bulbari provoca nel gatto un'insonnia completa per 3 – 4 gg. Successivamente ricompare il sonno non-REM, ma non quello REM.
9. Anche la stimolazione elettrica a bassa frequenza del *nucleo del tratto solitario* produce sonno non-REM. Esso riceve afferenze gustative e viscerali.
10. *Generazioni di ricercatori hanno tentato di individuare una sostanza ipnogena.*
11. Jouvet osservò che la lesione dei *nuclei del rafe* provoca anche deplezione di serotonina (5-HT) nella corteccia cerebrale e insonnia, mentre l'iniezione intracerebrale di serotonina induce il sonno. Quasi tutti i neuroni serotonergici si trovano localizzati nei nuclei del rafe, presenti medialmente nella formazione reticolare bulbare e pontina. La loro attività decresce durante il sonno NREM fino a raggiungere livelli minimi nella fase REM, mentre ha un sostanziale incremento nel primo secondo dopo tale fase (Trulson e Jacobs, 1979). La stimolazione di questi nuclei provoca locomozione e desincronizzazione EEG, mentre la *paraclorofenilalanina* (PCPA) che blocca la sintesi della serotonina causa desincronizzazione EEG (Peck e Vanderwolf, 1991).

Altri esperimenti sembrano contraddirre il ruolo della serotonina quale unico neuromodulatore del ciclo veglia-sonno. P.es., in seguito a somministrazione giornaliera di PCPA, dopo un periodo iniziale di 7 gg di insonnia, si ha ripristino del 70% del sonno, REM e non-REM.

Il target degli assoni di questi neuroni si sovrappone largamente a quello dei neuroni noradrenergici del LC. Diversamente da questi, i neuroni dei nuclei del rafe non rispondono a stimoli che provocano dolore o stress (Jacobs, Wilkinson e Fornal, 1990).

Si pensa che il ruolo specifico dei nuclei del rafe sia quello di facilitare l'esecuzione di movimenti automatici continui, come camminare, masticare, leccarsi (Jacobs e Fornal, 1997).

12. il sonno presenta due ciclicità, un ciclo veglia-sonno e un ciclo NREM-REM all'interno del sonno. Essi dovrebbero essere tenuti ben separati nella teoria.
13. Autori come J.Allan Hobson e Robert McCarley hanno avanzato l'ipotesi di un sistema a due neuromediatori per il controllo del ciclo NREM-REM, acetilcolina e noradrenalina. Essi hanno identificato due popolazioni:
 - (a) una popolazione colinergica nella *zona tegmentale gigantocellulare*, che scarica ad alta frequenza, in modo fasico e ben correlato coi movimenti oculari veloci e con le scosse muscolari tipici del sonno REM
 - (b) una popolazione noradrenergica nel *locus coeruleus*, silente durante i periodi REM.

L'attività alterna di queste due popolazioni scandirebbe le fasi di sonno REM e non-REM.

14. Jerome Siegel e Dennis McGinty hanno però osservato che la scarica dei neuroni della popolazione a) è correlata con i movimenti dell'animale nello stato di veglia, cioè non tanto con i periodi di sonno REM, quanto con l'attività motoria in sé.
15. Oggi sappiamo che almeno 4 sistemi neurali sono implicati nel controllo dell'arousal e del ciclo veglia-sonno: adrenergici, noradrenergici, serotoninergici e istaminerici (Wada e altri, 1991; McCormick, 1992).
16. Per quanto riguarda l'ACh, essa interessa due gruppi di neuroni, uno nel ponte e l'altro nel proencefalo basale. Se stimolati, questi centri inducono attivazione e desincronizzazione EEG (Jones, 1990; Steriade, 1996). Un gruppo di scienziati (Day, Damsma e Fibiger, 1991) hanno misurato con la tecnica della microdialisi hanno potuto misurare il rilascio di ACh al livello dello striato, dell'ippocampo e della corteccia frontale, trovandolo proporzionale al livello di arousal dell'animale.

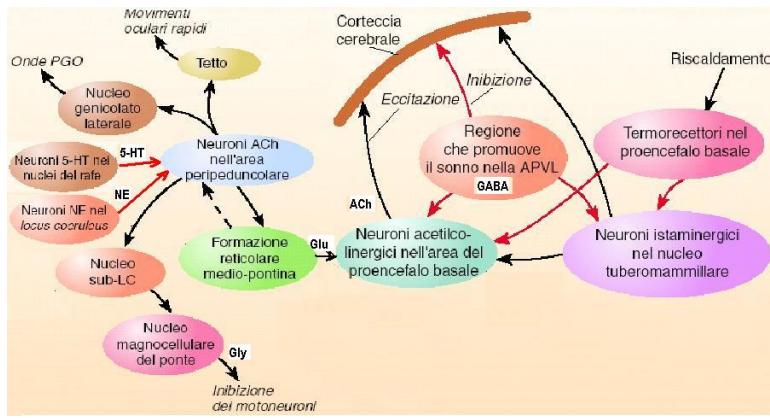


Figure 192: Principali circuiti implicati nella regolazione del ciclo sonno-veglia e REM-NREM

17. Da tempo è noto che gli agonisti delle catecolamine (p.es. l'anfetamina) aboliscono il sonno. L'effetto sarebbe mediato dalle cellule noradrenergiche, di colore scuro, del locus coeruleus (LC), nel ponte dorsale. I loro assoni, fortemente ramificati, rilasciano noradrenalina al livello di ponte, bulbo, talamo, ippocampo, corteccia cerebrale e cerebellare.

Aston-Jones e Bloom (1981a) hanno registrato l'attività dei neuroni del LC del ratto in condizioni di veglia e di sonno. Durante il sonno REM la depolarizzazione tende a zero e aumenta fortemente al risveglio. Gli autori sono propensi a credere che l'attività dei neuroni noradrenergici del LC sia massima in presenza di stimoli ambientali che attirano l'attenzione dell'animale e ne aumentano la vigilanza. Ciò è stato confermato da un altro studio, nel quale Aston-Jones (1994) ha trovato una correlazione tra frequenza di scarica dei neuroni del LC della scimmia e le performances dell'animale nel riconoscimento di stimoli visivi presentati su uno schermo.

27.3 Strutture proencefaliche legate al sonno

1. La stimolazione a bassa frequenza dei nuclei della linea mediana e intralaminari del talamo produce sonno e sincronizzazione dell'EEG. Queste strutture sono risparmiate nel preparato *cerveau isolé*
2. Un danno di natura encefalitica all'*ipotalamo posteriore* provoca nell'uomo ipersonnia, e la stimolazione di quest'area negli animali addormentati ne provoca il risveglio. Invece, una lesione all'*area preottica* nel ratto e alla *corteccia frontale*

orbitale provoca insonnia, mentre la sua stimolazione (elettrica o per applicazione di serotonina) induce il sonno non-REM. Non è nota la relazione tra questi "centro della veglia", "centro del sonno" e il sistema dell'ARAS. Tuttavia, dopo 10 – 15 gg dall'operazione *cerveau isolé* il prosencefalo dà inizio a nuovi cicli di sincronizzazione-desincronizzazione dell'EEG, probabilmente proprio grazie a questi centri superiori.

3. L'*istamina* è un imidazolo la cui sintesi avviene per decarbossilazione dell'aminoacido *istidina*. Nei vertebrati l'istamina si concentra nel *nucleo tuberomammillare* (TM) dell'ipotalamo ventrale posteriore, adiacente ai corpi mammillari. Questi neuroni, maggiormente attivi durante la veglia, inviano i loro assoni a neocorteccia, gangli basali, proencefalo basale, talamo e ipotalamo ed esercitano azione desincronizzante sull'EEG. Le sostanze che bloccano la sintesi di istamina o i recettori istaminici H_1 inducono il sonno (Lin, Sakai e Jouvet, 1988).
4. Molti studi fanno pensare che le strutture proencefaliche legate al sonno siano associate a quelle legate alla termoregolazione. Alcuni neuroni del proencefalo basale rispondono alle variazioni di temperatura del cervello e dei recettori termici cutanei. Il riscaldamento di questa parte del cervello riduce l'attività dei neuroni del nucleo TM e induce SWS (Steininger e altri, 1999). La sonnolenza che accompagna la febbre potrebbe essere prodotta da questo stesso meccanismo. La temperatura cerebrale riflette sempre l'attività metabolica cerebrale. La temperatura del cervello sale durante le fasi REM e si riduce durante le fasi NREM. La temperatura del corpo sembrerebbe avere variazioni opposte.
5. Nel 1946 Nauta scoprì che nei ratti la distruzione dell'*area preottica ventrolaterale* (APVL), una formazione del proencefalo basale, produce insonnia, coma e infine il decesso in tre giorni. Il sonno è abolito anche per infusione di acido cainico (John e altri, 1994). Nei gatti liberi di muoversi l'elettrostimolazione dell'AVPL provoca sonnolenza EEG e comportamentale (Sterman e Clemente, 1962). Durante il sonno SWS e REM i neuroni dell'APVL mostrano intensa attività (Szymusiak e altri, 1998). L'APVL contiene neuroni inibitori GABA-ergici che innervano il nucleo TM, i nuclei del rafe e il LC (Sherin, 1998), tutte strutture la cui stimolazione produce attivazione EEG e arousal comportamentale.
6. Benington e altri (1995) pensano che l'*adenosina*, neurotrasmettore nucleosidico, si accumuli durante la veglia e il suo accumulo determini sonnolenza al livello del proencefalo basale, dove con la tecnica della microdialisi è stato accertato che la sua concentrazione aumenta durante la veglia e si riduce durante il sonno (Porkka-Heiskanen e altri, 1997). Un farmaco che stimola i recettori dell'adenosina, incrementa l'attività delta nell'animale. L'adenosina è rilasciata quando i neuroni sono costretti a ricorrere alle riserve di glicogeno presenti nelle

cellule gliali circostanti, nei momenti di intenso consumo energetico. Ciò rappresenta il legame tra metabolismo cerebrale e necessità di sonno.

27.4 Controllo neurale del sonno REM

1. Negli animali, e probabilmente anche nell'uomo, l'inizio del sonno REM è accompagnato da scariche di attività elettrica che originano nel ponte, raggiungono i nuclei genicolati laterali (LG) e da qui la corteccia V1. Si tratta delle *onde PGO* (Ponto-Genicolo-Occipitali). Subito dopo le onde PGO hanno inizio i REMs e la paralisi muscolare.
2. E' noto che gli agonisti acetilcolinergici facilitano il sonno REM. Persone esposte agli insetticidi organofosfati (agonisti ACh) manifestano un incremento percentuale di sonno REM (Stoyva e Metcalf, 1968). La concentrazione di ACh al livello dei bottoni terminali della neocorteccia del gatto è massima durante la veglia e il sonno REM, minima nel SWS (Jasper e Tessier, 1969). Un agonista dell'ACh (*arecolina*) abbrevia l'intervallo tra le fasi di sonno REM, mentre un antagonista dell'ACh (*scopolamina*) allunga l'intervallo tra le fasi di sonno REM. In definitiva, i neuroni colinergici hanno un ruolo importante nell'attivazione cerebrale, sia durante la veglia vigile che durante il sonno REM. Il gruppo di cellule colinergiche maggiormente studiato nel gatto è nell'*area peripeduncolare* (PPA), al livello pontino, vicino al peduncolo superiore del cervelletto (PSC) e ai nuclei tegmentali peduncolopontino (TPP) e dorsolaterale (TLD) (Jones e Beaudet, 1987). La frequenza di scarica di queste cellule raggiunge il suo massimo durante la veglia e il sonno REM, tanto è vero che esse sono state denominate *cellule REM-ON*. Iniettando acido cainico in quest'area il sonno REM viene drasticamente ridotto, e quello residuo è proporzionale al numero di cellule risparmiate (Webster e Jones, 1988). L'area peripeduncolare proietta alla *formazione reticolare medio-pontina* (FRMP), talvolta denominata *nucleo tegmentale gigantocellulare* (Siegel, 1989), area sospettata di essere coinvolta nell'inizio del sonno REM.

L'iniezione di *carbacolo* nella parte ventrale della FRMP stimola i recettori ACh ivi presenti, causando tutte le componenti del sonno REM (onde PGO, paralisi, arousal corticale, REMs), mentre la lesione della FRMP abolisce o riduce il sonno REM. La FRMP pare essere in rapporto bidirezionale con l'area peripeduncolare (Reinoso-Suàrez e altri, 1994). La desincronizzazione corticale nelle fasi REM è mediata dai neuroni colinergici del proencefalo basale, stimolati dai neuroni glutamminaergici della FRMP. Le onde PGO sono mediate dalle connessioni dirette tra area peripeduncolare e LG. I movimenti REMs sono probabilmente controllati dalle proiezioni che vanno dall'area peripeduncolare al tetto (Webster e Jones, 1988). La paralisi muscolare pare essere controllata dai neuroni

situati ventralmente al LC (sub-LC), i cui assoni proiettano in direzione caudale verso il *nucleo magnocellulare*, nel bulbo mediale. A loro volta i neuroni di questo nucleo formano sinapsi inibitorie coi motoneuroni spinali (Morales, Boxer e Chase, 1987) utilizzando glicina come neurotrasmettore (Fort e altri, 1990). Lesioni nell'area sub-LC (Shouse e Siegel, 1992) oppure nel nucleo magnocellulare (Schenkel e Siegel, 1989) non influenzano il sonno REM, unicamente cancellano l'atonia muscolare tipica del sonno REM.

3. Gli agonisti serotonergici e noradrenergici hanno effetti inibitori sul sonno REM. I neuroni ACh-ergici dell'area peripeduncolare e i neuroni dell'area FRMP ricevono afferenze sia serotonergiche che noradrenergiche (Semba, 1993; Honda e Semba, 1994; Leonard e altri, 1995). Portas e altri (1996) hanno infuso un farmaco che inibisce il rilascio di serotonina nel nucleo dorsale del rafe, ottenendo un incremento del 300% nella durata del sonno REM dell'animale.

27.5 I disturbi del sonno

1. L'*insonnia* è un disturbo di inizio e/o mantenimento del sonno. Il bisogno di sonno individuale è molto variabile, sicché l'insonnia deve essere valutata in relazione al fabbisogno individuale. L'incidenza dell'insonnia aumenta con l'età, è maggiore nelle donne che negli uomini ed è in aumento negli ultimi anni. Le isonnie *primarie* sono:

- (a) isonnia psicofisiologica
- (b) isonnia da errata percezione del sonno (pseudo-isonnia)
- (c) isonnia idiopatica (isonnia ad insorgenza infantile)

Le isonnie *secondarie* sono:

- (a) isonnia da farmaci
- (b) isonnia da inadeguata igiene del sonno
- (c) sindrome da "sonno insufficiente"
- (d) isonnia da altitudine
- (e) isonnia da assunzione di cibo/bevande (night-eating syndrome)
- (f) isonnia da allergie alimentari
- (g) isonnia associata a disturbi psichiatrici
- (h) movimenti periodici del sonno
- (i) sindrome delle "gambe senza riposo" (restless legs syndrome)

2. Una delle cause principali di insonnia è rappresentata dall'uso di farmaci ipnotici, come benzodiazepine e barbiturici (insonnia da farmacodipendenza). Ciò avviene perché il soggetto sviluppa tolleranza, anche dopo tre soli notti di utilizzo (Kales e altri, 1979), e soffrirà di sintomi di rebound alla sospensione del farmaco (Weitzman, 1981). L'insonnia non è tanto una malattia, quanto un sintomo. Solo di recente i ricercatori hanno preso coscienza del fatto che la valutazione dell'efficacia di un farmaco ipnotico non deve fermarsi all'agevolazione dell'addormentamento, ma occorre considerare anche quanto la persona si sente riposata durante il giorno seguente (American Psychiatric Association, 1994). L'*apnea morfeica* è un tipo di insonnia che consiste nella difficoltà di dormire e respirare allo stesso tempo. Durante una crisi i chemiocettori rilevano l'incremento di CO_2 nel sangue e inducono il paziente a risvegliarsi in una profonda inspirazione. In molti casi l'apnea morfeica è causata da un'ostruzione delle vie aeree, che può essere risolta chirurgicamente o per mezzo di una maschera.
3. L'*ipersonnia* è un disturbo da eccessiva sonnolenza diurna. Tra le ipersonnie primarie vi sono la narcolessia, l'ipersonnia idiopatica e la sindrome di Kleine-Levin (ipersonnia ricorrente primaria)
4. La *narcolessia* è una malattia neurologica genetica (Aldrich, 1992) che induce il sonno o aspetti del sonno in momenti inadeguati. Il sintomo principale è l'*attacco di sonno*, un impulso irresistibile a dormire. Il sonno dura 2-5 min e la persona si risveglia sentendosi riposata. Gli attacchi di sonno possono essere trattati farmacologicamente con stimolanti come il *metilfenidate* (Ritalin), un agonista delle catecolamine (Vgontzas e Kales, 1999), oppure con antidepressivi. Un altro sintomo è la *cataplessia*, dove il soggetto crolla a terra improvvisamente, restando immobile ma perfettamente cosciente per un tempo che va da qualche secondo a qualche minuto. Ciò che si verifica è la paralisi del sonno REM in un momento inadeguato, cioè l'inibizione generale dei motoneuroni spinali. La crisi cataplettica può essere innescata da una forte emozione o da uno sforzo fisico improvviso e a volte può essere accompagnata da un'esperienza onirica (*allucinazioni ipnagogiche*). Se la paralisi cataplettica accade quando il soggetto si è appena coricato o risvegliato, è detta *paralisi del sonno*.
5. Lo studio condotto su cani narcoletti ha portato alla scoperta del gene mutante. Questo gene specifica il recettore per il neuropeptide *orexina* (o *ipocretina*), carrente negli animali malati.
6. il *disturbo REM senza atonia* è anch'esso a carattere ereditario (Schenck e altri, 1996) e può essere trattato con il clonazepam, una benzodiazepina (Schenck, Hurwitz e Mahowald, 1996).

7. I disturbi del sonno profondo sono l'enuresi notturna, il sonnambulismo e il pavor nocturnus, più frequenti nei bambini. Altre parassonnie sono il sonniloquio, i crampi notturni, gli incubi, il bruxismo.
8. Il test d'elezione per la valutazione obiettiva dell'eccessiva sonnolenza diurna è il *Multiple Sleep Latency Test* (MSLT). Consiste in progressivi "tentativi di addormentamento" ad intervalli regolari (in genere almeno 4 prove alle 10.00, alle 12.00, alle 14.00 e alle 16.00). Il sonno del paziente è monitorato mediante registrazione polisonnografica (EEG, EMG ed EOG). Ad essere valutata è la latenza di addormentamento (intervallo che intercorre tra la chiusura degli occhi per disporsi al sonno e la comparsa di periodo di 1 minuto continuo di stadio S1 del sonno. La prova viene interrotta appena si manifesta il sonno, al fine di non permettere un'accumulazione, seppure ridotta di sonno diurno. Se non si presenta un episodio di sonno entro una durata massima di 20 minuti, il soggetto viene comunque svegliato. I pazienti affetti da eccessiva sonnolenza diurna presentano una significativa riduzione della latenza di sonno rispetto ai soggetti normali.
9. La *Maintenance Wakefulness Test* (MWT) è una tecnica del tutto analoga alla MSLT, con un'unica sostanziale differenza: ai soggetti è richiesto di provare a resistere al sonno, mentre nel MSLT hanno la consegna di provare ad addormentarsi. Anche in questo caso nei soggetti affetti da eccessiva sonnolenza diurna si riscontra un'accorciamento della latenza di sonno rispetto ai soggetti normali.

27.6 I ritmi circadiani

1. La maggior parte del comportamento umano e animale segue dei ritmi ciclici, p.es. nel sonno, nel comportamento riproduttivo, migratorio, ecc.
2. Un *ritmo circadiano* è una modificazione fisiologica ciclica con periodicità $T \approx 24h$. Alcuni di questi ritmi sono regolati passivamente dalle variazioni di luminosità ambientale, altri sono regolati da orologi interni, con periodo anche $> T$, nei confronti dei quali la luce funge da sincronizzatore, o zeitgeber (tedesco, "datore di tempo"). Sottoposti a una perenne luce diffusa, o all'oscurità, un animale sincronizza i propri ritmi di attività-riposo sul proprio ritmo endogeno.
3. Isolando una persona da qualsiasi riferimento temporale, il suo ritmo sonno-veglia passa da $24h$ a $25h$ o più.
4. La luce tende a sincronizzare il ritmo endogeno del ciclo sonno-veglia con il ciclo giorno-notte, anche negli animali ai quali siano stati interrotti i tratti ottici primari e il *sistema accessorio*. Ciò ha portato alla scoperta che esiste una via diretta *retino-ipotalamica*. In alcune specie vi è anche una via che collega la retina all'*area preottica*.

27.7 Il nucleo soprachiasmatico (NSC)

1. Oggi sappiamo che il *nucleo soprachiasmatico* (NSC) dell'ipotalamo contiene oscillatori circadiani sincronizzati col ciclo esterno luce-buio. Si tratta del principale orologio biologico del ratto (Moore e Eichler, 1972; Stephan e Zucker, 1972). Nel 1972 Robert Y. Moore e Irving Zucker scoprirono che la distruzione di questo nucleo fa perdere questa sincronizzazione, non solo del ciclo veglia-sonno, ma anche degli altri ritmi comportamentali e ormonali endogeni. I neuroni di questo nucleo sono particolarmente ricchi di sinapsi dendro-dendritiche, un possibile substrato anatomico per l'attività sincrona.
2. William Schwartz e Harold Gainer (1977) dimostrarono definitivamente l'attività circadiana del NSC somministrando *2-desossiglucosio* marcato con radioisotopo ^{14}C a due gruppi di ratti. Il *2-desossiglucosio* (*2-DG*) viene assunto dalle cellule in ragione della loro attività, ma non viene metabolizzato. La visualizzazione successiva con metodi autoradiografici mostrò che il gruppo di ratti trattati durante la notte aveva i nuclei decisamente meno marcati del gruppo trattato durante il giorno. Quindi L'NSC è l'orologio che scandisce la differenza tra il giorno e la notte. E' molto probabile che tale periodicità non nasca da una interazione interneuronale, ma che sia intrinseca in ciascun neurone del NSC. Alcune ricerche suggeriscono l'esistenza di due geni (*tim* e *per*) la cui attivazione/disattivazione sarebbe controllata dalla deplezione/accumulo delle proteine da essi prodotte (TIM e PER).
3. La lesione del NSC altera il ritmo di alimentazione, sonno, motilità e secrezione ormonale dell'animale. I dendriti dei neuroni del nucleo, circa 10000 raggruppati in un volume di $0.1\text{--}0.3\text{ mm}^3$, formano sinapsi tra loro (dendrodendritiche). Molti di questi neuroni hanno probabile funzione neurosecretria (Card, Riley e Moore, 1980). Si è scoperto che l'NSC riceve connessioni dirette glutammaergiche dalla retina, la *via retinoipotalamica* (Hendrikson, Wagoner e Cowan, 1972; Aronson e altri, 1993). Pare che i fotorecettori retinici implicati non siano né i coni né i bastoncelli, ma una classe di cellule fotosensibili contenenti *melanopsina*, situate nello strato delle cellule amacrine. Gli assoni della via retinoipotalamica si dividono in prossimità del chiasma ottico; una parte raggiunge l'NSC, l'altra il foglietto intergeniculato (FIG), una parte del nucleo genicolato laterale (Aronson e altri, 1993). FIG e NSC sono a loro volta connessi da fibre le cui terminazioni rilasciano sia GABA sia neuropeptide Y (*via genicoloipotalamica*). L'interruzione della via genicoloipotalamica riduce ma non abolisce l'effetto della luce come zeitgeber sui ritmi circadiani (Harrington e Rusak, 1986), quindi sia la via diretta retinoipotalamica che la via indiretta genicoloipotalamica mediano tale effetto.
4. Oltre alla luce, altri effetti possono avere un effetto zeitgeber, come il rumore,

gli sbalzi di temperatura e l'attività motoria. Gli zeitgeber sono sensibili al condizionamento classico (Amir e Stewart, 1996): uno stimolo neutro associato ripetutamente alla luce intensa, può esso stesso funzionare da zeitgeber per i ritmi circadiani. Il trapianto di tessuto soprachiasmatico in ratti ai quali era stato asportato l'NSC permette loro il ripristino dei ritmi circadiani, indipendentemente dal sito del trapianto e dalla possibilità di ripristinare giunzioni sinaptiche con il tessuto ospite, purchè in comunicazione con il circuito ventricolare (Lehman e altri, 1987; Aguilar-Roblero e altri, 1994; Silver e altri, 1996). Ciò significa che il controllo è di tipo neuromodulatorio.

5. Nei mammiferi, il controllo dei ritmi stagionali coinvolge la *ghiandola pineale* (Bartness e altri, 1993) che nottetempo secerne l'ormone *melatonina*. I neuroni dell'NSC formano sinapsi con le cellule del *nucleo paraventricolare* dell'ipotalamo (Pa) che proietta ai neuroni pregangliari del sistema nervoso simpatico. I neuroni postgangliari innervano la ghiandola pineale controllando la secrezione di melatonina. L'ingresso nelle varie stagioni è rilevato sulla base dell'allungamento o accorciamento del giorno e della notte.

27.8 Interazione tra ambiente e cervello che dorme

La differenza fondamentale tra la veglia e il sonno NREM è nel diverso pattern di scarica dei neuroni talamo-corticali. Durante la veglia i neuroni del nucleo reticolare talamico scaicano ad alta frequenza, trasferendo fedelmente l'informazione proveniente dai canali sensoriali verso la corteccia. Durante il sonno NREM la scarica è a bursts, sincrona e a bassa frequenza. Ciò rappresenta un'azione di filtro nei confronti degli input sensoriali diretti alla corteccia.

Tuttavia, l'EEG del cervello in stato NREM può manifestare eventi fasici (p.es. complessi K) in risposta a stimoli sensoriali improvvisi, indipendentemente dalla modalità sensoriale, ma dipendenti dalla durata, intensità e significato dello stimolo (Halasz, 1993)

27.9 Potenziali evocati durante il sonno

1. Oggi i PE sono usati per valutare l'ipotesi che processi di attenzione selettiva possano essere attivi anche durante il sonno (Campbell, Bell, Bastien, 1992). Nell'uomo, il sonno non altera le caratteristiche del BAER, quindi la riduzione della risposta comportamentale durante il sonno non dipende da variazioni nei meccanismi e nella soglia di eccitabilità dell'udito al livello del tronco cerebrale. Nell'uomo il sonno SWS produce aumento in ampiezza dei PEVs, soprattutto in N1, P2 e N3, e attenuazione di N2 e P3. Anche i potenziali retinici pare siano

amplificati durante l'SWS (Galambos, Jushasz, Kekesi e altri, 1994). Il sonno SWS produce aumento in ampiezza dei PESSs. Le componenti tardive del BAER sono diverse negli stati W, REM e NREM.

27.10 Flusso ematico cerebrale (rCBF)

1. Gibbs, Gibbs e Lennox (1935) furono i primi a tentare la misura del flusso ematico cerebrale durante il sonno, infilando un sensore termico nella vena giugulare interna di quattro soggetti epilettici. Essi non rilevarono alcuna variazione durante il sonno rispetto alla veglia.
2. Il metodo dell'inalazione di ^{133}Xe fu inizialmente usato da Townsend, Prinz e Orbrist (1973). Essi trovarono rispetto a W una riduzione del 6-14% del rCBF durante SWS e un incremento del 3-12% durante il sonno REM. La riduzione durante SWS sembra interessi maggiormente le strutture sottocorticali (Sakai, Meyer, Karacan e altri, 1980). La riduzione di rCBF e dell'ossigenazione cerebrale ($CMRO_2$) durante il sonno NREM sono confermati dagli studi dal Madsen e altri (1991). Tale riduzione ammonta al 3-10% in S2, al 25-44% in SWS, mentre durante il sonno REM i livelli sono analoghi a quelli registrati durante la veglia.

27.11 Tomografia a emissione di fotone singolo (SPECT)

1. Nei soggetti risvegliati dal sonno REM, 5 min dopo l'iniezione di HMPAO si sono potute confrontare le scansioni SPECT relative al sonno REM e alla veglia. Durante il sonno REM il flusso ematico aumenta del 4% nella corteccia visiva associativa, ma è ridotto del 5-9% nelle aree frontali inferiori (Madsen e altri, 1991). Nei pazienti narcolettici il passaggio dalla veglia al sonno REM è segnato da incremento del rCBF nelle regioni parietali superiori, e un decremento al livello del talamo (Asenbaum, Zeithofer, Saletu e altri, 1995).
2. Studi SPECT con $^{99m}TcHMPAO$ sui soggetti affetti da apnea del sonno hanno evidenziato un'iperperfusione frontale e una ipoperfusione nel lobo parietale sinistro (Ficker, Feistel, Moller e altri, 1997).
3. Pazienti affetti da apnea morfeica, demenza e Alzheimer presentano in genere ipoperfusione temporo-parietale (Miller, Mena, Daly e altri, 1990).

27.12 Tomografia a emissione di positroni (PET)

1. Il primo studio ^{18}FDG condotto su tre soggetti durante il sonno ha stabilito una complessiva riduzione del metabolismo in due dei soggetti e un incremento nel

terzo soggetto, il quale aveva riportato un'intensa attività onirica (Heiss, Pawlik, Herholz e altri, 1985). Lo studio di Buchsbaum e altri (1989) ha evidenziato un decremento del 23% del metabolismo cerebrale globale durante il sonno NREM, e un incremento durante le fasi REM, soprattutto nel giro del cingolo. Molti altri studi confermano l'ipometabolismo cerebrale nel sonno NREM, specialmente nel ponte dorsale, mesencefalo, gangli della base, ipotalamo, corteccia frontale ventromediale. Durante il sonno REM l'ipermetabolismo è evidente nelle regioni limbiche e para-limbiche (Nofzinger, Mintun, Wiseman e altri, 1997). Uno studio di tracciamento di $H_2^{15}O$ (Braun, Balkin, Wesenten e altri, 1997) ha indotto gli autori a ipotizzare una dissociazione tra cortecce associative etero-modali (massimamente attive in fase REM) e cortecce primarie e secondarie (massimamente attive in fase SWS). Nei soggetti con morbo di Alzheimer l'assorbimento di ^{18}FDG ha indicato un ipometabolismo temporoparietale durante lo stadio S2 (Foster, VanDerSpek, Aldrich e altri, 1987).

27.13 Ecografia doppler transcranica (TCD)

1. E' stata evidenziata riduzione del flusso durante il sonno NREM (Fischer e altri, 1991) e aumento del flusso durante il sonno REM (Droste e altri, 1993) rispetto ai livelli di veglia, quest'ultimo fenomeno più accentuato nell'emisfero destro. Ciò vale anche per i neonati (Horiuchi e altri, 1993). Un gruppo tedesco (Hajak e coll., 1994) ha trovato che il flusso di regime in W impiega fino a 30 min per essere raggiunto dall'istante del risveglio. Un incremento del flusso è stato evidenziato in alcuni soggetti durante l'addormentamento (Kuboyama, Hori, Sato e altri, 1997). Non si sono rilevate differenze significative nei diversi stadi del sonno NREM, forse a causa del progressivo rallentamento del respiro in questa fase del sonno. I pazienti affetti da apnea del sonno manifestano un aumento del flusso ematico cerebrale durante gli episodi di apnea, soprattutto negli stadi REM e S2 che precedono o seguono uno stadio REM, anche se i valori medi per il resto del tempo sono al disotto della norma.

27.14 Spettroscopia nel vicino infrarosso (NIRS)

1. Nonostante la semplicità d'uso (si applica una sorgente e un ricevitore ottico sullo scalpo) la tecnica NIRS non è stata molto utilizzata negli studi sul sonno. I risultati finora ottenuti sono parzialmente sovrappponibili con quelli ottenuti mediante la rCBF. Nei soggetti affetti da apnea del sonno si è trovato un incremento dei livelli di emoglobina totale e di desossiemoglobina (Hayakawa, Terashima, Kayukawa w altri, 1996). Quindi durante la crisi l'incremento del flusso ematico è insufficiente a compensare lo stato di ipossia tessutale.

27.15 La magnetoencefalografia (MEG)

1. La risoluzione spaziale è migliore rispetto all'EEG, quella temporale migliore rispetto alla PET. Queste caratteristiche rendono la MEG una tecnica promettente per il controllo dei fenomeni che caratterizzano il ciclo sonno-veglia. Il dispositivo MEG attualmente con maggior numero di canali è di fabbricazione finlandese, con 122 canali. Copre l'intera corteccia cerebrale. Con questo magnetoencefalografo è stato studiato il sonno di 6 soggetti normali (Numminen, Makela, Hari, 1996). Da questo studio sembrerebbe che posizione dei generatori dei complessi K vari molto da individuo a individuo, interessando per lo più i lobi frontale e parietale. Inoltre i generatori dei complessi K spontanei e di quelli evocati da stimoli acustici sembrano coincidere.

27.16 Tecniche comportamentali

1. Il sonno si qualifica per una ridotta capacità di interazione senso-motoria dell'organismo con l'ambiente esterno. I criteri per stabilire l'ingresso nel sonno sono stati basati su:
 - compiti di risposta a stimoli esterni. Utilizzano il *tempo di reazione* (RT) a stimoli tattili, acustici, visivi.
 - risposte generate spontaneamente.Prove propedeutiche servono al soggetto per familiarizzare col compito, e allo sperimentatore per valutare i tempi di risposta basali del soggetto ed eventuali correlazioni con l'orario e la posizione corporea
2. RT semplici a stimoli acustici o vibratori. In risposta a un suono (30dB, 1000Hz), generato da un altoparlante in posizione centrale, oppure a una vibrazione, il soggetto deve premere un pulsante. L'IIS è variabile (6-40 s). Un computer misura i TRs e le omissioni di risposta (time-out a 10 s). L'omissione della risposta indica lo stato di sonno. L'arousal, o vigilanza, è inversamente proporzionale al RT.
3. La tecnica dei RT permette di stabilire la latenza del sonno e i risvegli notturni, ma gli stimoli possono influenzare il sonno.
4. Risposte motorie autogene. Il soggetto deve tenere premuto un pulsante finché è sveglio
5. *Finger Tapping Task* (FTT). Il soggetto deve premere continuamente un pulsante. Il tempo tra due click successivi (*Intervallo Inter-Tapping*, IIT), inversamente proporzionale all'arousal, è registrato da un computer. Per definire il

sonno in senso comportamentale si può stabilire una soglia $IIT > 5s$ o maggiore. Un problema è che la FTT non permette di quantificare il livello di reattività del soggetto, cosa che si può ottenere solamente somministrando uno stimolo dall'esterno, inoltre vi è l'affaticamento delle dita.

27.17 Tecniche di valutazione soggettiva del sonno

1. Accanto alle metodiche oggettive di controllo del sonno, esistono tecniche di valutazione soggettiva, basate sull'abilità introspettiva dell'individuo nel valutare il suo sonno per mezzo di:

- intervista
- questionario
- diario

27.18 Metodi di analisi dei protocolli onirici

1. L'esperienza onirica deve essere indagata attraverso il racconto del sognatore (protocollo onirico). Nell'antichità i sogni veicolavano un messaggio divino. Nei sacri libri dell'India (1500-1000 a.C.) sognare di cavalcare un elefante era di buon auspicio, mentre cavalcare un asino presagiva il peggio. In oriente cominciò a farsi strada l'idea che il sogno potesse esprimere l'anima, e solo recentemente, con la psicodinamica, questo atteggiamento ha toccato l'occidente.

Con la scoperta del sonno REM (1953) subentrò l'approccio sperimentale, consistente nella raccolta dei sogni in seguito al risveglio forzato nelle diverse fasi REM e NREM. Da una prima dicotomia REM/NREM che vedeva la fase NREM come onicamente silente, si passò a considerare l'attività mentale REM oniro-simile e quella NREM pensiero-simile. Assai utili sono le scale di Hall e Van de Castle (1966a) per la classificazione di un contenuto onirico. Grazie a queste scale si è potuto stabilire che i sogni delle donne si svolgono per lo più in ambienti interni e familiari, mentre quelli degli uomini si svolgono all'aperto, in ambienti non familiari. Il contenuto dei sogni può variare in dipendenza dell'età, del sesso e del protocollo usato (p.es. a casa o in laboratorio). I soggetti giovani tendono a sognare animali più dei soggetti meno giovani.

28 Il sistema olfattivo

1. Il nervo olfattivo è l'unico che proietta direttamente al telencefalo
2. Il sistema olfattivo e limbico vengono solitamente trattati insieme; infatti la *pa-leocorteccia* (che con buona approssimazione corrisponde alla *corteccia olfattiva*) e l'*archicorteccia* (che con buona approssimazione coincide con la *formazione ippocampica*) condividono una antichità filogenetica, e sono insieme definite *al-locorteccia*, strutturalmente più semplice della *neocorteccia* e sempre con meno di 6 strati (in molte aree solamente 3). A parte questo non esistono altre correlazioni significative, tant'è vero che i delfini non hanno bulbi olfattivi ma hanno un ippocampo ben sviluppato. Sono anche stati riportati rari casi di persone nate prive di bulbi e tratti olfattivi, ma essi avevano lobi limbici normali.
3. Il sistema olfattivo perifericamente ha origine dall'*epitelio olfattivo*, una zona giallastra di cellule pigmentate che occupa 2.5cm^2 del *tetto* e le adiacenti pareti delle cavità nasali. Gli elementi sensitivi dell'epitelio olfattivo sono 50 milioni di recettori olfattivi, e terminazioni sensitive sparse del nervo trigemino che mediano la sensibilità dolorifica.
4. I *recettori olfattivi* sono neuroni bipolari con un singolo dendrite apicale con una terminazione bulbosa, detta *vescicola olfattiva*, dalla quale si diramano una serie di ciglia chemiosensitive sporgenti dalla superficie dell'epitelio olfattivo in uno strato di muco secreto da cellule di sostegno e dalle piccole *ghiandole di Bowman*. Il muco trattiene le molecole odorose. Gli assoni sono assai sottili ($0.2\mu\text{m}$) e quelli a conduzione più lenta di tutto il SNC; essi si affasciano a gruppi di 20 (*filamenti olfattivi*), che a loro volta formano il *I nervo cranico* e terminano nel *bulbo olfattivo*. Una peculiarità dei recettori olfattivi è che essi sono gli unici neuroni dei mammiferi capaci di rinnovarsi, mediamente ogni 1 – 2mesi.
5. Negli animali *macrosmatici* (che dipendono fortemente dal loro senso dell'olfatto) il bulbo olfattivo è ben sviluppato e distintamente suddiviso in lamine, non in quelli *microsmatici*, come l'uomo.
6. I neuroni presenti nel bulbo olfattivo sono:
 - (a) *cellule mitrali*, che devono il loro nome alla somiglianza con la mitria del vescovo. La cellula mitrale (di tipo I di Golgi) somiglia a una cellula piramidale rovesciata. L'assone esce dal suo apice e si dirige nel *tratto olfattivo*, mentre il dendrite si inserisce in un'ampia arborizzazione dendritica di forma sferica di $100 - 200\mu\text{m}$ (*glomerulo*) e riceve impulsi dagli assoni dei recettori olfattivi. *Circa 1000 recettori convergono su una sola cellula mitrale*.

- (b) *cellule granulari*, interneuroni senza assone, ma con due lunghi dendriti verticali ricoperti di spine. Sono eccitate da un ramo collaterale dell'assone di una cellula mitrale e formano sinapsi dendrodendritiche inibitorie reciproche con i dendriti secondari di alcune cellule mitrali (GABA)
 - (c) *cellule glomerulari* (o *periglomerulari*), più piccole delle cellule mitrali, ma con connessioni simili. Esse hanno interazioni dendrodendritiche inibitorie con le cellule mitrali nel glomerulo.
 - (d) *cellule a pennacchio*, i cui dendriti convergono in un glomerulo
 - (e) *cellule profonde ad assone breve*
7. Alcune proiezioni raggiungono il bulbo olfattivo dalla *sostanza perforata anteriore* e dal *n. olfattivo anteriore*, nome che identifica gruppi cellulari sparsi nel *peduncolo olfattivo* (insieme del *tratto olfattivo* e del *n. olfattivo anteriore* stesso).
8. Collaterali degli assoni delle cellule mitrali e glomerulari penetrano nel *n. olfattivo anteriore*, che a sua volta proietta sia al bulbo olfattivo ipsilaterale che al bulbo olfattivo controlaterale, passando per la *commessura anteriore*.
9. Il tratto olfattivo continua nella *stria olfattiva laterale* e termina nella *corteccia olfattiva primaria* e in una parte dell'*amigdala*. Quindi il sistema olfattivo è unico nel senso che non sono interposti nuclei di relay talamici tra i recettori e la corteccia.
10. La *corteccia olfattiva primaria* è formata dalla *circonvoluzione olfattiva laterale* e da una piccola parte dell'*uncus*, ed è anche ripartita in *corteccia prepiriforme* e *corteccia periamigdaloidea*. Queste aree a loro volta proiettano all'*amigdala* e alla *corteccia di associazione olfattiva* (o *corteccia entorinale*), che occupa la parte anteriore della *circonvoluzione poraippocampica* (area 28 di Brodmann). La *corteccia entorinale* riceve anch'essa proiezioni dirette dal peduncolo olfattivo.
11. Le corteccie olfattiva primaria e associativa sono anche globalmente dette *lobo piriforme*, perché in alcuni vertebrati inferiori è relativamente grande e ha la forma di una pera.
12. Anche l'olfatto ha una sua rappresentazione neocorticale, esattamente nella parte posteriore del lobo frontale orbitale. La corteccia olfattiva primaria proietta a quest'area attraverso il nucleo DM talamico oltre che direttamente.
13. *I sensi chimici del gusto e dell'olfatto non hanno vie crociate come gli altri sensi.*
14. Molti soggetti che per traumi hanno perduto il senso dell'olfatto (*anosmatici*) lamentano del fatto che non percepiscono non tanto gli odori quanto i saperi.

15. La stimolazione elettrica della corteccia entorinale genera sensazioni odorose
16. Hughlings Jackson aveva anche notato che gli attacchi epilettici che originavano vicino all'uncus potevano iniziare con aure olfattive, per lo più sgradevoli. Successivamente i pazienti potevano eseguire movimenti masticatori o delle labbra e sensazioni di déjà-vu. Attacchi di questo tipo sono ancora detti *crisi uncinate*.

29 Il sistema limbico

1. Nel 1878 Pierre Paul Broca evidenziò sulla superficie mediale di una emisezione cerebrale una grande fascia di corteccia a forma di ferro di cavallo, tra il diencefalo e ciascun emisfero cerebrale, e la denominò *lobo limbico* (dal latino *limbus*, contorno). La continuità di quest'anello coi peduncoli olfattivi lo indusse a credere, erroneamente, in legami stretti tra quest'area e il senso dell'olfatto.
2. Il *sistema limbico* media le risposte emotive legate alle sensazioni, al pensiero, alla memoria, ecc.
3. Non c'è assoluto accordo sulle parti che debbano formare il sistema limbico, ma tutti gli autori comprendono:
 - (a) *lobo limbico*, formato da
 - i. *circonvoluzione del cingolo*
 - ii. *Circonvoluzione subcallosale*, continuazione anteriore di a)
 - iii. *circonvoluzione paraippocampica*
 - (b) *amigdala*
 - (c) *formazione dell'ippocampo*
 - (d) *area settale*, alla base del setto pellucido
4. Paul McLean ampliò la definizione e incluse anche alcune regioni dell'ipotalamo, il nucleo accumbens, l'area settale e la corteccia orbitofrontale.
5. Questi componenti compaiono presto nella scala filogenetica dei vertebrati
6. Il sistema limbico ha estese connessioni sia con la neocorteccia che con l'ipotalamo
7. Le efferenze del sistema limbico utilizzano principalmente il *fascio prosencefalico mediale*, per raggiungere una serie continua di centri nervosi che va dall'area settale fino alla formazione reticolare del mesencefalo, attraverso l'ipotalamo. L'attivazione di queste strutture provoca in genere piacere, come confermano alcuni esperimenti di *autostimolazione* con elettrodi impiantati, soprattutto nell'*area settale*. L'animale rinuncerà a mangiare e a dormire, o sopporterà stimoli dolorosi, pur di attivare l'interruttore. Le zone con effetto opposto sono più rare, ma comprendono la *sostanza grigia periacqueduttale del mesencefalo*.
8. La figura seguente mostra la partecipazione dell'ippocampo e dell'amigdala al sistema limbico. L'ippocampo è interposto tra la corteccia cerebrale (tramite i giri del cingolo e paraippocampico) e il centro proiettivo settale-ipotalamico del sistema limbico. Il *fornice* è la maggiore via efferente ma contiene anche

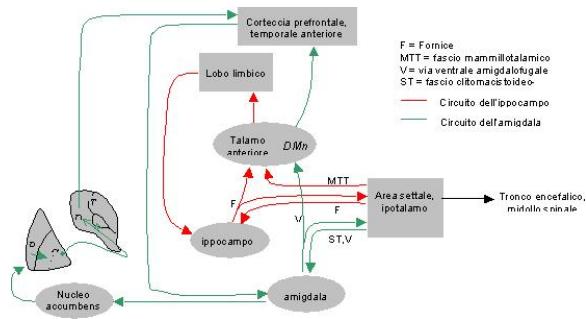


Figure 193: commento figura

alcune afferenze. I *corpi mammillari* (parte dell'ipotalamo) proiettano al *nucleo talamico anteriore* attraverso il *fascio mammillotalamico*. Anche l'amigdala è interposta tra la corteccia cerebrale (tramite la corteccia orbitale prefrontale e temporale anteriore) e il centro proiettivo settale-ipotalamico. Alcune fibre da e per l'amigdala decorrono nella *stria terminale*, altre passano più ventralmente, al di sotto del *nucleo lenticolare*.

30 La formazione dell'ippocampo

1. Nei vertebrati inferiori l'*allocorteccia* occupa la maggior parte della superficie di ciascun emisfero. Nel corso della filogenesi la *neocorteccia* si espande, contemporaneamente l'*archicorteccia* si sposta dorsalmente e infine viene confinata sulla superficie mediale dell'emisfero, mentre la *paleocorteccia* si posiziona ventralmente, verso la base del cervello. La *formazione dell'ippocampo* si sposta anch'essa e forma un grande arco internamente al lobo temporale, sotto il pavimento del corno inferiore del ventricolo laterale, ma una sottile striscia di materia grigia in continuità con essa (*ippocampo dorsale* o *induseum griseum*), sulla superficie dorsale del corpo calloso, rivela la sua antica posizione.
2. La formazione dell'ippocampo si presenta come un lembo di corteccia ricurvo su se stesso, sulla superficie mediale del lobo temporale. Una sua sezione coronale rivela una forma a ricciolo, nella quale si distinguono tre zone: la *fascia dentata*, l'*ippocampo* propriamente detto (o *corpo d'Ammone*, dal nome della divinità egizia con corna d'ariete) e il *subiculum*. Molti piccoli vasi sanguigni terminano nella *fascia dentata*, imprimendo dei piccoli solchi lungo tutto il suo decorso. Per tale motivo agli occhi dei primi anatomisti l'ippocampo richiamava un cavalluccio marino, da cui il nome *hippokampos* (dal gr. "mostro marino"). Fino al 1950 si pensava facesse parte del rinencefalo. In seguito Paul MacLean lo ha considerato parte del sistema limbico, con funzioni legate alla sfera emotiva e sede dell'Es Freudiano (MacLean, 1949;1952;1970).
3. L'ippocampo e la fascia dentata presentano una organizzazione tri-stratificata: *strato molecolare superficiale*, *strato polimorfo profondo* e *strato intermedio* (quest'ultimo formato da cellule granulari nella fascia dentata, piramidali nell'ippocampo). Lo strato molecolare della fascia dentata è in contatto con lo spazio subaracnoideo e le sue fibre efferenti si portano direttamente all'ippocampo. Il *subiculum* è in continuità con l'ippocampo da un lato e con la corteccia del *giro paraippocampico* dall'altro, sicché la sua microstruttura passa gradualmente da tre a sei strati. Il *subiculum* aumenta la sua grandezza relativa nel corso della filogenesi e raggiunge il suo massimo sviluppo nell'uomo. Lo strato molecolare ippocampico è rivolto verso la fascia dentata, lo strato profondo invece confina con uno strato di sostanza bianca, l'*alveus*, subito sotto l'ependima che delimita la parete del ventricolo laterale.

L'*alveus* sono le fibre afferenti e soprattutto efferenti dell'ippocampo. Esse si riuniscono a formare la *fimbria*, che infine diventa un fascio ben distinto, la *gamba del fornice*. Le due gambe destra e sinistra convergono e si fondono medialmente nel *corpo del fornice*. Il *corpo del fornice* curva in avanti e in basso, dividendosi nelle due *colonne del fornice*, che attraversano l'ipotalamo e terminano nei *corpi*

mammillari.

4. L'afferenza più importante all'ippocampo ha origine nella *corteccia entorinale*, la quale è in connessione con la *circonvoluzione del cingolo* tramite il *cingolo* e con la *corteccia orbitale* tramite il *fascicolo uncinato*; questo circuito provvede l'ippocampo di tutte le informazioni sensitive. Anche fibre settali e ipotalamiche raggiungono l'ippocampo per mezzo del *fornice*. Un'altra afferenza è quella dall'ippocampo controlaterale, che passa da una gamba all'altra del *fornice* attraverso la *commessura ippocampica*.
5. La via principale delle efferenze dell'ippocampo è il *fornice* (anche se è stato dimostrato che la maggior parte di questi assoni hanno origine nel *subiculum* e non, come si pensava, dalle cellule piramidali dell'ippocampo). Non tutte le fibre del fornice terminano nei *corpi mammillari*, alcune si staccano prima, e formano sinapsi vicino alle aree settale e preottica, altre continuano fino alla corteccia orbitale e cingolata anteriore, altre nel *nucleo talamico anteriore*, altre proseguono ancora verso la formazione reticolare del mesencefalo. Dato che lo stesso *nucleo talamico anteriore* riceve impulsi dai corpi mammillari (*fascio mammillotalamico*) l'ippocampo ha anche questa via indiretta per attivare i neuroni talamici.
6. James Papez, della Cornell University Medical School, nel 1937, mise in luce il seguente circuito:

Oss. 30.0.1. ippocampo \Rightarrow fornice \Rightarrow corpi mammillari \Rightarrow nucleo talamico anteriore \Rightarrow corteccia entorinale \Rightarrow ippocampo

Il *circuito di Papez* mette in connessione sistema limbico, ipotalamo e neocorteccia. Papez lo riteneva la base anatomica del comportamento emozionale.

7. Non è ancora possibile stabilire con certezza le funzioni specifiche della formazione dell'ippocampo, ma probabilmente ha un ruolo nei processi di apprendimento e memoria. Nel 1950 si scoprì che dopo avere subito la rimozione bilaterale della parte mediale del lobo temporale i pazienti presentavano gravi deficit nella memorizzazione a breve termine di immagini, liste di numeri, frasi dettate, ecc. Risultava difficile per essi seguire la trama di un romanzo o ricordare perché si era iniziato a fare qualcosa. Questa amnesia non compromette tuttavia la capacità di imparare nuove abilità, né i ricordi più vecchi, né le altre facoltà intellettive. Sintomi analoghi si riscontrano nella *psicosi di Korsakoff*, in cui una condizione di alcolismo cronico determina lesioni nel grigio periacqueduttale o periventricolare, coinvolgendo anche i corpi mammillari. Questo fatto induce a pensare che l'intero circuito di Papez sia coinvolto nelle funzioni di apprendimento e memorizzazione. Tuttavia, ci sono dei fatti di cui va tenuto conto:

- (a) distruzioni bilaterali del cingolo non provocano deficit mnemonici significativi (bensì alterazioni emotive simili a quelle che seguono la lobotomia pre-frontale), e la lesione del fornice ha solo lievi conseguenze
- (b) non sempre la distruzione dei corpi mammillari causa gli stessi sintomi, e molti autori sostengono che il danno comune a tutti i casi di *sindrome di Korsakoff* sia a carico del *nucleo DM talamico*
- (c) La distruzione selettiva della formazione ippocampica negli animali non sembra causare i gravi problemi di apprendimento osservati nell'uomo, anche se la rimozione bilaterale di tutto il lobo temporale mediale, inclusa l'amigdala e strutture vicine, determina amnesia profonda

31 L'amigdala

1. L'*amigdala* è un insieme di nuclei al di sotto dell'*uncus* del lobo temporale, anteriormente all'ippocampo e al corno anteriore del ventricolo laterale. E' in contatto da un lato con la *corteccia periamigdaloidea* e dall'altro con la coda del *nucleo caudato*.
2. Il nome deriva dalla somiglianza in dimensione e forma ad una mandorla.
3. Le cellule dell'amigdala possono rispondere a stimoli somatosensitivi. Informazioni olfattive provengono indirettamente dalla *corteccia piriforme* e direttamente da alcune fibre dei peduncoli olfattivi; esse terminano nel *gruppo nucleare corticomediale*, che a sua volta proietta al resto dell'amigdala. Nonostante questo importante contributo, l'amigdala non è essenziale per la discriminazione olfattiva. Informazioni gustative provengono dall'*area gustativa pontina*. Anche la corteccia orbitale, temporale anteriore e del giro del cingolo proiettano all'amigdala. Esistono anche afferenze minori uditive, visive, somatosensitive e viscerali.
4. Le vie efferenti amigdaloidee sono la *stria terminale*, con decorso arciforme, e la *via ventrale amigdalofugale*. La maggior parte delle fibre della *stria terminale* si distribuiscono all'area settale, all'ipotalamo e al *nucleo accumbens*, altre si rivolgono all'indietro a contattare l'*abenula*, altre ancora particolarmente lunghe si incrociano al livello della commessura anteriore per raggiungere l'amigdala controlaterale. Le fibre della *via ventrale amigdalofugale* passano sotto al *nucleo lenticolare* e raggiungono l'area settale e l'ipotalamo, il *nucleo olfattivo anteriore*, la *sostanza perforata anteriore*, la *corteccia prepiriforme*, orbitale e cingolata anteriore, il *nucleo accumbens*, il *nucleo DM talamico*. Quest'ultima struttura proietta a una parte del *globus pallidus* (detta *pallido ventrale*) ed è parte di un importante circuito nervoso tra il sistema limbico e i nuclei della base:
Oss. 31.0.2. amigdala \Rightarrow n. accumbens \Rightarrow globus pallidus \Rightarrow n. DM talamico \Rightarrow corteccia prefrontale e frontale orbitale
5. Nei primati l'amigdala è anche un centro focale nel transito dell'informazione sensoriale verso le aree effettive ed emozionali (Young e Scannell, 1993), anche se esistono estese proiezioni dall'amigdala all'indietro verso le aree corticali, non solo reciproche rispetto a quelle afferenti, in particolare verso tutta la corteccia visiva occipitale e temporale. Queste vie di ritorno potrebbero essere importanti per la modulazione dei processi sensoriali da parte degli stati affettivi. Si è visto che alcuni neuroni dell'amigdala mostrano selettività alle facce e alle espressioni facciali, direzione dello sguardo, ecc. (Brothers e Ring, 1993). Probabilmente

grazie all'amigdala un'espressione di paura sul volto di un uomo può indurre un sentimento analogo nell'osservatore.

6. L'amigdala può essere considerata anche una sorta di supervisore che modula le informazioni in arrivo all'ipotalamo. Alcune risposte viscerali e somatiche (tra cui alterazione dei ritmi alimentari, respiratori e cardiovascolari), evocate dalla stimolazione dell'ipotalamo laterale e mediale, sono ottenibili anche stimolando l'amigdala, solo sembrano avere una dinamica più lenta e "naturale". Anche le sindromi di afagia o iperfagia conseguenti a lesioni dell'amigdala sono meno gravi di quelle implicate da un danno ipotalamico. La stimolazione nell'animale causa razioni di difesa, aggressività rabbiosa o fuga. La lesione bilaterale provoca una forte riduzione dell'aggressività. Nell'uomo si hanno risposte vegetative (dilatazione pupille, tachicardia, liberazione di adrenalina) e in qualche caso anche reazioni emotive alla stimolazione.

Per la sua posizione (lobo temporale profondo) difficilmente si verificano lesioni selettive di questo nucleo. R.A.Damasio (1999) riporta il caso di una donna di 30 anni (S.M.), di intelligenza normale, affetta da *morbo di Urbach-Wiethe*, una rara malattia congenita recessiva autosomica che provoca nel 50% dei casi accumulo di *Ca* nell'amigdala durante lo sviluppo. Spesso i soggetti colpiti soffrono di leggeri attacchi epilettici. Nel caso di S.M. la TAC e la MRI evidenziarono la quasi completa distruzione bilaterale dell'amigdala, non delle strutture circostanti (Tranel e Hyman, 1990; Nahm e altri, 1993). S.M. poteva riconoscere i volti famigliari e apprenderne di nuovi (Adolphs e altri, 1994). Ma "era come se le emozioni negative quali la paura e la collera fossero state eliminate dal suo vocabolario affettivo" (A.R.Damasio, 1999). Con una serie di tecniche ingegnose Ralph Adolphs scoprì che se dei volti mostravano sei espressioni basilari (paura, sorpresa, felicità, rabbia, disgusto, tristezza) la paziente aveva difficoltà a quantificare l'intensità delle espressioni di paura (R.Adolphs, D.Tranel e A.R:Damasio, 1994, 1996). Lo stesso non accadeva con espressioni di sorpresa, per certi aspetti simili. Inoltre S.M., pur avendo talento nel disegno, non riusciva a disegnare un volto impaurito, non sapeva mimare una espressione di paura e nemmeno provava paura in situazioni che normalmente indurrebbero paura in un soggetto normale. In un altro test basato su 100 foto di volti, S.M. risultò anche di essere propensa a dare fiducia a persone alle quali i soggetti di controllo non si sarebbero mai rivolti in caso di necessità. Questo stesso disturbo non fu però trovato in due soggetti colpiti da encefalite, con lesioni bilaterali dell'amigdala e di altre parti del lobo temporale (Hamann e altri, 1996). Probabilmente la differenza stava nel fatto che le lesioni di S.M. erano avvenute nell'età dello sviluppo, mentre i due uomini avevano contratto l'*herpex simplex* dopo i 50 anni. Forse S.M. non aveva avuto modo di apprendere, nel corso della vita, i segnali che anticipano o accompagnano una situazione spiacevole. Inoltre, se la lesione dell'amigdala può preservare

in qualche caso la capacità di riconoscere un'espressione facciale di paura, può tuttavia compromettere la capacità di reagire emotivamente a essa.

7. Nel 1937 Henrich Kluver e Paul Bucy, dell'Università di Chicago, descrissero la *sindrome di Kluver-Bucy* che segue la rimozione bilaterale del lobo temporale inferiormente alla corteccia uditiva primaria della scimmia, con distruzione dell'amigdala, di gran parte della formazione ippocampica e del giro paraippocampico:
 - (a) L'animale diventa quieto, areattivo e privo di reazioni emotive
 - (b) I maschi diventano ipersessuali, tentano di accoppiarsi con animali dello stesso sesso o di specie diversa o con oggetti inanimati
 - (c) Subentra una curiosità smodata per qualsiasi cosa (*ipermetamorfosi*), per cui l'animale tocca, annusa e se possibile mangia qualsiasi cosa
 - (d) L'animale non rivolge la sua attenzione a uno stesso oggetto più di una volta (*cecità psichica di Kluver e Bucy*, una forma di agnosia visiva)

L'iporeattività risulta dalla distruzione dell'amigdala, l'ipersessualità dalla distruzione della corteccia piriforme, l'agnosia visiva dalla distruzione delle aree visive associative presenti nel lobo temporale inferiore. Alcune risposte della sindrome sono antitetiche a quelle riscontrate in pazienti affetti da epilessia del lobo temporale, che presentano riduzione della sessualità e aumento dell'emotività. Questa sindrome è altamente penalizzante, in quanto l'animale va ad annusare anche potenziali nemici.

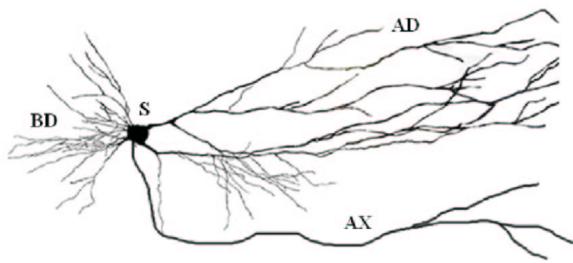


Figure 194: Neurone di CA3. (BD) - dendriti basali; (S) - soma; (AD) - dendriti apicali; (AX) - assone. Da Eichler West e altri (1998)

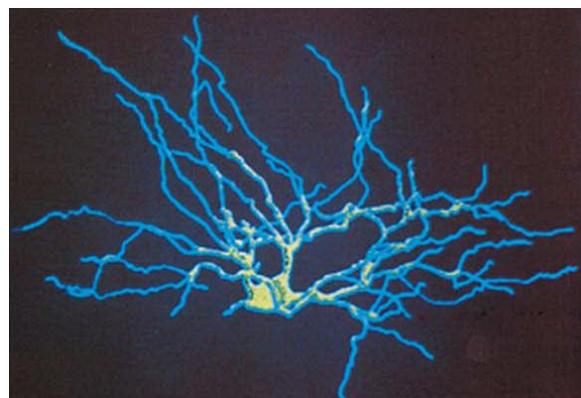


Figure 195: Una cellula nervosa

32 Le cellule nervose

- Il SNC è composto da circa 3×10^{12} cellule. Il tessuto nervoso è quello col maggior numero di tipi cellulari (da 1000 a 10000).

La figura seguente mostra un tipico neurone di CA3 (regione 3 del *Corno di Ammone*)

Si ritiene che il sistema nervoso possa esprimere circa 200000 diverse sequenze di mRNA, cioè circa 10-20 volte di più del rene o del fegato.

- Si ritiene che il 50-70% dei geni umani siano espressi nel cervello.
- L'assone manca di ribosomi e non è perciò in grado di sintetizzare proteine
- Verso la fine dell'800 il neuroanatomico Louis Antoine Ranzier descrisse i *nodi di Ranvier*

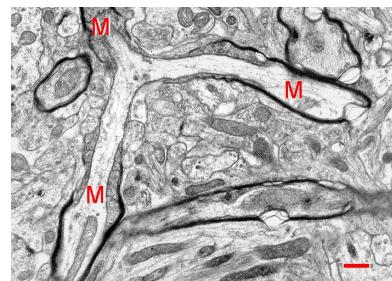


Figure 196: Assone mielinizzato (M) che si ramifica a Y in corrispondenza di un nodo di Ranvier. Scale = 1 micron. (nucleo genicolato laterale di ratto)

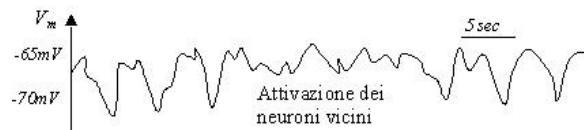


Figure 197: commento figura

32.1 La glia

1. Le *cellule gliali* (*glia*, dal greco "colla") sono da 10 a 50 volte più numerose dei neuroni. Esse non conducono segnali ed hanno varie funzioni:
 - (a) similmente al tessuto connettivo in altri organi, danno forma e consistenza al tessuto nervoso. Separano gruppi diversi di neuroni
 - (b) alcune hanno funzione fagocitaria, rimuovono frammenti di cellule morte e favoriscono la cicatrizzazione
 - (c) alcune formano la mielina
 - (d) tamponano la concentrazione di K^+ nello spazio intercellulare e contribuiscono a eliminare i neurotrasmettitori liberati dai neuroni nelle fessure sinaptiche
 - (e) durante lo sviluppo possono guidare la migrazione dei neuroni e dirigere la crescita degli assoni
 - (f) hanno funzioni nutritive per i neuroni, essendo molti astrociti in contatto sia con neuroni che con capillari sanguigni
2. Quando l'attività dei neuroni è elevata $[K^+]_e$ aumenta e così pure l'assorbimento di K^+ da parte delle cellule gliali, la cui membrana si depolarizza
3. la glia è di due tipi

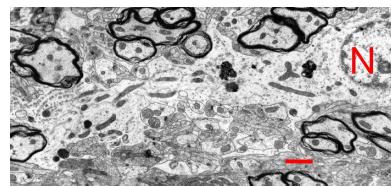


Figure 198: Astrocyta protoplasmatico nel nucleo talamico ventrobasale del ratto (N - nucleo, scala 2 micron)

(a) *macroglia* Ne esistono vari tipi

- i. *astrociti fibrosi* o *astroglia*, a forma stellata (la parola astrocita significa appunto "cellula stellata") e con molti filamenti, hanno funzioni nutritizie nella sostanza bianca e grigia. Alcune loro propaggini sono in contatto con i neuroni, altre con i vasi sanguigni, cosa che nel 1903 indusse Camillo Golgi (1844-1926) a sospettare un loro coinvolgimento attivo nel rifornimento di glucosio e smaltimento dei prodotti di scarto per i neuroni. Ricerche recenti fanno pensare che l'astrocyta prelevi il glucosio dal capillare e rilasci in prossimità del neurone il lattato, svolgendo essi stessi il primo passo della degradazione prevista nel metabolismo del glucosio. Il neurone cattura il lattato e lo consegna ai mitocondri. Inoltre gli astrociti possono immagazzinare piccole riserve di glicogeno, un carboidrato che può essere degradato a glucosio nel caso in cui il metabolismo dei neuroni diventi particolarmente elevato.
- ii. *astrociti protoplasmatici*, con pochi filamenti corti e tozzi, rimuovono GABA, serotonina, ecc., dalle fessure sinaptiche nella sostanza grigia per riconsegnarli al neurone che li ha rilasciati. Questi astrociti rimuovono i detriti e forniscono supporto fisico ai neuroni. Alcuni di essi sono dotati di piccole propaggini che consentono loro di spostarsi nel SNC (*pseudopodi*, "falsi piedi"). Individuata una cellula morta, essi ne inglobano e digeriscono i resti. Possono moltiplicarsi in caso di necessità. Lo spazio lasciato dal tessuto fagocitato viene riempito da una matrice di astrociti che è poi circondata da uno strato di altri astrociti, a formare un tessuto cicatriziale di isolamento.
- iii. *oligodendrociti*, producono la mielina per gli assoni brevi del SNC
- iv. *cellule ependimali*, rivestono le cavità ventricolari del SNC

(b) *microglia*, con proprietà fagocitarie e immunitarie (essa è responsabile delle reazioni infiammatorie prodotte dalle lesioni cerebrali)

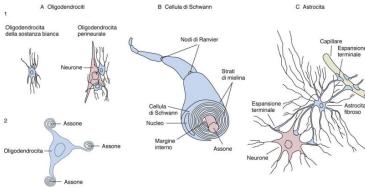


Figure 199: Differenti tipi di cellule gliali nel SNC.

32.2 Classificazione dei neuroni

1. Le cellule nervose si dividono in:
 - (a) *neuroni unipolari*, prevalenti negli invertebrati, con un solo processo che emerge dal soma, avente funzioni sia dendritiche che assoniche; nelle cellule *pseudounipolari* il processo si divide a T in un ramo afferente dendritico e in un ramo efferente assonico (p.es. le cellule sensitive dei gangli delle radici dorsali)
 - (b) *neuroni bipolari*, con due processi, uno dendritico e uno assonico (p.es. le cellule retiniche)
 - (c) *neuroni multipolari*, prevalenti nei mammiferi, con un processo assonico e più processi dendritici che partono dal soma (p.es. le cellule di Purkinje, le cellule piramidali e i motoneuroni spinali)
2. Le cellule *di tipo I di Golgi* sono i neuroni ad assoне lungo che proiettano al di fuori del nucleo cerebrale verso altri nuclei (p.es. le cellule di Purkinje).
Le cellule *di tipo II di Golgi* sono i neuroni ad assoне breve che non proiettano al di fuori del nucleo cerebrale di appartenenza, ma che integrano l'informazione localmente (*interneuroni*)

32.2.1 Differenze morfologiche dei neuroni

1. Vi sono circa 150000 motoneuroni per ciascun lato del midollo spinale, quindi in media circa 5500 motoneuroni per segmento muscolare. Le cellule nervose sensitive sono circa 5-10 volte più numerose. Ciò dimostra l'importanza della *convergenza delle informazioni*.
2. Mediamente, il corpo cellulare rappresenta meno del 10% in volume di tutto il neurone. I diametri cellulari vanno da 6 a 120 μm .
3. La lunghezza dei dendriti può raggiungere $\approx 1 - 2mm$ nei neuroni più grandi (Fiala e Harris, 1999). Il significato funzionale dei dendriti risiede forse nella loro capacità di aumentare considerevolmente la superficie della cellula a parità di volume, e di raccogliere afferenze da cellule distanti. P.es. il 97% della superficie di un motoneurone (se si esclude l'assone) è dendritica (Ulfhake e Kellerth, 1981). L'80% della superficie dei dendriti prossimali del motoneurone è occupato da sinapsi (Kellerth e altri, 1979). Ciò lascia intendere come tutto questo sia volto ad aumentare il numero di input verso la cellula.

32.2.2 Differenze biochimiche dei neuroni

1. Le differenze biochimiche tra neuroni spiegano perché il cervello, più di qualsiasi altro organo, è soggetto a un'ampia varietà di processi morbosi. La *sclerosi laterale amiotrofica* o la *poliomielite* colpiscono solo le cellule motrici; la *taba dorsale* colpisce solo cellule sensitive, il *diabete insipido* colpisce solo gli elementi neuroendocrini.
2. Intorno al 1920 Edgar Adrian iniziò lo studio della conduzione nervosa. Adrian scoprì che il tipo di segnale è specificato dalla via sulla quale viene condotto, l'intensità dello stimolo dalla frequenza di scarica, la durata dello stimolo dalla durata della scarica.
3. Normalmente la frequenza di scarica dei neuroni, sensitivi o motori, è 5-100 impulsi al secondo.
4. Le differenze citologiche sono il risultato di quel processo che gli embriologi chiamano *differenziazione*. Lo sviluppo e la differenziazione selezionano i geni che la cellula esprimerà nel corso della sua esistenza. Questi geni determineranno quali macromolecole la cellula potrà sintetizzare.

32.3 Il neurone afferente primario

1. Il *neurone afferente primario* ha un assone che si biforca in una branca centrale e una branca periferica. In realtà questa cellula unipolare nelle prime fasi dello sviluppo è bipolare, poi i due processi si fondono insieme. Nel caso specifico del riflesso patellare miotatico, la branca periferica (fibra di tipo Ia) si avvolge a spirale su una fibra intrafusale, localizzata all'interno di un fuso muscolare, si inserisce nel nervo sciatico e raggiunge la regione lombo-sacrale del midollo spinale, dove forma 2-6 contatti sinaptici con 500-1000 motoneuroni. Lo spessore dell'assone è $14 - 18\mu m$, la guaina mielinica è spessa $8 - 10\mu m$, le interruzioni dei nodi di Ranvier hanno ampiezza $< 0.5\mu m$, mentre la distanza internodale è $1 - 1.5 mm$. Il corpo cellulare è rotondeggiante, di diametro $60 - 80\mu m$.

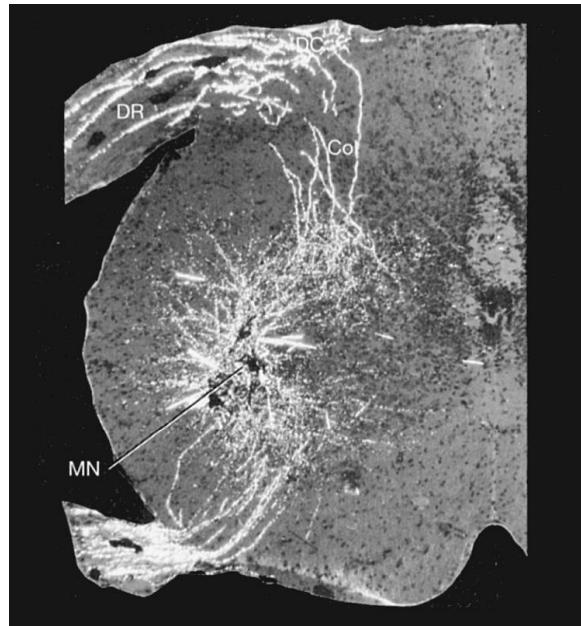


Figure 200: (MN) - Motoneurone; (DR) - Radice dorsale; (DC)-?; (Co)-?

32.4 Il motoneurone

1. I motoneuroni spinali hanno corpi cellulari di $80\mu m$ di diametro, con 7-18 dendriti che si ramificano radialmente 4-6 volte su una distanza di 10-20 diametri cellulari, cioè un'area midollare anche di 2 – 3mm.

Le afferenze sinaptiche sono quelle eccitatorie dei neuroni afferenti primari (che usano *glutamato*) e quelle inibitorie degli *interneuroni di Renshaw* (alcuni usano *glicina*, altri *GABA*). Neuroni appartenenti a regioni più craniali del midollo spinale possono modulare l'attività del motoneurone con l'inibizione presinaptica delle sinapsi delle fibre afferenti primarie. L'assone (diametro di $20\mu m$) lascia il midollo attraverso la radice anteriore del ganglio, si immette nel nervo sciatico (p.es.) e raggiunge lo stesso muscolo di provenienza dello stimolo sensitivo. Qui si ramifica in molte branche sottili, ciascuna delle quali forma una *giunzione neuromuscolare* in corrispondenza di una depressione della superficie della fibra muscolare (*lamina basale*). Il motoneurone libera *acetilcolina*.

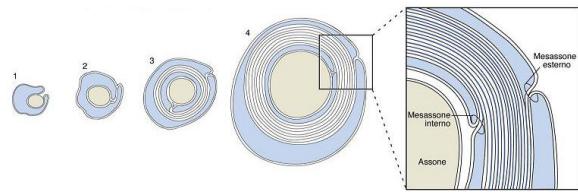


Figure 201: Processo di mielinizzazione nel sistema nervoso periferico.

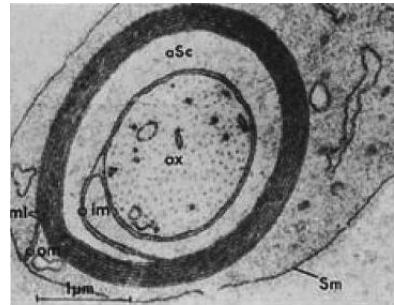


Figure 202: Assone mielinizzato del SNP. (ax) - assone; (ml) - mesassone esterno; (lm) - mesassone interno; (aSc) - ?; (Sm) - ?

32.5 La mielina

- La mielina è di colore bianco e consistenza piuttosto viscosa. La sua composizione biochimica è simile a quella delle membrane plasmatiche: 75% di lipidi, 25% di proteine, colesterolo e fosfolipidi.

Nel SNP, prima che la mielinizzazione abbia luogo, gli assoni dei nervi periferici sono circondati da una fila di particolari cellule gliali, le *cellule di Schwann*, con intrruzioni che diverranno i *nodi di Ranvier* ($1 - 2 \mu\text{m}$ dilunghezza).

Il plasmalemma della cellula di Schwann si avvolge a spirale lungo l'assone per un tratto internodale (*mesassone*), di lunghezza $\approx 1\text{mm}$.

Anche la branca centrale della cellula sensitiva è circondata da mielina, ma stavolta questa è prodotta dagli *oligodendrociti* e ha composizione leggermente diversa. Il 50% delle proteine presenti nella mielina periferica sono glicoproteine, che mancano nella mielina centrale. La mielina centrale contiene invece dei protolipidi. A differenza delle cellule di Schwann, che sono in rapporto con un solo assone periferico, gli oligodendrociti rivestono più fibre (un singolo oligodendrocita può produrre fino a 50 segmenti internodali di mielina).

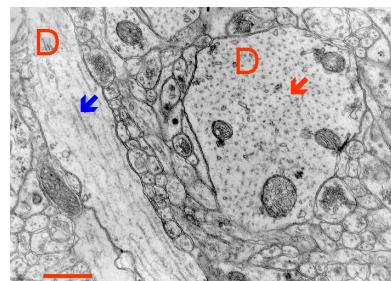


Figure 203: Microtubuli nei dendriti (D) del neocortex del ratto, sezionati trasversalmente (freccia rossa) e longitudinalmente (freccia blu). Scala = 400 nm

32.6 Caratteristiche citologiche dei neuroni

1. Come in ogni cellula, l'mRNA nucleare dei neuroni produce tre classi di proteine:
 - (a) proteine del citosol. Sono sintetizzate sui polisomi liberi, formano il citoscheletro (neurofilamenti, tubuline, actina) e vari enzimi
 - (b) proteine codificate dal nucleo ma che vengono poi incorporate nei mitocondri
 - (c) proteine di membrana e di secrezione. Si formano sui ribosomi del reticolo endoplasmatico ruvido
2. Il citoscheletro è composta da tre elementi fibrillari: i microtubuli, i neurofilamenti e i microfilamenti. I *microtubuli*, o MT, (diametro 25 – 28nm) sono lunghi polimeri di dimeri composti da α -*tubulina* (p.m. 53000), β -*tubulina* (p.m. 57000) e 2 molecole di *guaninosintrifosfato*.

L' α - e β -tubulina presenti nei neuroni sono simili, ma non identiche, a quelle presenti in altri tipi di cellule. I *neurofilamenti* (diametro 10nm) sono i più abbondanti; furono osservati nel 1843 per la prima volta e sono gli elementi che si impregnano con il nitrato d'argento della colorazione di Golgi. I *microfilamenti* (diametro 3 – 7nm) sono polimeri di monomeri di *actina* globulare, avvolti in forma di elica a due rampe. La *filamina* e la *fodrina* sono proteine che creano dei legami trasversali tra filamenti di actina, stabilizzando il reticolo e aumentando la viscosità del mezzo in cui i filamenti sono immersi.

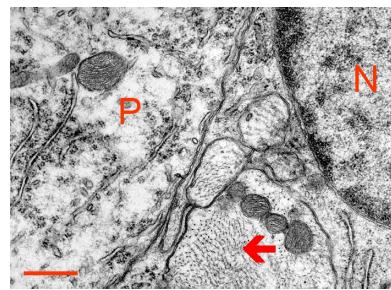


Figure 204: Neurofilamenti (freccia) nell'assone di una cellula canestro. P - perikarion della cellula di Purkinje, N - nucleo della cellula granulare. Scala = 400 nm. (Corteccia cerebellare del coniglio)

32.7 Flussi assoplasmatici

1. Nel 1948 Paul Weiss osservò che, in seguito alla legatura di un nervo, si ha un accumulo di assoplasma a monte della legatura: egli concluse che l'assoplasma si muove in senso distale con un processo cui diede il nome di flusso assoplasmatico. Il *flusso assoplasmatico rapido* anterogrado e retrogrado (100–400mm al giorno) trasporta lungo l'assone gli organuli subcellulari (vescicole, organelli, ecc.) da e verso le terminazioni sinaptiche.

Il trasporto assonale è mediato dalle *Microtubule Associated Proteins* (MAPs), proteine specializzate che agganciano l'organello e si spostano lungo i microtubuli (MT) a spese dell'energia liberata dall'idrolisi dell'ATP. Le MAPs del trasporto anterogrado sono le *chinesine*. L'interazione tra la chinesina e il MT è non covalente.

La chinesina consiste di due teste globulari che permettono l'aggancio al MT, una regione centrale, e una regione terminale detta catena leggera (*light chain*) che aderisce al carico. La maggior parte delle chinesine si muove verso la terminazione "+" del MT.

Una proteina analoga, la *dineina* citoplasmatica, svolge la stessa funzione per il flusso retrogrado, infatti essa si sposta verso la terminazione "-" del MT (Karp, 2005). Il trasporto retrogrado serve p.es. al recupero delle membrane usate per permettere la loro degradazione da parte dei lisosomi, ma è pure responsabile della propagazione di alcuni virus neurotropici che raggiungono il SNC risalendo i nervi periferici (p.es. il virus *HIV*, l'*herpex simplex*, forse anche la *rabbia* e la *poliomielite*). La dineina citoplasmatica ha massa 1500 kDa, e contiene una dozzina di subunità: due catene pesanti (*heavy chains*) da 520 kDa, che generano la forza motrice per mezzo dell'attività ATP-asi; due catene intermedie da 74 kDa che permettono l'ancoraggio del carico; quattro catene intermedie da 53-59 kDa

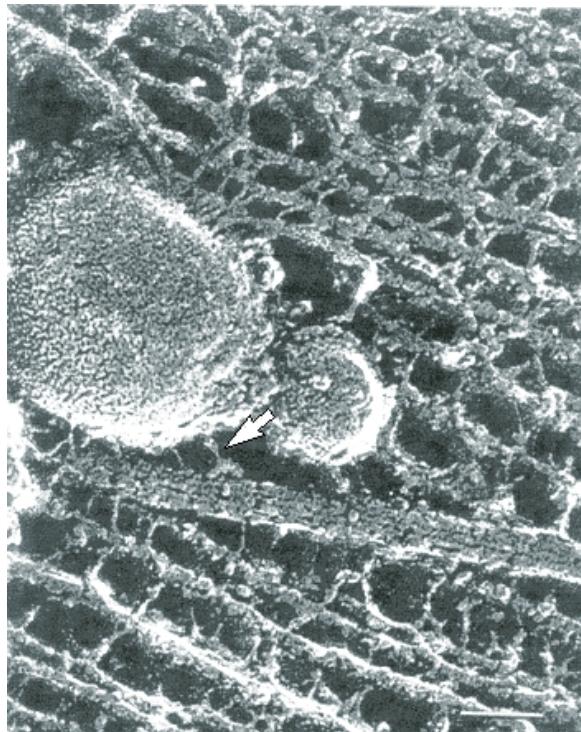


Figure 205: Un organello viene trasportato lungo un microtubulo di assone di topo. La freccia indica una molecola di chinesina. (Da Hirokawa, *N.Science*, 1998, 279,519-526)

e altre catene leggere meno comprese. Le due teste globulari delle catene pesanti sembrano due piedi che "camminano" lungo il MT.

Il *flusso assoplasmatico lento* (10mm al giorno) trasporta i componenti del citosol (elementi del citoscheletro, proteine solubili, ecc.). La componente *SCa* è la più lenta (0.5 – 3mm al giorno); il 75% delle proteine che sfruttano questo canale sono l' α - e β -tubulina, e le tre proteine che formano i neurofilamenti (p.m. 68000, 145000, 200000). La componente *SCb* è la più rapida (1 – 6mm al giorno); trasporta altre proteine strutturali come *actina*, *miosina*, e la *calmodulina* (p.m. 17000), una proteina capace di legare ioni Ca^{2+} (*l'attività regolatrice del Ca^{2+} in molte reazioni è in realtà mediata dal complesso Ca^{2+} -calmodulina*).

32.8 Elettrofisiologia dei neuroni

Definizione 32.8.1. Detti V_e e V_i i potenziali elettrici sui lati esterno (extracellulare) e interno (protoplasmatico, o intracellulare) della membrana, si definisce $V_m = V_i - V_e$ il *potenziale di membrana*.

1. La separazione di cariche elettriche ai capi della membrana plasmatica genera il *potenziale di membrana a riposo*, $V_m = V_R$, che può variare da $-45mV$ a $-60mV$ nei diversi neuroni. Per le cellule muscolari è $V_R = -90mV$.

Definizione 32.8.2. *Iperpolarizzazione*: variazione transitoria di V_m con $\frac{dV_m}{dt} < 0$ (p.es. da $-60mV$ a $-65mV$); *depolarizzazione*: variazione con $\frac{dV_m}{dt} > 0$ (p.es. da $-60mV$ a $-45mV$)

2. Il *potenziale generatore* (o *di recettore*) è una variazione depolarizzante o iperpolarizzante di V_m dallo stato di riposo, di ampiezza $100\mu V - 10mV$, che insorge nella struttura recettoriale delle cellule sensitive come risultato della trasduzione dello stimolo fisico, del quale segue la durata ($5 - 100ms$) e l'intensità. La membrana è priva di canali Na^+ , quindi il potenziale generatore si propaga passivamente e si estingue a $1 - 2mm$ dalla zona di origine.
3. Il *potenziale sinaptico* è una variazione depolarizzante (*EPSP*) o iperpolarizzante (*IPSP*) di V_m dallo stato di riposo, di ampiezza $100\mu V - 60mV$, che insorge nella membrana postsinaptica per interazione dei recettori sinaptici col neurotrasmettitore liberato dalla membrana presinaptica. Può durare da alcuni millisecondi a molti minuti ($5ms - 30min$). Si propaga passivamente.
4. Il *potenziale d'azione* (*PA*) è un'ampia variazione depolarizzante di V_m dallo stato di riposo ($70 - 110mV$), di breve durata ($0.3 - 10ms$), che origina nella *zona di innescos* e si propaga attivamente. Non è un segnale a sommazione graduata, ma di tipo *tutto o nulla*.
5. Le sinapsi inibitorie sono più spesso localizzate sul soma del neurone, quelle eccitatorie sui dendriti.
6. Esistono zone di innescos dendritiche e somatiche, ma la loro soglia è maggiore rispetto a quella del segmento iniziale dell'assone (*axon hillock*), dove con più probabilità si genera il potenziale d'azione. Quest'ultima affermazione è il cuore del *modello a singola zona di innescos* (*single-trigger-zone model*), confermato da molti studi anche sui neuroni neocorticali: in breve questa parte della cellula scarica un PA prima di qualsiasi altra zona, sia che la cellula venga attivata sinapticamente che antidromicamente per stimolazione artificiale dell'assone. La sommazione algebrica delle correnti postsinaptiche sulla membrana del cono di

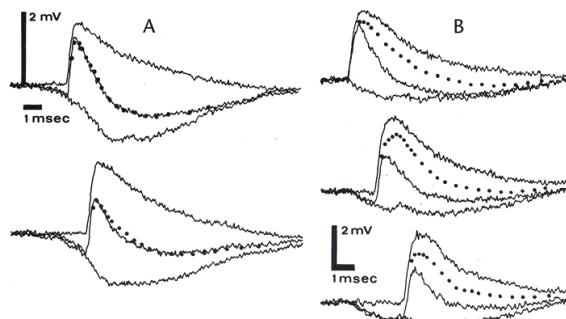


Figure 206: Media di potenziali postsinaptici registrati nel motoneurone spinale del gatto. Quando gli EPSPs (curve in alto di ciascun grafico) e gli IPSP (curve in basso) pervengono simultaneamente, il potenziale di membrana del motoneurone è una somma lineare (A) o nonlineare (B) dei due contributi. (Da Rall e altri, 1967)

emergenza può essere lineare o non lineare (Rall e altri, 1967). Le nonlinearità dipendono dal fatto che regioni attive della membrana postsinaptica tra loro vicine si influenzano reciprocamente

7. Alcuni neuroni non hanno assone e non generano potenziali d'azione, altri non hanno un potenziale di riposo stabile e V_m varia spontaneamente.
8. Dei quattro principali ioni presenti nei tessuti, le concentrazioni di Na^+ e di Cl^- sono maggiori all'esterno che all'interno del neurone, mentre le concentrazioni di K^+ e di anioni organici A^- (come aminoacidi e proteine), sono maggiori all'interno.

La tabella seguente riporta le concentrazioni intorno alla membrana dell'assone gigante di calamari. Nelle cellule nervose dei vertebrati i rapporti sono analoghi, ma i valori assoluti sono inferiori.

Ione	Assone di calamaro		Neurone di mammifero		Muscolo di rana	
	c_i (mM)	c_e (mM)	c_i (mM)	c_e (mM)	c_i (mM)	c_e (mM)
K^+	400	20	140	5	124	225
Na^+	50	440	5-15	145	10.4	109
Cl^-	4-150	560	4-15	110	1.5	77.5
Ca^{2+}	10^4	10	10^4	2.5-5	10^4	2.1
A^-	385	-	?	?	?	?

