



**DOTT.SSA GELFO**

**PSICOBIOLOGIA E  
PSICOLOGIA FISIOLOGICA  
2024**

**M.A.**

<b>MODULO I.....</b>	<b>3</b>
<b>FONDAMENTI DI PSICOFISIOLOGIA DEL SISTEMA NERVOSO .....</b>	<b>3</b>
Introduzione alla Psicobiologia e alla Psicologia fisiologica.....	3
Le cellule del sistema nervoso .....	11
La comunicazione neuronale - la comunicazione all'interno del neurone .....	20
La comunicazione neuronale - la comunicazione tra neuroni .....	29
Caratteristiche di base e sviluppo del sistema nervoso .....	35
Anatomia del sistema nervoso centrale e periferico .....	44
Principi di psicofarmacologia .....	58
I Neurotrasmettitori .....	68
Metodi e strategie di ricerca in psicobiologia - parte uno .....	79
Metodi e strategie di ricerca in psicobiologia - parte due.....	89
<b>MODULO II.....</b>	<b>97</b>
<b>SISTEMI SENSORIALI E CONTROLLO DEL MOVIMENTO.....</b>	<b>97</b>
I sistemi sensoriali .....	97
Il sistema visivo - prima parte - anatomia del sistema visivo e trasmissione dell'informazione visiva.....	106
Il sistema visivo - seconda parte - codifica dell'informazione visiva .....	116
Il sistema visivo - terza parte - analisi dell'informazione visiva.....	126
Il sistema uditivo e il sistema vestibolare .....	135
Il sistema gustativo e il sistema olfattivo .....	144
Il sistema somatosensoriale.....	153
Il controllo del movimento - parte uno: Muscoli scheletrici e controllo spinale del movimento .....	165
Il controllo del movimento - parte due: controllo cerebrale del movimento .....	173
<b>MODULO III.....</b>	<b>183</b>
<b>BASI BIOLOGICHE DEL COMPORTAMENTO .....</b>	<b>183</b>
Il sonno e i ritmi biologici - parte uno - gli orologi biologici, il sonno e le sue funzioni.....	183
Il sonno e i ritmi biologici - parte due - i meccanismi neurali del sonno e i suoi disturbi.....	191
La regolazione omeopatica dell'ambiente interno - parte uno - Meccanismi omeostatici, termoregolazione e assunzione di liquidi	198
La regolazione omeostatica dell'ambiente interno - parte due - il comportamento alimentare .....	208
L'apprendimento e la memoria - parte uno - le basi neurali dell'apprendimento .....	217
L'apprendimento e la memoria - parte due - forme di apprendimento.....	226
L'apprendimento e la memoria - parte tre - i sistemi di memoria .....	234
Le emozioni - parte uno - modelli organizzati di risposta emozionale.....	241
Le emozioni - parte due - la comunicazione delle emozioni .....	250
Il linguaggio - parte uno - produzione e comprensione del linguaggio orale.....	259
Il linguaggio - parte due - produzione e comprensione del linguaggio scritto.....	269

# MODULO I

## FONDAMENTI DI PSICOFISIOLOGIA DEL SISTEMA NERVOSO

### Introduzione alla Psicobiologia e alla Psicologia fisiologica

Il cervello umano è un organo molto complesso, composto da 90 miliardi di cellule, i neuroni, che inviano e ricevono segnali elettrochimici e sono collegati in una fitta rete di connessioni.

Tale complessità, non ci deve tuttavia stupire, se pensiamo che questo organo supporta ogni aspetto del nostro comportamento: dal sentire e percepire l'ambiente, al muoverci in esso, a tutti i comportamenti più complessi che supportano il comportamento emotivo, la memoria, l'apprendimento, le funzioni cognitive più alte come pensiero e ragionamento. Grazie a questo organo siamo in grado di realizzare ed apprezzare un'opera d'arte, mettere in atto progetti complessi e grandiosi.

Una delle sfide più grandi poste al cervello umano, è proprio quella di comprendere se stesso e il modo in cui il funzionamento sia alla base dei processi psichici e del comportamento.

Ad oggi, è un concetto condiviso, che il sistema nervoso controlli il comportamento.

Tuttavia, tale concetto, ha avuto bisogno per svilupparsi, di una lunga evoluzione del pensiero, questo argomento è stato infatti al centro della curiosità dell'uomo fin dai tempi dei nostri antenati.



#### IN EPOCA PREISTORICA:

Testimonianze archeologiche, ci documentano che già in epoca preistorica si attribuivano al **cervello** delle funzioni fondamentali nell'ambito della vita umana.

Infatti sono stati ritrovati dei crani risalenti a **7.000** anni fa, che riportano i segni della rudimentale pratica chirurgica, ovvero la **trapanazione**, mediante la quale venivano praticati dei fori nei crani di individui viventi.

Questa pratica, non era finalizzata ad uccidere, ma a curare. Alcuni di questi crani presentano infatti i segni della cicatrizzazione, che ci indicano infatti che, alcuni individui, sono sopravvissuti a questa pratica.

È stato ipotizzato che la procedura fosse finalizzata alla cura del mal di testa o dei disturbi mentali; il loro foro sarebbe stato ritenuto utile alla fuga degli spiriti maligni che erano la causa di questi fenomeni.

È quindi chiaro che già in epoca preistorica veniva attribuita al cervello una funzione importante nell'ambito della vita umana.

#### NELL'ANTICO EGITTO:

Antichi scritti medici, ci testimoniano che già nell'antico Egitto, 5.000 anni fa, si conoscevano le conseguenze devastanti di un danno cerebrale.

Tuttavia, si riteneva che la sede del pensiero, delle emozioni e della memoria fosse il cuore.

Sappiamo questo, poiché ci sono arrivati i resti delle pratiche di sepoltura: il cuore veniva lasciato nel corpo del defunto in modo che potesse supportarlo nell'affrontare la vita dopo la morte. Anche altri organi come i polmoni e il fegato, venivano conservate in giare di alabastro. Il cervello, invece, veniva rimosso dal cranio e buttato via.

La stessa convinzione, ovvero che fosse il cuore la sede delle funzioni psichiche, era condiviso dalle antiche civiltà **indiane** e **cinesi**.

#### NELL'ANTICA GRECIA:

Era diffusa la stessa convinzione, ovvero che fosse il cuore alla base delle funzioni psichiche.

Il filosofo **Aristotele** (384-322 circa a.C.) affermava che appunto il **cuore**, fosse la **sede delle capacità mentali**. Riteneva inoltre che la funzione del **cervello** fosse quella di **raffreddare** il sangue riscaldato dal cuore a causa delle passioni, consentendo così agli individui un comportamento razionale.

Sosteneva quindi, che fosse il cervello a provocare il comportamento razionale degli individui.

Non tutti però, nell'antica Grecia, condividevano questa convinzione: il padre della medicina occidentale, **Ippocrate** (460-370 circa a.C.) arrivò a sostenere che fosse il **cervello** la **sede delle funzioni mentali** preposta al controllo del comportamento.

#### IN EPOCA ROMANA:

Nel secondo secolo dopo Cristo, il medico greco Galeno (130-200 d.C.) si occupò a lungo degli effetti delle ferite subite dai gladiatori. In questo modo, poté descrivere le conseguenze di lesioni spinali e cerebrali, associandole ai cambiamenti nel comportamento che poteva osservare. Questo portò l'attenzione sul **cervello** come organo potenzialmente **in grado di controllare il comportamento**. Inoltre, sulla base di studi animali, sostenne che lo spirito fosse un fluido contenuto nel cervello, che aveva osservato essere cavo, e che questo fluido regolasse il comportamento passando alle regioni del corpo attraverso i nervi che erano ritenuti funzionare come dei tubi.

#### NEL XVII SECOLO:

Queste convinzioni, andarono avanti per un lungo periodo, anche perché all'epoca Romana, seguì l'epoca medioevale, durante la quale lo studio dell'uomo, in quanto manifestazione divina, era ritenuto empio. Si ricominciò a studiare l'uomo come elemento della natura nel Rinascimento, dal XIV secolo. Dei reali e **fondamentali elementi di novità**, furono introdotti nel XVII secolo dal filosofo e matematico francese **Cartesio** (1596-1650). Egli seguiva una concezione del **mondo come una macchina**, messa in moto da Dio che procede muovendosi senza ulteriori influenze divine. Gli **animali** erano concepiti, a loro volta, come **organi meccanici** il cui comportamento era ritenuto essere controllato da stimoli ambientali. Per comprendere il funzionamento quindi del mondo e degli animali, bastava studiarlo come un meccanismo.



#### ORIGINI DELLO STUDIO DI CERVELLO E COMPORTAMENTO

La stessa concezione, per Cartesio, poteva essere applicata al corpo umano (*res extensa*), che era composto da sostanza materiale e funzionava come una macchina. Infatti, Cartesio descriveva alcuni movimenti umani come automatici e involontari (riflessi, dal latino *reflectere*: ripiegare su sé stesso); riteneva che fosse l'energia

presente nella fonte di stimolazione ad essere riflessa ai muscoli e a provocarne la contrazione. Il contatto con un elemento incandescente, provocava in questo modo la ritrazione dell'arto.

Tuttavia, per quanto riguarda l'uomo, questa formulazione si inseriva in una concezione **dualistica**: l'uomo infatti, diversamente dall'animale, veniva descritto come dotato anche di uno **spirito pensante** (la *res cogitans*), fatto di **sostanza immateriale**. Sarebbe stata proprio la *res cogitans* a controllare le azioni non automatiche.

La *res cogitans*, avrebbe ricevuto le informazioni dagli organi sensoriali del corpo e ne avrebbe controllato i movimenti, interagendo con il corpo mediante una particolare ghiandola: la **ghiandola pineale** (l'epifisi) che si trova alla sommità nel tronco encefalico, nella profondità degli emisferi cerebrali. Attraverso la ghiandola pineale, che si riteneva funzionasse come una valvola, la *res cogitans*, una volta deciso di mettere in atto un'azione, si girava la ghiandola pineale in modo che il fluido contenuto nelle cavità ventricolari, in pressione, fosse diretto verso i muscoli controllando in questo modo i movimenti. Il fluido sarebbe passato, anche nella concezione di Cartesio, attraverso i nervi. Questo modello era basato sull'osservazione di statue funzionanti con un meccanismo idraulico che erano state progettate in quell'epoca e popolavano i giardini reali di Parigi.

Il dualismo cartesiano, apportò delle importanti novità, nella concezione del rapporto tra cervello e processi psichici. Infatti egli separò, con la concezione dualistica, il corpo materiale dalla sostanza spirituale, mantenendoli tuttavia uniti tramite la ghiandola pineale. In questo modo, era consentito lo studio della parte fisica dell'uomo. Questo aprì la strada a molti studi che ci hanno portato avanti nella concezione sul rapporto tra cervello e comportamento: infatti, il fisiologo italiano **Luigi Galvani** (1737-1798) fu in grado di scoprire che la contrazione muscolare poteva essere indotta mediante la **stimolazione elettrica** di un nervo attaccato al muscolo stesso. Questo fenomeno si poteva osservare anche se nervo e muscolo erano staccati dal corpo. In questo modo, Galvani dimostrò che non era la pressione idraulica a guidare le azioni.

NEL XIX SECOLO:

Il fisiologo tedesco **Johannes Peter Müller** (1801-1858) andò avanti nelle conoscenze che ci hanno portato alla moderna idea del rapporto tra cervello e comportamento, inserendo un'impostazione sperimentale nello studio della fisiologia. Tale impostazione sperimentale prevedeva una diretta manipolazione a carico del cervello, con l'asportazione di parti del cervello dall'animale, o la somministrazione di sostanze chimiche, o ancora l'apportare dei cambiamenti dell'ambiente. A seguito veniva osservata la risposta del soggetto sperimentale. Questo cambiamento, è di grande rilievo, perché fino ad allora la fisiologia si era limitata a descrivere i fenomeni. Müller arrivò a formulare la **dottrina delle energie nervose specifiche**. In base a tale teoria, i nervi trasmettono tutti un messaggio elettrico dello stesso tipo. Le sensazioni sono differenti poiché questo stesso messaggio passa attraverso canali differenti, e seguendo vie differenti raggiunge aree diverse del cervello. In questo modo si cominciò ad introdurre la divisione del cervello in aree funzionali specializzate. Aiutò nel progredire in questa concezione, anche la diffusione della **frenologia**, introdotta dal medico austriaco **Franz Joseph Gall** (1758-1828). Secondo tale teoria, le protuberanze del cranio si potevano associare ai rigonfiamenti del cervello (metteva in relazione la struttura della testa con i tratti di personalità). In questo modo si supponeva che, alla dimensione delle aree del cervello, corrispondesse una particolare propensione per

alcuni tratti di personalità o specifiche abilità cognitive. In questo modo progredì l'idea che **specifiche abilità mentali** siano localizzate in specifiche **aree della testa**.

In maniera più scientifica, il fisiologo francese **Marie Jean Pierre Flourens** (1794-1867) dimostrò sulla base dell'**ablazione sperimentale**, ovvero dell'asportazione di specifiche aree del cervello nell'animale, che tali aree supportavano specifiche funzioni. Infatti, Flourens, operava asportando specifiche aree e osservava quale variazione nel comportamento potesse essere descritta e quindi quale funzione venisse meno a seguito di una mancanza particolare di un'area del cervello. In questo modo, dimostrava che **specifiche aree supportavano specifiche funzionalità**.

Alle stesse conclusioni arrivò il neurologo francese **Paul Broca** (1825-1880) sulla base, in questo caso, di pazienti che presentavano **lesioni cerebrali** a seguito di traumi o patologie. Osservando i **disturbi funzionali specifici** mostrati da questi pazienti, Broca fu in grado di arrivare a delle importanti conclusioni sul legame tra cervello e funzioni. Famosa infatti la descrizione di un particolare paziente che, a seguito di un ictus, aveva perso la capacità di esprimersi con il linguaggio malgrado non avesse perso la capacità di comprenderlo. A seguito della morte del paziente, Broca poté osservare che la lesione che provocava questo disturbo molto invalidante per il funzionamento dell'individuo, era dovuto ad una piccola lesione nell'emisfero cerebrale sinistro. Dimostrò in questo modo che particolari aree del cervello supportavano funzioni specifiche o anche particolari componenti di funzioni specifiche.

Con queste scoperte, la rigorosa separazione tra corpo (cervello) e spirito (mente) stabilita da Cartesio, può dirsi definitivamente superata, e si apre la via dello **studio del cervello in relazione al comportamento** che è l'oggetto dei moderni studi psicobiologici.

Nel corso del **XX secolo**, sono state numerose le indagini e le scoperte che hanno portato alle conoscenze che oggi abbiamo sulla struttura e funzioni del cervello. In particolare, è importante ricordare, la pubblicazione nel **1949** del libro *L'organizzazione del comportamento*, ad opera dello psicologo canadese **Donald Olding Hebb** (1904-1985). In questo volume Hebb è riuscito a delineare come un comportamento complesso possa essere basato sull'attività neuronale. Hebb infatti, spiega come delle connessioni inizialmente casuali possano strutturarsi in connessioni organizzate che permettono un funzionamento ottimale nell'ambiente. L'uso struttura quindi le connessioni. Tali conoscenze provenivano ad Hebb da uno studio eclettico, che univa studi animali a studi sull'uomo. In questo modo fu superata anche l'idea che lo studio del cervello fosse un compito troppo complesso da affrontare.

Così si sono potuti aprire gli studi che fanno parte dell'ambito della psicobiologia e della psicologia fisiologica.

## DEFINIZIONE DI PSICOBIOLOGIA E PSICOLOGIA FISIOLOGICA

La **psicobiologia** e la **psicologia fisiologica**, possono essere definite come l'ambito di studi che si occupa di indagare la relazione esistente fra il comportamento e i processi corporei, in particolare quelli che riguardano l'attività cerebrale.

La disciplina che andiamo ad affrontare, quindi, per dare una specifica definizione, si occupa di **studiare le basi biologiche e fisiologiche dei processi psichici e del comportamento**. Capita spesso che si faccia riferimento a questi studi anche semplicemente parlando di **psicobiologia** o con quello di **neuroscienze comportamentali** facendo riferimento a una branca delle neuroscienze, che sono le scienze

che si occupano di studiare il sistema nervoso. Tale branca come abbiamo detto si occupa di studiare la relazione tra il sistema nervoso e, appunto, il comportamento.

## GLI OGGETTI DI STUDIO DELLA PSICOBIOLOGIA

Gli **oggetti di studio** che interessano la psicobiologia sono svariati.

Come in ogni studio di tipo scientifico, è molto importante descrivere accuratamente l'oggetto delle indagini, in questo caso, quindi, del comportamento.

Gli oggetti sono:

- **Descrizione del comportamento**: la psicobiologia si occupa di analizzare e descrivere in maniera sistematica i comportamenti, scomponendone la struttura e la funzione in termini di caratteristiche essenziali accuratamente definite in modo che possano essere anche misurate. Questo è molto importante, possiamo pensare ad esempio come si opera sul movimento di un arto: che può essere scomposto in posizioni o contrazioni muscolari. Cosa differente dalla funzione del movimento dell'arto, che potrà essere a sua volta correre, camminare o scrivere.
- **Evoluzione del comportamento**: ulteriore interesse della psicobiologia. Gli studi psicobiologici si occupano degli elementi di continuità tra le specie che si riscontrano in relazione a determinati processi cerebrali e determinati comportamenti. Questo ci dà modo anche di studiare fenomeni che sono importanti per l'uomo, anche in specie diverse dall'uomo. Oggetto della psicobiologia è anche lo studio della discontinuità tra le specie (specie-specifiche) di comportamenti e processi cerebrali che possono essere conseguenza dell'adattamento ad ambienti diversi.
- **Sviluppo del comportamento**: modo in cui il comportamento si sviluppa. Variazioni nelle funzioni cerebrali che si possono osservare nell'arco della vita di ogni specie. Ad esempio nei roditori giovani: questi hanno grandi capacità di apprendimento ma ricordano in maniera peggiore rispetto a roditori più anziani, questo perché le capacità di memoria a lungo termine, hanno bisogno di un certo tempo di sviluppo. Ciò ci documenta anche che, apprendimento e memoria hanno un substrato neurale di tipo diverso. Infatti studiando lo sviluppo dei comportamenti e delle funzioni cerebrali si può acquisire conoscenza sui meccanismi di tali funzioni.
- **Meccanismi biologici**: l'oggetto più importante, fondamentale e trasversale tra gli interessi della psicobiologia, è l'indagine dei meccanismi biologici che supportano i processi psichici e le differenti manifestazioni comportamentali. È quindi importante capire quali siano i circuiti alla base dei diversi aspetti del comportamento, quali siano i processi biochimici ed elettrofisiologici coinvolti.
- **Applicazione delle conoscenze**: infine, dobbiamo ricordare che l'acquisizione di tutte queste conoscenze dal punto di vista teorico, è funzionale anche all'applicazione di queste conoscenze, ovvero all'uso di tali informazioni acquisite in funzione del miglioramento delle condizioni di vita delle diverse specie. Si possono infatti, in questo modo, affrontare i diversi disturbi che colpiscono il sistema nervoso centrale e periferico, andando ad avere delle conseguenze molto pesanti sul funzionamento degli individui di ogni specie.

## PRINCIPALI BRANCHE DELLA PSICOBIOLOGIA

Come abbiamo visto, la psicobiologia, si occupa di un oggetto molto complesso di indagine. Delineare i limiti di questo ambito di studi può essere molto difficile poiché contribuiscono allo studio degli argomenti delineati **ricercatori che afferiscono a molte discipline** e che svolgono le loro ricerche e che usano, nelle loro ricerche, **metodologie molto differenti**.

Per avere un'idea, si possono riconoscere alcune branche principali degli studi di tipo psicobiologico:

- **Psicologia fisiologica**: si può far riferimento alla psicologia fisiologica come una branca specifica. Tale branca della psicobiologia, fa riferimento e si occupa dei meccanismi neurali che sono alla base del comportamento. Questo tipo di studi è fondato sulla **manipolazione cerebrale diretta** in situazione sperimentale controllata, mediante metodologie chirurgiche e/o di stimolazione elettrica. Questo tipo di studi avvengono appunto in situazione sperimentale controllata da specifiche leggi e comitati etici diretti a supervisionare questo tipo di esperimenti e si svolge in modelli animali.
- **Psicofarmacologia**: branca specifica del precedente ambito riguarda la psicofarmacologia. Questo ramo particolare della psicologia fisiologica, si occupa sempre dei meccanismi neurali che sono alla base dell'attività cerebrale e del comportamento, ma la manipolazione sperimentale è operata in questo caso mediante la somministrazione di farmaci. Anche questi studi si svolgono su **modelli animali**, o anche a modelli avanzati della sperimentazione, quando siano stati documentati degli effetti benefici del farmaco, su **soggetti umani**.
- **Neuropsicologia**: si occupa di studiare, in **soggetti umani**, gli effetti di un **danno cerebrale** sulle funzioni cerebrali. In questo caso gli effetti del danno, si osservano in paziente che presentano appunto il danno cerebrale a seguito di patologie o traumi.
- **Psicofisiologia**: rientrano nella psicofisiologia gli studi che si occupano della **relazione tra attività fisiologica e processi psicologici**. Tali indagini avvengono sempre in **soggetti umani**, si basano quindi su tecniche non invasive di registrazione dell'attività psicofisiologica. Si tratta di studi che utilizzano l'elettroencefalogramma (EEG) o la misurazione di parametri psicofisiologici come movimenti oculari o battito cardiaco.
- **Neuroscienze cognitive**: racchiudono quegli studi che si occupano specificamente delle basi neurologiche dei **processi psichici di livello più elevato**, come ad esempio, l'attenzione, la memoria, il pensiero. Anche in questo caso, gli studi sono svolti prevalentemente in **soggetti umani** e utilizzano quindi tecniche non invasive. Spesso si tratta di studi basati sulla rilevazione dell'attività cerebrale mediante neuroimmagine durante lo svolgimento di un compito cognitivo da parte del soggetto.
- **Psicologia comparata**: branca specifica di studi che si occupa di confrontare i comportamenti di specie diverse per indagarne l'evoluzione e di aspetti adattativi del comportamento. Indaga, inoltre, le **influenze della genetica** sul comportamento stesso. Tali indagini si svolgono sia in laboratorio che in contesto naturale.

Si comprende, da questa panoramica, come le conoscenze che riguardano la psicobiologia provengano da studi che integrano molte competenze, e quindi coinvolgano la collaborazione di diverse figure come psicologi, biologi, medici, ma anche a seconda delle finalità specifiche e delle tecniche utilizzate, di professionalità diverse e particolari come quelle dei fisici, chimici, statistici, matematici, informatici etc... a seconda appunto, della specificità della specifica ricerca.

## I LIVELLI DI ANALISI NELL'INDAGINE PSICOBIOLOGICA

Poiché, come abbiamo detto, l'indagine sulle basi biologiche e fisiologiche sui processi psichici e del comportamento, è un oggetto di indagine molto complesso, l'approccio adottato dalla psicobiologia è spesso improntato a **RIDUZIONISMO**.

L'approccio riduzionistico, scompone un problema complesso in unità sempre più piccole in modo che si possa condurre un'analisi sistematica di tali elementi più piccoli, finalizzata ad un'integrazione per una comprensione globale.

Nella psicobiologia, i livelli di indagine sono:



- **Livello molecolare**: si occupa delle numerose **molecole** che costituiscono il sistema nervoso e che ne mediano le funzioni. Si tratta spesso di molecole specifiche che svolgono delle funzioni molto differenti e fondamentali per il funzionamento cerebrale (ruoli differenti e fondamentali). Ci possono essere molecole, per esempio, che funzionano da messaggero fra i neuroni, o anche molecole che conducono lo sviluppo del neurone o i cambiamenti della struttura a cui esso va incontro.
- **Livello cellulare**: salendo, a livello cellulare, ci si occupa di studiare come queste molecole lavorino in maniera integrata per fornire ai neuroni le loro particolari caratteristiche e proprietà specifiche. In questo modo si studiano i diversi tipi di neuroni, le loro proprietà, il loro funzionamento e la loro integrazione, il modo in cui interagiscono.
- **Livello sistemico**: ci si occupa di studiare come i neuroni integrino il loro funzionamento in **circuiti** che svolgono insieme, supportano, delle **funzioni semplici**: visione, udito, olfatto—> si parla quindi di sistema visivo, sistema olfattivo, sistema uditivo. Circuiti di questo genere mediano anche il movimento, si parla infatti di sistema motorio.
- **Livello comportamentale**: ci si occupa di come i sistemi integrino il loro funzionamento in modo da supportare **comportamenti complessi**, quali per esempio il provare emozioni e manifestarle, o anche avere un'attività onirica.
- **Livello cognitivo**: ci si occupa di indagare i meccanismi neurali che sono alla base degli aspetti più complessi dell'attività mentale umana, come ragionamento, formazione di immagini mentali, linguaggio.

Tutti questi livelli di indagine si vanno ad integrare nel fornire una spiegazione il più affidabile ed esaustiva possibile dei fenomeni complessi che caratterizzano la relazione tra cervello e comportamento.

## L'INTERAZIONE FRA COMPORAMENTO E CERVELLO: LA NEUROPLASTICITÀ

Una considerazione importante riguarda il fatto che la psicobiologia non studia il sistema nervoso come struttura stabile ed immutabile che supporta i processi psichici e del comportamento. Al contrario è fondamentale considerare che, a sua volta, il comportamento e l'esperienza modificano in maniera attiva fisicamente il cervello. Possiamo pensare infatti, ad esempio, ad un bambino cresciuto in una famiglia che parla una determinata lingua, una volta diventato adulto, sarà in grado di comprendere questa lingua meglio, in maniera diversa, da un soggetto che apprenda questa lingua in età più avanzate. Questo perché il suo cervello si è strutturato quando era molto incline al cambiamento, nell'infanzia, in un ambiente che utilizzava quello strumento di linguaggio. Possiamo pensare anche, per fare un altro esempio, al fatto che il pianto di un neonato, provoca il rilascio di ormoni nel cervello della madre. Possiamo pensare, infine, anche semplicemente al fatto che apprendere le conoscenze modificherà il cervello stesso.

Diciamo quindi, che si definisce **NEUROPLASTICITÀ** il fenomeno per cui il cervello è in grado di andare incontro a modificazioni strutturali e funzionali in conseguenza **dell'esperienza**.

Come abbiamo detto, questo concetto è stato trattato in maniera approfondita e importante per lo sviluppo del pensiero da Hebb.

Come vedremo, infatti, qualsiasi esperienza è tradotta in attività dei circuiti neurali. Tale attività, produce a sua volta, delle modificazioni strutturali e funzionali nel cervello, che sono mediate da molteplici agenti molecolari e cellulari che agiscono in maniera coordinata. La capacità del cervello di modificarsi in conseguenza dell'esperienza, è fondamentale per il nostro adattamento funzionale all'ambiente, in ogni fase della vita, a partire dall'età dello sviluppo e per tutta la durata della vita stessa (anche nell'età adulta e nell'età matura). Questo perché la neuroplasticità è fondamentale in ogni tipo di interazione con l'ambiente, sia in situazione fisiologica che patologica, di danno, quando il cervello deve essere in grado di far fronte al danno per mantenere la sua funzione ad un livello migliore di adattamento all'ambiente appunto, che consenta un comportamento adattivo il più possibile.

## CONCLUSIONI

Per concludere, riepiloghiamo:

- In questa lezione abbiamo ripercorso le tappe dell'evoluzione del concetto di relazione tra cervello e comportamento, che dalle origini della storia hanno portato fino ai moderni studi in ambito psicobiologico;
- È stato definito l'ambito degli studi che riguardano la psicobiologia e la psicologia fisiologica. Ne sono stati descritti gli oggetti di indagine, le principali branche e i livelli a cui le analisi si svolgono;
- Infine, è stata posta l'attenzione sulla reciprocità della relazione fra comportamento e cervello, che rende quest'ultimo un oggetto di studio plastico e multiforme.

## Le cellule del sistema nervoso

### INTRODUZIONE ALLO STUDIO DELLE CELLULE DEL SISTEMA NERVOSO

Il sistema nervoso è costituito da due macrocompartimenti fondamentali:

1. **Sistema nervoso centrale (SNC)**: è costituito da tutte le parti del sistema nervoso che sono contenute nelle ossa craniche e nella colonna vertebrale, ovvero il cervello e il midollo spinale
2. **Sistema nervoso periferico (SNP)**: che si trova al di fuori delle ossa che sono citate sopra, è costituito dai nervi e alcuni organi sensoriali .

Tuttavia, per comprendere il modo in cui il sistema nervoso controlli il comportamento, prima di tutto dobbiamo comprendere quale sia la sua anatomia cellulare microscopica e come funzionino le cellule che lo compongono

Il sistema nervoso è costituito da 2 tipi fondamentali di cellule:

1. **NEURONI**
2. **CELLULE GLIALI**

L'attuale conoscenza della struttura microscopica del sistema nervoso, è il prodotto di un lungo percorso di studi. Nel XIX secolo, i progressi della tecnica avevano portato gli anatomisti a disporre di microscopi e procedure di fissazione, taglio e colorazione del tessuto cerebrale tali da consentire la visione delle cellule che lo componevano. Questo li ha portati a poter apprezzare con stupore che le cellule che compongono il sistema nervoso erano dotate di forme e dimensioni differenti.

Su questa base, si sviluppò un'accesa discussione sulle interconnessioni fra le cellule nervose.

L'anatomista italiano **Camillo Golgi** (1843-1926) sviluppò un importante colorante per le cellule basato sul cromato d'argento che consentiva di visualizzare in maniera distinta diversi neuroni, andandone a colorare solo alcuni. Sulla base di questo nuovo modo di colorare le cellule cerebrali, Golgi sosteneva che le cellule del sistema nervoso fossero in **continuità** fra di loro, e che formassero una fitta rete di tubi attraverso i quali passano le informazioni.

Utilizzando il colorante sviluppato da Golgi, l'anatomista spagnolo **Santiago Ramón Y Cajal** (1852-1934) arrivò a sostenere invece che le cellule neurali, per quanto molto vicine e contigue, non fossero in continuità ma fossero separate in ogni punto di **contatto** da un sottile spazio.

A partire da questi importantissimi studi, si sviluppò la **TEORIA DEL NEURONE**, secondo la quale:

- il cervello è costituito da **cellule separate** dal punto di vista strutturale, metabolico (approvvigionamento di energia) e funzionale
- l'informazione è trasmessa da una cellula all'altra attraverso **microscopici spazi di contatto**.

Per i loro studi, Golgi e Cajal, vinsero nel 1906 il Nobel per la medicina rimanendo tuttavia in contrasto fra di loro. Fu necessario arrivare agli anni '50 dello scorso secolo perchè l'avvento del microscopio elettronico ad alta risoluzione, consentisse agli anatomisti di confermare la teoria del neurone. Su questa

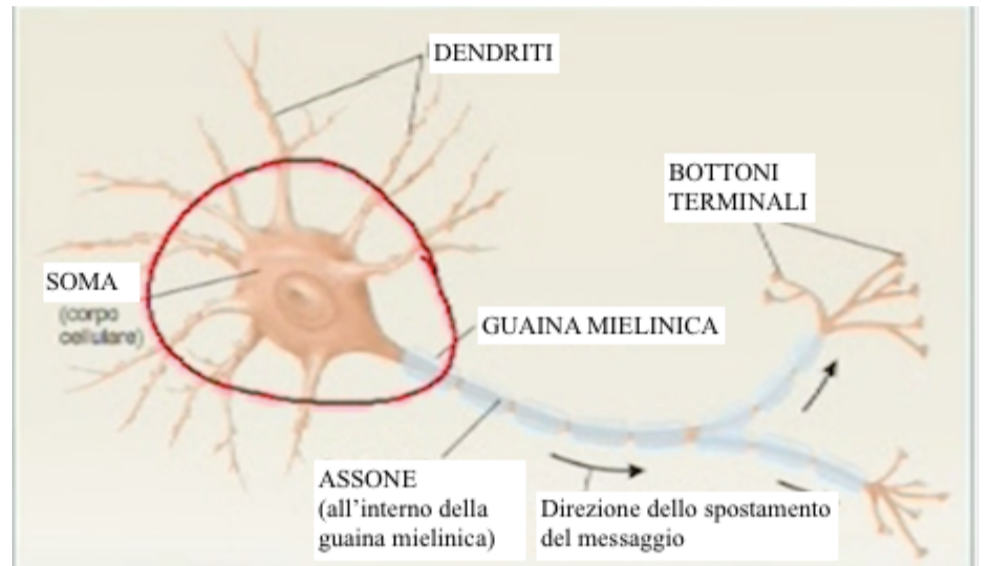
base si è compreso che il neurone è l'elemento su cui si basa l'elaborazione e la trasmissione dell'informazione nel sistema nervoso.

## LA STRUTTURA ESTERNA DEL NEURONE

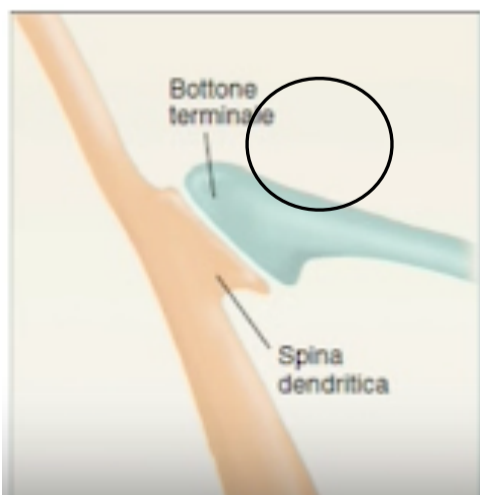
Ad oggi, sappiamo che il **NEURONE** è l'elemento alla base dell'elaborazione e della trasmissione dell'informazione del sistema nervoso.

Esistono diversi tipi di neuroni, che sono caratterizzati da diverse forme, dimensioni e funzioni. Malgrado questa varietà dei neuroni, tutti possiedono quattro fondamentali componenti strutturali:

1. Il corpo cellulare, o **soma**
2. I **dendriti**
3. L'**assone**
4. I **bottoni terminali**



1. Il **SOMA** o corpo cellulare del neurone, contiene il nucleo della cellula e la maggior parte delle strutture microscopiche interne che sono specializzate nel provvedere al supporto dei processi vitali della cellula. Differenti neuroni possono avere corpi cellulari di forma anche molto diversa.
2. I **DENDRITI** (dal greco *Déndron*, albero) hanno la funzione di **ricevere** i messaggi che i neuroni scambiano. Sono quindi l'area ricettiva del neurone. Hanno le sembianze di rami di un albero che si staccano dal soma. Possono essere ramificati anche in modo molto elaborato, per agevolare il contatto da parte di molti altri neuroni.



I dendriti di alcuni tipi di neuroni sono coperti da protuberanze specializzate dette **spine dendritiche**. In questa figura si evidenzia in maniera schematica una spina dendritica che si diparte dal dendrite.

Le spine dendritiche aumentano la superficie dei dendriti, permettendo maggiori contatti da parte degli altri neuroni. Inoltre, isolano le reazioni chimiche innescate durante la trasmissione del messaggio fra i neuroni.

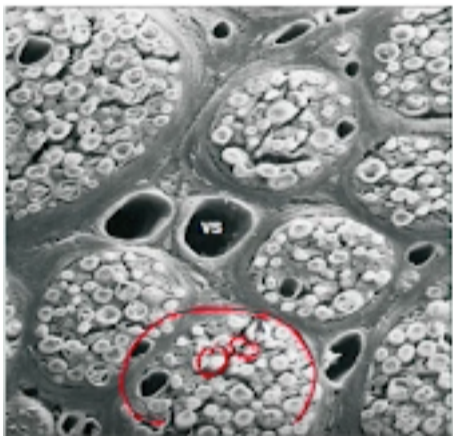
Le spine dendritiche vanno incontro a modificazioni che possono essere transitorie e quindi durare pochi minuti oppure stabili, quindi durare tutt'una vita. Queste modificazioni possono riguardare il loro numero o la loro

morfologia. Le modificazioni avvengono in conseguenza dell'attività di trasmissione dei messaggi neuronali legata all'esperienza. Tali proprietà delle spine dendritiche costituisce una forma importante di **neuroplasticità**, ovvero di quella capacità del sistema nervoso di mutare rispondendo alle

esperienze e agli stimoli ambientali in modo da supportare al meglio appunto al risposta all'ambiente e quindi il funzionamento dell'individuo

3. L' **ASSONE** è un'estensione lunga e sottile di forma cilindrica, che si diparte dal corpo cellulare per arrivare ai bottoni terminali. Spesso è ricoperta da una guaina (nella figura si vede come un tubo bianco segmentato che ricopre l'assone). Esso trasporta l'informazione dal corpo cellulare ai bottoni terminali. Il messaggio principale trasportato dall'assone consiste in un breve evento elettrochimico che è detto **potenziale d'azione** che inizia all'estremità dell'assone più vicina al corpo cellulare che è detta **monticolo assonico** che arriva poi ai bottoni cellulari.

Il SNC comunica con il resto del corpo mediante i **nervi**, che si dipartono dal cervello e dal midollo spinale. I nervi sono fasci composti di svariate migliaia di assoni, impacchettati insieme da una spessa membrana protettiva.

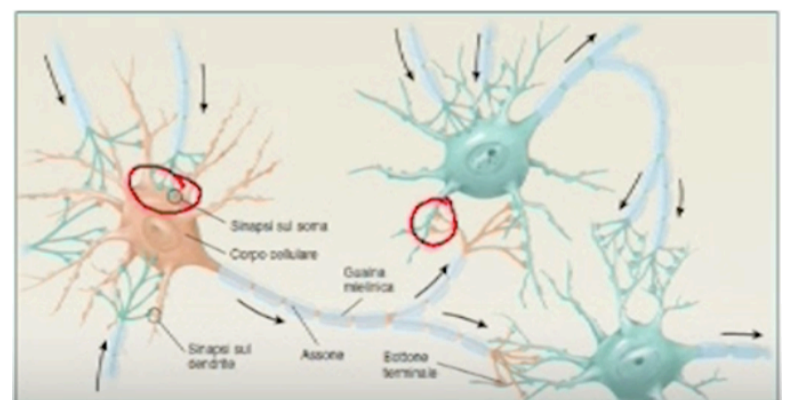


Nella figura si possono vedere i nervi in sezione all'interno dei quali si possono apprezzare i singoli assoni.

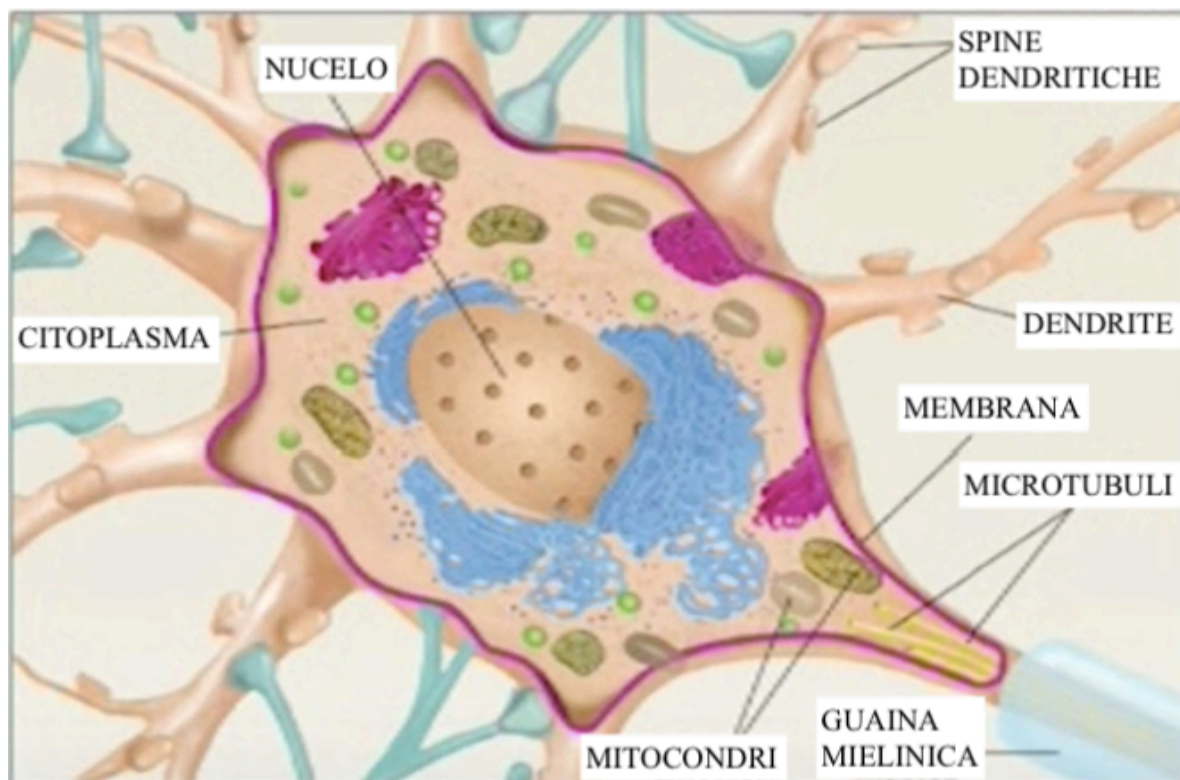
4. La maggior parte degli assoni si ramifica molte volte. Alle estremità delle ramificazioni si trovano dei piccoli rigonfiamenti chiamati **BOTTONI TERMINALI**. Quando un potenziale d'azione, dopo aver viaggiato lungo l'assone, raggiunge il bottone terminale: questo secerne una sostanza chimica detta **neurotrasmettitore**. Tale agente chimico fa sì che l'attività del neurone sia cominciata al neurone del ricevente.

Sono quindi i bottoni terminali che contattano gli altri neuroni, in genere sul soma o sulla superficie dendritica, in una zona di congiunzione specializzata detta **sinapsi** (dal greco *sunáptein*, connettersi).

Un singolo neurone può ricevere informazioni dai bottoni terminali di molti altri neuroni, e a sua volta, con i propri bottoni terminali, potrà inviare informazioni ad ulteriori altri neuroni.



## LA STRUTTURA INTERNA DEL NEURONE



L'interno del neurone è delimitato da una **MEMBRANA** composta da un doppio strato di molecole lipidiche. Incastrate in tale membrana, si trovano molte **proteine** che assolvono a delle funzioni fondamentali per il neurone, anche molto diverse. Queste funzioni sono:

- rilevare la presenza di sostanze al di fuori della cellula e passarne l'informazione all'interno
- Controllare l'accesso selettivo delle sostanze nella cellula
- Trasportare attivamente alcune molecole dentro e fuori la cellula

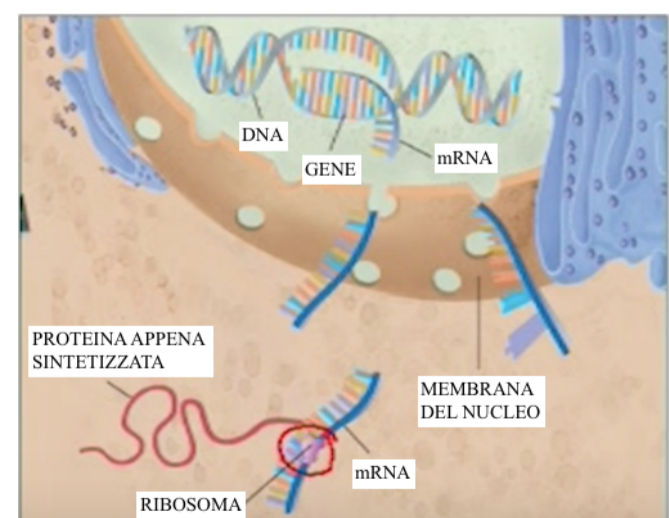
Centralmente al soma, si trova il **NUCLEO** della cellula, circondato dalla **membrana nucleare**.

All'interno di esso si trovano i **cromosomi**: lunghe catene di **acido deossiribonucleico (DNA)** che contengono il programma genetico che regola la formazione della struttura dell'intero organismo. Il DNA infatti, è lo stesso all'interno delle diverse strutture, tuttavia i segmenti di DNA attivi sono diversi tra una struttura e l'altra ed è proprio questo che codifica per la formazione di differenti strutture.

I segmenti attivi di DNA causano la produzione di un'altra molecola: l'**acido ribonucleico messaggero (mRNA)**, che, al di fuori dal nucleo dà luogo alla produzione delle specifiche proteine che supportano il funzionamento del neurone. Queste proteine ne costituiscono la **struttura**, o possono funzionare come : molecole che controllano le reazioni chimiche cellulari, non ne vengono però a far parte.

Funzionano quindi da catalizzatori.

La sintesi proteica, avviene al di fuori del nucleo, all'interno di piccole strutture globulari dette **RIBOSOMI**. L'mRNA si lega ai ribosomi e questi traducono le istruzioni contenute in esso per assemblare le proteine a partire dagli amminoacidi.



Oltre al nucleo, il neurone contiene il **CITOPLASMA**: composto da una sostanza gelatinosa semiliquida e alcune microscopiche strutture specializzate, dette **organelli** o **organuli** perchè, proprio come gli organi del nostro corpo, hanno ognuna una funzione specializzata che è molto importante per il funzionamento globale del neurone.

Fra questi, i **MITOCONDRI**: delle piccole strutture a forma ovoidale costituiti da una doppia membrana che si ripiega internamente a costituire delle creste. Hanno una funzione fondamentale, in quanto si occupano della cosiddetta **respirazione cellulare**: processo mediante il quale, dagli elementi nutritivi, si estrae l'**energia** necessaria al funzionamento della cellula. I mitocondri producono in questo modo, a partire dalle sostanze nutritive, l'**adenosintrifosfato (ATP)**, una molecola utilizzata dal neurone come fonte immediata di energia.

Troviamo inoltre, all'interno del neurone, il **RETICOLO ENDOPLASMATICO**, composto da strati paralleli dello stesso tipo di membrana che racchiude la cellula. Può essere rugoso o liscio.

Il **reticolo endoplasmatico rugoso (RER)** contiene i **RIBOSOMI** che sono finalizzati a produrre le proteine destinate ad essere trasportate fuori dalla cellula o ad entrare a far parte della membrana.

I ribosomi liberi producono invece le proteine destinate a essere utilizzate all'interno della cellula.

Il **reticolo endoplasmatico liscio (REL)** assolve a varie funzioni, fra cui la costituzione di molecole complesse e anche la regolazione del contenuto interno del fluido intracellulare di diverse sostanze fondamentali come il calcio.

L' **APPARATO DI GOLGI** è un tipo particolare di REL. Questo apparato ha varie funzioni, tra cui la produzione di strati di membrana che sono deputati ad avvolgere le molecole rilasciate dal neurone.

*Come mai il neurone ha la forma che possiamo apprezzare?*

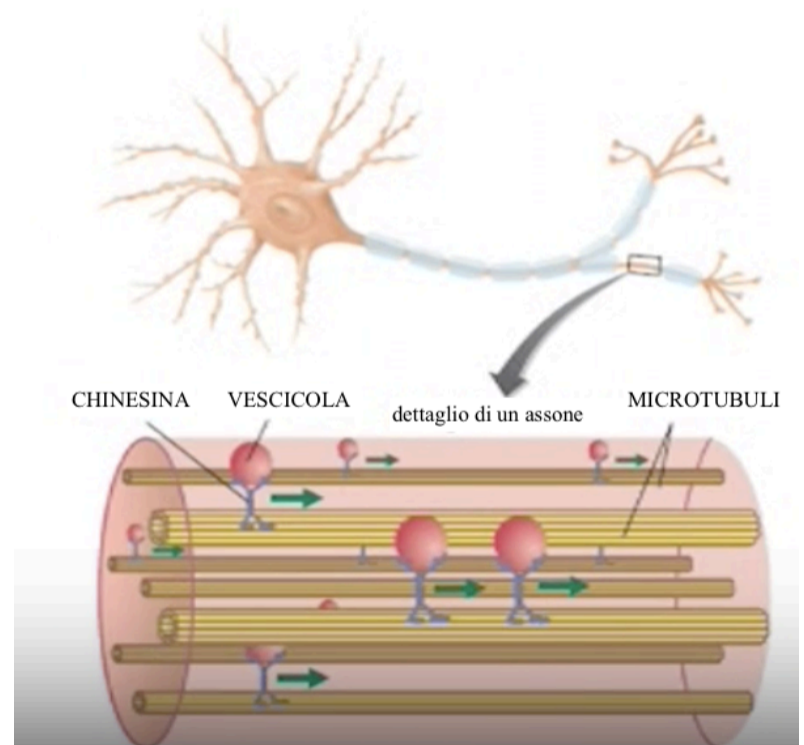
Perché la membrana è appoggiata come una tenda, al di sopra di un'impalcatura interna. Questa impalcatura, che dà la forma al neurone, è una matrice di filamenti proteici insolubili detta **CITOSCHELETRO**. Questa matrice è formata da 3 tipi di filamenti proteici: microtubuli, microfilamenti e i neurofilamenti. I **MICROTUBULI** sono i più spessi di questi filamenti, sono composti a loro volta di fasci di 13 filamenti proteici disposti intorno ad una cavità centrale. Hanno l'aspetto di cavi elettrici.

Lungo i microtubuli, avviene un fenomeno molto importante per i neuroni: il trasporto, attraverso il citoplasma dell'assone (**assoplasma**) dei componenti che sono prodotti nel soma, che servono per la costituzione e

la funzionalità dei bottoni terminali. Quindi dal soma devono arrivare ai bottoni terminali: *come avviene questo?* Avviene mediante il **trasporto assoplasmatico anterogrado** (che va in avanti, dal soma ai bottoni terminali) ed è realizzato da una molecola altamente specializzata (una proteina) detta **chinesina**.

In figura, la chinesina è rappresentata come due gambe che agganciano il componente che deve essere portato ai bottoni terminali e camminano sui microtubuli.

Il trasporto assoplasmatico viaggia anche in senso contrario: **trasporto assoplasmatico retrogrado**.



Questo trasporto, viaggia quindi, dai bottoni terminali al soma e si pensa che questo tipo di trasporto assoplasmatico sia finalizzato a portare al soma informazioni sulle variazioni di necessità metaboliche dei bottoni terminali. Tale trasporto è operato da una proteina differente: **dineina**. È un trasporto più lento di quello anterogrado, di circa la metà della velocità. Entrambi sono basati sul consumo di energia, hanno bisogno quindi di ATP

## TIPOLOGIE DI NEURONI

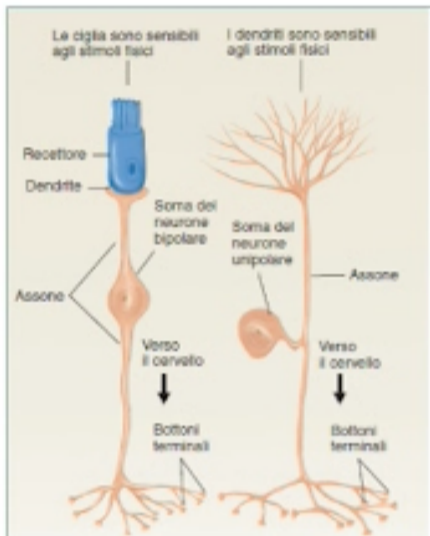
I Neuroni, possono essere classificati in base alla loro forma, dimensione o anche dalla funzione.

In base alla **FORMA**, i neuroni possono essere categorizzati in 3 tipi principali:



1. **NEURONI MULTIPOLARI**: tipo più comune di neurone.

Dal soma si originano molteplici dendriti e solo 1 assone.



2. **Neuroni bipolari**: dal soma si origina un unico dendrite a un'estremità e un unico assone all'altra estremità. Questo tipo di neuroni è comune all'interno dei sistemi sensoriali. (parte sinistra della figura)

3. **Neuroni unipolari**: dal soma si origina un unico processo a cui si fa riferimento in genere come assone, che si ramifica in due direzioni. (parte a destra della figura)

Il terminale di una ramificazione riceve l'informazione e ha terminazioni dendritiche. Il terminale dell'altra ramificazione trasmette l'informazione ed è dotato di bottoni terminali. Questo tipo di neurone raccoglie le informazioni sensoriali e le trasmette al SNC portandole al midollo spinale. Spesso questo tipo di neuroni si occupano di trasmettere le informazioni che vengono dalla pelle:

riguardano il tatto, la percezione della temperatura o anche riguardano la ricezione delle informazioni che concerne le articolazioni.

In base alla **DIMENSIONE**, si possono distinguere neuroni con corpi cellulari di grandezza molto variabile. I neuroni dei vertebrati hanno corpi cellulari che variano da **10 a oltre 100 micrometri** (il micrometro è la millesima parte del millimetro).

I neuroni più grandi, presentano in genere segnali di ingresso e uscita più complessi, coprono distanze più lunghe con le loro propaggini e conducono le informazioni più velocemente.

In base alla **FUNZIONE**, i neuroni si possono classificare in:

1. **NEURONI SENSORIALI**: se sono specializzati nella risposta a stimoli ambientali
2. **MOTONEURONI**: se sono specializzati nel controllo dei movimenti muscolari
3. **INTERNEURONI**: se sono collocati completamente all'interno del sistema nervoso centrale e sono specializzati nel ricevere l'informazione da altri neuroni, e inviarla a loro volta ad altri neuroni ancora

## LE CELLULE GLIALI

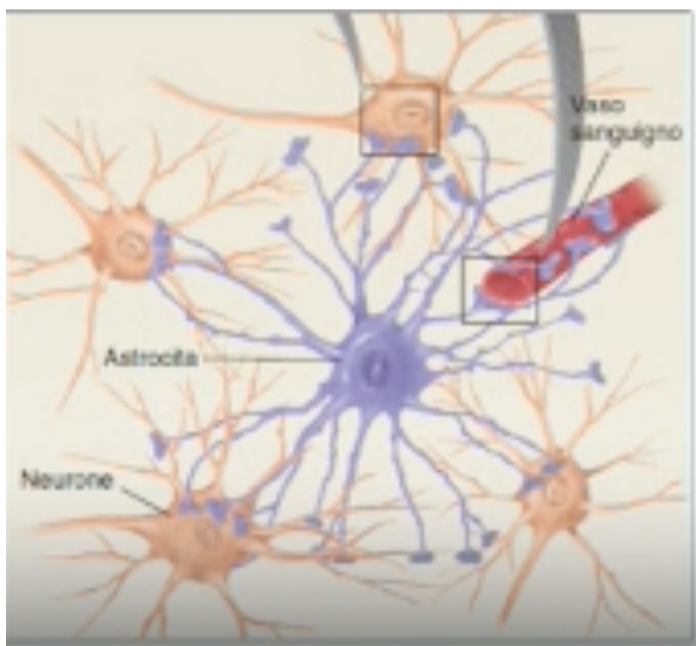
I neuroni costituiscono, in realtà, solo la metà del volume del SNC, per il resto è formato da un altro tipo di cellule che svolgono diverse funzioni di supporto al funzionamento ottimale dei neuroni.

Le cellule più importanti tra queste sono chiamate **GLIA** (dal greco *γλία*, Glia: colla, collante).

La Glia ha la funzione di isolare chimicamente e fisicamente i neuroni, assolvendo a funzioni molto importanti:

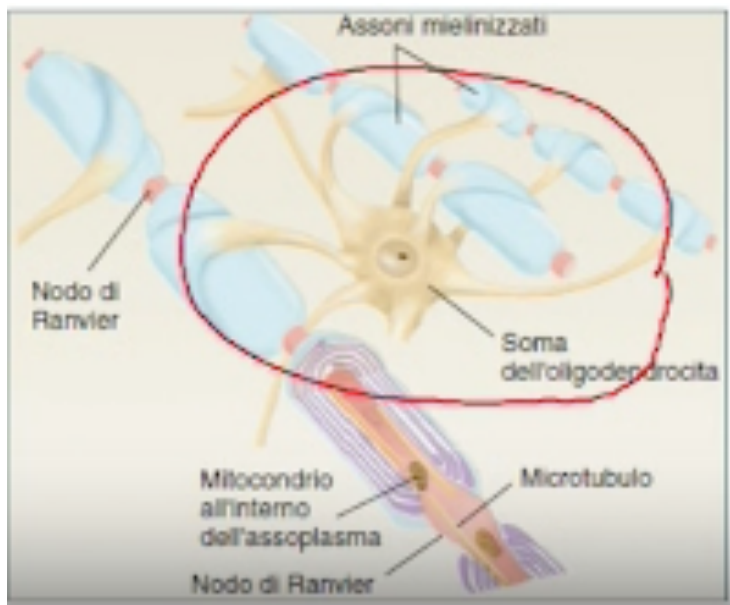
- Sostenere i neuroni e mantenerli al loro posto
- Controllare l'approvvigionamento di energia e sostanze chimiche utili al funzionamento dei neuroni
- **Rimuovere** e distruggere i resti dei neuroni morti

I principali tipi di cellule Gliali sono:



1. **ASTROCITI:** (dal greco *ástron*, stella) sono così nominati dalla loro forma, ricordano infatti per i loro numerosi processi una stella. Hanno una funzione fondamentale nel supportare fisicamente i neuroni. Inoltre, ripuliscono il cervello dai detriti dei neuroni morti tramite il processo di **fagocitosi**. Infatti, gli astrociti, con i loro processi, sono in grado di scivolare all'interno del SNC, quando incontrano dei detriti di neuroni che sono morti, li inglobano e digeriscono, creando al loro posto del tessuto cicatriziale. Qualora incontrino molto materiale di scarto prodotto dalla morte di molti neuroni, sono in grado anche di moltiplicarsi per assolvere al meglio a questa funzione.

Gli astrociti, producono agenti chimici che sono fondamentali per il funzionamento del neurone; controllano e regolano la composizione chimica del fluido che circonda i neuroni; sono coinvolti nei processi di rifornimento energetico dei neuroni, avvolgendo con i loro processi sia i capillari che i neuroni. In questo modo, gli astrociti sono in grado di assorbire dai capillari il glucosio, degradarlo a lattato, rilasciarlo nel fluido extracellulare e in questo modo il lattato può essere assorbito dai neuroni che lo trasformano in energia che supporta il loro funzionamento. Gli astrociti, inoltre, sono in grado di immagazzinare molecole di glicogeno, che sarà poi degradato a glucosio e quindi a lattato in caso serva una particolare riserva di energia ai neuroni.



2. **OLIGODENDROCITI** (dal greco *oligos*, poco), sono così nominati per il numero ridotto di processi di cui sono dotati (numero minore di protuberanze da cui sono caratterizzate). La loro funzione principale è di **sostenere** gli assoni e di produrre la **guaina mielinica** che isola gli assoni gli uni dagli altri e dal fluido che li circonda.

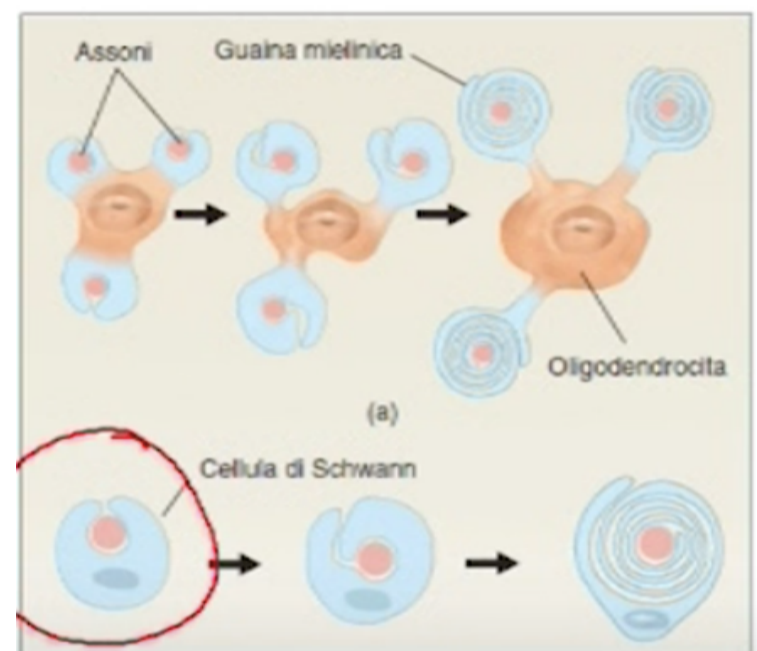
La guaina mielinica è il rivestimento a segmenti che ricopre l'assone, è composta dall' 80% da lipidi e per il 20% da proteine.

La guaina avvolge l'assone in una serie di segmenti che hanno

lunghezza di circa 1mm, e sono separati da uno spazio di 1 o 2 micrometri, detto **nodo di Ranvier** (piccolo spazio in cui l'assone non è coperto da guaina mielinica). Durante la fase di sviluppo gli oligodendrociti, formano dei processi che vanno ad avvolgersi intorno ad una posizione di assone, formando un segmento di guaina mielinica. Ogni oligodendrocita, può produrre fino a 50 segmenti. Sono processi che ricordano le pagaie che si usano per fare muovere le canoe.

Come si vede dalla figura, un unico oligodendrocita produce molti segmenti di guaina.

Per le cellule che si trovano fuori dal SNC, la funzione di sostegno e produzione di mielina è assolta dalle **CELLULE DI SCHWANN**. In questo caso, tuttavia, ogni segmento è costituito dall'avvolgimento di una singola cellula di Schwann intorno all'assone. Quindi, una cellula di Schwann non produrrà diversi segmenti di guaina mielinica, ma uno solo. Inoltre, c'è un'altra differenza fra la funzionalità delle cellule di Schwann e le cellule gliali che si trovano nel SNC: quando un assone, infatti, subisce un danno e quindi in parte degenera può ricrearsi ed allungarsi nuovamente. Quando questo succede nel SNP, le cellule di Schwann digeriscono (come fanno gli astrociti) la parte dell'assone degenerata, e si pongono in fila a guidare la parte dell'assone che degenerata. Nel SNC, come abbiamo visto prima, questo non succede perchè gli astrociti formano un tessuto cicatriziale che l'assone, nel ricrescere, incontrerà e quindi non potrà più prolungare la sua crescita. Gli astrociti, in più, inviano un messaggio chimico all'assone della cellula che lo induce a formare bottoni terminali dove si trova e quindi non a crescere per raggiungere le terminazioni che raggiungeva prima del danno, cosa che invece se il danno non è grande, può succedere nel SNP



3. **MICROGLIA:** agisce eliminando per **fagocitosi** i neuroni morti o danneggiati. Inoltre, però, le cellule microgliali, hanno un'importantissima **funzione immunitaria** per il cervello, grazie alla quale lo proteggono dall'attacco di microorganismi. La microglia, infatti, è la principale responsabile delle reazioni infiammatorie a cui si va incontro nel caso di lesioni cerebrali.

## LA BARRIERA EMATOENCEFALICA (BEE)

Le cellule del SNC, sono protette anche da un meccanismo di sbarramento che esiste fra sangue e il fluido che circonda le cellule: la **BARRIERA EMATOENCEFALICA (BEE)**.

In gran parte del corpo, le cellule che costituiscono le pareti dei capillari, non aderiscono strettamente fra loro. Si trovano invece in queste cellule delle fessure che consentono uno scambio libero di sostanze fra il plasma ematico e il fluido che circonda le cellule.

Nel SNC, le pareti dei capillari sono prive di tali fessure, e questo determina che solo alcune sostanze possano passare dal plasma ematico alle cellule nervose, mediante un trasporto attivo. La barriera ematoencefalica è dunque selettivamente permeabile.

In questo modo, la composizione del fluido extracellulare che circonda i neuroni, viene controllata.

Questo è fondamentale per il corretto funzionamento dei neuroni e la trasmissione dei messaggi fra loro.

Tuttavia, bisogna ricordarsi di questo, anche qualora si vogliano immettere delle sostanze benefiche per il SNC, nel nostro corpo. Ad esempio se vogliamo fare arrivare al cervello dei farmaci che possono avere una funzione protettiva, benefica per il nostro cervello, è possibile che queste molecole non siano in grado di passare la BEE e che quindi non si possa agire questo effetto benefico mediante queste molecole.

La barriera ematoencefalica è una struttura fondamentale per la protezione del SNC da sostanze potenzialmente nocive che possono provenire dall'ambiente nel nostro corpo. Allo stesso tempo può rendere più difficile l'immissione di sostanze benefiche.

## CONCLUSIONI

- in questa lezione sono stati richiamati brevemente i primi studi che hanno portato alle attuali conoscenze sulle cellule del sistema nervoso
- Sono state descritte le principali componenti della struttura esterna ed interna del neurone
- Sono state classificate le differenti tipologie di neuroni
- Sono state descritte la struttura e le funzioni delle principali cellule gliali
- È stata descritta la barriera ematoencefalica e ne è stata illustrata la funzione all'interno del sistema nervoso centrale

## La comunicazione neuronale - la comunicazione all'interno del neurone

### INTRODUZIONE ALLO STUDIO DELLA COMUNICAZIONE NEURONALE

Il nostro funzionamento ha una base microscopica, sia per quanto riguarda i processi psichici che il comportamento, nello scambio di informazioni fra i neuroni.

Il sistema di comunicazione fra i neuroni, è di tipo **BIOELETTRICO**. Infatti, i neuroni scambiano informazioni basandosi sulle proprie proprietà elettrochimiche e il messaggio che si scambiano è un **segnale elettrochimico**.

Per capire come avvenga questo scambio di informazioni all'interno del sistema nervoso, è necessario comprendere prima di tutto come i neuroni codifichino l'informazione in forma di segnale elettrico. In secondo luogo, è importante comprendere come questo segnale venga trasmesso da un neurone ad un altro.

I neuroni, sono caratterizzati da una **polarizzazione elettrica**. Per capire in cosa consista questa proprietà è possibile effettuare in piccolo esperimento: osservare cosa succeda quando si vada a misurare la carica elettrica di un neurone. Per farlo, possiamo utilizzare un assone molto grande che ci offre la natura, ovvero l'assone gigante del calamaro, che viene inserito in acqua marina che mima il fluido extracellulare. Per misurare la carica elettrica del neurone, dovremo utilizzare un **microelettrodo**, ovvero un microscopico strumento che è in grado di fare entrare o uscire l'elettricità da un substrato: è dotato di una punta di diametro non superiore al millesimo di millimetro (1 micron). Il microelettrodo deve essere collegato a sua volta ad un **VOLTMETRO** (o voltmetro) ovvero uno strumento che sia in grado di misurare a differenza di **potenziale elettrico** cioè di voltaggio che esiste fra il neurone e il suo esterno.



Si vede nella figura, quello che andiamo ad operare: inserire un microelettrodo nell'assone del calamaro e il microelettrodo è collegato allo strumento di misura: il voltmetro. In questo modo è possibile confrontare il potenziale elettrico registrato dal microelettrodo posizionato all'interno dell'assone, con quello registrato nel fluido esterno. Si può rilevare in questo modo che l'interno del neurone è dotato di una **carica elettrica negativa** rispetto all'esterno. La differenza misurata fra interno ed esterno è di circa 70 mV (millivolt) che è la millesima parte del Volt.

(SLIDE: ) Inserendo quindi nell'assone di un neurone il microelettrodo e confrontando il potenziale elettrico da esso registrato con quello registrato nel fluido esterno, si può rilevare che l'interno del neurone è dotato di una carica elettrica negativa rispetto all'esterno = 70mV.

In questo modo, appunto, viene misurata la differenza di potenziale elettrico fra la parte interna e la parte esterna della membrana neuronale, quando la cellula è a riposo (cioè che non subisce nessuna stimolazione). L'interno della membrana è caricato elettricamente in modo negativo rispetto all'esterno.

Possiamo dire che il **POTENZIALE DI MEMBRANA A RIPOSO** è di -70mV.

## IL POTENZIALE DI MEMBRANA A RIPOSO DEL NEURONE

*Come mai l'interno del neurone è dotato di questa carica negativa? Quali sono le basi fisiologiche del potenziale di membrana a riposo?*

La carica elettrica basale di cui è dotato l'interno del neurone è il risultato dell'equilibrio fra due forze: la **forza di diffusione** e la **forza di pressione elettrostatica**:

la **DIFFUSIONE** è quel processo tramite il quale le molecole si distribuiscono in maniera uniforme all'interno di un mezzo in cui sono sciolte. Si può pensare a quello che succede se si versa dello zucchero in un recipiente trasparente di acqua: all'inizio lo zucchero si deposita sul fondo, dopo un po' le molecole cominceranno a diffondersi, sempre nella parte bassa del recipiente, vicino al fondo. A poco a poco, però, lasciando il liquido senza rimescolarlo, le molecole si diffonderanno in maniera uniforme in tutto il liquido fino ad aver raggiunto una distribuzione uniforme. Fanno questo muovendosi e roteando e sbattendo fra loro.

In assenza di altre forze o barriere, le molecole si diffondono dalle aree ad alta concentrazione a quelle a bassa concentrazione. Si spostano quindi seguendo il **gradiente di concentrazione** finché non siano uniformemente distribuite.



Tuttavia, è necessario considerare anche che determinate sostanze, se sciolte in acqua, si dissociano in particelle dotate di cariche elettriche opposte. Queste sostanze sono dette **elettroliti**.

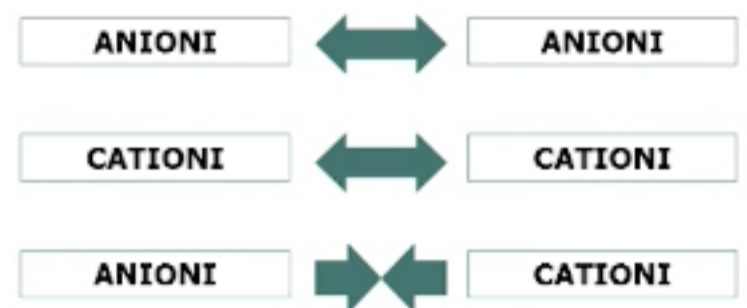
Ogni particella carica elettricamente in cui si scinde un elettrolita è uno **IONE**.

Esistono due tipi di ioni:

- I **CATIONI**: sono dotati di **carica elettrica positiva**
- Gli **ANIONI**: sono dotati di **carica elettrica negativa**

Particelle che siano dotate di carica elettrica dello stesso segno si respingono, come due calamite di cui avviciniamo gli stessi poli. Mentre particelle cariche in maniera opposta si attraggono, come due calamite di cui avviciniamo i poli opposti.

Quindi, possiamo dire che: anioni respingono anioni; cationi respingono i cationi; gli anioni attraggono i cationi.



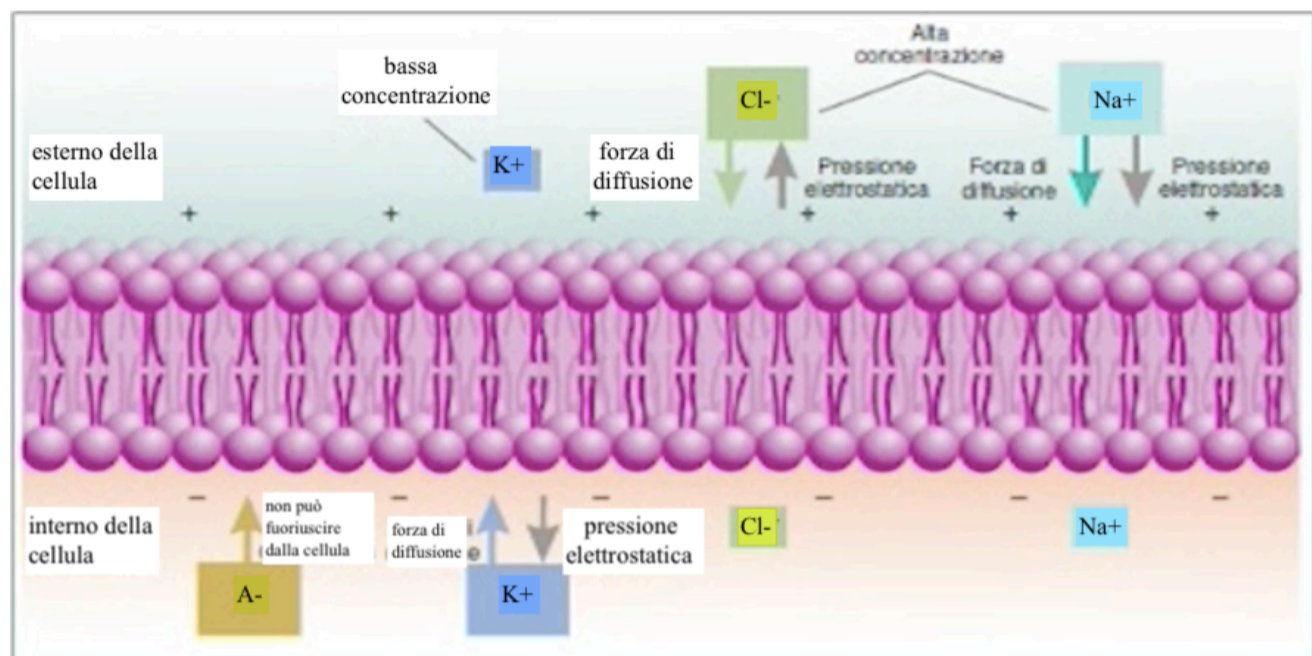
La forza esercitata dalla repulsione o dall'attrazione dovuta alla carica elettrica è detta **PRESSIONE ELETTROSTATICA**. Anche la pressione elettrostatica, sposta gli ioni come la forza di diffusione: i cationi tendono a spostarsi via da aree in cui ci sia un alto numero di cationi e che quindi siano caricate positivamente, gli anioni invece, tendono a spostarsi via da aree in cui ci sia un alto numero di anioni e che quindi siano caricate negativamente.

È molto importante comprendere che, il potenziale di membrana a riposo, è dovuto dai diversi ioni che sono contenuti nel fluido interno al neurone: il **fluido intracellulare**, e nel fluido esterno al neurone: **fluido extracellulare**.

Le forze di diffusione e di pressione elettrostatica esercitate dagli ioni presenti nei due fluidi danno origine al potenziale di membrana. Quando il neurone è a riposo, queste forze sono in **equilibrio**, e si ha il potenziale di membrana a riposo.

È fondamentale comprendere questa situazione fisiologica, per fare questo bisogna considerare che ci sono 4 tipi di ioni che sono presenti nel fluido intra ed extra cellulare.

1. Anioni organici (A<sup>-</sup>)
2. Ioni potassio (K<sup>+</sup>)
3. Ioni cloro (Cl<sup>-</sup>)
4. Ioni sodio (Na<sup>+</sup>)



Nella figura, nella parte alta abbiamo l'esterno della cellula, nella parte bassa l'interno della cellula, caricato negativamente rispetto all'esterno che è caricato positivamente.

#### 1. Gli ANIONI ORGANICI:

sono delle proteine cariche negativamente, prodotte dai processi metabolici del neurone. Si trovano esclusivamente nel **fluido intracellulare**. La membrana non è permeabile agli anioni organici A<sup>-</sup>, questi quindi non possono spostarsi all'esterno della cellula seguendo la forza di diffusione e di pressione elettrostatica, cosa che noi ci aspetteremmo perchè sono più concentrati all'interno della cellula, quindi la diffusione li sposterebbe all'esterno e oltretutto sono caricati in maniera - quindi tenderebbero ad allontanarsi dall'interno della cellula. Proprio perchè la membrana non è permeabile a questo tipo di ioni, la loro concentrazione rimane esclusivamente nell'interno della cellula.

#### 2. IONI POTASSIO:

sono carichi positivamente, si concentrano maggiormente nel **fluido intracellulare**. La diffusione tende a spingerli all'esterno mentre la pressione elettrostatica tende a tenerli all'interno. Le due forze sono in **equilibrio**. La maggior concentrazione di potassio rimane all'interno della cellula

### 3. IONI CLORO:

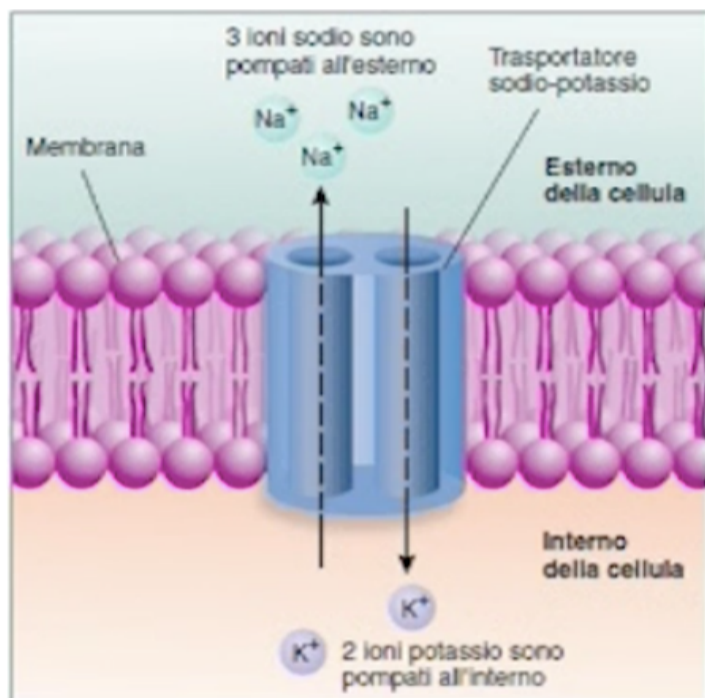
carichi negativamente, si concentrano maggiormente nel **fluido extracellulare**. La diffusione tende a spingerli all'interno (perchè maggiormente concentrati all'esterno) mentre la pressione elettrostatica tende a tenerli all'esterno (perchè sono dotati di carica negativa e l'esterno è caricato positivamente rispetto all'interno). Le due forze sono in **equilibrio** e la maggior concentrazione di cloro rimane all'esterno

### 4. IONI SODIO:

sono carichi positivamente e si concentrano maggiormente nel **fluido extracellulare**. La diffusione tende a spingerli all'interno e anche la pressione elettrostatica tende a spingerli all'interno perchè sono carichi positivamente ma anche l'esterno lo è, quindi tende a spingerli all'interno carico negativamente.

Quindi: *come  $Na^+$  è stabile quando le forze tenderebbero a spingere gli ioni sodio all'interno?*

La stabilità della maggior concentrazione degli ioni sodio all'esterno, è dovuta dall'entrata in gioco di una terza forza che è fornita attivamente dalla **POMPA SODIO-POTASSIO**.



All'interno della membrana sono inserite un gran numero di proteine che mettono in atto il meccanismo: i **trasportatori sodio-potassio**. Questi, scambiano attivamente  $Na^+$  con  $K^+$  spingendo 3 ioni sodio fuori dalla cellula per ogni 2 ioni potassio che entrano.

Poiché la membrana non è molto permeabile agli ioni  $Na^+$ , e la pompa sodio potassio è molto veloce, questo spostamento è in grado di bilanciare la variazione di concentrazione dovuta allo spostamento verso l'interno provocato dalle forze di diffusione e pressione elettrostatica.

La pompa sodio-potassio consuma energia, ha bisogno quindi di **ATP**.

L'equilibrio nella distribuzione degli ioni nel fluido intracellulare e in quello extracellulare, spiega il potenziale di membrana a riposo di  $-70mV$  che i neuroni presentano. Si tratta di un livello di base di polarizzazione. La proprietà specifica fondamentale dei neuroni, sta proprio nel subire delle brevi ma fondamentali inversioni nella loro polarizzazione, con una breve variazione del potenziale di membrana che provoca proprio l'invio di un segnale elettrico da un'estremità all'altra del neurone.

Questo segnale elettrico è la base della trasmissione dell'informazione all'interno del neurone.

Per rilevare questo rapido cambio di polarizzazione, abbiamo bisogno di uno strumento potente, questo cambio di polarizzazione avviene in un tempo più breve di circa 100 volte del battito di una palpebra.

## IL POTENZIALE D'AZIONE

Per rilevare un rapido cambio di polarizzazione di questo genere nel neurone, dal momento che esso avviene in un tempo di circa 100 volte più breve del battito di una palpebra, è necessario utilizzare un tipo di voltmetro particolare che è detto **oscilloscopio**: fornisce una registrazione visibile sotto forma di grafico del voltaggio mentre cambia nel tempo. Sull'asse orizzontale avremo il tempo, sull'asse verticale il voltaggio, si vedrà come il voltaggio cambia nel tempo.

Per generare il cambio di polarizzazione, sarà necessario inserire nel neurone un altro elettrodo attaccato a un **elettrostimolatore** che faccia entrare nel neurone della carica positiva.

L'oscilloscopio visualizzerà una linea retta orizzontale a livello di -70mV fino a quando il neurone non sarà stimolato mediante l'elettrostimolatore. L'immissione di carica elettrica positiva nell'interno del neurone (carico negativamente) provoca una **DEPOLARIZZAZIONE**, ovvero uno spostamento del potenziale di membrana dal valore di riposo a un valore meno

**negativo**. Se si inviano una serie di stimoli depolarizzanti, di intensità crescente, ogni stimolo depolarizzerà per un breve tempo un po' di più il potenziale di membrana del neurone, fino a raggiungere un livello critico di depolarizzazione che viene detto **soglia di attivazione**. Questo livello critico, varia da neurone a neurone, ma in genere è intorno ai -40mV. Il raggiungimento del livello critico di depolarizzazione, scatenerà nel neurone un evento, breve che va da 0.5 millisecondi a 2 millisecondi, che consiste in una improvvisa **inversione del potenziale di membrana** che diventa **positivo**.

Il grafico dell'oscilloscopio mostra che il potenziale di membrana diventa positivo per poi tornare molto rapidamente al livello di riposo.

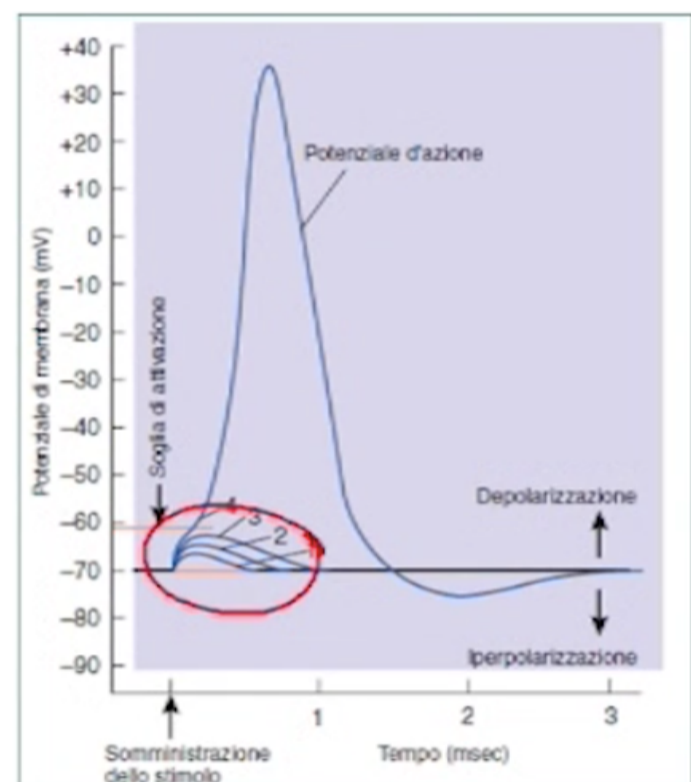
Tale rapida inversione del potenziale di membrana è detta **POTENZIALE D'AZIONE**. Il potenziale di membrana torna al livello normale entro pochi millisecondi, passando per un brevissimo periodo di **IPERPOLARIZZAZIONE** durante il quale il potenziale è più negativo del normale.

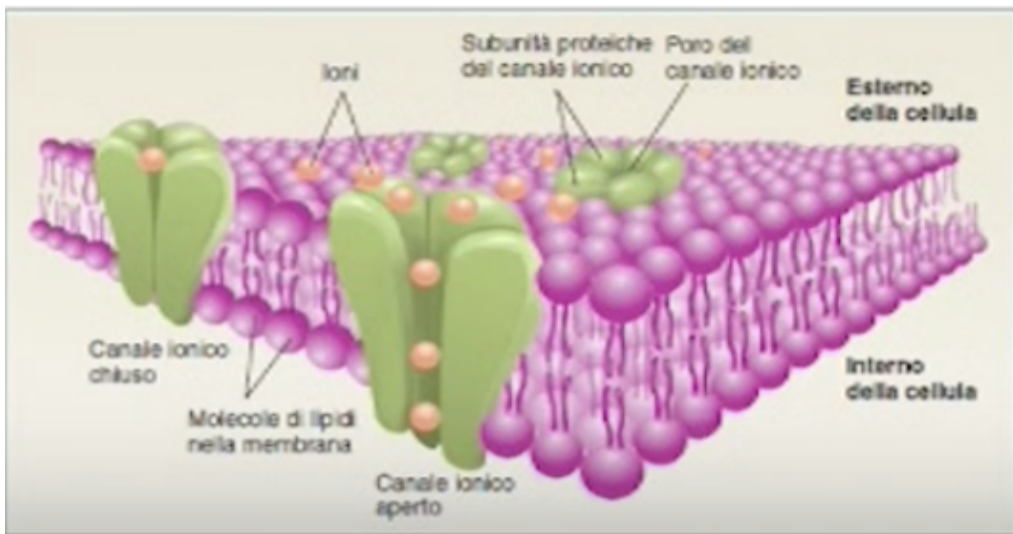
Nella realtà, la depolarizzazione che porta il neurone al valore di soglia di attivazione viene provocato da stimolazioni di vario genere, come possono essere ad esempio gli stimoli ambientali per i neuroni sensoriali.

*Quali sono le basi fisiologiche del potenziale d'azione?*

Studi sperimentali hanno dimostrato che il potenziale d'azione è creato dall'ingresso degli ioni sodio all'interno della cellula (Na<sup>+</sup>). La **permeabilità della membrana agli ioni sodio**, a riposo è scarsa.

**Aumenta** al raggiungimento del valore soglia di attivazione, e questo fa entrare nel neurone gli ioni Na<sup>+</sup>, spinti dalle forze di diffusione e pressione elettrostatica, che, come abbiamo visto, tenderebbero a far entrare il sodio all'interno della cellula.





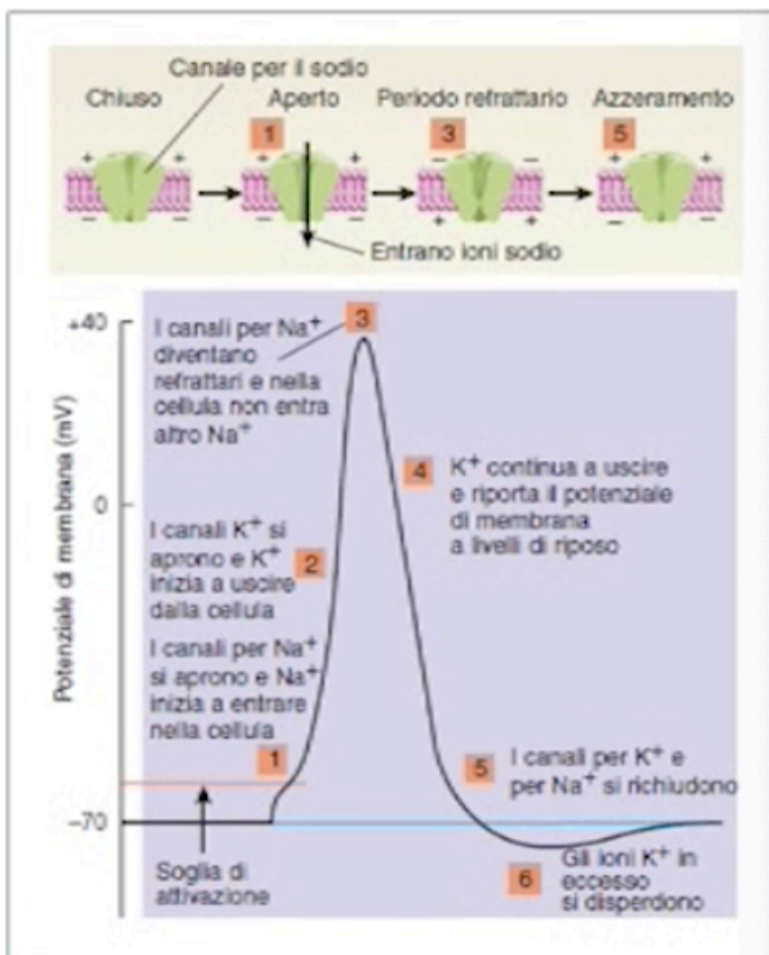
Che cosa rende la membrana neuronale temporaneamente più permeabile a  $\text{Na}^+$ ?

All'interno della membrana, oltre alle proteine che costituiscono i trasportatori sodio-potassio, sono inseriti un altro tipo di proteine che formano una struttura tridimensionale che va a formare un poro di forma tubulare all'interno della membrana. Questo poro consente l'entrata e l'uscita di specifici ioni dalla cellula. Queste proteine sono dette **canali ionici**.

Un canale ionico è selettivamente permeabile a un tipo di ione. Le membrane cellulari contengono molte migliaia di canali ionici. Attraverso ciascun canale ionico, possono transitare fino a 100 milioni di ioni al secondo.

La permeabilità della membrana a un determinato ione dipende dal numero di canali selettivi per quello ione che sono aperti in un dato momento. I canali di membrana che consentono il passaggio del sodio sono detti **canali per il sodio ( $\text{Na}^+$ )** **voltaggio-dipendenti**, e si aprono quando il potenziale di membrana raggiunge il valore di soglia di attivazione (ecco perchè si chiamano voltaggio-dipendenti).

### FASI CHE CARATTERIZZANO IL POTENZIALE D'AZIONE



1. Viene raggiunta la soglia di attivazione; i canali  $\text{Na}^+$  voltaggio-dipendenti si aprono, gli **ioni  $\text{Na}^+$  entrano nel neurone**, spinti dalla forza di diffusione e di pressione elettrostatica; il potenziale di membrana arriva fino a +40mV.

2. La membrana non contiene solo canali per il sodio voltaggio dipendenti, ma contiene anche **canali per il potassio ( $\text{K}^+$ )** **voltaggio-dipendenti**. Questi canali sono meno sensibili di quelli per il sodio, quindi hanno bisogno di una depolarizzazione maggiore per aprirsi, si apriranno quindi in un momento successivo. Quando si aprono, gli **ioni  $\text{K}^+$  cominciano ad uscire** dal neurone spinti dalla forza di diffusione (sono più concentrati all'interno) e anche, a quel punto, dalla pressione elettrostatica perchè il neurone sta diventando carico positivamente.

3. Al picco del potenziale d'azione, i canali  $\text{Na}^+$  diventano refrattari, si inattivano, **non entra più  $\text{Na}^+$** .

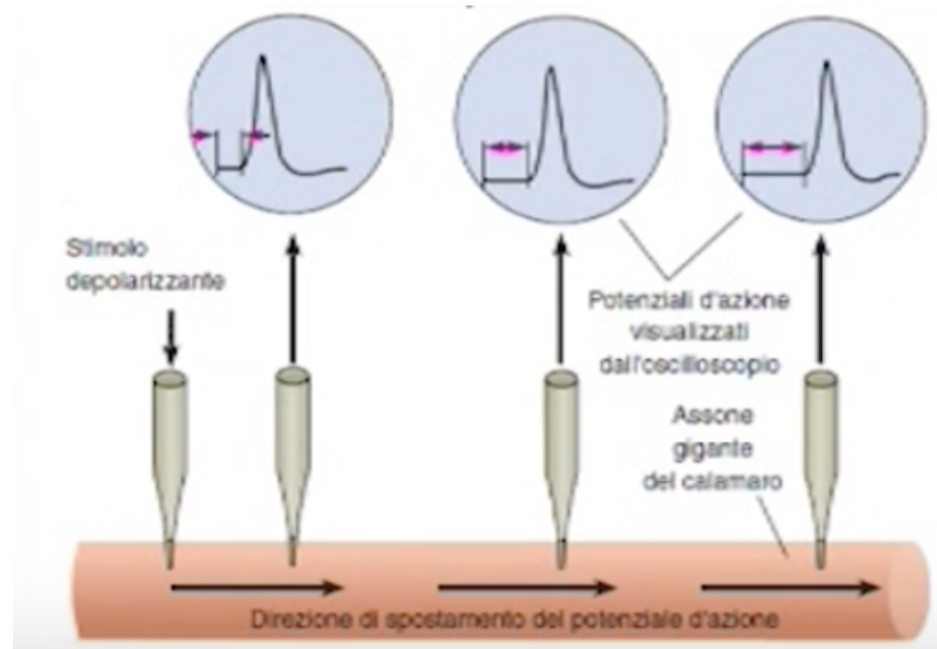
4. I canali per  $K^+$ , invece, rimangono aperti, quindi il **potassio continua ad uscire dal neurone** (che ora è carico positivamente: sia la forza di diffusione che la forza di pressione elettrostatica spingono fuori gli ioni  $K^+$ ). La fuoriuscita di  $K^+$  provoca il ritorno del potenziale di membrana verso il valore negativo di riposo.
5. Al raggiungimento del potenziale di riposo, i canali  $K^+$  cominciano a chiudersi e i canali per  $Na^+$  si de-inattivano, ovvero sono ancora chiusi ma possono essere riaperti da una nuova depolarizzazione. **Non esce più  $K^+$ , e il potenziale di membrana torna al livello di riposo.**
6. Infine, i trasportatori sodio-potassio ristabiliscono le concentrazioni di partenza dei due tipi di ioni.

## LA CONDUZIONE DEL POTENZIALE D'AZIONE

Affinché l'informazione, codificata come segnale elettrico dal neurone, possa trasmettersi all'interno del sistema nervoso, è necessario che il potenziale d'azione che si genera in un neurone si propaghi lungo l'assone del neurone. L'assone è infatti la parte del neurone dotata dei canali specializzati che sono alla base del potenziale d'azione. Il potenziale d'azione si genera di solito al livello del monticolo assonico, ovvero quella parte del neurone in cui l'assone si origina dal soma.

*Come si propaga lungo l'assone il potenziale d'azione?*

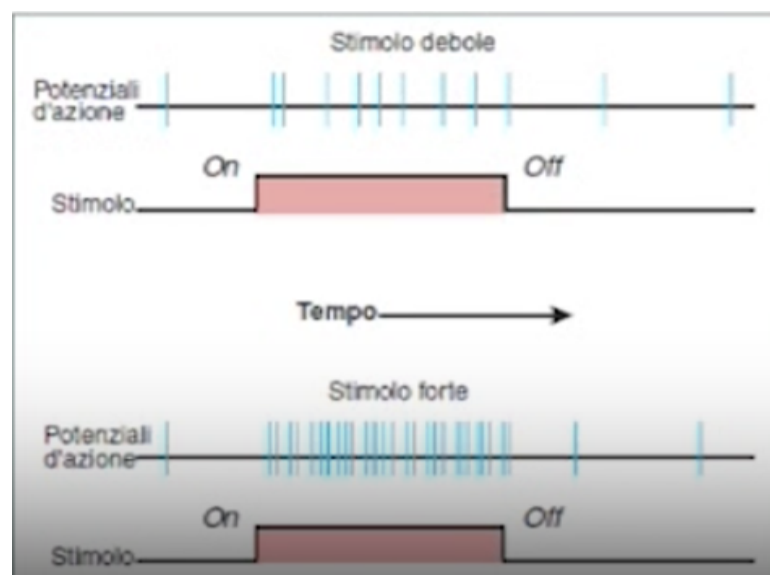
Se noi applichiamo uno stimolo depolarizzante all'estremità dell'assone di calamaro, e registriamo poi il potenziale d'azione con una serie di microelettrodi posti in serie, in maniera successiva, potremo rilevare che il potenziale d'azione si sposta. I microelettrodi sequenziali lo rileveranno a momenti sempre successivi ma sempre con un'intensità costante, ovvero il grafico che ci descriverà il potenziale avrà sempre la stessa forma. Il potenziale arriverà sempre a  $+40mV$  e l'intensità sarà sempre la stessa lungo tutto l'assone.



Questo risponde ad una legge fondamentale che riguarda il potenziale d'azione che è detta **LEGGE DEL TUTTO O NULLA**: questa legge afferma che un potenziale d'azione può generarsi o non generarsi, ma, nel momento in cui si genera, si genera sempre della stessa ampiezza e si propaga mantenendo sempre tale ampiezza. Tuttavia, questo ci può sembrare strano, perché le informazioni che viaggiano nel nostro sistema nervoso, come sappiamo, hanno intensità varie: infatti noi operiamo dei movimenti in cui la contrazione muscolare può essere varia a seconda della finalizzazione del movimento, oppure gli stimoli ambientali possono avere intensità diverse ad esempio un suono può avere intensità diverse, una luce può essere più forte o più debole.

