



*“L’uomo dovrebbe sapere che è dal cervello, e dal cervello soltanto,
che nascono il piacere, la gioia e il riso,
così come il dispiacere, il dolore e la paura.*

*Tramite esso, in particolare, pensiamo, vediamo,
udiamo e distinguiamo il brutto dal bello,
il male dal bene,
ciò che è gradito da ciò che è sgradito”*

Ippocrate - V Secolo A.C.



Alla domanda «chi siamo?» almeno sotto il profilo delle nostre funzioni cognitive (intelligenza, coscienza, etc.) la risposta comincia ad arrivare dalle neuroscienze.

Il nostro «Io» è certamente tutto il nostro corpo, ma non tutto allo stesso modo. Il nostro «Io» rimane anche dopo menomazioni di organi interni o arti. Ma menomazioni del nostro cervello possono, come minimo, modificare la nostra identità.

Dire che siamo il nostro cervello è inesatto solo nel senso che il cervello non può funzionare senza la sua costante interazione con il corpo e con il mondo esterno, ma con queste avvertenze possiamo certamente dire che

NOI SIAMO IL NOSTRO CERVELLO

Ciò di cui ci occuperemo in qualche dettaglio nel seguito è riassunto dalle affermazioni seguenti.

Il nostro cervello è costituito di 100 miliardi di neuroni che si scambiano informazioni basate principalmente su variazioni dei potenziali elettrici che le stesse cellule generano.

Ogni singolo neurone possiede una differenza di potenziale dovuta agli ioni positivi e negativi concentrati in modo ineguale ai due lati della membrana che ne definisce l'identità spaziale. A partire da questa differenza di potenziale il neurone genera e trasmette gli impulsi elettrici a una velocità media di 350 Km/h sino alle sue terminazioni sinaptiche dove libera sostanze chimiche (neuromediatrici) che permettono di trasferire (in circa un millesimo di secondo) il segnale elettrico agli altri neuroni

Il numero di connessioni che collegano i neuroni del nostro cervello supera il numero di stelle contenuto in 500 galassie delle dimensioni della Via Lattea e coprono linearmente una distanza di 160 mila Km.

Con 100 miliardi di neuroni e 130 mila miliardi di connessioni il nostro cervello è forse il sistema più complesso dell'universo conosciuto. Si stima che il cervello umano esegua 10^{24} operazioni ogni secondo.

Esistono tre tipi principali di neuroni.

I **neuroni sensitivi** sono associati a recettori specializzati per rilevare e per rispondere ai vari stimoli dell'ambiente interno ed esterno. I recettori sensibili ai cambiamenti di luminosità e di suono o agli stimoli meccanici e chimici, sottendono le modalità sensoriali della visione, dell'udito, del tatto, del gusto e dell'olfatto.

Quando stimoli cutanei meccanici, termici o chimici superano una data intensità, possono danneggiare i tessuti e attivare un insieme particolare di recettori, detti nocicettori, che innescano sia i riflessi di difesa che la sensazione di dolore.

I **motoneuroni**, che controllano l'attività dei muscoli, sono responsabili di tutte le forme di comportamento, compreso il linguaggio.

Interposti tra i neuroni sensitivi e i motoneuroni vi sono gli **interneuroni** che costituiscono il gruppo più numeroso (nel cervello umano). Gli interneuroni mediano i riflessi semplici ma sono anche implicati nelle funzioni cerebrali superiori.

Le cellule gliali, a lungo ritenute avere una semplice funzione di sostegno dei neuroni, sono ora note per il loro importante contributo allo sviluppo del sistema nervoso e al suo funzionamento nell'adulto. Benché molto più numerose, esse non trasmettono informazioni come i neuroni .

Il neurone è dunque il mattone elementare del nostro «Chi siamo».

Un neurone è costituito dal *Corpo Cellulare*, che contiene il nucleo, e da un certo numero di fibre che originano da esso.

La funzione del neurone è trasmettere le informazioni ad altre cellule tramite una sola fibra, l'*assone*.

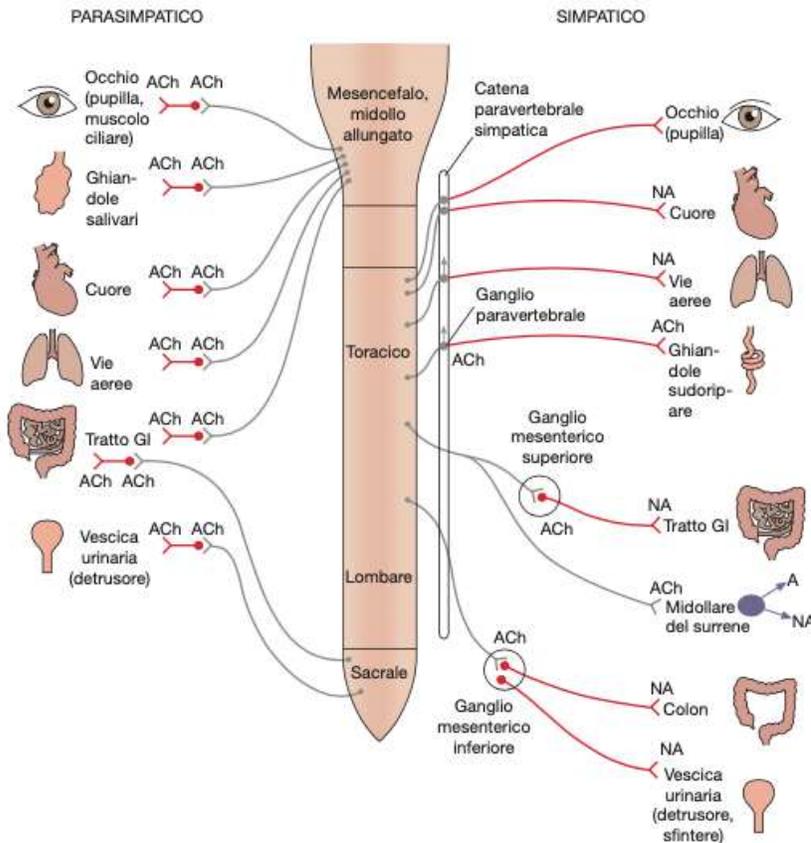
Tutte le altre diramazioni che si dipartono dal corpo cellulare del neurone i *dendriti*, ricevono le informazioni da altri neuroni grazie alle **connessioni sinaptiche**.

Il primo sistema nervoso si è sviluppato in animali come l'anemone di mare e la medusa.

I neuroni di tutti gli animali, dalla medusa all'uomo, utilizzano lo stesso meccanismo elettrochimico di base per la conduzione delle informazioni.

Ciò che varia straordinariamente è l'organizzazione complessiva dei contatti che legano le cellule nervose tra loro.

Il cervello e il midollo spinale formano il sistema nervoso centrale (SNC)



Il cervello e il midollo spinale sono connessi ai recettori sensitivi e ai muscoli tramite lunghi assoni che formano i nervi periferici. Il midollo spinale ha due funzioni: è la sede dei riflessi elementari quali quello di estensione del ginocchio e di retrazione di un arto da uno stimolo calorico o puntorio, ma anche di riflessi più complessi costituendo una sorta di autostrada tra corpo e cervello sulla quale le informazioni viaggiano in entrambe le direzioni. La struttura di base del sistema nervoso è la stessa in tutti i mammiferi. Ciò che distingue il cervello dell'uomo è la sua dimensione relativamente grande in rapporto a quella del corpo. Ciò è dovuto all'enorme incremento del numero degli interneuroni nel corso dell'evoluzione, che ha dato all'uomo un'incommensurabile capacità di risposta agli stimoli.

Figura 4.2 Organizzazione del sistema nervoso autonomo simpatico e parasimpatico. L'attivazione del sistema nervoso simpatico causa un diffuso rilascio di noradrenalina cui si aggiunge il rilascio dalla midollare del surrene di adrenalina e noradrenalina nella circolazione. Invece la stimolazione del sistema nervoso parasimpatico è più localizzata in particolari organi. Le vie aeree hanno una scarsa innervazione simpatica e la loro dilatazione è causata principalmente dall'adrenalina circolante. I gangli che innervano alcuni organi non fanno parte della catena paravertebrale, ma sono raggruppati insieme a formare i gangli celiaco, mesenterico superiore e inferiore. Per tutti i gangli, il trasmettitore è l'acetilcolina e i recettori sono nicotinici di tipo 1. A = adrenalina; ACh = acetilcolina; GI = gastrointestinale; NA = noradrenalina.

Anatomia del Cervello

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

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

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

Il mesencefalo contiene vari nuclei di neuroni: tutti proiettano verso gli emisferi cerebrali, anche se ciascuno sembra usare in modo preferenziale un particolare tipo di messaggero chimico. Si ritiene che questi nuclei siano in grado di modulare l'attività di altri neuroni posti in altri centri cerebrali superiori, in grado di mediare funzioni quali il sonno, l'attenzione o il meccanismo di punizione-ricompensa. Il diencefalo, che si continua ancora anteriormente al tronco dell'encefalo, comprende due aree principali, denominate **talamo** e **ipotalamo**: il talamo invia gli impulsi provenienti dai sistemi sensoriali alla corteccia che, a sua volta, invia messaggi di ritorno al talamo. Questa modalità di andata-ritorno delle connessioni cerebrali è molto interessante: l'informazione non viaggia dunque in un sol senso. L'ipotalamo controlla svariate funzioni come la fame e la sete e regola anche il rilascio degli ormoni coinvolti nelle funzioni sessuali. Gli **emisferi cerebrali** comprendono una zona centrale, i **gangli della base**, e un ampio e sottile strato di neuroni circostante che forma la materia grigia della corteccia cerebrale. I gangli della base giocano un ruolo centrale nell'avvio e nel controllo dei movimenti. Contenuta nello spazio limitato del cranio, la corteccia cerebrale è ripiegata molte volte su se stessa per fornire la superficie più vasta possibile allo strato neuronale. La corteccia è l'area cerebrale maggiormente sviluppata nell'uomo, quattro volte più che nel gorilla. Viene suddivisa in molte aree più piccole, ciascuna distinguibile per diversità di strati e connessioni. Le funzioni di molte di queste aree sono note, come quelle dell'area visiva, uditiva e olfattiva, o dell'area sensitiva cui giungono le afferenze cutanee (detta area somoestesica) e di diverse aree motorie. Le vie che vanno dai recettori sensitivi alla corteccia e quelle dalla corteccia ai muscoli si incrociano. Per questo, i movimenti del lato destro del corpo sono controllati dalla parte sinistra della corteccia e vice versa. Allo stesso modo, la parte sinistra del corpo manda segnali sensitivi all'emisfero destro cosicché, a esempio, i suoni che provengono dall'orecchio sinistro raggiungono principalmente la corteccia destra. Ciò nonostante, le due metà del cervello non lavorano separatamente, in quanto la corteccia cerebrale destra e quella sinistra sono collegate da un largo fascio di fibre detto **corpo calloso**.

Contenuta nello spazio limitato del cranio, la corteccia cerebrale è ripiegata molte volte su se stessa per fornire la superficie più vasta possibile allo strato neuronale.

La corteccia è l'area cerebrale maggiormente sviluppata nell'uomo, quattro volte più che nel gorilla. Viene suddivisa in molte aree più piccole, ciascuna distinguibile per diversità di strati e connessioni.

Le funzioni di molte di queste aree sono note, come quelle dell'area visiva, uditiva e olfattiva, o dell'area sensitiva cui giungono le afferenze cutanee (detta area somoestesica) e di diverse aree motorie.

Le vie che vanno dai recettori sensitivi alla corteccia e quelle dalla corteccia ai muscoli si incrociano. Per questo, i movimenti del lato destro del corpo sono controllati dalla parte sinistra della corteccia e vice versa.

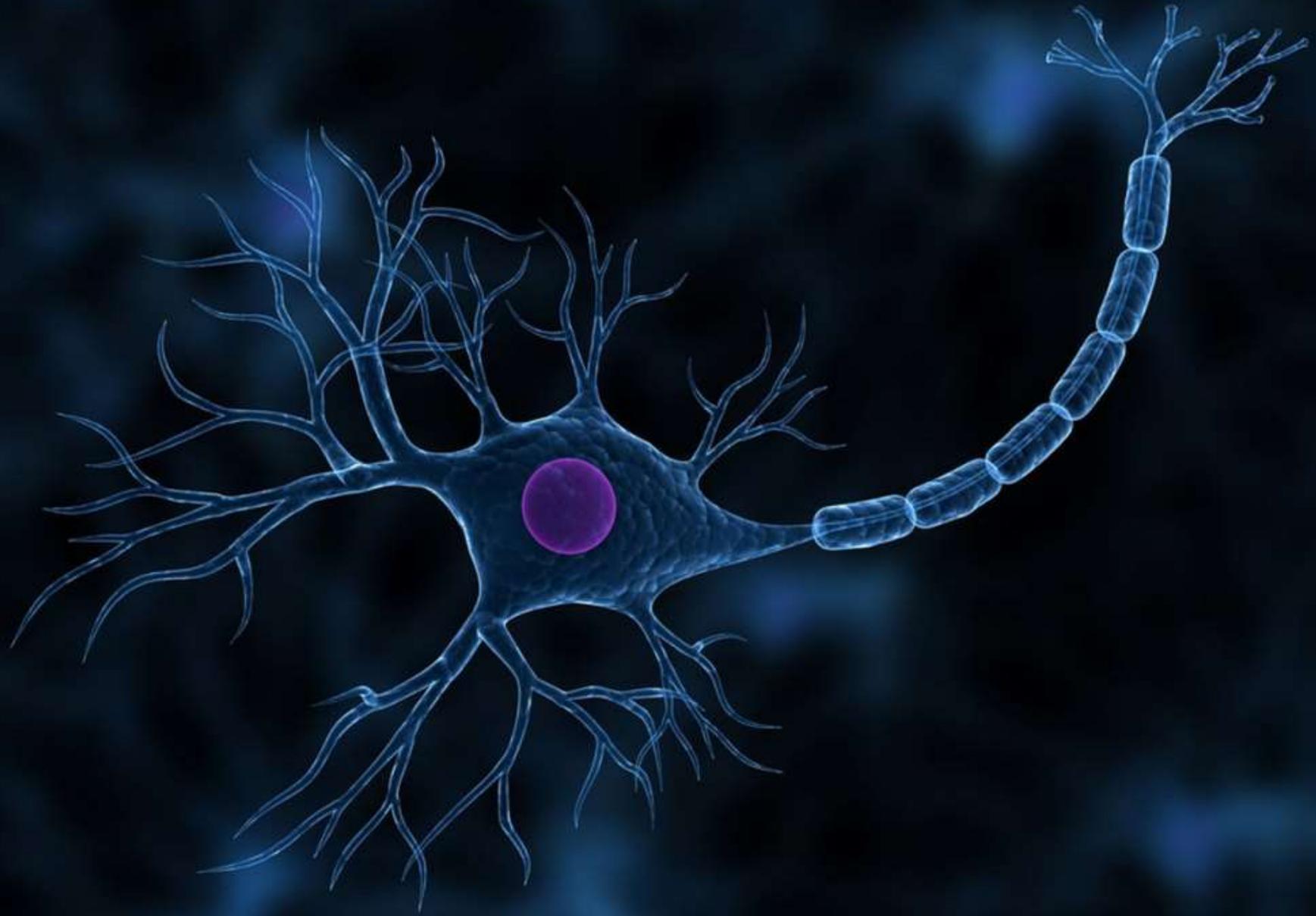
Allo stesso modo, la parte sinistra del corpo manda segnali sensitivi all'emisfero destro cosicché, ad esempio, i suoni che provengono dall'orecchio sinistro raggiungono principalmente la corteccia destra. Ciò nonostante, le due metà del cervello non lavorano separatamente, in quanto la corteccia cerebrale destra e quella sinistra sono collegate da un largo fascio di fibre detto **corpo calloso**.

La corteccia cerebrale è necessaria per le azioni volontarie, per il linguaggio e per le funzioni superiori come il pensiero e la memoria.

Molte di queste funzioni vengono compiute da entrambi gli emisferi mentre alcune sono lateralizzate ad uno soltanto.

Sono state identificate alcune aree coinvolte in alcune funzioni superiori come quella del linguaggio che è lateralizzata a sinistra nella maggior parte delle persone.

C'è però ancora molto da imparare, soprattutto riguardo ad alcuni argomenti affascinanti come la coscienza. Lo studio delle funzioni corticali è quindi una delle aree più interessanti e produttive delle neuroscienze.



Un neurone è composto da dendriti, un corpo cellulare, un assone e terminazioni sinaptiche.

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

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

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

All'interno dei neuroni si trovano vari compartimenti costituiti da proteine prodotte principalmente nel corpo cellulare che vengono trasportate lungo il citoscheletro. Delle piccole protuberanze, dette spine dendritiche, fuoriescono dai dendriti e costituiscono il luogo in cui gli assoni creano la maggior parte delle loro connessioni in ingresso. Le proteine trasportate verso le spine sono importanti per creare e mantenere la connettività neuronale. Queste proteine sono costantemente rinnovate, venendo sostituite con nuove proteine quando hanno svolto il loro compito. Questo processo ha bisogno di energia per essere svolto: all'interno delle cellule esistono dei veri e propri generatori di energia (i mitocondri) che permettono all'insieme di funzionare.

Le estremità degli assoni reagiscono inoltre ad alcune molecole dette **fattori di crescita** che vengono assorbite e trasportate al corpo cellulare, dove influenzano l'espressione dei geni neuronali e, conseguentemente, la produzione di nuove proteine che consentono al neurone di far crescere dendriti più lunghi o di modificare in maniera dinamica la propria forma e la propria funzione. Le informazioni, il nutrimento e i messaggeri scorrono in ogni istante da e verso il corpo centrale.

Sul lato ricevente della cellula, i dendriti hanno stretti contatti con gli assoni provenienti da altri neuroni. Ciascun contatto avviene alla minuscola distanza di circa 20 milionesimi di metro.

Un dendrite può ricevere contatti da una, alcune o persino centinaia di altre cellule neuronali. Questi punti di giunzione sono detti **sinapsi**, che in greco antico significa “unire assieme”. La maggior parte delle sinapsi nella corteccia cerebrale è situata sulle spine dendritiche che fuoriescono come piccoli microfoni in cerca di segnali molto deboli. La comunicazione fra le cellule nervose attraverso questi contatti puntiformi è detta **trasmissione sinaptica** e coinvolge un processo chimico che verrà descritto successivamente.

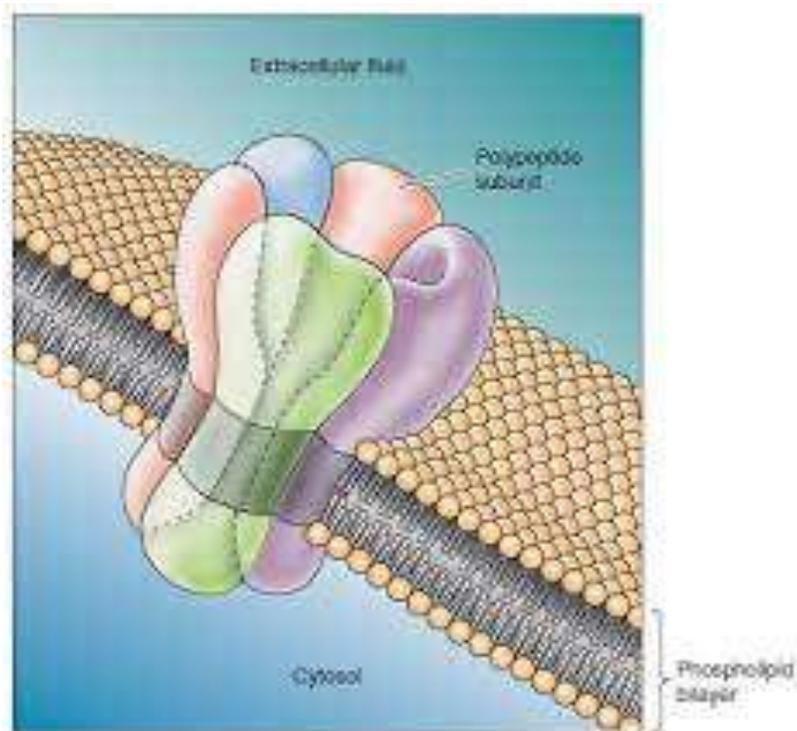
Quando i dendriti ricevono un messaggero chimico che è stato emesso da un assone ed ha superato la distanza di giunzione, all'interno della spina dendritica si genera una minuscola corrente elettrica. Generalmente si tratta di correnti che si apprestano ad entrare nella cellula, e sono dette **eccitatorie**; se invece si tratta di correnti che si dirigono verso l'esterno della cellula, sono dette **inibitorie**. Tutte queste onde positive e negative di corrente si accumulano nei dendriti e diffondono poi verso il corpo cellulare. Se non sono sufficientemente intense, queste correnti sono destinate a dissolversi e non portano ad alcun effetto. Se, al contrario, l'intensità di queste correnti supera un certo valore soglia, il neurone trasmetterà un messaggio ad altri neuroni.

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

Entriamo adesso un po' più nel dettaglio.