Figure 207: Concentrazioni delle varie specie ioniche ai capi della membrana. l'unità di misura è moli/litro

9. L'assone gigante di calamari ha un ruolo importante nel comportamento di fuga di questo animale. E' stato assai studiato per le sue grandi dimensioni (1mm di diametro).
10. Gli ioni sono idrofilici e tendono a circondarsi di molecole d'acqua (*idratazione*). Gli ioni idratati sono liberi di muoversi nel citoplasma e nello spazio extracellulare, ma non possono attraversare il doppio strato lipidico della membrana plasmatica, se non in corrispondenza di canali proteici, diversamente selettivi per certi tipi di ioni in base alla loro carica e dimensione. La *permeabilità* P_a della membrana, in relazione a una determinata specie a , riflette la proporzione relativa con cui sono presenti canali favorevoli al passaggio di quella specie, oppure la densità di corrente dovuta allo ione a , normalizzata alla differenza di concentrazione:

$$P_a = \frac{J_a}{[a]_i - [a]_e} = \frac{J_a}{\Delta c_a} \quad (32.8.1)$$

11. La selettività di un canale per una specie non è proprio assoluta.

32.8.1 Il potenziale di Nernst

- Le membrane delle cellule gliali hanno solo canali passivi per ioni K^+ e sono perciò permeabili solo per questa specie. Gli ioni K^+ fuoriescono dalla cellula sospinti dal loro gradiente, ciò produce una eccedenza di carica positiva sulla superficie esterna della membrana e negativa all'interno. Si crea una d.d.p. che tende a contrastare l'ulteriore fuoriuscita di K^+ ; all'equilibrio V_m coincide col *potenziale di Nernst* (o *di equilibrio*, o *di inversione*) del potassio:

$$V_m = E_K = \frac{RT}{F} \ln \frac{[K^+]_e}{[K^+]_i} = -72mV \quad (32.8.2)$$

dove $R = N_A V k_B = 8.31451 J/K$ è la costante dei gas; $F = 9.64853 \frac{C}{mol}$ è la costante di Faraday; $T = 300 K$ la temperatura assoluta. La ragione per cui E_K è chiamato potenziale di inversione è che imponendo una d.d.p. $V_m < E_K$ nasce una corrente entrante di K^+ che tende a ripristinare l'equilibrio, se invece $V_m > E_K$ nasce una corrente uscente.

Ma da dove viene l'espressione del potenziale di Nernst?

La *formula di Nernst* è la soluzione dell'*equazione di Nernst-Planck*, introdotta nel 1888 dal chimico-fisico tedesco Walter Nernst sulla base dei principi della termodinamica, e poi da Planck nel 1890. È noto dalla teoria termodinamica che la probabilità che una molecola occupi uno stato di energia E è proporzionale al fattore di Boltzmann $e^{\frac{-E}{k_B T}}$, dove k_B è la costante di Boltzmann e T la temperatura. All'interno di una soluzione contenente molecole a con carica q , in presenza di un campo elettrico stazionario e in condizioni di equilibrio l'energia di una molecola che si trovi in un punto \mathbf{r} vale $qV(\mathbf{r})$, dove V è il potenziale. La probabilità di trovare uno ione in un intorno di \mathbf{r} è quindi proporzionale a $e^{\frac{-qV(\mathbf{r})}{k_B T}}$. Dato che il numero di ioni è molto elevato la probabilità può essere interpretata come densità. Quindi la densità ionica $n_a \equiv [a]$ sarà maggiore nelle regioni dove il potenziale è meno intenso (se $q > 0$). La relazione che lega la densità in due punti è

$$\frac{n_a(\mathbf{r}_2)}{n_a(\mathbf{r}_1)} = e^{-q \frac{V(\mathbf{r}_2) - V(\mathbf{r}_1)}{k_B T}} \quad (32.8.3)$$

Ciò vale in condizioni di equilibrio, quindi è anche vero l'inverso, cioè una differenza di densità di carica genera una differenza di potenziale, o *potenziale di*

Nernst (Hille, 1992)

$$\Delta V \equiv V(\mathbf{r}_2) - V(\mathbf{r}_1) = \frac{k_B T}{q} \ln \frac{n_a(\mathbf{r}_2)}{n_a(\mathbf{r}_1)} = \frac{R T}{Z F} \ln \frac{n_a(\mathbf{r}_2)}{n_a(\mathbf{r}_1)} \quad (32.8.4)$$

La (32.8.2) è un caso particolare della precedente, valida anche per $q < 0$. Nell'ultima espressione Z è un numero intero con segno che indica la valenza dello ione, cioè $q = Ze$, con e carica elettronica in valore assoluto.

32.8.2 Potenziale di riposo nei neuroni

- Al variare di $[K^+]_e$ l'equazione di Nernst predice bene i valori di potenziale misurati sulle cellule gliali, non invece il valore del potenziale di membrana a riposo dei neuroni, soprattutto per bassi valori di $[K^+]_e$. Ciò suggerisce che la membrana dei neuroni abbia una permeabilità non nulla anche per altre specie ioniche. Di fatto le cellule nervose sono permeabili agli ioni Na^+ e Cl^- .

Supponiamo che la membrana, inizialmente molto permeabile ai K^+ , abbia raggiunto il potenziale di equilibrio $V_m = E_K = -72mV$, e che incominci ad essere un poco permeabile a Na^+ . Gli Na^+ diffondono all'interno della cellula spinti dal loro gradiente di concentrazione e dalla forza elettrostatica, di conseguenza V_m aumenta leggermente, in quanto un afflusso di ioni positivi corrisponde a una lieve depolarizzazione. In media, per ogni 3 ioni Na^+ che diffondono passivamente all'interno, 2 ioni K^+ fuoriescono passivamente. L'equilibrio dinamico tra ingresso di Na^+ e uscita di K^+ si stabilizza intorno a un valore di $V_m = -60mV$, intermedio tra $E_K = -72mV$ e $E_{Na} = +52mV$, ma molto più vicino a E_K , in quanto a riposo $P_K \gg P_{Na}$.

Se tutto rimanesse così entro pochi secondi si avrebbe $[K^+]_e = [K^+]_i$, $[Na^+]_e = [Na^+]_i$ e $V_m = 0$. In realtà, la presenza di un meccanismo di pompa che determina fuoriuscita di Na^+ e ingresso di K^+ a spese dell'energia prodotta per idrolisi del *adenosintrifosfato* (ATP) provvede al mantenimento dei gradienti ionici e del potenziale di riposo $V_R = -60mV$.

L'enzima *Na-K adenosintrifosfatasi* (*Na-K ATPasi*) è un complesso polimerico immerso nella membrana formato da due polipeptidi: una subunità catalitica E (p.m. 105000) e una unità regolatrice costituita da una glicoproteina (p.m. 45000-50000). La subunità catalitica possiede siti leganti per il Na^+ e per l'ATP sul lato intracellulare e siti leganti per il K^+ e per la *ouabaina* sul lato extracellulare. Quando l'ATP viene scisso per idrolisi, la subunità catalitica viene fosforilata in presenza di Na^+ ($E + ATP \leftrightarrow^{Na^+} E - P + ADP$) e il complesso varia la sua conformazione determinando l'espulsione di 3 Na^+ e l'ingresso di 2 K^+ (quindi la pompa non è neutra, ma eletrogenica). $E - P$ viene quindi idrolizzata in presenza di K^+ ($E - P + H_2O \leftrightarrow^{K^+} E + P_i$). Per quanto detto, *il potenziale di membrana a riposo non è per V_m uno stato di equilibrio, ma è uno stato stazionario*. Dato che gli ioni Cl^- non sono pompati attivamente, e che le uniche forze agenti su di essi sono forze passive (gradiente elettrico e chimico), essi non contribuiscono in alcun modo al valore di V_R , ma si distribuiscono in modo tale che il rapporto tra $[Cl^-]_e$ e $[Cl^-]_i$ sia pari a $\exp(-\frac{V_R F}{RT})$.

2. Per $V_m \approx \text{cost.}$ ($I \approx \text{cost.}$), vale l' *equazione di Goldman-Hodgkin-Katz* (GHK)

$$V_m = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{P_K[K^+]_e + P_{Na}[Na^+]_e + P_{Cl}[Cl^-]_e}{P_K[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i + P_{Cl}[Cl^-]_i} \right) \quad (32.8.5)$$

A riposo $P_K: P_{Na}: P_{Cl} = 1: 0.05: 0.45$, sicché $E_K \approx V_m = -60mV \ll E_{Na}$.

32.8.3 Il potenziale d'azione

1. Se un evento depolarizzante transitorio riesce a portare V_m fino a un certo valore di soglia si innesca il *potenziale d'azione* (PA):
 - (a) un gran numero di canali per il Na^+ voltaggio dipendenti si apre, determinando un'inversione dei rapporti di permeabilità sodio-potassio, $P_K : P_{Na} : P_{Cl} = 1 : 20 : 0.45$, sicché $E_K \ll V_m = 50mV \approx E_{Na}$.
 - (b) il meccanismo di apertura include un feed-back positivo: più canali Na^+ si aprono, più Na^+ affluiscono all'interno, maggiore è la depolarizzazione, maggiore il numero di canali Na^+ che si aprono.
 - (c) il potenziale di membrana si porta ad un valore prossimo a E_{Na} ma ancora inferiore a causa della persistente fuoriuscita di K^+ e di un temporaneo incremento di P_{Cl} .
 - (d) nella fase finale del potenziale d'azione si aprono i canali K^+ voltaggio dipendenti, e lentamente iniziano a richiudersi i canali Na^+ (*inattivazione*). Gradualmente la membrana si ripolarizza e il potenziale di riposo viene ripristinato. *Proprio come quelli per Na^+ , i canali voltaggio-dipendenti per K^+ si aprono in risposta alla depolarizzazione, solo che lo fanno con un certo ritardo.*
2. La quantità di ioni che vengono spostati durante l'escursione di $110mV$ del potenziale d'azione è relativamente piccola.
3. La misura diretta della permeabilità e della diffusione degli ioni, possibile mediante l'uso di isotopi radioattivi, non fornisce la risoluzione temporale necessaria a seguire la rapida dinamica del potenziale d'azione. Si preferisce misurare le conseguenze di questi eventi, cioè le correnti ioniche e le variazioni del potenziale V_m . Le *proprietà passive* della membrana sono quelle che non cambiano durante la trasmissione dei messaggi:
 - (a) *conduttanza* (dovuta alla presenza di canali passivi che offrono una resistenza al flusso di ioni, resistenza assai maggiore di quella di un volume equivalente di una soluzione libera, ma assai inferiore di quella di un volume equivalente di membrana)
 - (b) *forza elettromotrice* (dovuta alla presenza di una gradiente di concentrazione e di canali passivi)
 - (c) *capacità* (dovuta alla distribuzione stazionaria di cariche opposte ai capi di un mezzo isolante quale è la membrana)

4. I canali proteici di membrana possono essere *passivi* (sempre aperti) o *attivi* (possono essere aperti o chiusi) e con una selettività marcata per una o più specie ioniche. *la maggior parte dei canali non ha una selettività assoluta*, p.es. i canali K^+ lasciano passare circa un Na^+ ogni 12 K^+ . I canali attivi possono essere *voltaggio-dipendenti*, cioè sensibili allo stato di polarizzazione della membrana V_m , oppure sensibili al legame specifico di un qualche recettore di membrana.
5. Il diametro dei canali ionici è $< 0.6nm$, lo spessore della membrana $8 - 10nm$.
6. I canali attivi Na^+ e Ca^{2+} contengono 4 domini transmembranari, ciascuno contenente 6 α -eliche. Il canale K^+ è molto più piccolo ed è simile a ciascuno dei domini esaelicoidali degli altri due tipi di canale. La posizione della quarta elica nel canale K^+ e in ciascuno dei domini dei canali Na^+ e Ca^{2+} cambia a seconda del campo elettrico locale, per la presenza di gruppi lisinici e argininici polarizzati positivamente.
7. Si ritiene che il canale K^+ sia comparso per primo nell'evoluzione, mentre gli altri due sarebbero comparsi per duplicazione di un gene ancestrale responsabile della biosintesi del canale K^+ (Catterall, 1988).
8. *Si ricordi sempre che g_a e P_a sono quantità diverse, anche se normalmente correlate*: mentre P_a esprime la quantità di canali aperti per lo ione a , e quindi è indipendente dalle concentrazioni $[a]_i$ e $[a]_e$, g_a esprime la capacità di generare una corrente ionica in risposta a una variazione di V_m , e quindi dipende da $[a]_i$ e $[a]_e$ oltre che da P_a .
9. Consideriamo una superficie di $1cm^2$ di membrana. Relativamente ad essa introduciamo la conduttanza (g_{dsI}) e la capacità (C_M) del doppio strato lipidico (membrana idealmente privata di tutti i canali passivi), la conduttanza del citoplasma (g_i), della soluzione extracellulare (g_e), dei canali per Na^+ (g_{Na}), per K^+ (g_K), per Cl^- (g_{Cl}). Avremo allora il seguente circuito equivalente

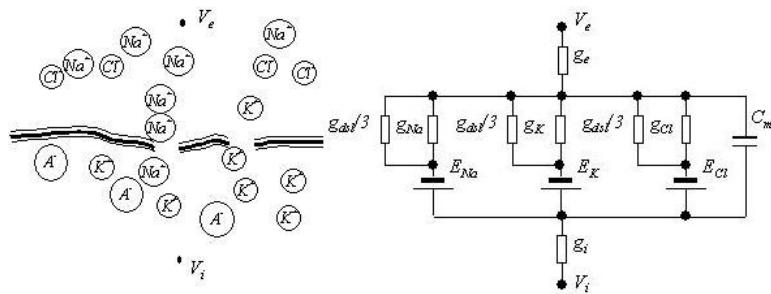


Figure 208: Modello elettrico della membrana

Il modello può essere semplificato dal fatto che $g_{dsl} \ll g_{Na,K,Cl} \ll g_{i,e}$. Tipicamente $g_{dsl} \approx 10^{-8} \frac{S}{cm^2}$. Questo modello fu introdotto per la prima volta da Hodgkin e Huxley (1952) i quali effettuarono una serie di esperimenti sull'assone gigante del calamare che sono il fondamento della moderna elettrofisiologia dei neuroni.

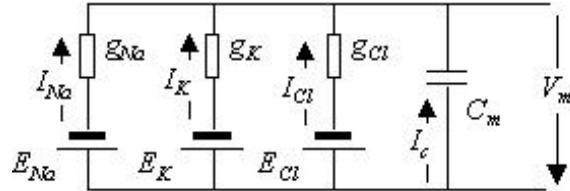


Figure 209: Modello elettrico della membrana in condizioni stazionarie

Talvolta la conduttanza dei canali passivi cui non è associata una pompa attiva è indicata g_l , dove la lettera "l" sta per *leakage*. Canali di questo tipo sono quelli per il cloro e il bicarbonato. I canali per il cloro sono i più rappresentativi di questa categoria, motivo per cui ho preferito indicare esplicitamente g_{Cl} al posto di g_l .

Le correnti e le f.e.m. sono mostrate coi loro versi positivi convenzionali, mentre le grandezze scalari impresse saranno positive o negative a seconda dei casi (p.es. $E_K = -72mV$, $E_{Na} = +52mV$, $E_{Cl} = -54mV$). L'analisi del circuito porta immediatamente alla seguente equazione di bilanciamento delle correnti

$$I_c = - \sum_k I_k = -I_{Na} - I_K - I_{Cl} \quad (32.8.6)$$

In condizioni stazionarie $V_m = \text{cost.} = V_R$ sicché $I_c = C_M \frac{dV_m}{dt} = 0$. Risolvendo in V_m si ha

$$V_m = \frac{g_{Na}E_{Na} + g_KE_K + g_{Cl}E_{Cl}}{g_{Na} + g_K + g_{Cl}} \quad (32.8.7)$$

Questa espressione è equivalente alla GHK. Come abbiamo detto, in prima approssimazione non esistono pompe per gli ioni Cl^- , sicché $E_{Cl} \simeq V_R$ e $I_{Cl} \simeq 0$. A riposo $\frac{g_K}{g_{Na}} \approx \frac{P_K}{P_{Na}} = 20$, quindi

$$V_R \approx \frac{E_{Na} + \frac{g_K}{g_{Na}}E_K}{1 + \frac{g_K}{g_{Na}}} = -66mV \quad (32.8.8)$$

Le correnti ioniche passive valgono

$$I_{Na} = g_{Na}(V_R - E_{Na}) < 0 \quad \text{entrante} \quad (32.8.9)$$

$$I_K = g_K(V_R - E_K) > 0 \quad \text{uscente} \quad (32.8.10)$$

$$I_{Cl} \simeq 0 \quad (32.8.11)$$

a controbilanciare le quali ci sono le correnti attive, uguali ed opposte, dovute all'azione della pompa sodio-potassio.

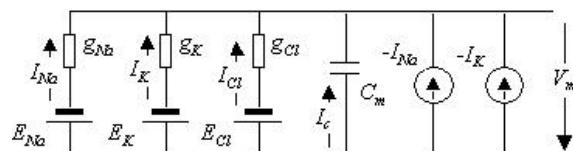


Figure 210: Le correnti passive sono sempre controbilanciate da correnti attive uguali ed opposte, dovute all'azione della pompa sodio-potassio

Quanto detto finora vale in condizioni stazionarie di riposo. In generale però V_m può cambiare nel tempo a causa di una perturbazione locale dei gradienti ionici, o per una stimolazione elettrica dall'esterno. Ciò significa in primo luogo che si deve tenere conto di una componente capacitiva $I_c = C_M \frac{dV_m}{dt} \neq 0$. In secondo luogo, mentre la conduttanza dei canali di perdita, rappresentata da g_{Cl} , è indipendente da V_m , le altre sono funzioni del voltaggio, a causa del contributo dei canali attivi sempre presenti. Se tutti i canali indistintamente per il sodio e per il potassio fossero aperti, le rispettive conduttanze assumerebbero il loro massimo valore, diciamo $g_{Na} = \bar{g}_{Na}$ e $g_K = \bar{g}_K$. Normalmente, invece, molti dei canali attivi sono bloccati. Preso a caso un singolo canale, Hodgkin e Huxley descrissero la probabilità di trovarlo aperto tramite tre variabili di controllo ausiliarie, m , n e h (*gating variables*), anch'esse dipendenti dal potenziale di membrana. L'azione combinata di m e h regola i canali Na^+ , mentre i canali K^+ dipendono da n . L'espressione proposta per le singole correnti ioniche, insieme con le equazioni differenziali che regolano la dinamica delle variabili di controllo, è

$$C_M \frac{dV_m}{dt} + I_{Na} + I_K + I_{Cl} = I_{injected} \quad (32.8.12)$$

$$I_{Na} = m^3 h \overline{g_{Na}} (V_m - E_{Na}) \quad (32.8.13)$$

$$I_K = n^4 \overline{g_K} (V_m - E_K) \quad (32.8.14)$$

$$I_{Cl} = \overline{g_{Cl}} (V_m - E_{Cl}) \quad (32.8.15)$$

$$\dot{m} = \alpha_m (V_m) (1 - m) + \beta_m (V_m) m \quad (32.8.16)$$

$$\dot{n} = \alpha_n (V_m) (1 - n) + \beta_n (V_m) n \quad (32.8.17)$$

$$\dot{h} = \alpha_h (V_m) (1 - h) + \beta_h (V_m) h \quad (32.8.18)$$

$$(32.8.19)$$

Il precedente set di equazioni è denominato *Hodgkin-Huxley Equation* (HHE). Il modello di HH descrive un frammento isopotenziale di membrana, infatti non contiene le coordinate spaziali (Hodgkin e Huxley, 1952a; 1952b; 1952c). Tutti i parametri del modello sono riferiti all'unità di area di membrana (1cm^2).

I valori dei potenziali di inversione e le espressioni analitiche per i parametri α_x e β_x , determinati da Hodgkin e Huxley (1952) in modo empirico inserendo microelettrodi di vetro nelle sottili fibre nervose del calamare, a diverse temperature, sono riassunti nella tabella sottostante. Essi sono basati su una scala di tensione in cui $V_R = 0$, quindi per ottenere il valore corretto occorre sommare -66mV . Inoltre le conduttanze sono quelle massime, che noi abbiamo indicate barrate.

x	E_x	$\overline{g_x}$
Na	115 mV	120 mS/cm^2
K	-12 mV	36 mS/cm^2
L	10.6 mV	0.3 mS/cm^2

x	$\alpha_x(u / \text{mV})$	$\beta_x(u / \text{mV})$
n	$(0.1 - 0.01 u) / [\exp(1 - 0.1 u) - 1]$	$0.125 \exp(-u / 80)$
m	$(2.5 - 0.1 u) / [\exp(2.5 - 0.1 u) - 1]$	$4 \exp(-u / 18)$
h	$0.07 \exp(-u / 20)$	$1 / [\exp(3 - 0.1 u) + 1]$

Figure 211: I parametri fondamentali della HHE ottenuti da Hodgkin e Huxley nel 1952. $C_M = 1\mu\text{F}/\text{cm}^2$, $T = 25^\circ\text{C}$.

Le variabili di controllo m , n e h (genericamente " x ") possono essere riscritte nella seguente forma

$$\dot{x} = \frac{x - x_0(V_m)}{\tau_x(V_m)} \quad (32.8.20)$$

$$x_0(V_m) = \frac{\alpha_x(V_m)}{\alpha_x(V_m) + \beta_x(V_m)} \quad (32.8.21)$$

$$\tau_x(V_m) = \frac{1}{\alpha_x(V_m) + \beta_x(V_m)} \quad (32.8.22)$$

Per $V_m = \text{cost.}$ la variabile x tende al valore $x_0(V_m)$ con una costante di tempo $\tau_x(V_m)$. Le funzioni x_0 e τ_x sono graficate nella figura seguente.

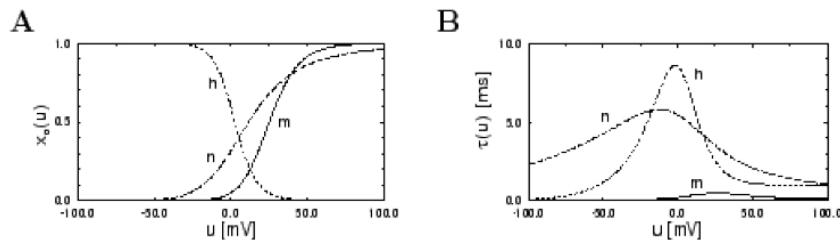


Figure 212: Funzioni di equilibrio (A) e costanti di tempo (B) delle variabili di controllo m , n e h . In ascissa è riportato il potenziale $V_m - V_R$.

Il modello HH replica fedelmente la maggior parte delle caratteristiche di eccitabilità dell’assone gigante del calamaro: la forma, la durata e l’ampiezza del PA, la soglia di scarica, la velocità di conduzione lungo l’assone, il periodo refrattario del neurone, le variazioni di impedenza durante il PA, i fenomeni di *anode-break excitation*, accomodamento, risposta sottosoglia e le oscillazioni. Se si applica uno stimolo di corrente sostenuto il modello produce una scarica ripetitiva di PAs a una frequenza relativamente alta e costante.

Tuttavia, il modello non riproduce accuratamente il comportamento refrattario in risposta a uno stimolo costante o impulsivo periodico (Clay, 1998), come pure gli *after potentials* e le variazioni lente di V_m .

Il modello HH è stato studiato in grande dettaglio dal punto di vista matematico (Jack e altri, 1975), ed è una scelta comune nei modelli utilizzati per gli studi teorici e computazionali.

32.8.4 Capacità di membrana

1. La capacità di membrana per unità di superficie (o *capacità specifica di membrana*) vale circa $C_M \approx 10^{-6} \frac{F}{cm^2}$ (Miller e altri, 1985). Considerate le dimensioni tipiche di un neurone ($d \approx 7 - 80\mu m$) idealmente sferico, la sua capacità di membrana somatica sarà

$$C = S_M C_M \approx 4\pi(\frac{d}{2})^2 C_M \approx 1 - 200 pF \quad (32.8.23)$$

2. Vogliamo determinare il numero N di ioni che devono essere dislocati contro il loro gradiente di concentrazione ai capi della membrana di un neurone con diametro $d \approx 50\mu m$ per mantenere una $V_R = -70mV$.

$$Q = CV_R \approx \pi d^2 C_M V_R = Nq \quad (32.8.24)$$

da cui

$$N \approx \frac{\pi d^2 C_M V_R}{q} = 34 \times 10^6 \quad (32.8.25)$$

Il numero di ioni Na^+ che devono entrare nella cellula per depolarizzarla da $-70mV$ a $+50mV$ risulta essere ($\Delta V_m = 120mV$)

$$N \approx \frac{\pi d^2 C_M \Delta V_m}{q} = 58 \times 10^6 \quad (32.8.26)$$

che rappresenta una variazione percentuale di $[Na^+]_i$ appena dello 0.013%.

Un potenziale di riposo di $-60mV$ viene originato per separazione di 3600 cariche per μm^2 , un numero relativamente esiguo rispetto al numero di ioni presenti nel citoplasma e nello spazio extracellulare. Nei due ambienti esiste il bilanciamento di cariche positive e negative, e la neutralità viene meno solo in una zona di spessore $< 1\mu m$ su ciascun lato della membrana.

32.8.5 Conduzione passiva

- Per valutare gli effetti della capacità di membrana sulla dinamica dei potenziali elettronici immaginiamo di iniettare nella cellula, in $t = 0$, un impulso rettangolare di corrente depolarizzante

$$I_{ext} = I_0 rect\left(\frac{t}{T} - \frac{1}{2}\right) \quad (32.8.27)$$

di ampiezza tale da non attivare i canali voltaggio-dipendenti ($V_m < V_{th}$)

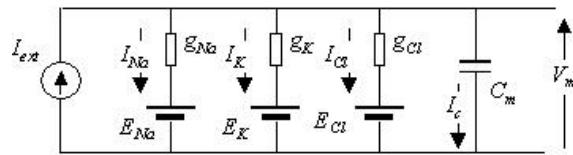


Figure 213: commento figura

$$V_m = V_R + I_0 R_M (1 - e^{-\frac{t}{\tau}}) \quad \text{per } 0 \leq t < T \quad (32.8.28)$$

$$V_m = V_R + I_0 R_M e^{-\frac{t}{\tau}} (e^{\frac{T}{\tau}} - 1) \quad \text{per } t \geq T \quad (32.8.29)$$

dove

$$R_M = \left(\frac{1}{g_{Na}} + \frac{1}{g_K} + \frac{1}{g_{Cl}} \right)^{-1} \quad (32.8.30)$$

$$\tau = R_M C_M \quad (32.8.31)$$

- τ è la *costante di tempo della membrana*, con valori tipici di $1 - 20ms$.
- Un'analisi più completa della conduzione passiva, o *elettronica*, deve tener conto anche della propagazione di V_m nello spazio. Dato che siamo interessati ai transitori del potenziale di membrana, preferiamo riferirci alla quantità $V \equiv V_m - V_R$. Consideriamo, ad esempio, la struttura di un dendrite, idealmente cilindrico e semiinfinito ($0 \leq x \leq \infty$), e applichiamo una perturbazione $V_0(t)$ nel punto $x = 0$ e per $t > 0$. Inizialmente $V(x, 0) = 0$.

I è la corrente ionica e capacitativa. Il circuito differenziale elettrico equivalente, nell'assunzione di parametri primari costanti, è il seguente

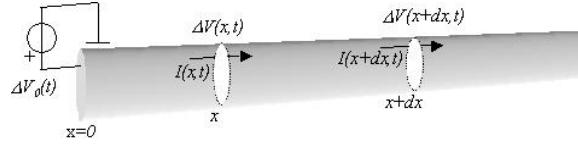


Figure 214: Dendrite idealizzato, cilindrico e semiinfinito

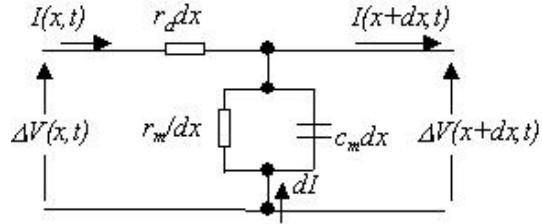


Figure 215: Parametri elettrici passivi della membrana, relativi a un tratto dx

Sia $r_m \equiv \frac{1}{g_m}$ la resistenza trasversale della membrana compresa in 1cm di lunghezza del dendrite, in Ωcm . La resistenza relativa a un tratto dx è $\frac{r_m}{dx}$. A differenza di $\frac{1}{g_{dsl}}$ questa resistenza tiene conto anche della presenza dei canali passivi.

Sia r_a la resistenza assiale della membrana compresa in 1cm di lunghezza del dendrite, in $\frac{\Omega}{\text{cm}}$. La resistenza relativa a un tratto dx è $r_a dx$.

Sia c_m la capacità della membrana compresa in 1cm di lunghezza del dendrite, in $\frac{F}{\text{cm}}$. La capacità relativa a un tratto dx è $c_m dx$. La relazione con C_M è

$$c_m = \pi d C_M \quad (32.8.32)$$

Le equazioni risolventi sono

$$dV = V(x + dx, t) - V(x, t) = -r_a dx I(x, t) \quad (32.8.33)$$

$$dI = I(x + dx, t) - I(x, t) = -g_m dx V(x, t) - c_m dx \frac{\partial V}{\partial t} \quad (32.8.34)$$

dividendo per dx e per $dx \rightarrow 0$

$$\frac{\partial V}{\partial x} = -r_a I(x, t) \frac{\partial I}{\partial x} = -g_m V(x, t) - c_m \frac{\partial V}{\partial t} \quad (32.8.35)$$

da cui

$$\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = r_a g_m V(x, t) + r_a c_m \frac{\partial V}{\partial t} \quad (32.8.36)$$

oppure

$$\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = \frac{1}{\tau D} V(x, t) + \frac{1}{D} \frac{\partial V}{\partial t} \quad (32.8.37)$$

$$(32.8.38)$$

avendo definito le seguenti quantità

$$\tau \equiv \frac{c_m}{g_m} = r_m c_m \quad \text{costante di tempo, s} \quad (32.8.39)$$

$$D \equiv \frac{1}{r_a c_m} \quad \text{costante di diffusione, } cm^2 s^{-1} \quad (32.8.40)$$

Aggiungendo una corrente I_{ext} iniettata trasversalmente dall'esterno nel punto x avremo

$$\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = \frac{1}{\tau D} V(x, t) + \frac{1}{D} \frac{\partial V}{\partial t} - r_a I_{ext}(x, t) \quad (32.8.41)$$

$$(32.8.42)$$

La (32.10.1) è chiamata *equazione del cavo* (*Cable Equation*, CE) non omogenea (NCE). La non omogeneità è dovuta alla presenza del termine I_{ext} , termine che può essere dovuto a una corrente applicata dall'esterno, a un input sinaptico, o ad altri canali non lineari.

La (32.10.1) da sola non basta. Caso per caso deve essere accoppiata alle opportune condizioni al contorno. Per il nostro esempio di partenza avremmo scritto

$$\lambda^2 \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = V(x, t) + \tau \frac{\partial V}{\partial t} \quad (32.8.43)$$

$$V(x, 0) \equiv 0 \quad (32.8.44)$$

$$V(0, t) \equiv V_0(t) \quad (32.8.45)$$

avendo utilizzato la *lunghezza di diffusione* (o *lunghezza caratteristica*, Rall, 1989), in [cm]

$$\lambda \equiv \sqrt{\frac{r_m}{r_a}} = \frac{1}{\sqrt{r_a g_m}} = \sqrt{D\tau} \quad (32.8.46)$$

Talvolta si preferisce passare alle variabili adimensionali $\hat{x} \equiv \frac{x}{\lambda}$, $\hat{t} \equiv \frac{t}{\tau}$, ottenendo la seguente forma della NCE

$$\frac{\partial^2 V}{\partial \hat{x}^2} = V(\hat{x}, \hat{t}) + \frac{\partial V}{\partial \hat{t}} - r_a I_{ext}(\hat{x}, \hat{t}) \quad (32.8.47)$$

$$(32.8.48)$$

La *lunghezza di diffusione* λ sarà tanto maggiore quanto più efficiente è l'isolamento della membrana (maggiore r_m) e quanto migliori sono le proprietà conduttrive del citoplasma (minore r_a). Maggiore è λ , più lontano potrà procedere la corrente ionica, lungo il dendrite, prima di disperdersi all'esterno attraverso la membrana. Tipicamente $\lambda \approx 0.1 - 1\text{mm}$.

4. Se si fosse tenuto conto della resistività extracellulare $r_e \ll r_a$, avremmo avuto

$$\lambda \equiv \sqrt{\frac{r_m}{r_a + r_e}} \quad (32.8.49)$$

5. La NCE descrive la distribuzione del potenziale di membrana nello spazio e nel tempo in risposta a un impulso applicati iperpolarizzante o depolarizzante (Stoilov e altri, 1985). τ e λ sono rispettivamente il tempo e la distanza in cui V_m subisce un'attenuazione di $e \simeq 2.72$ volte.
6. La conduzione decrementale passiva delle variazioni locali di potenziale rende possibile il fenomeno della *sommazione spaziale* dei potenziali postsinaptici (o dei potenziali generatori) originati in punti diversi del neurone, in quanto ciascuno di essi tende a propagarsi lontano dal suo punto di origine, attenuandosi, per una distanza pari ad alcune lunghezze di diffusione λ . Se λ è piccola gli EPSP e IPSP generati al livello delle membrane postsinaptiche andranno incontro a un rapido decadimento mentre vengono condotti passivamente verso la zona di innesco, dando un contributo limitato alla sommazione spaziale.

32.8.6 Influenza dei parametri passivi sulla propagazione del PA

- La conduzione eletetrotonica rende anche possibile la propagazione del PA (potenziale d'azione) lungo l'assone, facendo in modo che la depolarizzazione locale si propaghi alle porzioni di membrana contigue, portandole al potenziale di soglia.
- Se d è il diametro del processo nervoso (assonico o dendritico), x_m lo spessore della membrana plasmatica, ρ_m la resistività trasversa della membrana, ρ_a la resistività del citoplasma, si ha

$$r_a = \frac{4\rho_a}{\pi d^2} \quad (32.8.50)$$

$$r_m = \frac{\rho_m}{\pi d} \quad (32.8.51)$$

$$\lambda \equiv \sqrt{\frac{r_m}{r_a}} = \sqrt{\frac{\rho_m d}{4\rho_a}} \propto \sqrt{d} \quad (32.8.52)$$

sicché, un processo di sezione maggiore avrà proprietà eletetrotoniche maggiormente favorevoli alla sommazione spaziale.

- Per quanto riguarda la *velocità di conduzione* dei PA, si consideri il circuito equivalente di due tratti contigui del processo (A e B).

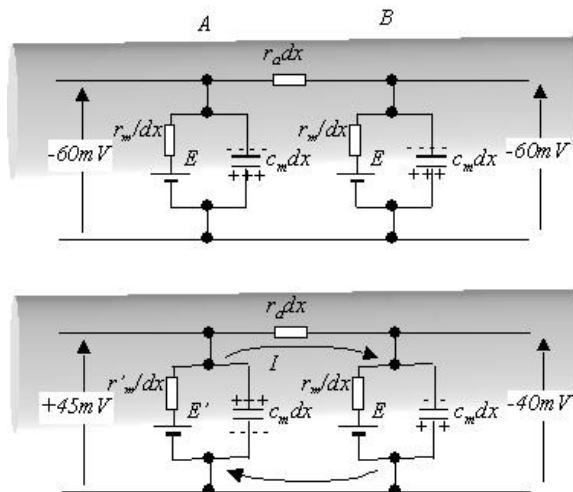


Figure 216: Influenza dei parametri passivi della membrana sulla propagazione del PA

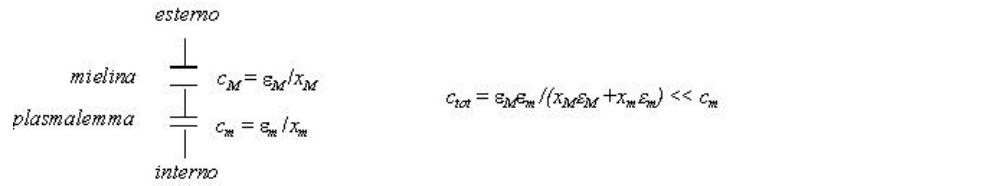


Figure 217: commento figura

Nella prima figura entrambe i tratti sono in condizioni di riposo. Nella seconda figura il tratto A è al picco del PA. La corrente entrante depolarizzante si propaga verso il tratto B, che raggiungerà il potenziale di soglia V_{th} in un tempo proporzionale alla costante di tempo di carica della capacità c_m tramite la resistenza r_a , cioè

$$r_a c_m = \frac{4\rho_a}{\pi d^2} \pi d C_M = \frac{4\rho_a C_M}{d} \quad (32.8.53)$$

Da questa relazione si vede che a un aumento del diametro dell'assone corrisponde anche una maggiore velocità di propagazione dei PA. Questa via, percorsa dall'evoluzione, si è spinta ai livelli estremi nell'assone gigante del calamari ($d \approx 1mm$), tuttavia limita la possibilità di stipare un elevato numero di cellule nervose in un volume ristretto. Una seconda via è stata la mielinizzazione degli assoni. Lo strato lipidico di mielina che riveste gli assoni nel SNC e nel SNP equivale a un aumento dello spessore dell'assolemma fino a 100 volte lo spessore che esso avrebbe in assenza di mielinizzazione. Tale aumento produce una riduzione proporzionale di c_m e quindi del prodotto $r_a c_m$

Si noti che anche in questo caso si ha un miglioramento della conduzione passiva, infatti mielinizzando l'assone r_m aumenta notevolmente, e così pure λ . A parità di dimensioni esterne, la presenza di una guaina più spessa comporta una più consistente riduzione percentuale del prodotto $r_a c_m$.

Consideriamo ad es. un assone amielinico con diametro $d = 10\mu m$ e spessore di membrana $x_m = 10nm$.

Calcoliamo la diminuzione percentuale di $r_a c_m$ nei casi in cui

- (a) raddoppi d
- (b) l'assone venga rivestito di uno spessore di mielina pari a $x_M = \frac{d}{2}$

$$r_a c_m = \frac{4\rho_a C_M}{d} \rightarrow \frac{4\rho_a C_M}{2d} \quad \text{vi è una riduzione del 50\%} \quad (32.8.54)$$

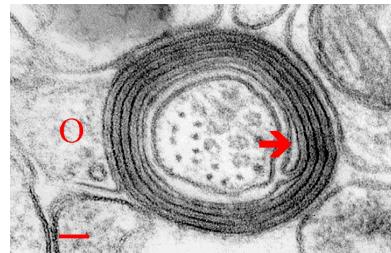


Figure 218: Un sottile assone mielinizzato di neocortex di ratto. Si notano le lingue citoplasmatiche interna (freccia) ed esterna (O). Scala = 40 nm

$$c_m = \frac{\epsilon_m}{x_m} \rightarrow \frac{\epsilon_M \epsilon_m}{x_M \epsilon_M + x_m \epsilon_m} \approx \frac{\epsilon_m}{x_m + \frac{d}{2}} \approx \frac{2\epsilon_m}{d} \approx \frac{2x_m c_m}{d} \approx 0.002 c_m \quad (32.8.55)$$

sicchè

$$r_a c_m \rightarrow 0.002 r_a c_m \quad \text{vi è una riduzione del 99.8\%!} \quad (32.8.56)$$

4. Nei tratti in cui il neurone è avvolto da mielina non può aver luogo alcun fenomeno di conduzione attiva dato che la guaina impedisce l'apertura dei canali attivi del sodio e l'afflusso degli ioni Na^+ all'interno. In queste condizioni il potenziale d'azione, originatosi nella zona di innesco al livello del cono di emergenza, una volta penetrato nel tratto assonomico mielinizzato si estinguerebbe entro una distanza 1-2 volte λ . Per evitare ciò l'evoluzione ha interrotto la guaina ogni $1 - 2mm$, per una lunghezza di $\approx 2\mu m$. In corrispondenza dei *nodi di Ranvier* il PA può rigenerarsi e la pompa sodio-potassio è attiva. In effetti i canali attivi per il sodio e il potassio sono concentrati in queste zone. La lunghezza dei tratti internodali non deve impedire all'onda depolarizzante di raggiungere il successivo nodo di Ranvier con un'ampiezza residua superiore alla soglia di innesco.

Dato che il prodotto $r_a c_m$ equivalente è molto minore nei tratti internodali che non nei nodi stessi, la velocità del segnale rallenta notevolmente in questi ultimi, sicché si osserva una caratteristica modalità di conduzione, detta **conduzione saltatoria**

32.8.7 Conduzione attiva

1. I parametri τ e λ dipendono dalla resistenza di membrana che varia nel tempo, in quanto i canali ionici si aprono e si chiudono. In particolare τ , al variare della conduttanza dei canali potrà assumere valori compresi tra $10ms$ a $100ms$. La resistività della membrana dendritica è una funzione sigmoidale (Waldrop e Glantz, 1985).
2. La conduttanza dei canali ionici g_{Na} , g_K , varia notevolmente a seconda della polarizzazione della membrana; costante nello stato di riposo, durante il PA subisce variazioni nel tempo non direttamente misurabili. La misura è difficile perché durante i normali processi di conduzione rigenerativa ha luogo il noto ciclo a feedback positivo visualizzato in figura

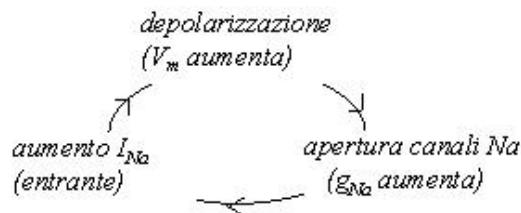


Figure 219: commento figura

Questo ciclo altera continuamente le grandezze coinvolte (V_m , I_{Na} , g_{Na}) non permettendo una misura statica. Il *blocco del voltaggio* (*voltage clamp*) è una condizione nella quale i canali ionici voltaggio-dipendenti sono ancora in grado di aprire in risposta a una variazione di V_m consentendo l'afflusso di ioni sodio, ma si impedisce attivamente alla conseguente variazione di I_{Na} di alterare a sua volta V_m .

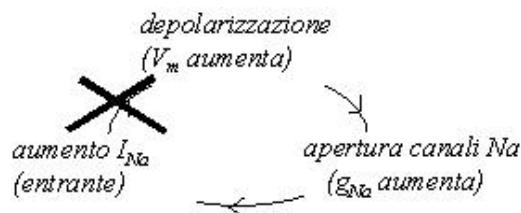


Figure 220: commento figura

In linea di principio il modo di bloccare un ciclo a feedback positivo consiste nell'attivare in parallelo un ciclo a feed-back negativo che si oppone al primo.

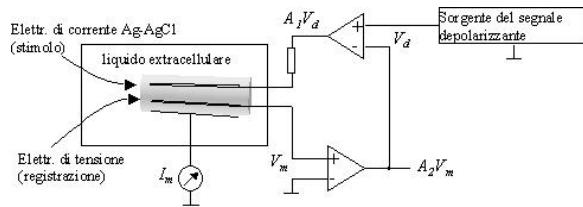


Figure 221: commento figura

Un gradino depolarizzante di tensione viene amplificato e applicato a un elettrodo di corrente inserito nell'assone. La brusca depolarizzazione della membrana sollecita l'apertura dei canali voltaggio-dipendenti per il sodio, e quindi l'aumento della conduttività di membrana g_m . La conseguente variazione di corrente, misurata con un nanoamperometro, non può tuttavia depolarizzare ulteriormente la membrana in quanto contemporaneamente l'incremento di V_m , amplificato, si sottrae allo stimolo depolarizzante. Rapidamente, e in modo del tutto automatico, V_m si stabilizza sullo stesso valore del riferimento depolarizzante e I_m tende a quel valore che è direttamente legato alla conduttanza $g_m(V_m)$.

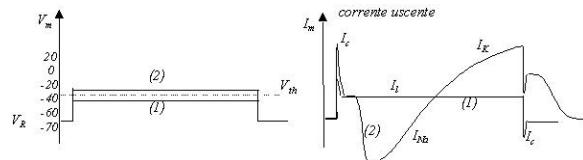


Figure 222: commento figura

La *tetrodotossina* (*TTX*) blocca selettivamente i canali Na^+ voltaggio-dipendenti, mentre il *tetraetilammonio* (*TEA*) blocca i canali K^+ voltaggio-dipendenti. Trattando la membrana con questi due farmaci separatamente si è potuto mettere in evidenza in modo separato il contributo delle due componenti I_{Na} e I_K alla corrente totale I_m . Per quanto riguarda I_c , la si può eliminare a occhio perché interessa solo gli istanti in cui $\frac{dV_m}{dt} \neq 0$. Inoltre, per tutti gli stimoli sotto soglia, la corrente si stabilizza sul valore I_l , sicché pure questo contributo può essere sottratto.

Dato che $I_{Na} = (-E_{Na} + V_m)g_{Na}$ e $I_K = (-E_K + V_m)g_K$, dove V_m è il potenziale di membrana imposto, si calcolano le conduttanze di transmembrana semplicemente come

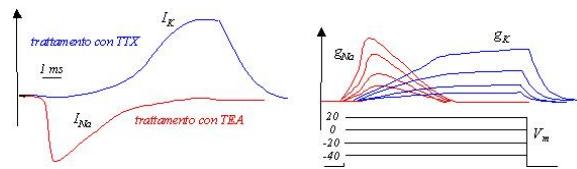


Figure 223: commento figura

$$g_{Na} = \frac{I_{Na}}{-E_{Na} + V_m} \quad (32.8.57)$$

$$g_K = \frac{I_K}{-E_K + V_m} \quad (32.8.58)$$

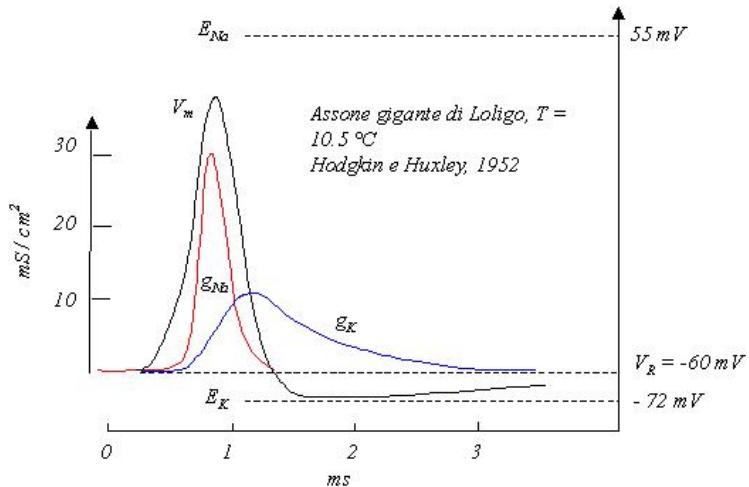


Figure 224: Soluzione del modello HHE nell'assone gigante del *Loligo*, a $T = 10.5^\circ C$. (Da Hodgkin e Huxley, 1952)

3. Entrambe le conduttanze g_{Na} e g_K vengono attivate da variazioni depolarizzanti del potenziale di membrana a condizione che queste superino il potenziale di soglia ($V_{th} - V_R \approx +15 mV$), inoltre entrambe sono attivate tanto più rapidamente e in maggior misura quanto più intense sono le depolarizzazioni.
4. Tuttavia, g_{Na} cresce e decresce molto più rapidamente di g_K . In secondo luogo, applicando una depolarizzazione prolungata, i canali Na^+ tendono a inattivarsi spontaneamente dopo un certo tempo, riducendo così g_{Na} e la corrente entrante

I_{Na} . I canali selettivi per K^+ invece una volta aperti restano tali fino alla cessazione dello stimolo.

5. Si ritiene dunque che il canale Na^+ voltaggio-dipendente possa assumere 3 stati distinti: se vi è una sufficiente depolarizzazione esso passa da uno stato di *riposo* a uno stato di *attivazione*. Se lo stimolo cessa rapidamente, il canale si riporta nello stato di riposo. Se invece la depolarizzazione persiste il canale entra in uno stato di *inattivazione*. In questo stato il canale non può essere riattivato da una ulteriore depolarizzazione (*refrattività*), ma è necessario ripolarizzarlo portandolo nuovamente nella condizione di riposo.
6. La durata del potenziale d'azione è limitata da due fattori:
 - (a) Il perdurare della depolarizzazione provoca la graduale inattivazione dei canali Na^+ ;
 - (b) La depolarizzazione determina, seppure con un lieve ritardo, anche l'apertura dei canali K^+ , che tendono a far ripolarizzare la membrana.
7. Il *periodo di refrattività* è un intervallo di tempo di pochi millisecondi che segue immediatamente al potenziale d'azione in cui la risposta dell'assone a nuovi stimoli risulta impossibile o diminuita; è suddiviso in:
 - (a) periodo di *refrattività assoluta*: anche applicando intensi stimoli di corrente non si produce potenziale d'azione;
 - (b) periodo seguente di *refrattività relativa*: è possibile innescare potenziali d'azione ma applicando sollecitazioni più intense del normale.
8. L'*accomodazione* è il fenomeno per cui applicando all'assone uno stimolo di corrente depolarizante a rampa lenta, il potenziale di soglia aumenta anche notevolmente, perciò non si manifesta potenziale d'azione finché l'intensità della corrente non abbia raggiunto valori di molto superiori al normale.
La ragione di questo fenomeno va ricercata nel fatto che i processi di inattivazione dei canali Na^+ e di apertura dei canali K^+ possono iniziare ancora prima che sia stato raggiunto il potenziale di soglia.
9. La tetrodotossina (TTX) attacca i canali Na^+ legandosi a questi nei loro siti specifici. Esaminando la distribuzione delle molecole TTX radioattive depositate sulla membrana si è potuto risalire alla densità superficiale di canali Na^+ ($35 - 500 \mu m^{-2}$, a seconda del tipo cellulare). Anche con densità di 500 canali per μm^2 si ha 1 canale ogni 4000 molecole di membrana. In compenso i canali Na^+ hanno una forte condutività (g'_{Na}) che giustifica le intense correnti entranti I_{Na} .

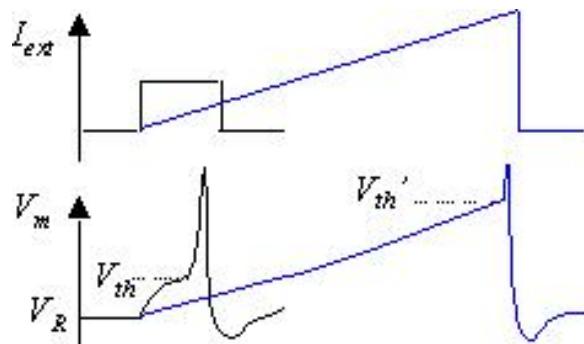


Figure 225: commento figura

misurate con la tecnica del blocco del voltaggio. Si può stimare che attraverso un canale attivo Na^+ passino circa 10^7ioni/s .

10. Misurare sperimentalmente la corrente che passa attraverso un singolo canale è difficile per due ragioni:
 - (a) La I_{Na} misurata con il blocco del voltaggio interessa migliaia di canali che si aprono e chiudono a caso;
 - (b) Il rumore di fondo rappresentato dalla corrente di fondo I_l , che fluisce attraverso i canali passivi, è molto superiore alla corrente che fluisce attraverso un solo canale.
 11. Il metodo del *Patch clamp* fu ideato da B.Sakman e E.Neher (1983). Si porta la punta di una micropipetta di vetro (elettrodo), riempita di una soluzione salina, a contatto con la superficie della membrana opportunamente preparata, e si applica una piccola suzione all'elettrodo. Si crea così una adesione a piena tenuta, dovuta alla depressione locale, fra la micropipetta e un'areola di (diametro $1 - 10 \mu\text{m}$) di membrana contenente 1-3 canali Na^+ . Tutta la corrente prodotta dall'apertura dei canali sottostanti scorre nella pipetta ed è misurata con un rivelatore di corrente molto sensibile.
- Si è osservato che i canali voltaggio-dipendenti hanno due stati di conduttanza, aperto o chiuso. Ogni canale si apre in maniera tutto o nulla, e quando è aperto dà luogo a un impulso di corrente di durata variabile ma di intensità costante.

$$g'_{\text{Na}} \approx 8 - 18 \times 10^{-12} \text{S} \quad (32.8.59)$$

$$g'_K \approx 4 - 12 \times 10^{-12} \text{S} \quad (32.8.60)$$

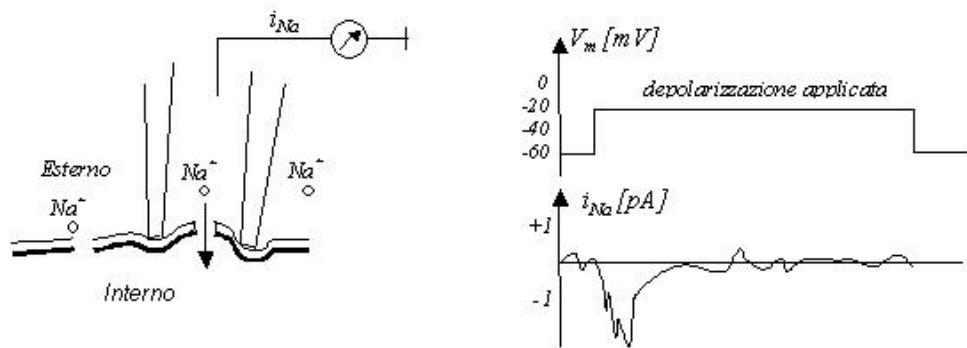


Figure 226: Metodo del *patch clamp*

A differenza dell'assolemma, la membrana del soma e delle terminazioni sinaptiche possiede una grande varietà di altri canali attivi oltre a quelli descritti. Molti neuroni hanno sulla membrana del corpo cellulare canali Ca^{2+} voltaggio-dipendenti, e almeno altri due tipi di canali per il K^+ :

- (a) canale $K^+ Ca^{2+}$ -attivato, attivato dalla depolarizzazione, ma solo se $[Ca^{2+}]_i$ supera un valore di soglia
- (b) canale K^+ precoce, con una risposta rapida e uno stato di inattivazione analoghi al canale Na^+

32.9 Campo elettrico e magnetico nei neuroni

1. E' stato stimato che la densità di flusso magnetico nei neuroni è $\approx \frac{1}{300}$ rispetto a quella dovuta al campo magnetico terrestre. Per questo motivo l'esistenza di una segnalazione interneuronale su base magnetica sembra assai improbabile (D.D.Georgiev, 2003). Il campo elettrico trasporta la maggior parte dell'informazione, agendo sui canali ionici transmembranari voltaggio-dipendenti.
2. L'intensità del campo elettrico nel citoplasma è $\approx 10 \frac{V}{m}$
3. Il campo elettromagnetico è composto da due quantità vettoriali, il *campo elettrico* e il *campo magnetico*. L'intensità del campo elettrico, E , è definita come il rapporto tra la forza elettrica F_E che agisce su una piccola carica q e la carica stessa

$$\vec{E} = \lim_{\Delta q \rightarrow 0} \frac{\Delta \vec{F}_E}{\Delta q} = \frac{d \vec{F}_E}{dq} \quad (32.9.1)$$

Il campo elettrico è quello che si dice un *campo di potenziale*, in quanto il lavoro svolto da F_E lungo una curva chiusa è sempre nullo

$$L_\Gamma = \oint_\Gamma \vec{F}_E \cdot d\vec{l} = 0 \quad (32.9.2)$$

Ciò implica l'esistenza nello spazio di una funzione scalare *potenziale elettrico* V , legato al campo elettrico dalla relazione

$$\vec{E} = -\nabla V \quad (32.9.3)$$

$$V(P) = \int_P^\infty \vec{E} \cdot d\vec{l} + V_\infty \quad (32.9.4)$$

$$\Delta V \equiv V(P_2) - V(P_1) = - \int_{P_1}^{P_2} \vec{E} \cdot d\vec{l} \quad (32.9.5)$$

$$(32.9.6)$$

con $V_\infty \equiv 0$. Il valore del potenziale nel punto P è proporzionale al lavoro necessario a portare la carica da quel punto a distanza infinita.

Un altro vettore, legato al campo elettrico, è il vettore di *induzione elettrica*, che nel caso di mezzo isotropico è definito

$$\vec{D} = \epsilon \vec{E} = \epsilon_0 \epsilon_r \vec{E} \quad (32.9.7)$$

con $\epsilon_0 = 8.85418 \times 10^{-14} F/cm$ costante dielettrica del vuoto e ϵ_r costante dielettrica relativa al mezzo.

La *legge di Maxwell* per il flusso del vettore induzione elettrica, Φ_D , dice che il flusso di \vec{D} attraverso una superficie chiusa S è uguale alla sommatoria delle cariche elettriche presenti nella regione di spazio delimitata da S , $q \equiv \sum_i q_i$

$$\Phi_D \equiv \oint_S \vec{D} \cdot \vec{ds} = q \quad (32.9.8)$$

Dalla legge di Maxwell discende immediatamente la *legge di Gauss*

$$\Phi_E \equiv \oint_S \vec{E} \cdot \vec{ds} = \frac{q}{\epsilon} \quad (32.9.9)$$

Il flusso della carica elettrica (netta positiva) attraverso una superficie S è definita *corrente elettrica*,

$$I = \Phi_J \equiv \int_S \vec{J} \cdot \vec{ds} \quad (32.9.10)$$

La seconda componente del campo elettromagnetico è il campo magnetico, descritto attraverso il vettore *induzione magnetica* (o densità di campo magnetico) \vec{B} , sempre perpendicolare a \vec{E} . **Il campo magnetico agisce dinamicamente solo su cariche in movimento.** Per la *legge di Laplace*, la forza magnetica che agisce su un conduttore percorso da una corrente I e immerso in un campo \vec{B} è pari al prodotto vettoriale

$$\vec{F}_M = \vec{I} \times \vec{B} \quad (32.9.11)$$

Le linee del campo \vec{B} generato da un dipolo magnetico sono dirette dal polo sud al polo nord all'interno del dipolo, dal polo nord al polo sud all'esterno del dipolo.

Il campo magnetico può essere influenzato facendo variare il campo elettrico oppure facendo muovere delle cariche elettriche. Per la *legge di Ampere*, l'integrale del campo \vec{B} lungo una linea chiusa Γ immersa in un campo elettrico \vec{E} è pari alla velocità di variazione del flusso del campo elettrico attraverso Γ , diviso per la velocità della luce al quadrato

$$\oint_{\Gamma} \vec{B} \cdot \vec{dl} = \frac{1}{c^2} \frac{d\Phi_E}{dt} \quad (32.9.12)$$

Inoltre un conduttore percorso da corrente I genera un campo magnetico con induzione \vec{B} avente linee di campo orientate secondo la regola della mano destra.

Il campo elettromagnetico agisce come un tutt'uno su una carica in movimento con velocità \vec{v} , esercitando su di essa una forza espressa dall'*equazione di Coulomb-Lorentz*

$$\vec{F}_{EM} = q(\vec{E} + \vec{v} \times \vec{B}) \quad (32.9.13)$$

Il vettore di induzione magnetica può essere sempre espresso in termini del vettore *campo magnetico* e della *permeabilità magnetica* del mezzo

$$\vec{B} = \mu \vec{H} \quad (32.9.14)$$

Se il mezzo è magneticamente isotropico possiamo scrivere

$$\vec{H} = \frac{\vec{B}}{\mu_0 \mu_r} \quad (32.9.15)$$

con $\mu_0 = 4\pi \times 10^{-9} H/cm = 1.25663 \times 10^{-8} H/cm$ permeabilità magnetica del vuoto e μ_r permeabilità magnetica relativa al mezzo. La circuitazione di H lungo una linea chiusa Γ_1 che circonda un conduttore chiuso Γ_2 in cui scorre una corrente I è data da

$$\oint_{\Gamma_1} \vec{H} \cdot d\vec{l} = I \quad (32.9.16)$$

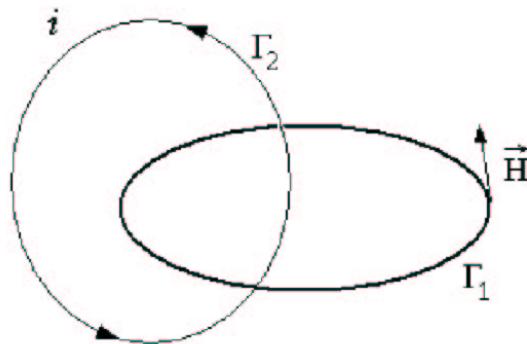


Figure 227: La circuitazione del campo magnetico è uguale alla corrente che scorre nella spira concatenata

A differenza del campo elettrico, il campo magnetico non è un campo di potenziale, infatti \vec{H} ha sempre linee chiuse, sicché la circuitazione di \vec{H} è nulla solo sui contorni chiusi che non intercettano correnti.

Le variazioni del flusso di induzione magnetica attraverso una superficie S determina una tensione indotta, secondo la *formula di Lenz*

$$V_\Phi = -\frac{d\Phi_B}{dt} = -\frac{d}{dt} \int_S \vec{B} \cdot \vec{ds} = -\int_S \frac{\partial \vec{B}}{\partial t} \cdot \vec{ds} \quad (32.9.17)$$

Nel caso di un conduttore che si muova all'interno di un campo stazionario

$$V_\Phi = -[\vec{v} \times \vec{B}] \cdot \vec{I} \quad (32.9.18)$$

Le equazioni di Maxwell, in assenza di mezzi polarizzabili o magnetici, sono

$$\oint_S \vec{E} \cdot \vec{ds} = \frac{q}{\epsilon_0} \quad \text{legge di Gauss} \quad (32.9.19)$$

$$\oint_S \vec{B} \cdot \vec{ds} = 0 \quad \text{legge di Gauss per il magnetismo} \quad (32.9.20)$$

$$\oint_{\Gamma} \vec{E} \cdot \vec{dl} = -\frac{\partial}{\partial t} \oint_{\Gamma} \vec{B} \cdot \vec{dl} \quad \text{legge di Faraday} \quad (32.9.21)$$

$$\oint_{\Gamma} \vec{B} \cdot \vec{dl} = \mu_0 i + \frac{1}{c^2} \frac{\partial}{\partial t} \oint_{\Gamma} \vec{E} \cdot \vec{dl} \quad \text{legge di Ampere} \quad (32.9.22)$$

In forma differenziale

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{E} = \frac{\rho}{\epsilon_0} \quad \text{legge di Gauss} \quad (32.9.23)$$

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{B} = 0 \quad \text{legge di Gauss per il magnetismo} \quad (32.9.24)$$

$$\vec{\nabla} \times \vec{E} = -\frac{\partial \vec{B}}{\partial t} \quad \text{legge di Faraday} \quad (32.9.25)$$

$$\vec{\nabla} \times \vec{B} = \mu_0 \vec{J} + \frac{1}{c^2} \frac{\partial \vec{E}}{\partial t} \quad \text{legge di Ampere} \quad (32.9.26)$$

dove ρ è la densità di carica. In presenza di mezzi polarizzabili e/o magnetici, le equazioni diventano

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{D} = \rho \quad \text{legge di Gauss} \quad (32.9.27)$$

$$\vec{D} \equiv \epsilon \vec{E} + \vec{P} \quad (32.9.28)$$

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{B} = 0 \quad \text{legge di Gauss per il magnetismo} \quad (32.9.29)$$

$$\vec{\nabla} \times \vec{E} = -\frac{\partial \vec{B}}{\partial t} \quad \text{legge di Faraday} \quad (32.9.30)$$

$$\vec{\nabla} \times \vec{H} = \vec{J} + \frac{\partial \vec{D}}{\partial t} \quad \text{legge di Ampere} \quad (32.9.31)$$

$$\vec{B} \equiv \mu(\vec{H} + \vec{M}) \quad (32.9.32)$$

il *vettore di polarizzazione* \vec{P} tiene conto della eventuale presenza di elementi polarizzabili. Se un materiale contiene molecole polari, come H_2O , queste avranno orientamenti casuali, che in presenza di un campo elettrico applicato tenderanno ad allinearsi col campo stesso, ma con verso opponente. Ciò ridurrà il campo effettivo presente tra gli elettrodi e aumenterà il comportamento capacitivo della struttura.

In modo analogo, il *vettore magnetizzazione* \vec{M} descrive la presenza di elementi magnetizzabili. Il moto orbitale degli elettroni genera dei piccoli *loop* di corrente che inducono campi magnetici. In presenza di un campo magnetico esterno tali campi si orientano in modo da opporsi al campo esterno. I materiali nei quali questo effetto è l'unica risposta magnetica sono detti *diamagnetici*. Tutti i materiali sono intrinsecamente diamagnetici, ma se alcuni hanno dei momenti magnetici propri (materiali *paramagnetici*), o se addirittura esiste un ordinamento su larga scala dei momenti magnetici atomici (materiali *ferromagnetici*), tali effetti risultano sempre dominanti (Nave, 2003).

Le tre costanti fisiche che compaiono nelle leggi dell'elettromagnetismo sono legate dalla relazione

$$c^2 \mu_0 \epsilon_0 = 1 \quad (32.9.33)$$

32.10 Campo elettrico nei dendriti e nell'assone

1. Sayer e collaboratori (1990) hanno misurato 71 singoli EPSPs evocati in neuroni piramidali di CA1 per attivazione di singoli neuroni piramidali di CA3. Le ampiezze di picco variavano da 0.03 a 0.665 mV. Recentemente è stato dimostrato che le sinapsi più distanti dal soma del neurone producono EPSP più intensi rispetto a quelli generati da sinapsi prossimali (Spruston, 2000).

La soluzione generale della CE (32.10.1) omogenea in presenza di uno stimolo stazionario ($\frac{\partial V}{\partial t} \equiv 0$),

$$\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = \frac{1}{\lambda^2} V(x) \quad (32.10.1)$$

$$(32.10.2)$$

è

$$V(x) = c_1 \sinh\left(\frac{x}{\lambda}\right) + c_2 \cosh\left(\frac{x}{\lambda}\right) \quad (32.10.3)$$

$$(32.10.4)$$

dove le costanti c_1 e c_2 sono determinate dalle condizioni al contorno.

In presenza di un input stazionario localizzato $V(0) = V_0$ (oppure $I_{ext}(x) = \frac{V_0}{r_a} \delta(x)$) si ha

$$V(x) = V_0 e^{-\frac{x}{\lambda}} + V_1 e^{\frac{x}{\lambda}} \quad (32.10.5)$$

dove $V_1 = 0$, altrimenti per $x \rightarrow \infty$ la (32.10.5) perderebbe di senso fisico (Stoilov, 1985).

In presenza di un input stazionario qualunque $I_{ext}(x)$, traslando la soluzione fondamentale e sommando si ricava la soluzione

$$V(x) = \int e^{-\frac{|x-a|}{\lambda}} I_{ext}(a) da \quad (32.10.6)$$

Tale risultato è reso possibile dalla linearità della CE. Analogamente, la soluzioni della CE in un punto fissato $x = cost$.

$$V(t) + \tau \frac{\partial V}{\partial t} = 0 \quad (32.10.7)$$

$$(32.10.8)$$

è

$$V(t) = V_0 e^{-\frac{t}{\tau}} \quad (32.10.9)$$

Nello spazio e nel tempo la dinamica di un singolo EPSP che si sviluppa in $x = 0$ può essere descritto dalla seguente equazione generalizzata:

$$V(x, t) = V_{EPSP} e^{-\frac{x}{\lambda}} e^{-\frac{t}{\tau}} \quad (32.10.10)$$

La precedente soluzione vale nel caso i cui λ possa essere considerato costante. In realtà λ dipende dal diametro del dendrite, che in generale tenderà ad aumentare dai siti più distali ai siti più prossimali.

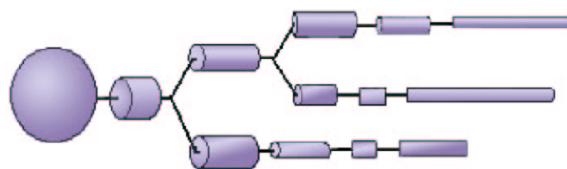


Figure 228: Segmentazione della morfologia del neurone in compartimenti idealizzati. Modificato da Sajda (2002)

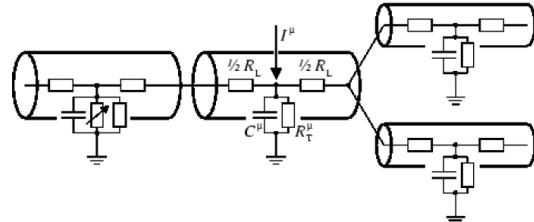


Figure 229: Modello multi-compartmentale. L'indice μ identifica il generico comparto-
mento. Si noti la presenza dell'ingresso I . Alcuni o tutti i compatti-
menti possono anche prevedere canali ionici nonlineari (indicati dalla resistenza variabile nel comparto-
mento di sinistra)

Il procedimento seguito negli studi simulativi è quello di suddividere l'arborizzazione dendritica in segmenti cilindrici di lunghezza e diametro noti. Ma in prima approssimazione possiamo considerare il dendrite come un singolo segmento di diametro $1\mu m$.

Inoltre, dalle stime sperimentali $\rho_a = 60 - 100\Omega cm$ (Miller, 1980; Miller e altri, 1985; Fleshman e altri, 1988) $\rho_m = 5 - 100k\Omega cm^2$ (Miller e altri, 1985; Cauler, 2003). Per un dendrite di diametro $d = 1\mu m$; $\rho_m = 10k\Omega cm^2$; $\rho_a = 100\Omega cm$

$$\lambda = \sqrt{\frac{r_m}{r_a}} \simeq \sqrt{\frac{10k\Omega cm^2 \cdot 10^{-4}cm}{4 \cdot 100\Omega cm}} = 499\mu m \quad (32.10.11)$$

Il campo elettrico vale

$$|\vec{E}| = -|\vec{\nabla V}| = -V_{EPSP} \frac{1}{\lambda} e^{-\frac{x}{\lambda}} e^{-\frac{t}{\tau}} \quad (32.10.12)$$

La massima intensità del campo elettrico per un singolo EPSP, con $V_{EPSP} = 0.2V$, è $0.57\frac{V}{m}$. Dobbiamo considerare che in un dato istante anche centinaia di EPSPs e IPSPs possono sommarsi nello spazio e nel tempo. L'intensità del campo in diversi punti dell'albero dendritico può raggiungere un valore di $10\frac{V}{m}$. Tale stima è suffragata dalle misure in vivo ($E \simeq 1 - 10\frac{V}{m}$) di Jaffe e Nuccitelli (1977), mentre per Tuszyński e colleghi (1997) $E \approx 0.01 - 10\frac{V}{m}$.

Nell'assone il campo elettrico è anche molto intenso. Ciò in quanto la costante di spazio λ è 1-2 ordini di grandezza maggiore rispetto a quella dei dendriti. Per un assone di diametro $d = 25\mu m$; $\rho_m = 0.5k\Omega cm^2$; $\rho_a = 62\Omega cm$

$$\lambda = \sqrt{\frac{r_m}{r_a}} \simeq \sqrt{\frac{0.5k\Omega cm^2 \cdot 10^{-4}cm}{4 \cdot 62\Omega cm}} \simeq 10mm \quad (32.10.13)$$

L'ampiezza del PA può variare da $70mV$ a $100mV$ (considerando anche l'overshoot) sicché il campo elettrico può ancora raggiungere $\approx 10\frac{V}{m}$.

32.11 Campo magnetico nei dendriti e nell'assone

Le correnti assiali che percorrono i processi dendritici sono state misurate sperimentalmente da Akaike e Moorhouse (2003). Esse variano da 20pA a 100pA per le sinapsi GABA-ergiche.

Usando la formula (32.9.16), calcolata all'intersezione Γ del dendrite con un piano ortogonale (sia $d = 1\mu\text{m}$, $I = 100\text{pA}$), avremo

$$H = \frac{I}{\pi d} = \frac{100 \times 10^{-12}}{3.14 \times 10^{-6}} = 31.8 \times 10^{-6} \frac{\text{A}}{\text{m}} \quad (32.11.1)$$

Ipotizzando una permeabilità magnetica relativa prossima a $\mu_r \simeq 10$, tipica di un mezzo ferrofluido (Frick e altri, 2003), avremmo un'induzione magnetica dendritica massima pari a

$$B = \mu_r \mu_0 H \approx 4 \times 10^{-10} \text{T} \quad (32.11.2)$$

Tale valore risulta ordini di grandezza inferiore rispetto al campo magnetico terrestre ($\approx 5 \times 10^{-5} \text{T}$). E' ovvio che il campo magnetico generato dalle correnti dendritiche non può essere usato come segnale informativo, in quanto sarebbe completamente sovrastato dal rumore!.

Intorno all'assone il campo \vec{B} forma un anello chiuso, con direzione definita dalla regola della mano destra (cioè in senso orario se la corrente assiale ha la stessa direzione dello sguardo). Negli assoni il campo magnetico è più intenso che nei dendriti a causa delle intense correnti ioniche che attraversano la membrana. La corrente di picco può variare da 5 a $10 \mu\text{A}$ (Katz, 1966). Il diametro dell'assone può variare da meno di $1 \mu\text{m}$ a $25 \mu\text{m}$ negli uomini. La corrente più intensa può allora produrre un campo

$$B = \mu_r \mu_0 \frac{I}{\pi d} \approx 1.6 \times 10^{-7} \text{T} \quad (32.11.3)$$

Questo risultato è 3 ordini di grandezza superiore rispetto a $\approx 1.2 \times 10^{-10} \text{T}$, valore misurato a una distanza di 1.3 mm dal nervo sciatico della rana con un magnetometro SQUID (Wikswi e altri, 1980). Il SNR valeva 40. Tale differenza è in parte dovuta al maggiore diametro dell'assone della rana ($\simeq 0.6\text{mm}$), in parte alla distanza della sonda dalla superficie dell'assone, dove il campo è più intenso.

32.12 Sinapsi elettriche

1. Tecniche di criofrattura hanno messo in luce la presenza di *sinapsi elettriche* (o *gap junction*) nel SNC la struttura seguente

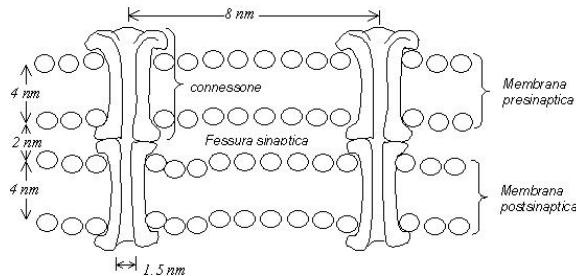


Figure 230: commento figura

2. I *connessoni* sono ponti protoplasmatici che mettono in comunicazione diretta il citoplasma le cellule pre- e postsinaptica attraverso un canale di 1.5nm. Questi canali possono essere attraversati da ioni, zuccheri e peptidi con peso massimo di 1000 dalton. I connessoni sono formati da sei tronchetti disposti ad esagono, composti di una proteina detta *connessina*. La fessura sinaptica è di soli 2nm (30–50nm per la sinapsi chimica); l'agente depolarizzante sulla membrana postsinaptica è la corrente ionica (il neurotrasmettore nella sinapsi chimica); il ritardo sinaptico è solamente quello di propagazione elettrotonica della depolarizzazione lungo il connessone ($> 0.3ms$ per le sinapsi chimiche); è bidirezionale (la sinapsi chimica è unidirezionale).

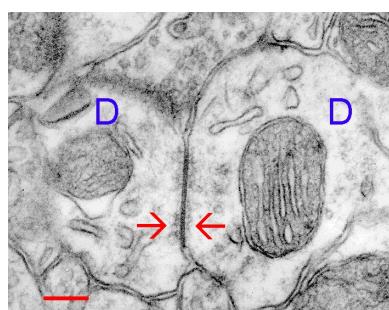


Figure 231: Gap junction (electrotonic synapse) marked by arrows, between two small dendrites (D). Note the subplasmalemmal undercoating by a finely granular material. Scale = 200 nm. (Mouse, neocortex.)

3. Esistono sinapsi elettriche dendrodendritiche nel *nucleo olivare inferiore* e nell'ippocampo dei mammiferi. Lo studio delle sinapsi assodendritiche dei neuroni di CA3 sui neuroni di CA1 ha portato alla scoperta di sinapsi elettriche asso-assoniche.
4. In generale un accoppiamento elettrico tra neuroni può avere importanza quando essi hanno un'uscita comune, che dev'essere attivata in modo sincrono (fino a 200 Hz), oppure nei riflessi rapidi che richiedono prontezza e affidabilità.
5. Sinapsi elettriche e chimiche possono coesistere ed essere stabilite dalla stessa cellula presinaptica.
6. Nell'ippocampo cellule inibitorie GABA-ergiche sono sincronizzate per mezzo di sinapsi elettriche (Fukuda e Kosaka, 2000).
7. Osserviamo che le sinapsi elettriche rappresentano realmente delle eccezioni alla teoria del neurone.

32.13 Trasmissione sinaptica nella giunzione neuromuscolare

1. I motoneuroni nelle fessure sinaptiche rilasciano *acetilcolina* (o *ACh*), che interagisce con i recettori specifici della membrana muscolare producendo un EPSP gigante di $60mV$, detto *potenziale di placca*, il quale invariabilmente è sufficiente a innescare un PA nella fibra muscolare. Gli EPSPs tipici nel SNC hanno ampiezza assai inferiore ($\approx 1mV$). Dopo aver agito le molecole di ACh vengono rapidamente disattivate in due modi:
 - (a) vengono idroizzate dall'enzima *acetilcolinesterasi*
 - (b) vengono rimosse dalla fessura sinaptica per diffusione
2. L'acetilcolinesterasi (AChE) è uno dei rari casi noti di disattivazione enzimatica di un neurotrasmettore nella sinapsi. L'AChE scinde l'ACh in acetato e colina, inattivi sui recettori sinaptici. Una singola molecola di AChE può dissociare fino a 50000 molecole di ACh al secondo
3. Per studiare l'EPSP separatamente dal potenziale d'azione che lo segue, Akira e Nokira Takeuchi trattarono la membrana muscolare con *curaro*. Il curaro riduce la sensitività dei recettori nicotinici per l' ACh portando l'ampiezza dell'EPSP a valori sottosoglia. Gli autori osservarono che l'EPSP varia molto più lentamente del relativo flusso di corrente ionica attraverso la membrana postsinaptica, a causa della elevata capacità C_M .
4. Si definisce *potenziale di equilibrio dell'EPSP* (o *potenziale di inversione*) E_{EPSP} il potenziale che dev'essere imposto con la tecnica del *voltage-clamp* sulla membrana postsinaptica in modo tale che l'EPSP risultante da una stimolazione abbia ampiezza nulla.
5. La figura seguente mostra i risultati delle registrazioni dal motoneurone spinale del gatto in risposta scariche presinaptiche eccitatorie (EPSP) e inibitorie (IPSP), con V_m a regime permanente mantenuto su diversi valori mediante passaggio di corrente (da Coombs e altri, 1955a).

Questi risultati furono ottenuti per la prima volta da J.C.Eccles e dai suoi collaboratori negli anni 1950.

Per la legge di Ohm

$$I_{EPSP} = g_{EPSP}(V_m - E_{EPSP}) \quad (32.13.1)$$

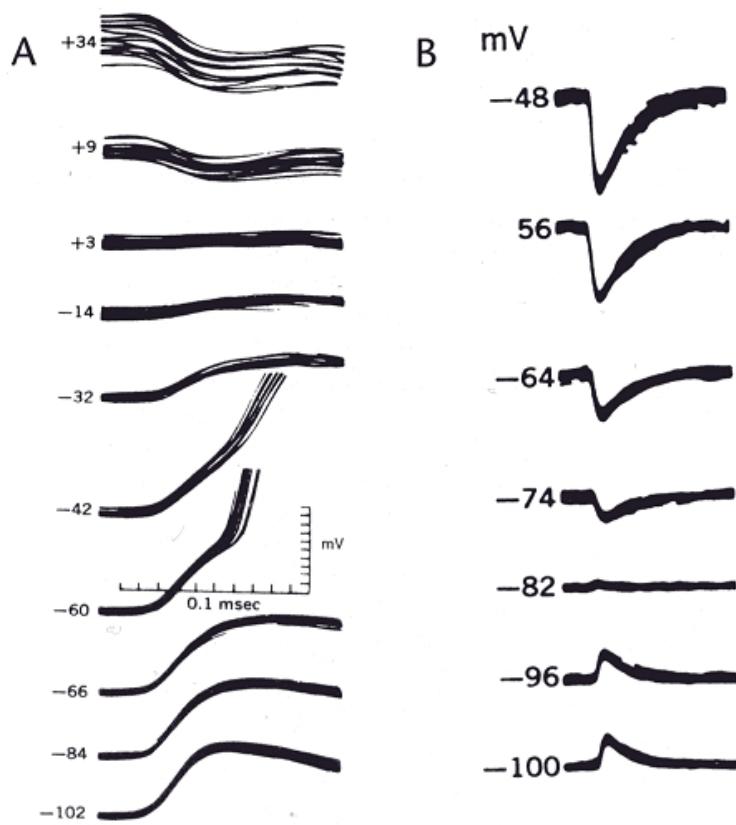


Figure 232: Determinazione dei potenziali di inversione degli EPSP (A) e IPSP (B) nel motoneurone spinale del gatto. Con la tecnica del *voltage clamp* si sono applicati forzatamente diversi potenziali di membrana (valori indicati al lato delle curve). Si raggiunge il potenziale di inversione quando la risposta al PA è piatta. Il V_R vale circa 66 mV in (A), -74 mV in (B). L'EPSP inverte a circa 0 mV, l'IPSP a circa -80 mV. (Da Coombs e altri, 1955a)

dove g_{EPSP} è la conduttanza totale dei canali attivati dall'ACh (*conduttanza sinaptica*)

$$g_{EPSP} = n\gamma \quad (32.13.2)$$

essendo γ la conduttanza di un singolo canale ($\approx 30pS$) e n il numero di canali attivati ($n \leq 200000$). n dipende dalla concentrazione di ACh sulla membrana e non da V_m perché i canali sono sensibili all' ACh e non a V_m . L'intensità di corrente che scorre in ciascun canale sarà

$$i_{EPSP} = \gamma(V_m - E_{EPSP}) \quad (32.13.3)$$

e vale circa $2.7pA$.

Ciascun canale resta aperto per circa $1ms$. Per determinare E_{EPSP} si deve trovare per quale valore V_m imposto lo stimolo chimico sulla membrana postsinaptica non determina variazioni del potenziale di membrana, né iperpolarizzanti né depolarizzanti. Questo valore è $E_{EPSP} \approx 0mV$. Se I_{EPSP} fosse determinata esclusivamente da un flusso di Na^+ si sarebbe avuto $E_{EPSP} = E_{Na} = 55mV$, se invece I_{EPSP} fosse determinata esclusivamente da un flusso di K^+ si sarebbe avuto $E_{EPSP} = E_K = -75mV$.

Oss. 32.13.1. In realtà i canali attivati dall' ACh consentono il passaggio simultaneo di Na^+ verso l'interno e K^+ verso l'esterno. Si ricordi invece che nel PA si aveva prima un afflusso di Na^+ e poi un deflusso di K^+ .

6. Il canale regolato dall'ACh ha dimensioni relativamente grandi e lascia passare molti diversi cationi ($Na^+, K^+, Ca^{2+}, NH_4^+$) ma non gli anioni, come Cl^- ; questo fa ritenere che il canale possegga una carica negativa al suo ingresso.

Il canale è formato da 5 subunità polipeptidiche. Due subunità (α) sono identiche tra loro e svolgono la funzione recettrice, in

quanto possono legare due molecole di ACh ciascuna (Changeux e Revah, 1987). Non è nota la modifica allosterica che apre il canale in seguito a questa interazione.

7. Vi sono alcune importanti differenze tra i potenziali sinaptici e il potenziale d'azione:
 - (a) i canali sono sensibili a $[ACh]_e$ nel caso di potenziali sinaptici neuromuscolari, mentre sono voltaggio-dipendenti nel caso del PA

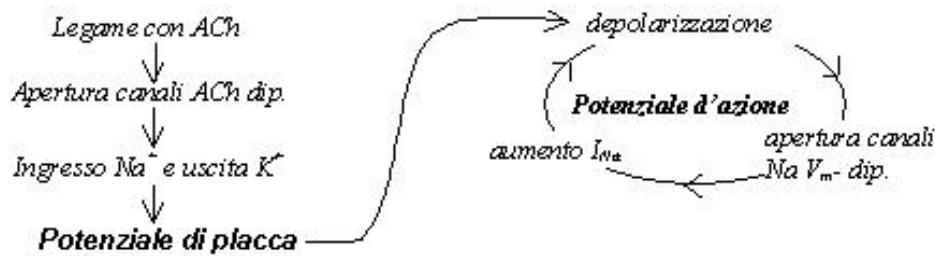


Figure 233: commento figura

- (b) gli EPSP non sono dovuti a un meccanismo rigenerativo, ma hanno piccole ampiezze e possibilità di sommazione, mentre il PA implica un ciclo rigenerativo, ampiezze maggiori e caratteristiche tutto o nulla
 - (c) l'ingresso di Na^+ al livello sinaptico non è impedito da TTX, mentre l' α -*bungarotossina* (una proteina che blocca l'azione dell'ACh) non interferisce con i canali Na^+ o K^+ voltaggio-dipendenti
8. L'innesco del PA nella membrana muscolare segue il seguente schema
9. I neuroni del SNC possiedono sulla membrana plasmatica molti diversi tipi di recettori proteici, sensibili a diversi tipi di neurotrasmettitori, e ciascuna di queste molecole receptive controlla un particolare canale ionico. Alcuni neurotrasmettitori aprono canali normalmente chiusi, come il *complesso canale-recettore nicotinico*, presente nelle fibre dei muscoli scheletrici, che lascia passare Na^+ e K^+ ; altri chiudono canali normalmente aperti. In certi neuroni alcuni dei canali K^+ aperti a riposo non sono passivi, ma si chiudono in associazione a molecole di neurotrasmettore, con effetto depolarizzante. Un esempio di questo tipo è il *complesso canale-recettore muscarinico* (o *canale M*), presente nel sistema simpatico, nell'ippocampo e nella corteccia. Sui recettori citati la *nicotina* e la *muscarina* fungono da agonisti, il *curaro* e l'*esametonio* da antagonisti. In alcuni neuroni il canale M è presente non soltanto nella zona di membrana bersagliata dall'ACh, ma su tutta la membrana della cellula postsinaptica; in questo caso specifico esiste un secondo messaggero che viene sintetizzato all'arrivo di ACh, diffonde ovunque nella cellula e chiude altri canali M più distali (*azione generalizzata depolarizzante*).
10. L'azione di chiusura mediata dal recettore può non essere diretta. Ad esempio in certi neuroni sensitivi del mollusco *Aphelisla* esiste un EPSP generato dalla chiusura del *canale S* (un canale K^+ normalmente aperto) in seguito alla liberazione di serotonina (5-HT).

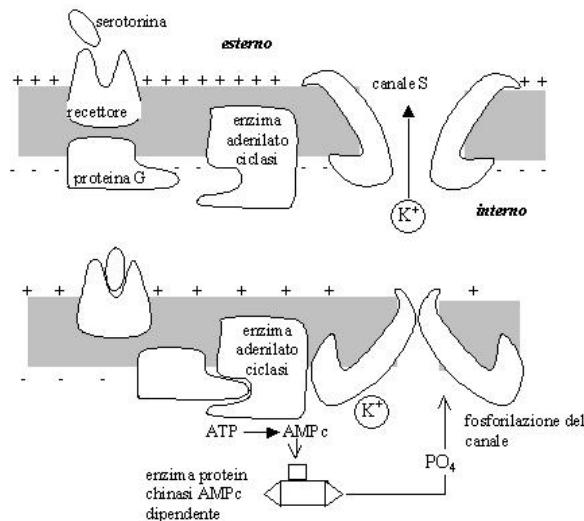


Figure 234: commento figura

Un meccanismo simile è attivato dalla noradrenalina su canali K⁺ detti *canali K⁺ Ca²⁺-attivati*, nelle cellule del *locus coeruleus* che innervano l'ippocampo.