L'intensità dell'informazione veicolata dal neurone, è codificata non dall'ampiezza del potenziale d'azione che viaggia lungo l'assone, ma con cui si generano i potenziali d'azione, che viene detta **frequenza di**

scarica dell'assone. Questo corrisponde alla **LEGGE DELLA FREQUENZA**: afferma che l'intensità di uno stimolo è codificata nella frequenza di scarica dell'assone del neurone.



In questa figura vediamo che: se uno stimolo debole è applicato per un certo tempo, verranno prodotti un certo numero di potenziali d'azione in numero limitato, qui ne vediamo 9 ad esempio. Se, per lo stesso tempo, è applicato uno stimolo forte, vediamo che i potenziali d'azione che si genereranno saranno molti di più: appunto il potenziale d'azione ha sempre la stessa ampiezza, ma la frequenza dei potenziali d'azione che si generano codifica l'intensità dello stimolo.

Il potenziale d'azione, quindi, si propaga (per fare un paragone) come il fuoco lungo una miccia: muovendosi attaccando sempre un segmento adiacente della membrana assonica, depolarizzandola selettivamente.

La conduzione del potenziale d'azione è inoltre favorita dal fatto che la membrana assonica è a contatto con il fluido extracellulare esclusivamente nei nodi di Ranvier, dove l'assone non è ricoperto dalla guaina mielinica isolante. Nelle aree in cui l'assone è coperto da guaina mielinica, non può esserci nessun afflusso di sodio all'interno della cellula, non può esserci scambio di ioni, perchè appunto la membrana dell'assone non è a contatto con il fluido extracellulare. La perturbazione elettrica è quindi condotta passivamente nei segmenti di assone coperti da guaina mielinica. La perturbazione perde di intensità viaggiando in questo segmento, ma è ancora sufficiente a generare un nuovo potenziale d'azione all'altezza del successivo nodo di Ranvier.

Si deve immaginare che, la corrente elettrica sia come acqua che passa in un tubo pieno di buchi: se noi introno al tubo avvolgiamo del nastro adesivo, l'acqua tenderà a scorrere all'interno del tubo. Allo stesso modo, la guaina mielinica favorisce lo scorrere della corrente elettrica all'interno dell'assone. La conduzione della depolarizzazione della corrente all'interno dell'assone, sarà decrementale. Tuttavia, arriverà a livello del successivo nodo di Ranvier in quantità sufficiente da provocare a quel livello un nuovo potenziale d'azione. In questo modo, il potenziale d'azione sembra saltare da un nodo all'altro. Tale processo viene detto **CONDUZIONE SALTATORIA**: comporta un vantaggio per i neuroni dei vertebrati (che sono dotati di assoni mielinizzati) poiché fa sì, prima di tutto, che essi impieghino meno energia finalizzata al funzionamento della pompa sodio-potassio (presente solo nei segmenti non mielinizzati). Inoltre, la conduzione saltatoria, favorisce la velocità di propagazione del potenziale d'azione. Questo può essere immaginato come se guardassimo una persona mettendo i piedi adiacenti

l'uno all'altro rispetto ad una persona che avanza saltando: quest'ultima andrà più velocemente rispetto ad una persona che pone i piedi uno dietro l'altro in maniera adiacente, nello stesso modo, la conduzione saltatoria è più veloce di come potrebbe essere se i potenziali d'azione dovessero svolgersi in tutta la lunghezza dell'assone. Questo va ad aggiungersi all'altro fattore che favorisce la velocità di conduzione del potenziale d'azione, che è l'ampiezza del diametro dell'assone: pensiamo di nuovo all'assone come ad un tubo che fa passare acqua: un tubo dal diametro grande farà meno resistenza al passaggio dell'acqua, allo stesso modo, un assone grande farà meno resistenza al passaggio della carica elettrica. Tuttavia è importante che ci sia un compromesso tra la conduzione protetta dalla guaina mielinica, la conduzione saltatoria e la grandezza degli assoni perchè se la grandezza degli assoni fosse aumentata nell'evoluzione in maniera esponenziale perchè la trasmissione dell'informazione fosse più veloce, per contenere gli assoni il nostro sistema nervoso avrebbe dovuto avere dimensioni molto maggiori. Il rivestimento della guaina mielinica sull'assone è un grande vantaggio per i vertebrati perchè gli consente una velocità nella trasmissione delle informazioni che produce un grande incremento della funzionalità nei soggetti che ne sono dotati.

## CONCLUSIONI

- in questa lezione è stata introdotta e illustrata la natura elettrochimica del segnale che trasmette le informazioni all'interno del neurone
- Sono state illustrate le basi fisiologiche del potenziale di membrana a riposo del neurone
- È stata definita la natura del potenziale d'azione e ne sono state descritte le fasi e le basi fisiologiche
- È stato spiegato come il potenziale d'azione si propaghi all'interno del neurone

## La comunicazione neuronale - la comunicazione tra neuroni

### INTRODUZIONE ALLA COMUNICAZIONE TRA I NEURONI

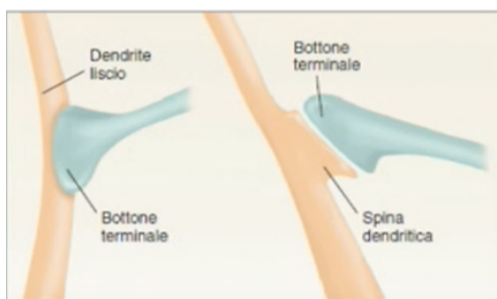
Il sistema nervoso, ci consente di raccogliere informazioni dall'ambiente, di elaborarle, di pianificare strategie e di agire comportamenti. Perché questo avvenga, è necessario che i neuroni che codificano al loro interno l'informazione come un segnale elettrico che si propaga, trasmettano questa informazione ad altri neuroni. Il modo fondamentale in cui questo scambio di informazioni avviene, consiste nella **TRASMISSIONE SINAPTICA**. È infatti attraverso le sinapsi che i neuroni scambiano informazioni tra loro.

### LA SINAPSI

La sinapsi è una giunzione specializzata di contatto tra il bottone terminale di un neurone posto all'estremità di una ramificazione dell'assone e la membrana di un altro neurone.

Le sinapsi, possono essere:

#### - Assodendritiche:



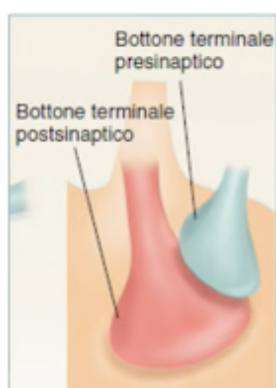
Se il bottone terminale contatta la membrana di un dendrite, la sinapsi viene detta assodendritica. La sinapsi assodendritica può trovarsi sia sulla superficie liscia di un dendrite (il bottone terminale contatta direttamente il dendrite) che su una spina dendritica (il bottone terminale contatta la spina dendritica di un altro neurone), come si può vedere in figura. Circa il 95% dei contatti sinaptici neuronali sono di questo tipo.

#### - Assosomatiche:



Se il bottone terminale contatta la membrana del corpo neuronale, la sinapsi viene detta assosomatica. Come si vede nella figura, il bottone terminale contatta direttamente il corpo del neurone.

#### - Assoassoniche:



Se il bottone terminale contatta la membrana dell'assone di un altro neurone, in prossimità di un bottone terminale, la sinapsi viene detta assoassonica.

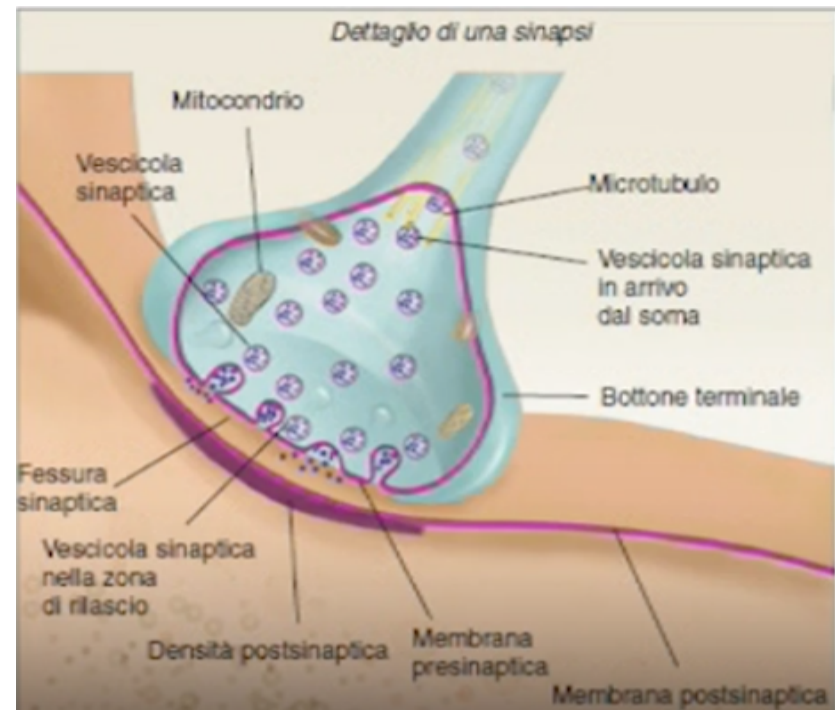
Come si vede in figura, in realtà, questa sinapsi si effettua su un bottone terminale, ovvero il bottone terminale del neurone che invia il messaggio contatterà il bottone terminale di un altro neurone. Un bottone terminale sarà detto pre-sinaptico, il secondo bottone terminale sarà detto post-sinaptico. È da porre attenzione al fatto che questo bottone post-sinaptico è in relazione alla sinapsi che si sta considerando,

tuttavia, è un elemento pre-sinaptico rispetto a un'altra sinapsi che si svolge nel corpo neuronale di un altro neurone.

Nella sinapsi, la **MEMBRANA PRESINAPTICA** del bottone terminale si contrappone alla **MEMBRANA POSTSINAPTICA** del neurone che riceve il messaggio. Fra queste due membrane si trova la **FESSURA SINAPTICA**, uno spazio vuoto dello spessore di circa 20 nanometri (nm). La fessura sinaptica contiene fluido extracellulare. È attraversata da un reticolo di filamenti che tiene allineate le due parti.

È nella fessura sinaptica che il neurone presinaptico rilascia il **NEUROTRASMETTITORE**, l'agente chimico sintetizzato nel bottone terminale mediante il quale l'informazione, veicolata all'interno del neurone come segnale elettrico, viene trasmessa al neurone postsinaptico.

Nel citoplasma del bottone terminale sono riconoscibili i **microtubuli** mediante i quali sostanze necessarie al funzionamento del bottone terminale sono trasportate dal soma. I microtubuli sono importanti perchè danno la forma alla struttura del neurone, la membrana è appoggiata sullo scheletro di microtubuli come una tenda. Inoltre, è grazie ai microtubuli che avviene il trasporto assoplasmatico (mediante il quale le sostanze necessarie del bottone terminale sono trasportate dal soma). Questo trasporto avviene anche all'indietro: dal bottone terminale vengono inviati messaggi verso il soma sulle esigenze metaboliche del bottone terminale in modo che vi sia un approvvigionamento adeguato per la funzione del bottone terminale in modo adeguato. Sono inoltre presenti i **mitocondri** e questo indica che il bottone terminale ha bisogno di energia per esercitare le sue funzioni. Infine, si possono riconoscere le **VESCICOLE SINAPTICHE**: piccole strutture cave di forma arrotondata oppure ovoidale. Le vescicole possono essere di due tipi:



1. **Vescicole sinaptiche piccole:** un bottone terminale, contiene sempre le vescicole sinaptiche piccole, in un numero che varia da poche dozzine a diverse centinaia. Le vescicole sinaptiche piccole contengono molecole di neurotrasmettitore. La loro membrana è formata da 10.000 molecole di lipidi in cui sono inserite 200 fondamentali molecole proteiche. Queste proteine sono indispensabili al funzionamento delle vescicole perchè sono **proteine dette di trasporto**, che hanno la funzione fondamentale di riempire la vescicola di neurotrasmettitore: attivamente fanno in modo che il neurotrasmettitore venga inglobato all'interno della vescicola. Le **proteine di traffico**, hanno invece la funzione di supportare il rilascio di neurotrasmettitore all'interno della sinapsi e il riciclo delle vescicole.
2. **Vescicole sinaptiche grandi:** anche dette granuli secretori, contengono delle proteine che appaiono scure al microscopio, quindi che appaiono dotate di un nucleo denso. Queste vescicole sono atte a contenere i **NEUROPEPTIDI** che mediano la comunicazione neuronale in un modo parzialmente differente rispetto ai neurotrasmettitori.

Le vescicole sinaptiche, sono presenti in massima parte nella zona antistante alla membrana presinaptica, in adiacenza alla **ZONA DI RILASCIO**, dove il neurotrasmettitore viene rilasciato.

Vescicole grandi e piccole sono prodotte nell'apparato di Golgi che si trova nel soma, e poi trasportate mediante il trasporto assoplasmatico, nel bottone terminale. Parte delle vescicole piccole si origina nel bottone terminale stesso mediante un meccanismo di riciclo.

Se visualizzata mediante un microscopio elettronico, la membrana postsinaptica appare caratterizzata da uno spessore maggiore rispetto alle altre zone della membrana. **Tale zona è detta DENSITA' POSTSINAPTICA.** La densità postsinaptica è più spessa perchè contiene i **RECETTORI**: proteine specializzate nel rilevamento della presenza di neurotrasmettitore, sono tenute ferme da filamenti proteici.

## IL RILASCIO DEL NEUROTRASMETTITORE

Quando un potenziale d'azione arriva al bottone terminale, alcune vescicole piccole si fondono con la membrana presinaptica, si aprono verso l'esterno del neurone e riversano il neurotrasmettitore che contengono nella fessura sinaptica.

La zona di rilascio della membrana presinaptica, contiene dei **canali per il calcio ( $Ca^{2+}$ )** **voltage-dipendenti** che si **aprono** quando la membrana del bottone terminale si depolarizza per l'arrivo del potenziale d'azione. Gli **ioni  $Ca^{2+}$**  si trovano in concentrazione molto maggiore nel fluido extracellulare, quindi all'apertura dei canali  $Ca^{2+}$ , gli ioni **entrano** nel neurone. Gli ioni calcio entrati nel bottone presinaptico, si legano alle proteine (al cluster di proteine) che hanno la funzione di unire le vescicole sinaptiche con la membrana presinaptica. Il calcio è in grado di modificare il cluster di proteine in modo che le vescicole si fondano alla membrana presinaptica mediante un **poro di fusione**, che si apre lasciando fuoriuscire il neurotrasmettitore. Questo processo è detto **ESOCITOSI**.

A seguito di questo processo, alcune vescicole si staccano dalla membrana presinaptica e vengono riempite nuovamente di neurotrasmettitore. Altre vescicole si fondono alla membrana perchè in seguito, frammenti di membrana si staccano da essa, vengono nuovamente equipaggiati delle proteine necessarie alla funzionalità delle vescicole sinaptiche e quindi vengono nuovamente riempite di neurotrasmettitore.

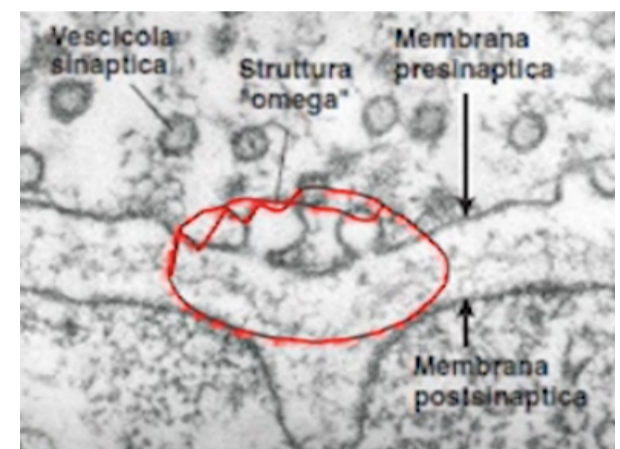
## L'ATTIVAZIONE DEI RECETTORI POSTSINAPTICI

*Come si traduce l'informazione mediata dal rilascio del neurotrasmettitore da parte del neurone presinaptico in un segnale elettrico nel neurone postsinaptico?*

Il neurotrasmettitore produce un effetto nel neurone postsinaptico legandosi alle proteine specializzate che sono contenute nella densità postsinaptica, i **RECETTORI**.

I recettori possiedono infatti una regione particolare detta **SITO DI LEGAME**, a cui uno specifico neurotrasmettitore è in grado di adattarsi, come una chiave ad una serratura. Il neurotrasmettitore è infatti detto **LIGANDO** per quel sito di legame sul recettore.

Quando un neurotrasmettitore si lega al sito di legame di un recettore, il recettore apre uno o più



**CANALI IONICI NEUROTRASMETTITORE-DIPENDENTI.** L'apertura di tali canali consente il **passaggio di determinati ioni** fra il fluido extracellulare e il fluido intracellulare. Questo provoca, nel modo conosciuto, **un'alterazione nel potenziale della membrana postsinaptica**. I neurotrasmettitori aprono i canali ionici in modo **diretto** o in modo **indiretto**:

- **Diretto:** si basa su un recettore che è detto **RECETTORE IONOTROPICO**, consiste in un canale ionico dotato di un sito di legame che è direttamente posto sul canale ionico, a cui il neurotrasmettitore si lega direttamente, aprendolo. Gli effetti di questo tipo di legame sono rapidi.
- **Indiretto:** si basa sul **RECETTORE METABOTROPICO**, perchè ha bisogno di energia per mettere in atto una serie di passaggi intermedi affinché i canali ionici si aprano. Questo processo richiede infatti più tempo, è un processo più lento che tuttavia ha degli effetti più duraturi. Il recettore metabotropico attiva una proteina che è posta nelle adiacenze, ed è detta **PROTEINA G** che può legarsi ai canali ionici aprendoli, oppure può attivare a sua volta la produzione di un'ulteriore sostanza chimica che è detta **SECONDO MESSAGGERO**, che si legherà ai canali, aprendoli. In questo modo il recettore potrà aprire più canali.

## IL POTENZIALE POSTSINAPTICO

Il **POTENZIALE POSTSINAPTICO** che segue all'apertura dei canali ionici può depolarizzare il neurone ricevente e quindi aumentarne la frequenza di scarica (**potenziale postsinaptico eccitatorio, PPSE**) o iperpolarizzarlo e diminuirne la frequenza di scarica (**potenziale postsinaptico inibitorio PPSI**). Ciò che determina la natura di un potenziale postsinaptico non è il neurotrasmettitore in sé, ma i canali ionici che il recettore postsinaptico, a cui il neurotrasmettitore si lega va ad aprire. La cosa fondamentale è quindi capire quali ioni passino. Nella membrana postsinaptica esistono **4** tipi principali di **canali ionici neurotrasmettitore-dipendenti**:

1. **Il canale per il Sodio Na<sup>+</sup>:** se il canale che si apre è il canale per il sodio, gli ioni **Na<sup>+</sup> entrano**, l'effetto è una **depolarizzazione**, e ne consegue un potenziale postsinaptico **eccitatorio**.
2. **Il canale per il Potassio K<sup>+</sup>:** se il canale che si apre è il canale per il potassio, gli ioni **K<sup>+</sup> escono**, prevarrà la forza di diffusione l'effetto è un'**iperpolarizzazione**, e ne consegue un potenziale postsinaptico **inibitorio**.
3. **Il canale per il Cloro Cl<sup>-</sup>:** se il canale che si apre è il canale per il cloro, l'effetto che avremo dipende dallo stato della membrana. Se la membrana è a riposo, non avviene nulla: forza di diffusione e forza elettrostatica si bilanciano (dato dalla concentrazione degli ioni cloro). Se la membrana è già depolarizzata dall'attività di sinapsi vicine, la forza di diffusione fa **entrare** ioni **Cl<sup>-</sup>**, ne consegue un potenziale **postsinaptico inibitorio**.
4. **Il canale per il Calcio Ca<sup>2+</sup>:** se il canale che si apre è il canale per il calcio, gli ioni **Ca<sup>2+</sup> entrano**, spinti dalla forza di pressione elettrostatica come gli ioni sodio, l'effetto sarà una **depolarizzazione**, ne consegue un potenziale **postsinaptico eccitatorio**. L'ingresso di Ca<sup>2+</sup>, produce tuttavia anche altri

effetti, legandosi ad enzimi specifici che mediano **cambiamenti plastici** nel neurone ricevente. Ad esempio mediano i cambiamenti a carico delle spine dendritiche nel numero e nella forma delle spine dendritiche, che sono un'importante forma di neuroplasticità. Questo avviene per esempio nella fase di apprendimento delle informazioni.

I potenziali postsinaptici, sono eventi brevi grazie all'azione di due meccanismi:

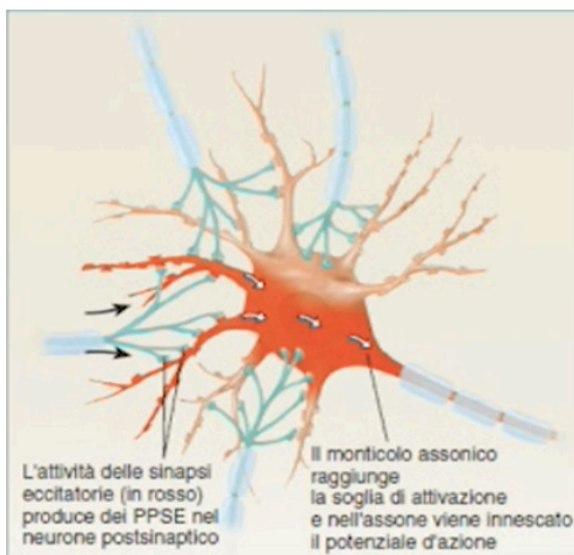
1. **RICAPTAZIONE**: processo mediante il quale il bottone terminale recupera il neurotrasmettitore, attraverso specifiche proteine ricaptatrici, dette **trasportatori**, che sono presenti nella membrana presinaptica.
2. **DISATTIVAZIONE ENZIMATICA**: consiste nella degradazione del neurotrasmettitore ad opera di un enzima specializzato, che lo divide nelle sue componenti. Le componenti non sono in grado di legarsi al recettore e scatenare gli effetti visti nel neurone postsinaptico, questo bloccherà la trasmissione sinaptica

Molti neuroni dispongono di recettori sensibili al neurotrasmettitore che essi stessi rilasciano. Questi recettori sono detti **AUTORECETTORI**. Quando gli autorecettori sono stimolati da una molecola del neurotrasmettitore, regolano i processi interni del neurone presinaptico, tra i quali la sintesi e il rilascio del neurotrasmettitore stesso. Molto spesso, questo inibisce e rallenta la sintesi e il rilascio del neurotrasmettitore, e comunque produce un effetto regolatorio del rilascio in relazione alle esigenze della comunicazione neuronale.

## L'INTEGRAZIONE NEURONALE

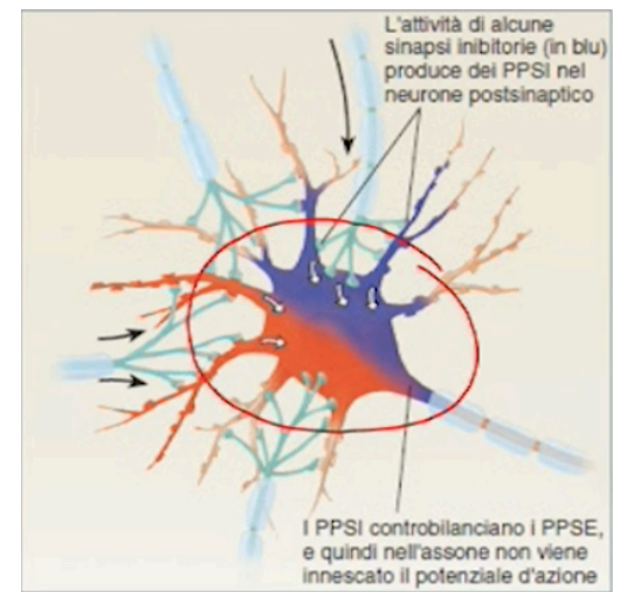
*Da cosa è determinata, quindi, la scarica del neurone postsinaptico, ovvero il verificarsi di un potenziale d'azione?*

Nel neurone postsinaptico, gli effetti dei potenziali eccitatori e/o inibitori prodotti dai neuroni che fanno sinapsi su di esso si **sommano**. L' **INTEGRAZIONE NEURONALE** è quel processo mediante il quale diversi potenziali postsinaptici si combinano in un solo neurone postsinaptico.



Se il neurotrasmettitore produce dei **potenziali postsinaptici eccitatori** nei dendriti e nel soma del neurone postsinaptico, questi si trasmettono lungo i dendriti e il soma fino ad arrivare al monticolo assonico che sappiamo essere la zona da cui si scatena la depolarizzazione neuronale.

Se la depolarizzazione risultante dalla combinazione dei potenziali postsinaptici eccitatori è abbastanza forte da raggiungere nel monticolo assonico la soglia di attivazione, si genera un potenziale d'azione che viaggia nell'assone.



Se contemporaneamente, nello stesso neurone, scaricano delle sinapsi inibitorie, i **potenziali postsinaptici inibitori** che ne derivano, tendono ad annullare gli effetti dei potenziali postsinaptici eccitatori.

La frequenza di scarica del neurone postsinaptico è quindi regolata dall'integrazione dell'attività dei differenti tipi di sinapsi, eccitatorie e inibitorie, avviene proprio una somma algebrica fra i diversi tipi di potenziale postsinaptico. Se il risultato fra tutti i potenziali postsinaptici che coinvolgono il neurone ricevente fa sì che il monticolo assonico arrivi alla soglia di attivazione, il neurone scaricherà. È molto importante ricordarci a questo punto che, l'inibizione di un neurone non coincide necessariamente con l'inibizione di un comportamento. Infatti, i neuroni lavorano sempre in circuitazione: un gruppo di neuroni potrebbe inibire un comportamento, tuttavia un altro gruppo di neuroni potrebbero inibire i neuroni che inibiscono il comportamento e quindi, l'inibizione della prima serie di neuroni provocherebbe l'attivazione del comportamento. Ricordiamo sempre che l'esito del comportamento del funzionamento neuronale deve essere considerato un elemento di un circuito, il risultato della somma degli effetti di un'intera circuitazione.

Fin qui, sono stati illustrati i processi di comunicazione neuronale che riguardano le **SINAPSI CHIMICHE**, ovvero che si basano sull'azione di un **agente chimico, assodendritiche o assosomatiche**. Le **sinapsi assoassoniche** si svolgono a ridosso del bottone terminale, in questo caso la loro azione provocherà una modulazione nel rilascio del neurotrasmettitore, quando il potenziale d'azione arriva al bottone terminale, il rilascio del neurotrasmettitore avviene più o meno sempre in una quantità prestabilita. La modulazione del bottone terminale presinaptico, può far sì che la quantità di neurotrasmettitore rilasciato sia superiore o inferiore, e quindi regolerà il modo in cui avverrà la trasmissione sinaptica.

#### DIFFERENTI TIPI DI SINAPSI

È bene ricordare anche che, nel sistema nervoso, esistono anche sinapsi che non usano un agente chimico, le **SINAPSI ELETTRICHE** ovvero consentono il passaggio diretto della corrente elettrica tra i processi di due neuroni, processi che solitamente sono i dendriti, in questo caso si parlerà di sinapsi **dendrodendritica**. Questo tipo di sinapsi possono essere anche **assodendritico** e **assosomatico**. Queste sinapsi hanno una struttura parzialmente diversa da quelle delle sinapsi chimiche, perchè sono separate da uno spazio di 3 soli nm circa, attraversato da raggruppamenti di speciali proteine dette **CONNESSINE**, che consentono il passaggio diretto degli ioni. Tali zone specializzate vengono dette **GIUNZIONI STRETTE o COMUNICANTI: GAP JUNCTIONS**.

#### DIFFERENTI TIPI DI AGENTI CHIMICI

La comunicazione neuronale basata sul rilascio di neurotrasmettitori si svolge a livello della sinapsi. Tuttavia, i neuroni rilasciano anche **NEUROMODULATORI** (per la maggior parte peptidi, cioè catene di amminoacidi) che vengono secreti in quantità maggiore e si diffondono in regioni più ampie, modulando l'attività di molti neuroni.

È bene ricordare anche che la comunicazione tra i neuroni può essere mediata anche dagli **ORMONI**: sostanze chimiche rilasciate da ghiandole endocrine e da cellule localizzate in vari organi, che si propagano nel fluido extracellulare e da qui nel circolo ematico, andando a modulare l'attività delle **cellule bersaglio** che dispongono dei recettori adatti. Fra queste ci sono anche i neuroni. Dunque, il funzionamento dei neuroni può essere modulato anche per effetto degli ormoni

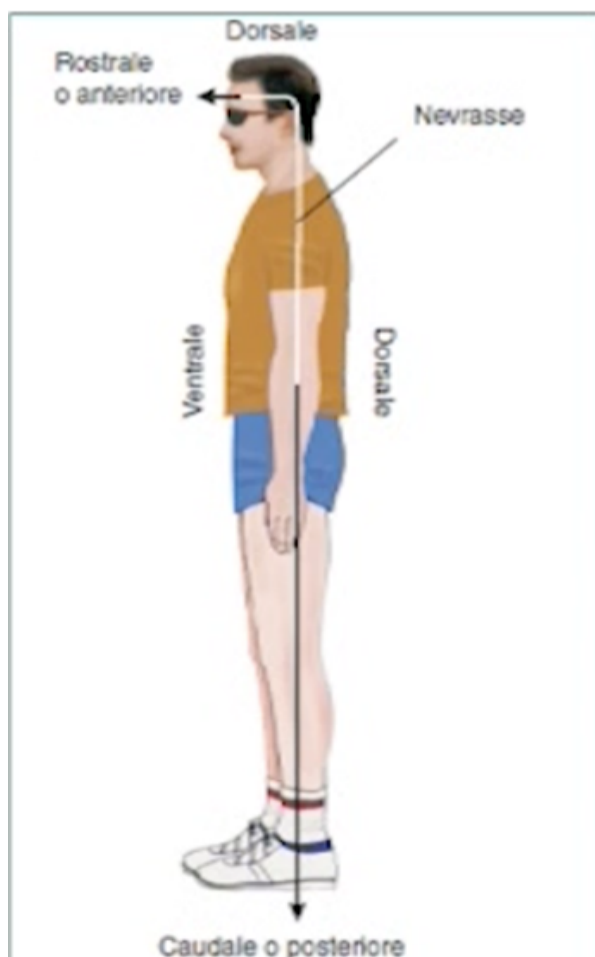
## CONCLUSIONI

- In questa lezione è stata introdotta la trasmissione sinaptica dell'informazione
- È stata descritta la struttura della sinapsi, delineando come avvenga in essa il rilascio dei neurotrasmettitori e l'attivazione dei recettori postsinaptici
- Sono state descritte le basi fisiologiche dei differenti tipi di potenziali postsinaptici, ed è stato spiegato come questi si integrino nel neurone
- Si è fatto riferimento infine ai differenti tipi di sinapsi e di agenti chimici che mediano la trasmissione dell'informazione nel sistema nervoso

## Caratteristiche di base e sviluppo del sistema nervoso

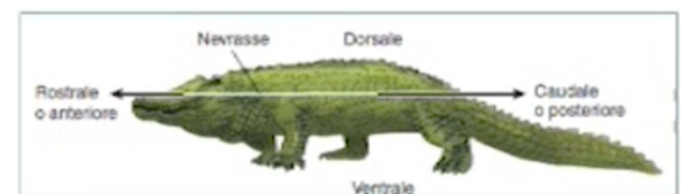
### RIFERIMENTI ANATOMICI DI BASE DEL SISTEMA NERVOSO

Il sistema nervoso è una struttura tridimensionale complessa, dunque, per descriverne le caratteristiche e l'organizzazione è necessario conoscere dei riferimenti anatomici di base.



Il sistema nervoso può essere descritto prendendo come riferimento centrale il **NEURASSE** (o nevrasse), ovvero una linea immaginaria che lo attraversa centralmente lungo il midollo spinale sino al polo frontale dell'encefalo.

Se si considera il nevrasse di un quadrupede, —————> questo corrisponderà ad una linea dritta, parallela al suolo.



La direzione che va **verso la fronte**, sarà definita **ROSTRALE** (dal latino *rostrum*, muso) o . La direzione che va **verso la coda** sarà definita **CAUDALE** o **POSTERIORE**.

La direzione che va **verso il dorso** sarà definita **DORSALE** e quella che va **verso il ventre** sarà definita **VENTRALE**.

Tutte le strutture che compongono il sistema nervoso possono essere localizzate attraverso queste terminologie.

Se si considera invece il neurasse di un uomo, è necessario fare attenzione al fatto che a causa della posizione eretta, il neurasse nell'uomo è **curvo**.

In virtù di questo, la linea immaginaria in relazione alla quale si considerano i riferimenti anatomici per buona parte del cervello è perpendicolare a quella considerata per il midollo spinale.

Quindi, nel caso in cui parliamo del cervello, la direzione rostrale o anteriore, sarà quella che andrà verso la fronte; la direzione caudale o posteriore, sarà quella che andrà verso la nuca; la direzione dorsale sarà quella che andrà verso la sommità del capo; la direzione ventrale sarà quella che andrà verso il mento.

Se parliamo invece del midollo spinale, la direzione rostrale o anteriore sarà quella che andrà verso l'alto, verso il capo; la direzione caudale o posteriore sarà quella che andrà verso i piedi; la direzione ventrale sarà quella che andrà verso il ventre; la direzione dorsale sarà quella che andrà verso il dorso.



Inoltre, considerando la figura umana, immaginando sempre una linea mediana che l'attraversi, si definirà **MEDIALE** una struttura che si trovi più vicina alla linea mediana, e **LATERALE** una struttura che si trovi più lontana dalla linea mediana. Es. l'occhio sinistro sarà mediale rispetto all'orecchio sinistro; l'orecchio d'altra parte sarà laterale rispetto all'occhio.

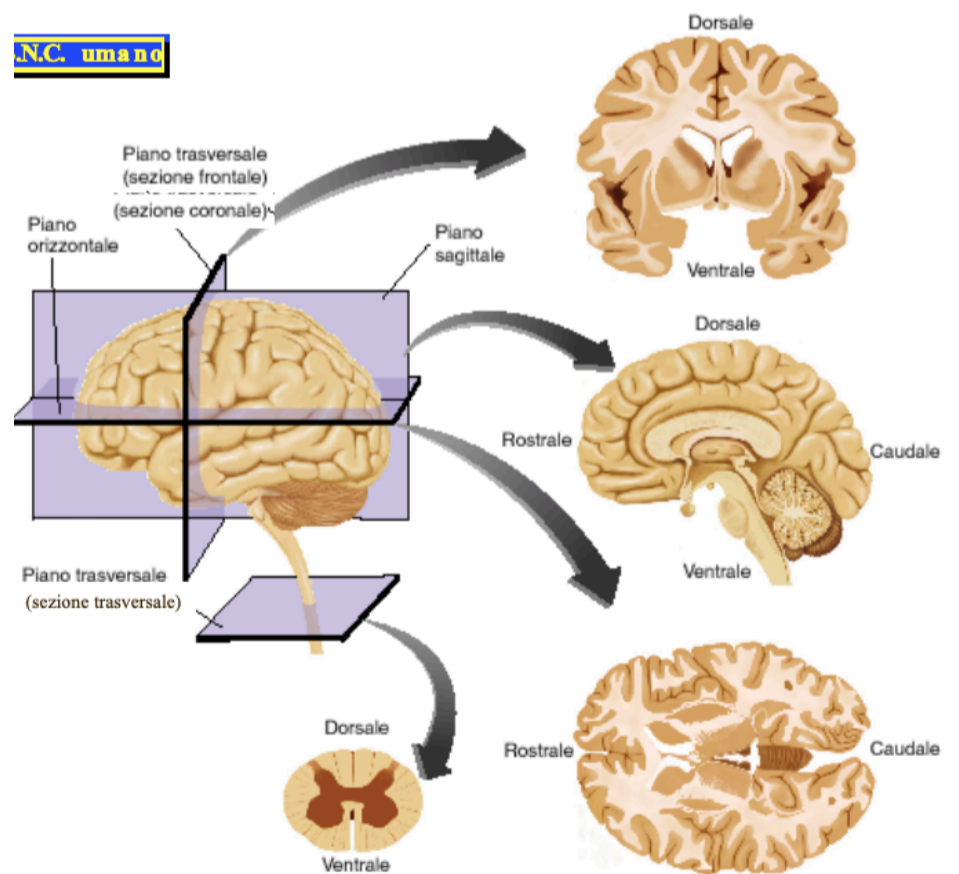
Si diranno **IPSILATERALI** strutture che si trovano dalla stessa parte del corpo rispetto alla linea mediana, e **CONTROLATERALI** strutture che si trovano dalla parte opposta sempre rispetto alla linea mediana.

Es. l'orecchio sinistro sarà ipsilaterale rispetto all'occhio sinistro ma controlaterale rispetto all'occhio destro.

Per osservare le strutture che costituiscono il sistema nervoso centrale, è necessario osservarne l'interno e quindi **sezionarlo**, "tagliarlo".

Possiamo sezionare il sistema nervoso su **3 piani**:

- **PIANO TRASVERSALE**: divide la parte anteriore da quella posteriore, e offre una **SEZIONE CORONALE** (o **FRONTALE**). Bisogna fare attenzione al fatto che, a causa della curvatura del neurasse nell'uomo, il piano trasversale taglia il cervello perpendicolarmente al suolo, taglia invece il midollo in modo parallelo al suolo: le sezioni coronali del midollo saranno parallele al suolo.
- **PIANO SAGITTALE**: divide la parte sinistra da quella destra nel sistema nervoso, offre una **SEZIONE SAGITTALE**. Il **piano mediosagittale**, divide il sistema nervoso nella metà destra e nella metà sinistra.



- **PIANO ORIZZONTALE:** divide il sistema nervoso nella parte superiore e nella parte inferiore, offre una **SEZIONE ORIZZONTALE**.

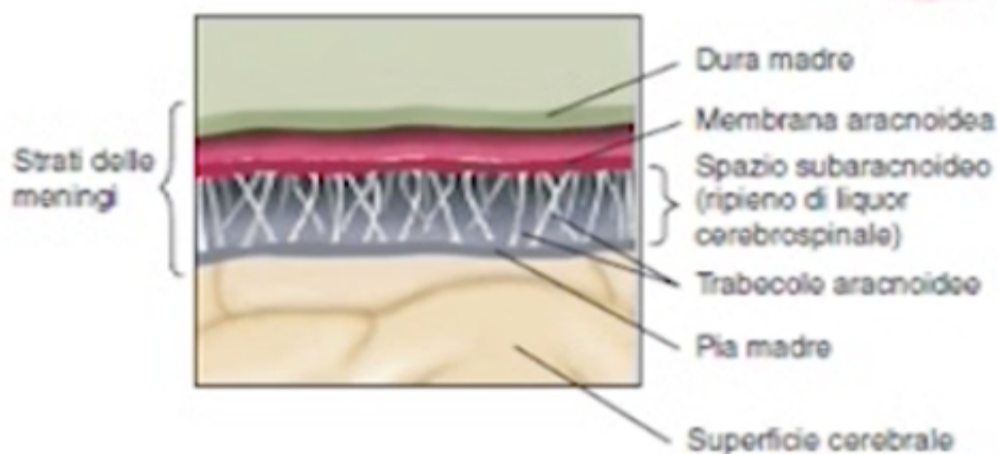
Il sistema nervoso è costituito da due macro-compartimenti fondamentali:

1. **SISTEMA NERVOSO CENTRALE (SNC)**, che è costituito da tutte le parti del sistema nervoso che sono contenute nelle ossa craniche e nella colonna vertebrale, ovvero il cervello e il midollo spinale;
2. **SISTEMA NERVOSO PERIFERICO (SNP)**, che è costituito da tutte le parti del sistema nervoso che si trovano al di fuori delle ossa craniche e della colonna vertebrale, ovvero i nervi e i gangli periferici.

## LE MENINGI

L'intero sistema nervoso è protetto da un rivestimento di tessuto connettivo.

Gli strati di rivestimento che proteggono il sistema nervoso vengono detti **MENINGI**, dal greco *mengix*, membrana.



Nel **sistema nervoso centrale** sono presenti **tre strati** di rivestimento.

Lo strato più esterno, è detto **DURA MADRE**, ed è spesso e resistente, flessibile ma non elastico.

Subito al di sotto si trova la **MEMBRANA ARACNOIDEA**, dal greco *aracne*, ragno. Questa membrana assume la consistenza e le sembianze di una tela di ragno, in virtù dei prolungamenti che

da essa si dipartono che sembrano i filamenti di una ragnatela, e che vanno a raggiungere lo strato più interno delle meningi.

Lo strato più interno e delicato, aderisce strettamente al sistema nervoso, e viene detto **PIA MADRE**. Tra la pia madre e l'aracnoidea c'è uno spazio chiamato **spazio subaracnoideo**, che è riempito da un liquido trasparente e salato detto **LIQUIDO CEREBROSPINALE** o **LIQUOR**.

Nel **SNP**, non sono presenti né la membrana aracnoidea né il liquor. I nervi e i gangli periferici sono ricoperti quindi solo da **2 strati di meningi**, ovvero la dura madre e la pia madre che vanno a fondersi. Può essere interessante per ricordarlo, che chiamiamo le membrane con il termine di madre in virtù di una traduzione di un trattato medico del X secolo scritto da un medico persiano, che aveva utilizzato il termine che, in quella lingua, si utilizzava per indicare la madre ma anche tutti i tessuti di rivestimento poiché non c'era un termine specifico per indicare questo concetto. Nell' XI secolo, questo trattato fu tradotto in latino, probabilmente da un traduttore non pratico dell'anatomia del sistema nervoso, che tradusse il termine in maniera letterale: mater. Questo è arrivato fino a noi nella terminologia che oggi conosciamo ed utilizziamo.

## IL SISTEMA VENTRICOLARE

Non solo le meningi proteggono il nostro sistema nervoso. Infatti, il cervello ha una consistenza gelatinosa, molto delicata. Inoltre, ha un peso considerevole e pesa circa 1400g. Per questo motivo, ha necessità di un apparato che lo protegga e supporti nel sostenere il suo stesso peso.

Questo apparato è il **SISTEMA VENTRICOLARE**, una serie di cavità e canali, riempiti di liquido cerebrospinale, che hanno varie funzioni fondamentali:

- l'immersione del cervello nel liquido cerebrospinale ne **riduce il peso** netto (proprio perchè galleggia in questo liquido) a circa 50-80g, diminuendone la pressione alla base;
- Il liquido cerebrospinale **assorbe gli eventuali urti** con l'interno delle ossa craniche nei movimenti della testa (gli urti potrebbero essere appunto prodotti con i movimenti repentini della testa)
- Il liquido cerebrospinale costituisce un **mezzo di scambio** delle sostanze fra i vasi sanguigni e il tessuto cerebrale



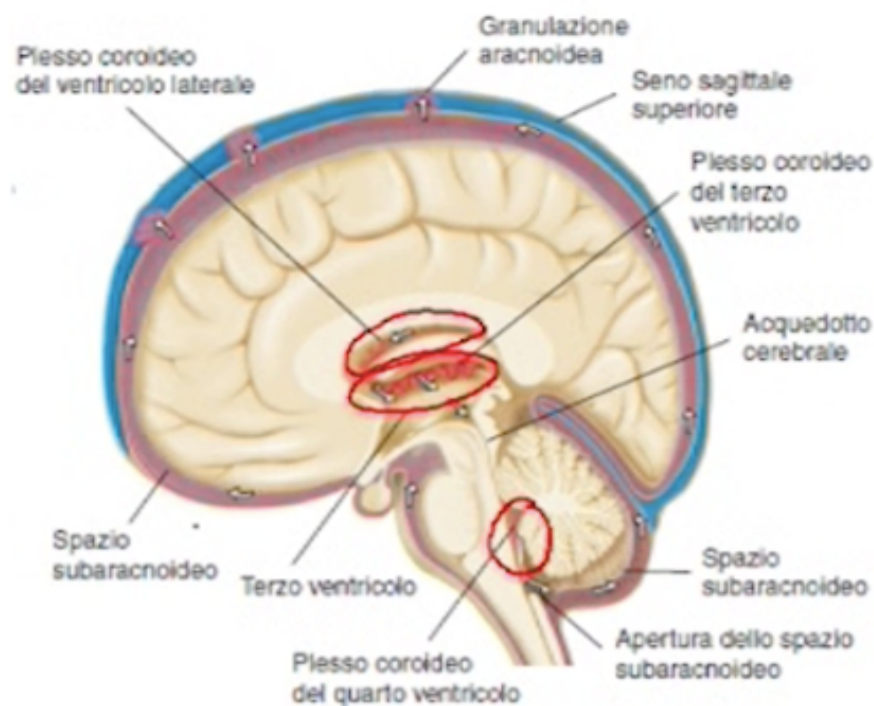
Ognuno degli emisferi, contiene una delle due cavità più grandi che sono dette **VENTRICOLI LATERALI**.

Nell'immagine, troviamo una sezione laterale, una dorsale e una frontale dell'encefalo, vediamo in trasparenza i ventricoli laterali.

Entrambi i ventricoli laterali, sono connessi al **TERZO VENTRICOLO**, che è posto sulla linea mediana che divide i due emisferi.

Un lungo canale (l'acquedotto cerebrale) connette il terzo ventricolo al **QUARTO VENTRICOLO**.

Il liquido cerebrospinale è prodotto da un tessuto specializzato che filtra il sangue: infatti il liquido cerebrospinale ha una consistenza simile a quella del plasma. Questo tessuto specializzato è detto **PLESSO COROIDEO** e protrude in tutti e 4 i ventricoli.



Il volume totale del liquido cerebrospinale, è di circa 125-150ml e la sua emivita è di circa 3 ore. (emivita: tempo necessario al ricambio di circa metà del liquido cerebrospinale contenuto nel sistema ventricolare). Questo comporta che esso sia prodotto continuamente, andando quindi soggetto più volte al giorno a un ciclo di assorbimento e ricambio.

Il ciclo del liquido cerebrospinale, inizia la sua produzione nei **ventricoli laterali**, da qui defluisce nel **terzo ventricolo**, dove ne è prodotto altro, per arrivare attraverso l'**acquedotto cerebrale**, nel **quarto ventricolo** dove ne è prodotto ancora altro.

Dal quarto ventricolo, il liquido cerebrospinale fuoriesce passando per tre piccoli forami che lo immettono nello **spazio subaracnoideo**.

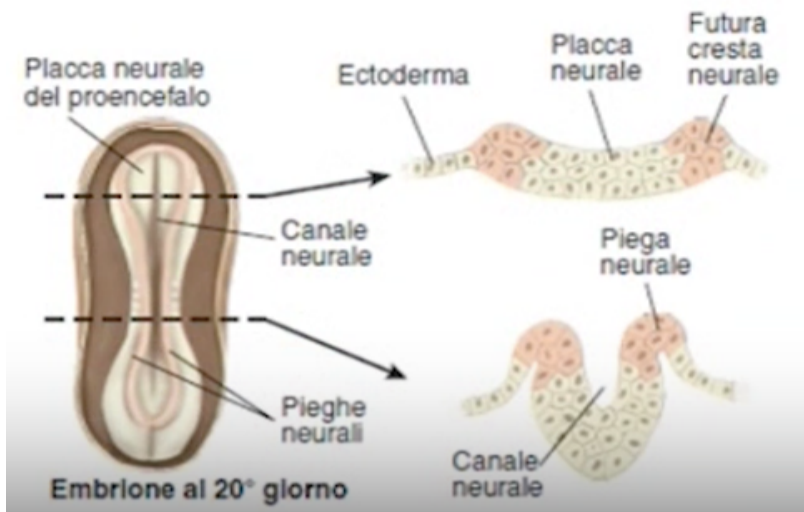
Attraverso lo spazio subaracnoideo, il liquido cerebrospinale circola **intorno a tutto il sistema nervoso centrale**. Da qui, il liquido cerebrospinale è riassorbito nella circolazione sanguigna mediante delle particolari strutture dette **GRANULAZIONI ARACNOIDEE** che sono delle strutture a forma di sacca che ne consentono il deflusso nella **circolazione venosa** tramite il seno sagittale superiore che si trova nella sommità del capo.

È importante dire che, è fondamentale che il flusso del liquido cerebrospinale segua questo ciclo appena descritto, infatti qualora ci sia un'ostruzione (può capitare), ad esempio nell'acquedotto per una massa tumorale che preme, o nel caso un neonato sia nato con un acquedotto troppo sottile, questo creerà un'ostruzione e provocherà una forte pressione all'interno dei ventricoli. Questo tipo di disturbo, tuttavia, è adesso curato chirurgicamente in maniera semplice inserendo una cannula all'interno del sistema ventricolare.

A questo punto possiamo chiederci:

*Come si forma il sistema nervoso? Come arriviamo ad avere il sistema nervoso che funziona nella nostra vita adulta?*

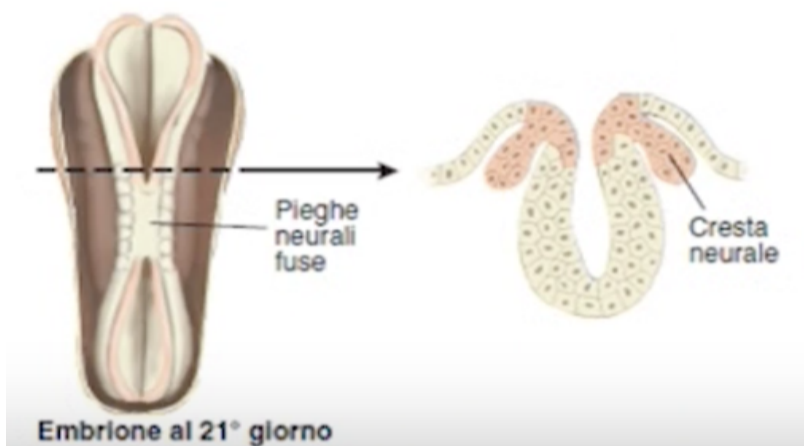
## LO SVILUPPO DEL SISTEMA NERVOSO



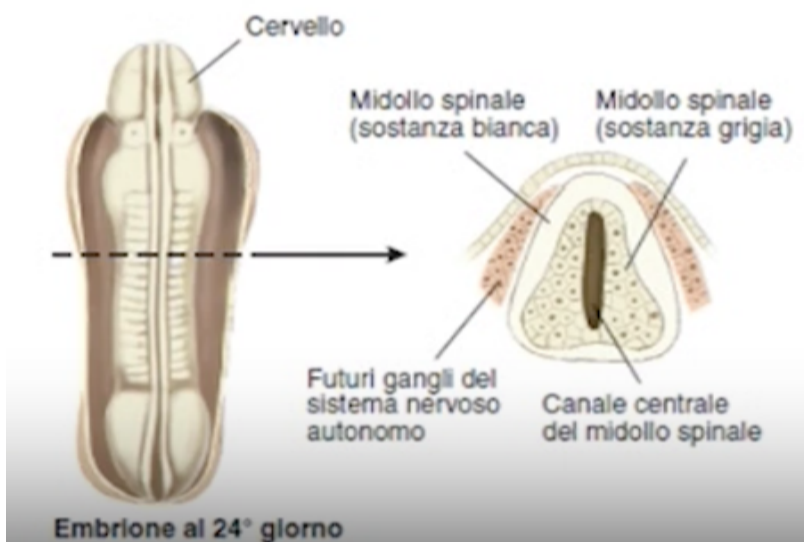
Allo stadio iniziale, l'embrione si presenta come un disco costituito da tre strati di cellule.

Lo sviluppo del sistema nervoso, inizia intorno al **18esimo giorno** dopo il concepimento, quando lo strato più esterno dal punto di vista dorsale, detto **ECTODERMA**, si crea una **PLACCA NEURALE**, attraverso l'ispessimento di questo strato.

Nella figura, si vede una visione dorsale dell'embrione e delle azioni trasversali che corrispondono alle linee tratteggiate in cui si può apprezzare la placca neurale.

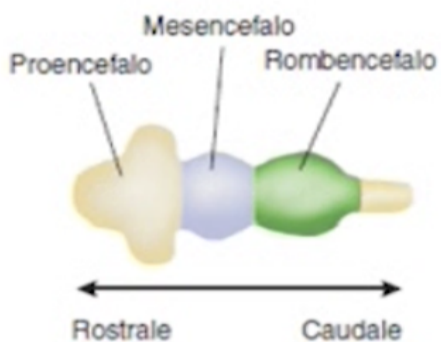


I bordi della placca neurale vanno man mano arricciandosi in creste a formare un solco in direzione rostro-caudale, le cui pareti sono dette **PIEGHE NEURALI**. A partire dal **21esimo giorno**, le pieghe neurali si avvicinano dorsalmente fino a fondersi.



In questo modo, si forma il **TUBO NEURALE**, da cui derivano il **cervello** e il **midollo spinale**.

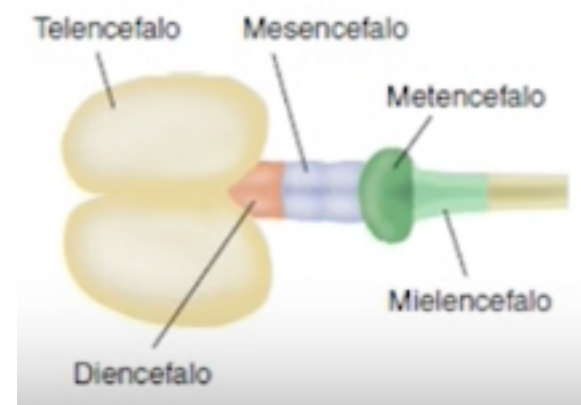
Al congiungersi delle pieghe neurali, una parte dell'ectoderma viene spinta fuori, lateralmente al tubo neurale, e forma la **CRESTA NEURALE**, da cui deriveranno i neuroni che si trovano nel **sistema nervoso periferico**.



Dal **28esimo giorno**, dall'estremità rostrale del tubo neurale, si differenziano **3 vescicole** interconnesse.

Da tali vescicole si formeranno i **ventricoli**, e dal tessuto che le ricopre deriveranno le tre parti principali del cervello: **PROENCEFALO**, **MESENCEFALO**, **ROMBENCEFALO**.

Nel corso dello sviluppo, la vescicola proencefalica si differenzia nelle prime tre cavità ventricolari. Il tessuto intorno ai **ventricoli laterali** formerà il **TELENCEFALO**, mentre quello intorno al **terzo ventricolo** formerà il **DIENCEFALO**. La vescicola centrale al **MESENCEFALO** si restringerà a formare l'**acquedotto cerebrale**.



Infine, dalla vescicola più caudale si formerà il **quarto ventricolo**, e il rombencefalo si differenzierà nel **METENCEFALO** e nel **MIELENCEFALO**.

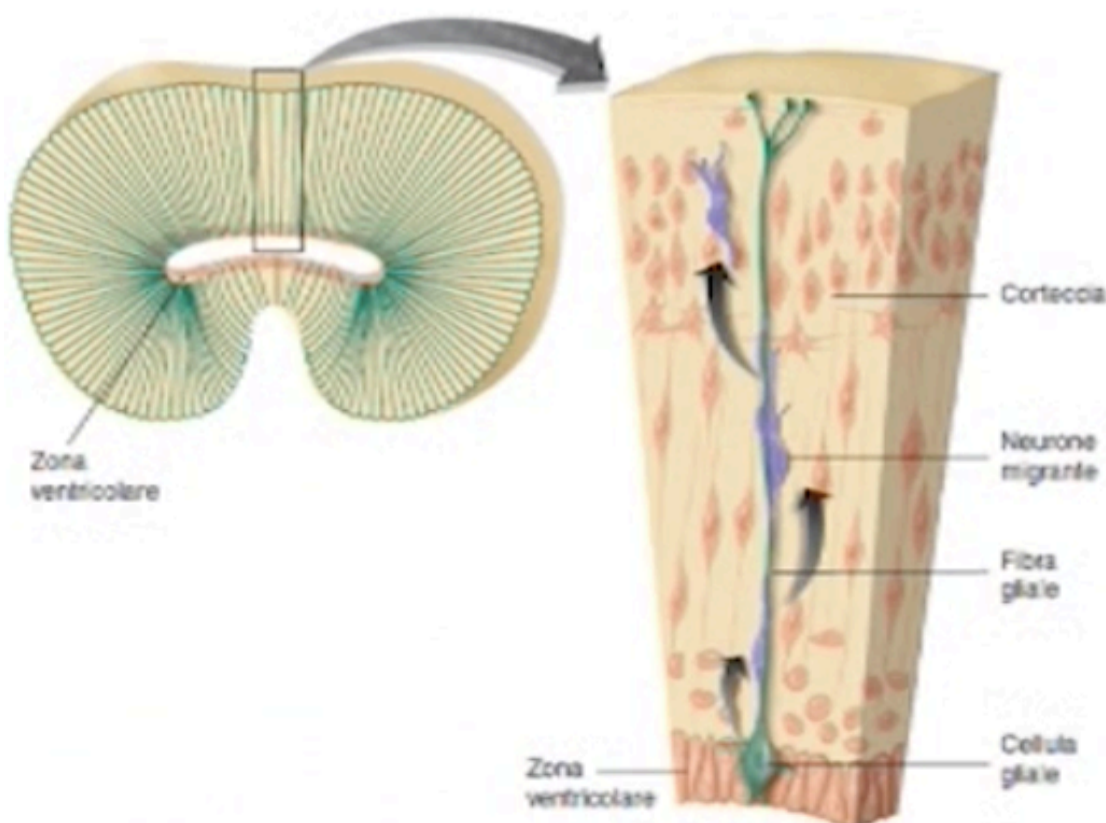
All'interno di queste macro-strutture si differenzieranno ulteriormente alcune strutture con funzioni e morfologia distinte.

SUDDIVISIONI ANATOMICHE PRESENTI NEL CERVELLO		
SUDDIVISIONE PRINCIPALE	CAVITA' VENTRICOLARE	SOTTOSUDDIVISIONE
<b>PROENCEFALO</b>	<b>VENTRICOLI LATERALI</b>	<b>TELENCEFALO</b>
	<b>TERZO VENTRICOLO</b>	<b>DIENCEFALO</b>
<b>MESENCEFALO</b>	<b>ACQUEDOTTO CEREBRALE</b>	<b>MESENCEFALO</b>
<b>ROMBENCEFALO</b>	<b>QUARTO VENTRICOLO</b>	<b>METENCEFALO</b>
		<b>MIELENCEFALO</b>

*Come si passa dal sottile tubo neurale alla struttura complessa che costituisce il sistema nervoso centrale adulto?*

Dal punto di vista cellulare, il sistema nervoso centrale si sviluppa a partire dalle **cellule germinative** che costituiscono la parte interna del tubo neurale, seguendo una serie di fasi distinte. Tali cellule sono dette **CELLULE PROGENITRICI**.

Nella prima fase dello sviluppo, fase di **DIVISIONE SIMMETRICA**, le cellule progenitrici si differenziano in nuove cellule progenitrici andando ad aumentare lo spessore di uno strato cellulare compatto detto **ZONA VENTRICOLARE**.



In questa figura si vede rappresentato il processo di sviluppo della corteccia che è quello più studiato all'interno del sistema nervoso e quindi più conosciuto. Le altre strutture si sviluppano comunque in maniera simile.

Alcune cellule progenitrici migrano a breve distanza dalla zona ventricolare e formano, continuando a moltiplicarsi, la **ZONA SOTTOVENTRICOLARE**.

Alla settima settimana dal concepimento, le cellule progenitrici ricevono un segnale che le induce a passare dalla fase di divisione simmetrica

alla fase di **DIVISIONE ASIMMETRICA**, durante la quale si dividono in una cellula progenitrice e in una cellula cerebrale.

Le prime cellule cerebrali che si formano dalla divisione asimmetrica, sono le **CELLULE GLIALI RADIALI**. I corpi cellulari di queste cellule rimangono nelle zone ventricolare e sottoventricolare, ma estendono radialmente le loro fibre verso la pia madre, formando delle estremità a coppa che aderiscono appunto alla pia madre. Queste cellule formeranno dei “raggi” che si estendono dalla zona ventricolare. In questo modo, potrà avere corso un processo (si instaura in processo) che è detto di **MIGRAZIONE CELLULARE**, per il quale i neuroni formati dalla divisione asimmetrica nello strato ventricolare viaggiano verso la loro collocazione finale lungo le fibre delle cellule gliali radiali, formando così le diverse strutture cerebrali.

La fase di divisione asimmetrica dura circa **tre mesi** e finisce quando un segnale chimico causa la morte delle cellule progenitrici.

Arrivati alla loro collocazione finale, i neuroni cominciano a stabilire delle **connessioni** fra loro.

Sviluppano quindi i loro **dendriti** e i loro **assoni**, che avviene perché alle estremità di essi si trovano i **CONI DI CRESCITA**.

Gli assoni crescono guidati da fattori fisici e da segnali chimici inviati da altre cellule. Celle di diverso tipo inviano segnali diversi che attraggono o respingono assoni di cellule diverse. In questo modo quindi, quando i coni di crescita raggiungono i loro **bersagli**, formano ramificazioni, sviluppano i bottoni terminali e stabiliscono **sinapsi** sulla cellula bersaglio adeguata che ha richiamato questo assone con un segnale chimico di attrazione. La cellula postsinaptica, deve formare i recettori postsinaptici. Inoltre, invia al neurone presinaptico un segnale chimico che è fondamentale perché tale neurone presinaptico **sopravviva**: viene fornito da sostanze dette **FATTORI NEUROTROFICI**.

*Perché è fondamentale che le cellule postsinaptiche inviino questo messaggio di sopravvivenza ai neuroni presinaptici?*

Perché i neuroni che si formano nella zona ventricolare sono in sovrannumero rispetto a quelli che costituiranno effettivamente il cervello. Infatti, circa il 50% dei neuroni non trova con il suo assone un bersaglio appropriato per formare una sinapsi. Di conseguenza, non riceve un segnale chimico di sopravvivenza e va incontro ad un processo di morte (degradazione) geneticamente determinata detta **APOPTOSI**.

Tale processo di **soltimento neuronale** è il modo che l'evoluzione ha studiato per costituire al meglio il nostro sistema nervoso, è quindi necessario che avvenga questo soltimento perché ci sia uno sviluppo normale e funzionale del sistema nervoso.

Lo sviluppo cerebrale, prosegue tuttavia, **anche dopo la nascita**. Nell'uomo il cervello continua a svilupparsi per almeno 20 anni.

I circuiti neuronali si formano in parte in base a un **programma genetico** che guida la migrazione cellulare, e in parte in base **all'esperienza**. Durante specifiche fasi iniziali dello sviluppo cerebrale, dette **PERIODI CRITICI**, le stimolazioni sensoriali e l'attività sinaptica influenzano fortemente e in maniera irrinunciabili lo stabilirsi di connessioni neuronali che sono fondamentali per specifici comportamenti e specifiche funzionalità del sistema nervoso. Per esempio: la stereopsi ovvero la capacità di vedere la profondità, si sviluppa nel bambino in un periodo che va dal 1 al 3 anno. Questa capacità per formarsi, ha necessità che la visione binoculare possa fissarsi sugli oggetti. Infatti i 2 occhi hanno un'immagine

leggermente diversa degli oggetti che fissano, e questo crea la nostra percezione di profondità. Se in questo periodo critico, gli occhi del bambino non riescono a fissare l'oggetto, per esempio a causa di uno strabismo, le connessioni adeguate a creare la stereopsi non si creeranno. Anche qualora il problema per cui gli occhi non riescono a fissare un oggetto venga risolto, la stereopsi non si creerà più se questo avverrà dopo questo periodo critico (1-3 anni). È stato dimostrato quindi, in questo e in fenomeni simili, che in periodi determinati è fondamentale che la stimolazione sensoriale sia quella adeguata perché si formino le connessioni adeguate alla nostra funzionalità.

Inoltre, è importante ricordare che, modificazioni plastiche sottili avvengono durante tutto l'arco di vita. Questo è particolarmente evidente in alcuni casi particolari, per esempio quando si va incontro ad un incidente che provoca l'amputazione di un arto: la parte del sistema nervoso precedentemente dedicata alla ricezione di informazioni da quell'arto e ai comandi di quell'arto, verrà dedicata ad analizzare informazioni da parte del corpo vicine, e svilupperanno delle capacità sensoriali più ampie. Oppure, è stato studiato anche ad esempio nei musicisti che suonano strumenti a corde e che utilizzano i polpastrelli in modo molto forte, e quindi hanno una stimolazione sensoriale aumentata rispetto a chi non a questo tipo di esperienza, la zona del sistema nervoso adibita ad analizzare le informazioni che provengono dai polpastrelli, è più larga, si modifica in modo da essere più larga, rispetto ai casi in cui questo tipo di esperienza non avvenga. Lo stesso si dimostra nelle persone cieche che leggono testi in Braille, stimolando in maniera particolare i polpastrelli. Anche in casi meno particolari, delle modificazioni plastiche sottili avvengono a carico della morfologia neuronale, anche nelle fasi di apprendimento corrente che ci forniscono le nostre esperienze.

In età adulta continuano, in conseguenza all'esperienza, a formarsi sinapsi (**SINAPTOGENESI**). È stata inoltre dimostrata la nascita di nuove cellule cerebrali in processi che si chiamano **NEUROGENESI** e **GLIOGENESI**. La neurogenesi è stata dimostrata sia nell'ippocampo, una struttura particolarmente coinvolta in memoria e apprendimento; e nei bulbi olfattivi, una struttura coinvolta nell'elaborazione delle stimolazioni olfattive. Questi nuovi neuroni si sviluppano andando ad integrarsi nei circuiti persistenti, aumentando la funzionalità di tali circuiti in maniera incrementale.

#### CONCLUSIONI:

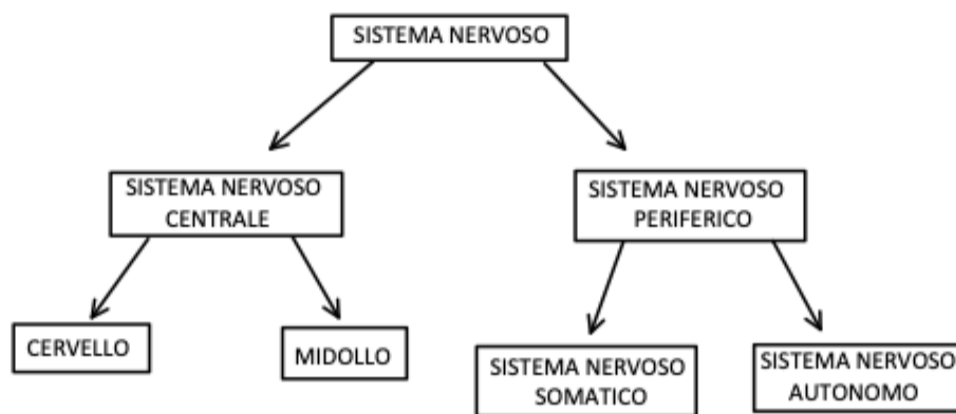
- sono stati delineati i riferimenti anatomici di base necessari a descrivere ed identificare le strutture del sistema nervoso
- Sono state descritte le meningi e la loro funzione protettiva per il sistema nervoso
- È stata descritta l'anatomia del sistema ventricolare e ne sono state illustrate le funzioni
- Sono state delineate e descritte le fasi dello sviluppo del sistema nervoso

# Anatomia del sistema nervoso centrale e periferico

## MACRO-COMPARTIMENTI DEL SISTEMA NERVOSO

Il sistema nervoso è costituito da 2 macro compartimenti fondamentali:

1. **SNC**: che è costituito da tutte le parti del sistema nervoso che sono contenute nelle ossa craniche e nella colonna vertebrale
2. **SNP**: che è costituito da tutte le parti del sistema nervoso che si trovano al di fuori delle ossa craniche e della colonna vertebrale



## CARATTERISTICHE ANATOMICHE GENERALI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

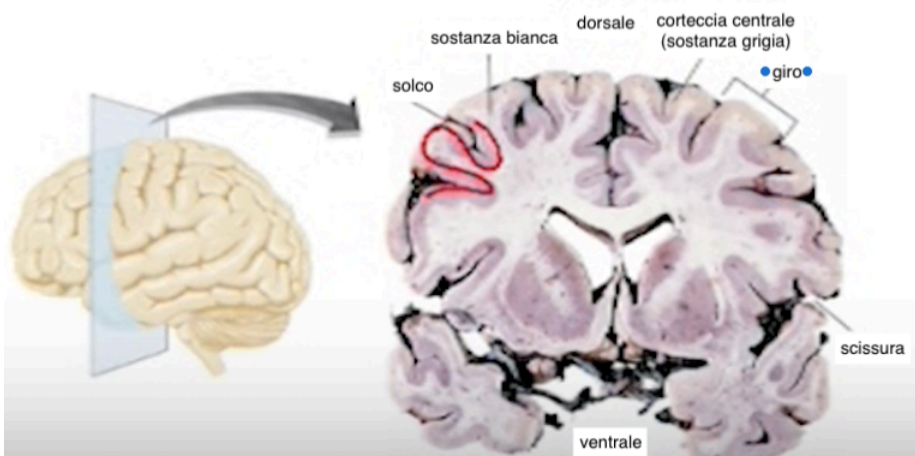
Nel **sistema nervoso centrale**, si possono distinguere due organizzazioni anatomiche tipiche delle cellule nervose:

- i **NUCLEI**: aggregati localizzati di neuroni con funzionalità e connessioni simili
- Le **CORTECCE**: strati sovrapposti di cellule nervose che sono distinguibili sulla base di caratteristiche morfologiche e funzionali simili

Gli assoni si trovano aggregati in **FASCI**, che hanno caratteristiche analoghe ai nervi del sistema nervoso periferico. I fasci che attraversano la linea mediosagittale del cervello vengono detti **COMMESSURE**.

Dal punto di vista istologico, nel sistema nervoso centrale si possono distinguere 2 ampie regioni:

1. **MATERIA GRIGIA** ovvero ogni aggregazione di corpi cellulari presente nel cervello e nel midollo spinale (quindi nuclei e cortecce)
2. **SOSTANZA BIANCA**, ovvero l'insieme di fibre assoniche, così denominate per la colorazione bianca della mielina lipidica che li ricopre



Dal punto di vista delle macro-componenti, nel sistema nervoso centrale distinguiamo il **CERVELLO** e il **MIDOLLO SPINALE**.

Nel **CERVELLO**, possiamo distinguere **tre suddivisioni principali**, derivante dalle tre vescicole primarie che si formano durante lo sviluppo embrionale:

1. **PROENCEFALO**
2. **MESENCEFALO**
3. **ROMBENCEFALO**

#### L'ANATOMIA DEL CERVELLO: IL PROENCEFALO

Nel **proencefalo** distinguiamo **due importanti sotto-suddivisioni**:

- il **TELENCEFALO**: si sviluppa intorno ai ventricoli laterali
- Il **DIENCEFALO**: si sviluppa intorno al terzo ventricolo

Il **TELENCEFALO** è composto dalla maggior parte delle strutture che costituiscono i due **emisferi cerebrali**, le due porzioni maggiori del cervello.

Si possono distinguere nel telencefalo **tre aree strutturali** principali:

1. **CORTECCIA CEREBRALE**
2. **SISTEMA LIMBICO**
3. **GANGLI DELLA BASE**

#### 1. CORTECCIA CEREBRALE

La corteccia cerebrale, ricopre gli emisferi come la corteccia di un albero ricopre il tronco. Ha uno spessore di circa 3 mm e una superficie totale di circa 2360 cm quadrati.

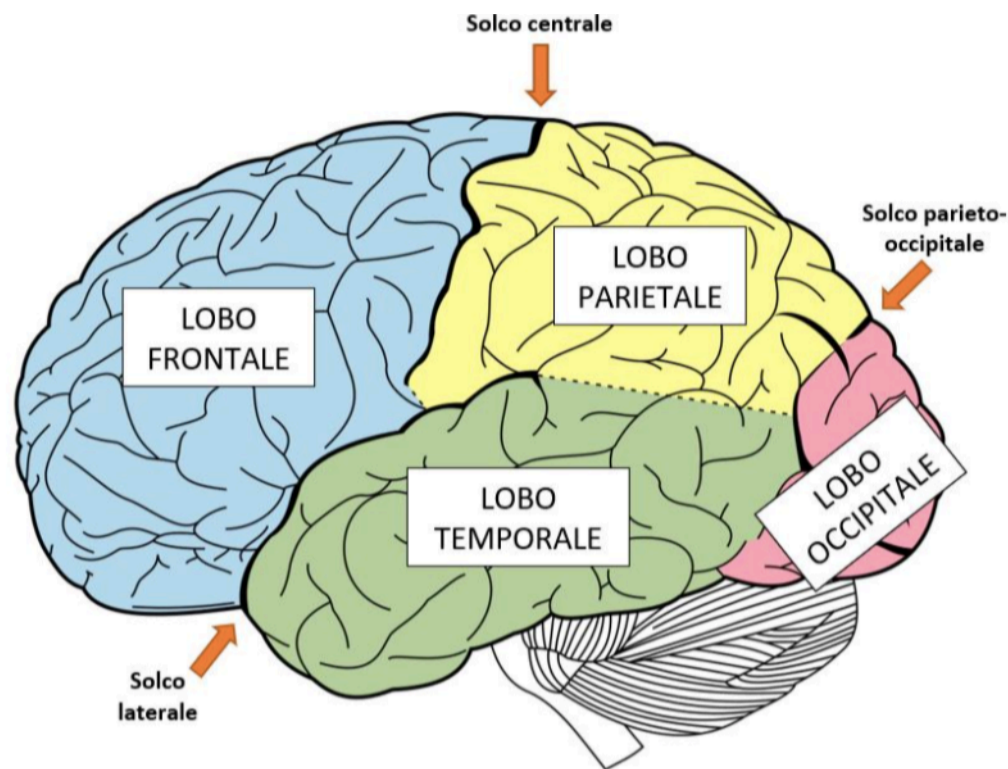
In proporzione alla grandezza del corpo, la corteccia dell'uomo è più grande di quella di tutte le altre specie. Questo è possibile perchè la corteccia cerebrale dell'uomo è profondamente ripiegata in **circonvoluzioni**.

Nella corteccia si possono apprezzare i **SOLCHI** (piccole fessure) e **SCISSURE** (fessure più profonde). I rilievi che sono presenti tra solchi e scissure adiacenti, vengono detti **GIRI**.

Le ripiegature che formano solchi, scissure e giri, triplicano la superficie della corteccia cerebrale, infatti 2/3 della corteccia sono "nascosti" all'intento delle ripiegature che presentano.

La corteccia cerebrale è composta da glia e neuroni connessi tra loro che sono organizzati in **sei strati** paralleli alla superficie del cervello. La corteccia è composta di materia grigia, e gli assoni al di sotto che costituiscono la sostanza bianca, la connettono alle altre aree cerebrali.

La corteccia cerebrale si può suddividere in 4 aree dette LOBI, che prendono il nome delle ossa craniche sovrastanti:



1. **FRONTALE:** comprende tutte le regioni corticali poste anteriormente al **solco centrale**
2. **PARIETALE:** comprende le regioni corticali poste posteriormente al **solco centrale**
3. **LOBO TEMPORALE:** si pone ventralmente ai lobi frontale e parietale, al di sotto della **scissura laterale** (o scissura di Silvio)
4. **LOBO OCCIPITALE:** si trova nella parte posteriore del cervello, caudalmente ai lobi parietale e temporale, in posizione posteriore rispetto al **solco parieto-occipitale**

Dal punto di vista funzionale, all'interno della corteccia cerebrale si possono distinguere prima di tutto le **AREE SENSORIALI PRIMARIE**, che ricevono per prime le informazioni degli organi sensoriali:

- La **CORTECCIA VISIVA PRIMARIA** riceve informazioni visive, ed è localizzata nel lobo occipitale, sulla superficie interna degli emisferi cerebrali, lungo i margini della **scissura calcarina**.
- La **CORTECCIA UDITIVA PRIMARIA** riceve informazioni uditive, ed è localizzata al di sotto della **scissura laterale**, che separa il lobo temporale dai lobi frontale e parietale
- La **CORTECCIA SOMATOSENSITIVA PRIMARIA** riceve informazioni che riguardano la sensibilità somatica ed è localizzata in una striscia del lobo parietale caudale al **solco centrale**. Aree diverse della corteccia somatosensitiva primaria, elaborano informazioni diverse provenienti da parti diverse del corpo
- La **CORTECCIA GUSTATIVA PRIMARIA** riceve le informazioni relative al gusto ed è localizzata alla base della corteccia somatosensitiva e in una parte della corteccia insulare, posta nella profondità della **scissura laterale**

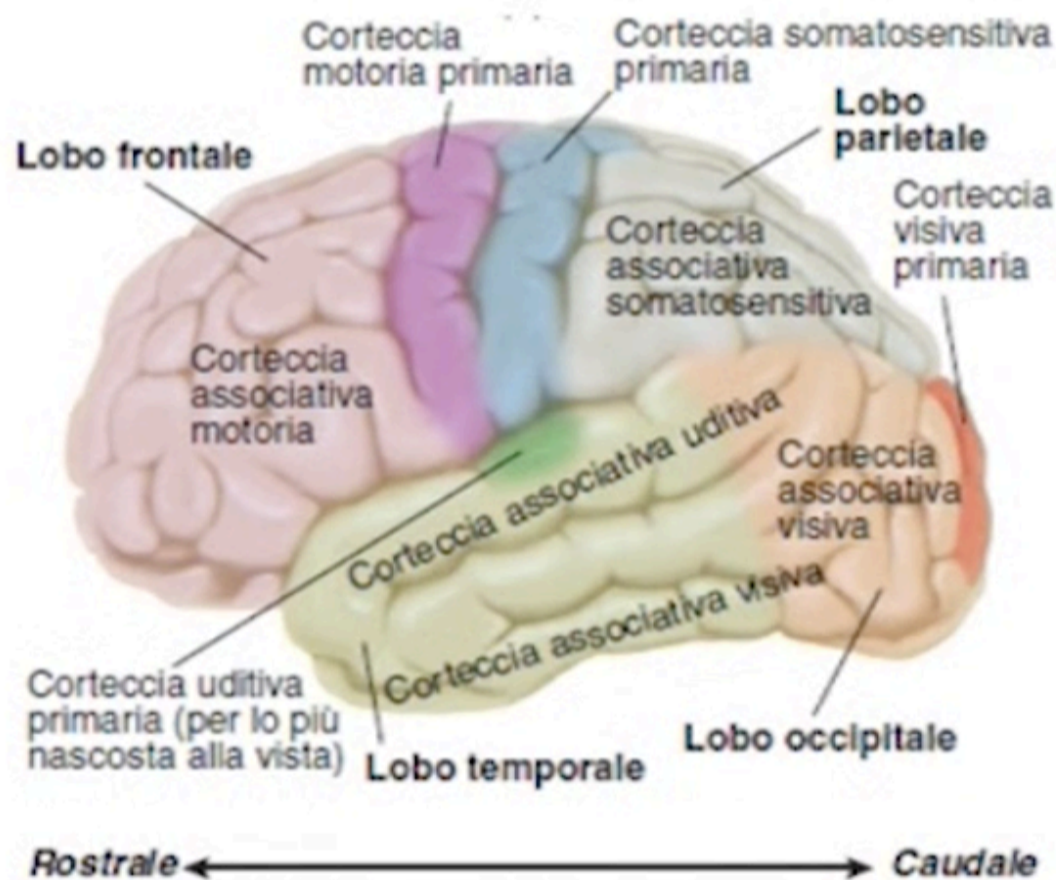
L'informazione visiva, uditiva e somatosensitiva, sono trasmesse dagli organi sensoriali alla corteccia sensoriale primaria **controlaterale**. Questo vuol dire che le informazioni sensoriali che provengono dalla mano destra, saranno trasmesse alla corteccia somatosensitiva primaria sinistra.

Oltre alle aree sensoriali primarie citate, possiamo distinguere la **CORTECCIA MOTORIA PRIMARIA**, che è posta rostralmente al **solco centrale** e alla corteccia somatosensitiva primaria.

I neuroni che costituiscono quest'area della corteccia controllano il movimento inviando informazioni ai muscoli del corpo mediante **connessioni controlaterali**.

Tutta l'area della corteccia che non è occupata dalle aree primarie, è occupata dalle **AREE ASSOCIATIVE**, dedicate a supportare i processi cognitivi di alto livello che intercorrono fra sensazione e azione, ovvero tra percezione, apprendimento, memoria e pianificazione dell'azione.

Ogni area sensoriale primaria spedisce informazioni alla **corteccia SENSORIALE ASSOCIATIVA** adiacente.



In generale, tutte le aree rostrali rispetto al solco centrale, si occuperanno della pianificazione, movimento e azione; le aree caudali al solco centrale, si occuperanno della percezione e dell'apprendimento

In queste aree avviene l'**analisi dell'informazione sensoriale**, che supporta la **percezione** di essa e l'**immagazzinamento del ricordo**.

Le regioni sensoriali associative **più vicine** alle primarie ricevono informazioni da un **unico sistema sensoriale**; quelle **più lontane** integrano informazioni di **più di un sistema**, dando luogo alla nostra percezione integrata della realtà che appunto si integra su sensazioni che provengono da diversi sistemi.

Nel **LOBO FRONTALE** distinguiamo la **CORTECCIA ASSOCIATIVA MOTORIA** (o **PREMOTORIA**), che controlla la corteccia motoria primaria ed è posta davanti alla corteccia motoria primaria, in una striscia davanti a quest'ultima.

Distinguiamo poi la **CORTECCIA PREFRONTALE** che è posta rostralmente alla corteccia associativa motoria e supporta la pianificazione di strategie di movimento e azione.

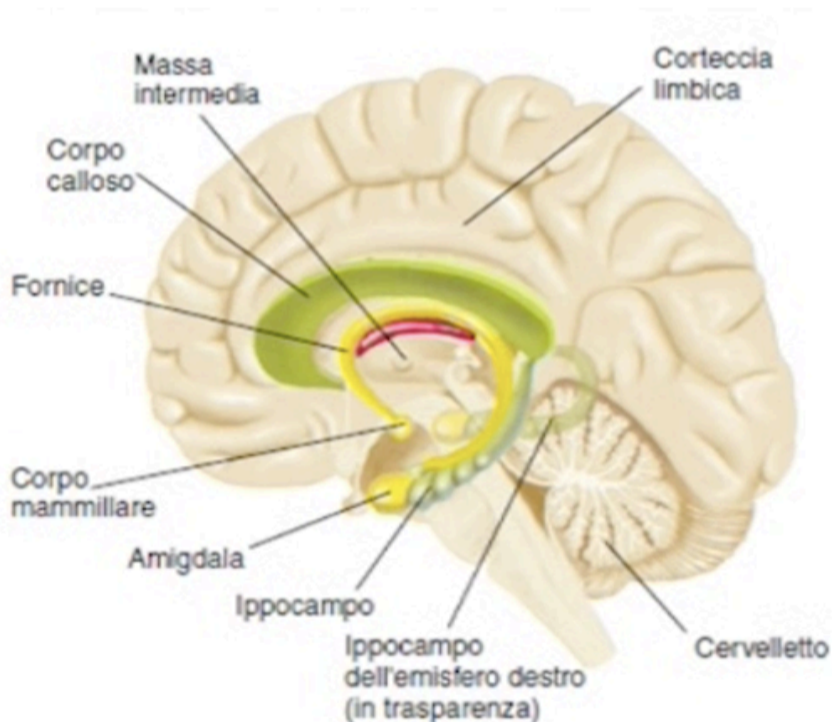
I due emisferi collaborano nel supportare il funzionamento dell'individuo.

Tuttavia, per alcune funzioni si parla di **LATERALIZZAZIONE** poiché esse sono prevalentemente a carico di uno solo dei due emisferi. Ad esempio: si sa che il linguaggio è prevalentemente a carico dell'emisfero sinistro. In generale, si può dire che:

- **Emisfero sinistro:** particolarmente impegnato nell'**analisi dell'informazione**
- **Emisfero destro:** specificatamente coinvolto nella **sintesi dell'informazione**

Tuttavia, le nostre percezioni sono unificate. Questo avviene perché c'è un grande fascio di assoni, detto **CORPO CALLOSO** che connette le parti corrispondenti delle cortecce dei due emisferi.

## 2. SISTEMA LIMBICO

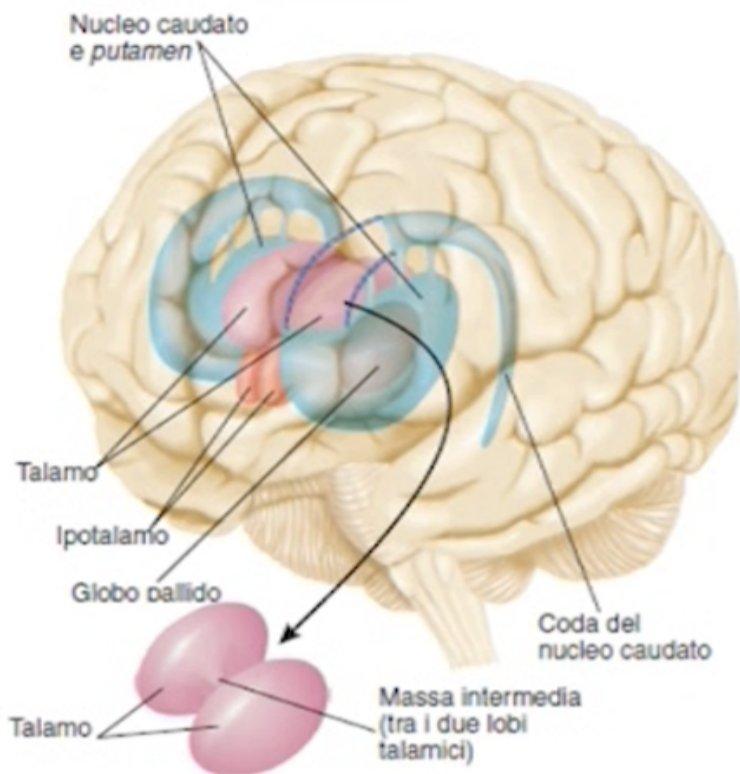


Il telencefalo contiene anche una serie di strutture interconnesse coinvolte nelle **funzioni emotive, nell'apprendimento e nella memoria**, che vengono indicate, insieme ad altre che si trovano fuori dal proencefalo, con il nome **SISTEMA LIMBICO**. Ne fanno parte la **CORTECCIA LIMBICA**, che è posta nella parte mediale degli emisferi, l'**IPPOCAMPO** e l'**AMIGDALA** siti nel lobo temporale.

ippocampo: a forma di cavalluccio marino, fece sì che i primi studiosi di anatomia dessero proprio questo nome all'ippocampo.

amigdala: possiamo dire la stessa cosa dell'ippocampo in quanto il suo nome significa "mandorla", la sua forma è infatti simile ad una mandorla.

### 3. GANGLI DELLA BASE



I **gangli della base** sono un raggruppamento di nuclei sottocorticali posti ventralmente alla porzione anteriore dei ventricoli laterali, principalmente coinvolti nel **controllo del movimento**.

I principali tra questi nuclei sono:

-**NUCLEO CAUDATO**

-**PUTAMEN**

-**GLOBO PALLIDO**

### L'ANATOMIA DEL CERVELLO: IL DIENCEFALO

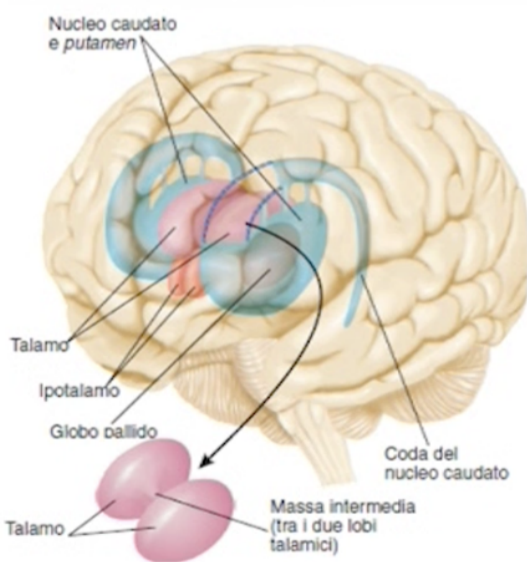
La seconda sezione anatomica che riconosciamo nel proencefalo, è il **DIENCEFALO**, che si pone fra il telencefalo e mesencefalo, circonda il **terzo ventricolo**.

Si possono distinguere due strutture principali:

#### 1. TALAMO

#### 2. IPOTALAMO

##### 1. IL TALAMO



Il **talamo** (dal greco *thálamos*, la camera più interna della casa) costituisce la porzione dorsale del diencefalo.

Si pone nella parte mediale degli emisferi.

È formato da due lobi (ordinariamente connessi dalla **massa intermedia**: una striscia di sostanza grigia che perfora il terzo ventricolo).

Molti individui, tuttavia, non sono dotati della massa intermedia. Non se ne conosce la funzione, anche se poiché perfora il terzo ventricolo, è una struttura che se presente è utile come riferimento anatomico nelle sezioni cerebrali.

Quasi tutte le informazioni sensoriali passano per il talamo, da dove sono trasmesse alla corteccia cerebrale.

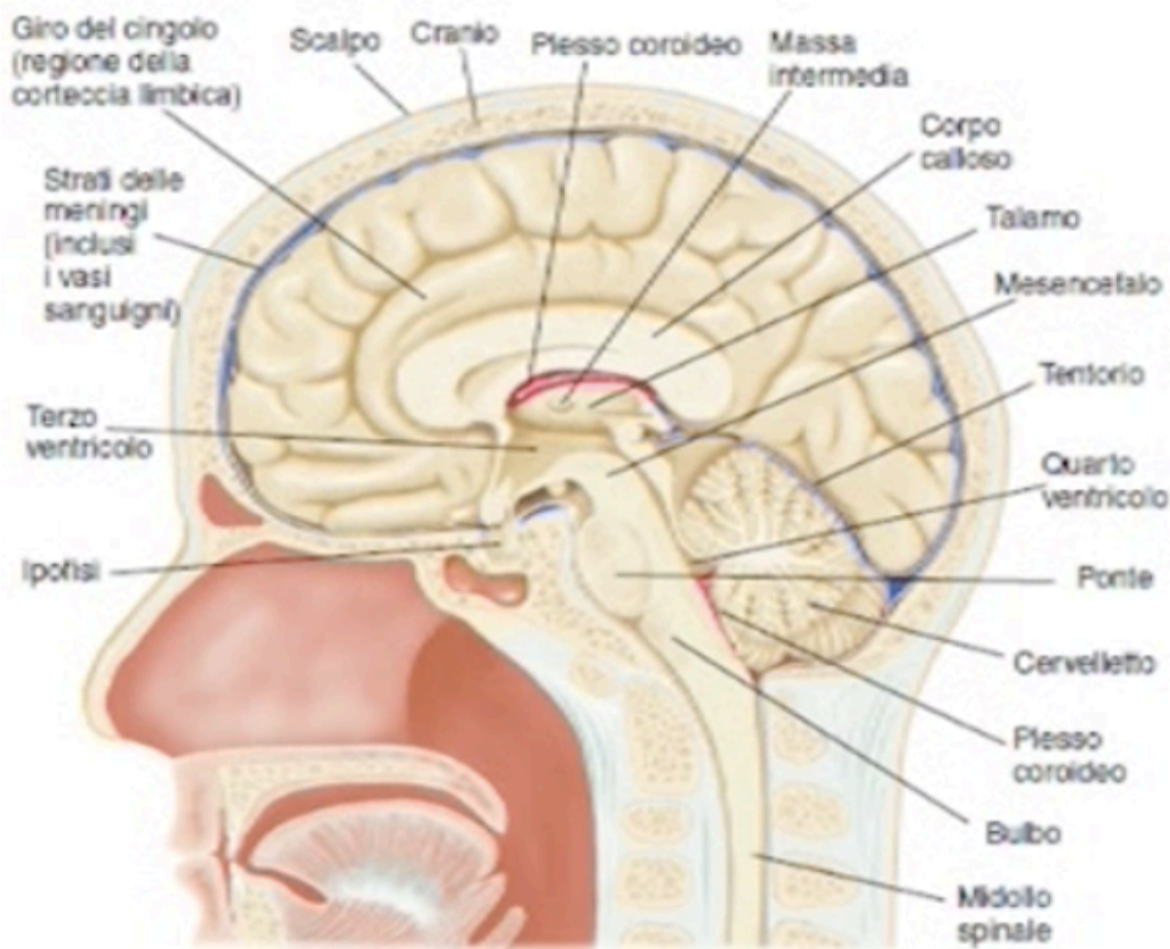
Il talamo è in realtà costruito da un agglomerato di **nuclei**. Alcuni nuclei ricevono informazioni specifiche di una modalità sensoriale o provenienti da una singola struttura del cervello, che proiettano ad aree

specifiche della corteccia cerebrale. Altri nuclei proiettano diffusamente alla corteccia controllandone l'eccitabilità generale.

## 2. IPOTALAMO

L'**ipotalamo** è composto al di sotto del talamo, da entrambi i lati della parete ventrale del terzo ventricolo, alla base del cervello. È composto da molti nuclei che controllano innumerevoli processi e comportamenti finalizzati alla sopravvivenza. Controllando la sottostante **ipofisi**, regola la secrezione ormonale.

## L'ANATOMIA DEL CERVELLO: IL MESENCEFALO



Introno all'**acquedotto cerebrale** è visibile la suddivisione del cervello che si sviluppa dalla seconda veicola primaria: il **MESENCEFALO**.

Insieme a due strutture più caudali (**ponte** e **bulbo**) il mesencefalo forma il **TRONCO ENCEFALICO**.

Viene chiamato tronco encefalico perchè tale struttura sembra comporre il tronco di un albero rispetto alla massa dell'encefalo; possiamo notare anche che è in questa parte del cervello che il neurasse si incurva e passa ad essere poi verticale, nell'uomo, nel midollo spinale.

Nel mesencefalo si possono distinguere **due aree strutturali** principali:

### 1. TETTO

### 2. TEGMENTO

#### 1. TETTO

Il tetto costituisce la parte dorsale del mesencefalo, e le componenti principali in esso sono i **COLLICOLI SUPERIORI** e **INFERIORI**.

I collicoli appaiono come 4 rigonfiamenti sulla superficie dorsale del tronco encefalico.

I **collicoli superiori** fanno parte del sistema visivo, mentre i **collicoli inferiori** del sistema uditivo.

I collicoli supportano i riflessi visivi e le reazioni agli stimoli in movimento.

## 2. TEGMENTO

Il **tegmento** è la porzione ventrale del mesencefalo. Include alcuni nuclei fondamentali e la parte superiore della formazione reticolare.

Qui vediamo il **NUCLEO ROSSO** e la **SUBSTANTIA NIGRA** che sono componenti fondamentali del sistema motorio. Possiamo inoltre vedere la **SOSTANZA GRIGIA PERIACQUEDUTTALE** che contiene dei circuiti neuronali che controllano le sequenze motorie che costituiscono i comportamenti specie-specifici.

La **FORMAZIONE RETICOLARE** è una struttura diffusa che si estende dal mesencefalo alla sommità superiore del midollo spinale. È formata da più di 90 nuclei che vanno a formare una rete di neuroni dalle ramificazioni molto complesse.

La formazione reticolare riceve informazioni sensoriali da molte vie e invia informazioni alla corteccia cerebrale, al talamo e al midollo spinale. Regola in questo modo l'attivazione e lo stato generale e i vari riflessi vitali. (es. ritmi sonno veglia- vigilanza...)