Il neurone è in grado di condurre e di trasmettere informazioni ad altre cellule grazie alle speciali proprietà della propria membrana cellulare. Essa assolve al compito di proteggere la cellula e di permettere il passaggio di sostanze chimiche al suo interno o al suo esterno.

La membrana cellulare ha come altra caratteristica fondamentale la presenza di *canali ionici*, piccolissime aperture che permettono l'entrata e l'uscita di determinati ioni attraverso la membrana. Questi canali sono specifici per ogni tipo di ione (sodio, potassio, cloro) e hanno un diametro troppo piccolo per lasciare passare molecole di una certa dimensione (per es. zuccheri)



Vi sono due tipi di canali ionici: quelli sempre aperti, perché privi di speciali sistemi di chiusura, chiamati *porte*, e quelli chiusi, ostruiti dalle loro porte.

I canali per il potassio sono per lo più privi di porte; la maggior parte di questi ioni si trova **all'interno dell'assone**.

La maggior parte dei canali per il sodio sono chiusi; la maggior parte di questi ioni si trova all'esterno.

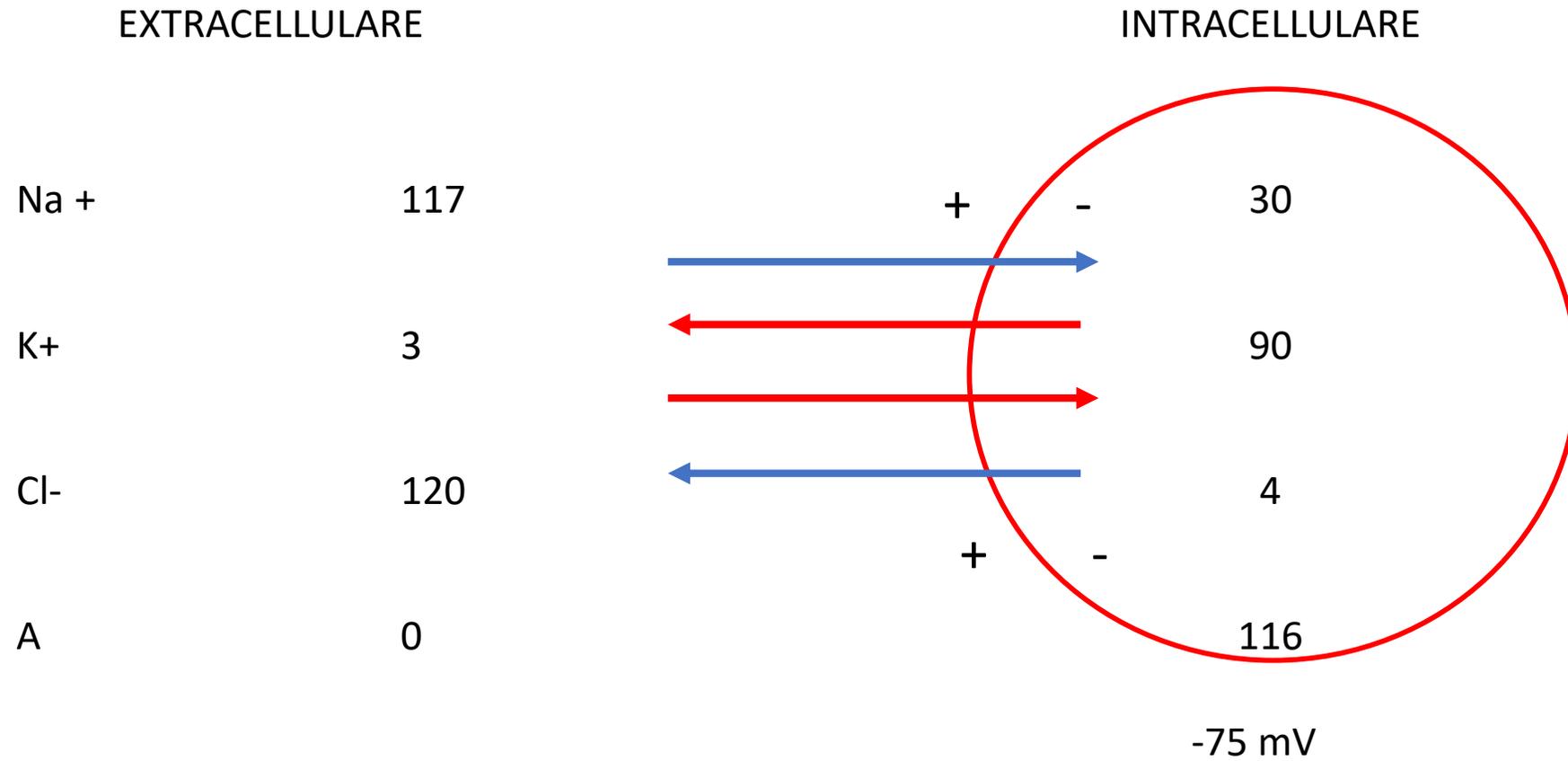
I canali per gli ioni cloruro (Cl^- , negativi) sono aperti; la maggior parte si trova all'esterno, ma la densità dei canali per gli ioni cloruro è minore di quella dei canali per il potassio e per il sodio.

La maggior parte delle cellule viventi mantiene una differenza di potenziale ai due lati della membrana cellulare.

Da misure con microelettrodi è stato possibile misurarne l'entità: -75 mV (millivolt).

In condizioni di riposo è presente, ai due lati della membrana cellulare, una differenza di potenziale elettrico (differenza di distribuzione di cariche).

Ogni specie ionica presenta concentrazioni intracellulari ed extracellulari differenti e si muove per effetto di due diversi gradienti che tendono a portarla all'interno e all'esterno della cellula: un gradiente di concentrazione ed un gradiente elettrico.



Come si calcola facilmente dalla rappresentazione precedente le soluzioni intracellulari ed extracellulari devono essere entrambe neutre.

La cellula deve essere in equilibrio osmotico. Se non lo fosse l'acqua tenderebbe ad uscire o entrare nella cellula, causandone la contrazione o il rigonfiamento fino al raggiungimento dell'equilibrio.

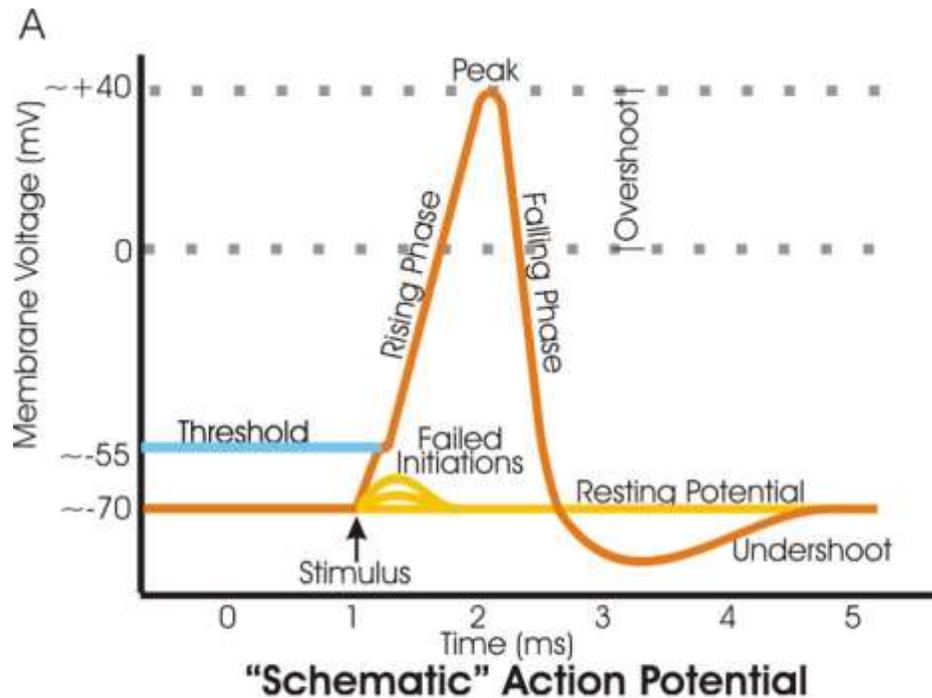
Il valore del potenziale nelle cellule **non nervose** è parimenti intorno ai -75 mV ma esse non sono in grado di sviluppare un potenziale di azione.

POTENZIALE DI AZIONE

Il potenziale d'azione (PdA) è fenomeno d'eccellenza che si manifesta nei neuroni (in gergo quando ciò avviene si dice che i *neuroni sparano*), e che prevede un rapido cambiamento di carica tra l'interno e l'esterno della loro membrana cellulare.

La differenza di potenziale (*ddp*) misurabile ai due lati di una membrana cellulare di una cellula vivente è generalmente negativa. Il potenziale d'azione comporta una rapida inversione della *ddp*, dovuta all'ingresso nella cellula di ioni positivi attraverso specifiche proteine che fungono da canale.

Si passa quindi dal normale valore negativo verso un valore positivo, e si termina con una variazione che ripristina il potenziale negativo. La caratteristica più importante che contraddistingue il potenziale d'azione è la sua capacità di viaggiare lungo l'assone. In un neurone tipico il potenziale d'azione insorge nel punto in cui l'assone si diparte dal corpo cellulare e viaggia verso le terminazioni dell'assone stesso.



Entrando nel dettaglio, dobbiamo ricordare che la permeabilità della membrana per il sodio è molto bassa, nonostante siano presenti molti canali suoi tipici. La maggior parte di questi sono dotati di porte per lo più chiuse.

Quando in punto della membrana insorge un potenziale d'azione, tutti i canali per il sodio si aprono e la membrana diventa linearmente permeabile allo ione.

Il potenziale a riposo è negativo all'interno della membrana (-70 mV) a causa soprattutto della presenza di proteine cariche negativamente all'interno della cellula.

Lo ione sodio viene quindi attirato all'interno della cellula sia dal gradiente di concentrazione sia dall'attrazione elettrostatica (per un tempo molto breve circa mezzo millisecondo). Il potenziale di membrana diventa +50 mV. Dopodiché i canali per il sodio vengono rapidamente chiusi e il K^+ migrando verso l'esterno riporta il potenziale di membrana al livello normale di riposo.

Cosa induce ad aprirsi le porte dei numerosi canali per Na^+ ? La risposta è che le porte sono controllate dal valore che assume il potenziale

Siccome le porte dei canali sono costituite da molecole proteiche che portano una carica netta negativa, quando il potenziale di membrana diventa sempre meno negativo **esse cambiano forma rendendo pervi i canali ionici.**

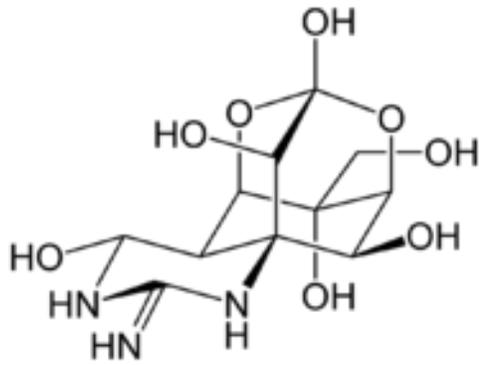
LA PROPAGAZIONE DELL'IMPULSO NERVOSO:

Non appena gli ioni Na^+ entrano all'interno della membrana nel punto in cui insorge il potenziale d'azione, la regione della membrana immediatamente adiacente inizia a depolarizzarsi e raggiungerà a sua volta la soglia per l'apertura dei canali. In questo modo il potenziale di azione si può spostare in maniera ininterrotta lungo l'assone.

Per assoni sufficientemente grandi è nel tempo intervenuta una operazione di isolamento della parte interna della membrana rispetto all'esterno (mielinizzazione) e tale membrana si interrompe con regolarità in corrispondenza di punti detti Nodi di Ranvier.

Il potenziale di azione si muove velocemente lungo i tratti mielinizzati e soltanto in corrispondenza dei nodi di Ranvier è in grado di indurre una depolarizzazione della membrana sufficiente ad aprire i canali del sodio che quindi ristabiliranno ex-novo un potenziale di azione.

Quindi in assoni ricoperti di mielina non è il potenziale di azione iniziale che si muove lungo l'assone stesso ma sono i successivi potenziali di azione che si rinnovano nei nodi di Ranvier che propagano l'impulso senza che questo perda di intensità.



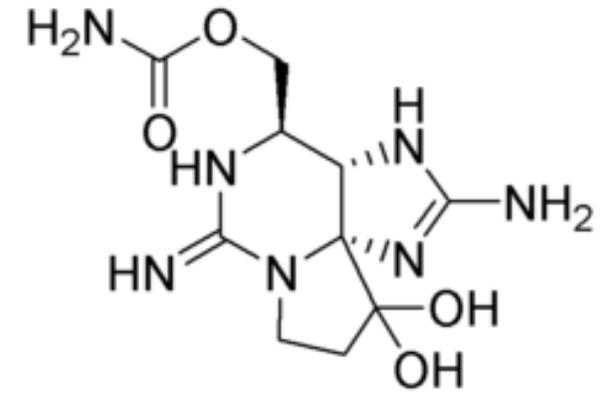
Bloccano i canali del sodio impedendo la formazione del potenziale d'azione e la trasmissione dell'impulso nervoso.

Tetrodotossina

Il primo sintomo di intossicazione è costituito da un leggero intorpidimento della lingua e delle labbra, che si manifesta da 20 minuti a 3 ore dopo l'ingestione del pesce avvelenato. Il sintomo successivo è costituito da parestesia a faccia ed estremità, che possono essere seguite da sensazione di leggerezza. Possono comparire anche mal di testa, dolore epigastrico, nausea, diarrea e/o vomito. In alcuni casi possono comparire difficoltà a camminare.

Il secondo stadio dell'intossicazione è costituito da una paralisi che aumenta: molte vittime dell'intossicazione sono incapaci di muoversi e possono presentare difficoltà anche a mantenere la posizione seduta. Il soggetto presenta una crescente insufficienza respiratoria; in genere sono presenti dispnea, cianosi e ipotensione. Viene colpito anche il linguaggio. La paralisi è via via più grave e possono comparire convulsioni, danni alle funzioni intellettive e aritmie cardiache.

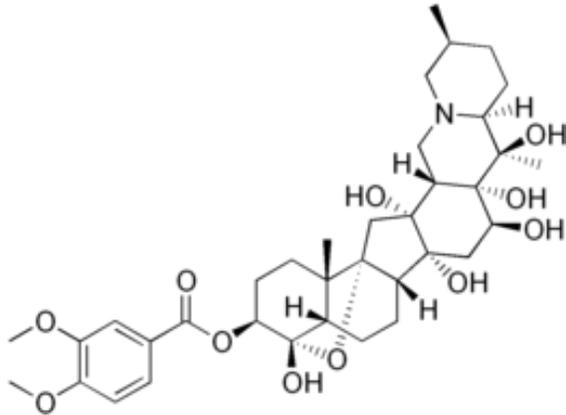
La vittima, nonostante sia completamente paralizzata, può essere cosciente e in alcuni casi completamente lucida fino a poco prima della morte, che in genere avviene in 4-6 ore, con un range stimato da 20 minuti a 8 ore.



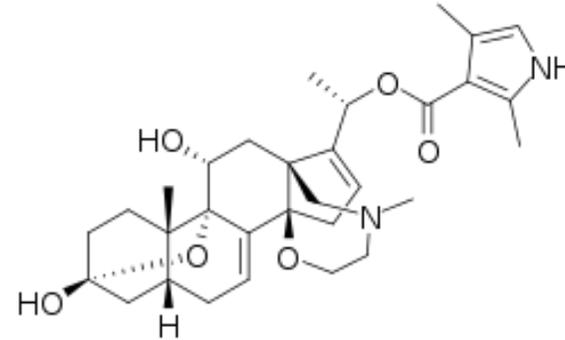
Sassitossina

L'intossicazione avviene via ingestione e provoca una varietà di sintomi, che dipendono dalla quantità di tossina assunta, soprattutto a livello neurologico, tra cui formicolio, parestesia alla bocca, labbra, lingua e alle estremità degli arti, profonda astenia muscolare, impossibilità a mantenere la stazione eretta, andatura atassica.

L'effetto opposto è ottenuto da un gruppo di tossine liposolubili quali la veratridina(1) e la batracotossina(2)



(1)



(2)

I canali del sodio rimangono aperti indefinitamente.

A questo punto della descrizione generale dei meccanismi di comportamento dei neuroni possiamo incominciare a intravedere i presupposti per arrivare a definire i termini della risposta alla domanda «chi siamo?» ?

La risposta è sicuramente NO. Dalle meduse ai mammiferi i neuroni funzionano tutti allo stesso modo e non c'è niente, a questo livello, che possa fare intravedere una qualsiasi possibilità di risposta.

Neppure la quantità dei singoli neuroni conta davvero. E' stato dimostrato che non vi è alcuna relazione tra la dimensione del cervello e le potenzialità funzionali.

Dunque un sistema complesso, quale il cervello, non è la somma dei componenti singoli. E' proprio qui che sta il concetto di sistema complesso. Infatti il termine non si riferisce semplicemente al fatto che un sistema è costituito da miliardi di elementi, ma significa che le leggi che regolano il comportamento globale del sistema non sono deducibili dall'analisi delle leggi che regolano l'attività di ciascuno dei singoli costituenti.

Detto più sbrigativamente le funzioni del cervello non sono la somma algebrica delle funzioni dei singoli neuroni.

Ciò che può, FORSE, farci fare qualche passo avanti sono le ricerche riguardanti gli aspetti chimici della trasmissione sinaptica cerebrale (per es. i diversi tipi di neurotrasmettitori coinvolti).

In effetti queste ricerche possono offrire delle promesse per la soluzione di questioni fondamentali relative sia alle funzioni cerebrali sia al comportamento, quali ad es., quelle dei processi della memoria, delle motivazioni sessuali e delle basi biologiche delle malattie mentali. Da quest'ultimo punto di vista, per es., sono stati fatti progressi notevoli nell'aver identificato i circuiti che potrebbero essere alterati nel morbo di Alzheimer e nel morbo di Parkinson.

Prima di considerare in dettaglio i diversi tipi di neurotrasmettitori vi sono, dal punto di vista chimico, altri passaggi del processo della trasmissione sinaptica che sono ugualmente importanti.

Tutti i trasmettitori sinaptici sono molecole relativamente semplici, ottenibili come prodotti del metabolismo o dai comuni alimenti.

Alcuni sono semplici aminoacidi (componenti delle proteine ricavate dagli alimenti).

Una volta sintetizzati o assunti devono essere trasportati alla terminazione degli assoni (salvo quelli sintetizzati in loco) e immagazzinati in vescicole.

LA TRASMISSIONE SINAPTICA

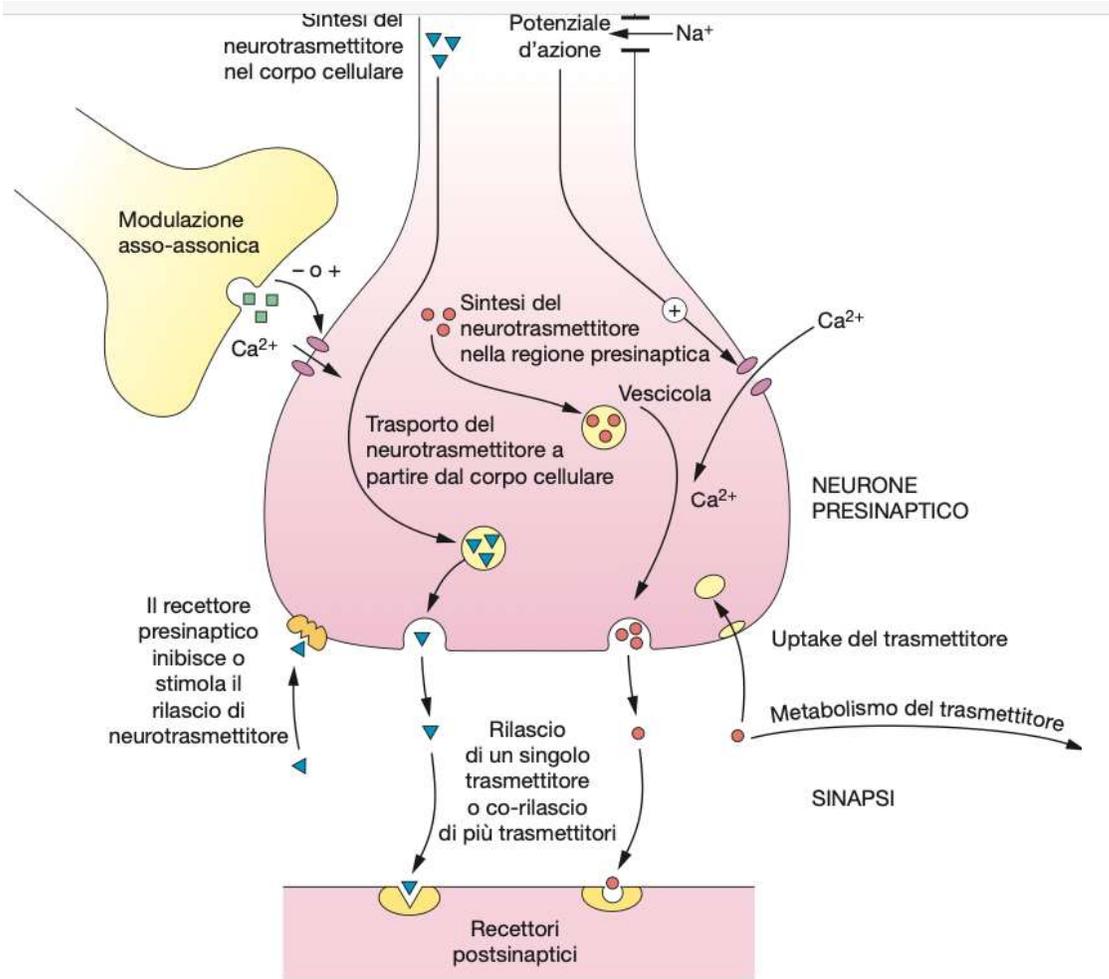
Il meccanismo che sta alla base di tutte le attività del sistema nervoso è costituito dalla trasmissione sinaptica
ovvero

Il processo di trasferimento dell'informazione, tra i neuroni e le altre cellule, che avviene nelle giunzioni sinaptiche (caratterizzate dalla presenza di uno spazio piccolissimo (circa 20 nanometri) detto spazio sinaptico, che separa la terminazione dell'assone (terminazione pre-sinaptica) dalla membrana della cellula bersaglio (membrana post-sinaptica).