Oss. 32.13.2. La chiusura dei canali K⁺ non solo depolarizza la cellula ma, riducendo la conduttanza globale g_m, esalta l'effetto di un eventuale ulteriore EPSP in arrivo,

perché

$$V_{EPSP} = \frac{I_{EPSP}}{g_m} \quad (32.13.4)$$

Questo fenomeno è detto *attività sinaptica modulatrice*.

11. La depolarizzazione per chiusura dei canali K⁺ è fino a 10000 volte più lenta di quella di un EPSP ordinario (apertura canali K⁺ e Na⁺). Ad esempio, neuroni presenti in certi gangli ortosimpatici hanno EPSPs legati a diminuzione di g_m di durata 10min, ed EPSPs legati ad aumento di g_m di durata 20ms. L'EPSP determinato dalla chiusura del canale S può durare più di 30min!
12. In generale, un'afferenza sinaptica di tipo inibitorio si esplica mediante produzione di IPSP sulla membrana postsinaptica. All'IPSP corrisponde una iperpolarizzazione della membrana, per apertura dei canali attivi K⁺ e/o Cl⁻. L'effetto è iperpolarizzante perché i potenziali di equilibrio E_K ed E_{Cl} sono più negativi del potenziale di membrana a riposo. Infatti, tipicamente,

$$V_R = -55mV$$

$$E_K = -70mV$$

$$E_{Cl} = -60mV$$

13. Sui motoneuroni spinali il neurotrasmettore inibitorio (glicina o GABA) apre i canali per Cl^- . Lo stesso accade al livello della corteccia e dell'ippocampo.
14. Gli IPSP che convergono sulle cellule corticali piramidali sono molto più ampi ($\approx 10mV$) di quelli che interessano i motoneuroni spinali ($\approx 1mV$), e durano fino a 10-20 volte di più.
15. Si definisce *potenziale di equilibrio dell'IPSP* E_{IPSP} il potenziale di riposo che dev'essere imposto artificialmente sulla membrana postsinaptica in modo tale che l'IPSP risultante da una stimolazione abbia ampiezza risultante nulla.
16. E' $E_{IPSP} \approx E_{Cl} = -60mV$. Più precisamente, dagli studi di J.C.Eccles sul motoneurone spinale del gatto, risulta $E_{IPSP} = -80mV$ (da Coombs e altri, 1955a)

Nel caso particolare in cui si abbia $V_R = E_{IPSP}$ sulla membrana postsinaptica, qualunque IPSP per definizione avrà ampiezza nulla, sicchè

nullo sarà il suo contributo diretto alla sommazione dei potenziali graduati. Tuttavia,

Oss. 32.13.3. l'apertura dei canali K^+ e/o Cl^- determina un aumento della conduttanza globale di membrana g_m , e quindi attenua l'effetto di un eventuale EPSP in arrivo,

perché

$$V_{EPSP} = \frac{I_{EPSP}}{g_m} \quad (32.13.5)$$

Questo fenomeno è detto *attività sinaptica mediatrice*.

17. Il PA presinaptico, giunto alla terminazione presinaptica, determina l'apertura di canali attivi Ca^{2+} voltaggio-dipendenti. Essi sono presenti anche nell'assolemma, ma in bassissime densità sicché il loro contributo al PA è decisamente mascherato dalle più intense correnti di Na^+ e K^+ . I canali Ca^{2+} restano attivi per tutta la durata dell'eccitazione sinaptica e permettono l'ingresso di ioni Ca^{2+} che facilitano la fusione delle vescicole sinaptiche con la membrana e la conseguente liberazione del neurotrasmettore. Il ritardo della trasmissione sinaptica chimica è in gran parte il tempo richiesto per l'apertura dei canali Ca^{2+} , che ha inizio soltanto nella fase finale del PA.

18. Il numero di molecole di neuromediatore contenute in una singola vescicola (\approx 10000) non è influenzato dalla presenza di ioni Ca^{2+} , ma solo la probabilità di fusione della vescicola con la membrana.

Si è anche dimostrato che né l'ingresso di Na^+ , né l'uscita di K^+ è indispensabile per l'esocitosi.

19. Nella giunzione neuromuscolare l'eccitazione presinaptica determina lo svuotamento di circa 200 vescicole, mentre la maggior parte delle sinapsi del SNC libera un numero di vescicole variabile da 1 a 10.

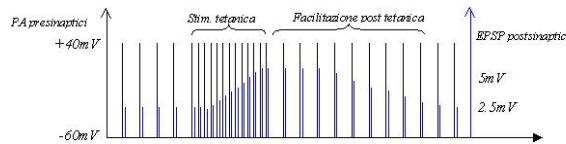


Figure 235: commento figura

32.14 Plasticità sinaptica

1. La *plasticità sinaptica* è la capacità delle sinapsi chimiche di essere modificate dalla loro storia pregressa. La plasticità sinaptica è resa possibile da due processi regolatori:
 - (a) processi intrinseci al neurone stesso come le variazioni di V_m
 - (b) processi esterni al neurone, come i segnali sinaptici provenienti da altri neuroni

Per quanto riguarda il primo punto, diremo che i canali Ca^{2+} sono voltaggio-dipendenti. Anche in condizioni di riposo un numero casuale di essi

è attivato. Una qualsiasi depolarizzazione (iperpolarizzazione) della membrana aumenta (riduce) il numero di canali attivi. La sensibilità del canale alle variazioni di V_m è assai elevata. Inoltre, una scarica assonica ad alta frequenza pro-tratta (stimolazione tetanica) determina saturazione dei meccanismi che tappano normalmente l'ingresso massiccio di Ca^{2+} nelle terminazioni presinaptiche, ciò fa sì che durante la scarica si osservi un progressivo aumento nell'ampiezza degli EPSPs prodotti. Questo fenomeno, detto *facilitazione post-tetanica*, persiste anche per molti minuti dalla cessazione dello stimolo: ogni nuovo spike produce un EPSP di ampiezza superiore al normale.

Per quanto riguarda il secondo punto, diremo che la concentrazione $[Ca^{2+}]_i$ nella terminazione presinaptica può essere anche modulata

dall'attività di sinapsi asso-assoniche che altri neuroni stabiliscono con la terminazione presinaptica stessa. In tal caso la membrana della terminazione

presinaptica possiede anche canali sensibili ai neuromediatori delle cellule afferenti. Talvolta i canali sono sensibili al mediatore liberato dalla terminazione stessa (*autorecettori*). Gli autorecettori di solito sono metabotropici, possono trovarsi ovunque nella membrana del neurone. Di solito nei bottoni sinaptici non controllano canali ionici, ma influenzano la sintesi e il rilascio del neurotrasmettitore con un effetto globale inibitorio. Probabilmente essi fanno parte di un sistema di regolazione che limita la quantità di neurotrasmettitore rilasciata.

Le sinapsi asso-assoniche possono avere due effetti:

- (a) *facilitazione presinaptica*: il mediatore riduce la conduttanza di certi canali K^+ , protraendo così la durata di un eventuale PA in arrivo nell'assone postsinaptico
- (b) *inibizione presinaptica*: il mediatore chiude canali Ca^{2+} , oppure apre canali Cl^- , che iperpolarizzano lievemente la il bottone terminale dell'assone postsinaptico, riducendo così l'ingresso di Ca^{2+} conseguente all'arrivo di un PA

Queste attività presinaptiche sono presenti al livello dei sistemi sensitivi (retina, midollo spinale, nuclei delle colonne dorsali, ecc.). I meccanismi di modulazione di $[Ca^{2+}]_i$ nelle terminazioni sinaptiche possono spiegare processi di memoria a breve termine (minuti, ore), ma non spiegano i processi di memoria a lungo termine. Esistono anche attività postsinaptiche, dove le caratteristiche dell'EPSP vengono alterate da sinapsi che altri neuroni stabiliscono con la cellula postsinaptica in prossimità della zona interessata.

32.15 Aplysia Californica

1. Le basi neurali dell'apprendimento e della memoria sono state ricercate in molti tipi di invertebrati, api, aragoste, mosche, cavallette e vari molluschi. Ma gli studi di E.Kandel e coll. sul mollusco marino *Aplysia Californica* sono stati particolarmente approfonditi e importanti, tanto da valere a Kandel il premio Nobel nel 2000.
2. Il SNC di *Aplysia* contiene circa 20000 neuroni.
3. In particolare si è studiato il riflesso di retrazione della branchia respiratoria in seguito a stimolazione tattile del sifone (un organo emuntorio). È stato stimato che meno di 1000 neuroni parteciperebbero al riflesso di ritrazione della branchia. Di questi solo alcuni sono importanti:
 - (a) neuroni sensitivi che registrano il contatto con il mantello
 - (b) neuroni motori che innervano la branchia e sono sinaptati dai neuroni sensitivi
 - (c) interneuroni eccitatori e inibitori che formano sinapsi con i tipi precedenti
4. Tre forme di plasticità comportamentale sono state osservate da Kandel (1987):
 - (a) *Assuefazione (habituation)*, cioè la riduzione dell'intensità della risposta a uno stimolo ripetitivo. La stimolazione ripetuta ridurrebbe il numero di canali Ca^{2+} dipendenti dal voltaggio che si aprono in seguito al PA nella terminazione presinaptica del neurone sensitivo. Conseguentemente si riduce la quantità di neuromediatore liberato.
 - (b) *Sensibilizzazione (sensitization)*, cioè l'aumento della sensibilità in seguito a un singolo stimolo molto intenso e potenzialmente dannoso (p.es. una forte pressione sulla coda o uno shock elettrico). Questo effetto dipenderebbe dal fatto che alcuni interneuroni attivati dallo stimolo sensibilizzante inducono per mezzo di sinapsi asso-assoniche la chiusura di canali K^+ che normalmente partecipano alla ripolarizzazione della membrana dopo il PA. Il legame recettore-neuromediatore della sinapsi asso-assonica (serotoninina o un neuropeptide) attiva l'enzima *adenilciclasina*, segue aumento di AMP-ciclico citoplasmatico e mobilitazione di una *chinasi proteica* capace di chiudere il canale K^+ . Il conseguente aumento di durata del PA causa un proporzionale afflusso di Ca^{2+} . La sensibilizzazione può essere a breve termine (qualche minuto) o a lungo termine (giorni, settimane), a seconda del numero di stimoli sensibilizzanti somministrati. Mentre la sensibilizzazione a breve termine è legata a modificazioni conformazionali di proteine preesistenti, nel caso della sensibilizzazione a lungo termine si osservano altre

modificazioni concomitanti, come la formazione di altre sinapsi tra neurone di senso e neurone motorio e aumento del numero di zone attive. Queste modificazioni comportano sintesi di nuove proteine e quindi l'intervento del genoma.

- (c) *Condizionamento associativo classico.* In questo caso l'aumento di AMP-ciclico è dovuto all'effetto congiunto degli stimoli condizionato (tocco del sifone) e condizionante (stimolo doloroso alla testa o alla coda) su un'adenilciclasia attivata da *calmodulina*, una proteina regolatrice legata a Ca^{2+} .

L'assuefazione e la sensibilizzazione sono forme di apprendimento non associativo, in quanto lo stimolo è solo di un tipo. La sensibilizzazione è simile al condizionamento associativo per il fatto che uno stimolo forte modifica la risposta a uno debole, la differenza è nella specificità dello stimolo debole: nel condizionamento associativo la risposta amplificata è in relazione solo allo stimolo che è stato associato allo shock, mentre la sensibilizzazione rende la lumaca maggirmente reattiva in senso generalizzato. Spesso la sensibilizzazione è usata come addestramento di controllo per una prova di condizionamento associativo classico.

32.16 LTP

1. Alla metà degli anni '60, Terje Lomo, studiando l'ippocampo del coniglio nel laboratorio di Peter Andersen a Oslo, si accorse che brevi stimolazioni tetaniche della *via perforante* (fibre afferenti) inducevano un potenziamento della eccitabilità sinaptica dei granuli nel *giro dentato*. Cioè dopo la scarica tetanica la risposta a uno stesso stimolo di controllo, anche di bassa frequenza, era maggiore, e tale restava per diverse ore.

Quando Lomo ne riferì a una conferenza nel 1966 non ci fu "alcuna reazione" (intervista a Lomo su *Journal of NIH Research*, 1995).

Qualche anno dopo, l'inglese Tim Bliss arrivò a Oslo per lavorare con Andersen. Bliss aveva seguito i seminari tenuti da D.Hebb alla McGill University sulla fisiologia della memoria.

Nel 1973 Bliss, Lomo e Gardner-Medwin descrissero il fenomeno nell'area dentata della formazione ippocampale del ratto e del coniglio, oggi noto come *potenziamento a lungo termine* (*LTP, Long Term Potentiation*). L'esperimento descritto si protrasse per molte ore dato che era effettuato su animali vivi. Come raccontò in seguito Bliss "Verso la fine della seconda notte avevamo compreso di avere qualcosa di veramente importante" (intervista a Lomo su *Journal of NIH Research*, 1995), infatti già a quel tempo era noto il coinvolgimento dell'ippocampo nei processi di memoria. In seguito si scoprì che l'effetto di sensibilizzazione poteva essere prodotto anche su campioni di tessuto in acqua salata.

2. L'LTP persiste per ore in un preparato *in vitro*, per giorni *in vivo* (Bliss e Collingridge, 1993).
3. Bliss e Lomo dimostrarono anche la *specificità* dell'LTP, nel senso che l'applicazione dello stimolo tetanico a una di due distinte vie afferenti sulla stessa popolazione di neuroni postsinaptici induceva il potenziamento delle sinapsi della sola via stimolata e non anche dell'altra. Questo significa che il cambiamento è a carico delle singole sinapsi e non del neurone postsinaptico nel suo complesso.
4. L'*associatività* fu invece evidenziata dagli studi di Chip Levy e Oswald Steward (1979). Essi verificarono che se la stimolazione debole di una via era simultanea alla stimolazione tetanica dell'altra, e solo in questo caso, il potenziamento avveniva in entrambe. Questo significa che al potenziamento sinaptico concorre anche la depolarizzazione della cellula postsinaptica (Kelso e altri, 1986; Malinow e Miller, 1986; Wigstrom e altri, 1986).
5. L'LTP è stato riscontrato anche in altre parti del SNC, come la neocorteccia e il midollo spinale (Iriki e altri, 1987), con durate di giorni o anche settimane (Swanson, 1982; Teyler, 1989).

6. L'interesse suscitato dall'esperimento di Lomo ha qualcosa di straordinario nel settore: tra il 1990 e il 1999 sono stati pubblicati quasi 3000 articoli sull'argomento. Le ragioni sono facilmente intuibili.
7. Si è discusso molto se il sito che controlla la sua espressione fosse pre- o postsinaptico.
8. Un complesso membranario implicato è formato da un recettore per il glutamato e per l'*N-metil-D-aspartato* (*NMDA*), detto appunto *recettore NMDA* e formato dalle subunità NR1 e NR2A-NR2D, e da un canale associato Ca^{2+} , presente nei neuroni dall'area CA1 dell'ippocampo. Il recettore NMDA è sia chemio- che elettrosensibile, infatti si apre solo se il glutamato si lega al recettore in presenza di una intensa depolarizzazione postsinaptica. L'apertura del canale permette allora l'ingresso di cacio, che innesca l'LTP.

Le dimensioni del canale sono estremamente piccole, ≈ 5.5 (Villarroel e altri, 1995; Zarei e Dani, 1995), sicché il canale è permeabile a Ca^{2+} e a Na^+ ma non a Mg^{2+} .

9. Successivamente fu dimostrato che l'LTP era impedito dal blocco dei recettori glutaminergici NMDA (Graham Collingridge e altri, 1983), oppure dalla iniezione nella cellula postsinaptica di sostanze capaci di legare Ca^{2+} dopo un PA (Gary Lynch e Roger Nicoll). All'inverso l'iniezione di Ca^{2+} accentuava l'LTP.
10. I recettori per l'NMDA si trovano anche nel sistema visivo dei gatti (Fox, Sato e Daw, 1989). La loro inattivazione impedisce lo shift di dominanza oculare conseguente alla deprivazione monoculare (Bear e altri, 1990). Forme di LTP e LTD sono state trovate anche nella corteccia visiva del ratto adulto (Artola e Singer, 1987), e più di recente nella sostanza bianca dello strato III della corteccia visiva dei ratti appena nati (Kirkwood e Bear, 1994; Kirkwood, Lee e Bear, 1995).

La cosa interessante è che un certo tipo di LTP è presente solo durante il periodo critico, anche se quest'ultimo viene ritardato ricorrendo all'allevamento dei gattini al buio.

La coincidenza tra LTP e periodo critico pare non essere limitata al sistema visivo: anche nella corteccia somatosensitiva del ratto, nella prima settimana di vita, è stata osservata una forma di LTP legata ai recettori NMDA (Schlaggar, Fox e O'Leary, 1993; Crair e Malenka, 1995).

11. Un modello coerente della LTP prevede le seguenti fasi:

- (a) una scarica tetanica di PAs determina il rilascio di glutamato dalla terminazione presinaptica verso la spina dendritica (p.es. sul neurone piramidale di CA1 del ratto)

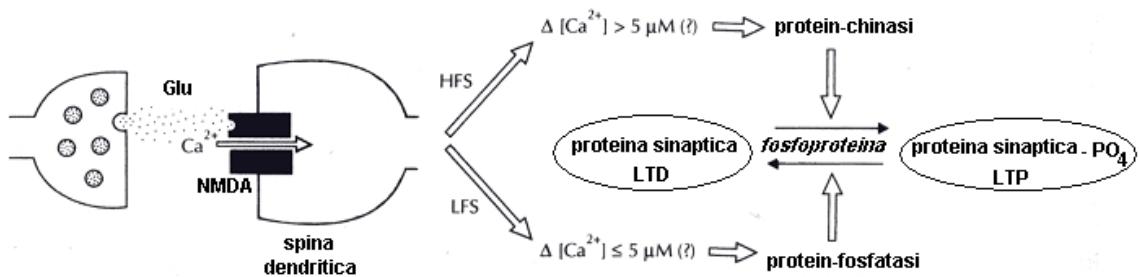


Figure 236: Modello che mostra come un meccanismo a soglia sull'incremento di Ca^{2+} possa controllare l'induzione di LTP o LTD, a partire da scariche afferenti ad alta (HFS) o bassa (LFS) frequenza. (Da Current Opinion in Neurobiology, 1994)

- (b) il glutamato si lega a diversi tipi di recettori, sia NMDA che non NMDA (Seuberg, 1993), addensati nella membrana postsinaptica. Questi ultimi (p.es. AMPA) determinano l'apertura rapida di canali con un'elevata conduttanza per i cationi monovalenti (p.es sodio), ma solo una debole conduttanza per Ca^{2+} .
- (c) la conseguente depolarizzazione della membrana postsinaptica determina la rimozione degli ioni Mg^{2+} che normalmente bloccano i canali ionici associati ai recettori NMDA, canali con un'elevata g_{Ca} e una bassa g_{Na}
- (d) questo consente nei successivi $100ms$ un ulteriore afflusso di ioni Ca^{2+} (e in misura minore Na^+) nella cellula postsinaptica
- (e) l'incremento di $[Ca^{2+}]_i$ attiva alcune proteinchinasi. Ciò porta alla *fosforilazione* (aggiunta di un gruppo $-PO_4$) di proteine sia intracellulari che transmembranarie, compresi canali chemio- ed elettro-sensibili responsabili della induzione iniziale dell'LTP. In particolare viene ad aumentare la conduttanza dei canali, sia AMPA che NMDA (Raymond e altri, 1993; Roche e altri, 1994).

Tra le chinasi attivate ci sono la *proteinchinasi II Ca²⁺/calmodulina- dipendente* (*CaM-KII*), la *proteinchinasi C* (*PKC*) e la *tirosinchinasi* (*fyn*).

Nel caso dell'LTD vengono invece attivate delle proteinfosfatasi che portano alla *defosforilazione* delle stesse proteine target (sottrazione di un gruppo $-PO_4$).

CaM-KII ha la peculiare capacità di continuare a fosforilare proteine anche per molto tempo dopo 2 – 3sec dalla scarica induttiva dell'LTP, quando $[Ca^{2+}]_i$ è ormai tornato ai livelli usuali. Si pensa che tra le protine fosforilate vi siano le subunità AMPAR. Studi embriologici e di ricombinazione genetica dimostrano che l'assenza di CaM-KII blocca STP, LTP e LTD, ma non il

PTP (Stevens e altri, 1994; Silva e altri, 1992). Riduzioni meno drastiche di LTP si osservano nei ratti mancanti di fyn (Grant e O'Dell, 1994) o di PKC (Abeliovich e altri, 1993).

12. Se l'LTP è veramente la base dell'apprendimento e della memoria il suo mantenimento necessita probabilmente di una modificazione più permanente. Le ipotesi sono:

(a) aumento del neurotrasmettore liberato dalla terminazione presinaptica in risposta a un PA. Esperimenti in cui veniva misurata la quantità di glutamato rilasciata prima e dopo l'induzione dell'LTP supporterebbero questa tesi (Malgaroli e R.Tsien, 1992; Bekkers e C.Stevens, 1990). Manabe e Nicoll (1994) sostengono che non è così. Ma se è così deve esistere un messaggero diffusibile che, prodotto dalla cellula postsinaptica, agisca sulla terminazione presinaptica. Candidati a svolgere questo ruolo sono i metaboliti dell'*acido arachidonico* (Williams e altri, 1989), l'*ossido nitrico* (Dawson e Dawson, 1995), il CO ed il *fattore di aggregazione piastrinica*. Garthwaite (1988) ha scoperto che l'NO viene liberato dai granuli del cervelletto quando i recettori NMDA sono stimolati dal Glu. Sembra che l'LTD associativo cerebellare sfrutti la diffusione retrograda di NO (Ito, 1989). Secondo Gally (1990) durante lo sviluppo e l'apprendimento l'NO potrebbe agire su tutte le sinapsi attive presenti nel suo dominio di diffusione e, basandosi su fatto che l'emivita dell'NO vale circa 1 s, questo dominio dovrebbe avere un raggio di circa $150\mu m$ (vedi Bredt e Snyder, 1992; Haley e Schuman, 1994; Hawkins e altri, 1993; Schuman e Madison, 1994). L'esistenza di messaggeri retrogradi è suffragata da alcuni studi (R.Hawkins e altri, 1994; O'Dell e altri, 1994), ma la cosa resta controversa (R.Malenka e R.Nicoll, 1999). La *NO sintasi (NO synthase)* è presente nei neuroni neocorticali non spinosi non-piramidali (Bredt e altri, 1991) e nelle cellule piramidali di CA1 (Wentland e altri, 1994). Attraverso CaM-KII, e in presenza del coenzima *NADPH* la NO sintasi produce NO a partire da *L-arginina* e *citrullina*. Il blocco di entrambe le isoforme di NO sintasi (endoteliale e neuronale) impedisce l'LTP sotto diverse condizioni sperimentali (O'Dell e altri, 1994). Forse l'influenza presinaptica di NO consiste nell'aumento della *probabilità di fusione* delle vescicole (Stevens, 1993; Meffert e altri, 1996). Per cercare di decidere sugli effetti pre- o postsinaptici dell'LTP sono stati elaborati due modelli che collegano direttamente l'efficacia sinaptica, rispettivamente, alla probabilità di fusione della vescicola presinaptica e all'ampiezza dell'EPSP postsinaptico evocato da ciascun singolo quanto di neuromediatore (Bekkers, 1994; Redman, 1990; Voronin, 1994). Gli esperimenti condotti sulle sinapsi di CA1, hanno portato a risultati contraddittori (Kullmann e Siegelbaum,

1995; Kuhnt e Voronin, 1994). Probabilmente l'LTP esiste in forme diverse, alcune delle quali richiedono un meccanismo presinaptico per l'espressione a lungo termine, altre che sono solamente postsinaptiche sia nell'innesto che nell'espressione a lungo termine.

- (b) Per spiegare l'LTP a lungo termine si ritiene che le *proteinchinasi A (PKA)*, la proteinchinasi attivata dal mitogeno *MAP-chinasi (MAPK)*, e la *proteinchinasi Ca²⁺/calmodulina - dipendente (CaM-K)* possano attivare per fosforilazione proteine inerti preesistenti, capaci di potenziare l'LTP, oppure si spostino verso il nucleo cellulare (Huang e altri, 1996; Elgersma e Silva, 1999; Mayford e altri, 1996; Mayford e Kandel, 1999) dove attiverebbero il fattore di trascrizione genica *CREB*, una proteina capace di attivare specifici geni per la sintesi di nuove proteine destinate al sito sinaptico dove ha avuto inizio l'LTP.

Secondo uno studio di E.Kandel e K.Martin a New York, solo queste sinapsi, chimicamente etichettate, sarebbero capaci di utilizzare le proteine appena formate. Un'altra possibilità è che la sintesi proteica avvenga nei dendriti stessi (Steward e Schuman, 2001). Inoltre, pare che l'LTP possa portare alla formazione di nuove sinapsi, p.es. mediante rilascio di neurotrofina verso il neurone presinaprico (Lee e altri, 1980; Chang e altri, 1991; Toni e altri, 1999).

13. Tra le tecniche più recenti vi è la *creazione di organismi geneticamente modificati* (p.es. topi) che mancano di particolari molecole in specifiche aree del cervello, oppure ne hanno un eccesso (Silva e altri, 1997; Myford e altri, 1995; Mansuy e altri, 1995; Tsien, 2000). In certi casi è possibile attivare o disattivare (in gergo *knock-out*) a comando determinati geni (Gerlai, 2000; Tsien, 2000; Huerta e altri, 2000). Queste tecniche hanno già avuto un ruolo importante nella ricerca sul cervello, p.es. nello studio dei recettori NMDA, delle proteinchinasi o dell'LTP.
14. In alcune circostanze è anche possibile evocare, nelle sinapsi delle fibre rampicanti della regione CA3 una *depressione a lungo termine (Long Term Depression, LTD)*.
15. In definitiva, i recettori NMDA sarebbero in grado di rilevare la correlazione tra l'attività dei neuroni pre- e postsinaptico (Tsien, 2000; Bliss e Collingridge, 1993; Purves e altri, 1996; Brown e altri, 1988), fornendo così una base neurochimica alla legge di Hebb. Holger Husi e Seth Grant (2001) hanno definito "*hebbosoma*" il recettore NMDA e le molecole associate, come unità funzionale della plasticità sinaptica.
16. L'LTP è riproducibile a tutti e tre i livelli di ritrasmissione sinaptica presenti nel

circuito ippocampico del ratto. In tutti e tre i casi Glu è il neurotrasmettore eccitatorio.

17. Il blocco farmacologico delle subunità NMDAR arresta l'LTP nelle sinapsi formate dalla via perforante sui granuli del giro dentato e in quelle formate dai *collaterali di Schaffer* sulle piramidi di CA1, ma non nelle sinapsi formate dagli assoni dei granuli (fibre muschiose, *mossy fibers*) sui neuroni di CA3. Quindi quest'ultimo LTP, a differenza dei primi due, è mediato da recettori non-NMDA. *Oss.* 32.16.1. In questo caso il meccanismo di induzione dell'LTP è di tipo presinaptico.

Per esempio, si è visto che le proteine NMDAR sono scarsamente presenti in CA3 (Monaghan e Cotman, 1985). Inoltre, il depauperamento di Ca^{2+}

o l'iniezione di inibitori delle protein-chinasi nelle spine postsinaptiche non interferiscono con l'LTP.

Poco si sa ancora su quali siano i passaggi biomolecolari che determinano l'incremento del rilascio di trasmettore in queste sinapsi, a seguito di

una stimolazione tetanica iniziale. Sembra che un ingresso soprasoglia di Ca^{2+} porti a un aumento di cAMP all'interno della terminazione, che a sua volta

produce un aumento di PKA (Weisskopf e altri, 1994). E' probabile che la proteinchinasi PKA facili la mobilità, il trasporto o la fusione vescicolare. La fase tardiva dell'LTP in CA3 dipende dall'attività delle proteinchinasi e dalla sintesi proteica. Derrick (1991) ha scoperto che il naloxone blocca l'LTP in CA3, quindi è probabile che sia implicato qualche recettore oppioide.

18. Comunque, l'LTP di tipo NMDA è stato quello più utilizzato nei modelli sperimentali della plasticità sinaptica a lungo termine.
19. Gli effetti dell'LTP nelle sinapsi di CA1 si manifestano come incrementi nell'ampiezza e nel tempo medio di salita degli EPSPs sulle cellule piramidali. La forma CA1 dell'LTP richiede attività simultanea dei neuroni pre- e postsinaptico. L'*LTP omosinaptico* è quello limitato alle sole fibre attivate dallo stimolo condizionato; l'*LTP eterosinaptico* si estende anche alle sinapsi attive che afferiscono alla stessa cellula ma che non appartengono all'insieme di stimolazione tetanica (Brown e altri, 1990).
20. Ci sono prove che l'LTP è influenzato anche da altri recettori glutaminergici, come i recettori metabotropici mGluR. Sono recettori transmembrana intracellularmente collegati tramite proteine G a secondi messaggeri. I recettori mGluR sono ampiamente diffusi nel SNC e possono giocare un ruolo modulatorio nell'LTP (Nakanishi, 1994; Ben-Ari e Aniksztejn, 1995).

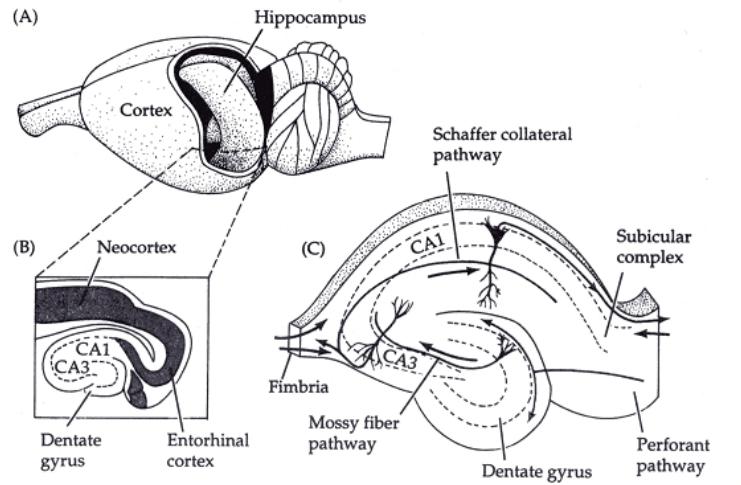


Figure 237: (A) - schema del cervello di ratto con l'ippocampo in evidenza; (B) - sezione orizzontale attraverso la corteccia e l'ippocampo; (C) - circuito neuronale. La fascia tratteggiata contiene il corpo cellulare di neuroni fittamente addensati. I principali fasci afferenti sono la fimbria, il complesso subicolare e la via perforante. (Da Kennedy e Marder, 1992)

32.17 L'ippocampo del ratto

L'ippocampo riceve afferenze da molte aree della neocorteccia verso la quale pure ritrasmette, sempre attraverso la stazione di relays rappresentata dalla corteccia entorinale. E' attraverso queste connessioni che si pensa l'ippocampo imponga quei cambiamenti a lungo termine sui circuiti neuronali dai quali dipendono l'apprendimento e la memoria.

La figura mostra le principali vie dell'ippocampo del ratto. Le fibre afferenti raggiungono l'ippocampo attraverso la *fimbria*, il *complesso subicolare* e la *via perforante*. Quest'ultima proveniente dalla corteccia entorinale (da Kennedy e Marder, 1992).

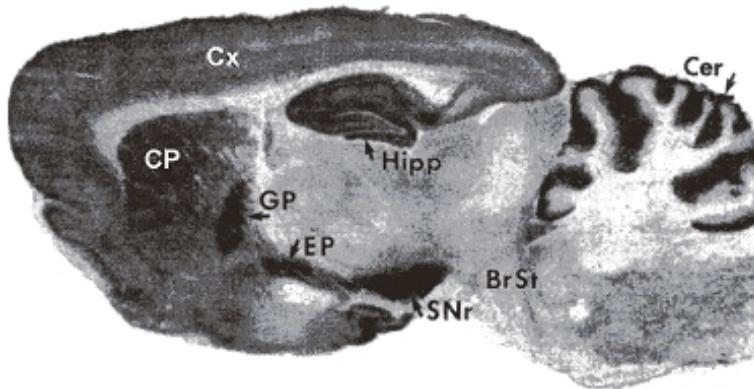


Figure 238: Autoradiografia di una sezione sagittale del cervello di ratto. E' riconoscibile la formazione ippocampiaca (Hipp). (Da M.Herkenham, *National Institute of Mental Health*, Bethesda)

32.18 Correlazione tra LTP e memoria spaziale e procedurale

1. E' stata avanzata l'ipotesi che la plasticità sinaptica di tipo LTP definisca il meccanismo utilizzato dal cervello dei mammiferi per codificare e ritenere le memorie (Maren e Baudry, 1995; Martinez e Derrick, 1996).

Verificare questa ipotesi è estremamente arduo, dato che probabilmente esistono molte forme di plasticità LTP. E' sempre difficile trovare una corrispondenza tra ciò che si osserva nel comportamento di un animale e quello che avviene nel suo cervello. I metodi elettrofisiologici applicabili all'animale sveglio sono limitati a un certo numero di tipi di registrazione extracellulare. I potenziali di campo generati dalle risposte postsinaptiche, o gli impulsi di popolazione delle scariche neuronali possono non essere misure adeguate delle modificazioni dell'efficacia sinaptica.

Cionondimeno ci sono delle evidenze a favore. Roditori con blocco farmacologico dei recettori NMDA (Morris e altri, 1986; Davis e altri, 1992), o con

difetti al sistema CaM-KII (Bach e altri, 1995), mostrano anomalie selettive nell'LTP ippocampico e, nel contempo, deficit di apprendimento spaziale. La completa

saturazione dell'LTP nelle sinapsi ippocampiche per stimolazione elettroconvulsiva produce un'incremento delle risposte sinaptiche, il blocco dell'LTP indotto e

deficit di apprendimento spaziale nel test del *labirinto acquatico di Morris*. Questi deficit persistono per settimane (Barnes e altri, 1994).

2. A Irvine, in California, Richard Morris e Gary Lynch hanno iniettato nell'ippocampo del ratto un farmaco che blocca selettivamente i recettori NMDA, prima di sotoporli a un test di memoria spaziale nel labirinto acquatico. I ratti trattati col farmaco avevano prestazioni scadenti rispetto al gruppo di controllo. In seguito i loro ippocampi vennero sezionati e non fu possibile indurre LPT. La conclusione è che l'LPT è implicato nella memoria spaziale (Morris e altri, 1986).
3. Susumu Tonegawa al MIT ha creato topi geneticamente privi di elementi costitutivi dei recettori NMDA, ma solo nell'ippocampo. I topi hanno dato scarsi risultati nei compiti di apprendimento spaziale (Tsien e altri, 1996). J.Tsien ha invece indotto geneticamente un potenziamento dei recettori NMDA in una zona dell'ippocampo, con esiti comportamentali opposti (Tang e altri, 1999).
4. Gli stessi meccanismi di base che sembrano supportare la plasticità sinaptica e la memoria spaziale ippocampica sono stati riscontrati nel circuito amigdaloideo di condizionamento alla paura (Rodriguez, 2001; Walzer e Davis, 2000) e nel circuito di condizionamento avversivo del gusto (Lamprecht e altri, 1997; Rosenblum e altri, 1997; Berman e altri, 2000).

32.19 LTD

1. L'idea che l'LTP possa essere nel SNC un importante meccanismo cellulare di apprendimento e memoria suggerisce l'esistenza di un meccanismo analogo ma di segno opposto, una sorta di dispositivo di reset, senza il quale le sinapsi corticali potrebbero saturare verso la parte alta della dinamica di eccitabilità, con riduzione della flessibilità di risposta.
2. La stimolazione a bassa frequenza dei collaterali di Schaffer in CA1 produce un effetto opposto all'LTP, cioè una *depressione a lungo termine (LTD)* (Dudek e Bear, 1992; Mulkey e Malenka, 1992). Come l'LTP anche l'LTD è NMDA-dipendente. Entrambi sono innescati da un'afflusso di ioni Ca^{2+} .
3. L'LTD associativo fu osservato inizialmente sulle sinapsi del cervelletto, dove è stato interpretato come un "memory element" dell'apprendimento motorio (Ito, 1989). Successivamente l'LTD omosinaptico è stato osservato sulle sinapsi ipocampiche e neocorticali (D.J.Linden, 1994; Linder e Connor, 1995; Bear e Malenka, 1994).
4. LTP e LTD sono considerati meccanismi importanti, dipendenti dall'uso, di rafforzamento o di eliminazione delle sinapsi nel primo periodo postnatale.
5. L'LTD è evocato più rapidamente ed ha maggiore ampiezza.
6. L'LTD è evocato da stimoli afferenti di bassa frequenza ($\approx 1spike/s$) (Dudek e Bear, 1992; Mulkey e Malenka, 1992).
7. Sia la presenza di antagonisti NMDA che l'introduzione di sostanze che sottraggono Ca^{2+} all'interno della cellula bloccano completamente l'LTD.
8. L'LTD è iniziato dall'ingresso di una relativamente piccola quantità di Ca^{2+} attraverso i canali NMDA, che produce in modo non ancora del tutto chiarito l'attivazione di fosfatasi e defosforilazione di proteine di substrato intracellulari, comprese proteine di canale (Mulkey e altri, 1993).
9. Le mGluR hanno un effetto modulatorio sull'LTD (Bolsakov e Siegelbaum, 1994)
10. Quando una stimolazione afferente innesca un LTP su una certa popolazione di neuroni, la stessa stimolazione produce un debole LTD eterosinaptico delle sinapsi delle popolazioni cellulari vicine. Questo effetto a lungo raggio dipende dall'azione diffusa di qualche segnale chimico extracellulare, ma probabilmente non si tratta di NO (Scanziani e altri, 1996).

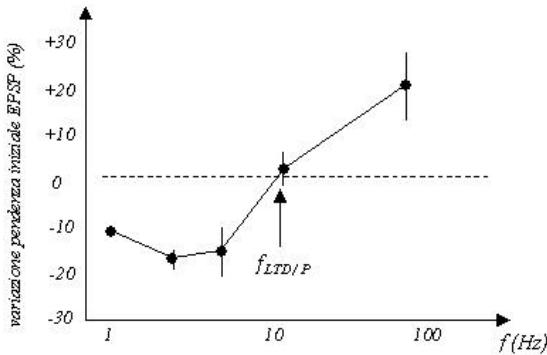


Figure 239: commento figura

11. Si è scoperto che LTP e LTD può essere indotto dalle stesse fibre afferenti sugli stessi neuroni, attraverso le stesse sinapsi e gli stessi complessi recettoriali postsinaptici NMDA. L'unica differenza sta nella frequenza della scarica afferente. Le alte frequenze ($5 - 50\text{Hz}$) evocano l'LTP, mentre le basse frequenze ($1 - 3\text{Hz}$) evocano LTD. Se l'ingresso di calcio $\Delta[\text{Ca}^{2+}]_i$ è superiore a una certa soglia $\Delta_{LTD/P}$ (forse prossima a $5\mu\text{M}$) la via della chinasi riesce ad essere attivata, con conseguente fosforilazione di particolari subunità di canali responsabili del potenziamento sinaptico, e si ha l'LTP; se invece $\Delta[\text{Ca}^{2+}]_i$ è inferiore a $\Delta_{LTD/P}$, si attiva la via della fosfatasi, con defosforilazione delle stesse proteine target, e si ha l'LTD. In realtà si sa che l'attivazione della fosfatasi non dipende da $[\text{Ca}^{2+}]_i$, quindi potrebbe esserci una qualche trasformazione intermedia (calcineurina).
12. Bienenstock (1982) aveva previsto su base teorica quello che Bear ha poi dimostrato, e cioè che la frequenza di transizione $f_{LTD/P}$ da LTD a LTP della scarica afferente non è fissa, ma si sposta in dipendenza dell'attività postsinaptica pregressa (Bear, 1995; Gold e Bear, 1994; Dudek e Bear, 1993). Più precisamente, se si induce LTP, $f_{LTD/P}$ aumenta, sicché l'LTP può essere indotto a frequenze maggiori rispetto a una condizione di controllo, e viceversa. Gli esperimenti di Bear sulle sinapsi formate dai collaterali di Schaffer sui neuroni piramidali di CA1 dell'ippocampo di ratto hanno portato a stimare $f_{LTD/P} = 10\text{Hz}$ (vedi figura, valori medi \pm errore standard).
13. Mayford (1995) ha evidenziato questo effetto usando una linea di topolini transgenici che esprimono una forma di CaM-KII indipendente da Ca^{2+} , e che è in uno stato costantemente fosforilato. Ciò produce una condizione cronica di intensa responsività sinaptica. La $f_{LTD/P}$ aveva un valore molto maggiore rispetto ai topi normali, sicché era possibile indurre LTD con stimolazioni di frequenza $4 - 12\text{Hz}$, un range di valori che nei topolini normali induce sempre LTP.

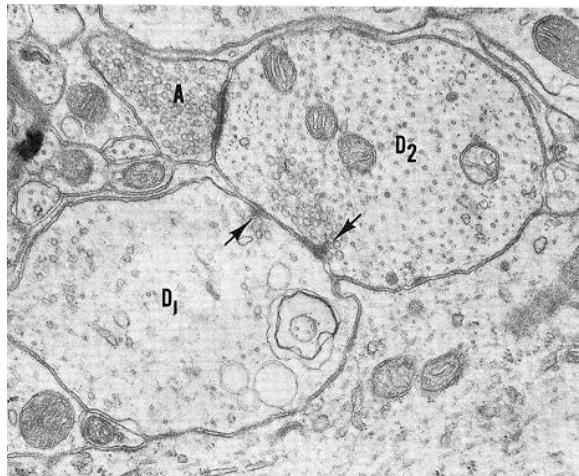


Figure 240: Sinapsi dendrodendritica nel talamo di gatto

32.20 Integrazione dendritica

1. In alcuni casi particolari il neuromediatore può venire liberato dal corpo cellulare del neurone
2. I dendriti non sempre hanno funzione recettiva, talvolta sono anche in grado di condurre potenziali d'azione, oppure possono liberare neuromediatore e stabilire interazioni dendro-dendritiche con altre cellule; in questi casi la liberazione del neurotrasmettore non richiede un PA, ma è sufficiente un EPSP di grande ampiezza per aprire i canali Ca^{2+} situati nei dendriti.

Le interazioni dendro-dendritiche sono assai frequenti nel *bulbo olfattivo*, nella retina, nei nuclei della base, nella corteccia cerebrale, nel talamo, nel *n. soprachiasmatico*.

3. Nei dendriti dei neuroni del Purkinje esistono molte zone capaci di innescare potenziali attivi che si propagano *ortodromicamente* (verso il soma), sommandosi a più livelli per formare potenziali complessi di lunga durata. Quando nel cono di emergenza si origina un impulso, esso si propaga anche *antidromicamente* (all'indietro) nei dendriti più prossimali. Anche nelle cellule piramidali dell'ippocampo derivazioni intradendritiche hanno provato l'esistenza di spikes rapidi di piccola ampiezza (*prepotenziali rapidi*) provocati dall'aumento di g_{Na} (sono bloccati da TTX), e di potenziali lenti di grande ampiezza provocati dall'aumento di g_{Ca} (sono bloccati da Mg^{2+}).

Quindi le zone di innesco dendritiche amplificano gli EPSP di origine più lontana dal soma, e rivestono particolare importanza nei neuroni dotati

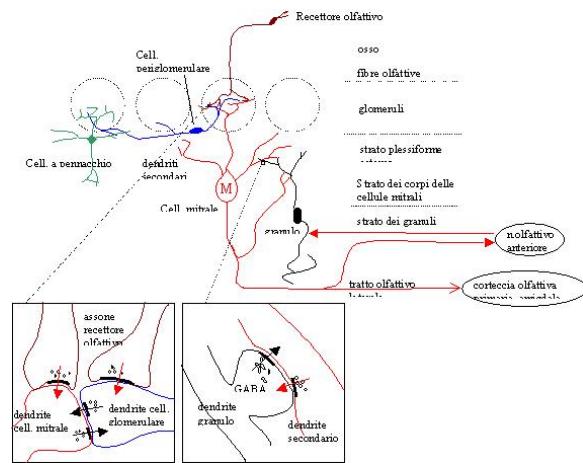


Figure 241: commento figura

di sviluppati alberi dendritici.

4. La seguente figura mostra la citoarchitettura del *bulbo olfattivo*

L’interazione dendro-dendritica cellula mitrale-granulo è eccitatoria in un senso e inibitoria nell’altro. Anche nei glomeruli vi sono complesse interazioni eccitatorie e inibitorie tra terminazioni assoniche e dendrodendritiche.

32.21 La trasmissione sinaptica

1. Tutto ciò che attualmente sappiamo sulla comunicazione tra neuroni deriva da tre contributi fondamentali:
 - (a) l'interpretazione ionica della eccitabilità e della propagazione assonale degli impulsi nervosi (Hodgkin e Huxley)
 - (b) la natura chimica della trasmissione sinaptica (Bernard Katz e J.C. Eccles)
 - (c) i nuovi metodi elettrofisiologici e della biologia molecolare, che hanno permesso di studiare le proprietà biofisiche e morfologiche delle sinapsi, e l'identificazione dei trasmettitori, dei recettori e dei secondi messaggeri
2. La *direzionalità* di una interazione sinaptica esprime la specificità del legame funzionale tra le due cellule ed è legata alla distanza tra le membrane pre e post-sinaptica, e alla superficie di membrana postsinaptica interessata dal neurotrasmettore. Si ha maggiore direzionalità per quelle sinapsi che liberano il neurotrasmettore su un'area postsinaptica $< 1\mu m^2$, posta a una distanza di $30nm$ dal sito di liberazione. La giunzione neuromuscolare è un esempio di sinapsi direzionale.

Le cellule neuroendocrine che liberano ormoni nel torrente circolatorio sono tipicamente non direzionali. Non direzionali sono pure le sinapsi formate dalle cellule postgangliari del sistema nervoso autonomo. Gli assoni di queste cellule terminano in vaste arborizzazioni che presentano numerosi rigonfiamenti interrotti da *segmenti intervaricosi*. Il neurotrasmettore (amino acido o un polipeptide) viene liberato dalle varicosità per esocitosi delle vescicole ivi contenute, in tutte le direzioni, e raggiunge in modo diffuso le membrane postsinaptiche presenti in un raggio di $400nm$.
3. In tutte le sinapsi chimiche si osserva addensamento delle vescicole sinaptiche sul lato presinaptico e presenza di mitocondri. Le *zone attive* di una sinapsi sono delle areole sulla membrana presinaptica dove di preferenza avvengono i fenomeni di esocitosi. Le terminazioni sinaptiche del SNC spesso presentano più di una zona attiva, in certi casi anche centinaia.
4. Nel SNC, gli ispessimenti presinaptici che si osservano in corrispondenza delle zone attive non sono dovuti ad aumento dello spessore della membrana presinaptica, ma a delle apposizioni specializzate dette *filamenti densi*. Le vescicole sinaptiche che sono in procinto di scaricare si dispongono in fila lungo i bordi di questi filamenti e riversano il loro contenuto nello spazio sinaptico fondendosi con la membrana presinaptica. I filamenti densi sono uniti gli uni agli altri da sottili propaggini (*griglia presinaptica*).

5. Tipicamente le vescicole hanno diametri superiori a $30 - 50\text{nm}$ nei neuroni colinergici o con neurotrasmettore aminico, mentre i neuroni che secernono peptidi hanno vescicole con diametri maggiori, $80 - 150\text{nm}$, con all'interno un *corpo elettrondenso*.
6. *Sinapsi tipo I di Grey*: sono caratterizzate da

Fessura sinaptica: 30nm

Area delle zone attive: $1 - 2\mu\text{m}^2$

Forma delle vescicole: rotondeggiante

Attività tipica: eccitatoria

Sito di azione: spine dendritiche *Sinapsi tipo II di Grey*: sono caratterizzate da

Fessura sinaptica: 20nm

Area delle zone attive: $< 1\mu\text{m}^2$

Forma delle vescicole: ovale

Attività tipica: inibitoria

Sito di azione: spine dendritiche o soma
7. Le sinapsi possono anche essere distinte per disposizione geometrica della zona di apposizione (*apposizione piatta*, apposizione *indentata apicale* e *indentata laterale*) e per la sede di contatto sul neurone postsinaptico (*assodendritica*, *assosomatica*, *assoassonica*).

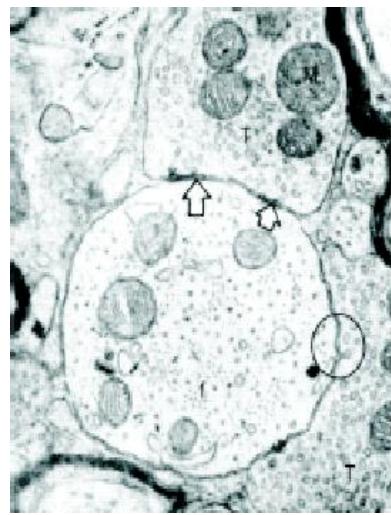


Figure 242: Sinapsi assodendritica. Al centro la sezione trasversa dell'assone

32.22 Neurotrasmettitori e neuropeptidi

1. Una sostanza al livello di una data terminazione è un *neurotrasmettore* se e solo se:
 - (a) viene sintetizzata nel neurone
 - (b) è presente nelle terminazioni presinaptiche ed è liberata in quantità sufficienti per esercitare l'azione che le si attribuisce, su un neurone postsinaptico o su un organo effettore
 - (c) qualora venisse applicata dall'esterno in concentrazioni opportune sarebbe in grado di riprodurre esattamente gli stessi effetti
 - (d) esiste un meccanismo specifico per il suo smaltimento dai siti di azione

Il termine neurotrasmettore si deve usare con cautela, dato che è spesso impossibile verificare tutte le condizioni di cui sopra su una stessa classe di sinapsi.

2. John Eccles (1957) ha dimostrato che un neurone adulto usa lo stesso tipo di neurotrasmettore su tutte le sue sinapsi. Nei neuroni in via di sviluppo ciò non è più vero. Tuttavia, anche nelle terminazioni di cellule adulte, centrali e periferiche, è stata provata la *coesistenza* (o *co-localizzazione*) di due messaggeri chimici: un neurotrasmettore a basso peso molecolare e un polipeptide neuroattivo o *neuropeptide* (p.es. l'ACh e il peptide intestinale vasoattivo).
3. Una possibile suddivisione è la seguente

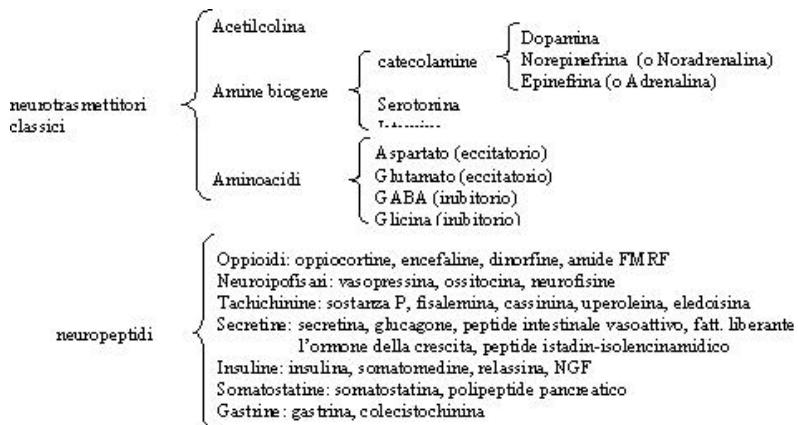


Figure 243: commento figura

4. Una suddivisione alternativa distingue i neurotrasmettitori aminoacidici dai neuromodulatori, a loro volta suddivisi in amine, neuropeptidi e ormoni.
5. Nessun neuropeptide soddisfa tutte e quattro le caratteristiche di un neurotrasmettore. La distinzione tra neurotrasmettitori e neuropeptidi, non è così netta.
6. Tutti i neuropeptidi devono essere sintetizzati nel soma, in quanto la loro sintesi richiede la formazione di legami peptici sui ribosomi, mentre i neurotrasmettitori a piccole molecole possono essere sintetizzati localmente nelle terminazioni presinaptiche
7. I neurotrasmettitori a piccole molecole sono tutti ioni caricati positivamente
8. I neurotrasmettitori in genere sono attivi sulla membrana postsinaptica in concentrazioni di $10^{-7} M$ e vengono degradati molto velocemente, invece i neuropeptidi sono attivi in concentrazioni più basse ($10^{-9} M$ o meno) e sono degradati più lentamente
9. Le costanti di tempo degli effetti postsinaptici sono generalmente brevi per i neurotrasmettitori, i quali agiscono direttamente sullo stato elettrico della membrana postsinaptica, lunghe per i neuropeptidi, i quali agiscono sulle proprietà elettriche e metaboliche per tramite di secondi messaggeri intracellulari (Ca^{2+} , nucleotidi ciclici).
10. I neuropeptidi possono agire anche da notevole distanza sulla cellula bersaglio.

11. I neuropeptidi hanno comunemente *funzione neuromodulatrice*, cioè non provocano risposte dirette degli elementi postsinaptici, ma modificazioni delle loro risposte ad altri agenti, tra cui la sensibilità dolorifica (endorfina, encefaline), la pressione sanguigna, la sensazione di fame e di sete (angiotensina), il ciclo veglia-sonno, l'umore, la memoria.
12. I neurotrasmettitori non sono presenti nel neurone in forma libera ma contenuti in piccole vescicole. La vescicola ha anche funzione protettiva, in quanto il neuromediatore verrebbe degradato dagli enzimi intracellulari, p.es. l'*enzima monoaminossidasi (MAO)*, presente sulla membrana esterna dei mitocondri, degrada le amine biogene mediante deamminazione ossidativa. Anche i peptidi neuroattivi sono contenuti in vescicole, come la *sostanza P* nelle terminazioni dei neuroni della *substantia nigra*.

acetilcolina

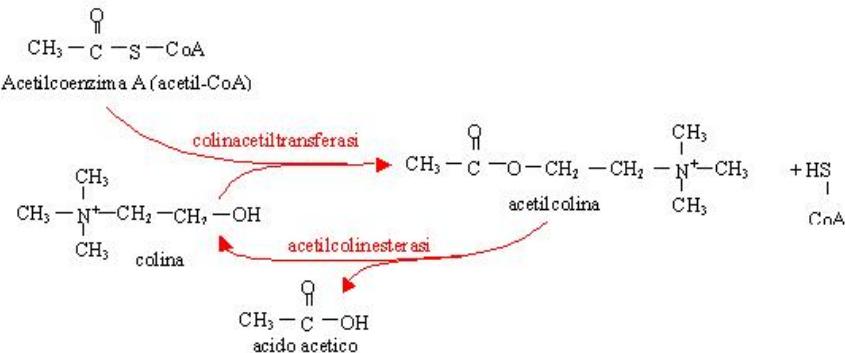


Figure 244: commento figura

32.22.1 Acetylcolina

1. L'*acetilcolina* (*ACh*) è l'unico, fra i neurotrasmettitori generalmente accettati di basso peso molecolare che non deriva direttamente da un aminoacido. La *massa molecolare relativa* (M_r) di una molecola è il rapporto adimensionale tra la massa di quella molecola e la dodicesima parte di quella dell'isotopo ^{12}C . Per l'acetilcolina è $M_r = 146$. La biosintesi del *acetil-CoA* non è specifica dei neuroni colinergici, infatti è presente in molte altre vie metaboliche. Il SN non è in grado di sintetizzare la *colina*, che viene perciò prelevata direttamente dagli alimenti, attraverso il torrente circolatorio.

L'ACh, isolata nella prima volta nel 1914 da Henry H. Dale, è presente nelle giunzioni tra nervi e muscoli scheletrici di tutti i vertebrati, nei neuroni pregangliari e in quelli parasimpatici postgangliari, nei nuclei basali e nelle cellule di Betz.

2. Antibiotici che bloccano i recettori per l'ACh provocano una malattia caratterizzata da debolezza e spossatezza, la *Miastenia Gravis*. Poco si sa sui neuroni colinergici centrali, i quali muoiono nei parkinsoniani.
3. Qualche autore comprende l'ACh tra le monoamine. L'ACh può fungere da neurotrasmettore rapido e da neuromodulatore, a seconda del tipo di recettore coinvolto.

Neurotrasmettitori di natura aminoacidica



Figure 245: commento figura

32.22.2 Gli aminoacidi

1. L'acetilcolina e le amine biogene non fanno parte delle vie comuni del metabolismo intermedio, sicché vengono prodotte solo in certe cellule nervose. Al contrario, la *glicina*, il *glutamato* e l'*aspartato* sono tre dei 20 aminoacidi più comuni che vengono incorporati nelle proteine di tutte le cellule, e il GABA può fungere da substrato nel metabolismo intermedio.
2. Il glutamato agisce sicuramente come neurotrasmettitore nel cervelletto, nella corteccia e nel midollo spinale. L'aspartato è ancora discusso. La glicina potrebbe avere funzione inibitoria negli interneuroni del midollo spinale.
3. Le ben note funzioni metaboliche del glutamato (p.es. nel cervello contribuisce a detossicare l'ammoniaca, naturale sottoprodotto di certe reazioni chimiche) e il fatto che fosse implicato nella sintesi del GABA ostacolarono storicamente il riconoscimento della sua funzione di neurotrasmettitore eccitatorio (Cooper e altri, 1978).
4. L'*acido γ -amminobutirrlico (GABA)* viene sintetizzato dal glutamato attraverso una reazione catalizzata dalla *glutammico-decarbossilasi*.
5. Il GABA può essere presente anche in altri tessuti (pancreas, midollare del surrene), ma è in maggior concentrazione nel SNC. Ha funzione inibitoria in una classe di interneuroni del midollo spinale, nelle cellule granulari del bulbo olfattivo, nelle cellule A della retina, nelle cellule P del cervelletto, nelle cellule a canestro del cervelletto e dell'ippocampo, nella via striatonigrale, nella neocorteccia.

32.22.3 Le amine biogene

1. Le *amine biogene* comprendono le *catecolamine* (come la *dopamina*) gli *imidazoli* (come l'*istamina*) e le *indolamine* (come la *serotoninina*).
2. Le *catecolamine* sono quelle che contengono il nucleo del *catecolo*, cioè un anello benzenico idrossilato nelle posizioni 3,4. Le catecolamine sono la *dopamina*, l'*epinefrina* e la *norepinefrina*. Tutte vengono sintetizzate a partire dalla *tirosina* attraverso una via biosintetica comune che comprende quattro enzimi specifici (*tirosinidrossilasi*, *decarbossilasi dell'L-aminoacido aromatico*, *dopamin β-idrossilasi*, *fenil-etanolammin-N-metiltransferasi*).
3. La maggior parte delle cellule che producono monoamine si trovano nel tronco encefalico e nel proencefalo basale, ma gli assoni di queste cellule raggiungono zone molto estese del cervello, con effetti aspecifici.
4. La noradrenalina è concentrata nel *locus coeruleus* e nei neuroni postgangliari nel sistema nervoso simpatico.
5. Nella midollare del surrene, per la biosintesi dell'epinefrina è presente il *fenil-etanolammin-N-metiltransferasi* che metila la noradrenalina. Questa reazione richiede la presenza di *S-adenosilmetionina* come donatore di metili.
6. La *serotoninina* (5-HT) appartiene a una serie di composti aromatici detti *indoli* che hanno un anello a cinque atomi contenente azoto, condensato con un anello benzenico. La sintesi parte dal *triptofano*, passa per un derivato intermedio che è il *5-idrossitriptofano*, e richiede due enzimi, la *triptofan-idrossilasi* e la *5-idrossi triptofan-decarbossilasi*. La serotoninina ha nel corpo molte funzioni, tra cui una funzione di regolazione della divisione cellulare. Solo l'1% della serotoninina presente nel corpo si trova nel cervello, dove è quasi esclusivamente concentrata nei *nuclei del rafe*.
7. L'*istamina* è un imidazolo con un anello a 5 atomi che comprende 2 atomi di azoto. L'istamina funge da neurotrasmettore anche negli invertebrati. Nei vertebrati si concentra nell'ipotalamo. La sintesi avviene per decarbossilazione dell'aminoacido *istidina*.

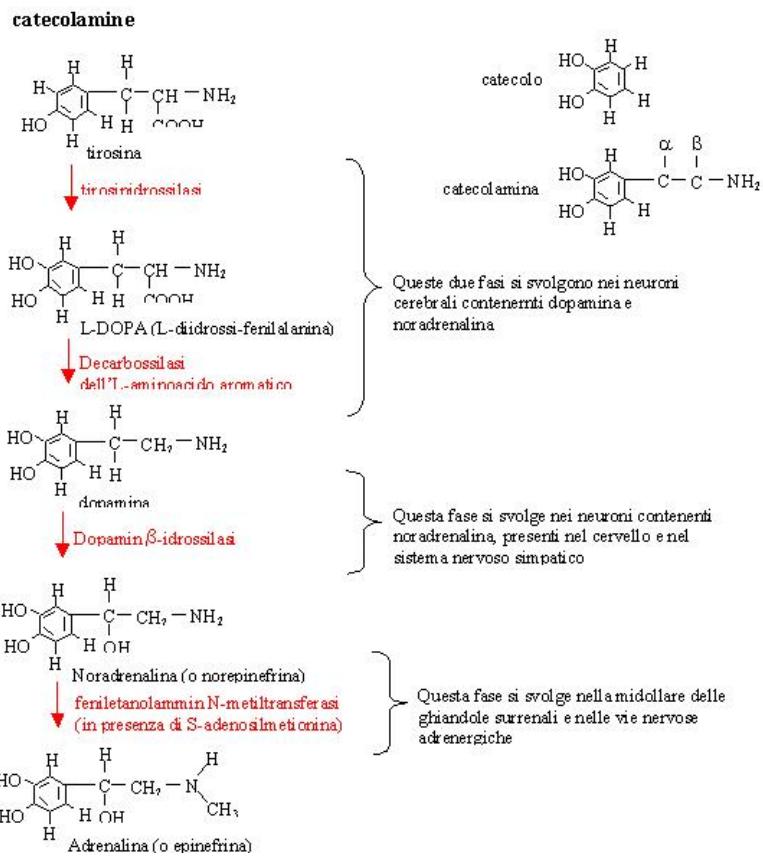


Figure 246: commento figura

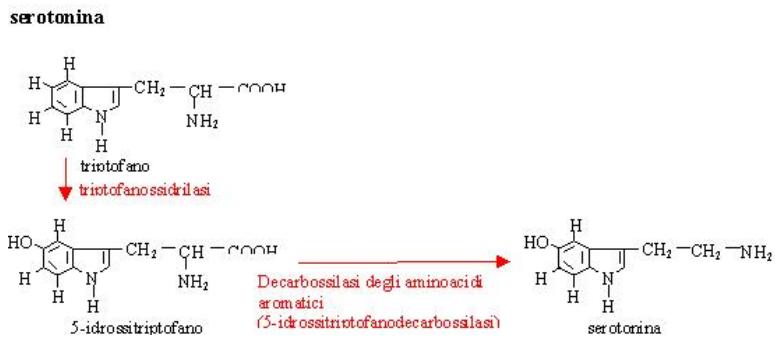


Figure 247: commento figura



Figure 248: commento figura

32.22.4 I peptidi neuroattivi

1. Tutti gli enzimi che catalizzano la sintesi dei neurotrasmettitori a basso peso molecolare vengono sintetizzati sui polisomi liberi del corpo cellulare e poi diffusi in tutta la cellula mediante trasporto assoplasmatico lento. Essi sono liberi nel citosol (eccetto la *dopamin β-idrossilasi*), quindi i neurotrasmettitori possono essere sintetizzati ovunque nella cellula, anche nelle terminazioni sinaptiche. Invece i peptidi neuroattivi sono ottenuti per modifica di precursori sintetizzati sul reticolo endoplasmatico ruvido e, come altre proteine secretorie, lasciano l'apparato di Golgi in granuli secretori che si spostano verso le terminazioni con trasporto assonale rapido.
2. Una particolarità dei neuropeptidi è che essi possono essere sintetizzati solo da un ristretto gruppo di cellule nervose e ghiandolari.
3. I peptidi neuroattivi sono raggruppati in 7 famiglie sulla base di somiglianze di sequenza aminoacidica e/o conformazionali.
4. I peptidi neuroattivi più conosciuti sono gli *oppiodi*:
 - (a) *endorfina*
 - (b) *encefalone*
5. La *sostanza P* e le *encefalone* sembrano essere localizzati in zone che si ritiene siano in rapporto con la percezione del dolore e del piacere.
6. Per determinare il neurotrasmettore di una popolazione cellulare esistono metodi istochimici e autoradiografici specifici. P.es. le catecolamine e la serotonina formano derivati fluorescenti se esposti ai vapori di formaldeide, sono quindi visibili al microscopio a fluorescenza. Oppure si usano tecniche immunoistochimiche.
7. Altri metodi rivelano la presenza di mRNA specifici basandosi sul fenomeno della *ibridazione* degli acidi nucleici: due catene semplici di acido nucleico polimerico tendono ad accoppiarsi se la sequenza delle basi è complementare o omologa (tipicamente l'omologia dev'essere >80%). Nel metodo della *ibridazione in situ* le

Deamminazione delle amine biogene (MAO)

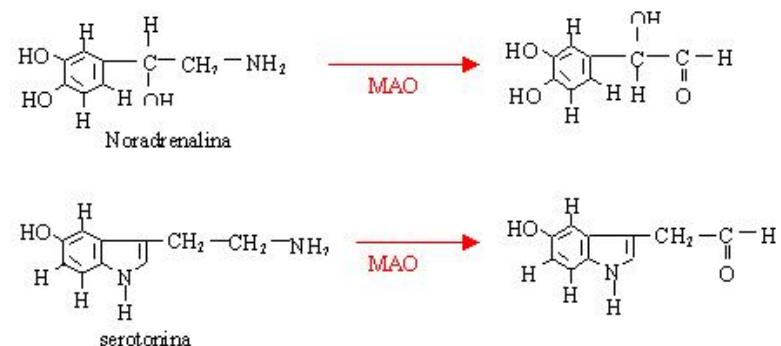


Figure 249: commento figura

sezioni di tessuto sono trattate con cRNA marcato, che codifica per un particolare peptide. La successiva autoradiografia evidenzia i neuroni che contengono il complesso formato fra il cDNA e l'mRNA omologo endogeno.

32.22.5 Gli ormoni

1. Gli *ormoni* sono in genere rilasciati nel flusso sanguigno dai corpi ghiandolari (p.es. surrene, ipofisi, ghiandole sessuali) per raggiungere il cervello. Essi si dividono in peptidi e steroidi.
2. I *peptidi* sono catene di aminoacidi, legati insieme da legami peptidici (da cui il loro nome). L'insulina e gli ormoni della ghiandola ptuitaria sono peptidi.
3. Gli *steroidi*, sintetizzati a partire dal colesterolo, sono piccole molecole liposolubili. Come tali essi possono facilmente attraversare la membrana cellulare. Esempi ne sono gli ormoni sessuali liberati dai testicoli, dalle ovaie e dalla corteccia del surrene.
4. Il *cortisolo* è un ormone steroideo rilasciato dalla ghiandola surrenale sotto stress. Esso influenza un certo numero di circuiti nervosi implicati nei processi mnestici ed emozionali. Il corticosterone è strettamente imparentato al cortisolo, ma agisce negli animali non umani.
5. Tra gli *ormoni sessuali* vi sono gli *estrogeni* e il *testosterone*. Molto discussi sono gli effetti delle oscillazioni mensili del livello degli estrogeni nelle donne, e si pensa che la terapia sostitutiva a base di estrogeni durante e dopo la menopausa possa contrastare alcuni effetti dell'invecchiamento cerebrale (Gibbs, 2000; Dell e Stewart, 2000).
6. Sia la paura che il piacere coinvolgono tutte le risposte ormonali del corpo. Questi ormoni interagiscono direttamente con il cervello. I processi cognitivi coinvolgono l'ippocampo, i cui neuroni hanno recettori capaci di interagire con gli ormoni steroidei.

32.23 Il codice neurale

1. Capire il codice neurale significa dare un significato ai treni d'impulsi generati dagli organi di senso. Gli esperimenti sul codice neurale dei neuroni sensitivi possono dividersi in prima approssimazione in due categorie:

- quelli che si avvalgono di stimoli multiparametrici stazionari o quasi. Lo stimolo sarà del tipo s_1, \dots, s_n (p.es. s_1 potrebbe rappresentare il colore di uno stimolo visivo, mentre s_2 il movimento)
- quelli che si avvalgono di stimoli semplici variabili nel tempo $s(t)$

Gli studi del secondo tipo tendono a stabilire le leggi di codifica di stimoli dinamici, anche rumorosi, come quelli che il sistema nervoso di un organismo vivo deve interpretare in condizioni naturali, avendo peraltro a disposizione un tempo limitato. Gli stimoli naturali $s(t)$ evolvono nel tempo in modo in parte aleatorio e in parte deterministico. La componente deterministica, presente nelle correlazioni che questi segnali semplici hanno tra di loro, riflette il determinismo dei processi fisici alla loro origine. Come si può facilmente immaginare per molti casi di rilevanza biologica, mediare nel tempo può essere una tecnica estremamente inefficiente di estrarre un segnale utile da un segnale rumoroso. Anche il legame tra lo stimolo reale $s(t)$ e la scarica del neurone sensitivo è sempre di tipo probabilistico: molti stimoli differenti possono produrre la stessa sequenza di potenziali d'azione, e applicazioni ripetute dello stesso stimolo possono produrre risposte diverse.

2. Sia $P[s(t)]$ la distribuzione di probabilità degli stimoli $s(t)$ a durata finita $[0, T]$. Fissato $s(t)$ il treno di impulsi generato dal neurone sensitivo in $[0, T]$ può essere rappresentato in prima approssimazione da

$$\rho(t) = \sum_{i=1}^N \delta(t - t_i) \quad (32.23.1)$$

$\rho(t)$ (*neural response function*) è allora caratterizzato dagli istanti di occorrenza dei PA, $\{t_1, \dots, t_N\}$, aventi distribuzione di probabilità condizionale $P[t_1, \dots, t_N | s(t)]$ o, più brevemente, $P[\{t_i\} | s(t)]$. La probabilità per unità di tempo che si verifichi un PA in un intorno finito Δt di t in $[0, T]$ è $r(t)$ [sec^{-1}], il **firing rate**, o **post-stimulus time histogram** (PSTI).

il massimo valore che $r(t)$ può assumere è ovviamente $\frac{1}{\Delta t}$ se Δt è inferiore o uguale al periodo refrattario del neurone. In tal caso, infatti, un intervallino Δt non potrà comprendere più di 1 impulso.

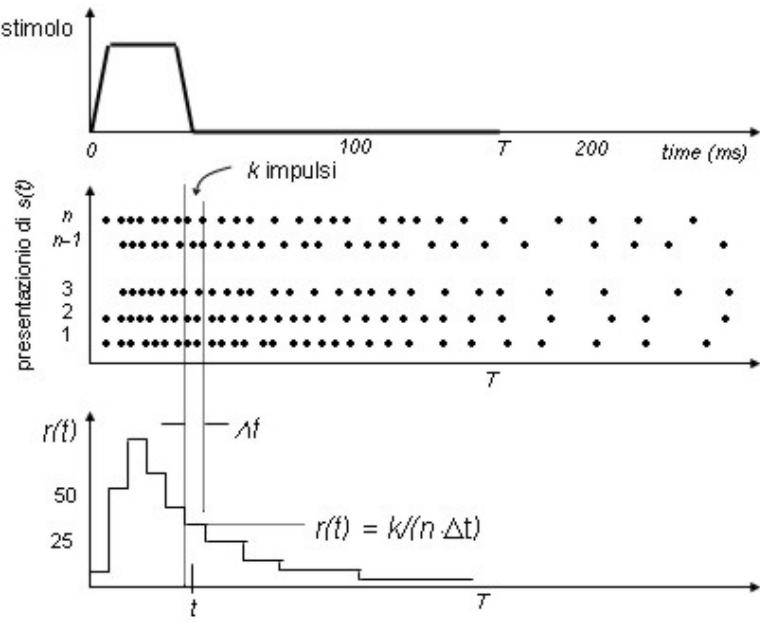


Figure 250: Definizione costruttiva del firing rate di un neurone sensitivo in risposta a uno stimolo semplice $s(t)$

Una stima di $r(t)$ si ottiene mediando su un numero n di esperimenti, in cui si osserva la risposta neuronale applicando lo stesso stimolo, come mostrato in figura. Questa stima converge a $r(t)$ per n molto grande.

La probabilità di avere un PA in $(t - \frac{\Delta t}{2}, t + \frac{\Delta t}{2})$ è $p(t) = r(t)\Delta t$. Il numero di PA osservati in $[0, T]$ (*spike count*) è ovviamente una variabile aleatoria, pari a

$$N = \int_0^T \rho(t)dt \quad (32.23.2)$$

Il firing rate medio è

$$\bar{r} = \frac{< N >}{T} \quad (32.23.3)$$

Per la regola di Bayes

$$P[s(t)|\{t_i\}] = \frac{P[\{t_i\}|s(t)]P[s(t)]}{P[\{t_i\}]} \quad (32.23.4)$$

Ora, anche se fosse perfettamente nota in tutti i dettagli $P[\{t_i\}|s(t)]$, incluso anche il rumore, l'adattamento e le non linearità, mancherebbe ancora un dato

importantissimo, $P[s(t)]$, che stabilisce come evolve l'ambiente esterno, cioè il contesto che solo dà significato al treno d'impulsi generato dal neurone sensitivo. Occorre allora definire l'insieme universale da cui $s(t)$ può essere estratto, con probabilità $P[s(t)]$.

Il caso più semplice e più studiato è

$$s(t) = s_0 + s_1 \sin(\omega t) \quad (32.23.5)$$

Applicato ai sensori meccanici dell'orecchio interno, questo caso ha permesso di conoscere meglio il sistema uditivo. In risposta a un tono puro, le cellule sensitive rispondono con un rate significativamente maggiore di quello spontaneo r_0 per $s_1 > s_{th}$. Per basse frequenze e intensità si osserva

$$r(t) = r_0 + r_1 \sin(\omega t + \phi) \quad (32.23.6)$$

Questo fenomeno è detto *phase locking* (Rose e altri, 1967) e ϕ è detta fase di risposta (response phase). Ovviamente dovrà essere usato $\Delta t < 2\pi/\omega$. Si osservi che il firing rate medio può anche essere molto minore della frequenza del tono, sicché gli impulsi si hanno solamente in una frazione molto piccola del periodo.

$$\langle r \rangle = \frac{1}{T} \int_0^T r(t) dt = r_0 + \frac{r_1}{2\pi} (1 - \cos \phi) \quad (32.23.7)$$

cionondimeno la probabilità di occorrenza degli impulsi sarà agganciata a $s(t)$, e varierà essa stessa in modo sinusoidale.

A basse frequenze la lunghezza d'onda è ampia rispetto alla distanza di separazione tra i due orecchi (per $f = 2kHz$, $\lambda \approx 15cm$) sicché l'intensità del suono è pressoché la stessa, e l'unico modo di localizzare la sorgente sonora è il ritardo temporale $(\phi_D - \phi_S)/\omega$. Questo fenomeno fu compreso già da Lord Rayleigh. Per l'uomo le differenze temporali sono tipicamente inferiori a $10\mu s$. Sulla base di questo meccanismo i gufi localizzano le prede. Questi animali riescono ad apprezzare ritardi di $1\mu s$ (Carr e Konishi, 1990). Alle alte frequenze $(\phi_D - \phi_S)$ perde di significato, mentre divengono importanti le differenze di ampiezza.

3. Come momento del second'ordine della distribuzione $P[\{t_i\}|s(t)]$ si deve considerare la probabilità congiunta di occorrenza di due impulsi. A questo scopo possono essere usate due tipi di grandezza:
 - la distribuzione degli intervalli temporali tra impulsi consecutivi

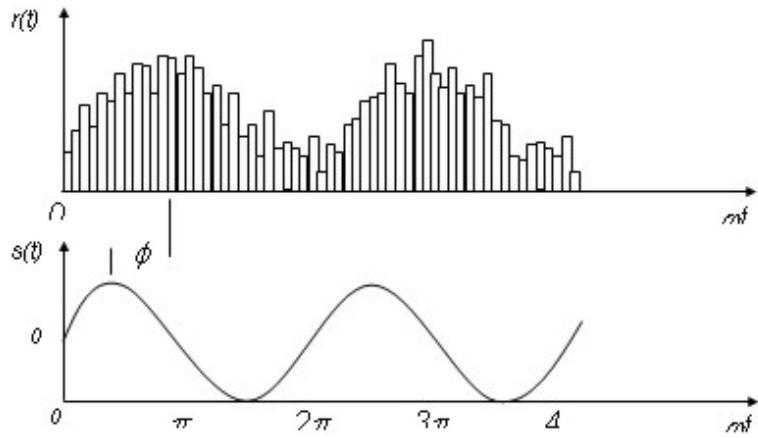


Figure 251: Se lo stimolo è un tono semplice di bassa frequenza e ampiezza, il firing rate del neurone sensitivo acustico segue l'andamento dello stimolo

- la probabilità che, dato un impulso in t , si abbia un impulso in $t+\tau$ (funzione di correlazione)

Talvolta la funzione di correlazione è normalizzata a $\langle r(t) \rangle$, ottenendo la funzione di *conditional rate*. In diversi sistemi sensitivi si trovano spesso neuroni aventi firing rates comparabili, ma statistiche di second'ordine assai diverse. Nei neuroni sensitivi primari del sistema vestibolare tali differenze sono evidenti anche nell'attività spontanea (Goldberg e Fernandez, 1971). Ci si potrebbe chiedere se e fino a che punto le cellule del sistema nervoso centrale siano sensibili alle statistiche di ordine superiore al primo dei treni di impulsi generati dalle cellule afferenti. In una serie di esperimenti su Aplysia, Segundo e altri (1963) dettero risposta affermativa.

4. Lass e Abeles (1975) hanno dimostrato come la propagazione dei potenziali d'azione in sé sia relativamente non rumorosa: solo pochi μs di jitter nei tempi di arrivo degli impulsi dopo un percorso di 10cm di fibra mielinizzata. Un'altra sorgente di rumore, più significativa, è presente nella trasmissione sinaptica (Katz, 1966). Numerosi recenti esperimenti hanno evidenziato una sorprendente aleatorietà delle sinapsi centrali (Allen e Stevens, 1994; Bekkers e Stevens, 1994).
5. Alla conferenza organizzata da Perkel e Bullock (1968) è stato prodotto un ragguardevole numero di possibili codifiche, estrapolate da esperimenti condotti su molti sistemi diversi. Tutte queste codifiche emergono dal considerare come significativi momenti di ordine crescente della distribuzione $P[\{t_i\}|s(t)]$. Il problema sembra essere proprio questo, che introducendo nuovi momenti i codici possibili non tendono a ridursi, ma ad aumentare.

6. Osservando una mosca volare ci accorgiamo che il volo è formato da segmenti quasi rettilinei interrotti da brusche deviazioni. Se spegniamo la luce la mosca si posa. La capacità della mosca nel mantenere il volo dipende dal feedback visivo. È stato calcolato che una variazione nel campo visivo della mosca può attivare un cambio di direzione con una latenza di appena 30ms (Land e Collett, 1974). Reichardt e collaboratori studiarono il controllo optomotorio della mosca appendendo la mosca, libera di muovere le ali, a un misuratore di torsione. Se l'ambiente visivo della mosca ruota (per mezzo di un monitor o una parete cilindrica rotante) la mosca genera una coppia torcente che tende a compensare il movimento della scena. Si può anche fare in modo di imprimere al cilindro una velocità proporzionale alla torsione misurata, presa con segno negativo. Si ottiene così la dinamica di un volo simulato, con la mosca che tende a puntare l'oggetto della scena che intende raggiungere. Heisenberg e Wolf (1984; 1990) hanno sottolineato che questo loop di controllo è in parte plastico, modificabile in base alla meccanica del volo simulato. L'elaborazione visiva della mosca ha origine dall'unica classe di fotorecettori disposti sotto le lenti dell'occhio composto. I segnali di fotorecettore sono processati dalle cellule laminari, midollari e lobulari, prima di raggiungere la *placca lobulare*, un ammasso di grandi neuroni sensibili al movimento (Hausen, 1984). Alcune di queste cellule sono maggiormente responsive a movimenti di ampie parti del campo visivo, altre al movimento di una parte relativamente allo sfondo (Borst e Egelhaaf, 1989). La distruzione di cellule specifiche della placca lobulare produce deficit specifici nel comportamento optomotorio (Hausen e Wehrhahn, 1983).

La placca lobulare della mosca è distante almeno 4 sinapsi dai fotorecettori. Esistono estese interazioni laterali a tutti i livelli, e un contingente di fibre di ritorno dalla formazione midollare alla formazione laminare. La visione della mosca è più che un semplice rivelatore di movimento: gli insetti possiedono una memoria per le configurazioni spaziali (Dill, Wolf e Heisenberg, 1993), manifestano una preferenza spontanea per le nuove immagini (Dill e Hesienberg, 1995), e singoli neuroni lobulari sono selettivi per l'orientazione di una barra luminosa, analogamente alle cellule della corteccia visiva (O'Carroll, 1993).

Ciascun occhio composto della mosca ha 3000 lenti (Simmons e Young, 1999). La frequenza di fusione di intermittenza (*flicker fusion rate*) è la massima frequenza di intermittenza di un'immagine per la quale l'intermittenza è ancora percepibile. Mentre l'uomo ha una frequenza di fusione pari a 60Hz su uno sfondo chiaro e solo 24Hz su uno sfondo scuro, la mosca ha una frequenza di fusione pari a 100 – 300Hz. La piccola mosca parassita *Ormia ochracea* è in grado di localizzare i suoni con una accuratezza di soli 2° (Mason e altri, Nature, 410:686-690, 2001). Il moscone dispone di 3000 sensori piliferi su ciascuna zampa. Gli esperimenti di Ruyter van Steveninck e Bialek (1988) condotti sul moscone *calliphora*

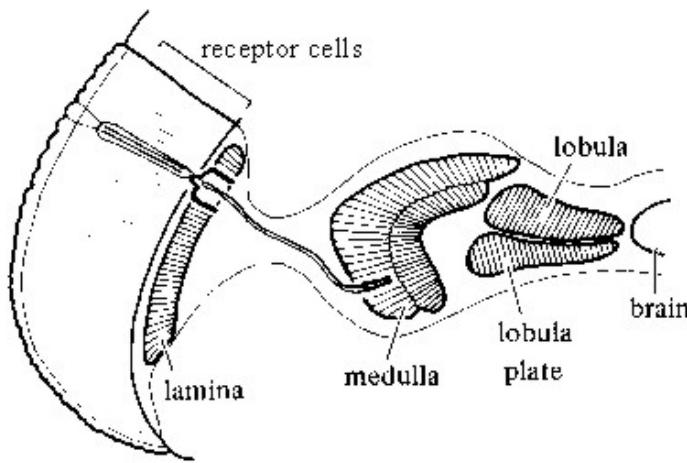


Figure 252: nuclei e strati nervosi nell'occhio composito della mosca.

erytrocephala consistevano nel registrare la scarica di un neurone (H_1) presente nella lamina lobulare in risposta a un pattern visivo costante in moto orizzontale con velocità randomica sul monitor di un oscilloscopio (l'elevata frequenza di fusione di intermittenza dell'insetto precludeva l'uso di un normale video monitor; si utilizzò quindi un monitor con frequenza di refresh d'immagine pari a $800Hz$). Il segnale $s(t)$ è rappresentato dalla velocità angolare dell'immagine sull'occhio composto della mosca, espressa in ommatidi al secondo [omm/s], dove un ommatide della mosca copre 1.3° di angolo visivo. Per $s(t)$ si è scelta una distribuzione a priori $P[s(t)]$ che approssima un rumore bianco gaussiano con media nulla e varianza σ^2 . L'obiettivo è fornire una stima di $s(t)$ in tempo reale a partire dagli istanti $\{t_i\}$, $s_{est}(t; \{t_i\})$. A questo scopo occorre prima un metodo per costruire la distribuzione $P[s(t)|\{t_i\}]$. Il metodo consiste nella scelta di una particolare categoria di risposta R che precede immediatamente il generico istante di osservazione t_{oss} . Noi siamo interessati a sequenze di risposta brevi, contenenti da 0 a pochi potenziali d'azione (tipicamente $n=0,1,2,3$). R consiste in una sequenza del tipo $|/-t_n \dots |/-t_1 t_0|$, dove l'apice " $|$ " rappresenta l'occorrenza di un impulso, l'apice " $-$ " l'assenza di impulso, le quantità t_0, \dots, t_n le durate degli intervalli compresi (in ms). P.es. una particolare sequenza può essere $R : | 10^-$, cioè nessun impulso nell'istante t_{oss} preceduto da un impulso $10ms$ prima. Fissato R , per ciascuna sua occorrenza in t_{oss} si memorizza l'andamento $s_R(t) = s(t)$ per $t_{oss} - 100ms < t < t_{oss}$. In realtà questa finestra temporale è suddivisa in 50 intervalli discreti di $2ms$, sicchè $s_R(t)$ è un vettore con 50

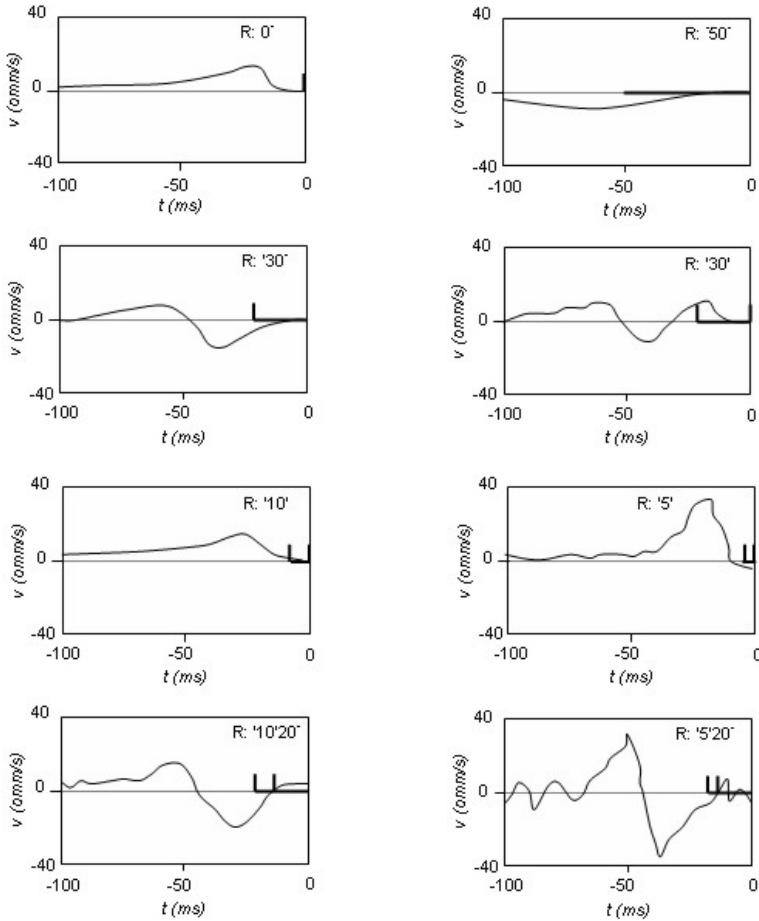


Figure 253:

componenti. Nella stessa finestra si calcolano anche la matrice delle covarianze $C_R(t_j, t_k) = s(t_j)s(t_k)$, i momenti diagonali del terzo ordine $s(t_j)^3$ (skewness) e del quarto ordine $s(t_j)^4$ (excess). Di tutte queste sequenze R se ne prende a caso un sottoinsieme, una sorta di campionamento Monte Carlo, ottenendo così una distribuzione condizionale $P[s(t_{oss} - \tau) | R] = P[s_R(t)]$ che è ben approssimata da una Gaussiana multidimensionale, con valore medio $w_R(t) = Es_R(t)$ e matrice di covarianza $C_R = E\{C_R(t_j, t_k)\}$.