## L'ANATOMIA DEL CERVELLO: IL ROMBENCEFALO

Il **rombencefalo**, si forma dalla terza vescicola primaria, ne distinguiamo **due sottosuddivisioni**:

### 1. II METENCEFALO

### 2. II MIELENCEFALO

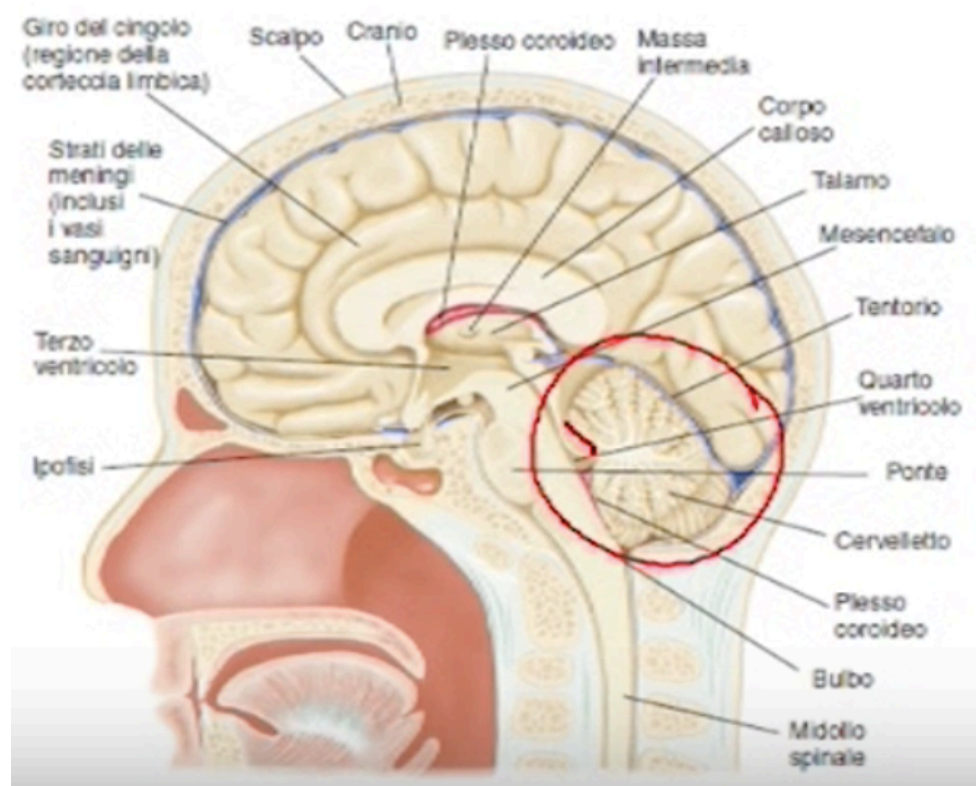
#### 1. METENCEFALO

Il **metencefalo**, comprende **due strutture principali**:

- il **PONTE**: è caudale al mesencefalo e ventrale al cervelletto. Contiene parte della formazione reticolare e alcuni nuclei molto importanti che sono nuclei di trasmissione dell'informazione fra corteccia e cervelletto (sono i cosiddetti nuclei pontini)

- Il **CERVELLETTO**: si pone dorsalmente al ponte a cui è connesso da fasci di assoni. La superficie molto circonvenuta è ricoperta da tre strati di corteccia, in cui i neuroni si dispongono in un'organizzazione molto regolare. Al di sotto dei due emisferi cerebrali sono presenti inoltre tre paia di **nuclei profondi**.

Il cervelletto riceve informazione visiva, uditiva, vestibolare e somatosensoriale, oltre all'informazione sui movimenti condotti dalla corteccia cerebrale.



In questo modo, il cervelletto controlla la postura, l'andatura e l'esecuzione coordinata dei movimenti fini. Inoltre, è coinvolto nel controllo di funzioni cognitive diverse quali, ad esempio, la presa di decisioni o linguaggio, infatti in caso di danno al cervelletto, si riscontrano dei deficit nell'ambito di queste funzioni cognitive.

## 2. MIELENCEFALO

Il **mielencefalo**, contiene la struttura più caudale del cervello, ovvero il **BULBO**, la cui estremità caudale coincide con il margine rostrale del midollo spinale.

Il bulbo contiene la parte più caudale della formazione reticolare e presiede al controllo di funzioni vitali diverse quali la regolazione del sistema cardiovascolare, la respirazione e il tono muscolare della testa.

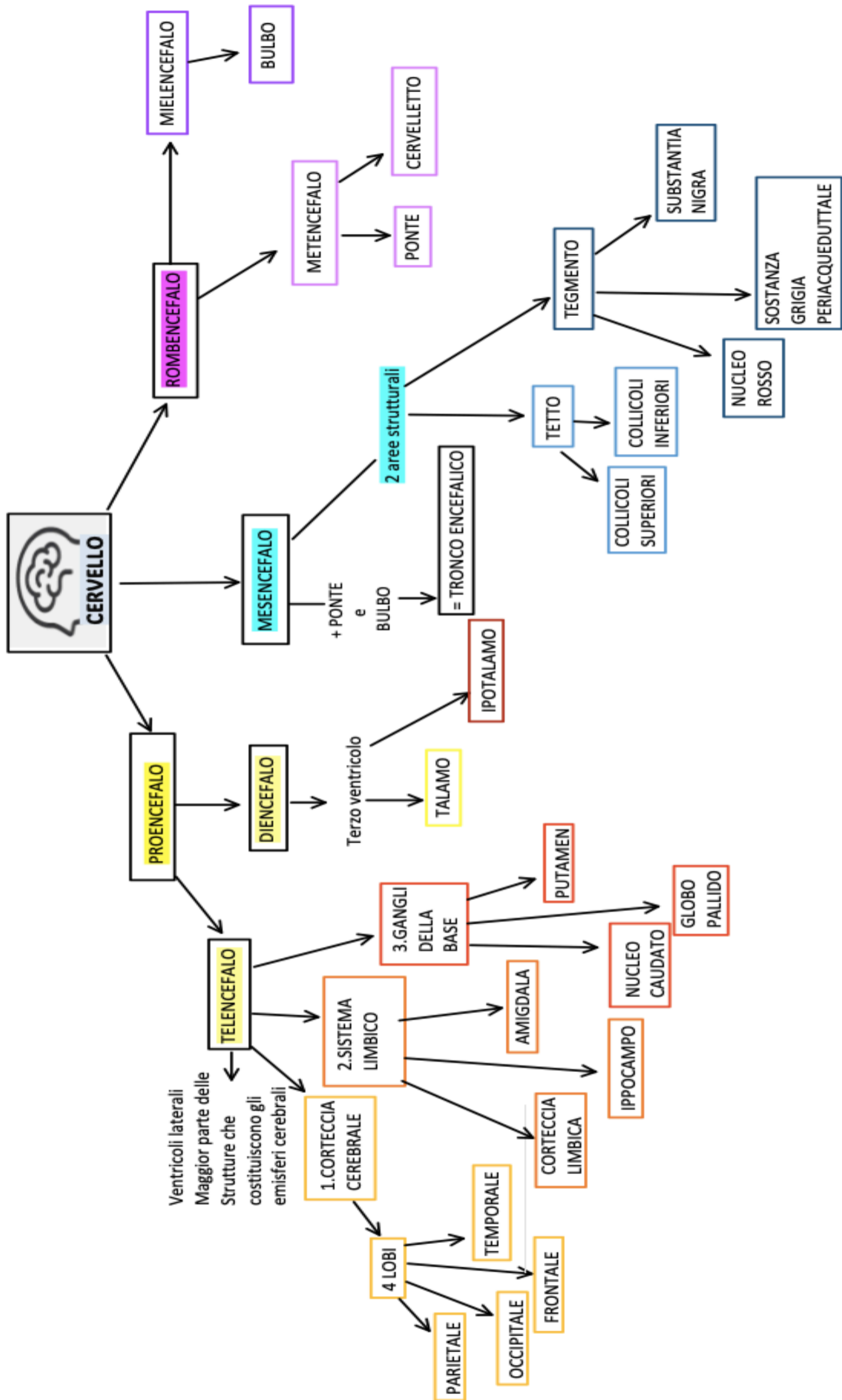
Inoltre, è stazione di ritrasmissione sensoriale.

SUDDIVISIONI ANATOMICHE PRESENTI NEL CERVELLO

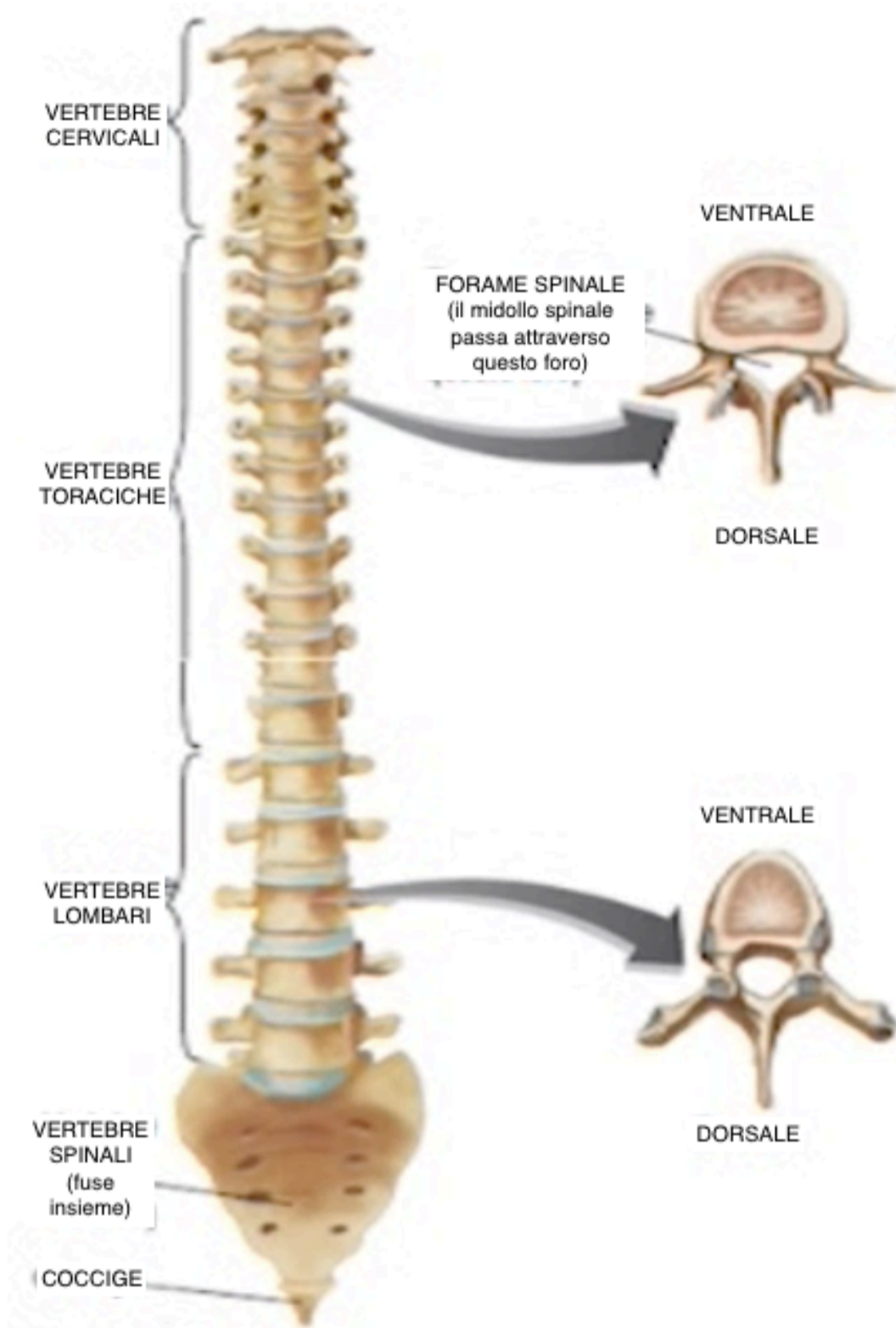
SUDDIVISIONE PRINCIPALE	CAVITA' VENTRICOLARE	SOTTOSUDDIVISIONE	STRUTTURE	
PROENCEFALO	VENTRICOLI LATERALI	TELENCEFALO	Corteccia cerebrale	Sistema limbico
			Gangli della base	
	TERZO VENTRICOLO	DIENCEFALO	Talamo	
MESENCEFALO	ACQUEDOTTO CEREBRALE	MESENCEFALO	Ipotalamo	
			Tetto	
ROMBENCEFALO	QUARTO VENTRICOLO	METENCEFALO	Ponte	Cervelletto
		MIELENCEFALO	Bulbo	

Schema riassuntivo dove si possono vedere quali sono le suddivisioni presenti nel cervello e le strutture che corrispondono ad ogni specifica sottosuddivisione.

(vedi mappa)

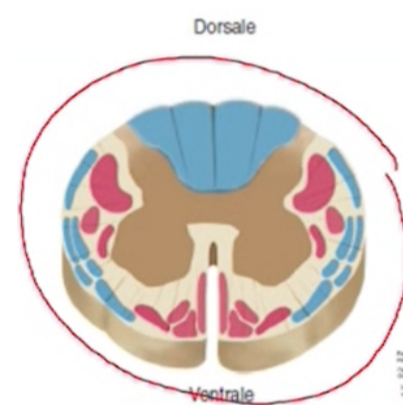


## L'ANATOMIA DEL MIDOLLO SPINALE



Il **MIDOLLO SPINALE** è una struttura conica dello spessore pari più o meno a un dito mignolo. È protetto dalla **COLONNA VERTEBRALE** (<— immagine) composta da 24 vertebre e divisa nella zona **cervicale, toracica, lombare, sacrale e coccigea**. Ha la funzione di distribuire comandi motori al corpo e di trasmettere informazioni sensoriali al cervello. Gestisce in autonomia alcune reazioni agli stimoli ambientali (**riflessi, reazioni riflesse**).

Possiamo osservare una sezione coronale del midollo:



Si può vedere che come nel cervello, si può apprezzare una parte interna di **materia grigia**, in cui si distinguono i **CORNI DORSALI** e **VENTRALI**. Nella parte più esterna si pone invece la **sostanza bianca**, costituita da assoni mielinizzati ascendenti e

discendenti, che si dividono in **COLONNE DORSALI, LATERALI** e **VENTRALI**. Le colonne dorsali sono formate solo da assoni ascendenti, le colonne ventrali solo da assoni ascendenti mentre le colonne laterali sono composte sia da fibre che ascendono che da fibre che discendono.

## CARATTERISTICHE GENERALI DEL SISTEMA NERVOSO PERIFERICO

Il **SISTEMA NERVOSO PERIFERICO** è principalmente formato da **nervi** e da aggregati di neuroni che sono detti **gangli periferici**.

Distinguiamo in esso due macro-componenti:

### 1. SISTEMA NERVOSO SOMATICO

### 2. SISTEMA NERVOSO AUTONOMO

#### 1. SISTEMA NERVOSO SOMATICO

Il **SISTEMA NERVOSO SOMATICO** è la parte del sistema nervoso periferico che ha la funzione di ricevere le informazioni dagli organi sensoriali e di controllare i movimenti muscolari, gestendo la **comunicazione** del cervello e del midollo spinale con il resto del corpo.

Queste funzioni sono espletate attraverso **due tipologie di nervi**:

1. **NERVI CRANICI: sono 12 paia**, si dipartono dalla superficie ventrale del cervello passando per piccole aperture del cranio. Per la maggior parte, mediano la trasmissione delle informazioni sensoriali (se **afferenti**, ovvero *che portano a*, cervello) e motorie (se **effereni**, ovvero *che portano da*, del cervello) che riguardano la **testa** ed il **collo**. L'unica eccezione rispetto a quanto detto è il nervo vago: non si occupa di informazioni sensoriali e motorie che riguardano testa o capo, ma si occupa della cavità toracica e addominale (toraco-addominale)
2. **NERVI SPINALI: sono 31 paia**, si dipartono ai due lati del midollo spinale. Si formano dalla congiunzione delle **RADICI VENTRALI** e **DORSALI**, nelle quali si fondono a loro volta, rispettivamente, i fasci di fibre motorie e sensoriali che fuoriescono dal midollo spinale.

I corpi cellulari che danno origine alle radici ventrali sono localizzati nella sostanza grigia del midollo spinale. Si tratta di **neuroni multipolari**. Questa componente dei nervi spinali controlla i movimenti. I corpi cellulari degli assoni che portano l'informazione **sensoriale** al midollo spinale si trovano esterni al sistema nervoso centrale, nei **GANGLI DELLE RADICI DORSALI**. Si tratta di **neuroni unipolari** che fanno dipartire un processo per andare a raccogliere le informazioni sensoriali e un altro processo, dall'altra parte per mandarle verso il midollo spinale ed il cervello.

#### 2. IL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO

Il **SISTEMA NERVOSO AUTONOMO**, è la parte del sistema nervoso periferico che controlla le funzioni della muscolatura liscia (cute, vasi sanguigni, occhi, intestino, cistifellea e vescica urinaria), del muscolo cardiaco e delle ghiandole. Controlla quindi la maggior parte del **comportamento involontario viscerale**.

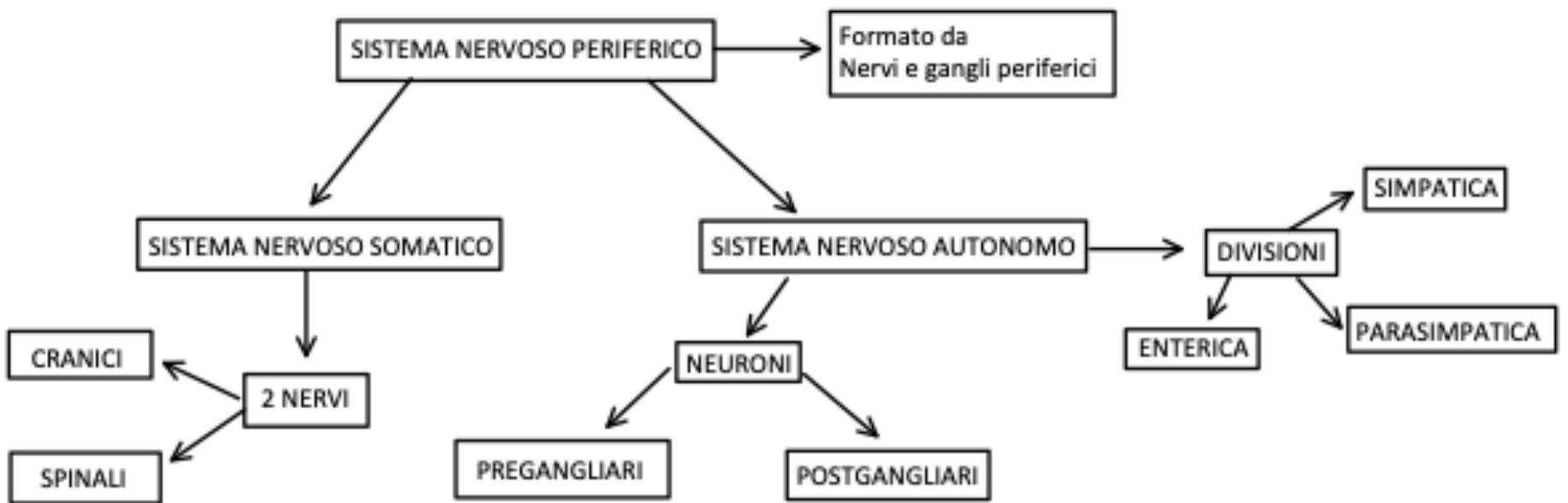
Si considerano parte del sistema nervoso autonomo anche dei gruppi di neuroni motori che si trovano all'interno del cervello e del midollo spinale, questi neuroni si chiamano **NEURONI PREGANGLIARI** e

che inviano i loro assoni a innervare i neuroni dei gangli periferici o autonomi (**NEURONI POSTGANGLIARI**), che innervano a loro volta tutti gli organi principali.

Nel sistema nervoso autonomo si distinguono **tre divisioni**:

1. **DIVISIONE SIMPATICA:** presiede con la sua attivazione alla preparazione dell'organismo all'azione, mediante il dispendio delle energie immagazzinate. Per esempio: è la divisione simpatica che si occupa di aumentare i battiti cardiaci durante l'esercizio, di inibire la digestione, di far sì che in stato di allerta avvenga la piloerezione ("pelle d'oca"). I **neuroni pregangliari simpatici** si trovano nella sostanza grigia dei **tratti toracico e lombare** del midollo spinale, e fuoriescono da esso mediante le radici ventrali. I neuroni pregangliari innervano la vicina **CATENA SIMPATICA GANGLIARE**, posta lungo i lati della colonna vertebrale e formata da **neuroni postgangliari simpatici**, interconnessi fra loro. I neuroni postgangliari inviano i loro assoni a innervare i vari **organi bersaglio**.
2. **DIVISIONE PARASIMPATICA:** presiede con la sua attivazione alla preparazione dell'organismo al **riposo**, con l'incremento delle forniture energetiche dell'organismo. Ha, per così dire, un'attività antagonista alla divisione simpatica. Per esempio: è la divisione parasimpatica che si occupa di diminuire la frequenza cardiaca durante il sonno, di avviare la digestione (salivazione e l'emissione di succhi gastrici). I **neuroni pregangliari parasimpatici** si trovano nel **tronco encefalico** e nella sostanza grigia del **tratto sacrale** del midollo spinale: si trovano quindi al di sopra e al di sotto dei neuroni pregangliari simpatici. I **neuroni postgangliari parasimpatici**, non sono raggruppati in una catena (come i simpatici), ma si trovano dispersi per il corpo, all'interno o in prossimità degli **organi** innervati (organi bersaglio).
3. **DIVISIONE ENTERICA:** è costituita da una rete di neuroni sensoriali e motori sparsi nelle **pareti gastrointestinali**, che ne regolano la motilità. Sono innervati sia da gangli simpatici che parasimpatici.

SISTEMA NERVOSO PERIFERICO	SISTEMA NERVOSO SOMATICO	Nervi cranici
		Nervi spinali
	SISTEMA NERVOSO AUTONOMO	Divisione simpatica
		Divisione parasimpatica
		Divisione enterica



### CONCLUSIONI:

- sono stati delineati i macro-componenti in cui è diviso il sistema nervoso
- Sono state descritte le caratteristiche anatomiche del sistema nervoso centrale, descrivendo le principali strutture che compongono il cervello e l'anatomia del midollo spinale
- Sono state delineate le sezioni che si distinguono nel sistema nervoso periferico
- Sono state descritte le principali componenti del sistema nervoso somatico e del sistema nervoso autonomo.

## Principi di psicofarmacologia

### INTRODUZIONE ALLA PSICOFARMACOLOGIA

PSICOFARMACOLOGIA: è lo studio degli effetti delle **sostanze psicoattive** sul sistema nervoso e sul comportamento.

Un **SOSTANZA PSICOATTIVA** è un composto chimico **esogeno, non necessario** per il normale funzionamento cellulare, che altera significativamente le funzioni di alcune cellule interne al sistema nervoso, se assunto ad un **dosaggio relativamente basso**.

In questa definizione vediamo alcuni elementi fondamentali che ci definiscono una sostanza psicoattiva perchè abbiamo detto che si tratta di un composto chimico esogeno: dal latino *exogenus*: prodotto al di fuori del corpo. Questo esclude i messaggeri chimici che sono prodotti all'interno del corpo, ovvero i neurotrasmettitori, i neuromodulatori e gli ormoni. Tuttavia, è definita sostanza psicoattiva un composto chimico prodotto all'esterno del corpo, che mima gli effetti e l'azione di un messaggero chimico prodotto all'interno del corpo. Abbiamo detto che si tratta di un composto chimico non necessario per il normale funzionamento cellulare: questo esclude i composti chimici che fanno parte di una normale dieta equilibrata come proteine, carboidrati, grassi, vitamine, sali minerali. Abbiamo anche aggiunto che si tratta una sostanza che provochi queste alterazioni quando assunta ad un dosaggio relativamente basso. *Perchè è importante ricordarlo?* Perchè qualsiasi sostanza, anche una sostanza che sia inserita in una normale dieta, se assunta ad un dosaggi molto alto, provocherà delle alterazioni nel funzionamento cellulare normale. Anche il normale sale da cucina può causare alterazioni.

Il termine può essere quindi riferito sia a un **farmaco** nel senso comune del termine (composto chimico con un effetto terapeutico a carico di una patologia o sintomo di patologia) ma anche ad una **sostanza di abuso** (droga). Per brevità, a seguire, si utilizzerò il termine generico di "farmaco" per indicare una sostanza psicoattiva.

Concetti rilevanti per la psicofarmacologia sono:

- **EFFETTI DEI FARMACI**, ovvero i cambiamenti che possono essere osservati nei processi fisiologici e nel comportamento a seguito della somministrazione di essi. Ciò che possiamo osservare a seguito della somministrazione;
- **SITI D'AZIONE DEI FARMACI**, ovvero i punti in cui le molecole del farmaco interagiscono con le molecole poste sulla superficie o all'interno delle cellule del sistema nervoso, influenzando i processi biochimici propri di tali cellule

Gli studi psicofarmacologici portano allo **sviluppo degli psicofarmaci**, sostanze di uso terapeutico nei disturbi psicologici e comportamentali. Offrono inoltre gli strumenti per le **indagini** sulle funzioni delle cellule nervose e sui comportamenti controllati da differenti vie neurali. Infatti, utilizzando delle sostanze psicoattive che come abbiamo detto alterano il funzionamento delle cellule nervose e quindi di circuiti nervosi, si può comprendere quale sia il normale funzionamento di queste cellule e circuiti neurali.

Alterandone la funzione e osservando gli effetti si arriverà a comprendere qual è il funzionamento corretto a cui si assiste qualora non subentri una sostanza ad alterarlo.

## FARMACOCINETICA

La **FARMACOCINETICA**, è il processo attraverso il quale i farmaci sono assorbiti e distribuiti nel corpo, metabolizzati ed escreti.

Le molecole di farmaco devono infatti:

- Entrare nell'organismo e immettersi nella **circolazione sanguigna**
- Essere trasportate dal circolo sanguigno fino agli organi bersaglio (nel caso degli psicofarmaci, fino al **sistema nervoso** centrale, e in alcuni casi periferico)
- Lasciare la circolazione sanguigna ed entrare in contatto con le **molecole bersaglio** che si trovano sulla superficie o all'interno della cellula nervosa
- Essere **metabolizzate** (ovvero scisse da enzimi, venendo trasformate in frammenti attivi o inattivi) e infine **escrete** dall'organismo

*Quali sono le vie attraverso le quali i farmaci possono essere somministrati, e dunque entrare nel corpo?*

queste vie possono essere vie di raggiungimento più o meno veloce del circolo sanguigno a seconda di quante barriere le molecole di farmaco dovranno oltrepassare per arrivare al plasma sanguigno.

### 1. **SOMMINISTRAZIONE ORALE:**

è la via di somministrazione più comune per gli esseri umani. Per utilizzare questa via di somministrazione, è necessario che il soggetto a cui viene somministrato un farmaco collabori ingerendo la forma in cui il farmaco viene somministrato. Questo è chiaramente più difficile negli animali da laboratorio che ingeriscono più difficilmente delle sostanze che siano diverse dal normale cibo di cui si nutrono e che non abbiano un sapore esattamente gradevole. È appunto particolarmente usata nell'uomo. Il farmaco viene somministrato in pasticche o capsule, sciroppi o soluzioni liquide di altro genere, che devono essere ingerite. Questo tipo di somministrazione dipende dall'assorbimento nell'apparato digerente ed è quindi una via di somministrazione più lenta delle altre. Non è adeguata per composti chimici che sarebbero distrutti dai succhi gastrici, enzimi intestinali... e per composti chimici che non sono in grado di passare dalle pareti dell'apparato digerente alla circolazione sanguigna

### 2. **SOMMINISTRAZIONE SOTTOLINGUALE:**

il farmaco è posto sotto la lingua ed è assorbito nella circolazione sanguigna attraverso i capillari della mucosa che riveste la bocca. Anche in questo caso è necessaria la collaborazione del soggetto che deve mantenere il farmaco che deve essere somministrato in questa forma, sotto la lingua. È una somministrazione poco adatta agli animali da laboratorio

### 3. SOMMINISTRAZIONE INTRARETTALE:

Il farmaco è somministrato sotto forma di supposta attraverso la parte terminale dell'apparato digerente. È la via di somministrazione usata nel caso di composti chimici che irriterebbero lo stomaco.

### 4. INALAZIONE:

Il farmaco è somministrato sotto forma di vapore o nebulizzazione fine, oppure viene fumato (sappiamo che molte sostanze d'abuso vengono fumate).

La ricca vascolarizzazione polmonare consente un passaggio diretto alla circolazione sanguigna con un rapido arrivo al sistema nervoso centrale

### 5. SOMMINISTRAZIONE TOPICA:

Il farmaco è assorbito attraverso la pelle.

Come somministrazione topica è classificata anche l'**insufflazione** che prevede l'assorbimento del farmaco attraverso la mucosa che riveste il passaggio nasale. Questa è una via di somministrazione molto rapida.

### 6. INIEZIONE:

È la via di somministrazione più comune nel caso ci si occupi di animali da laboratorio.

Il farmaco viene sciolto (o sospeso in particelle) in un liquido e iniettato attraverso un ago ipodermico.

Si possono effettuare iniezioni di vario tipo:

#### **INIEZIONE SOTTOCUTANEA (SC):**

Il farmaco è iniettato nello spazio al di sotto della pelle, ed è assorbito nella circolazione sanguigna dopo aver diffuso nel tessuto circostante. È utile solo per piccole quantità di farmaco. Depositi di liquido sottocutanei, infatti, sarebbero dolorosi. Fra le iniezioni è la modalità di somministrazione che ha l'effetto più lento. Si può ulteriormente rallentare sciogliendo le sostanze in una soluzione oleosa che rilascerà le molecole di farmaco in modo più lento.

#### **INIEZIONE INTRAMUSCOLARE (IM):**

Il farmaco è iniettato in un muscolo di grandi dimensioni (braccio: deltoide; gamba: retto femorale/vasto laterale; natiche: dorsogluteo ma meglio ventrogluteo), ed è assorbito nella circolazione sanguigna attraverso i capillari del muscolo.

#### **INIEZIONE INTRAPERITONEALE (IP):**

Il farmaco è iniettato nella cavità peritoneale (cavità che contiene fegato, stomaco, intestino e tutti gli organi addominali, è rivestita da una membrana chiamata peritoneo) attraverso la parete addominale. È una via di somministrazione rapida ma meno rispetto a quella endovenosa. Tipo di iniezione molto utilizzata negli animali da laboratorio.

#### **INIEZIONE ENDOVENOSA (EV):**

Il farmaco è iniettato in una vena, ed entra immediatamente nella circolazione sanguigna. Raggiunge il cervello in pochi secondi. È la via di somministrazione più veloce. È una tecnica di somministrazione che richiede pratica e molta attenzione, in quanto tutta la dose di farmaco iniettata, in questo caso, sarà immediatamente trasmessa alla circolazione sanguigna. Qualora gli effetti del

farmaco fossero indesiderati e/o negativi sulla persona a cui viene somministrato il farmaco, sarebbe difficile fare qualcosa che possa contrastare tali effetti che andrebbero in corso molto velocemente

#### **SOMMINISTRAZIONE INTRACEREBRALE:**

Alcuni farmaci non sono in grado di passare la BEE (barriera ematoencefalica) e quindi non possono essere somministrati passando per la circolazione sanguigna, dovranno essere iniettati direttamente nel sistema nervoso centrale. Ci possono essere diversi casi in cui si effettua questo tipo di somministrazione.

(SLIDE): il farmaco è somministrato direttamente nel sistema nervoso centrale. Alcuni composti chimici non possono attraversare la BEE. Per esercitare la sua azione nel sistema nervoso centrale, un farmaco di questo tipo dovrà essere iniettato in loco o nel liquido cerebrospinale.

Per studiare gli effetti di un farmaco in una regione specifica del cervello, sarà necessario iniettarne una piccolissima (in ordine di microgrammi in soluzione di microlitri) quantità nell'area di interesse. Questo avviene in laboratorio.

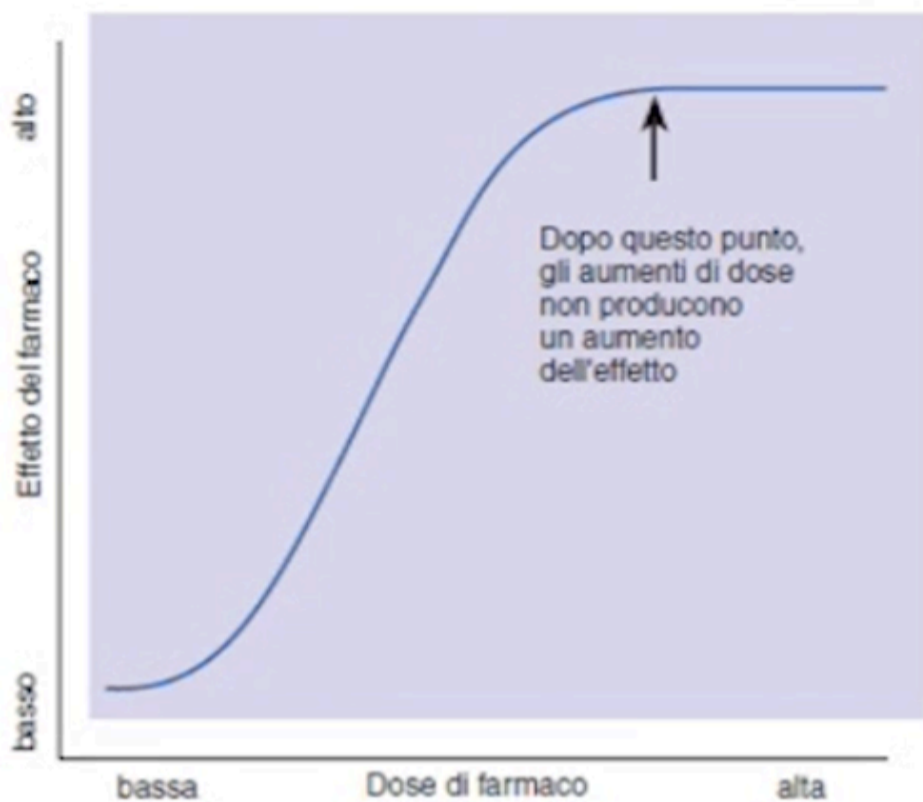
Se si desidera una diffusione più ampia nel farmaco nel sistema nervoso centrale, questo può essere iniettato nel sistema ventricolare, attraverso il liquido cerebrospinale, così il farmaco si diffonderà per tutto il sistema nervoso centrale (**somministrazione intracerebroventricolare**).

La differente modalità di somministrazione (a meno che non si tratti di una somministrazione diretta nel sistema nervoso centrale) influenza solo la velocità con cui il farmaco raggiunge il plasma sanguigno. Tuttavia, per esercitare i suoi effetti, un farmaco deve **raggiungere i siti d'azione**. Tali siti sono posti al di fuori dei vasi sanguigni, sulla superficie o all'interno delle cellule del sistema nervoso. La velocità con cui il farmaco raggiunge i siti nel sistema nervoso centrale è influenzata da diversi fattori, in primo luogo la LIPOSOLUBILITA' (il grado di liposolubilità). La barriera ematoencefalica ostacola il passaggio delle molecole idrosolubili, ma non ha lo stesso comportamento con le molecole liposolubili che si distribuiscono molto più rapidamente nel sistema nervoso centrale. Questa è ad esempio la differenza tra eroina e morfina: l'eroina ha un grado di liposolubilità molto più alto e quindi, malgrado gli effetti possano essere vicini delle due sostanze, l'eroina darà un grado di eccitazione molto più alto per il suo passaggio più rapido al sistema nervoso centrale.

Come abbiamo detto, un farmaco non permane nell'organismo per un tempo illimitato. Nella maggior parte dei casi, il farmaco è DISATTIVATO da enzimi (mediante la scissione in frammenti inattivi) e poi ESCRETO (principalmente tramite i reni quindi urine).

In alcuni casi, gli enzimi scindono il farmaco in molecole attive. Questo rende gli effetti del farmaco particolarmente lunghi, a volte anche più alti delle molecole integre di farmaco.

## EFFETTI DEI FARMACI



Si valuta l'efficacia di un farmaco facendo una serie di misurazioni e valutazioni che portano a disegnare una curva, la cosiddetta **CURVA DOSE-RISPOSTA**.

Vediamo nella figura qui accanto una curva dose risposta.

*Come viene costruito questo tipo di curva?*

Vengono somministrate ai soggetti sperimentali, in genere in quanto meno in primo luogo a degli animali, una serie di dosi del farmaco, sempre crescenti.

La dose è misurata in mg per kg corporeo, questo perchè, come abbiamo detto, le molecole di farmaco diffondono nell'organismo e quindi per avere la stessa concentrazione in un corpo più grande e quindi più pesante, sarà necessario somministrare più farmaco

rispetto ad un fisico più minuto e quindi più piccolo. Dunque la dose non si misura in modo assoluto ma come mg per peso corporeo (mg/kg).

Quindi, saranno somministrate **dosi** progressive del farmaco e si registrerà l'**effetto** di queste dosi.

Nel grafico, vediamo che sull'asse orizzontale abbiamo le dosi di farmaco, i valori corrispondenti alle dosi di farmaco, che passano dai valori più bassi ai valori più alti. Sull'asse verticale abbiamo gli effetti del farmaco, che anche in questo caso vanno dall'effetto più basso a quello più alto.

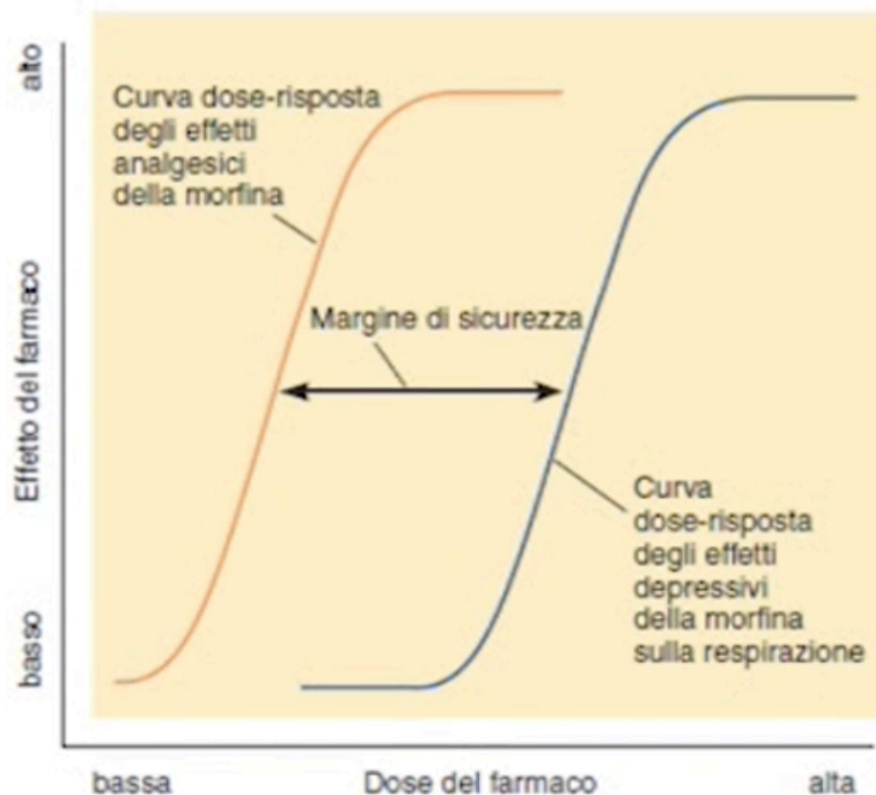
Al crescere della dose di farmaco, cresce l'effetto, fino a raggiungere l'effetto massimo. Arrivi a questo punto, l'aumento della dose non provoca più un aumento dell'effetto. Aumentando la dose di farmaco somministrato, l'effetto non aumenterà più. Si raggiunge quindi un effetto tetto. È necessario considerare che la maggior parte dei farmaci ha più di un effetto, per ognuno dei quali andrà disegnata una curva dose-risposta diversa.

In particolare, è molto importante analizzare, la distanza fra la curva disegnata per gli effetti desiderati e la curva disegnata per gli effetti indesiderati di un farmaco.

Ad esempio, in questa figura a fianco, vediamo la curva dose-risposta degli effetti della morfina: desiderati quelli analgesici, indesiderati quelli depressivi a carico della respirazione.

La distanza tra queste due linee viene detta **marginale di sicurezza** del farmaco.

La misurazione del margine di sicurezza di un farmaco ne fornisce l'**INDICE TERAPEUTICO**. Questa misura è data dal **rapporto** fra la dose che provoca gli effetti



indesiderati e la dose che provoca gli effetti desiderati (In entrambi i casi, nel 50% del campione). Calcolando il rapporto tra questi due valori, ad esempio, potremmo avere un indice terapeutico di 3, se la dose necessaria a provocare gli effetti indesiderati sarà 3 volte più grande di quella necessaria a provocare gli effetti desiderati. *Perchè è molto importante conoscere l'indice terapeutico di un farmaco e quindi il suo margine di sicurezza?* Perchè, naturalmente, una sostanza psicoattiva sarà somministrata per ottenere gli effetti desiderati di questa sostanza. Gli effetti indesiderati vanno evitati, anche perchè, molto spesso, ad alte dosi, potrebbero essere effetti letali. Se l'indice terapeutico è basso, quindi una dose dannosa con effetti indesiderati è molto vicina alla dose che provoca che effetti desiderati, questo renderà il farmaco una sostanza da manipolare con grande cautela perchè sarà più facile arrivare ad una dose che comporti dei pericoli.

L'efficacia di un farmaco è determinata da due fattori diversi:

1. **SITO DI AZIONE** su cui agisce. Farmaci differenti, anche se hanno gli stessi effetti sul comportamento, possono avere siti d'azione differenti. Questo è il caso, per esempio, dell'aspirina (acido acetilsalicilico) e della morfina. Entrambi questi farmaci hanno effetti analgesici. La morfina, tuttavia, sopprime il funzionamento dei neuroni che, nel SNC, sono responsabili della percezione del dolore. L'aspirina, invece, inibisce solo la produzione di uno dei messaggeri chimici implicati nell'invio dell'informazione del dolore dal tessuto danneggiato al SNC. Questo ci dà la motivazione dell'efficacia diversa dei due farmaci anche se la finalità è di fatto la stessa, ma con un'efficacia totalmente diversa.
2. **AFFINITA'** del farmaco per il sito di azione. La prontezza con cui una molecola di farmaco si lega al suo sito d'azione è molto variabile. Questo determinerà un'efficacia diversa. Anche un singolo farmaco può avere un'alta affinità per alcuni siti di azione e una bassa affinità per altri avendo quindi un'efficacia più alta per alcuni effetti e un'efficacia minore per altri.

La **SOMMINISTRAZIONE RIPETUTA** di un farmaco provoca una variazione nell'efficacia dello stesso:

- se gli effetti si riducono si va incontro ad un fenomeno di **TOLLERANZA**. Il fenomeno di tolleranza, è provocato dai tentativi dell'organismo di compensare gli effetti del farmaco. Questo perchè la maggior parte dei sistemi biologici è strutturato per mantenere un equilibrio ottimale di funzionamento (omeostasi). Quindi nel momento in cui un farmaco altera per un tempo considerevole il normale funzionamento di un sistema, questo sistema comincerà a mettere in atto dei **meccanismi compensatori di reazione** che vanno in senso opposto agli effetti del farmaco, in modo da riavvicinarsi allo stato normale. Se il farmaco va in una direzione, i meccanismi compensatori spingeranno il funzionamento del sistema nella direzione opposta. Questo comporta che sarà necessario assumere dosi sempre più alte di farmaco per ottenere gli effetti che, in precedenza, si ottenevano con dosi più basse. Gli stessi meccanismi compensatori, sono alla base dei **sintomi da astinenza**, che compaiono quando si sospende la somministrazione del farmaco, ma sono ancora attive le reazioni compensatorie. I meccanismi compensatori possono essere di vario tipo, e coinvolgono i siti d'azione del farmaco, rendendo meno efficace l'azione dello stesso su di essi. Poiché molti farmaci hanno siti d'azione ed effetti diversi, la tolleranza può riguardare selettivamente alcuni degli effetti di un farmaco e non altri.

In genere questo coinvolge il legame con dei recettori e quindi questo legame diventa, in virtù di questi meccanismi compensatori, meno efficace. Per fare un esempio: l'apertura dei canali ionici provocata inizialmente diventerà meno importante, oppure ci sarà un'azione a carico dei meccanismi a cascata messi in atto dal legame con i recettori.

- Se gli effetti aumentano con la somministrazione ripetuta, si va incontro ad un fenomeno detto **SENSIBILIZZAZIONE**. È il fenomeno opposto alla tolleranza a cui si assiste quando la somministrazione ripetuta di un farmaco provoca effetti sempre maggiori. Può succedere che alcuni degli effetti di un farmaco, con la somministrazione ripetuta, vanno incontro a tolleranza mentre altri a sensibilizzazione. Questo è quello che può succedere, per esempio, con la somministrazione protratta di cocaina. Infatti gli effetti indesiderati a carico di movimento e convulsione andranno incontro a sensibilizzazione e quindi a un aumento; gli effetti invece in termini di euforia non andranno incontro a sensibilizzazione ma anzi possono andare incontro a tolleranza

Infine, è importante ricordare che negli esperimenti psicofarmacologici, per fare da controllo ai farmaci, si utilizzano sostanze **PLACEBO**: viene dal latino, *placere*, e significa piacerò. Il placebo è una sostanza che non ha particolari effetti fisiologici. *Perché si somministra una sostanza che non ha specifici effetti fisiologici?* Perché può bastare il fatto che un soggetto creda che la sostanza somministrata abbia un dato effetto perché quella sostanza un effetto fisiologico lo abbia. È importante utilizzare sostanze placebo anche quando si effettuano degli studi su animali di laboratorio anche se pensiamo che non abbiano delle autonome credenze sulla sostanza somministrata. Questo perché l'atto di somministrazione stessa, può provocare degli effetti fisiologici sul soggetto sperimentale, in particolare se si tratta di animali perché per la somministrazione dovranno essere presi dalla gabbia in cui sono alloggiati, dovranno subire un'iniezione e quindi possono essere stressati dal processo di somministrazione e avere effetti fisiologici conseguenti. *Perché è importante, se si effettuano esperimenti, che una parte del campione venga somministrata una sostanza senza effetti fisiologici specifici?* Perché se noi vogliamo valutare i specifici effetti farmacologici di una sostanza psicoattiva, dobbiamo valutarli al netto di questi altri effetti ovvero quelli dovuti alla sola somministrazione o alle credenze del soggetto. Quindi ad una parte del campione si somministrerà la sostanza psicoattiva e a un'altra parte si somministrerà la sostanza placebo in modo da confrontare gli effetti e sottrarre gli effetti del placebo dagli effetti della sostanza psicoattiva che stiamo valutando.

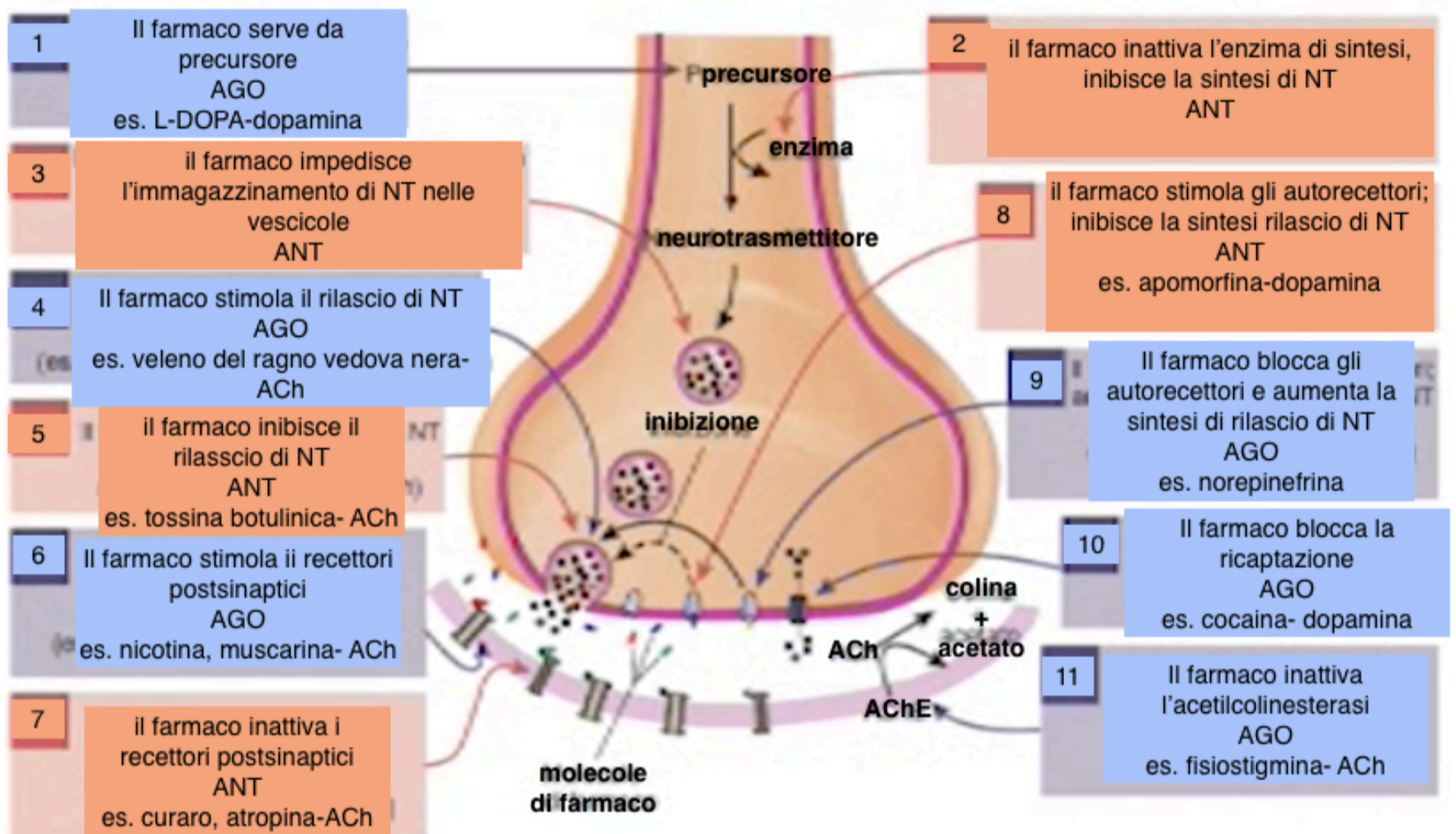
La maggior parte dei farmaci che ha un'influenza sul sistema nervoso, agisce alterando la **trasmissione sinaptica** a livello di uno dei processi coinvolti in essa:

- **Sintesi** del neurotrasmettitore
- **Immagazzinamento** del neurotrasmettitore
- **Rilascio** del neurotrasmettitore
- Legame con i **recettori**
- **Ricaptazione** o **disattivazione** enzimatica del neurotrasmettitore.

Un farmaco che facilita l'attività sinaptica, ovvero gli effetti postsinaptici di un determinato neurotrasmettitore è detto **AGONISTA**, dal greco *agon*, competizione. È un farmaco che collabora con il neurotrasmettitore e quindi con la trasmissione sinaptica.

Un farmaco che blocca o inibisce l'attività sinaptica ovvero gli effetti postsinaptici di un determinato neurotrasmettitore, è detto **ANTAGONISTA**, perchè lavora in maniera opposta al neurotrasmettitore coinvolto nella trasmissione sinaptica.

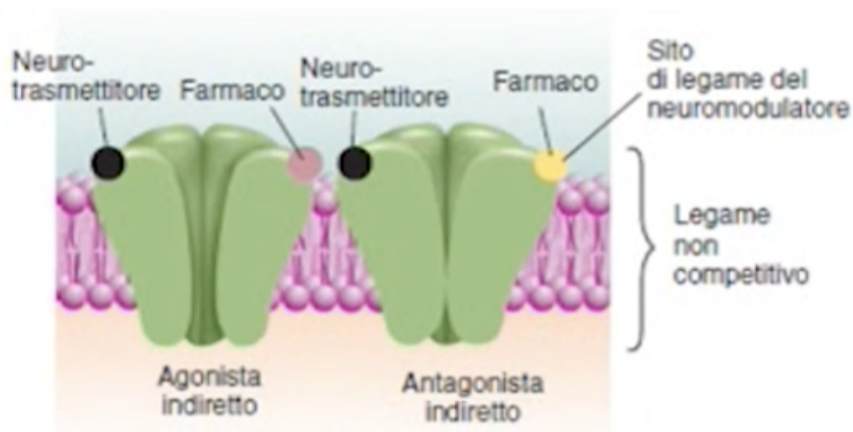
### SITI D'AZIONE DEI FARMACI



Gli effetti di un farmaco possono riguardare quindi una delle seguenti fasi della trasmissione sinaptica:

- Effetti sulla SINTESI del neurotrasmettitore:** il neurotrasmettitore viene sintetizzato a partire da precursori, ad opera di enzimi. Il farmaco può essere un **precursore** (aumentando la disponibilità di precursore da trasformare in neurotrasmettitore) e agire dunque da **AGONISTA** (1) oppure **inattivare l'enzima** (ostacolerà la trasmissione enzimatica) necessario e agire da **ANTAGONISTA** (2).
- Effetti sull'IMMAGAZZINAMENTO del neurotrasmettitore:** il neurotrasmettitore, dopo essere stato sintetizzato, viene immagazzinato nelle vescicole sinaptiche ad opera delle molecole trasportatrici che sono localizzate nella membrana delle vescicole. Il farmaco può **inattivare le molecole trasportatrici**. Inattivandole farà sì che le vescicole rimangano vuote, non saranno riempite di neurotrasmettitore. Quando raggiungeranno la membrana presinaptica e si apriranno alla fessura sinaptica, non rilasceranno neurotrasmettitore. Se il farmaco agisce in questo modo è **ANTAGONISTA** (3).

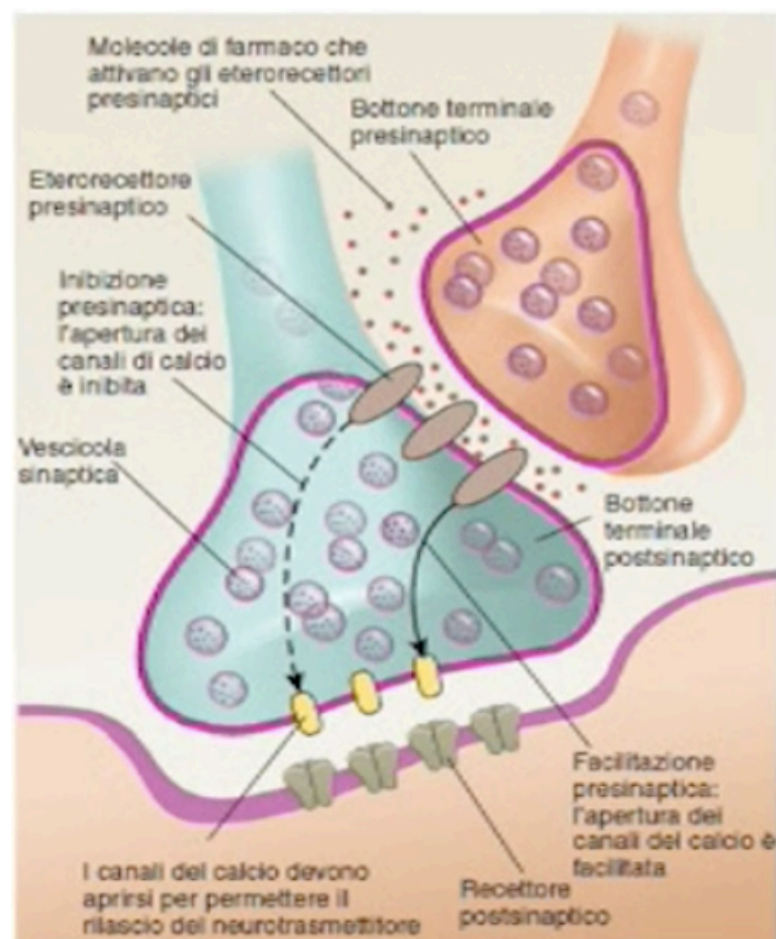
3. **Effetti sul RILASCIO del neurotrasmettitore:** il neurotrasmettitore viene rilasciato quando i cluster delle proteine che sono responsabili della fusione delle vescicole sinaptiche e la membrana presinaptica, cambiano conformazione e operano questa fusione, fanno sì che queste si aprano e rilascino nella fessura presinaptica il neurotrasmettitore. Il farmaco può **legarsi a queste proteine che agganciano le vescicole sinaptiche** alla membrana presinaptica e scatenare il rilascio. In questo caso il farmaco agisce da **AGONISTA**. Oppure può inattivare le proteine di aggancio e agire da **ANTAGONISTA** perchè ostacolerà la fusione tra le vescicole e la membrana presinaptica e quindi il rilascio (5).
4. **Effetti sui RECETTORI:** (molti farmaci lavorano così) il neurotrasmettitore si lega ai recettori **postsinaptici** provocando l'apertura di canali ionici che indurranno dei potenziali postsinaptici eccitatori o inibitori. Il farmaco può **legarsi ai recettori e mimare gli effetti del neurotrasmettitore**. Può quindi funzionare come un neurotrasmettitore. In questo caso il farmaco è un **AGONISTA DIRETTO DEL NEUROTRASMETTITORE** (6). Oppure può legarsi ai recettori e bloccarli agendo da **ANTAGONISTA DIRETTO DEL NEUROTRASMETTITORE** (7).



Il legame che il farmaco stabilisce può essere anche **non competitivo**, ovvero con un sito diverso da quello occupato dal neurotrasmettitore. In questo caso, se il farmaco **facilita** l'apertura dei canali agisce da **AGONISTA INDIRETTO** favorendo la trasmissione sinaptica(6), se il farmaco **impedisce** l'apertura dei canali agisce da **ANTAGONISTA INDIRETTO** (7).

5. L'effetto del farmaco può non riguardare solo i recettori postsinaptici, ma anche i recettori **presinaptici (autorecettori)**, la cui stimolazione causa in genere una riduzione nella sintesi e nel rilascio del neurotrasmettitore. Se il farmaco si lega ai recettori presinaptici e li **blocca**, agisce da **AGONISTA** (9). Questo perchè impedisce che sia ridotto il rilascio di neurotrasmettitore, va nella direzione della facilitazione della trasmissione sinaptica. Se il farmaco invece, si lega ai recettori presinaptici e li **stimola**, agisce da **ANTAGONISTA** perchè andrà nel senso dell'inibizione della trasmissione sinaptica (8).

Lo stesso effetto può essere esercitato da un farmaco che agisca sui recettori di un bottone terminale postsinaptico in una **sinapsi assoassonica**. Tali recettori sono detti **eterorecettori presinaptici**, e possono avere effetti facilitatori o inibitori. A seconda che il farmaco **attivi** o **blocchi** eterorecettori che provocano **facilitazione** o **inibizione**, un farmaco agirà come **AGONISTA** o **ANTAGONISTA**.





Infine, un farmaco può agire sugli **autorecettori** presenti sulle membrane dei **dendriti** di alcuni neuroni, che sono attivati dal neurotrasmettitore rilasciato dal neurone stesso con conseguente **effetto inibitorio** sul neurone. Quindi, il farmaco che si lega agli autorecettori dendritici e li **blocca** agisce da **AGONISTA** perchè sfavorisce l'effetto inibitorio, mentre il farmaco che si lega ad essi e li **stimola** agisce da **ANTAGONISTA**.

## 6. Effetti sulla RICAPTAZIONE o

**DISATTIVAZIONE ENZIMATICA del neurotrasmettitore:** il neurotrasmettitore viene riassorbito nel terminale assonico oppure distrutto da un enzima. Il farmaco può legarsi alle **molecole trasportatrici** (che sono responsabili della ricaptazione del neurotrasmettitore) e **bloccare la ricaptazione**, agendo così da **AGONISTA** perchè prolungherà la presenza del neurotrasmettitore nella fessura sinaptica (10), oppure legarsi **all'enzima** e **impedire la disattivazione**, agendo anche in questo caso da **AGONISTA** (11).

### CONCLUSIONI:

- Sono stati delineati l'ambito di interesse ed indagine della psicofarmacologia
- Sono stati introdotti i principi di base di farmacocinetica, descrivendo come un farmaco venga somministrato e assorbito nel corpo, come si distribuisca all'interno di esso e venga metabolizzato ed escreto.
- È stato spiegato come si valuti l'efficacia di un farmaco e come la stessa possa variare
- Sono stati descritti i siti d'azione a livello dei quali un farmaco può influenzare la trasmissione sinaptica

# I Neurotrasmettitori

## CARATTERISTICHE GENERALI DEI NEUROTRASMETTITORI

La comunicazione neuronale è basata sulla trasmissione sinaptica, che è mediata da agenti chimici.

La psicofarmacologia studia come composti chimici esogeni alterino la trasmissione sinaptica facilitando o inibendo l'azione dei **neurotrasmettitori**, agenti chimici rilasciati dai bottoni terminali di un neurone che hanno effetti eccitatori o inibitori su un altro neurone.

L'identificazione dei neurotrasmettitori del loro funzionamento sono tuttora sotto continua indagine. Ad ora, sono note **più di 100 sostanze** che agiscono come neurotrasmettitori.

Perché una sostanza possa essere classificata come **NEUROTRASMETTITORE**, è necessario dimostrare che:

- La sostanza viene **sintetizzata** ed **immagazzinata** in neuroni presinaptici
- La sostanza viene **rilasciata** quando un potenziale d'azione raggiunge i terminali massonici presinaptici
- La sostanza è riconosciuta da specifici **recettori** nella membrana di neuroni postsinaptici
- La sostanza, se somministrata sperimentalmente, induce una **modulazione** nella risposta di neuroni postsinaptici
- Il **blocco** (sempre operato sperimentalmente) del rilascio della sostanza sopprime l'influenza dei neuroni presinaptici su quelli postsinaptici

È possibile dividere le sostanze ad oggi classificare come neurotrasmettitori in due categorie in base alle dimensioni:

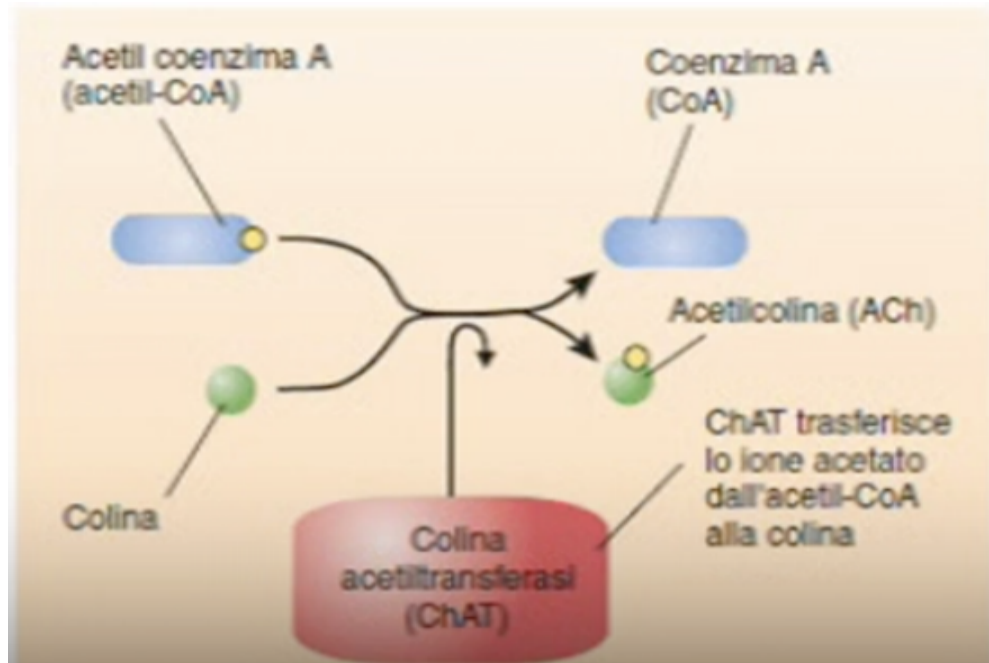
1. **NEUROTRASMETTITORI A BASSO PESO MOLECOLARE**, tra cui si annoverano l'**acetilcolina**, le **momoamine** (tra cui ci sono la dopamina, la norepinefrina e la serotonina), gli **aminoacidi** (dove ci sono il glutammato, l'acido gamma-aminobutirrico (GABA) e la glicina) e i cosiddetti **neurotrasmettitori non convenzionali** (tra cui sono gli endocannabinoidi e i gas solubili)
2. **NEUROPEPTIDI** che sono molecole più grandi composte da un numero variabile di aminoacidi che vanno dai 2 ai 36.

La maggior parte della comunicazione neuronale è mediata nel cervello da due neurotrasmettitori aminoacidici, ovvero il **glutammato** (che ha effetti **eccitatori**) e il **GABA** (che ha effetti **inibitori**).

Tutti gli **altri neurotrasmettitori** hanno prevalentemente effetti **modulatori** sull'attivazione o inibizione di interi circuiti neuronali.

A seguire saranno introdotte le principali sostanze che hanno funzioni neurotrasmettitoriali nel sistema nervoso.

## ACETILCOLINA



L'acetilcolina è disponibile al di fuori del SNC, perchè media la trasmissione dell'informazione motoria efferente e quindi è disponibile in collocazioni facili da studiare. Per questo è stato appunto il primo neurotrasmettitore che è stato studiato.

L'acetilcolina (ACh) è formata da **colina**, che è una sostanza derivata dai lipidi e da **acetato**, un anione presente nell'aceto.

L'acetato non è disponibile in libertà all'interno del neurone, ma è combinato con

il coenzima A, il quale opera la combinazione fra acetato e colina separando l'acetato dal coenzima A. La combinazione tra acetato e colina data dall'**enzima colina-acetiltransferasi (ChAT)**. Dopo il rilascio, l'ACh è ridegradata nei due composti dall'**enzima acetilcolinesterasi (AChE)**.

Esistono 2 differenti tipologie di recettori dell'acetilcolina:

1. **Recettore ionotropico**, che ha un effetto diretto sui canali ionici, detto **RECETTORE NICOTINICO** perchè è stimolato da una sostanza psicoattiva esogena: la **nicotina** (presente nel tabacco, **AGONISTA** dell'acetilcolina)
2. **Recettore metabotropico**, detto **RECETTORE MUSCARINICO** perchè stimolato dalla **muscarina** (presente in un fungo velenoso, **AGONISTA**). L'azione dei recettori muscarinici è più lenta e prolungata poiché si tratta di un recettore metabotropico che per esercitare la sua azione ha bisogno di più secondi messaggeri.

Il sistema nervoso centrale contiene entrambi i tipi di recettori con una prevalenza di quelli muscarinici, quindi metabotropici ad azione più lenta.

I neuroni che rilasciano acetilcolina sono detti **NEURONI COLINERGICI**. Colinergici perchè il suffisso -ergico, dal greco *ergon*, lavoro, ci dice che sono neuroni che utilizzano l'acetilcolina, in questo caso colinergici ma è lo stesso suffisso che si utilizza per gli altri neurotrasmettitori.

L'acetilcolina è il principale neurotrasmettitore secreto dagli assoni efferenti del sistema nervoso centrale, e controlla in questo modo i **movimenti muscolari**. È inoltre il neurotrasmettitore secreto dai neuroni **pregangliari** del **sistema nervoso simpatico** e da quelli **pregangliari** e **postgangliari** del **sistema nervoso parasimpatico**.

Nel cervello, il sistema colinergico ha origine principalmente da 3 aree:

1. **Ponte dorsolaterale:** i neuroni colinergici localizzati nel ponte dorsolaterale controllano la **fase REM del sonno**. La fase REM del sonno è quella fase del sonno in cui compaiono i sogni
2. **Proencefalo basale:** i neuroni del proencefalo basale inviano proiezioni diffuse alla **corteccia**, attivandola e facilitando l'apprendimento, in particolare l'apprendimento di tipo percettivo
3. **Setto mediale:** i neuroni del setto mediale inviano proiezioni **all'ippocampo** e ne modulano la funzione nella formazione delle memorie.

Oltre alle sostanze psicoattive che danno il nome ai recettori dell' ACh (**nicotina e muscarina**), molte altre possono interagire con essa, con azione **agonista o antagonista**.

Come sappiamo, le sostanze psicoattive, esercitano la loro azione inserendosi nella trasmissione sinaptica, in uno dei fenomeni delle fasi coinvolte nella trasmissione sinaptica.

Possiamo citare:

- **Tossina botulinica**, si tratta di un batterio che si trova nel cibo conservato male (**ANTAGONISTA**) blocca il **rilascio** dell'ACh, provoca paralisi
- **Veleno del ragno vedova nera (AGONISTA):** stimola il **rilascio** dell'ACh. Anche in questo caso, il rilascio troppo abbondante di acetilcolina, può provocare, se il veleno della vedova nera è somministrato in dosi alte, l'irrigidimento dei muscoli fino ad arrivare ad essere letale. È molto difficile che avvenga nel corpo di un individuo sano ed adulto
- **Neostigmina (AGONISTA):** disattiva l'acetilcolinesterasi (AChE) nel sistema nervoso periferico, nel SNP perchè non attraversa la BEE e quindi non può raggiungere il SNC, quindi prolunga la presenza dell'ACh nel sistema nervoso periferico e ne prolunga gli effetti sinaptici agendo sulla **disattivazione enzimatica**. Questa sostanza psicoattiva può essere utile nel caso di patologie in cui siano deficitari ad esempio i recettori per l'ACh. Quindi una disponibilità maggiore di questo neurotrasmettitore può favorire la comunicazione che controlla il movimento, altrimenti deficitario
- **Atropina (ANTAGONISTA):** blocca i **recettori muscarinici**. Ci riporta all'uso estetico che veniva fatto della belladonna che contiene appunto atropina per mantenere allargate le pupille perchè blocca l'azione dell'ACh sulla pupilla. Questo perchè naturalmente la pupilla rimane allargata quando una persona prova un interesse per un altro individuo, provocare artificialmente questo effetto si pensava che rendesse le donne più attraenti
- **Curaro (ANTAGONISTA):** blocca i **recettori nicotinici**. È la sostanza che veniva posta, in SudAmerica sulla punta delle frecce: l'animale veniva colpito da una freccia su cui era posto del curaro e andava incontro a paralisi

## MONOAMINE

Alla famiglia delle monoamine, appartengono diversi composti chimici dalla struttura molecolare simile. Per questo motivo, alcune sostanze psicoattive hanno effetto su diverse monoamine. In base alla specificità strutturale, vengono divise in:

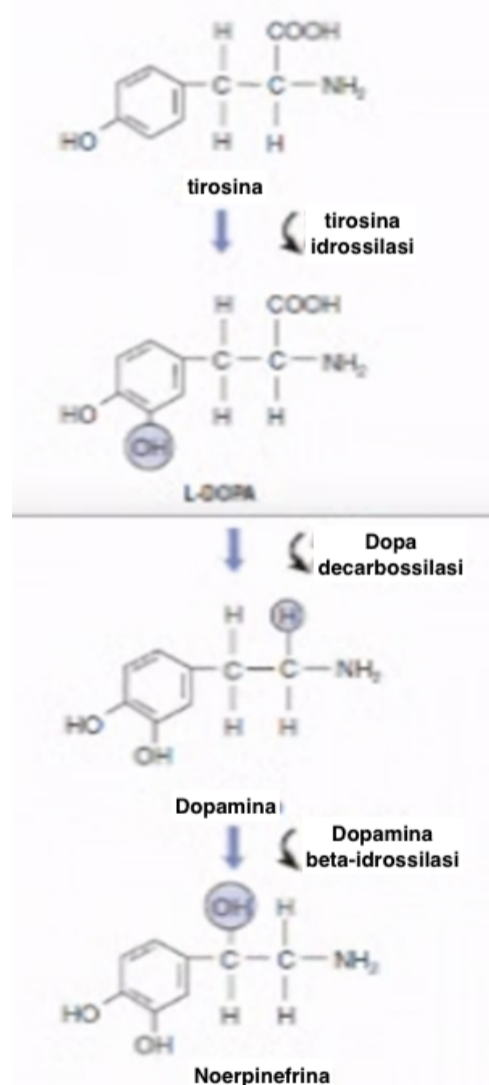
- **Catecolamine** (fra cui annoveriamo la **dopamina** e la **norepinefrina**)
- **Indolamine** (fra cui è la serotonina)
- **Etilamine**

Ciascuna di queste sostanze, è sintetizzata a partire da **un singolo aminoacido**.

Le monoamine sono prodotte da molti piccoli gruppi di neuroni, situati per la maggior parte nel **tronco encefalico**.

Gli assoni di questi neuroni, tuttavia, si diramano molto e proiettano diffusamente a **tutte le ragioni del cervello**, modulandone in modo importante la funzione cerebrale sul comportamento.

### 1. DOPAMINA



La **Dopamina (DA)**, fa parte, con l'**epinefrina** e la **norepinefrina**, della sottoclasse delle **CATECOLAMINE**, tutte sintetizzate a partire dall'aminoacido **tirosina**, che proviene dall'alimentazione.

La **tirosina** viene convertita dall'enzima **tirosina-idrossilasi** in **L-DOPA**, convertito a sua volta dall'enzima **DOPA-decarbossilasi** in **Dopamina**.

La sintesi della dopamina (e delle altre catecolamine) è regolata

dall'enzima **monoaminoossidasi (MAO)**. Questo enzima distrugge le quantità in eccesso di catecolamine nei bottoni terminali e nel sangue.

Questo è quello che accade, per esempio, nell'ingestione eccessiva di cioccolata o formaggio, altrimenti si provocherebbe un'eccessiva pressione sanguigna.

I **recettori** della dopamina che sono stati finora identificati sono tutti **metabotropici**.

I recettori più comuni nel cervello sono i **recettori D1** (postsinaptici) e i **recettori D2** (presinaptici e postsinaptici).

I più importanti **sistemi dopaminergici**, hanno origine nel **mesencefalo**.

Prima di tutto, un importante sistema dopaminergico, ha origine dalla **substantia nigra**, che proietta ai nuclei dello striato, in particolare al nucleo caudato e al putamen. Questo sistema è molto importante nel controllo

del movimento. La degenerazione di queste proiezioni dopaminergiche è quella che è alla base dello sviluppo della malattia di Parkinson, caratterizzata proprio da disturbi evidenti del movimento, quali ad esempio irrigidimento, difficoltà ad iniziare un movimento, tremori.

(SLIDE: il **sistema NIGROSTRIATALE** ha origine dai neuroni della **substantia nigra**, che proiettano ai

nuclei dello **striato** (ovvero il nucleo caudato e il putamen). Questo sistema è coinvolto nel **controllo del movimento**).

Il **SISTEMA MESOLIMBICO** ha origine dai neuroni posti nell'**area tegmentale ventrale**, che proiettano a diverse componenti del **sistema limbico**, tra cui il nucleo accumbens, l'amigdala e l'ippocampo. Questo sistema è coinvolto nel funzionamento di alcuni stimoli come **rinforzo**. Come sappiamo dal condizionamento operante, gli stimoli che funzionano da rinforzo fanno sì che l'ottenimento degli stessi con l'emissione di una risposta, aumenti la probabilità che questa risposta, questo comportamento venga riprodotto, ripetuto.

Il **SISTEMA MESOCORTICALE** ha origine anch'esso dai neuroni posti nell'**area tegmentale ventrale**, che proiettano in questo caso alla **corteccia frontale**. Questo sistema è coinvolto nell'eccitazione di questa area corticale funzionale alla formazione di **memorie a breve termine** e alla pianificazione di strategie di **problem solving**.

Le sostanze psicoattive che interagiscono con la dopamina sono diverse:

- **L-DOPA (AGONISTA)**, è un precursore della dopamina (che, al contrario di essa, attraversa la BEE, ed è per questo che può essere somministrata, ad esempio nel caso della malattia di Parkinson), facilita la **sintesi** della dopamina mediante una maggiore disponibilità del precursore
- **Alpha-metil-p-tirosina (AMPT, ANTAGONISTA)** inattiva la tirosina idrossilasi, primo enzima coinvolto nella sintesi di dopamina
- **Deprenil (AGONISTA)** blocca l'enzima MAO-B, facilitando la **sintesi** della dopamina (enzima MAO: riduce la disponibilità di dopamina presente nel neurone, in particolare si rivolge ad avere un'azione sulla dopamina)
- **Reserpina (ANTAGONISTA)** inibisce l'**immagazzinamento** della dopamina (e delle altre monoamine) nelle vescicole sinaptiche. Questo provoca che, quando le vescicole andranno ad aprirsi sulla fessura sinaptica, non avran alcun contenuto da rilasciare
- **Apomorfina**: ha un'interessante azione duplice nei confronti dei recettori D2 della dopamina. Questo perchè si lega a questo tipo di recettori, ma ha un'affinità maggiore per quelli presinaptici, a basse dosi, si lega quindi ai **recettori D2 presinaptici**, inibendo il rilascio di dopamina (**ANTAGONISTA**); ad alte dosi, stimola anche i **recettori D2 postsinaptici**, agendo da **AGONISTA diretto**
- **Clorpromazina (ANTAGONISTA)** blocca i **recettori D2** della dopamina
- **Anfetamina (ANTAGONISTA)** inverte l'azione delle molecole trasportatrici responsabili della ricaptazione della dopamina e della norepinefrina, causandone al contrario il rilascio. Con la somministrazione di anfetamina, le molecole trasportatrici invece di ricaptare la dopamina la rilasciano ulteriormente e aumenta la disponibilità di dopamina

- **Cocaina e metilfenidato (AGONISTI)** bloccano la **ricaptazione** della dopamina

## 2. NOREPINEFRINA

(vedi immagine sopra)

La **NOREPINEFRINA (NE)** viene sintetizzata sempre a partire dalla tirosina, con un'ulteriore reazione enzimatica successiva alla sintesi della **dopamina**, operata dalla **dopamina-beta-idrossilasi** all'interno delle vescicole sinaptiche stesse. Se si tratta di neuroni che producono norepinefrina, dalla dopamina si convertirà in norepinefrina tramite questo enzima.

Fa parte anch'essa delle **CATECOLAMINE**.

Nel sistema nervoso centrale esistono quattro tipi di **recettori per la norepinefrina**: alpha1, alpha2, beta1 e beta2) e sono tutti **metabotropici** e quindi ad azione lenta.

I neuroni che secernono norepinefrina vengono detti **noradrenergici**, basandosi sullo stesso suffisso che abbiamo visto in precedenza. Tuttavia, dobbiamo fare attenzione che parliamo di norepinefrina, mentre per termine noradrenergico non utilizziamo la dicitura greca che si usa per la norepinefrina ma la dicitura latina quindi norepinefrina. Le diciture sono equivalenti, i farmacologi preferiscono utilizzare la dicitura norepinefrina poiché la dicitura norepinefrina è stata coinvolta nell'uso di aziende farmaceutiche, quindi si parla di norepinefrina ma sono equivalenti.

La norepinefrina è il neurotrasmettitore secreto dai neuroni **postgangliari** del **sistema nervoso simpatico**. Nel sistema nervoso centrale, i neuroni noradrenergici sono localizzati in sette regioni del **ponte** e del **midollo**, e in una regione del **talamo**.

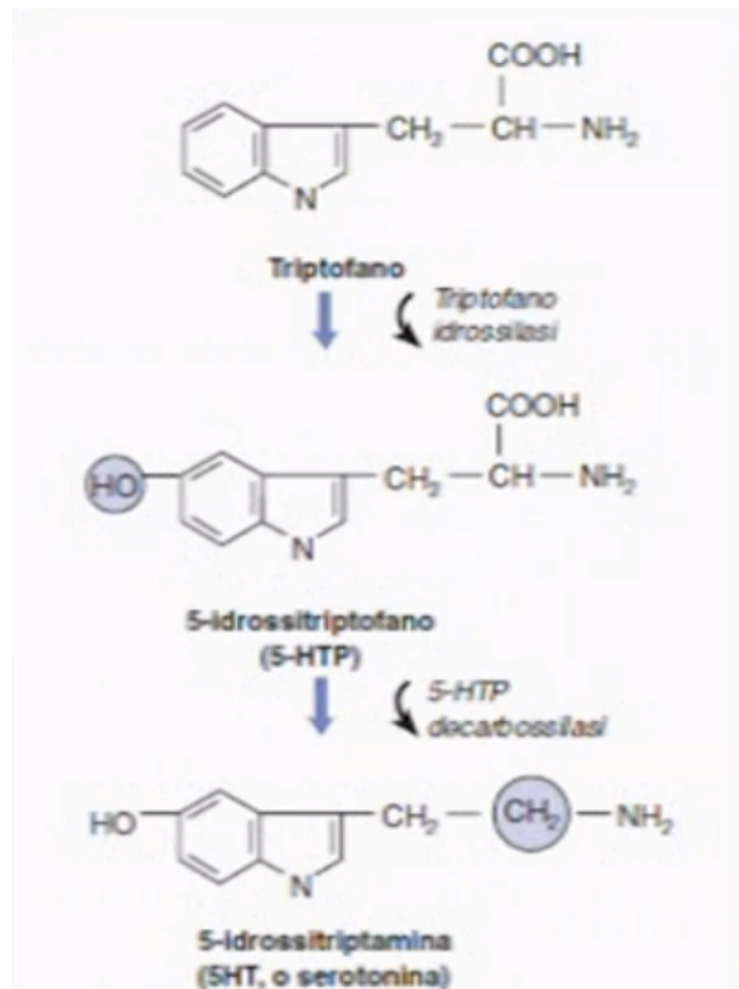
Tuttavia, dobbiamo nominare il nucleo più importante del sistema noradrenergico che è il **locus coeruleus** (si dice ceruleus), che si trova nel ponte dorsale.

Questo nucleo invia proiezioni noradrenergiche in modo molto diffuso, **quasi in tutte le regioni del sistema nervoso centrale**. In questo modo hanno un fondamentale effetto sulla vigilanza degli individui e organismi, vigilanza e reattività generale degli stimoli. Oltre a questo, questo sistema trasmettitoriale, ha degli effetti complessi sul tono dell'umore, sull'appetito e sul comportamento di accoppiamento.

Le sostanze psicoattive che interagiscono con la norepinefrina (oltre a quelle che interagiscono con la **sintesi e l'immagazzinamento della dopamina**, da cui dipende la sintesi della norepinefrina) sono:

- **Acido fusarico (ANTAGONISTA)** inattiva la dopamina-beta-idrossilasi (enzima che è responsabile della conversione da dopamina a norepinefrina). Venendo meno l'attività dell'enzima non può avvenire la conversione
- **Moclobemide (AGONISTA)** blocca l'enzima MAO-A, facilitando la **sintesi** della norepinefrina
- **Idazoxan (AGONISTA)** blocca gli **autorecettori** di tipo alpha 2, aumentando la produzione di norepinefrina

### 3. SEROTONINA



**LA SEROTONINA (5-HT)** viene sintetizzata a partire dal **triptofano**.

Il triptofano viene convertito dall'enzima **triptofano-idrossilasi** in **5-HTP (5-idrossitriptofano)**, convertito a sua volta dall'enzima **5-HTP decarbossilasi** in **5-HTP** (serotonina).

La serotonina fa parte delle **INDOLAMINE**.

Sono stati identificati almeno quindici tipi differenti di recettori per la serotonina: 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>... distinti in ulteriori sottotipi.

Tutti i recettori per la serotonina sono **metabotropici**, tranne il recettore **5-HT<sub>3</sub>** che è **ionotropico** che controlla un canale per il cloro.

L'effetto comportamentale differente esercitato dalle diverse sostanze dipende appunto dal differente recettore coinvolto nel legame che queste esercitano.

I neuroni che secernono serotonina, sono detti **serotoninergici**.

I neuroni serotoninergici sono localizzati in nove regioni, prevalentemente situate nei **nuclei del rafe** del **mesencefalo**, del **ponte** e del **bulbo**, che si collocano nei pressi della linea mediana del tronco encefalico. Questi nuclei, inviano delle proiezioni molto diffuse a **moltissime regioni cerebrali** e in particolare, raggiungono la corteccia cerebrale, i gangli della base e l'ippocampo.

Gli effetti di tali proiezioni sul comportamento sono complessi e coinvolgono **il tono dell'umore, il sonno, la vigilanza, l'appetito, il comportamento di accoppiamento e altre funzioni**.

Le sostanze psicoattive che interagiscono con la serotonina sono:

- **p-clorofenilalanina (PCPA, ANTAGONISTA)** inattiva la triptofano idrossilasi, primo enzima coinvolto nella **sintesi** della serotonina
- **Fenfluramina (AGONISTA)** facilita il **rilascio** della serotonina e ne inibisce la **ricaptazione**
- **LSD (dietilammide dell'acido lisergico, AGONISTA)** attiva i **recettori proencefalici** della serotonina, provocando le distorsioni percettive tipiche di questa sostanza
- **MDMA (metilene-dirossimetamfetamina, ECSTASY, AGONISTA)** inverte l'azione delle molecole trasportatrici responsabili della **ricaptazione** della serotonina e nella norepinefrina, causandone al contrario il rilascio (non la ricaptano, provocano una disponibilità sempre maggiore di serotonina)
- **Fluoxetina** (conosciuta come **PROZAC, AGONISTA**) inibisce la **ricaptazione** della serotonina. Ha effetti antidepressivi e ansiolitici

## GLI AMINOACIDI

Alcuni neuroni basano la loro comunicazione su AMINOACIDI semplici.

Fra questi sono annoverati i neurotrasmettitori più diffusi nel cervello, che trasmettono l'informazione provocando direttamente eccitazione o inibizione.

Essi sono:

1. **Glutammato** (effetto eccitatorio)
2. **Acido gamma-aminobutirrico (GABA)**, effetto inibitorio)
3. **Glicina** (effetto inibitorio)

### 1. GLUTAMMATO

È il principale neurotrasmettitore che media la **trasmissione eccitatoria** nel sistema nervoso centrale, e si ritiene che più della metà delle sinapsi nel cervello lo rilascino.

Il glutammato non attraversa la barriera ematoencefalica, e deve essere quindi sintetizzato all'interno del sistema nervoso centrale. Esso è prodotto abbondantemente dai processi metabolici delle cellule.

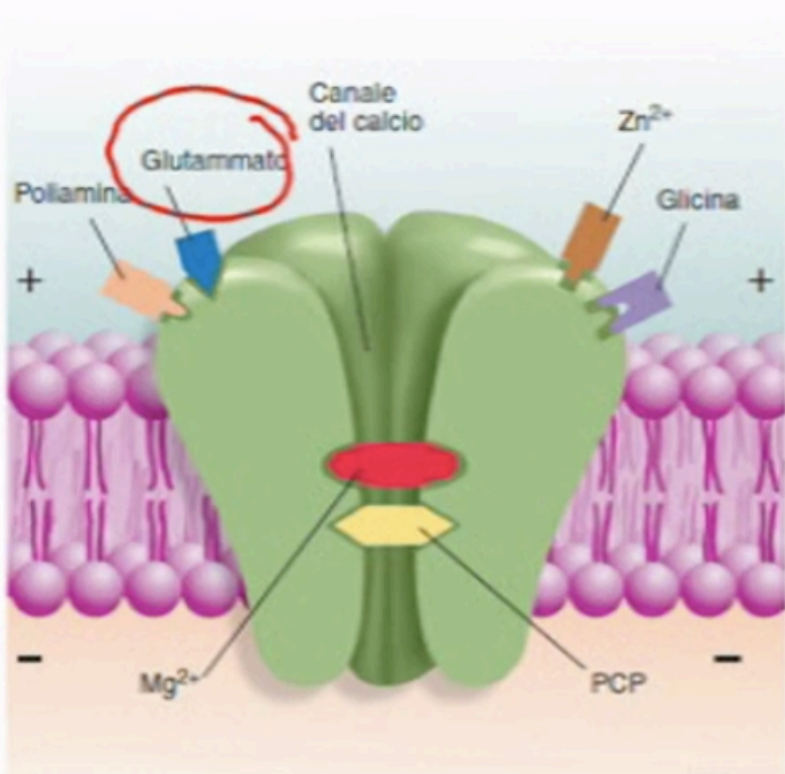
Il rilascio eccessivo di glutammato che viene indotto dal danno neuronale (provocato da traumi cerebrali o ictus) ha come effetto il fenomeno **dell'eccitotossicità**. Tale fenomeno provoca il rilascio eccessivo di glutammato, che provoca la depolarizzazione eccessivamente prolungata dei neuroni postsinaptici, portandoli infine a morte e aumentando così l'entità del danno.

Sono stati identificati quattro tipi principali di recettori per il glutammato.

Tre sono recettori **ionotropici**, e prendo il nome dalle molecole esogene che li attivano selettivamente:

- Recettore **AMPA** (alpha-ammino-3-idrossi-5-metil-4-isossazolo-propionato): è il recettore più comune per il glutammato. Come il recettore **kainato** (a cui si lega l'acido kainico) controlla un canale per il sodio e induce potenziali postsinaptici eccitatori.
- Recettore **kainato: vedi sopra**
- Recettore **NMDA** (N-metil-D-aspartato): ha alcune caratteristiche molto importanti. Contiene **sei diversi siti di legame**, quattro sulla superficie esterna e due nella profondità del canale ionico. L'apertura di tale canale consente l'ingresso nella cellula sia al **sodio** che al **calcio**. Questi ioni producono la depolarizzazione del neurone. Tuttavia, il calcio esercita ulteriori effetti fondamentali anche come secondo messaggero, attivando diversi enzimi. Questi enzimi influenzano le proprietà biochimiche e strutturali del neurone. Tali **alterazioni plastiche** sono alla base della formazione delle **memorie**.

L'ultimo è invece il cosiddetto **recettore metabotropico del glutammato**, che è appunto **metabotropico** e di cui si conoscono almeno otto sottotipi diversi, le cui funzioni sono ancora in studio.



Il **glutammato** si lega a uno dei siti di legame del recettore **NMDA**. Tuttavia non è in grado di aprirlo da solo, ma deve essere presente contemporaneamente una molecola di **glicina**, che si lega a un altro sito di legame.

Inoltre, quando la membrana postsinaptica è a riposo, uno ione magnesio ( $Mg^{2+}$ ) è legato ad uno dei siti di legame interni al canale e lo blocca. Il canale si libera solo se la membrana è depolarizzata, e lo ione magnesio non rimane più legato a questo sito di legame bloccandolo.

Ancora, se uno ione **zinco** ( $Zn^{2+}$ ) si lega al suo sito di legame, l'attività del recettore diminuisce.

Se una **poliammina** si lega al recettore, al contrario, la sua attività viene facilitata.

Infine, (altro sito di legame profondo) quando la fenciclidina (PCP, sostanza allucinogena) si lega al secondo sito di legame interno, il canale è bloccato.

Quindi, l'**AMPA**, l'**acido kainico** e l'**NMDA** sono sostanze psicoattive che agiscono da **AGONISTI** diretti per i **recettori** del glutammato.

Inoltre, la **PCP** agisce da **ANTAGONISTA** indiretto del recettore **NMDA**.

Si può aggiungere la sostanza **AP5** (2-amino-5-fosfopentanoato), che agisce da **ANTAGONISTA** diretto del glutammato, bloccando il suo sito di legame sul **recettore NMDA**.

## 2. IL GABA

Il **GABA** (acido-gamma-aminobutirrico) è prodotto dall'**acido glutammico** ad opera di un enzima, l'**acido glutammico decarbossilasi (GAD)**.

E' un neurotrasmettitore **inibitorio** ampiamente distribuito in **tutto il sistema nervoso centrale**.

Le principali classi di recettori per il GABA sono state identificate nei recettori **GABA a** e **GABA b**. I **recettori GABA a** sono **ionotropici** e controllano canali per il cloro, mentre i **recettori GABA b** sono **metabotropici** e controllano canali per il potassio.

Il recettore **GABA a** è molto complesso, e presenta almeno cinque siti di legame, con cui interagiscono diverse sostanze psicoattive.

Al sito primario si lega il GABA. Il **muscimolo** è **ANTAGONISTA** diretto di questo sito. La **bicuculina**, invece, lo blocca, agendo da **ANTAGONISTA** diretto.

Inoltre, sul recettore GABA a, si legano su diversi siti di legame, le **benzodiazepine** (secondo sito) che hanno effetti ansiolitici, i **barbiturici** (terzo sito) che hanno effetti ansiolitici e anestetici, e vari **steroidi** (quinto sito) che hanno effetti anestetici. Tutte queste sostanze agiscono da **AGONISTI** indiretti. Infine, al quinto sito si lega la picrotossina, che agisce invece da **ANTAGONISTA** indiretto. Anche l'alcol agisce su questo recettore, ma il sito di legame è sconosciuto.

### 3. GLICINA

La **GLICINA** è il neurotrasmettitore **inibitorio** maggiormente presente nella **parte caudale del tronco encefalico** e nel **midollo spinale**.

Il **recettore** per la glicina è **ionotropico** e controlla i canali per il cloro.

La sostanza psicoattiva che interagisce con la glicina è la **stricnina**, un veleno molto potente che agisce come **ANTAGONISTA diretto** della glicina, bloccandone il **recettore**.

#### I NEUROTRASMETTITORI NON CONVENZIONALI

Tra i neurotrasmettitori a basso peso molecolare possono essere citate anche alcune molecole atipiche, perchè coinvolte nella **trasmissione dell'informazione tra i neuroni e rilasciate ad opera del calcio** (in conseguenza dell'ingresso del calcio nel neurone).

Tuttavia, queste molecole sono neurotrasmettitori in senso **non convenzionale** poiché **non vengono accumulate nelle vescicole sinaptiche e non sono rilasciate per esocitosi nella fessura sinaptica**.

Esse sono spesso associate alla **segnalazione retrograda** dai neuroni postsinaptici alle terminazioni assoniche. Operano quindi un controllo a feedback sulla trasmissione sinaptica.

Fra queste molecole si annoverano delle sostanze lipidiche, ovvero gli **endocannabinoidi**, e i **gas solubili**.

#### GLI ENDOCANNABINOIDI

Gli **ENDOCANNABINOIDI** (cannabinoidi endogeni) vengono sintetizzati dai composti lipidici presenti nella membrana cellulare.

Vengono rilasciati in genere da dendriti e corpi cellulari ed esercitano i loro effetti sui neuroni presinaptici **inibendo la trasmissione sinaptica**. Questa azione è effettuata mediante il legame con recettori che si trovano sui bottoni terminali dei neuroni glutamatergici, GABAergici, colinergici, dopaminergici, noradrenergici e serotoninergici. Tali recettori agiscono da **eterorecettori presinaptici**, inducendo l'apertura dei canali per il potassio e inibendo il rilascio di neurotrasmettitore da parte del neurone presinaptico.

Dopo essere stati rilasciati, gli endocannabinoidi si diffondono a una distanza di 20 micrometri circa, con effetti che persistono per alcuni decimi di secondo.

Ad oggi sono stati scoperti due tipi di recettori per gli endocannabinoidi, ovvero i **recettori CB1 e CB2**, entrambi di tipo **metabotropico**. I **recettori CB1** sono molto diffusi nel **cervello**, mentre i **recettori CB2** sono più presenti all'esterno di esso, specialmente nel **sistema immunitario**.

Il più studiato ligando naturale per i recettori endocannabinoidi è l'**anandamide**. Tale sostanza è prodotta in base alla necessità subito prima di essere rilasciata. È disattivata dall'enzima **FAAH** (idrolasi delle ammidi degli acidi grassi).

Diverse sostanze psicoattive interagiscono con i recettori per gli endocannabinoidi. In particolare, è studiato il **THC** (tetraidrocannabinolo, **AGONISTA**), che attiva i **recettori CB1**.

Il THC è il principio attivo della marijuana che ha quindi effetti sedativi, analgesici, di aumento dell'appetito, calo della nausea.

## I GAS SOLUBILI

I neuroni usano nella trasmissione dell'informazione anche dei **GAS SOLUBILI**.

In particolare è stato studiato l'**OSSIDO DI AZOTO** (anche **ossido nitrico** o **nitrossido**, NO). Tale gas è prodotto **dall'arginina** ad opera di un enzima, l'**ossido di azoto sintetasi**.

Il NO è prodotto in molte aree del neurone, diffonde immediatamente e passa facilmente la membrana delle cellule vicine (grazie all'alta solubilità nei lipidi). Nei neuroni vicini stimola la sintesi di secondi messaggeri, e viene subito degradato. Tali proprietà lo rendono adatto a **coordinare l'attività di piccole reti neuronali circoscritte**.