Si parla, come abbiamo già detto, di 130mila miliardi di sinapsi.

Un singolo neurone può arrivare a formarne diverse migliaia.

Quasi tutte le sinapsi del sistema nervoso dei mammiferi sono di natura chimica.



La sinapsi chimica è formata da tre elementi: il terminale presinaptico, o bottone sinaptico, spazio sinaptico (detto anche fessura inter-sinaptica o vallo sinaptico di circa 20-40 nm) e la membrana post-sinaptica.

Il neurone presinaptico rilascia un neurotrasmettitore il quale diffonde nello spazio sinaptico e va a legarsi a specifici recettori localizzati sulla membrana postsinaptica, modificando la permeabilità agli ioni della membrana postsinaptica stessa.

Questa modificazione della permeabilità ionica della membrana postsinaptica determina sulla membrana postsinaptica un cambiamento del potenziale di membrana, detto potenziale postsinaptico (PPS).

I neurotrasmettitori sono immagazzinati all'estremità dell'assone in sacchetti sferici detti vescicole sinaptiche. Alcune vescicole servono per l'accumulo mentre altre, più vicine alla terminazione nervosa, servono per il rilascio del trasmettitore.

L'arrivo del potenziale d'azione provoca l'apertura dei canali ionici e l'ingresso nella cellula del calcio (Ca^{++}) che attiva degli enzimi operanti su varie proteine presinaptiche dai nomi esotici quali "trappola", "tagmina" e "brevina"; nomi adatti a personaggi di un moderno romanzo di avventura scientifica. I neuroscienziati hanno da poco scoperto che si tratta di proteine vaganti che marcano e intrappolano altre proteine, causando la fusione delle vescicole con la membrana, provocandone l'apertura e il conseguente rilascio del messaggero al suo esterno.

Il messaggero diffonde poi attraverso lo spazio, ampio 20 nanometri, della **fessura sinaptica**.

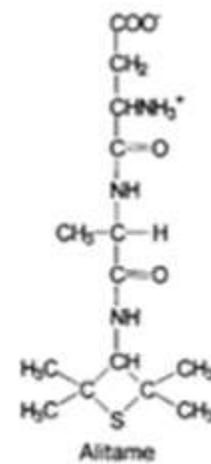
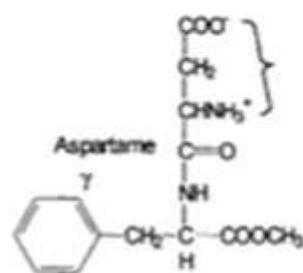
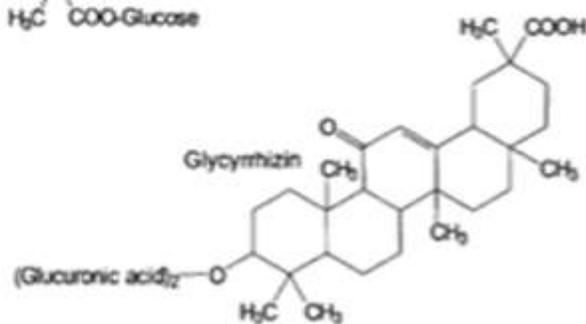
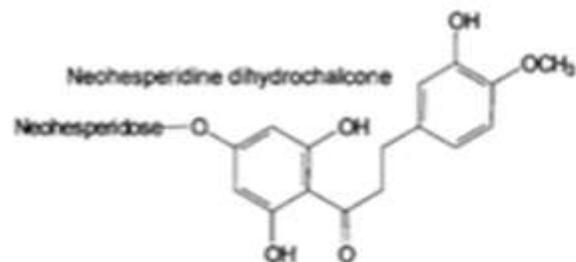
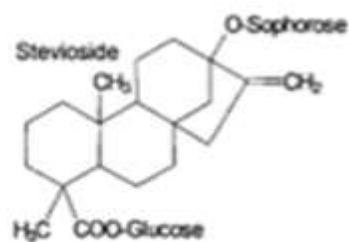
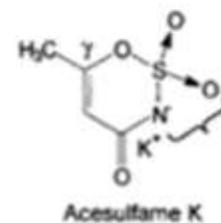
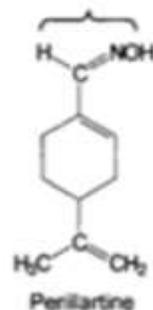
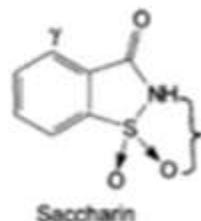
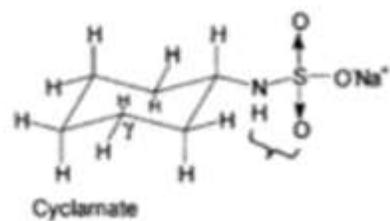
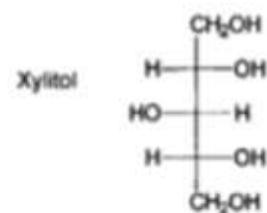
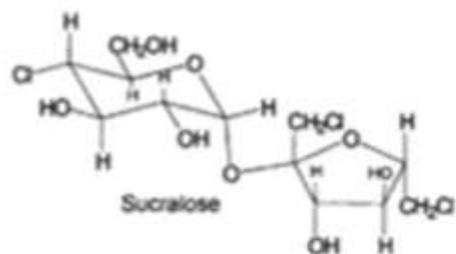
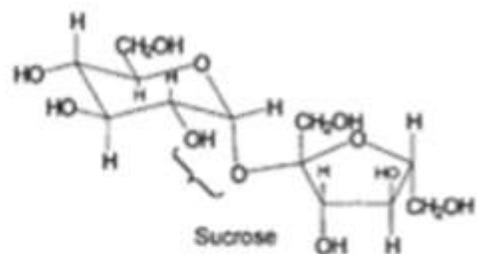
Le vescicole si riformano dopo che le loro membrane sono state di nuovo inglobate nella terminazione nervosa, e nuovamente riempite di neurotrasmettitore che verrà successivamente rilasciato in un continuo processo di riciclo.

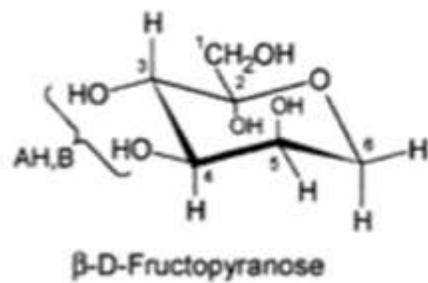
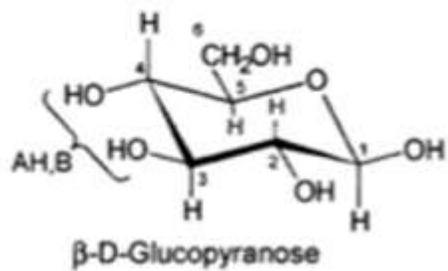
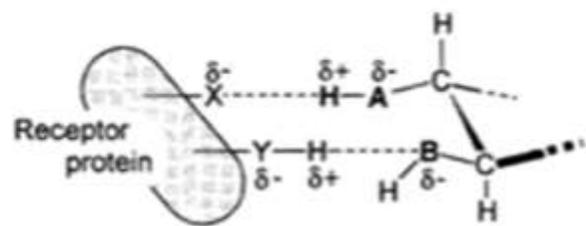
Non appena attraversato lo spazio sinaptico, il che avviene nel tempo sorprendentemente rapido di meno di un millisecondo, il mediatore interagisce con strutture molecolari specializzate, dette **recettori**, posti sulla membrana del neurone adiacente.

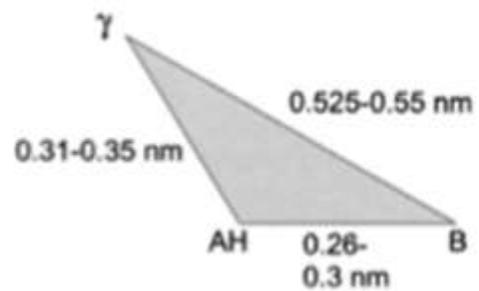
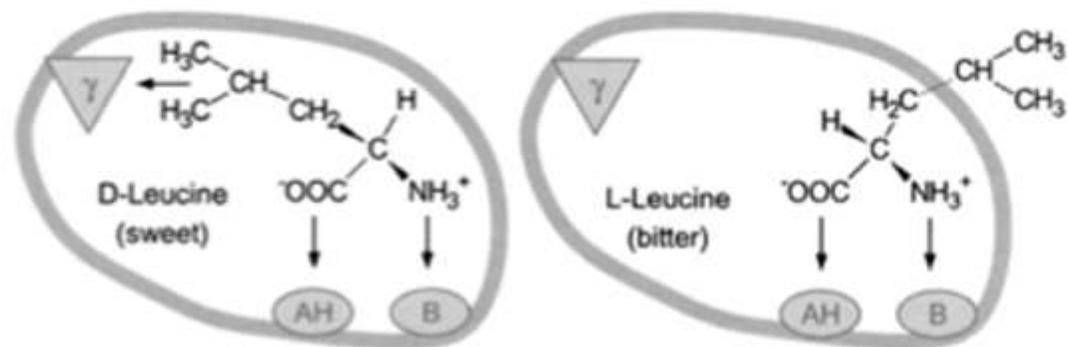
Anche le cellule gliali se ne stanno in agguato nei pressi della fessura sinaptica. Alcune possiedono dei micro- aspiratori pronti all'uso, chiamati **trasportatori**, il cui compito è quello di riassorbire il trasmettitore dallo spazio sinaptico, in modo da liberare la via prima dell'arrivo del successivo potenziale d'azione.

Nulla va sprecato: le cellule gliali metabolizzano il trasmettitore e lo rimandano indietro per essere di nuovo stoccato nelle vescicole della terminazione nervosa e nuovamente riutilizzato.

Le cellule gliali "spazzine" non sono l'unico mezzo per eliminare il neurotrasmettitore dalla sinapsi: a volte è il neurone stesso a ripomparsi direttamente indietro le molecole nella terminazione mentre altre volte il trasmettitore viene frammentato nello spazio sinaptico da altre sostanze chimiche.







Va notato che i canali ionici della membrana post-sinaptica vengono attivati da una sostanza chimica che funge da mediatore.

Anziché di canali voltaggio dipendenti si parla di canali mediatore dipendenti.

Il numero di porte che vengono aperte dipende dalla quantità di trasmettitore chimico presente e la durata della loro apertura dipende dalla durata dell'azione del trasmettitore cioè da quanto a lungo esso rimane legato al recettore.

Il processo di trasmissione sinaptica può sembrare richiedere un tempo piuttosto lungo. In realtà può essere di soli 0.2 ms. Non bisogna infatti dimenticare che lo spazio sinaptico è molto piccolo.

I recettori sono responsabili del meccanismo dell'azione che i trasmettitori esercitano sui neuroni stessi.

Le molecole che costituiscono i recettori per i neurotrasmettitori sono grandi e complesse molecole proteiche che spesso hanno comportamenti caratterizzati da alta specificità. Tuttavia nelle terminazioni sinaptiche possono essere presenti recettori per neurotrasmettitori diversi da quelli liberati dalla terminazione stessa.

I neurotrasmettitori non possono essere accumulati in grandi quantità esiste un tipo di barriera detta fattore limitante dell'accumulazione che ne regola la presenza.

Perché l'individuazione dei fattori limitanti dell'accumulazione sarebbe importante?

Molte malattie mentali (ad es. la depressione maggiore) sembrano essere provocate da variazioni in eccesso o in difetto della quota disponibile di qualche neurotrasmettitore.

Un altro aspetto critico è rappresentato dalla *inattivazione*

Un neurotrasmettitore non può rimanere legato ai propri recettori e continuare ad agire indisturbato, perché l'attività cerebrale non sarebbe più controllabile. Quindi una volta esercitata la propria azione deve essere inattivato.

Possono per es. intervenire enzimi per allontanarlo.

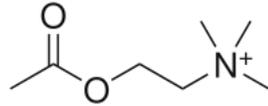
Dopo l'inattivazione il neurotrasmettitore va incontro ad altri processi (per es. può venire recuperato dalle terminazioni nervose e riutilizzato)

Le variazioni concernenti i fattori limitanti possono richiedere molto tempo prima di manifestarsi.

Alcuni farmaci utilizzati per il trattamento di schizofrenia e depressione, che non modificano immediatamente i fattori limitanti dell'accumulazione non mostrano i loro effetti prima di una o più settimane.

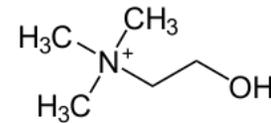
Passiamo adesso a descrivere quanto attualmente si sa dei più importanti neurotrasmettitori.

Quello forse meglio studiato è la **acetilcolina (Ach)**



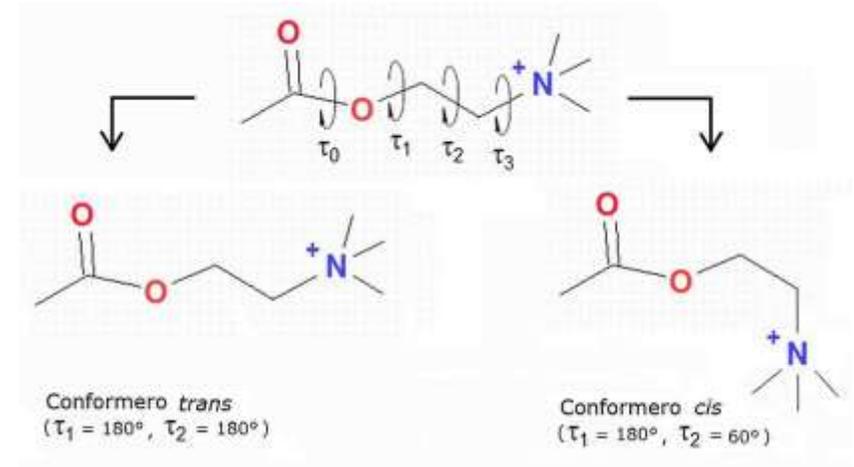
coinvolta nelle giunzioni neuromuscolari e in certe sinapsi periferiche molto importanti quali quelle localizzate nel cuore.

E' prodotta in un singolo passaggio dall'acetilcoenzima A e colina



La colina è un amino alcool costituente dei fosfolipidi delle membrane cellulari.

L'acetilcolina è una molecola ad elevata flessibilità; ciò significa che può assumere diverse configurazioni spaziali più o meno stabili che le permettono di interagire con un'ampia gamma di siti recettoriali specifici. La molecola presenta quattro legami che possono assumere differenti angoli di torsione τ ma la specificità recettoriale dell'acetilcolina è determinata essenzialmente dal valore dell'angolo di torsione τ_2 : per $\tau_2 = 180^\circ$ si avrà il conformero *trans* di Ach, mentre per $\tau_2 = 60^\circ$ si avrà il conformero *cis*, differenza importante in quanto il primo (*trans*) ha maggiore affinità per il sito attivo dei recettori muscarinici, mentre il secondo (*cis*) ha maggiore affinità per il sito attivo dei recettori nicotinici.



Vi è una peculiarità importante che contraddistingue il metabolismo energetico cerebrale: esso dipende totalmente dal glucosio fornito dal sangue. La richiesta è notevole: sebbene il cervello costituisca il 2% del peso corporeo, riceve circa il 16% del flusso sanguigno. Per metabolizzare il glucosio il cervello ha bisogno di grandi quantità di ossigeno.

Glucosio e ossigeno sono utilizzati per sintetizzare ATP e, nel corso di questo processo, si formano altri prodotti come l'acetilcoenzima A e l'acido acetico.

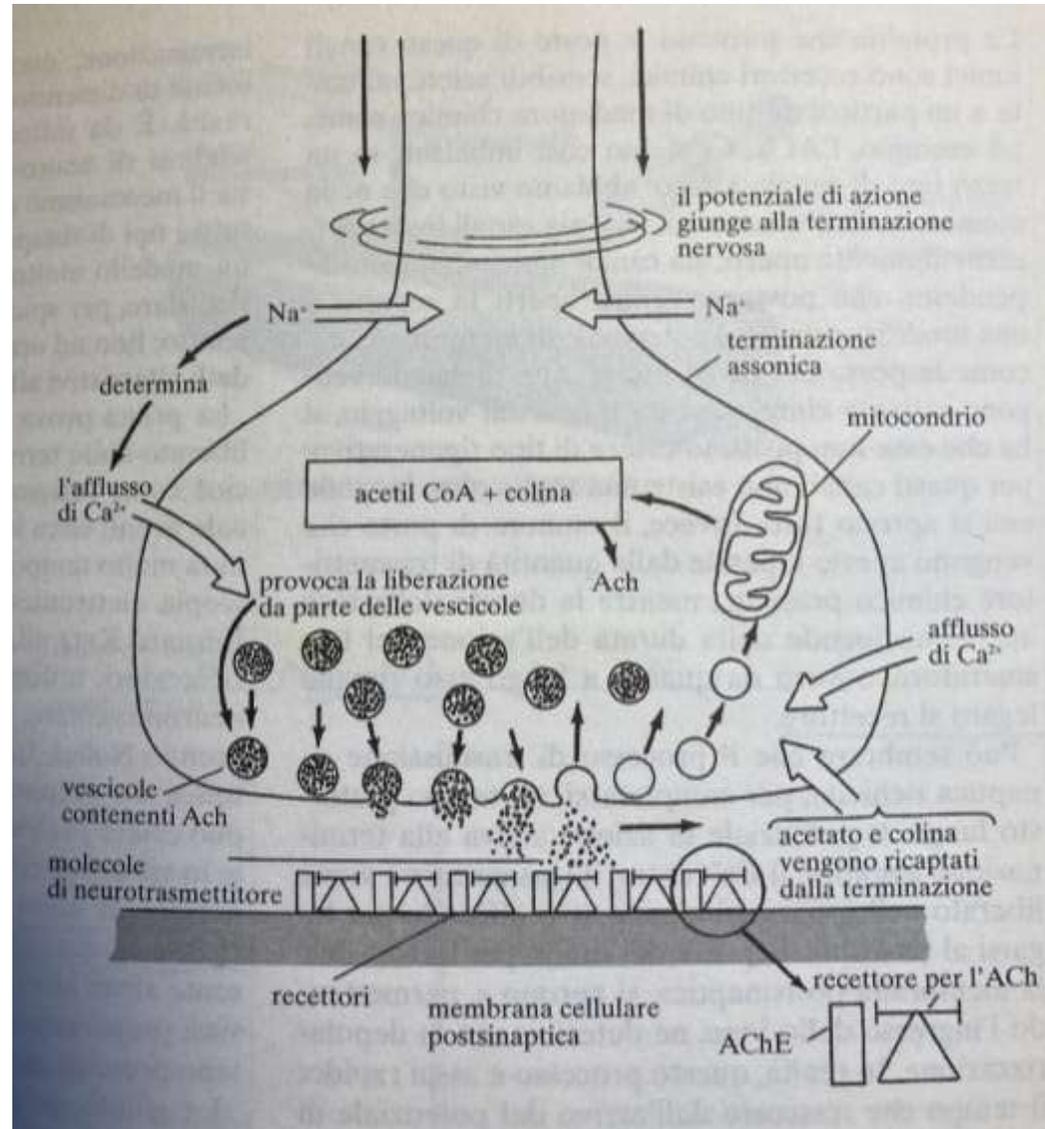
La colina non viene prodotta dall'organismo ma deve venire introdotta per via alimentare. Il tuorlo d'uovo e molte verdure sono ricchi di colina.

Quindi è la quantità di colina disponibile a costituire il fattore limitante nella sintesi della ACh.

Cosa mette il recettore in grado di rispondere a un nuovo arrivo di ACh?

L'ACh legato ai recettori viene rapidamente eliminata grazie all'azione di un enzima l'acetilcolinesterasi (AChE), collocato in vicinanza del recettore, che scinde la molecola di ACh in acetato e colina in un microsecondo rendendo il recettore nuovamente disponibile all'interazione con una successiva molecola di ACh.