Le figure sopra rappresentano le forme d'onda dello stimolo medio condizionato, $w_R(t)$, per diverse sequenze di risposta R. Osserviamo che l'andamento di $w_R(t)$ presenta due picchi per $R \vdash 30 \mid$, che tendono a fondersi in uno in $R \vdash 10 \mid$, di dimensioni maggiori in $R \vdash 5 \mid$. La fusione dei picchi si verifica per valori di t_{-1} prossimi alla costante di integrazione dei fotorecettori τ_{ph} , un limite naturale

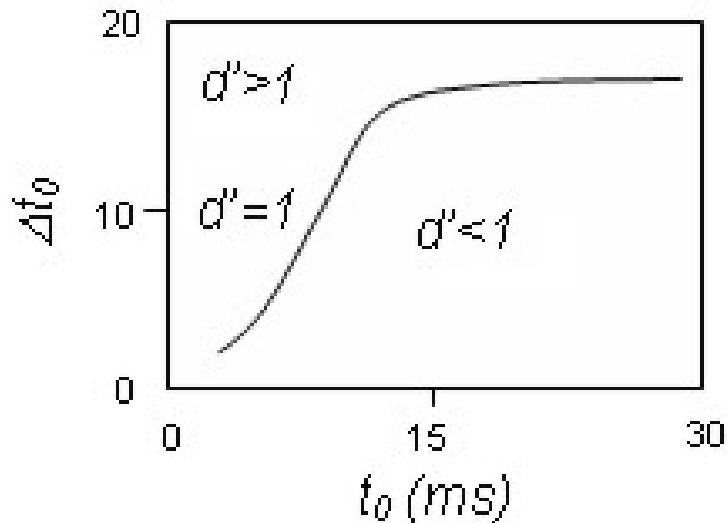


Figure 254:

che impedisce la risoluzione di stimoli discreti separati da intervalli temporali inferiori. Probabilmente le scariche di H1 con $t_{-1} < \tau_{ph}$, che pure si osservano, servono a codificare ampiezze crescenti dello stimolo $s(t)$.

Un aspetto della questione è quale debba essere la precisione con cui un ipotetico osservatore deve registrare i tempi $\{t_i\}$ per ottenere la massima informazione possibile su $s(t)$. Dato che $P[s_R(t)]$ è stata approssimata da una Gaussiana, il parametro da usare ai fini della distinguibilità di due processi $s_{R1}(t)$ e $s_{R2}(t)$ è d' , la distanza tra i centri delle due distribuzioni opportunamente normalizzata dalla matrice di covarianza (Green e Swets, 1966). Se d' è prossimo a 0 non possiamo distinguere R1 e R2 come eventi separati. La soglia di distinguibilità è posta a $d' = 1$. In particolare, per $R1 :| t_0^l$ e $R1 :| t_0 + t_0^l$, ci chiediamo come vari d' al variare di t_0 e Δt_0 . La seguente figura mostra l'andamento della curva $d' = 1$.

Notiamo che se le due sequenze R1 e R2 sono caratterizzate da una distanza temporale $\Delta t_0 > 17ms$ allora esse sono sempre distinguibili, cioè sono dovute a eventi indipendenti. Quindi, una volta che si è osservato un PA, la precisione con cui un osservatore deve ricordare la sua posizione è alta subito dopo, e diminuisce col passare del tempo finché, dopo 17ms in cui non si sono osservati altri PA, qualsiasi cosa accada dopo è sicuramente dovuto a un evento indipendente. Per ottenere $s_{est}(t)$ su un insieme di k risposte $R1, \dots, Rk$ dobbiamo assumere che

queste siano tra loro statisticamente indipendenti, cioè

$$P[R1, \dots, Rk|s] = \prod_{i=1}^k P[Ri|s] \quad (32.23.8)$$

Le distribuzioni condizionali sulle singole risposte sono approssimate da una gaussiana

$$P[s|Ri] = Ae^{-\frac{1}{2}(\mathbf{s}-\mathbf{w}_{Ri})^T C_{Ri}^{-1}(\mathbf{s}-\mathbf{w}_{Ri})} \quad (32.23.9)$$

Inoltre la distribuzione dello stimolo è

$$P_0[s] = Be^{-\frac{1}{2}\mathbf{s}^T C_0^{-1} \mathbf{s}} \quad (32.23.10)$$

Si ricava infine s_{est} come valore medio della distribuzione Gaussiana $P[s|R1, \dots, Rk]$

$$s_{est} = \frac{\sum_{i=1}^k C_{Ri}^{-1}}{C_0^{-1} + \sum_{i=1}^k (C_{Ri}^{-1} - C_0^{-1})} \quad (32.23.11)$$

Non è detto che questo sia l'algoritmo realmente usato dall'organismo, ma certamente è di tipo analogo. A questo punto ci si può chiedere

- quanto è accurata la stima di $s(t)$ ottenuta con un certo algoritmo?
- quanto è complesso l'algoritmo di stima?
- quale influenza hanno gli errori di misura degli istanti $\{t_i\}$ sulla stima dello stimolo?

La robustezza e l'accuratezza della stima di $s(t)$ saranno tanto maggiori quanto più la distribuzione reale $P[s(t)|\{t_i\}]$ dello stimolo è concentrata intorno ad un unico stimolo più probabile. Questo è un fatto generale. Se $P[s(t)|\{t_i\}]$ è sparpagliata le stime saranno poco precise; se i picchi sono più di uno si otterranno stime molto diverse ma ugualmente probabili, con un problema di indecidibilità.

cippa

7. Ammettendo pure che l'informazione sensitiva è codificata nelle proprietà statistiche dei treni d'impulsi generati dal neurone primario, non si è ancora sfiorato il problema di come il sistema nervoso realmente lavori, giacché sembra che il numero di impulsi generati in intervalli temporali utili per operare scelte comportamentali biologicamente significative sia dell'ordine di poche unità, comunque molto inferiore a quello necessario per ottenere misure statistiche.

8. Le modulazioni di molte emissioni sonore biologicamente importanti (il parlato, la eclocazione del pipistrello, i richiami della rana, i trilli del grillo) si verificano su scale temporali di $5 - 20ms$, durante le quali una cellula capace di generare 100 impulsi al secondo potrà trasmettere non più di uno o due impulsi, un numero insufficiente al fine di ricostruire una distribuzione ragionevole dei tempi di inter-arrivo τ . Il sistema uditivo del pipistrello è un ottimo esempio dell'importanza che piccoli numeri di impulsi possono avere. Dear, Simmons e Fritz (1993) hanno studiato la risposta delle cellule della corteccia uditiva di *E. fuscus* a coppie di impulsi ultrasonici che simulavano il segnale sonoro emesso dal pipistrello stesso e l'eco di ritorno. Una frazione considerevole dei neuroni rispondeva selettivamente a un determinato ritardo d'eco, che in condizioni naturali misura la distanza dal bersaglio, restando pressoché silente in presenza di impulsi sonori isolati o di toni continui. Ma la risposta media allo stimolo adeguato era un singolo potenziale d'azione, generato dopo un tempo di latenza pressoché costante dall'impulso d'eco. In un tipico caso gli impulsi d'eco erano separati da un intervallo di $10ms$, mentre il potenziale d'azione era generato $6.2ms$ dall'impulso d'eco. Verrebbe in realtà da pensare che una latenza simile precluderebbe al pipistrello ogni possibilità di catturare la preda o evitare l'ostacolo in una situazione reale, infatti se la latenza supera la metà del ritardo d'eco il pipistrello fa in tempo a superare il target prima che i suoi neuroni corticali generino lo spike di risposta. Nel sistema visivo della mosca, i movimenti attraverso il campo visivo possono determinare una deviazione del volo entro $30ms$ (Land e Collett, 1974). In certe specie di falena alcune complesse virate di evitamento del pipistrello sono attivate dalle grida del pipistrello, di intensità appena sufficiente a produrre uno o due potenziali d'azione in ciascuno dei due neuroni uditivi più sensibili (Roeder, 1963). Nella corteccia visiva primaria delle scimmie, alcune textures discriminabili preattentivamente producono in media da 1 a 3 impulsi per cellula entro i $50 - 100ms$ di tempo utile ai fini di una decisione comportamentale (Knerem e van Essen, 1992). Nel caso di una scimmia libera di esplorare visivamente un'immagine statica, Gallant, Connor e van Essen (1994) hanno rilevato $10 < r < 50$ [spike/sec], cioè da 1 a 5 impulsi generati in un singolo periodo di fissazione ($\approx 100ms$). Cellule analoghe del gatto rispondono con modulazioni inferiori a 3 potenziali d'azione in $100ms$ a una griglia in movimento con caratteristiche di massima responsività (p.es. Reid, Soodak e Shapley, 1991). Registrazioni dai neuroni della corteccia somatosensitiva di ratto hanno rivelato che i più responsivi di questi generano mediamente un singolo potenziale d'azione in un compito di discriminazione tattile con i baffi (p.es. Fee e Kleinfeld, 1994). L'importanza di dei piccoli numeri di spikes pare non sia limitato ai primi stadi dell'elaborazione neurale. Le cellule degli ultimi stadi della corteccia visiva primaria rispondono selettivamente a facce particolari (Gross e Sergent, 1992). La presentazione di una faccia per $20ms$ evoca un treno d'impulsi di durata $\approx 400ms$, ma se la faccia è subito seguita da un maschera

la cellula genera un massimo di 5 potenziali d'azione prima di tacere del tutto (Rolls e Tovee, 1994). Cionondimeno anche in queste condizioni il soggetto è in grado di riconoscere il volto in maniera affidabile. Gli autori hanno sostenuto che compiti visivi anche complessi sono eseguiti così rapidamente che ciascuna cellula che partecipa a un determinato stadio dell'elaborazione ha il tempo di generare un solo potenziale d'azione prima che il risultato dell'elaborazione passi allo stadio successivo (Thorpe, Fize e Marlot, 1996). Una possibile obiezione a tutto ciò è che, anche se ciascuna cellula sensitiva genera in molti casi un numero di impulsi troppo esiguo per produrre medie temporali significative su periodi brevi, esistono molte cellule, quindi è pensabile che i parametri dello stimolo possano essere stimati rapidamente come medie d'insieme, qualora lo stesso stimolo sia replicato su molte fibre in parallelo in maniera statisticamente indipendente. Ma ci sono casi in cui una ridondanza simile non esiste, come negli invertebrati, oppure i casi di iperacuità visiva (un uomo seduto in una stanza buia può vedere un singolo fotone, e la risposta nasce da un numero totale di impulsi molto piccolo sulle $\approx 10^6$ cellule G che originano il nervo ottico). Altri esperimenti hanno rivelato la capacità che gli uomini hanno di sentire anche un singolo potenziale d'azione prodotto dai meccanosensori della pelle (Valbo, 1995).

9. Un neurone può trasmettere una grande quantità di informazione, dell'ordine di alcuni bit per PA.
10. Muller elaborò la dottrina delle energie dei nervi specifici, secondo la quale la specificità di uno stimolo sensitivo consisteva nel fatto che alcune fibre nervose, e non altre, venivano attivate da quello stimolo (Boring, 1942).
11. Helmholtz (1885) per primo intuì che cellule posizionate diversamente nella spirale cocleare rispondono a frequenze diverse.
12. Nel corso di molti anni, Adrian e i suoi colleghi registrarono le risposte di una varietà di neuroni sensitivi su un gran numero di specie animali. I lavori sperimentali di Adrian (raccolti nel suo "The Basis of Sensation", 1928) stabiliscono tre principi fondamentali che, a parte le differenze quantitative, paiono a oggi universali
 - (a) la natura stereotipata degli impulsi nervosi generati dai neuroni sensitivi (legge tutto-o-nulla)
 - (b) la frequenza degli impulsi aumenta con l'intensità dello stimolo applicato (rate coding)
 - (c) dopo un certo tempo, la frequenza degli impulsi tende a diminuire in risposta a uno stimolo statico (adaptation)

13. Barlow (1953), che fu studente di Adrian, scoprì che le cellule gangliari della retina di rana rispondono al flash di un disco luminoso se i raggi del disco sono compresi in un range specifico. Barlow aveva così descritto il campo recettivo centro-periferia. Il grafico bilogaritmico della curva di sensibilità (inverso dell'intensità luminosa sufficiente a evocare un dato numero di impulsi) mostra un massimo intorno a 0.2mm . Si è ipotizzato che tale debba essere la dimensione media della proiezione retinica dell'insetto preferito di cui si ciba la rana (Lettvin et al., 1959).
14. I potenziali d'azione rappresentano un valido meccanismo per inviare segnali a distanze superiori alle lunghezze caratteristiche di propagazione elettrotonica ($\approx 1\text{mm}$). Ma per alcune cellule che necessitano di comunicare solamente con cellule vicine, come nella retina, oppure nei sistemi nervosi di animali molto piccoli, esistono solo potenziali graduati (Roberts e Bush, 1981).

33 Psicobiochimica, droghe e psicofarmaci

1. La mente può ammalarsi come qualsiasi altra parte del corpo.
2. Negli US, il *Manuale diagnostico statistico dei disturbi mentali* (*DSM, Diagnostic and Statistical Manual*) è un testo autorevole che compendia tutte le malattie "ufficiali" della mente.
3. La *nevrosi* è una condizione in cui l'individuo riceve stimoli corretti dall'ambiente, ma è incapace di fornire risposte adeguate ad essi. Il nevrotico mantiene la consapevolezza del suo stato di malattia. Tra i sintomi nevrotici sono le ossessioni, le fobie, i tic nervosi, le compulsioni.
Nella *psicosi* invece l'input stesso è distorto, il messaggio dei sensi giunge alla coscienza in forma alterata (allucinazioni, deliri). Lo psicotico non ha la consapevolezza del suo stato di malattia.
4. La *schizofrenia* (dal greco, "dissociazione") è una forma di psicosi che richiede ricovero ospedaliero. Si manifesta tra i 18 e i 28 anni, per questo fu chiamata in passato *demenza precoce*, per differenziarla dalla *demenza senile*.
Fu chiamata schizofrenia dallo psichiatra svizzero Paul Eugen Bleuler nel 1911; egli aveva notato che nei pazienti un gruppo di idee (o "complesso") si dissociava dal resto della psiche e prendeva il sopravvento. A seconda della natura di questo complesso, si hanno vari tipi di schizofrenia:
 - (a) *ebefrenismo* (dal greco, "mente da bambino"), con comportamento infantile e sciocco
 - (b) *catonismo* (dal greco, "depressione"), una forma di autoisolamento con depressione, mutismo, rigidità
 - (c) *paranoia* (dal greco, "pazzia"), con segni di ostilità, sospetto, manie di persecuzione

5. La depressione è stata definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (*WHO, World Health Organisation*) il maggiore rischio di questo secolo per la salute degli abitanti del nostro pianeta. Per alleviare i sintomi di questo male esistono molti farmaci psicotropi, il più conosciuto dei quali è il Prozac, che interagisce con i neuroni serotoninerigici.
6. Per un dato disagio psichico suscettibile di trattamento farmacologico esiste un ventaglio di prodotti. Fino ad oggi, la scelta del farmaco più appropriato per un dato soggetto è stata per lo più guidata empiricamente. Utilizzando gli strumenti della neurogenetica, la *psicofarmacogenetica* si propone di razionalizzare

la produzione e somministrazione dei farmaci psicotropici, in maniera tale da progettare il farmaco in funzione delle specifiche esigenze dell'individuo.

7. Le sostanze psicotropiche sono raggruppabili nelle seguenti famiglie (con esempi indicati):

- **Stimolanti**

caffeina, nicotina, amfetamine, cocaina

- **Sedativi-Ipnotici**

etanolo, barbiturici, meprobamato, fenobarbital, idrato di cloralio

- **Anestetici volatili**

cloroformio, isofluorano e altri idrocarburi

- **Opiati**

morfina, codeina, eroina, metadone

- **Tranquillanti-Neurolettici**

cloropromazina, aloperidolo, benzodiazepine

- **Antidepressivi**

MAOIs, triciclici, SSRIs, imipamina, amitriptilina

- **Psichedelici**

mescalina, psilocibina, dimetiltriptamina, LSD, ecstasy

- **Marijuana**

8. Molte di queste sostanze inducono **tolleranza** (necessità di assumere dosi sempre maggiori per ottenere gli stessi effetti psicologici e fisiologici) e **dipendenza fisica** (la sospensione del farmaco provoca gravi disagi fisici e psicologici).

33.1 Stimolanti

Gli stimolanti mimano la stimolazione prodotta dal sistema nervoso simpatico. La *nicotina* si lega ai recettori nicotinici e muscarinici per l'ACh. Le *amfetamine* e la *cocaina* si legano alle proteine trasportatrici che mediano il riassorbimento della dopamina e della noradrenalina, di fatto bloccando questo processo. Un possibile sito di azione di queste sostanze è il nucleo accumbens. Tra le amfetamine vi sono la *destroamfetamina solfato* (*Dexedrina*), il *metilfenidato* (*Ritalin*), la *pemolina* (*Cylert*).

Alcuni di questi farmaci sono stati sospesi per i loro gravi effetti collaterali. Ad esempio la Abbott Laboratories ha dichiarato di aver cessato la produzione di Cylert, dopo aver registrato la morte di diversi pazienti per insufficienza epatica acuta.

Le amfetamine sono utilizzate per aiutare a perdere peso (in quanto sopprimono l'appetito) e nel trattamento di bambini con deficit attentivi o iperattivi (ADHD).

La cocaina è stata utilizzata per millenni in certe tribù del Sud America. E' dop-erata come anestetico locale in campo medico (p.es. *Novocaina*).

Il Ritalin è massicciamente somministrato ai bambini con difficoltà a scuola, soprattutto in US dove dal 1989 al 1997 è aumentato del 37% (fino a 2.6 milioni) il numero dei bambini cui sono stati diagnosticati disturbi dell'apprendimento ("learning disorders"), mentre è aumentato di 9 volte il numero di quelli con sindrome ADHD (*Attention Deficit/Hyperactivity Disorder*) (S.Rose, 2005). Tutto questo ha generato una quantità enorme di prescrizioni mediche, e un giro di affari di miliadi di dollari a beneficio delle industrie farmaceutiche. In Europa il fenomeno è pure in crescita (in Scozia le prescrizioni di Ritalin sono aumentate del 68% dal 1999 al 2003). Leggere il disagio psichico dei bambini come uno scompenso chimico nel loro cervello piuttosto che il riflesso di un problema sociale va anche a "beneficio" dei genitori, degli insegnanti e forse dei bambini stessi.

33.2 Sedativi

I sedativi inducono il sonno. Comprendono l'*etanolo* e i *barbiturici*, tra cui *fenobarbital*, *secobarbital* (*Seconal*), *meprobamato* (*Miltown*, *Equanil*). L'alcol etilico (etanolo) è la sostanza psicoattiva più utilizzata al mondo, non tanto per il suo effetto sedativo, quanto per il senso di euforia e benessere che induce a basse dosi. Forti dosi deprimono la sensazione del dolore, la coordinazione e l'equilibrio.

I barbiturici vengono prescritti come rimedio contro l'insonnia e per prevenire infarti. I barbiturici deprimono la formazione reticolare (inducendo il sonno) ma, a forti dosi, anche il midollo allungato (con possibile arresto della respirazione). I recettori implicati sono i GABA-A. In combinazione con alcol o altri sedativi sono frequente causa di suicidio, accidentale o volontario.

33.3 Anestetici volatili

Per lo più si tratta di idrocarburi volatili. Il *cloroformio* non è più utilizzato, in quanto l'etere *isofluorano* è più sicuro. Questi agenti interagiscono coi recettori GABA del cervello e del midollo spinale.

33.4 Oppiati

Gli *oppiati* (o *oppiodi*) vengono isolati dai semi del papavero dell'oppio oppure sono sintetizzati in laboratorio. Sono oppiati la *morfina*, la *codeina*, l'*eroina*, il *metadone*, l'*ossicodone*. Gli oppiati deprimono le vie della sensazione dolorifica, come pure i

centri che controllano la tosse, il respiro, la motilità intestinale. Per migliaia di anni gli oppiati sono stati utilizzati per lenire il dolore e per indurre euforia, ma solo negli ultimi 200 anni è stata riconosciuta la loro capacità di creare rapidamente tolleranza e dipendenza, particolarmente l'eroina. Il metadone è una droga sintetica.

Gli oppiati si legano ai recettori μ , i cui ligandi naturali sono due pentapeptidi di 5 amminoacidi, la *Met-encefalina* (Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-COO-) e la *Leu-encefalina* (Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-COO-). Il rilascio delle encefaline inibisce le vie del dolore. I recettori μ si trovano anche nei nuclei del midollo allungato che controllano il respiro.

33.5 Tranquillanti

I *tranquillanti*, o *ansiolitici*, riducono l'ansia e la tensione ma, a differenza dei sedativi e dei barbiturici, non inducono sonnolenza (inconveniente spesso pericoloso). La *clorpromazina* e l'*aloperidolo* (*Haldol*) sono usati per il trattamento della schizofrenia. Questi farmaci, anche detti *neurolettici*, si legano a una classe di recettori per la dopamina, bloccando l'azione di questo neurotrasmettore.

Il gruppo delle *benzodiazepine*, introdotte nel 1960, comprende molti farmaci ansiolitici (*Librium*, *Valium*, *Halcion*, *Xanax*). Agiscono su interneuronni GABA-ergici. Legandosi ai recettori GABA-A, potenziano l'azione del GABA.

33.6 Antidepressivi

La maggior parte degli antidepressivi incrementano il livello di serotonina nelle sinapsi serotonergiche. Gli *inibitori della MAO* (*Parnate*, *Nardil*, *Marplan*) depotenzianno invece un enzima mitocondriale che normalmente demolisce le monoammine, come la noradrenalina e la serotonina. Questi farmaci vengono usati in misura inferiore rispetto al passato.

I *triciclici* bloccano il riassorbimento sinaptico (*reuptake*) di noradrenalina e serotonina. Esempi sono *imiprammina* (*Tofranil*), *clomiprimina* (*Anafranil*), *amitriptilina* (*Elavil*). Il ruolo dei triciclici come antidepressivi è stato gradualmente assunto dai *SSRIs* (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*), che non interferiscono con la noradrenalina. Esempi sono *fluoxetina* (*Prozac*), *paroxetina* (*Paxil*), *sertralina* (*Zoloft*), *fluvoxamina* (*Luvox*).

Sebbene questi farmaci aumentino rapidamente i livelli di serotonina nel cervello, gli effetti antidepressivi non compaiono se non dopo una settimana di trattamento.

Il *bupropione* (p.es. *Wellbutrin*) blocca il riassorbimento sinaptico di noradrenalina e dopamina. Anche questo farmaco ha effetti antidepressivi, il che fa intuire quanto semplicistiche e fuorvianti possano essere le teorie che tendono a spiegare un disagio psicopatologico con l'attività di un singolo neuromediatore, come ad esempio sostenere che la depressione è determinata da una carenza di serotonina, o che l'ADHD è dovuta a una carenza di dopamina.

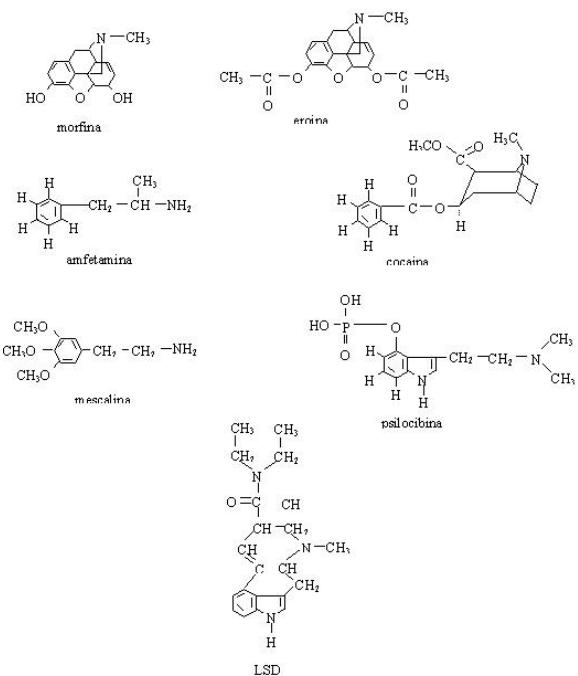


Figure 255: Le principali droghe allucinogene

l'*atomoxetina* (*Strattera*) interferisce selettivamente con il riassorbimento della noreadrenalina. Viene utilizzato nel trattamento dell'ADHD.

33.7 Pschedelici

Le droghe pschedeliche distorcono la percezione, specialmente visiva e uditiva (*allucinazioni*).

Alcune droghe pschedeliche, come la *mescalina*, la *psilocibina*, la *dimetiltriptamina* (DMT), sono estratte da piante naturali. Altre sono sintetiche, come la *dietilamide dell'acido lisergico* (LSD), la *dimetossi-metil-amfetamina* (DOM, o STP), la *metilenediossi-metil-amfetamina* (MDMA o *ecstasy*).

L'alcaloide *mescalina* si estrae da alcuni cactus originari del Sud America (*Trichocereus pachanoi* e *Lophophora williamsii*, o *cactus Peyote* del Messico). Ha una struttura simile alla dopamina, ed è probabile che si leggi ai recettori di questo neuro-mediatore.

L'LSD è derivata dall'acido lisergico, presente negli alcaloidi della segale cornuta. Agisce sui recettori della serotonina. Tra gli effetti acuti vi sono il *viaggio* (10-16 ore), dispercezione acuta di se stessi o del mondo circostante, pupille dilatate, respiro affannoso, brividi, tremori. L'esperienza è fortemente soggettiva e imprevedibile, a



Figure 256: Il cactus Peyote in fiore. Questa pianta contiene molti principi attivi psichedelici, tra cui la mescalina. La testa del cactus essiccata fu adoperata fin dall'epoca precolombiana durante le ceremonie religiose.

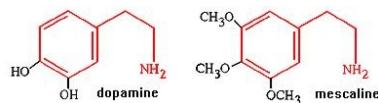


Figure 257: Struttura chimica della dopamina e della mescalina a confronto.

seconda del contesto e della personalità del soggetto. Il contenuto delle percezioni e delle ideazioni può essere piacevole (*good trip*) ma a volte angosciante (*bad trip*).

Come il nome suggerisce, DOM e MDMA hanno le qualità stimolanti delle amfetamine.

33.8 Marijuana

Il principio attivo della *marijuana* è il *delta-9-tetraidrocannabinolo* (Δ^9 -THC). Si lega ai recettori CB1 e CB2 presenti nelle membrane presinaptiche di molti neuroni. I recettori CB2 sono anche espressi nelle cellule B e T del sistema immunitario.

33.9 GABA-droge

Il GABA è il più importante e diffuso neurotrasmettitore inibitorio nel SNC. Favorendo l'afflusso di ioni Cl^- all'interno dei neuroni postsinaptici, il GABA esercita su questi un'azione iperpolarizzante. Recettori per il GABA sono presenti nel 60 – 80% dei neuroni del SNC.

Alcune sostanze mimano l'azione del GABA al livello dei suoi recettori, come il *muscimolo* e l'antispasmodico aminoacidico *baclofene*. Altri composti, utilizzati come sedativi e ansiolitici, possono aumentare la probabilità che il GABA si leggi al recettore (*facilitazione allosterica*).

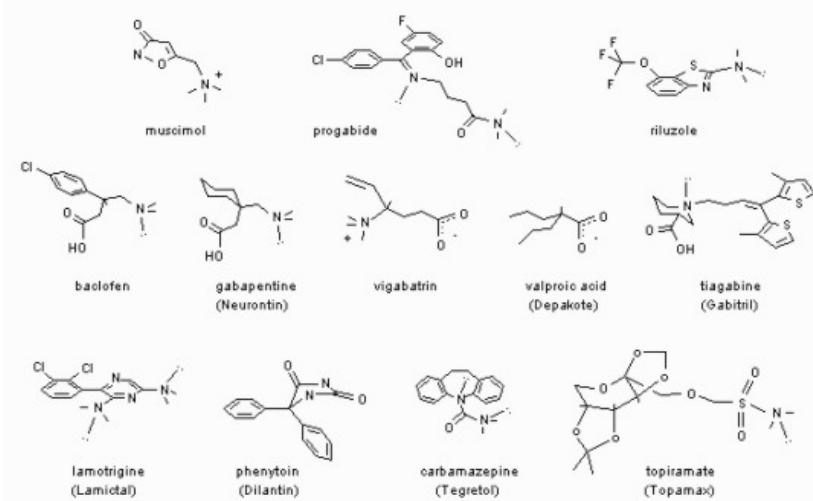


Figure 258: Agonisti e facilitatori del GABA

Il *Progabide* è un precursore del GABA in grado di attraversare la barriera ematoencefalica, cosa impossibile al GABA, molecola avente due cariche nette positive. Il *Vigabatrin* (*gamma-vinil-GABA*) inibisce il *GABA-aminotransferasi* (GABA-T), l'enzima responsabile della degradazione del GABA all'interno della fessura sinaptica, potenziandone gli effetti. La *Gabapentina* (*Neurontin*) è un agonista del GABA utilizzato come antiepilettico e stabilizzatore dell'umore. Il *Riluzole* è un altro agonista del GABA, con proprietà anticonvulsive e ipnotiche; sembra che possa anche bloccare i canali del sodio e inibire il rilascio di glutammato.

La sintesi di nuove droghe associate al GABA è uno dei più attivi settori della ricerca psicofarmacologica.

Il *Flumazenil* è una benzodiazepina che si lega al recettore per il GABA in corrispondenza di un particolare sito, detto sito benzodiazepinico, ma in modo tale da diminuire la probabilità di un successivo legame con una molecola di GABA. La *Bicucullina* è un antagonista selettivo del recettore GABA-A. Le *beta-carboline* (CCE, CCB e CCM) si legano al sito benzodiazepinico del recettore GABA, diminuendo l'attività del GABA. Varianti chimiche delle beta-carboline sono state trovate nell'urina e nel latte umano. In maggiore concentrazione si trovano in alcune erbe, particolarmente nel fiore della passione (*passion flower*, volg. *passiflora*) e nella B. caapi. Il gruppo delle *picrotossine* è un insieme di sostanze naturali antagoniste del GABA; possono causare la morte per convulsioni.

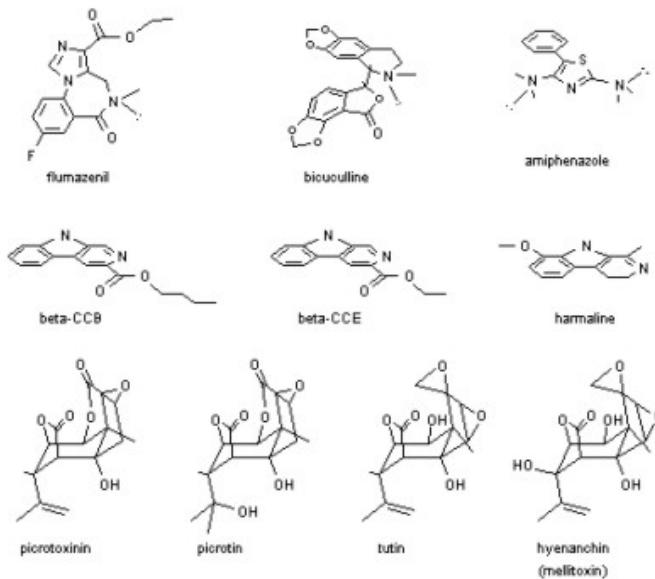


Figure 259: Antagonisti del GABA

34 Psicofisica

1. La *psicofisica* la branca della psicologia sperimentale che studia le proprietà dei recettori sensitivi e i modi di quantificazione dell'esperienza sensitiva
2. Il sistema somatosensitivo sfrutta sovente vie parallele per convogliare l'informazione sensitiva (p.es. la via *colonne dorsali-lamnisco mediale* e la via del *sistema anterolaterale*). Tale parallelismo ha importanza clinica, in quanto una via può mediare la funzionalità compromessa dell'altra.

Definizione 34.0.1. La *Soglia sensitiva assoluta* (S_0) è l'intensità dello stimolo che viene percepito nel 50% dei casi

3. A seconda delle aspettativa del soggetto la soglia assoluta può aumentare (p.es. quella del dolore in una lotta) o diminuire (p.es. in certi stati di ansia)
Queste variazioni della soglia sensitiva S_0 non sono dovute a variazioni della soglia di scarica dei recettori periferici, ma piuttosto a variazioni della soglia dei neuron del SNC.
4. Alcune relazioni che legano l'intensità percepita I dello stimolo all'intensità reale

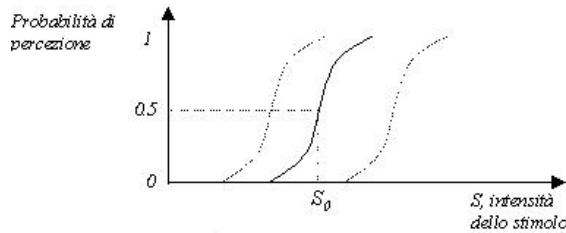


Figure 260: commento figura

S dello stimolo sono

$$I = K \log\left(\frac{S}{S_0}\right) \quad \text{Legge di Weber} \quad (34.0.1)$$

$$I = K(S - S_0) \quad \text{Legge di Stevens} \quad (34.0.2)$$

5. Weber delineò due aspetti spaziali della sensazione somatica:
- (a) capacità di localizzare la sede di applicazione dello stimolo
 - (b) capacità di riconoscere come distinti due stimoli applicati l'uno vicino all'altro (*soglia dei due punti*)

La soglia dei due punti è strettamente legata alla densità di innervazione dei recettori.

6. Fattori che codificano l'intensità dello stimolo:
- (a) maggiore è S , maggiore sarà la frequenza di scarica del recettore (*codice di frequenza*)
 - (b) maggiore è S , più numerosa sarà la popolazione di fibre attivate (*codice di popolazione*)
7. Uno stimolo prolungato e costante riduce il potenziale di recettore (*adattamento*).
8. I *corpuscoli del Pacini* sono recettori cutanei capsulati a rapido adattamento. La fibra nervosa è circondata da strati concentrici di tessuto connettivo. Uno stimolo stazionario deforma inizialmente la fibra interna, ma lo scivolamento degli strati trasversali più esterni attenua rapidamente la deformazione della fibra interna. Si ha così un'azione di filtro per le componenti stazionarie dello stimolo. Il corpuscolo del Pacini viene anche attivato dall'estinzione dello stimolo. Si è visto che, se privato degli strati connettivi esterni, il corpuscolo del Pacini è un recettore a lento adattamento!

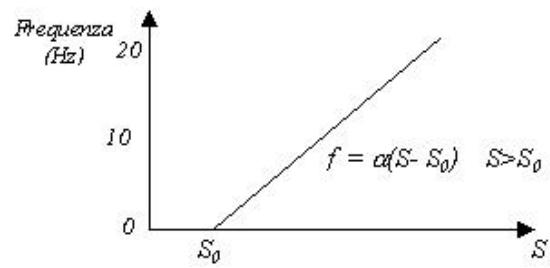


Figure 261: commento figura

9. I fattori che codificano la qualità dello stimolo sono:

- (a) stimoli fisici diversi eccitano recettori diversi (*codice della linea attivata*)
- (b) stimoli fisici diversi producono diverse configurazioni di scarica della stessa fibra (*codice del tipo di scarica*)

Oss. 34.0.2. Il sistema somatosensitivo segue il codice della linea attivata

10. La maggior parte dei neuroni sensitivi primari liberano glutamato come neuromediatore eccitatorio, indipendentemente dal tipo di sensazione che essi mediano. Altri neuroni utilizzano dei peptidi non funzione neuromediatrice (*sostanza P, somatostatina, ecc.*).

Definizione 34.0.3. Il *Campo recettivo* di un neurone somatosensitivo è quella zona della superficie recettoriale la cui stimolazione eccita o inibisce la scarica della cellula stessa

11. Si ha *inibizione laterale* quando l'eccitazione di un gruppo localizzato di cellule determina l'inibizione delle cellule circostanti, attraverso interneuroni inibitori. In presenza di inibizione laterale, la stimolazione di due recettori adiacenti accresce il contrasto tra le distribuzioni di attività al livello di rappresentazione centrale, innalzando probabilmente la capacità di discriminazione. L'inibizione laterale può essere *reciproca* (feed-forward) o *ricorrente* (feedback).

Obiettivo del metodo	Metodo	Considerazioni
Distruggere o inattivare una specifica regione cerebrale	Lesione con radiofrequenze	Distrugge tutto il tessuto cerebrale adiacente alla punta dell'elettrodo
	Lesione eccitotossica	Distrugge solo i corpi cellulari adiacenti alla punta della cannula; risparmia gli assi che attraversano la regione
	Lesione con 6-HD	Distrugge i neuroni catecolaminergici adiacenti alla punta della cannula
	Infusione di anestetico locale; ariosonda	Inattiva temporaneamente una specifica regione cerebrale; lo stesso animale sperimentale può servire da controllo
Posizionare un elettrodo o una cannula in una specifica regione cerebrale	Chirurgia stereotassica	Consultare l'atlante stereotassico per le coordinate
Individuare la localizzazione della lesione	Perfusione, fissazione, sezione e colorazione del cervello	
Identificare gli assi che partono da una determinata regione e i loro terminali	Metodo di tracciamento anterogradato, come quello con la PHA-L	
Identificare la locazione dei neuroni i cui assoni terminano in una particolare regione	Metodo di tracciamento retrogrado come quello con fluorogold	
Individuare la localizzazione di una lesione nel cervello umano <i>in vivo</i>	Tomografia assiale computerizzata (TAC) Risonanza magnetica (RM)	Mostra una sezione cerebrale Mostra una sezione cerebrale, con un dettaglio migliore rispetto alla TAC

Figure 262: Metodi utilizzati nella ricerca neuroscientifica

35 Metodi di indagine

I metodi usati per evidenziare connessioni anatomiche di neuroni chimicamente caratterizzati sono

- *Tecniche ablative*
- *Tecniche di degenerazione*
- *Tecniche che sfruttano il trasporto assonale anterogrado e retrogrado*
- *Tecniche istologiche*
- *Tecniche immunoistochimiche*
- *Tecniche elettrofisiologiche*

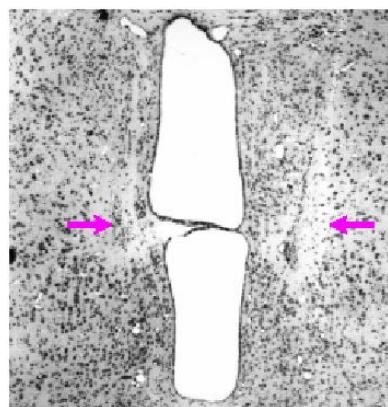


Figure 263: Lesione a RF nel nucleo preottico mediale. Uccide i corpi cellulari e gli assoni di passaggio

35.1 tecniche ablative

1. L'*ablazione sperimentale* consiste nella valutazione del comportamento di un animale in seguito della distruzione di una parte del cervello operata dallo sperimentatore. Si presume che le funzioni che l'animale non è più in grado di svolgere siano controllate direttamente o indirettamente dalla parte lesa.
2. Le lesioni cerebrali sottocorticali possono essere eseguite inserendo un filo di acciaio inossidabile mediante chirurgia stereotassica. Una corrente alternata a RF attraversa il filo, rivestito di un manicotto isolante ad eccezione della punta che brucia le cellule al suo intorno.

L'iniezione mediante microcannula di *acido cainico*, un aminoacido eccitatorio, stimola i recettori glutaminergici fino ad uccidere il neurone (*lesione eccitotossica*).

Questa tecnica risparmia gli assoni che attraversano la regione trattata. Un'altra neurotossina è la *6-idrossidopamina* (*6-HD*). Per la sua somiglianza con la dopamina e la noradrenalina viene assorbita dai neuroni noradrenergici e dopaminergici. Per escludere che il deficit funzionale possa essere stato provocato durante l'inserimento della microcannula o dell'elettrodo, gli animali che formano il gruppo di controllo devono subire tutta la procedura di perforazione del cranio e inserimento dell'elettrodo o della cannula, senza però che si proceda alla lesione del sito specifico.

Per ottenere lesioni reversibili si può utilizzare anestetico locale, oppure si raffredda la regione con una *criosonda*.

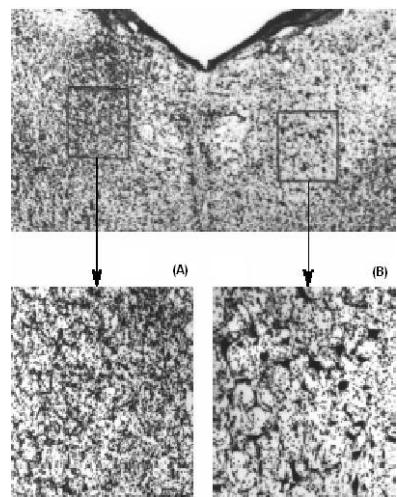


Figure 264: Lesione eccitotossica nella formazione reticolare pontina. (A) tessuto danneggiato; (B) tessuto lesionato

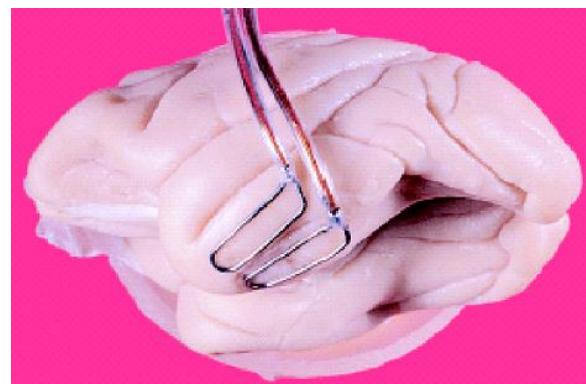


Figure 265: Criosonda

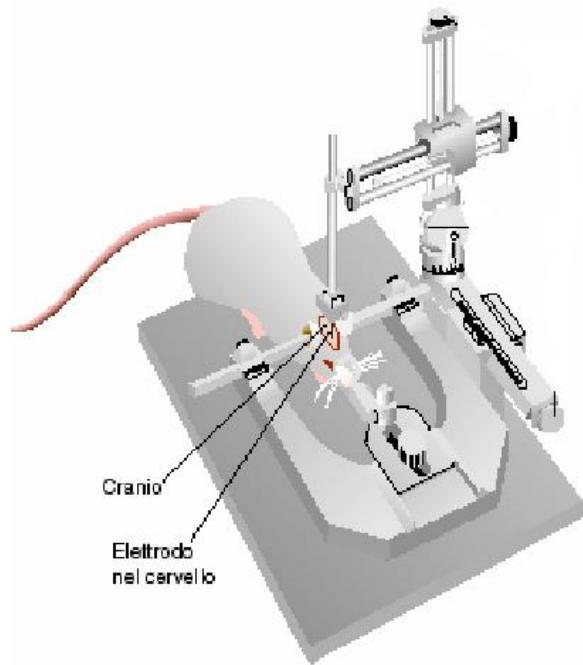


Figure 266: Apparato stereotassico

3. Il posizionamento preciso degli elettrodi in profondità si ottiene con la *chirurgia stereotassica*.

L'apparato stereotassico prevede un supporto di bloccaggio del cranio (fermatesta) e la possibilità di muovere in tutte le direzioni, in modo calibrato, il reggielettrodo. Con l'ausilio di un atlante stereotassico si riesce a guidare l'elettrodo fino al punto desiderato. L'errore è sempre possibile, e talvolta è utile eseguire delle scansioni RM per verificare il reale avanzamento dell'operazione. Inoltre è sempre possibile verificare la sede della lesione post mortem. L'*atlante stereotassico* è un insieme di disegni o fotografie delle sezioni frontali del cervello di un dato animale, a varie distanze da un punto di riferimento. Spesso il punto di riferimento è il *bregma*, punto di intersezione tra la sutura coronale e la sutura sagittale delle ossa craniche. L'atlante fornisce direttamente le coordinate del punto da raggiungere.

35.2 tecniche di degenerazione

1. Il fisiologo inglese August Volney Waller tagliò tutte le radici e i nervi che originano dal midollo spinale e osservò la distribuzione delle fibre che degeneravano. E' noto che l'*assotomia* (resezione dell'assone) determina la degenerazione del proseguo del processo assonico fino alle sue terminazioni. Venendo meno il flusso retrogrado dell'assoplasma anche il corpo cellulare subisce una serie di trasformazioni citologiche caratteristiche (*cromatolisi*). Anche i neuroni postsinaptici e quelli che afferiscono alla cellula lesa possono andare incontro a necrosi (*alterazioni transinaptiche* e *transneuronali*). Subito dopo il taglio, la membrana si cicatrizza e si osserva un progressivo rigonfiarsi delle estremità lese dell'assone, a causa della ostruzione dei flussi assoplasmatici anterogrado e retrogrado. La rottura dei vasi circostanti provoca la liberazione dei macrofagi che insieme agli astrociti e alla microglia eliminano per fagocitazione i frammenti distali degli asseni recisi e le sostanze tossiche prodotte. La degenerazione del segmento distale è detta *degenerazione walleriana*.

Ma in condizioni favorevoli le estremità prossimali degli asseni lesi del SNP possono ricrescere e ristabilire le connessioni originarie. Infatti mentre l'assone lesi muore la guaina mielinica può restare in vita e guidare il nuovo processo in formazione. Dopo aver fagocitato i frammenti assonici morti, le cellule di Schwann si dispongono a formare dei canali cilindrici che guidano la ricrescita dell'assone. L'assone danneggiato tende a produrre nuove propaggini, in tutte le direzioni (*sprouting*); se una di queste riesce a introdursi nel canale offerto da una cellula di Schwann, essa si svilupperà rapidamente lungo la direzione stabilita, al ritmo di 3 – 4mm al giorno, probabilmente anche grazie a qualche fattore di crescita liberato dalle *cellule di Schwann*, mentre le altre diramazioni moriranno.

Nel SNC (quindi anche nel midollo spinale) le cose vanno diversamente: la proliferazione di astrociti fibrosi determina la formazione di una *cicatrice gliale*, che impedisce la riconnessione funzionale delle fibre sopravvissute. Liuzzi e Lasek (1987) hanno scoperto che in tali circostanze gli astrociti emettono una sostanza capace di bloccare l'allungamento dell'assone. Inoltre gli oligodendrociti non manifestano alcuna propensione a organizzarsi come fanno le cellule di Schwann. In definitiva, sembra che la differenza tra le proprietà rigenerative dei neuroni centrali e periferici non dipenda dai neuroni stessi, ma dal diverso comportamento delle cellule gliali.

Nel circuito *nervo ottico - corpo genicolato laterale - corteccia visiva primaria* si osserva il fenomeno della degenerazione transneuronale, sia anterograda che retrograda. La degenerazione transneuronale anterograda è forse dovuta al fatto che la cellula postsinaptica necessita di un livello minimo di stimolazione sinaptica, senza il quale muore, oppure è possibile che le terminazioni presinaptiche liberino

sostanze trofiche necessarie alla cellula bersaglio.

2. la *perossidasi del rafano* (*HRP*) è un enzima che, assorbito dalle terminazioni sinaptiche, è trasportato retrogradamente nel corpo cellulare, e può essere evidenziato con grande sensibilità e risoluzione con appropriate procedure istochimiche. La perossidasi funziona anche in senso anterogrado.

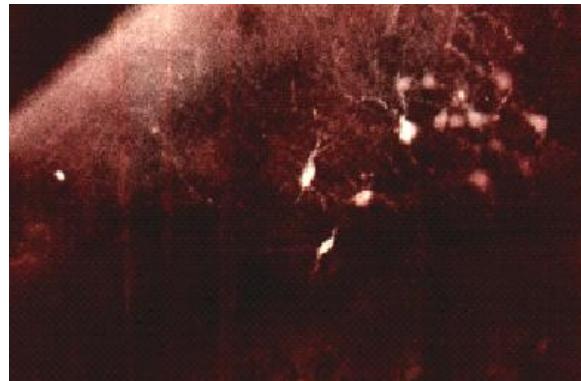


Figure 267: Tracciamento retrogrado con iniezione di fluorogold nell’ipotalamo ventromediale. Il fluorogold, assorbito dai bottoni terminali e trasportato lungo gli assoni, evidenzia i corpi cellulari, nell’amigdala mediale

35.3 Tecniche che sfruttano il trasporto assonale anterogrado e retrogrado

1. Una tecnica di tracciamento degli assoni afferenti verso un nucleo è quella della *marcatura retrograda* dove una sostanza chimica viene assorbita dai bottoni sinaptici e trasportata attivamente verso il soma. Un esempio di tali sostanze è il *fluorogold*
2. Una tecnica di tracciamento degli assoni efferenti da un nucleo è quella della *marcatura anterograda* dove una sostanza chimica viene assorbita dai dendriti o dal soma dei neuroni e poi trasportata attivamente lungo l’assone fino alle terminazioni sinaptiche. Una di queste sostanze è la *lectina PHA-L*, una proteina capace di legare specifici complessi molecolari presenti nelle cellule del sistema immunitario, prodotta dal fagiolo e visualizzabile al microscopio con un particolare metodo immunocitochimico.

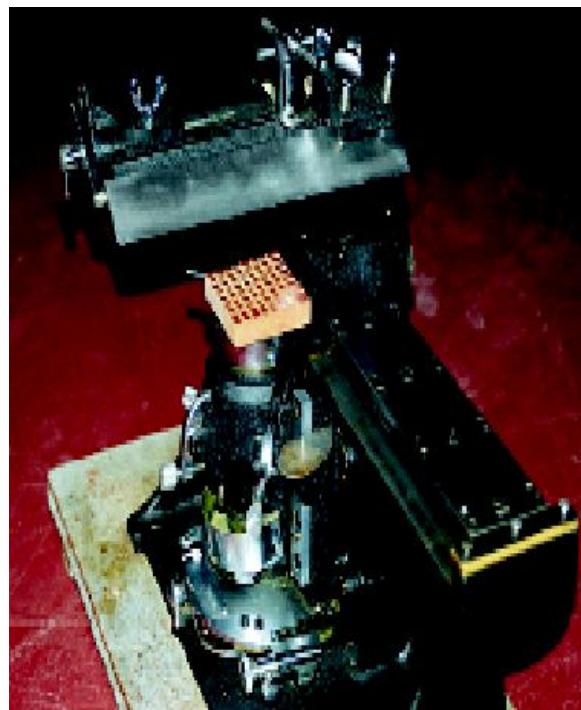


Figure 268: Microtomo

35.4 tecniche istologiche

1. I *metodi istologici* servono a visualizzare il tessuto cerebrale con le procedure di fissaggio, sezione, colorazione. L'animale viene ucciso con un sovradosaggio di anestetico generale. Prima di asportare il cervello è utile sostituire il sangue dell'animale con una soluzione fisiologica (*perfusione*). Immersendo il cervello dell'animale in un *bagno fissatore* si impedisce che gli enzimi autolitici, le muffe e i batteri distruggano il tessuto. Spesso è usata la *formalina* (soluzione acquosa del gas formaldeide) che ha anche un effetto indurente. Il cervello fissato viene sezionato con un microtomo.

Le sezioni preparate per l'esame al microscopio ottico hanno spessore $10 - 80\mu\text{m}$, mentre quelle per l'analisi al microscopio elettronico hanno spessore $< 1\mu\text{m}$. Talvolta il microtomo è provvisto di un dispositivo di congelamento del tessuto. Le sezioni ottenute sono deposte su un vetrino e colorate con varie soluzioni chimiche. Poi si applica un sottile coprivetrino.

2. Il *microscopio ottico* è adoperato per ingrandimenti fino a 1500 volte. Per ingrandimenti maggiori occorre il *microscopio elettronico*.

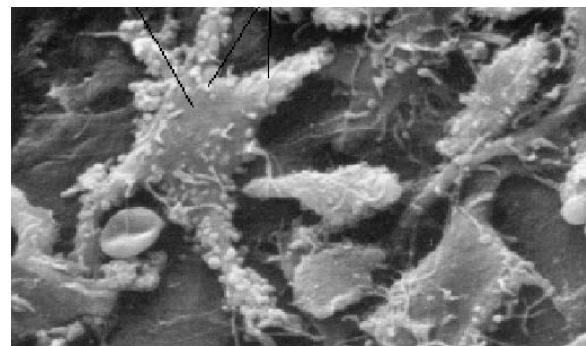


Figure 269: Neuroni e sinapsi in un'immagine ottenuta con microscopio elettronico

Qui un fascio di elettroni attraversa il tessuto e impressiona la pellicola fotografica sottostante. I dettagli ottenibili sono dell'ordine $i \approx 10\text{nm}$. Il *microscopio elettronico a scansione*, pur avendo un ingrandimento più limitato, fornisce immagini 3D.

35.4.1 tecniche di colorazione

I principali metodi di colorazione in neuroanatomia sono:

- Colorazione di Nissl, per gli studi citoarchitettonici (blu di metilene, blu di toluidine, tionina, cresil violetto)
 - Colorazione mielinica per gli studi mieloarchitettonici (OsO₄, luxol fast blue, metodo Weigert)
 - Metodi con argento ridotto (nitrato d'argento e agenti riducenti)
 - Metodi di Golgi (Silver, Mercury after Chromation)
 - Metodi con oro di Ramon y Cajal
 - Metodi con carbonato d'argento di Del Dio Hortega
1. Le prime sostanze a essere impiegate per colorare il tessuto nervoso derivavano direttamente da sostanze usate per tinteggiare i tessuti. Alla fine del secolo XIX Franz Nissl scoprì che il *blu di metilene*, poteva evidenziare i corpi cellulari nei neuroni. Questo colorante è assorbito dalla cosiddetta *sostanza di Nissl*, granuli di RNA, DNA e proteine presenti nel nucleo e nel citoplasma. La presenza della sostanza di Nissl indica attività di sintesi proteica nel neurone. In quelle condizioni che comportano diminuzione di sintesi proteica anche la colorazione di Nissl si affievolisce. P.es. la cromatolisi che segue l'assottomizzazione è caratterizzata dalla dispersione della sostanza di Nissl e dalla diminuzione dell'attività di sintesi proteica.
Anche il *cresil violetto* e la *tionina* sono oggi molto adoperati. Questi coloranti non permettono di distinguere i corpi cellulari dei neuroni dalla glia.
 2. Nel 1873 Camillo Golgi pubblicò una breve nota sulla Gazzetta Medica Italiana (Golgi C., *Sulla struttura della sostanza grigia dell cervello*, 1873, Gazz. Med. Lombarda 33:244-246) nella quale illustrava la tecnica di *colorazione di impregnazione argentica*, anche detta *reazione nera*, basata sull'indurimento del tessuto nervoso trattato con dicromato di potassio e poi impregnato con nitrato di argento. Per ragioni tuttora misteriose l'impregnazione si verifica solo per un numero limitato di neuroni apparentemente a caso (dall'1 al 5-10%). Al microscopio le cellule impregnate risultano evidenziate in ogni minimo dettaglio, finanche le sinapsi diventano visibili. Grazie alla selettività del processo fu possibile per la prima volta vedere dettagliatamente un singolo neurone, isolato dal groviglio dei processi dei neuroni adiacenti.
 3. La preparazione classica di Golgi è la seguente:

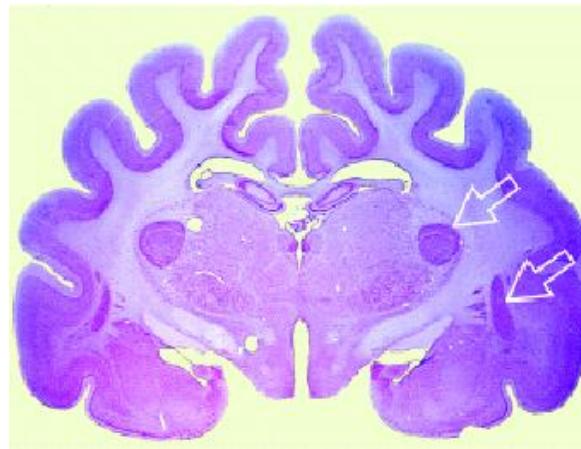


Figure 270: Sezione colorata con cresil violetto

- (a) Immergere un blocco (tipicamente $\approx 10 \times 5 \text{ mm}$) di tessuto cerebrale fissato con *formolo* (o *paraformaldeide*) in una soluzione acquosa di *dicromato di potassio* (2%) per 2 giorni
- (b) Asciugare il blocco con carta filtrante
- (c) Immergere il blocco in una soluzione acquosa di *nitrato di argento* (2%) per 2 giorni
- (d) Tagliare le sezioni con uno spessore di $20 - 100 \mu\text{m}$.
- (e) Deidratare rapidamente in etanolo

I microcristalli di cromato di argento precipitano, oppure crescono direttamente, sulla superficie del tessuto, diffondono all'interno dei processi neuronali sezionati, o attraverso i canali transmembrana (*centri di nucleazione*), fino a riempire completamente la cellula. I sali di argento si depositano solo in un piccolo numero di cellule, forse quelle con maggiore densità di centri di nucleazione. Per maggiori informazioni sul metodo si può consultare Harris e altri (1980), Spacek (1989), Spacek (1992). (Ramon y Cajal S. *Histology of the Nervous System of Man and Vertebrates*. 1995, Oxford University Press: New York, English translation by N. Swanson and L.M. Swanson); (Harris K.M., Cruce W.R.L., Greenough W.T., Teyler T.J., *A Golgi impregnation technique for thin brain slices maintained in vitro*. 1980, J. Neurosci Methods 2:363-371); (Spacek J., *Dynamics of Golgi method: A time-lapse study of the early stages of impregnation in single sections*. 1989, J. Neurocytol 18:27-38); (Spacek J. *Dynamics of the Golgi impregnation in neurons*. 1992, Microscopy Res Tech 23:264-274).

35.5 tecniche immunocitochimiche

1. I metodi immunocitochimici sfruttano la reazione immunitaria. I biologi hanno scoperto come produrre anticorpi contro qualsiasi peptide o proteina (l'antigene). E' possibile costruire un anticorpo marcato contro un enzima coinvolto nella produzione di un neurotrasmettore, o contro il recettore per un dato trasmettitore, visualizzandolo poi con tecniche di fluorescenza o istochimiche. Gli anticorpi possono essere marcati facendoli legare a una molecola di colorante. Alcuni di questi coloranti sono fluorescenti, cioè brillano se esposti a una luce di opportuna lunghezza d'onda, come ad esempio la *fluoresceina*, e l'esame si fa al microscopio luce.
2. Per localizzare nel cervello una particolare sostanza neurochimica, come neuro-modulatori e neurotrasmettitori, possiamo seguire tre strade:
 - (a) localizzare la sostanza stessa, p.es. con metodi immunocitochimici se si tratta di peptidi o proteine
 - (b) localizzare gli enzimi che la producono, sempre con metodi immunocitochimici
 - (c) localizzare l'mRNA coinvolto nella loro sintesi, p.es. iniettando sequenze nucleotidiche ad esso complementari di RNA radioattivo (*ibridizzazione in situ*) poi evidenziato con autoradiografia
3. Per localizzare un recettore possiamo seguire due strade:
 - (a) l'autoradiografia del tessuto esposto a un ligando radioattivo del recettore
 - (b) metodi immunocitochimici
4. Un metodo introdotto di recente consiste nell'introdurre nei ratti geni mutati prodotti in laboratorio. Le mutazioni sono mirate ad abolire la produzione di una particolare proteina o enzima.

35.6 Microdialisi e stimolazione chimica

1. Per la misurazione della concentrazione di neuromodulatori o neurotrasmettitori in determinate regioni del cervello si ricorre alla *microdialisi*. Si raggiunge la regione desiderata con una coppia di sottili microcannule, una dentro l'altra. L'estremità della cannula più esterna è in comunicazione con il liquido extracellulare mediante una membrana a permeabilità selettiva. Una soluzione è pompata nella cannula interna, raggiunge l'estremità opposta ed è recuperata attraverso la cannula esterna; successivamente il suo contenuto è analizzato.
2. La stimolazione chimica del cervello può essere ottenuta iniettando dosi controllate di glutammato o acido cainico attraverso microcannule impiantate chirurgicamente. Se si desidera stimolare soltanto una o poche cellule si può utilizzare la *microiontoporesi*, in cui la sostanza chimica viene rilasciata dalla micropipetta di vetro che la contiene per applicazione di una debole corrente, essendo la soluzione preventivamente ionizzata.

35.7 Derivazioni dei biopotenziali cerebrali mediante elettrodi

- Consideriamo il flusso di corrente generato da un EPSP nel dendrite apicale di una cellula corticale piramidale

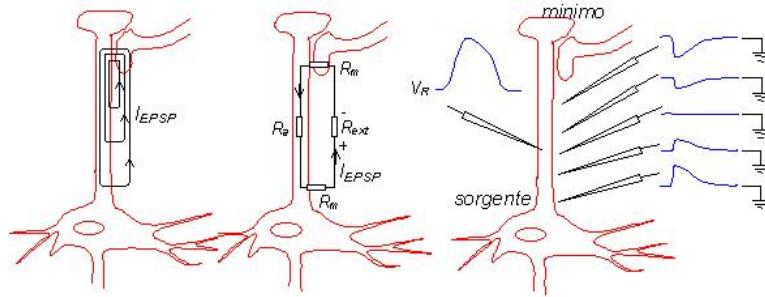


Figure 271: Variazioni del potenziale intra ed extracellulare per effetto di un EPSP sinaptico

- Mentre la registrazione intracellulare dà sempre una deflessione positiva del potenziale di (si tratta di un EPSP), la derivazione extracellulare in prossimità della membrana dà deflessioni positive se fatta vicino alla sede ove fluisce la corrente uscente (*zona di sorgente*, o "source") e negative se fatta vicino alla sede ove fluisce la corrente entrante (*zona di minimo*, o "sink"). Questo perché la caduta di tensione su R_{ext} è positiva alla sorgente e negativa al minimo. Inoltre, l'ampiezza dei potenziali extracellulari è molto minore dell'ampiezza dei potenziali intracellulari (μV contro mV)

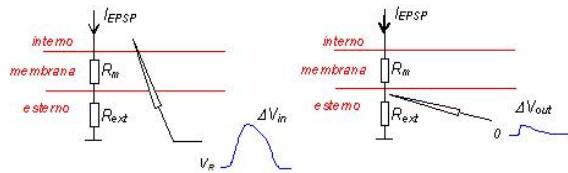


Figure 272: Circuito equivalente e potenziale intra ed extracellulare nella zona di sorgente

$$\Delta V_{in} = I_{EPSP}(R_m + R_{ext}) \quad (35.7.1)$$

$$\Delta V_{ext} = I_{EPSP}R_{ext} \quad (35.7.2)$$

Essendo $R_m \gg R_{ext}$ (p.es. $R_m \approx 10^5 \Omega$, $R_{ext} \approx 50 \Omega$) si ha $\Delta V_{in} \gg \Delta V_{ext}$

Si è osservato che

$$\Delta V_{ext} \propto \frac{1}{\sqrt{d}} \quad (35.7.3)$$

dove d è la distanza del punto di registrazione dalla membrana.

Quanto detto si ripete per i potenziali inibitori IPSP, a meno di invertire il verso delle correnti e dei potenziali. Anche l'attività delle cellule gliali ha un suo effetto sul campo elettromagnetico cerebrale. Per un approfondimento delle basi elettro-ioniche dei campi elettromagnetici cerebrali si vedano i saggi autorevoli di Pilgreen (1995) e di Kutas e Dale (1997).

3. Sulla base del modello descritto sopra i neuroni attivati si comportano come dipoli elettrici e magnetici. Si noti che il dipolo elettrico equivalente è sempre orientato dalla zona di *sink* (dove le linee di corrente entrano dalla cellula) alla zona di *source* (dove le linee di corrente escono dalla cellula). Gruppi di neuroni si comportano come dipoli interagenti, schematizzabili ancora come un unico dipolo equivalente, somma vettoriale dei dipoli cellulari. Un dipolo è descritto dalla sua posizione (x, y, z) , orientazione (θ, ϕ) e intensità I . Questi dipoli sono immersi in un conduttore (il tessuto cerebrale) e mettono in moto cariche libere (elettroni e ioni).

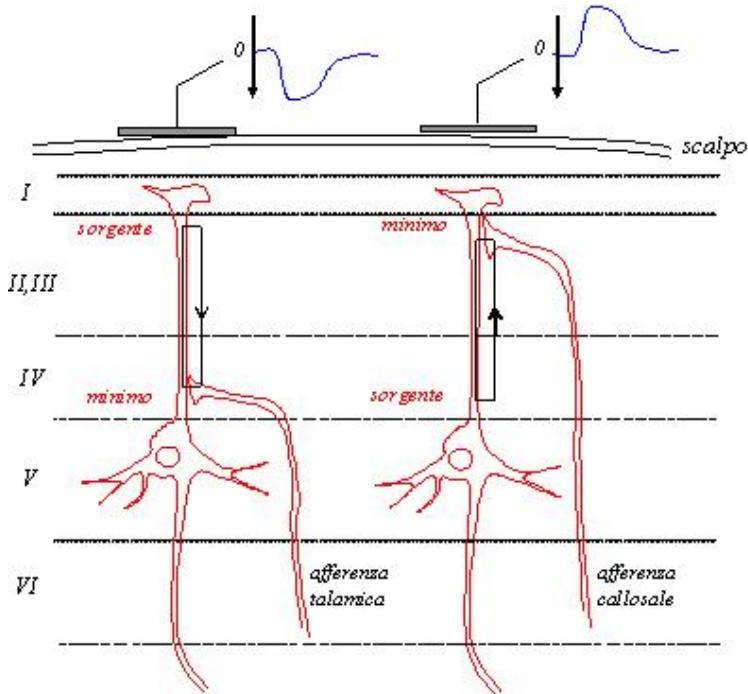


Figure 273: Polarità delle componenti PE in funzione della localizzazione sinaptica

35.7.1 Registrazioni dallo scalpo

1. Gli elettrodi usati sono di solito molto grandi ($\approx 10\text{mm}$ di diametro) rispetto alla dimensione dei singoli neuroni ($\approx 20\mu\text{m}$ di diametro), il che significa che l'area di un singolo elettrodo corrisponde a quella di ≈ 250000 neuroni.
2. A sinistra della figura è illustrato un potenziale registrato con un elettrodo posto sullo scalpo, evocato dall'attivazione delle afferenze talamiche.

Le terminazioni dei neuroni talamo-corticali hanno connessioni eccitatorie prevalentemente coi neuroni corticali del 4 strato. Sicché la sede del flusso di corrente entrante (minimo) è situata nel 4 strato, mentre la sede del flusso di corrente uscente (sorgente) è localizzata negli strati più esterni. Poiché l'elettrodo si trova sullo scalpo esso è più vicino alla sorgente che non al minimo, e quindi rileva un potenziale positivo (per convenzione, a differenza di quanto avviene nelle registrazioni intracellulari, un potenziale positivo registrato esternamente alla cellula viene rappresentato con una deflessione verso il basso).

A destra è illustrato il potenziale evocato da un'afferenza eccitatoria proveniente da un neurone callosale della corteccia controlaterale. Gli assoni di questi neuroni terminano negli strati corticali superficiali. Viene rilevato un potenziale negativo

in quanto l'elettrodo è più vicino al minimo che non alla sorgente. Quanto detto si ripete per le interazioni inibitorie, a meno di inversione dei potenziali.

In definitiva, non si può determinare univocamente, basandosi soltanto su registrazioni di superficie, la posizione degli eventi sinaptici sorgenti. P.es. un'onda positiva potrebbe essere prodotta da una sinapsi inibitoria superficiale, oppure da una sinapsi eccitatoria profonda. Inoltre, in presenza di più sorgenti attive simultaneamente, il massimo di una sorgente potrebbe cancellare il minimo di un'altra. Tali considerazioni valgono sia per l'EEG che per la MEG. La MEG e l'EEG forniscono informazioni complementari sull'attività bioelettrica corticale al livello dei giri e dei solchi, infatti entrambe le tecniche sono maggiormente sensibili ai dipoli elettrici (l'EEG) e magnetici (la MEG) ortogonali alla superficie piale. Dato che le correnti sinaptiche piramidali convergono nel dendrite apicale, la direzione del dipolo elettrico equivalente coincide grossomodo con quella del dendrite apicale, mentre il dipolo magnetico è ad esso ortogonale. In definitiva, mentre l'EEG evidenzia con maggiore accuratezza l'attività neuronale nei giri, la MEG è più sensibile alle variazioni di campo in corrispondenza delle fissure e dei solchi.

35.7.2 L'elettroencefalogramma (EEG)

1. L'EEG consiste nella registrazione delle fluttuazioni del potenziale sullo scalpo tramite due elettrodi, un elettrodo detto *indifferente* e un elettrodo detto *attivo* che viene posto in corrispondenza della zona di interesse. L'EEG registra il flusso di corrente extracellulare generato dalla attività sommativa delle cellule poste al di sotto dell'elettrodo. La parte prevalente dei segnali captati non sono dovuti ai potenziali d'azione, come si potrebbe pensare data la loro ampiezza, bensì dai potenziali sinaptici dei dendriti apicali delle cellule corticali, disposti perpendicolarmente alla superficie piale.
2. Fu il fisiologo inglese Richard Caton che per primo, nel 1875, applicò degli elettrodi direttamente al cervello vivente di conigli, cani e scimmie per rivelare delle correnti. Nel 1924 lo psichiatra austriaco Hans Berger applicò gli elettrodi sullo scalpo umano, collegati a un sensibile galvanometro. Egli attese tuttavia il 1929 prima di pubblicare i suoi risultati. Nel 1935 Loomis, Harvey e Hobart eseguirono la registrazione EEG durante il sonno, rilevando rispetto alla veglia differenze qualitative nei tracciati. Nel 1937 essi classificarono le caratteristiche EEG del sonno in 5 stadi:
 - (a) veglia (ritmo α)
 - (b) addormentamento (ritmo θ)
 - (c) prima fase del sonno (ritmo θ , σ , complessi K)
 - (d) sonno desincronizzato (ritmo θ)
 - (e) sonno profondo (ritmo δ)

La prima registrazione polisonnografica risale al 1953, quando Aserinsky e Kleitman registrarono simultaneamente EEG e EOG (elettrooculogramma), e distinsero:

- (a) sonno desincronizzato, o sonno *REM*, con onde EEG simili alle α e movimenti oculari rapidi
- (b) sonno sincronizzato, o *NREM* (non-REM), con progressiva sincronizzazione dell'EEG

Nel 1957 Dement e Kleitman rilevano una correlazione tra fase REM e attività onirica. Nel 1961 Berger esegue la registrazione EMG (elettromiogramma) durante il sonno, e osserva una drastica caduta del tono muscolare nella fase REM. Nel 1967 Monroe denuncia l'inattendibilità delle classificazioni di alcune fasi del sonno e nel 1968 Rechtschaffen e Kales pubblicano un manuale con le norme internazionali standard per la registrazione e la siglatura delle fasi del sonno sulla base di EEG, EOG, EMG.

3. Siano ΔV e f l'ampiezza e la frequenza delle onde EEG. Nell'uomo $20 < \Delta V < 100\mu V$ e $1 < f < 50Hz$
 - (a) *onde alfa* ($8 < f < 13Hz$): sono generalmente associate ad uno stato di veglia rilassata, ad occhi chiusi. Sono concentrate nei lobi occipitali. Le onde alfa, presenti in un soggetto rilassato ad occhi chiusi o che fissi una luce diffusa, scompaiono in presenza di uno stimolo visivo complesso. Tendono a svanire se lo stimolo perde significato e ritornano con uno stimolo nuovo.
 - (b) *onde beta* ($13 < f < 30Hz$): sono associate ad attività mentale intensa. Sono meno ampie meno sincronizzate rispetto alle onde α .
 - (c) *onde delta* ($0.4 < f < 0.5Hz$) e *onde teta* ($4 < f < 7Hz$): sono le onde EEG di maggiore ampiezza.
4. Le onde EEG sono presenti anche nel feto, anche se hanno un voltaggio molto basso e sono molto lente. Intorno ai 17 anni l'EEG ha tutte le caratteristiche di quello dell'adulto.
5. L'EEG permette di diagnosticare e localizzare un tumore nella corteccia, infatti il tessuto tumorale non è funzionale e non invia onde.

Definizione 35.7.1. *Sincronizzazione:* aumento dell'ampiezza e riduzione della frequenza

6. Fasi REM e NREM si ripetono ciclicamente per circa 5 volte durante la notte (*cicli NREM-REM*). Il ciclo ha durata media 90 min, ma la percentuale della fase REM aumenta progressivamente. La fase NREM ha quattro stadi (S1,S2,S3,S4), con progressivo aumento della sincronizzazione dell'EEG, miosi oculare, rallentamento del respiro e della frequenza cardiaca. L'*ipnogramma* è il grafico che riassume le transizioni tra i vari stadi nel tempo.

La fase REM è caratterizzata da intensa attività cerebrale; EEG di piccola ampiezza e frequenza mista, simile alla veglia o alla fase S1; variazioni nell'attività del sistema vegetativo (pressione, respiro) e somatico. Nel primo ciclo la sequenza in un soggetto normodormiente è S1,S2,S3,S4,S2,REM,S2,S3,S4,S2,REM,...

Definizione 35.7.2. L'*EEG* è la registrazione delle variazioni del potenziale elettrico di ampie popolazioni di neuroni cerebrali mediante elettrodi applicati alla volta cranica, cioè una misura del flusso di corrente extracellulare generata dagli EPSP e IPSP, principalmente negli strati corticali 3,4 e 5, a causa dell'orientamento degli alberi dendritici (ortogonale alla superficie piale). Il potenziale viene amplificato e tradotto nell'escursione del pennino di un poligrafo

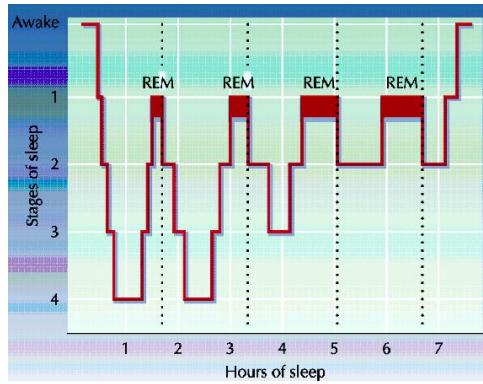


Figure 274: Ipnogramma relativo a una notte di sonno normale

7. I parametri del segnale EEG sono:

- (a) frequenza (Hz)
- (b) ampiezza (μV)
- (c) morfologia
- (d) polarità (positiva per deflessioni del pennino verso il basso)
- (e) topografia (localizzazione dell'evento elettrico)
- (f) simmetria (segnali identici bilaterali, cioè su entrambi gli emisferi)
- (g) sincronia (segnali simultanei bilaterali)
- (h) ricorrenza (permanenza/transitorietà di un segnale nel tempo)

8. I principali ritmi EEG sono:

- (a) δ : 0.5-3.5 Hz, $75-200 \mu V$, Frontale, S3-4
- (b) θ : 4-7 Hz, $50-75 \mu V$, Frontale/Centrale/Temporale, S1/REM/W
- (c) α : 8-12 Hz, $<50 \mu V$, Occipitale/Parietale/Centrale, S1/REM/W
- (d) σ : 12-14 Hz, $<50 \mu V$, Centrale, S1-4
- (e) β : 15-35 Hz, $<20 \mu V$, Frontale/Precentrale, W
- (f) γ : 35-50 Hz, $<10 \mu V$, Frontale, W

9. La preparazione della sessione di registrazione EEG è detta *montaggio*. Gli elettrodi più usati sono quelli a coppa, in Pl, Au o Ag, con superficie $1cm^2$. Una volta scelti i punti di registrazione si pulisce la cute con alcol, si applica una pasta conduttrice (acqua e sale), si fissa l'elettrodo, si misura l'impedenza del

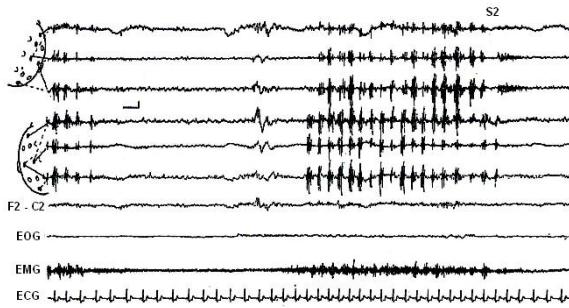


Figure 275: Episodio di bruxismo durante una fase di sonno S2. Le contrazioni dei muscoli masticatori si manifestano come artefatti nei tracciati EEG

contatto ($< 5 - 10k\Omega$). Il *sistema internazionale 10-20* individua i punti sullo scalpo in base all’asse *nasion-inion* sul piano sagittale, all’asse che congiunge i due meati uditivi sul piano trasversale e all’asse coronale latero-laterale. Questi due assi si incontrano nella sommità del capo detta vertice (Cz). Ogni regione è identificata da una lettera (O,T,P,C,F,Fp) che indica il lobo e un numero (pari nell’emisfero destro, dispari nel sinistro). I punti sull’asse *nasion-inion* hanno “z” al posto del numero. Il potenziale di riferimento si assume nei punti auricolari A1-2 (o mastoidi, M1-2).

Definizione 35.7.3. Una derivazione è *monopolare (bipolare)* se uno (nessuno) dei due elettrodi è di riferimento.

10. Durante una sessione EEG possono verificarsi diversi artefatti, fisiologici (movimenti oculari, attività cardiovascolare e muscolare) o procedurali (falsi contatti, interferenze elettriche).

Definizione 35.7.4. La costante di tempo τ è il tempo che impiega il pennino a passare dal 100% al 33% della deflessione massima. È legata alla frequenza di taglio del filtro HP.

Definizione 35.7.5. Il guadagno G è il rapporto tra la deflessione del pennino e l’ampiezza del segnale.

11. Le registrazioni EEG standard finalizzate alla siglatura del sonno prevedono la derivazione C3-A2 o C4-A1, che meglio rivela fusi del sonno, complessi K, onde a vertice, ecc. Il ritmo a è più evidente nei tracciati derivati dalle aree occipitali e parietali. Tra i parametri standard suggeriti:

- (a) $\tau > 0.3$ s

- (b) non filtrare le componenti >20 Hz
 - (c) $G = 7.5-10 \frac{mm}{50mV}$.
 - (d) impedenza elettrodi $< 10\Omega$
 - (e) $v = 10$ mm/s (velocità carta)
12. L'*elettrocolografia* (EOG) permette di registrare l'attività oculomotoria mediante elettrodi posti sulla cute periorbitale. L'occhio è come un dipolo di cui la cornea è il polo positivo e la retina quello negativo. Le rilevazioni EOG finalizzate alla siglatura del sonno devono essere fatte su entrambi gli occhi. Un elettrodo è applicato 1 cm sopra e lateralmente al canto esterno di un occhio, l'altro 1 cm sotto e lateralmente al canto esterno dell'altro occhio. Il riferimento comune è quello auricolare o mastoideo. Un movimento coniugato appare quindi come deflessioni opposte sui due canali. Per discriminare i movimenti verticali da quelli orizzontali occorre un terzo canale. Tra i parametri standard suggeriti:
- (a) $\tau > 0.3$ s (per evidenziare anche i movimenti lenti)
 - (b) $G = 7.5 \frac{mm}{50mV}$.
13. L'*elettromiogramma* (EMG) permette di registrare l'attività muscolare mediante elettrodi posti sulla cute. L'ampiezza media del tracciato EMG è la contrazione tonica costante del muscolo scheletrico sottostante, mentre le deviazioni da questa rappresentano contrazioni fasiche. Nelle derivazioni, normalmente bipolari, si usano elettrodi a disco, a coppa o ad ago. La gamma di frequenze è 20-1000 Hz, la gamma delle ampiezze 100-1000 mV. Il filtro PB non dovrebbe tagliare le frequenze al di sotto dei 400 Hz, ma se l'apparato è collegato a un poligrafo occorre attenuare le risposte >150 Hz. Nelle registrazioni polisonnografiche interessa di solito l'attività dei muscoli sottomentonieri e del massetere. Le rilevazioni EMG finalizzate alla siglatura del sonno considerano i muscoli sottomentonieri. Tra i parametri standard suggeriti:
- (a) $\tau < 0.1$ s (per eliminare i potenziali lenti extramuscolari)
 - (b) $G > 1 \frac{cm}{20mV}$.

Definizione 35.7.6. I vari tracciati EEG, EOG e EMG di una registrazione poligrafica sono detti *canali*.

La siglatura del sonno si effettua su ciascuna epoca del tracciato (pari a 30 s se $v = 10$ mm/s, 20 s se $v = 15$ mm/s), in base alla configurazione predominante. Stadi standard: a) stadio W. E' lo stato di veglia, con ritmo predominante a e/o b. Il tono muscolare è medio alto, ci sono movimenti oculari e ammiccamenti b) stadio S1. Dura solo 1-7 min in una notte. E' caratterizzato dalla presenza

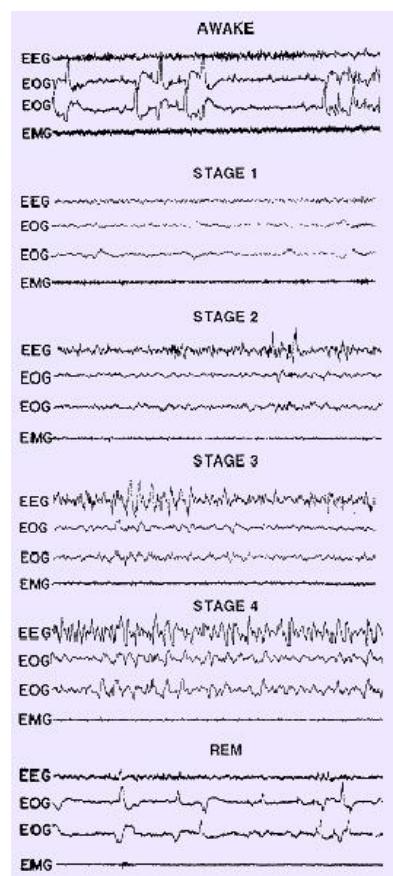


Figure 276: Tracciato polisonnografico in diversi stadi del sonno

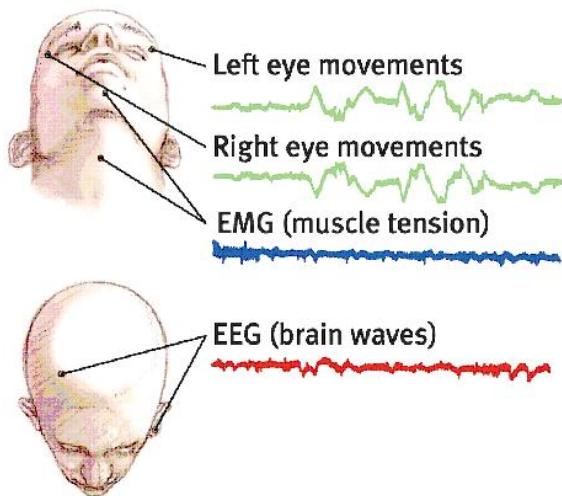


Figure 277: Posizionamento tipico degli elettrodi per le derivazioni polisonnografica

di ritmo q per più del 50% di un'epoca, presenza di movimenti oculari lenti. Nella parte finale di S1 si osservano onde isolate a punta (200 mV, 50-200 ms) e i primi fusi del sonno (12-16 Hz, <500 ms), piccoli treni di oscillazioni di ampiezza crescente e poi decrescente (5-50 mV). In S1 c'è assenza totale di complessi K, fusi del sonno di durata ≥ 500 ms, movimento oculari rapidi. Lieve caduta del tono muscolare antigravitario, mioclonie sporadiche, rallentamento respiro e frequenza cardiaca. c) stadio S2. Si intensifica il ritmo q, che è la componente tonica dell'EEG. Compaiono fusi del sonno di durata 0.5-2 s (da 3 a 10 per min), e i complessi K, onde bi-trifasiche ad alto voltaggio (>70 mV) che iniziano con una componente negativa, e durata > 500 ms. I complessi K hanno origine endogena ma sono anche evocati da stimoli acustici improvvisi. Se complessi K e fusi del sonno cessano per più di 3 min si sigla questa parte come S1. Se si registra un MA (movement arousal), un BM (body movement) o un MT (movement time) la parte che precede l'arousal è siglata S2, la parte che segue S1. In S2 l'EMG si riduce ancora e continuano i movimenti oculari lenti. d) stadio S3. Onde d per il 20-50% del tempo, su uno sfondo EEG simile a quello di S2. e) stadio S4. Onde d per più del 50% del tempo. In questa fase le onde hanno massima ampiezza e minima frequenza. f) stadio REM. Il tracciato EEG è desincronizzato, con frequenze miste a prevalenza q, come in S1. Talvolta compaiono onde a dente di sega (2-5 Hz, 20-100 mV). Presenza di onde a 1-2 Hz più lente rispetto a W. Assenza di fusi del sonno e complessi K. Presenza di REMs intervallati da SEMs. L'EMG è molto ridotto (atonia muscolare) o resta invariato rispetto allo stadio precedente. E' siglata REM anche una fase priva di REMs ma con caratteri EEG

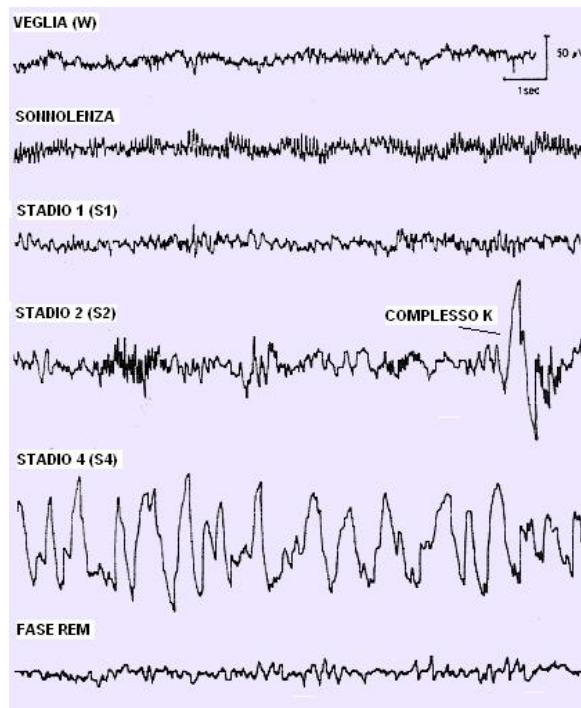


Figure 278: Tracciato EEG nei diversi stadi del sonno

e EMG tipici della fase REM e contigua a un'epoca REM.

In S3 e S4 possono esserci fusi del sonno e complessi K, spesso difficilmente distinguibili dalle onde d. L'inizio del sonno REM coincide con la prima epoca senza fusi del sonno o complessi K, con tracciato EEG a basso voltaggio e frequenze miste. La fine del sonno REM viene fatta coincidere con l'inizio di un altro stadio (di solito S2). Le fasi REM aumentano di durata (1-5 min nel primo ciclo, 20-40 min nei successivi). Durante il sonno REM il respiro è superficiale e irregolare, si ha atonia muscolare tonica e mioclonie degli arti e modificazioni cardiocircolatorie. Esistono stadi misti. P.es. in alcuni casi nella fase REM si verificano fusi del sonno. Se l'epoca di occorrenza di uno o più fusi del sonno è preceduta e seguita da epoche REM e ha per >50% caratteristiche tipiche REM, allora sarà siglata REM anch'essa, altrimenti sarà siglata S2. Def. Si sigla MT (Movement Time) un'epoca con canali EEG e EOG oscurati per >50% da attivazione muscolare. Tre epoche W-MT-W devono essere trasformate in W-W-W. Comunque si è soliti considerare sempre un'epoca MT come di veglia. Def. MA (Movement Arousal) è un'attivazione muscolare o cambio di posizione che oscura per <50% un'epoca su più canali. E' indicata di solito unitamente allo stadio più rappresentativo dell'epoca (p.es. S2+MA). Spesso un MA segnala una transizione di stadio.