## I NEUROPEPTIDI

I neuroni utilizzano per la trasmissione dell'informazione un gran numero di peptidi, in funzione sia di neurotrasmettitori che, prevalentemente, di neuromodulatori.

I **NEUROPEPTIDI** sono costituiti da due o più aminoacidi legati insieme. Sia i precursori che gli enzimi atti a modificarli sono prodotti dai neuroni stessi.

I peptidi vengono rilasciati da ogni parte del neurone. Attivano prevalentemente recettori metabotropici. Dopo il rilascio, sono degradati da enzimi (non esiste in questo caso la ricaptazione).

Una famiglia molto importante di neuropeptidi è quella degli **OPPIOIDI ENDOGENI**.

Tra queste sostanze endogene, che si legano ai siti d'azione degli **oppiacei** (sostanze esogene) sono annoverate le **ENCEFALINE**.

Esistono almeno tre tipi differenti di recettori per gli oppioidi: **i recettori mu, i recettori delta, i recettori kappa**.

I legami con i differenti recettori mediano effetti diversi, quali **l'analgesia, l'inibizione di risposte difensive specie-specifiche e il rinforzo positivo**.

Sono state studiate e sviluppate molte sostanze psicoattive che agiscono come **AGONISTI** (oppiacei come **oppio, morfina, eroina**) e **ANTAGONISTI** (come il **naloxone**) **diretti** degli oppioidi.

## CONCLUSIONI

- sono state delineate le caratteristiche che consentono di identificare una sostanza chimica come neurotrasmettitore
- Sono state delineate le caratteristiche delle principali famiglie neurotrasmettitoriali
- In particolare, sono stati introdotti i neurotrasmettitori a basso peso molecolare, tra cui acetilcolina, monoamine, aminoacidi e i neurotrasmettitori non convenzionali
- Si sono definiti i neuropeptidi.

## Metodi e strategie di ricerca in psicobiologia - parte uno

### IL METODO SCIENTIFICO

La **ricerca in psicobiologia** consiste in analisi sistematiche finalizzate alla scoperta di nuove conoscenze in merito alle **basi biologiche e fisiologiche dei processi psichici e del comportamento**.

L'approccio utilizzato in queste indagini, come in ogni indagine in ambito psicologico, è il **metodo scientifico**, che si articola in 4 fasi:

1. **Identificazione della domanda**: in una prima fase si individua il fenomeno che si desidera indagare sistematicamente. Si individua il **quesito** che sarà al centro della ricerca. Questo quesito può venire da nuove curiosità o intuizioni che possono svilupparsi da realtà emergenti oppure venire da quesiti rimasti aperti da altre ricerche, propri o di altri studiosi.
2. **Formulazione di una spiegazione**: è necessario sviluppare una **teoria**, ovvero una visione sistematica e una predizione generale in merito al fenomeno di interesse. Sulla base di tale teoria, va sviluppata un'**ipotesi**, ovvero una predizione specifica formulata in modo che possa essere verificata. Ad esempio, in psicobiologia, questa predizione può riguardare il ruolo di un'area cerebrale in relazione ad una specifica funzione. L'ipotesi deve essere il prodotto di un processo di **operazionalizzazione**, ovvero di traduzione delle definizioni concettuali relative al fenomeno in studio in **definizioni operative** (procedure specifiche atte a misurare il fenomeno). I concetti teorici devono essere tradotti in procedure atte a misurare il fenomeno, ad esempio: se è di nostro interesse come l'ippocampo sia sottostante alla funzione di memoria, bisogna dire specificamente in che modo e in che parte dell'ippocampo, in che modo andremo a valutare questa cosa, se ad esempio effettueremo un danno nell'ippocampo per verificarne gli effetti sulla memoria, in che modo sarà effettuato questo danno, di che entità sarà. Dovremo anche specificare come andremo a valutare la memoria, che cosa sarà la memoria per noi, il nostro strumento di valutazione.
3. **Realizzazione di indagini empirica**: devono essere selezionati i **metodi** più adeguati a misurare il fenomeno di interesse, devono essere quindi **raccolti** ed **analizzati** i **dati**
4. **Condivisione dei risultati ottenuti**: una volta ottenuti i dati in merito alla nostra ipotesi, dovremo comunicare i risultati alla comunità scientifica in modo che possano avere un'utilità. La comunicazione dei risultati va fatta in una maniera ben precisa: bisogna esporre, in primo luogo, lo stato delle conoscenze precedente alla nostra ricerca; bisogna esprimere l'ipotesi e la motivazione, il rationale su cui si è basata la ricerca; esporre in maniera dettagliata i metodi, in modo che altri studiosi possano verificare i nostri risultati realizzando, volendo, nello stesso modo la nostra indagine che deve essere replicabile. Dobbiamo esporre i nostri risultati e, se disponibile, l'analisi statistica che è stata effettuata sui risultati stessi in modo da dimostrare che quello che è stato osservato non sia frutto del caso. Infine, i risultati devono essere discussi nell'ambito delle conoscenze precedenti alla nostra ricerca, quindi vanno esposti i quesiti ancora aperti.

Un'indagine scientifica si può svolgere a tre differenti livelli:

1. **Livello descrittivo:** l'obiettivo della ricerca è fornire una **rappresentazione accurata** del fenomeno d'interesse
2. **Livello correlazionale:** l'obiettivo della ricerca è descrivere la **relazione** tra due o più differenti fenomeni, senza stabilire rapporti di causa-effetto. Si osserverà come varia un fenomeno al variare dell'altro, senza appunto stabilire se l'uno causa l'altro.
3. **Livello sperimentale:** l'obiettivo della ricerca è verificare se la variazione presente in un fenomeno sia la **causa** di variazioni in un altro fenomeno. A questo fine, si opera una manipolazione (attiva, ad opera dello sperimentatore) a carico del primo fenomeno e si misura la variazione conseguente nel secondo.

La **ricerca in psicobiologia** riguarda le **basi biologiche e fisiologiche dei processi psichici e del comportamento**.

Le indagini in questo ambito saranno quindi volte a descrivere e/o stabilire se vi sia una relazione (di causa-effetto e non) tra fenomeni che riguardano **la struttura e il funzionamento del sistema nervoso e il comportamento**.

A seguire, saranno introdotti alcuni dei principali metodi utilizzati in psicobiologia per indagare le basi biologiche e fisiologiche del comportamento.

Una premessa fondamentale è che, in una ricerca in ambito psicobiologico, non sono misurati solo i fenomeni che riguardano la struttura e il funzionamento del sistema nervoso, in una ricerca di psicologia si misura anche il comportamento (altro oggetto d'interesse). È necessario quindi che anche il comportamento sia misurato nella maniera più accurata possibile. Sono necessarie strategie di **misura comportamentale**.

Nell'uomo, sono stati sviluppati degli strumenti per la **misurazione oggettiva dei processi cognitivi e comportamentali**. Si tratta di **test** che vengono somministrati a seconda delle esigenze singolarmente o in batteria e sono strutturalmente basati sulla **produzione del comportamento** di interesse e sulla **valutazione oggettiva** della prestazione, sulla base del confronto con la prestazione di un campione di riferimento.

**Nell'animale** la misura comportamentale si basa più o meno sullo stesso principio, vengono misurati altrettanto i processi cognitivi e il comportamento. In questo caso si utilizzano degli appositi **apparati** che possono essere dei labirinti, delle vasche ad acqua, delle gabbie dotate di particolari strumenti di stimolazione o misurazione. Questo perché tra un soggetto sperimentale animale e un soggetto sperimentale umano, c'è una fondamentale differenza: con un soggetto umano si interagisce e si ha una collaborazione nell'esecuzione del compito, con l'animale non è così: bisogna fare in modo che l'animale sia motivato ad agire il compito che è di nostro interesse e che vogliamo andare a misurare. Quindi si utilizzeranno degli stimoli che fungono da rinforzo o punizione in modo che l'animale metta in atto il comportamento che è di nostro interesse. Sulla base del comportamento manifesto, si andranno a fare delle inferenze anche sui processi cognitivi. Per fare un esempio: se si vuole studiare la memoria, nell'uomo sono state messe a punto delle batterie ad esempio di stimolazione verbale: delle liste di parole

che devono essere memorizzate ed evocate. Nell'animale si metteranno in atto delle prove che sono atte a consentire di valutare come l'animale impari un compito e ricordi ad esempio come raggiungere uno stimolo rinforzante all'interno di un labirinto.

## STUDI BASATI SUL DANNO CEREBRALE

Uno dei metodi storicamente più utilizzati per indagare le basi biologiche e fisiologiche dei processi cognitivi e del comportamento, si basa sullo studio degli **effetti del danno cerebrale**.

In questo tipo di indagine si analizza come il danneggiamento di un'area del cervello influisca sulla prestazione cognitiva e comportamentale.

Tali studi possono essere effettuati, utilizzando differenti metodologie, sia nell'animale che nell'uomo.

**Nell'animale**, tale tipo di studi prevede la distruzione di una determinata componente cerebrale, e la valutazione degli effetti sul comportamento. Si parla in questo caso di **ablazione sperimentale**.

**Nell'uomo** si osservano invece gli effetti sui processi cognitivi e sul comportamento dei danni cerebrali dovuti a **trauma** o **patologia** che il soggetto presenta spontaneamente.

## L'ABLAZIONE SPERIMENTALE

L'**ablazione sperimentale** effettuata **sull'animale** comporta che si debba effettuare una **lesione cerebrale**, danneggiando l'area o il sistema cerebrale di interesse.

A seguire, si faranno due tipi di valutazione, ovvero si potranno osservare le **alterazioni nella struttura e nei processi biochimici cerebrali** che sono effetto della lesione. Inoltre, si potranno osservare le conseguenze a carico delle **funzioni cerebrali e del comportamento**.

L'osservazione delle alterazioni conseguenti al danneggiamento dell'area o del sistema cerebrale consente di inferirne la **funzionalità in condizione sana**.

Dal funzionamento patologico si inferirà quale sia il funzionamento sano che tale area cerebrale garantisce.

In molti casi, la prima cosa da fare per realizzare una lesione cerebrale è capire come **localizzare e raggiungere il sito** in cui la lesione deve essere effettuata. La **CHIRURGIA STEREOTASSICA** è la procedura che consente la realizzazione di tali obiettivi.

È detta stereotassica poiché gli strumenti principali che vengono utilizzati in questo tipo di procedure sono:

- **Atlante stereotassico**
- **Apparato stereotassico**

*Come si localizza un'area cerebrale nel cervello dell'animale?*

Lo strumento che ci consente di farlo è l'**ATLANTE STEREOTASSICO**, si può immaginare proprio come un atlante che contiene foto e immagini schematiche di sezioni coronali o sagittali del cervello di un animale di una data specie, come un topo o un ratto. Le sezioni sono prese lungo tutta la lunghezza rostro-caudale, o meglio sagittale, fino a coprire l'intero cervello.

L'atlante fornisce le distanze da un determinato punto di riferimento in senso **rostro-caudale** (differenti sezioni), **medio-laterale** e **dorso-ventrale** (le immagini schematiche sono inserite in una griglia millimetrata). Se voglio andare ad individuare una struttura, potrò scegliere la sezione che si trova al livello che mi sembra più opportuno in senso rostro-caudale, e potrò poi rispetto al punto di riferimento vedere con molta accuratezza quale sia la distanza rispetto a questo punto. Sia in senso medio-laterale che in senso dorso-ventrale.

Il punto di riferimento utilizzato è un punto di intersezione tra le ossa craniche facilmente individuabile, detto **bregma**. (punto di sutura tra le ossa craniche, quello che viene detto "fontanella" nei neonati, quando le ossa non si sono ancora

saldate. Nell'adulto le ossa sono saldate, ma questo punto è ben evidente a sutura delle ossa sul cranio dell'animale). Conoscendo questo punto di riferimento nell'animale, si possono definire con precisione le distanze che bisogna percorrere nei tre sensi dello spazio per arrivare precisamente al punto in cui si vuole effettuare la lesione.

Naturalmente, si tratta di rappresentazioni schematiche, di cui i singoli cervelli sono approssimazioni reali. È necessario quindi sempre verificare a posteriori che la localizzazione della lesione sia adeguata (soprattutto se il bersaglio della lesione è una piccola struttura).

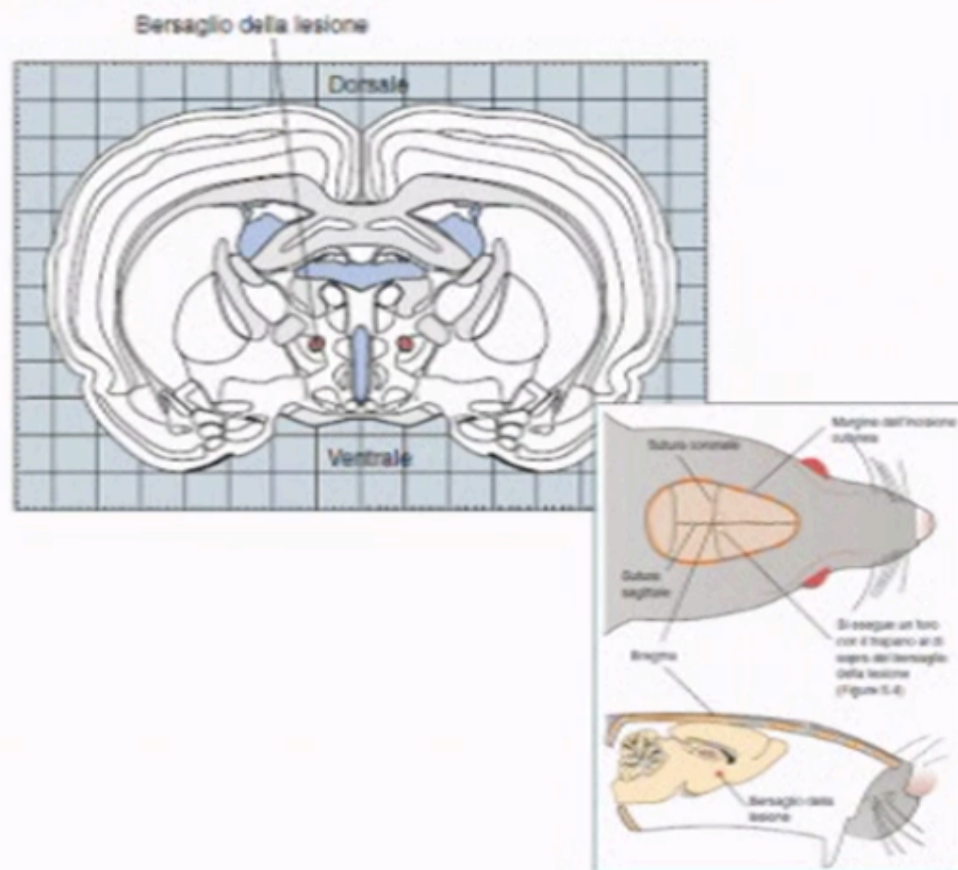
*Come si raggiunge con lo strumento con cui bisogna effettuare la lesione l'area cerebrale nel cervello dell'animale?*

Lo strumento che ci consente di raggiungere esattamente la regione cerebrale da ledere è l'**APPARATO STEREOTASSICO**. Tale apparato consente di spostare lo strumento di lesione mediante un meccanismo calibrato, che si muove su distanze accuratamente determinate lungo i tre assi dello spazio (antero-posteriore; medio-laterale; dorso-ventrale). Individuate nell'atlante le coordinate precise del bersaglio rispetto al bregma, si porterà lo strumento di lesione precisamente nella posizione desiderata.

Si può immaginare come un braccio che sorregge lo strumento di lesione che può essere ad esempio una siringa con cui si può iniettare una sostanza che vada a creare un danno nel cervello. Questa siringa può essere montata su questo braccio che è montato a 3 bracci sulle tre direzioni dello spazio dotati di manopole. Se io andrò a puntare la siringa esattamente nel bregma, potrò spostare il braccio con le manopole in modo da trovarmi alla fine degli spostamenti, esattamente nel sito di lesione con la punta della siringa. Questo perchè precedentemente avrò studiato quali sono le distanze che devo far compiere al mio strumento di lesione rispetto al bregma per raggiungere esattamente il sito di lesione.

I metodi specifici mediati i quali una **LESIONE** può essere effettuata sono vari, e vengono selezionati in base all'esigenza specifica.

Qualora si voglia asportare una parte superficiale del cervello (all'interno della corteccia), è possibile



effettuare una **lesione per aspirazione**. Questa procedura, effettuata mediante uno strumento espiratorio sottile, può essere effettuata da uno sperimentatore esperto limitando l'asportazione alla sola materia grigia (la materia bianca oppone più resistenza all'aspirazione).

Qualora si voglia abolire la conduzione dell'informazione lungo un nervo o un tratto, si può procedere a un taglio da bisturi. Con il bisturi si andrà precisamente, muovendosi con l'apparato stereotassico, a tagliare il nervo esattamente nel punto desiderato.

Qualora si abbia la necessità di effettuare una lesione in un'area sottocorticale del cervello, è possibile ricorrere alla **lesione da radiofrequenza**, effettuabile inserendo un elettrodo nell'area bersaglio, e facendo passare in essa una corrente a radiofrequenza (una corrente alternata a frequenza molto alta). Questo genera un calore tale da distruggere il tessuto intorno all'elettrodo. L'entità della lesione dipende dalla durata e dall'intensità di emissione della corrente. L'entità della lesione dipenderà dall'intensità e dalla durata della radiofrequenza.

Qualora si voglia produrre un danno più selettivo, che si limiti ai corpi cellulari presenti nell'area e non riguardi gli assoni, si può procedere ad una **lesione eccitotossica**. Tale procedura prevede l'iniezione di un aminoacido (acido kainico) in dose adeguata a stimolare i neuroni fino ad ucciderli.

E' possibile realizzare una lesione ancora più selettiva: una **lesione neurotossica** può essere, appunto, anche più selettiva e riguardare un solo tipo di neuroni presenti nell'area bersaglio. Questa procedura prevede l'iniezione di una tossina in grado di uccidere i neuroni. La tossina viene combinata con anticorpi che si legano solo a tipi specifici di neuroni. In questo modo, la degenerazione riguarderà popolazioni neuronali selezionate a seconda delle esigenze.

Si può procedere anche a una **lesione reversibile**, iniettando un anestetico o un agente in grado di bloccare o stimolare una particolare classe di recettori. In questo modo, l'attività di un'area o di una popolazione neuronale sarà alterata solo temporaneamente. Questo offre il vantaggio di poter ripetere una procedura e di effettuare valutazioni seriali.

In tutti i casi in cui si effettua una lesione sperimentale, è molto importante ricordare anche che è fondamentale realizzare una **lesione simulata** (sham) su un gruppo di controllo.

Infatti, la procedura di lesione comporta sempre un danno aspecifico che si va ad aggiungere a quello specificamente provocato dall'agente lesivo nell'area target (danno selettivo). La componente di danno aspecifico, è legata alla procedura stessa di chirurgia, di anestesia, al fatto che lo strumento di lesione dovrà raggiungere il sito di lesione. Possiamo immaginare una siringa che dovrà raggiungere un'area profonda del cervello dovrà prima raggiungere altre aree. È importante poter escludere gli effetti di tale danno specifico dalla valutazione degli effetti della lesione. Questo sarà consentito dal confronto del gruppo sperimentale con il gruppo di controllo.

Per esempio: se devo iniettare una tossina in una determinata area del cervello, nel gruppo di controllo ripeterò l'operazione seguendo gli stessi passaggi senza iniettare infine la tossina, ma una sostanza che non provoca effetti, in modo da valutare solo le conseguenze della procedura stessa e non della lesione specifica, così da andare per sottrazione degli effetti, quindi togliere da quello che andrò a valutare gli effetti del danno aspecifico.

## STUDI SU ANIMALI: VISUALIZZAZIONE DELLA STRUTTURA CEREBRALE

Dopo che la lesione è stata effettuata, si può procedere alla verifica degli **effetti sul comportamento**. A seguire, si verificano l'esatta **localizzazione della lesione** nel sistema nervoso, e anche gli **effetti strutturali** di essa.

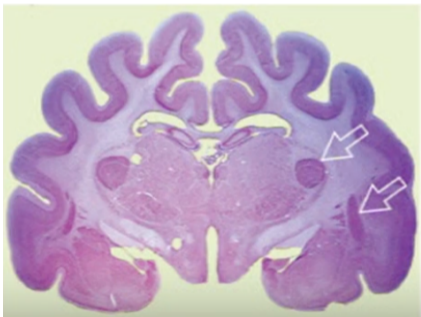
Per procedere a tali verifiche, è necessario basarsi su procedure definite come **METODI ISTOLOGICI**, che consentono la **fissazione**, il **sezionamento**, la **colorazione** e la **visualizzazione** del tessuto mediante microscopio.

In primo luogo, il cervello deve essere sottoposto a un processo di **perfusione**, che consente la rimozione dal sangue in modo da preparare il tessuto ai passaggi successivi.

A seguire, si procede alla **FISSAZIONE** del tessuto cerebrale, solitamente utilizzando la formalina (soluzione acquosa di formaldeide), in modo da indurirlo, bloccare l'autolisi (la degenerazione del tessuto post-mortem) e proteggerlo da microrganismi in grado di distruggerlo. Questo anche perchè il tessuto di base ha una consistenza di base molle e fragile.

Il cervello fissato, per essere visualizzato, deve essere sottoposto a **SEZIONAMENTO**, ovvero al taglio in sezioni sottili (dello spessore di alcune decine di micrometri) mediante un apposito apparato detto **microtomo**. Il microtomo può essere immaginato come una raffinata affettatrice: il cervello verrà posto su un piatto dove ci sarà una lama che seziona il cervello e il piatto si sposterà di una distanza stabilita dallo sperimentatore in modo sempre costante, in modo che le sezioni abbiano lo spessore desiderato e che questo sia sempre stabilmente lo stesso.

Infine, poiché le sezioni di cervello se non colorate appaiono sostanzialmente trasparenti e si possono apprezzare poche strutture e pochi fasci di fibre, è necessario che il tessuto sia sottoposto a un processo di **COLORAZIONE**. A questo fine, sono state messe a punto una serie di procedure basate su sostanze che sono in grado di colorare le cellule cerebrali.

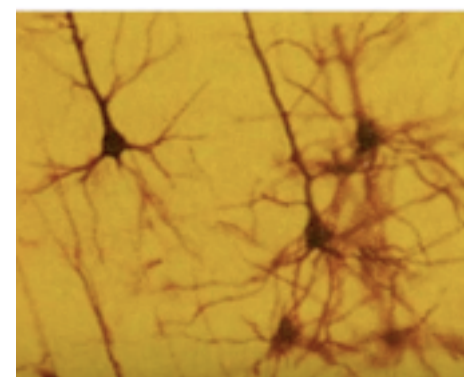


In primo luogo, dobbiamo ricordare la **colorazione di Nissl**, è stata messa a punto dallo psichiatra tedesco Franz Nissl nel 1880.

Si basa sull'uso di coloranti (come il blu di metilene, la tionina o il cresil violetto) che si legano a componenti della struttura dei corpi cellulari, colorandoli. Questo consente di visualizzare i corpi delle cellule cerebrali, valutandone la forma e il numero.

Il risultato sono colorazioni come quelle che si vedono nell'immagine, grazie alle quali si possono apprezzare le strutture per esempio possiamo vedere la corteccia di questo animale. Andando a vedere le sezioni al microscopio, si potranno visualizzare i corpi delle cellule cerebrali e quindi valutarne la forma ed il numero.

Se si vuole svolgere un'analisi più sottile della morfologia delle cellule cerebrali, in particolare dei neuroni, si potrà utilizzare la colorazione di Golgi. La colorazione di Golgi è stata messa a punto dal medico italiano Camillo Golgi nel 1870. Il risultato è una visualizzazione (come quella che si vede a dx) che si basa sull'impregnazione del tessuto con il cromato d'argento. Il cromato d'argento andrà ad impregnare solo alcuni neuroni (non tutti come nel caso della colorazione di Nissl) di cui però si



renderà visibile tutta la struttura, anche tutti i processi, sarà un tipo di colorazione molto utile qualora di voglia studiare la morfologia neuronale. Anche nel dettaglio. Questo perchè questo tipo di colorazione consente la visualizzazione anche delle spine dendritiche.

Qualora la componente strutturale che interessa visualizzare siano le **connessioni neuronali**, è possibile procedere con il **TRACCIAMENTO DEGLI ASSONI**.

Si basa sull'iniezione di particolari sostanze traccianti. Può essere utile sia per marcare le **connessioni efferenti** da un'area cerebrale, quindi le connessioni che partono da un'area cerebrale d'interesse oppure quelle afferenti, cioè che arrivano a un'area cerebrale. Per tracciare le **connessioni efferenti**, si utilizza un metodo di **marcatura anterograda**. Per tracciare le **connessioni afferenti**, si utilizza un metodo di **marcatura retrograda**.

Se si utilizza un metodo di **marcatura anterograda**, si inietta nell'area cerebrale di cui si vogliono conoscere le **connessioni efferenti** una sostanza chimica (tracciante) che viene assorbita dai dendriti e/o dai corpi cellulari, e viene trasportata lungo gli assoni fino ai bottoni terminali, sfruttando il **trasporto assoplasmatico anterogrado**.

Al contrario, è possibile che non mi interessi tracciare le connessioni efferenti ma quelle afferenti. Si utilizza quindi un metodo di **marcatura retrograda**, si inietta nell'area cerebrale di cui si vogliono conoscere le **connessioni afferenti** una sostanza chimica (tracciante) che viene assorbita dai bottoni terminali, e viene trasportata lungo gli assoni fino al corpo cellulare, sfruttando il **trasporto assoplasmatico retrogrado**.

È possibile inoltre utilizzare anche metodi di **marcatura transneuronale**, in grado di tracciare **più livelli di connessione** (serie di due, tre o anche più neuroni che formano connessioni sinaptiche tra loro).

Anche in questo caso, le sostanze chimiche traccianti utilizzeranno il trasporto assonale anterogrado o retrogrado (assoplasmatico). In questo caso, tuttavia, la sostanza, arrivata alla componente distale del neurone rispetto al punto in cui è stata iniettata, sarà trasmessa ai neuroni con cui i primi fanno sinapsi. I traccianti permeano dunque tutti i neuroni con le loro diramazioni. Perchè le connessioni possano essere visualizzate, anche in questo caso è necessario che il tessuto subisca un processo che renda visibili le molecole di tracciante contenute nelle sezioni.

Frequentemente, per rendere visibili i traccianti si utilizzano i **metodi immunoistochimici** (o immunocitochimici).

Tali metodi consentono di legare sostanze coloranti a molecole specifiche. Esponendo il tessuto a tali processi, in questo caso, saranno dunque colorate solo le molecole di tracciante, che renderanno visibili le connessioni di interesse nello studio.

I metodi immunoistochimici sono stati sviluppati sfruttando le proprietà del sistema immunitario.

Il sistema immunitario sviluppa anticorpi in reazione agli antigeni. Gli **antigeni** sono proteine o peptidi presenti sulla superficie di microrganismi potenzialmente nocivi per l'organismo. Gli **anticorpi** sono proteine in grado di riconoscere specifici antigeni e legarsi ad essi, in modo da scatenare una reazione difensiva da parte del sistema immunitario. Sulla base di questa reazione naturale, sono stati sviluppati anticorpi per riconoscere qualsiasi tipo di antigeni. È proprio su questo su cui si basano i metodi immunoistochimici. In questo caso l'antigene sarà il tracciante, ma è lo stesso tipo di metodo che si usa per le lesioni neurotossiche viste prima: la tossina è legata ad un anticorpo che riconosce specificamente

una proteina pesante solo sulla popolazione neuronale che si vuole andare a ledere.

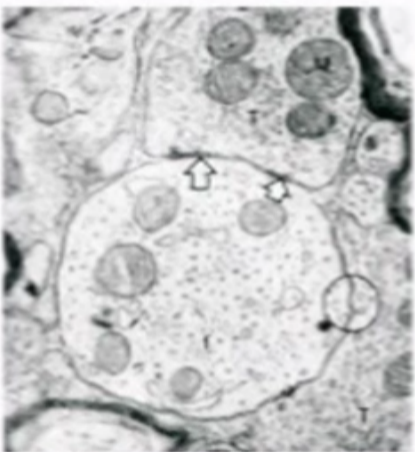
Nel caos dei traccianti, quindi, sono stati sviluppati anticorpi in grado di riconoscere le molecole di tali sostanze.

Quando il tessuto in cui è stato iniettato un tracciante viene esposto agli anticorpi specifici per riconoscere qui tracciante e combinati con un colorante, gli anticorpi si legheranno solo a tali molecole. In questo modo, all'interno del testo saranno visualizzabili solo le connessioni di interesse.

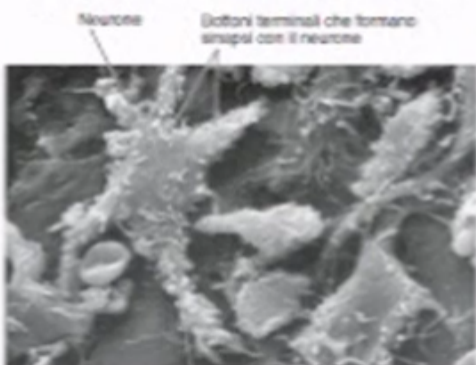
A seguito della colorazione, sarà necessario osservare le sezioni cerebrali. Questo è possibile mediante un **MICROSCOPIO**. Il microscopio è uno strumento che consente la visualizzazione ingrandita di elementi molto piccoli. A questo fine le sezioni vengono montate su un **vetrino** e coperte da un coprivetrino, entrambi trasparenti.

Il **microscopio ottico** si basa sulla luce (opportunamente orientata per passare attraverso il tessuto) proveniente da una lampadina e su un sistema di lenti, che consentono un ingrandimento massimo di circa 1500 volte.

In alcuni studi è desiderabile ottenere un ingrandimento maggiore, ad esempio quando si vogliono studiare struttura molto piccole come le vescicole sinaptiche o gli organelli. In questo caso si può utilizzare il **microscopio elettronico**: sfrutta il passaggio di un fascio di elettroni attraverso la sezione in esame; il fascio di elettroni proietta un'immagine del tessuto su una pellicola fotografica o su un rivelatore che passa l'immagine al computer. L'immagine fornita ha il vantaggio di essere estremamente dettagliata. Tuttavia, questo tipo di microscopio non è adeguato se si ha la necessità di valutare un'area cerebrale ampia.



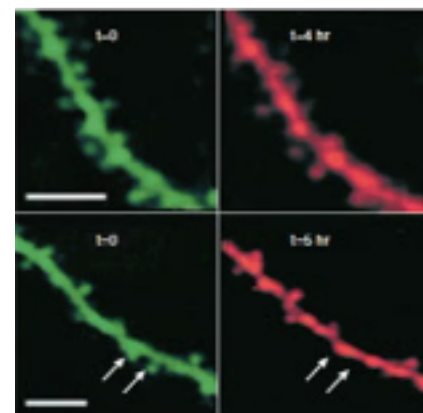
Il microscopio elettronico può essere a **trasmissione**; in questo caso il fascio di elettroni è fisso; l'immagine restituita sarà bidimensionale. Qui a sinistra è visualizzata una sinapsi.



In alternativa, il microscopio elettronico può essere a **scansione**, in questo caso il fascio di elettroni è in movimento, l'immagine restituita sarà tridimensionale.

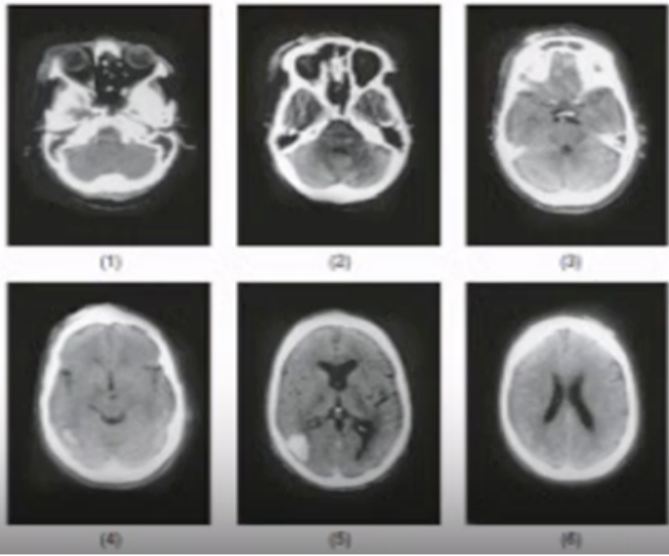
A sinistra vediamo un neurone.

Un altro tipo di microscopio che possiamo utilizzare è il **microscopio convocare a scansione laser**. In questo caso, il dispositivo si basa su fasci di luce di lunghezza d'onda particolare prodotti mediante il laser. Il tessuto deve essere trattato perché le parti di interesse siano marcate mediante una colorazione fluorescente.



Gli studi sul danno cerebrale sono effettuabili anche **sull'uomo**. In questo caso, lo studio avviene su pazienti colpiti da un trauma o una patologia che ne abbiano danneggiato il cervello.

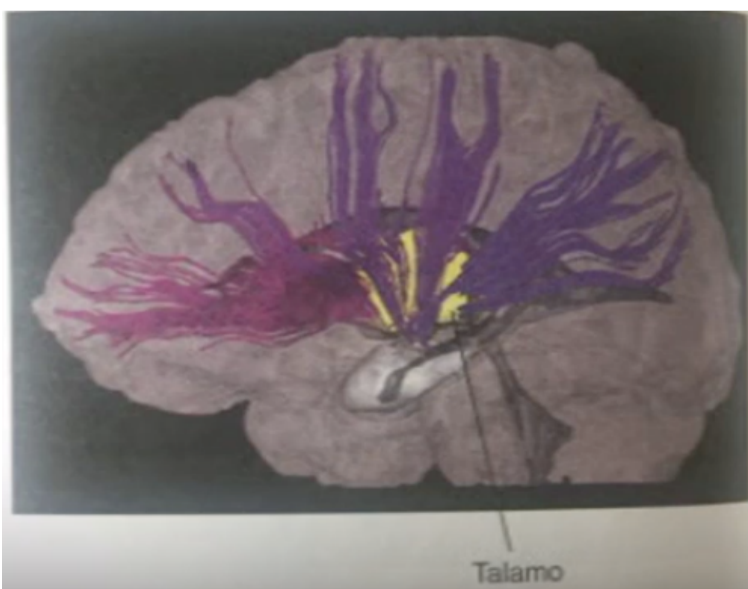
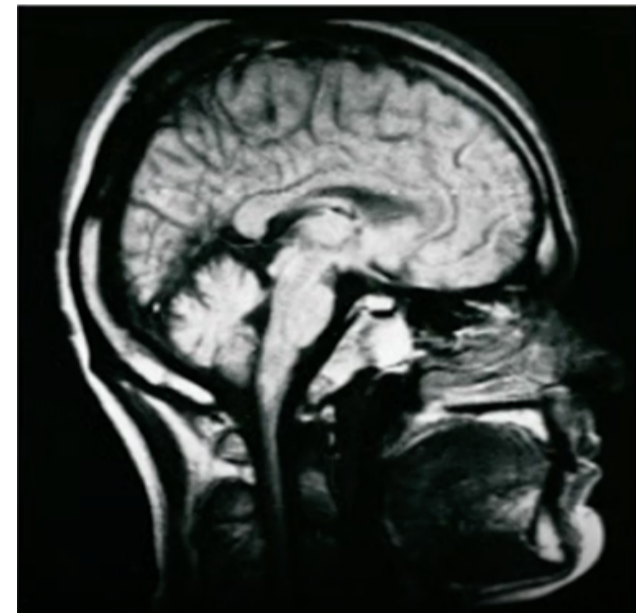
Anche in questi casi, è fondamentale conoscere la **localizzazione** e l'**estensione** precisa del danno, di cui si vanno a studiare gli effetti nella funzionalità cerebrale e nel comportamento. È ormai possibile utilizzare tecniche che consentono di analizzare la struttura cerebrale nel **paziente vivo**, senza dover aspettare di poter effettuare un esame mediante autopsia.



La **TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA (TAC)** è stata sviluppata negli anni '70 del Novecento. Si basa su un fascio di **raggi X** che attraversa la testa del paziente, al di là della quale è posto un rilevatore che misura la radioattività che non viene assorbita (l'assorbimento del tessuto sano e di quello lesso è differente). Le scansioni vengono ripetute da ogni angolatura; le informazioni sono poi tradotte dal computer in immagini. Il danno del tessuto dove è presente sangue, trattiene maggiormente la radioattività e quindi la lesione risulta bianca.

La **RISONANZA MAGNETICA (RM)** è stata sviluppata negli anni '90 del Novecento. Si basa sul passaggio di un **campo magnetico** molto forte attraverso la testa del paziente. Strutture differenti (sia sane che patologiche) contengono differenti quantità di **acqua** e dunque di idrogeno. Uno scanner ad onde misura le **onde a radiofrequenza** emesse dagli atomi di **idrogeno** al passaggio del campo magnetico. I dati vengono elaborati in immagini dal computer.

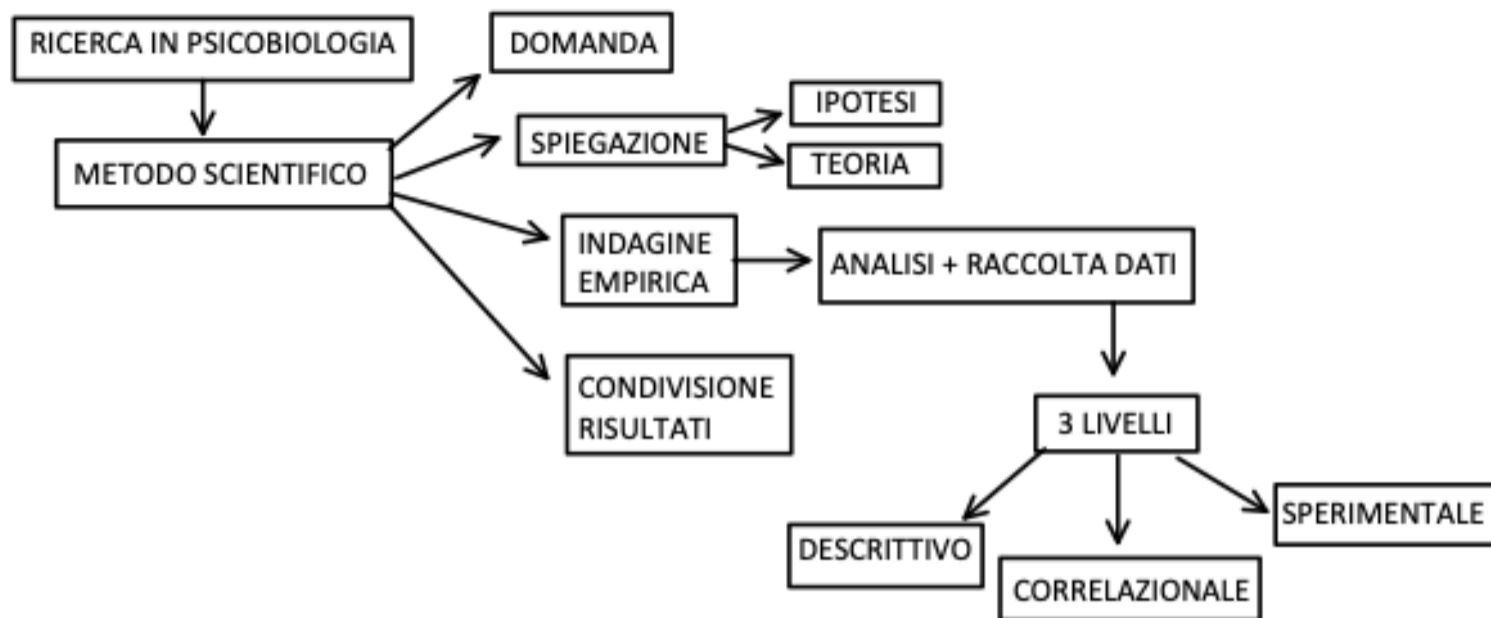
La RM consente una **risoluzione spaziale superiore** a quella fornita dalla TAC, cioè una distinzione del segnale inviato tra due punti vicini maggiore rispetto alla tac.. Inoltre, consente di costruire **immagini tridimensionali**. Infine, il campo magnetico **non ha effetti lesivi** per la salute del paziente, che sono invece presentati, seppur in maniera limitata, dai raggi X.



Una variante della RM consente la visualizzazione con **TENSORE DI DIFFUSIONE (DTI-diffusion tensor imaging)**, che si basa sull'analisi del movimento delle **molecole d'acqua** nel tessuto cerebrale, in particolare nei fasci di sostanza bianca. Questo ha consentito di ricostruire le connessioni tra le aree cerebrali (**trattografia**). Il diagramma di circuitazione tra le aree cerebrali è detto **connettoma**.

## CONCLUSIONI

- è stato introdotto il metodo scientifico su cui deve basarsi una ricerca in psicobiologia



- Sono state delineate le caratteristiche generali che ha un'indagine empirica di ambito psicobiologico
- Sono stati introdotti gli studi sul danno cerebrale, ed è stato spiegato come si realizzi un modello di lesione nell'animale
- Sono stati infine trattati i metodi di visualizzazione della struttura cerebrale che sono applicabili negli studi sull'animale e sull'uomo

## Metodi e strategie di ricerca in psicobiologia - parte due

### STUDI BASATI SULLA REGISTRAZIONE E LA STIMOLAZIONE DELL' ATTIVITA' NEURALE

Un ulteriore metodo per indagare le basi neurali dei processi cognitivi e del comportamento fonda il suo razionale nel fatto che le funzioni cerebrali sono supportate dall'attività dei circuiti neurali.

Una via di indagine riguarda dunque lo studio dei pattern di attivazione cerebrale in relazione alle differenti funzioni cerebrali e comportamenti.

Questo tipo di studi possono essere organizzati e supportati da due principi diversi, in qualche modo opposti:

- Possono essere basati sulla **registrazione dell'attività neurale** mentre si misurano le funzioni cerebrali e del comportamento
- Al contrario, questo tipo di indagini, possono essere basate sulla **stimolazione dell'attività di determinate aree cerebrali** e la misurazione di funzioni e comportamento.

### ATTIVITA' ELETTRICA

Un modo per registrare l'attività neurale consiste nel **rilevare l'attività elettrica** prodotta dal cervello, questo si effettua mediante le **TECNICHE ELETTROFISIOLOGICHE**. Le variazioni nell'attività elettrica di un'area cerebrale durante l'emissione di un comportamento possono essere indice del coinvolgimento di tale area nel supportare tale comportamento.

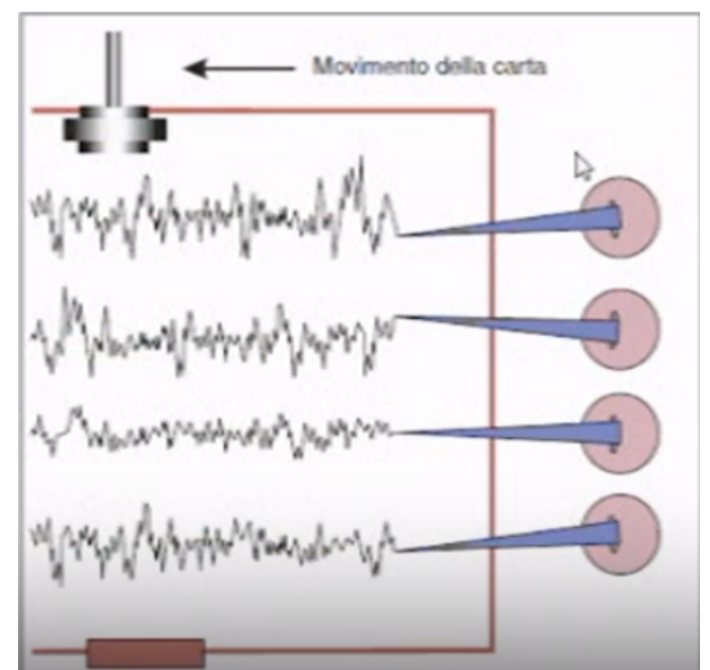
**Nell'animale**, mediante procedure di chirurgia stereotassica che consentono di impiantare nel cervello dei **microelettrodi** che sono in grado di registrare l'**attività elettrica di singoli neuroni**. Tale tecnica è detta **REGISTRAZIONE DI UNITA' SINGOLE**. I segnali elettrici rilevati sono molto deboli; devono essere quindi amplificati per essere mostrati da un oscilloscopio e immagazzinati nel computer che ne consente la successiva analisi.

Spesso, però, non si è interessati all'attività elettrica di singoli neuroni, ma a quella di un'intera **area cerebrale**. In questo caso, non si utilizzeranno i microelettrodi ma vengono utilizzati dei **macroelettrodi**. Questi dispositivi possono essere costituiti da fili o viti inseriti nel tessuto cerebrale. Spesso, e questa è la procedura che correttamente si utilizza negli studi **sull'uomo**, consistono in dischi di metallo del diametro di un paio di cm che vengono fatti aderire al cuoio capelluto mediante una pasta che conduce l'elettricità. Questo tipo di procedura capta in questo modo i potenziali di molte migliaia o anche milioni di neuroni, posti nell'area in cui è posizionato il disco sullo scalpo.

I segnali inviati dai macroelettrodi sono amplificati e registrati su carta o da un rilevatore che passa il dato al computer.

L'illustrazione qui accanto ci mostra come tali segnali vengono registrati su carta.

L'insieme dei tracciati che rappresentano i segnali elettrici captati



dai diversi macroelettrodi posti sullo scalpo è detto **ELETTROENCEFALOGRAMMA (EEG)**.

L'EEG, riflette la somma degli eventi elettrici che avvengono nel cervello, ci rappresenta quindi un'attività neurale complessiva. Questo tipo di tracciato può essere utile per studiare stati di coscienza o patologie associate a pattern tipici di attività cerebrale. Questo succede ad esempio nel sonno, oppure in presenza di particolari patologie quali ad esempio l'epilessia.

Sulla tecnica di encefalografia sono basati anche studi in cui si rilevano i segnali EEG che accompagnano l'esposizione a determinati **stimoli sensoriali e compiti motori o cognitivi**.

Questo tipo di tecnica è detto studio dei **POTENZIALI EVENTO-CORRELATI** (*Evented-Related potentials*, ERP). In questo caso, la traccia presenterà una serie di picchi negativi (N) e positivi (P), che si registreranno dopo un certo numero di millisecondi dalla presentazione dello stimolo. Questo è il motivo per cui, leggendo un articolo basato su uno studio di questo genere, vedrete che ci sono dei segnali contraddistinti dalle lettere N per i picchi negativi e P per i picchi positivi, con un numero accanto, che rappresenterà il numero di millisecondi a seguito della presentazione dello stimolo in cui il picco si è presentato, in risposta appunto a tale presentazione.

Dobbiamo tenere presente che il passaggio di una corrente elettrica all'interno di un conduttore, crea un campo magnetico. Questo fa sì che si possa registrare anche la **componente magnetica** dell'attività elettrica cerebrale. Il passaggio della corrente elettrica nei neuroni, crea infatti dei piccoli campi magnetici. Questo tipo di registrazione è detta **MAGNETOENCEFALOGRAFIA (MEG)**. Anche in questo caso, è possibile studiare le modificazioni nei campi magnetici che sono correlate agli eventi. L'EEG e la MEG hanno una **bassa risoluzione spaziale**, poiché captano un segnale che è la somma dell'attività di molti neuroni e quindi non consentono di distinguere il segnale inviato da due punti vicini. Però, bisogna tenere presente nella scelta e nella valutazione di quale tecnica scegliere nel proprio studio, che queste tecniche sono dotate di un'**alta risoluzione temporale** poiché sono in grado di rilevare variazioni molto rapidamente e in modo rapido nell'attività cerebrale, non deve passare molto tempo, prima parlavamo infatti di millisecondi rispetto alla presentazione di uno stimolo. Questo è un vantaggio nella valutazione dell'attività neurale.

## ATTIVITA' METABOLICA

La registrazione dell'attività elettrica cerebrale non è tuttavia l'unico metodo adatto a rilevare l'attività cerebrale. Infatti, se l'attività di un'area cerebrale aumenta, aumenterà anche l'**attività metabolica**, e dunque il fabbisogno nutritivo di tale regione ma anche il consumo di energia, è quindi possibile rilevare l'attività metabolica che corrisponde all'attivazione di una data area cerebrale. Dall'attività metabolica si potrà inferire il grado di attivazione di quell'area.

**Nell'animale** sono state sviluppate diverse tecniche per rilevare gli aumenti nel metabolismo delle aree cerebrali che sono legati all'attività. Tra queste possiamo nominare l'**AUTORADIOGRAFIA**: si basa sull'iniezione nel flusso sanguigno di **2-deossiglucosio (2-DG)** radioattivo. Questo composto è simile al glucosio come composizione chimica, e viene quindi assorbito dalle cellule in attività come nutrimento. Maggiore è l'attività, maggiore è il quantitativo di 2-deossiglucosio assorbito. Diversamente dal glucosio, il deossiglucosio non può essere metabolizzato e quindi rimane depositato nei neuroni che lo hanno

assorbito. A seguito di tale processo di iniezione ed esecuzione di un compito, si rileva il cervello e si effettua una procedura di sezionamento. Le sezioni di tessuto cerebrale vengono trattate con un'emulsione fotografica, che può essere sviluppata. Le molecole di 2-deossiglucosio appaiono nello sviluppo come granulazioni argentate. Le regioni più attive avranno assorbito più 2-DG, e appariranno più scure nell'autoradiografia.

Anche **nell'uomo** un metodo di rilevazione dell'attività metabolica che fornisce immagini cerebrali funzionali è basato sull'iniezione nel circolo sanguigno del paziente di 2-DG o di un'altra **sostanza debolmente radioattiva** (in quantità innocua e lentamente degradabile). Si tratta della **TOMOGRAFIA AD EMISSIONE DI POSITRONI** (*Positron Emission Tomography, PET*).

Anche in questo caso la sostanza è assorbita dai neuroni in quantità proporzionale all'attività. La testa del paziente è inserita in una macchina dotata di rilevatori che captano i differenti livelli di radioattività presenti nelle diverse aree cerebrali durante l'esecuzione di un compito.

Sulla base di questi dati, il computer produrrà l'immagine di una sezione cerebrale in cui le aree cerebrali appaiono colorate proporzionalmente al grado di attività. La PET presenta tuttavia una serie di svantaggi, legati ai **costi** e ad una **bassa risoluzione temporale e spaziale**.

Metodo costoso: richiede una serie di particolari procedure per produrre queste sostanze debolmente radioattive che degenerano presto, quindi devono essere prodotte in loco e ad hoc da personale specializzato, con una serie di strumentazione specializzata. È una strumentazione di non facile ottenimento.

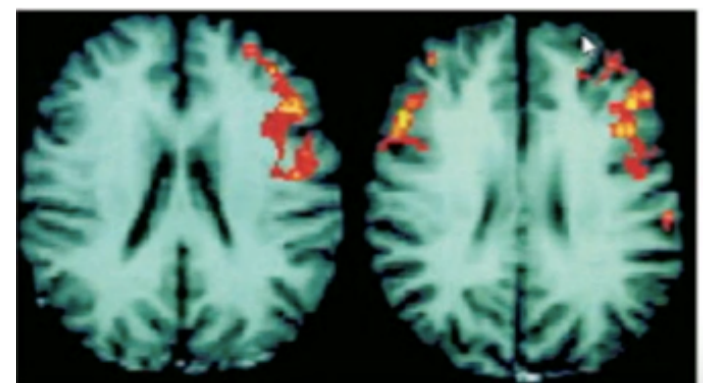
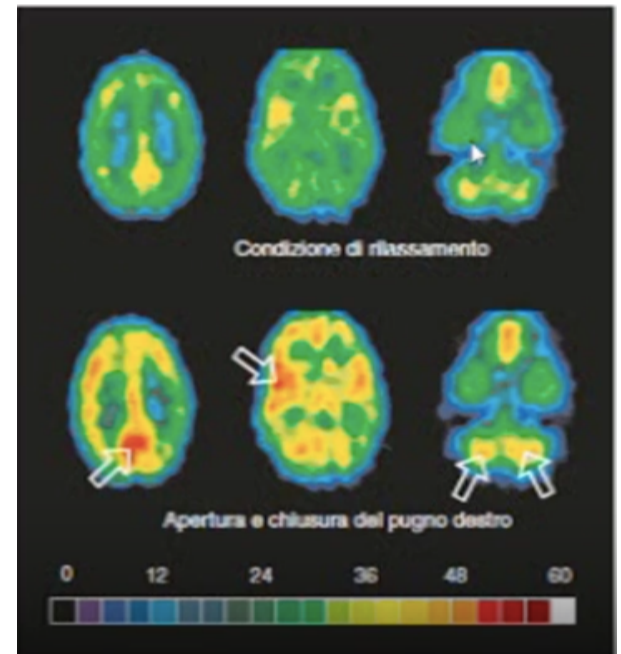
Una **risoluzione spaziale e temporale migliore**, è quella che assicura invece la **RISONANZA MAGNETICA FUNZIONALE (RMf)**, una variante della RM che consente di rilevare l'attività cerebrale. Questa tecnica si basa sulla rilevazione, sempre mediante scanner, dei **livelli di ossigeno** (proporzionale all'attività) presente nei vasi sanguigni che irrorano le diverse aree cerebrali, durante un compito.

Tutte queste tecniche si basano su questa proporzionalità: più bisogno di apporto nutritivo (metabolismo più alto) = più attività.

Il **segnale** registrato è detto **BOLD**, ovvero **dipendente dal livello di ossigeno nel sangue** (*Blood Oxygen Level-Dependent*).

Anche in questo caso, sulla base dei dati che sono prodotti dallo scanner, viene realizzata l'immagine di una sezione o visione cerebrale in cui appaiono le aree cerebrali attivate.

La RMf, oltre a migliorare la risoluzione, è vantaggiosa rispetto alla PET perchè **non** richiede iniezione di **sostanze radioattive** (come la PET), inoltre consente la costruzione di **immagini tridimensionali**. Tuttavia, parlando in senso assoluto, anche la risonanza magnetica funzionale è contraddistinta da una **risoluzione temporale** comunque **scarsa**, in quanto ci vogliono 2 o 3 secondi perchè il segnale BOLD venga registrato.



## STIMOLAZIONE DELL'ATTIVITA' NEURALE

Oltre agli studi basati sulla registrazione dell'attività neurale durante l'esecuzione di un compito, è possibile pianificare degli studi basati sul principio che va in senso opposto, ovvero: invece di registrare l'attività cerebrale nel corso dell'espressione di un compito, si può andare a manipolare l'attività cerebrale e vedere questo che **conseguenze ha sul comportamento**, ed è quindi un processo inverso.

Dal momento che, in questo caso, lo sperimentatore effettua una manipolazione attiva sull'attività neurale si possono realizzare in questo modo delle indagini sperimentali.

(slide: oltre agli studi basati sulla registrazione dell'attività neurale durante l'esecuzione di un compito, è possibile pianificare indagini volte ad indagare la relazione in direzione opposta, ovvero che valutino gli **effetti nel comportamento** dell'induzione di **variazioni nell'attività neurale**. Il controllo della manipolazione consente di effettuare studi sperimentali).

Nell'animale l'attività neurale può essere stimolata sia elettricamente che chimicamente:

- **STIMOLAZIONE ELETTRICA:** viene effettuata inserendo degli elettrodi nel cervello e facendo passare una corrente
- **STIMOLAZIONE CHIMICA:** viene effettuata impiantando nel cervello delle cannule, sempre mediante chirurgia stereotassica, attraverso le quali si inietta nel cervello una piccola dose di aminoacido eccitatorio tale appunto da stimolare temporaneamente l'attività neurale. Questo tipo di tecnica sarà più selettiva poiché la stimolazione elettrica mediante elettrodo stimolerà l'attività di tutta l'area circostante alla punta dell'elettrodo e quindi sia di neuroni che di fibre che passano in quell'area. Nel caso della stimolazione chimica saranno stimolati solo i corpi neuronali che presentano i recettori atti ad essere attivati dall'aminoacido eccitatorio.

Sono state sviluppate recentemente, inoltre, delle tecniche che sono adeguate a stimolare o anche inibire selettivamente l'attività di solo alcune popolazioni neuronali. Tali tecniche vengono indicate con il nome di **OPTOGENETICA**.

L'optogenetica si basa sull'uso di **proteine fotosensibili** (che rispondono alla luce) e che sono naturalmente presenti in molti organismi, come le alghe. Queste proteine controllano specifici canali ionici e sono in grado, in questo modo, di depolarizzare o iperpolarizzare la membrana neuronale. Quando sono colpite da una **luce** di una specifica lunghezza d'onda adeguata, (quindi a seconda della proteina fotosensibile utilizzata, si potrà trattare di una luce blu o gialla) indurranno l'apertura dei canali ionici in un'azione molto rapida.

Si può fare in modo che specifiche tipologie di neuroni negli animali sperimentali esprimano queste proteine, modificandone adeguatamente i geni.

Per mezzo della chirurgia stereotassica si impiantano poi nelle aree target del cervello due o tre fibre ottiche che emettono la luce adeguata ad attivare le proteine. In questo modo, si possono condurre esperimenti attivando o disattivando classi neurali specifiche, mediante la **stimolazione luminosa**, e verificare gli effetti sul comportamento di tali manipolazioni dell'attività neurale.

Bisogna notare che questo apparato di stimolazione luminosa deve essere collegato a un apparato stabile da cui indurre la stimolazione. Tuttavia, per questa e per altre tecniche che prevedono l'impianto di

cannule o anche elettrodi, o come in questo caso di fibre ottiche, nella testa dell'animale, dopo un periodo di abitudine a questo tipo di apparato, l'animale si comporta in maniera del tutto normale, quindi non risente più della presenza di questo apparato e quindi si potranno verificare gli effetti di questa stimolazione luminosa.

La stimolazione dell'attività neurale può essere realizzata anche **nell'uomo** utilizzando la generazione di una corrente elettrica o di un campo magnetico. La **STIMOLAZIONE TRANSCRANICA A CORRENTE CONTINUA** (*Transcranial Direct Current Stimulation, tDCS*) si effettua generando una **corrente elettrica** tra due elettrodi posti sul cuoio capelluto. Questo aumenta l'attività di una regione cerebrale mentre viene eseguito un compito e quindi si potrà valutare l'effetto di quest'area cerebrale sulla prestazione comportamentale.



Si può effettuare anche la **STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA** (*Transcranial Magnetic Stimulation, TMS*) si effettua invece generando un **campo magnetico** mediante una bobina avvicinata al cuoio capelluto. Il campo magnetico attiva o inattiva (in base all'intensità e al modello di stimolazione) l'attività elettrica della regione cerebrale vicino alla quale è posta la bobina. Anche in questo caso, il campo magnetico avrà l'effetto di stimolare o inibire l'area cerebrale nel corso di un compito e si potranno valutare le conseguenze di tale alterazione.

## STUDI SUI PROCESSI NEUROCHIMICI CEREBRALI

Abbiamo finora trattato i metodi che supportano le indagini sull'attività neurale, considerandone la componente elettrica e quella metabolica ad essa associata. Non dobbiamo tuttavia dimenticare che i neuroni scambiano informazioni mediante segnali elettrochimici.

Molti studi sono quindi rivolti ad indagare come i **processi biochimici cerebrali** correlano con le funzioni cerebrali e il comportamento.

Questo può essere l'obiettivo di studi che si orientano ad indagare gli effetti di fattori ambientali o farmacologici sul comportamento e anche, appunto, in correlazione al **funzionamento dei sistemi neurotrasmettitoriali o neuromodulatori**.

**Nell'animale** per fare questo si usano i **metodi NEUROCHIMICI**.

Per studiare la localizzazione e i livelli delle sostanze neurochimiche nel cervello, si possono fare due cose:

1. Si possono marcare le sostanze stesse di nostro interesse
2. Si possono marcare gli enzimi che sono dediti alla produzione o alla degradazione di tali sostanze

Se la **sostanza neurochimica target** che si vuole studiare è una proteina o un peptide, essa può essere localizzata direttamente mediante le **TECNICHE IMMUNOISTOCHEMICHE**: si utilizza un metodo di colorazione basato sull'uso di anticorpi, si andranno a marcare solo le componenti neuronali e le aree cerebrali che contengono la sostanza target. Le sezioni saranno visualizzabili al microscopio.

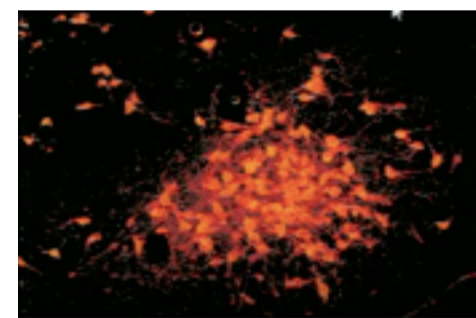
Il risultato sarà come questo che vediamo in figura, dove è stata marcata la vasopressina: funziona da neurotrasmettitore e neuromodulatore, è evidenziata in questa fotografia nelle fibre che sono marcate in giallo e in oro.



Se la sostanza target non è una proteina o un peptide, è comunque possibile andare a marcare nel cervello gli **enzimi** che si occupano della sua sintesi o degradazione.

I neuroni che contengono la sostanza target devono contenere anche gli enzimi ad essa legati. Dalla marcatura degli enzimi si inferirà la localizzazione e il livello di presenza della sostanza target.

Questo è quello che avviene, per esempio, per l'acetilcolina: non si può andare a marcare l'acetilcolina stessa, ma si può marcare la colina-acetil-transferasi che è l'enzima di sintesi dell'acetilcolina, oppure l'acetilcolina-esterasi che è l'enzima di degradazione. Si otterranno delle immagini e delle visualizzazioni dei neuroni che contengono tali enzimi (la transferasi in questo caso). I neuroni che usano e



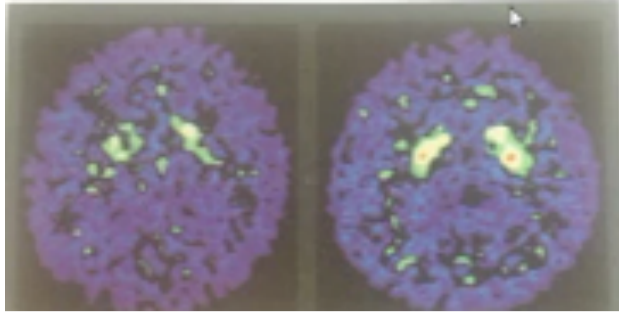
contengono la sostanza di nostro interesse, devono appunto contenere anche gli enzimi. Per cui, quando andrò ad utilizzare delle tecniche immunoistochimiche per marcare gli enzimi, di conseguenza da questa marcatura, potrò inferire che i neuroni che si saranno marcati e le aree del cervello che si saranno marcate, contengono anche la sostanza d'interesse.

L'altra componente dei sistemi neurotrasmettitoriali che è possibile voler studiare, studiando appunto i processi biochimici del cervello, sono i **recettori**. Come sappiamo sono necessari alla trasmissione chimica dell'informazione tra un neurone e l'altro.

La marcatura dei recettori può essere effettuata mediante l' **AUTORADIOGRAFIA**. In questo caso, il tessuto sarà esposto a un ligando radioattivo per il recettore target. Il tessuto sarà poi sottoposto ad un processo di sviluppo che mostrerà i recettori (che hanno assorbito maggiore radioattività).

Inoltre, non si deve dimenticare che i recettori sono proteine. Si possono quindi utilizzare anche i **METODI IMMUNOISTOCHIMICI** per rilevarli. Gli anticorpi anche in questo caso avranno come target proprio i recettori e quindi le molecole coloranti legate agli anticorpi, si andranno a legare ai recettori e quindi mi consentirà di visualizzarli nella sezione che andrò poi a guardare al microscopio.

Nell'uomo è possibile studiare le sostanze neurochimiche utilizzando la PET. Le scansioni PET, infatti, sono in grado di rilevare qualsiasi sostanza radioattiva immessa nel cervello. Iniettando in un paziente il precursore di un neurotrasmettitore marcato radioattivamente, è poi possibile rilevare i livelli di neurotrasmettitore sintetizzato in diverse condizioni sperimentali.



Qui vediamo il cervello di un paziente cui è stato iniettato L-Dopa radioattiva, il precursore della dopamina. L'immagine è stata rilevata prima e dopo il trapianto di neuroni dopaminergici che sintetizzano la dopamina. Saranno maggiormente attivate le aree dopaminergiche a seguito di questo trapianto.

La PET ci consentirà di rilevare il livello di presenza di questa sostanza neurotrasmettitoriale all'interno del cervello.

## STUDI SUI FATTORI GENETICI

Il comportamento di base sempre dell'interazione dell'individuo dotato del proprio sistema nervoso con l'ambiente. Tuttavia, è sempre importante considerare che ci possono essere influenze di **fattori genetici** nell'espressione da parte degli individui di caratteristiche comportamentali (come nel caso di tratti di personalità oppure di patologie).

Ci sono una serie di tipologie di studi che possono essere effettuati per andare ad indagare l'influenza di questi fattori genetici.

In primo luogo possiamo parlare degli **STUDI** che si realizzano **SUI GEMELLI**. Si valuta in questi casi la **percentuale di concordanza** in merito al tratto di interesse rilevabile in coppie di **gemelli monozigoti** (stesso genotipo) e **gemelli dizigoti** (circa 50% di somiglianza genetica). Se la base genetica del tratto è forte, la concordanza fra i gemelli monozigoti deve essere superiore rispetto a quella presente tra gemelli dizigoti. Questo è quello che avviene per esempio nella schizofrenia in cui la concordanza presentata dai gemelli monozigoti affetti è 4 volte superiore rispetto a quella presentata dai gemelli dizigoti. Studi di questo genere è stata evidenziata la componente genetica di parecchie patologie, per esempio la componente genetica nell'alcolismo, in diversi disturbi mentali, la componente genetica presente nell'obesità.

È possibile realizzare **STUDI SULL'ADOZIONE**. L'espressione comportamentale di un individuo è infatti influenzata sia da **fattori ambientali** che da **fattori genetici** e **dall'interazione** fra essi. Questa è una discussione di lunga data, discussione natura-cultura e quindi fra l'influenza tra ambiente e genetica. L'individuo inizia ad essere direttamente esposto a fattori ambientali al momento del concepimento (e non della nascita). Lo stato di salute e l'esposizione a fattori ambientali della madre durante la gestazione costituiscono per l'individuo **fattori ambientali prenatali**. A partire dalla nascita, l'individuo è esposto a **fattori ambientali postnatali**, quelli a cui l'individuo è esposto nell'interazione con l'ambiente in cui è presente.

Se un bambino è adottato al momento della nascita, quasi la totalità dei fattori ambientali postnatali saranno ricollegabili ai genitori adottivi che hanno con sé il bambino dalla nascita. Tuttavia, bisogna tenere presente che i fattori ambientali prenatali e i fattori genetici saranno legati ai genitori biologici. L'esecuzione di uno studio sull'adozione richiede la possibilità di rilevare il tratto di interesse e di ottenere informazioni sui genitori biologici e adottivi dei soggetti sperimentali.

Se il tratto presente nell'individuo può essere ricondotto ai **genitori biologici**, probabilmente sarà legato a **fattori genetici**. Tuttavia, è necessario escludere la possibile influenza dei fattori ambientali prenatali.

Se viceversa il tratto presente nell'individuo può essere ricondotto ai **genitori adottivi**, si può inferire che il tratto è **legato a fattori ambientali**. È possibile che si rilevi l'influenza combinata di fattori genetici e ambientali.

Possiamo ricordare ancora che ci sono studi che vengono svolti in maniera diretta: **STUDI SUL GENOMA**. Tali studi sono finalizzati a individuare la localizzazione dei geni responsabili dei diversi tratti fisici e comportamentali. Paragonando il genoma di diversi individui o di gruppi di individui, caratterizzati da un particolare tratto, è stata rilevata la localizzazione di geni che sottostanno a varie patologie a carico del sistema nervoso.

Le tecniche di manipolazione dei geni vengono utilizzate anche per costruire modelli sperimentali animali mediante **MUTAZIONI MIRATE** di particolari geni (geni **knock out**) che inducono negli animali alterazioni a carico di specifiche proteine o enzimi. Questo crea la base per studi sul comportamento e sui correlati strutturali e biochimici nel cervello di tali animali, che funzionano da modello per numerose patologie.

## CONCLUSIONI

- sono stati descritti i metodi utilizzati per registrare e stimolare l'attività neurale, sia nell'animale che nell'uomo
- Sono stati delineati i metodi utilizzati negli studi sui processi neurochimici cerebrali, applicati nel modello animale e nell'uomo
- Sono stati delineati i principali metodi di indagine volti a verificare l'influenza dei fattori genetici sulla funzionalità cerebrale e sul comportamento

# MODULO II

## SISTEMI SENSORIALI E CONTROLLO DEL MOVIMENTO

### I sistemi sensoriali

#### INTRODUZIONE AI SISTEMI SENSORIALI

Il nostro sistema nervoso supporta l'esistenza di ognuno di noi e degli individui assolvendo a due funzioni fondamentali:

1. Raccolta ed elaborazione delle informazioni che provengono dall'ambiente interno ed esterno al nostro corpo
2. Controllo del movimento dei muscoli, funzionale alla produzione dei comportamenti e la regolazione dell'ambiente interno del corpo.

Queste funzioni sono legate reciprocamente, in quanto un efficace rilevazione delle informazioni che riguardano l'ambiente supporta un funzionale controllo del movimento e un ottimale pianificazione dell'azione. D'altra parte la possibilità di movimento supporta un efficace raccolta delle informazioni; come può essere intuitivo dal fatto che possiamo toccare un oggetto apprezzando le diverse caratteristiche o avvicinarci ad un oggetto per vederlo con più naturalezza.

In questa lezione saranno trattate le caratteristiche generali che contraddistinguono la nostra capacità di rilevare, riconoscere e comprendere le forme di energia che sono presenti nell'ambiente interno ed esterno al corpo. Quello che diremo in questa lezione è funzionale ad avere dei concetti generali che poi verranno declinati in maniera specifica per le diverse modalità sensoriali.

Tale capacità è mediata dai nostri **SISTEMI SENSORIALI**, i quali comprendono:

- Le cellule specializzate nella rilevazione di specifiche tipologie di energia e nell'invio di tale informazione
- Le vie di trasmissione dell'informazione
- Le aree cerebrali che ricevono ed elaborano le informazioni che partono dalle cellule che rilevano la presenza delle forme di energia nell'ambiente esterno ed interno al corpo

È importante ricordare che, quando parliamo di modalità sensoriali in questa sede, annoveriamo tra queste modalità quelle che classicamente sono conteggiate fra i 5 sensi che apprendiamo da bambini: **vista, udito, olfatto, gusto e tatto**. tuttavia, dobbiamo tenere presente che stiamo parlando anche di modalità sensoriali ulteriori che solo recentemente sono state riconosciute come tali. Stiamo parlando del fatto che è stato riconosciuto che le **sensazioni somatiche**, di cui si occupa il sistema somatosensitivo, includono oltre alle sensazioni tattili (pressione, vibrazione), anche le sensazioni termiche (caldo/

freddo), nocicettive (dolore, rispondono a stimoli che creano un danno tissutale e che quindi provocano dolore), propriocettive (postura, informazioni sulla posizione dei nostri arti e del nostro corpo) cinestesiche (movimento, informazioni su come ci muoviamo) e viscerali (organi interni). Inoltre, sono state riconosciute le **sensazioni vestibolari**: danno informazioni sull'equilibrio e sui movimenti del capo.

## SPECIFICITA' DEI SISTEMI SENSORIALI

I sistemi sensoriali presentano delle caratteristiche specifiche nelle diverse specie, sono differenti. Questo perchè le specie si sono evolute sulla base delle caratteristiche delle forme di energia di particolare rilevanza per la sopravvivenza della specifica specie nel proprio ambiente. Come sappiamo ad esempio l'uomo sente, recepisce e percepisce solo alcuni suoni, non sente gli ultrasuoni che invece, ad esempio, sente il pipistrello che utilizza come segnale per aggirarsi nella notte.

Quindi, questo cosa dice: dice che **i sistemi recettoriali non rispondono a tutta l'energia presente nell'ambiente**, noi non sentiamo tutto, ci sono stimoli nel nostro ambiente esterno ed interno che noi non sentiamo perchè non siamo in grado di sentirli.

*Che cosa è, quindi, uno stimolo?*

Si può dire **STIMOLO** solo un evento fisico che presenta le caratteristiche adeguate a indurre una risposta in un **ORGANO SENSORIALE RECETTORE**, specializzato nel rilevare solo determinate forme di energia.

Organo sensoriale recettore: organo specializzato nel rilevare solo determinate forme di energia, ad esempio un organo sensoriale recettore è il nostro occhio che è specializzato nel rilevare la presenza degli stimoli luminosi.

**I RECETTORI SENSORIALI** sono contenuti nell'organo recettore. Bisogna porre attenzione! Quando parliamo di recettori sensoriali, non stiamo parlando dei recettori che supportano la trasmissione sinaptica nei legami con i neurotrasmettitori, **i recettori sensoriali** sono delle cellule specializzate nel rilevare la presenza di specifiche forme di energia nell'ambiente (interno ed esterno) e nel convertire questa informazione in un segnale elettrico, in modo che la stessa possa essere trasmessa nel sistema nervoso. In questo modo l'informazione arriva al cervello, che estrae il significato.

Si converte in segnale elettrico perchè il segnale elettrico è il linguaggio che comprende il sistema nervoso, è proprio per questa conversione che l'informazione che il recettore sensoriale invia, ovvero di aver rilevato la presenza di uno stimolo, può essere trasmessa nel sistema nervoso e arrivare al cervello.

**Differenti tipi di energia** richiedono, per essere rilevate, **differenti organi recettori e differenti cellule recettoriali**. È fondamentale che siano presenti nell'individuo questo tipo di organi e cellule altrimenti le forme di energia esterne non possono passare come informazione nel nostro sistema nervoso.

Se un organo recettore è esposto ad uno **stimolo inadeguato**, ovvero uno stimolo per cui non è predisposto, non sarà in grado di rilevarlo, oppure lo percepirà come una sensazione illusoria che corrisponde alla modalità per cui è predisposto. Questo è quello che succede, per esempio, se si esercita una leggera pressione sull'occhio (e possiamo avere esperienza di questo), quello che noi percepiremo sarà una variazione luminosa, questo perchè la stimolazione meccanica (la pressione) non è uno stimolo

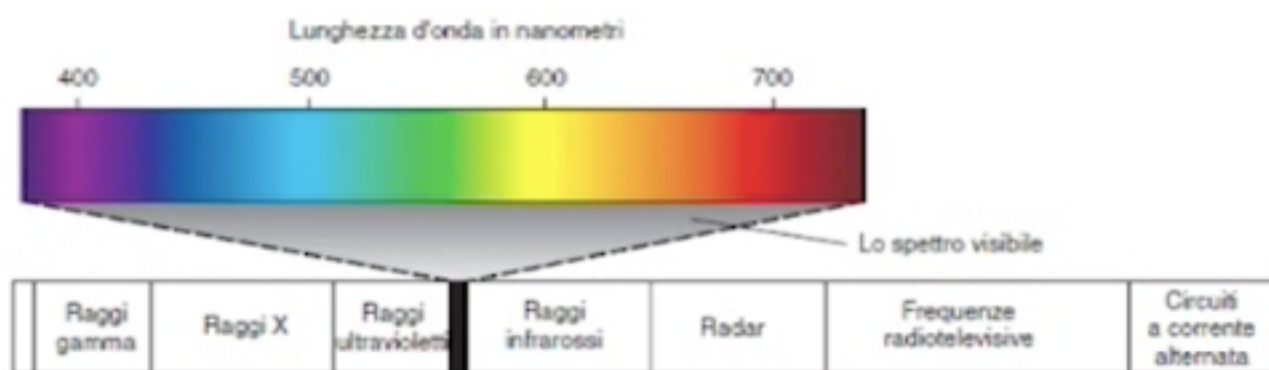
adeguato all'occhio, l'occhio rileva la luce e quindi la stimolazione meccanica sarà recepita come una stimolazione luminosa.

Gli studiosi si sono interrogati per molto tempo su come il sistema nervoso potesse essere in grado di rilevare e distinguere i differenti stimoli.

Già nel 1800, il fisiologo tedesco **Johannes Peter Müller**, formulò una **DOTTRINA DELLE ENERGIE NERVOSE SPECIFICHE**. Tale dottrina postulava la specificità e l'indipendenza dei diversi recettori e canali nervosi. Non era chiaro nella storia quale tipo di segnale mediasse la trasmissione di questa informazione. Oggi è noto che l'informazione per le diverse sensazioni è mediata da un unico tipo di energia: il **segnale elettrico** del potenziale d'azione.

È tuttavia possibile che il cervello distingua le differenti modalità sensoriali perchè ogni sistema trasmette l'informazione mediante **canali differenti**, ovvero fasci separati di nervi. Quindi il segnale è sempre lo stesso, il potenziale d'azione, però il segnale relativo alle differenti modalità sensoriali, passa per diversi fasci di nervi indipendenti. Dalla componente recettoriale fino alla componente cerebrale, ogni sistema è separato dagli altri, ed è dedicato solo ad una modalità sensoriale.

C'è qualcosa di più: anche all'interno di un tipo di energia che un recettore sensoriale è in grado di rilevare, quel recettore non rileva tutto. **Non tutta l'energia di quel tipo presente nell'ambiente sarà rilevata**. Infatti i recettori sensoriali sono in grado di rilevare un determinato **intervallo** all'interno dell'energia presente di quel tipo nell'ambiente, anche se è energia per la quale il recettore è predisposto rilevare. Si parla di uno specifico **intervallo di risposta allo stimolo**. Questo intervallo può variare da specie a specie.



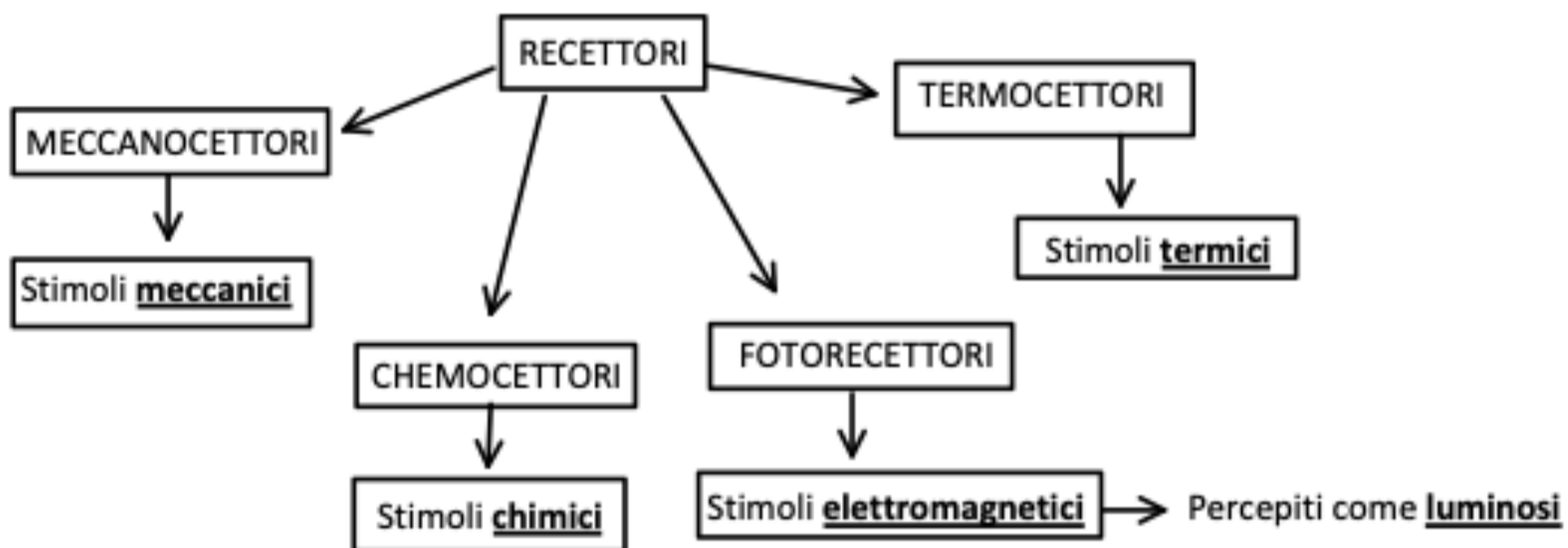
Questo è quello che succede con la visione: noi rileviamo solo una parte delle radiazioni elettromagnetiche presenti nell'ambiente e quello che noi rileviamo come luce riguarda solo le onde elettromagnetiche

che hanno una lunghezza d'onda che parte da 360 nanometri e arriva a 760 nanometri. Oltre noi non rileviamo. Ad esempio, invece, le api e gli uccelli sono in grado di rilevare i raggi ultravioletti. È molto importante fissare, quindi, che ogni organo sensoriale e ogni recettore sensoriale si occupa di una determinata modalità e una determinata forma di energia, e all'interno di quella forma di energia rileva un certo intervallo.

Un recettore sensoriale, in base alla propria conformazione strutturale è specializzato nel rilevare la presenza di un unico tipo di energia e solo in un determinato intervallo e questa proprietà viene detta **SPECIFICITA' DEL RECETTORE**.

nell'uomo i recettori sensoriali sono classificati come:

- **MECCANOCETTORI**
- **CHEMOCETTORI**
- **FOTORECETTORI**
- **TERMOCETTORI**



## LA TRASDUZIONE SENSORIALE

Quando viene esposto allo stimolo a cui è sensibile, il recettore sensoriale converte tale stimolazione in una **alterazione del proprio potenziale di membrana**. Tale processo di conversione è detto **TRASDUZIONE SENSORIALE**. Questa è la funzione fondamentale ed importantissima degli organi sensoriali recettori e dei recettori sensoriali. Alcune cellule recettoriali sono dotate di assoni attraverso i quali trasmettono l'informazione. Altre non sono state di assoni, ma stimolano terminazioni nervose ad esse associate/adiacenti, attraverso le quali l'informazione viene trasmessa come segnale elettrico.

Alla ricezione dell'energia da parte del recettore sensoriali, conseguono una serie di cambiamenti locali e graduati nel potenziale di membrana, che sono come sempre legati alla variazioni di concentrazioni chimiche nell'ambiente interno ed esterno della cellula e all'apertura e chiusura dei canali ionici. Questi cambiamenti nel potenziale di membrana sono detti **POTENZIALI GENERATORI**. Se lo stimolo è tale da indurre un potenziale generatore che raggiunge il **valore di soglia**, si genererà il **potenziale d'azione** che trasmetterà l'informazione. Gli stimoli ambientali hanno caratteristiche molto variegata che noi siamo in grado di distinguere anche all'interno della stessa modalità sensoriale. Distinguiamo quindi molte variazioni. Tuttavia, il potenziale d'azione ha sempre la stessa ampiezza e durata.

## LA CODIFICA SENSORIALE

*Qual'è quindi il modo in cui i sistemi sensoriali rappresentano le caratteristiche specifiche degli stimoli?*

Deve avere luogo una forma di **CODIFICA SENSORIALE**, che consenta all'attività elettrica di mediare la trasmissione al cervello di una descrizione dello stimolo.

Una caratteristica fondamentale dello stimolo è l'**INTENSITA'**.

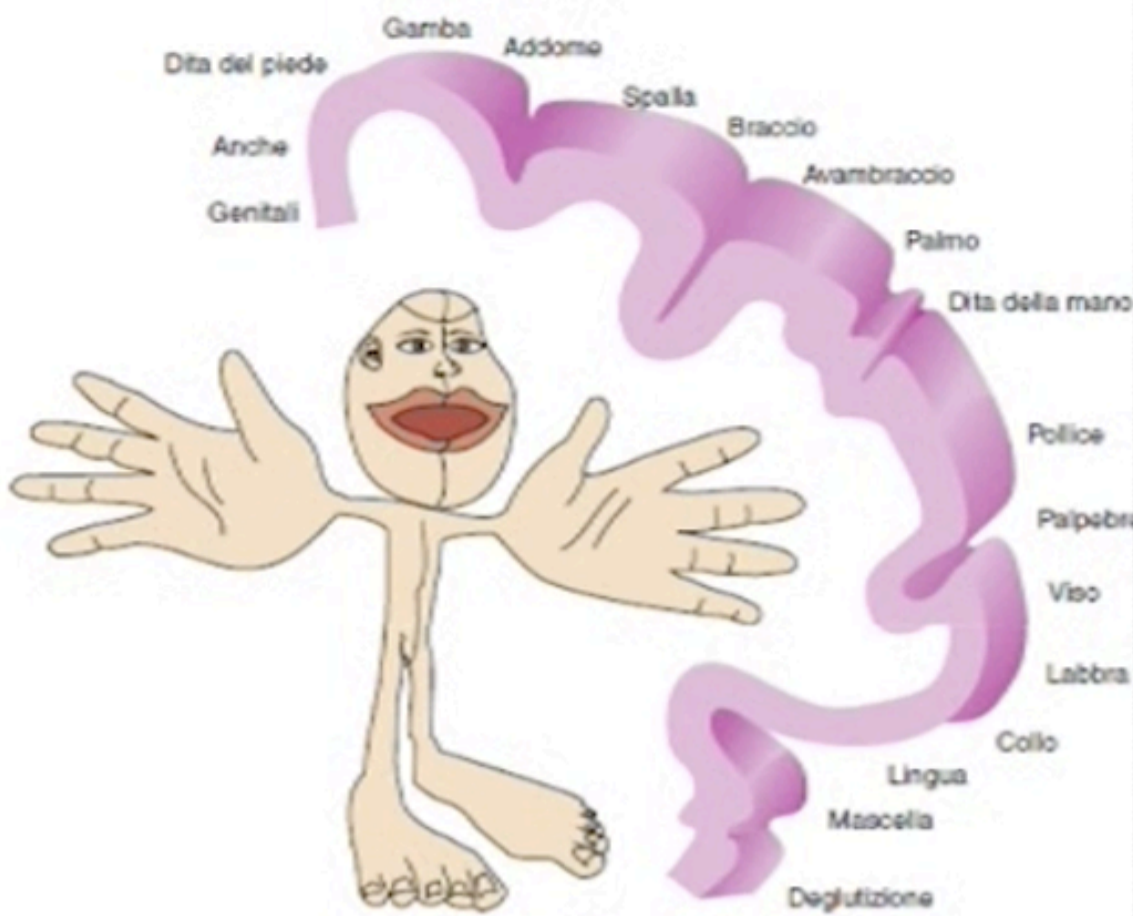
L' **INTENSITA' DI UNO STIMOLO** può essere in primo luogo codificata da un singolo recettore sensoriale nella **VARIAZIONE DI FREQUENZA DEI POTENZIALI D'AZIONE**. Infatti, il numero di potenziali d'azione al secondo (la loro frequenza) che sono generati da un recettore sensoriale varia in funzione dell'intensità dello stimolo applicato. Stimoli di intensità maggiore provocheranno potenziali generatori più ampi, a potenziali generatori più ampi, conseguiranno un numero maggiore di potenziali d'azione che scaricheranno a frequenza più elevata.

Tuttavia, anche qui c'è un limite alla possibile codifica, perchè la frequenza di scarica di un recettore sensoriale ha un limite e può arrivare a circa 1000 impulsi al secondo. Per questo motivo, le variazioni di frequenza di scarica non sembrano lo strumento adatto a descrivere l'ampio intervallo di variazione di intensità che caratterizza gli stimoli ambientali.

Un ulteriore strumento di codifica dell'intensità dello stimolo possiamo averlo nel **NUMERO DI RECETTORI SENSORIALI** che sono attivati dallo stimolo. Si parla in questo caso di **CODICE DI POPOLAZIONE**. Tale tipo di codifica si basa sul fatto che i recettori appartenenti ad un sistema sensoriale sono, nella maggior parte dei casi, dotati di soglie sensoriali differenti. Alcuni recettori sono **recettori a bassa soglia** ed altri sono **recettori ad alta soglia**. Quindi uno stimolo attiva prima i recettori a bassa soglia, che reagiscono prima e rispondono prima allo stimolo, e solo dopo quando lo stimolo è più intenso, quelli ad alta soglia. In questo modo, l'attivazione di un numero di recettori, inclusi quelli ad alta soglia, fornisce un'informazione sulla maggiore intensità dello stimolo.

Un'altra caratteristica fondamentale che riguarda lo stimolo è la sua **LOCALIZZAZIONE** nello spazio interno ed esterno al corpo.

Specialmente per alcune modalità sensoriali, la **localizzazione dei recettori sensoriali stimolati** fornisce l'informazione sulla localizzazione dello stimolo. Perchè se la mia mano viene stimolata da una pressione e io non vedessi la mia mano stimolata appunto da una pressione causata da uno strumento esterno, e lo fosse anche la mia spalla, anche non vedendo i punti dove la cute è stimolata, sarei in grado di dire che il primo stimolo è avvenuto sulla mano e il secondo stimolo è avvenuto sulla spalla. Questo perchè l'informazione trasmessa dai recettori sensoriali viaggia verso il cervello su linee che sono dedicate specificamente alla superficie recettoriale posizionata nelle diverse zone. Cioè: l'informazione non si mischia, continua ad essere segregata e quindi arriva "etichettata" secondo la provenienza. Questo che cosa vuol dire? È stato studiato, in particolare nei sistemi visivo, uditivo e somatosensoriale, che le cellule ai vari livelli delle vie di trasmissione, dalla superficie recettoriale fino al cervello, sono organizzate in **MAPPE TOPOGRAFICHE** che vuol dire che neuroni adiacenti rappresentano aree recettoriali adiacenti. Quello che percepiranno due aree recettoriali vicine, sarà trasmesso ad aree di rappresentazioni cerebrali vicine.



Ai vari livelli di ritrasmissione dell'informazione, l'organizzazione delle mappe non è precisamente esatta, ma rispecchia accuratamente la **localizzazione e la densità dei recettori**.

Sono rappresentate infatti in maniera più ampia aree particolarmente importanti dal punto di vista sensoriale, in funzione della maggiore densità di innervazione recettoriale.

Questo lo possiamo comprendere guardando la figura: è rappresentata una sezione della corteccia (organizzazione che troviamo nella corteccia somatosensoriale per la sensibilità cutanea o per il sistema motorio con

altre funzioni), in questa configurazione vediamo che aree specifiche sono specializzate nel rappresentare delle superfici recettoriali, in questo caso cutanee, specifiche. Tuttavia vediamo che se volessimo disegnare la figura di un individuo a partire da quanto ogni parte della superficie cutanea è rappresentata nelle aree cerebrali e anche in tutte le vie di trasmissione dell'informazione, vedremo che sono maggiormente rappresentate le aree delle mani, delle labbra, che hanno bisogno di una forte innervazione e quindi sono dotate di una quantità di recettori che consente una discriminazione fina. C'è una rappresentazione ordinata della capacità di rilevazione quindi c'è una corrispondenza fra la localizzazione dei recettori e la rappresentazione di tali recettori in tutta la via di trasmissione fino al cervello. Tuttavia la rappresentazione informa anche su quali sono le vie maggiormente sensibili.

A questo, va aggiunto che gli organismi sono dotati di **organi recettori bilaterali** e questo comporta che un'informazione sulla localizzazione dello stimolo sia convogliata anche dal **tempo relativo di arrivo** e dall'**intensità relativa** dello stimolo stesso. Questo possiamo comprenderlo ad esempio pensando alle nostre orecchie: una stimolazione sonora arriva alle nostre due orecchie esattamente nello stesso istante solo ed esclusivamente se la fonte della stimolazione sonora si trova sulla linea mediana del nostro corpo. Se la fonte della stimolazione si trova spostata anche di poco, raggiungerà uno dei due organi recettori che in questo caso sono le orecchie, con uno scarto temporale, quindi in momenti anche poco diversi, ma questo fornirà al nostro cervello un'informazione rispetto alla localizzazione della fonte delle onde sonore che hanno colpito i nostri recettori.

È importante tenere presente che ogni recettore sensoriale è dotato di un **CAMPO RECETTIVO**, ovvero l'ambito (l'area cutanea, la regione di spazio, il dominio tonale) all'interno del quale uno stimolo attiva il recettore. Quindi, se lo stimolo è lì il recettore risponde, altrimenti il recettore non risponde. Per localizzare e rilevare i campi recettivi delle varie cellule sensoriali, viene registrata la risposta appunto di un recettore con un microelettrodo nella fibra ad essa collegata esponendolo a diverse stimolazioni in

diverse localizzazioni e rilevando fino a quando il recettore risponde.

I campi recettivi delle singole cellule rispondono a caratteristiche differenti di uno stimolo. Inoltre oggi stimolo attiverà più di un singolo recettore poiché di ampiezza maggiore rispetto a un unico campo ricettivo. Lungo le vie di trasmissione, le informazioni inviate dai singoli recettori sensoriali vengono combinare in una descrizione articolata dello stimolo. Salendo di livello nella trasmissione, i campi recettivi dei neuroni coinvolti, dunque, varieranno per integrare le informazioni afferenti. I neuroni di ordine superiori integrano con i neuroni di ordine inferiore.

La maggior parte dei recettori sensoriali non mantiene un livello stabile di risposta se una stimolazione rimane stabile e costante. Stiamo parlando di una proprietà molto importante dei recettori che è detta **ADATTAMENTO DEL RECETTORE**. Se si registrano i potenziali d'azione lungo la fibra che ha origine in un recettore sensoriale esposto a una stimolazione costante, si può verificare che la frequenza dei potenziali d'azione diminuirà progressivamente.

Possiamo classificare due diverse tipologie di recettori:

1. **RECETTORI TONICI (o A LENTO ADATTAMENTO)** che mostrano un decremento basso o nullo nella frequenza di scarica nei potenziali d'azione quando uno stimolo è costante, continuano a scaricare e ci danno informazioni sulla durata dello stimolo.
2. **RECETTORI FASICI (o A RAPIDO ADATTAMENTO)** che mostrano una rapida riduzione della frequenza di scarica dei potenziali d'azione in risposta ad uno stimolo costante. Tipicamente rispondono all'inizio e alla fine di una stimolazione, smettono di scaricare se lo stimolo è costante e riprendono a farlo se la stimolazione aumenta o diminuisce. Ci danno un'informazione sul cambiamento dello stimolo

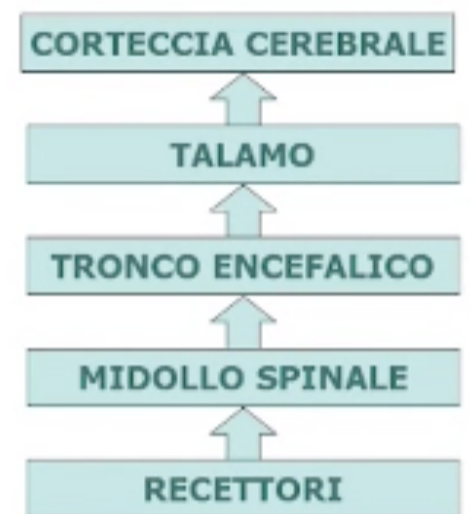
L'adattamento dei recettori sensoriali indica che il sistema nervoso tende ad una progressiva diminuzione nell'accuratezza descrittiva degli stimoli statici. Per la sopravvivenza e l'adattamento la rilevazione del cambiamento è fondamentale importante: è molto importante che pericoli o informazioni salienti vengano dal cambiamento di uno stimolo, quindi i recettori vanno incontro a questa necessità adattiva. Questo è legato all'importanza adattiva della **rilevazione del cambiamento** nello stimolo. Inoltre, si ritiene che questo processo sia alla base dell'**adattamento della percezione** che comporta un calo nella consapevolezza di una stimolazione costante, altrettanto funzionale all'adattamento. Ne possiamo avere un'idea al fatto che se indossiamo al mattino un maglione di lana che ci da un po' fastidio, ben presto non ce ne accorgeremo più e durante la giornata non sentiremo più questo fastidio. Questo capita anche se per esempio, mentre si sta seguendo una lezione, c'è un rumore che comincia costante. All'inizio sarà fastidioso e poi non si sentirà più. La consapevolezza di questo stimolo stabile calerà in funzione di una stimolazione verso cui si è motivati. L'adattamento recettoriale non è supportato solo da proprietà legate appunto al segnale elettrico, ma anche in certi casi, da proprietà fisiche dei recettori sensoriali: ci sono recettori cutanei, per esempio, che sono dotati di elasticità per cui se uno stimolo è stabile e costante, dopo un po' si adatteranno, ed anche per questo risponderanno meno ad uno stimolo che non varia.