I recettori dell'ACh nei muscoli scheletrici aprono i canali per il sodio, provocando nella cellula muscolare lo sviluppo di un potenziale d'azione cui **consegue la contrazione**.



I farmaci che interferiscono con l'attività delle sinapsi colinergiche possono agire a molti livelli del processo di trasmissione:

Blocco della sintesi dell'ACh

Trasporto dell'ACh lungo l'assone

Immagazzinamento dell'ACh nelle vescicole

Sua liberazione nelle sinapsi

Suo legame con il recettore

Scissione da parte dell'AChE

Le strutture chimiche che caratterizzano sostanze con questi diversi tipi di azione sono molto differenti.

Una verifica sperimentale è data da due sostanze, una di origine vegetale (curaro) una di origine batterica (tossina botulinica)



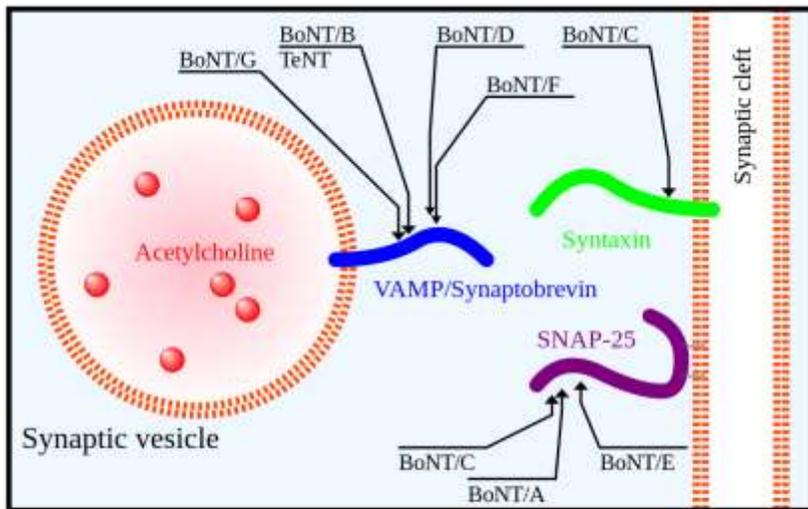
tubocurarina



Tossina botulinica

Il curaro blocca il recettore per l'ACh impedendole di agire.

La tossina botulinica (prodotta dal *Clostridium botulinum*) invece impedisce la liberazione dell'ACh dalle terminazioni pre-sinaptiche. La tossina botulinica è la proteina più tossica finora conosciuta costituita da due catene una di 1000 aminoacidi legata (ponti disolfuro) a un'altra più leggera di 500 aminoacidi. La catena leggera della tossina è un enzima proteasi (in grado di catalizzare la rottura del legame peptidico tra il gruppo aminico e il gruppo carbossilico degli aminoacidi delle proteine) che attacca le proteine della giunzione neuromuscolare impedendo il rilascio della acetilcolina dalle vescicole. Inibendo il rilascio di questo neurotrasmettitore, la tossina interferisce con l'impulso nervoso e causa la paralisi flaccida dei muscoli caratteristica del botulismo. La catena pesante della tossina è particolarmente importante per la penetrazione della stessa all'interno delle estremità assoniche, condizione a cui è legata l'instaurarsi della paralisi. In seguito al legame della catena pesante con le proteine degli assoni terminali, la tossina può penetrare nei neuroni tramite endocitosi. A questo punto la catena leggera è in grado di abbandonare le vescicole endocitotiche e raggiungere il citoplasma, dove attacca la proteina SNAP25 il cui compito è quello di mediare l'aggancio delle vescicole con la membrana del compartimento che deve ricevere il carico.



Queste due sostanze non correlate chimicamente, esercitano l'effetto comune di provocare il blocco delle sinapsi colinergiche, ma agiscono per vie completamente diverse.

E' importante precisare che l'ACh inibisce l'attività delle cellule muscolari cardiache, ma esalta l'attività delle cellule muscolari scheletriche, esercitando perciò azioni opposte a seconda del tipo di cellule muscolari.

Alla luce di questo fatto possiamo precisare che l'azione del curaro è di bloccare le sinapsi colinergiche delle cellule muscolari scheletriche senza alcun effetto sulle sinapsi colinergiche cardiache mentre, per es. l'atropina

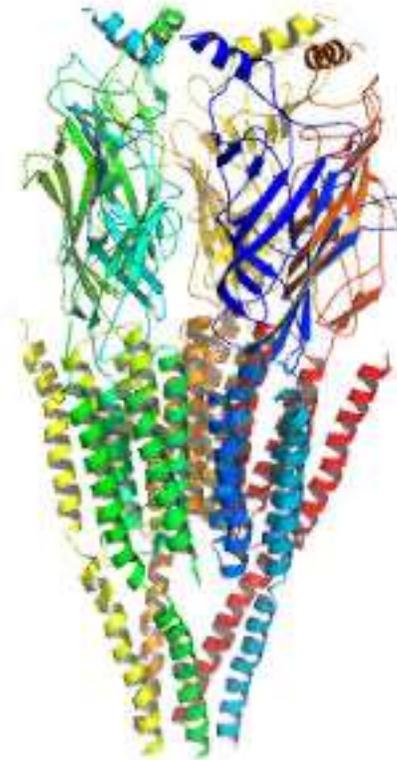
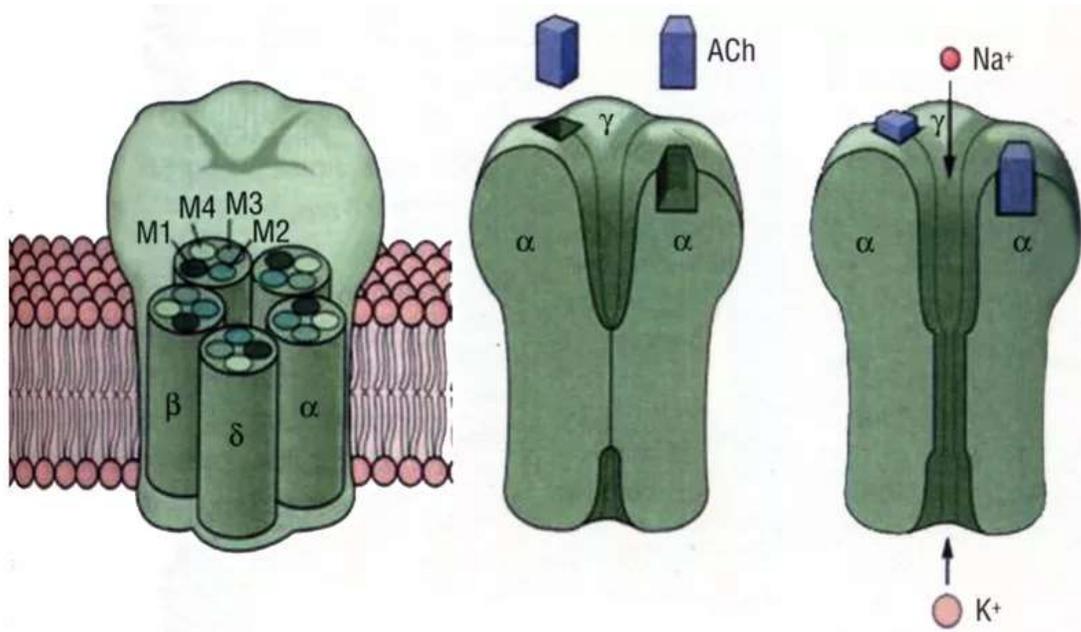
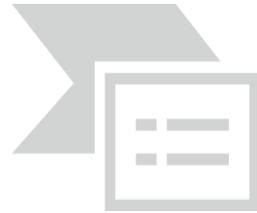


blocca le sinapsi colinergiche delle cellule cardiache, ma non ha alcun effetto sulle sinapsi colinergiche delle cellule muscolari scheletriche.

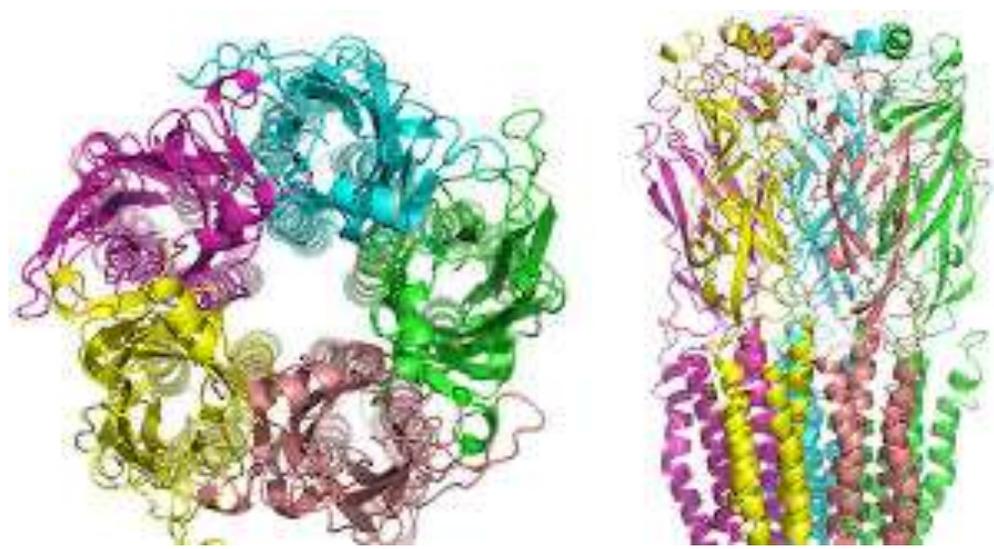
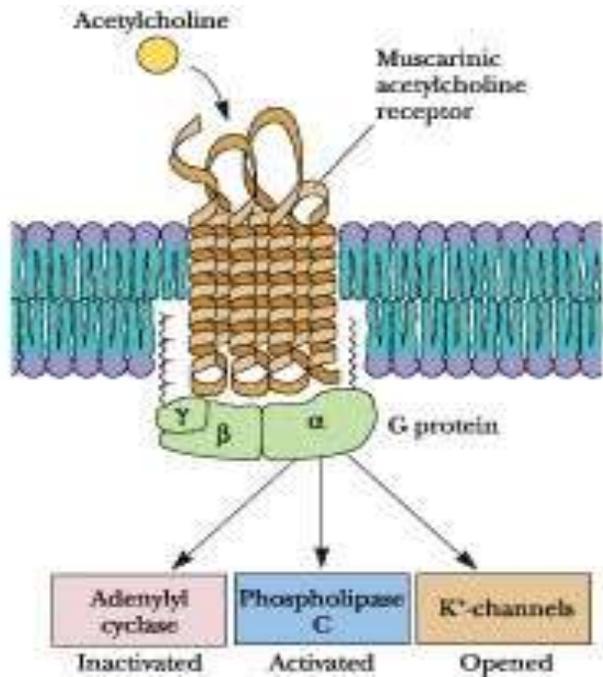
Poiché l'acetilcolina che agisce su entrambi i tipi di sinapsi muscolari è sempre la stessa, se ne deduce che sono i recettori specifici per il neurotrasmettitore a dover essere diversi.

In effetti molte ricerche sperimentali hanno mostrato l'esistenza di due recettori per l'ACh.

La Nicotina mima l'azione dell'Ach sulle sinapsi colinergiche delle cellule muscolari scheletriche, ma nessun effetto sulle cellule muscolari cardiache. Per questo motivo il recettore per L'Ach del muscolo scheletrico è chiamato recettore nicotinico.



Invece un veleno chiamato Muscarina mima l'azione dell'ACh sulle sinapsi colinergiche delle cellule muscolari cardiache e sulla maggior parte delle sinapsi colinergiche del sistema nervoso autonomo, ma non mostra nessuna azione sulle cellule muscolari scheletriche.



A questo punto è evidente che sostanze come la tossina botulinica che bloccano la liberazione dell'ACh eserciteranno gli stessi effetti sui due tipi di sinapsi, come pure le sostanze che agiscono sull'enzima AChE. In questo secondo caso, poiché prolungano l'azione dell'ACh, possono portare alla comparsa di convulsioni e alla morte.

La fisostigmina è stato il primo AChE bloccante a essere scoperto (fagiolo Calabar, Nigeria).



L'insetticida Malathion agisce allo stesso modo (mosca mediterranea della frutta).



Questo meccanismo d'azione è lo stesso dei più mortali gas nervini creati a scopi bellici.

Fino ad ora abbiamo descritto gli aspetti chimici legati alla neurotrasmissione dell'ACh coinvolta in sinapsi che chiamano in causa le cellule motorie o le cellule della muscolatura liscia cardiaca. Parleremo più avanti del ruolo dell'acetilcolina a livello più strettamente cerebrale.

Evidenziamo un aspetto della neurotrasmissione che non abbiamo ancora esplicitato: la **rapidità con cui avviene**.

Le sinapsi colinergiche fin qui descritte sono tutte di tipo rapido perché avvengono tramite recettori che determinano direttamente l'apertura dei canali ionici.

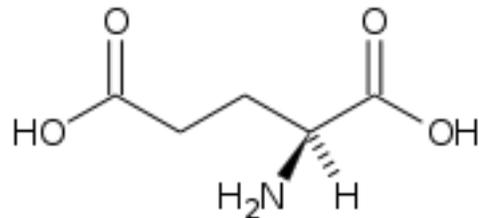
Vedremo poi come esistano importantissimi processi sinaptici che sono di tipo lento.

In effetti l'azione di un neurotrasmettitore **dipende dal proprio recettore**.

Le azioni sinaptiche lente sono definite come attività di **neuromodulazione**: i recettori attivati da questo tipo di neurotrasmettitori non controllano direttamente i canali ionici, ma interagiscono indirettamente con la cellula nervosa passando attraverso i processi biochimici intracellulari.

Prendiamo adesso in considerazione altre sinapsi di tipo rapido che coinvolgono la presenza di neurotrasmettitori di origine chimica molto diversa da quella dell'acetilcolina, gli aminoacidi.

Acido glutammico



E' ormai accertato che è il principale trasmettitore nervoso dell'eccitazione rapida.

La sua azione sinaptica è assolutamente aderente al modello di neurotrasmissione che abbiamo già descritto per l'acetilcolina.

L'acido glutammico che proviene dall'alimentazione e dal metabolismo, è presente in vescicole localizzate nella terminazione pre-sinaptica e viene liberato quando il potenziale d'azione dell'assone arriva alla terminazione e provoca l'ingresso del Ca^{2+} .

L'acido glutammico agisce su un particolare tipo di recettore chiamato AMPA (amino-methyl-propionic acid) associato ai canali sodio-potassio. I canali si aprono brevemente, il sodio entra e si sviluppa un Potenziale Post-Sinaptico Eccitatorio (PPSE). L'acido glutammico si dissocia rapidamente dal recettore e viene inattivato tramite la ricaptazione nella terminazione pre-sinaptica.

Sembra che l'acido glutammico e i recettori ad esso associati possano costituire il sistema chiave coinvolto nei meccanismi cerebrali della memoria. Nelle sue sinapsi si formano due forme di plasticità sinaptica di lunga durata: il *potenziamento a lungo termine* (LTP) e la *depressione a lungo termine* (LTD).

Esperimenti che prevedevano la somministrazione per un secondo di una breve sequenza di impulsi ad alta frequenza (100Hz) a una via di ingresso dell'ippocampo hanno verificato che la risposta ad una successiva analoga stimolazione era drasticamente aumentata e che tale aumento permaneva alla somministrazione di ogni altro stimolo test. Il fenomeno è stato chiamato potenziamento a lungo termine.

Esperimenti successivi hanno evidenziato che la LTP possedeva molte delle proprietà che ci si sarebbe aspettati di trovare in un meccanismo di archiviazione della memoria.

L'amigdala e la corteccia cerebrale hanno mostrato comportamenti analoghi,

Si ritiene che le vie sinaptiche che suscitano la LTP utilizzino come principale neurotrasmettitore l'acido glutammico.

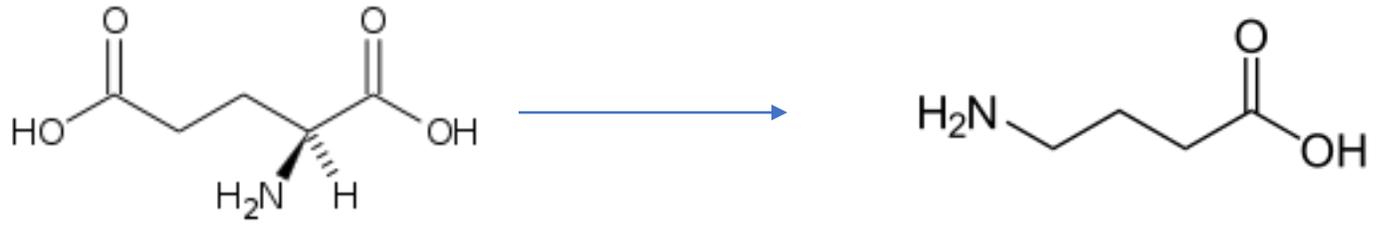
La depressione a lungo termine è stata collegata alle fibre afferenti parallele delle cellule del Purkinje. Queste fibre sono numerosissime e formano all'incirca 200000 sinapsi su ogni cellula: si tratta di fibre ad azione eccitatoria rapida che si ritiene utilizzino come neurotrasmettitore l'acido glutammico.

Alcune prove indicano che un altro tipo di recettore per l'acido glutammico, il recettore metabotropo, svolge un ruolo chiave nello stabilirsi della LTD.

In pratica affinché si instauri una LTD nelle cellule del Purkinje, si devono verificare, più o meno contemporaneamente, tre eventi: l'attivazione ad opera dell'acido glutammico dei recettori AMPA, l'afflusso di Ca^{2+} e l'attivazione da parte dell'acido glutammico del recettore metabotropo.

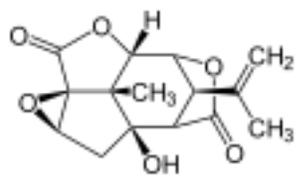
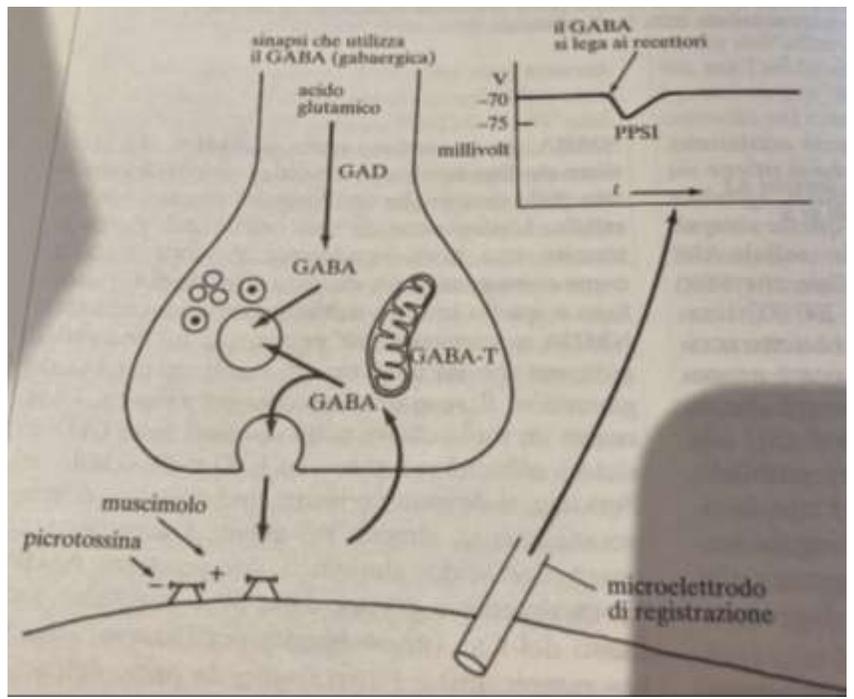
Il risultato netto di questo tipo di eventi è un decremento persistente della risposta dei recettori AMPA localizzati sulle cellule del Purkinje all'acido glutammico

IL GABA (acido γ -amino-butirrico) è sintetizzato a partire dall'acido glutammico grazie all'enzima GAD (decarbossilasi dell'acido glutammico).



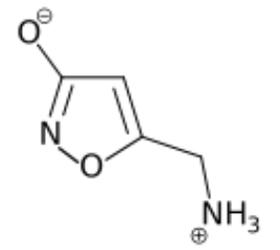
Quando i recettori post sinaptici vengono attivati si determina l'apertura dei canali del Cl^- che impartiscono alla parte interna della membrana post sinaptica una carica ancora più negativa dei -70 mV che rappresentano la condizione di riposo. Questo costituisce un potenziale inibitorio perché inibisce l'eccitabilità del neurone bersaglio.

Sembra che il GABA abbia un contenuto ridotto in corrispondenza dei focolai epilettici quindi non può esercitare a sufficienza la sua azione inibitoria che può tenere sotto controllo le eccitazioni transitorie.