Def. BM (Body Movement) è un'attivazione muscolare solo nel canale EMG. E' indicata di solito unitamente allo stadio più rappresentativo dell'epoca (p.es. S2+BM). Esistono diverse variabili polisonnografiche calcolabile sulla base della siglatura standard: 1) Orario di addormentamento (ODA) 2) Orario di risveglio (ODR) 3) Tempo totale di letto (TTL). Comprende anche epoche di veglia intrasonno 4) Tempo totale di sonno (TTS) 5) Indice di efficienza del sonno (IES). TTS/TTL, oppure ... 6) Indice di frammentazione del sonno (IFS). Numero di transizioni di stadio su numero totale epoche 7) Numero di risvegli intrasonno (NRIS). Si calcola sul tempo tra la prima epoca S2 e il risveglio. Si trascurano quelli in fase di addormentamento 8) Latenza dello stadio Si. Tempo tra la prima epoca S1 e la prima epoca Si 9) Latenza dello stadio REM. Tempo tra la prima epoca S1 e la prima epoca REM 10) Latenza di addormentamento. Tempo tra la buonanotte e la prima epoca di sonno. Per alcuni coincide con la latenza di S1, per altri di S2. 11) Durata degli stadi di sonno. Si calcola su ciascun ciclo o sul totale. 12) Quantità MA (BM). Numero di epoche con almeno un MA (BM)

Def. Sonno delta, o Slow Wave Sleep (SWS) è S3 + S4

35.7.3 Potenziali evocati sensoriali

1. I **potenziali evocati sensoriali** (PE) consistono in una variazione specifica dell'EEG conseguente alla stimolazione di una via sensoriale. Gli eventi bioelettrici nervosi che accompagnano la percezione ed elaborazione di uno stimolo sensitivo si perdono nel rumore di fondo di una derivazione EEG convenzionale, ma mediando su numerosi tracciati analoghi (*averaging*) è possibile evidenziare la risposta evocata dallo stimolo a livello di ciascun nucleo di relais. Infatti tutti i segnali prodotti dallo stimolo sono temporalmente correlati all'istante di stimolazione, sicchè la media elimina statisticamente tutti i segnali non correlati. Il risultato di tale elaborazione sono i PE, onde con ampiezze variabili da $< 1\mu V$ a $\approx 100\mu V$ e risoluzione temporale fino a $\approx 1ms$. Mentre le registrazioni continue EEG sono tipicamente finalizzate all'analisi in frequenza, i tracciati PE sono finalizzati all'analisi nel dominio del tempo.
2. La misura delle ampiezza di un PE può essere operativamente definita in uno dei seguenti modi
 - riferita a una *isoelettrica* (o *baseline*), cincidente con la media del potenziale che precede l'istante di stimolazione in una certa finestra temporale (p.es. 100 ms)
 - differenze picco-picco

3. In base alla latenza dei vari picchi positivi e negativi si suole distinguere componenti precoci (latenza < 200ms), intermedie e tardive (latenza > 250ms). Le componenti precoci (o *esogene*) rivelano le proprietà fisiche dello stimolo (modalità, intensità e frequenza) che sono in relazione a nervo sensitivo, midollo spinale, tronco encefalico e talamo. Le componenti tardive (o *endogene*) rivelano (e sono modulate da) aspetti dell'elaborazione cognitiva (significato dello stimolo per il soggetto, livello di attenzione, motivazione, aspettativa) presumibilmente corticale.

Questa distinzione si è però fortemente indebolita con il rafforzarsi, in seno alla psicologia cognitiva, di modelli paralleli, non più rigidamente *bottom-up* (Hillyard e altri, 1978) o *top-down* (McClelland, 1979)

4. I PE sono una classe particolare di **Potenziali Evento-Correlati** (ERP). Gli ERP comprendono anche quei casi in cui l'evento di trigger è generato spontaneamente, oppure è modulato da un qualche processo cognitivo, come una decisione presa spontaneamente dal soggetto (P.es. un potenziale motorio è triggerato sull'*onset* di una movimento volontario).
5. A differenza del filtraggio digitale, il filtraggio analogico del segnale distorce le fasi, sicché le varie componenti del PE possono essere spostate nel tempo. Ciò non rappresenta un grave inconveniente nelle derivazioni continue EEG, che generalmente sono trattate con l'analisi di Fourier. Per un PE cognitivo l'energia spettrale è concentrata in 0 – 20Hz, mentre per un PE acustico in 10-1000 Hz.
6. I picchi positivi sono denominati P_n , i picchi negativi N_n ($n = 1, \dots$ ordine di comparazione). In alternativa si può indicare la latenza (misurata, se i processi non sono noti, altrimenti basata su una normativa standard), p.es. P300, N20, ecc.
7. I PE acustici originati dal tronco cerebrale, o **BAER** (*Brainstem Auditory Evoked Responses*), si presentano come una successione di 7 onde positive (I-VII) di ampiezza < 1 μ V e latenza compresa tra 1 e 10 ms.

La massima ampiezza si registra lungo la linea mediana (elettrodo attivo in Cz, Fz o Pz). Le varie componenti riflettono l'attività di stazioni diverse delle vie uditive, dal nervo acustico (I,II), al nucleo cocleare del ponte (III), al complesso olivare superiore (IV), al lemnisco laterale (V), al collicolo inferiore (VI), al nucleo genicolato mediale (VII). Prima della registrazione si misura la soglia uditiva del soggetto con un audiogramma tonale. Lo stimolo sonoro è un treno di 10-20 impulsi al secondo, di ampiezza A (10-20 dB al disopra della soglia uditiva) e frequenza 2-4kHz, applicato tramite cuffietta. L'orecchio controlaterale è stimolato con un rumore continuo inferiore ad A di 20-30 dB. Con 2000 stimolazioni

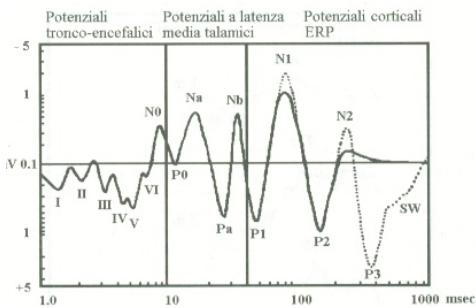


Figure 279: PE uditivi nell'uomo. In ascissa c'è la latenza post stimolo. I picchi del BAER sono contrassegnati da numeri romani. La linea tratteggiata indica possibili variazioni dovute a un'influenza cognitiva

si ottiene un buon BAER. Il campionamento è a 5 kHz, la frequenza di taglio del filtro LP è 60-70 Hz.

Nell'uomo, il sonno non altera le caratteristiche del BAER, quindi la riduzione della risposta comportamentale durante il sonno non dipende da variazioni nei meccanismi e nella soglia di eccitabilità dell'udito al livello del tronco cerebrale.

I BAER rappresentano solo lo componenti precoci dei PE uditivi, ma vi sono anche componenti a latenza media (MLP), che compaiono tra i 10 e i 60 ms dall'istante di stimolazione e riflettono l'attività dei nuclei talamici, e le componenti a latenza lunga, evidenti tra 60 e 250 ms.

8. Per la registrazione di **PE visivi** (PEVs) si usano stimoli diversi, a seconda che interessi un'analisi foveale o periferica. Per l'analisi della visione foveale si utilizzano reticoli di opportuna frequenza spaziale (p.es. 6 c/°) o pattern più complessi. In genere i parametri fisici sono frequenza spaziale, quadrante retinico, luminanza, contrasto, orientamento, colore. Per l'analisi della visione periferica si utilizzano flash di opportuna intensità e durata (p.es. 150 lux, 0.5 ms).
9. La stimolazione visiva con una scacchiera a contrasto variabile sinusoidalmente nel tempo con frequenza f elicità un PEV periodico isocrono, evidente nel dominio del tempo se $f < 14\text{Hz}$. Questo tipo di stimolazione può essere usata per valutare la risoluzione temporale e i periodi di refrattarietà del sistema visivo. Se lo stimolo si ripresenta periodicamente con frequenza abbastanza elevata il PEV non ha più carattere periodico ma tonico.

Un tipico PEV occipitale evocato da un reticolo foveale transitorio presenta una serie di picchi caratteristici. Un primo debole picco negativo N40, espressione dell'attività talamica, è seguito da una componente C_1 (talvolta negativa, N80,

talaltra positiva, P80) in relazione all'attività di V1. C_1 e la successiva componente P_1 (latenza 100-140 ms) sono molto sensibili alle caratteristiche fisiche dello stimolo. Si ritiene che C_1 rappresenti l'attività del sistema parvocellulare, deputato all'analisi del colore e delle frequenze spaziali alte, mentre P_1 riflette l'attività del sistema magnocellulare, deputato all'analisi delle basse frequenze. La tecnica del mappaggio della SCD (*Scalp Current Density*) ha mostrato che la C_1 si sposta progressivamente dall'emisfero destro al sinistro all'aumentare della frequenza spaziale (Proverbio e altri, 1996). La P_1 esprime l'attività della corteccia extra-striata e la sua ampiezza varia con il livello di aspettativa dello stimolo. L'attenzione modula fortemente anche le successive componenti N_1 e N_2 .

10. La **lateralizzazione paradossa** è un noto effetto che riguarda la distribuzione spaziale dei PEV: data la topologia delle vie nervose visive, la stimolazione di un emicampo dovrebbe elicitare un PEV occipitale di massima ampiezza nell'emisfero controlaterale, mentre invece le osservazioni sono spesso contraddittorie.
11. Skrandies e Raile (1989) hanno misurato in soggetti umani l'attività cerebrale (retinica e corticale) in risposta a due flash separati da un intervallo temporale (ISI). Riducendo progressivamente l'ISI si arrivava a un punto di fusione percettiva dei due stimoli, cionondimeno il PEV continuava a mostrare due massimi distinti. Inoltre l'elettroretinogramma mostrava una maggiore risoluzione temporale rispetto al potenziale corticale. In generale sembra non esserci correlazione tra le latenze e le ampiezze dei potenziali retinici e corticali al variare dei parametri dello stesso stimolo.
12. In neurologia e oftalmologia i potenziali PEV possono avere delle applicazioni concrete, come la diagnosi della sclerosi multipla. Essa provoca la demielizzazione a chiazze delle fibre nervose, sia afferenti che efferenti. Un tipico sintomo iniziale è una neurite ottica transitoria, mentre solo dopo alcuni anni si manifestano l'emparesi, l'atassia e i disturbi sensoriali. Un PEV anomalo, pur senza sintomi funzionali evidenti, può favorire una diagnosi precoce.
13. Stimoli tattili e dolorifici evocano **potenziali somatosensoriali** (ing. *Somato-Sensory Evoked Potentials*, SSEP) rilevabili in corrispondenza della scissura di Rolando controlaterale al lato di stimolazione, medialmente (lateralmente) per stimoli che interessano gli arti inferiori (superiori). La durata è 2-400 ms. Le vie afferenti somatosensitive sono molteplici:
 - cordoni posteriori, nucleo VPL talamico, radiazioni talamo-corticali
 - fascio spino-talamico, nuclei talamici posteriori e mediari, radiazioni talamo-corticali

- tratto spino-cerebellare, nucleo reticolare laterale, cervelletto
14. I potenziali evento-correlati (ERP) sono stati utilizzati per studiare l'attenzione selettiva. Stimoli acustici attesi evocano PEs più ampi rispetto a stimoli acustici non attesi, soprattutto nelle componenti N_1 e P_2 (Sutton, Braren, Zubin e altri, 1965), non nelle componenti precoci BAER. La differenza tra PE relativo a stimolo atteso e non atteso produce una caratteristica onda negativa (detta **negatività di elaborazione**, ing. *Processing Negativity*, PN).
15. Il potenziale cognitivo endogeno più studiato è il **P300**, segnale positivo generato dal riconoscimento cosciente dello stimolo (o della sua omissione). La sua ampiezza dipende anche dal valore di informazione veicolata dallo stimolo (Sutton e altri, 1965). La latenza è generalmente compresa tra 250 ms e 1 s. La P3a è una sub-componente della P300, predominante nelle zone frontali e centrali della testa in risposta a stimoli inaspettati e ad arousal (Squires e altri, 1975; Knight, 1991). La P3b è invece massima nelle zone occipitali in risposta a stimoli attesi infrequenti (Donchin, 1981; Zani e Rossi, 1991). La P300 è particolarmente ampia quando il soggetto deve produrre una risposta controllata, mentre è trascurabile se il processo di risposta è stato automatizzato con l'esperienza.
- La P3b può essere evidenziata utilizzando un paradigma di discriminazione sensoriale (visiva, acustica o somestetica). Uno molto usato è l'**oddball**, stimolazione acustica bilaterale con toni di 1000 Hz, intensità 70 dB, durata 60 ms, con ISI casuale a media 1.2 s e varianza del 5%, intercalati ogni 12 s da un tono a 2000 Hz, lo stimolo target che il soggetto deve identificare il prima possibile. La risposta ERP allo stimolo "raro", a prescindere dalle sue caratteristiche fisiche, è diverso dalla risposta ERP allo stimolo "frequente".
- Si è visto che durante l'addormentamento il P300 è positivamente correlato col livello di attenzione (inversamente proporzionale ai tempi di reazione).
- Alcuni autori credono che il potenziale P300 sia la manifestazione del processo di aggiornamento di uno schema cognitivo anticipatorio, come quello descritto da Neisser in *Cognition and Reality* (1976), che seguirebbe immediatamente la detezione di una dissonanza da parte del cervello tra informazione ricevuta e informazione attesa.
16. In uno studio (Kutas, McCarthy, Donchin, 1977) si sono messi a confronto i dati di latenza della P300 con i tempi di reazione (RT). Il soggetto doveva produrre una risposta diversa a seconda che lo stimolo fosse di un tipo o di un altro tipo. Se lo sperimentatore richiedeva al soggetto la massima accuratezza, la relazione era quasi lineare, perchè la risposta veniva emessa solo dopo che lo stimolo era stato adeguatamente valutato ($RT \propto$ latenza P300). Se invece lo sperimentatore

richiedeva la massima velocità di risposta, la correlazione si perdeva. Ciò suggerisce che il processo di organizzazione della risposta non è sempre rigidamente subordinato al processo di categorizzazione dello stimolo, ma dipende anche da altri fattori che in determinate circostanze possono assumere maggiore importanza.

17. Oltre che ai processi di categorizzazione sensoriale, la P300 è stata associata ai processi di accesso alla STM. Uno studio di Kleins, Koles e Donchin (1984) sfruttava il paradigma *oddball* per evidenziare differenze nella P300 acustica di un gruppo di musicisti con orecchio assoluto rispetto a un gruppo di musicisti privi di orecchio assoluto. La presenza nei primi di una P300 estremamente ridotta è stata spiegata dagli autori con il minore numero di accessi alla STM acustica.
18. La **Mismatch Negativity** (MMN) è un'onda negativa con latenza $\approx 100 - 200ms$ che si verifica quando lo stimolo è inaspettato, molto diverso dagli stimoli usuali (Campbell, Bell, Bastien, 1992). Alcuni studi hanno identificato la presenza di MMN anche durante gli stadi del sonno REM e S2.
19. La **variazione negativa contingente** (*Contingent Negative Variation*, CNV) è un potenziale lento negativo nelle regioni frontali che si manifesta quando fra due stimoli si instaura un legame di contingenza (Grey Walter e altri, 1964). Tipicamente si somministra uno stimolo S_1 (p.es. un flash luminoso o un tono acustico) seguito dopo un certo tempo da S_2 , uno stimolo imperativo al quale il soggetto deve immediatamente rispondere con un gesto (p.es. muovere un dito). Varie prove si succedono con la stessa modalità. La CNV si manifesta dopo S_1 , quando nel soggetto si è creata la certezza che a breve seguirà molto probabilmente S_2 .

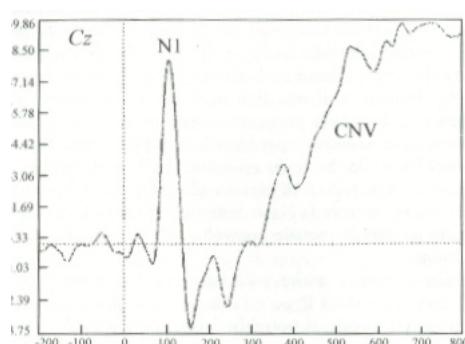


Figure 280: CNV prodotta da un tono di 100 ms da 1 kHz. Notare le componenti uditive N_1 e P_2 (Proverbio, 1993).

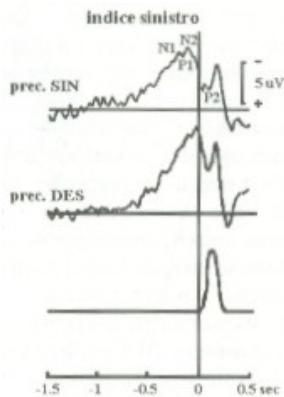


Figure 281: Potenziali motori precentrali sinistro e destro, triggerati sull'inizio della flessione del dito indice sinistro. Il terzo grafico mostra il tracciato EMG.

La latenza e durata della CNV sono in relazione con l'ISI (intervallo interstimolo). La CNV fornisce un indicatore dell'attenzione sostenuta. I potenziali CNV sono ridotti da un danno al lobo prefrontale (Chao e Knight, 1998), su tutto l'emisfero lesivo. La corrispettiva magnetica della CNV è la *variazione magnetica contingente* (CMV)

20. I **potenziali motori e premotori** sono un'altra famiglia di ERP, espressione diretta dell'esecuzione di azioni motorie. A differenza degli ERP citati sopra, il trigger di registrazione è dato dall'onset di uno spike nell'EMG.

Una componente negativa crescente precede l'inizio dell'attività muscolare anche di qualche secondo (Kornhuber e Deecke, 1965). E' il cosiddetto *Potenziale premotorio*, o **Potenziale di prontezza** (ing. *Readiness Potential*, ted. *Bereitschaftspotenziale*). Il potenziale di prontezza, inizialmente bilaterale, diviene più intenso nell'emisfero controlaterale al movimento a partire da $\approx 500ms$ prima del trigger.

21. In generale i potenziali negativi CNV, CMV, PN, MMN, ecc. rientrano nella classe degli **Slow Cortical Potentials** (SCP). Calcoli biofisici indicano l'origine corticale degli SCP. Gli SCP risultano da un potenziale negativo di rientro (sink) causato da EPSPs sincroni nei dendriti apicali dello strato 1, mentre la sorgente (source) si trova più in profondità, forse negli strati 4 e 5 (Mitzdorf, 1985). Le cellule GABA-ergiche di Cajal-Retzius, con lunghe branchie orizzontali nello strato 1, possono essere in parte responsabili delle variazioni positive del campo elettrico superficiale (Marin-Padilla, 1998).
22. Gli SCP sono normalmente associati a situazioni in cui il cervello organizza una

risposta, si prepara ad agire, dirige l'attenzione, ecc. Gli SCP sono caratterizzati non solo da specificità topografica, ma anche da plasticità. P.es. Röder (1997) ha mostrato che gli individui ciechi dalla nascita presentano un SCP spostato verso le regioni occipitali durante un compito di rotazione immaginativa tattile). Inoltre i soggetti umani sono facilmente addestrabili ad auto-regolare i propri SCP tramite sistemi a feedback e strategie di rinforzo (*controllo operante dello SCP*). Ad esempio essi apprendono facilmente a instaurare differenze di negatività tra i due emisferi, differenza che si traduce in una maggiore reattività della mano controlaterale alla negatività auto-generata in compiti di discriminazione tattile (Birbaumer e altri, 1992).

Il controllo operante dello SCP si è dimostrato un valido trattamento delle epilessie refrattarie ai farmaci (Kotchoubey e altri, 1997), cioè circa il 30%. L'addestramento mira a indurre una positività corticale contingente a una negatività auto-percepita, o a un qualunque segnale che precede l'attacco. Altre applicazioni interessanti riguardano sistemi attuatori controllati da EEG (Perelmouter e altri, 2004), a sostegno di pazienti colpiti da gravi sindromi da de-efferentazione (*Thought Translation Device*, TTD).

35.7.4 Campi magnetici relati ad eventi

1. I **campi relati ad eventi**, ERF, (o *campi evocati sensoriali*) sono la controparte magnetica dei potenziali evocati sensoriali.
2. Gli ERF uditivi presentano una componente precoce P50m (la "m" finale sta per "magnetico") e la più tardiva N100m, aventi ampiezza maggiore in corrispondenza della corteccia uditiva controlaterale all'orecchio stimolato (Hari e altri, 1987). La posizione della sorgente della N100m cambia con la frequenza del tono somministrato; ciò riflette l'organizzazione tonotopica della corteccia uditiva. Successivamente alla N100m si manifesta la P200m. Questa componente è attenuata quando gli stimoli sonori sono inviati con cadenza regolare (Rif e altri, 1991).
3. I campi evocati visivi (ing. *Visual Evoked Field*, VEF) sono caratterizzati dalle componenti P_1m (latenza 100-150 ms) e le successive N_2m e P_2m . All'aumentare della frequenza temporale dello stimolo, la P_1m aumenta alle basse frequenze spaziali (Okada e altri, 1982); inoltre la stessa componente è sensibile ai processi di attenzione selettiva.

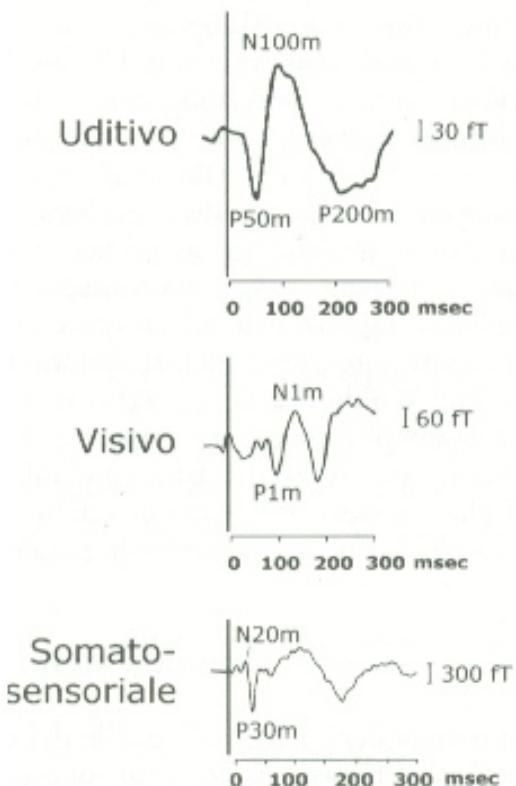


Figure 282: Gli ERF maggiormente studiati.

35.7.5 Problema diretto e problema inverso

1. Il **problema diretto** consiste nel determinare il potenziale elettrico o il campo magnetico alla superficie del cervello causati da un dipolo posizionato in un certo punto del cervello. Una difficoltà è rappresentata dalla non omogeneità del mezzo. I modelli compartmentali prevedono la materia bianca, la materia grigia corticale, il liquido cerebrospinale, il cranio e la cute. La conduttività è comunque una grandezza anisotropa all'interno di questi volumi, sicché dipende non solo da I , ma anche dall'orientamento del dipolo sorgente. Il *modello semplificato multisferico* considera i vari compartimenti come una serie concentrica di strati sferici, tipicamente 3 (Ary e altri, 1981). I dati in ingresso sono il raggio esterno e la conduttività radiale e tangenziale di ciascuno strato. Altre volte si utilizzano i dati anatomici per costruire modelli geometrici della testa più accurati.
2. Il **problema inverso** consiste nel determinare le sorgenti elettriche e/o magnetiche a partire dalle registrazioni EEG e/o MEG.

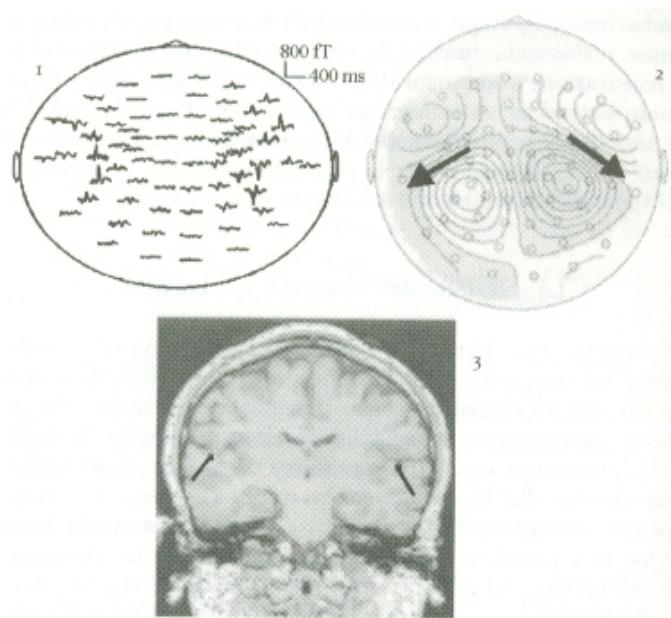


Figure 283: 1. Campo magnetico evocato da uno stimolo uditivo a sinistra - 2. Isolinee del campo e posizione dei dipoli magnetici sorgenti - 3. sovrapposizione di scansione MRI

Già H.Von Helmholtz (1853) era in grado di dire che in generale il problema inverso non ha un'unica soluzione. Un picco di potenziale registrato su tutti i canali EEG in un dato momento sarà causato da un unico dipolo elettrico dominante, i cui parametri incogniti (6) si possono determinare con il criterio dei minimi quadrati (Peters, De Munch, 1990). Tuttavia in certi casi può essere necessario considerare sorgenti multiple o distribuite. La soluzione può cambiare a seconda dell'elettrodo considerato come riferimento. Quando esistono molte sorgenti simultaneamente attive è utile determinare il numero minima di queste, con la tecnica PCA (*Principal Component Analysis*). La BESA (Brain Electrical Souce Analysis) è una tecnica che risolve il problema inverso per approssimazioni successive, variando i parametri della sorgente dipolare intracerebrale (posizione, forza e orientamento) in modo da minimizzare l'errore quadratico residuo tra i dati registrati e quelli ricalcolati risolvendo il problema diretto. BESA si basa su un modello conduttivo della testa a quattro compartimenti. La localizzazione delle sorgenti dipende sensibilmente dalla localizzazione dei rapidi gradienti del potenziale registrato sul cuoio capelluto, piuttosto che dei massimi e dei minimi.

3. Nelle registrazioni ERP multielettrodo scelte diverse del riferimento producono in generale ampiezze e latenze differenti nei tracciati. Ciò significa che partendo

dagli stessi dati si può arrivare a conclusioni differenti! Una tecnica largamente utilizzata che prescinde dalla scelta di un elettrodo particolare considera come riferimento comune dei potenziali elettrodici $\{V_i(n)\}_1^N$ la media di tutti i potenziali $ref(n) \equiv \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N V_i(n)$. In realtà tale scelta è efficace se $ref(n) \simeq 0$, cosa che accade raramente. Invece, per quanto riguarda la mappa topografica del potenziale in un dato istante, questa non cambia con l'elettrodo di riferimento se non per una costante additiva.

Una possibile definizione del potenziale ERP, invariante rispetto alla scelta del riferimento, è il **Global Field Power** (GFP)

$$GFP(n) \equiv \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left(V_i(n) - \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N V_j(n) \right)^2} = \sqrt{\frac{1}{2N^2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \left(V_i(n) - V_j(n) \right)^2} \quad (35.7.4)$$

Il GFP esprime la deviazione standard spaziale all'interno di ciascuna mappa.

Altri parametri utili alla descrizione topografica del potenziale sono i centroidi dell'area positiva e negativa di ciascun campo.

4. L'ampiezza dei PE presenta una certa correlazione tra istanti temporali vicini e tra siti elettrodici vicini. La **PCA** (*Principal Component Analysis*) permette di trovare un insieme ridotto di descrittori non ridondanti delle onde che spieghino la maggior parte della varianza presente nei dati originali. Oltre alle componenti principali si deve calcolare il *campo medio*, ottenuto facendo la media dei campi su tutti i soggetti e condizioni stimolo. Trovate le componenti principali, si determina il contributo di ciascuna di esse in ciascuna condizione o soggetto sperimentale (punteggi). Le componenti principali sono per definizione mutuamente ortogonali e scorrelate. Per confrontare infine le varie condizioni sperimentali e rivelare effetti sperimentali significativi i punteggi devono essere analizzati con le convenzionali tecniche statistiche (p.es. ANOVA, *ANalysis Of VAriance*). Come le onde dei PE, anche le componenti principali variano con la scelta del riferimento.
5. Per gli studi di mappatura globale dei biopotenziali cerebrale è stata evidenziata l'inadeguatezza del sistema 10-20 standard di posizionamento degli elettrodi (Soong e altri, 1993), principalmente a causa della insufficiente densità di elettrodi. Secondo Junghöfer (1997) per avere la garanzia di una accuratezza accettabile del mappaggio elettrocorticale è necessario disporre di $N > 100$ elettrodi. Si è dimostrato che il contenuto informativo EEG spazio-temporale, espresso in "bit al di sopra del rumore" è proporzionale a \sqrt{N} , mentre l'energia EEG non

rappresentata nella registrazione è sempre inversamente proporzionale a $\log N$ (Vaidyanathan e Buckley, 1997).

6. Le registrazioni EEG implicano un campionamento spaziale discreto. Per un mappaggio uniforme occorre interpolare i valori del potenziale nei punti non coperti dagli elettrodi. A tal fine le posizioni digitalizzate degli elettrodi nello spazio 3D vengono rimappate sulla superficie sferica che meglio si adatta al cranio, quindi si applica una interpolazione curvilinea sferica, p.es. del 4° ordine. Il vincolo che la curva interpolata passi esattamente per il valore istantaneo di ciascun elettrodo può portare a risultati non realistici (Perrin e altri, 1989), sicchè si rende tale vincolo meno restrittivo. Un parametro (λ) controlla l'effetto desiderato.
7. Una tecnica analitica che elimina l'influenza del riferimento e migliora la risoluzione spaziotemporale dei dati è l'analisi di Laplace, che trasforma il potenziale $V(\mathbf{r})$ nella **Sculp Current Density** (SCD), $J(\mathbf{r})$, proporzionale al laplaciano quadro di $V(\mathbf{r})$.

35.8 Tecniche di visualizzazione

Negli ultimi vent'anni le neuroscienze cognitive hanno beneficiato enormemente dello sviluppo di nuove tecniche di visualizzazione della struttura e dell'attività del cervello *in vivo*. Ciò ha permesso di collegare un comportamento osservato, nella pratica clinica o in un esperimento, a specifici indici della struttura o dell'attività cerebrale. Prima dell'avvento di questi strumenti, l'unico modo di verificare un danno cerebrale associato a un deficit neurologico era l'autopsia *post mortem*, spesso a distanza di anni dall'esame clinico. Questo ritardo rallentava il progresso della ricerca.



Figure 284: Scansione RMN mediosagittale. Evidenzia la struttura statica degli organi cerebrali

Tali scansioni sono utili per studiare non soltanto i pazienti neurologici ma anche soggetti normali impegnati in compiti cognitivi, con lo scopo di confermare una previsione sulla concomitante attività di una certa regione cerebrale.

Le tecniche di visualizzazione si dividono in statiche e dinamiche. Le tecniche statiche evidenziano i dettagli strutturali, anatomici degli organi; quelle dinamiche visualizzano parametri dipendenti dall'attività.

- Raggi X
- Tomografia assiale computerizzata (TAC)
- Risonanza magnetica (MRI)
- Tomografia a emissione di positroni (PET)
- Risonanza magnetica funzionale (fMRI)
- Elettroencefalografia e magnetoencefalografia (EEG, MEG)
- Potenziali elettrici e campi magnetici relativi a eventi (ERP, ERF)

Un paradigma sperimentale frequentemente adottato negli studi di *neuroimaging* funzionale è quello della **sottrazione cognitiva**, che si richiama al metodo sottrattivo dei tempi di reazione ideato da Donders più di un secolo fa. Esso presuppone l'additività delle variazioni del flusso ematico regionale relative a processi cognitivi concorrenti.

P.es. Fox e Miezen (1987) hanno chiesto ad alcuni soggetti di fissare un punto su uno schermo. Un sottoinsieme dei soggetti (il gruppo sperimentale) veniva stimolato con reticolari nei vari quadranti del campo visivo. Le scansioni PET dei soggetti di controllo sono state poi sottratte alle scansioni dei soggetti sperimentali, ottenendo l'esatta mappatura dei diversi settori retinici sulla corteccia visiva.

35.8.1 Flusso ematico cerebrale (rCBF)

1. Le tecniche di imaging che sfruttano la misura del **flusso ematico cerebrale regionale** (rCBF, *regional Cerebral Blood Flow*) poggiano sull'assunto di una correlazione stretta tra rCBF, metabolismo locale e attività neuronale.
2. Nel 1881 il fisiologo italiano Mosso potè misurare le pulsazioni della corteccia cerebrale in due pazienti ai quali un trauma cranico aveva procurato una deformazione delle ossa craniche frontali. Egli notò che le pulsazioni aumentavano quando il soggetto doveva compiere un calcolo matematico o rispondere a una domanda. Fulton (1928) fece osservazioni analoghe su un paziente il cui flusso sanguigno era addirittura udibile con uno stetoscopio attraverso un'apertura delle ossa craniche causata da un intervento malriuscito. Il flusso ematico aumentava quando il paziente apriva gli occhi e maggiormente durante la lettura.
3. Il flusso sanguigno inizia ad aumentare $\approx 2\text{sec}$ dopo l'incremento dell'attività neuronale, e si stabilizza dopo $5 - 8\text{sec}$. 3-4 sec è in effetti la massima risoluzione temporale di tutte le tecniche basate sulla misurazione del rCBF.
4. A tuttogi restano oscuri i meccanismi cellulari che aumentano l'apporto locale di sangue in funzione del metabolismo neuronale.
5. Il livello del flusso ematico può essere ricavato dalla conoscenza del gradiente artero-venoso di una sostanza iniettata in circolo, metabolicamente inerte e liberamente diffusibile. Se la sostanza è un tracciante isotopico (come ^{133}Xe) tale gradiente si può visualizzare all'esterno.
6. Le radiografie forniscono solamente una misura 2D del rCBF, inoltre ottenere dati sulle strutture sottocorticali e sulla sostanza bianca è molto difficile.
7. Rispetto ai soggetti normali l'rCBF dei soggetti epilettici è maggiore dove è localizzato il focolaio, mentre è inferiore altrove.

8. Pazienti affetti da apnea morfeica, demenza e Alzheimer presentano in genere ipoperfusione temporo-parietale (Miller, Mena, Daly e altri, 1990).

35.8.2 Tomografia a emissione di fotone singolo (SPECT)

1. La tecnica SPECT sfrutta gli stessi principi del rCBF, ma fornisce immagini 3D. Come traccianti si usano isotopi gamma emittenti (p.es. Tecnezio, ^{99m}Tc , o ^{99m}Tc -esa-metil-propilene-ammina, $^{99m}TcHMPAO$). Una gamma-camera ruota di 360° attorno alla testa del paziente. Il vantaggio dello HMPAO rispetto allo ^{133}Xe è che viene assorbito dai neuroni in pochi minuti e ha un tempo di decadimento maggiore.
2. Utilizzando come tracciante *iodobenzamide* 123I ($^{123I}IBFM$) è stata evidenziata la distribuzione dei recettori dopaminergici D2 nel cervello dei pazienti narcolettici, potendo così escludere l'ipotesi di un depauperamento dei recettori nei gangli della base in tali pazienti (Hublin, Launes, Nikkinen e altri, 1994).

35.8.3 Tomografia a emissione di positroni (PET)

1. La **tomografia a emissione di positroni (PET)** è una tecnica di visualizzazione dinamica.

Un ciclotrone accelera protoni che vanno a bombardare elementi leggeri stabili come O , F , C , facendone degli isotopi instabili (^{15}O , ^{18}F , ^{11}C). L'isotopo viene iniettato o inalato. P.es. si può iniettare in vena acqua marcata con ^{15}O . Dopo circa 30 sec l'acqua radioattiva ($H_2^{15}O$) raggiunge il cervello, e nei successivi 30-60 sec si accumula nel cervello in ragione dell'entità del flusso ematico locale.

Un'altra tecnica consiste nel far inalare anidride carbonica marcata con ^{15}O che, una volta nei polmoni, è convertita in $H_2^{15}O$ circolante nel sangue.

L' $H_2^{15}O$ ha un'emivita di 2.1 min. E' questo il lasso di tempo utile per acquisire le immagini funzionali. Allo scadere del tempo di dimezzamento il protone in eccesso presente nel nucleo dell'isotopo si trasforma in neutrone ($^{15}O \rightarrow ^{16}O$) e contemporaneamente un positrone abbandona l'atomo. Entro una distanza media calcolabile d il positrone si annichila con un elettrone con emissione di due raggi γ aventi direzioni opposte, a 180° . I raggi γ sono rivelati per mezzo di fotomoltiplicatori a cristallo disposti in cerchio all'interno del tomografo: i due raggi raggiungono una coppia di rivelatori che registrano un evento se e solo se le due rivelazioni sono quasi simultanee. La risoluzione spaziale è mediamente modesta (4 – 8mm), mentre quella temporale è 30-60 sec con ^{15}O (ciò significa che in tale arco di tempo si riesce a raccogliere un numero di eventi tale da dare un'immagine con sufficiente risoluzione spaziale).

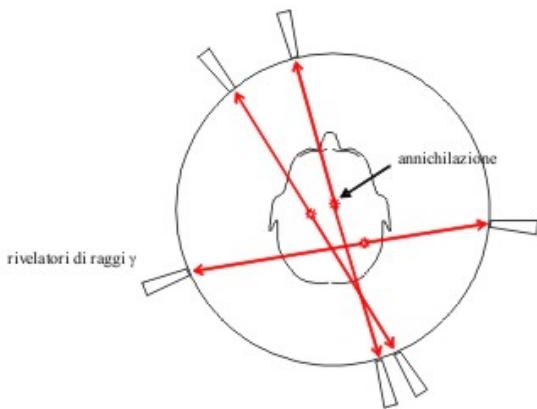


Figure 285: Tomografia a emissione di positroni

Per ^{15}O $d \approx 8mm$, mentre per ^{18}F si ha $d \approx 2mm$, sicché il fluoro permette una risoluzione maggiore.

Più efficaci sono quegli isotopi che hanno tempi di dimezzamento più lunghi (minuti, ore), anche se questo è meno salutare per il paziente. In base a modelli matematici della cinetica del tracciante i dati riguardanti la distribuzione del tracciante sono tradotti in misure di interesse fisiologico (p.es. consumo di O_2 , flusso ematico, consumo di glucosio, cinetica recettoriale di un neuromediatore).

A causa della nocività delle radiazioni, non è possibile realizzare, con gli attuali dosaggi e tecnologie, più di 12 scansioni nel corso di un esame. Tra una scansione e l'altra occorre attendere il decadimento della radioattività residua (circa 10-15 min con ^{15}O), sicché un esame può durare anche più di 2 ore.

2. Nel **metodo del 2-desossiglucosio** (*2-DG*), ideato da Sokolov (1977), il 2-desossiglucosio viene assunto dalle cellule in proporzione alla loro attività metabolica, viene fosforilato da una esochinasi endocellulare, come il glucosio stesso ma, a differenza di questo, non può essere ulteriormente metabolizzato, né può uscire dalla cellula. L'attività delle cellule può essere quindi correlata con l'accumulo di 2-desossiglucosio radioattivo al loro interno, visualizzato successivamente con metodi autoradiografici, cioè ponendo a contatto la fetta di tessuto con una pellicola fotografica.

Mediante un legame covalente tra l'isotopo ^{18}F e 2-desossiglucosio si ottiene **^{18}F -desossiglucosio** (^{18}FDG), che può essere usato nella PET per evidenziare il metabolismo regionale del SNC.

E' anche possibile marcare neurotrasmettitori o sostanze affini. P.es. il ^{11}C -N-

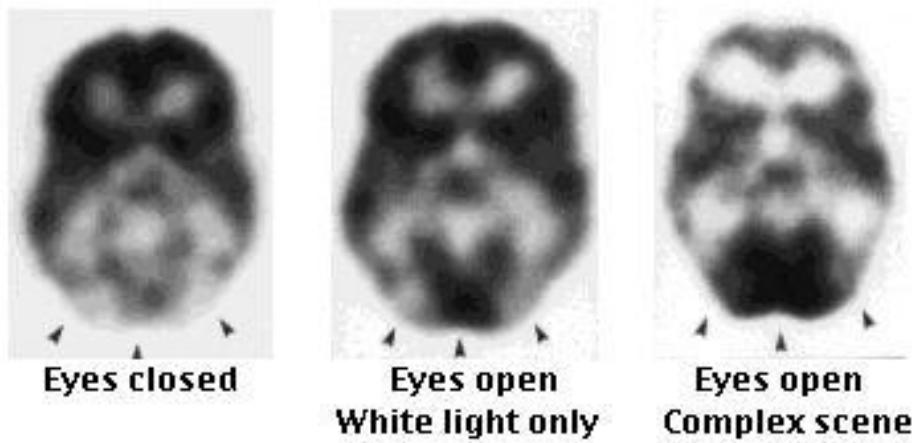


Figure 286: Scansioni PET in varie condizioni di stimolazione visiva. Le zone più scure sono quelle maggiormente attive.

metilspiperone è capace di legarsi selettivamente ai recettori della dopamina.

- Le scansioni PET sono spesso associate a scansioni RMI, per avere un confronto accurato tra informazioni funzionali e strutturali (Zeki e altri, 1991). L'utilità di confrontare le scansioni PET e RMI è dovuta al fatto che mentre la dimensione e forma del cervello differisce da individuo a individuo, ciò che di solito resta abbastanza costante è la relazione di un'area funzionale con la configurazione dei solchi (visibile nelle scansioni RM, ma non nelle PET).

35.8.4 Ecografia doppler transcranica (TCD)

- La TDC è una tecnica non invasiva che permette di misurare il flusso ematico cerebrale, e non il volume. L'assunto fondamentale è che, a differenza dei vasi, il diametro delle grandi arterie cerebrali resta costante al variare del flusso ematico, quindi il flusso, che è uguale all'area della sezione del vaso per la velocità del sangue, è direttamente proporzionale a quest'ultima. La sonda doppler può essere collocata sulla regione temporale (in prossimità dell'arteria cerebrale media).

35.8.5 Spettroscopia nel vicino infrarosso (NIRS)

- La **spettroscopia nel vicino infrarosso**, (*Near Infra-Red Spectroscopy*, NIRS) permette la misura non invasiva dell'ossigenazione tessutale. Essa misura la concentrazione di ossiemoglobinina e deossiemoglobinina in base all'assorbimento ottico

del tessuto a determinate lunghezze d'onda. La somma dei due indici dà inoltre informazioni sul volume ematico presente nel tessuto.

35.8.6 La magnetoencefalografia (MEG)

1. La **magnetoencefalografia** (MEG) consiste nella registrazione del debolissimo campo magnetico generato dalle correnti ioniche associate all'attività neuronale. Infatti ogni campo elettrico ha un campo magnetico associato ad esso ortogonale. L'unità di misura utilizzata è il fT , o $10^{-15} T$. Considerato che il campo terrestre è $\approx 0.5 \text{ Gauss} = 5 \times 10^{-5} T$ si intuisce quanto sfavorevoli possono essere le condizioni di rapporto segnale/rumore in cui è costretto a lavorare un dispositivo MEG.

$$SNR_{dB} \sim 20 \log\left(\frac{10^{-15}}{10^{-5}}\right) = -200 dB \quad (35.8.1)$$

Comunque la sonda MEG e il paziente si trovano sempre all'interno di una stanza magneticamente schermata. L'amplificatore utilizzato è di tipo **SQUID** (*Superconducting QUantum Interference Device*), una spirale superconduttriva contenente una o due giunzioni Josephson, all'interno di un circuito criogenico ad azoto liquido o elio. La sensibilità di questo amplificatore è eccezionale.

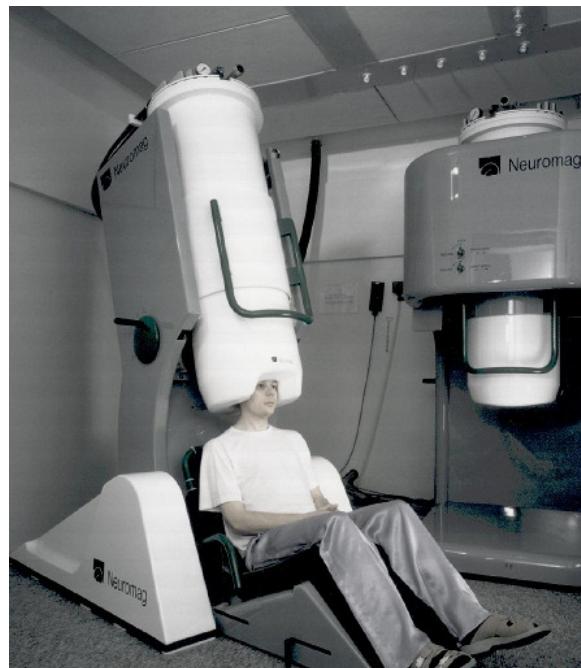


Figure 287: Sistema MEG

La struttura colonnare contenente la sonda MEG, con alla base l'elmetto allargante i sensori, consiste in un involucro Dewar con doppie pareti. Lo spazio tra le pareti è mantenuto sottovuoto per aumentare l'isolamento termico. La tecnica MEG permette, senza necessità di contatto con il paziente (i sensori sono mantenuti a $\approx 20\text{mm}$ di distanza dal cuoio capelluto), la stima di posizione, intensità e orientamento della sorgente dell'attività biomagnetica cerebrale. In prima approssimazione si assume un modello di generatore bipolare immerso in un mezzo conduttivo omogeneo.

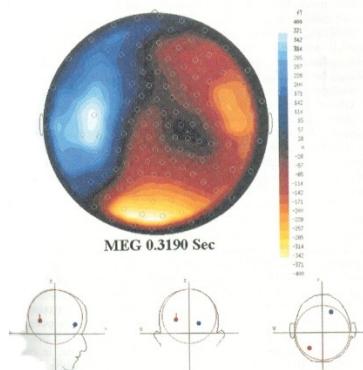


Figure 288: Distribuzione della CNV magnetica, rilevata con una MEG a 144 canali. Il blu indica un campo uscente dalla testa, il rosso un campo entrante. In basso è indicata la posizione dei due dipoli principali. Valori di ampiezza in fT.

La risoluzione spaziale è migliore rispetto all'EEG, quella temporale migliore rispetto alla PET. Queste caratteristiche rendono la MEG una tecnica promettente.

Rispetto all'EEG la MEG è maggiormente sensibile all'attività nelle fissure della corteccia cerebrale, più precisa nella rilevazione di sorgenti superficiali o di sorgenti multiple, ha inoltre tempi inferiori di preparazione ma è molto più costosa. Per aumentare ulteriormente la sensibilità dello SQUID (oggi intorno ai $20 - 30 \frac{T}{m^2}$) si applica un circuito di raccolta del flusso magnetico, detto *trasformatore di flusso*, il più semplice dei quali è il **magnetometro**, una singola spira accoppiata induttivamente al sensore SQUID. Per cancellare l'effetto di sorgenti interferenti si ricorre al *gradiometro*, un trasformatore di flusso formato dalla concatenazione di due spire sottrattive distanziate ma coassiali.

Un campo uniforme concatenato alle due spire induce due correnti uguali e opposte che si annullano, mentre un debole campo generato dal cervello del paziente è captato dal gradiometro, avendo una distribuzione localmente non uniforme.

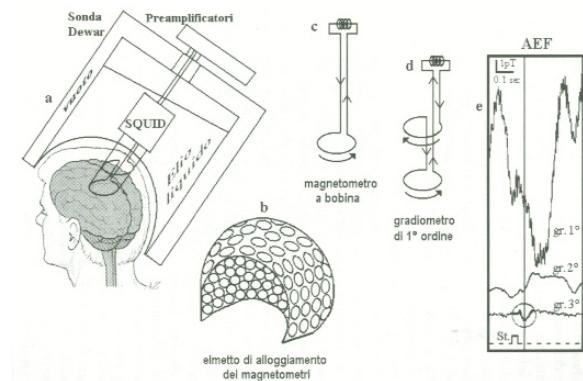


Figure 289: Strumentazione impiegata nella MEG ed effetto del filtraggio del rumore mediante gradiometri del 1°, 2° e 3° ordine. AEF sta per *Auditory Evoked Fields*.

Concatenando due gradiometri del 1° ordine (come quello descritto) di polarità opposta si ottiene un gradiometro del 2° ordine.

La MEG è estremamente sensibile ai minimi spostamenti del capo, rilevati con trasduttori piezoelettrici. Inoltre è indispensabile conoscere l'esatta conformazione della testa, che può essere ottenuta con una RMN. Per sovrapporre scansioni MEG e RMN si ricorre ad alcuni punti di riferimento come il nasion e le depressioni auricolari. Il dispositivo MEG attualmente con maggior numero di canali ne ha 155. La risoluzione spaziale raggiunge $\approx 1.5\text{mm}$ alla superficie del cervello, ma degrada a qualche $\approx 1\text{cm}$ per le strutture sottocorticali. La tecnica è ancora troppo costosa (≈ 500000 euro nel 2004).

35.8.7 La tomografia assiale computerizzata (CT)

1. La **tomografia assiale computerizzata** (ing. *Computer Tomography, TC*) è una tecnica di visualizzazione statica che fornisce l'immagine di un singolo piano o "fetta" di tessuto.

Nella radiografia convenzionale a raggi X, un ampio fascio di raggi X attraversa il cranio e va a impressionare una pellicola sensibile in modo inversamente proporzionale al grado di assorbimento dei diversi tessuti incontrati dal raggio. L'immagine non consente di distinguere tessuti con piccole differenze di assorbimento (p.es. sostanza grigia e sostanza bianca). Le ossa craniche e il sangue appaiono bianchi a causa del loro elevato coefficiente di assorbimento. Dato che l'aria assorbe pochissimo i raggi X, iniettando aria nel circolo ventricolare è possibile evidenziare tutto il sistema ventricolare (*pneumoencefalogramma*). Iniettando un marcante radioopaco nel circolo sanguigno cerebrale si mette in

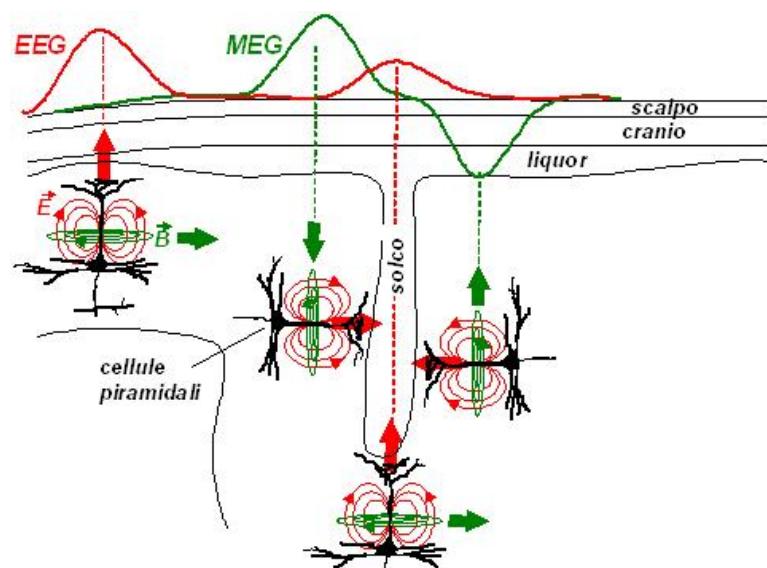


Figure 290: Relazione schematica tra l'orientamento delle cellule corticali in corrispondenza di un solco e i campi elettrico e magnetico generati. I dipoli elettrici (in rosso) e magnetici (in verde) maggiormente contributivi rispettivamente per l'EEG e per la MEG sono quelli ortogonali alla superficie cranica

evidenza il sistema dei vasi cerebrali (*angiografia cerebrale*).

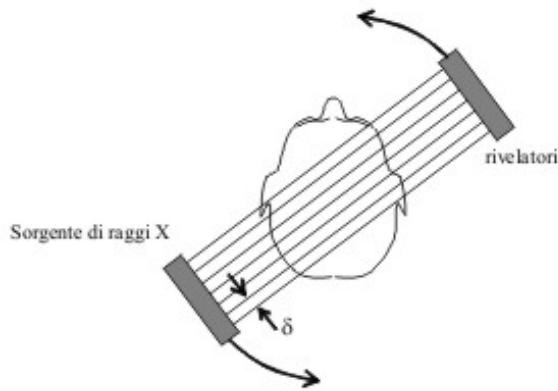


Figure 291: Tomografia assiale computerizzata

Nella TC un tubo a raggi X emette una serie di fasci molto sottili e collimati; la pellicola standard viene sostituita da cristalli di scintillazione, molto più sensibili. E' possibile una risoluzione dei tessuti inferiore a 1mm ; la sostanza bianca è distinguibile dalla sostanza grigia, il sangue dal liquor.

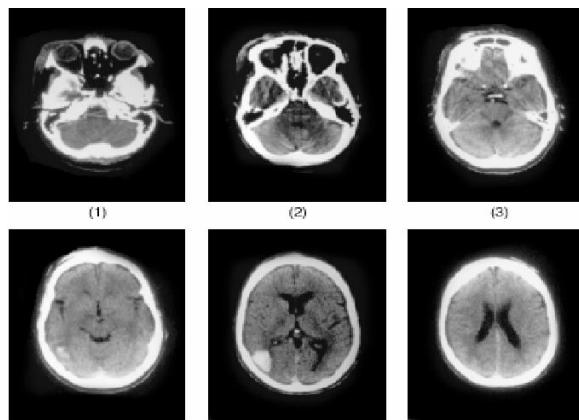


Figure 292: Scansioni TC. Nella scansione centrale in basso è visibile una lesione emorragica occipito-parietale nell'emisfero destro

Il tomografo compie una rotazione di 180° . Per ciascun grado di rotazione i rivelatori eseguono una serie di letture di trasmissione, fino a parecchie centinaia. La radiodensità di ogni singola regione di tessuto è calcolata sommando le letture di trasmissione di tutti i raggi passanti per essa. La risoluzione dipende dalla

distanza δ . I dati ottenuti da migliaia di misurazioni sono organizzati in matrici, per poi essere tradotti in una serie di coefficienti di attenuazione, che è l'immagine risultante. Le scansioni TAC si limitano generalmente al piano orizzontale.

35.8.8 La risonanza magnetica (MRI)

La **risonanza magnetica** (*MR*) è una tecnica di visualizzazione statica. Sottoponendo a un campo magnetico uniforme i nuclei degli elementi con numero atomico dispari, questi allineano i loro assi di rotazione nella direzione del campo esterno.

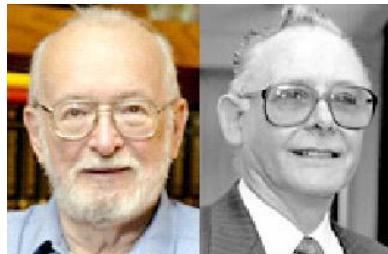


Figure 293: Paul C. Lauterbur (USA) e Sir Peter Mansfield (UK). Hanno ottenuto il premio Nobel in Physiology or Medicine nel 2003, "for their discoveries concerning magnetic resonance imaging"

Applicando un breve impulso a radioonde trasversale l'asse del nucleo effettua una serie di oscillazioni (*precessione*) per riportarsi nella condizione di allineamento.



Figure 294: Principio di funzionamento della RM

Durante la precessione il nucleo emette radioonde di frequenza variabile con l'elemento e con l'ambiente chimico-fisico circostante. Per ciascuna frequenza di risonanza l'intensità della radioonda associata, captata da una bobina ricevente posta intorno alla testa, è proporzionale al numero di nuclei atomici di ciascuna specie presenti nel campione. Un nucleo particolarmente adatto in queste applicazioni è quello dell'atomo H . Il tempo impiegato da un nucleo a tornare nello stato iniziale una volta perturbato è detto *tempo di rilassamento*. La precessione dell'atomo H permette di visualizzare la concentrazione di H_2O nel tessuto cerebrale. Si stanno anche mettendo a punto rivelatori di Na^+ : laddove è in corso un processo di necrosi cellulare la concentrazione di Na^+ aumenta fortemente, ciò consente di diagnosticare più rapidamente le patologie.

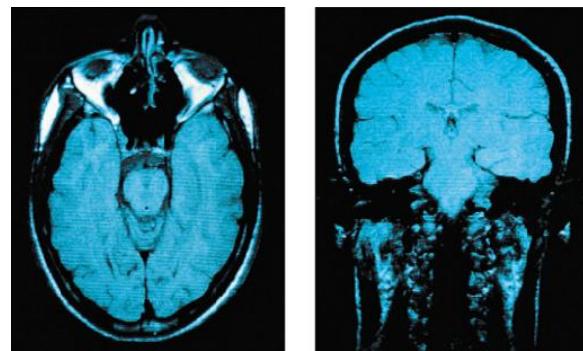


Figure 295: Scansioni MRI, orizzontale e coronale

A differenza delle scansioni CT, limitate al piano orizzontale, le scansioni a MR possono essere eseguita anche sui piani sagittale e frontale.

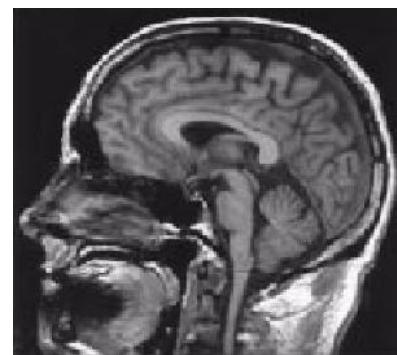


Figure 296: Scansione MRI sagittale

La risoluzione massima è di $\approx 1 - 2\text{mm}$.

35.8.9 La risonanza magnetica funzionale (fMRI)

La **risonanza magnetica funzionale** (*fMRI*), introdotta all'inizio degli anni '90, è un perfezionamento della MRI. Come la PET, misura il flusso ematico regionale (Tanaka, Ogawa e Urgubil, 1992).

La tecnica fMRI più evoluta e usata è la *Blood Oxygen Level Dependent Contrast* (BOLD). Si basa sul fatto che la presenza di una sostanza paramagnetica nel sangue può agire da tracciante. Tale sostanza può essere iniettata dall'esterno (p.es. *gadolino*), oppure è la *deossiemoglobina* (emoglobina priva di ossigeno legato) che, tendendo a diminuire nelle regioni maggiormente attive, può fungere da elemento di contrasto.

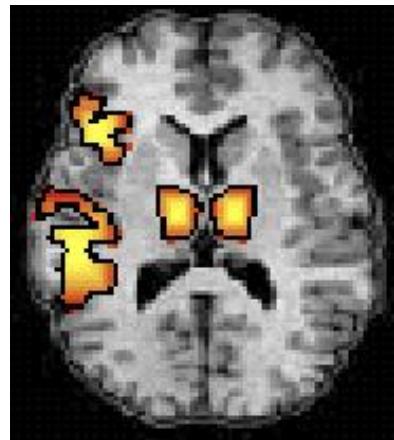


Figure 297: Risonanza magnetica funzionale

Tra i parametri che possono essere variati vi sono il tempo che intercorre tra impulso trasmesso e istante di registrazione (T_E), e il tempo tra impulsi consecutivi (T_R).

La fMRI ha risoluzione spaziale è maggiore della PET ($< 1\text{mm}$). Anche la risoluzione temporale è migliore (con la tecnica dell'*Echo Planar Imaging* si ottiene un'immagine di buona risoluzione spaziale in soli 3 sec). A differenza della PET, la fMRI è completamente innocua, permettendo di acquisire centinaia di immagini nell'arco di pochi minuti. E' però estremamente sensibile a disturbi elettromagnetici e fisiologici (respirazione, battito cardiaco).

36 Considerazioni generali

1. Non è mai facile stabilire un nesso causale tra livelli diversi di spiegazione. P.es. alcune forme di ritardo mentale sono accompagnate da imperfetto sviluppo delle spine dendritiche, ma quale sia la causa e quale l'effetto è ignoto. Ci si deve accontentare del nesso correlativo.
2. Considerando la natura crociata delle vie afferenti si afferma normalmente che ciascuna metà del SNC è in relazione con le strutture sensoriali della metà contralaterale del corpo. Tuttavia i recettori delle emiretine di un lato sono in relazione con le strutture centrali ipsilaterali. Forse si dovrebbe mutare la prospettiva e dire che non è tanto la struttura recettoriale, quanto la sede della sorgente fisica dello stimolo ad essere in relazione con la metà contralaterale del SNC. Questo schema però non comprenderebbe i sensi chimici del gusto e dell'olfatto, che hanno vie non crociate.
3. Esistono alcuni concetti elementari che sfuggono a una definizione precisa, come *quantità, qualità, durata, continuità, tempo e luogo, parte e tutto, intensità, essere* ecc. Tali nozioni primitive sono altresì estensivamente usate per definire altri concetti e nella comunicazione in generale. Sul loro significato ci si intende sempre comunemente. Kant indicò nello spazio e nel tempo le forme originarie e necessarie di ogni intuizione possibile. Con la parola *intuizione* Kant intendeva qualcosa di simile a “percezione sensibile”.

Spazio e tempo sembrano davvero essere forme a priori. Con l'espressione *a priori* Kant intendeva qualcosa di simile a “innato”.

Altre nozioni però derivano da esperienze fondamentali. La *continuità* è il senso di un permanere nel divenire del flusso di coscienza. L'esperienza della *durata* viene dalla percezione di una continuità di coscienza tra due eventi collocati nel tempo. L'esperienza di *parte in un tutto* è primariamente visiva, e deriva direttamente dalla capacità di identificare uno o più oggetti sullo sfondo di una scena, da cui le nozioni astratte di unità e molteplicità. Il concetto di *numero* nasce dall'attività di contare, che è all'origine l'esperienza di passare in rassegna uno ad uno una molteplicità di parti presenti nel campo visivo, nominandoli per evitare ripetizioni.

La funzione nervosa più strettamente collegata al senso interno del tempo sembra essere la memoria. Ma originariamente si ha solo un'esperienza del tempo, e la memoria è solo un'ipotesi, un concetto derivato. La funzione nervosa più strettamente collegata al senso interno dello spazio sembra essere la visione e la somatotopia.

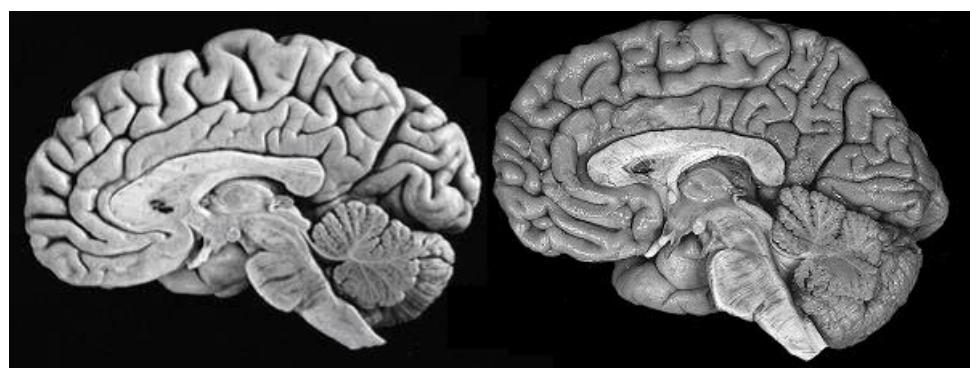


Figure 298: Vista mediosagittale di due dissezioni di cervelli umani diversi

4. Non esistono due cervelli uguali. La prima differenza che salta all'occhio è il diverso disegno dei solchi minori della corteccia cerebrale. Si considerino p.es. le due dissezioni mostrate nella figura seguente. Si tratta di due cervelli distinti.

37 Informazioni aggiuntive

1. Tradizionalmente la mente è stata considerata tripartita in cognizione (pensiero), affetto (emozione) e conazione (motivazione) (Hilgard, 1980).
2. Il comportamentista radicale Gilbert Ryle definiva gli stati mentali "fantasmi nella macchina" (Ryle, 1949).
3. Il *freezing* è l'istinto all'immobilità di fronte a un predatore. Questo istinto di difesa è innato ed esiste tanto nei topi quanto nell'uomo. E' probabile che questo comportamento sia stato selezionato in dipendenza del fatto che l'aggressività del predatore viene eccitata dal movimento. Danni all'amigdala eliminano questo automatismo nei ratti, ad esempio in presenza di un gatto (Blanchard, 1972; LeDoux, 1996).
4. la psiconeuroimmunologia studia i rapporti tra sistema nervoso e sistema immunitario.
5. Nelle discussioni tra genetisti e ambientalisti, spesso l'"ambiente" si configura come un mito tanto quanto il "gene". Gli ambienti esistono a molti livelli: per una macromolecola libera all'interno di una cellula l'ambiente è il citoplasma e le altre strutture interne alla cellula stessa; per una cellula l'ambiente sarà dato dalle cellule adiacenti e dal liquido extracellulare; per un organismo l'ambiente è il contesto biologico e fisico nel quale esso si muove; per un essere umano l'ambiente comprende infine il mondo culturale e tecnologico.
6. Sembra che sia una caratteristica esclusivamente umana la capacità di provare empatia interspecifica, sentimento che induce molte persone ad aderire ai movimenti animalisti.
7. Lo zoologo tedesco Ernst Haeckel, verso la fine del 1800, avanzò l'ipotesi che l'ontogenesi sia un riassunto della filogenesi. In base a questa idea il feto umano assomiglierebbe inizialmente a un pesce, poi a un anfibio, infine a un mammifero primitivo.
8. Paul McLean fu il primo a teorizzare la coesistenza nel cervello del mammifero di un "cervello di pesce" e di un "cervello di rettile". In effetti nel corso dello sviluppo evolutivo del cervello poche strutture sono state del tutto abbandonate, semmai alcune si sono sviluppate in grandezza a scapito di altre. I deterministi comportamentali hanno molto sfruttato l'ipotesi del "cervello uno e trino" nelle loro opere di divulgazione, per ribadire la tesi secondo cui i cervelli inferiori manterranno ancora un primato rispetto alla tanto decantata corteccia cerebrale nel determinare le azioni umane. Ma sostenere che, poichè negli uomini e nelle

rane esistono formazioni cerebrali simili, allora il comportamento umano è simile a quello delle rane sembra davvero azzardato. Non è affatto scontato che la stabilità inter-specifica di determinate strutture cerebrali garantisca di per sé una qualche invarianza funzionale. Altrimenti saremmo costretti a concludere che noi pensiamo annusando perchè gli emisferi cerebrali si sono sviluppati a partire dai lobi olfattivi! (S.Rose, 2005).

9. Gli uomini possiedono un numero molto alto di tipi cellulari differenti, circa 250.
10. La ricerca neurotecnologica apre il campo a una serie di interrogativi medici, etici e legali. L'utilizzo di potenziatori chimici delle capacità mentali per superare esami e concorsi, il trattamento farmacologico preventivo di bambini cui venisse diagnosticata una propensione genetica a comportamenti antisociali in età adulta, le ricadute che la ricerca sulle interfacce uomo-macchina potranno avere sul nostro concetto di umanità e libertà.
11. A cosa serve avere delle rappresentazioni o immagini mentali? Essenzialmente a *non agire*. Con una rappresentazione interna del predatore posso simulare mentalmente un'aggressione e formulare diverse ipotesi di fuga verificandone, sempre mentalmente, l'efficacia. Tutto questo con un notevole risparmio di energie e senza alcun rischio. Vi sarà certamente capitato che, influenzati magari da un fatto di cronaca, ci siamo sentiti poco sicuri, e mentalmente abbiamo immaginato di doverci difendere da un estraneo in casa. Sempre mentalmente, avremo messo a fuoco i punti deboli della casa, fatto delle ipotesi su come avremmo potuto reagire a vari scenari nei quali noi o i nostri cari fossimo stati in pericolo, ecc.
12. Negli uccelli non vi è traccia della struttura laminare della corteccia cerebrale come la si osserva nei mammiferi. I neuroni della corteccia cerebrale degli uccelli sembrano piuttosto addensati in nuclei, o aggregati, fittamente interconnessi tra di loro.
13. Negli anfibi, nei rettili e negli uccelli l'encefalo anteriore è allargato alle spese del tetto ottico.
14. In oltre il 95% degli individui, inclusi molti mancini, il linguaggio dipende in larga misura dall'emisfero sinistro.
15. La *lateralizzazione* delle funzioni cerebrali è un principio assai diffuso nelle varie specie animali. Ad esempio, anche i primati non umani fanno uso preferenziale della mano destra. Alcune specie di rospi usano di preferenza la zampa destra per rimuovere un pezzetto di carta dal muso.

Se vengono rovesciati a pancia all'aria, i rospi usano la zampa posteriore destra per darsi la spinta necessaria per ritornare nella posizione normale (A.Robins e

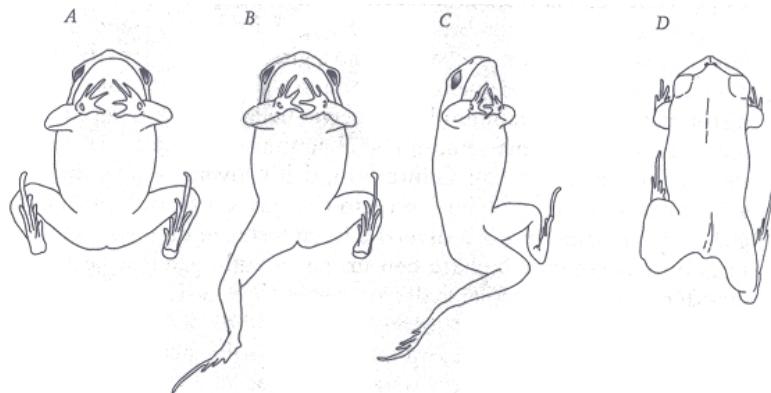


Figure 299: Sequenza di movimenti che riporta il rospo nella posizione normale.

altri, 1998). L'etologo inglese Richard Andrew ha scoperto che i pulcini, quando guardano una gallina, preferiscono usare l'occhio destro.

In questo caso sembra avere un ruolo anche il seguente fattore embriologico-ambientale: se si apre un uovo poco prima della schiusa si noterà che l'embrione di pulcino è orientato in modo tale che il suo occhio sinistro risulta completamente coperto dal corpo, mentre quello destro è rivolto verso l'esterno ed è quindi recettivo a una, seppur debole, stimolazione luminosa attraverso la parete del guscio.

16. Spesso si sente dire che l'evoluzione delle specie viventi procede dal semplice al complesso, o che le specie sono disposte come su di una scala, dove l'uomo occuperebbe il gradino più elevato, ecc. Occorre ribadire che nulla di tutto ciò esiste. Le specie sono tutte uniche e tutte più o meno ugualmente ben adattate al loro specifico ambiente. Quanto alla complessità c'è da notare due cose. In primo luogo essa può rappresentare un ostacolo più che un vantaggio in un determinato contesto ambientale, anche se un ambiente in cui la competizione interspecifica è forte tenderà verosimilmente ad aumentare la complessità. In secondo luogo bisognerebbe ricordare che gli esseri umani possiedono circa 25000 geni, soltanto il 50% in più rispetto al moscerino della frutta, e che il 35% del nostro genoma è identico a quello dei narcisi selvatici. Nessuna specie è più primitiva o più evoluta delle altre, mentre tutte hanno alle spalle i 3.5 miliardi di anni di evoluzione. L'evoluzione procede per aggiustamenti graduali, senza potere mai stravolgere le forme di vita esistenti. E' un pò come modificare la struttura di un aereoplano mentre è in volo, come ha giustamente notato Richard Dawkins. Le modifiche devono essere tali da non compromettere mai la stabilità del volo. Un altro luogo comune di cui soffre la metafora della selezione naturale è quello che dipinge

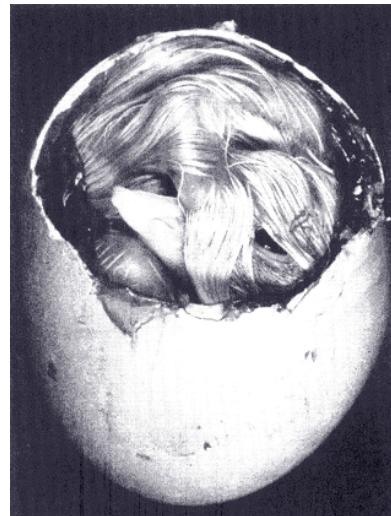


Figure 300: Pulcino al diciottesimo giorno di incubazione, 3 giorni prima della schiusa.

un quadro di perenne conflitto tra le specie e tra gli individui all'interno della stessa specie. Ma la cooperazione è una via perseguita dalla natura tanto quanto lo è la competizione: cooperazione dei predatori nella caccia e cooperazione per difendersi dai predatori, cooperazione tra cellule con specializzazioni differenti all'interno di uno stesso organismo, cooperazione tra organismi differenti (basti pensare a quanti batteri, primo tra tutti E.Coli, abitano il nostro intestino con reciproco profitto), fino ad arrivare alla fusione simbiogenetica (cosa che probabilmente avvenne per i mitocondri e i cloroplasti incorporati nelle cellule attuali).

17. Per misurare la velocità con cui viene ruotata un'immagine mentale si usa una procedura ideata da Roger Shepard (1971). Vengono mostrate due figure di uno stesso oggetto, l'una ruotata rispetto all'altra di un certo angolo. Il soggetto deve decidere nel più breve tempo possibile se i due oggetti sono uguali oppure no. Pare che il tempo necessario a rispondere aumenti linearmente con l'angolo di rotazione. Ciò sembra corrispondere all'operazione effettiva di ruotare mentalmente una delle due immagini fino a farla combaciare con l'altra.

In questo compito, i piccioni superano gli uomini, in quanto la loro prestazione è indipendente dall'angolo. Questi animali sembrano compiere delle rotazioni mentali quasi istantaneamente (V.D.Hollard e J.D.Delius, 1982). Una possibile spiegazione è che i piccioni, in quanto uccelli, guardano normalmente gli oggetti dell'ambiente dall'alto, cioè da una prospettiva in cui gli oggetti stessi, per essere riconosciuti, devono avere una qualche invarianza rispetto alla rotazione.

18. Ci sono cose che facciamo senza sapere *come* le facciamo, e ci sono cose che

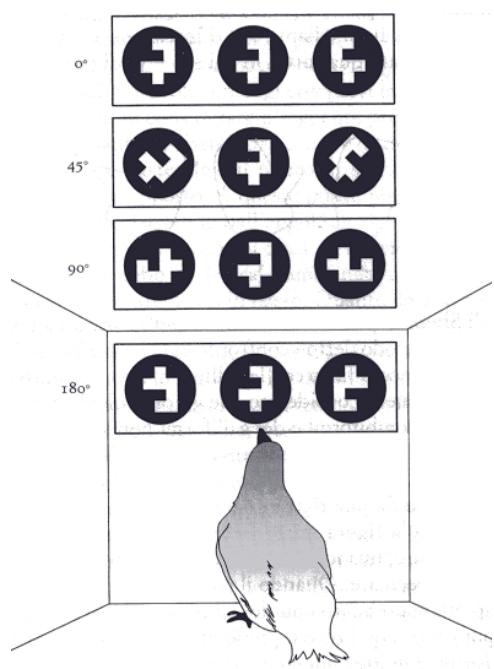


Figure 301: Nel riconoscimento di immagini ruotate i piccioni sono più rapidi degli uomini. (Da G.Vallortigara, 2005)

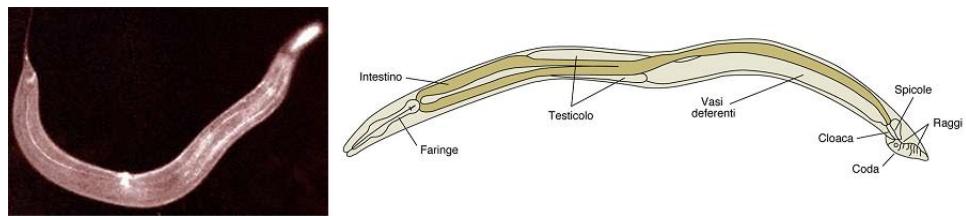


Figure 302: *Caenorhabditis elegans*. A destra, disegno schematico dell'organizzazione interna.

abbiamo imparato senza sapere *cosa* abbiamo imparato. Ad esempio molte persone trovano difficile esprimere cosa effettivamente hanno imparato a fare quando hanno appreso a tenere ritto in verticale il manico di una scopa sul dito di una mano. Essi hanno imparato a guardare la scopa in alto, nel punto giusto.

19. Esistono nel mondo più di 100000 specie diverse di vermi chiamati *nematodi* che vanno da esemplari di circa mezzo millimetro ad altri di addirittura un metro di lunghezza. Il nematode *Caenorhabditis elegans* è lungo 1mm, vive nel terreno e si ciba di batteri. Da circa 30 anni i ricercatori studiano questo organismo formato da 959 cellule. E' stato il primo organismo multicellulare con DNA completamente sequenziato (circa 100 milioni di bp, 19000 geni). *C. elegans* è uno dei più semplici organismi dotati di sistema nervoso (302 neuroni in tutto, con interconnessioni note), ma ha già un vasto repertorio di comportamenti: la chemiotassi, la termotassi, l'accoppiamento, perfino forme di socialità.

Recidendo alcuni neuroni specifici è stato possibile modificare i pattern di movimento, oppure creare dei vermi mutanti capaci di spostarsi soltanto in avanti e non all'indietro, o viceversa (A.Brown, 2003).

20. Come gli esploratori e i geografi, i neuroscienziati hanno bisogno di mappe del cervello per navigare in esso. Queste mappe sono costruite su animali, più comunemente sui ratti. Ma anche il cervello di gallina sembra offrire una grande quantità di informazioni per comprendere il funzionamento del cervello dei mammiferi. Venti anni dopo la pubblicazione del loro atlante del cervello del ratto (il secondo testo più citato in ambito neuroscientifico) Watson e coll. della University of New South Wales e George Paxinos stanno pubblicando l'atlante del cervello di gallina.
21. Il grande biologo evoluzionista Theodosius Dobzhansky disse che niente in biologia ha senso se non alla luce dell'evoluzione.
22. L'organismo unicellulare *Euglena* ottiene energia mediante fotosintesi e contiene

al suo interno granuli rossi con sostanze fotosensibili. L'Euglema esibisce fototropismo positivo.

23. Negli anni 1930s, Aldous Huxley scrisse *Brave New World*, la visione di un mondo dove una sostanza psicoattiva, il *Soma*, offriva la panacea universale per tutte le sofferenze esistenziali.
24. Il cervello di molti vertebrati inferiori come pesci e anfibi, come ad esempio l'*Amphioxus*, presenta la materia bianca esternamente e la materia grigia all'interno. Come è noto nei mammiferi è vero il contrario. Secondo alcuni neurobiologi il vantaggio evolutivo connesso alla strategia seguita dai mammiferi sarebbe la possibilità di accrescere il numero di cellule.
25. John Garcia scoprì che alcuni stimoli (quelli che inducono nausea) possono essere gustativi, ma non uditivi o visivi (Garcia e Koelling, 1966)
26. Il diametro degli assoni del sistema nervoso umano variano da $1\mu m$ a $25\mu m$. La velocità di propagazione del PA nei motoneuroni dei mammiferi è $10 - 120m/s$, mentre per le fibre sensitive non mielinizzate è $5 - 25m/s$.
27. E' oggi possibile registrare l'attività elettrica simultanea mediante microelettrodi di uno o molti neuroni in animali svegli, ma il numero di cellule è fortemente limitato (≈ 10). Le tecniche di visualizzazione del cervello in vivo, come la PET e la fMRI, consentono elevata risoluzione spaziale, ma scarsa risoluzione temporale ($\approx 1s$). L'EEG e la MEG, come anche la misura dei potenziali evocati, hanno buona risoluzione temporale, ma risoluzione spaziale bassa. In tutto questo è evidente una gap tecnologica proprio dove potrebbe emergere il livello di "rete" dell'elaborazione nervosa. Finora questa gap è stata colmata dai modelli matematici, se si escludono quei tentativi di crescere colture di neuroni su substrati dotati di elettrodi di registrazione/stimolazione.
28. Secondo una stima la capacità sensoriale dell'uomo sarebbe dell'ordine di $\approx 10^6 bit/s$, mentre la capacità dei canali motori sarebbe di circa $40bit/s$ (Kupfmüller, 1971).
29. Un soggetto con *disturbo ossessivo-compulsivo* è vittima di una intrusione continua di pensieri o pulsioni che lo costringono a eseguire azioni particolari.
30. Un'eccezione alla rappresentazione crociata dell'informazione sensoriale è il sistema olfattivo
31. L'attenzione è di due tipi: bottom-up, quando causata dall'input sensitivo, e top-down, quando prodotta dai centri pianificatori cerebrali.

32. "La percezione implica il mondo oltre che il sistema nervoso" (Neisser, *Cognition and Reality*, 1976)
33. Nei mammiferi la *proiezione olivo-cocleare* inibisce la trasmissione dalla coclea al nucleo olivare troncoencefalico (Galambos, 1956). Si tratta di un esempio di filtraggio sensoriale, che però non è ancora stato confermato nell'uomo.
34. Pare che il braccio corto del cromosoma 11 sia collegato al recettore D4 della dopamina (Benjamin e altri, 1996; Ebstein e altri, 1996).
35. E' ben noto che le percezioni sensoriali uditive, e gli ERP associati, non riflettono unicamente ciò che è acusticamente presente a un dato momento (o qualche ms prima tenendo conto della latenza), ma ciò che è acusticamente presente in una *finestra temporale di integrazione* (ing. *Temporal Window of Integration*, TWI) di $\approx 150 - 200ms$ (Cowan, 1984; Näätänen, 1990).
36. Def. Il *priming* è un tipo di memoria implicita, tale che il precedente uso di un certo materiale stimolo facilita l'uso o il richiamo dalla memoria di quello stesso materiale.
37. Le **cellule staminali** si distinguono dalle altre cellule sotto tre aspetti:
 - (a) sono cellule non specializzate
 - (b) si rigenerano per divisione cellulare anche per lunghi periodi di tempo (*proliferazione*)
 - (c) sotto opportune condizioni fisiologiche o sperimentali possono essere indotte a trasformarsi in cellule specializzate (p.es. cellule cardiache, del pancreas, globuli rossi, ecc.)

Le cellule staminali possono essere di tre tipi

- (a) totipotenti (la cellula uovo fecondata e le cellule originate dalle prime divisioni). Possono originare qualsiasi cellula somatica, comprese le membrane extra-embrionali, come la placenta
- (b) pluripotenti (le cellule staminali embrionali). Possono originare qualsiasi cellula somatica, ad eccezione delle membrane extra-embrionali. Possono essere estratte solo dall'embrione.
- (c) multipotenti (le cellule staminali somatiche). Possono originare solo alcuni tipi di cellule somatiche. Possono trovarsi anche negli animali adulti.

In alcuni tessuti adulti (come il midollo osseo, i muscoli scheletrici, il fegato o il cervello), esistono popolazioni numericamente esigue di cellule staminali adulte

(o *somatiche*) pronte a differenziarsi per sostituire quelle cellule che muoiono per cause naturali, ferite o malattie. Alcune cellule staminali adulte possono specializzarsi in cellule di un tessuto diverso da quello di origine (*plasticità*). P.es. le cellule *ematopoietiche* presenti nel midollo osseo possono originare, oltre ai molti tipi di cellule ematiche (globuli rossi, linfociti, macrofagi, ecc.) anche cellule nervose! Oppure, le cellule staminali somatiche cerebrali possono originare cellule del sangue o cellule dei muscoli scheletrici! Comunque si tratta sempre di cellule multipotenti.

Già dagli anni '60 furono osservate nel cervello del ratto cellule in divisione che diventavano cellule nervose. Ma solo a partire dagli anni '90 la comunità scientifica internazionale ha iniziato a considerare seriamente questa possibilità. Oggi è appurato che le cellule staminali somatiche cerebrali possono originare tre tipi di cellule: neuroni, astrociti e oligodendrociti.

Tipicamente le cellule staminali embrionali vengono prelevate da un uovo fecondato in vitro, dopo qualche giorno dalla fecondazione, e poi lasciate proliferare in laboratorio per mesi. Si ottiene così una linea di cellule staminali pluripotenti e geneticamente identiche. Gli scienziati cercano di perfezionare le tecniche per indurre la differenziazione in coltura delle cellule staminali in specifici tipi cellulari, a fini terapeutici.

Ad esempio, nelle persone affette da diabete mellito insulina-dipendente (IDDM), le cellule beta del pancreas che dovrebbero produrre insulina vengono distrutte dal sistema immunitario. La cura consisterebbe nel trapianto in questi pazienti di cellule produttrici di insulina ottenute per differenziazione controllata di colture di cellule staminali. Molte altre patologie potrebbero essere così trattate: morbo di Parkinson, mordo di Alzheimer, infarti cerebrali, lesioni traumatiche del midollo spinale, degenerazione delle cellule di Purkinje, distrofia muscolare di Duchenne, sclerosi multipla, cardiopatie, retinite pigmentosa, alcuni tipi di perdita della sensibilità visiva e uditiva, osteoartriti, ustioni, ecc..

La tecnica della **clonazione terapeutica** consiste nel trapiantare il nucleo di una cellula somatica sana del soggetto (p.es. della pelle) in un uovo non fertilizzato privato nel suo nucleo. Lo sviluppo dell'uovo diploide in coltura porta alla formazione di un embrione clone, geneticamente identico al soggetto donatore. Da questo embrione si preleverebbero le cellule staminali per rigenerare il tessuto da impiantare nel soggetto stesso, senza rischi di rigetto. In molti Paesi l'utilizzo di embrioni umani, anche per scopi terapeutici, è ritenuto eticamente inaccettabile, e la pratica è illegale.

38. Ci sono due tipi di terapia genica, o manipolazione genetica. La *terapia genica somatica* e la *terapia genica germinale*. La prima cerca di sostituire l'allele sbagliato con una versione normale, ma solo su cellule somatiche, a qualsiasi

stadio di sviluppo dell'individuo. Curando una cellula somatica, tutte le cellule che avranno origine da essa saranno normali. La terapia genica germinale si prefigge di intervenire sulle cellule della linea germinale, uovo o spermatozoo, in modo tale che in teoria anche la discendenza di quell'individuo potrà beneficiare dell'intervento. Quest'ultima pratica è quella normalmente associata all'idea di ingegneria genetica, ed è attualmente illegale nella maggior parte dei paesi impegnati in questo tipo di ricerche.

39. Un aspetto della ricerca attuale riguarda l'ipotesi che i tumori cerebrali possano originare da cellule staminali del cervello.
40. Un gruppo di ricercatori della University of California a San Francisco (UCSF) ha scoperto una zona centrale del cervello del topo adulto di proliferazione di cellule staminali. Queste cellule immature migrano su lunghe distanze (cm), a velocità sostenuta ($100 \mu/\text{ora}$), seguendo dei percorsi preferenziali (una sorta di lunghe catene) verso il tessuto target.

I ricercatori hanno seguito la migrazione nel topo di neuroblasti nati nella *zona subventricolare* (SVZ), al bordo dei ventricoli cerebrali, verso il bulbo olfattivo, dove le giovani cellule si differenziano progressivamente in neuroni. Il tragitto e il successivo processo di integrazione nel tessuto target dura circa 2 settimane.

I ricercatori della UCSF, da analisi post mortem hanno accertato anche nell'uomo l'esistenza di gruppi di astrociti immaturi. Ma, essi scrivono, "Unexpectedly, we find no evidence of chains of migrating neuroblasts in the SVZ or in the pathway to the olfactory bulb.. Our work identifies SVZ astrocytes as neural stem cells in a niche of unique organization in the human brain." Secondo Pasko Rakic, professore di neuroscienze alla Yale University School of Medicine, deve essere attivo qualche fattore che impedisce alle cellule staminali di maturare in neuroni. L'incapacità del cervello umano di autoripararsi non è dovuta alla carenza di cellule staminali: "In humans, there is the same potential pool of cells, but they do not migrate as they do in the mouse... It is important to see what prevents it". Il sistema nervoso umano differisce in molti aspetti importanti da quello di altri animali: "You can cut the spinal cord of salamanders and they grow back," dice Rakic. "In humans, this cannot be done." Secondo Rakic il cervello umano ha una struttura molto più complessa, organizzata e resistente ai cambiamenti, come l'inserimento di nuove cellule.