## LE VIE SENSORIALI

L'informazione sensoriale, viaggia dai recettori sensoriali al cervello. Ogni sistema sensoriale è dotato di una **VIA NERVOSA SPECIFICA** per la singola modalità sensoriale. Ogni via ha una propria organizzazione gerarchica nei **tratti** e nelle **stazioni** che consentono all'informazione di arrivare al cervello. Le informazioni viaggiano attraverso il **midollo spinale** e/o, a seconda della loro provenienza, attraverso il **tronco encefalico**, per raggiungere infine l'encefalo, con vari punti di ritrasmissione, in cui l'informazione viene trasmessa tra i neuroni.

Ad ogni stazione di ritrasmissione, l'informazione viene elaborata mediante processi di integrazione e modulazione per arrivare appunto ad una descrizione articolata e complessa dello stimolo.

Nel caso della maggior parte dei sistemi sensoriali (tranne il sistema olfattivo), l'informazione ha una stazione di ritrasmissione nel **talamo** prima di essere trasmessa alla **corteccia cerebrale**. All'interno del talamo ogni modalità sensoriale ha una stazione specifica. Si può immaginare come delle linee ferroviarie sopra le quali viaggiano le informazioni sensoriali percorrendo dei binari diversi che non si intrecciano mai, anche nelle stazioni.



Ricordiamo anche che, l'informazione non viaggia solo verso il cervello. In realtà c'è un flusso di regolazione dell'informazione che arriva che parte al contrario dalla corteccia cerebrale. Questo perché il flusso di informazione è soggetto ad un meccanismo di **MODULAZIONE CENTRALE**, che mette in atto un controllo a feedback su tutte le stazioni inferiori della via sensoriale, anche questo in funzione della regolazione dell'afflusso di informazioni sensoriali sempre in funzione dell'adattamento. La corteccia cerebrale e le nostre aree cerebrali centrali saranno in grado di modulare quanta informazione arriva. Questo accade a volte per le informazioni nocicettive: il cervello è in grado di controllare quanta informazione di dolore arriva alla percezione centrale. Questo tipo di modulazione è supportato anche da caratteristiche fisiche di alcuni organi recettori. Possiamo pensare in questo senso alle palpebre: quando una forte luce raggiunge gli occhi e noi abbassiamo la palpebra, stiamo riducendo la stimolazione, stiamo agendo prima che lo stimolo raggiunga il nostro organo sensoriale recettore, stiamo diminuendo modulando lo stimolo in modo che non raggiunga in modo così forte il nostro organo recettore, l'occhio.

## L'ELABORAZIONE DELL'INFORMAZIONE SENSORIALE

La segregazione delle differenti modalità sensoriali è presente anche nella corteccia cerebrale, dove **aree corticali diverse** si occupano ai primi stadi di elaborare **informazioni sensoriali in modalità differenti**. Le informazioni vengono elaborate in zone interconnesse della corteccia, che collaborano con contributi differenti ad una percezione articolata e complessa dello stimolo. La maggior parte delle informazioni sensoriali che proviene dalle vie di trasmissione arriva nelle aree di **CORTECCIA SENSORIALE PRIMARIA**. Esiste un'area di questo tipo specifica per ogni modalità sensoriale. Quindi, esisterà una corteccia visiva primaria, una corteccia somatosensoriale primaria, una corteccia uditiva primaria... Dalla corteccia sensoriale primaria, le informazioni passano per connessioni dirette ad un'area adiacente

che è detta **CORTECCIA SENSORIALE SECONDARIA**. A questo tipo di corteccia di ordine superiore arrivano anche afferenze dirette dalla via sensoriale specifica, ma sono comunque in misura inferiore, l'input più forte arriva dalla corteccia sensoriale primaria. In questo modo quest'area provvede ad un'ulteriore elaborazione dell'informazione sullo stimolo. Questo succede in maniera gerarchica e anche con una comunicazione in parallelo per molte aree sempre di ordine superiore che appunto costruiscono insieme un'analisi di tutte le caratteristiche dello stimolo fino a darne una descrizione adeguata. Questo perchè si arriverà anche alle **AREE CORTICALI ASSOCIATIVE MULTIMODALI**: queste aree della corteccia sono in grado di elaborare le informazioni relative a **due o più modalità sensoriali e in queste aree queste ultime vengono integrate**. Questo perchè è importante che noi siamo in grado di distinguere le informazioni che provengono dalle diverse forme di energie e che afferiscono alle diverse modalità ma è anche importante che siamo in grado di integrarle per avere una percezione adeguata degli stimoli che è composta e viene da una descrizione, integrazione, di molte caratteristiche. Infine, queste informazioni saranno passate anche alle aree di corteccia motoria in modo che sia sulla base dell'informazione sull'ambiente esterno ed interno che viene pianificata al meglio l'azione e vengono regolati i movimenti.

## CONCLUSIONI

- È stato introdotto il concetto di sistema sensoriale
- È stato spiegato in che modo i sistemi sensoriali siano in grado di rilevare la presenza di stimoli nell'ambiente
- È stato illustrato come l'informazione sullo stimolo sia trasmessa all'interno dei sistemi sensoriali
- Sono state descritte le caratteristiche generali delle vie sensoriali
- È stata trattata l'elaborazione corticale dell'informazione sensoriale

# Il sistema visivo - prima parte - anatomia del sistema visivo e trasmissione dell'informazione visiva

## INTRODUZIONE AL SISTEMA VISIVO

La visione è la modalità sensoriale a cui è stata dedicata la maggior parte degli studi, sia in ambito fisiologico che psicologico, anatomico, fra le modalità sensoriali.

Questo può essere dovuto ad una serie di motivi. Primo fra tutti, un motivo di grande rilevanza, è che questo sistema sensoriale è di fondamentale importanza per la sopravvivenza della specie umana e di molte altre specie animali. Tale modalità sensoriale supporta infatti la **soddisfazione di numerosi bisogni di base**, come sono ad esempio, l'individuazione del nutrimento, di un partner adeguato, di un rifugio, e soprattutto molto importante per la sopravvivenza, l'evitamento dei predatori e di pericoli. Oltre a questo, possiamo pensare anche al fatto che la modalità visiva è fondamentale per il soddisfacimento di bisogni non primari, che hanno a che fare con l'estetica, ovvero ammirare bellezze artistiche, le bellezze della natura, acquisire conoscenza dato che questa modalità sensoriale è anche alla base, oltre al raccoglimento di molte informazioni, della lettura.

Quindi, questa può essere una motivazione del grande interesse che è stato dedicato alla modalità visiva. Oltre a questo possiamo pensare anche al fatto che, la modalità visiva, consente di raccogliere in breve tempo una **gamma molto ampia di informazioni qualitative e quantitative** sull'ambiente esterno. Permette infatti di conoscere localizzazione, forma, dimensione, colore, consistenza degli oggetti, oltre a direzione e velocità di movimento.

Inoltre, è importante pensare al fatto che, questa grande quantità di informazioni può essere raccolta in un'**ampia varietà di intensità delle stimolazioni**, ci basti pensare che, effettivamente noi possiamo raccogliere informazioni visive sia in condizioni di piena luce, pieno sole, sia in condizioni di oscurità, al buio: in effetti riusciamo ancora ad utilizzare, anche se in maniera diversa, la modalità visiva.

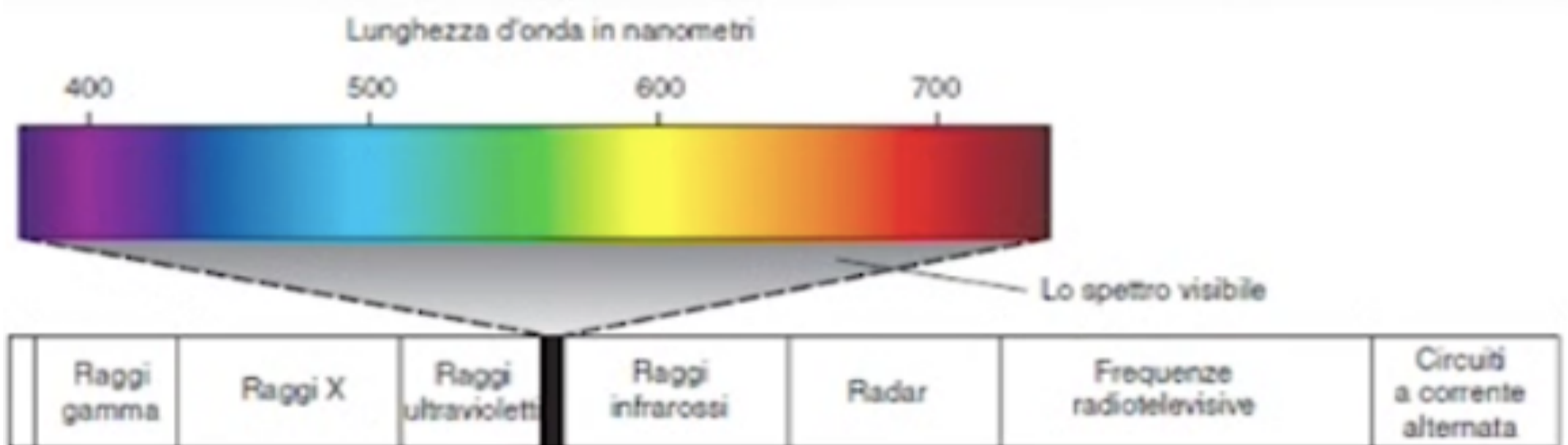
Oltre a questo è molto importante ricordare che queste informazioni possono essere raccolte anche a **grandi distanze** dagli oggetti. *Perché è importante ricordarlo?* Perché i nostri occhi, la visione, ci consente di acquisire informazioni da distanze più ampie rispetto a quanto ci consentano il tatto, l'olfatto, l'udito; dobbiamo avvicinarci di più agli stimoli per raccogliere informazioni attraverso questi sensi. Attraverso la vista, invece, raccogliamo informazioni a distanze anche molto lontane, possiamo pensare alle vedette poste sulle torrette delle antiche fortificazioni, proprio per acquisire informazioni da lontano sull'arrivo del nemico. Questa naturalmente, è una capacità molto importante, funzione molto importante del sistema visivo, fondamentale per la sopravvivenza che l'uomo ha nel tempo utilizzato molto.

A questo, corrisponde che la specie umana sia molto ben attrezzata per la visione. Alla visione è dedicato nel nostro corpo un apparato molto ampio. L'organo sensoriale che è coinvolto nella visione è l'occhio. L'occhio ha una struttura molto complessa, potente e anche molto funzionale nell'assolvimento della sua funzione. Inoltre, all'analisi dell'informazione visiva, è dedicato più del 20% della corteccia cerebrale umana.

## LO STIMOLO VISIVO: LA LUCE

Lo stimolo adeguato alla modalità visiva è costituito dalla **LUCE**. Infatti, come abbiamo detto, i nostri sistemi sensoriali per attivarsi hanno bisogno di essere esposti ad uno stimolo adeguato che per il sistema visivo è appunto la luce.

L'ambiente esterno in cui viviamo, è permeato da radiazioni elettromagnetiche che provengono da moltissime sorgenti: telefoni cellulari, apparecchiature che si basano su onde radio, macchine a raggi X, e anche il sole. Quindi, la luce, consiste effettivamente in radiazioni elettromagnetiche. Tuttavia, quello che per l'uomo è la luce, è una **gamma di onde elettromagnetiche visibili all'occhio**, che sono caratterizzate da lunghezza d'onda compresa fra circa 380 e 760 nanometri.



*Che cos'è la lunghezza d'onda?*

Queste radiazioni seguono un moto ondulatorio e la lunghezza d'onda è la distanza fra due onde. L'uomo è in grado di vedere solo le radiazioni elettromagnetiche che si trovano nell'intervallo prima specificato di lunghezza d'onda. Questo non è vero per tutte le specie animali, in quanto ad esempio, le api riescono a visualizzare anche i raggi ultravioletti.

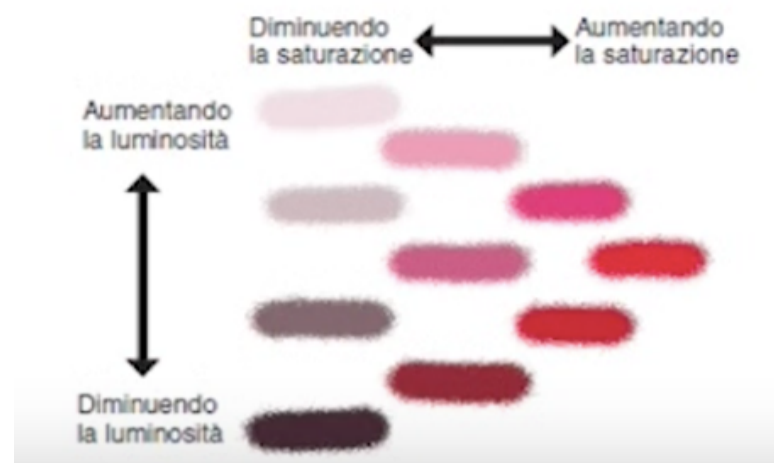
Noi percepiamo il mondo come un mondo a colori. Abbiamo detto che lo stimolo adeguato al nostro sistema visivo è la luce. In realtà, però, noi percepiamo un mondo pieno di oggetti a colori. *Come mai percepiamo un mondo come pieno di stimoli a colori?* Lo percepiamo in questo modo in virtù della luce che rimbalza sulle superfici e raggiunge i nostri occhi (riflessione). Quello che arriva a noi è la luce riflessa dagli stimoli. Noi percepiamo di vedere gli oggetti, ma quello che ci arriva è la luce che rimbalza sugli oggetti e ci arriva.

Il colore che noi percepiamo, che è il colore della luce che noi percepiamo, è legato a 3 caratteristiche della luce stessa, che sono alla base di **3 dimensioni del colore**:

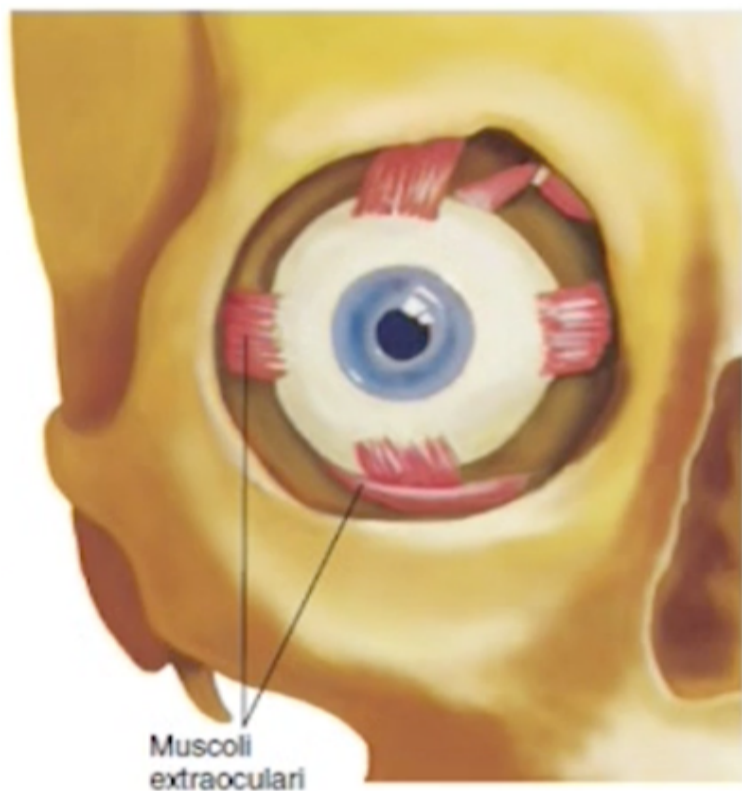
1. **Tinta**: è quella dimensione del colore che varia in maniera continua nella gamma che va dal blu, al verde, al giallo, all'arancione e rosso. Questa dimensione varia in base alla **lunghezza d'onda**. Poiché la luce viaggia ad una velocità costante (300.000 km/s), la lunghezza d'onda varierà in funzione della

frequenza delle onde. Quindi: onde meno frequenti avranno una lunghezza d'onda maggiore; onde più frequenti avranno una lunghezza d'onda minore

2. **Saturazione:** è quella dimensione che riguarda la purezza del colore e varia dal pallido all'intenso. È determinata dalla presenza o meno di **differenti lunghezze d'onda** nella radiazione. Se è presente un'unica lunghezza d'onda, il colore è puro, saturo. Più lunghezze d'onda sono presenti nella radiazione, più il colore è percepito come pallido.



3. **Luminosità:** è quella dimensione che varia dallo scuro al chiaro. È determinata dall'**intensità** della radiazione elettromagnetica. Radiazioni più intense sono percepite come più luminose. Radiazioni meno intense sono percepite come meno luminose.



## L'OCCHIO

L'organo sensoriale recettore che è responsabile della rilevazione della luce e della trasformazione di essa in segnale neurale è **L'OCCHIO**.

Nell'uomo i due occhi sono collocati nelle **orbite**, cavità anteriori del cranio. Sono fissati nella loro posizione e mossi da sei **muscoli extraoculari**, che sono attaccati al rivestimento bianco esterno dell'occhio, la **sclera**.

*Perché gli occhi si muovono?*

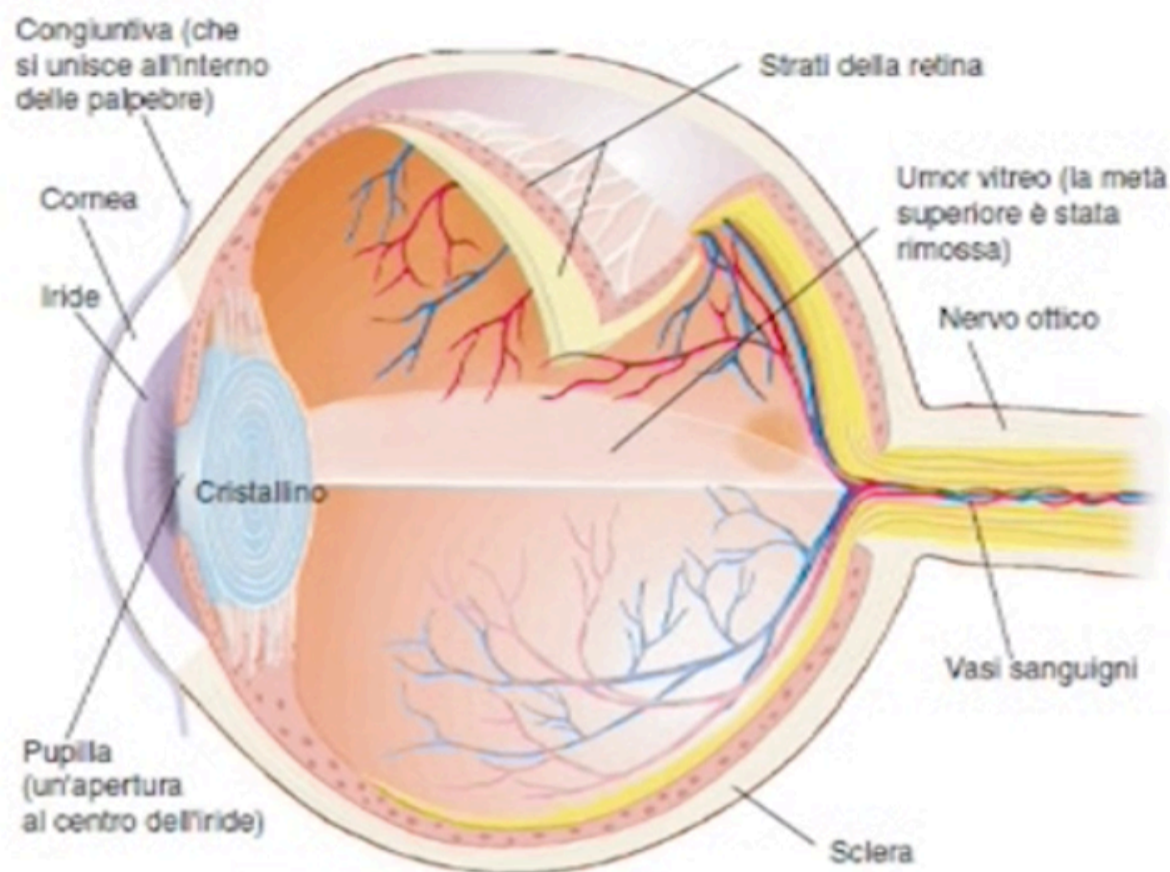
Perché affinché la messa a fuoco sia buona, la capacità di visione sia buona, gli occhi devono lavorare in collaborazione e devono essere in grado di muoversi in maniera coordinata affinché l'immagine degli oggetti (la luce) arrivi in maniera adeguata all'interno dei nostri occhi. Questo è un esempio del

fatto che la nostra abilità di movimento supporta in maniera importante la nostra capacità di recepire informazioni dall'ambiente.

Gli occhi, infatti, compiono per assolvere adeguatamente alle proprie funzioni, movimenti di vario tipo:

- **Movimenti di vergenza**, che consentono ai due occhi nel convergere e divergere sul piano orizzontale in modo da mantenersi fissi su un unico obiettivo ed averne un'adeguata immagine al variare della distanza. Questa è una cosa di cui ci possiamo rendere conto muovendo il nostro dito avanti e indietro davanti al nostro viso: all'avvicinarsi dello stimolo vedremo che i nostri occhi vanno a convergere per mantenerne un'immagine nitida
- **Movimenti saccadici**, movimenti rapidi e improvvisi degli occhi (in gran parte di natura inconsapevole) che consentono l'analisi accurata di una scena visiva.

- **Movimenti di inseguimento lento**, che consentono di continuare a fissare un oggetto in movimento mantenendone un'immagine nitida e chiara.

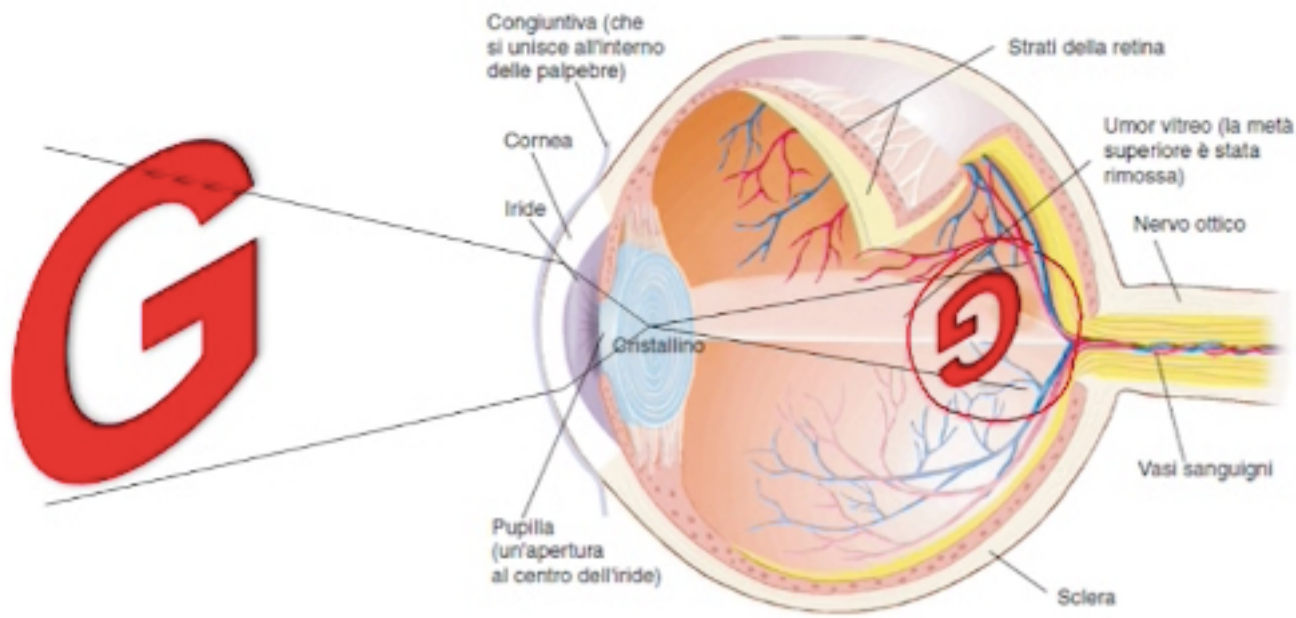


I muscoli extraoculari che consentono ai nostri occhi di muoversi, sono attaccati alla **SCLERA**: è il rivestimento esterno bianco dell'occhio. Questo rivestimento è opaco, non consente quindi il passaggio della luce. Questo è il motivo per cui noi non vediamo dietro i nostri bulbi oculari. Nella parte anteriore dell'occhio, la sclera continua nella **CORNEA**, che è trasparente e quindi lascia passare la luce. La cornea ha una curvatura fissa che fa convergere i raggi luminosi all'interno dell'occhio. I raggi arrivano e all'interno della cornea hanno una prima inclinazione, una prima rifrazione per cui vanno a convergere all'interno dell'occhio.

Dietro alla cornea è posto un anello pigmentato di muscoli: l'**IRIDE**. È opaca, e dunque non lascia passare la luce, ma è dotata di un'apertura che ne consente il passaggio, la **PUPILLA**. La pupilla non è una porta d'ingresso per la luce dell'occhio fissa, ma ha una dimensione variabile che regola la quantità di luce che entra nell'occhio. *Come mai la dimensione di questa apertura può variare?* Sono proprio i muscoli dell'iride a consentire l'allargamento e il restringimento di questa apertura. L'iride ha una funzione pratica oltre a quella estetica.

Dietro all'iride e alla pupilla si trova il **CRISTALLINO**, è una lente formata da una serie di strati trasparenti che collaborano nel modulare la rifrazione della luce, in modo da proiettare un'immagine nitida dell'oggetto all'interno dell'occhio anche al variare della distanza. Questo è possibile grazie a variazioni nella sua forma dovute ai **muscoli ciliari** (sono collegati da fibre al cristallino e consentono ad esso di modificare la sua forma a seconda della distanza dell'oggetto che si sta fissando, questo consente di mantenerne un'immagine nitida). Tale processo è detto **accomodazione**.

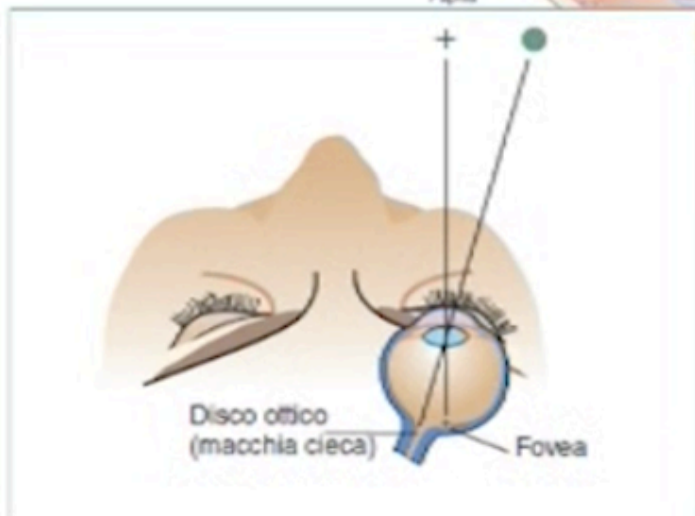
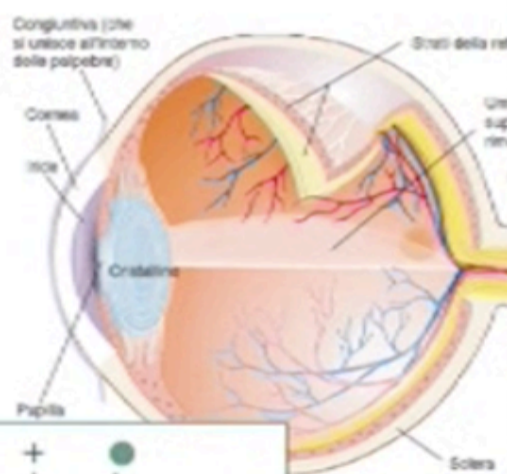
Tra la cornea e il cristallino è presente un fluido, che è detto **UMOR ACQUEO**, fluido trasparente che rifornisce le strutture circostanti di sostanze nutritive. Un fluido è presente anche al di là del cristallino, si tratta di un fluido gelatinoso e trasparente che è detto **UMOR VITREO**. Tale fluido mantiene la



conformazione globosa dell'occhio. Al di là dell'umor vitreo si trova la parte fotosensibile dell'occhio, che si trova quindi nel fondo del nostro occhio. Tutte le strutture di cui abbiamo parlato finora abbiamo una funzione ottica nel passaggio della luce fino alla parte fotosensibile.

In questa immagine possiamo riassumere quello che avviene durante la visione. Notiamo che la figura arriva capovolta e ribaltata alla retina in virtù della rifrazione della luce in questa serie di strutture di cui è composto l'occhio. Una combinazione adeguata del rapporto fra queste lenti e la lunghezza del bulbo oculare, fanno sì che la visione sia adeguata proprio perchè l'immagine degli oggetti si scaglia nella maniera adeguata sulla parete del nostro occhio. Quando questo non succede si va incontro ai difetti primari della vista come miopia o ipermetropia e appunto si ricorre a delle lenti aggiuntive che vadano a compensare il fatto che, ad esempio, la luce si proietti troppo avanti o troppo indietro, oppure che le lenti non riescano a regolare in maniera adeguata al proiezione dell'immagine in modo che arrivi nitida. La figura arriva sì capovolta e ribaltata all'occhio, tuttavia il nostro cervello ci consente di elaborare adeguatamente questa immagine e abbiamo poi la visione adeguata dell'ambiente.

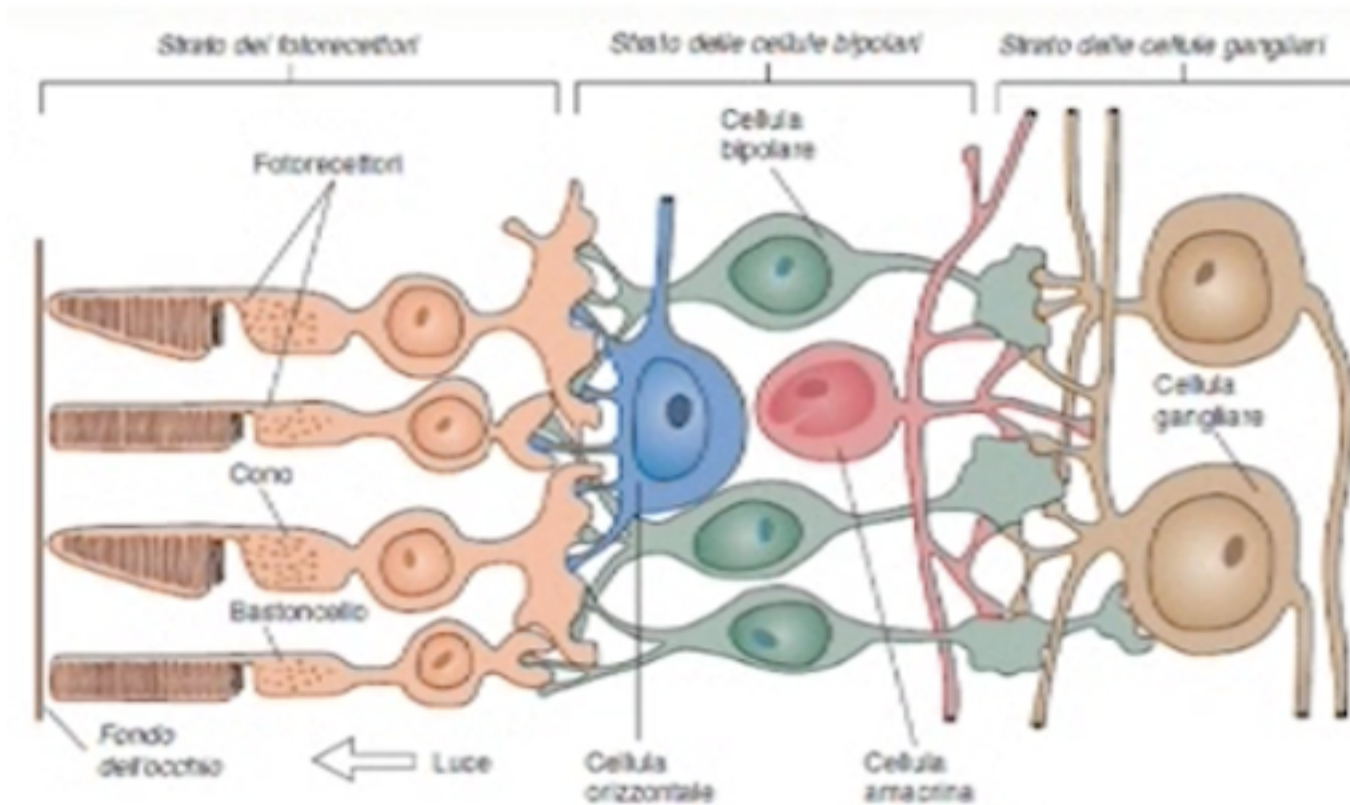
## LA RETINA



La luce, dopo aver attraversato una serie di strutture, colpisce la **RETINA**. È la superficie interna fotosensibile della parte posteriore dell'occhio. La regione centrale è più dotata di fotorecettori della retina, che consente la visione più accurata detta **FOVEA**. Il punto da cui partono gli assoni che veicolano l'informazione visiva ed è sprovvisto di fotorecettori è detto **DISCO OTTICO**. Il disco ottico crea una macchia cieca che poi è compensata dal nostro cervello.

La retina è parte del sistema nervoso centrale, quindi del cervello.

Lo spessore della retina è di circa **200-300 micrometri** (milionesima parte del metro) e contiene un gran numero di cellule di tipo differente che hanno un'organizzazione laminare, ovvero sono disposte in **strati**.



Tra queste cellule ci sono i **FOTORECETTORI** ovvero le cellule sensibili alla luce che sono specializzate nel convertire le informazioni sulla presenza e sulle caratteristiche della luce in segnale neurale.

I fotorecettori sono detti **coni** e **bastoncelli**. È una nomenclatura che si basa sulla forma del loro segmento più esterno (esterno = rivolto verso l'esterno dell'occhio).

Nell'uomo la retina contiene circa 6 milioni di **CONI**. I coni si occupano della **visione diurna** e raccolgono, in questo modo, le informazioni sui dettagli dell'ambiente esterno, sono responsabili quindi dell'**acuità visiva**. La fovea (area della retina che consente la visione più acuta e dettagliata) contiene infatti solo i coni.

I coni sono anche responsabili della visione del **colore**.

La retina umana contiene 120 milioni di **BASTONCELLI**. I bastoncelli consentono una visione di **bassa acuità** e sono **insensibili al colore**. Quindi se fossimo dotati solo di bastoncelli, vedremmo un mondo senza colori e privo di dettagli. *Allora perchè siamo dotati di fotorecettori che sembrano meno funzionali dei coni?*

Perchè in realtà i bastoncelli hanno una proprietà particolare per cui sono superiori ai coni: i bastoncelli sono più sensibili dei coni alla luminosità. Consentono la **visione in condizioni di luminosità notturna**.

Quando c'è poca luce sono i bastoncelli che ci permettono di vedere: non vediamo i colori, non distinguiamo i dettagli però siamo ancora in grado di utilizzare la modalità visiva per raccogliere informazioni dall'ambiente anche in condizioni di scarsa luminosità.

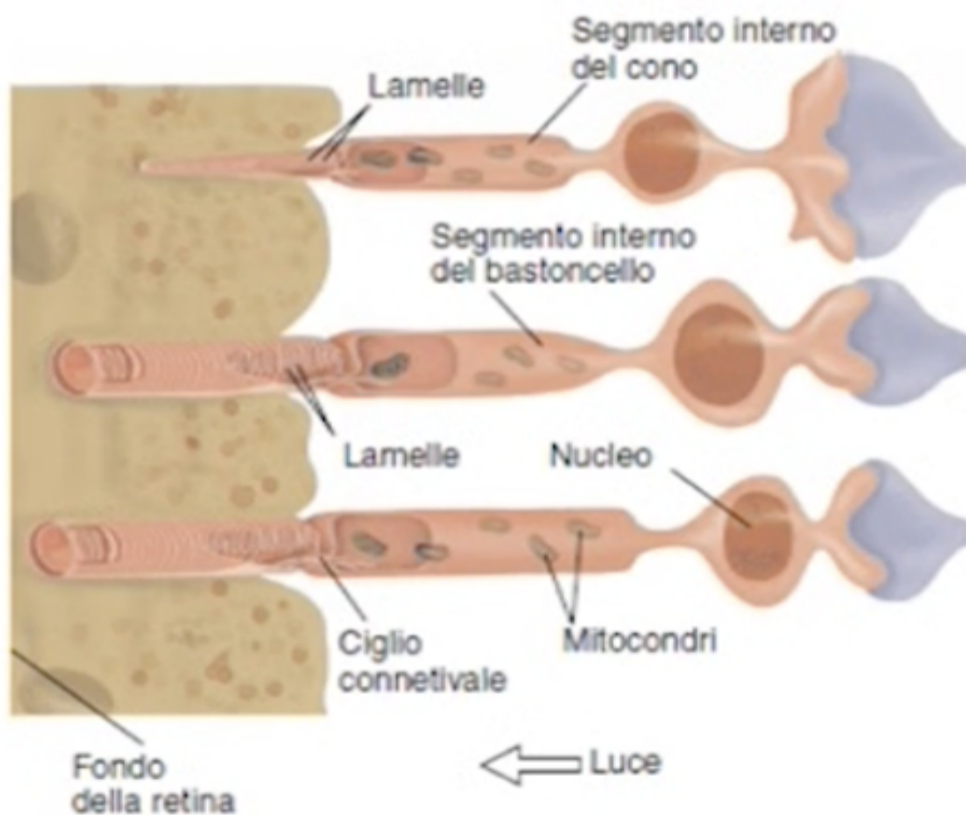
La retina, quindi, è formata da strati di cellule, gli strati principali della retina sono **TRE**:

- lo **strato dei fotorecettori** si trova sul fondo della retina. La luce deve dunque attraversare due strati di cellule per raggiungerlo. I due strati di cellule lo consentono perchè sono trasparenti e consentono il passaggio della luce
- Lo strato successivo è lo **strato delle CELLULE BIPOLARI**, con cui i fotorecettori fanno sinapsi. Consentono la comunicazione dei fotorecettori con lo strato successivo ovvero il terzo
- Lo **strato delle CELLULE GANGLIARI**, sono i neuroni da cui si dipartono gli assoni che decorrono lungo il **nervo ottico**. Sono queste cellule che trasmettono l'informazione visiva al resto del cervello.

Oltre ai tre tipi di cellule citati, la retina contiene anche le **CELLULE ORIZZONTALI**, che si trovano tra fotorecettori e cellule bipolari; e le **CELLULE AMACRINE**, che si trovano tra le cellule bipolari e le cellule gangliari. Tali cellule mediano la trasmissione in senso parallelo alla superficie della retina, quindi si occupano dell'integrazione dell'informazione che proviene da fotorecettori contigui, integrano.

Dobbiamo ricordarci dunque, rispetto agli strati della retina e alle cellule che lo popolano, che le uniche cellule sensibili alla luce sono i fotorecettori. Le uniche, invece, cellule che sono in grado di scaricare potenziali d'azione, di inviare l'informazione fuori dalla retina sono le cellule gangliari.

## LA FOTOTRASDUZIONE



*In quale modo la luce diventa segnale neurale?*

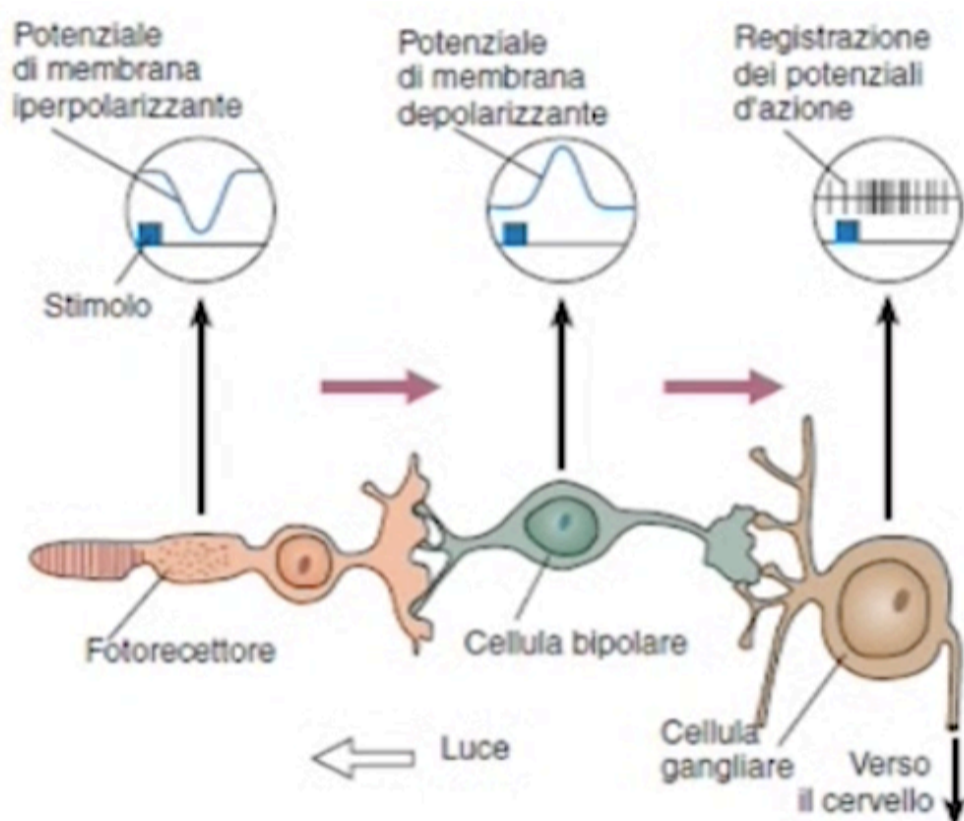
I fotorecettori sono costituiti da due segmenti. Il **segmento interno** contiene il nucleo e dà origine alle terminazioni sinaptiche che connettono il fotorecettore alle cellule bipolari e orizzontali. Esso è connesso tramite un ciglio connettivale al **segmento esterno**, costituito da centinaia di **lamelle** (sottili strati di membrana). Andando a visualizzare il segmento esterno dei fotorecettori, lo vedremo formato come da dischi sovrapposti. Nella membrana delle lamelle sono inglobate delle molecole di **FOTOPIGMENTO** che è una sostanza chimica particolare che è in grado di assorbire la luce. Le molecole di fotopigmento

sono composte da due parti: una proteina, l'**OPSINA**, e un lipide, il **RETINALE**. Il retinale si forma dalla vitamina A, di cui sono molto ricche le carote, questo è il motivo per cui si dice che le carote siano così importanti per la vista. L'opsina, ce ne sono diversi tipi che vengono utilizzati da diversi tipi di recettori, i bastoncelli utilizzano la rodopsina dal greco rodopsina perchè ha un colore rosato; i coni sono dotati da 3 tipi di fotopigmento di opsina che sono alla base visione dei colori.

Quando arriva la luce e la luce colpisce il fotopigmento contenuto nel segmento esterno dei fotorecettori,

il fotopigmento si scinde nelle sue due parti (quindi opsina e retinale). Inoltre, la luce cambia il colore dello'opsina, la rodopsina per esempio da rosata diventa gialla. La scissione del fotopigmento è l'evento che induce il cambiamento di potenziale nella membrana (**potenziale generatore**) del fotorecettore. Questo in virtù di una cascata di eventi chimici che vanno sempre ad agire sui canali ionici della membrana. L'evento quindi che cambia il potenziale di membrana, lo strumento del cambiamento sono sempre i canali ionici che si aprono, e in questo caso si chiudono, a seguito di una serie di eventi chimici. Tuttavia, quello che scatena questi eventi è appunto la scissione del fotopigmento. Questi eventi chimici generano un cambiamento di potenziale ma non il potenziale d'azione, perchè abbiamo detto che i fotorecettori non sono in grado di produrre e scaricare potenziali d'azione. Comunque il cambiamento di potenziale è già una traduzione in un segnale elettrico della rilevazione della presenza di luce. Questo è il processo di fototrasduzione.

## LA TRASMISSIONE DELL'INFORMAZIONE ALL'INTERNO DELLA RETINA



In condizione di **riposo**, al buio, il fotorecettore è in stato di **depolarizzazione** e rilascia continuamente il neurotrasmettitore, il glutammato perchè queste cellule rilasciano glutammato. L'arrivo della **luce** provoca l'**iperpolarizzazione** del **fotorecettore** e questo **riduce il rilascio di neurotrasmettitore** da parte di esso. Arriva la luce —> il fotorecettore si iperpolarizza—> si riduce il rilascio di neurotrasmettitore. Il neurotrasmettitore rilasciato dal fotorecettore a riposo, iperpolarizza la cellula bipolare che quindi è in stato di

iperpolarizzazione in condizione di riposo. Quando arriva la luce, e il neurotrasmettitore rilasciato dal fotorecettore diminuisce, questo provoca la **depolarizzazione della cellula bipolare**. La depolarizzazione della cellula bipolare fa sì che rilasci **più neurotrasmettitore**. Infine, l'aumento del rilascio di neurotrasmettitore da parte della cellula bipolare produce la **depolarizzazione della cellula gangliare, che aumenta la propria frequenza di scarica di potenziali d'azione**. Dunque, l'effetto finale della luce è eccitare la cellula gangliare umentandone la frequenza di scarica (in questo tipo di circuito). Questo succede solo in certi casi, perchè le cellule bipolari e gangliari hanno delle differenti tipologie, quindi non sempre questa è la conseguenza ma l'importante per ora è comprendere la tipologia del meccanismo che è alla base dello scambio di informazione.

## LA TRASMISSIONE DELL'INFORMAZIONE DALL'OCCHIO AL CERVELLO

*In quale modo l'informazione visiva (che è stata tradotta in segnale elettrico) raggiunge le regioni del cervello atte ad elaborarla?*



Questa domanda è in parte un'inesattezza perchè la retina è già una parte del cervello. Quindi semplifichiamo: dall'occhio alla corteccia cerebrale.

Gli assoni delle cellule gangliari lasciano la retina attraverso il disco ottico, andando a formare il fascio di fibre che costituisce il **NERVO OTTICO**. I due nervi ottici, dalle due retine. I nervi ottici che provengono dalle due retine viaggiano diretti fino a raggiungere il **CHIASMA OTTICO**, alla base del diencefalo. Il chiasma ottico è un'area di continuità fra i due nervi ottici e a a questo livello, le fibre provenienti dalle due emiretine nasali (60%) passano nella parte controlaterale del cervello. Questo lo vediamo anche in figura.

Le fibre provenienti dalle due **emiretine temporali (40%)** rimangono invece della **parte ipsilaterale** del cervello. Ognuno dei fasci di fibre così originatasi è detto **TRATTO OTTICO** (si dipartirà dal chiasma ottico portando informazioni da entrambi gli occhi). Il principale bersaglio del tratto ottico è il **talamo**, e precisamente all'interno di esso è il **NUCELO GENICOLATO DORSOLATERALE**.

Gli assoni dei neuroni del nucleo genicolato dorsolaterale formano dei fasci di fibre che costituiscono la **RADIAZIONE OTTICA**. La radiazione ottica termina nella **CORTECCIA VISIVA PRIMARIA**. Questa regione circonda la **scissura calcarina nel lobo occipitale posteriore mediale**. È detta anche

**CORTECCIA STRIATA** perchè è caratterizzata da uno strato di cellule molto evidente nella visualizzazione istologica, non a caso si tratta del quarto strato corticale che riceve le informazioni ed è in questa corteccia particolarmente sviluppato.

Nell'insieme, la via che porta le informazioni dall'occhio alla corteccia è detta **VIA RETINO-GENICOLO-CORTICALE** o **VIA VISIVA PRIMARIA**. La struttura di tale via di trasmissione comporta che l'informazione sull' **EMICAMPO VISIVO SINISTRO** arrivi all'**EMISFERO DESTRO** e che l'informazione sull' **EMICAMPO VISIVO DESTRO** arrivi all'**EMISFERO SINISTRO**.

La via retino-genicolo-corticale è costituita dalla maggior parte delle fibre efferenti che lasciano la retina. Tuttavia, un certo numero di fibre segue vie differenti con specifiche funzioni. Alcune fibre della retina raggiungono direttamente l'**ipotalamo** e hanno la funzione di sincronizzare le funzioni corporee sui ritmi di luce/buio. Altre fibre raggiungono i **nuclei pretettali** e il **tetto** (nei **collicoli superiori**), e hanno la funzione di coordinare i movimenti oculari e controllare i muscoli dell'iride e i muscoli ciliari.

## CONCLUSIONI

- è stato introdotto il campo visivo
- Sono state descritte le proprietà principali dello stimolo visivo
- È stata descritta la struttura anatomica dell'occhio e in particolare della retina
- È stato spiegato come avvenga il processo di fototrasduzione
- È stato spiegato come l'informazione visiva venga trasmessa all'interno della retina e dalla retina al resto del cervello

## Il sistema visivo - seconda parte - codifica dell'informazione visiva

### INTRODUZIONE ALLA CODIFICA DELL'INFORMAZIONE VISIVA

Nella retina, la stimolazione proveniente dalla luce diventa segnale neurale.

Il messaggio relativo all'informazione visiva viene trasmesso all'interno della retina in un circuito che coinvolge il fotorecettore, la cellula bipolare e la cellula gangliare.

Dalla retina, il messaggio viene inviato al resto del cervello, per andare incontro ai livelli successivi di analisi ed interpretazione che consentono la percezione visiva.

*Ma... quali sono le informazioni sullo stimolo visivo che la retina invia? Quale informazione viene codificata nella retina e inviata dalle cellule gangliari?*

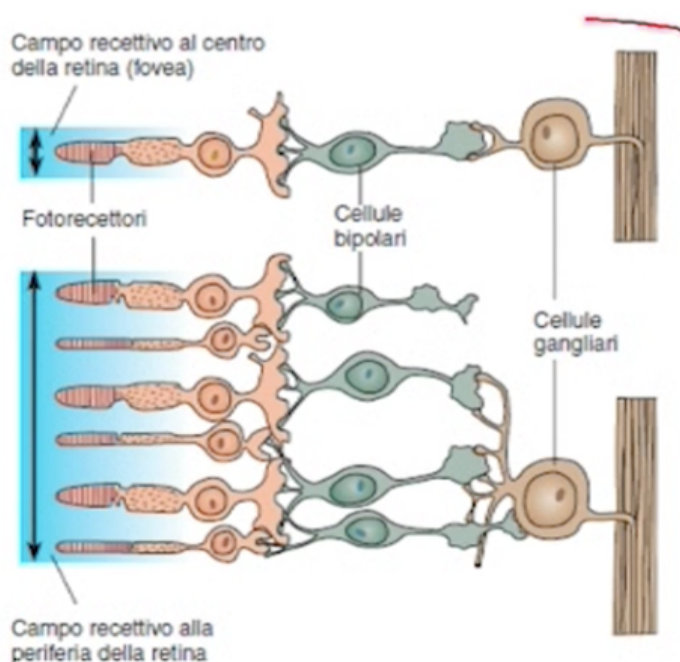
### IL CAMPO RECETTIVO NEL SISTEMA VISIVO

Per comprendere ciò è necessario riprendere un concetto, quello di campo recettivo nel sistema visivo.

Il **CAMPO RECETTIVO** di un neurone afferente al sistema visivo consiste nella **porzione di spazio** (porzione di campo visivo) in cui deve trovarsi lo stimolo e nelle **caratteristiche** che deve avere per provocare la stimolazione del neurone.

Procedendo nei livelli del sistema visivo, si assiste ad una variazione nell'ambito coperto dai campi recettivi neuronali che porta all'elaborazione di informazioni successive che vanno ad integrarsi nell'informazione visiva completa che noi percepiamo.

**All'interno della retina**, il campo recettivo neuronale riguarda quella **parte di campo visivo** che il neurone "vede", ovvero l'area sulla retina che deve essere stimolata perchè si generi la risposta del neurone. Per quanto riguarda le **CELLULE GANGLIARI** (cellule che alla fine inviano il messaggio al resto del cervello), la porzione di campo visivo all'interno della quale deve cadere un punto luminoso per stimolare dipende dalla **posizione nella retina dei fotorecettori** da cui raccolgono le informazioni. C'è una corrispondenza fra la parte di campo visivo e la porzione di retina di cui si occupa una cellula gangliare. Se la cellula gangliare raccoglie informazioni da recettori che fanno parte della fovea, il campo recettivo riguarderà la parte centrale del campo visivo e quindi il punto di fissazione dell'occhio. Se invece raccoglie informazioni da fotorecettori che sono presenti nella periferia della retina, il campo recettivo riguarderà la periferia del campo visivo.



La **FOVEA** contiene all'incirca lo stesso numero di fotorecettori e cellule gangliari.

Nella **PERIFERIA** della retina, invece, una cellula gangliare raccoglie informazioni da numerosi fotorecettori.

Questo spiega perchè la visione centrale sia più acuta e precisa di quella periferica.

## LA CODIFICA DI LUCE E BUIO

*In quale modo la stimolazione dei fotorecettori viene codificata dalle cellule gangliari come informazione di luce/buio?*

Come sappiamo, in situazione di riposo (**buio**) i fotorecettori rilasciano in maniera basale e continua un neurotrasmettitore, ovvero il **glutammato**. La **luce** ha sempre l'effetto di **iperpolarizzare** i **FOTORECETTORI** provocando una **diminuzione nel rilascio di glutammato**.

Tuttavia, la risposta delle **CELLULE BIPOLARI** a cui i fotorecettori si connettono è più complessa e sarà **diversa** a seconda del **tipo di recettori** per il **glutammato** che sono presenti sulla loro superficie. Se il tipo di recettore è differente, provocherà un effetto diverso per lo stesso neurotrasmettitore che quindi modificherà in modo diverso la concentrazione chimica esterna ed interna del neurone e quindi modificherà in maniera diversa anche il potenziale di membrana.

Sono stati descritti due tipi di **cellule bipolari**:

- **CELLULE BIPOLARI CENTRO-ON**: sono dotate di **recettori metabotropici** e rispondono al glutammato iperpolarizzandosi. Di conseguenza, la presenza di **LUCE** nel **centro** del loro campo recettivo, che induce la diminuzione del rilascio di glutammato, queste cellule andranno incontro ad un' **ECCITAZIONE** perchè il glutammato le iperpolarizza, quindi se diminuisce il glutammato questa cellula viene eccitata. Cellule bipolari centro-on —> eccitate dalla luce
- **CELLULE BIPOLARI CENTRO-OFF**: sono dotate di **recettori ionotropici** e rispondono al glutammato depolarizzandosi. Di conseguenza, la presenza di una **LUCE** nel **centro** del loro campo recettivo che induce diminuzione di rilascio di glutammato da parte dei fotorecettori induce in esse **INIBIZIONE**. Quindi le cellule bipolari centro-off sono inibite dalla luce

<b>LUCE</b> (nel centro del campo recettivo)	<b>FOTORECETTORI</b> diminuzione rilascio glutammato ↓	<b>CELLULA BIPOLARE CENTRO-ON</b> eccitazione ↑	<b>CELLULA GANGLIARE</b> ?
		<b>CELLULA BIPOLARE CENTRO-OFF</b> inibizione ↓	<b>CELLULA GANGLIARE</b> ?
<b>BUIO</b> (nel centro del campo recettivo)	<b>FOTORECETTORI</b> rilascio glutammato ↑	<b>CELLULA BIPOLARE CENTRO-ON</b> inibizione ↓	<b>CELLULA GANGLIARE</b> ?
		<b>CELLULA BIPOLARE CENTRO-OFF</b> eccitazione ↑	<b>CELLULA GANGLIARE</b> ?

Questo ci dice che la luce eccita la cellula bipolare centro-on mentre il buio eccita la cellula bipolare centro-off. Non sappiamo ancora, a questo punto, che cosa succede alle cellule gangliari

*Come rispondono le cellule gangliari all'eccitazione e all'inibizione dei due differenti tipi di cellule bipolari?*

Le cellule gangliari hanno una dotazione recettoriale tale per cui il **glutammato** rilasciato dalle cellule bipolari le **depolarizza** sempre. Le cellule gangliari quindi non hanno diverse risposte al glutammato, rispondono allo stesso modo.

La circuitazione neuronale retinica è strutturata dunque in modo che ci sia una **diretta corrispondenza** tra la tipologia delle cellule bipolari e la tipologia delle cellule gangliari. Le **cellule bipolari centro-on** sono connesse ed eccitano le **CELLULE GANGLIARI CENTRO-ON**, mentre **cellule bipolari centro-off** sono connesse ed eccitano le **CELLULE GANGLIARI CENTRO-OFF**.

Questo perchè se la luce eccita una cellula bipolare centro-on questo provocherà una eccitazione della cellula gangliare centro-on ad essa connessa; se la luce provoca un'inibizione della cellula bipolare centro-off questo provocherà un'inibizione della cellula gangliare centro-off connessa. C'è proprio una corrispondenza diretta tra cellula bipolare e cellula gangliare.

<b>LUCE</b> (nel centro del campo recettivo)	<b>FOTORECETTORI</b> diminuzione rilascio glutammato ↓	<b>CELLULA BIPOLARE CENTRO-ON</b> eccitazione ↑	<b>CELLULA GANGLIARE CENTRO-ON</b> eccitazione ↑
		<b>CELLULA BIPOLARE CENTRO-OFF</b> inibizione ↓	<b>CELLULA GANGLIARE CENTRO-OFF</b> inibizione ↓
<b>BUIO</b> (nel centro del campo recettivo)	<b>FOTORECETTORI</b> rilascio glutammato ↑	<b>CELLULA BIPOLARE CENTRO-ON</b> inibizione ↓	<b>CELLULA GANGLIARE CENTRO-ON</b> inibizione ↓
		<b>CELLULA BIPOLARE CENTRO-OFF</b> eccitazione ↑	<b>CELLULA GANGLIARE CENTRO-OFF</b> eccitazione ↑

La luce andrà ad eccitare e suscitare la risposta della cellula gangliare centro-on.

Il buio andrà ad eccitare e suscitare la risposta della cellula gangliare centro-off.

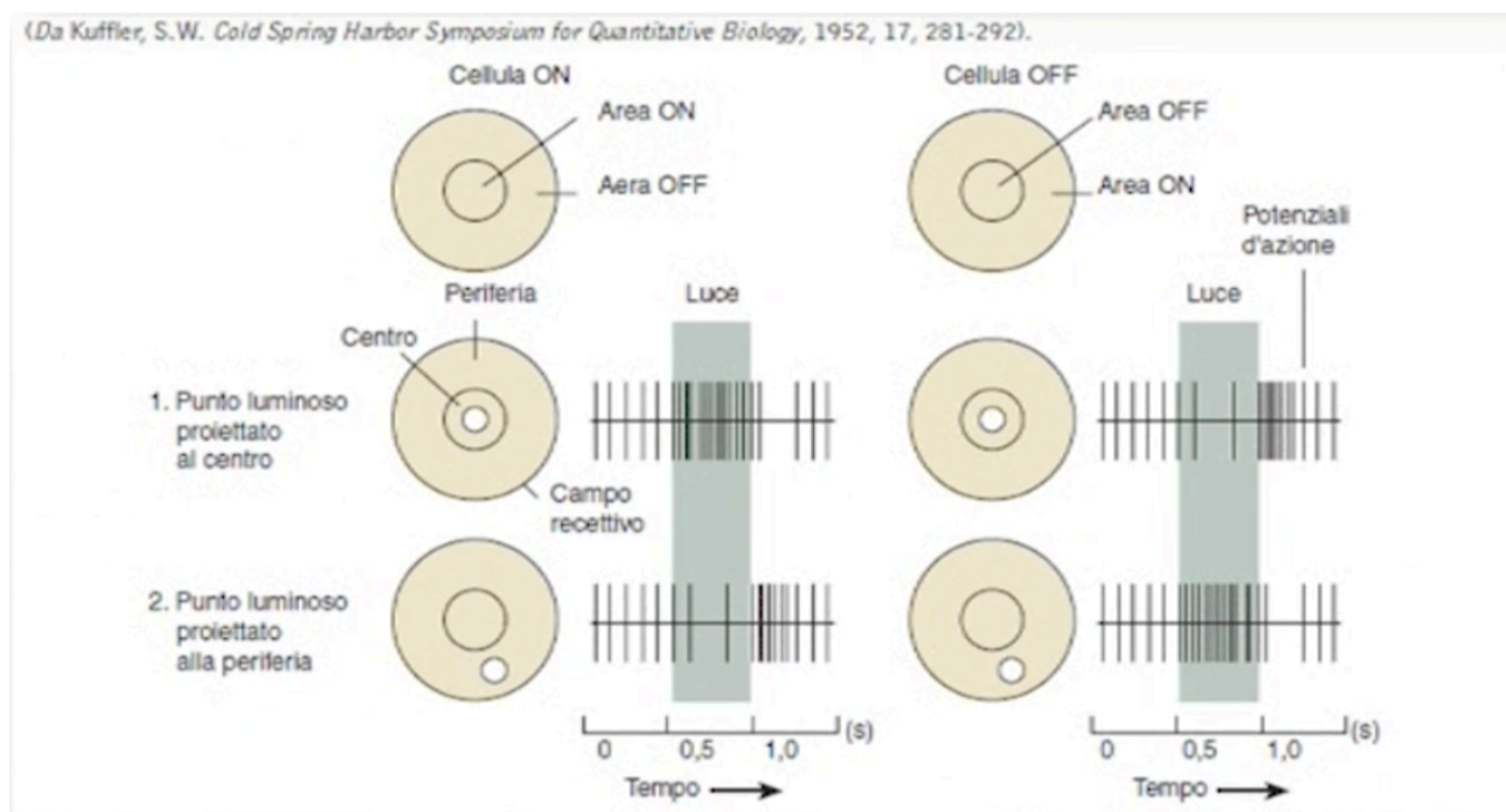
Sarà in questi due casi che la cellula gangliare invierà il messaggio.

Poiché sono proprio le cellule gangliari a trasmettere il messaggio fuori dalla retina, la conseguenza di quanto detto, è che i potenziali d'azione che scaricano le cellule gangliari trasmetteranno questo messaggio, ovvero:

- la presenza di **LUCE** al centro del campo recettivo di una **CELLULA GANGLIARE CENTRO-ON** farà sì che essa scarichi (aumentando la sua frequenza di scarica) codificando l'informazione "luce" per quella porzione di campo visivo
- La presenza di **BUIO** al centro del campo recettivo di una **CELLULA GANGLIARE CENTRO-OFF** farà sì che essa scarichi codificando l'informazione "buio" per quella porzione di campo visivo

*Per quale motivo abbiamo definito le cellule bipolari e gangliari in relazione al centro del loro campo recettivo?*

In realtà, le cellule bipolari e gangliari sono dotate di **campi recettivi organizzati in modo concentrico**. Il loro campo recettivo è strutturato in un **CENTRO** e una **PERIFERIA** funzionalmente **antagonisti**. Parleremo quindi di cellule bipolari e gangliari **CENTRO-ON/PERIFERIA-OFF** e **CENTRO-OFF/PERIFERIA-ON**.



Qui vediamo rappresentato il campo recettivo di queste cellule con un centro e una periferia intorno. In alto sinistra: se una luce viene puntata al centro del campo recettivo di una cellula centro-on la cellula aumenterà la sua frequenza di scarica; In basso a sinistra: se puntiamo una luce nella periferia di una stessa cellula (centro-on) la cellula diminuirà la sua frequenza di scarica per il tempo in cui è presentata la luce; In alto a destra: se una luce è puntata al centro del campo recettivo di una cella centro-off, per la durata della presentazione della luce, questa cellula diminuirà la sua frequenza di scarica; In basso a destra: se la luce è puntata nella periferia del campo recettivo di questa stessa cellula (centro-off), la conseguenza sarà che questa cellula aumenterà la sua frequenza di scarica.

L'organizzazione concentrica dei campi recettivi delle cellule retiniche è alla base dell'**amplificazione del contrasto nei bordi chiaro-scuro**. (apprezzare i confini fra zone di luminosità diverse, fondamentale

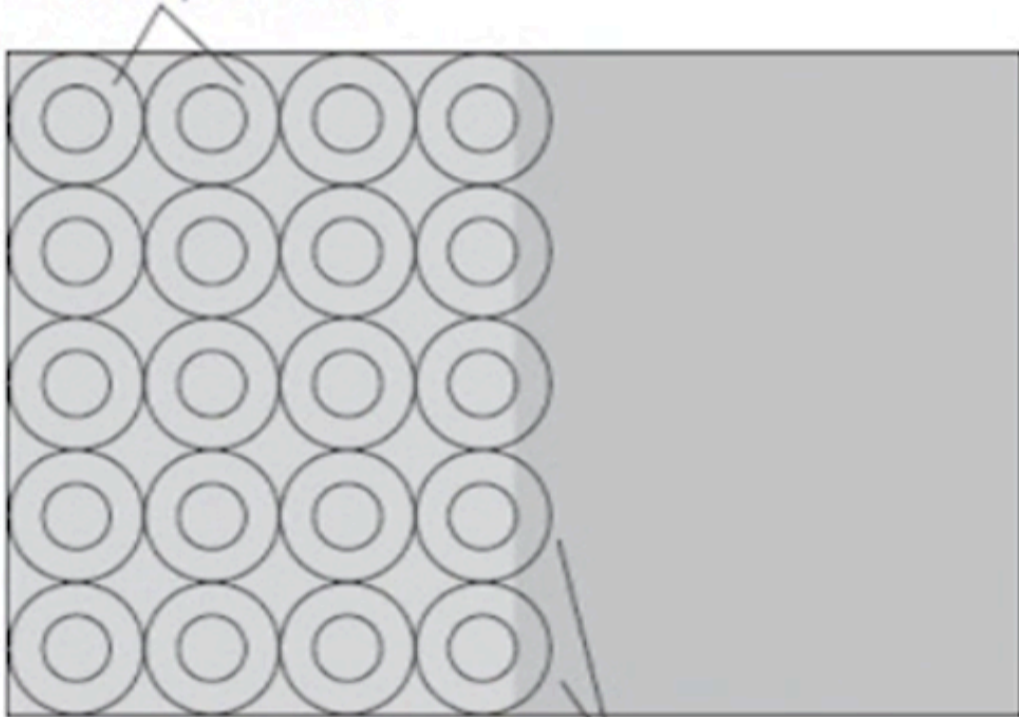
perchè noi possiamo apprezzare i dettagli degli stimoli visivi).

Infatti, la risposta finale della cellula gangliare sarà determinata dalle porzioni del centro e della periferia del campo recettivo che sono colpite da luce e buio.

Infatti, se centro e periferia sono colpiti dallo stesso tipo di stimolazione (luce o buio), la scarica del neurone sarà ridotta dall'effetto opposto nelle due aree. Immaginiamo il campo recettivo di una cellula centro-on/periferia-off: se tutto il campo recettivo è illuminato, stimolerà la cellula per l'illuminazione del centro del campo recettivo, ma l'effetto sulla periferia sarà invece un'inibizione. La frequenza di scarica di questa cellula, verrà dalla combinazione di questi due effetti opposti.

Se invece la stimolazione sarà differente tra centro e periferia, la risposta della cellula potrà essere massima. Quindi: se abbiamo una cellula gangliare centro-on/periferia-off e l'illuminazione cade solo nel centro mentre la periferia è al buio, questo comporterà che la cellula scarichi al massimo della sua frequenza.

La periferia di tutte le cellule ON, i cui campi recettivi cadono all'interno del grigio più chiaro, è illuminata in modo uniforme; l'illuminazione inibisce in parte la scarica di queste cellule



Una porzione della periferia inibitoria delle cellule ON, che si trovano in prossimità del bordo, riceve meno illuminazione; perciò, queste cellule mostrano una maggiore frequenza di scarica

Schema in cui si è immaginato che la parte più luminosa di questo stimolo sia analizzata e coperta dai campi recettivi di cellule gangliari centro-on.

Se andiamo a guardare queste cellule gangliari che si trovano completamente nella parte luminosa dello stimolo (cerchi a sinistra), vedremo che sia il centro che la periferia saranno esposti alla luce allo stesso livello, questo farà sì che queste cellule abbiano una frequenza di scarica che viene dalla somma di questi due effetti.

Cosa succede alle cellule gangliari che si trovano sul bordo tra queste due configurazioni di illuminazione diverse? (cerchi più sulla destra) In questo caso, il centro del campo recettivo sarà totalmente illuminato, mentre la periferia del campo recettivo sarà almeno parzialmente in una situazione di minore illuminazione. Questo

provocherà che queste cellule gangliari i cui campi recettivi analizzano il bordo tra queste due configurazioni di illuminazione diversa, scaricheranno di più e quindi amplificheranno il contrasto sul bordo tra due configurazioni con illuminazione differente, quindi una più chiara e una più scura.

Questo è anche alla base di quelle illusioni ottiche per cui delle configurazioni di illuminazione uniforme e di luminosità uniforme, se affiancate da una configurazione più luminosa e da una meno luminosa, sembreranno più luminose nella parte più vicina ad una configurazione più scura, proprio a "causa" di questo supporto fisiologico.

A quanto detto, va aggiunto che le **cellule gangliari** possono essere ulteriormente classificate in **due tipologie principali differenti**, sulla base della loro **conformazione**, delle loro **proprietà elettrofisiologiche**, e conseguentemente delle **proiezioni** che inviano:

- **CELLULE GANGLIARI TIPO M** (dal latino *magnus*, grande)
  - sono **più grandi**, hanno una vasta arborizzazione dendritica e campi recettivi più ampi
  - costituiscono circa il **5-10%** della popolazione gangliare
  - rispondono meglio a **stimoli a basso contrasto**, con **scariche transienti** (scaricano molto all'inizio poi la frequenza di scarica va calando) e **maggiore velocità di conduzione**
  - sono più sensibili a rapide variazioni temporali
- **CELLULE GANGLIARI TIPO P** (dal latino *parvus*, piccolo)
  - sono **più piccole**, dotate di una più contenuta arborizzazione dendritica e di campi recettivi più ridotti
  - costituiscono circa **80-90%** della popolazione gangliare
  - rispondono agli **stimoli** con **scariche sostenute** per tutta la durata della stimolazione

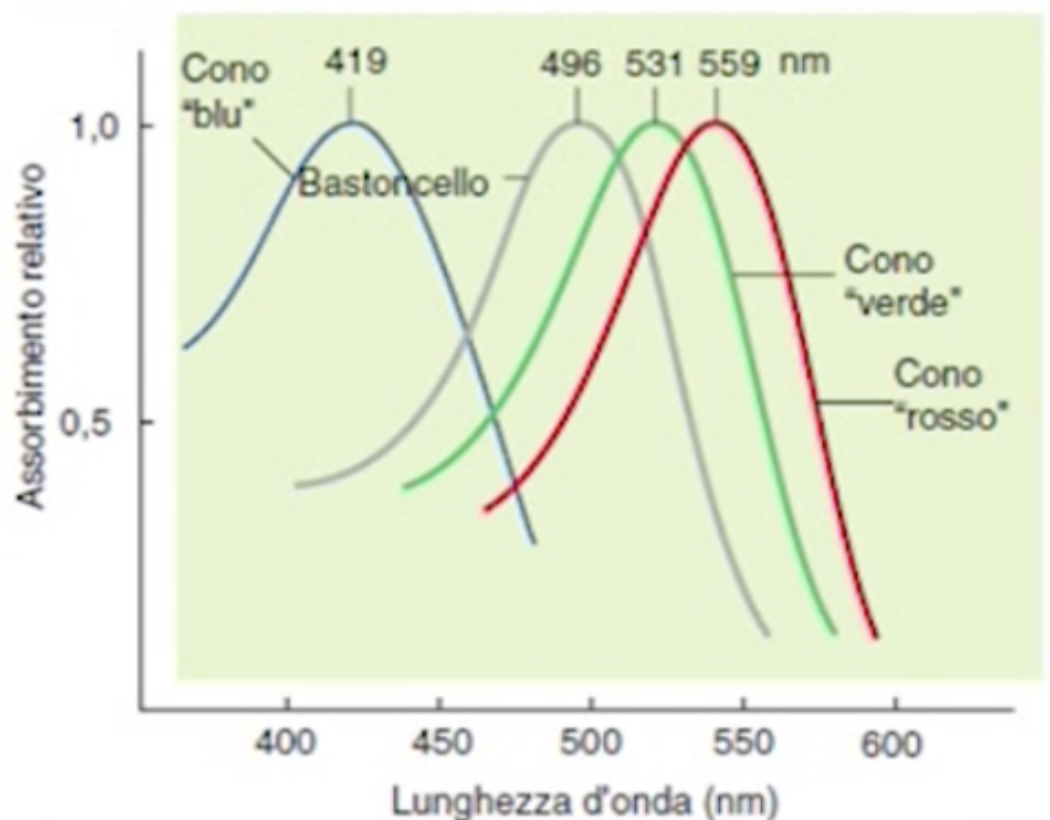
Il rimanente ridotto numero di cellule gangliari presenti nella retina sono dette cellule gangliari non M e non P perchè le loro caratteristiche non consentono di classificarle né come cellule di tipo M né come cellule di tipo P, ed hanno poi delle caratteristiche di risposte e inviano proiezioni differenti e separate rispetto alle altre tipologie di cellule gangliari.

## LA CODIFICA DEL COLORE

*In quale modo la stimolazione dei fotorecettori viene codificata dalle cellule gangliari come informazione sul colore?*

In primo luogo dobbiamo ricordare che l'informazione sul colore è fornita solo da un tipo di fotorecettore, ovvero i **CONI**. In accordo alla **TEORIA TRICROMATICA DI YOUNG-HELMHOLTZ**, formulata all'inizio del 1800, il confronto tra le risposte di **tre diversi tipi di con** è alla base della visione dei colori.

I tre tipi di con contengono **tre opsine** differenti, che conferiscono ad essi sensibilità a intervalli differenti di lunghezza d'onda delle radiazioni luminose



- **CONI BLU**, sensibili a **lunghezze d'onda corte** e massimamente attivi intorno ai 420 nm.
- **CONI VERDI**, sensibili a **lunghezze d'onda medie** e massimamente attivi intorno ai 530 nm
- **CONI ROSSI**, sensibili a **lunghezze d'onda lunghe** e massimamente attivi intorno a 560nm: punto dello spettro luminoso che in realtà si percepisce giallo-verde (differentemente da quanto pensava Helmholtz. Per convenzione questi cono vengono detti rossi per rimanere fedeli alla teoria tricromatica

Tutti i cono sono attivati da uno spettro di lunghezza d'onda. I diversi spettri si sovrappongono.

La sovrapposizione si può vedere in particolare tra i cono verdi e quelli rossi.

La nostra percezione dei colori è data quindi dalle risposte diverse di tutti e tre i tipi di cono per le lunghezze d'onda che arrivano all'occhio, e dalla conseguente risposta delle **cellule gangliari**.

Sappiamo che alcuni soggetti hanno una visione del colore che non corrisponde alla teoria tricromatica, perchè per delle anomalie genetiche i loro cono, in certi casi ad esempio dei cono verdi, sono dotati dell'opsina dei cono rossi, o viceversa, in altri casi, i cono rossi sono dotati dell'opsina che è tipica dei cono verdi. In altri casi ancora i cono blu sono completamente assenti dalla retina di alcuni soggetti. Questo comporta che la loro visione del colore sia differente dalla nostra. In alcuni casi c'è una confusione tra rosso e verde, in altri manca il tono di blu.

Molte delle **CELLULE GANGLIARI DI TIPO O e DI TIPO NON M-NON P**, infatti, sono **sensibili alle differenze di lunghezza d'onda della luce**. È stato suggerito che le cellule tipo non M-non P, sono quelle che rispondono ai cono blu.

Tali neuroni rispondono alle diverse lunghezze d'onda secondo un **PROCESSO DI OPPONENZA**: la risposta a una lunghezza d'onda al **centro** del campo recettivo è in opposizione a quella di un'altra lunghezza d'onda nella **periferia**.

Il livello finale di eccitazione della cellula sarà dato dalla combinazione di queste due forze in opposizione tra loro. Questo è un fenomeno che conosciamo dalla codifica di luce e buio: attenzione però perchè nella codifica di luce e buio è sempre la luce che stimola in maniera opposta il centro del campo recettivo e la periferia del campo recettivo. In questo caso la stimolazione sarà opposta ma sarà operata da due colori differenti.

Dobbiamo tenere presenti che esistono due tipi di opposizione cromatica a cui rispondono le cellule gangliari:

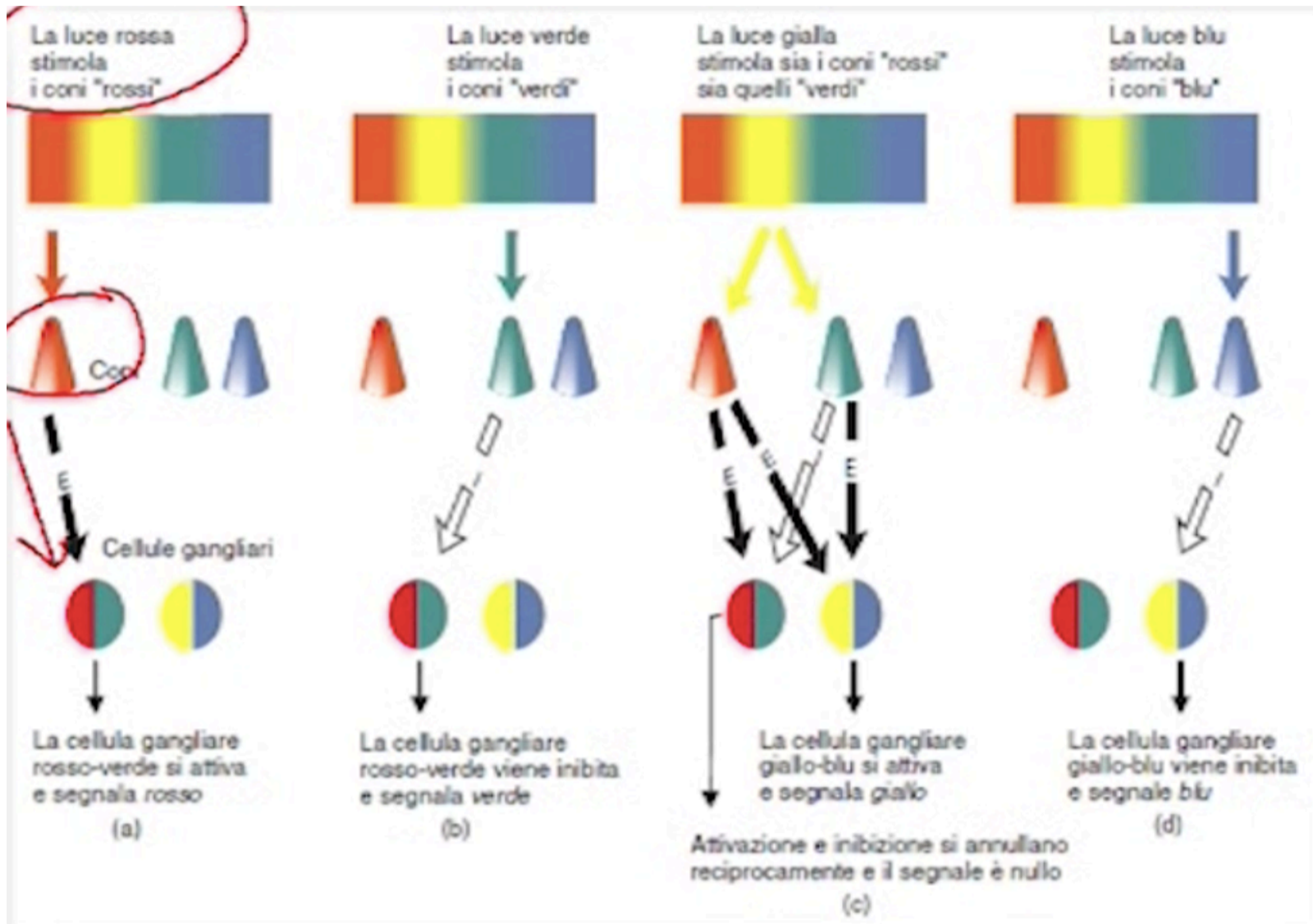
1. L'opponenza **ROSSO-VERDE**
2. L'opponenza **GIALLO-BLU**



Avremo delle cellule che rispondono con un centro on al giallo e con una periferia off al blu; potremmo avere anche delle cellule blu on nel centro e giallo off in periferia; delle cellule rosso on nel centro e verde off in periferia e delle cellule verde on nel centro e rosso off in periferia. Le cellule gangliari risponderanno in questo senso di opposizione tra i due colori. Le cellule che rispondono all'opponenza rosso-verde saranno stimulate dai cono rossi e dai cono verdi; le

cellule che rispondono all'opponenza giallo-blu saranno stimulate dai coni blu e dai coni verde e rosso per il giallo. Sarà questa stimolazione che farà partire l'informazione "giallo".

Rappresentazione schematica che consente di comprendere come due cellule rosso on verde off, giallo on blu off rispondono alla presentazione di diverse lunghezze d'onda.



Partendo dall'alto a destra: viene presentata una luce rossa che stimola i coni rossi. I coni rossi eccitano la cellula rosso on verde off, questo provoca che questa cellula invia il messaggio "rosso".

Se viene presentata una luce verde: questa luce stimola i coni verdi che inibiscono la cellula rosso on verde off, l'inibizione di questa cellula provoca l'invio dell'informazione "verde".

La luce gialla stimola sia i coni rossi che i coni verdi, questo provoca che i coni rossi eccitano la cellula rosso on verde off, ed eccitano anche la cellula giallo on blu off. I coni verdi però eccitano la cellula giallo on blu off ma inibiscono la cellula rosso on verde off. Questo comporta che il doppio segnale sulla cellula rosso on verde off, porterà ad un annullamento reciproco delle due stimolazioni mentre l'unica segnalazione che partirà sarà quella dalla cellula giallo-blu che segnerà "giallo".

Infine, la luce blu stimola i coni blu che andranno ad inibire le cellule giallo on blu off, questa inibizione sarà interpretata come il messaggio di "blu".

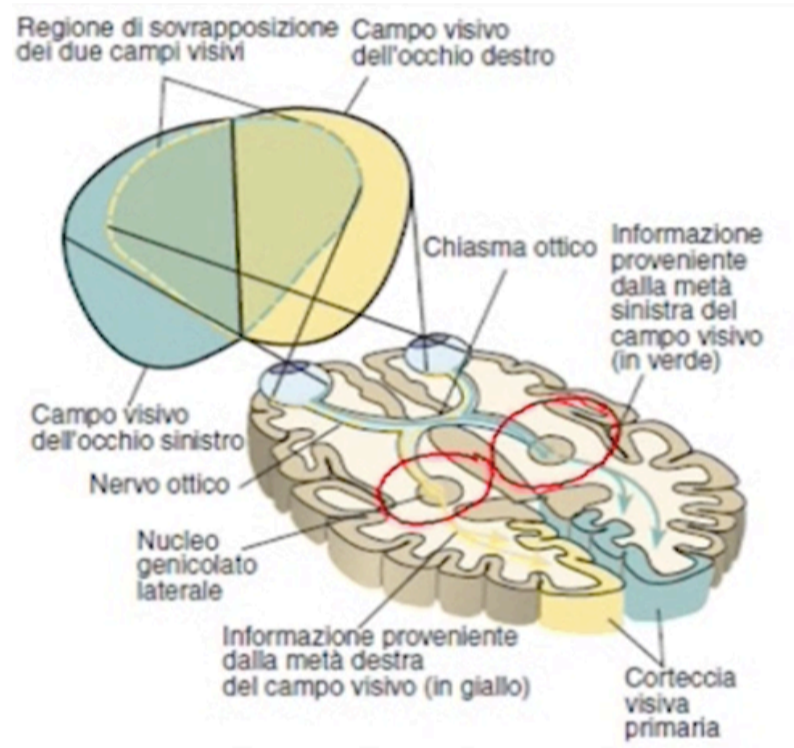
## LA CODIFICA IN PARALLELO DI INFORMAZIONI DIFFERENTI

Riassumiamo rendendoci conto che nella retina vengono codificate delle informazioni differenti rispetto allo stimolo visivo e queste informazioni sono codificate sulla base di comparazione che le cellule gangliari operano fra:

- **LUCE/BUIO**
- **ROSSO/VERDE**
- **BLU/GIALLO**

Il prodotto della circuitazione retinica è il messaggio univoco che viene inviato dalle differenti cellule gangliari, e che viaggia per vie distinte verso il resto del cervello, per andare incontro a successivi livelli di elaborazione.

## IL NUCLEO GENICOLATO DORSOLATERALE DEL TALAMO



La prima stazione a cui arrivano le proiezioni che provengono dalle cellule gangliari della retina, è nel **TALAMO**.

Nel talamo, il nucleo che riceve le informazioni visive provenienti dalla retina è il **NUCLEO GENICOLATO DORSOLATERALE**.

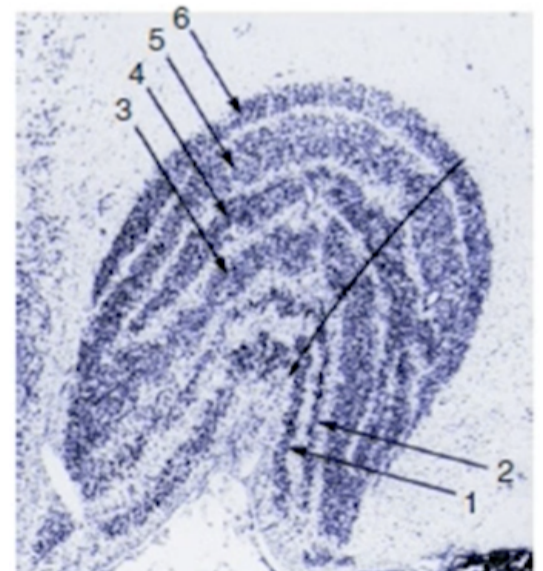
L'informazione proveniente dal campo visivo sinistro arriva al nucleo genicolato dorsolaterale destro e viceversa (dal campo visivo destro arriva al nucleo genicolato dorsolaterale sinistro).

Quindi sarebbe opportuno parlare dei nuclei genicolati dorsolaterali al plurale.

Ognuno dei nuclei genicolati dorsolaterali appare costituito da **SEI STRATI PRINCIPALI DI NEURONI**. A fianco vediamo una sezione di nucleo genicolato: viene detto genicolato perchè ha la forma di un ginocchio, gli strati cellulari si dispongono piegandosi come un ginocchio attorno al tratto ottico.

I due strati ventrali sono costituiti da neuroni di grandi dimensioni e sono detti **STRATI MAGNOCELLULARI**. I neuroni di tali strati ricevono informazione dalle **cellule gangliari di tipo M**, hanno campi recettivi ampi e non sono sensibili al colore. Producono risposte transienti agli stimoli.

I quattro strati dorsali sono costituiti da neuroni di piccole dimensioni, e vengono detti dunque **STRATI PARVOCELLULARI**. I neuroni di tali strati ricevono informazione dalle **cellule gangliari di tipo P** e



come questo tipo di cellule hanno campi recettivi più piccoli e sono sensibili al colore. Sono caratterizzati da risposte durature.

Infine, ventralmente a ciascuno dei sei strati, si trovano **SEI SOTTOSTRATI KONIOCELLULARI** (dal termine greco che indica la polvere, gli strati appaiono in sezione più chiare perchè le cellule sono più rade). I neuroni che fanno parte di questi strati ricevono input dalle **cellule gangliari di tipo non M-non P**.

Nel nucleo genicolato dorsolaterale, quindi, **le informazioni** che provengono dai differenti tipi di cellule gangliari **rimangono separate**.

I neuroni di tutti gli strati hanno **campi recettivi concentrici** come quelli delle cellule gangliari da cui ricevono input. Anche le altre caratteristiche dei campi recettivi dei neuroni del nucleo genicolato dorsolaterale (**ampiezza**, risposta al contrasto **luce/buio** o opposizione ai **colori**) sono simili a quelle delle cellule gangliari da cui ricevono l'input. Hanno inoltre lo stesso tipo di **risposta transiente o perdurante**.

In più, **ogni strato** riceve informazioni **da un solo occhio**.

Dobbiamo ricordare anche che al nucleo genicolato dorsolaterale arrivano informazioni non solo dalla retina ma questo nucleo riceve anche altri input che vengono: **dalla corteccia visiva** in maniera massiva, da **altri nuclei del talamo** e dal **tronco encefalico**.

Questi input è stato suggerito che siano alla base dell' **AZIONE MODULATORIA** che il talamo esercita sull'informazione visiva che riceve dalla retina. Questo ci dice che l'informazione visiva che viene dalla retina, non riparte come è arrivata dal talamo, ma subisce una modulazione operata da queste afferenze che vengono da altre aree e che può supportare, ad esempio, dei processi di attenzione per cui si seleziona e si diminuisce l'informazione che afferisce all'informazione corticale (l'informazione visiva) per concentrare l'attenzione su una parte del campo visivo. Oppure, abbiamo detto che ci sono delle afferenze che arrivano dal tronco encefalico, questo ci dice che le informazioni visive possono essere modulate a livello del talamo anche dallo stato di allerta e di vigilanza del soggetto.

## CONCLUSIONI

- è stato approfondito il concetto di campo recettivo specificamente all'interno del sistema visivo
- È stato spiegato come avvenga la codifica dell'informazione relativa a luce e buio e al colore nella retina
- È stata descritta la struttura microscopica del nucleo genicolato dorsolaterale, ed è stato spiegato come venga elaborata a questo livello l'informazione visiva

## Il sistema visivo - terza parte - analisi dell'informazione visiva

### INTRODUZIONE ALL'ANALISI DELL'INFORMAZIONE VISIVA

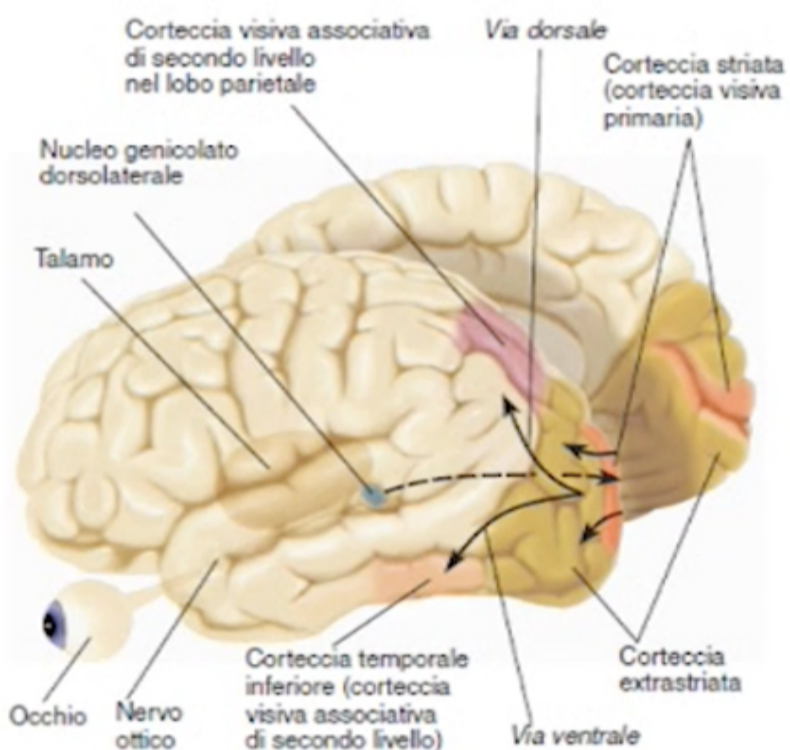
Abbiamo visto che nella retina viene codificata rispetto allo stimolo visivo, l'informazione sulla presenza di luce e buio e l'informazione sul colore. Questa informazione viene poi trasmessa al nucleo genicolato dorsolaterale del talamo. A seguire dal nucleo genicolato dorsolaterale, l'informazione visiva viene inviata alla corteccia cerebrale dove stadi successivi di analisi portano all'elaborazione della stessa che ci consente la **PERCEZIONE VISIVA** di cui noi siamo dotati.

La prima area corticale raggiunta dall'informazione visiva è detta **CORTECCIA VISIVA PRIMARIA (V1)** o **CORTECCIA STRIATA**. Corteccia striata dall'aspetto che questa corteccia ha alla visualizzazione microscopica dopo che sia stata effettuata una colorazione istologica di questo tessuto.

A seguire, l'informazione viene trasmessa alle aree della **CORTECCIA VISIVA ASSOCIATIVA** questo consente un'analisi elaborata e sempre più integrata di ogni aspetto dello stimolo visivo che supporta la nostra complessa esperienza percettiva di quanto è presente nel nostro campo visivo e quindi ci consente di percepire visivamente tutti gli stimoli e oggetti presenti nel nostro campo visivo.

Le conoscenze su questo argomento sono in divenire.

### ANATOMIA DELLA CORTECCIA STRIATA



Nell'uomo la **CORTECCIA STRIATA** circonda la **scissura calcarina nel lobo occipitale posteriore mediale**.

Nella figura accanto vediamo una figura in cui i due emisferi sono stati allontanati, la corteccia visiva primaria è intorno alla scissura calcarina.

All'inizio del XX secolo, il neurologo tedesco **Brodman** costruì una **mappa della corteccia cerebrale**, sulla base della **citoarchitettura**: ovvero sulla base dell'organizzazione reciproca che le cellule della corteccia avevano. Quest'organizzazione era differente in aree diverse e quindi è stata costruita una mappa in cui sono stati delimitati i confini di queste aree con una

citoarchitettura differente. All'interno di questa mappa la corteccia striata corrisponde all' **AREA 17**.

Lo spessore totale della corteccia striata è di circa **2mm**. All'interno di essa le cellule si dispongono in **6 STRATI** che sono chiaramente evidenziabili tramite una colorazione istologica. In realtà il IV strato è divisibile in ulteriori sottostrati (IVa, IVb, IVc. Il IVc si suddivide in IVc alpha e IVc beta). La disposizione laminare (a strati) delle cellule corrisponde a una specializzazione funzionale di esse. Questo ci ricorda la struttura a strati del nucleo genicolato dorsolaterale del talamo: in effetti la disposizione laminare delle cellule è presente in tutta la corteccia. Questo è il principio per cui cellule di strati laminari diversi si occuperanno di compiti diversi attraverso connessioni afferenti ed efferenti diverse, vale per

tutta la corteccia. In generale possiamo dire che il IV strato è quello prevalentemente dedicato alla ricezione delle informazioni sensoriali. Gli strati II e III, V e VI sono gli strati che inviano l'output al di fuori della specifica area corticale e quindi si occupano della comunicazione intracorticale ed anche extracorticale (con le aree sottocorticali).

## ORGANIZZAZIONE RETINOTOPICA DELLA CORTECCIA STRIATA

L'organizzazione delle proiezioni che dalla retina raggiungono il nucleo genicolato dorsolaterale e quindi la corteccia striata è di tipo **TOPOGRAFICO**. Nel caso del sistema visivo, si parla specificamente di **ORGANIZZAZIONE RETINOTOPICA**.

Questo significa che le cellule hanno una localizzazione spaziale contigua nella retina inviano informazioni a zone contigue nelle aree cerebrali bersaglio, quindi sia nel talamo che nella corteccia striata. Quindi cellule vicine invieranno informazioni a cellule vicine nelle strutture bersaglio.

La corteccia striata di ogni emisfero contiene quindi una mappa della metà controlaterale del campo visivo perchè l'informazione sull'emicampo visivo raggiungerà l'emisfero controlaterale. Tuttavia, possiamo dire che questa mappa è **distorta** poiché quasi il 25% della corteccia striata è dedicata alle informazioni provenienti dalla fovea, la parte centrale della retina e quindi dal centro del campo visivo. Potremmo dire quindi che in questa mappa retinotopica presente nella corteccia striata la zona centrale del campo visivo è **magnificata**. Questo significa che nella corteccia striata ci sono più neuroni che ricevono informazione dai neuroni presenti nella fovea rispetto a quelli che ne ricevono dalla periferia della retina.