Picrotossina o Cucullina

Convulsioni e morte



Muscimolo

Scoppi d'ira, ilarità, allucinazioni

Si ritiene che le nevrosi siano, fondamentalmente, disturbi acquisiti, ovvero il derivato di paure e ansie che si sviluppano dalle esperienze della vita.

Al contrario, le psicosi, come la schizofrenia e la depressione, deriverebbero essenzialmente da disturbi cerebrali di natura biologica.

Tuttavia prove recenti suggeriscono la possibilità che una delle forme maggiori di nevrosi, la nevrosi d'ansia, possa essere dovuta a un disturbo cerebrale latente.

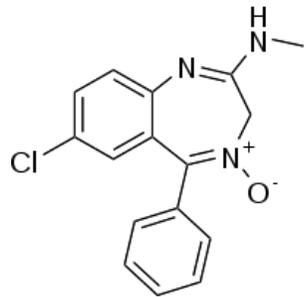
Due forme di nevrosi d'ansia:

Attacchi di panico (pupille dilatate, viso arrossato, sudorazione, accelerazione del battito cardiaco, senso di nausea e soffocamento, vertigini e senso di morte imminente).

Ansia generalizzata (sensazione persistente di paura e inquietudine non associata a eventi o a stimoli particolari).

Le benzodiazepine come il Librium calmano in maniera piuttosto specifica l'ansia e l'attacco di panico. Per questo hanno consentito un nuovo approccio alla comprensione di questo tipo di nevrosi.

Nel 1977 si è infatti scoperto che esistono dei recettori specifici per queste sostanze nel cervello dei mammiferi.

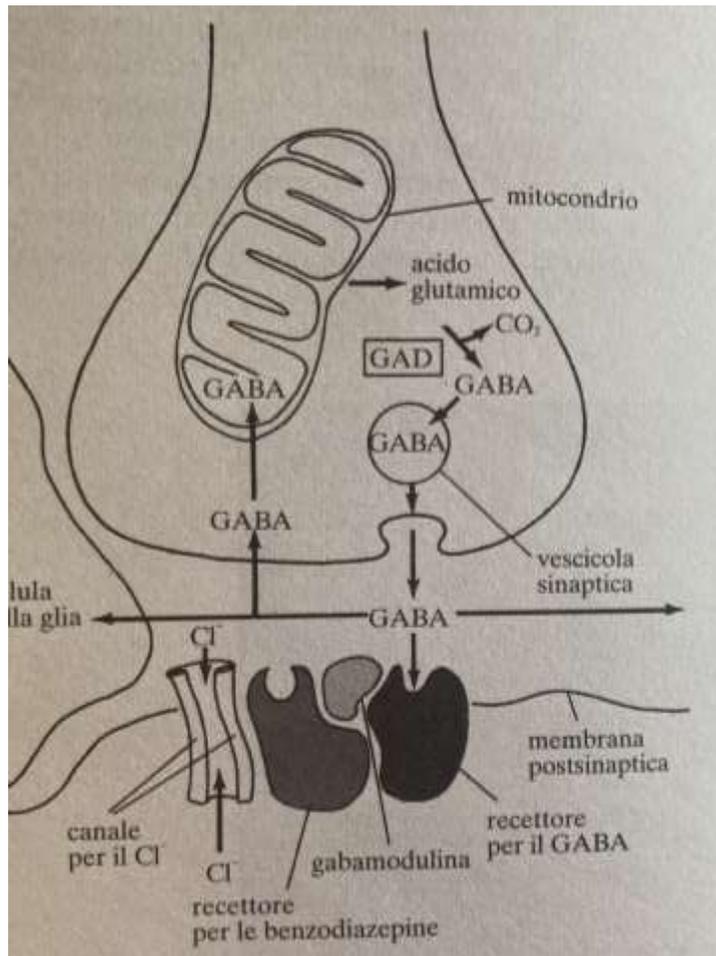


Librium

I recettori per le benzodiazepine sono ampiamente distribuiti a livello encefalico e mostrano di essere notevolmente concentrati in aree quali la corteccia cerebrale, l'ippocampo e il cervelletto.

Nel frattempo si è provato che le benzodiazepine potenziano gli effetti inibitori del GABA. Data però la enorme differenza strutturale è ovvio che non condividono lo stesso meccanismo di azione.

Sembra che i recettori per le benzodiazepine siano associati ai recettori per il GABA, rimanendone però distinti.



L'attivazione del recettore delle benzodiazepine avverrebbe tramite una molecola intermedia, una sorta di «gabamodulina», che incrementa il legame del GABA con il proprio recettore.

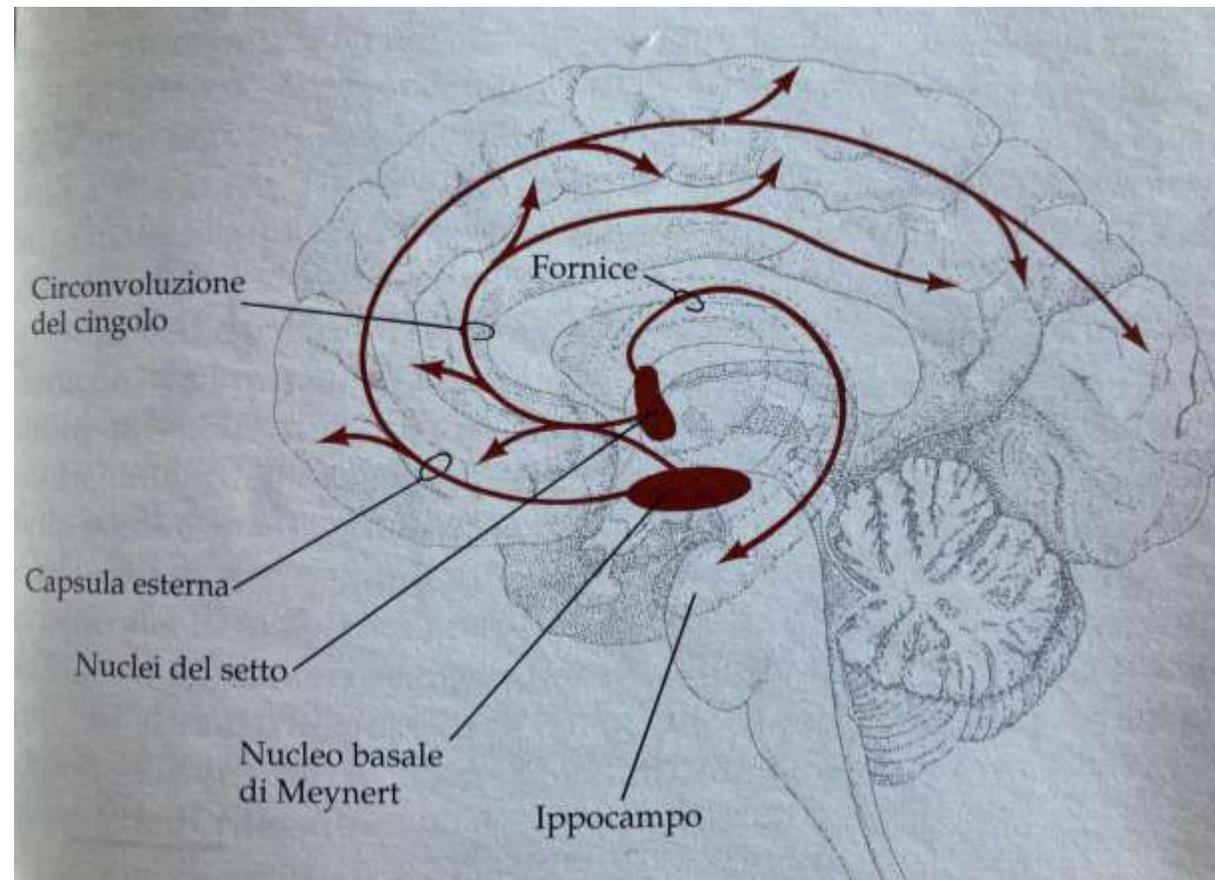
Il risultato è un incremento degli effetti inibitori del GABA.

Il fatto che nel cervello sia presente una elevata densità di recettori specifici per le benzodiazepine suggerisce che il tessuto nervoso, o altri tessuti dell'organismo, siano **in grado di produrre essi stessi delle sostanze ad azione ansiolitica.**

Mentre si è acquisita molta conoscenza sulle sinapsi colinergiche dei muscoli scheletrici e dei muscoli cardiaci, si sa un po' meno sulle funzioni dei sistemi colinergici cerebrali.

Fonti notevoli di segnali colinergici diretti alla corteccia e all'ippocampo sono i nuclei della base proencefalici, specialmente i **nuclei del setto** e il **nucleo basale di Meynert**.

I neuroni colinergici di questi nuclei presentano proiezioni estese e diffuse che innervano la corteccia, l'ippocampo, l'amigdala, il talamo e il tronco encefalico.



Si hanno ormai prove sostanziali dell'importanza dei sistemi colinergici nell'apprendimento, nella memoria e nei processi cognitivi.

Le sostanze che bloccano reversibilmente i recettori muscarinici come l'atropina e la scopolamina, possono compromettere l'acquisizione e l'esecuzione di comportamenti appresi.

Gli agenti invece che inibiscono l'acetilcolinesterasi, come la fisostigmina, sono in grado di aumentare il rendimento in esercizi di apprendimento e di memoria.

A conferma di ciò si è osservato che un declino delle capacità cognitive con l'invecchiamento è accompagnato da diminuzione dei livelli di acetilcolinesterasi nella corteccia e nell'ippocampo e dalla perdita di neuroni colinergici nei nuclei della base.

Particolarmente pronunciati sono i cambiamenti nei pazienti con il morbo di Alzheimer.

Siccome uno dei nostri possibili obiettivi è capire se l'analisi anatomico-molecolare del nostro cervello apre la strada alla possibile individuazione di meccanismi a cui legittimamente far risalire una definizione di «chi siamo», e avendo già stabilito che noi non siamo i nostri neuroni, proviamo a dire qualcosa di più su altri tipi di sinapsi per capire se c'è qualche probabilità che noi si sia le nostre sinapsi.

L'AZIONE SINAPTICA LENTA: I SECONDI MESSAGGERI.

In effetti le sinapsi colinergiche fin qui descritte sono caratterizzate da azioni sinaptiche rapide dei neurotrasmettitori (< 1 millisecondo).

Esistono tuttavia altre azioni sinaptiche che avvengono più lentamente e che producono effetti che durano da pochi millisecondi ad alcuni secondi o anche minuti.

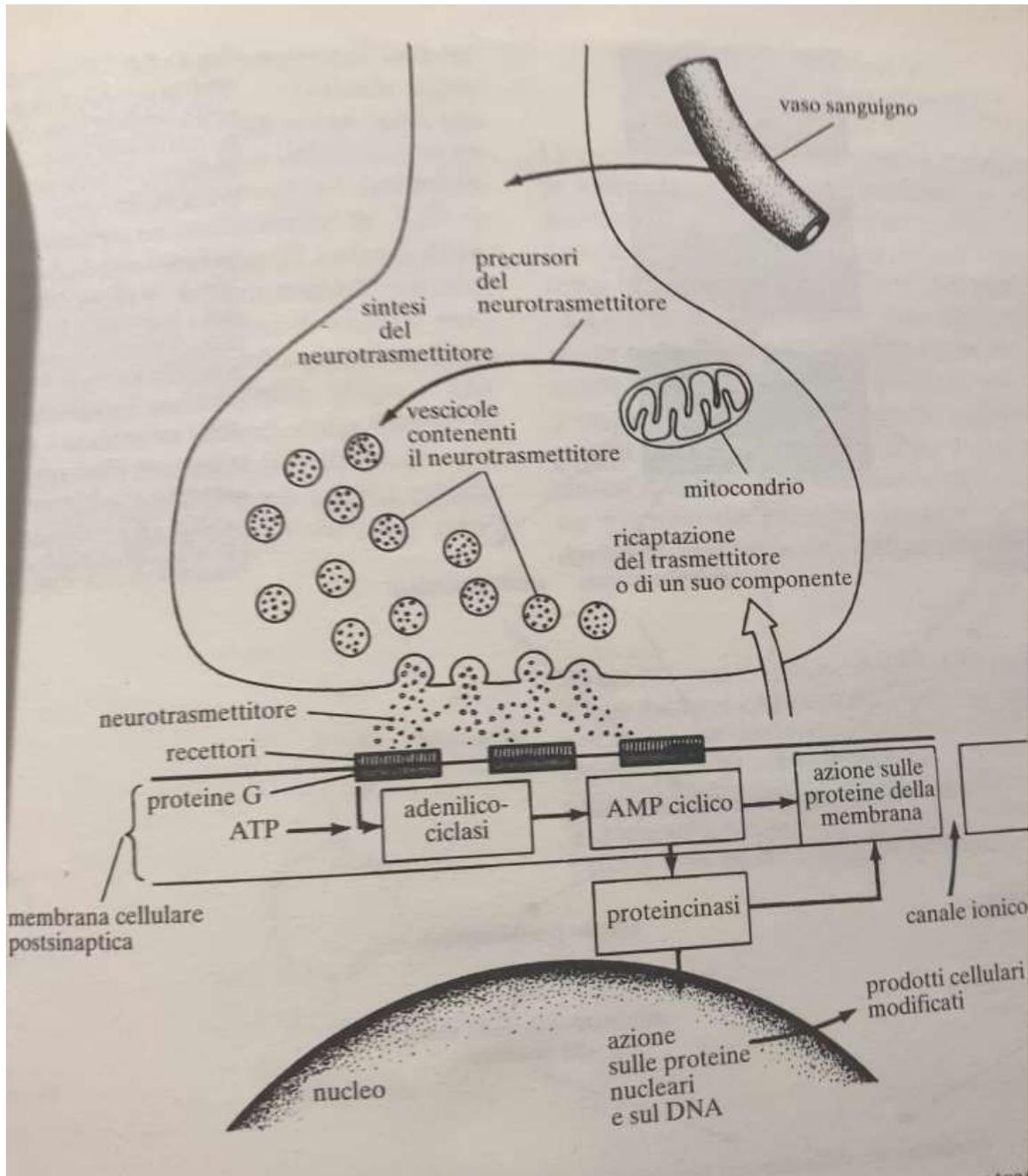
Fino al momento del legame con il recettore specifico, gli eventi della trasmissione sinaptica sono, per un neurotrasmettitore ad azione lenta, gli stessi di quelli operanti nella trasmissione sinaptica rapida. Vale a dire un potenziale di azione arriva alla terminazione nervosa, il Ca^{2+} entra, il mediatore chimico viene liberato, diffonde attraverso la sinapsi e si lega al recettore.

Ma da qui in poi le cose cambiano.

Nelle sinapsi che utilizzano i secondi messaggeri il recettore proteico NON E' DIRETTAMENTE ASSOCIATO AD UN CANALE IONICO.

Bensì innesca una sequenza di eventi chimici che si svolgono all'interno della membrana cellulare.

In termini generali, i sistemi di neurotrasmettitori chimici che agiscono attraverso la via più lenta dei secondi messaggeri, possono essere considerati dei modulatori dell'attività dei neuroni e, quindi, dei diversi sistemi cerebrali.

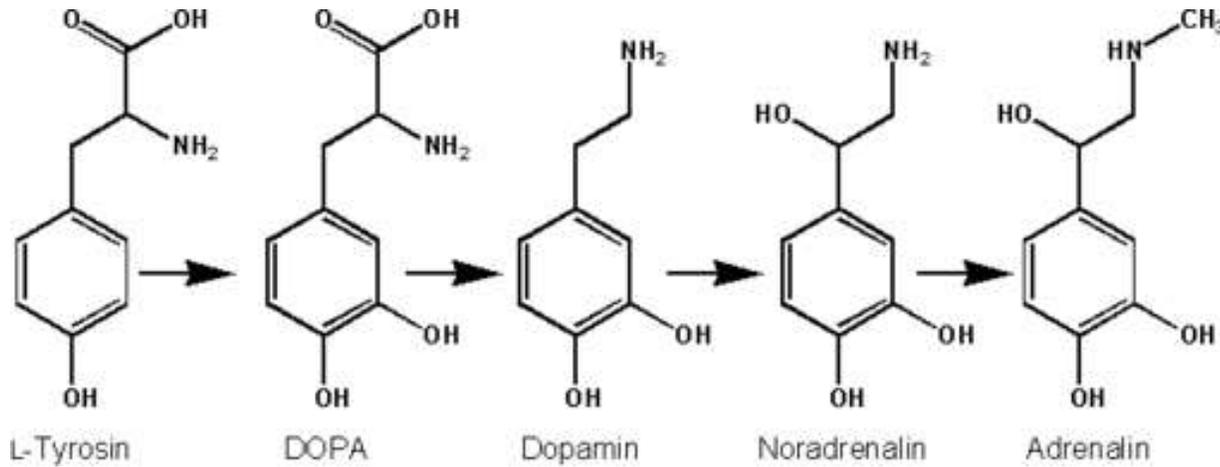


Una volta che il recettore è stato attivato ed ha agito sulla proteina G, viene innescata, nella membrana cellulare, una serie di reazioni chimiche che portano alla conversione dell'ATP in AMP ciclico. L'AMP ciclico può esercitare sulla cellula una varietà di effetti, che vanno dai cambiamenti che interessano la membrana a quelli che coinvolgono il DNA nucleare.

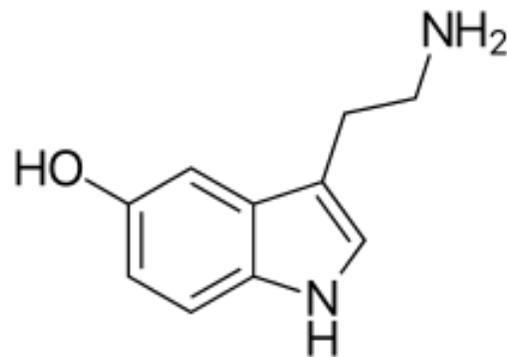
Le proteine G sono direttamente associate a recettori di membrana.

Il legame di una molecola segnale con il recettore ne provoca una alterazione conformazionale. Tale alterazione consente di interagire con proteine bersaglio, che sono generalmente canali ionici oppure degli enzimi

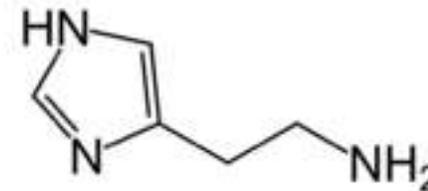
Neurotrasmettitori con fondamentali ruoli regolatori nel SNC (sia nell'encefalo che nel sistema nervoso periferico) sono le cosiddette catecolamine, la cui sintesi è mostrata qui di seguito.



Ogni passaggio biosintetico è regolato da enzimi. Insieme a **Serotonina** e **Istamina** appartengono alla classe delle *amine biogene*.



Serotonina

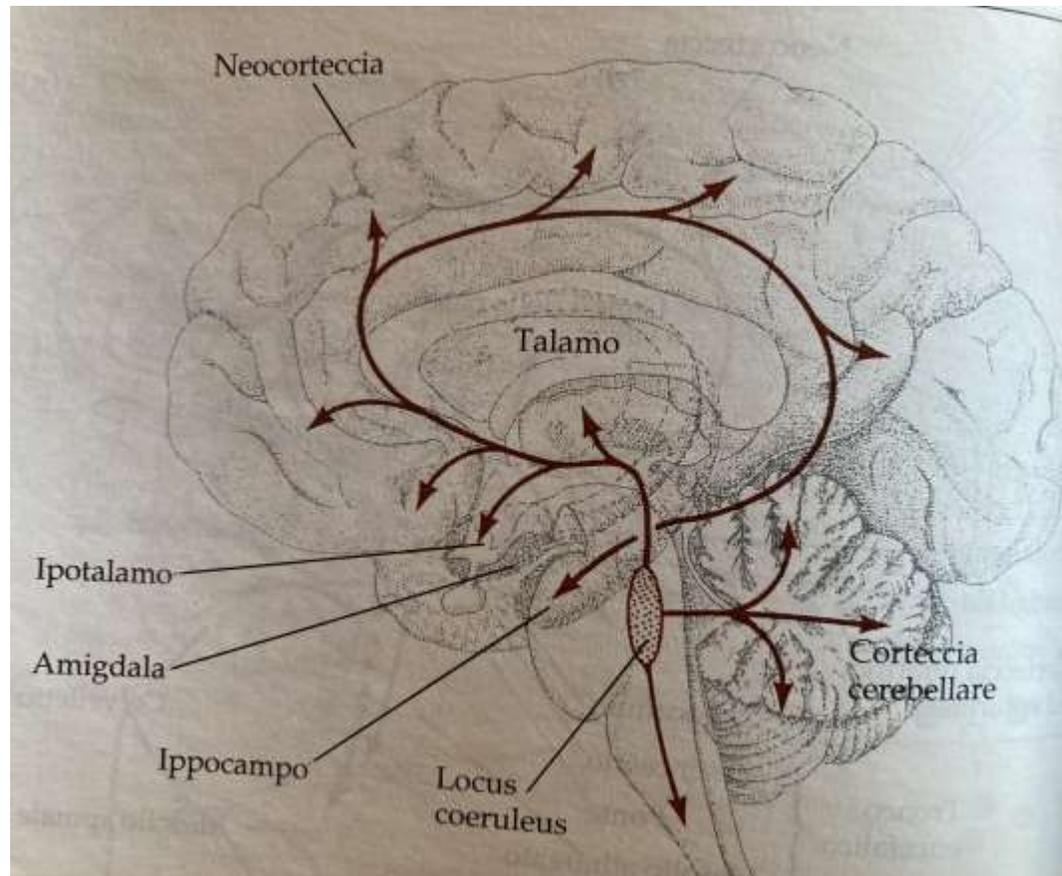


Istamina

Esistono prove sperimentali che noradrenalina, dopamina, serotonina e istamina agiscono come neurotrasmettitori. Si riscontra la loro presenza in vie funzionali essenziali sia per il comportamento sensoriale e motorio sia per le funzioni superiori.