41. Un **animale transgenico** è un animale nel quale è stato inserito un gene estraneo. Il gene viene costruito con la tecnica del DNA ricombinante. Ad esempio è possibile avere una gallina che sintetizza proteine umane nell'albumone dell'uovo, oppure una capra che esprime il gene estraneo nel suo latte. Il topo transgenico

è ampiamente utilizzato nella ricerca neuroscientifica. Ad esempio, il topo normale non può essere infettato dal virus della polio. Invece, il topo transgenico che esprime il gene umano per il recettore del virus può contrarre la malattia e manifestarne alcuni sintomi (p.es. la paralisi), potendo così essere usato nella ricerca di una cura.

Oltre al gene strutturale desiderato (p.es. il gene dell'insulina), occorre realizzare il vettore che permette alle molecole di DNA estranee di essere inserite nel DNA ospite, e molecole di DNA che permettano poi al gene strutturale di essere espresso nelle cellule transgeniche (*promotori*).

38 Il linguaggio

1. La comprensione e la produzione del linguaggio è un'abilità complessa che coinvolge l'intero cervello. Tra i processi implicati nell'elaborazione dell'informazione linguistica (ortografica, fonologica, semantica, morfologica, lessicale, sintattica) vi sono l'analisi percettiva degli stimoli verbali, l'allocazione dell'attenzione, la ricerca delle informazioni semantiche nella LTM, operazioni di confronto e di trasformazione nella memoria di lavoro.
2. Il linguaggio, a differenza della percezione, dell'apprendimento, della memoria, dell'attenzione, non può beneficiare della possibilità di mutuare informazioni dalla sperimentazione animale.

L'avvento delle tecniche di *neuroimaging* funzionale ha impresso alle neuroscienze cognitive una decisiva accelerazione nello studio dei rapporti tra cervello e linguaggio nei soggetti normali, senza dover dipendere dal reperimento di casi clinici di rare dissociazioni funzionali.

3. Lo studio PET di Peterson e altri (1988) si proponeva di scomporre i vari stadi dell'elaborazione linguistica di un compito complesso come quello di comprendere il significato di una parola e di indicarne l'uso. Il soggetto era impegnato nei seguenti compiti in successione
 - (a) fissare un punto su uno schermo (scansione PET_0)
 - (b) udire (oppure vedere sullo schermo) il nome di un oggetto (p.es. "martello") (scansione PET_1)
 - (c) ripetere ad alta voce il nome dell'oggetto (scansione PET_2)
 - (d) dire a cosa serve (scansione PET_3)

In base all'assunto della tecnica della sottrazione cognitiva avremo che

- $PET_1 - PET_0$ evidenzia le strutture corticali responsabili della percezione dello stimolo acustico (o figurale): aree posteriori occipito-temporali, prevalenti a destra (sinistra) per stimoli visivi (uditivi)
- $PET_2 - PET_1 - PET_0$ evidenzia le strutture corticali necessarie all'articolazione della parola: aree motorie e supplementari motorie, porzione mesiale del cervelletto
- $PET_3 - PET_2 - PET_1 - PET_0$ evidenzia le strutture corticali coinvolte nell'accesso al significato e nella selezione delle parole indicative dell'uso: aree prefrontali e frontali (area di Broca), aree temporali posteriori (area di Wernicke), giro del cingolo anteriore, emisfero cerebellare destro (l'attivazione

cerebellare suggerisce che il ruolo di questo organo potrebbe non essere esclusivamente motorio).

4. Negli anni ottanta la letteratura neuropsicologica ha ampiamente descritto casi di pazienti con deficit selettivi nel denominare specifiche categorie di oggetti, persone, animali (p.es. Warrington, Shallice, 1984). Ciò ha fatto pensare che l'accesso al lessico potesse coinvolgere strutture neurali differenziate a seconda della categoria lessicale delle parole. In effetti gli studi PET di Perani (1995) hanno dimostrato che mentre la denominazione di animali attiva le aree visive occipitali, la denominazione di attrezzi da lavoro attiva l'area frontale dorsolaterale sinistra (inoltre per entrambe le categorie lessicali si evidenziava attivazione della corteccia temporale inferiore).
5. La *fonetica* è lo studio dei suoni utilizzati in tutti i linguaggi parlati.
6. Le combinazioni di fonemi che hanno un determinato significato sono dette *morfemi*. Alcuni sono parole complete (p.es. "gatto"), altri sono affissi che mutano il significato della parola (p.es. la /s/, che in inglese determina il plurale di un sostantivo).
7. I morfemi sono combinati a formare parole e le parole sono combinate a formare locuzioni, proposizioni, frasi e discorsi, nel rispetto della sintassi. La *semantica* e la *pragmatica* studiano il significato e l'utilizzo delle parole in dipendenza dal contesto (linguistico, ambientale, sociale) e degli scopi.
8. Il linguaggio, così come descritto dai linguisti, è una funzione con molti livelli strutturali. Ma il cervello umano, la macchina che in tempo reale crea e utilizza il linguaggio, usa le stesse unità linguistiche descritte dai linguisti? In parte sì. Molte configurazioni descritte dai linguisti corrispondono probabilmente a differenze significative nell'elaborazione cerebrale.
9. Le stringhe fonologicamente legali (illegali) sono quelle pronunciabili (non pronunciabili)
10. Il primo compito che il cervello deve affrontare è la classificazione dello stimolo verbale. Schendan, Ganis e Kutas (1998) hanno verificato che i PE elicitati da stimoli linguistici visivi divergono dopo circa 95ms per stimoli "oggetto" (p.es. l'immagine di un aereo) e stringhe simboliche; dopo qualche ms i PE distinguevano stringhe di lettere (p.es. "SIUPYDND") da stringhe di icone (p.es. "🂱🂲🂢🂣"); successivamente (latenza $\approx 200ms$) i PE distinguevano le parole (p.es. "AIRPLANE") dalle non parole (p.es. "SIUPYDND"). Un decorso analogo è stato osservato anche per gli stimoli linguistici uditi (Novick e altri, 1985).

11. King e Kutas, (1998b) hanno descritto una componente negativa di elaborazione lessicale (*Lexical Processing Negativity*, LPN), registrata anteriormente a sinistra, che ha un picco a latenza variabile tra i $280ms$ e i $340ms$, a seconda della frequenza di uso della parola stimolo nella lingua madre del soggetto. E' come se il cervello elaborasse più rapidamente parole di cui ha avuto esperienza di elaborazione.
12. Ma il linguaggio richiede anche l'elaborazione della relazione tra gli elementi simbolici del linguaggio e la conoscenza del mondo reale immagazzinata nella LTM (McKoon e Ratcliff, 1998). Studi ERP mostrano che il cervello è sensibile ad alcuni aspetti del significato già $250 - 300ms$ dopo l'inizio dello stimolo. Ad esempio la N400, con picco intorno ai $400ms$ di latenza, è una negatività posteriore leggermente lateralizzata a destra, che nei bambini e negli adulti normali sembra essere una risposta a stimoli significativi, o che potrebbero convogliare significato, come le pseudoparole pronunciabili.
13. Alcuni hanno proposto che la N400 rifletta qualche tipo di ricerca nella memoria semantica a lungo termine (Stuss e altri, 1986). L'ampiezza della N400 si attenua e la latenza si prolunga con il normale invecchiamento, e ancora di più nelle varie forme di demenza (Iragui e altri, 1996). L'ampiezza della N400 varia in funzione inversa rispetto alla frequenza di uso (Van Petten e Kutas, 1991). L'ampiezza della N400 in risposta a una parola risulta attenuata se la parola è preceduta da uno stimolo di *priming* con significato simile o correlato (p.es. la N400 elicitata dalla parola "il cane" è più ampia rispetto alla N400 elicitata dalla parola "il miele", e ancor più rispetto alla N400 elicitata dalla parola "lo zucchero", a conclusione della frase "il caffè mi piace con") (Kutas e Hillyard, 1984). Oltre ai fattori lessicali, la sensibilità della N400 arriva a interessare anche le relazioni tra una parola e il suo immediato contesto fraseologico (gli avverbi "velocemente" e "lentamente" elicitano la stessa ampiezza N400 se inseriti nella frase "Il topo andò ... nella tana", ma ampiezze diverse se la stessa frase è preceduta da "Il gatto sorprese il topo").
14. Diversi tipi di violazioni sintattiche elicitano una componente tardiva P600 (Coulson e altri, 1998), la **variazione positiva sintattica** (*Syntactic Positive Shift*, SPS). Un esempio di violazione sintattica è la non concordanza tra numero di soggetti e di verbi (p.es. "essi ... è ...") oppure lo spostamento di elementi nella frase (p.es. "la prova Max di del teorema").
15. Il cervello può elaborare le relazioni critiche tra stimoli linguistici distribuiti nel tempo e nello spazio solo attraverso l'uso della memoria di lavoro. In una *proposizione relativa al soggetto* il soggetto è lo stesso sia nella proposizione principale che in quella relativa (p.es. "il cronista che seguiva il senatore ammise l'errore").

In una *proposizione relativa all'oggetto* il soggetto della proposizione principale è diverso dal soggetto in quella relativa (p.es. "il cronista che il senatore seguiva ammise l'errore"). Pare che proposizioni relative all'oggetto rappresentano un carico cognitivo maggiore per la memoria operativa (Muller e altri, 1997).

16. Riguardo alla importanza degli elementi linguistici sovrafonetici nel processo di comprensione linguistica alcuni ricercatori hanno evidenziato un fatto sorprendente: "Sceodno dei recaricorti dlel'Utievnsirà di Cmabrigde non iomrtpa in qlaue oidnre vnongeo sritcte le ltrreee in una proala, l'uicna csoa ipotamrnte è che la pirma e utilma lteetra saino al psoto gusito. Il rseto può esesre una cnuosifone ttaole ed è cmunoque psobisile lgeerlgo sneza porlembi. Qusteo prchè la mnete uamna non lgege ongi sngiola lteerta, ma la praloa nel suo isienme".

Il contesto fraseologico immediato è pure importante per poter riconoscere efficientemente una parola: una cosa è leggere "ipotamrnte", altra cosa è leggere "l'uicna csoa ipotamrnte è che".

39 L'attenzione

1. Le risorse di elaborazione cognitiva degli organismi non sono illimitate, motivo per cui l'evoluzione ha dotato molti di essi di potenti meccanismi cerebrali capaci di selezionare rapidamente, tra gli stimoli ambientali, quelli che si prefigurano maggiormente meritevoli di essere elaborati, in quanto di maggior valore per l'individuo. **L'attenzione selettiva** è la facoltà espressa da tali meccanismi.
2. L'attenzione in generale può essere orientata da processi intenzionali (p.es. la curiosità) e conoscenze pregresse (effetto *top-down*), ma può anche essere orientata in modo del tutto automatico dalle caratteristiche sensoriali dello stimolo (effetto *bottom-up*), motivo per cui questa specie di riflesso orientativo dell'attenzione è stato definito *esogeno* (Posner e altri, 1980). I due effetti sono rispettivamente evidenziati dai differenti modi di dire: "prestare attenzione a" e "l'attenzione è catturata da". E' probabile che questi due tipi di controllo dell'attenzione selettiva siano mediati da circuiti nervosi differenti.
3. L'interesse verso i processi attentivi, vivo in Donders, Wundt, James, ecc., fu recuperato solo durante la seconda guerra mondiale.
4. Le metafore usate per definire l'attenzione sono state:
 - attenzione come filtro
 - attenzione come fascio di luce
 - attenzione come serbatoio
5. Recentemente, oltre ai metodi tradizionali di rilevazione delle risposte comportamentali (RT, numero di successi-insuccessi ecc.), si stanno impegnando tecniche di *neuroimaging* ad alta risoluzione spaziale (PET, fMRI) e temporale (ERP).

39.1 L'attenzione selettiva

1. L'Attenzione selettiva fa riferimento alla capacità di selezionare una tra molte sorgenti di informazione contemporaneamente attive (p.es. nell'effetto *cocktail party*), omomodali o eteromodali. I paradigmi sperimentali utilizzati sono quelli di selezione e di filtraggio. La differenza sostanziale sta nel tipo di stimoli considerati, discreti o continui.
2. *Paradigmi di selezione.* In un tipico compito di ricerca visiva al soggetto viene presentato un singolo stimolo (lettera, figura, numero), detto *stimolo target*, seguito dalla presentazione contemporanea di più stimoli, tra i quali il soggetto deve decidere il più rapidamente possibile se è presente o meno lo stimolo target. Nel *paradigma di Posner* (1978) ogni prova consiste nella presentazione di uno stimolo segnale (*cue*) che indica in quale zona dello schermo verrà successivamente presentato uno stimolo, che il soggetto dovrà riconoscere più rapidamente possibile. Lo stimolo segnale può essere vero (caso più frequente), falso oppure neutro (stimolo segnale non informativo). Normalmente si osserva, rispetto alla condizione neutra, una progressiva riduzione dei RT nelle prove valide e un progressivo aumento nelle prove invalide.
3. *Paradigmi di filtraggio.* Si basano sulla presentazione continua di stimoli rilevanti (da selezionare) e irrilevanti (da ignorare). P.es. nell'*ascolto dicotico* alla presentazione contemporanea ai due orecchi di due diversi messaggi, il soggetto deve prestare attenzione a uno soltanto. Successivamente gli si potrà chiedere di ricordare quanto ascoltato da un orecchio o dall'altro.
4. Il problema di stabilire in quale fase dell'elaborazione degli stimoli concorrenti si attua la selezione attentiva distingue *teorie a selezione precoce* e *a selezione tardiva*.
5. Nello studio di Yarbus del 1967 sui movimenti oculari durante la percezione visiva di una scena complessa, risultava che l'ispezione oculare consta di un'alternanza di fissazioni e di saccadi. Ma come fa il sistema visivo a decidere quale sarà il prossimo punto da fissare? Si è ipotizzato che esistesse un processo attentivo di natura seriale e focale, guidato da un processo pre-attentivo non focale, che evidenzia le zone del campo visivo più interessanti.

Eriksen e Yeh (1985) hanno proposto per primi la *metafora del fascio di luce* (ing. *spotlight*) secondo cui nel processo pre-attentivo l'attenzione sarebbe concentrata solamente nell'intorno di un punto, il *focus attentivo*. Questo si comporta come un fascio di luce: si sposta in modo continuo (Shulman et al., 1979), a velocità costante (Tsal, 1983), ha un diametro variabile, la velocità di elaborazione per stimoli presentati al suo interno è maggiore che per stimoli presentati in altre



Figure 303: Esempio di stimolo congruente e incongruente negli esperimenti di Navon

locazioni spaziali. Sembra inoltre che l'attenzione non possa facilmente essere allocata in regioni non adiacenti del campo visivo (Eriksen e Yeh, 1985). Secondo Eriksen e Yeh il posizionamento del focus attentivo sarebbe guidato dagli stessi stimoli visivi (effetto *bottom-up*), ma anche da livelli cognitivi più elevati (effetto *top-down*). Gli studi di Posner sull'attenzione selettiva visiva confermarono e perfezionarono la metafora (Posner, 1978, 1988, 1990). Il focus attentivo non coincide necessariamente col punto di vista (PF), il quale negli esperimenti di Posner si trovava sempre al centro dello schermo.

6. Le ricerche di Navon (1977) precisarono che l'apertura dell'intorno attentivo è dapprima grande, poi si riduce. Contrariamente a ciò Eriksen e Yeh pensavano che tale apertura fosse regolata dalle aspettative del soggetto con un processo top-down, e che tale apertura fosse inversamente proporzionale alla risoluzione visiva (una sorta di zoom). Nei suoi esperimenti Navon mostrava ai soggetti una lettera grande (p.es. *A*) formata da lettere più piccole, dello stesso tipo (*A*, stimoli congruenti) o di tipo diverso (p.es. *E*, stimoli non congruenti).

Mentre i tempi di reazione nel riconoscimento delle lettere grandi era lo stesso per stimoli congruenti e incongruenti, le prestazioni nel riconoscimento delle lettere piccole erano migliori con gli stimoli congruenti. Inoltre il riconoscimento era sempre più efficiente per le lettere grandi. In realtà la questione è ancora controversa, infatti pare che a volte il sistema pre-attentivo sia guidato dalle aspettative, altre volte dallo stimolo.

7. La Treisman (1977) chiedeva ai soggetti di localizzare uno stimolo target tra numerosi stimoli distrattori. Scoprì che quando lo stimolo target differiva per una sola caratteristica elementare dagli stimoli distrattori (forma, colore, ori-

entamento) il tempo di individuazione era indipendente dal numero di stimoli distrattori. Se invece vi erano distrattori maggiormente diversificati il tempo di risposta aumentava in proporzione al loro numero. Secondo il modello proposto dalla Treisman, le singole caratteristiche elementari degli stimoli sono processate in parallelo da un meccanismo preattentivo automatico su tutto il campo visivo, successivamente le caratteristiche codificate vengono combinate tra loro con uno sforzo cognitivo seriale. In definitiva si pensa che esistano due modi di funzionamento dell'attenzione visiva: uno focale e seriale che seleziona soprattutto la locazione spaziale, l'altro parallelo e distribuito che seleziona soprattutto una determinata caratteristica.

8. Se fosse fondata la separazione funzionale delle vie visive in *sistema "where"* e *sistema "what"*, ciò avrebbe implicazioni importanti sui meccanismi di selezione visiva ipotizzati dalla Treisman (Mishkin, Ungerleider e Macko, 1983). Si afferma che il sistema *where* è dedicato alla localizzazione spaziale e movimento degli oggetti, mentre il sistema *what* è dedicato al riconoscimento delle caratteristiche fisiche degli oggetti (orientamento, frequenza spaziale, colore, tessitura).
9. E' noto che l'attenzione selettiva concentrata su una regione delimitata del campo visivo, su una zona della cute, o su un orecchio, aumenta l'ampiezza dei potenziali evocati da stimoli adeguati attesi somministrati in quel canale percettivo (Hillyard e altri, 1973). Per quanto riguarda la modalità uditiva l'effetto è consistente nell'intervallo di latenza compreso tra 50 ms e 200-500 ms (Woldorf e Hillyard, 1991).

39.2 L'attenzione divisa

1. L'*attenzione divisa* fa riferimento alla capacità di prestare attenzione a più cose contemporaneamente. Secondo la metafora dell'*attenzione come sebatoio*, l'individuo avrebbe a disposizione una quantità limitata di risorse attentive, o di capacità di elaborazione dell'informazione. Per quanto riguarda l'utilizzo di tali risorse, alcuni ritengono che queste debbano spostarsi in toto da un compito all'altro (*teorie strutturali*), altri pensano che possano essere distribuite (*teorie della capacità*).

La *teoria delle risorse multiple* (Navon e Gopher, 1979; Sanders, 1979; Wickens, 1980) introduce un ulteriore distingue nel tipo di risorse. Ciò per spiegare i seguenti fenomeni: a) l'insensibilità alla difficoltà: l'incremento di difficoltà di un compito primario non riduce la prestazione del compito secondario b) la condivisione perfetta: due compiti vengono eseguiti contemporaneamente senza alcuna interferenza, anche se ciascuno singolarmente può interferire con un terzo c) l'alterazione strutturale: cambiando la struttura del compito (p.es. la modalità di risposta), ma non la sua complessità, può determinare aumento d'interferenza col compito secondario. Secondo il modello di Wickens, più diverse sono le risorse richieste per eseguire due compiti, più efficiente sarà la divisione del lavoro.

39.3 L'attenzione sostenuta

1. Si parla di *attenzione sostenuta*, o *vigilanza*, quando si considera l'andamento della prestazione nel tempo. In neurofisiologia il termine vigilanza indica uno stato di attivazione fisiologica, o arousal. L'attenzione su un singolo canale tende a diminuire nel tempo se il flusso degli stimoli è ripetitivo, difficilmente decodificabile, infrequente. La presenza di sorgenti multiple aggrava ancor più la situazione.

L'interesse sulla vigilanza ha avuto largo impulso durante la seconda guerra mondiale, quando si pose il problema dell'efficienza di operatori preposti a compiti di sorveglianza militare (p.es. controllo radar). Ma i primi studi sistematici si ebbero con Mackworth (1950) per il quale la vigilanza è la capacità di rispondere a stimoli ambientali che si presentano in istanti casuali. Nei suoi esperimenti con il **clock test** egli sottoponeva al soggetto uno schermo con un'orologio, una lancetta che si spostava di una tacca ogni secondo, ma a volte lo scatto era di due tacche. I soggetti mostravano un rapido decremento nella capacità di rilevare gli scatti doppi già dopo 30 min dall'inizio dell'esperimento. Tra gli indicatori significativi in un compito di attenzione sostenuta:

- la probabilità e la frequenza di rilevazione dello stimolo
- il numero di ripetizioni dello stimolo che ne determinano la rilevazione
- i RT per gli stimoli rilevati
- mutamenti nella soglia sensoriale implicata

La modalità sensoriale sembra influenzare le prestazioni in compiti di attenzione sostenuta: i segnali acustici sono rilevati con accuratezza e durata maggiori rispetto a quelli tattili e visivi. Ciò è probabilmente dovuto al maggior numero di distrattori visivi (p.es. movimenti del capo e degli occhi). Da molte ricerche risulta che più alte probabilità di detezione si hanno con maggiori intensità e maggiori durate del segnale.

2. Nei soggetti con danni alla corteccia prefrontale dorsolaterale i potenziali ERP registrati durante compiti di attenzione sostenuta sono alterati. E' il caso della CNV (*Contingent Negative Variation*) che si genera nelle regioni centrali e frontali durante un lasso di tempo che segue un segnale di preavviso.

39.4 L'attenzione verso stimoli nuovi

1. La predisposizione del nostro apparato psichico ad essere influenzato dagli stimoli nuovi e inaspettati è un aspetto importante nel processo creativo, sia in campo artistico che scientifico. Quali sono i meccanismi biologici dell'elaborazione della novità? Si sa che gli eventi nuovi sono in genere ricordati meglio (Von Restorff, 1933; Karis e altri, 1984). L'osservazione clinica e dati neuropsicologici indicano un legame tra la corteccia prefrontale dorsolaterale, la detezione della novità e la produzione di nuovi comportamenti (Godfrey e Rousseaux, 1997; Goldberg e altri, 1994).
2. I processi attentivi guidati dalla volontà sono studiati in laboratorio utilizzando un compito di *oddball*, in cui il soggetto è impegnato a rilevare attivamente un evento non frequente sullo sfondo di un una serie di stimoli frequenti irrilevanti. La detezione dello stimolo target evoca la variante P3b del potenziale P300, maggiormente ampia nelle aree parietali. Dalle elaborazioni inverse dei dati MEG ed EEG si evince che le strutture cerebrali coinvolte in questa attivazione comprendono la corteccia associativa posteriore multimodale, l'ippocampo, la corteccia del cingolo e la corteccia prefrontale dorsolaterale (Picton, 1995; Swick e Knight, 1998).
3. L'orientamento involontario verso uno stimolo nuovo e inaspettato genera la variante P3a del potenziale P300. A differenza della P3b, la P3a è concentrata nelle aree frontali e centrali, raggiunge il picco di ampiezza 50 ms prima e si estingue già dopo 5-10 presentazioni dello stimolo (Knight, 1987). Si ritiene che la P3a rifletta l'attività di un sistema di orientamento multimodale cortico-limbico che elabora gli stimoli nuovi (Baudena e altri, 1995; Heit e altri, 1990; Squires e altri, 1975; Knight, 1984). I pazienti con lesioni della corteccia prefrontale dorsolaterale soffrono di carenze nella risoluzione di problemi nuovi (Godfrey e Rousseaux, 1997; Goldberg e altri, 1994) e in generale hanno potenziali P3a segnatamente ridotti nella modalità uditiva (Knight e Scabini, 1998), visiva (Knight, 1997) e somatosensitiva (Yamaguchi e Knight, 1992). I pazienti orbitofrontali mostrano al contrario esaltazione della P3a, forse correlabile alla reazione di trasalimento di fronte a problemi nuovi osservata in questi pazienti (Rule e altri, 1999).
4. Il fatto che la novità dello stimolo faciliti la codifica mnemonica rende probante il coinvolgimento dell'ippocampo nella elaborazione della novità. Robert T. Knight e Donatella Scabini (1996) hanno esaminato la P300 in pazienti affetti da occlusione dell'*arteria di Uchimura* (una branca dell'arteria cerebrale posteriore), con conseguente danno alla regione ippocampale posteriore (ippocampo, giro dentato, subicolo, giro paraippocampale, corteccia enterinale, fornice). Essi hanno un'attività P3b normale , ma riduzioni evidenti della risposta P3a. L'ipotesi

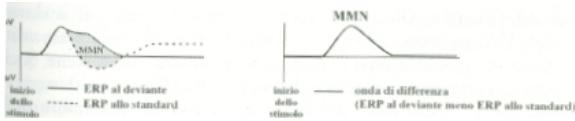


Figure 304: Mismatch Negativity. Illustrazione schematica.

da essi formulata è che *"un segnale prefrontale allerti la corteccia ippocampale del fatto che si è verificato un evento potenzialmente significativo che richiede elaborazione mnemonica"*.

39.4.1 Mismatch Negativity

- (a) La *negatività da discrepanza* (ing. *Mismatch Negativity*, o MMN) è una componente ERP negativa di latenza $\approx 100 - 200ms$ che si manifesta quando in una sequenza di stimoli ripetitivi "standard" si inserisce uno stimolo "deviante" per un qualche aspetto.

P.es. una MMN uditiva è elicitata quando un suono cambia in frequenza, durata o intensità, quando un fonema viene presentato al posto di un altro, quando in una sequenza di toni discendenti uno di essi è ripetuto due volte, ecc. La MMN uditiva è resa possibile dalla formazione di tracce mnestiche che rappresentano ciascuna caratteristica degli stimoli "standard". La permanenza di queste tracce è stimata intorno ai $\approx 10sec$ (infatti con un ISI maggiore non si ha MMN), paragonabile alla durata della memoria sensoriale uditiva (Cowan, 1984).

- (b) Gli studi MEG indicano che siano proprio le corteccce uditive a rivelare il cambiamento sonoro e a elicitare la MMN, e che subito dopo attivino un generatore frontale forse associato all'indirizzamento involontario dell'attenzione (Näätänen e Michie, 1979; Giard e altri, 1990). La posizione dei generatori varia leggermente a seconda che si utilizzino toni semplici piuttosto che suoni spettralmente più ricchi, fonemi piuttosto che accordi musicali (Alho e altri, 1996). Koelsch e altri (1999) hanno osservato che la MMN di un gruppo di violinisti professionisti era più ampia di quella di un gruppo di soggetti senza preparazione musicale, ma solo quando la variazione di frequenza avveniva in una nota nel contesto di un accordo.
- (c) Näätänen e collaboratori (1997) hanno utilizzato la MMN per dimostrare l'esistenza di tracce mnemoniche uditive permanenti per i fonemi della madre lingua. Essi videro che utilizzando come stimolo deviante la vocale estone /õ/ la MMNm risultava molto maggiore nei soggetti estoni piuttosto che nei finlandesi (mentre lo stimolo standard era la vocale /e/, condivisa dalle

due lingue). La MMN era invece simile quando sia lo stimolo deviante che quello standard erano condivisi dalle due lingue. L'incremento della MMNm per i fonemi della madrelingua era localizzato proprio nell'area di Wernicke (Rinne e altri, 1999). Pare che per la lingua madre queste tracce si formino già durante il primo anno di vita (Dehaene-Lambertz e Baillet, 1998), mentre altre possono consolidarsi in età adulta relativamente ai suoni di una lingua straniera appresa (Winkler e altri, 1999). La MMN è anche un buon indicatore delle condizioni di afasia di Wernicke (Ilvonen e altri) e della dislessia (Kujala e altri), ciò ne ha suggerito l'utilizzo in numerose applicazioni cliniche.

- (d) Il fatto che la MMN possa essere generata, seppure in misura minore, anche in assenza di attenzione selettiva dimostra la sorprendente capacità del cervello di eseguire elaborazioni automatiche anche complesse. Il fenomeno è dimostrato da esperimenti di ascolto dicotico, in cui si ottiene una MMN anche per piccole variazioni dell'input all'orecchio non attentivo (Näätänen e Paavilainen, 1993), ma anche durante il sonno e in stati comatosi. Talvolta in questi esperimenti le componenti ERP dovute all'attenzione selettiva possono rappresentare un disturbo, sicché sembra che modo migliore per registrare la MMN è quello di adottare condizioni in cui l'attenzione del soggetto è diretta altrove, p.es. ad un video (senza audio!).
- (e) Nei soggetti in coma la possibilità di elicitare una MMN sembra uno dei più attendibili segni predittori di recupero della coscienza (Kane e altri, 1996).

39.5 Meccanismi dell'attenzione visiva

1. L'*attenzione spaziale* è stata studiata sin dalla fine del XIX secolo, quando Herman von Helmholtz cercò di determinare quanta informazione potesse essere raccolta da uno stimolo visivo transitorio. Illuminando con un flash un foglio con una serie di lettere dipinte, Helmholtz si rese conto di non riuscire a percepire accuratamente alcune zone del foglio, a meno che egli non si preparasse in anticipo a focalizzare l'attenzione su di esse, pur mantenendo sempre lo sguardo fisso in uno stesso punto. Egli scrisse:

"Attraverso un'intenzione di tipo volontario, anche senza movimenti degli occhi, [...] si può concentrare l'attenzione sulla sensazione da una particolare parte del nostro sistema nervoso periferico e nel contempo escludere l'attenzione da tutte le altre parti" (*Treatise on Physiological Optics*, 1924)

2. Nel **paradigma sperimentale di Posner** (1978) ogni prova consiste nella presentazione di un segnale anticipatorio (*cue*), ">","<","<>", al centro di uno schermo diviso in due metà. Il segnale predice al soggetto in quale zona dello schermo verrà successivamente presentato uno stimolo target, che egli dovrà identificare più rapidamente possibile premendo un pulsante. Il segnale anticipatorio, quando non neutro ("<>"), può essere vero (prova valida, 80% dei casi) oppure falso (prova invalida, 20% dei casi). Normalmente si osserva, rispetto alla condizione neutra, una riduzione dei RT nelle prove valide e un aumento nelle prove invalide. Dato che il soggetto doveva sempre mantenere fisso il punto di vista al centro dello schermo, i risultati di Posner confermano che il sistema pre-attentivo è guidato in una certa zona del campo visivo dalla conoscenza del segnale *cue*, con un processo top-down. In effetti recenti studi ERP (Mangun e Hillyard, 1991) hanno confermato che la presegnalazione produce una modulazione in alcune componenti precoci del PEV (p.es. nelle derivazioni occipitali la P_1 , a circa 100-130 ms dalla comparsa dello stimolo target, è più ampia nelle prove valide rispetto alle prove invalide).
3. A parte questi dati, non è ancora noto quanto precoci possano essere le influenze cognitive sui meccanismi percettivi. Mentre al momento non esistono prove di modulazioni dei segnali visivi direttamente provenienti dal LGN, alcuni studi indicherebbero che, almeno nella scimmia, gli effetti dell'attenzione visiva sono esplicati già nell'elaborazione corticale della V1 (McAdams, Maunsell, 1999; Motter, 1993), ma i risultati dei vari gruppi di ricerca sono ancora contraddittori.
4. Alcuni ricercatori hanno tentato di dimostrare che anche l'attenzione riflessa (cioè quella "catturata" da uno stimolo di richiamo non informativo), al pari dell'attenzione orientata volontariamente, è capace di modulare i processi di elaborazione visiva precoce (Hopfinger e Mangun, 1998). In pratica il segnale *cue* era

uno stimolo visivo che nel 50% dei casi era presentato laddove lo stimolo target si sarebbe presentato qualche decina di ms più tardi, mentre negli altri casi cadeva nell'emicampo opposto. Il problema di questi esperimenti ERP è che, dovendo confrontare potenziali PEV evocati da uno stimolo target colocalizzato o meno con uno stimolo *cue* quasi simultaneo, sono esposti al rischio di confondere gli effetti dello stimolo target con quelli della combinazione stimolo target + stimolo *cue*.

5. Alcuni studi tendono a superare le limitazioni intrinseche delle tecniche ERP abbinandole a scansioni PET o fMRI. Di questo genere sono gli studi di Heinze e altri (1994) e Mangun e altri (1997), volti a determinare la localizzazione delle sorgenti EEG equivalenti durante compiti di attenzione spaziale. Ai soggetti veniva presentata una coppia di stimoli (simboli senza senso) su ciascun emicampo, contemporaneamente. Essi erano istruiti di volta in volta a quale emicampo avrebbero dovuto prestare attenzione, e dovevano premere un pulsante quando i due stimoli di un lato erano uguali. Le scansioni PET diedero modo di identificare due regioni candidate in ciascun emisfero, il giro fusiforme (FuG) e il giro occipitale mediale (MOG), dove poter collocare i dipoli di corrente equivalente. La simulazione del problema diretto in migliore accordo coi dati ERP prevedeva un dipolo dominante nel FuG nell'intervallo 110-140 ms (latenza P_1), e un dipolo dominante nel MOG nell'intervallo 260-300 ms (latenza LPC, *Late Positive Component*).
6. Sono stati individuati almeno tre diversi meccanismi nello spostamento dell'attenzione attraverso il campo visivo:
 - il focus attentivo deve sganciarsi dalla locazione attesa (*disengagement*)
 - dev'essere spostato attraverso il campo visivo
 - deve agganciarsi sulla nuova locazione (*engagement*)

Gli esperimenti di Wurtz et al. (1980) e Colby (1991) sulle scimmie suggeriscono un centro nervoso per ciascuna fase:

- Lobo parietale posteriore. Lesioni in quest'area compromettono la capacità di sganciare il focus verso un target in direzione opposta alla sede della lesione
- Collicolo superiore. Lesioni del coll. Sup. rallentano lo spostamento del focus attentivo
- Pulvinar. Lesioni chimiche di questo nucleo talamico riducono la capacità di agganciare il focus su una locazione in posizione opposta al lato lesio

40 La memoria

1. Luis Brunel: "Bisogna cominciare a perdere la memoria, anche solo ogni tanto, per comprendere che la memoria è ciò che riempie la nostra vita. La vita senza memoria non è vita [...]. La nostra memoria è la nostra coerenza, la nostra ragione, il nostro sentimento, persino la nostra azione. Senza di lei, non siamo niente"
2. Il *1° principio neurofisiologico di Hebb* (1949) dice che quando l'assone di una cellula A ripetutamente e persistentemente contribuisce alla scarica di una cellula B, si verifica un qualche processo di crescita o cambiamento metabolico in una o entrambe le cellule, tale che l'efficienza di A, nel produrre la scarica di B, ne risulta aumentata.
3. Il *2° principio neurofisiologico di Hebb* dice che gruppi di terminazioni sinaptiche dello stesso ordine che convergono su una stessa cellula e sono eccitate simultaneamente si rafforzano come un gruppo.
4. Gli esperimenti di Kandel su Aplysia (1976) e di Krasne sul gambero (1978) dettero le prime conferme sperimentalistiche del 1° postulato di Hebb.
5. Nel 1904 Richard Semon coniò il termine *engramma* riferendolo alla rappresentazione neurale di una memoria (Schacter, 1999).
6. Lo psicologo americano Karl Lashley dedicò gran parte della sua carriera alla ricerca dell'engramma nel cervello (K. Lashley, 1929). I suoi studi lo portarono a sostenere:
 - (a) *principio dell'azione di massa*. Il deficit mnestico è proporzionale alla massa di tessuto rimosso
 - (b) *principio dell'equipotenzialità*. Aree differenti contribuiscono ugualmente alla memoria, e quando una è danneggiata possono subentrare le altre

Nel 1950 Lashley sostenne che l'apprendimento non era possibile

40.1 Studi elettrofisiologici della memoria a lungo termine

In questo paragrafo illustreremo in che modo gli studi condotti con i potenziali relativi ad eventi hanno contribuito al nostro attuale livello di comprensione di alcuni dei processi nervosi che sostengono la memoria umana.

- (a) Gli studi ERP sulla LTM possono essere suddivisi in quelli interessati alla codifica e quelli interessati al recupero.
- (b) Gli studi ERP sulla codifica mnemonica si sono concentrati sulle modulazioni degli ERP, o effetti di *memoria successiva* (*Dm*), cioè le differenze tra i potenziali registrati durante compiti di codifica mnemonica, distinti tra loro in base al fatto che gli item siano stati in seguito ricordati oppure dimenticati. Gli effetti *Dm* possono iniziare già dai 200ms di latenza post-stimolo, e hanno una durata di almeno 800ms. I potenziali elicitati da stimoli in seguito ricordati sono in genere più positivi di quelli prodotti da stimoli dimenticati. Esiste una certa dipendenza della distribuzione dei picchi ERP *Dm* sul cuoio capelluto in dipendenza dal tipo di item usati (p.es. le parole producono effetti dominanti nelle regioni centrali-frontali, le facce familiari nelle regioni centrali). Ciò tende a confermare l'idea che la codifica mnemonica sia stimolo-specifica e localizzata.
- (c) Tra gli studi ERP sul recupero dalla LTM citiamo quello di Sanquist e altri (1980), i quali hanno trovato che i potenziali evocati sono in grado di discriminare items correttamente riconosciuti appresi in passato da quelli appresi di recente. Questi effetti, detti *effetti vecchio/nuovo* si manifestano grossomodo nella stessa finestra temporale del potenziale P300, ma in generale non esiste consenso sul loro significato funzionale.

41 Malattie neurodegenerative del SNC

to do

41.1 Morbo di Parkinson

Il morbo di Parkinson (*Parkinson's Disease*, PD) fu descritto per primo da James Parkinson, medico che esercitava a Londra, in "An Essay on the Shaking Palsy" del 1817. Questa malattia neurodegenerativa probabilmente esisteva già da migliaia di anni. I suoi sintomi e le possibili cure furono menzionate nel *Ayurveda*, il sistema di medicina praticato in India già nel 5000 aC, e nel primo testo medico cinese, *Nei Jing*, che apparve 2500 anni fa. Il PD è la terza malattia neurologica in ordine di prevalenza (500000 persone negli US); colpisce il 2% della popolazione oltre i 65 anni; il 15% dei pazienti hanno un parente stretto affetto; l'età media di insorgenza è 58 anni.

Tra i sintomi, variabili nell'inizio e nell'importanza:

1. *tremore a riposo*, ampiezza qualche mm, 3 – 6 scosse/sec, nelle parti distali degli arti (caratteristico nelle mani, come nel gesto del contare monete o arrotolare una pallina), anche quando sorretti, che diminuisce durante i movimenti volontari ma aumenta in condizioni di stress emotivo. Il tREMore può interessare anche la faccia (lingua, labbra, mandibola), una sola metà del corpo, o in rari casi essere assente.
2. *rigidità*, a ruota dentata, per aumento del tono di tutti i muscoli (*ipertonìa*), ma con stiramento e riflessi pressoché normali. Differisce dalla spasticità, in cui il tono aumenta solo negli estensori della gamba e nei flessori del braccio, e in cui vi è iperattività dei riflessi di stiramento. Conseguenza della rigidità è l'immobilità dei muscoli mimici, che conferisce al volto l'aspetto di una maschera impassibile.
3. in tutti i movimenti volontari si nota repertorio ridotto (*ipocinesia*), inizio lento (*acinesia*), lenta esecuzione (*bradicinesia*) che sono deficit primari e non una conseguenza della rigidità. Essi comportano diminuita capacità di serrare le palpebre, assenza dei movimenti complementari degli arti associati alla deambulazione, strascicante e a piccoli passi veloci. La lentezza è spesso evidente nel modo in cui il paziente si alza dal letto o dalla sedia. Soggettivamente il malato ha una sensazione di astenia e di legatura in tutto il corpo. C'è una propensione a piegare il tronco in avanti e a passare da un'andatura al passo alla corsa, come se il malato stesse sempre in pericolo di cadere in avanti. Una spinta leggerissima basta a mettere il soggetto in movimento, in qualunque direzione. Non vi sono alterazioni sensitive e dell'intelletto. Loquela bassa e a scatti, talvolta veloce fino all'incomprensibilità, senza prosodia.

Il morbo di Parkinson è stata la prima malattia del SNC in cui si è dimostrato che l'alterazione del metabolismo dei neurotrasmettitori ha un ruolo fisiopatologico causale. Negli anni '50, A. Carlsson e, indipendentemente i farmacologi svedesi A. Bertler e E. Rosengren, osservarono che la *dopamina* rappresenta il 50% delle catecolamine cerebrali, e l'80% di essa risiede nei nuclei della base. Successivamente Oleh Hornykiewicz, dell'Università di Vienna, osservò che molti dei reperti autoptici dei cervelli umani da lui studiati avevano livelli sorprendentemente bassi di *amine biogene* (*dopamina, noradrenalina e serotonina*). Scoprì poi che tutti questi pazienti erano stati portatori del morbo di Parkinson. In particolare la carenza più grave era a carico della dopamina. Si ha anche perdita di cellule e depigmentazione dei nuclei pigmentati del tronco dell'encefalo, come la SN e il LC. Le alterazioni della SN erano correlate con la deplezione di dopamina nello striato. Di fatto la *pars compacta* della SN contiene la maggior parte dei neuroni dopaminergici cerebrali. Le lesioni istologiche sono di tipo degenerativo, con atrofie, sclerosi, rigonfiamenti cellulari. Vi sono anche alterazioni minori di alcuni sistemi di cellule gliali e vasali.

I trattamenti psicofarmacologici a base di antagonisti della dopamina, come le fenotiazine, non sempre danno i risultati sperati. Sovradosaggi di levodopa inducono movimenti coreiformi e atetoidi. Sulla base di applicazioni iontopforetiche di dopamina al livello dei neuroni dei nuclei della base è stato ipotizzato che l'azione della dopamina sui neuroni striatali è inibitoria. Questo fatto potrebbe spiegare i sintomi positivi della malattia come attività anormale dei neuroni striatali e del GP conseguente a un diminuito controllo inibitorio. *Ma a tutt'oggi è ancora in dubbio se la dopamina abbia azione inibitoria ovvero eccitatoria.* Se avessero ragione coloro che appoggiano le tesi eccitatoria, verrebbero facilmente interpretati i sintomi negativi dell'acinesia e bradicinesia. L'unica cosa certa è che l'impovertimento di dopamina sulla via nigrostriatale è implicata nel morbo di Parkinson. Di qui l'idea di Walther Birkmayer e Hornykiewicz di una terapia basata sulla somministrazione per via endovenosa di *levodopa* (*3,4-didrossifenilalanina*, o *l-DOPA*), un aminoacido precursore della dopamina capace di attraversare la barriera ematoencefalica. La l-DOPA è somministrata con o senza inibitori periferici dell'enzima *DOPA-decarbossilasi*. Questa terapia ha successo per molti ma non per tutti i malati, inoltre non arresta il decorso della malattia, ma solamente tiene sotto controllo alcuni sintomi per pochi anni. Non è noto l'esatto meccanismo di azione della l-DOPA. Di norma la dopamina è sintetizzata al livello delle terminazioni delle fibre nigrostriatali. Nei parkinsoniani il 90% dei neuroni dopaminergici sono degenerati o in via di degenerazione. Tra le varie possibilità:

1. le poche cellule funzionanti convertano la l-DOPA in dopamina riuscendo a compensare alla mancanza delle altre
2. l'enzima DOPA-decarbossilasi (presente ovunque nel SNC) sintetizza dopamina dalla l-DOPA somministrata per via orale in cellule non dopaminergiche (forse

persino nelle cellule gliali). Questa dopamina verrebbe quindi liberata in quantità sufficiente a reintegrare la carenza patologica.

Va detto che non tutti i sintomi del morbo di Parkinson possono essere imputati esclusivamente alla degenerazione della via nigrostriatale dopaminergica. Vi è anche perdita di neuroni noradrenergici del LC e riduzione nel numero di neuroni serotoninergici nei nuclei del rafe. Inoltre vi sono proiezioni che dalla SN raggiungono parti del sistema limbico (*nucleo accumbens*, il *tubercolo olfattorio* e l'amigdala) e la corteccia cerebrale frontale. Secondo alcuni dati l'acinesia può essere il risultato della deplezione di dopamina nel nucleo accumbens. Nel Primate la deplezione di dopamina al livello della corteccia prefrontale provoca deficit cognitivi specifici.

La terapia più promettente che si attende per il prossimo futuro è il trapianto di cellule staminali somatiche cerebrali direttamente nelle zone colpite dal morbo, in maniera tale da permettere a queste cellule di differenziarsi in neuroni dopaminergici funzionali. In uno studio recente ciò è stato effettivamente realizzato nel modello PD del topo: introducendo il gene *Nurr1* nei neuroni impiantati, questi sono maturati e hanno stabilito connessioni dopaminergiche funzionali con il tessuto circostante, producendo una remissione dei deficit motori.

41.2 Morbo di Alzheimer

La forma più comune di demenza senile è il morbo di Alzheimer (*Alzheimer's disease*, AD). In US, 4.5 milioni di persone soffrono di AD, approssimativamente 10 milioni nel mondo. E' stato stimato che nel 2020, solo in UK, circa un milione di persone saranno colpite dal morbo, 20 milioni nel mondo. La malattia colpisce maggiormente dopo i 60 anni di età, e in seguito il rischio raddoppia ogni 5 anni. Il 5% degli uomini e delle donne di età compresa tra i 65 e i 74 anni hanno l'AD, e quasi il 50% delle persone con più di 85 anni. Il costo sociale della malattia è circa 100 miliardi di dollari all'anno in US.

L'AD non fa comunque parte del normale processo di invecchiamento. Nel 1906, Alois Alzheimer notò per primo le caratteristiche alterazioni associate al morbo nel cervello di Auguste D., una donna che era deceduta nel 1906 all'età di 56 anni, a causa di un male sconosciuto.

Si trattava delle placche amiloidi e dei grovigli neurofibrillari, oggi comunemente associati alla malattia.

Non si conoscono tuttora le cause dell'AD, nè esiste una cura. L'età resta il più importante fattore di rischio noto. Esiste pure un fattore di rischio genetico: è ereditaria una rara variante della malattia (*early-onset familial AD*), che insorge tra i 30 e i 60 anni. Un gene chiave è quello che esprime la *apolipoprotein a-E* (ApoE). Normalmente questa proteina aiuta a trasportare il colesterolo nel sangue. Una forma della proteina, presente nel 15% della popolazione, rappresenta un fattore di rischio. E' probabile che

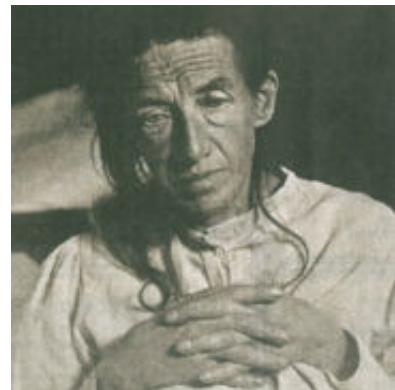


Figure 305: Auguste Deter, la prima donna alla quale fu diagnosticato il morbo di Alzheimer.

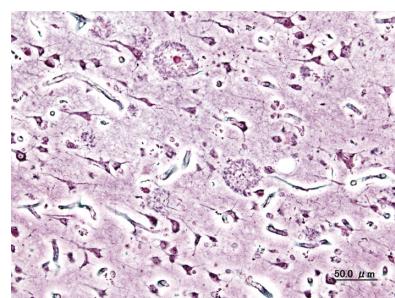


Figure 306: Placche senili nella corteccia cerebrale di una persona affetta dal morbo di Alzheimer. Impregnazione argentica

altri geni contribuiscano ad aumentare, o a diminuire, il rischio, ma non sono noti. Altri fattori sono la pressione sanguigna alta, l'alto livello di colesterolo nel sangue, bassi livelli di vitamina *folate*.

I primi sintomi sono leggeri episodi di dimenticanza, immediatamente associati all'età della persona. I malati trovano difficoltà nel ricordare (eventi recenti, il nome di un oggetto o di un familiare), o nello svolgere calcoli a mente. Col progredire della malattia, i sintomi sono talmente evidenti che il malato stesso, o un familiare, si rivolge a un medico. Il malfunzionamento della memoria inizia a interferire con la vita di tutti i giorni (non si ricordano più semplici operazioni, come lavarsi i denti o pettinarsi). Successivamente il pensiero diviene confuso; luoghi e volti perdono familiarità; leggere, scrivere, parlare diventano attività faticose. Il malato può diventare aggressivo o ansioso, o allontanarsi da casa. A quel punto può essere necessaria un'assistenza continuativa. La velocità di progressione della AD cambia da persona a persona (alcuni pazienti possono vivere anche 20 anni dopo la diagnosi). Esistono associazioni che supportano i parenti delle persone malate, che devono far fronte a notevoli difficoltà nel prendersi cura di loro.

Una diagnosi tempestiva permette ai familiari, e al malato stesso, di discutere e decidere per il futuro. Ad oggi l'unico modo sicuro di diagnosticare l'AD è l'analisi autoptica del cervello, comunque nel 90% dei casi vengono confermate le diagnosi basate su test psicologici e analisi cliniche di vario tipo.

Le droghe che possono rallentarene i decorso sonno tacrina (Cognex), donepezil (Aricept), rivastigmina (Exelon), galantamina (Razadyne). Altri farmaci possono controllare i comportamenti sintomatici quali l'insonnia, l'agitazione o la depressione.

Il peptide β amiloide (*APP*, *Amyloid β peptide*) è il principale costituente delle placche amiloidi presenti nel cervello degli individui coltipi dal morbo di Alzheimer. L'*APP* è generato dalla β -**APP** (β -*amyloid precursor protein*) in due step: il primo step comporta il taglio del dominio extracellulare ammino-terminale della β -*APP* per azione dell'enzima β -**secretasi** (*BACE*). Nel secondo step un'altra proteasi, detta γ -**secretasi**, taglia un'altra parte della β -*APP*, nel dominio intra membranario carbossil-terminale, generando così il peptide β amiloide.

Si ritiene che la γ -secretasi sia un complesso di molte subunità, tra le quali la **presenilina-1** la **presenilina-2** (*presenilin-1,2*). Associate alle preseniline vi sarebbe anche la glicoproteina transmembranaria **nicastrina** (*nicastrin*). Quest'ultima si lega al gruppo carbossil-terminale della β -*APP*, modulando la produzione del peptide β amiloide.

Un'altra proteina, assai abbondante nelle lesioni neurofibrillari della malattia, è la proteina **Tau**. Si tratta di una proteina che normalmente favorisce la polimerizzazione della tubulina e la stabilizzazione dei MTs, specie negli assoni. Nella sua forma iperfosforilata, tau è il principale costituente dei grovigli di filamenti accoppiati elicoidali (*paired helical filaments*, *PHF*) che compongono le lesioni neurofibrillari.

41.3 Corea di Huntington

Sindrome ereditaria autosomica dominante con ampia degenerazione dello striato e della corteccia cerebrale. Colpisce un individuo su 15000, in egual misura uomini e donne (30000 casi negli US). Fu descritta dal medico George Huntington nel 1872. A 30 – 50 anni compaiono i primi sintomi (distrazione, irritabilità, depressione, goffaggine nei movimenti, cadute improvvise), poi i movimenti involontari coreiformi (a volte diminuzione del tono) che aumentano progressivamente fino a costringere il paziente a letto o su una sedia a rotelle; il linguaggio, inizialmente confuso, diventa incomprendibile e infine cessa del tutto, mentre le espressioni facciali si fanno distorte e grottesche; subentra anche una demenza progressiva. Conduce inesorabilmente alla morte in 10 – 20 anni. Ciascun discendente di un malato ha il 50% di probabilità di ereditare la malattia. Non esiste terapia specifica (gli antagonisti della dopamina, come fenotiazine o butirrofene, sono utili per limitare i sintomi coreici).

Si è scoperto che la corea di Huntington è correlata con la riduzione di *glutamico-decarbossilasi* (l'enzima necessario per la sintesi di GABA) e di colin-acetiltransferasi (l'enzima necessario per la sintesi di acetilcolina) nello striato e nella corteccia. La stessa popolazione delle cellule GABA-ergiche dello striato può ridursi del 90%, come pure la popolazione dei piccoli neuroni colinergici intrastriatali. Questo spiegherebbe la corea. I deficit cognitivi e la demenza potrebbero essere correlati con la perdita dei neuroni corticali.

James Gusella e coll., del Massachusetts General Hospital, con il metodo del DNA ricombinante, stabilirono che il gene è localizzato nel braccio corto del cromosoma 4. Il difetto genetico è legato a una piccola sequenza di basi (CAG) ripetuta varie volte. A ogni generazione, aumenta il numero di ripetizioni nel gene difettoso. Un test per stabilire se un soggetto è malato consiste quindi nel contare il numero di ripetizioni della tripletta (circa 28 nelle persone normali, 40 o più nelle persone malate).

42 I protagonisti

introduzione alla sezione.

42.1 Ippocrate (460-370 a.C.)

Prima di lui, gli Egizi, gli Indiani, i Cinesi e gli stessi Greci credevano che il cuore fosse la sede del pensiero e delle emozioni.

Oss. 42.1.1. "Gli uomini dovrebbero sapere che da nient'altro se non dal cervello derivano le gioie, i piaceri, le risa e gli svaghi, e i dispiaceri e le angosce, lo scoramento e le afflizioni. E grazie a ciò, in special modo, noi acquisiamo la saggezza e la conoscenza, e vediamo e udiamo e sappiamo ciò che è giusto e ciò che è infame, ciò che è buono e ciò che è cattivo, ciò che è dolce e ciò che è insipido... e per mezzo dello stesso organo diventiamo pazzi e deliriamo, e le paure e il terrore ci assalgono... Tutte queste cose sopportiamo dal cervello, quando esso non è in salute"(Ippocrate, *Sul morbo sacro*, trad. del 1952).

A Ippocrate risale la *teoria dei quattro temperamenti*, poi ripresa dal medico romano Galeno (129-201) e da Pavlov, determinati dal prevalere di un umore corporale:

1. il sanguigno (sangue, proveniente dal cuore: gioiale e superficiale)
2. il collerico (bile gialla, proveniente dal fegato: ostinato e irascibile)
3. il melanconico (bile nera, prodotta dalla milza: depresso e triste)
4. il flemmatico (catarro, prodotto dal cervello: quieto e fiacco)

Questa teoria è, insieme alla fisiognomica, all'origine della psicologia differenziale, o delle differenze individuali, iniziata da Galton.

42.2 Galeno (129-201)

The physician and philosopher Galen was born at Pergamum in A.D. 129. His father, Aelius Nicon, was an architect and builder with an interest in mathematics, logic, and astronomy and a fondness for exotic mathematical and literary recreations. His mother, according to Galen himself, was a hot-tempered woman, always arguing with his father; Galen compared her to Socrates' wife Xanthippe. Perhaps while still in his teens, Galen became a therapeutes or "attendant" of the healing god Asclepius, whose sanctuary was an important cultural center not only for Pergamum, but also for the entire Roman province of Asia. The prestigious cult association of therapeutai included magistrates, senators, highly-placed members of the imperial civil service, and literary men from all over the province.

Nicon had planned for his son to study philosophy or politics, the traditional pursuits of the cultured governing class into which he had been born. But in 144 or 145 Asclepius intervened. In a dream, Galen says, the god told Nicon to allow his son to study medicine, and for the next four years Galen studied with the distinguished physicians who gathered at the sanctuary of Asclepius. In 148 or 149 Nicon died, and Galen at 19 found himself rich and independent. He chose to travel and further his medical education at Smyrna (modern Izmir), Corinth, and Alexandria. In 157 he returned to his native city and a prestigious appointment: physician to the gladiators. From autumn 157 to autumn 161 he gained valuable practical experience in trauma and sports medicine, and he continued to pursue his studies in theoretical medicine and philosophy. By A.D. 161 Galen, now 32, may have realized that even a great and prosperous provincial city like Pergamum could not offer the opportunities his talents and ambition demanded. He left, returning only for a three-year span from 166 until some time in 169. The rest of his career was spent in Rome.

During his first stay at Rome Galen quickly became part of the intellectual life of the capital. His public lectures and anatomical demonstrations brought him to the attention of the consular Flavius Boethius, and through him to the notice of the Emperor Marcus Aurelius. In 168, Galen tells us, Marcus and his co-emperor, Lucius Verus, invited him to return from Pergamum and to join them at their headquarters in Aquileia, where they were engaged in military operations against the Quadi and Marcomanni, barbarian tribes threatening the Danubian frontier. By the time Galen acted on the emperor's invitation, however, an outbreak of plague had forced Marcus and his court to return to Rome. There Galen joined them. He continued to write, lecture, and practice medicine, with the emperor's son Commodus and Marcus himself as his most illustrious patients. With the possible exception of a few journeys taken to investigate scientific phenomena, he remained at Rome until his death.

In 191 a fire in the Temple of Peace, where he had deposited many of his manuscripts for safe-keeping, destroyed important parts of Galen's work. What remains, however, is enough to establish his reputation as the most prolific, cantankerous, and influential

of ancient medical writers. His extant works fill some twenty volumes in Greek. Other works survive only in Arabic or medieval Latin translations. Galen's works fall into three main categories: medical, philosophical, and philological. His medical writings encompass nearly every aspect of medical theory and practice in his era. In addition to summarizing the state of medicine at the height of the Roman Empire, he reports his own important advances in anatomy, physiology, and therapeutics. His philosophical writings cannot be easily separated from his medical thought. Throughout his treatises on knowledge and semantics he is concerned to argue that medicine, understood correctly, can have the same epistemological certainty, linguistic clarity, and intellectual status that philosophy enjoyed. Likewise his treatises on the language of medicine and his commentaries on Hippocratic texts form part of his project to recover authentic medical knowledge from the accretions of mistaken

From this consistent intellectual and scholarly program emerges a consistent personality. Galen tells us more about himself, his opinions, and his life than any other ancient medical author. He lambastes his contemporaries for their ignorance, gree, and superficial knowledge of the art of medicine. In his fiery, polemic quest for intellectual and rhetorical supremacy, Galen belongs among the great public intellectuals of the Second Sophistic period. It is difficult to overstate the importance of Galen for European medical thought in the centuries between the fall of Rome and modern times. Even as late as 1833, the index to Karl-Gottlob Kühn's edition (still the only nearly complete collection of Galen's Greek works) could be designed for working medical practitioners as well as for classical scholars. Galen absorbed into his work nearly all preceding medical thought and shaped the categories within which his successors thought about not only the history of medicine, but its practice as well.

42.3 René Descartes (—)

La neurofisiologia è il capitolo più importante che Cartesio dedica alla fisiologia umana, esposto nell'*'Homme*, scritto nel 1630-1633 come parte del trattato del *Mondo*. L'interazione del corpo con l'anima è esposta nella prima parte delle *Passions de l'Ame* (1649).

Nel dominio della *res extensa*, il corpo animale e quello umano sono una macchina. Non sono le facoltà, poteri nascosti o speciali *virtutes* a permettere la sensazione (p.es. la *facultas videndi*) e il movimento (la *facultas movendi*), ma è disposizione reciproca dei singoli ingranaggi. L'anima, *res cogitans*, non è più anima vegetativa o sensitiva, ma si esprime unicamente nell'uomo attraverso la ragione e la volontà (la memoria, l'immaginazione, i sogni e le passioni sono anch'esse parte della *res extensa*). L'anima è unica e non divisibile in tante facoltà come voleva la teoria medievale.

L'interazione dualistica tra mente e corpo avviene nella ghiandola pineale (o *conarium*), che è pure il *sensorium commune*. Le spiegazioni neurofisiologiche fornite da Cartesio, basate solo su congetture morfologiche, attingono pesantemente alle vecchie idee (centralità dei ventricoli, nervi immaginati come tubi cavi ripieni di spiriti animali, trazione dei nervi, ecc.).

Gli *spiriti animali*, un fluido aeriforme, dal sangue arterioso si riversano nei ventricoli cerebrali attraverso pori presenti nella ghiandola pineale. Tale ghiandola

"non è completamente unita alla sostanza cerebrale, ma solo attaccata a certe piccole arterie [...] e tenuta come in equilibrio dalla forza del sangue [...]; quindi basta pochissimo per farla inclinare o pendere più o meno, ora di qua ora di là, in modo che nell'inclinarsi disponga gli spiriti che ne escono ad avviarsi verso certi luoghi del cervello a preferenza di altri".

La sostanza cerebrale è composta da innumerevoli filamenti intrecciati. Anche i nervi sono cavi e contengono filamenti che sono la continuazione di quelli cerebrali. Uno stimolo sensoriale tende i filamenti interni al nervo sensitivo, aprendo alcuni canali che consentono agli spiriti animali di uscire dai ventricoli, facendo sbilanciare la ghiandola pineale con la conseguente formazione di una configurazione di pori aperti su di essa. Altri spiriti animali fuoriescono da tali pori e si incanalano nei nervi motori, fino a raggiungere e a gonfiare i muscoli. Nell'uomo, dotato di anima, ogni movimento della ghiandola pineale corrisponde a una sensazione cosciente, e viceversa ogni atto volitivo fa muovere la ghiandola. Il sistema nervoso non trasporta direttamente le proprietà delle cose (forma, grandezza, movimento, colore, odore, ecc.) dall'organo di senso al *sensorium commune*, ma solamente una loro opportuna codifica, cioè non le immagini "a calco" delle cose, ma unicamente *signa rerum*.

La teoria neurofisiologica di Cartesio subì forti critiche: la sostanza cerebrale non mostrava affatto natura filamentosa, nessuno aveva potuto osservare valvole che regolassero l'afflusso di alcunché nei muscoli, i nervi non apparivano rigidi e duri tali da poter trasmettere una perturbazione meccanica, la ghiandola pineale non era mobile, né era l'unica formazione impari mediaña del cervello.

Il '600 farà tesoro del modello micro-meccanico di Cartesio, ma sostituendo al metodo deduttivo quello osservativo-sperimentale di stampo Galileiano. Ciononostante si continuerà a pensare che gli stimoli sensoriali siano convogliati in un centro unico (*sensorium commune*) ora identificato con i corpi striati (Thomas Willis), ora col corpo calloso (Giovanni Maria Lancisi), ora col cervelletto (Philippe Pinel).

42.4 Huglingh Jackson (1835-1911)

Huglingh Jackson nacque in Inghilterra.

Il suo interesse per la neurologia iniziò quando divenne un membro dello staff del *National Hospital Queen's Square*.

In quell'occasione venne stimolato allo studio dell'afasia e dell'epilessia. Hughlings Jackson definì concetti utili a caratterizzare gli attacchi parossistici in genere. Nelle patologie dei nuclei basali, distinse per primo i **segni positivi** (o *deficit funzionali secondari*) dai **segni negativi** (o *deficit funzionali primari*). I segni positivi riflettono uno stato di attivazione anormale dei motoneuroni (tremore, rigidità, ballismo); i segni negativi riflettono invece la mancata attivazione dei motoneuroni quando dovuto (ipocinesia).

Si ispirò all'associazionismo evoluzionistico di Spencer. Considerava tutto il sistema nervoso una complessa macchina senso-motoria, con molti centri integrativi organizzati gerarchicamente su tre livelli: il livello del midollo spinale-bulbo-ponte, dove il corpo è rappresentato nei suoi segmenti; il livello dei corpi striati e della regione rolandica, che rappresentano porzioni più ampie del corpo; il livello della corteccia cerebrale, dove opera la volontà e le facoltà mentali superiori, e dove l'organismo è rappresentato tutto intero.

Uno dei grandi meriti di Jackson fu quello di rilanciare la ricerca sulla corteccia cerebrale quale sede di aree motorie e sensoriali, dopo un lungo periodo di stasi determinato dalla dottrina della omogeneità corticale di Fluorens, operazione che dette i suoi primi frutti con la scoperta di aree motorie da parte dei localizzazionisti Fritsch e Hitzig nel 1870. Osservando il modo in cui i movimenti convulsivi si attivavano nei pazienti con epilessia focale durante un attacco, iniziando spesso dalla lingua o dalle dita di una mano, e interessando via via muscoli contigui in una sequenza caratteristica, Jackson prevedette l'esistenza di una corrispondenza topologica nella organizzazione corticale del controllo motorio. Questo tipo di attacchi sono ancora oggi definiti **epilessia jacksoniana**. La sequenza descritta da Jackson corrisponde all'ormai familiare *homunculus motorio*.

Come neurologo pubblicò circa 300 articoli, per lo più su periodici poco conosciuti.

In merito al *mind-body problem* la sua posizione fu quella del parallelismo psicofisico:

"Ci sono tre dottrine: 1) quella secondo cui la mente agisce tramite il sistema nervoso (...): in questo caso un agente immateriale è supposto produrre effetti fisici: 2) quella secondo cui le attività dei centri più elevati e gli stati mentali sono la stessa cosa, o sono aspetti differenti di un'unica cosa: 3) quella, che io ho adottato, secondo cui: a) gli stati di coscienza (...) sono totalmente differenti dagli stati nervosi dei centri più elevati; b) le due cose accadono insieme, essendoci per ogni stato mentale un corrispettivo stato nervoso; c) benché le due cose avvengano in parallelo, non c'è interferenza tra l'una e l'altra. Perciò non diciamo che gli stati mentali sono funzioni del cervello (...), ma semplicemente che essi accadono durante il funzionamento del

cervello”



Figure 307: George Huntington.

42.5 George Huntington

George Huntington nacque negli US dove fu avviato alla professione di medico. Sia il padre che il nonno avevano praticato la professione medica a Long Island, New York. Come Huntington sempre riconobbe, furono il nonno e il padre ad accendere in lui l'interesse per la *corea ereditaria*, a partire dal 1871. Da ragazzo, Huntington accompagnava spesso il padre durante le visite ai pazienti e rimase profondamente scosso dall'effetto devastante di "that disorder" (come veniva chiamato nelle famiglie colpite). Oltre che sulle sue stesse osservazioni, Huntington potè fare tesoro dei quasi otto anni di osservazioni condotte da suo padre e da suo nonno su pazienti affetti da corea, nel Long Island. Ciò permise in parte a Huntington di scrivere il suo famoso articolo a soli 22 anni, nel 1872, circa un anno dopo aver completato gli studi alla Columbia University. Diversamente da molti altri articoli analoghi (p.es. quello di Alzheimer), lo scritto di Huntington attirò rapidamente l'attenzione della comunità medica e scientifica. Per tutta la vita fu interessato a questa infermità, pur proseguendo la sua professione di medico generico.



Figure 308: La casa dove nacque James Parkinson

42.6 James Parkinson (1755-1824, o 1828?)

James Parkinson nacque a Hoxton (Middlesex, Inghilterra) l'11 aprile 1755. Apprese Latino, Greco, filosofia naturale e stenografia, materie che egli considerava essenziali per un medico. Prima assistette e poi succedette al padre nella pratica di medico, quasi sempre a Londra. Ingegno multiforme, si segnalò come riformatore sociale esprimendo apertamente le sue opinioni sulla guerra, il potere militare, le cause della povertà, la rivoluzione, l'educazione medica.

Si interessò di geologia, paleontologia e chimica. Pubblicò a Londra alcune monografie come *The chemical pocket book* (1799), *The way to health* (1802), *Observations on the nature and cure of gout* (1805). Ma il suo *An Essay on the Shaking Palsy* del 1817 gli procurò l'immortalità negli annali della medicina. Non è stato mai rinvenuto alcun ritratto di James Parkinson. Morì a Londra il 21 dicembre 1824.

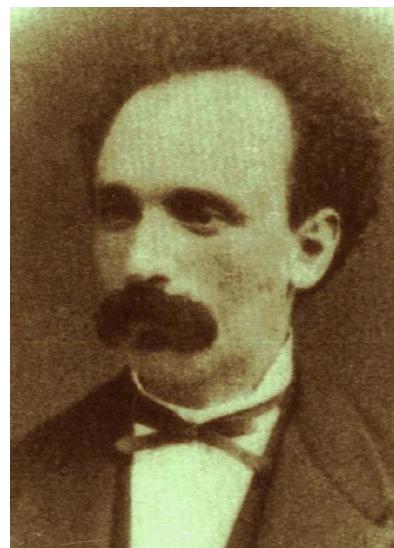


Figure 309: Golgi nel 1875

42.7 Camillo Golgi (1843-1926)

Bartolomeo Camillo Golgi nacque, terzo di quattro figli, il 7 luglio del 1843 a Corteno, piccolo paese di montagna della provincia di Brescia. Il padre Alessandro era medico. Laureatosi in medicina all'università di Pavia nel 1865, divenne assistente presso la Clinica Psichiatrica dell'Ospedale San Matteo sotto la guida di *Cesare Lombroso*. Asssecondando la tendenza positivistica del suo tempo Golgi iniziò a esplorare le malattie neuropsichiatriche sulla base dei dati anatomici e antropologici.

Nel tempo libero si recava presso l'Istituto di Patologia Generale, dove il patologo Giulio Bizzozero, più giovane di tre anni, accese in Golgi il desiderio di venire a capo della complessità del SNC attraverso la ricerca istologica, con l'ausilio del microscopio. Nel 1872, dopo aver pubblicato alcuni lavori, il padre Alessandro, medico, spinse Golgi a concorrere per un posto direttivo presso l'ospedale Pio Luogo degli Incurabili, istituto per malati cronici di Abbiategrasso, vicino Milano. Dopo alcune difficoltà iniziali, in un laboratorio rudimentale sviluppò la *tecnica di colorazione nera*. Il 16 febbraio 1873 scrisse all'amico Nicolò Manfredi della sua stupefacente scoperta, oggi nota come colorazione o impregnazione argentica di Golgi. Per ragioni ancora oggi misteriose l'impregnazione annerisce dall'1 al 5-10% dei neuroni trattati, evidenziandoli con stupefacente dettaglio al microscopio.

Golgi applicò subito la sua tecnica ai bulbi olfattivi e al cervelletto, dove mise in evidenza le cellule che oggi portano il suo nome, dimostrò l'esistenza di ramificazioni assonali collaterali, osservò lesioni striatali e corticali in un caso di corea.

In disaccordo con l'intuizione di Cajal, elaborò e difese fino all'ultimo la *dottina*



Figure 310: Neuroni cerebellari visualizzati da Golgi



Figure 311: Commento figura Golgi1



Figure 312: Commento figura Golgi2

reticolare, o della continuità citoplasmatica tra i neuroni del SNC.

Nel 1876 tornò a Pavia come professore di istologia e dal 1879 anche di patologia generale. Fece una serie di importanti scoperte che ancora portano il suo nome: ideò un altro metodo di colorazione cellulare basato sull'uso del dicromato di potassio e clorato di mercurio (1878-79), scoprì i propriocettori di tensione nei tendini (*corpuscoli tendinei di Golgi*), un tipo di trasduttori pressori (*corpuscoli di Golgi-Mazzoni*), i canalicoli delle cellule parietali delle ghiandole gastriche (*tubuli di Muller-Golgi*). Tra il 1885 e il 1892 Golgi si interessò alla malaria, che si sapeva essere provocata dal protozoo *Plasmodium*. Descrisse il ciclo dei parassiti della malaria (*ciclo di Golgi*) e pose in relazione gli attacchi ricorrenti della febbre malarica con l'ingresso nel circolo sanguigno di una nuova generazione di parassiti plasmodium (*legge di Golgi*). Studiò l'istologia del rene, istopatologia e istogenesi (1884-89). Nei periodi 1893-1896 e 1901-1909 fu rettore dell'Università di Pavia. Nel 1898 descrisse per primo nelle cellule dei gangli spinali l'apparato reticolare interno che oggi porta il suo nome. Fu senatore del Regno dal 1900 e nel 1906 ricevette il premio Nobel per la Medicina o Fisiologia insieme al suo eterno rivale Cajal. Fu dottore onorario delle università di Cambridge, Ginevra, Kristiania (Oslo), Atene e Parigi (Université de la Sorbonne). Morì a Pavia il 21 gennaio 1926.

Molti scienziati di fama internazionale si succedettero nel laboratorio di Golgi, da Carlo Martinotti, il quale descrisse le cellule della corteccia cerebrale che portano il suo nome, ad Aldo Perroncito, che descrisse le fasi della rigenerazione dei nervi, a Emilio Veratti, che studiò il reticolo sarcoplasmatico.

Riguardo alla dottrina frenologica di F.J.Gall, Golgi, pur contrariato dalla teoria delle localizzazioni cerebrali, ebbe un atteggiamento di simpatia e un giudizio storicamente corretto

Oss. 42.7.1. "E' sul principio del secolo XIX che Gall, con una certa impronta di genialità, lanciava nel mondo la sua dottrina sulla localizzazione delle diverse funzioni dell'anima in determinate regioni del cervello. Se non si può negare che quella dottrina avesse in sè qualcosa di intuitivamente giusto, però essa mancava di fondamento scientifico [...] Le conoscenze sull'architettura ed anche sulla struttura del cervello esistenti al principio del secolo passato non potevano costituire una base sicura per fondate deduzioni sul compito funzionale delle singole parti di quell'organo tanto complicato. Se il terreno era in qualche modo preparato per alcune deduzioni, occorreva però ancora, da un'aperta che l'organo vivente fosse interrogato con esperimenti adatti e rigorosi, dall'altra che anche l'indagine anatomica fosse approfondita per mettere in luce l'organizzazione intima delle diverse parti dell'organo, così da poter dedurre, per altra via, le leggi di funzionamento."

42.8 Wilder Penfield (1891-1976)

Wilder Penfield nacque a Spokane, Washington. Trascorse gran parte della giovinezza in Hudson, Wisconsin.

A 13 anni sua madre lo incoraggiò a conseguire una borsa di studio. Divenne uno studente modello. Ricordò: "The fact that my mind was really that of a plodder, and that my gangling body was slow and awkward, would be, it seemed, no obstacle whatever". Frequentò l'università di Princeton, nel piccolo stato del New Jersey, dove decise per la facoltà di medicina, già professione del nonno e del padre, in quanto gli sembrava il modo più diretto di "make the world a better place in which to live". Vinse la borsa di studio e trascorse alcuni anni a Oxford, in Spagna, in Germania e a New York, prima di diventare neurochirurgo a Montreal.

Nel 1934, dopo 10 anni di raccolta di fondi, coronò il suo sogno, creare a Montreal un Istituto Neurologico dove chirurghi e psicologi potessero lavorare e condividere le loro conoscenze.

Negli anni '50, mentre cercava di curare l'epilessia intrattabile, Penfield scoprì che i pazienti avvertivano un'aura, una sorta di presentimento subito prima dell'attacco. Penfield pensò di provocare artificialmente questa aura applicando una piccola corrente elettrica sul cervello, in maniera tale da poter localizzare il focus epilettogeno. Mentre i pazienti erano completamente coscienti, benché anestetizzati, Penfield apriva i loro crani per cercare di individuare il focus. Spesso la tecnica aveva successo, ma lo condusse a una scoperta ancora più fondamentale: lo stimolo applicato sulla corteccia cerebrale poteva evocare risposte diverse, ma soltanto stimolando i lobi temporali si ottenevano risposte integrate: un ricordo, la percezione di un suono di un colore, un movimento coordinato. Questi ricordi indotti erano molto più vividi e distinti dei ricordi spontanei e più spesso si riferivano a eventi dimenticati in circostanze ordinarie. Inoltre, stimolando ripetutamente lo stesso punto, lo stesso ricordo si ripeteva identico (p.es. una canzone particolare, la vista da una finestra durante l'infanzia, ecc.). A Penfield parve di aver trovato la base fisica dell'engramma.

Sviluppò una mappa del cervello, il noto *homunculus motorio*.

Penfield fu non soltanto un ricercatore brillante e un chirurgo appassionato: durante la sua vita fu definito "il più grande canadese vivente"; si dedicò molto al mistero della mente e fino alla sua morte, avvenuta nel 1976, speculò sull'esistenza dell'anima umana. Nel 1921 disse: "Brain surgery is a terrible profession. If I did not feel it will become different in my lifetime, I should hate it".



Figure 313: Commento figura Penfield1

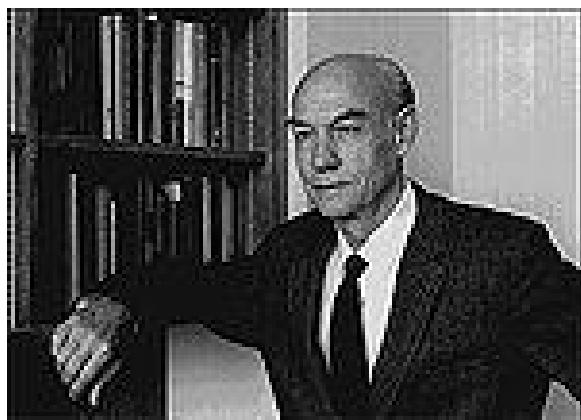


Figure 314: Commento figura Sperry

42.9 Roger Sperry (1913-?)

Lo psicobiologo Roger Sperry scoprì che il cervello umano possiede funzioni specializzate negli emisferi destro e sinistro, e che le due metà possono funzionare in maniera praticamente indipendente. Dopo essersi laureato in letteratura inglese studiò psicologia e zoologia, a cui seguirono diversi anni di ricerca ad Harvard, allo Yerkes Laboratory of Primate Biology, e ai National Institutes of Health. Nel 1954 si unì alla facoltà di Cal Tech, dove rimase per 30 anni. All'inizio degli anni '60 Sperry e collaboratori, tra cui Michael Gazzaniga, condussero esperimenti approfonditi su un paziente epilettico cui era stato sezionato il corpo calloso. All'inizio il paziente sembrava abbastanza normale, ma la sperimentazione rivelò che alcune attività, come il nominare oggetti o assemblare blocchi in determinati modi suggeriti dallo sperimentatore, potevano essere portata a termine usando solamente uno o l'altro dei due emisferi. Tali capacità

non erano assolute, ma sembrava che l'emisfero sinistro fosse specializzato nei processi linguistici, mentre quello destro fosse dominante nei compiti di ricostruzione visiva. L'opera di Sperry contribuì a definire una mappa del cervello e aprì un intero campo di problematiche psicologiche e filosofiche. Sperry ricevette il premio Nobel nel 1981.



Figure 315: Petilla de Aragon, in Spagna



Figure 316: Cajal nel suo studio

42.10 Santiago Ramon y Cajal (1852-1934)

Santiago Ramón y Cajal nacque il 1 maggio 1852 a *Petilla de Aragón*, piccolo villaggio nel nord della Spagna.

Studiò medicina alla facoltà di medicina di Zaragoza. Nel 1883 ebbe la cattedra di anatomia descrittiva e generale all'università di Valencia. Nel 1887 si trasferì all'università di Barcellona dove ottenne la cattedra di istologia e anatomia patologica. Infine si spostò all'università di Madrid dove tenne lo stesso corso fino alla pensione.

Cajal ricevette lauree onorarie e molti riconoscimenti, ma il più importante fu il premio Nobel per la Fisiologia o Medicina nel 1906. Fare una sintesi di quello che fu la sua attività è un'impresa in quanto, a differenza di altri grandi scienziati, egli non fece una singola scoperta. Scrisse un'autobiografia (Cajal, 1917), dove è in sintesi la



Figure 317: commento figura Cajal2

descrizione dei suoi maggiori contributi alla conoscenza del SNC. Prima di Cajal quel poco che si sapeva sugli elementi costitutivi del sistema nervoso e delle loro connessioni erano poco più che speculazioni. L'origine delle fibre nervose era un mistero, si pensava originassero dalla materia grigia indipendentemente dalle cellule nervose. La ragione principale di ciò era la mancanza di un adeguato metodo di visualizzazione. I primi metodi di colorazione permettevano di vedere solamente il corpo cellulare dei neuroni, e una piccola parte dei processi prossimali. Ma nel 1873 Camillo Golgi (1843-1926) pubblicò il suo metodo rivoluzionario.

Diversamente da altri scienziati del suo tempo, la carriera di Cajal non inizia sotto la guida di uno scienziato illustre, ma fu piuttosto un autodidatta. Possiamo suddividere la carriera di Cajal in tre periodi principali (DeFelipe and Jones, 1991).

Dal 1877 al 1887: pubblica alcuni studi istologici e microbiologici. Dal 1887 al 1903: arriva a descrivere in grande dettaglio quasi ogni parte del SNC. Nel 1887 Cajal, durante una visita al laboratorio privato dello psichiatra e neurologo Luis Simarro conosce la colorazione nera di Golgi. Cajal fu molto colpito dalla bellezza di quelle immagini:

"Ho già espresso nei paragrafi precedenti lo stupore che provai al vedere coi miei stessi occhi le meravigliose capacità rivelatrici della reazione cromo-argento e l'assenza di qualsiasi eccitazione nel mondo scientifico suscitata dalla sua scoperta. Come ci si può spiegare una tale indifferenza? Oggi, che conosco meglio la psicologia degli uomini di scienza, trovo la cosa del tutto naturale... Senza alcun rispetto del maestro, nessun allievo ha voglia di usare metodi di investigazione che non abbia appreso da sè. Al pari



Figure 318: commento figura

dei grandi investigatori, essi si ritengono disonorati a lavorare coi metodi di altri” (da *Recuerdos de mi vida*, Vol. 2, Historia de mi labor científica. Madrid: Moya, 1917).

Le descrizioni di Cajal del sistema nervoso, basate sulla tecnica di Golgi, erano talmente accurate che il suo libro classico *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés* (Cajal, 1909, 1911), è ancora oggi un’opera di riferimento in tutti i laboratori di neuroscienze.

In questo periodo della sua vita, Cajal fu propenso a credere nella *dottrina del neurone*, in contrasto col principio della *teoria reticolare*, difeso da Golgi e dalla maggior parte dei neurologhi, neuroanatomisti e neuroistologi del tempo. La dottrina del Neurone, che ora rappresenta il più fondamentale principio funzionale e organizzativo del sistema nervoso, dice che il neurone è l’unità anatomica, fisiologica, genetica e metabolica del sistema nervoso. La teoria reticolare invece considerava il sistema nervoso come un reticolo diffuso e continuo (Shepherd, 1991; Jones, 1994).

Dal 1903 al 1934: Cajal si interessa ai processi degenerativi e rigenerativi del sistema nervoso. Pubblica molti articoli di grande rilevanza sull’argomento, raccolti in un altro libro (Cajal, *Degeneration and Regeneration*, 1913-1914). Cajal pubblica importanti lavori sulla struttura della retina e dei centri ottici degli invertebrati.

A quel tempo la microfotografia non era abbastanza sofisticata, sicché l’unico modo di pubblicare le osservazioni era attraverso disegni, cosa che suscitava un certo scetticismo (DeFelipe and Jones, 1992). Alcuni disegni di Cajal vennero considerati come interpretazioni artistiche piuttosto che riproduzioni fedeli delle sue preparazioni. Ma l’esame dei preparati di Cajal ancora conservati al Museo Cajal, all’Istituto Cajal di

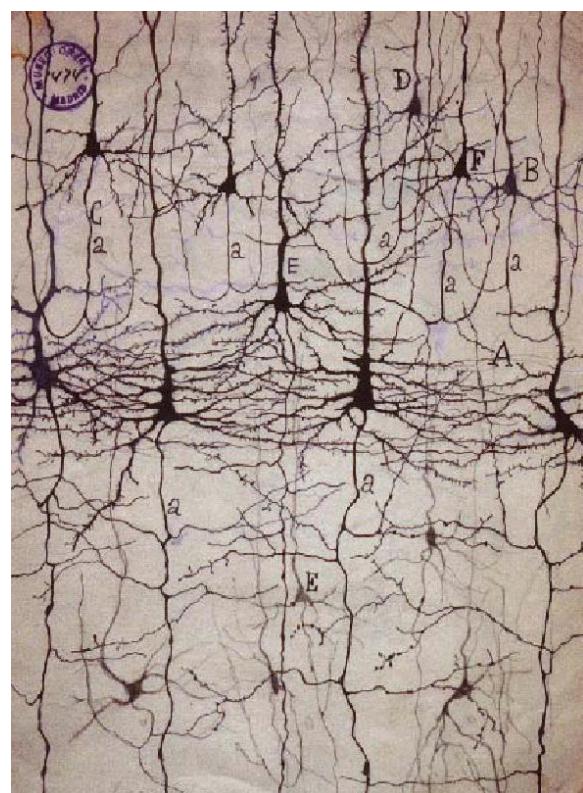


Figure 319: Disegno di Cajal del 1921 che mostra i neuroni della corteccia visiva del gatto visualizzati col metodo di Golgi. Museo Cajal



Figure 320: commento figura Cajal3

Madrid, testimoniano l'accuratezza assoluta dei suoi disegni (DeFelipe and Jones, 1988, 1992).

Le preparazioni di Cajal non erano qualitativamente superiori a quelle della maggior parte dei neuroistologhi del suo tempo, ma il suo genio gli permetteva di vedere quello che altri non vedevano. Ad esempio, Cajal fu capace di capire correttamente, prima di ogni altro, che le spine dendritiche erano componenti reali dei neuroni spinosi mentre altri autori, compreso Golgi, pensavano si trattasse di semplici artefatti del metodo di Golgi, sicché evitavano accuratamente di riprodurli nelle loro illustrazioni. Ma Cajal fece notare che le spine erano evidenti anche usando il metodo del *blu di metilene* inventato da Nissl.

Cajal morì il 17 ottobre 1934, a Madrid, essendo diventato uno dei maggiori neuroscienziati di tutti i tempi.

Le acute osservazioni di Cajal spaziano dalle differenze microarchitetturali dei cervelli umani e non umani alla plasticità:

1. *"L'opinione generalmente accettata a quel tempo che le differenze tra i cervelli dei mammiferi non umani (gatto, cane, scimmia, ecc.) e quello dell'uomo fossero solo quantitative, mi sembrava improbabile e anche un poco offensiva della dignità umana... Ma la capacità di articolare il linguaggio, la capacità di astrazione, la capacità di creare concetti e, infine, l'arte di inventare strumenti ingegnosi ... non sembrano indicare (anche ammettendo corrispondenze strutturali fondamentali con gli animali) l'esistenza di risorse originali, di qualcosa di qualitativamente nuovo che giustifichi la nobiltà psicologica dell'*Homo Sapiens*? ... Le mie indagini hanno dimostrato che la superiorità funzionale del cervello umano è intimamente*

legata alla prodigiosa abbondanza e ricchezza di forme dei cosiddetti neuroni ad assone breve" (Recuerdos de mi vida, Vol. 2, Historia de mi labor científica. Madrid: Moya, 1917, pp. 345- 346, 350).

2. "... la corteccia cerebrale è simile a un giardino pieno di alberi, le cellule piramidali, che grazie alla cultura intelligente, possono moltiplicare le loro ramificazioni, inviando le loro radici più in profondità e producendo fiori e frutti sempre più vari e squisiti." (The Cronian Lecture: La fine structure des centres nerveux. Proceedings of the Royal Society of London 55: 444-468, 1984)."
3. "La ginnastica cerebrale non può migliorare l'organizzazione del cervello aumentando il numero di cellule, infatti è noto che le cellule nervose dopo il periodo embrionale perdono la capacità di proliferazione; ma si può ammettere come affatto probabile che l'esercizio mentale porti a un maggiore sviluppo dell'apparato dendritico e del sistema di collaterali assonali nelle regioni cerebrali maggiormente usate. In tal modo, associazioni già stabilite tra certi gruppi di cellule sarebbero notevolmente rinforzate attraverso la moltiplicazione delle piccole ramificazioni terminali delle appendici dendritiche e dei collaterali assonali; ma, in aggiunta a ciò, connessioni intercellulari completamente nuove potrebbero stabilirsi grazie alla stessa formazione di collaterali [assonali] e dendriti." (The Cronian Lecture: La fine structure des centres nerveux. Proceedings of the Royal Society of London 55: 444-468, 1984).