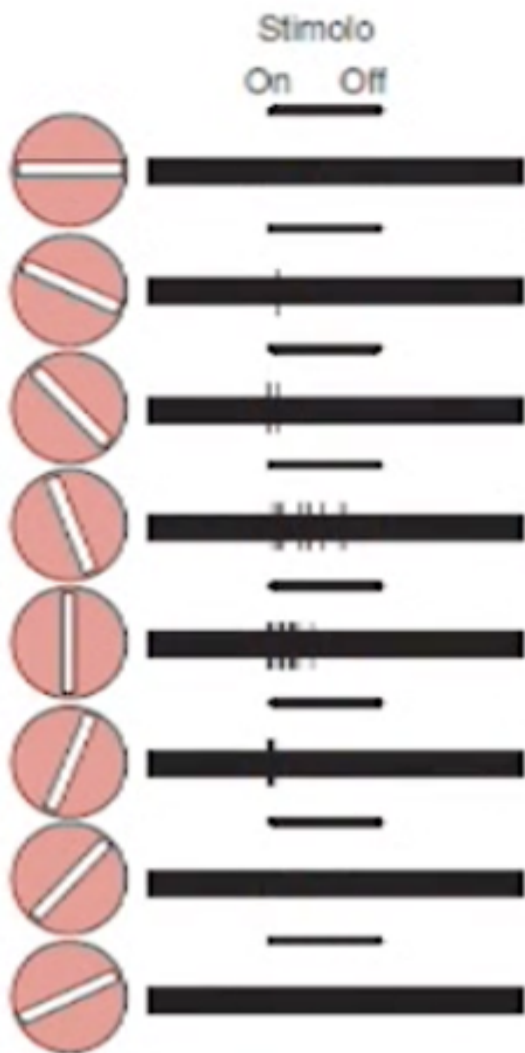
Inoltre, bisogna ricordare che un punto luminoso è in grado di attivare più di una cellula retinica e un numero anche maggiore di cellule nelle strutture cerebrali bersaglio, a causa della sovrapposizione dei campi recettivi. Non si tratta dunque di una mappa puntuale del campo visivo, ma di una **configurazione di attività neurale distribuita**. Al punto corrispondente nella posizione retinotopica corrispondente, si avrà un picco di attivazione che sarà circondato da un'attivazione circostante diffusa.

## ANALISI DELLE CARATTERISTICHE DELLO STIMOLO

Possiamo aggiungere a questo che dagli anni '70 del secolo scorso, inoltre, gli studi di Hubel e Wiesel, neuroscienziati dell'Università di Harvard, hanno dimostrato che i neuroni della corteccia visiva non rispondono soltanto a macchie di luce, ma anche a **caratteristiche complesse dello stimolo**.

I circuiti neuronali della corteccia striata combinano le informazioni provenienti da molte cellule gangliari e molte cellule del nucleo genicolato dorsolaterale. Rilevano in questo modo caratteristiche dello stimolo di livello superiore rispetto alle stazioni precedenti.

Numerosi studi sono dedicati, anche al giorno d'oggi, ad analizzare come i neuroni della corteccia si occupino di analizzare delle caratteristiche complesse dello stimolo come possono essere **l'ORIENTAMENTO**, la **DIREZIONE**, e il **COLORE**.



La maggior parte dei neuroni della corteccia striata è **sensibile all'ORIENTAMENTO dello stimolo.**

Questo significa che la risposta delle cellule è maggiore quando una linea luminosa presente nel loro campo recettivo assume un orientamento particolare nello spazio. La **selettività per l'orientamento** è funzionale all'**ANALISI DELLA FORMA DEGLI STIMOLI.**

Visivamente infatti gli stimoli infatti ci si presentano come un incrocio di linee che hanno diversi orientamenti ed è necessario che noi possiamo percepire questi diversi orientamenti ed integrarli nella forma degli oggetti.

Possiamo vedere nell'immagine accanto la risposta di una cellula ad una barra luminosa che sia presentata in differenti orientamenti nello spazio. Vedremo quindi che questa cellula risponde in maniera massima quando la barra è orientata in maniera verticale o quasi e non risponde affatto se ad esempio la barra è orientata in senso orizzontale.

Sulla base dei loro studi sulla selettività per l'orientamento Hubel e Wiesel classificarono le cellule in due tipologie:

1. **CELLULE SEMPLICI:** rispondono a barre luminose con un determinato orientamento solo se poste **al centro del loro campo recettivo**
2. **CELLULE COMPLESSE:** che rispondono a barre luminose con un dato orientamento poste all'interno di **tutto il loro campo recettivo**

Questo lo vediamo nello schema accanto: la cellula semplice risulta attivata da uno stimolo luminoso orientato in un dato modo nello spazio (sempre la barra luminosa) al centro del suo campo recettivo, viene inibita se la barra con lo stesso orientamento viene presentata nella periferia del suo campo recettivo. La cellula complessa sarà invece attivata anche se la barra è presentata nella periferia del suo campo recettivo.

In effetti, si può dire che nel proseguo degli studi si è compreso che l'organizzazione dei campi recettivi di queste cellule è più complessa: i campi recettivi rispondono in una maniera alternante con attivazioni ed inibizioni nelle diverse aree del campo recettivo. Le cellule hanno una risposta che ha un andamento alternante.

Molti neuroni della corteccia striata presentano una **selettività per la DIREZIONE.**

Questo significa che la risposta ottimale di tali cellule verrà fornita se si presenta nel loro campo recettivo

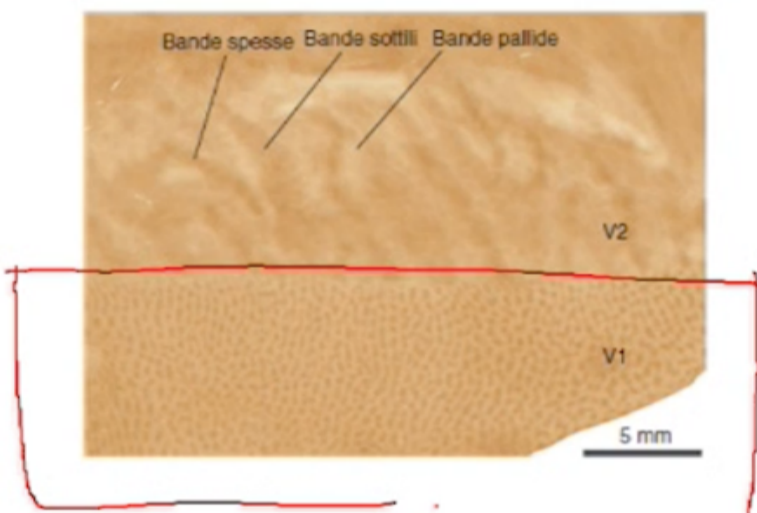


un'alea che abbia un **determinato orientamento** e che **si muova verso una determinata direzione** perpendicolare al suo orientamento, e non in quella opposta. Questo significa che se una cellula risponderà ad una barra nel suo campo recettivo orientata in maniera verticale, risponderà maggiormente se questa barra si muove verso destra e non se si muove verso sinistra.

La selettività per la direzione è una proprietà dei neuroni che ricevono **afferente dagli strati magnocellulari del nucleo genicolato dorsolaterale**. La selettività per la direzione è funzionale all'**ANALISI DEL MOVIMENTO DEGLI STIMOLI**. Supporta la nostra percezione del movimento degli oggetti nel nostro campo visivo.

Sappiamo che l'informazione sul **COLORE** degli stili viene trasmessa dalle cellule gangliari retiniche (connesse ai fotorecettori sensibili alla lunghezza d'onda della luce) agli strati parvocellulari e koniocellulari del nucleo genicolato dorsolaterale del talamo.

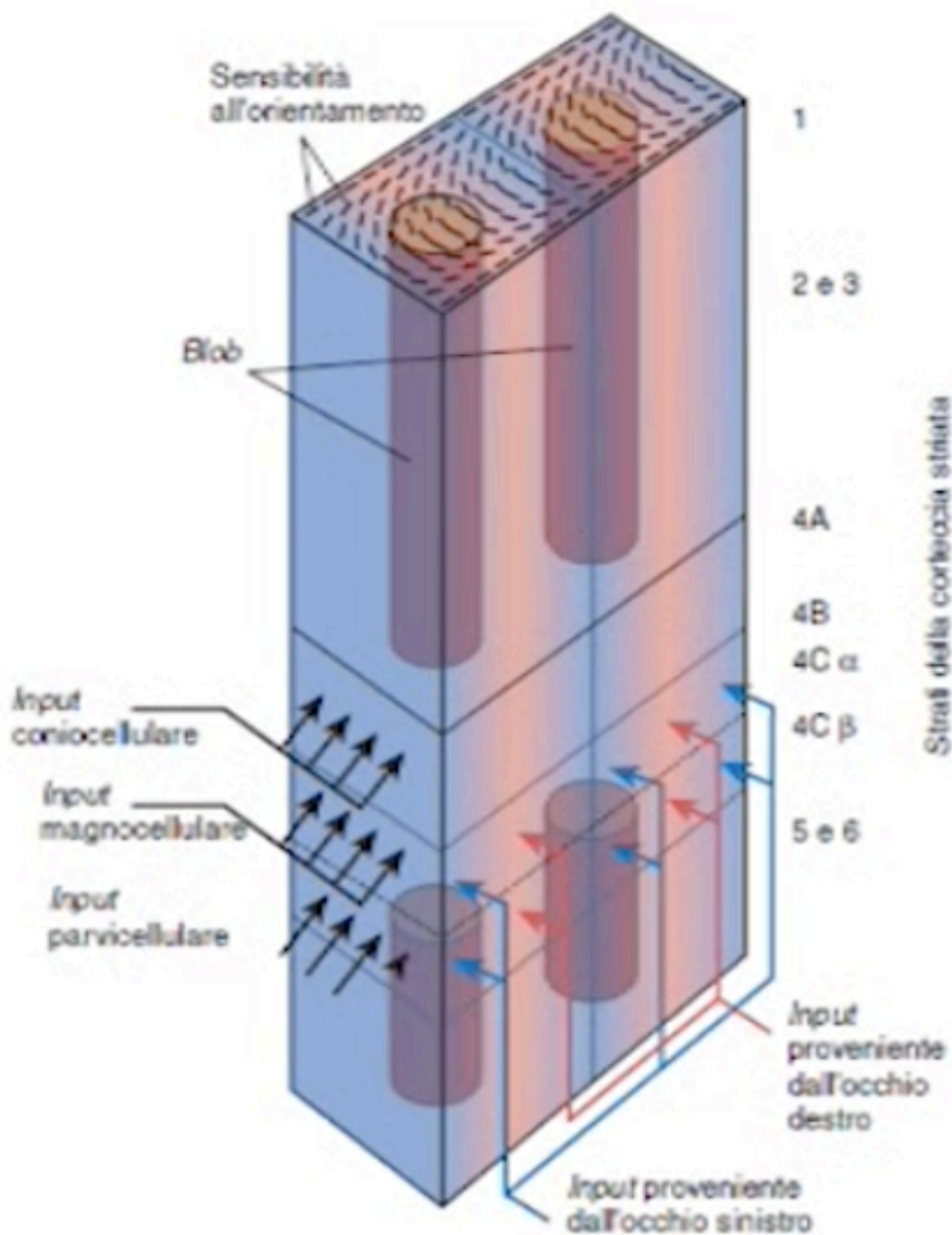
Questi strati inviano (direttamente o attraverso lo strato IV) proiezioni a specifici gruppi di cellule della corteccia striata, inclusi i cosiddetti **BLOB DI CITOCROMO OSSIDASI**: è un enzima coinvolto nel metabolismo neuronale. Se la cellula è maggiormente attiva, avrà dei consumi più alti e sarà presente nell'area in cui è presente questo gruppo di cellule più attive un maggior quantitativo di citocromo ossidasi. Sottoponendo questo tessuto ad una reazione istochimica, si può rilevare la quantità di citocromo ossidasi presente facendo sì che questo enzima reagisca con un colorante. Se è presente più citocromo ossidasi il tessuto si colorerà di più.



Alla fine degli anni '70, uno studioso in questo modo, sottoponendo il tessuto della corteccia visiva ad una reazione istochimica per la citocromo ossidasi, ha rilevato che la corteccia visiva primaria presenta una configurazione come quella che si può vedere in questa sezione che attraversa la corteccia, e che quindi ci fa vedere la corteccia parallelamente alle meningi. Possiamo vedere che si presenta "a puntini", alcuni più scuri altri più chiari, che evidenziano appunto questo gruppo di cellule che hanno un'attività diverso da quello delle cellule che popolano il tessuto intorno. Questi

gruppi di cellule sono quelli che ricevono le afferenze, che portano l'informazione sul colore, e che quindi elaborano l'informazione sul colore.

!!! Nella figura c'è un'inversione della denominazione delle bande sottili e bande spesse che sono spiegate più avanti, riferimento comunque a questa figura ma attenzione alla denominazione invertita !!!



Vediamo che cosa possiamo apprezzare in una sezione verticale della corteccia striata marcata per l'enzima citocromo ossidasi.

Si può apprezzare che tali cellule sono organizzate in colonne, queste colonne sono presenti negli strati **II e III e V e VI** della **corteccia striata**.

Questo ci dice che sono presenti negli strati che mandano informazioni alle altre aree corticali. Le cellule presenti nei BLOB sono sensibili alla lunghezza d'onda, elaborano quindi informazioni sul colore, e non sono selettive per l'orientamento e la direzione.

Elaborano informazioni monoculari.

Informazioni provenienti solo da un occhio, ogni colonna solo da 1 occhio.

La sensibilità alla lunghezza d'onda di cui sono caratterizzate queste cellule che popolano i blob, supportano l'analisi del colore degli stimoli che avviene a livello della CORTECCIA

STRIATA. (è funzionale all'**ANALISI DEL COLORE DEGLI STIMOLI**). È una stazione importante nell'elaborazione del colore complesso come lo percepiamo, degli stimoli.

Fra un blob e l'altro, quindi fra una colonna e l'altra, sono presenti le cosiddette **aree interblob**, in cui si trovano cellule sensibili all'orientamento e alla direzione.

## ORGANIZZAZIONE MODULARE DELLA CORTECCIA STRIATA

*Come si organizza, quale struttura possiamo immaginare per l'analisi delle caratteristiche dello stimolo all'interno della corteccia striata?*

È stato suggerito che l'**organizzazione** della corteccia striata sia di tipo **MODULARE**: che la corteccia striata sia organizzata in moduli funzionali che si occupano di elaborare ed analizzare il nostro campo visivo come un mosaico, ogni modulo si occupa di un'area del campo visivo.

Secondo questo schema, l'analisi del campo visivo è operata in modo integrato dal lavoro di circa **2500 MODULI CORTICALI**, ciascuno della dimensione di **0,5 x 0,7 mm** e contenente circa **150.000 neuroni** che si occupano dell'analisi delle diverse caratteristiche specifiche dello stimolo come forma, movimento e colore.

Possiamo descrivere ed immaginare un modulo corticale come una struttura organica che consiste in **due segmenti**, ognuno dei quali circonda un blob. All'interno dei **blob**, le cellule sono sensibili al **colore**, ma

supportano scarsamente l'analisi della forma e del movimento degli oggetti. Elaborano informazione **monoculare**.

Nelle aree **interblob**, i neuroni sono sensibili all'orientamento e alla direzione, supportando così l'analisi della **forma** e del **movimento** degli stimoli. Gli input provenienti da ogni occhio arrivano in colonne differenti dei due segmenti. La circuitazione interna ai moduli, tuttavia, fa sì che i campi recettivi dei neuroni all'esterno dei blob siano prevalentemente **binoculari** e quindi che i neuroni possano elaborare informazioni provenienti da entrambi gli occhi. Questo è una prima base per la nostra percezione binoculare di cui siamo dotati.

Semplificando, si può dire che all'interno dei moduli della corteccia striata arrivino dei flussi di informazione visiva che seguono in parallelo vie separate:

- l'informazione proveniente dalle **cellule gangliari di tipo M** e che passa per gli **strati magnocellulari del nucleo genicolato dorsolaterale del talamo**, arriva al **sottostato IVAlpha della corteccia striata**, che a sua volta proietta prevalentemente allo **strato IVB**. Questa via di trasmissione dell'informazione visiva sembra essere particolarmente coinvolta nell'analisi del **MOVIMENTO DEGLI STIMOLI**
- L'informazione che proviene dalle **cellule gangliari di tipo P della retina** e che passa per gli **strati parvocellulari del nucleo genicolato dorsolaterale** arriva al **sottostato IVBeta della corteccia striata**, che a sua volta proietta alle **aree blob e interblob**. Questa via di trasmissione dell'informazione visiva sembra essere prevalentemente coinvolta nell'analisi dell' **FORMA DEGLI STIMOLI**
- L'informazione proveniente dalle **cellule gangliari di tipo non M — non P** e che passa per gli **strati koniocellulari del nucleo genicolato dorsolaterale** arriva alle **aree blob degli strati II e III** della corteccia striata e da qui viene trasmesso alle altre aree che si occupano dell'informazione visiva. Questa via di trasmissione dell'informazione visiva sembra essere prevalentemente coinvolta nell'analisi del **COLORE DEGLI STIMOLI**

## LA CORTECCIA VISIVA ASSOCIATIVA

Le informazioni elaborate dai singoli moduli della corteccia striata devono essere ancora molto elaborate e integrate perchè si arrivi alla percezione visiva strutturata del mondo di cui siamo dotati.

Perchè questo avvenga, l'informazione visiva deve essere trasmessa dalla corteccia striata delle aree della **CORTECCIA VISIVA ASSOCIATIVA**, anche detta **corteccia extrastriata**. Tutto quello che c'è al di fuori della corteccia striata e che si occupa in modo unimodale o anche multimodale, quando l'informazione arriva ad essere combinata con le informazioni provenienti da altri canali sensoriali per fornirci la percezione integrata del mondo e dell'ambiente circostante.

Sono state identificate più di venti aree corticali associative deputate all'analisi dell'informazione visiva. Queste regioni sembrano organizzate **gerarchicamente** e l'elaborazione dell'informazione visiva diventa più complessa man mano che si sale nella gerarchia. Quindi andando avanti si costruisce un'informazione di livello sempre più alto.

La maggior parte dell'informazione che viene inviata dalla corteccia striata raggiunge l'**AREA V2**, adiacente all'area V1.

La colorazione mediante citocromo ossidasi rivela la presenza in V2 di un'organizzazione in **BANDE** dette **spesse, sottili o pallide** proprio per come compaiono nella visualizzazione istochimica.

L'informazione proveniente dai blob e dalle aree interblob rimane ancora separata in esse.

A partire da questo livello nell'elaborazione nelle aree corticali associative, il flusso dell'informazione visiva si divide in due vie che si estendono per la corteccia:

1. **VIA VENTRALE** (o del **what**, del cosa) si proietta verso la **corteccia temporale inferiore**; è prevalentemente coinvolta nell'analisi della **forma** e del **colore** degli stimoli, e quindi nel **riconoscimento degli oggetti**. Riceve **input magno- ; parvo- ; e konio- cellulari**.
2. **VIA DORSALE** (o del **where**, del dove) che si proietta verso la **corteccia parietale posteriore**, c'è un flusso dell'informazione che va verso la corteccia parietale. Questo flusso di elaborazione dell'informazione, è prevalentemente coinvolta nell'analisi della **localizzazione** e del **movimento** degli stimoli, e quindi nel **controllo visivo dell'azione**. Riceve prevalentemente **input magnocellulari**

#### LA VIA VENTRALE

Nella **VIA VENTRALE** sono state identificate alcune aree che supportano funzioni rilevanti nell'analisi dell'identità dell'oggetto.

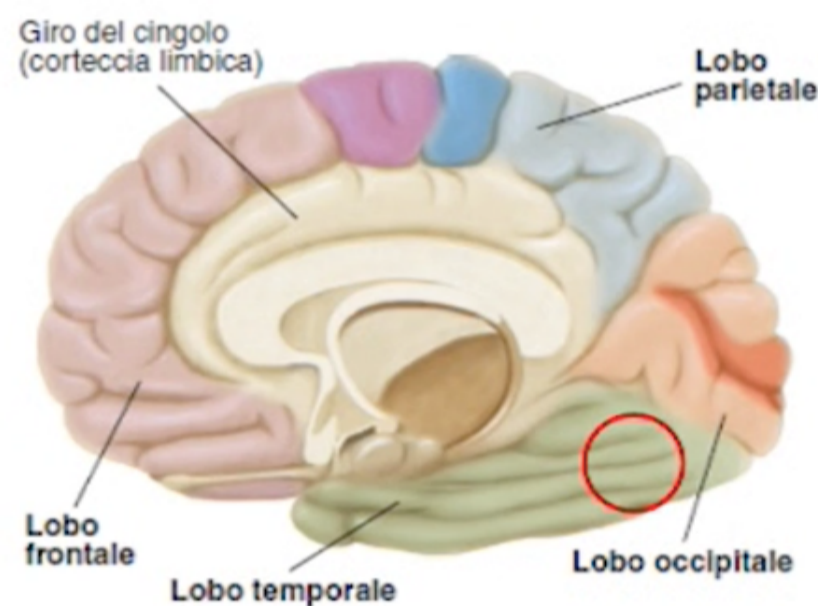
Molto studiata è l'**AREA V4** che riceve input dall'area V2 e si ritiene sia fondamentale per la percezione della forma degli oggetti e particolarmente per la **PERCEZIONE DEL COLORE**.

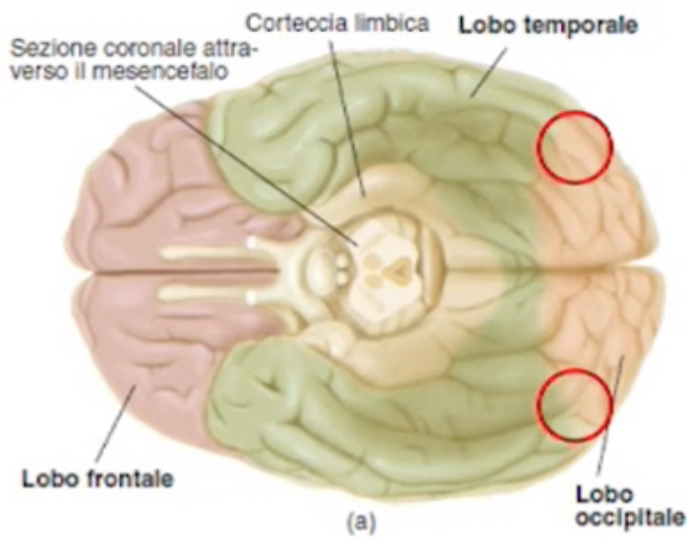
L'area V4 si trova nella parte cerchiata in figura, nel lobo temporale al confine con il lobo occipitale.

Lesioni cerebrali che comprendono quest'area, possono provocare un disturbo particolare della percezione che viene detto **ACROMATOPSIA CEREBRALE**.

I pazienti che presentano questo tipo di disturbo lamentano una **perdita parziale o completa della visione dei colori**, malgrado le funzioni dei coni e retinici siano preservate. È un disturbo che proviene da un deficit nei livelli più alti dell'elaborazione.

Tali pazienti percepiscono il mondo come scialbo, sbiadito, caratterizzato da sfumature/ombre di grigio. Questo disturbo può colpire tutto il campo visivo o solo un emicampo visivo perchè se la lesione non è bilaterale ma è unilaterale, questo tipo di disturbo potrà colpire anche solo un emicampo visivo.





Altra area della via ventrale molto studiata è il **COMPLESSO OCCIPITALE LATERALE**, che sembra implicato nell'analisi della **FORMA DELL'OGGETTO**. Assolvendo a questa funzione sembra supportare il **RICONOSCIMENTO DEGLI OGGETTI**.

Lesioni cerebrali che comprendano tale area possono provocare un disturbo nel riconoscimento degli oggetti che è detto **AGNOSIA VISIVA**. Tale disturbo consiste nell'**incapacità di percepire o identificare uno stimolo presentato nella modalità visiva**, in condizioni di acuità visiva e capacità intellettive generali preservate.

Si distinguono classicamente due tipi di agnosia visiva:

- **AGNOSIA APERCETTIVA** per cui il paziente non è in grado di riconoscere l'oggetto, anche se sa descrivere alcune caratteristiche di esso (come dimensioni, consistenza e aspetti della forma). Tipicamente presentando a questi pazienti un disegno di uno stimolo complesso, i pazienti riescono a riprodurre alcuni dettagli dello stimolo, segregati, ma non riescono ad avere un percetto strutturato ed integrato dello stimolo, non riescono a costruire una configurazione integrata dello stimolo
- **AGNOSIA ASSOCIATIVA**, per cui il paziente è in grado di formare un percetto visivo strutturato, ma non riesce ad identificarlo. Alla presentazione di un disegno il paziente sarà in grado di ricostruire il disegno abbastanza fedelmente, sarà in grado di costruire un percetto visivo strutturato, non sarà in grado tuttavia di riconoscerlo. Saprà ricopiarlo e costruirlo ma non saprà che cosa ha disegnato.

Il fatto che quest'area sia implicata nel riconoscimento, ci indica che sicuramente è anche implicata in una collaborazione mediante le connessioni con le aree temporali che supportano la memoria. Il riconoscimento, infatti, è basato anche sul richiamo delle conoscenze già acquisite dall'esperienza precedente e che quindi sono in memoria.

Ancora molto studiata è la cosiddetta **AREA FUSIFORME DELLA FACCIA**, che è bilaterale ma si attiva di più nell'emisfero destro, implicata nel **RICONOSCIMENTO DEI VOLTI**.

Una lesione che coinvolga quest'area porta a un disturbo che è detto **PROSOPOAGNOSIA**, e che comporta l'**incapacità a riconoscere i volti** familiari sempre in condizioni di restanti capacità visive totalmente preservate. Questi pazienti alla presentazione di un volto che conoscono, se la persona viene presentata solo visivamente, non saranno in grado di riconoscerla. Se la persona parlerà, tramite il canale uditivo, questi pazienti riconosceranno la persona mostrata.

## LA VIA DORSALE

Anche nella **VIA DORSALE** sono state identificate delle aree che si ritengono implicate nell'elaborazione di caratteristiche particolari dello stimolo che consentono la percezione della localizzazione e del movimento degli oggetti. In particolare, è stata studiata l'area V5 che è detta anche MT/MST dalla nomenclatura che è stata data a quest'area negli studi fatti sulla scimmia. MT: temporale mediale; MST: temporale mediale superiore.

In realtà studi più recenti collocano quest'area nel lobo occipitale: l'area che è circondata dal solco

occipitale laterale e dal solco occipitale inferiore.

In quest'area sembra avere luogo specificamente un'elaborazione del **MOVIMENTO DEGLI OGGETTI**. Una lesione in quest'area comporta un disturbo detto **ACINETOPSIA**, che induce un'**incapacità a percepire il movimento**.

Questo tipo di disturbo comporta la visione degli oggetti che si muovono come una serie successiva di immagini statiche e non come oggetti che si muovono fluidamente. Una descrizione specifica di questo disturbo è stata data da Zill e collaboratori che negli anni '80 hanno dato il resoconto di una paziente che appunto presentava questo tipo di disturbo e ad esempio alla prova di "versare del the in una tazza" dichiarava di vedere il liquido come un ghiacciolo che diventava sempre più grande e non era in grado di regolare l'azione del versare il the in modo da non farlo strabordare dalla tazza, perchè appunto diceva di vedere l'oggetto in una serie di immagini statiche. Lo stesso si può dire per altre compromissioni importanti di questi pazienti che ad esempio hanno difficoltà anche nell'aggirarsi nell'ambiente, come l'attraversare la strada: l'auto in avvicinamento sarà vista come un oggetto che si muove a scatti quindi la valutazione di come gestire il proprio movimento per evitare uno stimolo in avvicinamento diventerà molto difficoltoso o impossibile.

## CONCLUSIONI

- Sono state introdotte le conoscenze in merito a come la corteccia visiva consenta la percezione degli stimoli visivi
- È stata descritta la struttura della corteccia striata, illustrandone l'organizzazione retinotipica e modulare
- È stato spiegato come nella corteccia striata vengano analizzate le caratteristiche complesse degli stimoli
- È stato delineato il modo in cui l'informazione visiva sia elaborata nella corteccia visiva associativa, seguendo la via ventrale e la via dorsale

## Il sistema uditivo e il sistema vestibolare

Sappiamo che il sistema visivo supporta, appunto, la modalità visiva di rilevazione di informazioni sugli stimoli dall'ambiente esterno e interno al nostro corpo.

Sappiamo che la modalità visiva è molto importante per l'essere umano e per la sua sopravvivenza dal momento che la modalità visiva ci consente di raccogliere informazioni sugli stimoli in breve tempo, di raccogliercle in grande dettaglio e anche a grande distanza dagli stimoli, il che è molto importante per mettere in atto eventuali comportamenti di difesa.

Questo ha comportato che nel tempo molti sono stati gli studi dedicati alla modalità visiva. Naturalmente questo non vuol dire che le altre modalità sensoriali siano meno importanti della modalità visiva sulla quale abbiamo un grandissimo numero di informazioni e molti studi sono ancora in corso.

Ripetiamo che le altre modalità sensoriali non sono meno importanti di quella visiva. È molto importante per l'uomo anche il sistema uditivo.

Il sistema uditivo infatti consente all'uomo di mettere in atto la comunicazione, lo scambio di informazioni usando il linguaggio. Inoltre consente di raccogliere informazioni sugli stimoli anche in condizioni in cui gli stimoli non siano alla nostra vista e quindi nel momento in cui siano coperti al nostro occhio come in condizioni di oscurità.

### LO STIMOLO Uditivo: IL SUONO

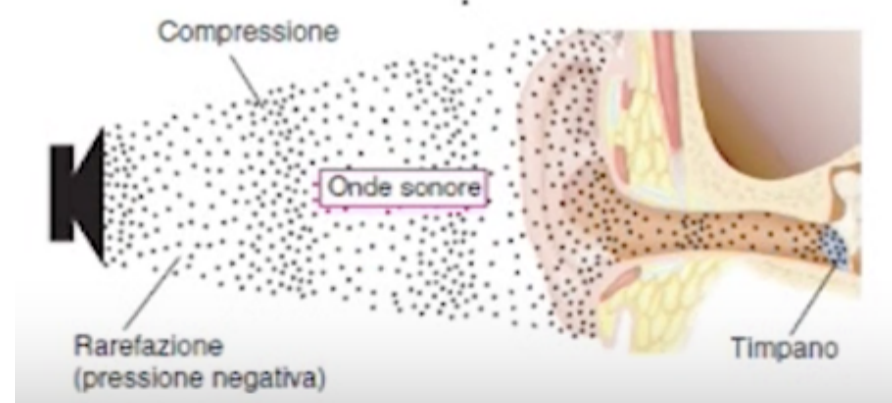
Il sistema uditivo supporta un'importante funzione, ovvero la **percezione dei suoni**.

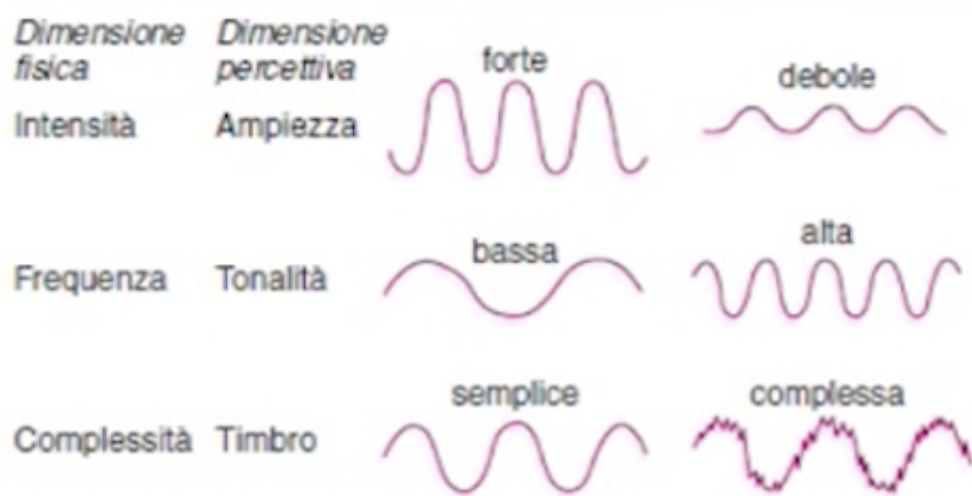
*Cosa è un suono?*

Gli oggetti, vibrando (dunque muovendosi alternativamente verso e in direzione contraria rispetto ad una massa d'aria) inducono un **movimento nelle molecole d'aria** che li circondano. L'alternarsi di condensazione e rarefazione dell'aria che ne consegue crea delle onde, che viaggiano a partire dall'oggetto che vibra (ad una velocità di circa 1100 km/h).

Si tratta delle cosiddette **ONDE SONORE**.

Non tutte le onde sonore, tuttavia, costituiscono uno stimolo sonoro adeguato per il sistema uditivo umano. Le onde sonore che stimolano le nostre cellule recettoriali uditive e che sono percepite come suoni sono quelle caratterizzate da un numero di vibrazioni compreso **fra i 20 e i 20.000 hertz** (Hz - cicli al secondo) circa.





I suoni sono caratterizzati da tre **dimensioni percettive**, che corrispondono ad altrettante **dimensioni fisiche** che caratterizzano le onde sonore:

-l'**AMPIEZZA** del suono (il volume che percepiamo, se lo sentiamo forte oppure piano...) è funzione dell'**intensità** delle onde sonore, ovvero di quanto differiscono fra loro le

condensazioni e le rarefazioni dell'aria. La raffigurazione accanto mostra che l'ampiezza riguarda la differenza fra un'onda sonora forte e un'onda sonora debole. Nell'onda sonora forte, una vibrazione più ampia e vigorosa comporterà la propagazione di un'onda i cui picchi differiscono molto fra loro; una vibrazione meno ampia comporterà che i picchi delle onde differiscano molto meno fra loro e quindi noi percepiremo un suono meno forte;

- La **TONALITA'** del suono (alto o basso, quello che noi diciamo essere un suono di tonalità alta o bassa) è funzione della **frequenza** delle onde sonore, ovvero il numero di hertz (cicli al secondo) da cui le onde sono caratterizzate. Nella figura si vede che la tonalità con cui noi percepiamo il suono è determinata dal numero di cicli che caratterizzano l'onda sonora che ci sta raggiungendo: pochi cicli = percezione di suono di tonalità bassa; tanti cicli = ad alta frequenza, noi percepiremo un suono di tonalità alta;
- Il **TIMBRO** del suono (la natura di esso, infatti siamo in grado di distinguere se stiamo ascoltando il canto di un uccello, oppure il suono di uno strumento musicale e di quale strumento musicale, oppure qualcosa che noi interpretiamo come un rumore come per esempio il rombo di un motore di una macchina) è funzione della **complessità** delle onde sonore, ovvero l'insieme di vibrazioni diverse da cui è costituito un suono. I suoni in natura sono nella maggior parte dei casi costituiti da un complesso di vibrazioni di frequenza diversa.

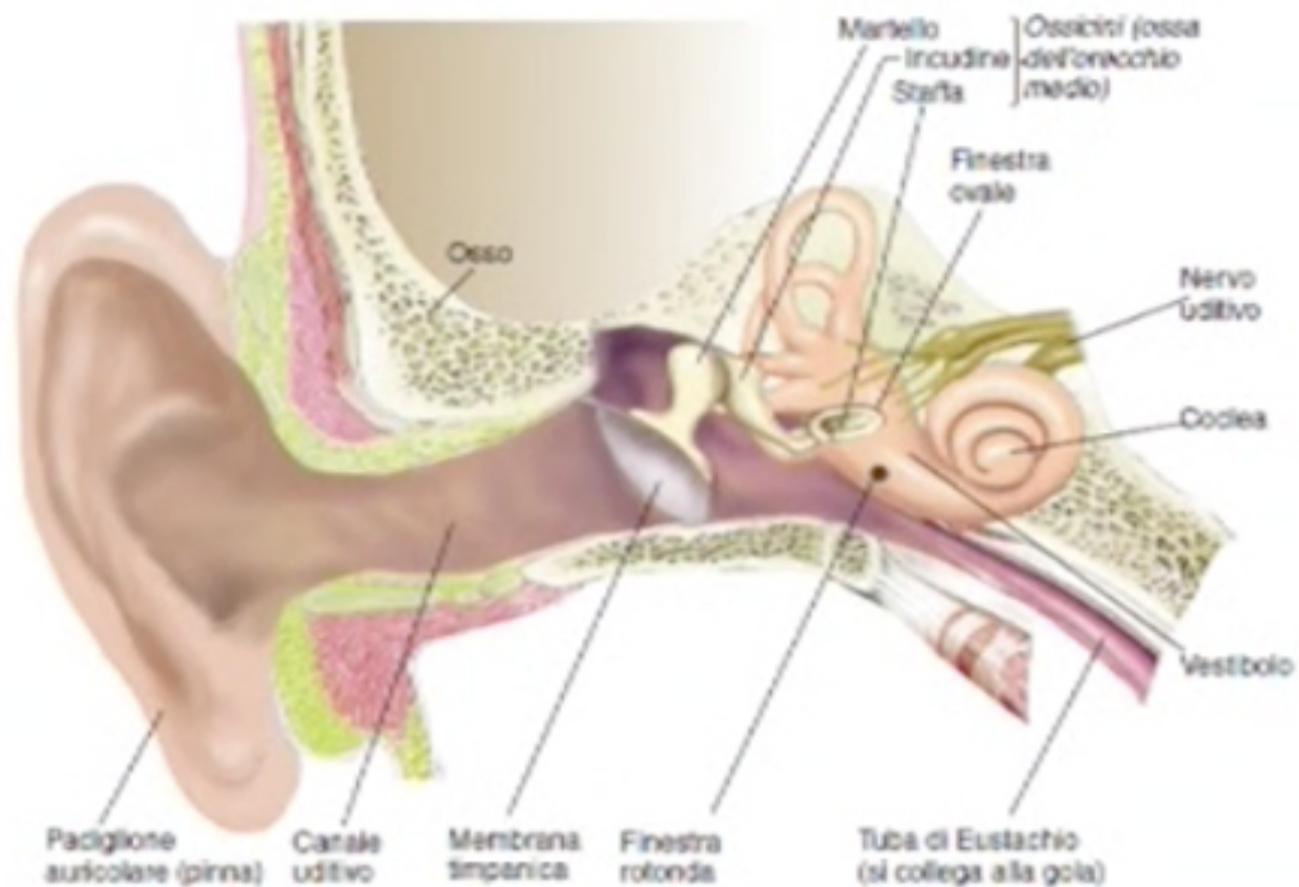
Il timbro sarà dal numero di vibrazioni di frequenza diversa che compongono l'onda sonora che ci raggiunge. Più complesso è un suono, più sarà percepito da un numero di vibrazioni con frequenze diverse.

In natura, in genere, i suoni sono composti da molte vibrazioni e molte onde sonore con frequenza diversa; invece i suoni semplici di complessità minima sono quelli prodotti negli studi di registrazione o in laboratorio.

## L'ORECCHIO

Qual'è l'apparato di cui è dotato il nostro corpo che è in grado di recepire le onde sonore?

Le onde sonore si muovono nello spazio e raggiungono l'ORECCHIO.



L'orecchio è in realtà diviso in 3 sezioni: **ORECCHIO ESTERNO**, **L'ORECCHIO MEDIO** e **L'ORECCHIO INTERNO**.

- **ORECCHIO ESTERNO:** è costituito in primo luogo dal **PADIGLIONE AURICOLARE** (o **PINNA**), in cui il suono si incanala. Continua poi nel **CANALE Uditivo**, che le onde sonore attraversano per raggiungere la **MEMBRANA TIMPANICA**. Raggiungendola, le onde sonore ne provocano la vibrazione. È la prima struttura del nostro orecchio che accoglie le vibrazioni delle onde sonore. Tale vibrazione viene trasmessa all'
- **ORECCHIO MEDIO:** che consiste in una regione cava che contiene tre ossa, dette **OSSICINI** (**MARTELLLO, INCUDINE, STAFFA**). Il martello è connesso alla membrana timpanica. Fra il martello e il timpano non vi è nessuna soluzione di continuità. Nel momento in cui il timpano vibrerà, trasmetterà la vibrazione al martello e a catena la vibrazione sarà trasmessa da un ossicino all'altro: dal martello all'incudine e dall'incudine alla staffa. È a questo punto che dalla sezione dell'orecchio medio passiamo all'
- **ORECCHIO INTERNO:** dove la staffa trasmette le vibrazioni, qui il suono viene trasformato in segnale neurale. Questo perché, come sappiamo, l'informazione proveniente dall'ambiente, in questo caso sullo stimolo uditivo, viene trasmessa, interpretata e quindi percepita dal nostro cervello, solo se viene tradotta (o meglio tradotta) come un segnale neurale che è il linguaggio che il nostro cervello

comprende. L'orecchio interno include la **COCLEA**, la struttura che contiene i **recettori uditivi**. La coclea viene detta così perché è un nome che deriva dal greco *kokhlías*, conchiglia, proprio per la forma arrotolata su sé stessa che si vede in figura.

## LA COCLEA

Le vibrazioni emesse dalla staffa, fanno vibrare la membrana a cui è appoggiata, detta **FINESTRA OVALE**, poiché ricopre un'apertura nella struttura ossea che contiene la coclea. Le vibrazioni, dopo aver percorso la coclea, sono dissipate mediante la **FINESTRA ROTONDA**. È importante che ci sia un'altra membrana e un'altra apertura nella struttura rigida che circonda la coclea perché la coclea è riempita di un **liquido**, poiché i liquidi sono sostanzialmente non comprimibili, se si trattasse di una struttura rigida completamente riempita di liquido, sarebbe impossibile per le vibrazioni propagarsi. Il fatto che ci sia una struttura e una successiva apertura coperta da una membrana, dà la possibilità a questo liquido di far sì che le vibrazioni si possano trasmettere, proprio perché il liquido si può muovere avanti e indietro.

La coclea è riempita appunto di un liquido a cui le vibrazioni sono trasferite (come appena detto). La coclea consiste, sostanzialmente, in una forma cilindrica lunga circa 75mm che si avvolge a spirale su sé stessa riempita di liquido.

Longitudinalmente il cilindro che costituisce la coclea, è suddiviso in 3 sezioni: la **scala vestibolare**, la **scala media** e la **scala timpanica**.

La scala media contiene l'**organo recettore uditivo** vero e proprio, ovvero l'**ORGANO DEL CORTI**. Le componenti principali di esso sono **due membrane** (la **MEMBRANA BASILARE** e la **MEMBRANA TETTORIA**) e le **cellule recettoriali uditive** (le **CELLULE CILIAE**).

Fra la membrana basilare e la membrana tettoria si trovano le cellule ciliate. La loro conformazione conferisce loro questo nome, sono dotate di questi filamenti di actina e miosina che sembrano delle ciglia.

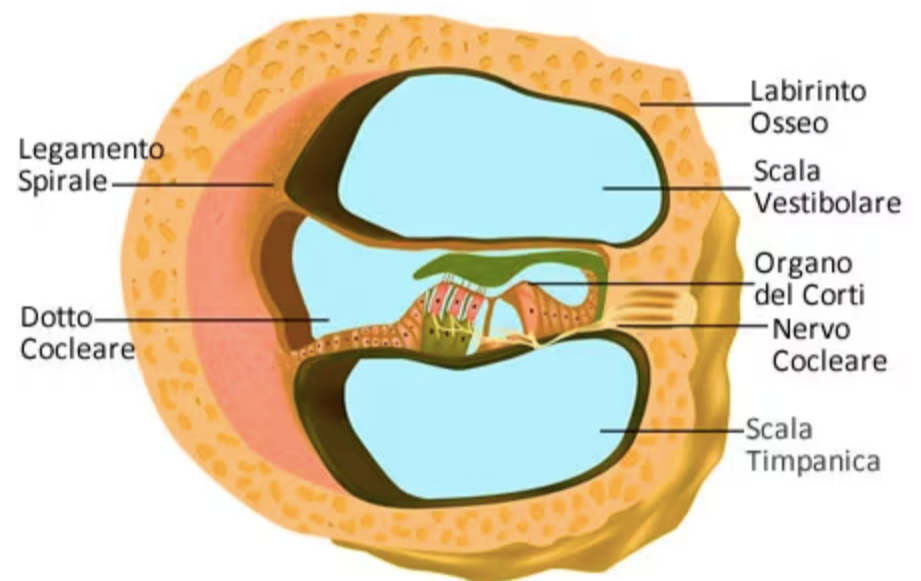
Le cellule ciliate sono collegate e fissate sia alla membrana basilare sia alla membrana tettoia da strutture verticali che le sorreggono, che hanno la forma di queste "ciglia" di cui sono dotate. Queste ciglia sono dette **STEREOCIGLIA**.

Le vibrazioni provocate dalle onde sonore inducono un movimento congiunto delle due membrane, che provoca una **flessione** delle stereociglia. Questa flessione stimola in modo meccanico la generazione dei **potenziali recettoriali**.

Onde sonore di frequenza diversa provocano la stimolazione di cellule ciliate poste in punti differenti della coclea. Infatti, le **alte frequenze** provocano una stimolazione massima vicino alla **finestra ovale**; le **basse frequenze** provocano la stimolazione massima a livello della **punta della membrana basilare**.

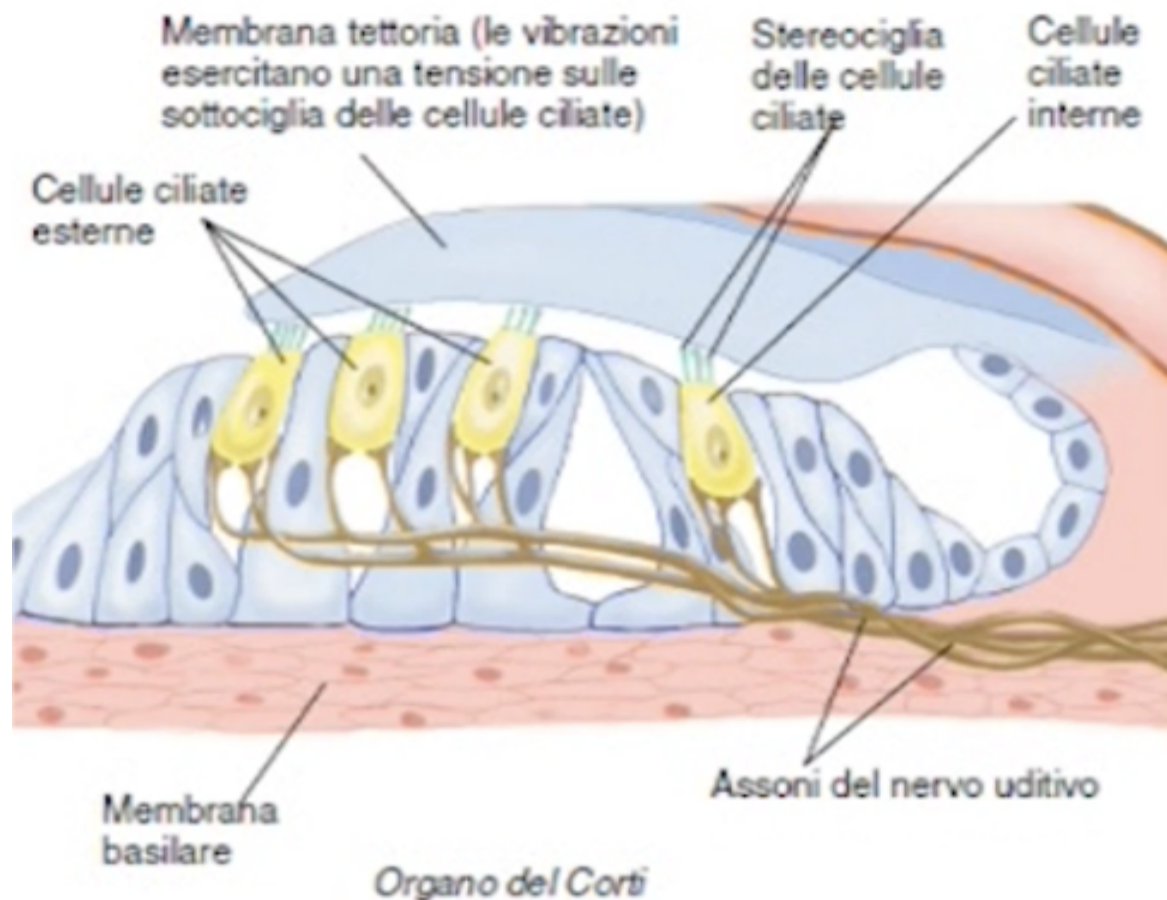


Sezione Trasversale della Coclea



Questo è alla base dell'**ORGANIZZAZIONE TONOTOPICA** del sistema uditivo in cui punti diversi della coclea, come poi anche nel resto del sistema uditivo, rispondono a diverse frequenze delle onde sonore.

## LA TRASDUZIONE DELL'INFORMAZIONE UDITIVA

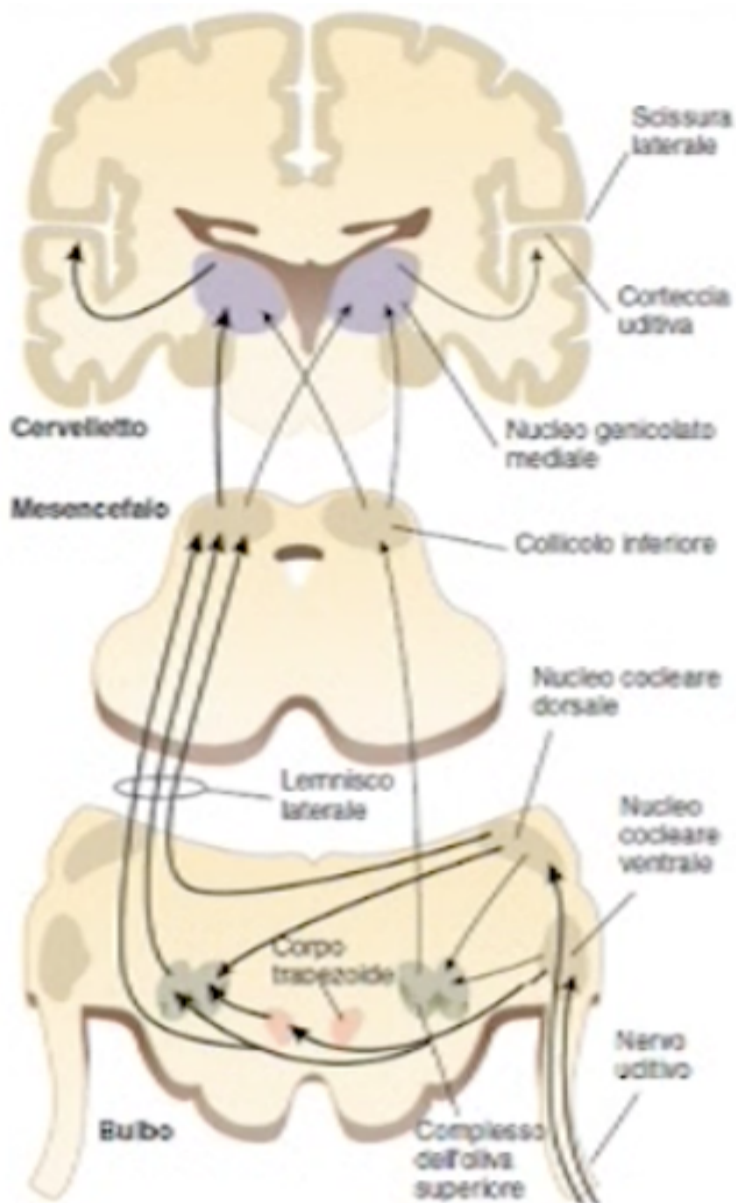


Le cellule ciliate fanno sinapsi con i dendriti dei **neuroni bipolari**, i cui assoni trasportano le informazioni uditive al cervello. La **flessione delle stereociglia** provocata dal movimento delle membrane (in conseguenza del movimento del liquido indotto dalle vibrazioni trasmesse dalle onde sonore), induce l'**apertura dei canali ionici** presenti nella membrana delle stereociglia. L'apertura dei canali ionici comporta delle **variazioni nelle concentrazioni chimiche** che caratterizzano l'ambiente interno ed esterno delle cellule

recettoriali. Questo induce di conseguenza una **depolarizzazione di membrane nella cellula ciliata**. Alla depolarizzazione della membrana consegue un **aumento nel rilascio di neurotrasmettitore** da parte della cellula ciliata. Questo indurrà un **potenziale postsinaptico eccitatorio nel neurone bipolare** che fa sinapsi con la cellula ciliata. È in questo modo che dalla stimolazione delle stereociglia si passerà all'invio del segnale neurale al di fuori dell'orecchio. Questo perchè raggiunto il livello di soglia, il neurone bipolare scaricherà lungo il suo assone il **potenziale d'azione**.

I corpi cellulari dei neuroni bipolari risiedono nel **GANGLIO SPIRALE**, e da essi si dipartono gli assoni dei neuroni bipolari (circa 50.000) che formano insieme il **NERVO COCLEARE** (che costituisce un ramo del **NERVO UDITIVO**, VIII nervo cranico). Il nervo cocleare trasporta il messaggio uditivo, trasdotto in segnale neurale, fuori dall'orecchio verso il cervello.

## LA TRASMISSIONE DELL'INFORMAZIONE UDITIVA DALL'ORECCHIO AL CERVELLO



Il nervo cocleare fa sinapsi nei **NUCLEI COCLEARI ipsilaterali del BULBO**.

I neuroni dei nuclei coclearia proiettano in maniera **bilaterale** ai nuclei dell'**OLIVA SUPERIORE** che si trova ancora nel **BULBO**.

Gli assoni dei neuroni dell'oliva superiore viaggiano in un fascio largo di fibre detto **lemnisco laterale**.

Il lemnisco laterale fa sinapsi nel **MESENCEFALO** con il **COLLICOLO INFERIORE ipsilaterale**.

I neuroni del collicolo inferiore proiettano **bilateralmente** al **NUCLEO GENICOLATO MEDIALE** del **TALAMO**.

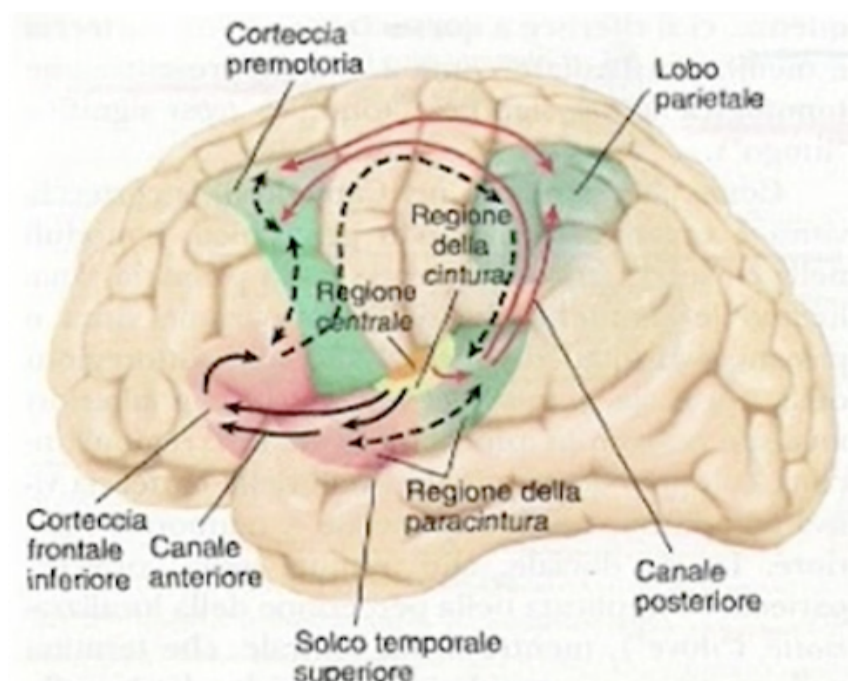
Il nucleo genicolato mediale proietta alla **CORTECCIA UDITIVA PRIMARIA (LOBO TEMPORALE)** al di sotto della scissura laterale.

## L'ELABORAZIONE CENTRALE DELL'INFORMAZIONE UDITIVA

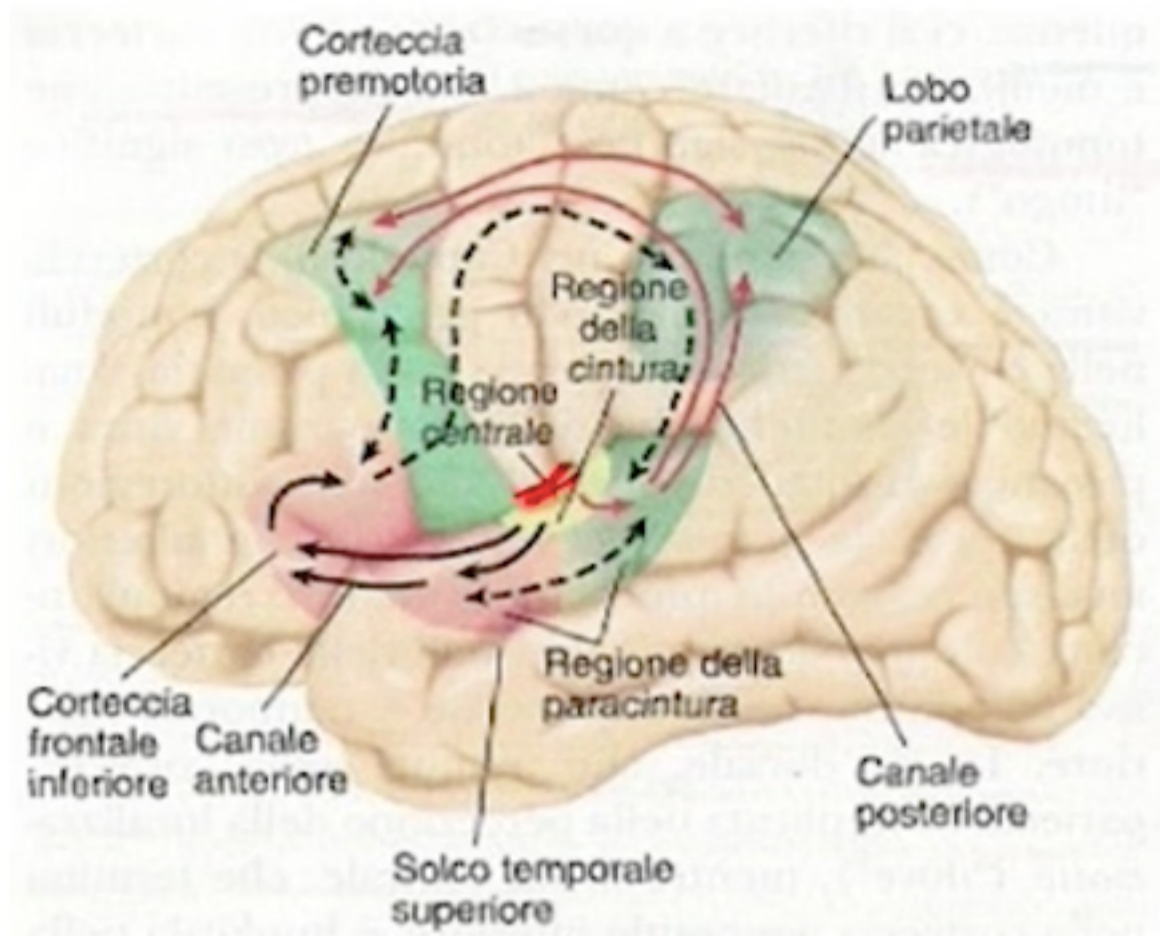
L'**ORGANIZZAZIONE TONOTOPICA** della coclea si mantiene lungo la via di trasmissione dell'informazione uditiva. L'informazione che parte da punti contigui nella coclea arriva a punti contigui nella corteccia uditiva primaria. Nella **corteccia uditiva primaria**, le **frequenze alte** sono rappresentate nella **parte mediale**, le **frequenze basse** nella **parte laterale**.

La **corteccia uditiva primaria** è caratterizzata anche da un' **ORGANIZZAZIONE COLONNARE**: se andiamo a rilevare le risposte di neuroni in colonne verticali attraverso gli strati della corteccia, vedremo che la stessa colonna di neuroni risponde alla stessa frequenza.

Possiamo aggiungere anche che la corteccia uditiva è caratterizzata anche da un'**ORGANIZZAZIONE GERARCHICA** per cui l'elaborazione dell'informazione raggiunge livelli sempre più elaborati man mano che si sale nelle cortecce.



La **corteccia uditiva primaria** è nascosta all'interno della **scissura laterale** e nel **lobo temporale**. Quest'area è suddivisa in tre sotto-regioni che contengono mappe tonotopiche separate.



- La prima area della **corteccia uditiva associativa** è des **REGIONE DELLA CINTURA (belt)** e circonda l'area primaria. Essa è divisa in sette sottoregioni
- La corteccia associativa di livello gerarchicamente superiore è la **REGIONE DELLA PARACINTURA (parabelt)**. Nascosta nella parte mediale del lobo temporale.
- A seguire, l'analisi dell'informazione uditiva che porta alla percezione di essa segue nella corteccia associativa **due vie di circuitazione separate**. Già la regione della paracintura è rappresentata nella figura come se fosse composta da due sezioni, questo perchè già nella paracintura si dividono due circuitazione che sottendono a funzioni (si pensa) differenti, di analisi differenti dell'informazione visiva:
  - **VIA Uditiva Anteriore** si articola dalla **regione anteriore della paracintura** verso la **corteccia prefrontale**. Questa via di elaborazione sembra principalmente implicata nell'**identificazione** e nell'**analisi dei suoni complessi**
  - **VIA Uditiva Posteriore** si articola dalla **regione posteriore della paracintura** verso la **corteccia parietale posteriore**. Questa via di elaborazione sembra principalmente implicata nella **localizzazione dei suoni** e quindi è una via del "where" che si occupa della localizzazione e nella provenienza dei suoni.

Salendo quindi nella circuitazione l'elaborazione dello stimolo uditivo sarà sempre più elevata ed andrà ad integrarsi con le altre informazioni provenienti dagli altri sistemi sensoriali in modo da poter

integrare questa informazione nella percezione complessa degli stimoli e da poterla utilizzare nelle funzioni che supportano appunto il nostro comportamento. Delle lesioni e dei danni alle aree centrali che si occupano dell'elaborazione dell'informazione visiva, anche in assenza di sordità, comportano dei deficit nel riconoscimento e nella localizzazione dei suoni da parte degli individui.

## SISTEMA VESTIBOLARE

Il **SISTEMA VESTIBOLARE** parte in una zona contigua a quella che riguarda il sistema uditivo. Il sistema vestibolare ci fornisce delle **informazioni sulla posizione e sul movimento della testa**. Tali informazioni sono fondamentali perchè ci consentono di tenere eretta la nostra testa e, in questo modo, supportano il **senso di equilibrio**, consentendo di **coordinare i movimenti della testa e degli occhi** e di **mantenere un'adeguata postura corporea**.

In condizioni di **funzionalità normale** del sistema, **non siamo consapevoli** delle informazioni che ci fornisce. In condizioni di stimolazione intensa o anomala, si può andare incontro a sensazioni di nausea, vertigini, squilibrio e a movimenti ritmici incontrollati degli occhi.

**L'APPARATO VESTIBOLARE** si trova nell' **ORECCHIO INTERNO** (dove è situata anche la coclea) Ha due componenti:

1. I **CANALI SEMICIRCOLARI**, che ricevono le **rotazioni del capo**
2. Gli **ORGANI OTOLITICI**, che rilevano la **forza di gravità e l'inclinazione del campo**

I **CANALI SEMICIRCOLARI** sono orientati secondo i **tre assi principali** della testa: **sagittale, trasversale e orizzontale**.

all'interno di ogni canale sono contenute le cellule recettoriali che rispondono in maniera preferenziale all' **accelerazione angolare lungo uno degli assi**.

Ogni canale semicircolare è costituito da un **canale osseo** che contiene un **canale membranoso** riempito di un **liquido**, che è detto **endolinfa**.

Una dilatazione del canale (l'**AMPOLLA**) contiene l'organo recettivo, all'interno del quale si trovano le **cellule recettoriali vestibolari (CELLULE CILIAE)**. Le **stereociglia** di tali cellule sono incastrate in una massa gelatinosa che è detta **CUPOLA**.

Il principio di funzionamento dei canali semicircolari si basa sul fatto che l'**endolinfa si muove** di conseguenza ai movimenti della testa di rotazione. Il movimento dell'endolinfa provoca una **flessione della cupola**, che induce a sua volta una **stimolazione meccanica sulle stereociglia** delle cellule ciliate.

Gli **ORGANI OTOLITICI** (utricolo e sacculo) contengono nelle loro pareti un **tessuto epiteliale** recettoriale che contiene **CELLULE CILIAE**.

Le **stereociglia** di tali cellule ciliate sono inserite in una **massa gelatinosa**, sovrastante, che contiene dei **cristalli di carbonato di calcio**, detti **OTOLITI**.

La stimolazione meccanica sulle stereociglia induce l'**apertura dei canali ionici** presenti nella membrana delle stereociglia, con la conseguente **depolarizzazione della cellula ciliata** e l'**aumento fi**

**rilascio del neurotrasmettitore.**

Le cellule ciliate fanno sinapsi con le **cellule bipolari** i cui corpi sono localizzati nel **GANGLIO VESTIBOLARE**.

L'aumento del rilascio di neurotrasmettitore da parte della cellula ciliata, **eccita la cellula bipolare**, che scarica il **potenziale d'azione** lungo il suo assone.

Gli assoni delle vie bipolari formano il **NERVO VESTIBOLARE** (ramo del **NERVO Uditivo**) che trasmette l'informazione vestibolare fuori dall'apparato.

Gli assoni che costituiscono il nervo vestibolare fanno sinapsi principalmente nei **NUCLEI VESTIBOLARI MEDIALE e LATERALE** del **BULBO**. Alcuni arrivano direttamente al **CERVELLETTO**.

I nuclei vestibolari del bulbo proiettano principalmente al **CERVELLETTO**, al **MIDOLLO SPINALE**, al **BULBO** e al **PONTE**, oltre che al **NUCLEO VENTRALE POSTERIORE** del **TALAMO**, da cui partono proiezioni per la **CORTECCIA SOMATOSENSORIALE e MOTORIA**.

Mediante queste proiezioni, il sistema vestibolare supporta le funzioni legate all'equilibrio, al **controllo della postura** e alla **coordinazione dei movimenti del capo e degli occhi**.

## CONCLUSIONI

- Sono stati introdotti il sistema uditivo e il sistema vestibolare
- Sono state descritte le proprietà principali dello stimolo uditivo
- È stata descritta la struttura anatomica dell'orecchio e, in particolare, della coclea
- È stato spiegato come avvenga il processo di trasduzione dell'informazione uditiva, e come la stessa sia trasmessa al cervello e in questa sede elaborata
- È stata descritta la struttura anatomica dell'apparato vestibolare
- È stato spiegato come avvenga il processo di trasduzione dell'informazione vestibolare, e come la stessa sia trasmessa al resto del sistema nervoso

## Il sistema gustativo e il sistema olfattivo

### INTRODUZIONE AI SENSI CHIMICI

Il nostro ambiente è pervaso di sostanze chimiche, quindi **la rilevazione della presenza di sostanze chimiche** sia all'interno che all'esterno dell'organismo, costituisce una funzione fondamentale alla sopravvivenza per tutti gli animali, uomo compreso.

*Perché abbiamo detto che è importante la rilevazione di sostanze chimiche sia all'interno che all'esterno del corpo?*

Perché la rilevazione della presenza di tali sostanze può essere un'informazione importante che guidi il comportamento e che dia informazioni sulla presenza di elementi di sostanze benefiche o nocive dell'ambiente esterno/interno del nostro organismo. Ci è presente, questa rilevazione in relazione all'ambiente esterno perchè mediante il gusto e l'olfatto noi siamo in grado di rilevare la presenza di sostanze chimiche nell'area che ci circonda e negli elementi e sostanze che portiamo alla bocca con l'intenzione di ingerirle. Questo è vero però, anche rispetto all'ambiente interno al nostro corpo. Infatti siamo dotati di cellule in grado di rilevare la presenza di sostanze chimiche anche in diverse sedi interne all'organismo, come possono essere le sedi dell'apparato digerente, i vasi sanguigni, i muscoli, dove è importante che l'organismo sia in grado di rilevare la presenza eccessiva o scarsa o corretta di sostanze che possano essere benefiche o anche nocive, per l'organismo. Questo è molto importante, in modo che l'organismo sia in grado di mettere in atto dei comportamenti, eventualmente, compensatori.

Il **GUSTO** e l'**OLFATTO** ci consentono un monitoraggio delle sostanze chimiche presenti nell'ambiente. Questo monitoraggio è strettamente legato a bisogni e funzioni fisiologiche fondamentali per l'individuo quali fame, sete (fame e sete: legati all'approvvigionamento di sostanze nutritive e di liquidi), accoppiamento, aggressione, fuga (primari per la sopravvivenza della specie: accoppiamento, aggressione, fuga), stato emotivo, memoria (funzioni cognitive elevate).

Il **sistema gustativo** e il **sistema olfattivo**, portano ad un'esperienza percettiva lavorando in maniera integrata. Questo significa che la nostra esperienza percettiva, vede integrate le informazioni che provengono da questi due sistemi. Tuttavia, è importante tenere presente che le informazioni elaborate dai due sistemi sono integrate solo a livello corticale. Agli stati precedenti i due sistemi lavorano in maniera separata e parallela: precedentemente l'informazione viene rilevata e trasmessa in maniera segregata tra i due sistemi. Infatti, la partenza della rilevazione di queste informazioni viene da due apparati differenti.

### GLI STIMOLI GUSTATIVI

*Che cosa viene riconosciuto come stimolo gustativo?*

Qualsiasi animale, per sopravvivere, ha bisogno di nutrirsi, ingerendo cibo (sostanze che supportino in maniera positiva il fisiologico funzionamento dell'organismo). Una funzione di base del sistema gustativo è quella di **determinare le caratteristiche delle sostanze che si mettono in bocca** con l'intenzione di ingerirle, per distinguere le sostanze potenzialmente commestibili da quelle tossiche. Naturalmente, il sistema gustativo è anche legato al piacere di assaporare delle pietanze buone, che comportino un piacere del gusto. Dobbiamo tenere presente, però, che la primaria funzione di questo sistema è distinguere fra sostanze nocive e sostanze positive per l'organismo. Perché una sostanza possa essere gustata e quindi

perchè il sistema gustativo possa rilevarne le caratteristiche, le **molecole** che compongono questa sostanza devono **sciogliersi nella saliva e stimolare i recettori del gusto**, che si trovano principalmente sulla **lingua**.

Benché noi siamo in grado di distinguere sulla base del gusto molte sostanze, in realtà il sistema gustativo rileva **cinque gusti primari**. Quello che sappiamo del sistema gustativo e olfattivo, proviene da studi che sono tutt'ora in corso. Tali sistemi sono ancora molto studiati e diversi meccanismi non sono ad, oggi, compresi del tutto approfonditamente. Su alcuni degli argomenti che si affronteranno c'è tutt'ora una discussione in corso. Anche sul numero dei gusti primari ci sono ancora delle considerazioni in corso, si possono trovare infatti, leggendo dei libri che riportino informazioni manualistiche, delle informazioni leggermente differenti su questo numero di gusti primari, c'è invece una larga concordanza negli studi.

Sono generalmente considerati **GUSTI PRIMARI** le seguenti qualità gustative:

- **SALATO**
- **ACIDO (o aspro)**
- **DOLCE**
- **AMARO**
- **UMAMI** (dalla parola giapponese che indica il “delizioso” e si riferisce al gusto del glutammato monosodico, usato nella cucina asiatica come aromatizzante, e viene associato al gusto degli amminoacidi).

Tutte queste caratteristiche che vengono considerate gusti primari, possono essere associate a dei vantaggi evolutivi: consentono di riconoscere delle sostanze chimiche le cui caratteristiche possono essere molto importanti per l'organismo. Ad esempio: il salato consente di rilevare la presenza nelle sostanze di un elemento, il sodio, che è fondamentale per l'omeostasi, equilibrio dell'organismo. L'acido (o aspro) è un gusto che si associa alle sostanze che stanno andando in degenerazione, avariate, quindi consente di riconoscere delle sostanze che possano essere dannose perchè hanno subito un processo di degradazione. Lo stesso si può dire per l'amaro, è un gusto associato spesso a sostanze velenose che producono le piante e quindi può aiutare a riconoscere e determinare la natura nociva di sostanze che si portano alla bocca. Il dolce è la caratteristica di elementi che si trovano in natura come frutta e verdura, che sono commestibili. Si associa naturalmente di base, alla rilevazione di sostanze che possano fungere da cibo: che siano positive all'ingestione per l'organismo. Infine, l'umami che è associato al gusto degli amminoacidi, è utile a riconoscere la presenza di proteine, altro elemento fondamentale per l'organismo.

**Ogni alimento**, è importante tenere presente, non atti un unico gusto, ma una **combinazione diversa di questi gusti di base**. Questo fa sì che gustare i differenti cibi, porti ad un'esperienza percettiva che identifichiamo come **SAPORE**. È necessario stare attenti: il sapore non coincide con il gusto. Il sapore è dato dalla combinazione dei gusti rilevati in una sostanza che appunto si porta alla bocca, in un alimento. La percezione del sapore è consentita dal **funzionamento integrato di gusto e olfatto**. Questo può

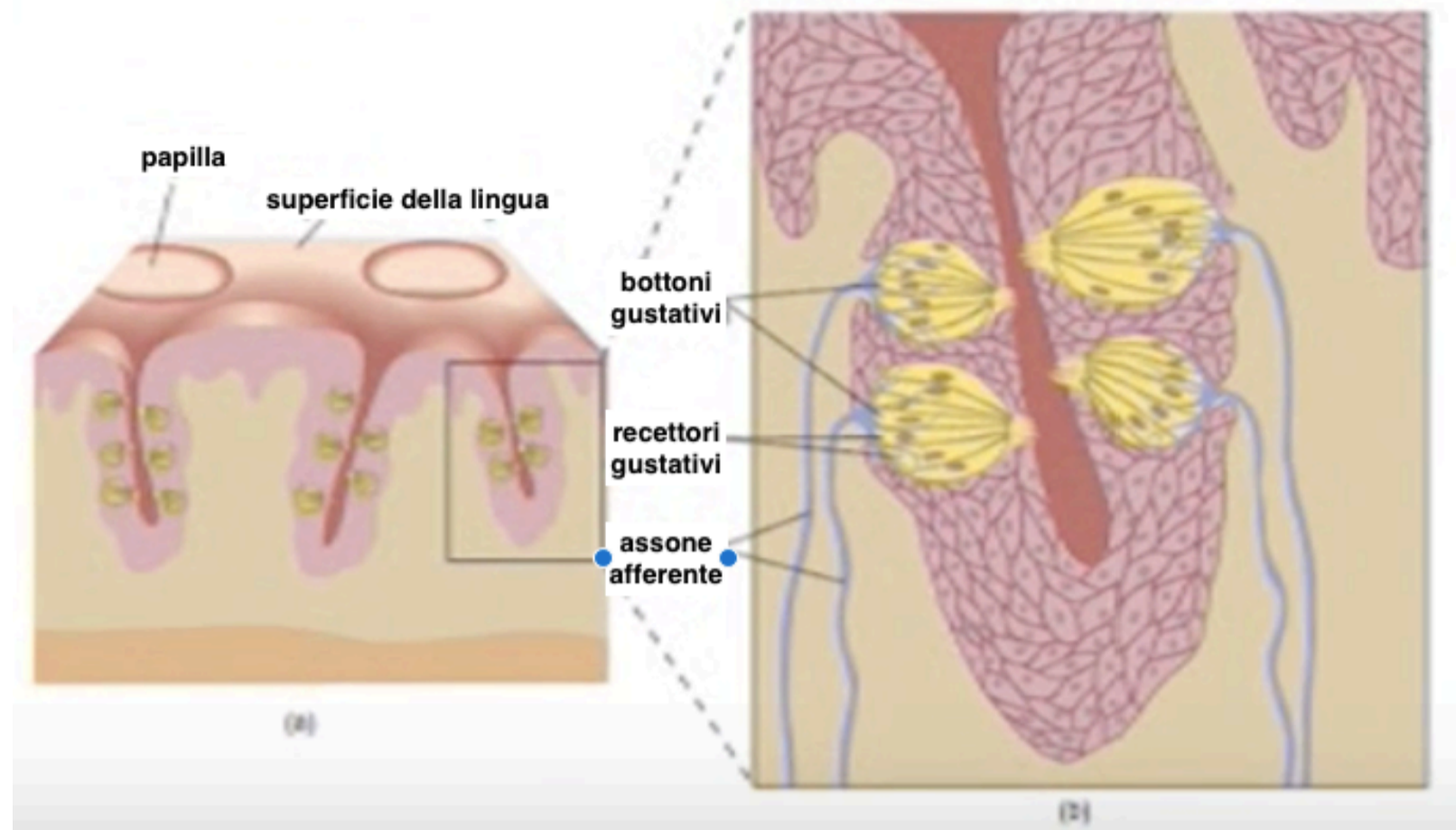
richiamare alla mente un'esperienza che probabilmente ognuno di noi ha fatto: quando si ha un raffreddore/un'influenza e il nostro apparato olfattivo non può funzionare al suo meglio, questo compromette anche la nostra capacità di distinguere i sapori. È infatti vero che se, in qualche modo, è inibito il funzionamento del nostro sistema olfattivo e anche il sistema visivo non ci aiuta, solo tramite il sistema gustativo, è difficile per un individuo distinguere una mela, da una patata o da una cipolla. Aggiungiamo a questo che, alla percezione del sapore, contribuiscono anche informazioni che pervengono da un altro sistema sensoriale che riguardano la **consistenza** e la **temperatura** dell'alimento. Si tratta di informazioni somato-sensoriali. Addirittura, nell'esperienza percettiva di alcuni sapori, in particolare quelli legati al piccante, ai cibi piccanti, possono avere delle componenti nocicettive quindi delle esperienze di dolore, naturalmente dolore di basso livello, integrate nella nostra esperienza percettiva del sapore. Queste informazioni vengono da sistemi diversi, ed è il nostro cervello che combina le differenti informazioni consentendoci di distinguere i sapori. Possiamo ricordare, a questo punto, che la distinzione di alcuni gusti è innata: sembra, per esempio, che già alla nascita i neonati mostrano una predilezione per il gusto dolce e invece un evitamento per il gusto amaro. La rilevazione del salato sembra svilupparsi nei mesi successivi. Si ricorda anche che questa naturale rilevazione del gusto possono essere soggetti anche agli effetti dell'apprendimento. Con l'esperienza possiamo imparare ad apprezzare le componenti dell'amaro in alcuni alimenti, come le apprezziamo ad esempio nel caffè: non necessariamente reagire come a qualcosa di nocivo a una componente di gusto amara o aspra in un alimento.

## L'APPARATO GUSTATIVO

La maggior parte delle cellule recettoriali gustative è localizzata sulla superficie della **LINGUA**, anche se alcune cellule recettoriali sono presenti anche in altre zone della **CAVITA' ORALE**, quali **palato, faringe, laringe**.

In precedenza, si riteneva che aree diverse della lingua fossero deputate a rilevare differenti gusti. È stato ormai dimostrato che, in realtà, **tutti e cinque i gusti primari** possono essere rilevati in **tutte le aree della lingua**, senza forti differenze nell'intensità percepita.

Le cellule recettoriali gustative sono raggruppate nei cosiddetti **BOTTONI GUSTATIVI**. Nell'uomo, è stata osservata la presenza di un numero di bottoni gustativi che va da **500 a 20.000**, sebbene normalmente ne siano presenti fra i 2.000 e i 5.000.



I bottoni gustativi sono localizzati sulla superficie laterale delle piccole protuberanze da cui è ricoperta la lingua. Ognuna di queste protuberanze è detta **PAPILLA**. Nella raffigurazione troviamo una sezione per vedere dove sono collocate le papille, nell'ingrandimento adiacente possiamo vedere come si posizionano i bottoni gustativi sulla parete, sulla superficie laterale della papilla. I bottoni gustativi sono quelle formazioni in giallo a forma di calice.

Esistono **3 tipi di papille** che prendono il nome dalla loro forma:

1. **Papille Fungiformi:** a forma di fungo, le più numerose, si distribuiscono nei **2/3 anteriori della lingua** e contengono **fino a 8 bottoni gustativi ciascuna**. Sono numerose ma hanno pochi bottoni gustativi sulla loro superficie;
2. **Papille Fogliate:** hanno una forma allungata, si distribuiscono sui **due bordi laterali della parte posteriore** della lingua e contengono **fino a 1.300 bottoni gustativi**;
3. **Papille Circumvallate:** grandi e dalla forma convessa, formano una **“V” invertita sulla superficie posteriore della lingua** e contengono **fino a 250 bottoni gustativi**. Un numero medio fra i bottoni gustativi che possono trovarsi sulla superficie delle papille

Il **BOTTONE GUSTATIVO** è costituito da un numero variabile di **cellule recettoriali gustative**, fino a **150 ognuno**, che si dispongono come gli spicchi di un'arancia. Le cellule gustative hanno un **ciclo di vita breve**, che dura solo **10-14 giorni**. Questo perchè sono esposte ad agenti chimici, quindi ad uno stress chimico continuo, che fa sì che queste cellule, appunto, abbastanza velocemente degenerino e siano sostituite. Sono quindi soggette alla continua sostituzione da parte di nuove cellule che si generano e si integrano nell'assetto precedente.

All'apice di ogni bottone gustativo, si trova un'apertura che viene detta **poro gustativo**, attraverso la

quale fioriscono delle sottili ciglia che partono dall'estremità di ogni cellula recettoriale. Tali ciglia entrano in contatto con l'ambiente orale che contiene la saliva, e cos' entrano in contatto con le sostanze chimiche disciolte in essa. **Ogni cellula** sembra poter rilevare **un solo gusto primario**. Quindi queste cellule che compongono il bottone gustativo, sono cellule dedicate: ci sono cellule per il dolce, cellule per l'amaro, cellule per l'acido, cellule per il salato...

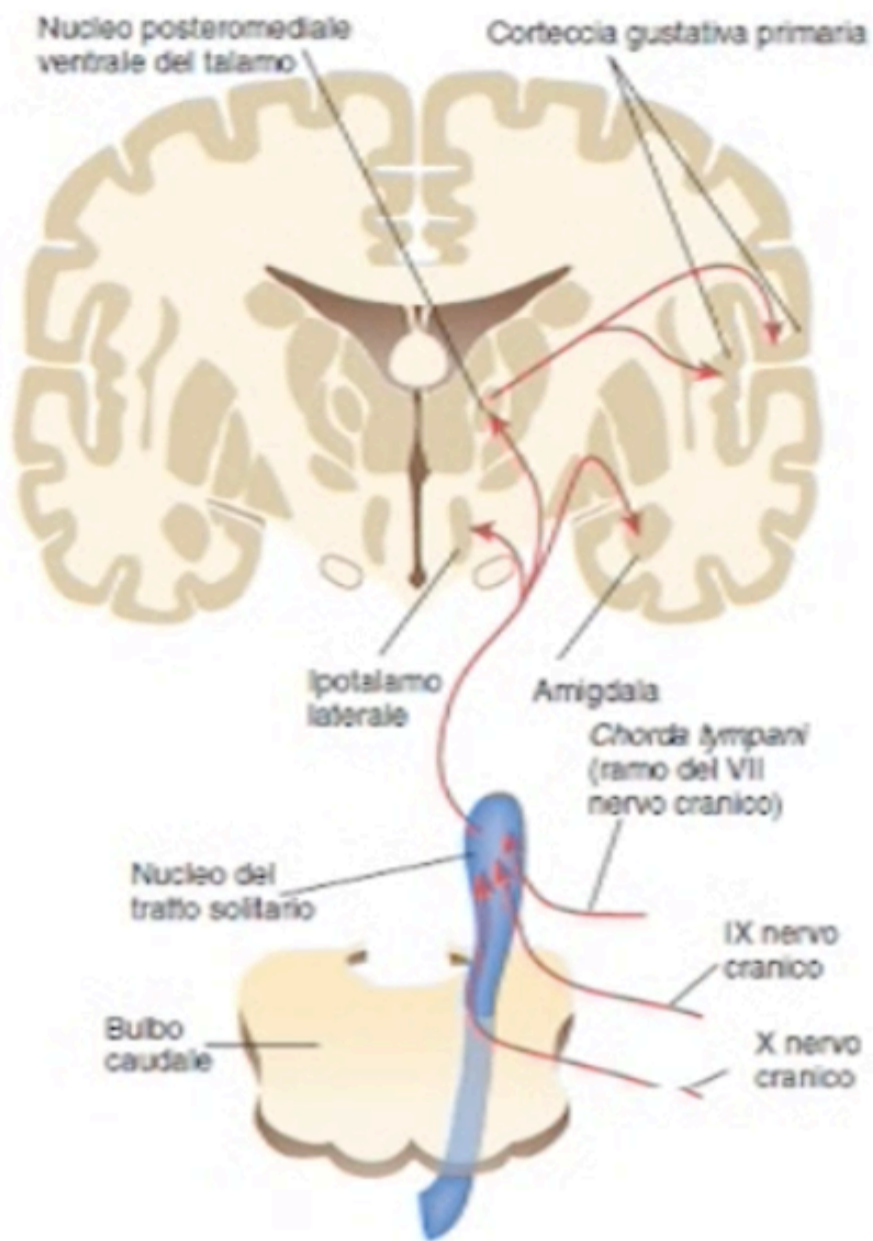
Dall'altra parte della cellula recettoriale gustativa, alla **base**, queste cellule formano delle **sinapsi chimiche** con i processi afferenti dei **neuroni sensoriali gustativi**, che portano l'informazione fuori dal bottone gustativo. Abbiamo delle sinapsi chimiche fra le cellule recettoriali gustative e i neuroni sensoriali gustativi. Le cellule gustative possono essere in questo modo eccitate dalla rilevazione della sostanza chimica a cui sono deputate, e trasmettere l'informazione al neurone sensoriale gustativo tramite sinapsi chimica.

## LA TRASDUZIONE DELL'INFORMAZIONE GUSTATIVA

La **trasduzione dell'informazione gustativa** in segnale elettrico (la rilevazione del gusto, sappiamo che l'informazione deve essere tradotta in segnale elettrico per essere trasmessa ed elaborata nel nostro sistema nervoso) parte dunque a livello delle ciglia delle cellule gustative. In questa sede, le molecole della sostanza ingerita interagiscono con i **recettori** e **canali ionici** presenti nella membrana della cellula recettoriale, provocando i **cambiamenti nel potenziale di membrana** che portano alla **depolarizzazione** della stessa e al **rilascio** da parte della cellula recettoriale gustativa del **neurotrasmettitore**. È proprio il rilascio del neurotrasmettitore che ecciterà il neurone sensoriale gustativo e quindi, poi, l'informazione potrà essere trasportata verso il cervello.

I **meccanismi** attraverso i quali le sostanze chimiche eccitano le cellule gustative sono **differenti per i diversi gusti primari**, e sono tutt'ora in studio. Le sostanze dotate di gusti diversi, interagiscono con i recettori e canali ionici presenti sulla membrana delle cellule recettoriali gustative in maniera diversa. Si può dire in generale che è stato rilevato che le sostanze dal gusto **salato** e **acido** sembrano comportare il **passaggio diretto degli ioni nei canali ionici** o il **blocco** di essi.

Le sostanze dal gusto **dolce**, **amaro** o **umami**, comportano invece un'interazione con i **recettori accoppiati a una proteina G**, che induce eventi a catena fino all'apertura dei canali ionici (aumento di potenziale di membrana—> depolarizzazione e quindi a rilascio del neurotrasmettitore). Sono state identificate due famiglie di recettori con questa funzione: **T1R** e **T2R**. I felini sono privi dei recettori deputati alla rilevazione del gusto dolce, infatti i felini non sono sensibili al gusto dolce delle sostanze. L'eccitazione della cellula gustativa trasmette quindi al neurone sensoriale gustativo un'informazione specifica, che **codifica il tipo di gusto rilevato**. Come abbiamo detto, ogni cellula è deputata ad un singolo gusto e quindi se una cellula scarica ed eccita il neurone, è perché è presente quel gusto. Se più cellule che rilevano quel gusto scaricano, sarà presente un certo livello di quel gusto, e in relazione all'alimento sarà presente una combinazione variabile dei differenti gusti e questa sarà un'informazione inviata a seconda del tipo e numero di cellule che si attivano.



Le fibre dei neuroni gustativi i cui corpi sono localizzati in gangli specifici, che sono detti genicolato, estroso e nodoso, decorrono nei **nervi cranici: VII facciale, IX glossofaringeo e X vago**. Questi nervi terminano e fanno sinapsi a livello del **bulbo**, nel **NUCLEO DEL TRATTO SOLITARIO**.

I neuroni del nucleo del tratto solitario, inviano a loro volta proiezioni principalmente al **NUCLEO VENTRALE POSTEROMEDIALE** del Talamo. Dal talamo, l'informazione viene inviata alla **CORTECCIA GUSTATIVA PRIMARIA**, situata nella parte anteriore della **corteccia insulare**, un'area nascosta all'interno della scissura laterale. Da qui, l'informazione passa alla **CORTECCIA GUSTATIVA SECONDARIA**, situata alla base della **corteccia orbito-frontale**.

L'informazione che ha compiuto così, fino a questo livello, un percorso **ipsilaterale**, arriva **specificamente e segregata** alla corteccia (perché arriva un messaggio separato su tutti i diversi gusti che sono

stati rilevati nella sostanza), dove, salendo di livello nell'elaborazione, viene integrata per consentire la percezione gustativa. È a livello della corteccia che i diversi gusti vengono integrati e combinati nel sapore, vengono anche integrati con informazioni che provengono da altri sistemi sensoriali—> informazioni somatosensoriali e olfattive.

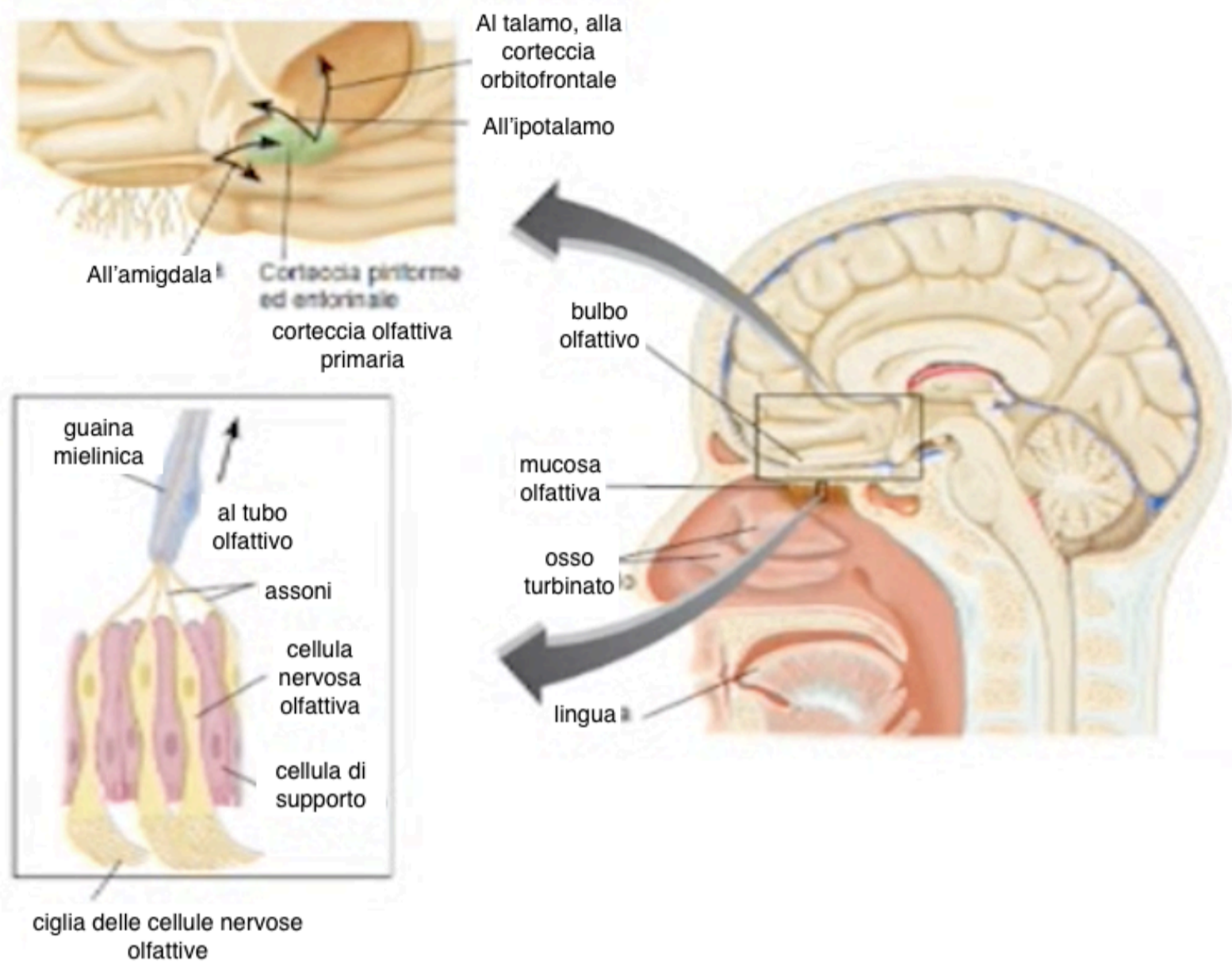
## GLI STIMOLI OLFATTIVI

Il sistema olfattivo rileva come stimoli le **sostanze chimiche volatili** che sono trasportate dall'aria. Tali sostanze, dette **ODORANTI**, vengono percepite come **ODORI** quando arrivano al nostro naso. Dobbiamo tenere presente in realtà, che, al nostro apparato olfattivo, arriva in realtà il 10% dell'aria che raggiunge le nostre narici, affinché la quantità di aria e di molecole di sostanze chimiche volatili che arrivano al nostro apparato olfattivo aumenta, è necessario che noi annusiamo: come viene dalla nostra esperienza, annusando volontariamente arriverà un'apporto molto superiore di odoranti al nostro apparato olfattivo e percepiremo gli odori con una maggiore intensità.

Le specie animali si sono evolute con caratteristiche differenti del sistema olfattivo, presumibilmente in relazione alla differente importanza che tale apparato riveste nel garantire la sopravvivenza della specie. Sappiamo ad esempio che, i cani, sono detti avere un olfatto molto più sviluppato dell'uomo, questo in realtà dipende molto dall'uso e comunque bisogna tenere presente che si tratta di una differenza più quantitativa che qualitativa, in effetti il meccanismo attraverso cui il sistema olfattivo rileva la presenza di sostanze odoranti nell'aria è simile tra le specie.

(slide) Tuttavia, il modo in cui tale sistema rileva e trasmette l'informazione olfattiva è stabile tra le specie.

## L'APPARATO OLFATTIVO



Nell'uomo sono presenti circa **6 milioni** di **cellule recettoriali olfattive** che possiede e si trovano all'interno di due chiazze di **membrana mucosa**, ognuna di circa  $2,5 \text{ cm}^2$ , che ricoprono l'**apice** della **CAVITA' NASALE** e sono dette nel loro complesso **EPITELIO OLFATTIVO**. Anche le cellule recettoriali olfattive hanno un **ciclo di vita breve di 30-60 giorni**, e vengono sostituite da nuove cellule generate. È breve ma non tanto breve come quello che è proprio delle cellule recettoriali gustative, questo perchè le cellule di sostegno che circondano le cellule recettoriali olfattive sono in grado di esprimere degli enzimi che degradano le sostanze chimiche che interagiscono con le cellule recettoriali olfattive, questo in qualche modo le protegge rispetto a quanto succede per le cellule recettoriali gustative, quindi hanno una vita leggermente più lunga. Tuttavia arrivano comunque a degenerazione e vengono sostituite da nuove cellule che si vanno generando.

Le cellule recettoriali olfattive sono dei **neuroni bipolari**, i cui corpi cellulari si trovano all'interno della mucosa. Dal soma, esse inviano un **processo dendritico** verso la superficie della mucosa, che si divide in numerose **ciglia**. È a questo livello che le molecole odoranti interagiscono con la membrana recettoriale.