Tuttavia:

Tra i miliardi di neuroni presenti nell'encefalo umano, solo poche migliaia sembrano contenere amine biogene. Inoltre molti di questi sono raggruppati in una regione precisa, il **tronco encefalico** e inviano assoni praticamente verso tutte le aree cerebrali. Qui di seguito è rappresentata la proiezione dei neuroni contenenti noradrenalina nel *locus coeruleus*.



La noradrenalina costituisce soltanto l'1% della quantità di neurotrasmettitori che si stima esistere a livello cerebrale.

Quale potrebbe essere la funzione esercitata da un circuito chimico quantitativamente così poco rappresentato, ma ciò nonostante tanto diffuso?

Potrebbe essere che la noradrenalina debba servire a qualche tipo di funzione non specifica e molto generale quale, per es., quella di mantenere livelli basali di eccitabilità nervosa.

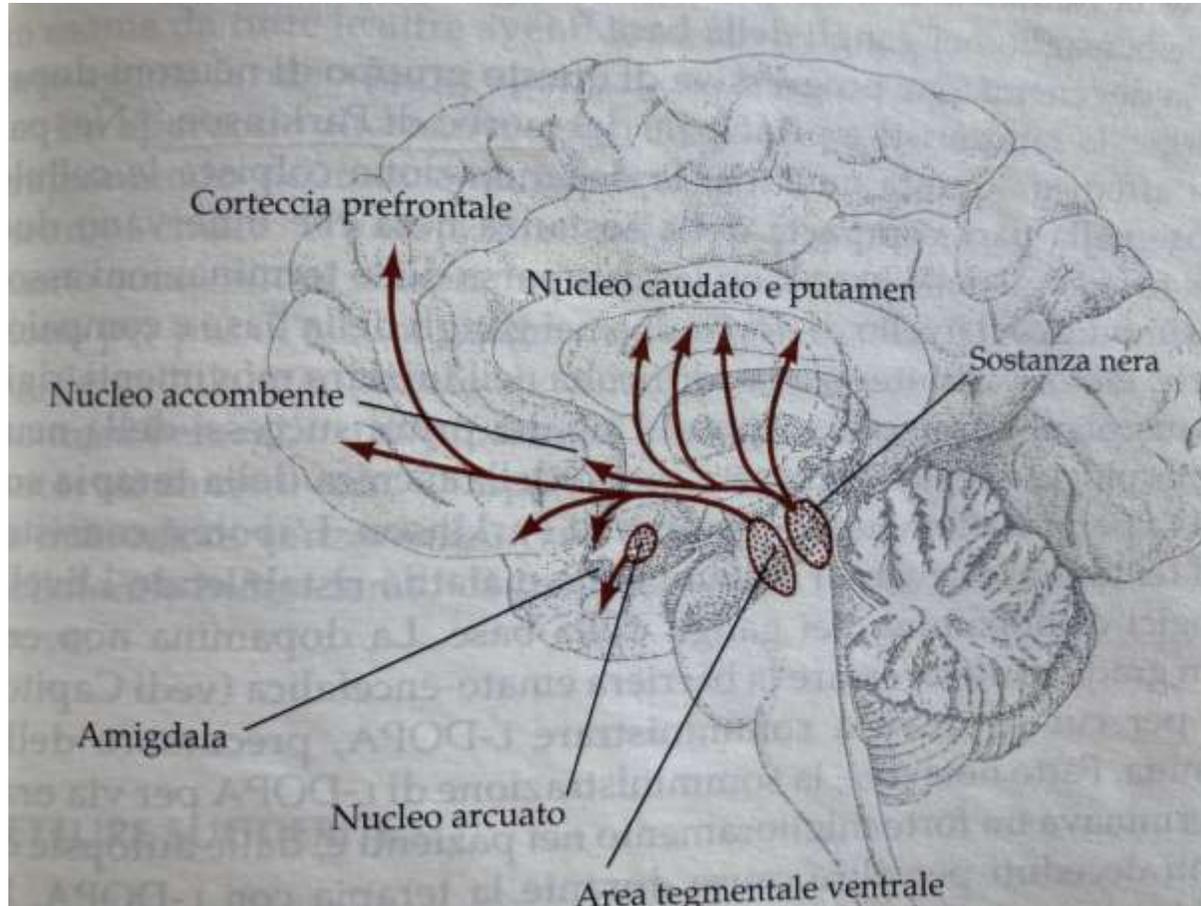
I circuiti cerebrali noradrenergici sono funzionalmente analoghi alle ghiandole surrenali. Entrambi i sistemi liberano noradrenalina, le ghiandole surrenali nel circolo sanguigno e la via noradrenergica tramite le terminazioni assoniche.

Sembra anche che la noradrenalina contenuta nel nostro organismo giochi un importante ruolo nella modulazione dei processi di apprendimento e di richiamo dei ricordi.

L'adrenalina non è comunemente utilizzata dai neuroni cerebrali come neurotrasmettitore. Ghiandole surrenali (emozioni o stress)

I circuiti dopaminergici.

Anche in questo caso si tratta di pochi neuroni con proiezioni ampiamente ramificate.



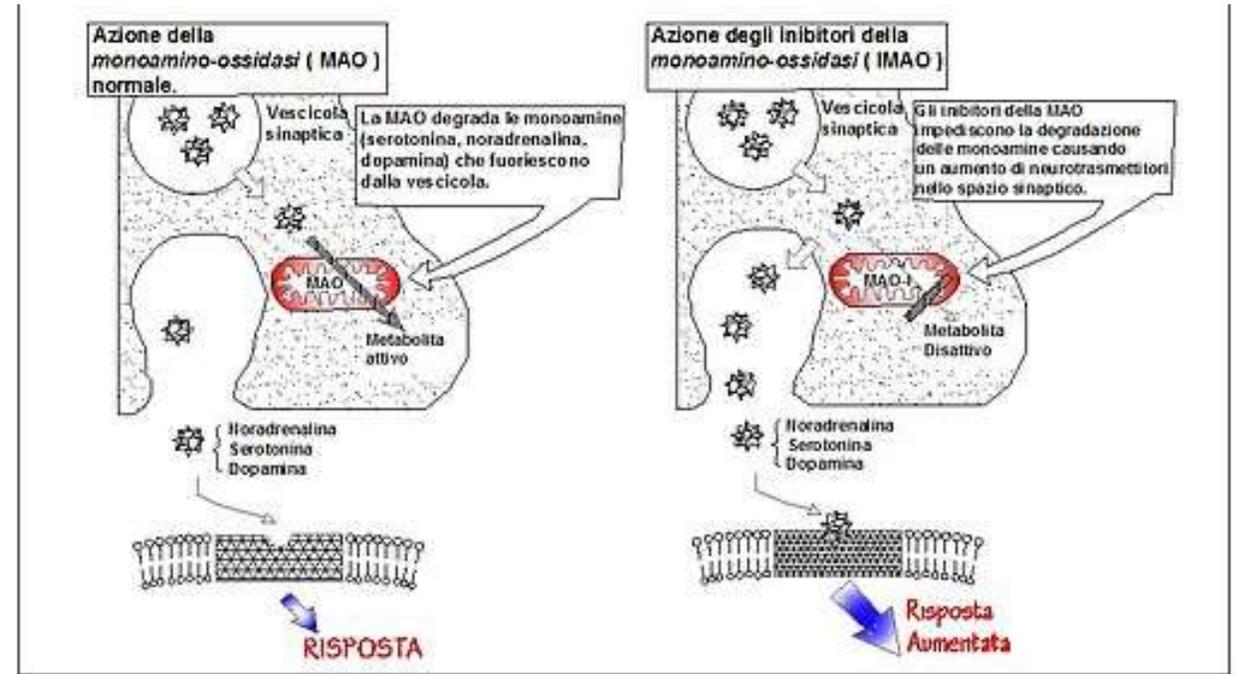
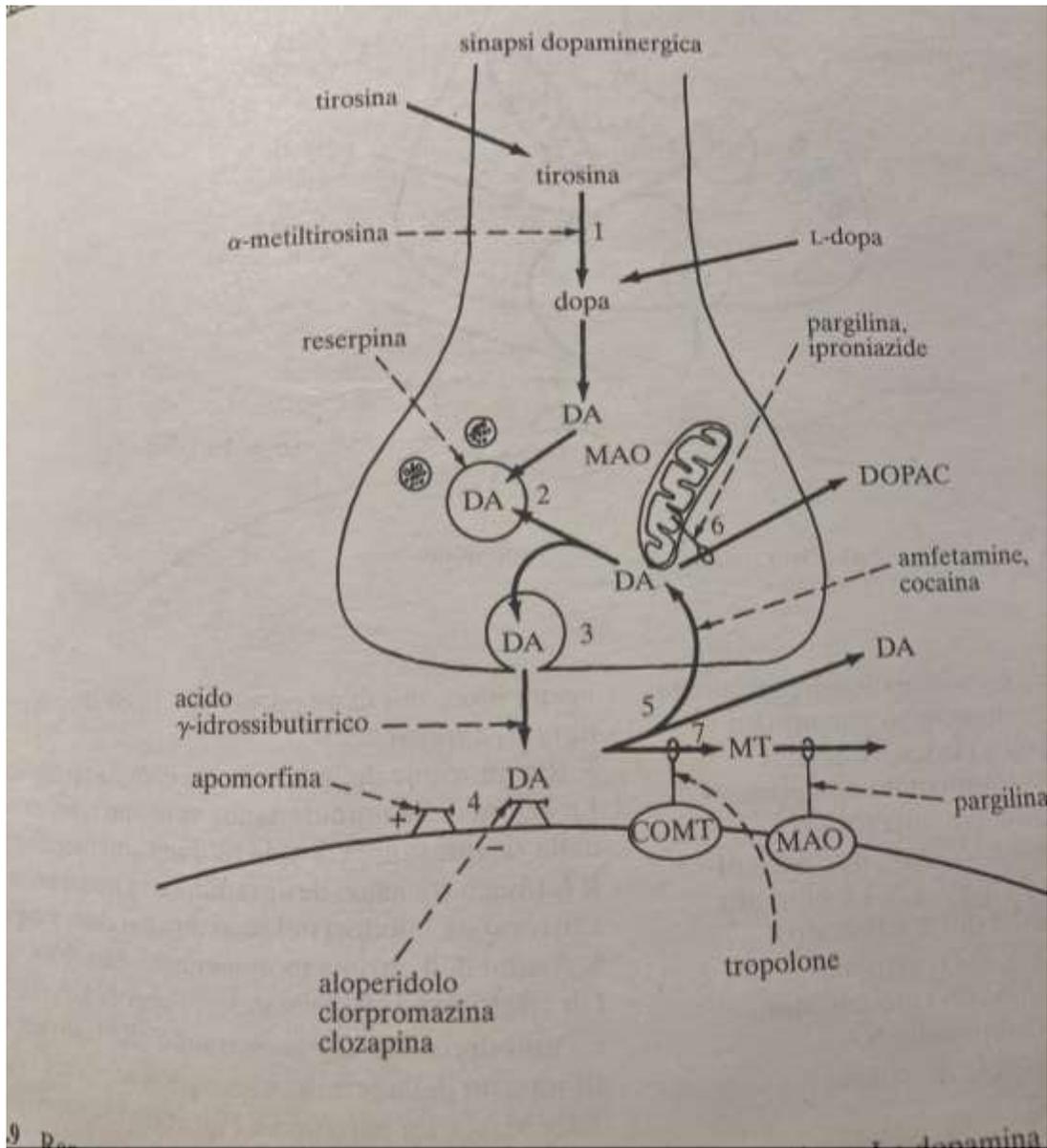
Il circuito dopaminergico più conosciuto è quello collocato nella struttura definita **sostanza nera** (pigmento scuro) dalla quale i neuroni dopaminergici proiettano ai gangli della base.

Questo sistema dopaminergico gioca un ruolo importante nella regolazione del movimento.

La degenerazione progressiva di questo gruppo di neuroni determina il Morbo di Parkinson. Per ragioni che ancora non si conoscono questi neuroni gradualmente muoiono e scompaiono via via che la malattia progredisce.

Questa degenerazione provoca i sintomi distintivi del morbo di Parkinson: tremori e movimenti ripetitivi delle mani, difficoltà crescente nel mantenere la posizione eretta e nell'iniziare movimenti corporei generalizzati come il camminare.

Terapia basata sulla somministrazione di L-DOPA.



1. Sintesi della dopamina 2. immagazzinamento della dopamina 3. liberazione della dopamina (inibita dal GHB)
2. 4. effetti sui recettori 5. ricaptazione della dopamina (amfetamine e cocaina potenti inibitori)

Il terzo sistema dopaminergico si ritiene sia coinvolto in maniera fondamentale nella **schizofrenia**.

In ambito psichiatrico si usa generalmente distinguere tra **nevrosi** e **psicosi**.

Le nevrosi possono essere gravemente debilitanti (per es. nelle forme d'ansia molto gravi) ma chi ne è affetto non perde mai il contatto con la realtà.

Le psicosi come la depressione e la schizofrenia possono far perdere il contatto con la realtà a vari livelli.

Il sistema dopaminergico sembra coinvolto in maniera critica nella schizofrenia mentre la depressione sembra implicare il sistema noradrenergico e serotoninergico.

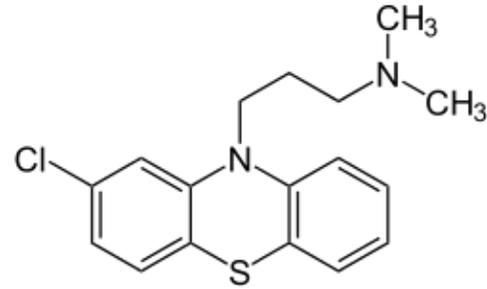
Gli schizofrenici perdono il contatto con la realtà circostante, hanno convinzioni false e processi di pensiero alterati e spesso soffrono di allucinazioni (sentono suoni che non esistono, voci che li chiamano e ordinano loro di fare determinate cose). Altri tipi di sintomi includono l'assenza di reazioni ed espressioni emotive normali, perdita di motivazione, perdita generale di interesse e progressivo allontanamento dalla vita sociale.

La schizofrenia colpisce l'1% della popolazione mondiale, indipendentemente da razza, cultura e dal tipo di esperienza di vita. Ha un fondamento genetico, infatti si manifesta all'interno di nuclei familiari. Tuttavia si è ancora lontani da una chiara comprensione dell'origine della schizofrenia.

Il primo farmaco di grande beneficio nel trattamento della malattia è stato scoperto per caso. Appartiene ad una classe di coloranti prodotto dall'industria chimica tedesca: le **fenotiazine**, con lo scopo di migliorare la tecnica di colorazione degli abiti.

La deduzione che se ne è tratta è che se una molecola si è dimostrata efficace la schizofrenia sarebbe in parte dovuta a disturbi cerebrali di natura chimica.

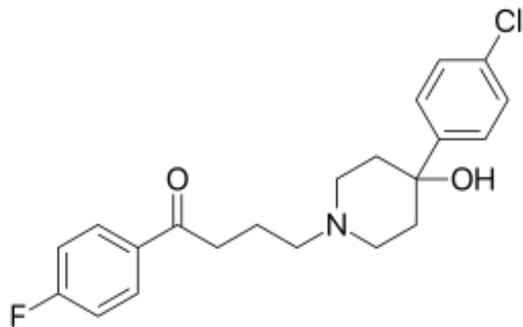
Già nel 1950 si era verificato che la **clorpromazina** possedeva effetti benefici rilevanti sugli schizofrenici. Non cura la malattia ma è spesso efficace nel trattamento dei sintomi più gravi.



Blocca i recettori post-sinaptici della dopamina consentendo il controllo di alcuni sintomi quali le allucinazioni e i deliri.

L'idea che la schizofrenia potesse essere compresa a livello chimico grazie alle caratteristiche chimiche della clorpromazina si è rivelata ben presto una utopia.

Infatti l'aloiperidolo è ugualmente efficace nel trattamento della schizofrenia ma la sua struttura chimica è completamente diversa.

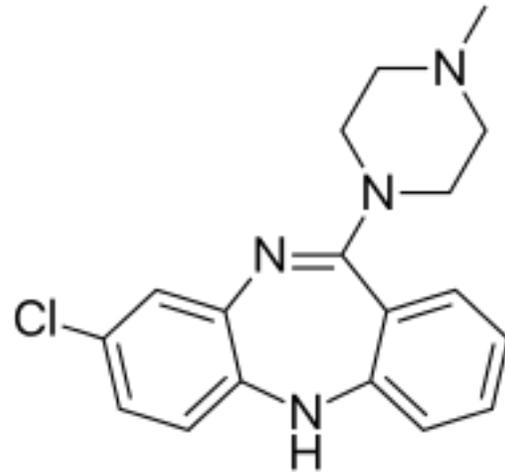


L'aloiperidolo si lega ai recettori dopaminergici addirittura meglio della dopamina stessa.

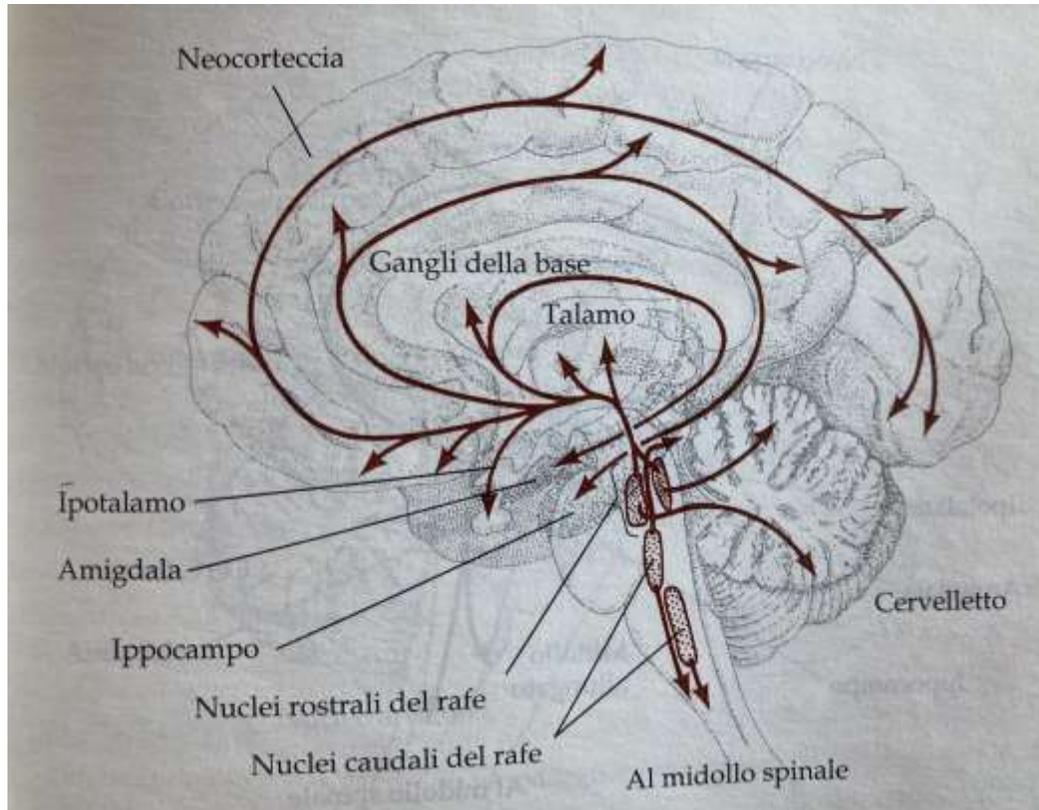
Il dato che tutti i farmaci efficaci nel trattamento della schizofrenia bloccano i recettori della dopamina e che la loro efficacia sia proporzionale all'entità del blocco che inducono sembra implicare che la schizofrenia possa essere causata da **un eccesso di dopamina**.

Alcuni lavori recenti su pazienti schizofrenici morti ha rivelato livelli normali di dopamina ma un significativo incremento del numero dei recettori dopaminergici cerebrali. Quindi la sensibilità accresciuta alla dopamina dipenderebbe dal maggior numero di recettori dopaminergici sui neuroni bersaglio.

Più recentemente la ***Clozapina*** ha mostrato una efficacia maggiore. Ma nell'1-2% di casi ha provocato la distruzione del sistema immunitario.



Il sistema serotoninergico.



La serotonina è localizzata in un piccolo numero di nuclei del tronco encefalico, i nuclei del rafe i quali proiettano sul midollo spinale e modulano la trasmissione delle vie spinali implicate nella **percezione del dolore**. Innervano essenzialmente l'intero encefalo.