Bibliografia:

1. Cajal, S. R. (1909, 1911) Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés (trans. L. Azoulay), Paris: Maloine. Traduzione inglese: Histology of the Nervous System of Man and Vertebrates (N. Swanson and L. W. Swanson), New York: Oxford University Press, 1995;
2. Cajal, S. R. (1913-1914) Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso, Madrid: Moya. Traduzione inglese: Degeneration and Regeneration of the Nervous System (Raoul M. May), London: Oxford University Press, 1928.
3. Cajal, S. R. (1917) Recuerdos de mi vida, Vol. 2, Historia de mi labor científica. Madrid: Moya. Traduzione inglese: Recollections of my life (E. H. Craigie e J. Cano), Philadelphia: American Philosophical Society, 1937.
4. DeFelipe, J. and Jones, E. G. (1988) Cajal on the Cerebral Cortex. New York: Oxford University Press.
5. DeFelipe, J. and Jones, E. G. (1991), Cajal's Degeneration and Regeneration of the Nervous System. New York: Oxford University Press.



Figure 321: commento figura Cajal4

6. DeFelipe, J. and Jones, E. G. (1992) 'Santiago Ramón y Cajal and methods in neurohistology', *Trends Neurosci* 15: 237-246.
7. Jones, E. G. (1994) 'The neuron doctrine', *Journal of History of Neuroscience* 3: 3- 20.
8. Shepherd, G. M. (1991) Foundations of the Neuron Doctrine. New York: Oxford University Press.



Figure 322: Commento figura Hitzig

42.11 Eduard Hitzig

Born in Germany, Hitzig first studied law and then went on to medicine. Eventually he was appointed as Professor of Psychiatry and later Director of the Neuropsychiatric Clinic in Halle. Numerous neurologists of the time include Romberg in neurology, Virchow in pathology and Griesinger and Westphol encourage him in his neurologic pursuits. His monumental studies on electrical stimulation of the cerebral cortex. He carefully defined the limits of the motor area in the cerebral cortex of dogs and monkeys. But he also brought into focus the importance of psychiatry at a much higher level in the management of mental illness. He emphasized that the brain was the instrument of the mind.

42.12 G.T. Fritsch

Born in Germany and educated in several university centers, eventually he became Ausserordenticker Professor of Physiology in the University of Berlin. But he continued to be interested in motor functions in cortical localization research. Fritsch's contributions to the knowledge of cerebral localization with the great Eduard Hitzig (1838-1907) and even his further observations and writings alone, remain standard and classic.

Fritsch e Hitzig usaroni per primi la stimolazione elettrica come strumento di indagine del sistema nervoso. Essi applicavano una debole corrente elettrica alla superficie esposta del cervello di un cane e osservavano gli effetti sul comportamento. Essi videro che la stimolazione di specifiche aree causava la contrazione di specifici muscoli sul lato opposto del corpo.

42.13 Jean Martin Charcot

In the contribution to neurosciences by France, this country claims the medical genius of them all. Charcot, whose brilliance as a clinician and a neuropathologist could never be surpassed. He created neurology as a firm discipline, made monumental studies in tabes, described, arthropathies "Charcot Joints", Amyotrophic Lateral Sclerosis, was not only described but was named by him. His name comes forth as contribution to the knowledge of poliomyelitis, neuropathies (Charcot-Marie-Tooth) disease, nuiiliary aneurysms, ankle clonus. He even wrote on hysteria, "blessed" hypnotism and was involved early on in the conflict over animal experimentation. He was a great teacher and many of his students became the "greats" in neurology. It has been said that Charcot entered neurology in its infancy and left it at its "coming of age."

42.14 Claude Bernard

Claude Bernarde of France, early in life came under the influence of Francois Magendie (1783-1855) who was considered the father of experimental physiology in France. As a student, Bernarde touched on so many areas in physiology that he was characterized by Louis Pasteur as "Physiology Itself." From research on the pancreas, the liver, he moved on to brain lesions with metabolic concomitants. In France he shared with Johann Frederick Horner (1831-1886)- credit for describing the so called Claude Bernarde Horner Syndrome. He did monumental work on the physiology of smooth muscle.

42.15 Hermann von Helmholtz (1821-1894)

Herman von Helmholtz considerava la psicologia una branca della fisiologia. Studiò medicina a Berlino con J.Muller e tenne le cattedre di fisiologia, anatomia e fisica di diverse università tedesche. Nel 1847 raggiunse la fama con un discorso “Sulla conservazione dell’energia” alla Berlin Physical Society. Nel 1850, con un preparato nervo-muscolo di rana determinò la velocità degli impulsi nervosi confrontando i tempi di contrazione per stimolazione elettrica di nervi di diversa lunghezza. Trovò che questa velocità ($\approx 28m/s$) era molto inferiore a quello che si riteneva. Si occupò di percezione visiva e uditiva, studiò i movimenti oculari, la visione binoculare e le immagini persistenti. Sviluppò la *teoria tricromatica di Young-Helmholtz*:

1. tutti i colori si possono ottenere per addizione di tre colori primari, rosso, verde e blu
2. la retina contiene tre tipi di recettori, ognuno sensibile a una sola delle lunghezze d’onda primarie

Helmholtz si occupò della percezione uditiva di toni semplici e combinati, formulò una teoria della risonanza. Inventò molti utili strumenti, come l’oftalmoscopio, l’oftalmometro, i risonatori (per amplificare toni puri). Secondo Helmholtz l’informazione contenuta nello stimolo è insufficiente a produrre una percezione completa. Helmholtz teorizzò la presenza nell’esperienza cosciente di elementi non presenti nello stimolo fisico, né nei meccanismi fisiologici di ricezione. Questi elementi hanno origine dalle esperienze passate e si producono attivamente ma inconsapevolmente organizzando le sensazioni attuali (inferenze inconsce).

42.16 Wilhelm Wundt (1832-1920)

Born and educated in Germany, Wundt early gravitated toward psychology. Later in the 18th century it was believed that there were but 4 basic tastes: sour, sweet, bitter and salty. Wundt in his scientific experiments added alkoline and metallic tastes. He is considered the "father of modern psychology."

German physician, anatomist and physiologist. As a young man Wundt actually worked for seven years as a lab assistant for Helmholtz. He is considered by many to be, along with William James and Gustav Fechner, a founder of experimental psychology. Used method of introspection to study mental and sensory processes. His major work was entitled *Physiological Psychology*.

42.17 Harvey Cushing

This American born neurosurgeon is widely known as the greatest neurosurgeon of the twentieth century and his school of neurosurgery was world famous. Early in his career, Dr. Cushing authored "The Pituitary Body and its Disorders" which brought him instant recognition. His contributions to neurosurgery were numerous. He wrote effusively on brain tumors while he trained many young men and women who later became world famous. He described "Cushing's Syndrome." He was also known as a medical historian and is recognized as the biographer of Sir William Osler.

42.18 Gordon Holmes

Born in England, Holmes emerged as one of the great clinical neurologists in this discipline. He performed classic research on the localization of function in the cerebellum. In 1904, together with Grainger Stewart, they wrote a paper in precise localization of destructive lesions in the cerebellum. He published considerably on the symptoms of expanding lesions, on disturbances of vision (chiefly caused by cerebral lesions) with special attention drawn to the critical representation of the macula and visual orientation. His name appears in syndromes and signs of cerebellar disturbance.

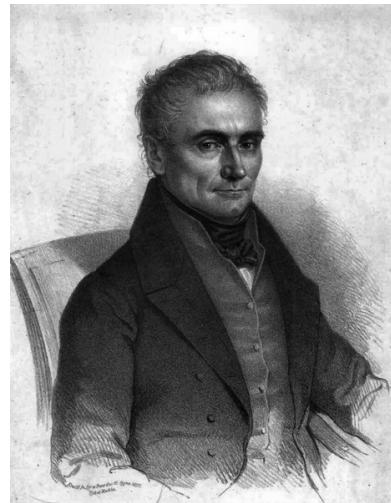


Figure 323: Jan Evangelista Purkinje

42.19 Jan Evangelista Purkinje (1787-1869)

Polish physiologist. His thesis Contributions to the Knowledge of Vision in its Subjective Aspects (1819) contained descriptions of the change in color sensation during the course of light adaptation – a phenomenon later known as the "Purkinje shift". Purkinje also made contributions to the study of the accommodation of the lens, and relationship of eye movements and the vestibular sense.

42.20 Johannes Müller (1801- 1858)

German physiologist and comparative anatomist. His Comparative Physiology of the Visual Sense (1826) contained material on human and animal vision. His most important achievement, however, was the discovery that each of the sense organs responds to different kinds of stimuli in its own particular way or, as Müller wrote, with its own specific energy. The phenomena of the external world are perceived, therefore, only by the changes they produce in sensory systems. His findings had an impact even on the theory of knowledge. Along with Purkinje, Muller noted that visual experiences were possible even in the dark, and made an extensive study of so-called "entopic phenomena" (an illustration of such an entopic image is shown below, right).

42.21 Gustav Fechner (1801- 1887)

German physicist and philosopher who is widely regarded as the father of psychophysics, the science which seeks to quantify the relationship between physical stimuli and the sensations they produce. Experiments on afterimage formation (for which he gazed at the sun) left him partially blind and painfully sensitivity to light. Fechner's Elements of Psychophysics (1860) established his lasting importance in psychology. His most important contribution was his derivation of an equation, now known as Fechner's Law, which relates the magnitude of sensory experience to stimulus intensity.

42.22 Wolfgang Koheler (1887-1967)

German psychologist. Köhler conducted experiments on problem-solving by chimpanzees, revealing their ability to devise and use simple tools and build simple structures.

42.23 Max Wertheimer (1880-1943)

Czech-born psychologist who was one of the founders of Gestalt psychology. Developed the lie detector, and described phi motion.

42.24 Francois Magendie (1783-1855)

Magendie, who was born in France, obtained all of his education including his medical training in his native country. He is identified as a physician and a physiologist. Early, he was interested in the physiology of digestion, later his areas of study included the heart, the blood- Magendie repeated Charles Bell's work on the division of anterior and posterior spinal roots and demonstrated that the posterior spinal roots and demonstrated that the posterior root stimulation elicited pain while this stimulation of the anterior root produced motor effects. He described the *apertura medialis ventriculi quartae*- the foramen of Magendie.



Figure 18
Pierre Paul Broca (1824-1880)

Figure 324: Paul Broca

42.25 Paul Broca

Early on in life in his native France, at the tender age of 17 he started his monumental life as a prosector and he eventually became Secretary of the Société-Anatomique. As a neurological clinician but also as a researcher, he wrote effusively- well over 500 presentations (none ever considered mediocre). A classic 900 page monograph on aneurysms came forth from his gifted pen and he even experimented with hypnotism on a series of surgical cases. Even with considerably opposition, he helped introduce the microscope in the diagnosis of cancer. But he is best known amongst so many other accomplishments for his contribution to neurology the concept of functional localization by cerebral convolution. And with his aged father looking on with silent admiration in a memorable meeting in 1862 he demonstrated the brain lesion of his first patient who had suffered from aphémie (renamed aphasia later by Armand Trousseau (1801-1867)).

From this presentation and from other ongoing observations he concluded that the integrity of the left frontal convolution was responsible and necessary for articular speech (David Ferrier 1843-1928) is responsible for naming this region "Broca's convolution- the motor speech area."

42.26 Theodor Meynert

Meynert was born in Germany. A few years later the family moved to Vienna. After his medical training, he immediately gravitated to neurology and to psychiatry. But his

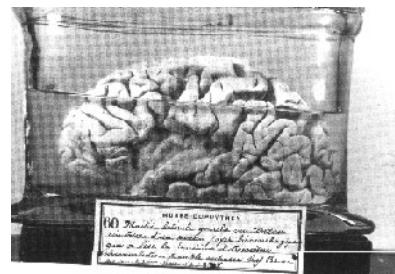


Figure 325: Cervello del paziente afasico esaminato da Broca

interest in neuroanatomy permitted him to describe regional differences in the brain. He wrote a book on psychiatry considered brilliant classification of mental illness on a purely anatomical basis was not well received. Many came to learn neuroanatomy with Meynert and there was mixed feelings about his teachings. Yet Meynert contributed much to the science of neuroanatomy for others to follow.

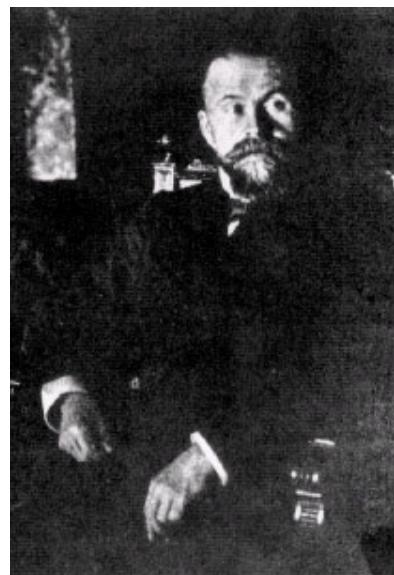


Figure 326: Carl Wernicke

42.27 Carl Wernicke

Wernicke was born in Tarnovitz, Poland but his family moved to Germany where he received all his education. Interested in psychiatry, traditionally he studied anatomy initially and neuropathology later. He published a small volume on aphasia which vaulted him into international fame. In it was precise pathoanatomic analysis paralleling the clinical picture. He is best known for his work on sensory aphasia and poliomyelitis hemorrhagia superior. Both of these descriptions bear his name. Further, his books on the disorders of the internal capsule and his textbooks on diseases of the nervous system perpetuate him.

42.28 Sergei Korsakof

Korsakov was born in Russia, received most of his education there, but he studied with Meynert in Vienna. He is universally known for the disorder which bears his name. Although he studied alcoholic polyneuritis with mental symptoms, his "Korsakov's psychosis" was the term used only when the mental disorder was accompanied by neuritis symptoms. He wrote on paranoia (paranoia hyperphantastica) as he described it in his textbook. He classified psychiatric illnesses. Known as a humanitarian, he improved conditions in mental institutions. He was the first great psychiatrist in Russia. He is considered a "moral genius" as were Pinel and Charcot.

42.29 Franz Nissl

Born in Germany, he gravitated to medicine and as a student in Munich he wrote on pathology of cortical cells in which he used a stain he created which opened up a new era in neurocytology and neuropathology. "Nissl Granules brought out by basic aniline stains perpetuate his name." But he also did outstanding work in psychiatry and demonstrated the correlation of nerves and mental disease by relating them to changes in glial cells, blood elements, blood vessels, and brain tissue in general. He worked with Alzheimer on general paresis. In the last 10 years of his life he did studies in which he established connections between the cortex and certain thalamic nuclei. He will be remembered as a great neuropathologist.

42.30 Joseph Babinski

Babinski, of French descent, had a thorough training in general medicine before entering the study of neurology. His bibliography is lengthy beginning with a treatise on typhoid fever (1882) and ending with a study on hysteria (1930). He worked with the great in neurology in France to include Charcot, Brissaud, Pierre Marie, Dejerine and others. He described in 1903 the associated fanning of the toes which would later be termed Babinski Sign. He also published on cerebrospinal syphilis, cerebellar signs and symptoms such as asynergia adiadochokinesia, on reflexes, on unilateral bulbar lesions and dystrophia adiposogenitalia.

Babinski anticipated the neurosurgical era approaching France and of 2 of his favorite students- de Martel and Vincent he stated "I showed them the way to found French neurosurgery."

42.31 Ivan Pavlov

Born in Russia, Pavlov was educated to enter priesthood but elected to be a scientist. After earlier studies in Russia, he went to Germany for graduate work. His numerous contributions are in 4 major fields, cardiac physiology, digestion, central nervous system and psychophysiology. In his investigations of digestive glands he was awarded the Nobel prize in 1904. He developed the famous "Pavlov pouch". Also, he began to study psychology and he applied his physiological studies to this field. His book on reflexes is monumental. He was recognized as a great scientist by Russia even though he disagreed with Communism. He will be remembered as one of the great physiologists of all time.



Figure 327: Charles Scott Sherrington.

42.32 Charles Scott Sherrington

Charles Scott Sherrington nacque a Londra. Studiò fisiologia in Inghilterra, dove fu influenzato da Michael Foster, "father of British Physiology", Langley e Gaskell. Per un breve periodo si occupò di neuroanatomia e neuropatologia, al fianco di Cajal e Robert Koch. Il suo interesse principale era rivolto ai riflessi spinali, alla fisiologia della percezione e del comportamento, campi nei quali diede contributi fondamentali. Sherrington ci ha lasciato scritti sul dualismo filosofico. Nel 1932 Sherrington ottenne il premio Nobel insieme a Edgar Douglas Adrian per il loro lavoro sulla funzione dei neuroni.



Figure 328: Alois Alzheimer.

42.33 Alois Alzheimer

Di origine tedesca, Alois Alzheimer eccelse come docente di psicologia a Breslau. In seguito a Munich si interessò di istopatologia, campo nel quale pure si affermò. Insieme a Franz Nissl gettò le basi dell'anatomia patologica della malattia mentale. Pubblicò diversi trattati sull'arterosclerosi cerebrale nel 1904 e sulla corea di Huntington nel 1911. Nel 1906, Alzheimer notò per primo caratteristiche alterazioni (placche amiloidi e grovigli neurofibrillari) nel cervello di una donna che era deceduta a causa di un male sconosciuto. Nel 1907 pubblicò l'opera monumentale sul morbo che porta il suo nome.



Figure 329: Brodmann negli ultimi anni della sua vita

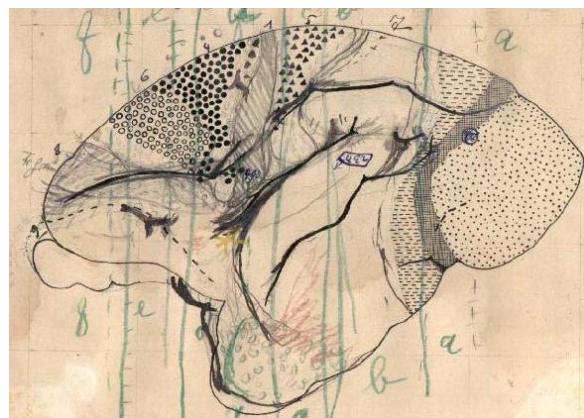


Figure 330: Vista laterale del cervello di una proscimmia in un disegno di Brodmann. Questo studio servì per la sua tesi, ma fu rifiutato dalla Facoltà medica di Berlino

42.34 Korbinian Brodman (1868-1918)

Korbinian Brodmann nacque il 17 Novembre 1868 a Liggersdorf, in Germania, da una famiglia di contadini. Studiò medicina a Monaco di Baviera, Würzburg, Berlino e Friburgo, dove nel 1895 ottenne l'abilitazione alla professione di medico in tutta la Germania. Già nel 1858, allievo di Meynert a Berlino, Brodmann aveva abbozzato una prima descrizione dei sei strati della isocorteccia umana in base a parametri morfologici delle cellule nervose. Brodmann studiò poi alla Scuola Medica di Losanna, in Svizzera, e successivamente alla Clinica Universitaria di Monaco, dove svolse la sua attività sotto la guida, tra gli altri, dello psichiatra Grashey. Mentre lavorava come assistente nella Clinica Neurologica di Alexanderbad, allora diretta da Oskar Vogt, pianificava di stabilire il luogo della sua professione medica nella Foresta Nera, ma contrasse la difterite, dalla quale guarì solo nel 1896.

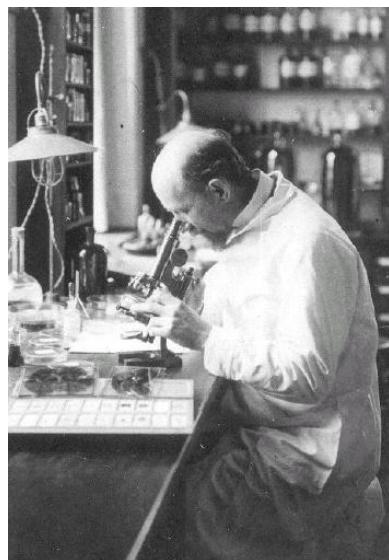


Figure 331: Brodmann nel laboratorio

Sotto l'influenza di Vogt, Brodmann decise di dedicarsi a tempo pieno alla neurologia e alla psichiatria. Vogt lo descrisse come una persona con "vasti interessi scientifici, una buona capacità di osservazione e una grande diligenza nell'allargare le sue conoscenze". Nello stesso anno in cui a Berlino, nel 1898, Vogt cornava il suo desiderio di fondare un Istituto per le Ricerche sul Cervello, Brodmann conseguiva il dottorato a Leipzig con una tesi sulla *sclerosi ependimale cronica*.

Ebbe una collaborazione con Binswanger alla Clinica Psichiatrica di Jena, poi negli anni 1900-1901 fu all'Asilo Mentale Municipale di Francoforte, dove il suo incontro con *Alois Alzheimer* ispirò in lui un interesse definitivo per i problemi neuroanatomici. Nell'autunno del 1901 Brodmann si riunì a Vogt e fino al 1910 i due collaborarono al Laboratorio Neurobiologico di Berlino, dove intraprese i suoi celebri studi sulla citoarchitettonica comparata della corteccia dei mammiferi. Brodmann divenne direttore della rivista *Journal für Psychologie und Neurologie*, attività che tenne per il resto della sua vita. Vogt suggerì a Brodmann di utilizzare il nuovo metodo di colorazione di Nissl per eseguire una classificazione sistematica dei neuroni corticali. Nello stesso periodo fu affidato a Cécile e Oskar Vogt un progetto di caratterizzazione mieloarchitettonica e stimolazione fisiologica della corteccia cerebrale. Nell'aprile del 1903, Brodmann e i Vogts presentarono i risultati del loro lavoro all'incontro annuale della German Psychiatric Society di Jena. In quell'occasione Brodmann descrisse le differenze citoarchitettoniche dei giri pre- e postcentrale nell'uomo e l'esistenza di un confine netto tra le due aree. I maggiori risultati di Brodmann furono pubblicati tra il 1903 e il 1908 sottoforma di una serie di comunicazioni nel *Journal für Psychologie*.

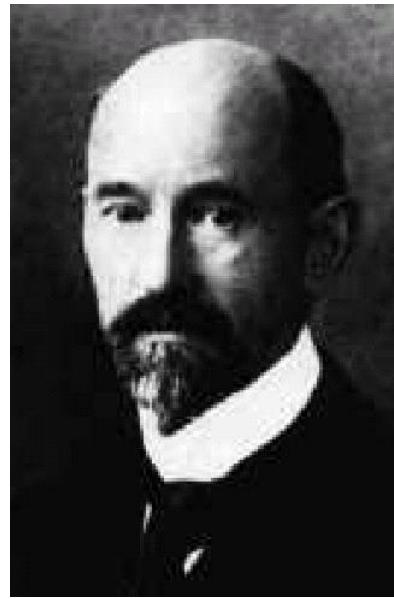


Figure 332: Ritratto di Brodmann pubblicato su Journal für Psychologie und Neurologie

und Neurologie, la più nota è delle quali è la sesta, del 1908, sulla localizzazione istologica nella corteccia cerebrale umana. Queste comunicazioni servirono a Brodmann come base per la sua celebre monografia del 1909, *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*, stampata a Leipzig da Johann Ambrosius Barth Verlag. Quest'opera è considerata ora uno dei più importanti classici del settore neurologico, del quale Brodmann non visse abbastanza per vedere la seconda edizione, nel 1925.

Brodmann ridefinì ed estese le sue osservazioni sugli aspetti strutturali, funzionali e patologici della corteccia matura, integrando idee sulle influenze filogenetiche e ontogenetiche.

Nel 1905 era apparsa la più importante opera di Campbell, *Histological studies on the localisation of cerebral function*. Ma il commento di von Bonin (1953) fu che la divisione di Campbell del cervello del primate non era perfetta come quella della scuola tedesca, riferendosi in particolare al lavoro di Brodmann. Molti autori hanno fornito studi su singole aree corticali umane. Tra questi Bolton (1900) sulla corteccia visiva e Cajal, tra il 1900 e il 1906, su aree diverse. In particolare, Brodmann aveva poco rispetto per le "erronee" concezioni di Cajal e di Haller sulla struttura laminare della corteccia:

Oss. 42.34.1. "... Quindi, la tesi di Cajal che i roditori e altri mammiferi lissencefalici posseggano una struttura corticale anatomicamente semplice caratterizzata da

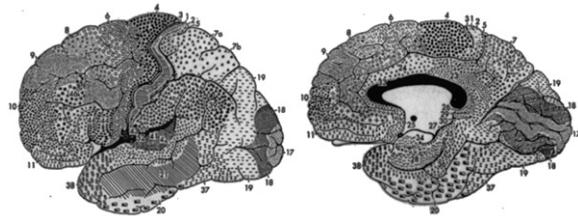


Figure 333: Aree di Brodmann del cervello umano in un disegno originale

una riduzione nel numero degli strati, non può ritenersi corretta. Allo stesso modo, l'assunzione di Haller di una primitiva citoarchitettura a tre strati deve essere rifiutata come erronea”.

Ma la carriera di Brodmann a Berlino fu compromessa dal rifiuto inspiegabile da parte della Facoltà Medica della sua tesi di "abilitazione" sulla corteccia delle prosomimie. Sicché, nel 1910, Brodmann andò si trasferì alla Clinica Psichiatrica e Neurologica di Tübinga. La posizione della Facoltà berlinese rimase incomprensibile. Ben diversa fu l'atteggiamento della Facoltà di Medicina di Tübinga, dove Brodmann fu professore incaricato, o quello dell'Accademia di Heidelberg, che onorò la sua opera con un premio di riconoscimento.

A Tübinga Brodmann fu molto attivo: oltre al lavoro di clinica allargò i suoi interessi sul cervello agli aspetti più antropologici, con qualche enfasi sulla questione molto popolare sulle differenze cerebrali inter-razziali.

Brodmann costruì con le proprie mani un Istituto per la Ricerca sul Cervello. Il 1 maggio 1916 accettò la direzione dell'Asilo Mentale di Nietleben, a Halle. Per la prima volta poteva assicurarsi il sostentamento materiale. Qui incontrò Margarete Francke, che divenne sua moglie 3 aprile 1917, e nel 1918 i due ebbero una figlia, Ilse.

Brodmann ricevette un prestigioso incarico come direttore del Dipartimento di Anatomia Topografica dell'Istituto di Ricerca Psichiatrica di Kraepelin, recentemente inaugurato a Monaco nel 1918. Anche Nissl si unì allo stesso istituto, e iniziò così un'armoniosa e proficua collaborazione tra i due grandi neuroanatomisti, sebbene a Brodmann rimanesse ormai un solo anno di vita.

Il 17 agosto 1918, contrasse quella che sembrava una semplice influenza, ma dopo pochi giorni apparvero i sintomi della setticemia, conseguenza forse di un'infezione contratta tempo prima durante un'autopsia. Confidente nella sua capacità di recupero Brodmann pensò di approfittare di quella convalescenza per sbrigare del lavoro arretrato. Pochi giorni dopo fu visto scrivere qualcosa con le dita della mano nel suo letto prima di spirare. Nella sua biografia di Brodmann, Vogt scrisse (1959):

Oss. 42.34.2. "Proprio nel momento in cui aveva iniziato una vita familiare veramente felice e quando, dopo anni di sospensione a causa della guerra, fu nuovamente in grado



Figure 334: commento figura

di riprendere il suo lavoro di ricerca in condizioni di indipendenza e con distinzione, proprio nel momento in cui i suoi amici attendevano da lui un nuovo periodo di successi per la ricerca, un'infezione devastante lo portò via, dopo una breve malattia, il 22 agosto 1918".

Kraepelin dichiarò sulla sua tomba che la scienza aveva perduto un ricercatore ispirato. Prima di Brodmann, la più grande confusione regnava riguardo alla struttura laminare della corteccia e alla nomenclatura delle aree cerebrali.

Il fondamento della localizzazione corticale di Brodmann è nella sua suddivisione della corteccia in "aree" aventi simile struttura laminare e cellulare. Egli mise a confronto i dati relativi alla corteccia umana con quelli di un certo numero di altri mammiferi, inclusi i primati, roditori e marsupiali. Nell'uomo, Brodmann distinse 47 aree, etichettate da un numero. Nel loro lavoro sulla mieloarchitettonica i Vogts definirono un numero di aree circa quadruplo. I lavori successivi in questo settore furono in gran parte delle rielaborazioni delle idee di Brodmann. Nell'atlante di citoarchitettonica pubblicato da von Economo e Koskinas nel 1925, i numeri di Brodmann furono sostituiti da lettere. Nel 1962 Hassler commentò "von Economo e Koskinas descrivono quasi esclusivamente le aree corticali di Brodmann ... quindi non c'è motivo di sostituire i numeri di Brodmann". Bailey e von Bonin (1951) erano tra i pochi che accettavano la suddivisione di von Economo, criticando Brodmann e i Vogts, ma differenziarono in modo originale solo 19 aree. Altri, compreso Kleist (1934), Lashley e Clark (1946), si opponevano in genere a una suddivisione troppo rigorosa della corteccia, ma già da allora iniziarono ad apparire un certo numero di atlanti, che in sostanza sostenevano la visione di Brodmann, tra i quali quello di Sarkisov e coll. (1955).

Le tecniche sperimentali moderne hanno ampiamente validato la localizzazione corticale, tanto anatomica quanto funzionale, basta considerare la corrispondenza tra le singole aree della corteccia visiva o somatosensitiva e le sottili variazioni nella funzione fisiologica (Powell e Mountcastle, 1959; Hubel e Wiesel, 1962, 1977).

In molti casi le aree di Brodmann sono state ulteriormente frammentate, ma nessuna seria obiezione al suo lavoro pionieristico è mai stata sostenuta a lungo.

Brodmann, da buon anatomista, era fermamente convinto dell'importanza della struttura nelle relazioni strutturali-funzionali:

Oss. 42.34.3. "Una cosa può esser detta fermamente: d'ora in avanti la localizzazione funzionale della corteccia cerebrale senza la guida dell'anatomia è completamente impossibile, nell'uomo come negli altri animali. In tutti i campi, la fisiologia ha le sue più ferme fondamenta nell'anatomia. Chiunque desideri intraprendere studi di localizzazione fisiologica dovrà basare la sua ricerca sui risultati della localizzazione istologica. E oggi più che mai si devono ricordare le parole di un maestro del passato nella ricerca sul cervello, Bernhard Gudden, pronunciate tre decadi fa di fronte alla pericolosa tendenza a specializzarsi negli esperimenti di estirpazione: 'In presenza di un dato anatomico accertato oltre ogni dubbio, qualsiasi risultato fisiologico in con-

traddizione con esso perde di significato ... Quindi, prima l'anatomia e poi la fisiologia; ma quand'anche prima la fisiologia, allora non senza l'anatomia”

Leggendo la sua opera, si resta colpiti dai molti riferimenti anticipatori a concetti e tecniche che sarebbero emersi solo molto tempo dopo, come le rappresentazioni multiple delle aree funzionali, l'anatomia chimica del cervello, l'ultrastruttura:

Oss. 42.34.4. "Forse un giorno sarà possibile differenziare ulteriormente su base istologica molti tipi di cellule morfologicamente simili, a seconda della loro struttura fine. A questo scopo servirà avere nuove tecniche istologiche, in particolare di colorazione, aventi una specifica affinità per cellule funzionalmente correlate o, che è lo stesso, istochimicamente correlate, e che le rivelino selettivamente"



Figure 335: commento figura Lashley

42.35 Karl Lashley (1890-1958)

Psicologo americano, Karl Spencer Lashley nacque a Davis (West Virginia), il 7 giugno 1890. Ricevette il suo A.B. nel 1910 alla University of West Virginia, il M.S. a Pittsburg nel 1911. Nel 1914 ricevette il Ph.D. in zoologia alla Johns Hopkins University, a Baltimore (Maryland). Qui lavorò al fianco di John B. Watson, già in quegli anni influente psicologo.

Lashley si applicò allo studio delle tecniche istologiche e chirurgiche al Saint Elizabeth's Hospital di Washington D.C., sotto la supervisione di Franz Shepard. Con Shepard, Lashley si interessò ai lobi frontali in relazione all'intelligenza. Durante i tre anni del lavoro di post-dottorato sul comportamento dei vertebrati(1914-17), andava formulando il programma di ricerca che avrebbe occupato il resto della sua vita. Nel 1918 prese in moglie Edith Ann Baker. Dal 1920 Lashley lavorò come ricercatore affine alle cattedre di Psicologia, alla Minnesota University. Il suo proficuo lavoro sulle funzioni cerebrali gli guadagnò la cattedra, tenuta dal 1924 al 1926, anno in cui si spostò alla facoltà della Chicago University. Vi restò fino al 1935. Nel 1935 Lashley fu chiamato a Harvard dove due anni più tardi fu nominato research professor in neuropsicologia. Nel 1942 succedette a Robert M. Yerkes a capo degli Yerkes Laboratories of Primate Biology, a Orange Park (Florida), incarico che ricoprì fino al 1955. Edith morì nel 1948 e Lashley, nel 1957, sposò Claire Imredy Schiller, vedova dello psicologo ungherese Paul Harkai Schiller. Morì il 7 agosto del 1958, a Poitiers, in Francia.

Lashley è noto per le sue ricerche sulle funzioni cerebrali in relazione al comportamento, ed è spesso citato in relazione alla controversia tra localizzazionisti e olisti sulla questione della localizzazione corticale delle funzioni sensitive, cognitive e motorie.

Alcuni temi della sua attività di ricercatore furono: processi di apprendimento e

memoria, percezione di pattern visivi nei ratti, meccanismi cerebrali legati ai recettori sensoriali, basi corticali dell'attività motoria, critica al comportamentismo, misura del deficit cognitivo a seguito di specifici e quantificati danni cerebrali provocati nei ratti

Lashley dedicò 30 anni della sua vita alla ricerca dell'enigma, o delle tracce mnestiche, nel cervello (K. Lashley, 1929). Il suo esperimento tipo si articolava nel seguente modo: addestrava l'animale a svolgere un determinato compito (p.es. discriminare uno stimolo visivo, orientarsi in un labirinto), quindi causava una lesione circoscritta della corteccia cerebrale, prima o dopo l'addestramento, infine misurava la capacità residua di acquisizione o ritenzione della conoscenza. Nel 1950, i risultati delle sue indagini lo portarono a stabilire due principi fondamentali:

1. *principio dell'azione di massa* (principle of mass action): Il deficit mnestico (o di apprendimento) è proporzionale alla massa di tessuto rimosso
2. *principio dell'equipotenzialità* (principle of equipotentialità): aree differenti contribuiscono ugualmente alla memoria (o all'apprendimento), e quando una è danneggiata le altre possono compensarla

L'apprendimento e la memoria dovevano quindi essere processi distribuiti, non circoscritti in alcuna area particolare del cervello. I due principi di Lashley furono al centro di controversie sin dalla loro pubblicazione. Essi contribuirono all'affermazione del *paradigma connessionistico*, in special modo alle nozioni di rappresentazione distribuita, rappresentazioni interne multiple, emergentismo connessionista.

Lashley pubblicò una monografia, *Brain Mechanism and Intelligence* (1929), e molti articoli. Oltre a questo gli scritti di Lashley sono in gran parte rappresentati da corrispondenza, manoscritti, note, disegni, conferenze. La corrispondenza, che copre sostanzialmente ultimi 5 anni della sua vita, comprende il carteggio con John B. Watson e George H. Bishop. Si tratta di uno scambio di idee sulle loro teorie e riflessioni di vita. Alcune lettere, destinate a Watson, furono consegnate a Claire Lashley subito dopo la morte di Watson. Parte del carteggio con Kenneth Mark Colby è stato pubblicato in *Behavioral Science* (Vol. 2, No. 3, July 1957). Lashley era anche un appassionato musicista, e spesso suonava il violoncello per la Jacksonville Symphony.



Figure 336: commento figura Lashley1



Figure 337: Ramachandran.

42.36 Ramachandran (19xx -)



Figure 338: John C. Eccles.

42.37 John Eccles (1903 - 1997)

Australiano, nato nel 1903, Sir John C. Eccles è morto il 2 maggio 1997. Durante la prima parte della sua vita lavorò costantemente "*under the enchantment of the synapses*", contribuendo alla comprensione del cervello, che egli considerava il più importante dei misteri. A 18 anni Eccles iniziò la sua carriera scientifica a Melbourne, ancora studente in medicina. Si dedicò appassionatamente al problema mente-cervello, in merito al quale gli parve di capire che le connessioni tra cellule nervose, che Sherrington aveva denominato sinapsi, avessero particolare rilevanza. Studiò per tre anni a Oxford, insieme a Sherrington che già era considerato il più importante neurofisiologo del suo tempo. Laureatosi a 22 anni si dedicò intensamente allo studio della comunicazione tra neuroni: "*fast, reliable, unlimited: the most amazing of the nervous system's capabilities.*" A quel tempo sussisteva un'importante controversia, se la trasmissione sinaptica fosse di natura chimica ovvero elettrica. Nel 1951 Eccles descrisse quelle esperienze che lo portarono ad abbandonare la sua prima convinzione, per abbracciare la tesi chimica. Nel 1963 gli fu assegnato il premio Nobel per i suoi studi sulla trasmissione sinaptica. Eccles sviluppò le tecniche della registrazione intracellulare e del current clamp, e le utilizzò sui motoneuroni spinali dei mammiferi.



Figure 339: Commento foto Moniz

42.38 Egas Moniz

Moniz who was born in Portugal, studied medicine in the University of Coimbra and neurology in Bordeaux and Paris. He returned to the University of Coimbra as Chairman of Neurology but he entered politics and served as minister of Foreign Affairs and later as Ambassador to Spain. He left politics, returned to the University of Coimbra where he conceived visualization of cerebral blood vessels by roentgenography.

The medium he developed with comparative safety was sodium iodide. When colloidal thorium dioxide was developed he followed up this lead for cerebral angiography to visualize intracranial tumor, vascular abnormalities, aneurysms. He also developed frontal leucotomy for psychology. Both cerebral angiography and psychosurgery have given him lasting fame.



Figure 340: Commento foto Moniz1

42.39 James Papez

Neuroanatomista, nacque negli US. Dopo aver conseguito il MD alla University of Minnesota College of Medicine and Surgery iniziò il corso di specializzazione in neuroanatomia e nel 1929 scrisse il suo libro illustrato "Comparative Neurology", dopo il suo famoso corso di neuroanatomia quando poi lavorò alla Cornell University in Ithaca (New York). Papez fu un grande insegnante oltreché un grande scrittore. Un interesse fu la paralisi. Egli concepì un "mechanism of emotion" (circuito ippocampo-talamo-cingulato-ippocampo).

42.40 William James (1842-1910)

Tutti gli indirizzi di pensiero che si sono delineati alla fine del 1800 intorno al *problema mente-corpo*, dai più popolari a quelli più eruditi, appaiono ora avere, in retrospettiva, il loro culmine nel funzionalismo del filosofo-psicologo americano William James. William James nacque a New York nel 1842, in un hotel. Primogenito di Henry James Sr. (1811-1882), eccentrico religioso e filosofo, e fratello del talentuoso romanziere Henry James, William fu allevato in un contesto familiare singolarmente colto e agiato. Ricevette la prima educazione in Europa (Inghilterra, Francia, Svizzera, Germania) e in America, a contatto di una schiera poliglotta di tutori privati, maestri di scuola, insegnanti di pittura, finché nel 1861 iniziò studi regolari alla Lawrence Scientific School di Harvard. Fu appassionato di scienze biologiche, conoscitore di lingue, arte, letteratura e filosofia. Nel 1864 si trasferì alla facoltà di medicina e ottenne la laurea nel 1869.

William James fu il primo erede della vecchia filosofia morale. Ralph Waldo Emerson (1803-1882), il grande saggio di Concord, era stato suo padre spirituale. In *Representative Men, Seven Lectures*, Emerson aveva predicato una teoria della formazione del carattere, riprendendo le interpretazioni del mistico religioso Emanuele Swedenborg per definire il transcendentalismo come la realizzazione più alta della coscienza individuale. William James fece propria questa concezione psicologica (Henry James, *The Secret of Swedenborg*), ma fu poi costretto a conciliarla coi più rigorosi dettami scientifici della sua epoca.

Come giovane studente in medicina negli anni '60, si schierò coi darwiniani ad Harvard e iniziò la sua carriera letteraria scrivendo degli effetti della selezione naturale sulla vita mentale: per lui la coscienza sottostà alle leggi della variazione e della selezione, è una forza efficace nel contesto dell'evoluzione biologica delle specie.

James concepiva l'esperienza come una potente forza superindividuale destinata a preservare la specie: gli individui intuitivi, spesso i più emotivi, coloro che producono arte e letteratura, i geni la cui mente, in costante fermento, vede analogie invisibili ad altri, i pensatori capaci delle associazioni più ardite, tutti insieme definiscono la coscienza come un campo di idee e contenuti originali. Sono poi la razionalità e i bisogni concreti del mondo sensibile che selezionano ciò che ha valore adattivo e ciò che non lo ha.

Per James, dal 1874 docente di psicologia ad Harvard, lo studio della coscienza apparteneva alla psicologia sperimentale. In collaborazione con H.P. Bowditch e J.J. Putnam, della Harvard Medical School, James riprodusse gli esperimenti di Meynert, Fritsch e Hitzig per cercare di risolvere alcune controversie sulla localizzazione delle funzioni. Allestì personalmente un laboratorio. Ma in verità egli non divenne mai uno scienziato sperimentale, come lo fu un Fechner o un Wundt, ed ebbe assoluta avversione per la matematica. Ben presto rimase deluso dallo sperimentalismo, lasciò la rirezione del laboratorio al tedesco H. Munsterberg. Nel 1899 scrisse a Stumpf: "l'idea della sperimentazione psicofisica e l'intera psicologia fatta di strumenti di ottone e formule

algebriche mi riempie di orrore”, e definì Wundt ”un Napoleone senza genialità e senza idee importanti”.

Nel 1875 tenne un corso avanzato sulle relazioni tra psicologia e fisiologia. Il corso fu poi trasferito al dipartimento di filosofia, nel 1878. Dal 1885 fu nominato professore di filosofia. Estendendo il lavoro di Bain e degli associazionisti inglesi sull’attività ideo-motoria, James articolò una teoria biologicamente motivata degli istinti, dove li collegava allo sviluppo psicologico dell’emozione e dell’abitudine.

Nel 1890, all’apice della sua carriera professionale, James pubblicò con l’editore Holt forse il più importante manuale di psicologia fino ad allora mai prodotto, *Principles of Psychology*. In quest’opera in due volumi, precorritrice diretta del *funzionalismo*, James tratta la psicologia come scienza biologica, richiamandosi a Darwin e a Spencer. Il metodo usato è insieme fenomenologico e genetico-funzionale di matrice darwiniana. La mente è un effetto dell’adattamento finalizzato all’autoconservazione dell’essere umano: ”il modo per comprendere profondamente la successione delle nostre idee si trova nella fisiologia cerebrale” e ”Percezione e pensiero sono semplicemente al servizio del comportamento”. Esaminò vari tipi di azione, *istintiva*, *abitudinaria* e *intenzionale*. Le abitudini sono una modificazione degli istinti naturali per un miglior adattamento alla società, e al tempo stesso la sua forza conservatrice. La coscienza è un ”organo aggiunto per governare un sistema nervoso diventato troppo complicato per regolare se stesso”. La sua più celebre metafora della coscienza è quella del *flusso di pensiero* (stream of thought), ”come un fiume che scorre”, una corrente continuamente in movimento e fondamentalmente non analizzabile, con alcune componenti ”sostan-*tive*” e parti ”transitive”, più sfuggenti e indeterminate. Nessuno stato di coscienza si ripete mai uguale, con ciò criticando il metodo introspettivo analitico. Ma ogni psicologia legittimata scientificamente deve tenere conto sia del flusso di pensiero che dei sentimenti, infatti le idee e i pensieri non esistono mai in modo isolato, bensì ciò che dà colore e continuità alla corrente pulsante è il ”tono sentimentale” del pensiero. Proprio come gli oggetti possono essere percepiti, così anche le relazioni tra di essi (dottrina delle relazioni). Le emozioni si spiegano con la *teoria fisiologista di James-Lange*, secondo la quale l’emozione è percezione di una risposta fisica, sicché davanti a un pericolo la prima vera reazione è la fuga, che a sua volta provoca la paura. L’Io (Self) è formato da un Io che conosce (o me empirico), da un sé materiale (coscienza del proprio corpo-ambiente), da un sé sociale (immagine di come gli altri ci percepiscono) e dal sé spirituale ”di cui abbiamo una conoscenza fisica diretta” (autoconsapevolezza). Esistono ”tanti diversi sé sociali, quanti i gruppi distinti di persone, della cui opinione ci curiamo”.

Subito dopo James volse la sua attenzione alla funzione delle convinzioni e dei valori negli stati di salute e malattia. In special modo tra il 1890 e il 1902 passò in rassegna la letteratura francese e tedesca sui temi della psicopatologia sperimentale e continuò a condurre esperimenti sull’ipnosi, sulla scrittura automatica e altri fenomeni di dissociazione.

Curò una corrispondenza con Pierre Janet e Théodule Ribot sui problemi legati alla patologia delle emozioni, divenendo un comunicatore privilegiato nel continente degli ultimi sviluppi della psicologia del subconscio. Apprezzò il lavoro di Janet sull'isteria, ma definì Freud "un uomo ossessionato da idee fisse". Convinto difensore della pratica psicoterapeutica dei guaritori americani contro gli attacchi della medicina ufficiale, tra il 1893 e il 1896 tenne un corso di psicopatologia ad Harvard che influenzò la seguente generazione di specialisti in quel settore. Il più importante lavoro di questo periodo fu presentato in occasione delle *Lowell Lectures* del 1896, sugli *Exceptional Mental States*. La sua lettura si intitolava: *Dreams and Hypnotism, Automatism, Hysteria, Multiple Personality, Demoniacal Possession, Witchcraft, Degeneration, and Genius*.

La sua principale intuizione fu che l'esperienza contiene più di un tipo di consapevolezza e qualche oscuro dominio chiamato inconscio. Invece, la personalità è una pluralità di stati, e la consapevolezza cosciente è solo uno di questi, il suo significato è solo per la sopravvivenza dell'organismo biologico nel mondo esterno. Accanto a questa esistono altri domini dell'esperienza umana a livelli differenti della persona. Mentre l'oggetto al centro dell'attenzione può rimanere lo stesso, la sua percezione può alterarsi radicalmente a causa della fatica, di uno shock traumatico o di un conflitto intrapsichico, in modi tali che le teorie convenzionali non possono spiegare.

Le implicazioni di queste scoperte modificarono presto il suo concetto di scienza. Mentre nel 1902 portava avanti il discorso sul problema mente-corpo, nel suo studio di psicologia clinica *Varieties of Religious Experience* (1902), James ricercava la funzione dell'esperienza trascendentale nella ricostruzione delle esistenze frantumate. Il significato della religione, scriveva, si trova nell'esperienza del singolo. Il subconscio era la porta attraverso la quale si presentano quegli stati passivi e transitori che diciamo esperienze mistiche. Nel momento in cui esse appaiono la personalità ne resta permanentemente alterata. Anche queste esperienze possono essere solo giudicate in termini dei risultati utili per la vita.

In campo epistemologico James divenne un critico oppositore della supremazia del materialismo scientifico.

Negli ultimi vent'anni della sua vita James fece della filosofia il suo interesse principale. Nel tentativo di costruire una metafisica dell'esperienza studiò a fondo gli empiristi inglesi arrivando a sostenere l'*empirismo radicale*. L'approccio di James era empirico, lui diceva, perché si limitava ai soli fatti dell'esperienza. Ma era radicale, in quanto chiedeva alla scienza di considerare seriamente *qualsiasi* aspetto della realtà che potesse essere oggetto di esperienza. Rispetto all'empirismo classico, che intendeva l'esperienza piucchealtro nella sua dimensione passata, come causa della conoscenza, il pragmatismo la vede nella sua dimensione futura, che è banco di prova e strumento di verifica. Insieme a Ch.S.Pierce (1839-1914) e al pedagogista J.Dewey (1859-1952) James fu l'iniziatore del *pragmatismo*, secondo cui il valore di verità di un'idea è funzione delle sue conseguenze pratiche.

Il principale problema al quale la sua filosofia cercava di rispondere era la dicoto-

mia fondamentale tra soggetto e oggetto. I fattori soggettivi dovevano essere eliminati perché potesse sorgere un metodo oggettivo in psicologia. L'atteggiamento diffuso tra gli psicologi era affermare che la buona scienza fosse quella positivistica, che rifiutava spiegazioni metafisiche ai fenomeni naturali, ma al tempo stesso essi sospettavano l'impotenza dell'intelletto e dei sensi di fronte ai problemi posti dalla psiche. Verso la metà degli anni '90 James dichiarò che il programma di separazione della scienza dalla metafisica doveva essere abbandonato, dal momento che nessuna teoria scientifica poteva essere completamente depurata della metafisica. Il positivismo, ad esempio, era basato sulle premesse metafisiche del fisicalismo, un certo numero di assunzioni preconcette su come il mondo fisico debba essere studiato. Questo nuovo modo di vedere le cose però pose due nuovi problemi a James: primo, cosa è la coscienza se non una facoltà indipendente dagli oggetti e, secondo, come si possono riconciliare le verità contrastanti se la realtà è una funzione di così tanti diversi stati di coscienza?

La risposta di James alla prima domanda venne nel 1904, con la pubblicazione dell'articolo *Does consciousness exist?*, dove James scandalizza filosofi e psicologi affermando che la coscienza non esiste come entità indipendente, ma come una funzione di particolari esperienze. Coscienza e oggetto devono essere considerati nello stesso complesso funzionale, l'una non può essere definita senza l'altro. Si era di fronte al germe della fenomenologia e della moderna analisi ermeneutica.

La seconda questione fu affrontata nel suo lavoro del 1898, *address to the Berkeley Union, Philosophical Conceptions and Practical Results*, e nel 1906 nelle *Lowell lectures*, pubblicate nel 1907 come *Pragmatism, A New Name for Some Old Ways of Thinking*. Per James "Pragmatismo" significava due cose: prima di tutto l'atteggiamento di derivare la verità o falsità di una affermazione dai suoi risultati estetici o morali. In secondo luogo esso suggeriva una via per riconciliare le definizioni di realtà. Le persone possono allora mantenere le loro idiosincratiche credenze individuali se il risultato di queste diverse credenze porta a modi di comportamento consensualmente giudicati validi e socialmente accettabili.

James riconobbe di non essere riuscito a risolvere il problema mente/corpo posto da Cartesio, convinto che la risposta avrebbe comunque posto in discussione anche i presupposti più fondamentali della scienza. La soluzione doveva essere cercata oltre il linguaggio, ma comunque entro i limiti dell'esperienza. Per questo motivo, alla fine della sua vita, esortò gli studiosi della psiche a concentrarsi sulle zone limitrofe della coscienza, sui suoi livelli di soglia. Nelle estensioni subliminali della consapevolezza, infatti, vediamo quelle alterazioni che puntano direttamente al nucleo della vita e dell'identità. Ma noi non riusciremo a vedere queste alterazioni, disse, né in questa generazione né nella prossima.



Figure 341: Alan Lloyd Hodgkin.

42.41 Alan Lloyd Hodgkin (?-?)

Insieme a J.C. Eccles e A.F. Huxley, Hodgkin ottenne il premio Nobel per il suo lavoro sui meccanismi della membrana cellulare del neurone.

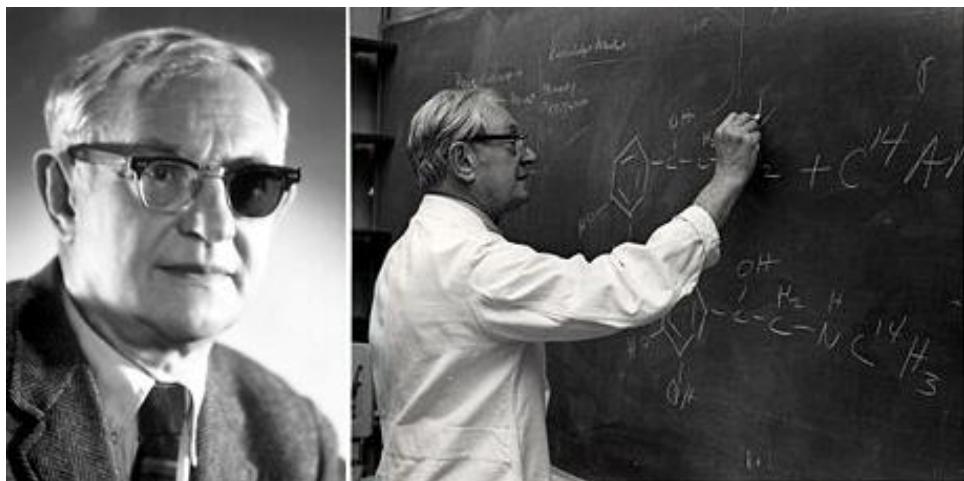


Figure 342: Julius Axelrod. A destra, mentre scrive la struttura di una catecolamina.

42.42 Julius Axelrod (1912-2004)

Il biochimico e farmacologo americano Julius Axelrod nacque nel 1912 a New York. Figlio di immigrati ebrei provenienti dalla Polonia, si formò alla New York University e alla George Washington University. Lavorò dal 1933 al 1935 come assistente di laboratorio presso il Dipartimento di Batteriologia della New York University Medical School. Fu durante questa esperienza che l'esplosione di un flacone di ammoniaca gli provocò la perdita di un occhio, motivo per cui portò una benda per il resto della sua vita. Nel periodo 1935-1946 collaborò con il Laboratory of Industrial Hygiene; nel periodo 1946-1949 fu ricercatore associato al Goldwater Memorial Hospital, sotto la direzione di Bernard Brodie, dove si occupò di analgesici. In particolare Axelrod e Brodie scoprirono che l'acetanilide, un metabolita contenuto in alcuni analgesici utilizzati in quegli anni, era il responsabile dell'accumulo di metemoglobinina nel sangue (*metemoglobinemia*). Essi proposero l'utilizzo del paracetamolo.

Nel 1949 Axelrod iniziò a lavorare al National Heart Institute, parte del National Institutes of Health, dove si interessò ai meccanismi di azione di caffeina, codeina, morfina, metamfetamina, efedrina, LSD. Ottenne il Ph.D. nel 1955. Lo studio degli inibitori della MAO, iniziato nel 1957, permise a Axelrod di far luce sui meccanismi di rilascio e recupero dei neuromediatori catecolaminergici al livello sinaptico, studi che gli valsero nel 1970 il premio Nobel per la medicina insieme a Bernard Katz e Ulf von Euler. Anche importanti furono i suoi successivi contributi alla comprensione delle funzioni della ghiandola pineale in relazione al ciclo veglia-sonno. Nel 1958 Axelrod scoprì l'enzima catecol-O-metiltransferasi, implicato nella demolizione delle catecolamine.



Figure 343: Bernard Katz

42.43 **Bernard Katz (1911-2003)**

Biofisico tedesco di famiglia ebrea, conosciuto per il suo lavoro sulla biochimica della trasmissione nervosa. Ottenne il premio Nobel per la medicina nel 1970 insieme a Julius Axelrod e Ulf von Euler.

Katz mise in luce le proprietà fondamentali delle sinapsi neuromuscolare. Nel 1939, Bernard Katz si unì al gruppo di ricerca guidato da J.C. Eccles, al Sydney Hospital in Australia. He collaborated with J. C. Eccles and S. W. Kuffler in neuromuscular research. Dagli anni 1950 studiò la biochimica del neurotrasmettore acetilcolina. Il contributo che gli assicurò il premio Nobel nel 1970 fu la scoperta che il neurotrasmettitore viene rilasciato nella fessura sinaptica in pacchetti discreti. Le scoperte di Katz ebbero una ricaduta immediata nello studio degli organofosfati e delle organoclorine, sostanze usate nello sviluppo di gas nervini e pesticidi.

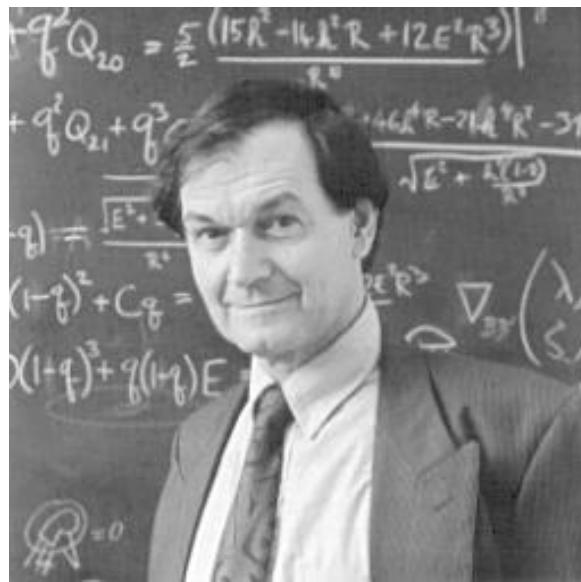


Figure 344: Roger Penrose

42.44 Roger Penrose (?-vivente)

Roger Penrose ha dato numerosi e originali contributi in molteplici aree della matematica e della fisica matematica. Ricevette il Ph.D. a Cambridge in geometria algebrica. Oggi è docente di matematica all'università di Oxford. I lavori che lo hanno reso celebre in campo cosmologico e astrofisico sono alcuni teoremi nell'ambito delle teorie relativistiche della gravità. Uno di questi teoremi dimostra l'esistenza di una singolarità fisica all'interno dei buchi neri, cioè una regione di spazio dove la curvatura dello spazio diverge. Un'altro teorema stabilisce l'esistenza di un'analogia singolarità fisica nei modelli cosmologici basati sul Big Bang. Il processo Penrose è un modo attraverso il quale le particelle possono estrarre energia rotazionale dai buchi neri rotanti. I diagrammi di Penrose sono strumenti assai utili per rappresentare il comportamento della materia in prossimità dei buchi neri.

In campo cosmologico Penrose accetta il quadro convenzionale del Big Bang e respinge la teoria inflazionaria dell'Universo. Tuttavia, a suo avviso, la teoria della gravità quantistica richiede una riformulazione capace di colmare le sue gravi lacune. Anche il quadro convenzionale della meccanica quantistica è incompleto. Secondo Penrose occorre rinnovare la teoria in modo che comprenda ciò che egli chiama "la riduzione oggettiva della funzione d'onda".

Penrose ha ricevuto il Premio Wolf per la fisica nel 1988, insieme a Stephen Hawking. Il talento di Penrose nella spiegazione divulgativa dei concetti fisici, spesso aventi carattere fortemente non intuitivo, è addirittura straordinario. Anche se gran parte

del suo lavoro riguarda la teoria della relatività e la fisica quantistica, Penrose, degno appartenente di una famiglia di cultori della matematica, è sempre affascinato dal quel campo della geometria noto come *tassellamento*, il problema di coprire una superficie con tessere di forma preassegnata in modo da non avere vuoti o sovrapposizioni. Penrose trovò alcuni insiemi di tessere che risolvono il problema senza ripetersi mai esattamente nella loro disposizione, in qualsivoglia direzione. Pare si tratti di un problema non risolvibile in senso computazionale. Oggi sappiamo che alcune sostanze chimiche cristallizzano in modo quasi periodico. Roger e suo padre, L.S.Penrose, sono stati i creatori di alcune figure impossibili, come il triangolo impossibile, che hanno ispirato i lavori grafici del celebre artista Maurits Cornelis Escher.



Figure 345: John Von Neumann

42.45 John von Neumann (1903-1957)

Hungarian-American John Von Neumann is often considered to be the greatest mathematician of the 20th century. If it was new and exciting, Von Neumann was there to lend a hand! His concept of a stored program is the foundation of modern computers. He is also known for his work on the atomic bomb and his development of the formalized mathematics used in Quantum Mechanics.

42.46 Kurt Godel (1906-1978)

Godel was an interesting man. He is often regarded as the greatest logician (one who studies logic) to have ever lived. Godel spent time with Albert Einstein and published work on the mathematics of time and time travel. He is also known for his interest in psychic phenomena and his effort to develop a logical proof for the existence of God. Godel starved himself to death at age 72, believing that his doctors were trying to poison him.



Figure 346: Due pagine del papiro di Smith, il primo testo scritto della storia in cui sia documentata la parola "cervello", riportata in basso a destra.

43 Storia delle neuroscienze in sintesi

43.1 (1700 a.C. - 1500 d.C.)

Al cervello ci si interessa da molto tempo, come ci è documentato dal *papiro di Edwin Smith*, il primo testo della storia dove sia documentata la parola cervello, scritta in geroglifici egiziani, papiro che risale al 1700 a.C., e corrisponde ad un trattato medico nelle cui pagine il termine cervello ricorre sei volte (gli egiziani operavano sul cervello, trapanavano il cranio in caso di lesioni ed in altre circostanze ed avevano quindi una notevole conoscenza di questa struttura). Sebbene, come ho detto, il papiro di Edwin Smith risalga al XVII secolo esso registra probabilmente una scienza che risale al periodo del regno antico, al terzo millennio a. C., quindi la storia è lunga.

- ca. 1700 a.C.** Scritto il papiro medico-chirurgico di Edwin Smith. E' il primo scritto noto sul sistema nervoso
- ca. 450 a.C.** Alcmeone di Crotone dissezione i nervi sensitivi e descrive il nervo ottico.
- 460-379 a.C.** Ippocrate tratta dell'epilessia e di altre affezioni del cervello. Stabilisce che il cervello è coinvolto nella sensazione ed è la sede dell'intelligenza.
- 389 a.C.** Platone insegna ad Atene. Crede che il cervello è la sede dell'anima
- 335 a.C.** Aristotele scrive sul sonno.

Aristotele (384-322 a.C.) raccolse nell'opera *De Anima* l'opinione dei suoi predecessori intorno all'argomento. Essa cercava di cogliere "la natura, la sostanza, e le determinazioni accidentali dell'anima", già dal suo maestro Platone (427-347 a.C.) definita "essenza spirituale", e da lui considerata il "principio degli esseri viventi", e "forza incorporea, ma motrice e regolatrice del corpo". La vita, e conseguentemente l'anima, si manifestano in tre livelli: vegetativo (nascita, riproduzione, crescita, respirazione, digestione, circolazione), sensitivo (sensazione, movimento) e intellettivo (conoscenza, volontà). La sensibilità è la "facoltà del soggetto di accogliere in sé la forma delle cose senza la loro materia". La sede dell'anima è il cuore, mentre il cervello ha la funzione di raffreddare le passioni.

335-280 a.C. Erofilo, il "padre dell'anatomia", crede che nei ventricoli cerebrali risiedano le facoltà dell'anima

280 a.C. Erasistrato di Chio nota le divisioni principali dell'encefalo

177 Galeno scrive sul cervello.

Galen nacque in Asia Minore nel 130 d.C. Egli gettò le basi della cultura medica del suo tempo e dei tempi a venire, fino alla fine del Medioevo. Compresa la fisiologia del sistema nervoso meglio di qualunque altro scrittore dell'antichità. Galeno aveva separato il cervello dal cervelletto e dal midollo spinale, aveva mostrato l'esistenza delle cavità ventricolari, aveva distinto i nervi motori (facenti capo al cervelletto) dai nervi sensitivi, quelli cranici da quelli spinali.

Lo **pneuma vitale**, prodotto nel ventricolo sinistro del cuore, viene trasportato nel cervello, e trasformato in **pneuma psichico** dalla *rete mirabile*, una formazione fittamente vascolarizzata da lui osservata nel bue e ritenuta presente anche nell'uomo. Il pneuma psichico si raccoglie nei ventricoli cerebrali, cui fanno capo tutti i nervi sensitivi, considerati cavi, ed è il mezzo con cui gli stimoli esterni influenzano il cervello.

Galen aveva ripreso la tripartizione dell'anima sviluppata da Platone nel Timeo, collocando la componente razionale nel cervello, quella emotiva nel cuore e quella nutritiva nel fegato, contraddicendo l'insegnamento di Aristotele.

ca. 100 Marinus descrive il X nervo cranico

ca. 100 Rufus di Efeso descrive e denomina il chiasma ottico

1316 Mondino De Luzzi scrive il primo trattato di anatomia (*Anatomia*)

1410 Istituito ricovero per malati di mente a Valencia

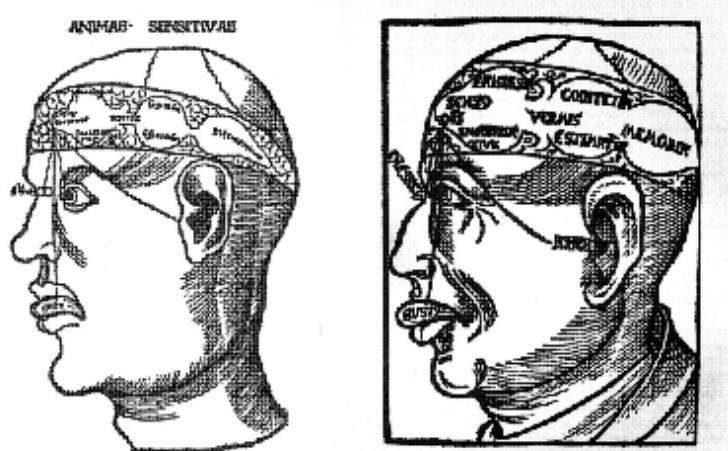


Figure 347: Due illustrazioni cinquecentesche della concezione classica delle "tre celle" cerebrali.

43.1.1 Le dottrine ventricolari

Furono inizialmente proposte nel IV-V sec. d.C. dai Padri della Chiesa S. Agostino e Nemesio, e in diverse varianti perdurarono fino al XVI sec. Le facoltà dell'anima risiedono nei ventricoli (o "celle") cerebrali, ritenuti sferici e ripieni dello **spirito animale**, da Alberto magno detto "*primum instrumentum animae*". Nella Prima cella (i ventricoli laterali) la **virtus sensitiva** permette che si provino sensazioni. Nella Seconda cella (il III ventricolo), la **virtus imaginativa** trasforma le sensazioni in immagini e la **virtus cogitativa** elabora il giudizio. Nella Terza cella (il IV ventricolo) risiedono la **virtus memorativa** e la **virtus motiva**. Il modello, dapprima statico divenne substrato di una serie di operazioni che iniziano nella prima cella e terminano nella terza.

43.2 (1500 - 1600)

Si assiste a un rinnovato interesse per l'anatomia, con l'introduzione della dissezione dei cadaveri nell'università e la pratica dei chirurghi sui feriti di guerra. Si accertò la reale forma dei ventricoli e il loro contenuto, si diede importanza ad altre strutture dell'encefalo. L'autorità degli antichi viene lentamente sostituita dalla ricerca diretta dei rapporti tra organi e funzioni. Si tentano spiegazioni di tipo meccanico, ma la fisiologia resta pressoché fedele ai vecchi schemi. Alcuni, come Jacobo Zabarella (1532-1589), continuarono a ritenere il cuore la sede effettiva dell'anima.



Figure 348: Disegni di Leonardo da Vinci. Si noti i disegno a sinistra con le "tre celle" del cervello.

Il chirurgo bolognese Berengario da Carpi (1460-1530) fu il primo a negare l'esistenza della rete mirabile: gli spiriti animali sarebbero prodotti dai vasi arteriosi della pia madre, e il liquor sarebbe un sottoprodotto di tale attività. Tutte le facoltà mentali risiedono nei ventricoli anteriori, mentre il ventricolo mediano è solo un canale di passaggio verso quello posteriore, sede dei centri motori.

1504 Leonardo da Vinci produces wax cast of human ventricles.

L'indagine sul controllo dei movimenti muscolari, specialmente del volto, spinsero Leonardo da Vinci (1452-1519) a rappresentare l'anatomia del nevrasse nei suoi disegni (riflettono gli insegnamenti di Avicenna), a eseguire sezioni del cranio e studi sul midollo spinale della rana. Egli ritiene che il plesso branchiale controlli il movimento degli arti superiori. Inietta cera nei ventricoli cerebrali per rivelare la loro forma reale.

Propone un modello anatomicofisiologico dell'occhio. Ciononostante resta legato alla teoria ventricolare medievale. I disegni e gli scritti di Leonardo non poterono influenzare direttamente la ricerca dei contemporanei, infatti restarono inediti.

1536 Nicolo Massa describes the cerebrospinal fluid

1538 Andreas Vesalius publishes *Tabulae Anatomicae*.

1543 Andreas Vesalius publishes "On the Workings of the Human Body". Andreas Vesalius discusses pineal gland and draws the corpus striatum.

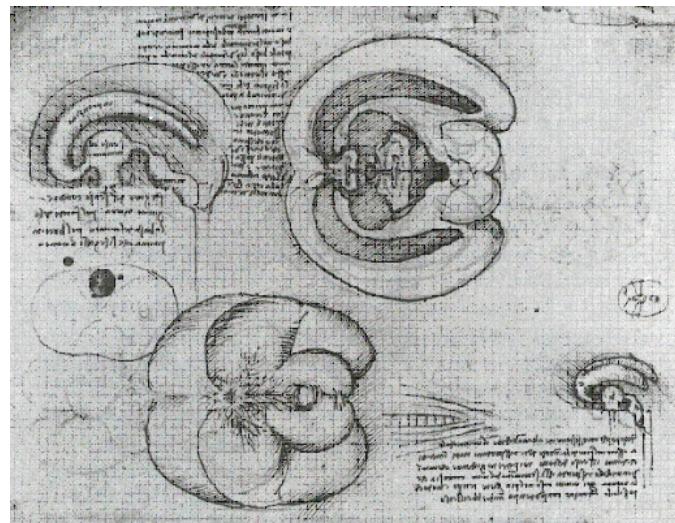


Figure 349: I ventricoli cerebrali disegnati da Leonardo sulla base dei suoi studi con l'iniezione di cera.

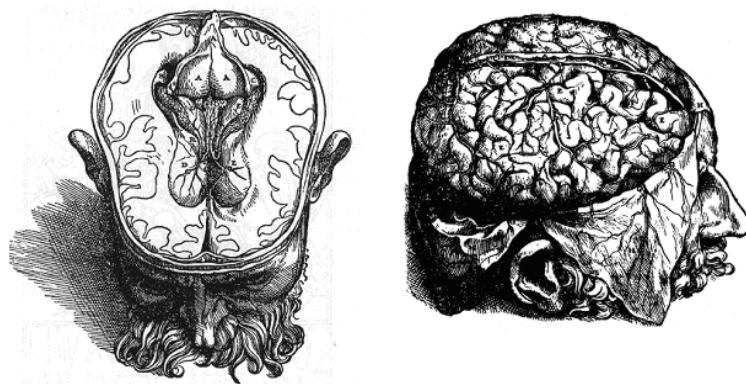


Figure 350: Due immagini del cervello dal *De humani corporis fabrica* di Vesalio.

L'anatomista Andrea Vesalio (1514-1564) scrive il *De umani corporis fabbrica* (1543), nel quale sostiene l'importanza della conoscenza anatomica e delle tecniche di dissezione del corpo umano per i medici. Egli ritiene che l'attività mentale non è in rapporto esclusivo coi ventricoli, ma con l'intero cervello.

1550 Vesalius describes hydrocephalus

1550 Bartolomeo Eustachio describes the brain origin of the optic nerves

1561 Gabriele Falloppio publishes "Observationes Anatomicae" and describes some of the cranial nerves. Separate trochlear and abducens nerves identified

1562 Bartolomeo Eustachio publishes "The Examination of the Organ of Hearing"

1564 Aranzi coins the term "hippocampus"

1573 Constanzo Varolio names the pons. Constanzo Varolio is first to cut brain starting at its base.

Le idee di Vesalio sono portate avanti da Costanzo Varolio (1543-1575). Utilizzando tecniche di sezione innovative mette in luce il ponte (designato col suo nome, ponte di Varolio). Varolio considera l'anima unitaria, localizzata nel cervello inteso come un tutto indivisibile. Gli unici ventricoli sono quelli laterali, mentre il III e il IV sono ritenuti cavità secondarie. Il liquor è un residuo, secreto dai plessi coroidei, della trasformazione dello spirito vitale, trasportato dalle arterie, in spirito animale, che si propaga come "luce attraverso l'oscurità", senza aver bisogno di canali.

1573 Girolamo Mercuriali writes *De nervis opticis* to describe optic nerve anatomy

1583 Felix Platter states that the lens only focuses light and that the retina is where images are formed

1586 A. Piccolomini distinguishes between cortex and white matter

1587 Giulio Cesare Aranzi describes ventricles and hippocampus. He also demonstrates that the retina has a reversed image

1590 Zacharias Janssen invents the compound microscope

1596 Sir Walter Raleigh mentions arrow poison in his book *Discovery of the Large, Rich and Beautiful Empire of Guiana*

43.3 (1600 - 1700)

Gli spiriti animali vengono ora considerati un fluido liquido, il **succus nerveus**, e non più aeriforme. Lo dimostra il medico Giovanni Alfonso Borelli (1608-1679), convinto sostenitore del metodo sperimentale di Galileo, immergendo nell'acqua un animale e verificando l'assenza di bollicine in presenza di sezioni dei nervi. Nei muscoli il succus darebbe luogo a una reazione di fermentazione esplosiva entrando in contatto con una sostanza, e alla conseguente contrazione. Borelli indica pure che l'attività del miocardio è in relazione uno specifico nervo.

Il modo di pensare secondo cui gli emisferi cerebrali non erano ritenuti strutture interessanti durò fino all'avvento della dottrina frenologica. A questa tendenza fa eccezione Thomas Willis, che aveva spostato l'attenzione anche sul cervelletto, i corpi striati, il corpo calloso e la corteccia, quest'ultima considerata, d'accordo con Sylvius, la vera sorgente degli spiriti animali.

1604 Johannes Kepler describes inverted retinal image

1609 J. Casserio publishes first description of mammillary bodies

1611 Lazarus Riverius textbook describing impairments on consciousness published

1621 Robert Burton publishes The Anatomy of Melancholy about depression

1623 Benito Daca de Valdes publishes the first book on vision testing and eyeglass-fitting

1641 Franciscus de la Boe Sylvius describes fissure on the lateral surface of the brain (Sylvian fissure)

1649 Rene Descartes describes pineal as control center of body and mind

1650 Franciscus de la Boe Sylvius describes a narrow passage between the third and fourth ventricles (the aqueduct of Sylvius)

1658 Johann Jakob Wepfer theorizes that a broken brain blood vessel may cause apoplexy (stroke)

1661 Thomas Willis describes a case of meningitis 1662 - Rene Descartes "De homine" is published (He died in 1650)

1664 Thomas Willis publishes "Cerebri anatome" (in Latin). Thomas Willis describes the eleventh cranial nerve (accessory nerve)

1664 Gerardus Blasius discovers and names the "arachnoid"

- 1665** Robert Hooke details his first microscope
- 1667** Robert Hooke publishes "Micrographia"
- 1668** l'Abbe Edme Mariotte discovers the blind spot
- 1670** William Molins names the trochlear nerve
- 1673** Joseph DuVerney uses experimental ablation technique in pigeons
- 1681** English edition of Thomas Willis' "Cerebri anatome" was published
- 1681** Thomas Willis coins the term Neurology
- 1684** Raymond Vieussens publishes "Neurographia Universalis"
- 1684** Raymond Vieussens uses boiling oil to harden the brain
- 1686** Thomas Sydenham describes a form of chorea in children and young adults
- 1695** Humphrey Ridley describes the restiform body
- 1695** Humphrey Ridley publishes "The Anatomy of the Brain"
- 1697** Joseph G. Duverney introduces the term "brachial plexus"

43.3.1 Renato Cartesio

La neurofisiologia è il capitolo più importante che Cartesio dedica alla fisiologia umana, esposto nell'*Homme*, scritto nel 1630-1633 come parte del trattato del *Mondo*. L'interazione del corpo con l'anima è esposta nella prima parte delle *Passions de l'Ame* (1649).

Nel dominio della res extensa, il corpo animale e quello umano sono una macchina. Non sono le facoltà, poteri nascosti o speciali virtutes a permettere la sensazione (p.es. la facultas videndi) e il movimento (la facultas movendi), ma è disposizione reciproca dei singoli ingranaggi. L'anima, res cogitans, non è più anima vegetativa o sensitiva, ma si esprime unicamente nell'uomo attraverso la ragione e la volontà (la memoria, l'immaginazione, i sogni e le passioni sono anch'esse parte della res extensa). L'anima è unica e non divisibile in tante facoltà come voleva la teoria medievale.

L'interazione dualistica tra mente e corpo avviene nella **ghiandola pineale** (o *conarium*), che è pure il *sensorium commune*. Le spiegazioni neurofisiologiche fornite da Cartesio, basate solo su congettture morfologiche, attingono pesantemente alle vecchie idee (centralità dei ventricoli, nervi immaginati come tubi cavi ripieni di spiriti animali, trazione dei nervi, ecc.).

Gli spiriti animali, un fluido aeriforme, dal sangue arterioso si riversano nei ventricoli cerebrali attraverso pori presenti nella ghiandola pineale. Tale ghiandola

"non è completamente unita alla sostanza cerebrale, ma solo attaccata a certe piccole arterie [...] e tenuta come in equilibrio dalla forza del sangue [...] ; quindi basta pochissimo per farla inclinare o pendere più o meno, ora di qua ora di là, in modo che nell'inclinarsi disponga gli spiriti che ne escono ad avviarsi verso certi luoghi del cervello a preferenza di altri".

La sostanza cerebrale è composta da innumerevoli filamenti intrecciati. Anche i nervi sono cavi e contengono filamenti che sono la continuazione di quelli cerebrali. Uno stimolo sensoriale tende i filamenti interni al nervo sensitivo, aprendo alcuni canali che consentono agli spiriti animali di uscire dai ventricoli, facendo sbilanciare la ghiandola pineale con la conseguente formazione di una configurazione di pori aperti su di essa. Altri spiriti animali fuoriescono da tali pori e si incanalano nei nervi motori, fino a raggiungere e a gonfiare i muscoli. Nell'uomo, dotato di anima, ogni movimento della ghiandola pineale corrisponde a una sensazione cosciente, e viceversa ogni atto volitivo fa muovere la ghiandola.

Il sistema nervoso non trasporta direttamente le proprietà delle cose (forma, grandezza, movimento, colore, odore, ecc.) dall'organo di senso al sensorium commune, ma solamente una loro opportuna codifica, cioè non le immagini "a calco" delle cose, ma unicamente signa rerum.

La teoria neurofisiologica di Cartesio subì forti critiche, la sostanza cerebrale non mostrava affatto natura filamentosa, nessuno aveva potuto osservare valvole che regolassero l'afflusso di alcunché nei muscoli, i nervi apparivano elastici, tali da non poter trasmettere una perturbazione meccanica di quel tipo, la ghiandola pineale non era mobile, né era l'unica formazione impari mediana del cervello.

Il '600 farà tesoro del modello micro-meccanico di Cartesio, ma sostituendo al metodo deduttivo quello osservativo-sperimentale di stampo Galileiano. Cionondimeno si continuerà a pensare che gli stimoli sensoriali siano convogliati in un centro unico (sensorium commune) ora identificato con i corpi striati (Thomas Willis), ora col corpo calloso (Giovanni Maria Lancisi), ora col cervelletto (Philippe Pinel).

43.4 (1700 - 1800)

Tra il '600 e il '700 patologi, anatomisti e fisiologi si concentrano sul fenomeno della paralisi controlaterale e nel Trattato dell'apoplessia (1709), Mistichelli descrive la decussazione delle piramidi nel midollo allungato "simili a una treccia di donna" Sempre nel '700 si inaugura la fisiologia del midollo spinale, capace di tradurre l'impulso sensitivo direttamente in quei movimenti da Willis detti riflessi.

I notevoli progressi della neuroanatomia nel '700 sono legati all'opera di Cotugno, Malacarne, Gennari e Scarpa. Domenico Cotugno dimostra che il liquido cefalorachid-

iano (o liquor Cotunnii) già noto nei ventricoli, esiste attorno a tutto il nevrasse nello spazio subaracnoideo. Michele Vincenzo Malacarne, professore di chirurgia e anatomia a Pavia e a Padova, descrive la struttura del cervelletto in Nuova esposizione della vera struttura del cervelletto umano (1776) e avanza l'ipotesi che lo sviluppo delle facoltà intellettuali possano essere poste in relazione a caratteristiche dell'encefalo (ad esempio collega il cretinismo alterazioni della struttura lamellare del cervelletto). Francesco Gennari (1752-1797), prima ancora dell'avvento delle nuove tecniche microscopiche, intuisce per primo la non uniformità strutturale della corteccia cerebrale e la sua possibile differenziazione funzionale. Scopre una stria bianca nella corteccia occipitale. Antoni Scarpa (1752-1832), professore di anatomia a Pavia, scopre il labirinto membranoso, descrive i gangli spinali e simpatici, i nervi spinali. Il suo capolavoro sono le Tabulae Nevrologicae, dove illustra la distribuzione dei nervi del miocardio.

La fisiologia era stata considerata nei secoli precedenti una "anatomia animata", in quanto la struttura e forma di un organo ne rivela la funzione. Nel '700 domina il vitalismo di Haller e con il concetto di proprietà fisiologica si affermava l'idea che la funzione possa non avere un rapporto evidente con la struttura anatomica. P.es. Lavoisier dimostrerà che si poteva spiegare la funzione respiratoria sulla base della chimica e senza fare riferimento alla struttura del polmone e del cuore. All'inverso, fino all'epoca di Harvey si riteneva che le arterie fossero canali per l'aria!

1704 Antonio Valsalva publishes "On the Human Ear"

1705 Antonio Pacchioni describes arachnoid granulations

1709 Domenico Mistichelli describes pyramidal decussation

1717 Antony van Leeuwenhoek describes nerve fiber in cross section

1721 The word "anesthesia" first appears in English (in Dictionary Britannicum)

1736 Jean Astruc coins the term reflex

1740 Emanuel Swedenborg publishes "Oeconomia regni animalis"

1755 J.B. Le Roy uses electroconvulsive therapy for mental illness

1760 Arne-Charles Lorry demonstrates that damage to the cerebellum affects motor coordination

1764 Domenico F.A. Cotugno describes spinal subarachnoid cerebrospinal fluid; shows that ventricular and spinal fluids are connected

1764 The interventricular foramen (Foramen of Monroe) is named after Alexander Monroe; it was described earlier by Vieussens

- 1766** Albrecht von Haller provides scientific description of the cerebrospinal fluid
- 1772** John Walsh conducts experiments on torpedo (electric) fish
- 1773** John Fothergill describes trigeminal neuralgia (tic douloureux, Fothergill's syndrome)
- 1773** Sir Joseph Priestley discovers nitrous oxide
- 1774** Franz Anton Mesmer introduces "animal magnetism" (later called hypnosis)
- 1776** M.V.G. Malacarne publishes first book solely devoted to the cerebellum
- 1777** Philip Meckel proposes that the inner ear is filled with fluid, not air
- 1778** Samuel Thomas von Sommerring presents the modern classification of 12 cranial nerves
- 1779** Antonius Scarpa describes Scarpa's ganglion of the vestibular system
- 1781** Felice Fontana describes the microscopic features of axoplasm from an axon
- 1782** Francesco Gennari publishes work on "lineola albidior" (later known as the stripe of Gennari)
- 1782** Francesco Buzzi identifies the fovea
- 1783** Alexander Monro describes the foramen of Monro
- 1784** Benjamin Rush writes that alcohol can be an addictive drug
- 1786** Felix Vicq d'Azyr discovers the locus coeruleus
- 1786** Samuel Thomas Sommerring describes the optic chiasm
- 1790** Johannes Ehrenritter describes the glossopharyngeal nerve ganglion
- 1791** Luigi Galvani publishes work on electrical stimulation of frog nerves
- 1791** Samuel Thomas von Soemmering names the macula lutea of the retina
- 1794** John Dalton describes color blindness
- 1796** Johann Christian Reil describes the insula (island of Reil)

43.4.1 Albrecht von Haller

Anatomista e fisiologo. Sperimentando su animali aveva concluso che se stimolate con agenti meccanici, chimici o elettrici, certe parti del corpo producono una sensazione di dolore (p.es. la pelle e la lingua), mentre altre reagiscono con una contrazione (p.es. i muscoli e l'intestino). Sensibilità e contrattilità sono quindi le proprietà vitali dei vari organi, interagenti col fluido nervoso mosso da un'anima delocalizzata. Haller ispira dunque il pensiero vitalistico che attraverso l'opera di Barthez, Bichat e altri, giunge alle soglie del XIX sec.

43.4.2 La disputa tra Galvani e Volta

Newton aveva assimilato l'impulso nervoso alla vibrazione di una corda. Ma alla fine del '700 Luigi Galvani (1737-1798), collegando con un arco metallico i nervi crurali e i muscoli di una zampa di rana, crede aver dimostrato che l'organismo produce un fluido elettrico, che è il fluido nervoso. Invece Alessandro Volta sostiene essere il potere elettromotore del metallo il vero generatore della scarica, e giunge alla scoperta dell'effetto Volta, costruendo la prima pila. La polemica tra i due è guidata più da idee preconcette che da osservazioni rigorose.

43.5 (1800 - 1850)

Il '700 lasciava in eredità una neuroanatomia macroscopica abbastanza definita, ma una neurofisiologia con molti punti oscuri: occorreva capire quale fosse la natura dell'impulso nervoso, quali le vie e i centri sensitivi e motori, quale parte del cervello fosse in relazione con l'attività mentale. Con l'opera di Claude Bernard, Francois Magendie, Johannes Muller e i suoi allievi (Emil Du Bois-Reymond, H.von Helmholtz), C.Ludwig, si arriverà a considerare le funzioni non più come prodotte da proprietà vitali, ma come risultato di processi fisico-chimici.

Carlo Matteucci e Emil Du Bois-Reymond dimostrano che l'impulso nervoso ha natura elettrica, eliminando dal campo ogni riferimento agli "spiriti animali", o al "fluido nervoso".

Viene enunciata la legge di Bell-Magendie, secondo cui le radici dorsali e ventrali dei nervi spinali contengono rispettivamente fibre afferenti, o sensitive, ed efferenti, o motorie. In questo caso è evidente che la semplice osservazione morfologica non poteva essere di alcun aiuto, occorreva stimolare le fibre.

Grazie alle ricerche di L.Rolando e M.J.P.Fluorens si chiarisce la funzione cerebellare, mentre le vie piramidali e i corpi striati vengono descritti da Todd e Bowman.