Dalla parte opposta della cellula recettoriale olfattiva, la cellula invia un **processo assonico** verso il resto del cervello. Tali sottili processi massonici entrano nel cranio raggruppati in **fasci** rivestiti di **guaina**

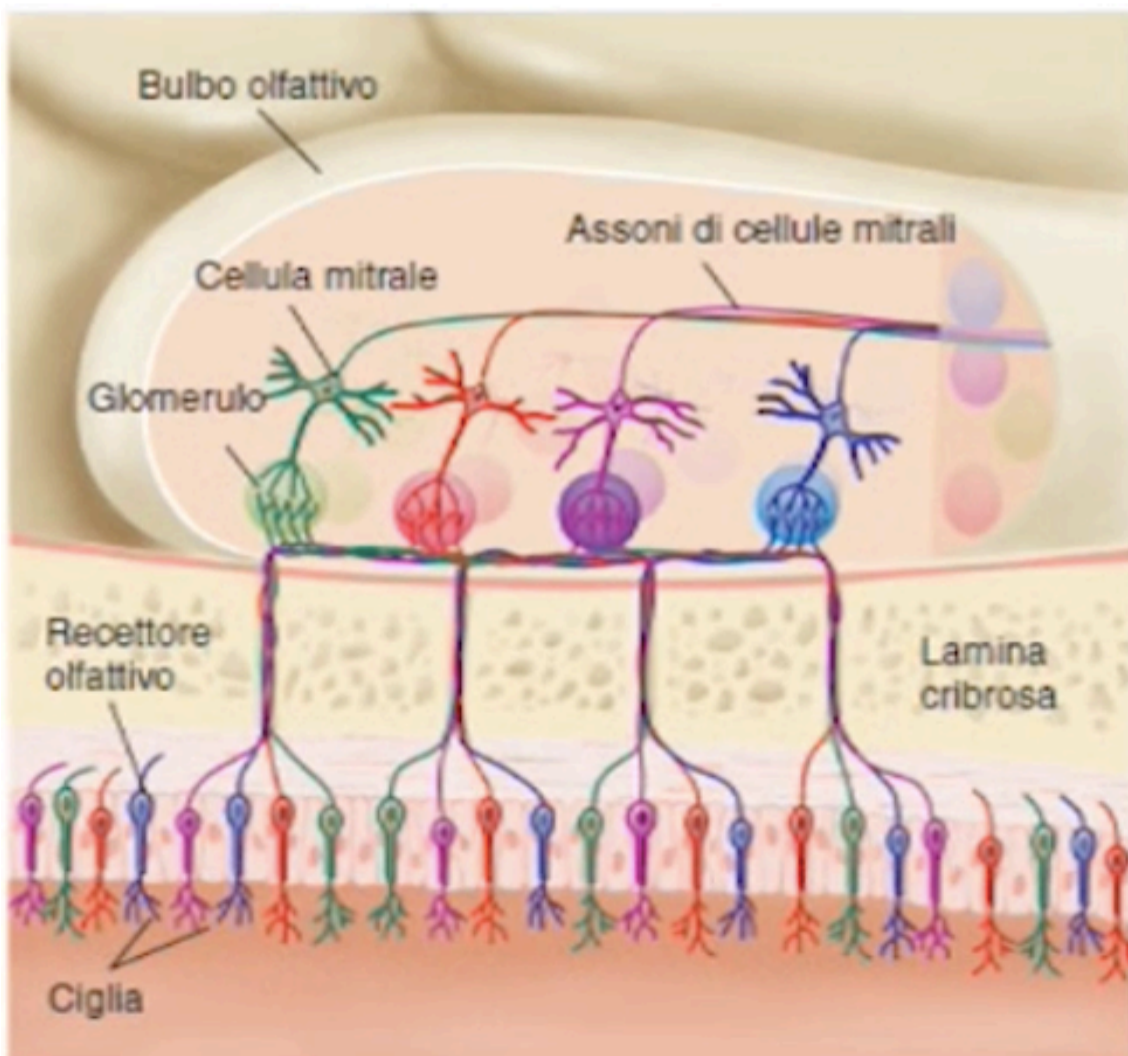
mielinica, attraverso i piccoli fossi presenti nella superficie ossea che sovrasta l'epitelio olfattivo, che è detta **lamina cribrosa**.

## LA TRASDUZIONE DELL'INFORMAZIONE OLFATTIVA

La **traduzione dell'informazione olfattiva** in segnale elettrico avviene dunque nelle **cellule recettoriali olfattive**. Infatti, le molecole odoranti interagiscono con i **recettori** presenti nella **membrana delle ciglia e della protuberanza dendritica** di tali cellule.

Tali recettori sono legati ad una specifica **proteina G**, detta **G<sub>olf</sub>**. Il legame fra una molecola odorante e uno di questi recettori provoca la sintesi di secondi messaggeri che, mediante una catena di eventi chimici, provocano la **depolarizzazione** della cellula recettoriale olfattiva, che scaricherà il **potenziale d'azione**, trasmettendo l'informazione.

Gli esseri umani discriminano **molte migliaia di odori**. L'uomo sembra essere dotato di soli **350 tipi diversi di recettori** per le molecole odoranti. Presumibilmente gli odori sono riconosciuti sulla base del riconoscimento di **pattern combinati di attività nervosa**. **Ogni sostanza odorante** si lega infatti probabilmente a più di un recettore, delle **combinazioni specifiche**. Ad ogni sostanza odorante non corrisponde un singolo recettore, una sostanza odorante non è identificata in maniera 1:1 da un recettore, ma da un codice, da un insieme di recettori che insieme, attivandosi, definiscono quella sostanza odorante. **Ogni cellula recettoriale olfattiva** è dotata di **un solo tipo di recettore**. Le **proiezioni** inviate dalle cellule recettoriali olfattive che hanno lo stesso tipo di recettore, sono **organizzate in maniera ordinata**.



Gli assoni delle cellule recettoriali olfattive terminano nei **BULBI OLFATTIVI**, strutture complesse che si trovano alla base della parte anteriore del cervello, al di sopra della lamina cribrosa.

All'interno dei bulbi olfattivi, gli assoni delle cellule recettoriali olfattive fanno sinapsi sui dendriti delle **CELLULE MITRALI**.

L'insieme complesso dei processi assonali e dendritici che fa riferimento a ogni cellula mitrale forma un circuito neuronale approssimativamente sferico che viene detto **GLOMERULO**. Ogni **glomerulo** riceve assoni provenienti da **cellule recettoriali** dotate dello **stesso tipo di recettore**.

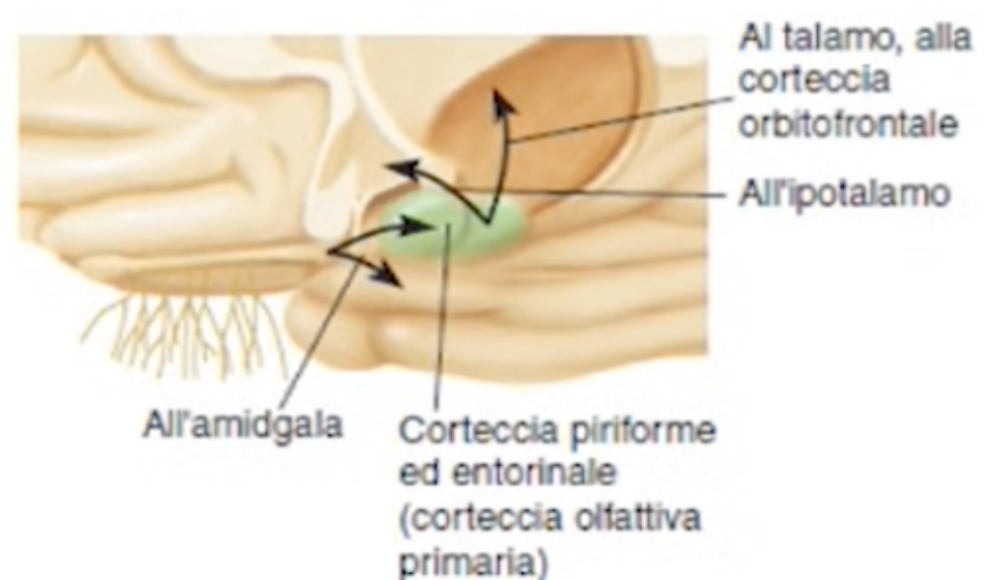
Poiché l'interazione con una molecola odorante stimola più recettori, si può presumere che molecole differenti corrispondano a **pattern differenti di attivazione dei glomeruli**. Questo perché appunto, una molecola andrà ad attivare diversi recettori di tipi adeguati e si attiveranno solo i glomeruli che raccolgono informazioni dalle cellule recettoriali olfattive attivate, questi glomeruli formeranno dei pattern che identificano le diverse molecole odorose. I glomeruli sembrano organizzati in modo funzionale, e tale **organizzazione topografica** si mantiene ai vari livelli della trasmissione dell'informazione.

L'organizzazione sistematica dei glomeruli in relazione alle diverse molecole odoranti è supportata da molte evidenze, quali:

- La **specularità** della posizione dei glomeruli sensibili a particolari odori fra i **due bulbi olfattivi**;
- La **stabilità** della posizione dei glomeruli sensibili a particolari odori all'interno della **stessa specie**;
- La **similarità** della posizione dei glomeruli sensibili a particolari odori in individui di **specie correlate**, come topi e ratti.

Il principio su cui si basa tale organizzazione topografica è tuttavia ancora in studio. Mentre sappiamo che nel sistema uditivo l'organizzazione topografica della trasmissione nella corteccia è legata alle frequenze delle onde sonore, nel sistema visivo l'organizzazione è retinotopica, nel sistema olfattivo si è compreso che c'è un'organizzazione ma il principio su cui si basa questa organizzazione non è ancora stato chiarito.

Dai bulbi olfattivi, gli assoni delle cellule mitrali proiettano a diverse zone dei **lobi temporali mediali**, ovvero l'**AMIGDALA**, la **CORTECCIA PIRIFORME** (considerata la **CORTECCIA OLFATTIVA PRIMARIA**) e la **CORTECCIA ENTORINALE**. Rileviamo qui che questo è l'unico sistema sensoriale dove l'informazione sensoriale arriva alla corteccia senza passare per il talamo. Da queste aree, l'informazione olfattiva è inviata a **TALAMO, IPOTALAMO, IPPOCAMPO** e **CORTECCIA ORBITOFRONTALE**.



A partire dall'amidgala e dalla corteccia piriforme sembrano svilupparsi due vie di elaborazione dell'informazione olfattiva:

- la **VIA LIMBICA**, che coinvolge in modo diffuso il sistema limbico, e sembra implicata nelle **risposte emotive agli odori**
- La **VIA TALAMICO-ORBITOFRONTALE**, che sembra invece preposta alla **percezione cosciente degli odori**.

È tutto ancora in studio ma questa è l'ipotesi.

## CONCLUSIONI

- In questa lezione sono stati introdotti i sensi chimici.
- È stato illustrato quali siano le caratteristiche degli stimoli gustativi ed è stato descritto l'apparato gustativo ed è stato spiegato come avvenga il processo di trasduzione e codifica dell'informazione gustativa, e la trasmissione della stessa al cervello.
- Ancora, è stato illustrato quali caratteristiche abbiano gli stimoli olfattivi; è stato descritto l'apparato olfattivo ed è stato spiegato come avvenga il processo di trasduzione e codifica dell'informazione olfattiva, e la trasmissione della stessa al cervello.

## Il sistema somatosensoriale

### INTRODUZIONE AL SISTEMA SOMATOSENSORIALE

Diversamente da quello che succede per gli altri sistemi sensoriali, il sistema somatosensoriale non è legato ad un organo circoscritto in una specifica zona del nostro corpo. Infatti i recettori che raccolgono l'informazione di tipo somatosensoriale sono sparsi per tutto il nostro corpo.

(slide) Diversamente dagli altri sistemi sensoriali, il **SISTEMA SOMATOSENSORIALE** si basa sul funzionamento di **recettori diffusi in tutto il corpo**, e supporta le sensazioni relative a **diverse modalità di stimolazione**. Usare la parola "sistema" significa usare un termine ad ombrello che racchiude diverse modalità di stimolazione e quindi anche diverse tipologie di sensazione che non si possono ricondurre agli altri sistemi sensoriali.

Il sistema somatosensoriale, infatti, ci fornisce molte informazioni relative a quello che avviene **sulla superficie e all'interno del nostro corpo**, ed è alla base di **tre funzioni fondamentali**:

- **L'ESTEROCEZIONE**
- **L'ENTEROCEZIONE**
- **LA PROPRIOCEZIONE.**

**L'ESTEROCEZIONE** (modalità del sistema somatosensoriale più studiata, di cui ad oggi abbiamo il maggior numero di informazioni) riguarda la ricezione delle sensazioni relative agli **stimoli** che nell'**ambiente esterno** entrano in **relazione diretta** con il nostro **corpo**:

- a. Il senso che ci consente di raccogliere informazioni sugli **stimoli** che entrano in relazione con la nostra **pelle**, esercitando **contatto, pressione o vibrazione** è detto **TATTO**.
- b. Il senso che ci consente di raccogliere informazioni sugli **stimoli termici** (caldo e freddo) è detto **TERMOCEZIONE**

c. infine, il senso che consente di raccogliere informazioni sugli **stimoli nocivi**, ovvero dannosi per l'organismo, è detta **NOCICEZIONE**.

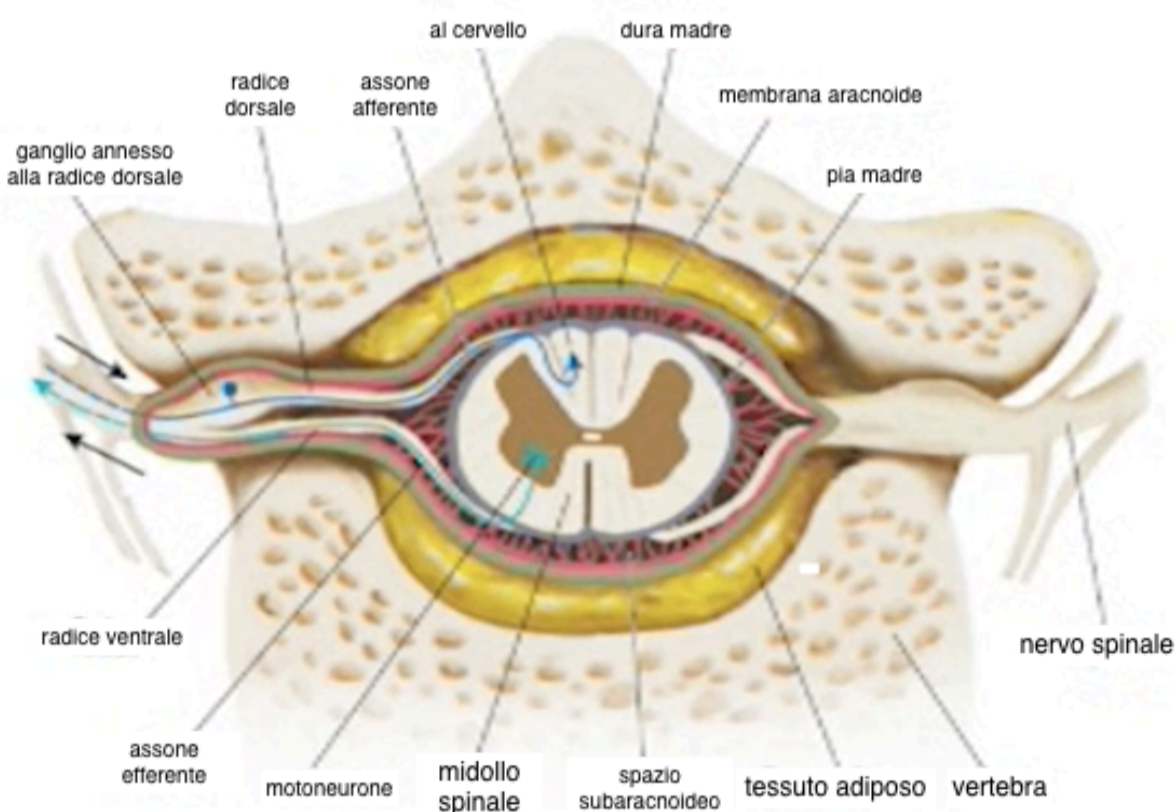
L' **ENTEROCEZIONE** riguarda la ricezione delle sensazioni relative agli **organi interni al corpo**. I recettori localizzati negli organi interni (**enterocettori**) sono in gran parte **chemocettori** (stimolati da stimoli chimici) e si occupano del monitoraggio dello stato funzionale dei **sistemi organici** che supportano la sopravvivenza, quali il sistema cardiovascolare, il sistema respiratorio, il sistema digerente e il sistema renale.

Queste sensazioni, in gran parte, **non raggiungono la consapevolezza**, ma sono fondamentali alla **regolazione** del funzionamento del **sistema nervoso autonomo**.

La **PROPRIOCEZIONE** riguarda la ricezione delle sensazioni relative alla **postura** e ai **movimenti** del proprio corpo.

I **proprioettori**, raccogliendo informazioni sullo stiramento dei **muscoli** e sullo stato delle **articolazioni**, consentono di controllare i movimenti degli arti e del corpo nella maniera più funzionale, mediante dei segnali a feedback. Proprio queste informazioni arrivando al SNC e all'encefalo, vengono integrate con le altre informazioni che provengono dall'ambiente esterno e quindi ci consentono poi di condurre i nostri movimenti esattamente nel modo che vogliamo e nel modo più funzionale.

## GLI ASSONI AFFERENTI PRIMARI



Sezione midollare, l'architettura è simile anche nel tronco encefalico (nervi cranici nel tronco, nervi spinali nel midollo).

Le informazioni molto differenti che sono state enumerate, vengono raccolte dai **neuroni sensoriali**, tutti della stessa tipologia, i cui corpi sono localizzati nei **GANGLI DELLE RADICI DORSALI** e dei **NERVI CRANICI**.

Si tratta di una forma di **neuroni unipolari** (o anche detti pseudounipolari), il cui processo assonico (unico) si divide in un ramo che va verso la **periferia** e uno che va verso il **SNC**.

L'assone del neurone sensoriale primario, è detto, e costituisce una linea continua di comunicazione fra l'area periferica dove è stata raccolta l'informazione e il sistema nervoso centrale (SNC).

I **rami periferici** innervano con le loro terminazioni la pelle, i muscoli e i visceri. I **rami centrali** fanno sinapsi nel midollo spinale o nel tronco encefalico.

È ad opera dei neuroni sensoriali primari dedicati alle differenti sotto-modalità somatosensoriale, che

l'informazione somatosensoriale viene **trasdotta** e **codificata** in segnale elettrico, e viene **trasmessa** (in forma di segnale elettrico) al sistema nervoso centrale. È a livello della membrana che le terminazioni dell'assone del neurone sensoriale che gli stimoli di tipo somatosensoriale interagiscono con la membrana provocando quei cambiamenti a livello dei canali ionici, e quindi nella composizione chimica del fluido intracellulare ed extracellulare della membrana, che fanno sì che si sviluppi un cambiamento nel potenziale di membrana e quindi poi il potenziale d'azione. Inoltre è sempre da questi neuroni sensoriali che l'informazione viene codificata perchè viaggia segregata a partire dalla terminazione recettoriale che ha raccolto l'informazione che è collocata in uno specifico punto del nostro corpo e quindi che trasporta solo l'informazione che riguarda quella parte del nostro corpo e, inoltre, è partita da uno specifico recettore. Il segnale neurale che viene trasmesso da quell'assone afferente che viene processato e quindi dal neurone, riguarderà specificamente quel tipo di informazione che è stata raccolta in quel punto del nostro corpo.

La **velocità di conduzione** delle informazioni relative alle differenti modalità somatosensoriali **non è uniforme**.

Le differenti informazioni viaggiano infatti in assoni caratterizzati da **diametri differenti** e dotati di **guaina mielinica o meno**. Questo, come sappiamo, comporta una variazione nella velocità di conduzione del potenziale d'azione e quindi dell'informazione che viaggerà più o meno velocemente a seconda dell'assone lungo il quale viaggia. La velocità di conduzione più alta è quella che è propria delle fibre che mediano la **propriocezione** (80-120 m/s), è minore per il **tatto** (35-75 m/s), e ancora inferiore per la **termocezione** e **nocicezione** (0,5-30 m/s).

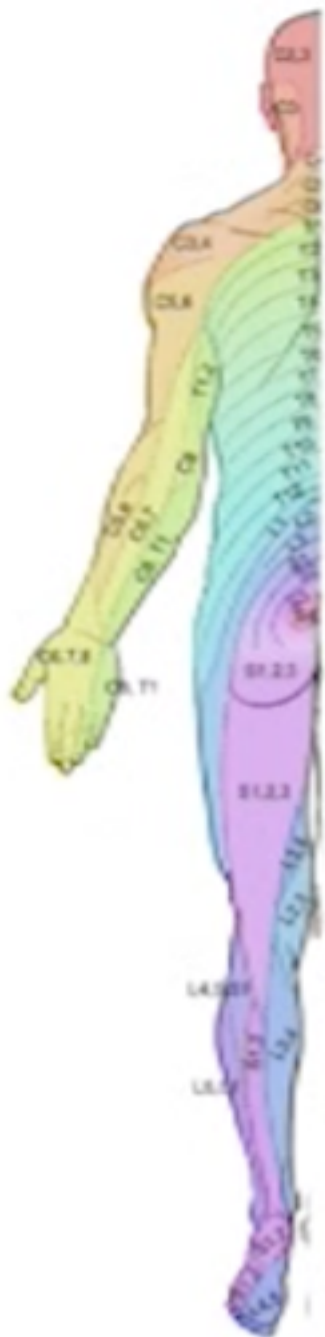
## LA PELLE

L'esterocezione (raccolta delle informazioni riguardo agli stimoli che dall'esterno entrano in contatto con il nostro corpo, e in particolare, più specificamente, con la nostra pelle) avviene prevalentemente a livello di un organo ampio e complesso che riveste il corpo e contiene i recettori somatosensoriali, ovvero la **PELLE**. La pelle riveste tutto il nostro corpo.

L'aspetto della pelle varia nelle diverse regioni corporee, non è sempre uniforme. Si possono distinguere principalmente la **pelle irsuta** (dotata di peli) e la **pelle glabra** (priva di peli).

Lo spessore di essa, varia nelle diverse regioni corporee, ma è costituito sempre da 3 strati:

1. EPIDERMIDE, il più superficiale e sottile
2. DERMA, più spesso, subito sotto epidermide, passano vasi sanguigni e fibre nervose
3. IPODERMA, al di sotto del derma, strato di pelle che dà la forma al nostro corpo e che funge da aggancio ai muscoli



La pelle che ricopre il corpo, può essere idealmente divisa in **zone** che sono **innervate** dalle fibre afferenti che compongono lo **stesso nervo spinale o cranico**. Ognuna di queste zone è detta **DERMATOMERO**. (figura a sx)

## IL TATTO

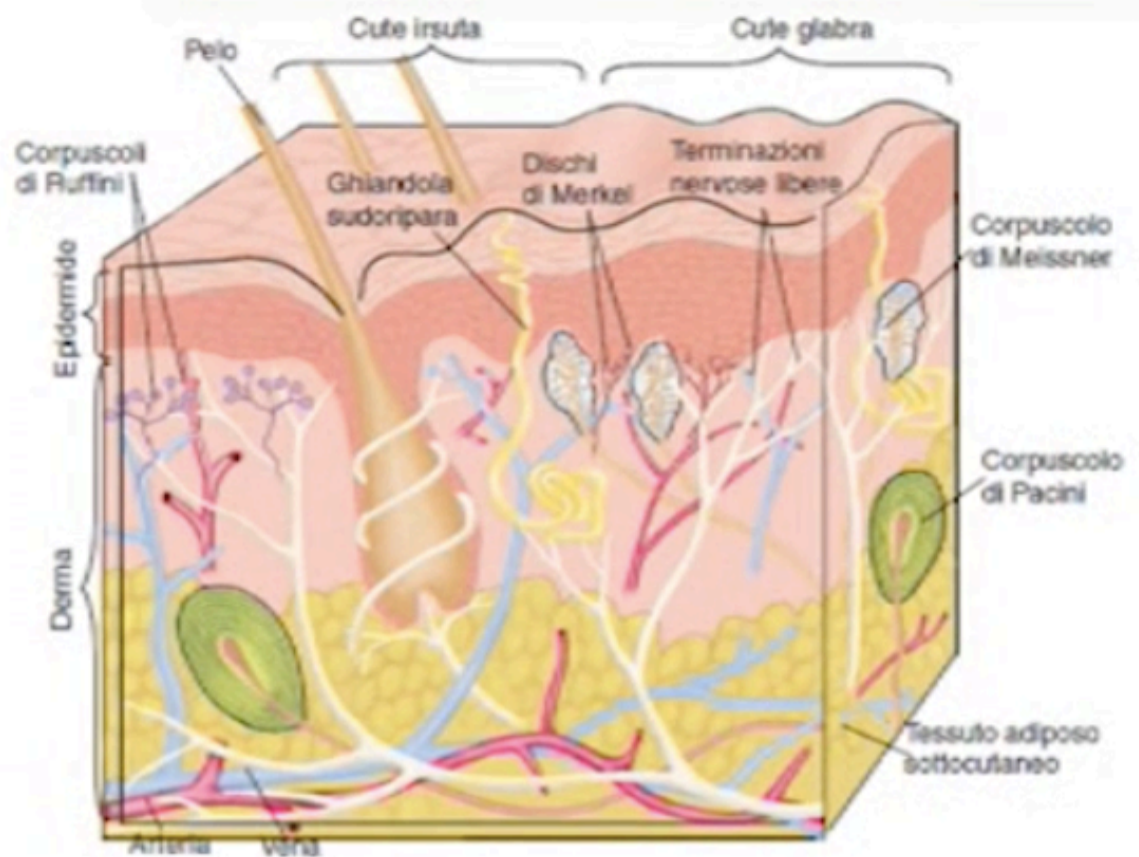
La **pelle**, mediante il gran numero di recettori da cui è pervasa, consente in primo luogo la **sensibilità agli stimoli che entrano in contatto** con essa. Questa modalità somatosensoriale è detta **TATTO**. Più specificamente, il tatto consente di rilevare gli stimoli che entrano in relazione con la pelle esercitando **contatto, pressione o vibrazione**. Questo dà origine anche a percezioni più complesse come quella dello strofinamento, del solletico, della levigatezza ecc.

La rilevazione tattile può essere **passiva** (i nostri recettori raccolgono informazioni di tipo tattile da uno stimolo che entri in contatto con la nostra pelle quando sarà lo stimolo ad avvicinarsi e a toccare la nostra pelle) o anche **attiva** —> quando coinvolge una componente motoria: siamo noi attivamente che andiamo a manipolare uno stimolo, un oggetto per esplorarlo mediante il tatto. Essa consente anche l'**identificazione della forma** degli stimoli e il **riconoscimento degli stimoli**.

Questa è una cosa che probabilmente sappiamo ma non ci è presente di quello che riguarda il riconoscimento e l'identificazione degli stimoli mediante il canale visivo che solitamente utilizziamo di più. Tuttavia ci sarà capitato trovandoci ad esplorare un ambiente in condizioni di oscurità di utilizzare la modalità tattile per esplorare l'ambiente: "andare a tentoni". Ancora di più possiamo tenere presente quello che succede in individui che siano ciechi e che quindi non utilizzino per esplorare l'ambiente la modalità visiva ma utilizzino in maniera molto significativa la modalità sensoriale tattile.

I recettori somatosensoriali che supportano il tatto sono detti **MECCANOCETTORI**, in quanto sensibili alla **forza meccanica**: stiramento, piegamento, allungamento deformazione della pelle, esercitata dagli stimoli.

Tali recettori sono costituiti dalle **terminazioni periferiche degli assoni afferenti primari, incapsulate in formazioni di tessuto non neurale**. Ci sono diversi meccanicocettori con forme e strutture differenti. Il cuore di questi recettori è comunque la terminazione della fibra assonale del neurone sensoriale.



I principali meccanicocettori sono **4**, prendono tutti il nome da istologi italiani o tedeschi che li hanno identificati a partire dal '900:

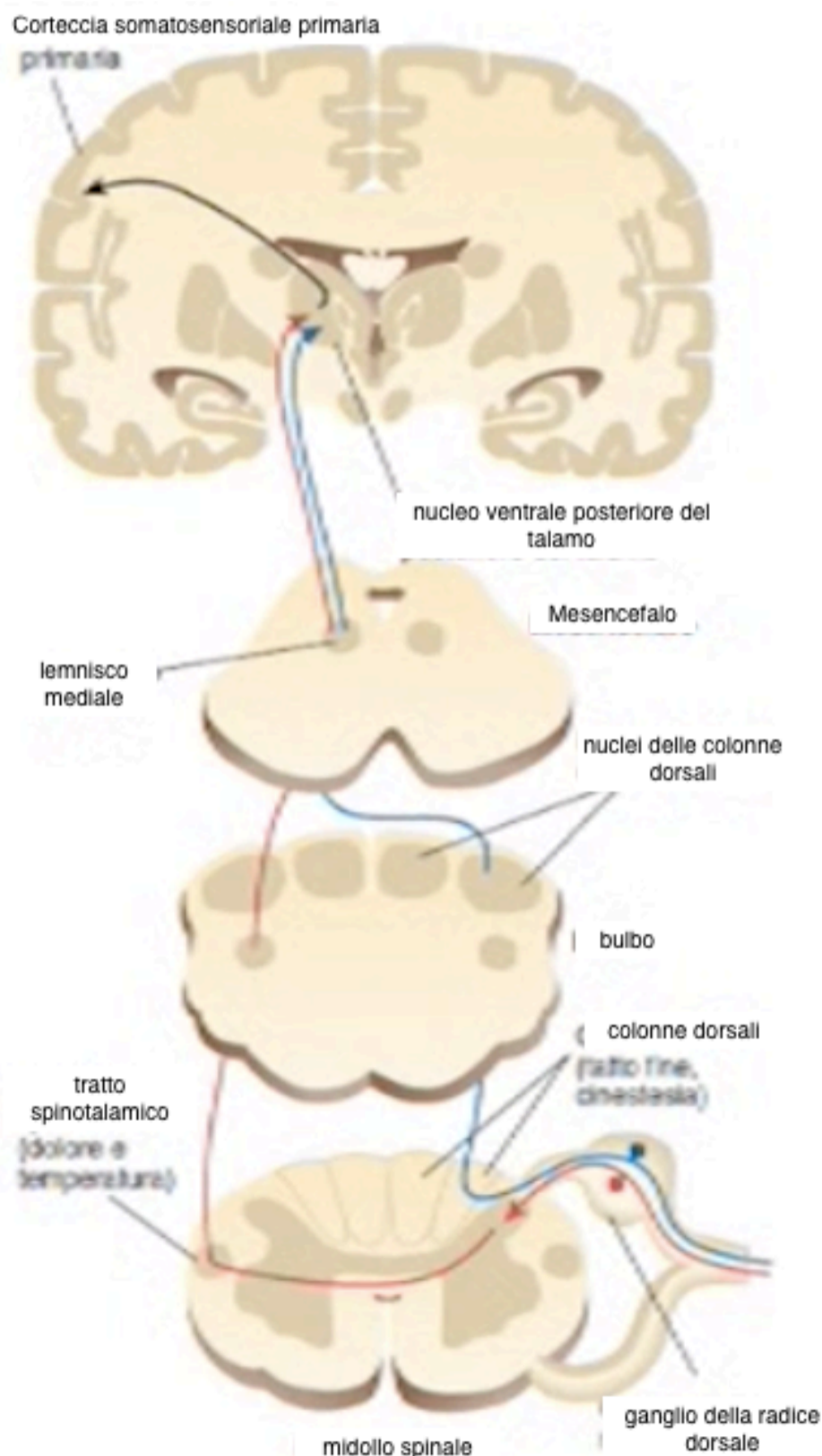
1. **CORPUSCOLO DEL PACINI**: di **ampie dimensioni** (fino a 2mm di lunghezza e 1 mm di diametro), è situato nella profondità del derma, nella **pelle irsuta e glabra**; risponde alla **vibrazione** ed è caratterizzato da **rapido adattamento**. Questo tipo di recettore risponderà velocemente alla stimolazione e tuttavia smetterà molto presto di rispondere, quindi è un recettore che ci dà una sensibilità al cambiamento, a quando inizia la stimolazione a quando succede ma non ci dà informazioni sulla durata della stimolazione;
2. **CORPUSCOLO DI MEISSNER**: di **dimensioni inferiori** (circa 1/10 rispetto al corpuscolo del Pacini) e situato nella parte più superficiale del **derma**, solo nella **pelle glabra**; media la **discriminazione spaziale fine**, rispondendo allo **strofinamento** e al **tremolio**, consentendoci quindi di identificare e discriminare i contorni e i margini degli stimoli. È caratterizzato da un **adattamento rapido**. Risponde al cambiamento, segnala il cambiamento nella stimolazione.
3. **DISCO DI MERKEL**: di **piccole dimensioni** e situato **nell'epidermide**, nella **pelle irsuta e glabra**. Media anch'esso la **discriminazione spaziale fine**, rispondendo alla **pressione** e alle **caratteristiche della superficie degli stimoli**; è caratterizzato da **adattamento lento**. Ci supporta nel discriminare la forma e le caratteristiche della superficie come la ruvidezza. Ci dà informazioni sulla durata di una stimolazione.
4. **CORPUSCOLO DI RUFFINI**: di **dimensioni ampie** (simile ad un piccolo corpuscolo del Pacini) e situato nel **derma**, nella **pelle irsuta e glabra**. Risponde allo **stiramento** della pelle. È caratterizzato da **adattamento lento**. Ci dà informazioni sulla durata della stimolazione

La membrana delle terminazioni nervose degli assoni afferenti primari che sono incapsulate nel tessuto non neurale dei meccanocettori, è dotata di **canali ionici sensibili alla forza meccanica** che è in grado di alterarne lo stato e di provocare l'apertura e la chiusura dei canali, la variazione della concentrazione chimica dei fluidi extra e intra cellulare, e quindi il cambiamento del potenziale di membrana che porta poi allo sviluppo del potenziale d'azione. In questo modo avviene la **TRASDUZIONE** dell'informazione sullo stimolo meccanico in segnale elettrico.

Gli **assoni primari afferenti** che trasportano questa informazione dai meccanocettori verso il sistema nervoso centrale sono piuttosto **larghi e mielinizzati**, dunque consentono un' **alta velocità di conduzione dell'informazione** di 35-75m/s.

*Quale via segue la trasmissione dell'informazione tattile verso il sistema nervoso centrale?*

La via di trasmissione dell'informazione tattile è detta **VIA DELLE COLONNE DORSALI-LEMNISCO MEDIALE**.

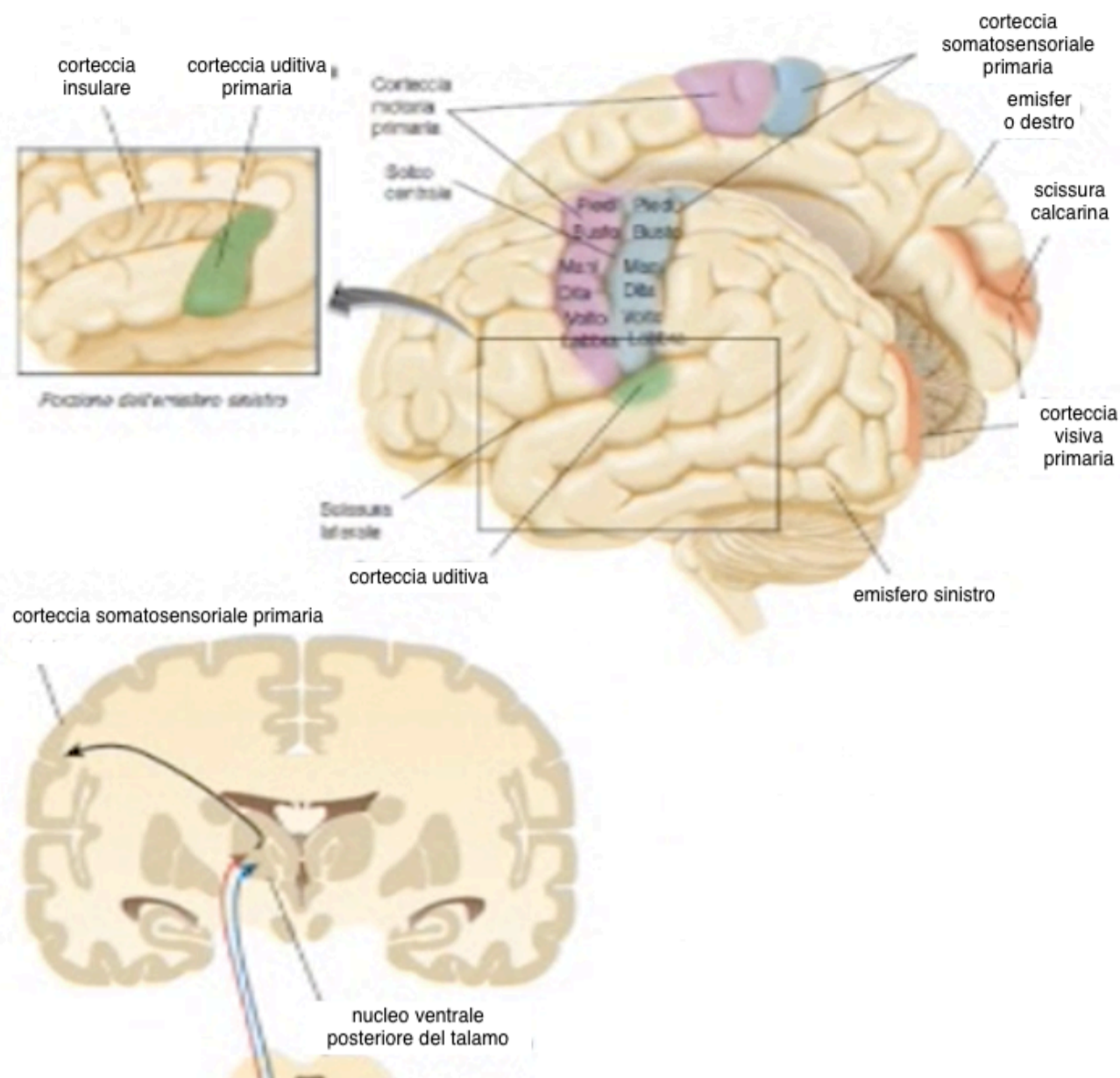


Gli assoni primari afferenti dei neuroni sensoriali entrano nel midollo spinale e si dirigono verso l'encefalo, viaggiando lungo le **colonne dorsali** della sostanza bianca del **midollo**. Essi salgono fino al **bulbo**, dove fanno sinapsi sui neuroni dei **NUCLEI DELLE COLONNE DORSALI**. Bulbo: prima stazione delle informazioni tattili.

Gli assoni dei neuroni dei nuclei delle colonne dorsali formano il **lemnisco mediale** e vanno incontro a **decussazione** attraversando il piano mediale e passando quindi dal lato opposto del corpo. Viaggiano quindi fino al **talamo**, dove fanno sinapsi nel **NUCLEO VENTRALE POSTERIORE**.

Le sensazioni somatosensoriali (e tattili fra queste) che riguardano la faccia ed il capo sono mediate da una via analoga che fa stazione nel **ponte**, a livello del **NUCLEO TRIGEMINALE**.

I processi dei neuroni di tale nucleo passano al lato controlaterale e si dirigono al **talamo**. Tale **VIA** è detta **TRIGEMINALE**.

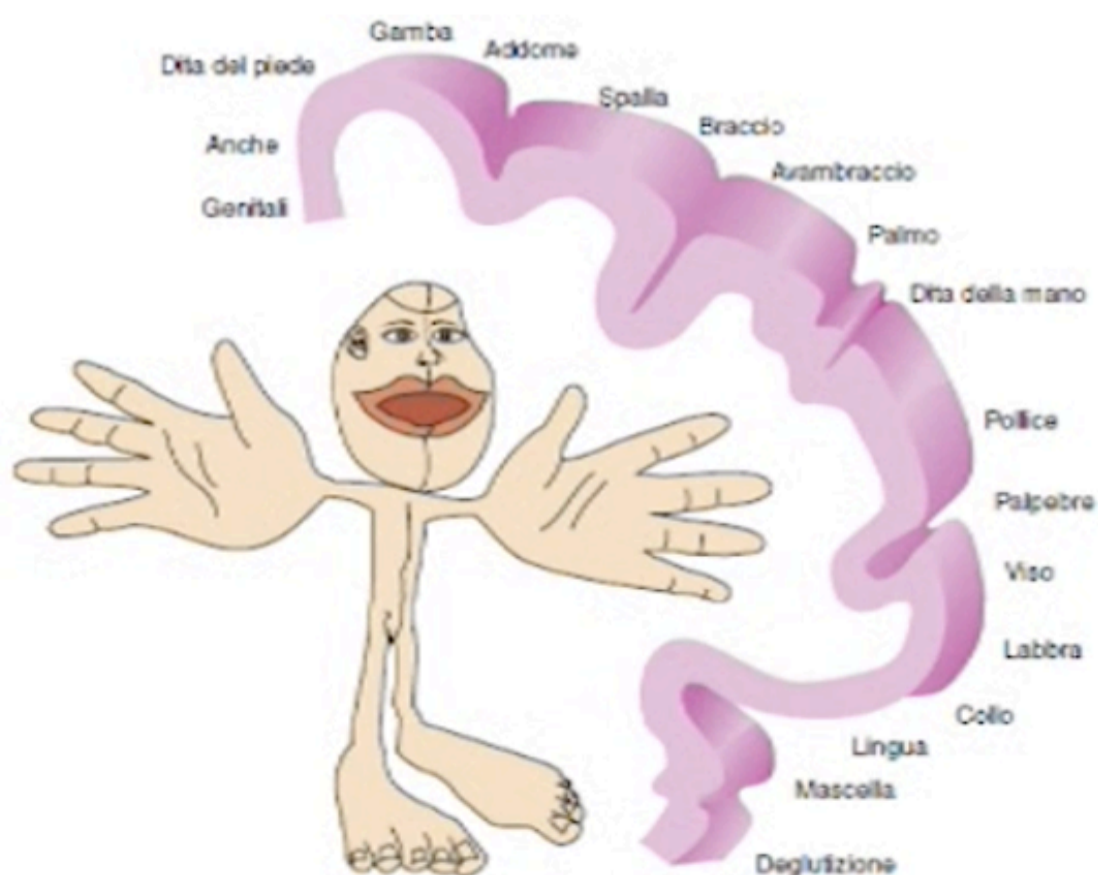


Le proiezioni dei neuroni del talamo arrivano alla **CORTECCIA SOMATOSENSORIALE PRIMARIA**, che si trova nel **lobo parietale** in posizione caudale rispetto al solco centrale, nel **giro postcentrale**. Da qui l'informazione viene **elaborata gerarchicamente** dalle aree corticali di livello superiore, fino ad arrivare all'**integrazione multimodale** nelle corteccia associative di più alto livello. L'informazione tattile viene integrata con altre modalità sensoriali per darci la percezione complessa degli stimoli di cui siamo dotati.

La corteccia somatosensoriale primaria ha un'**ORGANIZZAZIONE COLONNARE** e **SOMATOTOPICA**.

Infatti, attraverso gli strati della corteccia, neuroni nella stessa **colonna** (300-600 micrometri di larghezza) elaborano **informazioni** provenienti da recettori **dello stesso tipo** (e che rispondono alla stessa sottomodalità somatosensoriale) e localizzati in una **stessa parte del corpo**.

In quella colonna di neuroni verrà elaborata l'informazione etichettata in un modo preciso per essere relativa ad una data area molto specifica del nostro corpo e per essere



stata raccolta da uno specifico tipo di recettore, quindi essere di una certa specifica natura.

Le colonne sono quindi disposte in modo da comporre una **rappresentazione somatotopica** del corpo. Si parla di rappresentazione somatotopica perchè a punti contigui sul nostro corpo corrisponderà nella nostra corteccia punti contigui dove l'informazione relativa verrà elaborata. c'è una corrispondenza bi-univoca tra i punti del corpo da cui proviene l'informazione e i punti della corteccia in cui questa informazione viene elaborata. Si costruisce così una mappa, o meglio, più mappe differenti del nostro corpo che sono tutte relative a differenti modalità somatosensoriali.

Si compongono così **MAPPE** differenti per le differenti sottomodalità somatosensoriali.

Nella mappa sono maggiormente rappresentate (**magnificate**) le **aree corporee più dotate di recettori** e quindi di una sensibilità maggiore, presumibilmente perchè sono quelle che utilizzano quella modalità sensoriale in maniera molto rilevante. Guardando la figura si può notare che la raffigurazione umana che è costruita basandosi sulle proporzioni fra le aree della corteccia che rappresentano una parte del nostro corpo e che viene detta HOMUNCULUS. In questa raffigurazione, per esempio, sono molto grandi e cioè sono molto rappresentate, le mani che, come sappiamo, utilizzano moltissimo il tatto per una grande serie di funzioni.

(cosa importante—>) Inoltre, le mappe corticali non sono rigide, ma sono caratterizzate da **PLASTICITA'** e possono modificarsi in conseguenza **dell'esperienza**, come avviene negli individui che fanno un uso intenso di una particolare area corporea o che hanno subito una lesione. La **riorganizzazione delle sinapsi** e delle **arborizzazioni neuronali** (dendritiche) provoca cambiamenti nelle mappe. Quello che rappresenta un'area corporea particolarmente utilizzata e coinvolta nell'uso è maggiormente rappresentata, al contrario vengono ridotte nella loro rappresentazione se la corrispondente area corporea cade in disuso. Si può pensare, per esempio per comprendere questo concetto, ai musicisti che utilizzano gli strumenti a corde e che quindi, per suonare il loro strumento, si appoggiano molto sulla modalità tattile relativa alla sensibilità delle loro mani. L'area che elabora le informazioni provenienti dalle mani nei musicisti che suonano in maniera rilevante strumenti ad archi, è maggiore rispetto agli individui che non hanno un'esperienza di questo genere.

**Danni alla corteccia somatosensoriale associativa, nel lobo parietale posteriore**, provocano dei **disturbi nel riconoscimento degli stimoli che è mediato dal tatto**. Tale patologia è detta **AGNOSIA TATTILE**, in condizioni di sensibilità tattile di base preservata. Ci sono casi di pazienti che possono ancora riconoscere la forma, i contorni di uno stimolo ma non sono in grado di identificare lo stimolo, ovvero di dire che cosa sia.

**Danni unilaterali al lobo parietale posteriore**, data la conformazione della via di trasmissione dell'informazione tattile che va incontro ad un passaggio dalla parte controlaterale del nostro corpo, comportano spesso la manifestazione dell'agnosia tattile solo in relazione alla **parte controlaterale del corpo**.

## TERMOCEZIONE

La **TERMOCEZIONE** riguarda la capacità di rilevare le **caratteristiche termiche degli stimoli**. Tale capacità è legata alla rilevazione delle differenze fra la temperatura dell'ambiente esterno e degli stimoli che ci contattano e la **temperatura della pelle** che normalmente è di circa 32°C.

La pelle, sia quella irsuta che glabra, è dotata di recettori che ci consentono di rilevare il **CALDO** e il **FREDDO**, in un intervallo che va circa dai -10°C ai +45°C, limiti al di sotto e al di sopra dei quali si ha una sensazione di dolore e saranno altri recettori, che si occupano di sensazioni dolorifiche, ad essere stimolati da questo tipo di stimoli. Tale sensibilità **non è uniformemente distribuita** nel nostro corpo ed è mediata da **recettori** che rispondono **solo al caldo** o **solo al freddo**. Ricordiamo che non rispondono in assoluto alla temperatura calda o fredda di uno stimolo ma relativamente ad uno stimolo che sia più caldo della temperatura della pelle o più freddo. Se sarà più caldo risponderanno i recettori per il caldo, se sarà più freddo risponderanno i recettori per il freddo.

I **RECETTORI PER IL CALDO** sono localizzati nel **derma** e sono costituiti dalle **terminazioni libere di fibre di piccolo diametro non mielinizzate** che consentono una **velocità di conduzione** dell'informazione di **0,5-2m/s**.

I **RECETTORI PER IL FREDDO** sono localizzati più in superficie **nell'epidermide**, e sono costituiti dalle **terminazioni libere di fibre di piccolo diametro mielinizzate**, che consentono una **velocità di conduzione** dell'informazione di **5-30m/s**. Anche in questo caso, saranno le caratteristiche di queste terminazioni ad essere tali per cui gli stimoli caldi e freddi faranno sì che ci saranno dei cambiamenti nello stato dei canali ionici (della composizione chimica dei fluidi extra ed intra cellulari), nel potenziale di membrana e quindi faranno sì che l'informazione termica venga trasdotta in segnale elettrico - segnale neurale con il potenziale d'azione.

La via di trasmissione dell'informazione termica (relativa a caldo e freddo) è detta **VIA SPINOTALAMICA**. In questo caso gli **assoni primari afferenti dei neuroni sensoriali entrano nel midollo spinale** e fanno subito sinapsi sui **neuroni del CORNO DORSALE DEL MIDOLLO SPINALE**.

Gli assoni di tali neuroni, dopo aver fatto sinapsi, vanno subito incontro a **decussazione** passando dal lato opposto del corpo. Viaggiano quindi lungo le **colonne anterolaterali del midollo spinale** fino al **talamo**, dove fanno sinapsi principalmente nel **NUCLEO VENTRALE POSTERIORE**. Anche in questo caso, le informazioni relative alla faccia e al capo, sono trasportate dalle vie trigeminali. Da qui l'informazione arriva alla **CORTECCIA SOMATOSENSORIALE** dove subisce poi l'elaborazione gerarchica.

## LA NOCICEZIONE

La **NOCICEZIONE**, ovvero la **sensazione di dolore**, è una prerogativa **fondamentale alla sopravvivenza**, dal momento che ci consente di rilevare la presenza di stimoli nocivi che siano a contatto con il nostro corpo. La sensazione nocicettiva porta in realtà a **percezioni complesse** e dalle caratteristiche variegata (dolore da irritazione, urente, pungiforme ecc.). Inoltre, possono essere rilevate

come nocive **stimolazioni di diversa tipologia** come stimolazioni termiche, meccaniche, chimiche. A questo corrisponde il fatto che la nocicezione è mediata da **recettori di differente tipologia**. Questo è da tenere presente perchè siamo abituati a pensare al dolore come qualcosa di negativo, tuttavia il dolore è la raccolta di informazioni dolorifiche ed è fondamentale perchè ci dà un avvertimento rispetto al fatto che stimoli nocivi per il nostro corpo stanno entrando in contatto con il nostro corpo stesso. Essere privi della capacità di raccogliere informazioni dolorifiche può essere molto grave, individui che per motivazioni legate alla genetica o per motivi legati a lesioni, sono/divengono privi di questa prerogativa, vanno spesso incontro a lesioni o danni gravi e molto spesso anche alla morte. È importante ricordare che la nocicezione quindi la sensazione di dolore è in realtà fondamentale per la nostra sopravvivenza.

I **NOCICETTORI** sono infatti costituiti anche in questo caso da **terminazioni nervose libere** (degli assoni primari afferenti) presenti sia nella **pelle glabra** che in quella **irsuta**. Sono le caratteristiche di queste terminazioni che consentono la trasmissione e la codifica dell'informazione nocicettiva che poi viene trasportata verso il sistema nervoso centrale e l'encefalo.

Sono stati distinti almeno **tre tipi principali** di nocicettori:

1. **NOCICETTORI TERMICI** che sono attivati dalle **temperature estreme**;
2. **NOCICETTORI MECCANICI** che sono attivati da **stimoli pressori intensi**; come quelli che possono ledere la nostra pelle: pungerla, romperla...
3. **NOCICETTORI POLIMODALI** che sono attivati da **stimoli termici, meccanici e anche chimici**: quando un agente chimico nocivo per la nostra pelle entra in contatto con essa

Le fibre che trasportano l'informazione di tipo nocicettivo, che è trasdotta a livello delle terminazioni in segnale neurale, sono caratterizzate da **diametro piccolo**, in alcuni casi sono **mielinizzate** in altri **non mielinizzate**. Questo comporta che la velocità di conduzione dell'informazione nocicettiva possa variare fra **0,5 e 30 m/s**.

La **via di trasmissione** dell'informazione nocicettiva è la stessa attraverso cui viaggiano (naturalmente segregate) le informazioni relative alla termoccezione. Si tratta quindi principalmente della **VIA SPINOTALAMICA** e della **VIA TRIGEMINALE**.



Nella percezione del dolore si distinguono **differenti componenti**. Questo implica il coinvolgimento di aree corticali differenti:

1. La **COMPONENTE SENSORIALE** del dolore riguarda la percezione dell'**INTENSITA' DELLO STIMOLO DOLOROSO** e sembra sia elaborata dalla **CORTECCIA SOMATOSENSORIALE PRIMARIA** e **SECONDARIA**;
2. La **COMPONENTE EMOTIVA IMMEDIATA** del dolore che riguarda la percezione della **SPIACEVOLEZZA DELLO STIMOLO DOLOROSO** e sembra sia elaborata dalla **CORTECCIA CINGOLATA ANTERIORE** e dalla **CORTECCIA INSULARE**;
3. La **COMPONENTE EMOTIVA A LUNGO TERMINE** del dolore riguarda la consapevolezza della **MINACCIA AL BENESSERE FUTURO** (conseguenze del dolore che viene rilevato), rappresentata dallo stimolo nocivo e sembra coinvolgere la **CORTECCIA PREFRONTALE**.

Molti studi sono dedicati inoltre alla **modulazione endogena ed esogena del dolore**, che coinvolge numerosi meccanismi.

Modulazione endogena: in specifiche situazioni, stimoli dolorosi provenienti dal nostro corpo siano addirittura annullate e non si sentano in virtù di altre motivazioni o di meccanismi di controllo centrali sulle sensazioni afferenti di tipo dolorifico.

Si studia anche la possibilità di modulazione esogena del dolore, naturalmente, la possibilità di questa modulazione coinvolge differenti meccanismi che riguardano diversi sistemi nel nostro sistema nervoso e diverse aree del nostro cervello e sono tutt'ora in studio.

## CONCLUSIONI

- In questa lezione sono state introdotte le caratteristiche generali del sistema somatosensoriale e le principali funzioni che esso media
- È stato illustrato come gli assoni afferenti primari trasmettano l'informazione somatosensoriale dalla periferia al sistema nervoso centrale
- Sono state delineate le principali caratteristiche generali della pelle
- Sono state descritte le principali caratteristiche del sistema somatosensoriale che supportano il tatto, la termoccezione e la nocicezione

## Il controllo del movimento - parte uno: Muscoli scheletrici e controllo spinale del movimento

### ORGANIZZAZIONE GERARCHICA DEL CONTROLLO MOTORIO

Il movimento è una componente essenziale del nostro comportamento.

All'inizio del '900 Sherrington diceva che "tutto quello che può fare il genere umano è muovere cose". Potrebbe sembrare una visione un po' riduttiva, tuttavia, in effetti, se pensiamo anche alla nostra esperienza possiamo comprendere che il movimento veicola la nostra azione articolandosi in moltissimi comportamenti diversi, tanto che effettivamente, il movimento è alla base del nostro parlare o anche di qualsiasi azione nel nostro ambiente, anche di azioni molto importanti e devastanti come abbattere una foresta (Sherrington).

Una componente essenziale del comportamento è il movimento del nostro corpo. Il **SISTEMA MOTORIO** è costituito dai muscoli e dai neuroni che li governano.

I comandi alla base della generazione del movimento da parte dei muscoli vengono detti **PROGRAMMI MOTORI**. Ad un livello di base, i programmi motori vengono gestiti dal **MIDOLLO SPINALE**. A questo proposito si cita sempre un'immagine decisamente cruenta ma d'effetto che veicola bene il concetto: l'immagine del pollo a cui è stata tagliata la testa che si aggira ancora per l'aia (trasformatasi anche in un'espressione idiomatica). Questo ci dice che alcuni comportamenti quali anche la locomozione, possono essere gestiti anche dal solo midollo spinale.

Tali programmi sono tuttavia accessibili, eseguibili e modificabili dai comandi provenienti dal **CERVELLO**.

L'unità di base del comportamento può essere considerato il **RIFLESSO** ovvero: una risposta motoria innata, semplice e altamente stereotipata a uno stimolo sensoriale come può essere uno stimolo tattile, pressorio oppure dolorifico. Il riflesso è controllato dal **midollo spinale**.

Nel suo complesso, il controllo motorio si articola in differenti **livelli gerarchici**:

1. **SISTEMA SCHELETRICO** e i **MUSCOLI** determinano di base, quali movimenti sono possibili. È il nostro sistema scheletrico di base, la forma, il peso ed il volume, a determinare quali movimenti ci sono possibili. È nostra esperienza che organismi ed individui con differenti caratterizzazioni in termini di apparato scheletrico e muscolare, hanno la possibilità di compiere dei movimenti diversi. Sappiamo anche, sempre dalla nostra esperienza, che non tutti i movimenti sono possibili ad esempio ai nostri arti;
2. **MIDOLLO SPINALE** controlla i muscoli scheletrici in risposta alle informazioni sensoriali. Nei casi più semplici, la risposta consiste in un riflesso. Nei casi più complessi, a livello del midollo spinale, è implementato l'ordine motorio proveniente dal cervello. È da tenere presente rispetto a questo livello della catena gerarchica che supporta la nostra capacità di movimento, che comunque anche se i programmi motori presenti a livello del midollo possono essere e sono modulati dai comandi che provengono dal cervello in modo che si articolino i movimenti volontari, in realtà i comandi diretti al

nostro apparato muscolare, vengono sempre dall'apparato muscolare. Anche se il comando motorio che noi agiamo con il nostro apparato muscolare scheletrico proviene dal cervello, comunque in via diretta, questo comando passa dal midollo spinale e quindi ci arriva dal midollo spinale;

3. **TRONCO DELL'ENCEFALO** integra tutti i comandi motori provenienti dal resto del cervello e li trasmette al midollo spinale. In senso contrario, trasmette ai livelli più alti del cervello le informazioni sensoriali corporee che provengono dal midollo spinale;
4. **CORTECCIA MOTORIA PRIMARIA** invia comandi che danno l'avvio ai movimenti volontari;
5. **CORTECCIA MOTORIA NON PRIMARIA** riceve informazioni dalle altre regioni cerebrali e le integra inviando messaggi alla corteccia motoria primaria. In questo modo alla corteccia motoria primaria arriva una sintesi delle informazioni elaborate nelle altre aree corticali;
6. **CERVELLETTO** e **GANGLI DELLA BASE** modulano l'attività degli altri centri di controllo motorio. Regolando l'attività della corteccia motoria agiscono in funzione dell'avvio e della coordinazione dei movimenti volontari.

## I MUSCOLI SCHELETRICI

I muscoli possono essere divisi sulla base del loro aspetto (come appaiono quando il tessuto muscolare viene osservato al microscopio) in due grandi categorie: i **muscoli lisci** e i **muscoli striati**.

I **MUSCOLI LISCI** sono coinvolti nel controllo della **peristalsi** e del **flusso** sanguigno e sono innervati dal **sistema nervoso autonomo**;

I **MUSCOLI STRIATI** come il **muscolo cardiaco** (innervato dal sistema nervoso autonomo con la funzione di accelerare e rallentare il battito del cuore) e i **muscoli scheletrici**.

I **MUSCOLI SCHELETRICI** sono responsabili del movimento del nostro scheletro e dunque del nostro comportamento. Questo perchè effettivamente veicolano una quantità di movimenti molto differenti, sono alla base dei movimenti delle nostre ossa, dei movimenti che ci consentono di muovere i nostri occhi, di respirare ed espirare, quindi di una quantità di movimenti veramente diversi che supportano innumerevoli comportamenti fondamentali per la nostra interazione con l'ambiente.

La maggior parte dei muscoli scheletrici è attaccata alle ossa su entrambe le estremità e muove le ossa contraendosi. I muscoli sono fissati alle ossa mediante i **TENDINI**: bande di tessuto connettivo.

I movimenti principali che compiono i muscoli scheletrici sono flessione ed estensione. Mediante la **FLESSIONE** la parte in movimento si avvicina al piano frontale, mediante **L'ESTENSIONE**, la parte in movimento si allontana dal piano frontale. Sono due movimenti di cui abbiamo noi stessi esperienza: mediante la flessione i nostri arti si avvicinano al piano frontale; mediante l'estensione si allontanano.

I muscoli che operano insieme in un movimento sono detti **sinergici**.

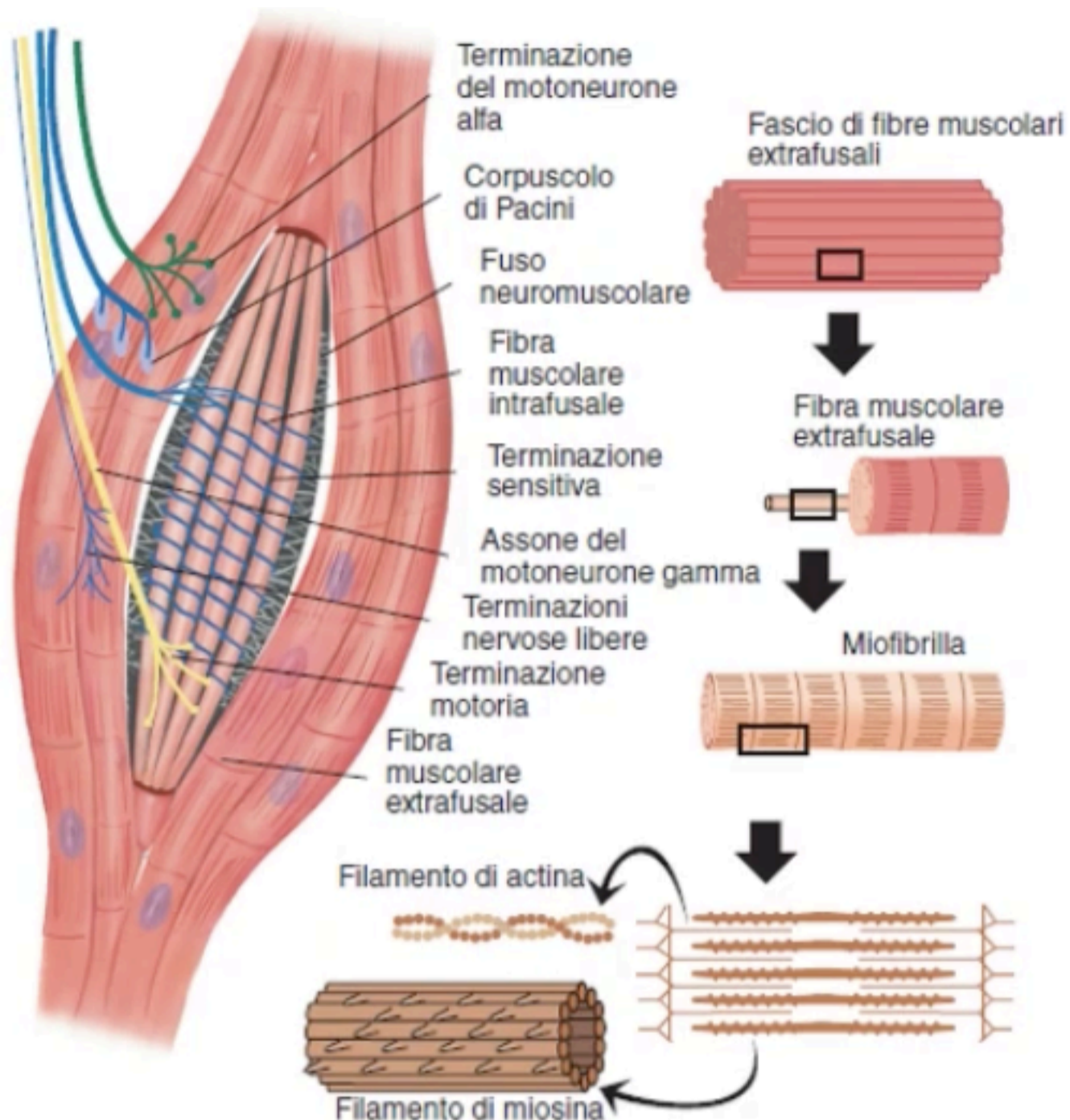
I muscoli che tirano l'articolazione in due direzioni opposte sono detti **antagonisti**.

Possiamo aggiungere che i muscoli che presiedono ai movimenti del tronco sono detti **MUSCOLI ASSIALI**. I muscoli assiali si occupano in particolare della postura.

I muscoli che muovono la spalla, il gomito, le pelvi ed il ginocchio sono detti **MUSCOLI PROSSIMALI** i

quai sono fondamentali, per esempio, per la locomozione. I muscoli che muovono mani, piedi e dita sono detti **MUSCOLI DISTALI**, sono fondamentali per la manipolazione degli oggetti.

## L'UNITA' MOTORIA



*Qual è il meccanismo che consente al muscolo di ricevere il comando motorio e di provocare il movimento delle ossa?*

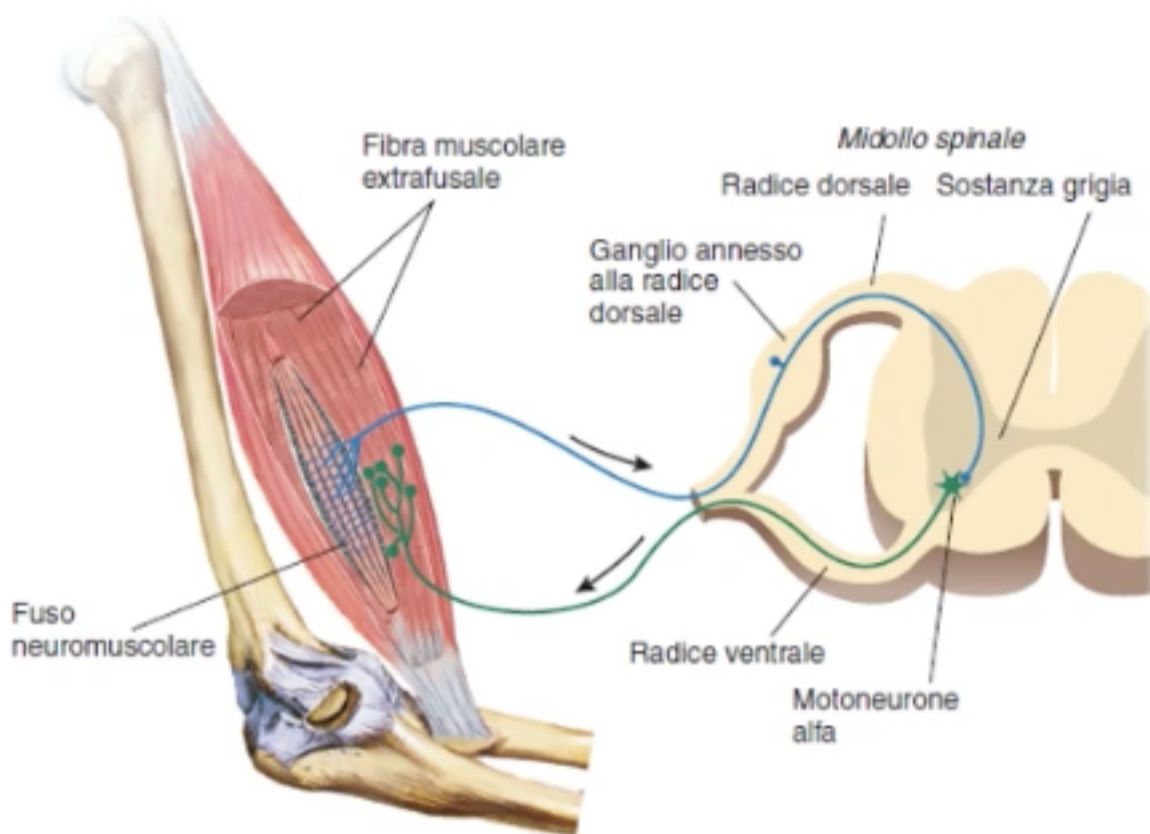
Un muscolo è costituito da migliaia di **FIBRE MUSCOLARI**. Ogni fibra muscolare è costituita da un fascio di **MIOFIBRILLE**.

Ogni **MIOFIBRILLA** è costituita dalla sovrapposizione di alcuni filamenti proteici che possono essere spessi (costituiti da **miosina**) e sottili (costituiti da **actina**). Sui filamenti di miosina si trovano delle piccole protusioni, detti **ponti trasversali di miosina**, sono importanti perchè sono gli elementi che si attaccano ai filamenti di actina, provocando la contrazione muscolare. Alla base della contrazione muscolare c'è proprio l'interazione tra questi due tipi di filamento che compongono le miofibrille.

Le fibre muscolari assolvono a molte funzioni differenti e possono essere classificate in due tipologie principali:

- **FIBRE A CONTRAZIONE VELOCE**: che si contraggono in modo rapido e potente, vanno incontro a rapido affaticamento. Sono di questo tipo per esempio, le fibre che supportano il nostro movimento nel cammino, nella corsa. Sono movimenti alla base di reazioni che devono essere molto veloci (es. reazione di fuga in situazione di pericolo);
- **FIBRE A CONTRAZIONE LENTA**: sono poco veloci ma resistono meglio alla fatica. Sono di questo tipo le fibre che supportano per esempio i comportamenti statici (es. rimanere in piedi più o meno fermo per molto tempo).

*Ma cosa provoca la **contrazione** della fibra muscolare?*



La contrazione del muscolo che è la base del nostro movimento, è provocata dall'innervazione della membrana della fibra muscolare da parte di un **MOTONEURONE**. La muscolatura scheletrica è innervata dai motoneuroni inferiori (si chiamano inferiori in contrapposizione ai motoneuroni superiori che sono quelli che si trovano nel cervello) che trasmettono i loro comandi diretti ai muscoli, si trovano nel **corno ventrale del midollo spinale**. Nella raffigurazione si vede appunto nel corno ventrale del

midollo spinale il corpo cellulare di un motoneurone inferiore. Sono solo i motoneuroni inferiori che provocano in maniera diretta la contrazione muscolare. Come dicevamo prima, anche se stiamo parlando di un movimento volontario che quindi è provocato da un comando che viene dal cervello, comunque in via diretta, il comando viene trasmesso dal motoneurone inferiore: arriva al motoneurone inferiore e da lì viene trasmesso direttamente al muscolo.

I motoneuroni responsabili della generazione della contrazione muscolare sono detti **MOTONEURONI ALFA**. Quello che abbiamo visto nella figura, è un motoneurone alfa.

Il motoneurone alfa è dotato di un grosso assone mielinizzato (innerva con il suo assone mielinizzato) e con esso innerva un certo numero di fibre muscolari il quale varia a seconda della precisione con cui il muscolo deve essere controllato per assolvere in modo ottimale alla sua funzione. Ad esempio per i movimenti oculari il rapporto deve essere basso, quindi un motoneurone alfa dovrà innervare di poche fibre muscolari perchè si tratta di movimenti molto precisi. Se si parla ad esempio del movimento delle gambe, il comando potrà essere meno fine, più grossolano, quindi il motoneurone alfa potrà innervare un

gran numero di fibre muscolari.

Un motoneurone alfa e tutte le fibre muscolari che innerva, sono raggruppati nell'unità elementare del controllo motorio, ovvero l'**UNITA' MOTORIA**. L'unità motoria è un concetto molto importante nel controllo motorio e appunto è l'insieme del motoneurone alfa con tutte le fibre muscolari che questo motoneurone innerva.

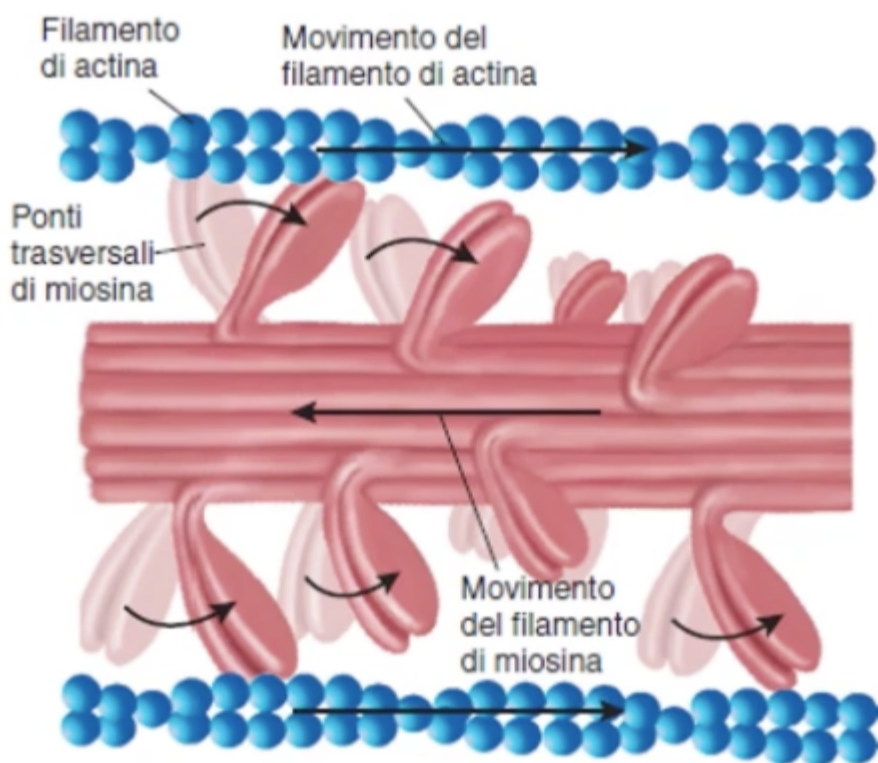
Il contatto sinaptico tra il terminale dell'assone del neurone alfa e la membrana della fibra muscolare è detta **giunzione neuromuscolare**.

La **GIUNZIONE NEUROMUSCOLARE** costituisce un contatto sinaptico molto grande ed efficace. (efficace: è un contatto "a colpo sicuro").

All'arrivo a livello della giunzione del **potenziale d'azione**, il terminale rilascia **ACETILCOLINA (Ach)** provocando la depolarizzazione della membrana postsinaptica detta **PLACCA MOTRICE**—> il cosiddetto **potenziale di placca**.

Il potenziale di placca provoca sempre un potenziale d'azione nella fibra muscolare, che si propaga lungo tutta la sua lunghezza. Non è una volta sì e una no, non deve raggiungere una certa quantità di potenza, il potenziale d'azione è sempre provocato.

La depolarizzazione della fibra muscolare apre i **canali voltaggio-dipendenti per il calcio**. Questo fa **entrare gli ioni calcio** nel citoplasma della fibra. Ioni calcio entrano attraverso i canali voltaggio dipendenti per il calcio che si sono aperti per la depolarizzazione della fibra muscolare.



L'entrata degli ioni calcio permettono alle miofibrille di estrarre energia dall'adenosin trifosfato (**ATP**) disponibile nel citoplasma. In questo modo, i ponti trasversali di miosina si legano ai filamenti di actina, ruotando e facendo scivolare un filamento sull'altro. Tale movimento provoca l'accorciamento ovvero la **contrazione** della fibra muscolare.

La **forza della contrazione muscolare** varia, ed è determinata dalla **frequenza media di scarica delle unità motorie** e dal **numero di unità motorie coinvolte**. Come sappiamo, la forza della contrazione di un muscolo non è sempre la stessa ma dipende appunto da quello che ci serve fare, dall'obiettivo del movimento. Può essere più o

meno forte e questo è determinato da vari meccanismi messi in atto dall'unità motoria o che sono relativi all'unità motoria e quindi dal numero di unità motorie coinvolte.

## IL FEEDBACK PROPRIOCETTIVO DAI MUSCOLI

È molto importante, perchè i nostri movimenti siano ben finalizzati ai nostri obiettivi, azioni e quindi siano adeguatamente rapidi e/o coordinati, è necessario che il midollo spinale e il cervello possano costantemente monitorare lo stato dei muscoli e delle articolazioni e quindi la posizione delle parti del corpo. Il midollo spinale ed il cervello devono poter sapere sempre in che stato si trovano i muscoli.

L'informazione sensoriale che riguarda lo stato, la posizione ed il movimento del nostro corpo detta **PROPRIOCEZIONE**.

La propiocezione muscolare è mediata da due tipi di recettori, ovvero:

- **Fusi neuromuscolari**
- **Organi tendinei del Golgi**

## IL FUSO NEUROMUSCOLARE

Il **fuso neuromuscolare** è costituito da fibre muscolari specializzate, che sono dette **intrafusali** perchè sono contenute in una capsula fibrosa posta all'interno del muscolo.

Le fibre muscolari intrafusali si pongono in parallelo rispetto alle fibre muscolari extrafusali, in modo da rilevare i **CAMBIAMENTI NELLA LUNGHEZZA DEL MUSCOLO (STIRAMENTO)**. Il recettore propriocettivo, quando il muscolo viene stirato e quindi si allunga, recepisce l'informazione su questo stato del muscolo, quindi il fuso neuromuscolare rileva lo stiramento del muscolo.

*Come trasmette al midollo spinale e al cervello questa informazione il fuso neuromuscolare?*

L'informazione viene trasmessa dalle fibre intrafusali, da un gruppo di assoni mielinizzati molto spessi che avvolgono le fibre intrafusali. (slide—> per trasmettere al midollo spinale e al cervello questa informazione, le fibre intrafusali sono avvolte da un gruppo di spessi assoni mielinizzati).

Tali assoni portano l'informazione sulla lunghezza del muscolo entrando dalle radici dorsali nel **corno ventrale del midollo spinale**. Queste fibre che portano l'informazione dal fuso neuromuscolare arrivano a fare sinapsi sul motoneurone alfa. L'informazione propriocettiva, attraverso i fusi neuromuscolari arriva al motoneurone alfa.

Le fibre muscolari intrafusali sono innervate anche, alle due estremità del fuso neuromuscolare dagli assoni di un altro tipo di motoneurone inferiore detto **motoneurone gamma**. Queste terminazioni motorie provocano la contrazione delle fibre intrafusali, mantenendo la lunghezza di esse simile a quella del muscolo in stiramento, in modo che possano continuare a rilevarne lo stimolo. Lo stesso avviene per il motoneurone alfa e le fibre extrafusali. *Perché anche queste fibre si devono contrarre quando si contraggono le fibre extrafusali?* Immaginiamo la contrazione: si contraggono le fibre extrafusali e quindi le fibre che costituiscono l'interezza del muscolo e che invece le fibre intrafusali rimangano più lunghe, non più tese quanto le altre fibre. Non potrebbero più rilevare lo stato del muscolo e quindi lo stato di allungamento dove il muscolo si trova. È importante che le fibre intrafusali si contraggano in maniera omogenea alle fibre extrafusali.

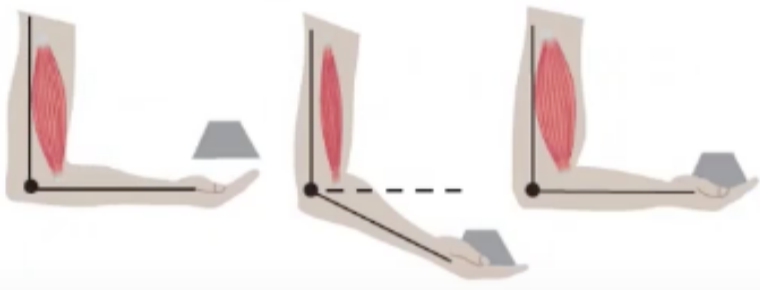
## ORGANO TENDINEO DEL GOLGI

All'interno dei tendini si trova invece l'**ORGANO TENDINEO DEL GOLGI**. L'organo tendineo del Golgi rileva lo **STIRAMENTO** esercitato dal muscolo sull'osso, attraverso il tendine che li collega. Le fibre afferenti portano l'informazione relativa entrando dalle radici dorsali nel **corno ventrale del midollo spinale**.

## IL RIFLESSO MONOSINAPTICO DA STIRAMENTO

La circuitazione descritta fra i muscoli e il midollo spinale spiega completamente il controllo spinale di una risposta semplice a una stimolazione sensoriale, ovvero il **RIFLESSO MONOSINAPTICO DA STIRAMENTO**, la contrazione che risulta dallo stiramento di un muscolo. Tutti noi abbiamo probabilmente esperienza di questo tipo di riflesso monosinaptico nel riflesso patellare che è un riflesso che viene valutato negli esami neurologici per valutare l'integrità dei riflessi ed è quel riflesso che viene provocato battendo con un martelletto al di sotto della rotula che provoca, di riflesso, l'estensione della gamba al di sotto della rotula. Questo tipo di riflesso non ci dà l'evidenza di quanto questo riflesso sia importante e funzionale nel nostro comportamento. Un altro esempio però ci può far capire meglio quanto l'integrità dei riflessi sia fondamentale nella nostra azione.

Il riflesso monosinaptico si verifica, ad esempio, nei seguenti passaggi:



-un peso viene applicato sulla mano, facendola scendere verso il basso;

-Il muscolo viene stirato;

-Vengono stimolate le afferenze del fuso neuromuscolare;

- Le afferenze fanno sinapsi nel corno ventrale del midollo spinale con i motoneuroni alfa che innervano le fibre muscolari extrafusali del muscolo stirato;
- I motoneuroni vengono eccitati;
- I motoneuroni alfa stimolano il muscolo a opporsi allo stiramento;
- La mano si solleva e sostiene il peso.



Un'altra funzione importante del riflesso sinaptico da stiramento è il **controllo della postura**. Questo riflesso supporta il sistema vestibolare e il sistema visivo nel consentirci il mantenimento della postura eretta.

Il controllo della postura è evidentemente fondamentale nel nostro muoverci nell'ambiente e nel nostro stare nel nostro ambiente,

comporta poi la collaborazione tra innumerevoli sistemi tra i quali il sistema visivo, il sistema vestibolare. È comunque supportata anche dal nostro sistema motorio proprio mediante un meccanismo di riflesso monosinaptico che riguarda il muscolo del nostro polpaccio che nel momento in cui noi ci protendiamo in

avanti viene stirato, questo stiramento provoca una contrazione del muscolo che provoca una forza esercitata sull'avampiede, ciò induce il ritorno alla stazione eretta.

## I RIFLESSI POLISINAPTICI

Il riflesso monosinaptico da stiramento è l'unico conosciuto che coinvolga un'unica sinapsi. Tutti gli altri sono **RIFLESSI POLISINAPTICI**, che coinvolgono circuitazioni più o meno complesse. Ad esempio, le fibre afferenti dall'organo tendineo del Golgi possono far sinapsi nel midollo spinale su **interneuroni inibitori**. Tali neuroni fanno sinapsi sui motoneuroni alfa che innervano lo stesso muscolo da cui partiva l'informazione propriocettiva proveniente dall'organo tendineo del Golgi. Poiché gli interneuroni rilasciano glicina, la loro scarica genera **potenziali postsinaptici inibitori** nei motoneuroni alfa. L'interneurone quindi inibisce l'azione del motoneurone alfa. Questo riduce la forza della contrazione, evitando danni ai tendini e alle ossa collegati ai muscoli. Quando l'organo tendineo del Golgi rileva che lo stiramento che il muscolo servita sull'osso è troppo forte, inibisce la contrazione in modo che l'apparato scheletrico muscolare non subisca dei danni.

## CONCLUSIONI

- In questa lezione è stata introdotta l'articolazione gerarchica dei sistemi che sovrintendono al controllo motorio.
- È stata descritta l'anatomia dei muscoli scheletrici e la classificazione funzionale di essi.
- È stata descritta la struttura anatomica e il funzionamento dell'unità motoria.
- Sono state descritte le strutture preposte alla propriocezione in relazione ai muscoli e il loro funzionamento.
- Sono stati introdotti e descritti i meccanismi che sono alla base del riflesso monosinaptico da stiramento e dei riflessi polisinpatici.

## Il controllo del movimento - parte due: controllo cerebrale del movimento

### INTRODUZIONE AL CONTROLLO CEREBRALE DEL MOVIMENTO

Il controllo motorio si struttura in un'organizzazione gerarchica di livelli. Alla base della nostra possibilità di muoverci si trova l'apparato scheletrico e l'apparato muscolare, che ci danno la possibilità di compiere tutti i movimenti che effettuiamo nel nostro ambiente ma ci pongono anche alcuni vincoli rispetto ad alcune tipologie di movimenti che ci è possibile effettuare oppure no.

Alcuni programmi motori di base possono essere gestiti a livello del midollo spinale. Si è già parlato infatti di riflessi monosinaptici e riflessi polisinaptici.

L'esecuzione dei **MOVIMENTI VOLONTARI** coinvolge tuttavia necessariamente il controllo da parte del **cervello**.

Il controllo cerebrale del movimento si articola a sua volta gerarchicamente su tre livelli:

1. La produzione di **STRATEGIE MOTORIE**, che costituisce il livello più alto del controllo, e prevede la formulazione dello **scopo finale del movimento** e della **strategia più funzionale** a raggiungerlo. Alto livello di programmazione del movimento. Coinvolge principalmente la **CORTECCIA ASSOCIATIVA** e **GANGLI DELLA BASE**;
2. L'elaborazione di **TATTICHE MOTORIE**, ovvero i **pattern spazio-temporali di contrazioni muscolari** adeguati a raggiungere in modo fluido e preciso lo scopo finale del movimento. Coinvolge principalmente la **CORTECCIA MOTORIA** e il **CERVELLETTO**;
3. **L'ESECUZIONE MOTORIA**, il livello più basso, ovvero l'**attivazione di neuroni ed interneuroni che generano il movimento** finalizzato allo scopo e consentono gli aggiustamenti necessari affinché lo stesso sia fluido e preciso. Coinvolge il **TRONCO DELL'ENCEFALO** e il **MIDOLLO SPINALE**.

L'efficace controllo del movimento ai differenti livelli gerarchici prevede una stretta interazione dei centri cerebrali coinvolti con quelli che raccolgono ed elaborano l'**INFORMAZIONE SENSORIALE**.

L'informazione sensoriale (organi di senso che raccolgono informazioni su equilibrio, postura, recettori propriocettivi...) è fondamentale **sia a livello di programmazione** del movimento, per elaborare le strategie e le tattiche motorie più adeguate, **sia a livello dell'esecuzione** del movimento, per monitorare gli effetti dello stesso ed effettuare gli opportuni aggiustamenti, nel corso dello specifico movimento e, in seguito, in movimenti analoghi.

Si parla a questo proposito di **FEEDBACK SENSORIALE** del movimento. Nel controllo motorio è strettamente connesso un feedback sensoriale.

### LE VIE DISCENDENTI DEL CONTROLLO MOTORIO

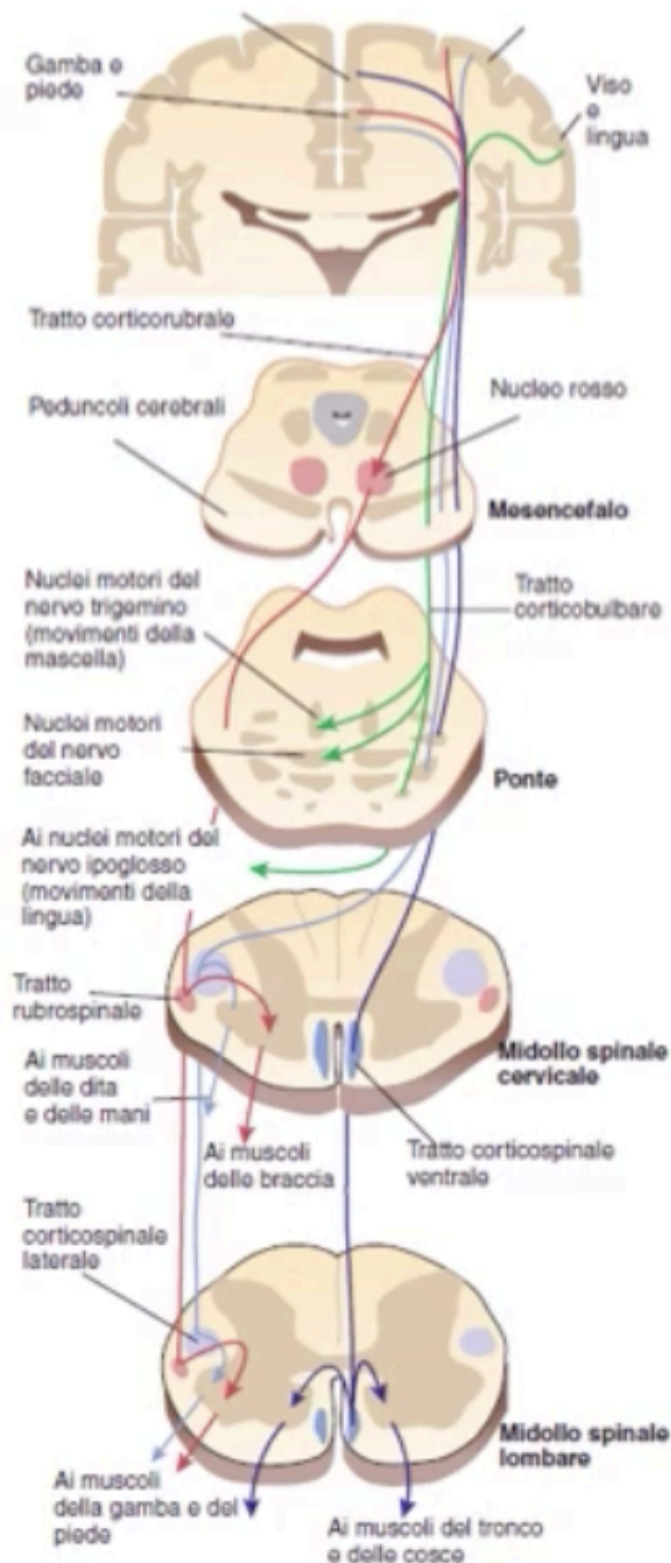
*Ma in quale modo il cervello trasmette comandi al midollo spinale, in modo che i motoneuroni controllino l'esecuzione dei programmi motori ad opera dei muscoli?*

Sappiamo che dal tronco encefalico partono alcuni comandi, perchè da lì partono i nervi cranici quindi partono comandi diretti ai muscoli. Per arrivare al midollo è necessario però che gli assoni che provengono dai neuroni cerebrali percorrano una lunga strada, questa strada è percorsa attraverso due vie. (slide) Il controllo motorio che il cervello esercita sul midollo è veicolato da due grandi vie di discesa degli assoni dei neuroni cerebrali, che prendono il nome dalla loro localizzazione nella sostanza bianca del midollo spinale:

## 1. VIA LATERALE

## 2. VIA VENTROMEDIALE

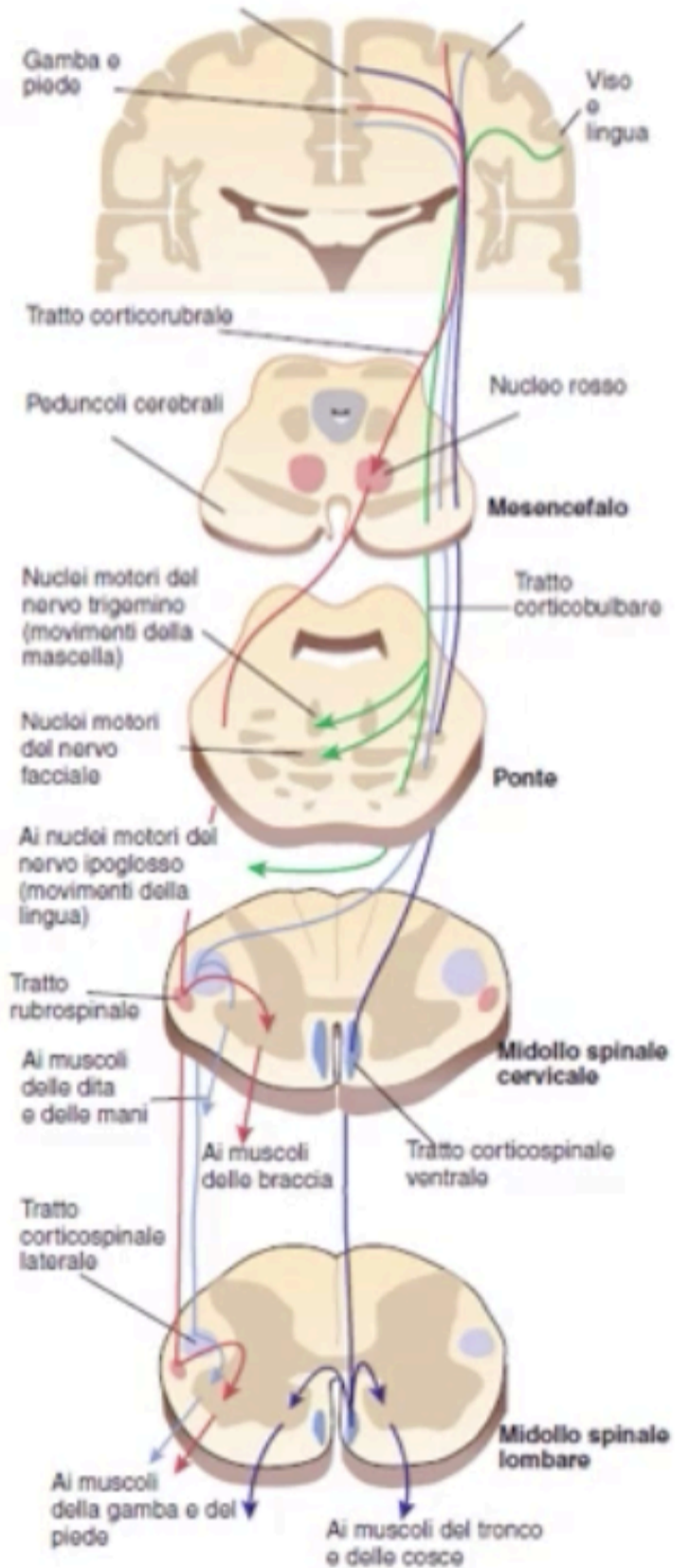
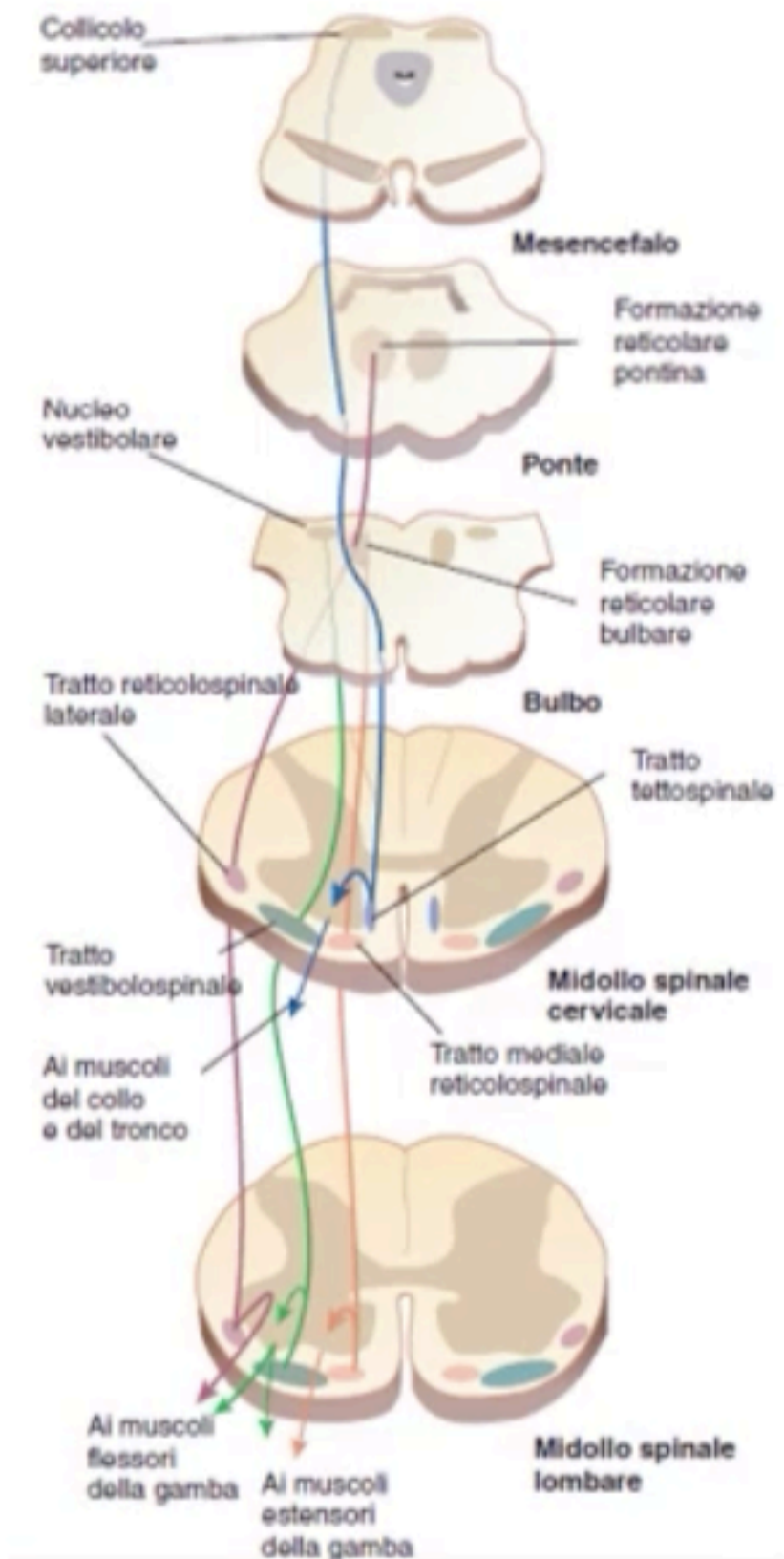
La **VIA LATERALE** è principalmente coinvolta nel controllo del **MOVIMENTO VOLONTARIO DELLA MUSCOLATURA DISTALE**. Quindi per esempio: arti, braccia, mani, dita... è particolarmente coinvolto nei movimenti indipendenti quindi, per esempio, un movimento che un arto compie indipendentemente dall'altro. Questa via è sotto il controllo diretto della **corteccia**.