La serotonina sembra anche implicata nel controllo del ciclo veglia-sonno.

La struttura cerebrale che possiede la più alta concentrazione di serotonina è l'epifisi che non fa propriamente parte del cervello perché pur essendo localizzata all'interno della massa cerebrale ne è separata dalla barriera ematoencefalica.

La serotonina viene trasformata nell'epifisi in un pigmento chiamato melatonina che esercita effetti ancora non ben chiari. Nell'epifisi sia la melatonina che la serotonina sono sotto il controllo del susseguirsi del giorno e della notte.

L'interesse attuale per il sistema serotoninergico encefalico verte, per quanto concerne il comportamento, intorno a tre argomenti: sonno, LSD e depressione.

Sonno: la distruzione dei nuclei del rafe provoca insonnia negli animali. Farmaci che riducono le riserve cerebrali di serotonina hanno lo stesso effetto. Non è però ancora chiaro con quale modalità il sistema serotoninergico ha a che fare con il sonno.

LSD. Una delle più potenti sostanze psicoattive. E' un potente inibitore delle risposte dei tessuti sensibili alla serotonina.

Depressione. Sembra avere a che fare con una diminuita efficienza delle sinapsi che utilizzano la serotonina (ma non solo) come neurotrasmettitore.

Vale la pena di fornire qualche dettaglio in più sul fenomeno della depressione come patologia psicotica..

La depressione psicotica si manifesta senza una ragione che sia evidente ad alcuno salvo forse alla persona depressa.

I sintomi sono gli stessi della depressione normale, ma molto più accentuati.

A differenza di quanto succede nella schizofrenia, i processi di pensiero sono normali tranne che per la presenza di sentimenti irragionevoli di inutilità. In tal caso si parla di depressione maggiore. Esiste anche un'altra forma di depressione detta bipolare una volta definita come psicosi maniaco-depressiva. Gli individui bipolari alternano momenti di forte depressione a momenti di euforia sfrenata e irragionevole che sfociano in comportamenti bizzarri e maniacali.

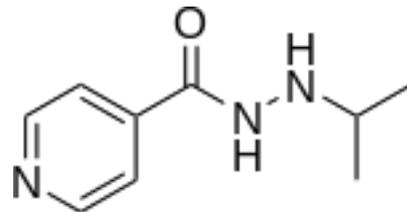
I farmaci che potenziano l'azione delle sinapsi che utilizzano come neurotrasmettitori serotonina e noradrenalina sono efficaci contro la depressione maggiore.

Per la depressione bipolare si è rivelata efficace l'assunzione di sali di litio.

Come è possibile potenziare l'azione delle sinapsi? Rendendo disponibili quantità più elevate di neurotrasmettitore.

Sappiamo però che una volta avvenuta la liberazione del neurotrasmettitore verso i recettori post sinaptici ogni sistema di neurotrasmissione utilizza una o più strade per eliminare (inattivare) al più presto i neurotrasmettitori liberati e ricostituire l'integrità originale della sinapsi per renderla disponibile per una successiva neurotrasmissione.

Le monoamine come la serotonina possono venire inattivate a livello sinaptico da un enzima che si chiama MonoAminoOssidasi (MAO). La iproniazide è un inibitore della attività della MAO che quindi rende disponibile quantità più elevate del neurotrasmettitore.



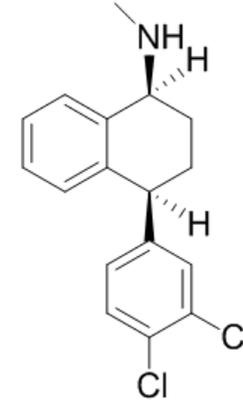
Anche l'imipramina e la amitriptilina agiscono sulla quantità di serotonina disponibile nella sinapsi impedendone la ricaptazione all'interno della terminazione. Stesso meccanismo per la Sertralina..



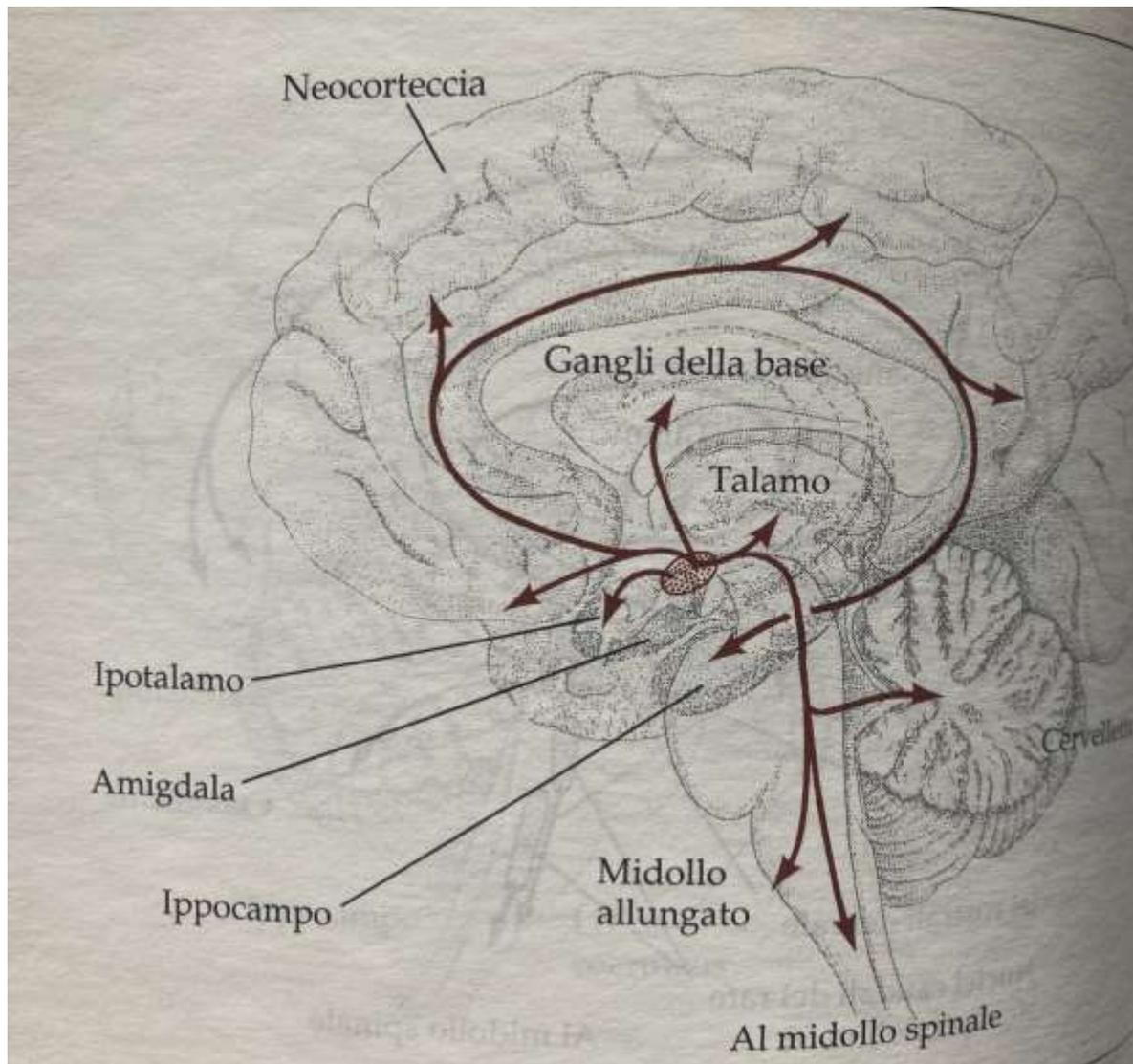
Imipramina
(Prozac)



amitriptilina



Sertralina (Zoloft)



L'istamina ha effetti su un gran numero di tessuti periferici ed è coinvolta in svariati processi fisiologici tra i quali le reazioni allergiche, la risposta ai traumi e la regolazione della secrezione gastrica.

I neuroni che usano l'istamina come neurotrasmettitore si collocano in una piccola regione dell'ipotalamo ed estendono assoni che raggiungono quasi tutte le regioni del sistema nervoso centrale.

Sembra che i processi istaminergici innervino non solo neuroni, ma anche cellule gliali, piccoli vasi e capillari sanguigni.

I neuroni istaminergici regolano attività cerebrali generali come lo stato di stimolazione/eccitazione e il metabolismo energetico, tramite meccanismi indiretti mediati da recettori presenti sui neuroni, sugli astrociti e sui vasi sanguigni.

Assuefazione e dipendenza

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

Per fortuna, non tutti coloro che assumono sostanze a scopo voluttuario ne divengono dipendenti. Le diverse sostanze presentano un diverso rischio di dipendenza: alto nel caso di **cocaina, eroina e nicotina**, basso per **alcol, cannabis, ecstasy e amfetamine**. Quando si sta sviluppando la dipendenza, il corpo e il cervello si adattano lentamente alla costante presenza della sostanza, ma non è noto quali cambiamenti avvengano esattamente a livello cerebrale. Anche se il sito d'azione di eroina, amfetamina, nicotina, cocaina e cannabis è sostanzialmente diverso, tutte queste sostanze condividono la capacità di promuovere il rilascio di **dopamina** in determinate aree cerebrali. Non è necessario ipotizzare l'esistenza di un vero e proprio meccanismo del "piacere", anche se si ritiene che il rilascio di dopamina sia un'importante tappa nella via finale comune della "gratificazione" a livello cerebrale, e rappresenta il segnale che induce l'individuo a continuare ad assumere la sostanza.

Droghe: meccanismo d'azione e rischi dell'assunzione

Alcool

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

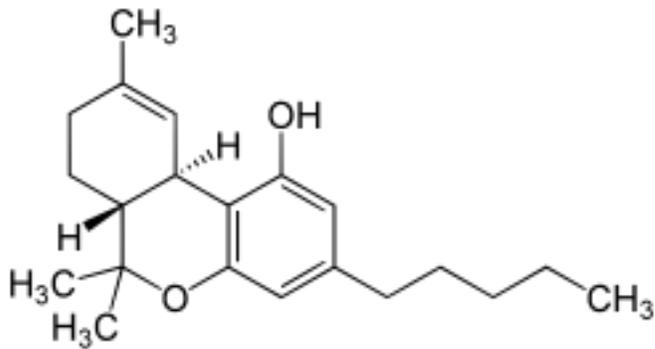
Nicotina

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

Cannabis

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

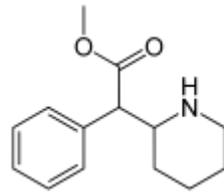
Anche i fumatori di cannabis tendono a sviluppare pneumopatie e sono a rischio di tumore polmonare, benché tale correlazione non sia stata ancora del tutto dimostrata. Circa un utilizzatore su dieci sviluppa dipendenza, cosa di cui sono ben consci gli spacciatori. Un uso intenso e prolungato interferisce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



Tetraidrocannabinolo (THC)

Amfetamine

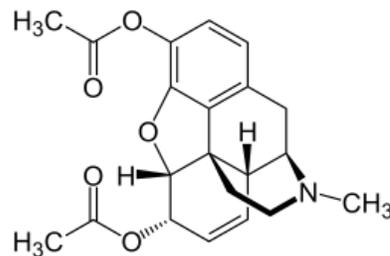
Le **amfetamine** sono composti di sintesi comprendenti “dexedrina”, “speed” ed “ecstasy”, un derivato della metamfetamina. Agiscono a livello cerebrale causando il rilascio di due neurotrasmettitori naturali: la dopamina (che spiega gli effetti di allerta e di piacere causati dalle amfetamine) e la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



dexedrina

Eroina

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



Cocaina

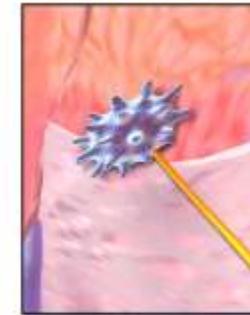
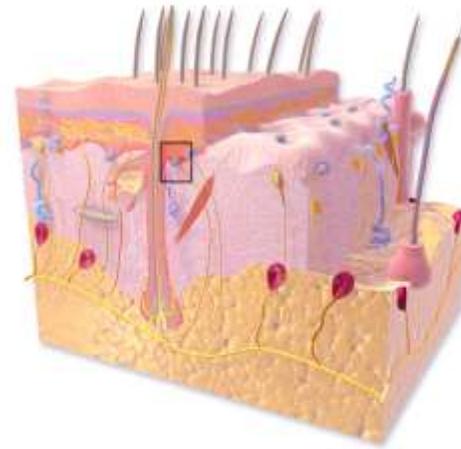
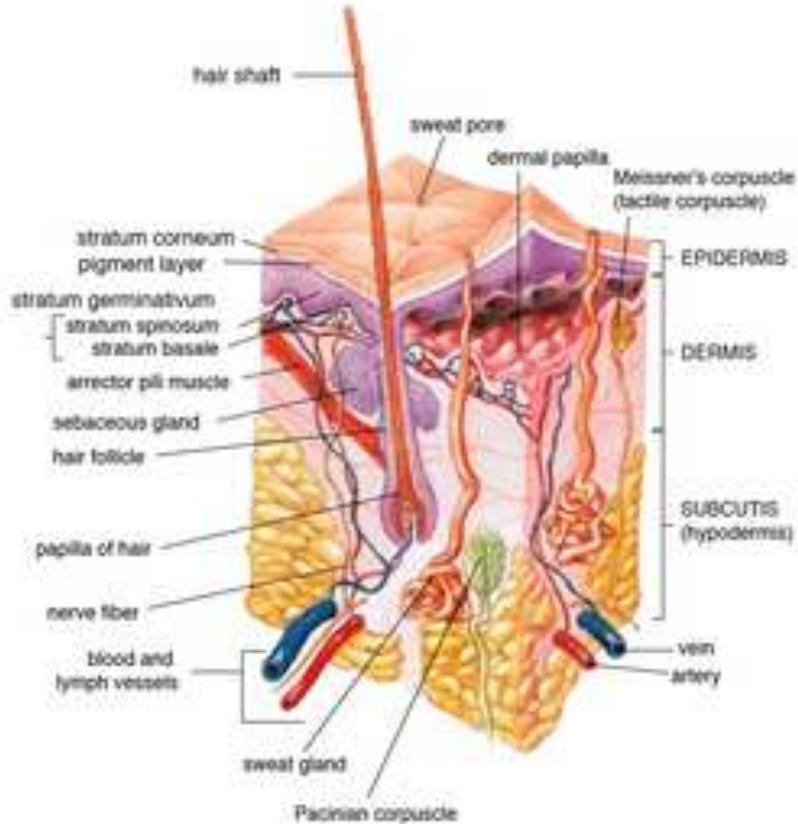
La **cocaina** è un altro derivato chimico vegetale che può dare intense sensazioni di piacere ed agisce come un potente psicostimolante. Come le amfetamine, aumenta la disponibilità di dopamina e di serotonina a livello cerebrale ma, come l'eroina è una droga molto dannosa. Chi ne è intossicato, specie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

Tatto e Dolore

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

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

I dischi di Merkel rispondono bene alle stimolazioni costanti della cute (senso di **pressione**), mentre le terminazioni di Ruffini rispondono alle variazioni lente.



Merkel Cell
(Tactile Disc)

Un concetto importante circa i recettori somatosensitivi riguarda il **campo recettivo**. Si tratta di quella zona di cute entro cui un recettore risponde.

I corpuscoli di Pacini hanno un campo recettivo molto più ampio di quelli di Meissner. Insieme, questi e gli altri tipi di recettori ci assicurano di poter avvertire gli stimoli sull'intera superficie corporea. Una volta rilevato uno stimolo, i vari recettori mandano impulsi lungo i nervi sensitivi che formano le radici posteriori del midollo spinale. Gli assoni che collegano i recettori tattili al midollo spinale sono grosse fibre mielinizzate che veicolano l'informazione dalla periferia alla corteccia cerebrale in modo estremamente rapido. Il freddo, il caldo e il dolore sono invece rilevati da sottili assoni con terminazioni "nude" che trasmettono il segnale molto più lentamente.

I recettori termici mostrano anche il fenomeno dell'**adattamento**. Esistono delle stazioni di relé a livello del midollo e nel talamo, che proietta infine all'area sensitiva primaria della corteccia, la **corteccia somatosensitiva**. I nervi si incrociano sulla linea mediana cosicché il lato destro del corpo è rappresentato nell'emisfero sinistro e il lato sinistro nell'emisfero destro. Le afferenze somatiche sono "mappate" in modo sistematico sulla corteccia somatosensitiva in modo da formare una **rappresentazione della superficie corporea**. Alcune parti del corpo, come la punta delle dita e la bocca, hanno una maggiore densità di recettori e, in misura corrispondente, un maggior numero di nervi sensitivi. Altre zone, come la schiena, possiedono un minor numero di recettori e di nervi. Ciò nonostante, nella corteccia somatosensitiva, la densità neuronale è uniforme. Per questo motivo la 'mappa' della superficie corporea sulla corteccia risulta molto distorta. Se esistesse realmente, quello che viene definito **homunculus sensitivo**, sarebbe una persona dall'aspetto grottesco.

Il dolore

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

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

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

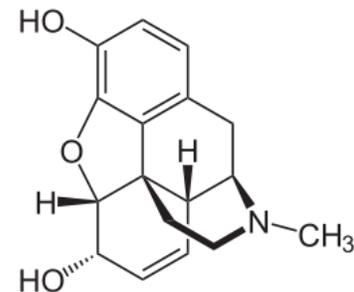


Le vie ascendenti del dolore provenienti da una zona del midollo spinale (in basso) raggiungono varie aree del tronco e della corteccia compreso il cingolo anteriore (ACC) e l'insula.

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

I soggetti, con le mani immerse in acqua bollente, tanto da provare dolore, sono stati sottoposti ad una suggestione ipnotica di aumentata o diminuita intensità del dolore o del fastidio da questo provocata. Utilizzando la tomografia ad emissione di positroni (PET), si è visto che durante i cambiamenti di percezione dell'intensità del dolore avveniva un'attivazione della corteccia somatosensitiva, mentre l'esperienza di fastidio era accompagnata da attivazione della corteccia cingolata anteriore. Considerando il nostro desiderio di evitare le fonti di dolore, come il dentista, potreste credere che vivere senza dolore sarebbe un bene. Non è così. Una delle funzioni chiave del dolore è insegnarci ad evitare situazioni che provocano dolore. I potenziali d'azione nelle vie nocicettive che giungono al midollo spinale evocano riflessi automatici di difesa, come quello di allontanamento, e ci forniscono anche informazioni per imparare ad evitare situazioni pericolose.

Un'altra funzione chiave del dolore è l'inibizione dell'azione: il riposo dopo un danno tissutale consente infatti la guarigione. Naturalmente, in alcune situazioni, è importante che l'azione e la reazione di fuga non vengano inibite. Per questo l'evoluzione ha favorito i processi fisiologici che possono sia inibire che aumentare il dolore. Il primo di questi meccanismi modulatori ad essere scoperto è stato il rilascio di **analgesici endogeni**. Per il verosimile rilascio di tali sostanze, in condizioni potenzialmente traumatiche, come durante una battaglia, la percezione del dolore viene soppressa in misura sorprendente. Esperimenti su animali hanno mostrato che la stimolazione elettrica di opportune zone cerebrali causa un innalzamento della soglia del dolore per mediazione di una via discendente dal mesencefalo al midollo spinale. In questo processo sono coinvolti numerosi trasmettitori chimici tra cui gli oppioidi endogeni come la **met-enkefalina**. Essi agiscono sugli stessi recettori cui si lega la morfina, soppressore del dolore.



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

Possiamo provare a fermarci qui, anche se sono più gli aspetti che abbiamo dovuto trascurare di quelli che abbiamo scelto di descrivere.

Siamo comunque pronti a rispondere alla domanda già prefigurata qualche slide fa.

Possiamo dire che siamo le nostre sinapsi? E' a questo livello che risiedono le nostre capacità mentali?

Ancora una volta la risposta è NO.

I processi sinaptici sono comuni a tutte le specie dotate di sistema nervoso. Inoltre anche all'interno della specie umana i meccanismi sinaptici non spiegano minimamente le differenze individuali.

Lo sguardo non deve essere posto solamente sul neurone e le sue sinapsi ma anche e soprattutto sulla rete di connessioni attraverso la quale fluiscono le informazioni tra i singoli elementi, perché è da tale complessità che emergono nuove e speciali proprietà del nostro cervello.

Cambio radicale di punto di vista: dalla dimensione anatomico-molecolare dei processi neurali a quella di sistema.

Come abbiamo visto è stato possibile individuare molte relazioni fra aree cerebrali e funzioni, ma ancora oggi sappiamo molto poco sulla rete di connessioni che legano, per es., le 52 aree anatomo-funzionali in cui è stata suddivisa la corteccia cerebrale dei primati.

Senza capire le proprietà che emergono dalle interazioni dei neuroni, si continuano ad accumulare dettagli senza fare il minimo passo verso la risposta alla domanda:

CHE SENSO HA TUTTO QUESTO?