1800 Alessandro Volta invents the wet cell battery

- 1800** Humphrey Davy synthesizes nitrous oxide
- 1800** Samuel von Sommerring identifies black material in the midbrain and calls it the "substantia nigra"
- 1801** Thomas Young describes astigmatism
- 1801** Adam Friedrich Wilhelm Sertürner crystallizes opium and obtains morphine
- 1805** Felix Vicq d'Azyr discovers the red nucleus
- 1808** Franz Joseph Gall publishes work on phrenology
- 1809** Johann Christian Reil uses alcohol to harden the brain
- 1809** Luigi Rolando uses galvanic current to stimulate cortex
- 1811** Julien Jean Legallois discovers respiratory center in medulla
- 1811** Charles Bell discusses functional differences between dorsal and ventral roots of the spinal cord
- 1813** Felix Vicq d'Azyr discovers the claustrum
- 1817** James Parkinson publishes "An Essay on the Shaking Palsy"
- 1818** Library of the Surgeon General's Office established (later to become the Army Medical Library and then the National Library of Medicine)
- 1820** Galvanometer invented
- 1821** Charles Bell describes facial paralysis ipsilateral to facial nerve lesion (Bell's palsy)
- 1821** Francois Magendie discusses functional differences between dorsal and ventral roots of the spinal cord
- 1822** Friedrich Burdach names the cingular gyrus. Friedrich Burdach distinguishes lateral and medial geniculate
- 1823** Marie-Jean-Pierre Flourens states that cerebellum regulates motor activity
- 1824** John C. Caldwell publishes "Elements of Phrenology"
- 1824** Marie-Jean-Pierre Flourens details ablation to study behavior
- 1824** F. Magendie provides first evidence of cerebellum role in equilibration

- 1825** John P. Harrison first argues against phrenology
- 1825** Jean-Baptiste Bouillaud presents cases of loss of speech after frontal lesions
- 1825** Robert B. Todd discusses the role of the cerebral cortex in mentation, corpus striatum in movement and midbrain in emotion
- 1825** Luigi Rolando describes the sulcus that separates the precentral and postcentral gyri
- 1826** Johannes Muller publishes theory of "specific nerve energies" Johannes Muller (1801-1858), professore di anatomia e fisiologia all'Università di Berlino scrisse il monumentale "Manuale di fisiologia umana" ed enunciò la legge dell'energia nervosa specifica, secondo la quale ogni via nervosa sensoriale, in qualunque modo stimolata, produce un solo tipo di sensazione. Muller rifiutò la localizzazione cerebrale e le categorie di Gall, e separava gli organi della mente dalle funzioni motorie. Immaginava i nervi motori come i tasti di un pianoforte sul quale la volontà poteva agire, in modo misterioso.
- 1827** Francois Magendie discovers foramen of Magendie
- 1827** E. Merck & Company market morphine
- 1832** Justus von Liebig discovers chloral hydrate
- 1832** Jean-Pierre Robiquet isolates codeine
- 1833** Philipp L. Geiger isolates atropine
- 1836** Marc Dax reads paper on left hemisphere damage effects on speech
- 1836** Gabriel Gustav Valentin identifies neuron nucleus and nucleolus
- 1836** Robert Remak describes myelinated and unmyelinated axons
- 1836** Charles Dickens (the novelist) describes obstructive sleep apnea
- 1837** Jan Purkyne (Purkinje) describes cerebellar cells; identifies neuron nucleus and processes
- 1837** The American Physiological Society is founded
- 1838** Robert Remak suggests that nerve fiber and nerve cell are joined
- 1838** Theodor Schwann describes the myelin-forming cell in the peripheral nervous system ("Schwann Cell")

- 1839** Theodor Schwann proposes the cell theory
- 1839** C. Chevalier coins the term microtome
- 1839** Francois Leuret names the Rolandic sulcus for Luigi Rolando
- 1840** Adolph Hannover uses chromic acid to harden nervous tissue
- 1840** Jules Gabriel Francois Baillarger discusses the connections between white and gray matter of cerebral cortex
- 1842** Benedikt Stilling is first to study spinal cord in serial sections
- 1842** Crawford W. Long uses ether on man
- 1842** Francois Magendie describes the median opening in the roof of the fourth ventricle (foramen of Magendie)
- 1843** James Braid coins the term "hypnosis"
- 1844** Robert Remak provides first illustration of 6-layered cortex
- 1844** Horace Wells uses nitrous oxide during a tooth extraction
- 1846** William Morton demonstrates ether anesthesia at Massachusetts General Hospital
- 1847** Chloroform anesthesia used by James Young Simpson
- 1847** American Medical Association is founded
- 1847** The American Association for the Advancement of Science is founded
- 1848** Phineas Gage has his brain pierced by an iron rod
- 1848** Richard Owen coins the word "notochord"
- 1849** Hermann von Helmholtz measures the speed of frog nerve impulses



Figure 351: Pierre Fluorens.

43.5.1 Marie Jean Pierre Fluorens

Marie Jean Pierre Fluorens è noto per aver contribuito decisivamente alla scoperta della funzione del cervelletto e per aver individuato un centro della respirazione nel midollo allungato (da lui chiamato "noeud vital"). Studiò medicina a Montpellier e poi a Parigi. Nei primi anni '20 del XIX secolo inizia a sperimentare sul sistema nervoso di animali vivi, nel quadro del paradigma della fisiologia delle proprietà vitali inaugurata da Bordeu e perfezionata da Haller.

Haller aveva assegnato al sistema nervoso la proprietà della sensibilità, che reagiva a una stimolazione sia provocando una sensazione cosciente sia causando un movimento. I medici di Montpellier credevano invece che oltre alla sensibilità di Haller (da loro detta "animale" o "cosciente") esistesse anche una sensibilità "vitale" o "incosciente", presente anche in vari organi diversi dal sistema nervoso, capace di evocare unicamente risposte motorie. Fluorens si pose due problemi:

- la sensazione e il movimento sono attivate da una stessa proprietà o da proprietà differenti?
- Se si tratta di due proprietà, queste sono localizzate nella stessa struttura nervosa o in strutture differenti?

Egli si rende conto che lo stesso problema può essere riferito anche alle altre funzioni psichiche "della percezione, del giudizio, della memoria e della volontà".

Nel libro *Recherches expérimentales sur les propriétés et les functions du système nerveux dans les animaux vertébrés* (1824) Fluorens elabora un originale programma di ricerche volto a dimostrare sperimentalmente che certe funzioni dipendono esclusivamente da certe strutture cerebrali. In base ai risultati ottenuti si potranno ridefinire gli "organi" cerebrali, infatti per definire un organo non bastano i criteri morfologici e istologici, ma occorre stabilirne le funzioni: "La stessa anatomia, che qualche osservatore superficiale ha potuto credere indipendente dalla fisiologia, trae nondimeno da questa tutto il suo vigore e tutta la sua certezza; sarebbe superfluo aggiungere che ne trae tutta la sua utilità, poiché un'anatomia senza fisiologia sarebbe un'anatomia senza scopo"

Le tecniche prescelte sono punture, lesioni, ablazioni parziali o totali, condotte in laboratorio su animali vivi (rane, piccioni, polli, conigli, gatti, cani). Le funzioni che l'animale non è più in grado di svolgere saranno controllate direttamente o indirettamente dalla parte lesa. Per Fluorens è indispensabile isolare la struttura anatomica che si intende stimolare o lesionare, motivo per cui evita la stimolazione chimica ed elettrica.

Fluorens dimostrò che asportando aree via via più estese della corteccia cerebrale venivano meno, fino a scomparire, facoltà che egli interpretò come mentali (le cinque modalità di senso, la memoria, la capacità di associare esperienze, la capacità di compiere azioni).

Lo stesso Fluorens riassume così le sue conclusioni: "*Le proprietà o forze nervose sono cinque: la sensibilità, la motricità, il principio della vita, la coordinazione dei movimenti di locomozione e l'intelligenza. E ciascuna di queste forze risiede in un proprio organo. La sensibilità risiede nei fasci posteriori del midollo spinale; la motricità nei fasci anteriori; il principio della vita nel midollo allungato; e l'intelligenza nel cervello propriamente detto (emisferi cerebrali)*"; la coordinazione locomotoria nel cervelletto.

Fluorens intende per proprietà, e i suoi sinonimi forza e principio, qualcosa di reale e causale, distinto dai suoi effetti, le funzioni. Pertanto il modello psicofisico di Fluorens non poggia sul dualismo organo-funzione, ma sulla triade organo-proprietà-funzione. La ricerca di Fluorens è volta a localizzare le proprietà e le funzioni nei vari organi del cervello

Era stato Barthez a teorizzare l'esistenza di un "principio vitale", attivo e non ben determinato, che spiegasse come singoli processi biologici possano integrarsi armoniosamente in un organismo vivente. Bichat sosteneva invece che le proprietà particolari, come la sensibilità e la contrattilità muscolare, bastassero da sole ad assicurare l'integrazione funzionale, semplicemente in base a un principio passivo di resistenza alla morte.

Per Fluorens (come per Muller, fino a Magendie) i lobi cerebrali non intervengono nella sensibilità, né nella motricità, bensì essi sono un singolo organo, nel quale sono delocalizzate le varie facoltà dell'intelligenza: percezione, memoria, giudizio, volontà

(come poi la volontà potesse eccitare i cordoni anteriori del midollo spinale, nessuno lo sapeva!). Si tratta secondo lui dell'anima o mente della tradizione filosofica, che i vitalisti avevano evitato di collocare in qualche struttura nervosa.

Quindi, erroneamente egli ritenne che

- la corteccia cerebrale non contiene centri sensitivi e motori
- la corteccia cerebrale non è suddivisibile in aree funzionalmente distinte (in polemica con Gall)

Queste conclusioni affrettate furono dettate più dall'impostazione cartesiana della ricerca (Cartesio aveva considerato l'anima slegata dalla sensazione come dal movimento, e indivisibile) che non dal rigore del metodo. Ad esempio egli in qualche occasione constatò che la lesione dei lobi cerebrali determinava paralisi nell'animale, ma non vi aveva dato importanza. Inoltre la constatazione di una corteccia pressoché uniforme negli uccelli fu generalizzata con troppa fretta ad altre specie. In definitiva, Fluorens aveva finito per sostituire la ghiandola pineale con il telencefalo! Tali conclusioni furono considerate autorevoli e dogmatiche, ritardando la corretta impostazione degli studi sulla localizzazione corticale fino al 1870, quando i tedeschi Gustav Fritsch e Eduard Hitzig dimostrarono che la stimolazione elettrica della corteccia di un cane provocava in modo ripetibile la contrazione muscolare controlaterale (Sulla eccitabilità elettrica del cervello).

Fluorens critica la dottrina di Gall nel libro *Examen de la phrénologie* (1842) in quanto essa avrebbe negato l'unitarietà dell'intelligenza, o dell'anima, assunto fondamentale del dualismo ontologico di Cartesio (al quale egli dedica lo scritto), conducendo così al materialismo, all'ateismo e alla negazione del libero arbitrio.

Meno nota è la sua teoria generale "sulla vita e sulla intelligenza". Egli si pone a metà strada tra la fisiologia del vitalismo settecentesco e la moderna fisiologia di Magendie e Bernard. Nel libro *De la vie et de l'intelligence*, Fluorens dice che la vita è resa possibile da una continua trasformazione della materia sotto l'azione di due ordini di forze, quelle che rinnovano la materia e quelle che conservano la forma. Da ciò si capisce che la proprietà è intesa come un agente ontologico esterno alla materia, qualcosa la cui essenza ci sfugge, ma comunque qualcosa di reale e scientificamente analizzabile, proprio come la forza di gravità scoperta da Newton. Resta vero che le proprietà vitali non sono riducibili alle forze della meccanica.

D'accordo con Newton e D'Alembert, Fluorens critica le forze e qualità occulte invocate dalla filosofia e dalla fisiologia antica quando sulle reali cause di un fenomeno l'esperienza non aveva nulla da dire. Diversamente da lui, Barthez considerava un progresso non tanto l'eliminazione delle proprietà occulte nella "nuova" scienza, cosa non possibile a suo modo di vedere, quanto averle ridotte di numero rispetto al passato.

Il limite di Fluorens è stato quello di fermarsi alla localizzazione delle funzioni, mentre nella seconda metà del secolo si arriverà a capire che non è sufficiente stabilire l'intervento di un organo in una determinata funzione, ma occorre comprenderne il meccanismo fisico-chimico in tutta la sua complessità.

43.5.2 La teoria reticolare e la teoria del neurone

Alla fine dell'800 si ebbe un progresso formidabile della neuroistologia, dovuto al perfezionamento dei microscopi e delle tecniche di preparazione (fissazione, inclusione, sezionamento, colorazione). In particolare la colorazione trasse giovamento dai progressi dell'industria chimica dei coloranti tessili. La colorazione al carminio fu adoperata da Meynert e J.von Gerlach. La colorazione al blu di metilene fu introdotta da P.Ehrlich. Il metodo al cloruro d'oro fu usato da S.Apathy. Il metodo al blu di taludina e quello all'acido molibdico fu usato da A.Bethe. La tecnica dell'idrato ammoniacale di argento fu messo a punto da M.Bielschowsky.

Prima di Golgi si sapeva che la sostanza bianca era formata da fibre, formate da un cilinder axis e una guaina mielinica, e la sostanza grigia era un ammasso di "cellule gangliari".

Pur con tutti i progressi della microscopia, l'inadeguatezza delle osservazioni determina la proliferazione di teorie istologiche.

Nel 1837 il botanico tedesco Matthias Schleiden (o Jacob Schleiden?) ipotizzò per primo che le piante fossero costituite da unità discrete. Nel 1838 il suo collaboratore Theodor A. Schwann estese questa conclusione agli animali. Restò a lungo incerto se la teoria cellulare dovesse applicarsi anche al tessuto nervoso.

Nel 1873 l'anatomista italiano Camillo Golgi mise a punto il metodo di impregnazione argentica che, per ragioni ancora ignote, colora solo dall'1 al 10reticolare.

L'antefatto di tale teoria furono gli studi di Joseph von Gerlach il quale aveva sostenuto che i prolungamenti protoplasmatici di una cellula gangliare si anastomizzavano con quelli delle cellule vicine, formando una "rete protoplasmatica". Vi era poi la "teoria neurofibrillare" di Max Schultze; egli aveva intravisto una rete di neufibrille interna alla rete di Gerlach. La dottrina reticolare si adattava bene alla teoria accreditata della propagazione elettrica dell'impulso nervoso, ed era in armonia con le teorie antilocalizzazioniste delle funzioni corticali.

Diversamente da Gerlach, Golgi credeva nell'esistenza della "rete nervosa diffusa", una matrice filamentosa extracellulare che metteva in connessione le varie parti, motorie e sensitive, del SNC.

Santiago Ramon y Cajal conobbe il metodo di Golgi nel 1887 e iniziò ad applicarlo sistematicamente, apportandovi dei miglioramenti. Le sue osservazioni lo portarono a sostenere il principio della polarizzazione dinamica, cioè la unidirezionalità dei messaggi nervosi, e il principio della specificità delle conessioni (o connectionismo cellulare) secondo cui

- Non esiste continuità citoplasmatica fra cellule distinte (teoria del neurone)
- Le reti nervose non sono casuali ma ogni cellula intrattiene connessioni specifiche
- Il neurone è un'individualità morfologica, funzionale, genetica, rigenerativa

La dottrina del neurone era già stata abbozzata da Auguste-Henri Forel, Wilhelm His e Fridtjof Nansen. Nel 1888 Cajal pubblica in riviste spagnole, ma non ottiene il riconoscimento atteso. Comprende che è necessario tradurre e pubblicare i suoi lavori sulle autorevoli riviste tedesche e mostrare direttamente i suoi preparati agli scienziati europei. Nel 1889 si reca a Berlino, poi visita alcuni dei maggiori laboratori europei. Passò anche per Pavia, ma

”A Pavia non ebbi il piacere di incontrare il celebre professore Camillo Golgi [...]. Mi spiacque molto l'assenza del maestro. Certamente, se avessi potuto mostrargli i miei preparati ed esprimergli nello stesso tempo i miei sentimenti di ammirazione, si sarebbero evitati nel futuro polemiche ed equivoci spiacevoli” (Requerdos de mi vida)

Tra i sostenitori della tesi di Cajal fu Wilhelm Waldeyer, che nel 1891 pubblicò un saggio nel quale chiamava "neuroni" le cellule cerebrali e coniava per la teoria cellulare applicata ai neuroni l'espressione "dottrina del neurone". Pare che Cajal non vedesse di buon occhio quello che a lui sembrava un tentativo di appropriarsi delle sue idee (Shepherd, 1988, p.41).

Nella sua lunga e feconda carriera Cajal applicò il metodo di Golgi a quasi tutte le zone del sistema nervoso. DeFelipe e Jones (1988) hanno tradotto gli scritti di Cajal sulla corteccia cerebrale dallo spagnolo all'inglese.

La teoria del neurone si impose definitivamente a partire dal 1910-11.

Anche il giovane Sigmund Freud fu uno dei primi sostenitori della dottrina del neurone. Dopo aver completato la sua formazione medica a Vienna accettò un posto di assistente e studiò il sistema nervoso dell'aragosta (Jones, 1961). In Progetto di una psicologia (1895), asserì che "il sistema nervoso è composto da neuroni distinti e fatti in maniera simile [...] che terminano l'uno sull'altro", e chiamò "barriere di contatto" i punti di confine dei neuroni.

Nel 1897 Sir Charles Sherrington propose il temine "sinapsi" (Sherrington, 1897), lavorando al problema del riflesso (Sherrington, 1906), parola greca che significa collegare, connettere, unire. Nonostante il generale consenso guadagnato dalla dottrina del neurone, Camillo Golgi si ostinò a credere nella sua dottina reticolare, durante la stessa cerimonia di assegnazione del premio Nobel a lui e a Cajal, nel 1906 (Shepherd, 1988).

43.6 (1850 - 1900)

La situazione cambia a partire dagli anni '70, con il contributo di Fritsch e Hitzig, per alcuni aspetti anticipati da P.Broca e H-Jackson. Dal punto di vista filosofico prevale

il parallelismo psicofisico

Le ricerche dei localizzazionisti registrarono un successo con il lavoro di Jean-Baptiste Bouillaud e Paul Broca. Bouillard, subendo il fascino delle idee di Gall, aveva cercato di localizzare la "memoria verbale" nei lobi frontali e Broca, anatomo-patologo e antropologo, aveva deciso di sottoporre a verifica l'ipotesi di Bouillard e, con una famosa autopsia nell'ospedale di Bicetre di Parigi su un uomo afasico, aveva individuato una lesione nella terza circonvoluzione frontale sinistra (1861).

Durante questa epoca, ricca di successi per il localizzazionismo, si delineano due indirizzi di pensiero: da un lato coloro che pensano che le funzioni motorie e sensitive particolari possano essere localizzate con precisione (Eduard Hitzig, David Ferrier, Jean-Marie Charcot nell'800 e S.E.Henschen, K.Kleist, J.M.Nielsen, C. e O.Vogt, W.Penfield nel '900), e dall'altro coloro che ritengono l'associazione più flessibile e sfuggente (Meynert, Munk, Wernicke, Luciani nell'800).

Alle tecniche ablative e di stimolazione elettrica su animali in laboratorio e alle più tradizionali osservazioni neuropatologiche su soggetti umani si affiancarono la stimolazione nel corso di interventi neurochirurgici e la definizione di mappe citoarchitettoniche e mieloarchitettoniche del cervello.

1850 Augustus Waller describes appearance of degenerating nerve fibers

1850 Marshall Hall coins the term spinal shock

1850 Emil Du Bois-Reymond invents nerve galvanometer

1851 Heinrich Muller is first to describe the colored pigments in the retina

1851 Marchese Alfonso Corti describes the cochlear receptor organ in the inner ear (organ of Corti)

1851 Hermann von Helmholtz invents ophthalmoscope

1852 A. Kolliker describes how motor nerves originate from the neurons in the anterior horn of the spinal cord

1852 George Meissner and Rudolf Wagner describe encapsulated nerve endings later known as "Meissner's corpuscles"

1853 William Benjamin Carpenter proposes "sensory ganglion" (thalamus) as seat of consciousness

1854 Louis P. Gratiolet describes convolutions of the cerebral cortex

1855 Bartolomeo Panizza shows the occipital lobe is essential for vision

1855 Richard Heschl describes the transverse gyri in the temporal lobe (Heschl's gyri)

- 1856** Albrecht von Graefe describes homonymous hemianopia
- 1859** Charles Darwin publishes The Origin of Species
- 1859** Rudolph Virchow coins the term "neuroglia"
- 1860** Albert Niemann purifies cocaine
- 1860** Gustav Theodor Fechner develops "Fechner's law"
- 1860** Karl L. Kahlbaum describes and names "catatonia"
- 1861** Paul Broca discusses cortical localization
- 1861** T.H. Huxley coins the term "calcarine sulcus"
- 1862** William Withey Gull describes clinical signs of syringomyelia
- 1862** Hermann Snellen invents the eyechart with letters to test vision
- 1863** Ivan Mikhaylovich Sechenov publishes Reflexes of the Brain
- 1863** Nikolaus Friedreich describes a progressive hereditary degenerative CNS disorder (Friedreich's ataxia)
- 1864** John Hughlings Jackson writes on loss of speech after brain injury
- 1865** Otto Friedrich Karl Deiters differentiates dendrites and axons
- 1865** Otto Friedrich Karl Deiters describes the lateral vestibular nucleus (Deiter's nucleus)
- 1866** John Langdon Haydon Down publishes work on congenital "idiots"
- 1866** Julius Bernstein hypothesized that a nerve impulse is a "wave of negativity"
- 1867** Theodore Meynert performs histologic analysis of cerebral cortex
- 1868** Julius Bernstein measures the time course of the action potential
- 1868** Friedrich Goll describes the fasciculus gracilis
- 1869** Francis Galton claims that intelligence is inherited (publication of Hereditary Genius)
- 1869** Johann Friedrich Horner describes eye disorder (small pupil, droopy eyelid) later to be called "Horner's syndrome"

1870 Eduard Hitzig and Gustav Fritsch discover cortical motor area of dog using electrical stimulation

1870 Ernst von Bergmann writes first textbook on nervous system surgery

1871 Weir Mitchell provides detailed account of phantom limb syndrome

1872 George Huntington describes i sintomi della corea ereditaria di Huntington.

1872 Sir William Turner describes the interparietal sulcus

1873 Camillo Golgi publishes first work on the silver nitrate method

1874 Jean Martin Charcot describes amyotrophic lateral sclerosis

1874 Vladimir Alekseyevich Betz publishes work on giant pyramidal cells

1874 Roberts Bartholow electrically stimulates human cortical tissue

1874 Carl Wernicke publishes "Der Aphasische Symptomcomplex" on aphasias.

La scuola di Breslavia, fondata da Carl Wernicke, si ispira all'associazionismo di Meynert. Per Wernicke le afferenze sensitive lasciano sulla corteccia delle impressioni unimodali, o "prime unità fisiologiche". Le aree associative integrano tali immagini primitive in "immagini secondarie", cioè la rappresentazione di un oggetto concreto. I concetti astratti e le espressioni verbali sono le "immagini terziarie". Per Wernicke, come per Meynert, le funzioni non devono essere rigidamente associate ad aree corticali circoscritte ma alle interconnessioni tra aree.

1875 Sir David Ferrier describes different parts of monkey motor cortex

1875 Richard Caton is first to record electrical activity from the brain

1875 Wilhelm Heinrich Erb and Carl Friedrich Otto Westphal describe the knee jerk reflex

1876 David Ferrier publishes "The Functions of the Brain". Con gli studi dell'inglese David Ferrier a partire dagli anni '70 si conferma la presenza di aree autenticamente motrici nella corteccia cerebrale, nel senso che in esse originano i primi eventi nervosi che portano al movimento volontario, e non in regioni sottocorticali come sosteneva il contemporaneo Munk. Ferrier si ispira all'associazionismo evoluzionistico di Jackson, riprende con maggior rigore il lavoro di Fritsch e Hitzig, utilizzando per la prima volta anche delle scimmie (aveva ottenuto un finanziamento dalla Royal Society), e sostituendo la corrente galvanica con la corrente faradica. Il suo libro *The functions of the brain* espone i risultati da lui ottenuti, tra cui la scoperta di 15 aree motorie nella corteccia frontale. I lobi

prefrontali sarebbero sede dell'intelligenza, funzione di integrazione dei centri sensoriali e motori. Ferrier crede nel parallelismo psicofisico. Le operazioni mentali sono l'aspetto soggettivo delle operazioni sensomotorie e loro associazioni.

- 1876** Franz Christian Boll discovers rhodopsin
- 1876** Francis Galton uses the term "nature and nurture" to explain "heredity and environment"
- 1877** Jean-Martin Charcot publishes "Lectures on the Diseases of the Nervous System"
- 1878** W. Bevan Lewis publishes work on giant pyramidal cells of human precentral gyrus
- 1878** Claude Bernard describes nerve/muscle blocking action of curare
- 1878** The first Ph.D. with "psychology" in its title is given to Granville Stanley Hall at Harvard University
- 1878** Paul Broca publishes work on the "great limbic lobe" 1878
W.R. Gowers publishes "Unilateral Gunshot Injury to the Spinal Cord"
- 1878** Harmon Northrop Morse synthesized acetaminophen (paracetamol)
- 1878** Louis-Antoine Ranvier describes regular interruptions in the myelin sheath (nodes of Ranvier)
- 1879** Camillo Golgi describes the "musculo-tendineous organs" (later to be known as the "Golgi tendon organs")
- 1879** Mathias Duval introduces an improved method of embedding tissue using collodion
- 1879** Hermann Munk presents detailed anatomy of the optic chiasm
- 1879** William Crookes invents the cathode ray tube
- 1879** Wilhelm Wundt sets up lab devoted to study human behavior
- 1880** Jean Baptiste Edouard Gelineau introduces the word "narcolepsy"
- 1880** Friedrich Sigmund Merkel describes free nerve endings later known as "Merkel's corpuscles"
- 1881** Hermann Munk reports on visual abnormalities after occipital lobe ablation in dogs.

In antagonismo con Hitzig e Ferrier, Munk difende la teoria secondo cui la corteccia non conterrebbe aree autenticamente motrici, ma solo aree sensitive in cui ha sede la memoria dei movimenti. Il movimento è prodotto invece da centri sottocorticali. La paralisi nasce da un difetto della sensibilità. Le aree sensitive sono suddivise in aree recettive e interpretative, la cui lesione conduce a specifici "deficit di ricezione" e "deficit di decifrazione".

- 1883** Sir Victor Horsley describes effects of nitrous oxide anesthesia
- 1883** Emil Kraepelin coins the terms neuroses and psychoses
- 1884** Franz Nissl describes the granular endoplasmic reticulum ("Nissl Substance")
- 1884** Karl Koller discovers anesthetic properties of cocaine
- 1884** Georges Gilles de la Tourette describes several movement disorders
- 1885** Paul Ehrlich notes that intravenous dye does not stain brain tissue
- 1885** Carl Weigert introduces hematoxylin to stain myelin
- 1885** Ludwig Edinger describes nucleus that will be known as the Edinger-Westphal nucleus
- 1886** Joseph Jastrow earns the first Ph.D. from the first formal PhD program in psychology at Johns Hopkins University.
- 1886** V. Marchi publishes procedure to stain degenerating myelin
- 1887** Sergei Korsakoff describes symptoms characteristic in alcoholics
- 1887** The National Institutes of Health established
- 1887** Alfred Binet and C. Fere publish Animal Magnetism, a study on hypnosis
- 1887** Adolf Eugen Fick makes the first contact lens out of glass for vision correction
- 1888** William Gill describes anorexia nervosa
- 1888** William W. Keen, Jr. is first American to remove intracranial meningioma
- 1888** Hans Chiari introduces the term "syringomyelia"
- 1888** Giovanni Martinotti describes cortical cells later known as "Martinotti cells"
- 1889** Santiago Ramon y Cajal argues that nerve cells are independent elements

- 1889** William His coins the term dendrite
- 1889** Sir Victor Horsley publishes somatotopic map of monkey motor cortex
- 1889** Carlo Martinotti describes cortical neuron with ascending axon (this neuron now bears his name, Martinotti cell)
- 1889** F.C. Muller-Lyer discovers the Muller-Lyer illusion
- 1890** Wilhelm Ostwald discovers the membrane theory of nerve conduction
- 1890** William James publishes Principles of Psychology
- 1891** H. Quincke introduces the lumbar puncture
- 1891** Wilhelm von Waldeyer coins the term neuron
- 1891** Luigi Luciani publishes manuscript on the cerebellum 1891
Heinrich Quincke develops the lumbar puncture (spinal tap)
- 1892** Salomon Eberhard Henschen localizes vision to calcarine fissure
- 1892** American Psychological Association formed
- 1893** Paul Emil Flechsig describes myelinization of the brain. P.Flechsig dimostra che la mielinizzazione delle fibre afferenti segue un ordine: propriocettive, olfattive, visive, uditive. Egli distingue nell'uomo 8 aree sensitive e 32 di associazione. Il numero di queste ultime è correlato al livello della scala filogenetica cui l'animale appartiene.
- 1893** Charles Scott Sherrington coins the term proprioceptive
- 1894** Franz Nissl stains neurons with dahlia violet
- 1895** William His first uses the term hypothalamus
- 1895** Wilhelm Konrad Roentgen invents the X-ray
- 1895** Heinrich Quincke performs lumbar puncture to study cerebrospinal fluid
- 1895** Formalization of the cranial nerve number system published in Basle Nomina Anatomica
- 1896** Max von Frey details "stimulus hairs" to test the somatosensory system
- 1896** Rudolph Albert von Kolliker coins the term axon

- 1896** Camillo Golgi discovers the Golgi apparatus
- 1896** Joseph Babinski describes the Babinski Sign
- 1896** Emil Kraepelin describes dementia praecox
- 1897** Ivan Petrovich Pavlov publishes work on physiology of digestion
- 1897** Karl Ferdinand Braun invents the oscilloscope
- 1897** John Jacob Abel isolates adrenalin
- 1897** Charles Scott Sherrington coins the term synapse
- 1897** Ferdinand Blum uses formaldehyde as brain fixative
- 1897** Acetylsalicylic acid (aspirin) is synthesized by Felix Hoffmann
- 1898** Charles Scott Sherrington describes decerebrate rigidity in cat
- 1898** Edward Lee Thorndike describes the puzzle box
- 1898** Bayer Drug Company markets heroin as nonaddicting cough medicine
- 1898** John Newport Langley coins the term autonomic nervous system
- 1898** Angelo Ruffini describes encapsulated nerve endings later known as Ruffini corpuscles
- 1899** Francis Gotch describes a "refractory phase" between nerve impulses
- 1899** Bayer AG markets aspirin
- 1899** Karl Gustav August Bier uses cocaine for intraspinal anesthesia

43.7 (1900 - 1950)

- 1900** Sigmund Freud pubblica *L'interpretazione dei sogni*
- 1900** Charles Scott Sherrington afferma che il cervelletto è il ganglio principale del sistema propriocettivo
- 1900** M. Lewandowsky conia il termine "barriera ematoencefalica" (Bluthirnschranke) [Aschner e Kerper, Mol. Biol. and Tox. of Metals, 2000]
- 1902** Julius Bernstein propone la teoria della membrana cellulare

- 1902** La fisiologa Ida Hyde è la prima donna ammessa alla American Physiological Society
- 1903** Ivan Pavlov conia il termine "riflesso condizionato"
- 1903** Alfred Walter Campbell studia la citoarchitettura della corteccia cerebrale degli artropodi. nel 1903-1905 compone la prima mappa corticale umana, con indicate 20 aree.
- 1904** Sintesi della procaina
- 1905** Alfred Binet e Theodore Simon formulano il loro primo test di intelligenza
- 1905** John Newport Langley conia l'espressione "sistema nervoso parasimpatico"
- 1906** Alois Alzheimer descrive la degenerazione presenile
- 1906** Golgi e Cajal ricevono il premio Nobel
- 1906** Sir Charles Scott Sherrington pubblica *The Integrative Action of the Nervous system* che descrive la sinapsi e la corteccia motrice
- 1907** Ross Granville Harrison descrive i metodi di coltura dei tessuti
- 1907** John Newport Langley introduce il concetto di molecole recettoriali
- 1908** Vladimir Bekhterew descrive il nucleo superiore del nervo vestibolare (*nucleo di Bekhterew*)
- 1908** Victor Alexander Haden Horsley e Robert Henry Clarke progettano il primo strumento stereotassico
- 1908** Willem Einthoven effettua registrazioni galvanometriche sul nervo vago
- 1909** Harvey Cushing è il primo a stimolare elettricamente la corteccia sensitiva umana
- 1909** Le mappe citologiche di Korbinian Brodmann, pubblicate nel 1909, segnano una svolta. In esse la corteccia umana è suddivisa in 52 aree, raggruppate in 11 zone.
- 1910** Emil Kraepelin nomina la sindrome di Alzheimer
- 1911** Allvar Gullstrand riceve il premio Nobel per il suo lavoro sull'ottica dell'occhio
- 1911** Eugen Bleuler conia il termine "schizofrenia"
- 1911** George Barger e Henry Dale scoprono la noradrenalina (norepinefrina in US)

- 1913** Santiago Ramon y Cajal utilizza la colorazione gold chloride-mercury per evidenziare gli astrociti
- 1913** Edwin Ellen Goldmann scopre che la barriera ematoencefalica è impermeabile alle grandi molecole
- 1913** Edgar Douglas Adrian pubblica un lavoro sul principio tutto-o-nulla nei nervi
- 1913** Walter Samuel Hunter inventa il test di risposta ritardata
- 1914** Robert Barany riceve il premio Nobel per il suo lavoro sul sistema vestibolare
- 1914** Henry H. Dale isola l'acetylcolina
- 1915** J.G. Dusser De Barenne descrive l'attività del cervello dopo la somministrazione di stricnina
- 1915** L'aspirina è disponibile senza prescrizione medica
- 1916** Richard Henneberg conia il termine "cataplessia"
- 1916** George Guillain, Jean Alexander Barre e Andre Strohl descrivono la *sindrome di Guillain-Barre*
- 1918** Walter E. Dandy introduce la ventricografia
- 1919** Cecile Vogt descrive più di 200 aree corticali
- 1919** Walter E. Dandy introduce la pneumoencefalografia
- 1919** Gordon Morgan Holmes localizza la visione nell'area striata
- 1919** Pio del Rio Hortega suddivide la neuroglia in microglia e oligodendroglia
- 1920** Viene fondata la Society of Neurological Surgeons
- 1920** Henry Head pubblica *Studies in Neurology*
- 1920** Stephen Walter Ranson mostra le connessioni tra ipotalamo e ghiandola pituitaria
- 1921** Otto Loewi pubblica un lavoro su Vagusstoff
- 1921** Hermann Rorschach inventa il test *inkblot*
- 1921** John Augustus Larsen e Leonard Keeler inventano la poligrafia
- 1921** del Rio Hortega descrive la microglia

- 1924** Charles Scott Sherrington scopre il riflesso di stiramento
- 1925** C. von Economo e G.N. Koskinas revisionano la nomenclatura della corteccia cerebrale di Brodmann
- 1926** Percival Bailey e Harvey Cushing pubblicano un articolo che descrive più di 2000 neoplasmi neuroepiteliali
- 1928** Philip Bard suggests the neural mechanism of rage is in the diencephalon
- 1928** Walter Rudolph Hess reports "affective responses" to hypothalamic stimulation
- 1928** John Fulton publishes his observations (made in 1926 and 1928) of the sounds of blood flowing over the human visual cortex
- 1929** Hans Berger publishes his findings about the first human electroencephalogram
- 1929** Karl Lashley defines "equipotentiality" and "mass action"
- 1927** J. Wagner-Jauregg - Nobel Prize-Malaria to treat dementia paralyses
- 1929** Joseph Erlanger and Herbert Spencer Gasser publish work on the correlation of nerve fiber size and function
- 1930** John Carew Eccles shows central inhibition of flexor reflexes
- 1931** Ulf Svante von Euler and J.H. Gaddum discover substance P
- 1932** Max Knoll and Ernst Ruska invent the electron microscope
- 1932** Jan Friedrich Tonnies develops multichannel ink-writing EEG machine
- 1932** Edgar Douglas Adrian and Charles S. Sherrington share Nobel Prize for work on the function of neurons
- 1932** Jan Friedrich Toennies and Brian Matthews design the differential amplifier
- 1932** Walter B. Cannon coins the term homeostasis
- 1932** Smith, Kline and French introduce the first amphetamine, Benzedrine
- 1933** Ralph Waldo Gerard describes first experimental evoked potentials
- 1934** S. Howard Bartley performs studies on cortical visual evoked potentials in rabbits
- 1935** Dexedrine (an amphetamine) introduced to treat narcolepsy
- 1935** Frederic Bremer uses cerveau isole preparation to study sleep

- 1936** Egas Moniz publishes work on the first human frontal lobotomy
- 1936** Henry Hallett Dale and Otto Loewi share Nobel Prize for work on the chemical transmission between nerves
- 1936** Walter Freeman performs first lobotomy in the United States
- 1937** James Papez publishes work on limbic circuit
- 1936** Massachusetts General Hospital has first EEG laboratory
- 1937** Heinrich Kluver and Paul Bucy publish work on bilateral temporal lobectomies
- 1937** James W. Papez develops "visceral theory" of emotion
- 1937** John Zachary Young suggests that the squid giant axon can be used to understand nerve cells
- 1938** B.F. Skinner publishes "The Behavior of Organisms" that describes operant conditioning
- Albert Hofmann synthesizes LSD
- 1938** Ugo Cerletti and Lucino Bini treat human patients with electroshock
- 1939** Carl Pfaffman describes directionally sensitive cat mechanoreceptors
- 1939** Nathaniel Kleitman publishes Sleep and Wakefulness
- 1942** Stephen Kuffler develops the single nerve-muscle fiber preparation
- 1943** John Raymond Brobeck describes hypothalamic hyperphasia
- 1944** Joseph Erlanger and Herbert Spencer Gasser share Nobel Prize for work on the functions of single nerve fiber
- 1946** Theodor Rasmussen describes the olivocochlear bundle (bundle of Rasmussen)
- 1946** President Truman signed the National Mental Health Act
- 1947** The American EEG Society is founded
- 1948** The World Health Organization is founded
- 1948** Kenneth Cole develops the voltage clamp
- 1948** A.C.A.F. Egas Moniz-Nobel Prize-Leucotomy to treat certain psychoses

- 1948** Walter Rudolph Hess receives Nobel Prize for work on the "Interbrain"
- 1948** Horace Winchell Magoun defines the reticular activating system
- 1948** John Cade discovers that lithium is an effective treatment for bipolar depression
- 1948** Giuseppi Moruzzi and Horace Winchell Magoun publish Brain Stem Reticular Formation and Activation of the EEG
- 1948** National Institute of Mental Health was formally established
- 1948** Donald Olding Hebb publishes The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory

43.8 (1950 - 2000)

- 1950** Karl Lashley publishes "In Search of the Engram"
- 1950** Eugene Roberts and J. Awapara independently identify GABA in the brain
- 1950** The National Institute of Neurological Disorders and Stroke established (it has gone through several name changes)
- 1950** MAO-inhibitors introduced to treat psychotics
- 1952** Alan Lloyd Hodgkin and Andrew Fielding Huxley first describe the voltage clamp
- 1953** Eugene Aserinski and Nathaniel Kleitman describe rapid eye movements (REM) during sleep
- 1953** H. Kluver and E. Barrera introduce Luxol fast blue MBS stain
- 1953** Stephen Kuffler publishes work on center-surround, on-off organization of retinal ganglion cell receptive fields
- 1954** James Olds describes rewarding effects of hypothalamic stimulation
- 1954** John Lilly invents the "isolation tank"
- 1954** Chlorpromazine was approved by the U.S. Food and Drug Administration
- 1956** L. Leksell uses ultrasound to examine the brain
- 1956** National Library of Medicine named (was the Army Medical Library)

- 1956** Rita Levi-Montalcini and Stanley Cohen isolate and purify nerve growth factor
- 1957** W. Penfield and T. Rasmussen devise motor and sensory humunculus
- 1957** The American Medical Association recognizes alcoholism as a disease
- 1958** Haloperidol introduced as a neuroleptic drug
- 1959** P. Karlson and M. Lusher coin the term "pheromone"
- 1960** Oleh Hornykiewicz shows that brain dopamine is lower than normal in Parkinson's disease patients
- 1961** Georg Von Bekesy awarded the Nobel Prize for his work on the function of the cochlea
- 1961** Levadopa successfully treats parkinsonism
- 1962** Eldon Foltz performs the first cingulotomy to treat chronic pain
- 1963** John Carew Eccles, Alan Lloyd Hodgkin and Andrew Fielding Huxley share Nobel Prize for work on the mechanisms of the neuron cell membrane
- 1965** Ronald Melzack and Patrick D. Wall publish gate control theory of pain
- 1965** Drug Abuse Control Act
- 1967** Ragnar Arthur Granit, Halden Keffer Hartline and George Wald share Nobel Prize for work on the mechanisms of vision
- 1968** Alexander Romanovich Luria publishes *The Mind of a Mnemonist; A Little Book About a Vast Memory*
- 1968** National Eye Institute is established
- 1969** D.V. Reynolds describes the analgesic effect of electrical stimulation of the periaqueductal gray
- 1969** The Society for Neuroscience is founded
- 1970** Julius Axelrod, Bernard Katz and Ulf Svante von Euler share Nobel Prize for work on neurotransmitters
- 1972** Godfrey N. Hounsfield develops x-ray computed tomography
- 1973** Candace Pert and Solomon Snyder demonstrate opioid receptors in brain

- 1973** Sinemet is introduced as a treatment for Parkinson's disease
- 1973** Konrad Z. Lorenz, Nikolaas Tinbergen and Karl von Frisch share Nobel Prize for work on ethology
- 1973** Timothy Bliss and Terje Lomo describe long-term potentiation
- 1974** National Institute on Drug Abuse established
- 1974** International Association for the Study of Pain founded
- 1974** John Hughes and Hans Kosterlitz discover enkephalin
- 1974** M.E. Phelps, E.J. Hoffman and M.M. Ter Pogossian develop first PET scanner
- 1974** First NMR image (a mouse) is taken
- 1975** John Hughes and Hans Kosterlitz publish work on enkephalins
- 1976** Choh Hao Li and David Chung publish work on beta-endorphin
- 1976** Erwin Neher and Bert Sakmann develop the patch-clamp technique
- 1977** Roger Guillemin and Andrew Victor Schally share Nobel Prize for work on peptides in the brain
- 1981** David Hunter Hubel and Torsten N. Wiesel-Nobel Prize-visual system
- 1981** Roger Wolcott Sperry awarded Nobel Prize-functions brain hemispheres
- 1982** Bengt Ingemar Bergstrom, John Robert Vane and Sune K. Bergstrom awarded Nobel Prize for the discovery of prostaglandins
- 1986** Stanley Cohen and Rita Levi-Montalcini awarded Nobel prize for their work on the control of nerve cell growth
- 1987** Fluoxetine (Prozac) introduced as treatment for depression
- 1990** U.S. President George Bush declares the decade starting in 1990 the "Decade of the Brain"
- 1991** Erwin Neher and Bert Sakmann share the Nobel Prize for their work on the function of single ion channels
- 1992** National Institute on Drug Abuse becomes part of the National Institutes of Health

1993 Viene identificato il gene responsabile della corea di Huntington

1994 Alfred G. Gilman and Martin Rodbell share the Nobel Prize for their discovery of G-protein coupled receptors and their role in signal transduction

1997 Stanley B. Prusiner awarded the Nobel Prize for the discovery of prions; a new biological principle of infection

2000 Arvid Carlsson, Paul Greengard and Eric Kandel share the Nobel Prize for their discoveries concerning signal transduction in the nervous system

44 Notazione

44.1 Parametri fisico-chimici delle molecole

Massa molecolare relativa M_r (rapporto adimensionale tra la massa della molecola e la dodicesima parte di quella dell'isotopo ^{12}C)

44.2 Parametri elettrici e morfologici del neurone

Grandezza riferita X all'ambiente intracellulare, X_i

Grandezza riferita X all'ambiente extracellulare, X_e

Concentrazione di a , $[a]$, [mol]

Potenziale di membrana, $V_m \equiv V_i - V_e$, [V]

Potenziale di membrana di equilibrio per a , E_a , [V]

Potenziale di membrana a riposo, V_R , [V]

Permeabilità di membrana per la specie a , $P_a \equiv \frac{J_a}{[a]_i - [a]_e}$, $A cm^{-2} mol^{-1}$

Conduttanza di membrana per la specie a , g_a , [S]

Corrente di membrana per lo ione a , I_a , [A]

44.3 Parametri passivi del processo dendritico cilindriforme (modificato da Paul Sajda, 2002)

Resistività del citoplasma intracellulare, ρ_a , [Ωcm]

Resistività del liquido extracellulare, ρ_e , [Ωcm]

Resistività trasversa della membrana, ρ_m , [Ωcm^2]

Capacità specifica di membrana, C_M , [$\frac{F}{cm^2}$]

Resistenza citoplasmatica assiale per $l = 1cm$, r_a , [$\frac{\Omega}{cm}$]

Resistenza extracellulare assiale per $l = 1cm$, r_e , [$\frac{\Omega}{cm}$]

Resistività di membrana per $l = 1cm$, r_m , [Ωcm]

Capacità di membrana per $l = 1cm$, c_m , [$\frac{F}{cm}$]

Resistenza assiale intracellulare, R_a , [Ω]

Resistenza assiale extracellulare, R_e , [Ω]

Resistenza trasversale di membrana, R_m , [Ω]

Capacità di membrana, C_m , [F]

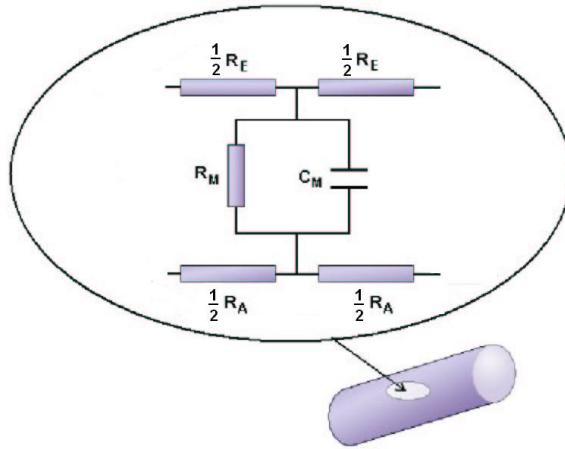


Figure 352: Parametri passivi relativi a un processo cilindriforme di lunghezza e diametro 1 cm

Valgono le relazioni:

$$R_a = r_a l = \frac{4l}{\pi d^2} \rho_a \quad (44.3.1)$$

$$R_m = \frac{r_m}{l} = \frac{\rho_m}{\pi dl} \quad (44.3.2)$$

$$C_m = c_m l = \pi dl C_M \quad (44.3.3)$$

Costante di tempo, $\tau \equiv \frac{c_m}{g_m}, [s]$

Costante di diffusione, $D \equiv \frac{1}{r_a c_m} = \frac{\lambda^2}{\tau}, [cm^2 s^{-1}]$

Lunghezza di diffusione, $\lambda \equiv \sqrt{\frac{r_m}{r_a}} = \sqrt{D\tau}, [cm]$

44.4 Costanti fisiche

Numero di Avogadro, $N_{AV} = 6.02212 \times 10^{23} mol^{-1}$

Costante di Boltzmann, $k_B = 1.38066 \times 10^{-23} J/K$

Carica elettronica, $q = 1.60218 \times 10^{-19} C$

Electron volt, $eV = 1.60218 \times 10^{-19} J = 23.053 kcal/mol$

Costante di Faraday, $F = 9.6485 \times 10^4 C/mole$

Costante dei gas, $R = 8.31451 J \cdot mol^{-1} K^{-1} = 1.98719 cal \cdot mol^{-1} K^{-1}$

Massa dell'elettrone a riposo, $m_0 = 9.10939 \times 10^{-31} kg$

Massa del protone a riposo, $m_p = 1.67265 \times 10^{-27} kg$

Massa del neutrone a riposo, $m_n = 1.67493 \times 10^{-27} kg$

Permeabilità magnetica nel vuoto, $\mu_0 = 4\pi \times 10^{-9} H/cm = 1.25663 \times 10^{-8} H/cm$

Costante dielettrica nel vuoto, $\epsilon_0 = \frac{1}{\mu_0 c^2} F/cm = 8.85418 \times 10^{-14} F/cm$

Costante di Plank, $h = 6.62608 \times 10^{-34} Js$

Costante di Plank tagliata, $\hbar = \frac{h}{2\pi} = 1.05457 \times 10^{-34} Js$

Velocità della luce nel vuoto, $c = 2.99793 \times 10^{10} cm/s$

Energia termica a 300 K, $k_B T = 25.86 \times 10^{-3} eV = 4.14 \times 10^{-21} J$

Tensione termica a 300 K, $\frac{k_B T}{q} = 25.86 \times 10^{-3} V$

Joule, $J = 0.2389 cals$

44.5 Acronimi dei parametri psicofisiologici più comuni

RT, tempo di reazione

ISI, Intervallo inter-stimolo

45 Gerarchia dei nomi delle strutture dell'encefalo

fissura cerebrocerebellare [ccbf]
incisura cerebellare anteriore [acbi]
solco pontino superiore [sps]
fissura coroidale [chf]
cisterna interpeduncolare [icis]
cisterna superiore [scis]
fissura telodiencefalica [tdf]
cisterna della lamina terminale [cislt]
cisterna chiasmatica [ccis]
EMISFERI CEREBRALI [CE]
...nervo olfattivo [1n]
...nervo terminale [trn]
...trigone olfattivo [olt]
...fissura longitudinale [lf]
...solco callosale [cas]
...solco parolfattivo anteriore (H) [aps]
...solco parolfattivo posteriore [ppos]
...corteccia cerebrale [Cx]
.....uncus [un]
.....solco rinale [rhs]
.....solco ippocampale [his]
.....solco cingolato [cgs]
.....solco calcario [ccs]
.....solco calcario anteriore (H) [accs]
.....fossa simiana (M) [sf]
.....solco collaterale [cos]
.....solco centrale [cs]
.....solco laterale [ls]
.....limen dell'insula [lmi]
.....solco circolare dell'insula [crs]
.....solco parieto-occipitale [pos]
.....solco parieto-occipitale anteriore (M) [apos]
.....notch preoccipitale [pon]
.....solco occipitotemporale [ots]
.....LOBO FRONTALE [FL]
.....polo frontale [frp]
.....opercolo frontale [fro]
.....opercolo orbitale [oro]
.....opercolo precentrale [pro]

- solco frontale superiore (H) [sfrs]
- solco frontale medio (H) [mfs]
- solco frontale inferiore (H) [ifrs]
- ramo superiore del solco arcuato (M) [sras]
- ramo inferiore del solco arcuato (M) [iras]
- solco principale (M) [prs]
- solco diagonale (H) [dias]
- limbo acendente anteriore del solco laterale (H) [aals]
- limbo orizzontale anteriore del solco laterale (H) [ahls]
- solco paracentrale (H) [pcs]
- solco precentrale superiore [sprs]
- solco precentrale inferiore (H) [iprs]
- solco subcentrale anteriore (M) [ascsm]
- solco subcentrale anteriore (H) [ascsh]
- solco rostrale superiore (H) [sros]
- solco rostrale inferiore (H) [iros]
- solco rostrale (M) [ros]
- solco fronto-orbitale [fros]
- solco olfattivo [olfs]
- solco orbitale (H) [orbs]
- solco orbitale trasversale (H) [tos]
- solco orbitale laterale (M) [los]
- solco orbitale mediale (M) [mos]
- giro frontale superiore [SFG]
- giro frontale medio [MFG]
- GIRO INFERIORE FRONTALE [IFG]
 - parte triangolare del giro frontale inferiore (H) [TrIFG]
 - parte opercolare del giro frontale inferiore (H) [OpIFG]
 - parte orbitale del giro frontale inferiore (H) [OrIFG]
 - giro precentrale [PrG]
 - giro fronto-orbitale (M) [FOG]
 - GIRO ORBITALE [OrG]
 - giro orbitale laterale [LOrG]
 - giro orbitale mediale [MOrg]
 - giro retto [GRe]
- LOBO PARIETALE [PL]
- opercolo parietale [pop]
- solco intraparietale [itps]
- solco marginale (H) [ms]
- solco postcentrale [pocs]
- solco postcentrale superiore [spcs]

..... solco postcentrale inferiore [ipcs]
..... solco subparietale [sbps]
..... solco subcentrale posteriore [psts]
..... limbo ascendente posteriore del solco laterale (H) [pals]
..... giro postcentrale [PoG]
..... lobulo parietale superiore [SPL]
..... LOBULO PARIETALE INFERIORE [IPL]
..... giro sopramarginale [SMG]
..... giro angolare [AnG]
..... precuneo [PCu]
..... INSULA [Ins]
..... solco insulare centrale [cis]
..... solco longitudinale dell'insula (H) [lsi]
..... solco marginale posteriore (H) [pms]
..... GIRO INSULARE CORTO (H) [SIG]
..... primo giro corto (H) [SG1]
..... secondo giro corto (H) [SG2]
..... giro intermedio corto (H) [ISG]
..... giro precentrale dell'insula (H) [PrGI]
..... GIRO INSULARE LUNGO (H) [LIG]
..... primo giro centrale posteriore (H) [PCG1]
..... secondo giro centrale posteriore (H) [PCG2]
..... giro accessorio corto (H) [ASG]
..... giro accessorio anteriore (H) [AAG]
..... LOBO TEMPORALE [TL]
..... polo temporale [tmp]
..... opercolo temporale [top]
..... solco temporale trasversale (H) [tts]
..... solco temporale superiore [sts]
..... solco temporale inferiore (H) [its]
..... solco temporale medio (M) [mts]
..... solco temporale medio anteriore (M) [amts]
..... solco temporale medio posteriore (M) [pmts]
..... giro temporale trasversale anteriore (H) [ATTG]
..... giro temporale trasversale posteriore (H) [PTTG]
..... giro temporale superiore [STG]
..... giro temporale medio [MTG]
..... giro temporale inferiore [ITG]
..... giro fusiforme [FuG]
..... LOBO OCCIPITALE [OL]
..... polo occipitale [ocp]

..... solco occipitale anteriore (H) [aocts]
..... solco occipitale laterale (H) [locs]
..... solco occipitale inferiore (M) [iocts]
..... solco occipitale trasversale (H) [toccs]
..... solco ettoocalcarino (M) [ecs]
..... solco calcario superiore (M) [scs]
..... solco calcario inferiore (M) [iccs]
..... solco calcario posteriore (H) [pccs]
..... solco lunato [lus]
..... solco intralinguale (H) [ils]
..... giro occipitale (M) [OG]
..... giro annettante (M) [AG]
..... giro occipitale superiore (H) [SOG]
..... giro occipitale laterale (H) [LOG]
..... giro occipitale inferiore (M) [IOG]
..... cuneo [Cun]
..... gito linguale [LiG]
..... GIRO CINGOLATO [CgG]
..... solco intracingolato [icgs]
..... giro cingolato anteriore [ACgG]
..... giro cingolato posteriore [PCgG]
..... istmo del giro cingolato [CgG]
..... GIRO PARAIPPOCAMPALI [PHG]
..... area prepiriforme [PPA]
..... area periamigdaloidea [PA]
..... presubicolo [PrS]
..... area entorinale [Ent]
..... giro paraippocampale posteriore [PPHG]
..... ARCHICORTECCIA [ACx]
..... giro paraterminale [PTG]
..... GIRO SOPRACALLOSALE [SCG]
..... induseum griseum [IG]
..... stria longitudinale laterale [lls]
..... stria longitudinale mediale [mls]
..... giro fasciolare [FG]
..... FORMAZIONE IPPOCAMPALI [HiF]
..... fissura fimbriodentata [fdf]
..... GIRO DENTATO [DG]
..... fascia dentata [fd]
..... hilus del giro dentato [hdg]
..... IPPOCAMPO [Hi]

..... campo CA 1 [CA1]
..... campo CA 2 [CA2]
..... campo CA 3 [CA3]
..... alveo [alv]
..... fimbria dell'ippocampo [fi]
..... subicolo [S]
... materia bianca cerebrale [cw]
.... centro semiovale [sovc]
.... CORPO CALLOSO [cc]
..... forcipe anteriore del corpo calloso [acc]
..... rostro del corpo calloso [rcc]
..... ginocchio del corpo calloso [gcc]
..... corpo del corpo calloso [bcc]
..... splenio del corpo calloso [scc]
..... forcipe posteriore del corpo callosum [pcc]
.... CAPSULA INTERNA [ic]
..... limbo anteriore della capsula interna [aic]
..... ginocchio della capsula interna [gic]
..... LIMBO POSTERIORE DELLA CAPSULA INTERNA [pic]
..... parte lenticolotalamica della capsula interna [ltic]
..... parte retrolenticolare della capsula interna [rlc]
..... parte sottolenticolare della capsula interna [slic]
.... COMMESSURA ANTERIORE [ac]
..... parte anteriore della commessura anteriore [aca]
..... parte posteriore della commessura anteriore [acp]
.... lamina terminale [LT]
... VENTRICOLO LATERALE [LV]
.... calcar avis [cav]
.... eminenza collaterale [coe]
.... eminenza parieto-occipitale [poce]
.... lamina affixa [lma]
.... tenia coroidea del ventricolo laterale [tnclv]
.... tenia della fimbria [tfb]
.... tenia del fornice [tfx]
.... trigone collaterale [clt]
.... plesso coroideo del ventricolo laterale [cplv]
.... tela coroidea del ventricolo laterale [tclv]
.... corno frontale del ventricolo laterale [FLV]
.... corpo del ventricolo laterale [BLV]
.... corno temporale del ventricolo laterale [TLV]
.... corno occipitale del ventricolo laterale [OLV]

...gangli della base [BG]
.....STRIATO [Str]
.....NUCLEO CAUDATO [Cd]
.....testa del nucleo caudato [HCd]
.....corpo del nucleo caudato [BCd]
.....coda del nucleo caudato [TCd]
.....putamen [Pu]
.....GLOBO PALLIDO [GP]
.....globo pallido laterale [LGP]
.....globo pallido mediale [MGP]
.....lamina midollare laterale [lml]
.....lamina midollare mediale [mml]
.....lamina midollare accessoria [aml]
.....AMIGDALA [Amg]
.....GRUPPO NUCLEARE CORTICOMEDIALE [CMA]
.....area amigdaloidea anteriore [AA]
.....nucleo amigdaloideo corticale [CoA]
.....nucleo amigdaloideo mediale [MeA]
.....nucleo del tratto olfattivo laterale [LOT]
.....nucleo amigdaloideo centrale [CeA]
.....GRUPPO NUCLEARE BASOLATERALE [BL]
.....nucleo amigdaloideo laterale [LA]
.....NUCLEO AMIGDALOIDEO BASALE [BA]
.....parte laterale del nucleo amigdaloideo basale [BAL]
.....parte mediale del nucleo amigdaloideo basale [BAM]
.....nucleo amigdaloideo basale accessorio [ABA]
.....nuclei amigdaloidei intercalati [IA]
.....area amigdaloidea claustrale [ClA]
.....claustrum [Cl]
.....capsula esterna [exc]
.....capsula estrema [emc]
....SETTO [Spt]
.....SETTO PELLUCIDO [spt]
.....incavo del setto pellucido [CSP]
.....lamina del setto pellucido [lsp]
.....SETTALE NUCLEI
.....nucleo settale dorsale [DS]
.....nucleo settale laterale [LS]
.....nucleo settale mediale [MS]
.....nucleo settale triangolare [TS]
.....nucleo settofimbriale [SFi]

..... nucleo della banda diagonale [DB]
..... nucleo della commessura anteriore [AC]
..... nucleo della stria terminale [StT]
... FORNICE [fx]
.... colonna anteriore del fornice [afx]
.... fornice precommessurale [pxf]
.... corpo del fornice [bfx]
.... colonna posteriore del fornice [pcfx]
.... commessura del fornice [cfx]
... sostanza innominata [SI]
... nucleo basale [B]
... isole di Calleja [ICl]
... nucleo accumbens [Acb]
... area subcallosale [SCA]
... bulbo olfattivo [Olf]
... nucleo olfattivo anteriore [AO]
... giro olfattivo mediale [MOG]
... sostanza perforata anteriore [APS]
... tratto olfattivo [olf]
... stria olfattiva laterale [lo]
... banda diagonale [db]
... stria terminale [st]
... fascicolo lenticolare del telencefalo [len]
... proiezione amigdalofugale ventrale [vaf]
diencefalo [DiE]
... nervo ottico [2n]
... tubercolo anteriore [at]
... solco terminale [tms]
... EPITALAMO [ETh]
.... trigone abenulare [hbt]
.... ABENULA [Hb]
..... nucleo abenulare laterale [LHb]
..... abenulare laterale mediale [MHb]
.... corpo pineale [Pi]
.... stria midollare del talamo [sm]
.... commessura abenulare [hbc]
... talamo [Th]
.... adesione intertalamica [itha]
.... GRUPPO NUCLEARE ANTERIORE
.... nucleo anterodorsale [AD]
.... nucleo anteromediale [AM]

..... nucleo anteroventrale [AV]
..... GRUPPO NUCLEARE DELLA LINEA MEDIANA
..... nucleo parateniale [PT]
..... nucleo paraventricolare del talamo [PV]
..... nucleo reuniens [Re]
..... nucleo romboidale [Rh]
..... nucleo subfascicolare [SF]
..... NUCLEO DORSALE MEDIALE [MD]
..... parte paralaminare del nucleo dorsale mediale [MDPL]
..... parte magnocellulare del nucleo dorsale mediale [MDM]
..... parte parvocellulare del nucleo dorsale mediale [MDPC]
..... parte densocellulare del nucleo dorsale mediale [MDD]
..... GRUPPO NUCLEARE INTRALAMINARE
..... NUCLEI ROSTRALI INTRALAMINARI
..... nucleo dorsale centrale [CD]
..... nucleo laterale centrale [CL]
..... nucleo mediale centrale [CM]
..... nucleo paracentrale [PC]
..... nucleo centromadiano [CMn]
..... nucleo parafascicolare [PF]
..... GRUPPO NUCLEARE LATERALE
..... nucleo dorsale laterale [LD]
..... nucleo posteriore laterale [LP]
..... PULVINAR [Pul]
..... nucleo orale del pulvinar [OPul]
..... nucleo laterale del pulvinar [LPul]
..... nucleo mediale del pulvinar [MPul]
..... nucleo inferiore del pulvinar [IPul]
..... GRUPPO NUCLEARE VENTRALE
..... NUCLEO ANTERIORE VENTRALE[VA]
..... parte parvocellulare del nucleo anteriore ventrale [VAPC]
..... parte magnocellulare del nucleo anteriore ventrale [VAMC]
..... NUCLEO LATERALE VENTRALE [VL]
..... parte orale del nucleo laterale ventrale [VLO]
..... parte caudale del nucleo laterale ventrale [VLC]
..... parte mediale del nucleo laterale ventrale [VLM]
..... parte postrema del nucleo laterale ventrale [VLP]
..... area X [X]
..... NUCLEO POSTERIORE VENTRALE [VP]
..... NUCLEO POSTEROLATERALE VENTRALE [VPL]
..... parte orale del nucleo posterolaterale ventrale [VPLo]

- parte caudale del nucleo posterolaterale ventrale [VPLC]
- NUCLEO POSTEROMEDIALE VENTRALE [VPM]
- parte principale del nucleo posteromediale ventrale [VPMP_r]
- parte parvocellulare del nucleo posteromediale ventrale [VPMPC]
- nucleo posteroinferiore ventrale [VPI]
- METATALAMO [MTh]
- CORPO GENICOLATO LATERALE [LG]
 - nucleo dorsale del corpo genicolato laterale [DLG]
 - nucleo ventrale del corpo genicolato laterale [VLG]
- CORPO GENICOLATO MEDIALE [MG]
 - nucleo dorsale del corpo genicolato mediale [DMG]
 - nucleo ventrale del corpo genicolato mediale [VMG]
 - nucleo magnocellulare del corpo genicolato mediale [MMG]
 - capsula del corpo genicolato mediale [cmg]
- POSTERIORE NUCLEARE COMPLESSO [PNC]
 - nucleo limitante [Lim]
 - nucleo posteriore del talamo [PTh]
 - nucleo soprageniculato [SG]
 - nucleo sottomediale [SM]
 - nucleo reticolare talamico [Rt]
- TRATTI TALAMICI
 - lamina midollare esterna [eml]
 - lamina midollare interna [iml]
 - peduncolo talamico anteriore [atp]
 - peduncolo talamico superiore [stp]
 - peduncolo talamico inferiore [itp]
 - peduncolo talamico posteriore [ptp]
 - tratto mammillotalamico del talamo [mthth]
 - strato zonale del talamo [SZ]
 - ipotalamo [Hy]
- REGIONE ANTERIORE IPOTALAMICA [AHR]
- AREA PREOTTICA [POA]
 - nucleo preottico mediano [MnPO]
 - nucleo periventricolare preottico [POP]
 - nucleo preottico mediale [MPO]
 - nucleo preottico laterale [LPO]
 - nucleo periventricolare anteroventrale [AVPe]
 - cresta supraottica [SoC]
 - nucleo soprachiasmatico [SCh]
 - nucleo supraottico [SO]
 - nucleo anteriore dell'ipotalamo [AH]

..... nucleo paraventricolare dell'ipotalamo [Pa]
..... decussazione sopraottica dorsale [dsox]
..... decussazione sopraottica ventrale [vsox]
..... commessura ipotalamica anteriore [ahc]
..... tratto sopraottico ipofisiale [soh]
..... REGIONE IPOTALAMICA INTERMEDIA [IHR]
..... tuber cinereum [tbcn]
..... nucleo periventricolare intermedio [IPe]
..... nucleo arcuato dell'ipotalamo [ArcH]
..... area retrochiasmatica [RCh]
..... nucleo dorsomediale dell'ipotalamo [DMH]
..... nucleo ventromediale dell'ipotalamo [VMH]
..... IPOFISI [HP]
..... eminenza laterale dell'ipofisi [lehp]
..... NEUROIPOFISI [NHP]
..... EMINENZA MEDIANA [ME]
..... eminenza mediana anteriore [AME]
..... eminenza mediana posteriore [PME]
..... peduncolo infundibulare [InfS]
..... parte nervosa dell'ipofisi [PNHP]
..... ADENOIPOFISI [AHP]
..... parte tuberale dell'ipofisi [THP]
..... parte intermedia dell'ipofisi [IHP]
..... parte distale dell'ipofisi [DHP]
..... REGIONE IPOTALAMICA POSTERIORE [PHR]
..... corpo mammillare [mmbr]
..... nucleo mammillare laterale [LM]
..... NUCLEO MAMMILLARE MEDIALE [MM]
..... parte mediale del nucleo mammillare mediale [MMM]
..... parte laterale del nucleo mammillare mediale [MML]
..... nucleo sopramammillare [SuM]
..... nucleo premammillare [PMm]
..... nucleo periventricolare posteriore [PPe]
..... nucleo posteriore dell'ipotalamo [PH]
..... commessura sopramammillare [sumx]
..... fascicolo mammillare princeps [mpr]
..... fascicolo mammillotegmentale [mtg]
..... tratto mammillotalamico dell'ipotalamo [mthh]
..... peduncolo mammillare [mpe]
..... AREA IPOTALAMICA LATERALE [LH]
..... nucleo tuberomammillare [TM]

..... nuclei tuberali laterali [LTu]
..... nucleo ipotalamico laterale [LHy]
..... area ipotalamica dorsale [DH]
..... fornice postcommissurale [pofx]
..... fascicolo longitudinale dorsale dell'ipotalamo [dlfh]
..... fascio mediale prosencefalico [mfb]
..... SUBTALAMO nucleo subtalamico [STh]
..... nucleo dell'ansa lenticolare [AL]
..... nucleo del campo H [FH]
..... zona incerta [ZI]
..... campo H1 [H1]
..... campo H [h]
..... campo H2 [H2]
..... capsula del nucleo subtalamico [csth]
..... fascio pallido abenulare [phb]
..... ansa lenticolare [al]
..... ansa peduncolare [ap]
..... TERZO VENTRICOLICO [3V]
..... forame interventricolare [ivf]
..... tenia del talamo [tth]
..... solco ipotalamico [hys]
..... solco abenulare [hbs]
..... velo interposito [vi]
..... plesso coroidale del terzo ventricolo [cp3v]
..... tela coroidea del terzo ventricolo [tc3v]
..... organo sottofornicale [SFO]
..... recesso soprapineale [SPiRe]
..... recesso pineale [PiRe]
..... recesso ottico [ORe]
..... recesso infundibolare [IRe]
..... chiasma ottico [ox]
..... tratto ottico [opt]
..... tratto abenulo-interpeduncolare [hip]

45.1 Tronco encefalico

mesencefalo [MB]
... solco oculomotore [ocs]
... fissura dorsolaterale del mesencefalo [dlfmb]
... TETTO [Tec]

.....nervo trocaleare [4n]
.....REGIONE PRETETTALE [PTec]
.....nucleo dell'area pretettale [PTA]
.....nucleo pretettale principale [PPt]
.....nucleo del tratto ottico [OT]
.....nucleo sublentiforme [SLn]
.....nucleo olivalre pretettale [OPt]
.....COLLICOLO SUPERIORE [SC]
.....strato sonale del collicolo superiore [Zo]
.....strato grigio superficiale del collicolo superiore [SuG]
.....strato bianco superficiale del collicolo superiore [SuWh]
.....STRATO LEMNISCALE DEL COLLICOLO SUPERIORE [StL]
.....strato grigio medio del collicolo superiore [MGr]
.....strato bianco medio del collicolo superiore [MWh]
.....strato grigio profondo del collicolo superiore [DpG]
.....strato bianco profondo del collicolo superiore [DpWh]
.....brachium del collicolo superiore [bsc]
.....commessura del collicolo superiore [csc]
.....COLLICOLO INFERIORE [IC]
.....nucleo pericentrale del collicolo inferiore [PCIC]
.....nucleo esterno del collicolo inferiore [EIC]
.....nucleo centrale del collicolo inferiore [CIC]
.....brachium del collicolo inferiore [bic]
.....commessura del collicolo inferiore [cic]
.....nucleo parabigeminale [PBG]
.....organo subcommessurale [SCO]
.....commessura posteriore [pc]
.....tratto corticotettale [ctt]
.....fibre del nervo trocaleare [4n]
...PEDUNCULO CEREBRALE [CP]
....nervo oculomotore [3n]
....fossa interpeduncolare [ipf]
....fissura ventrolaterale del mesencefalo [vlfmb]
....TEGMENTO DEL MESENCEFALO [MTg]
.....COMPLESSO NUCLEARE OCULOMOTORE [3]
.....nucleo oculomotore dorsale [D3]
.....nucleo oculomotore intermedio [I3]
.....nucleo oculomotore mediale [M3]
.....nucleo oculomotore ventrale [V3]
.....nucleo oculomotore madiano anteriore [AM3]
.....nucleo oculomotore parvocellulare [PC3]

..... nucleo oculomotore centrale [C3]
..... nucleo oculomotore centrale caudale [CC3]
..... FORMAZIONE RETICOLARE DEL MESENCEFALO [MBRF]
..... nucleo cuneiforme [CnF]
..... nucleo subcuneiforme [SubCn]
..... nucleo tegmentale pedunculopontino [PPTg]
..... NUCLEO ROSSO [R]
..... parte parvocellular del nucleo rosso [RPC]
..... parte magnocellulare del nucleo rosso [RMC]
..... capsula del nucleo rosso [cr]
..... acquedotto cerebrale [Aq]
..... sostanza grigia centrale del mesencefalo [CGMB]
..... nucleo della commessura posteriore [PCom]
..... nucleo del rafe dorsale [DR]
..... nucleo trocleare [4]
..... nucleo di Darkschewitsch [Dk]
..... nucleo interstiziale di Cajal [ICjl]
..... nucleo interstiziale rostrale del fascicolo longitudinale mediale [RI]
..... nucleo tegmentale dorsale [DTg]
..... nucleo tegmentale ventrale [VTg]
..... nucleo lineare [Li]
..... nucleo peripedunculare [PPd]
..... area tegmentale ventrale [VTA]
..... nucleo interpedunculare [IP]
..... decussazione tegmentale dorsale [dtgx]
..... decussazione tegmentale ventrale [vtgx]
..... fascicolo longitudinale dorsale del mesencefalo [dlfmb]
..... fascicolo longitudinale mediale del mesencefalo [mlfmb]
..... decussazione del peduncolo cerebellare superiore [xscp]
..... tratto tegmentale centrale del mesencefalo [ctgmb]
..... fibre del nervo oculomotore [3n]
..... fascicolo pallidotegmentale [ptf]
..... lemnisco pes laterale [lpl]
..... lemnisco pes mediale [mpl]
..... lemnisco mediale del mesencefalo [mlmb]
..... tratto dentatotalamico [dt]
..... tratto spinotalamico del mesencefalo [stmb]
..... SOSTANZA NERA [SN]
..... parte compatta della sostanza nera [SNC]
..... parte reticolata della sostanza nera [SNR]
..... cerebral crus [ccr]

romboencefalo [HB]
solco pontino inferiore
cisterna cerebellomidollare [cmcis]
METENCEFALO [Met]
... angolo cerebellopontino [cbpa]
... trigone lemniscale [lmt]
... trigone pontocerebellare [pcbt]
... **PONTE** [Ponte]
.... forame cieco anteriore [fca]
.... nervo trigeminale [5n]
.... nervo abducente [6n]
.... nervo facciale [7n]
.... nervo intermedio [imn]
.... nervo vestibolococleare [8n]
.... solco basilare [bss]
.... forame cieco posteriore [fcp]
.... cisterna pontina [pcis]
.... **TEGMENTO PONTINO** [PTg]
.... **NUCLEI TRIGEMINALI** [5]
..... nucleo mesencefalico del nervo trigeminale [Me5]
..... nucleo motorio del nervo trigeminale [Mo5]
..... nucleo sensitivo principale del nervo trigeminale [Pr5]
.... **NUCLEO TRIGEMINALE SPINALE** [Sp5]
..... parte orale del nucleo trigeminale spinale [OSp5]
..... parte interpolare del nucleo trigeminale spinale [ISp5]
.... **FORMAZIONE RETICOLARE PONTINA** [PRF]
..... nucleo centrale superiore [SuC]
..... nucleo centrale inferiore [ICe]
..... nucleo dell'eminenza mediana [Me]
..... nucleo reticolare pontino orale [PnO]
..... nucleo reticolare pontino caudale [PnC]
..... sostanza grigia centrale del ponte [CGPn]
..... nucleo reticolotegmentale [RtTg]
.... **COMPLESSO OLIVARE SUPERIORE** [SOC]
.... **OLIVA SUPERIORE** [SOI]
..... nucleo olivare superiore laterale [LSO]
..... nucleo olivare superiore mediale [MSO]
..... nucleo preolivare [PrO]
..... nucleo periolivare [PeO]
..... gruppo cellulare retro-olivare [RO]
..... nuclei trapezoidali [Tz]

..... fascio olivococleare [ocb]
..... peduncolo dell'oliva superiore [pso]
..... FIBRE DEL NERVO FACCIALE [7n]
..... fibre ascendenti del nervo facciale [asc7]
..... ginocchio interno del nervo facciale [g7]
..... fibre discendenti del nervo facciale [d7]
..... locus coeruleus [LC]
..... nucleo subceruleus [SubC]
..... nucleo abducente [6]
..... nucleo motorio facciale [7]
..... nucleo parabrachiale mediale [MPB]
..... nucleo parabrachiale laterale [LBB]
..... nucleo del rafe pontino [RPN]
..... salivatorio nucleo superiore [SuS]
..... nucleo dorsale del lemnisco laterale [DLL]
..... nucleo ventrale del lemnisco laterale [VLL]
..... velo midollare superiore [smv]
..... corpo trapezoidale [tz]
..... decussazione del nervo trocleare [4x]
..... tratto mesencefalico del nervo trigeminale [me5]
..... fascicolo uncinato del ponte [unc]
..... fibre del nervo abducente [6n]
..... fascicolo longitudinale dorsale del ponte [dlfp]
..... fascicolo longitudinale mediale del ponte [mlfp]
..... tratto tegmentale centrale del ponte [ctgp]
..... peduncolo cerebellare superiore [scp]
..... stria acustica dorsale [das]
..... stria acustica intermedia [ias]
..... stria acustica ventrale [vas]
..... fibre del nervo vestibolococleare [8n]
..... tratto trigeminale dorsale [d5]
..... fibre del nervo trigeminale [5n]
..... radice motoria del nervo trigeminale [mo5]
..... lemnisco laterale [ll]
..... lemnisco mediale del ponte [mlp]
..... tratto spinotalamico del ponte [stp]
..... tratto tettopontino [tp]
..... tratto trigeminale ventrale [v5]
..... tratto trigeminale spinale del ponte [sp5p]
..... tratto vestibolocerebellare [vcb]
..... PARTE BASALE DEL PONTE

..... nuclei pontini [Pn]
..... fibre pontine longitudinali [lp]
..... fibre pontine trasversali [tpf]
..... peduncolo cerebellare medio [mcp]
..... VENTRICOLÒ QUARTO [4V]
..... fastigio [ft]
..... area vestibolare [vba]
..... eminenza mediale del quarto ventricolo [me4v]
..... collicolo facciale [fc]
..... fovea superiore [sfv]
..... fovea inferiore [ifv]
..... funicolo separante [fsp]
..... triae medullares [strm]
..... solco limitante [slm]
..... solco mediano [mds]
..... fossa romboidale [rhf]
..... tenia del quarto ventricolo [t4v]
..... tubercolo acustico [act]
..... trigone vagale [10t]
..... trigone ipoglosso [12t]
..... obex [ob]
..... calamus scriptorius [clst]
..... plesso coroidale del quarto ventricolo [cp4v]
..... tela coroidea del quarto ventricolo [tc4v]
..... apertura laterale del quarto ventricolo [LA4V]
..... apertura madiana del quarto ventricolo [MA4V]
..... recesso laterale del quarto ventricolo [LR4V]
... CERVELLETTO [Cb]
.... fissura secondaria[scf]
.... incisura cerebellare posteriore [pcbi]
.... vallecula cerebelli [vlcb]
.... CORTECCIA CEREBELLARE
..... fissura primaria del cervelletto [pfcb]
..... fissura posterolaterale [plf]
.... LOBO ANTERIORE DEL CERVELLETTO [ALCb]
..... fissura precentrale del cervelletto [prfcb]
..... fissura postcentrale del cervelletto [pofcb]
..... EMISFERO DEL LOBO ANTERIORE [HAL]
..... lobulo quadrangolare anteriore [AQL]
..... lobulo centrale alare [ACL]
..... VERMIS DEL LOBO ANTERIORE [VAL]

..... lingula [Lg]
..... lobulo centrale [CLb]
..... culmen [Cul]
..... LOBO POSTERIORE DEL CERVELLETTO [PLCb]
..... fissura orizzontale [hzf]
..... fissura superiore posteriore [psf]
..... fissura prepiramidale [ppyf]
..... EMISFERO DEL LOBO POSTERIORE [HPL]
..... lobulo semplice [SL]
..... LOBULO ANSIFORME [An]
..... lobulo semilunare superiore [SSL]
..... lobulo semilunare inferiore [ISL]
..... lobulo gracile [GrL]
..... biventer lobulo [BvL]
..... tonsilla cerebellare [CbT]
..... paraflocculo [Pfl]
..... VERMIS DEL LOBO POSTERIORE [VPLb]
..... declive [Dec]
..... folium [Fol]
..... tuber of vermis [TV]
..... piramide del vermis [PV]
..... uvula [Uv]
..... FLOCCULONODULARE LOBO [FNL]
..... flocculo [Fl]
..... nodulo [Nd]
..... NUCLEI CEREBELLARI PROFONDI NUCLEO DENTATO [Dt]
..... parte neodentata del nucleo dentato [NDt]
..... parte paleodentata del nucleo dentato [PDt]
..... amiculum del nucleo dentato [amdt]
..... hilum del nucleo dentato [hdt]
..... nucleo emboliforme [Emb]
..... nucleo globoso [Glo]
..... nucleo del fastigio [Fas]
..... MATERIA BIANCA CEREBELLARE [cbw]
..... arbor vitae [abv]
..... corpo midollare [mdb]
..... peduncolo del flocculo [pfl]
..... lamina midollare superiore [sml]
..... lamina midollare inferiore [iml]
..... velo midollare inferiore [imv]
MIDOLLO ALLUNGATO [MO]

... oliva inferiore [ifol]
... fissura madiana anteriore [amf]
... nervo glossofaringeo [9n]
... nervo vago [10n]
... parte craniale del nervo accessorio [c11n]
... nervo ipoglosso [12n]
... piramide del midollo [pym]
... solco dorsolaterale [dls]
... solco intermedio dorsale [dis]
... solco madiano dorsale [dms]
... solco retro-olivare [rols]
... solco ventrolaterale [vls]
... tubercolo trigeminale [5t]
... tubercolo cuneato [cut]
... tubercolo gracile [grt]
... NUCLEI VESTIBOLARI [Ve]
.... nucleo vestibolare superiore [SuVe]
.... nucleo vestibolare laterale [LVe]
.... nucleo vestibolare mediale [MVe]
.... nucleo vestibolare inferiore [IVe]
.... nucleo interstiziale del nervo vestibolare [ISVe]
... NUCLEI COCLEARI [Co]
.... nucleo cocleare dorsale [DCo]
... NUCLEI COCLEARI DORSALI [VCo]
.... nucleo cocleare anteroventrale [AVCo]
.... nucleo cocleare posteroventrale [PVCo]
... FORMAZIONE RETICOLARE MIDOLLARE [MeRF]
.... GRUPPO RETICOLARE MIDOLLARE LATERALE
..... nucleo reticolare laterale [LRt]
..... nucleo reticolare parvocellulare [PCRt]
.... GRUPPO RETICOLARE MIDOLLARE CENTRALE
..... nucleo gigantocellulare [Gi]
..... nucleo paragigantocellulare laterale [LPGi]
..... nucleo paragigantocellulare dorsale [DPGi]
..... nucleo reticolare ventrale [VRt]
.... GRUPPO RETICOLARE MIDOLLARE PARAMEDIANO [PMRt]
..... nucleo reticolare paramadiano dorsale [DPRt]
..... nucleo reticolare paramadiano accessorio [APRt]
..... nucleo reticolare paramadiano ventrale [VPRt]
.... NUCLEI DEL RAFE DEL MIDOLLO
..... nucleo del rafe magno [RMg]

..... nucleo del rafe oscuro [ROb]
..... nucleo del rafe pallido [RPa]
..... NUCLEO SOLITARIO [Sol]
..... subnucleo dorsolaterale del tratto solitario [DLSol]
..... subnucleo dorsomediale del tratto solitario [DMSol]
..... subnucleo mediale del tratto solitario [MSol]
..... subnucleo parvocellulare del tratto solitario [PSol]
..... subnucleo ventrolaterale del tratto solitario [VLSol]
..... COMPLESSO OLIVARE INFERIORE [IO]
..... nucleo olivare inferiore principale [PrIO]
..... nucleo olivare inferiore accessorio dorsale [DIO]
..... nucleo olivare inferiore accessorio mediale [MIO]
..... amiculum dell'oliva inferiore [amio]
..... hilum dell'oliva inferiore [hio]
..... nucleo commissurale del nervo vago [Cm10]
..... nucleo motorio dorsale del nervo vago [10]
..... sostanza grigia centrale del midollo [CGM]
..... nucleo ipoglosso [12]
..... nucleo preposito [PrP]
..... nucleo intercalato [In]
..... nucleo reticolare diffuso [DRt]
..... nucleo paratrigeminale [Pa5]
..... nucleo peritrigeminale [Pe5]
..... nucleo sublinguale [SLg]
..... nucleo salivatorio inferiore [IS]
..... nucleo ambiguus [Amb]
..... nucleo gracile [Gr]
..... nucleo cuneato [Cu]
..... nucleo cuneato accessorio [ACu]
..... nucleo pericuneato laterale [LPCu]
..... nucleo pericuneato mediale [MPCu]
..... parte caudale del nucleo trigeminale spinale [CSp5]
..... area postrema [APO]
..... canale centrale [CC]
..... nucleo pontobulbare [PnB]
..... nucleo arcuato del midollo [ArcM]
..... nucleo sopraspinale [SSp]
..... corno anteriore midollare [MAH]

... MATERIA BIANCA MIDOLLARE [mw]
..... corpo juxtaresiforme [jx]

..... fascio predorsale [pd]
..... peduncolo cerebellare inferiore [icp]
..... fascicolo dorsolaterale del midollo [dlfm]
..... fascicolo longitudinale dorsale del midollo [dlm]
..... fascicolo longitudinale mediale del midollo [mlfm]
..... tratto solitario [sol]
..... tratto tettospinale [ts]
..... lemnisco mediale del midollo [mlm]
..... decussazione del lemnisco mediale [mlx]
..... fascicolo cuneato del midollo [cu]
..... fascicolo gracile del midollo [gr]
..... tratto trigeminale spinale del midollo [sp5m]
..... fibre del nervo accessorio [an]
..... fibre del nervo glossofaringeo [9n]
..... fibre del nervo vago [10n]
..... fibre arcuate interne [ia]
..... fibre arcuate esterne dorsali [dea]
..... fibre arcuate esterne ventrali [vea]
..... fibre del nervo ipoglosso [12n]
..... decussazione piramidale [pyx]
..... tratto piramidale [py]
..... tratto corticospinale laterale [lcsp]
..... tratto corticospinale ventrale [vcsp]
..... tratto cuneocerebellare [ccb]
..... tratto olivocerebellare [oc]
..... tratto reticulospinale [rts]
..... tratto rubrospinale [rs]
..... tratto spinocerebellare dorsale [dsc]
..... tratto spinocerebellare ventrale [vsc]
..... tratto spino-olivare [spo]
..... tratto spinotalamico del midollo [stm]
..... tratto tettobulbare [tb]
..... tratto vestibolospinale [vs]

References

- [1] Martin J.Tovée. *Introduzione al sistema visivo*, 1996.

- [2] L. Maffei, L. Mecacci. *La visione, dalla neurofisiologia alla psicologia*, 1979, Mondadori.
- [3] N.Dazzi, G.Vetrone. *Psicologia*, 2000.
- [4] E.Kandel, J.Schwartz. *Principles of Neural Science*, 1985, Elsevier Science Pub., II Ed.
- [5] N.R.Carlson. *Physiology of Behavior*, 2001, Allyn & Bacon Ed, 7th edition.
- [6] G.S.Masson, D.R.Mestre, L.S.Stone. *Speed tuning of motion segmentation and discrimination*, 1999 Vision Research 39, 4297-4308.
- [7] Joseph LeDoux, *Synaptic Self: How Our Brains Become Who We Are*, 2002, New York
- [8] John Nolte. *The Human Brain. An introduction to its functional anatomy*, 1988, The C.V.Mosby Company, II ed.
- [9] M.Grattarola, G.Massobrio. *Bioelectronics Handbook*, 1998, McGraw-Hill
- [10] V.B.Mountcastle. *The Cerebral Cortex*, 1998, Perceptual Neuroscience
- [11] G.M.Edelman, G.Tononi. *A Universe of Consciousness. How Matter Becomes Imagination*, 2000. Trad it. *Un universo di coscienza. Come la materia diventa immaginazione*, 2000, Einaudi.
- [12] A.R.Damasio. *The Feeling of What Happens. Body and Emotion in the Making of Consciousness*, 1999. Trad it. *Emozione e coscienza*, 2000, Adelphi.
- [13] Paolo Mazzarello. *Camillo Golgi's Scientific Biography*, Journal of the History of Neurosciences (8: 121-131, 1999).
- [14] Javier DeFelipe. *Cajal*, MIT Encyclopedia of the Cognitive Sciences, MIT Press, Cambridge, MA (1998).
- [15] Francis Crick, Christof Koch. *Consciousness and Neuroscience* Cerebral Cortex (8: 97-107, 1998).
- [16] Henry P.Stapp. *Mind, Matter, and Quantum Mechanics*, 1993, Springer Verlag.
- [17] Gian Carlo Ghirardi. *Un'occhiata alle carte di Dio*, 2003, Il Saggiatore.
- [18] Roger Penrose. *The Emperor's New Mind*, 1989, Oxford University Press. Trad it. *La mente nuova dell'imperatore*, 1992, Rizzoli.

- [19] Roger Penrose. *Shadows of the Mind*, 1994, Oxford University Press. Trad it. *Ombre della mente*, 1996, Rizzoli.
- [20] Roger Penrose. *The Large, the Small and the Human Mind*, 1997, Cambridge University Press. Trad it. *Il grande, il piccolo e la mente umana*, 1998, Raffaello Cortina Ed.
- [21] Danko Dimchev Georgiev. *Electric and magnetic fields inside neurons and their impact upon the cytoskeletal microtubules*, 2003
- [22] Steven W. Smith. *The Inner Light Theory of Consciousness*, 2001, California Technical Publishing San Diego, California.
- [23] M.Casagrande, L.De Gennaro. *Psicofisiologia del sonno*, 1998, Raffaello Cortina Ed.
- [24] A.M.Proverbio, A.Zani. *Psicofisiologia cognitiva*, 2000, Carocci Ed.
- [25] Gerstner, Kistler. *Spiking Neuron Models. Single Neurons, Populations, Plasticity*, 2002, Cambridge University Press.
- [26] Guido Cimino. *Elementi di storia delle neuroscienze*, 2002, Edizioni Psicologia (Roma).
- [27] G.P.Lombardo, M.Dunchin *Frenologia, fisiognomica e psicologia delle differenze individuali in Franz Joseph Gall*, 1997, Bollati Boringhieri (Torino).
- [28] S.Rose *The Future of the Brain*, 2005, Oxford University Press.
- [29] Giorgio Vallortigara *Cervello di gallina, Visite guidate tra etologia e neuroscienze*, 2005, Bollati Boringhieri.