Primo problema qualora ci si muova nella direzione di studiare il diagramma di cablaggio del cervello:

I 130mila miliardi di connessioni formano una rete, **gran parte della quale è in perenne trasformazione.**

La vita plasma le nostre connessioni attraverso le nostre esperienze.

Durante la vita fetale si generano oltre 4000 neuroni al secondo

Un mese prima della nascita la produzione si blocca ma le connessioni sinaptiche continuano a stabilirsi al ritmo di mezzo milione al secondo.

Crescendo, l'esperienza inizia a eliminare le connessioni «inutili» sino a che nell'adulto rimane solo il 60% delle connessioni iniziali.

Non basta, durante la vita adulta gran parte delle connessioni cerebrali subisce continui mutamenti: possono essere create, rinforzate, indebolite o eliminate in ogni momento.

Tutto ciò permette la formazione di nuovi moduli di associazione di neuroni come, per es., durante l'apprendimento o le fasi di codifica di un evento da memorizzare.

Il cervello «si nutre» di informazioni. Acquisisce, interpreta, conserva ed elabora le informazioni provenienti dal mondo esterno e da quello interno (corpo), attraverso tutto questo **si modifica materialmente**.

Esperimenti di Lazar (2005) sui praticanti della meditazione. La corteccia cerebrale aumenta lo spessore dell'area prefrontale.

Ci sono però anche **connessioni strutturalmente stabili** che formano i moduli di archiviazione dei nostri ricordi (autobiografici e semantici) e di tutti gli schemi motori che abbiamo appreso e conservato.

Esiste perciò un legame tra le trasformazioni materiali del cervello e le sue attività «superiori».

Ci sono studi sperimentali ad ulteriore supporto di questa affermazione?

La risposta è SÌ. Studi recenti sulla funzione «superiore» per eccellenza l'INTELLIGENZA.

Teniamo conto che l'intelligenza è una funzione alla perenne ricerca di una sua definizione.

La definizione attualmente più condivisa è la seguente:

Processo che esprime la capacità generale di affrontare i problemi e di riorganizzarsi sulla base delle dinamiche tra organismo e ambiente.

Non si tratta quindi solo di apprendimento, ma di comprensione di ciò che ci circonda, di fornitura di senso alle cose che accadono, di elaborazione di cosa fare di fronte a una circostanza imprevista.

Questo tipo di definizione è misurabile.

La PSICOMETRIA misura in maniera attendibile la funzione generale che deriva dalla capacità di ragionare, pianificare, risolvere problemi, pensare in maniera astratta, comprendere idee complesse, imparare velocemente.

Sulla base delle definizioni date l'intelligenza è classicamente distinta in COMPONENTE INNATA (intelligenza fluida). Viene considerata derivata da caratteristiche ereditate **geneticamente**. Esprime la capacità di andare oltre l'esperienza utilizzando in maniera nuova ed efficiente le informazioni.

COMPONENTE ACQUISITA (intelligenza cristallizzata), condizionata da tutte le conoscenze sia generali che specifiche acquisite durante la vita.

Gli studi recenti a cui si faceva prima riferimento (Santarnecchi et al., 2013) riguardano una serie di esperimenti eseguiti in laboratorio su 20 soggetti.

Se ne sono ricavati due aspetti fino ad oggi sconosciuti:

1) l'intelligenza fluida può essere **potenziata** nell'adulto.

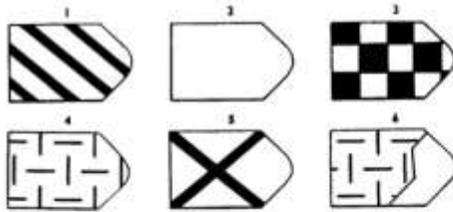
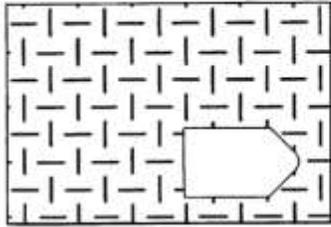
2) I circuiti cerebrali coinvolti in questi processi cognitivi utilizzano fisiologicamente un codice di frequenza di oscillazione dell'attività elettrica compreso tra 30 e 42 cicli al secondo.

Applicando una stimolazione elettrica alternata di bassissimo voltaggio ad una frequenza di 35 cicli al secondo si è osservato un significativo incremento delle capacità logico astrattive (aumento della velocità di analisi delle informazioni) dei soggetti.

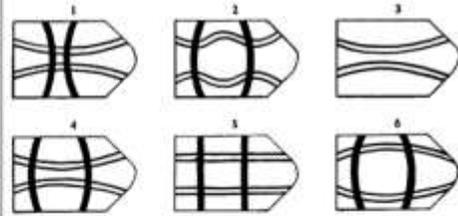
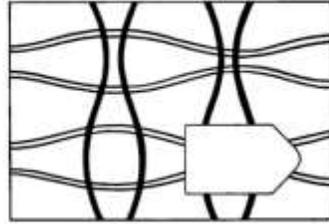
Come è stato misurato questo incremento?

Con l'unico strumento accettato e condiviso in campo internazionale, le **matrici di Raven** delle quali è riportato un esempio nella slide successiva.

-A-
A1



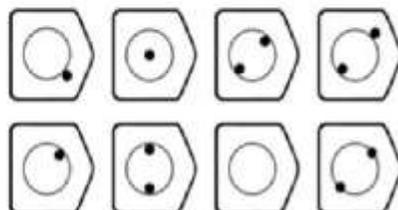
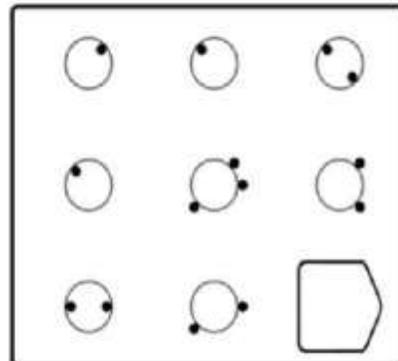
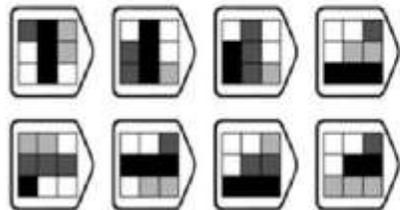
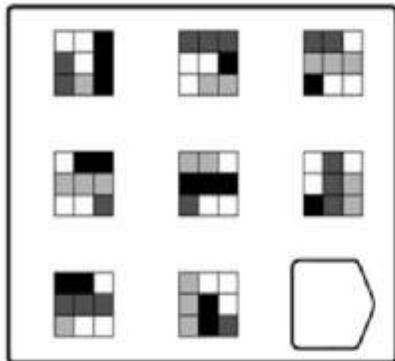
A12



Esempi di matrici di Raven.

Test di valutazione delle qualità logico-astrattive.

Misurano la combinazione della cosiddetta **memoria di lavoro** («sala di attesa» di informazioni potenzialmente utili) e dell'abilità di ricerca visiva (capacità di estrarre da un panorama visivo complesso le caratteristiche rilevanti per il compito da eseguire)



Dunque l'intelligenza fluida non è una capacità immutabile.

Non si può escludere che un soggetto possa sviluppare o apprendere naturalmente strategie di utilizzo più efficaci ed efficienti. Un'altra importante deduzione che è possibile trarre da questi esperimenti è che se è vero che i nostri geni hanno un ruolo fondamentale nel costruire l'armatura delle strutture cerebrali è altrettanto vero che sono le esperienze a darle forma.

Ergo: i geni sono essenziali nel guidare la direzione e lo sviluppo delle connessioni, ma sono poi le esperienze a stabilire la loro selezione e i loro specifici moduli organizzativi.

E qui arriviamo a un punto importante.

Dato che il genoma, presente in tutte nostre cellule, è una struttura immutabile per tutta la vita mentre il cervello cambia, si deduce che se noi SIAMO IL NOSTRO CERVELLO, possiamo anche dire che **NON SIAMO I NOSTRI GENI**.

A ulteriore prova si sa (da dati sperimentali, Magrassia et al., 2014) che i neuroni *non hanno una vita geneticamente programmata*.

Altri esperimenti dimostrano che dobbiamo rivedere in profondità alcune convinzioni ancora oggi correnti.

Recentemente si sono ottenute prove sperimentali (Santarnecci et al., 2014) che il livello di intelligenza globale(fluida+cristallizzata) è condizionato da connessioni cerebrali «deboli» costituite da una rete di legami flessibili tra differenti regioni del cervello **molto lontane tra di loro**.

E' quindi il caso di definire il termine di connessione «forte» e «debole»

Sappiamo che differenti regioni del cervello (sottoinsiemi) possono agire come centro effettivo di una determinata funzione (linguaggio, vista, udito, movimento etc.) ma sappiamo anche che ogni centro non è in grado di svolgere alcunché da solo. Per funzionare ha bisogno di interagire con altri sottoinsiemi.

Le connessioni «forti» si stabiliscono principalmente tra gli elementi dello stesso sottoinsieme, le connessioni «deboli» sono tipicamente a lungo raggio e accoppiano funzionalmente sottoinsiemi distanti che collaborano per realizzare o perfezionare una funzione.

Le connessioni «forti» sono STABILI.

Le connessioni «deboli» hanno la proprietà di poter MODIFICARE LA FORZA CON LA QUALE DUE O PIU' SOTTOINSIEMI COMUNICANO TRA LORO.

Stabilito questo, risultati sperimentali ottenuti applicando una particolare tecnica di risonanza magnetica funzionale chiamata *resting state analysis* hanno dimostrato che:

- 1) I livelli di intelligenza correlano con il grado di connessioni tra regioni molto distanti tra di loro (lobi prefrontali, ippocampo, polo temporale e giro postcentrale). Relazione tra intelligenza e un sistema di strutture corticali molto più distribuito di quanto classicamente ritenuto.
- 2) All'interno delle connessioni indicate prima, il livello di intelligenza correla con l'entità delle connessioni deboli cioè con la capacità di trasferire informazioni tra aree cerebrali distanti.

Non c'è quindi segregazione di informazioni complesse in specifiche aree corticali.

La prevalenza di connessioni deboli ha un altro vantaggio molto importante: se un sottoinsieme subisce dei mutamenti o delle menomazioni le connessioni deboli possono consentire una sua riconfigurazione con effetti minimi di disturbo sull'intero sistema (***adattamento al cambiamento***)

A questo punto sappiamo che NON siamo i nostri neuroni o le nostre sinapsi, NON siamo i nostri geni.
Qual è la risposta delle neuroscienze?

Siamo l'insieme delle nostre connessioni, delle nostre architetture neurali costantemente in trasformazione o, ancora più esattamente, dei nostri flussi di informazione.

Siamo insomma il nostro CONNETTOMA.

La ricerca non si limita a studiare la morfologia del connettoma ma anche la sua **relazione con la nostra identità**.

Ogni connettoma ha impresso in sé, e in modo irripetibile, le conseguenze della propria storia di sviluppo e di esperienze.
La memoria concorre alla definizione della nostra identità in maniera essenziale.

Che capacità di gestione dati ha il nostro cervello? 1000 miliardi di gigabyte. Tanto per farci una idea le informazioni contenute nel genoma umano non superano 10 gigabyte.

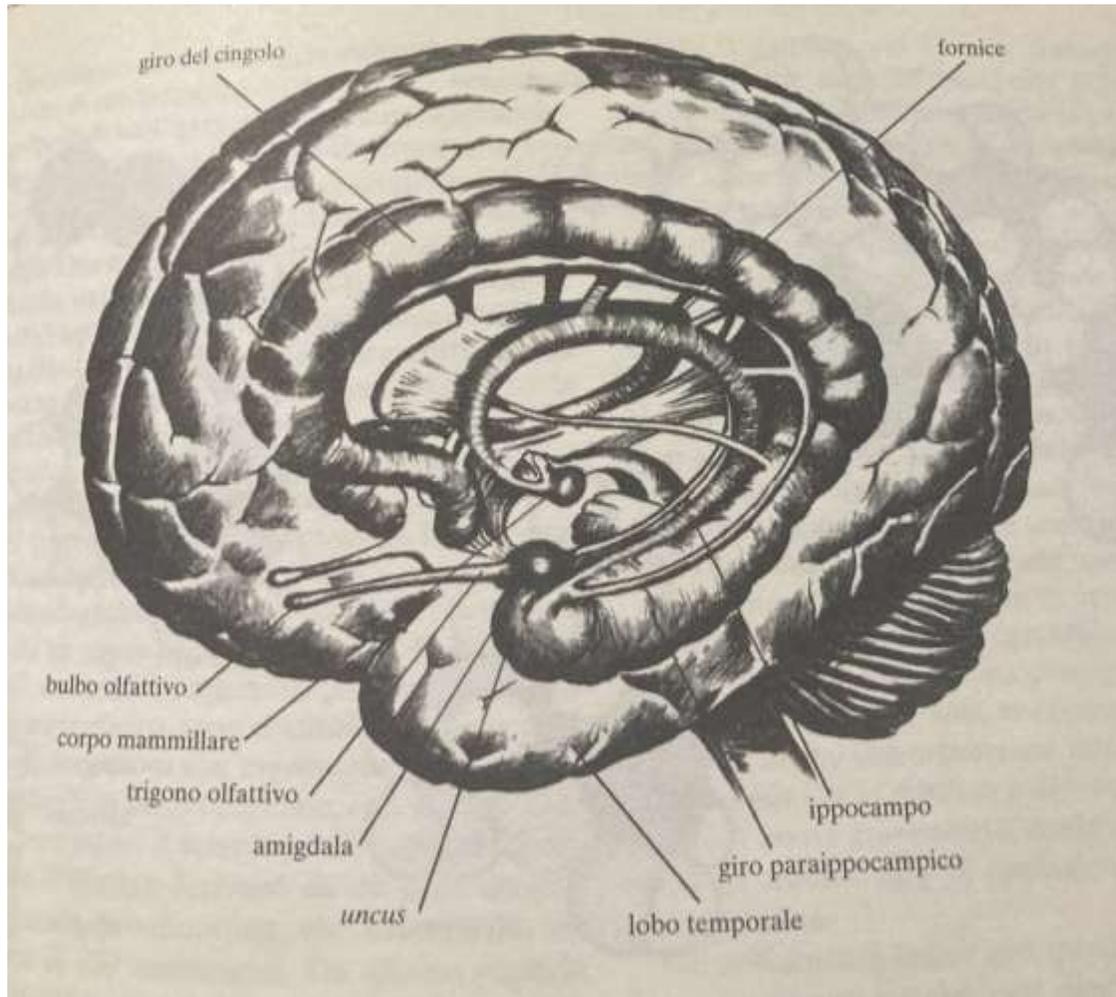
A quali conclusioni sono arrivati i neuroscienziati?

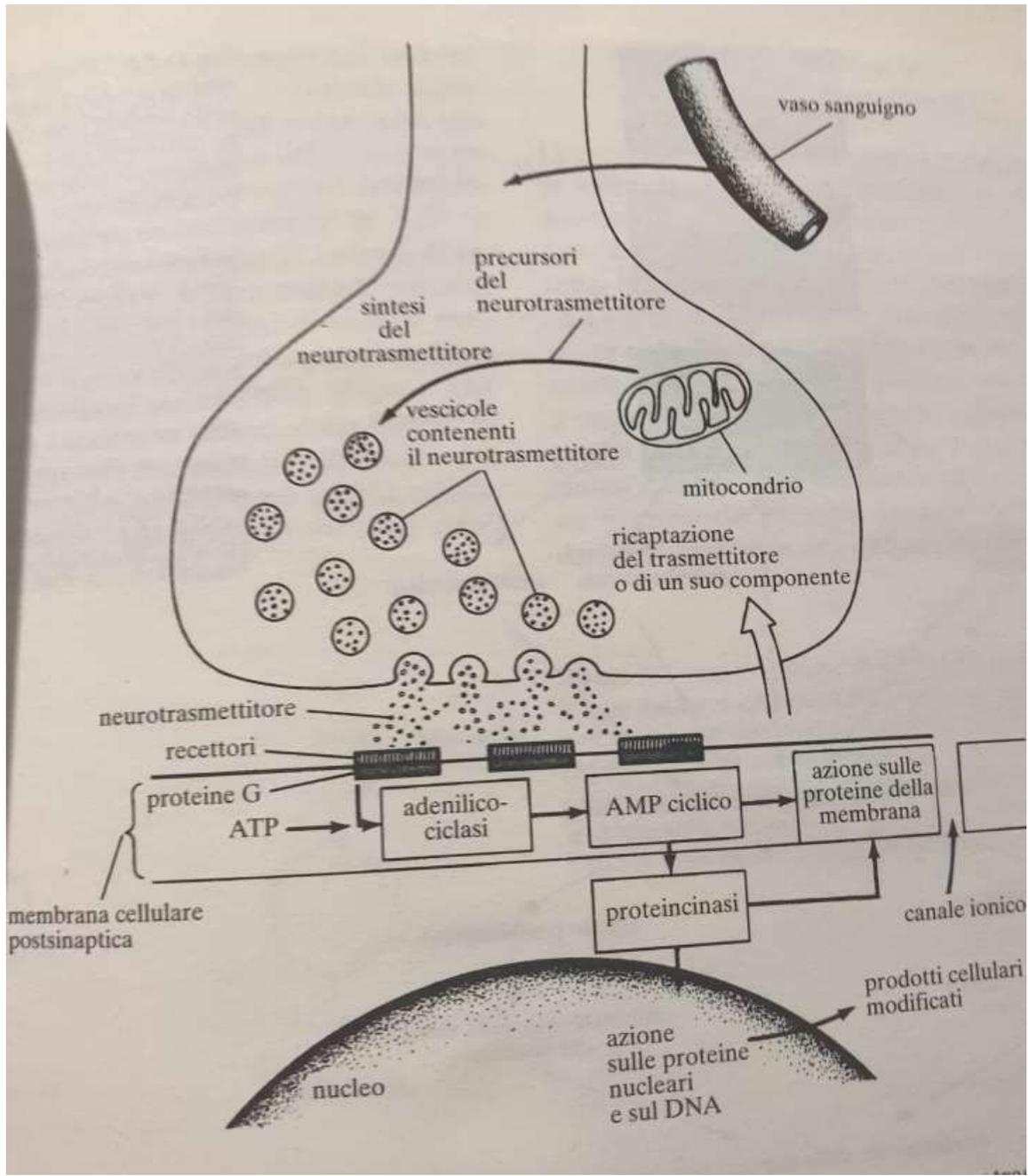
Non pensano affatto che tutti i problemi filosofici (e meno che mai quelli esistenziali) possano essere risolti dalla scienza.

Pensano però che quando dei problemi della tradizione filosofica abbiano trovato o stiano trovando proprio nella scienza delle verificabili risposte sperimentalmente suffragate, sia necessario tanto per la filosofia che per la scienza prenderne atto e sottolinearlo anziché rimuoverlo.

I risultati delle neuroscienze forniscono risposte ormai accertate a problemi un tempo più o meno «metafisici».

- 1) Non ha alcun senso parlare di anima. Tutte le funzioni che ad essa si attribuiscono sono funzioni del cervello. Non neuronali non sinaptiche ma del connettoma. Senza dimenticare che questo connettoma è formato dagli stessi neuroni degli anemoni di mare o delle meduse per selezione naturale. Tutta la «spiritualità» è una funzione di materia cerebrale complessamente organizzata.
- 2) Non ha alcun senso (e non è stata utili alla ricerca scientifica) la SEPARAZIONE TRA MENTE E CERVELLO, così come non è separabile il pensiero dall'azione. Infatti anche i gesti più banali come afferrare un oggetto implicano una complicata sequenza di operazioni che il cervello deve realizzare a partire dal pensiero: elaborare l'idea dell'azione da eseguire, acquisire le coordinate spaziali dell'oggetto da prendere, realizzare il relativo progetto motorio, organizzare un piano di esecuzione, attivare i muscoli giusti nel momento giusto e controllare la coerenza tra traiettoria programmata e quella effettivamente realizzata. Si sa da più di 20 anni che immaginare un movimento chiama in causa la stessa attività neurale di quando si realizza il movimento.
Quando si rievoca mentalmente un motivo musicale, si attivano regioni cerebrali che sono coinvolte nella percezione acustica.
Il pensiero quindi condivide gli stessi meccanismi cerebrali alla base della percezione sensoriale o della realizzazione di una azione.
- 3) Siamo la nostra materia cerebrale, ma essa stessa è materia che si modifica attraverso ogni nostra esperienza. Il nostro cervello di oggi non è quello di ieri e non è quello che sarà domani.





I neuroni corticali sono organizzati in modo da formare ammassi colonnari ad orientamento perpendicolare alla superficie della corteccia cerebrale, di cui costituiscono le unità funzionali elementari. L'EEG è l'espressione dei processi sinaptici (potenziali elettrici pre- e post-sinaptici), di potenziali dendritici e probabilmente anche di potenziali della neuroglia (cellule di sostegno).

I potenziali rilevabili tramite EEG sono quelli associati a correnti all'interno dell'encefalo che fluiscono perpendicolarmente rispetto allo scalpo. Una tecnica complementare all'EEG è la magnetoencefalografia (MEG), che permette di misurare le correnti che fluiscono parallelamente allo scalpo.