La via laterale, consiste in tre differenti tratti. I tratti sono da intendersi come raggruppamento di assoni:

1. **TRATTO CORTICOSPINALE:** è costituito dagli assoni di **neuroni corticali** che fanno sinapsi con i motoneuroni della sostanza grigia del **midollo spinale**. Controlla i **MOVIMENTI DELLE PARTI DISTALI DEGLI ARTI SUPERIORI E INFERIORI**. Sarà particolarmente dedicato alle mani e/o dita... 2/3 degli assoni che compongono questo tratto provengono dalla corteccia motoria. È importante anche ricordare che, questo tratto, alla sezione del tessuto (sezionato) ha una forma pressoché triangolare, per questo viene detto anche tratto piramidale. Presso la giunzione fra bulbo e midollo spinale, il tratto corticospinale effettua la **decussazione piramidale** e passa a scendere nella parte controlaterale del midollo. Questo è il motivo per cui la corteccia motoria destra controlla i movimenti della parte sinistra del corpo, e viceversa. Questo è il motivo per cui se, per esempio, si incorra in un danno di un emisfero, questi porteranno ad una sintomatologia a carico del controllo motorio nella parte controlaterale del corpo. Quindi un danno a destra provocherà un deficit a sinistra, e viceversa.
2. **TRATTO CORTICOBULBARE:** è come il precedente costituito dagli assoni di **neuroni corticali**, ma proietta al **bulbo**, nei **nuclei motori di alcuni nervi cranici**. Controlla i **MOVIMENTI DELLA FACCIA, DEL COLLO, DELLA LINGUA E DI PARTE DEI MUSCOLO EXTRAOCULARI**. Per la maggior parte, il tratto corticobulbare, proietta in maniera bilaterale.
3. **TRATTO RUBROSPINALE:** ha origine nel **nucleo rosso** del mesencefalo che riceve la maggior parte degli input dalla corteccia motoria, attraversa la linea mediana a livello del ponte e corre parallelo al tratto corticospinale per fare sinapsi con i motoneuroni della sostanza grigia del **midollo spinale**. Controlla i **MOVIMENTI DI AVAMBRACCI E MANI**. Per quanto sia un tratto importante nei mammiferi, nell'uomo si è riscontrato che, con l'evoluzione, questo tratto ha perso un po' della sua funzione a favore del tratto corticospinale, quindi risulta essere investito di un ruolo meno oneroso rispetto a quello dell'altro tratto.

La **VIA VENTROMEDIALE** è principalmente coinvolta nel controllo dei **MOVIMENTI AUTOMATICI**, e in particolare nell'uso dell'informazione sensoriale per il mantenimento **dell'equilibrio**, della **postura corporea** e della **locomozione**. Questa via è principalmente sotto il controllo diretto del **tronco dell'encefalo**. Queste vie corrono principalmente in posizione mediale nella sostanza bianca del midollo. La via ventromediale consiste di quattro differenti tratti:



1. **TRATTO VESTIBOLOSPINALE:** origina dai nuclei vestibolari del bulbo. Controlla i **MUSCOLI DEL COLLO E DELLA SCHIENA** che guidano i **MOVIMENTI DELLA TESTA** e la **POSTURA**.
2. **TRATTO TETTOSPINALE:** origina dai **collicoli superiori** che ricevono input diretto dalla retina e dalle corteccie visiva, somatosensoriale e uditiva. Sulla base di questi input, i collicoli superiori sono in grado di formare una mappa dell'ambiente esterno, sulla base del quale il tratto tettorale sarà in grado di gestire il coordinamento dei movimenti del capo, tronco e spalle, con i movimenti oculari.  
—>Controlla il **COORDINAMENTO DEI MOVIMENTI DEL CAPO, TRONCO E SPALLE CON I MOVIMENTI OCULARI**.
3. **TRATTO RETICOLOSPINALE:** origina dalla formazione reticolare del tronco dell'encefalo. Controlla **FUNZIONI AUTOMATICHE** (tono muscolare, respirazione, tosse, starnuto...) e **DEAMBULAZIONE**.

4. **TRATTO CORTICOSPINALE VENTRALE:** origina dalla **corteccia motoria**. Controlla i **MOVIMENTI DEI SEGMENTI PROSSIMALI DEGLI ARTI E DEL TRONCO** coinvolti nella **POSTURA** e nella **DEAMBULAZIONE**.

Questi tratti controllano i motoneuroni della **porzione ventromediale della sostanza grigia del midollo spinale**. Ricevono input dalla porzione di **corteccia motoria** che controlla il **tronco** e i **muscoli prossimali**, dalla **corteccia premotoria** e da varie **aree sottocorticali** (fra cui amigdala, ippocampo e gangli della base).

## LA CORTECCIA MOTORIA

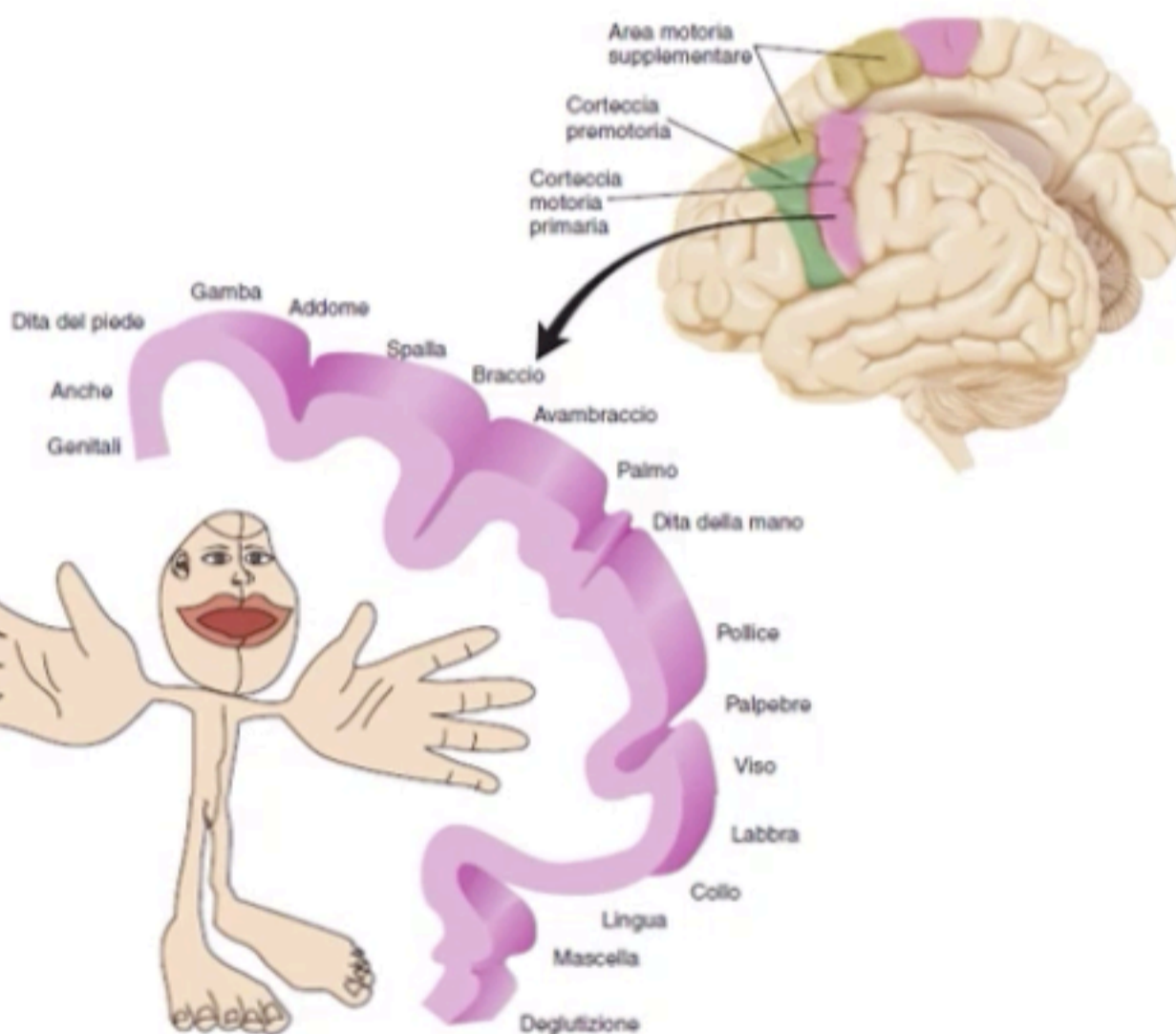
*Quali sono le aree cerebrali che controllano il movimento?*

La **a** è una regione del lobo frontale che comprende:

1. **La CORTECCIA MOTORIA PRIMARIA**, posta nel giro precentrale, anteriormente al solco centrale;

2. **AREA PREMOTORIA**, si pone in posizione rostrale rispetto all'area motoria primaria, con localizzazione laterale (verde)

3. **AREA MOTORIA SUPPLEMENTARE**, si pone in posizione rostrale rispetto alla corteccia motoria primaria ma in localizzazione mediale (ocra).



A partire dall'inizio del ventesimo secolo, mediante la stimolazione elettrica, è stata rilevata l'**ORGANIZZAZIONE SOMATOTOPICA** della corteccia motoria. Penfield si occupava di effettuare delle operazioni chirurgiche su pazienti con epilessia, quindi aveva la finalità di aspirare alcune parti di tessuto cerebrale in modo da riuscire a rimuovere i focolai epilettici. Cercava quindi quali parti ed aree del tessuto cerebrale potesse rimuovere senza produrre danni irreparabili. Con questa finalità effettuava una stimolazione elettrica delle aree corticali, in questo modo ha potuto rilevare che stimolazioni di aree diverse corrispondevano, nella corteccia motoria, a reazioni motorie di compartimenti differenti del corpo. Così è stato possibile mappare in quali punti della corteccia motoria fossero rappresentate le

diverse parti del corpo, quindi quali parti della corteccia motoria si occupassero del controllo del movimento di ogni distretto corporeo.

L' **HOMUNCULUS motorio** offre una rappresentazione simbolica basata sull'ampiezza delle aree della corteccia motoria dedicate al controllo dei movimenti dei differenti distretti corporei.

Similmente a quanto succede nelle aree corticali deputate all'elaborazione dell'informazione sensoriali, le regioni più ampie della corteccia motoria sono dedicate al controllo dei movimenti più elaborati e più complessi. Ad esempio possiamo vedere che l'homunculus motorio ha delle mani sproporzionatamente grandi rispetto al resto del suo corpo, ha una grande rappresentazione della bocca. Questo perchè si tratta di parti del corpo che hanno bisogno di un continuo controllo motorio molto fine e complesso perchè molto utilizzate e dedicate a comportamenti che richiedono un controllo estremamente accurato.

Per alto, come sappiamo per le mappe somatotopiche che riguardano l'elaborazione dell'informazione sensoriale, anche in questo caso dobbiamo dire che le mappe somatotopiche sono caratterizzate da **PLASTICITA'**, e possono modificare in funzione dell'esperienza e dell'apprendimento. Quindi individui che dedichino del tempo e che si dedichino particolarmente ad esempio ad apprendere a studiare uno strumento, avranno amplificate e più grandi quelle aree che si occupano del controllo motorio di quei particolari distretti corporei (es mani) che si occupano di gestire lo strumento che suonano. Ciò avviene perchè i neuroni modificano la loro arborizzazione e quindi anche la loro ampiezza e volume in relazione ad un uso e coinvolgimento forte nella circuitazione collegata ad esperienze particolarmente stimolanti. Le mappe somatotopiche, quindi, cambieranno i loro rapporti reciproci tra le aree a seconda di quanto queste aree, a seconda dei distretti corporei, avranno bisogno di controllo.

La **CORTECCIA MOTORIA PRIMARIA** invia comandi motori ai distretti muscolari attraverso le vie descritte.

L'input principale che raggiunge la corteccia motoria primaria proviene dalle aree della **corteccia associativa frontale** localizzate rostralmente ad essa, ovvero l'**AREA MOTORIA SUPPLEMENTARE** e la **CORTECCIA PREMOTORIA**.

A loro volta, esse ricevono input dalle aree associative dei **lobi parietale e temporale**, che forniscono informazioni su cosa avviene nell'ambiente e dove avviene (**via ventrale e via dorsale**) che sono dedite all'elaborazione dell'informazione sensoriale e dell'informazione che riguarda l'ambiente. L'elaborazione dell'informazione sugli stimoli che si trovano nell'ambiente e sulla localizzazione di tali stimoli, passano alle aree che si occupano di programmare i movimenti.

Più specificamente, l'**area motoria supplementare** appare fortemente coinvolta nella pianificazione dei **MOVIMENTI GENERATI INTERNAMENTE**, ovvero che l'individuo genera non in risposta agli stimoli esterni. In accordo a questo, l'area motoria supplementare ha un ruolo primario nell'apprendimento e nell'esecuzione di comportamenti costituiti da **SEQUENZE DI MOVIMENTI**.

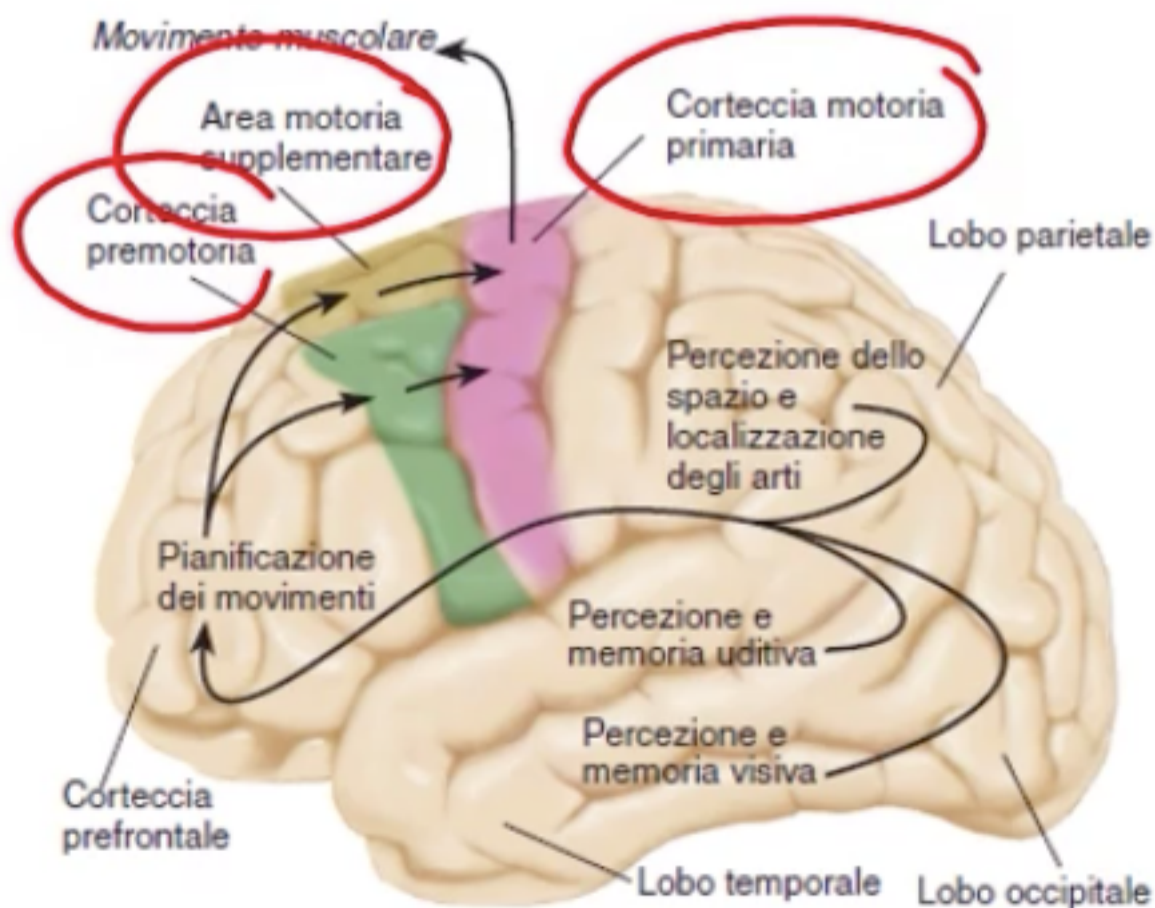
La **corteccia premotoria** appare invece particolarmente coinvolta nella pianificazione dei **MOVIMENTI GENERATI SULLA BASE DI INDIZI ESTERNI**. In accordo a questo, essa ha un ruolo primario nell'apprendimento e nell'esecuzione di **MOVIMENTI COMPLESSI GUIDATI DALLE INFORMAZIONI SENSORIALI**.

(gruppo di Rizzolatti, inizio anni '90, scoperta neuroni specchio)

Nell'area premotoria ventrale è stata rilevata la presenza di una popolazione particolare di neuroni, detti **NEURONI SPECCHIO (mirror)**. Tali neuroni, studiati nella scimmia e anche nell'uomo, si attivano quando l'individuo compie uno specifico movimento e anche quando osserva un altro individuo che lo compie. Sembrano pertanto avere la prerogativa di **associare la rappresentazione motoria interna di un comportamento al comportamento osservato**. La sensibilità di tali neuroni non riguarda solo la modalità sensoriale visiva, ma anche quella uditiva. Neuroni simili sono stati scoperti anche in zone della corteccia parietale.

La discussione su questa popolazione neuronale è stata molto elaborata ed ancora continua, perchè è molto interessante pensare che questa popolazione neuronale sia alla base della comprensione e dell'interpretazione delle azioni e delle intenzioni degli altri individui. Si è ipotizzato che questi neuroni siano la base neurale dell'empatia, che possano essere alla base della messa in atto di comportamenti cooperativi oppure dell'apprendimento osservativo (se ne è parlato per l'apprendimento del linguaggio nel bambino), ancora: si discute sul fatto che una disfunzione a carico di questa popolazione neuronale possa essere legata ad alcune caratteristiche dell'autismo che riguardano proprio la difficoltà dell'interpretazione delle azioni altrui.

Sebbene la corteccia motoria intesa in senso stretto, sia composta dalle aree descritte e quindi dalle aree della corteccia motoria primaria, corteccia premotoria e l'area motoria supplementare; in realtà una pianificazione efficace del movimento è frutto dell'azione sinergica dei circuiti neurali che coinvolgono l'intera corteccia. Una buona riuscita del movimento, infatti, come abbiamo visto, si basa su una buona elaborazione delle informazioni sensoriali e anche su una pianificazione ad alto livello che avviene nelle aree della corteccia prefrontale.

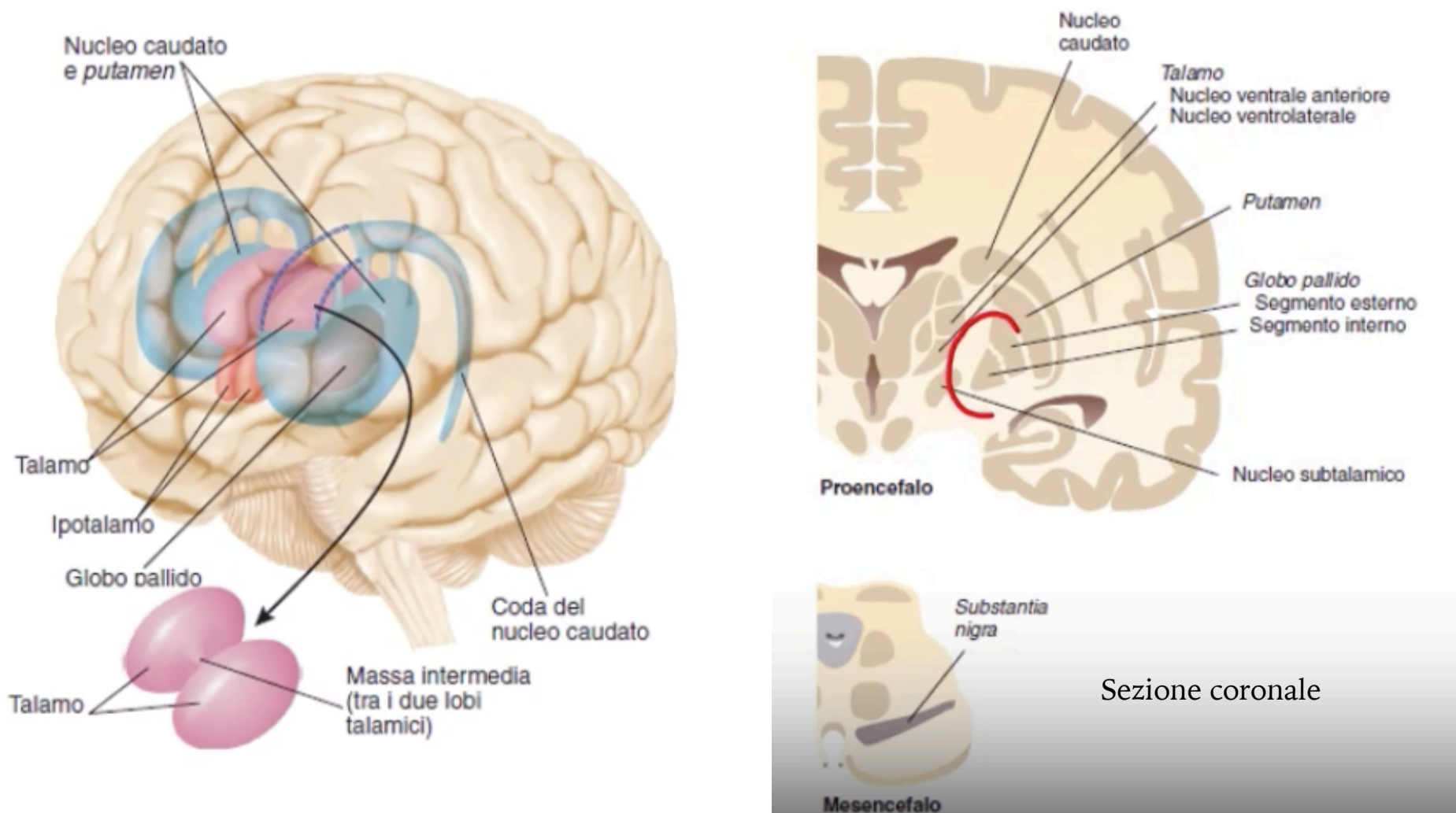


In accordo a questo, possiamo ricordare che anche danni a carico di aree che non sono strettamente motorie, danni sia nel lobo frontale che in quello parietale, ed anche danni che coinvolgono il corpo calloso che veicola la comunicazione tra i due emisferi, determinano la comparsa di deficit molto specifici nel controllo motorio. In questi casi si parla di **APRASSIA** che può essere definita come **l'incapacità di eseguire movimenti finalizzati a uno scopo causata da un disturbo specifico della programmazione motoria**, mediante imitazione o sulla base di istruzioni verbale, o anche nell'utilizzo di uno strumento familiare. Non deve dipendere da altri tipi di deficit della sensibilità o della percezione ecc.

Classicamente si distinguono l'**aprassia ideativa**, che consiste nell'incapacità di creare programmi motori, e l'**aprassia ideomotora**, che consiste nell'incapacità di tradurre i programmi motori in sequenze motorie adeguate. La valutazione della possibile presenza di questo tipo di deficit avverranno nel primo caso (aprassia ideativa) chiedendo al soggetto di utilizzare strumenti famigliari come uno spazzolino da denti o un martello, verificando che il soggetto sia in grado di creare il programma motorio adeguato all'utilizzo di quello stimolo semplice, oppure ad utilizzare in maniera combinata più stimoli come succede per utilizzare una chiave per aprire un lucchetto. Per la valutazione dell'aprassia ideomotora, si valuterà la presenza di questo tipo di deficit mediante la richiesta di imitazione di gesti effettuati dal valutatore o comunque da un altro soggetto appunto per verificare che il soggetto valutato sia in grado o meno di tradurre un programma motorini in sequenze motorie adeguate ad attuare il gesto in maniera efficace.

## I GANGLI DELLA BASE

Oltre alle aree corticali che son implicate nel controllo del movimento, altre due aree cerebrali hanno un ruolo fondamentale nel controllo motorio e stiamo parlando dei **gangli della base** e del **cervelletto**.



I **GANGLI DELLA BASE** sono costituiti da **NUCLEO CAUDATO** e **PUTAMEN**, che insieme vengono detti **STRIATO** e **GLOBO PALLIDO**.

(in azzurro forma tridimensionale—> nucleo caudato e putamen).

A tali strutture si associano il **nucleo ventrale anteriore** e il **nucleo ventrolaterale del talamo**; il **nucleo subtalamico** e la **substantia nigra** del mesencefalo.

Queste strutture collaborano in una circuitazione che modula il controllo motorio.

La **corteccia frontale**, la **corteccia parietale** e la **corteccia temporale** inviano input allo striato.

Lo **striato** invia input al globo pallido.

Il **globo pallido** trasmette input ai nuclei talamici. I **nuclei talamici** trasmettono input alla **corteccia motoria**. Ci troviamo in un circuito che consente ai nuclei della base di monitorare le informazioni sensoriali e la pianificazione motoria in un circuito che ha un'organizzazione somatotopica. I gangli della base, in questo modo, sono in grado di modulare il controllo motorio e sono importanti nell'esecuzione dei **movimenti che sono guidati dalla memoria** (esperienza precedente) e nell'**apprendimento di nuove abilità**. Lavorano in connessione con la corteccia motoria per **dare inizio e fine al movimento**.

Alla degenerazione progressiva delle cellule dopaminergiche della substantia nigra che proiettano ai gangli della base si associa la **MALATTIA DI PARKINSON**. I principali sintomi di tale patologia sono **rigidità muscolare**, **lentezza nell'esecuzione dei movimenti**, **tremore a riposo** e **instabilità posturale**.

Alla degenerazione progressiva dei **gangli della base** si associa la **MALATTIA (corea) DI HUNTINGTON** che provoca **movimenti incontrollati**, in particolare degli arti, tanto che la sintomatologia di questa malattia può richiamare una danza, infatti viene chiamata corea di huntington.

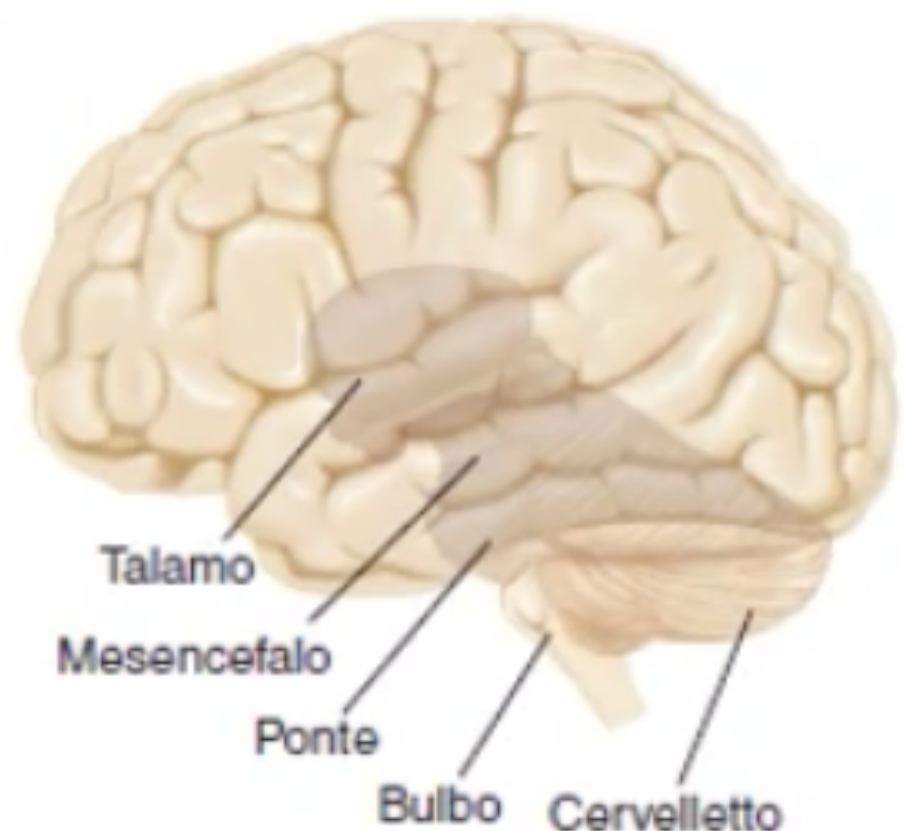
## IL CERVELLETTO

Il **CERVELLETTO** è dotato di una **struttura imponente**, circa 50 miliardi di neuroni, e di una **complessa circuitazione** che lo connette alle altre strutture cerebrali.

Riceve informazioni dalla **corteccia motoria**, informazioni sui segnali motori discendenti dai **nuclei motori del tronco dell'encefalo** e informazioni di feedback sulle risposte motorie dai **sistemi somatosensoriale e vestibolare**.

Mediante il monitoraggio di questi input, il cervelletto si occupa di **supervisionare l'attività motoria correggendola affinché sia fluida e armoniosa**. Inoltre, integra e supporta l'apprendimento di **sequenze di movimenti**.

Danni al cervelletto provocano la perdita del controllo fine e della coordinazione del movimento, con aspetti



specifici a seconda dell'area colpita. Si assiste ad una disgregazione del movimento, come movimenti a scatti o movimenti non armoniosi. Può essere colpito in differenti modi a seconda del differente distretto che sia stato danneggiato.

## CONCLUSIONI

- In questa lezione sono stati introdotti i livelli gerarchici in cui si articola il controllo cerebrale del movimento.
- Sono stati descritti la struttura e il ruolo funzionare delle vie discendenti di trasmissione dei comandi motori che partono dal cervello.
- Sono stati descritti la struttura e il funzionamento della corteccia motoria.
- Sono state delineate la struttura e il funzionamento dei gangli della base del cervelletto nell'ambito del controllo motorio.

# MODULO III

## BASI BIOLOGICHE DEL COMPORTAMENTO

### Il sonno e i ritmi biologici - parte uno - gli orologi biologici, il sonno e le sue funzioni

#### I RITMI CIRCADIANI

Si è a lungo ritenuto che il sonno potesse essere contraddistinto solo dalla assenza di attività, quindi che potesse essere descritto come uno stato passivo, in contrasto con lo stato di veglia. Si pensava che questo stato potesse conseguire all'assenza di stimolazioni. Ora sappiamo, invece, che il sonno può essere ritenuto un comportamento a tutti gli effetti, in quanto caratterizzano il sonno precise funzionalità. Inoltre si può pensare al fatto che, il sonno non è affatto un comportamento o una funzione di secondo piano nella nostra vita, in quanto almeno 1/3 della nostra esistenza è occupato dal sonno. Per quanto questo fenomeno sia stato a lungo studiato e si sia cercata una persona che non dormisse affatto, in realtà ad ora, non è stato descritto il caso di un individuo o di un animale completamente privo di sonno. Per cui, dobbiamo tener ben presente che il sonno costituisce un comportamento evidentemente che ha un ruolo importante nella nostra esistenza, infatti molti studi sono stati dedicati a questo comportamento. Malgrado molti studi siano stati dedicati a descrivere le caratteristiche, a studiare le basi biologiche, a cercare di comprendere le funzioni del sonno, in realtà ad ora, ancora molte domande rimangono aperte e le ricerche sono tutt'ora in corso per cercare risposte univoche.

La maggior parte delle funzioni e dei comportamenti esibiti dagli esseri viventi che popolano la terra, compreso l'uomo, segue dei **ritmi regolari**, che possono essere caratterizzati da rapidità (cicli che si articolano in un tempo inferiore ad un giorno — **ritmi ultradiani**) o lentezza (cicli che si articolano in un tempo superiore ad un giorno — **ritmi infradiani**). Possiamo citare, pensando ai ritmi ultradiani le espressioni ormonali, oppure, riferendoci sempre ai ritmi ultradiani, al ciclo mestruale nella donna oppure ai comportamenti riproduttivi negli animali che si riattivano una volta l'anno in una particolare stagione.

Molti dei ritmi seguiti dai processi fisiologici e dai comportamenti nella specie animali e vegetali si articolano tuttavia in un tempo che si approssima a quello di un giorno, e vengono detti **RITMI CIRCADIANI**.

L'organizzazione specifica dei processi fisiologici e dei comportamenti nelle 24 ore varia da specie a specie. Ci basti pensare che alcuni animali mettono in atto il loro comportamento attivo di giorno, altri invece, siccome è più funzionale alla specie, di notte.

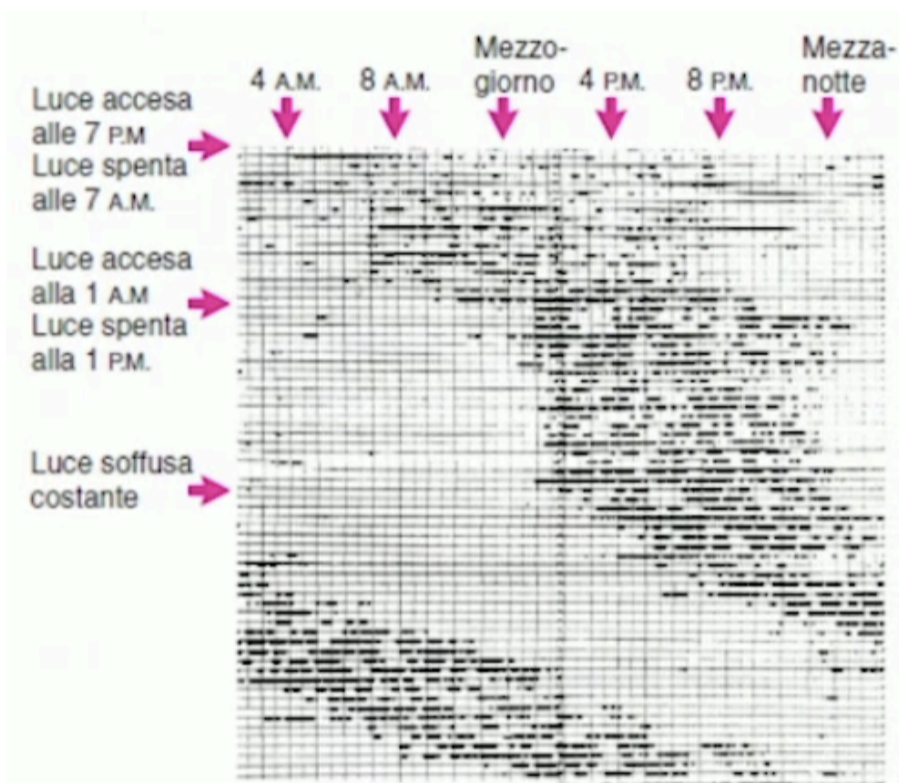
In passato, era diffusa la convinzione che i ritmi circadiani seguiti da piante ed animali dipendessero esclusivamente dal sorgere e dal calare del sole. Si pensava che questi comportamenti fossero scanditi sulle 24h priori perchè questo era il tempo legato al ciclo di luce e buio.

A partire dall'inizio del '700, sono stati messi in atto degli esperimenti botanici che hanno suggerito che, anche al venir meno delle variazioni di luminosità, la maggior parte dei ritmi circadiani mantiene una

periodicità simile a quella esibita in presenza delle stese. In particolare si studiò il comportamento e la funzione esibita dalla pianta di mimosa che nel normale ambiente esterno, quando è presente la luce solleva le sue foglie, al calar della luce le abbassa. Fu appunto osservato che, anche tenendo in una stanza la pianta, lontano dalle variazioni di luce e buio, la stessa esibiva più o meno lo stesso comportamento. Si è sviluppata quindi l'idea che i ritmi circadiani fossero regolati da un **orologio biologico interno**.

A seguire, sono stati effettuati esperimenti sia sull'animale che sull'uomo che hanno dimostrato che gli indizi temporali che provengono dall'ambiente (**ZEITGEBER**, dal tedesco "latori di tempo", ciò che dà il tempo) influenzano effettivamente i ritmi circadiani, che si adattano a cicli di 24 ore.

In assenza di zeitgeber, tuttavia, molti dei ritmi circadiani, detti in questo caso **free running** (ovvero "a corsa libera"), si mantengono su **cicli di circa 24 ore**.



Qui c'è rappresentato quello che succede ad un animale di laboratorio, che nella sua gabbia abbia a disposizione una ruota in cui può correre e della quale può essere registrato il movimento. Il roditore, esibisce il suo periodo attivo quando si trova al buio quindi nel periodo di buio, segue con la sua attività abbastanza stabilmente, il periodo di buio che in laboratorio è indotto artificialmente ma che comunque viene mantenuto in 12h di luce e 12h di buio. Quando questo periodo è scandito stabilmente, l'animale esibisce il comportamento attivo sempre nello stesso periodo a seconda del variare della luce. Quando il momento in cui è accesa la luce, in cui quindi artificialmente si fa

giorno viene cambiato, quindi la luce viene accesa in un momento diverso, l'animale sposta stabilmente il suo periodo di attività e di movimento, ma lo mantiene comunque nel ciclo di buio cioè quando la luce viene spenta l'animale si mette in movimento. Nella parte di luce soffusa—> qui vediamo invece vediamo cosa succede quando l'animale viene esposto ad una luce soffusa costante, e quindi non c'è più l'indicazione esterna di luce e buio. In questo caso, l'animale continua ad avere un ciclo di attività che segue più o meno il ritmo circadiano, ma in realtà si allunga un po': diventa di circa 25 ore. Il ritmo naturale che segue l'animale è di 25 ore. Infatti vediamo che di giorno in giorno il periodo di attività si sposta sempre di un' ora avanti ma si mantiene comunque sempre ciclico e segue un andamento più o meno corrispondente a quello circadiano messo in atto quando c'è un'indicazione data dall'alternanza di luce e buio.

Esperimenti simili sono stati effettuati anche sull'uomo dove non risulta facile isolarlo veramente dalle indicazioni esterne, dagli zeitgeber esterni, infatti anche in laboratorio l'uomo è in grado di rendersi conto di rumori circostanti, indicazioni rispetto alla presenza di persone intorno... spesso per questo tipo di esperimenti, sono state usate le grotte. Si è visto che uomini isolati e quindi privati degli zeitgeber esterni, mettono comunque in atto i loro cicli di attività e il loro ciclo circadiano (attività e riposo), sempre seguendo un ritmo di circa 25 ore, un ciclo di 25 ore.

Da questo, si può dedurre che effettivamente deve esistere un orologio interno che consente agli esseri viventi di continuare a funzionare su un ritmo più o meno circadiano, anche in assenza di zeitgeber. L'orologio biologico interno deve pertanto essere dotato di **afferenze** che gli consentano di sincronizzarsi sui ritmi circadiani dell'ambiente esterno.

Inoltre, deve essere dotato di un **meccanismo interno** che gli consenta di continuare a mantenere il ritmo anche qualora sia privato di indicazioni dall'ambiente esterno.

Infine, deve essere dotato di **efferenze** che gli consentano di controllare e sincronizzare con i propri ritmi le funzioni cerebrali corporee. Deve essere in grado di mandare messaggi per essere in grado di sincronizzare il funzionamento dell'individuo sui propri ritmi.

## IL NUCLEO SOVRACHIASMATICO

Nei mammiferi, la funzione di orologio biologico interno è assunta da un **piccolo nucleo ipotalamico**, presente bilateralmente nel cervello, vicino alla linea mediana e adiacente al terzo ventricolo, ovvero il **NUCLEO SOVRACHIASMATICO (NSC)**.

Lesioni di tale nucleo, compromettono il ritmo circadiano dell'alternanza fra veglia e sonno, dell'attività fisica, dell'assunzione di acqua e cibo, delle secrezioni ormonali.

Poiché i cicli di attività dei mammiferi sono, nella maggior parte dei casi, regolati sui cicli di luce e buio è ragionevole aspettarsi che il nucleo sovrachiasmatico riceva **AFFERENZE visive**, che gli consentano di sincronizzarsi su di essi.

Esiste infatti una via diretta della retina al **NSC**, detta **VIA RETINOIPOTALAMICA**.

È stato dimostrato che l'informazione veicolata dalla via retinoipotalamica non provenga né dai coni né dai bastoncelli, ma da **cellule gangliari fotosensibili**, che contengono un particolare fotopigmento detto **MELANOPSINA**. Infatti questa informazione permane anche in animali transgenici privi di coni e bastoncelli. Quando gli animali vengono privati dell'intero occhio, l'informazione al NSC e quindi la sincronizzazione con luce e buio viene meno.

Il NSC è dotato inoltre di **EFFERENZE** che gli consentono di controllare il ritmo sonno/veglia e comunque di gestire il ritmo dell'intero organismo.

Tali efferenze proiettano a una regione che si pone dorsalmente al NSC ovvero la **ZONA SOTTOPARAVENTRICOLARE**, che proietta a sua volta al **NUCLEO DORSOMEDIALE dell'ipotalamo**, che infine proietta ai centri cerebrali che controllano la veglia ed il sonno.

Inoltre, il controllo operato dal NSC sui ritmi circadiani di sonno/veglia viene mediato anche da **SEGNALI CHIMICI** veicolati dal **liquido cerebrospinale**.

*Qual è il meccanismo interno al NSC che gli consente di scandire il tempo anche in assenza di zeitgeber?*

È stato dimostrato che ogni neurone del NSC è dotato di un "orologio" molecolare, simile attraverso le specie. Tale meccanismo coinvolge particolari **geni** e le **proteine** da essi prodotte, in due circuiti che **interagiscono a feedback**, regolando l'uno l'attività dell'altro in modo reciproco.

Questo orologio molecolare proprio del NSC coinvolge il funzionamento di diversi geni e diverse proteine, però solo per semplificare, schematizzeremo il processo.

Si può dire che il ciclo inizia quando la cellula produce la proteina che chiameremo A.

La **proteina A**, raggiunto un livello sufficiente, va ad interagire con il DNA della cellula, **promuovendo** la sintesi della **proteina B**.

La **proteina B**, raggiunto un livello sufficiente, **inibisce** la sintesi della **proteina A** (e questo inibisce a sua volta la sintesi della proteina B).

Di conseguenza, la **proteina B**, che va incontro a **degrado**, cala di livello fino ad esaurirsi, **annullando l'inibizione** della sintesi della **proteina A**.

A questo punto il ciclo ricomincia.

Questo ciclo schematizzato, richiede **circa 24 ore** per completarsi. Quindi è proprio questo che scandisce il tempo internamente al NSC. Il tempo è scandito dal ciclo di produzione e degrado di alcune proteine.

È stato dimostrato che **quasi ogni cellula del corpo** contiene un orologio circadiano. Tuttavia, in condizioni sane, gli orologi delle varie cellule sono **sotto il controllo del NSC**.

La sincronizzazione dell'orologio del NSC agli zeitgeber avviene poiché l'**informazione afferente** è in grado di **modulare** la sintesi delle proteine coinvolte.

## LO STUDIO DEL SONNO

Il comportamento umano che più si lega ai ritmi circadiani è il **SONNO**.

Per descrivere le caratteristiche di tale comportamento, è necessario far riferimento agli studi ad esso dedicati, che si realizzano nei **laboratori del sonno**, all'interno dei quali si conducono analisi approfondite su di esso registrano una serie di parametri nella **POLISONNOGRAFIA**.

Questi laboratori sono dotati di stanze nelle quali il soggetto sperimentale dorme, che sono attrezzate con schermo, telecamera che possa registrare le immagini al buio, un interfono per poter (se necessario) svegliare il soggetto e una serie di apparecchiature che servono a registrare ed effettuare una serie di misurazioni su numerosi parametri.

Le misure elettrofisiologiche fondamentali incluse nell'esame polisonnografico sono:

- **ELETTROENCEFALOGRAMMA (EEG)**: registrazione dell'attività elettrica dalla superficie dello scalpo, che corrisponde al livello di attività generale della corteccia cerebrale. Si registra ponendo degli elettrodi di superficie sullo scalpo del paziente, almeno in posizione frontale, centrale e occipitale;
- **ELETTROMIOGRAMMA (EMG)**: registrazione dell'attività muscolare. Si effettua ponendo un apparato di registrazione sul mento;
- **ELETTROOCULOGRAMMA (EOG)**: registrazione dei movimenti oculari. Si opera ponendo degli strumenti di registrazione all'esterno degli occhi.

Si possono aggiungere poi una serie di altre misurazioni utili come la misurazione della respirazione, del battito cardiaco, della conduttanza cutanea e quant'altro, se si vogliono svolgere degli studi specifici o che comprendano dati più numerosi.

## GLI STADI DEL SONNO

Attraverso questi studi, è stato possibile comprendere le caratteristiche dei diversi stadi del sonno.

Prima di passare a parlare degli stadi del sonno, è utile ricordare che:

in primo luogo in stato di **VEGLIA ATTIVA**, l'attività elettroencefalografica di un essere umano è **desincronizzata** ovvero caratterizzata da **frequenze differenti** con una prevalenza di onde ad **alta frequenza** (15-30 cicli/secondo o hertz Hz) e **bassa ampiezza** ed è detta **ATTIVITÀ BETA**.

In stato di **VEGLIA RILASSATA** (stato in cui siamo a riposo e non siamo impegnati in compiti complessi, meglio se ad occhi chiusi), l'attività elettroencefalografica consiste in onde regolari di frequenza media (8-12 Hz) ed è detta **ATTIVITÀ ALFA**.

Il sonno di un soggetto è costituito da differenti fasi dalle caratteristiche diverse, che sono dette **STADI DEL SONNO**:

- **STADIO 1**: stato di transizione tra la veglia ed il sonno, caratterizzato da **sonnolenza**, **riduzione del tono muscolare**, **lenti movimenti degli occhi** al di sotto delle palpebre, **calo della frequenza del battito cardiaco**.

L'EEG è caratterizzato dalla presenza di **ATTIVITÀ THETA** (3,5 - 7,5 Hz) e da maggiore sincronizzazione rispetto alla veglia.

Questo stadio dura generalmente **alcuni minuti**.

- **STADIO 2**: stadio di sonno leggermente più profondo, durante il quale i **movimenti oculari cessano quasi completamente**. L'EEG è nel complesso irregolare e caratterizzato dalla presenza di **ATTIVITÀ THETA** (3,5 - 7,5 Hz) e **FUSI DEL SONNO** (sono tuttavia presenti anche negli altri stadi. Sono scariche periodiche di 12-14 Hz, che si presentano da due a cinque volte al minuto) e **COMPLESSI K** (rapide e improvvise deflessioni verso l'alto e verso il basso di grande ampiezza. Sono caratteristici dello stadio due del sonno). Questo stadio dura generalmente da **5 a 15 minuti**. Se i soggetti vengono svegliati nello stadio 1 e 2 del sonno, probabilmente diranno che non stavano dormendo anche se stavano effettivamente dormendo a tutti gli effetti, sarà abbastanza facile svegliarli.

- **STADIO 3 E 4**: stato di sonno sempre più profondo, durante il quale i **movimenti oculari e corporei sono scarsi**. L'EEG è caratterizzato dall'estesa sincronizzazione dell'attività corticale (come se i neuroni scaricassero in coro) e dalla presenza di **ATTIVITÀ DELTA** (onde lente e di grande ampiezza

< 3,5 Hz).

Gli stadi 3 e 4 possono essere distinti sulla base di % di attività delta che presentano (**stadio 3: 20-50%; stadio 4: >50%**). Attualmente si tende a parlare riferendosi complessivamente a entrambi di **SONNO AD ONDE LENTE**. Se i soggetti vengono svegliati durante il sonno ad onde lente, innanzitutto non sarà facile svegliarli e poi il soggetto apparirà confuso e disorientato al risveglio perchè viene tirato fuori da uno stato di sonno profondo. Dopo circa 40 minuti dallo stadio 3 e 4 si assiste...

- **STADIO DI SONNO REM:** ...a un breve ripresentarsi del sonno più leggero di stadio 2, segue un brusco cambiamento nelle misure fisiologiche. **Respirazione e battito cardiaco** diventano **irregolari**, i **movimenti oculari** sotto le palpebre diventano molto **rapidi** (da cui il nome **Rapid Eye Movement**) e l'**atonia muscolare** è completa. L'EEG è desincronizzato e presenta **ATTIVITÀ THETA E BETA**, come la veglia. Se il soggetto viene svegliato nel sonno REM apparirà più attento e vigile rispetto a come potrebbe apparire se svegliato nel sonno ad onde lente.

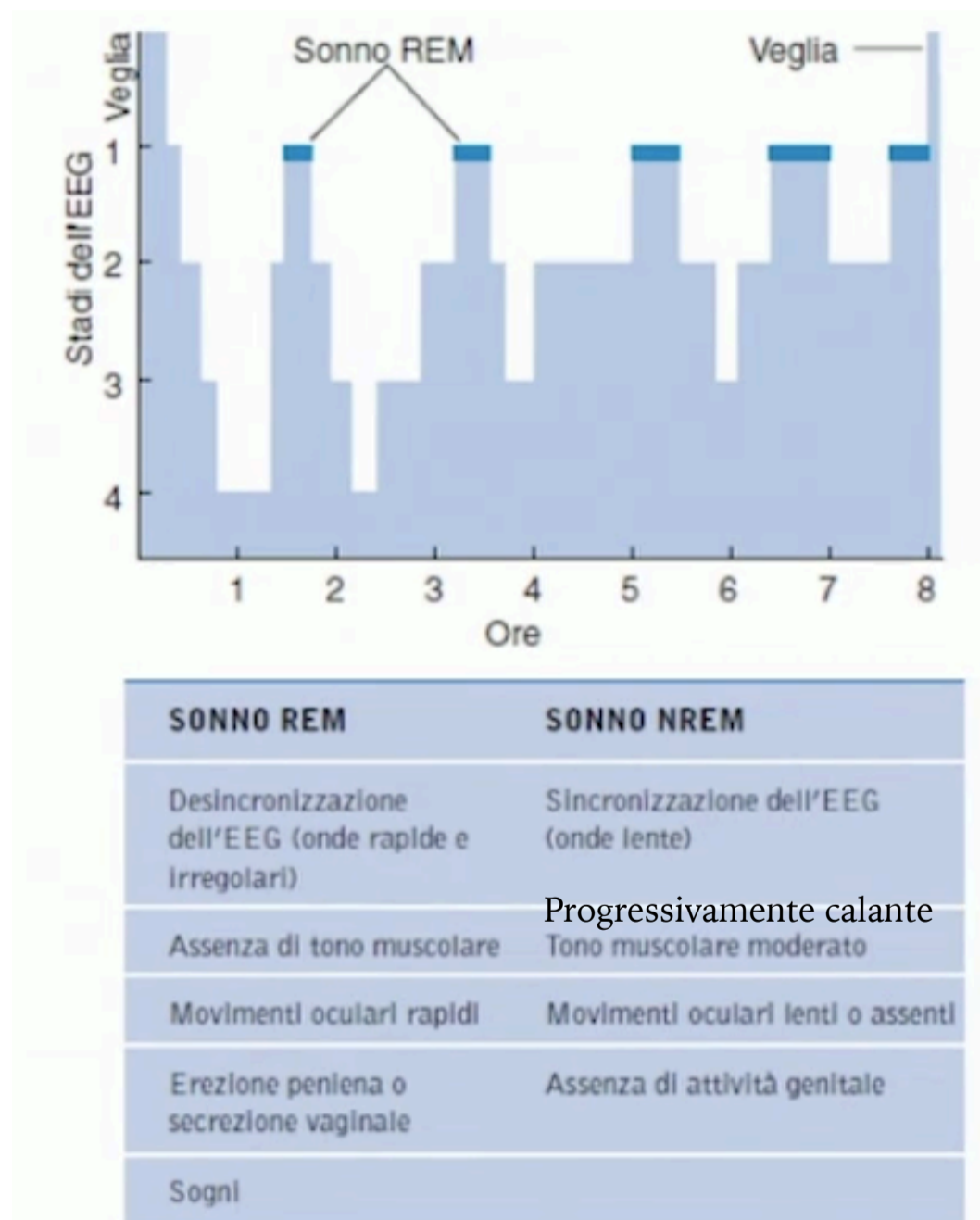
Complessivamente, un ciclo del sonno dura circa **90 minuti** e i cicli si ripetono nel corso di una normale notte di sonno, alternando periodi di **sonno non-REM (NREM)** e **sonno REM**. Con l'avanzare della notte, all'interno del ciclo **si riduce il sonno NREM** (sonno dei primi 4 stadi) e **aumenta il sonno REM**. Si può notare nel grafico accanto dove è mostrato che nelle prime ore della notte c'è una prevalenza di sonno a onde lente che poi si va a ridurre a favore di un aumento di sonno REM.

Una notte di sonno dura in media **7/8 ore** e comprende **4 o 5 cicli di sonno**. Il **20%** circa di una notte di sonno è costituita da **sonno REM**.

Sempre a fianco, si può notare la tabella che ci spiega perchè si può distinguere complessivamente il sonno REM dal sonno NREM. Questo è dovuto dalle particolari caratteristiche e funzionalità esibite in maniera differente nelle due tipologie di sonno.

In realtà, non è del tutto esatto affermare che i sogni sono presenti solo durante il sonno

REM. Tuttavia, i sogni effettuati in fase **REM** sono caratterizzati da una **connotazione visiva e narrativa**, e da un susseguirsi di eventi assimilabile ad una **storia**. Se si sveglia un soggetto in fase REM e gli si chiede se stava sognando, probabilmente sarà in grado di raccontare un sogno. Differentemente, i



sogni effettuati durante il sonno **NREM** hanno una **connotazione più concettuale** e sono assimilabili al **fluire del pensiero**. Anche nel sonno NREM vi è un'attività mentale che può essere associata ad un sogno. Nel momento in cui un soggetto sarà svegliato nella fase di sonno NREM e gli sarà chiesto, cercando di stimolarlo ad esprimere qualcosa, dirà che forse provava un'emozione, aveva un pensiero ma non ricorderà un'esperienza assimilabile ad un sogno narrativo come succede nel corso della fase REM.

È interessante aggiungere che quanto detto è, in linea generale, vero per l'essere umano (salvo differenze individuali), **ma i pattern del sonno variano con il variare dell'età**.

Il ritmo circadiano di alternanza sonno/veglia è presente infatti solo a partire dalle 16 settimane di vita. Il neonato presenta inoltre cicli del sonno più brevi rispetto all'adulto. Inoltre, il neonato è in grado di transitare direttamente dalla veglia al sonno REM, che costituisce il 50% del sonno nelle prime 2 settimane di vita.

Con l'avanzare dell'età, si assiste di contro ad una riduzione complessiva del sonno, in particolare a carico del sonno ad onde lente, e a un incremento dei risvegli notturni. A questo si associa il comune racconto delle persone più avanti con l'età di una qualità del sonno non buona.

I cicli del sonno differiscono tra le specie, che possono essere caratterizzati da cicli di durata differente. Ad esempio il ciclo del sonno di un roditore è di circa una 10ina di minuti.

La maggior parte dei **mammiferi** esibisce cicli del sonno che includono **sia il sonno REM che il sonno NREM**. Solo gli uccelli, fra gli altri vertebrati, esibiscono il sonno REM. Il sonno REM sembra una caratteristica evolutiva più recente.

## **IPOSTESI SULLE FUNZIONI DEL SONNO**

### *A cosa serve dormire?*

Molti sono stati gli studi impegnati a cercare quale fosse la funzione del sonno.

Le teorie più accreditate riguardano il **RIPOSO** e l'**ADATTAMENTO**. C'è da dire che su questo punto non c'è accordo, non si è arrivati ad una convergenza delle opinioni degli studiosi che se ne sono occupati, rispetto a quale sia veramente la funzione del sonno. Alcune indicazioni però possono essere date: nell'ambito delle teorie che accreditano la funzione del sonno rispetto al riposo, facendo riferimento agli studi sulla deprivazione di sonno e sugli effetti dell'attività fisica e mentale sui pattern di sonno sembrano indicare che il sonno sia essenziale al **mantenimento** e al **ripristino dell'ottimale funzionamento cognitivo** più che di quello corporeo in generale. Durante il sonno, infatti, il cervello mette in atto processi di rimozione di sostanze di scarto e nocive come tossine o radicali liberi. La deprivazione di sonno ha effetti più forti sul funzionamento cognitivo del soggetto, sulle prestazioni cognitive che sulle prestazioni dell'attività fisica. Al contrario, se si va ad analizzare, a seguito di attività fisica o mentale il pattern di sonno, mentre l'attività fisica non ha un grande effetto sul pattern di sonno, facilita semplicemente l'addormentamento, l'attività mentale, invece, ha un'influenza sul pattern di sonno e sulla necessità di recupero.

Altre teorie sostengono la funzione del sonno nel promuovere l'**adattamento ottimale dell'essere vivente alla sua nicchia ecologica**, conformandosi a cicli di attività e riposo consoni alla sopravvivenza.

Alcuni animali mettono in atto la vita attiva nel periodo di luce, altri nel periodo di buio. È possibile che la conformazione fisica stessa, come l'apparato visivo, consenta di muoversi meglio nel buio e questo consente di esser maggiormente sicuri rispetto a predatori.

Ipotesi specifiche, inoltre, legano il **sonno REM** allo **SVILUPPO CEREBRALE**.

E' possibile che questa componente del sonno sia preponderante nelle fasi di sviluppo per questo motivo, e che, anche nell'età adulta, sia funzionale alle modificazioni plastiche (che sono meno drastiche rispetto a quelle che avvengono nell'età dello sviluppo ma che accompagnano l'individuo nell'arco della sua vita, in conseguenza dell'interazione con il suo ambiente) legate all'**APPRENDIMENTO**.

Gli studi indicano che sia il sonno NREM che il sonno REM supportano il **CONSOLIDAMENTO DELLA MEMORIA A LUNGO TERMINE**.

Il **sonno REM** sembra favorire il consolidamento della **MEMORIA PROCEDURALE**, ovvero delle memorie che si acquisiscono mediante la pratica, senza necessariamente verbalizzare volontariamente e registrare i passaggi di tale apprendimento come ad esempio quando si impara a guidare la macchina. Al contrario, il **sonno NREM** sembra favorire il consolidamento della **MEMORIA DICHIARATIVA**, ovvero la memoria di quelle conoscenze di cui il soggetto può parlare, ad esempio episodi di vita oppure l'apprendimento di stimoli verbali come liste di parole che il soggetto può apprendere e ricordare a lungo termine e quindi ripetere.

## CONCLUSIONI

- In questa lezione sono stati introdotti i ritmi circadiani, delineandone le caratteristiche.
- È stato affrontato il ruolo del nucleo sovrachiasmatico come orologio biologico interno.
- È stato spiegato come venga studiato il sonno e quali siano le caratteristiche degli stadi in cui si sviluppa
- Sono state infine delineate le maggiori ipotesi sulle funzioni del sonno

# Il sonno e i ritmi biologici - parte due - i meccanismi neurali del sonno e i suoi disturbi

## INTRODUZIONE AI MECCANISMI NEURALI DELLA VEGLIA E DEL SONNO

Abbiamo visto come il sonno sia un comportamento dalle caratteristiche varie ed affascinanti e come prenda anche un'ampia fetta della nostra esistenza, sicuramente con delle funzioni molto importanti non ancora del tutto comprese.

Ci possiamo porre alcune domande fondamentali:

*Quali sono le strutture cerebrali e i meccanismi che controllano l'alternanza fra veglia e sonno?*

*Quali sono le strutture cerebrali e i meccanismi che controllano l'alternanza fra sonno NREM e sonno REM?*

Abbiamo visto come il nucleo sovrachiasmatico regoli il funzionamento negli organismi degli animali e degli individui, secondo dei ritmi circadiani ma: *qual è la base neurale per la quale, effettivamente, compaiono la veglia ed il sonno? E quali regolano il fatto che al sonno REM si avvicenda il sonno NREM in un ciclo del sonno?*

Nella prima parte del secolo scorso, era diffusa la convinzione che il sonno fosse uno stato passivo legato all'assenza di stimolazione, e che al contrario lo stato di veglia fosse mantenuto dal continuo presentarsi di stimoli sensoriali. Quindi in caso di arrivo di stimolazione di informazione al cervello: stato di veglia.

Lo stato di sonno si pensava fosse legato semplicemente alla mancanza dell'arrivo di informazioni sensoriali al cervello.

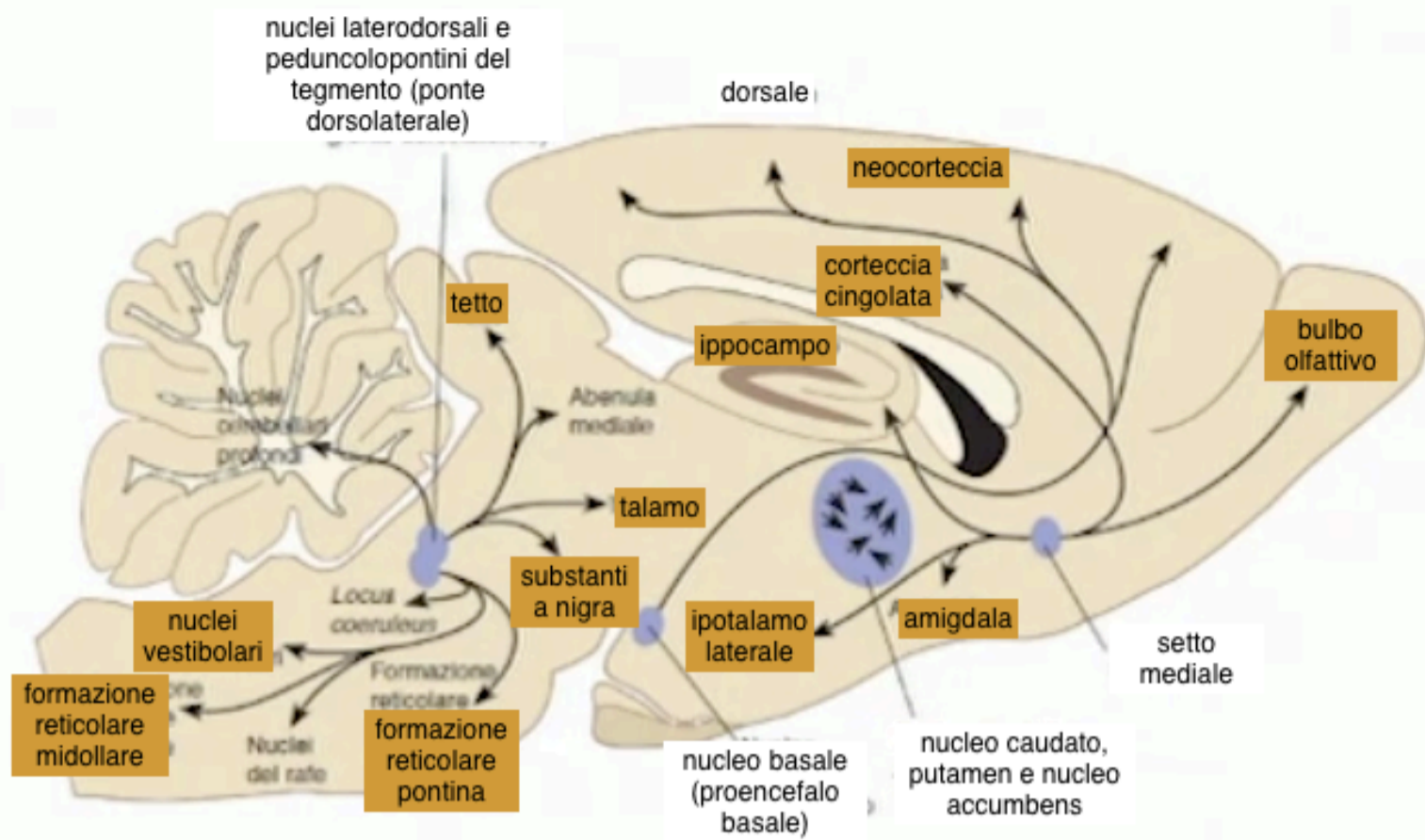
Furono gli studi dei neurofisiologi Moruzzi e Magoun fra gli anni '40 e '50 dello scorso secolo ad aprire la strada alle ricerche che hanno dimostrato che gli stati di veglia e di sonno non sono direttamente dipendenti dalle stimolazioni provenienti dalle afferenze sensoriali al cervello, ma sono controllati da **aree cerebrali e processi molecolari specifici**.

Meccanismi specifici e interagenti controllano sia lo stato di veglia e lo stato di sonno, sia l'alternarsi fra le fasi del sonno.

## I MECCANISMI NEURALI CHE CONTROLLANO LA VEGLIA

Il mantenimento dello stato di veglia è controllato dall'azione di almeno **5 neurotrasmettitori**, ovvero:

1. **ACETILCOLINA**
2. **NOREPINEFRINA**
3. **SEROTONINA**
4. **ISTAMINA**
5. **OREXINA**



1. **L'ACETILCOLINA (ACH)** esercita un ruolo fondamentale nel mantenimento dello stato di vigilanza. Le proiezioni colinergiche partono dal **PONTE** e dal **PROENCEFALO BASALE** e terminano nella **CORTECCIA CEREBRALE**, in cui inducono attivazione e desincronizzazione dell'attività dei neuroni corticali.

Inoltre, un terzo nucleo colinergico importante per lo stato di veglia, è localizzato nel **SETTO MEDIALE** controlla lo stato di attivazione dell'**IPPOCAMPO**.

I livelli di ACh sono elevati nelle regioni target (corteccia e ippocampo in particolare) sia durante lo stato di veglia che durante il sonno REM.

2. Il controllo della **NOREPINEFRINA (NE)** sullo stato di vigilanza è mediato dalle proiezioni del **LOCUS COERULEUS** che è localizzato nella parte dorsale del ponte. Le diffuse proiezioni noradrenergiche raggiungono **CORTECCIA CEREBRALE** e **CEREBELLARE**, **IPPOCAMPO**, **TALAMO**, **PONTE** E **BULBO**.

L'attività dei neuroni noradrenergici è alta durante la veglia, bassa durante il sonno ad onde lente e pressoché azzerata durante il sonno REM.

Si ritiene che questo sistema controlli la **vigilanza** dell'animale, ovvero la capacità di rivolgere attenzione agli stimoli presenti nell'ambiente.

3. La **SEROTONINA (5-HT)** esercita un controllo sullo stato di veglia mediato dai **NUCLEI DEL RAFE**, che sono localizzati nelle regioni bulbari e pontine della **formazione reticolare** (struttura importante per la vigilanza). Le proiezioni diffuse dei nuclei del rafe terminano, fra le varie aree, in **CORTECCIA CEREBRALE**, **IPPOCAMPO**, **TALAMO**, **IPOTALAMO** E **GANGLI DELLA BASE**. L'attività dei neuroni serotoninergici è alta durante la veglia, bassa durante il sonno a onde lente e quasi azzerata durante il sonno REM. Tali neuroni hanno tuttavia un picco di attivazione alla fine del periodo di sonno REM. Si ritiene che questo sistema sia coinvolto nel **mantenimento dell'attenzione su un'attività in corso** con la soppressione dell'elaborazione di nuovi stimoli.

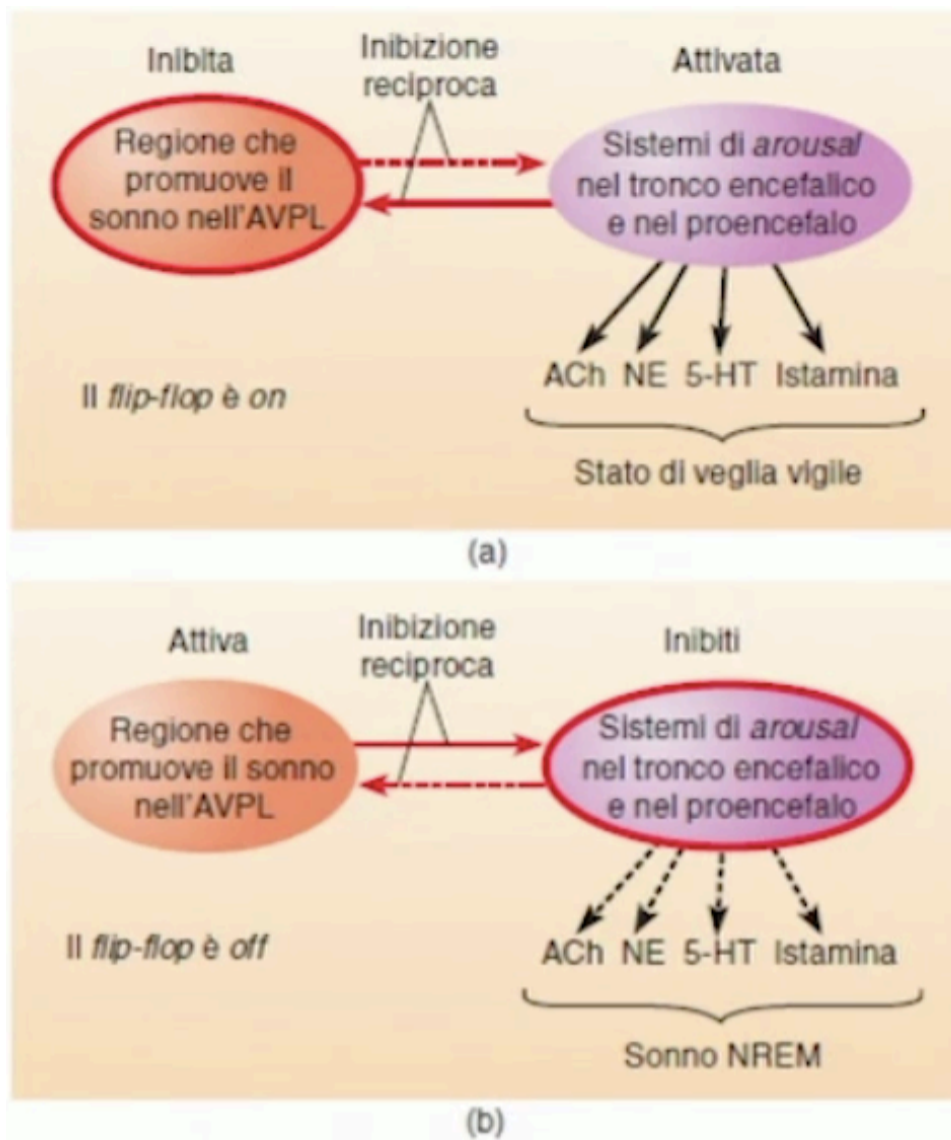
4. L' **ISTAMINA** è implicata nel controllo della veglia, possiamo richiamare un'esperienza comune a molti, ovvero il fatto che i comuni antistaminici che vengono prescritti per le comuni allergie hanno come effetto collaterale ed indesiderato, spesso l'apporto di una certa sonnolenza, questo appunto perchè ostacolano l'attività dell'istamina. Recentemente si cerca di formulare degli antistaminici che non possano passare la barriera ematoencefalica così non provocano questo effetto collaterale. L'azione dell'istamina è mediata dai neuroni che costituiscono il **NUCLEO TUBEROMAMMILLARE dell'ipotalamo**. Questo sposta la nostra attenzione sul fatto che, per i precedenti neurotrasmettitori, i centri molto importanti che controllano la veglia si trovano fundamentalmente nel ponte; in questo caso, invece, il centro neurale che riguarda il sistema dell'istamina è localizzato nell'ipotalamo. Le proiezioni di tale nucleo raggiungono principalmente: **CORTECCIA CEREBRALE, TALAMO, IPOTALAMO, GANGLI DELLA BASE e PROENCEFALO BASALE**. L'attività dei neuroni istaminergici è alta durante la veglia e bassa durante il sonno ad onde lente e bassa durante il sonno REM. Alcuni studi suggeriscono che un coinvolgimento di questo sistema nella **vigilanza** finalizzata alla risposta agli stimoli ambientali.
5. infine, ha un ruolo nel riferimento dello stato di veglia anche l'**OREXINA** che è secreta dai neuroni i cui corpi cellulari si trovano nell'**IPOTALAMO LATERALE**. Anche in questo caso ci troviamo nell'ipotalamo. I due ultimi neurotrasmettitori coinvolti nel controllo della veglia, si trovano nell'ipotalamo. Le proiezioni orexinergiche, raggiungono **pressoché ogni area cerebrale ed esercitano un'azione eccitatoria**. L'attività dei neuroni orexinergici è alta durante la veglia attiva, bassa durante la veglia rilassata, sonno onde lente e sonno REM.

Abbiamo visto i 5 neurotrasmettitori coinvolti nella regolazione della veglia e abbiamo visto che le aree cerebrali particolarmente coinvolte nel controllo della veglia risiedono principalmente nel tronco dell'encefalo ed in particolare nel ponte e nell'ipotalamo.

Molti studi sono stati rivolti a cercare di comprendere quali siano i meccanismi neurali e le strutture che controllano il comparire del sonno. Questi studi sono ancora in corso, si parla di studi che riguardano il sonno ed in particolare il sonno ad onde lente. Alcuni meccanismi, però, hanno ricevuto una buona attestazione di coinvolgimento nel controllo del sonno.

In primo luogo, è stata dimostrata l'esistenza di un circuito neurale responsabile dell'**inibizione dei centri neurali che controllano lo stato di veglia**. L'area cerebrale responsabile di tale inibizione è l'**AREA PREOTTICA VENTROLATERALE dell'ipotalamo**. I neuroni di tale area secernono il neurotrasmettitore inibitorio **GABA**. Esiste un circuito di inibizione reciproca per cui l'attivazione dell'area del sonno inibisce l'attività dell'area della veglia e viceversa.

Questo nucleo che ha un'alta attività durante il sonno inibisce i sistemi della veglia, ma questa inibizione è reciproca. L'**inibizione** dell'area preottica ventrolaterale e i nuclei che controllano lo stato di veglia è **reciproca**. Pertanto, è impossibile che i neuroni di entrambe le parti siano attive, e questo supporta l'alternanza fra sonno e veglia.



Un altro meccanismo coinvolto nella promozione dello stato di sonno è l'**accumulo durante lo stato di veglia** del neurotrasmettitore **ADENOSINA**. Più si accumula più comparirà il sonno. Possiamo richiamare la caffeina che esercita la sua azione nei confronti della veglia, della vigilanza e del sonno, bloccando i centri recettoriali dell'adenosina. L'accumulo extracellulare di adenosina durante lo stato di veglia è dovuto al **calo del livello del glicogeno** che consegue alla necessità di fornire nutrimento ai neuroni in attività da parte degli astrociti. In caso di veglia prolungata il glicogeno deve essere speso dagli astrociti per fornire nutrimento ai neuroni che sono in attività specialmente nella veglia prolungata. Questo provoca accumulo di adenosina nel liquido extracellulare.

L'accumulo di adenosina causa **sonnolenza**, esercitando un'ampia influenza sui recettori che sono localizzati in molte regioni cerebrali.

In particolare esercita un'**azione inibitoria** sui **sistemi colinergico, noradrenergico e serotoninergico**, che controllano lo stato di veglia. Il livello di adenosina cala nuovamente durante il sonno, fino al risveglio. C'è un ciclo di accumulo e ristabilirsi dell'equilibrio che favorisce l'alternanza tra veglia e sonno.

Altri meccanismi sono studiati attualmente e chiamati in causa per la promozione dello stato di sonno, ad esempio possiamo richiamare un'altra esperienza che può essere comune ovvero lo stato di particolare sonnolenza a cui andiamo incontro in caso di febbre oppure influenza. Questo perchè anche le citochine (agenti coinvolti nella reazione immunitaria in caso di malattie) promuovono lo stato di sonno. Anche altri sono gli agenti endogeni che possono essere coinvolti nel controllo del sonno.

Teniamo ben presenti questi due meccanismi specifici ovvero l'accumulo di adenosina e l'inibizione reciproca fra centri del sonno e centri della veglia.

## I MECCANISMI NEURALI CHE CONTROLLANO IL SONNO REM

Come è stato visto, i **NEURONI COLINERGICI** del **ponte** scaricano a velocità elevata durante il **SONNO REM** come durante la veglia. Alcuni di questi neuroni scaricano **solo durante il sonno REM**. È molto plausibile ed accreditato che i neuroni colinergici siano in qualche modo coinvolti nelle manifestazioni caratteristiche di questa fase del sonno.

Tuttavia, studi recenti hanno suggerito l'esistenza di uno specifico **circuito di inibizione reciproca** fra un'area detta **REM-ON** e un'area detta **REM-OFF**, assimilabile a quello che controlla l'alternarsi fra sonno e veglia. A funzionare da area **REM-ON** è una regione del **ponte dorsale**, ovvero il **NUCLEO SOTTOLATERODORSALE**. A funzionare da area **REM-OFF** è invece una regione del **mesencefalo dorsale**, ovvero la **SOSTANZA GRIGIA PERIACQUEDUTTALE VENTROLATERALE**.

Queste due regioni, come abbiamo visto succedere prima, sono interconnesse da **connessioni GABAergiche reciproche**. Pertanto, anche in questo caso, se è attiva una regione non può essere attiva l'altra, e viceversa.

Si ritiene che i **neuroni orexinergici, noradrenergici e serotoninergici** agiscano nel modulare l'attività di tale circuito.

Inoltre, si ritiene che sia l'area REM-ON, in sinergia con le aree limitrofe, a inviare i segnali di innesco alle regioni cerebrali che controllano le **modificazioni funzionali** esibite nel corso del sonno REM. In particolare, neuroni localizzati ventralmente rispetto a tale area (REM-ON) inviano segnali eccitatori agli interneuroni inibitori che fanno sinapsi con i motoneuroni del midollo spinale, provocando inibizione e quindi l'atonia muscolare caratteristica del sonno REM che, come vedremo, è fondamentale sia presente nel corso del sonno REM.

## I DISTURBI DEL SONNO

**L'INSONNIA** è definita come la difficoltà ad addormentarsi quando ci si predispone a farlo (**insonnia nell'addormentamento**) o la difficoltà a riprendere il sonno dopo un risveglio notturno (**insonnia da mantenimento del sonno**).

Circa il **25%** della popolazione adulta soffre di **insonnia occasionale**, e il **9%** della popolazione adulta soffre di **insonnia persistente**.

Le **cause** dell'insonnia possono essere **varie**. L'insonnia occasionale può derivare da stress, assunzione eccessiva di sostanze eccitanti, alterazioni dei ritmi circadiani per viaggi transmeridiani o turni lavorativi.

Infatti, quando i nostri ritmi circadiani vengono forzati da cambi improvvisi negli zeitgeber si assiste ad una desincronizzazione fra i ritmi ambientali e i ritmi interni, o addirittura anche una desincronizzazione fra le diverse funzionalità che seguono i ritmi circadiani. Si tratta comunque, anche in questo caso, di fenomeni transitori di cui si può favorire la risoluzione anche con l'esposizione a zeitgeber molto forti come per esempio una luce molto forte che dia un'informazione importante al nostro orologio interno e quindi stimoli un veloce riadattamento. Forme di insonnia più gravi e persistenti possono legarsi a disturbi psichiatrici come la depressione grave.

È interessante parlare del fatto che alla valutazione e al trattamento dell'insonnia si associano una serie di questioni.

In primo luogo, la **diagnosi** e la prescrizione di trattamenti, viene effettuata senza raccogliere prove

cliniche dell'esistenza di essa, sulla base di autovalutazioni. L'autovalutazione del sonno può essere molto fallace, ed è stato dimostrato che porta spesso a sottostime del reale tempo trascorso nel sonno e che viene spesso influenzata da caratteristiche di personalità. Perchè la consapevolezza del soggetto sulla quantità di tempo trascorsa nel sonno e sulla qualità del proprio sonno, può essere non corrispondente in modo esatto a quello che realmente è il sonno del soggetto e può essere influenzato da caratteristiche di personalità che faranno tendere a valutazioni più o meno positive o negative del proprio stato di benessere che è molto legato alla qualità del sonno.

Inoltre, solo in tempi recenti, si è focalizzato che è opportuno che l'**obiettivo del trattamento farmacologico** per l'insonnia sia la qualità dello stato di veglia. Per lungo tempo si è fatto ricorso a farmaci caratterizzati da importanti effetti residui di sonnolenza durante la veglia. Sì, il trattamento farmacologico viene prescritto perchè il soggetto (il paziente) riesca a dormire meglio, dormire di più, ma l'obiettivo deve essere che il paziente stia bene quando è in stato di veglia. Fino a qualche tempo fa, si è fatto ricorso a farmaci che si aumentavano la quantità di sonno nel paziente ma avevano anche importanti effetti residuali (sonnolenza) nella veglia. L'obiettivo era raggiunto rispetto al sonno ma andava ad incidere negativamente sulla qualità della vita del soggetto.

Infine, i ritmi dettati dalla struttura socio-economica contemporanea inducono in una larga fetta della popolazione una **continua deprivazione di sonno**. I ritmi imposti dalla società contemporanea, molto richiestiva, inducono deprivazione di sonno. Un'insonnia, mancanza di sonno, indotta da ritmi che sono legati da uno stile di vita che è proprio della nostra società, e anche questo è comunque mancanza di sonno ed ha effetti importanti, alla lunga, sulla salute dei soggetti.

L' **APNEA DEL SONNO**, un altro disturbo che crea una riduzione del sonno. È una sindrome caratterizzata dalla difficoltà nel dormire e respirare contemporaneamente.

L'apnea può essere ostruttiva, quando si verifica a causa di un progressivo rilassamento della muscolatura del petto, diaframma o gola, oppure centrale quando si verifica a causa di un'alterazione nella funzionalità dei neuroni troncoencefalici che controllano la respirazione. L'impossibilità di respirare sveglia l'individuo. Il risveglio notturno normalizza il livello ematico di ossigeno provocando il riaddormentamento. Ma il ciclo si ripete e l'effetto sarà comunque di un sonno disturbato. Le apparecchiature volte a migliorare le apnee del soggetto, possono migliorarne il sonno.

La **NARCOLESSIA**, disturbo molto particolare, compromette in maniera importante quando non trattato la qualità della vita dei soggetti che la presentano. È un disturbo neurologico raro (1 persona su 2000) che è caratterizzato dall'intrusione improvvisa del sonno o di alcune delle sue componenti in momenti inadeguati. Mentre il soggetto sta conducendo la sua vita attiva e normale in stato di veglia, si assiste ad un'intrusione del sonno o di componenti del sonno.

Il sintomo primario del disturbo è l'**attacco di sonno** ovvero la necessità irresistibile di dormire che può svilupparsi in ogni situazione e in particolare in condizione di noia. L'attacco in genere, dura dai 2 ai 30 minuti.

Altro sintomo è la **cataplessia**, ovvero l'improvvisa perdita di tono muscolare, che fa collassare l'individuo paralizzato a terra senza perdere coscienza. La cataplessia può essere indotta da una forte emozione o anche di un forte sforzo improvviso.

Sono descritti come sintomi anche le **paralisi del sonno**, ovvero l'occorrenza dell'incapacità di muoversi

appena prima dell'addormentamento o al momento del risveglio, e le **allucinazioni ipnagogiche**, ovvero sogni vividi che occorrono nel corso di un episodio di paralisi del sonno. Il soggetto si trova nell'impossibilità di muoversi, cosciente e assiste ai suoi sogni. Quando il soggetto non è consapevole dei fenomeni che caratterizzano il disturbo evidentemente può pensare che gli eventi a cui assiste stiano capitando sul serio.

Il disturbo ha carattere **ereditario** e appare legato ad **anomalie del sistema orexinergico**. Le mutazioni genetiche indagate comportano una disfunzione del sistema recettoriale per l'orexina o l'attacco da parte del sistema immunitario dei neuroni orexinergici stessi. Questa mutazione genetica porta il sistema immunitario ad attaccare i neuroni orexinergici quindi il paziente assiste all'esordio dei sintomi della narcolessia tipicamente durante l'adolescenza e questi sintomi lo accompagneranno poi nel corso della sua vita.

**IL DISTURBO COMPORTAMENTALE DEL SONNO REM** che ci ricorda perchè l'incapacità a muoversi legata al sonno REM è di fondamentale importanza. È caratterizzato dalla messa in atto di comportamenti organizzati da parte del soggetto che appare addormentato. Il soggetto sembra mettere in atto il contenuto dei propri sogni mettendo spesso in pericolo sé stesso e le persone che eventualmente gli siano accanto. Il soggetto sembra non sviluppare la normale paralisi durante il sonno REM. (slide) il comportamento messo in atto sembra corrispondere al contenuto dei sogni. Il paziente sembra **non sviluppare la paralisi durante il sonno REM**. Il disturbo può essere causato da lesioni cerebrali a carico dei circuiti che controllano il sonno REM o associarsi ad altri disturbi di tipo neurodegenerativo come il morbo di Parkinson. Infatti, spesso episodi di questo genere precedono purtroppo l'esordio del morbo di Parkinson, dei sintomi tipici del morbo.

Infine possiamo ricordare che agli stadi di sonno ad onde lente, sono associate alcune disfunzioni per così dire minori, che sono in genere maggiormente legate all'età infantile e si presentano nell'età infantile. (slide) agli stadi del sonno a onde lente si associano altre disfunzioni minori in genere maggiormente associate all'età infantile:

- **ENURESI**, che consiste nell'incontinenza notturna;
- I **TERRORI NOTTURNI**, che consistono nel risveglio improvviso dal sonno NREM e sono caratterizzati da paura intensa e forte attivazione del sistema nervoso autonomo;
- Il **SONNAMBULISMO** che consiste nel camminare nel sonno per periodi che vanno da pochi secondi a qualche minuto.

Tali disturbi si risolvono in genere con la crescita, ma possono persistere nell'età adulta

## CONCLUSIONI

- In questa lezione è stato introdotto il concetto che gli stati di veglia e di sonno sono controllati da meccanismi cerebrali specifici

- È stato delineato quali strutture e quali processi neurali si ritiene controllino l'alternanza fra lo stato di veglia e lo stato di sonno, e quali si ritiene controllino la comparsa del sonno REM
- Sono stati introdotti i principali disturbi del sonno

## La regolazione omeopatica dell'ambiente interno - parte uno - Meccanismi omeostatici, termoregolazione e assunzione di liquidi

### L'OMEOSTASI

Gli organismi viventi possono essere considerati come **ambienti chiusi**, che devono mantenere al loro interno delle condizioni adeguate alla sopravvivenza e alla crescita delle cellule che li compongono.

Infatti, è presente una **barriera** fra l'ambiente interno e l'ambiente esterno a un organismo.

Per i mammiferi, tale barriera è costituita dalla **cute** e dalle **mucose**.

L' **OMEOSTASI** è il **processo di regolazione attiva** degli attributi fisici dell'ambiente interno a un organismo. Quindi l'omeostasi è quel processo che consente all'ambiente interno di un organismo vivente, di avere le caratteristiche che consentano alle cellule che lo compongono la sopravvivenza.

Questo processo prevede che gli **attributi fisici** dell'ambiente interno siano **monitorati e attivamente mantenuti** entro una gamma di valori fisiologici appropriati.

L'ambiente interno degli organismi dei mammiferi è simile al primordiale **ambiente marino** in cui fluttuavano le cellule in tempi remoti. Tale ambiente si è evoluto in modo da veicolare le **sostanze nutritive** e l'**ossigeno** necessari alla sopravvivenza delle cellule e da mettere in atto processi di **smaltimento dei prodotti di scarico** del metabolismo. L'accumulo di tali processi di scarto sarebbe tossico per l'organismo stesso. L'organismo deve essere in grado di metabolizzare sostanze nutritive e ossigeno ma anche di liberarsi di questi prodotti di scarto di questi processi.

Il mutamento di tali caratteristiche, richiede il corretto funzionamento dei sistemi che supportano **respirazione, circolazione sanguigna, digestione ed escrezione**. Tutti quei processi che consentono all'organismo vivente di acquisire ed aver tutte le sostanze nutritive necessarie alla crescita e alla sopravvivenza di sé stesso e di mettere in atto lo smaltimento degli scarti.

Inoltre, un aspetto molto importante, che riguarda l'essenzialità del mantenimento delle condizioni appropriate dell'ambiente interno per la sopravvivenza fa sì che **alterazioni** in tale ambiente agiscano molto efficacemente sulla **MOTIVAZIONE** ovvero il processo psicologico che induce e supporta la messa in atto di un comportamento finalizzato ad uno scopo.

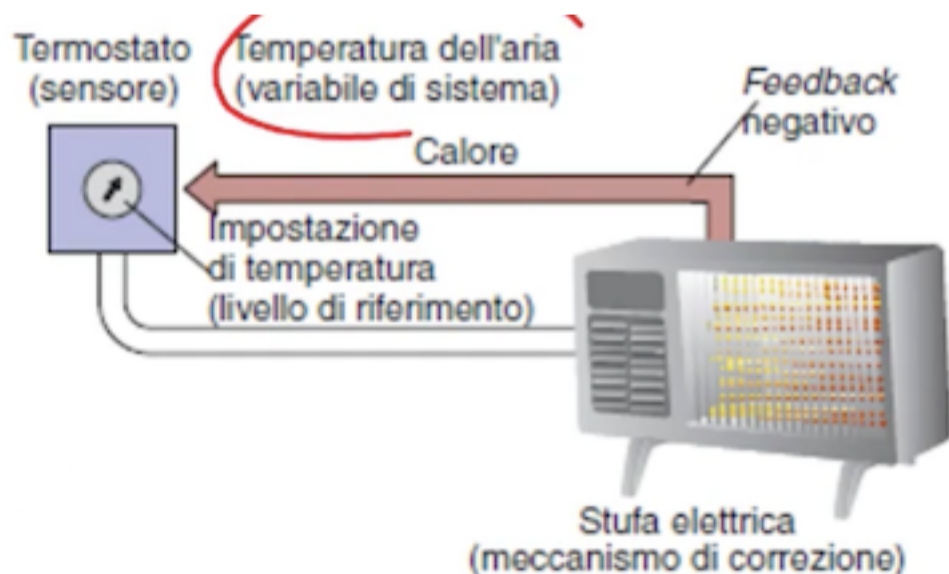
In altre parole, la **discrepanza** fra lo stato interno dell'organismo e lo stato ottimale per lo stesso, crea una **spinta** (crescente) a metter in atto un **comportamento** che ripristini lo stato di **equilibrio**. Il comportamento motivato indotto dalle alterazioni dell'ambiente interno, è un comportamento finalizzato al ripristino delle condizioni ottimali dell'ambiente interno. Poiché le continue alterazioni dell'ambiente interno sono connaturate al funzionamento stesso dell'organismo, anche la messa in atto di comportamenti motivati finalizzati alla regolazione omeopatica è **costante**.

## I MECCANISMI DI REGOLAZIONE OMEOSTATICA

I meccanismi di regolazione omeostatica sono contraddistinti da alcune caratteristiche fondamentali:

- una **VARIABILE DI SISTEMA**, ovvero l'attributo fisico che deve essere regolato. Quello che ci interessa che nell'ambiente interno sia regolato per mantenere l'equilibrio;
- Il **LIVELLO DI RIFERIMENTO**, ovvero la gamma i valori all'interno dei quali la variabile di sistema deve essere mantenuta. Quindi quella gamma di valori che mantiene la variabile ad un livello ottimale per il funzionamento dell'ambiente interno;
- Un **SENSORE** ovvero un apparato sensibile in grado di rilevare il livello raggiunto dalla variabile di sistema. Questo perchè se il sistema non fosse in grado di misurare il livello della variabile, non potrebbe mantenerla ad un livello ottimale, perciò serve un dispositivo atto a misurarla, a rilevare a che livello si trova la variabile di sistema;
- Un **MECCANISMO DI CORREZIONE**, ovvero un'azione compensatoria in modo da riportare la variabile di sistema a livello di riferimento, in caso di alterazioni. Un meccanismo di correzione per cui, se il sensore rileva delle alterazioni, riporti i valori a quelli necessari alla sopravvivenza dell'organismo.

Questo si può dire non solo relativamente all'ambiente interno di un organismo vivente ma, per comprendere bene questi concetti, possiamo pensare a qualcosa che sicuramente fa parte della nostra esperienza comune, ovvero: esempio, un ambiente chiuso che si può voler mantenere in equilibrio rispetto ad una precisa variabile di sistema può essere la nostra casa o una stanza, in cui possiamo voler mantenere la temperatura ad un dato livello.



Quindi, nel nostro caso la variabile di sistema sarà la temperatura dell'aria nella stanza. La temperatura dell'aria, vorremmo che si tenesse ad un dato valore o livello che ci faccia stare bene in questa stanza, perciò imposteremo il dispositivo di regolazione della temperatura stabilendo un livello di riferimento, ad esempio possiamo volere che nella stanza la temperatura si mantenga ad un livello di 21°C. Perchè questo sia possibile, sarà necessario che sia presente un sensore che rilevi la temperatura nella stanza e tale sensore sarà un termostato che ci consentirà di sapere a che livello è in un dato

momento la temperatura in quella stanza. Infine, sarà necessario disporre di un meccanismo di correzione, in questo caso il meccanismo di correzione è messo in atto da un dispositivo di riscaldamento, perchè se la nostra temperatura (variabile di sistema) viene rilevata dal termostato (sensore) più bassa del livello da noi fissato (livello di riferimento), il nostro dispositivo metterà in atto un meccanismo di correzione per riportare la temperatura al livello di riferimento stabilito. Come vediamo, la freccia

denominata “calore”, ci dice che questo è un meccanismo a feedback negativo, perché? Perché come è comune alla nostra esperienza, il nostro dispositivo di riscaldamento agirà sulla temperatura dell’aria nella stanza e farà sì che la temperatura si alzi per raggiungere il livello da noi desiderato, questo invierà un messaggio di ritorno, un’informazione di ritorno al nostro termostato che rileverà ad un certo punto che la temperatura è arrivata al livello di riferimento e questo farà sì che il meccanismo di correzione si interrompa quindi che il nostro impianto di riscaldamento si spenga, fino a che il termostato non rileverà nuovamente un’alterazione rispetto al livello di riferimento fissato.

Quindi, si parla di **FEEDBACK NEGATIVO** perché il meccanismo di correzione, modificando lo stato dell’ambiente interno e riportando la variabile di sistema a livello di riferimento, fa sì che il sensore rilevi un’informazione di ritorno tale da **bloccare** il meccanismo di correzione stesso.

Questo esempio è molto utile perché ci fa capire come funziona un meccanismo di regolazione omeostatica e come vedremo, anche per il nostro organismo, assistiamo a qualcosa di simile.

Dobbiamo tener presente però che, la nostra esperienza quindi l’impianto che mantenga una temperatura desiderata in un ambiente, è qualcosa di molto gradevole e piacere, però può capitare che l’impianto di riscaldamento (o raffreddamento allo stesso modo) dell’aria si rompa, questo creerà una situazione spiacevole di disagio, non quello che abbiamo desiderato, ma potremo tollerarlo, metter in atto delle altre azioni, comunque è una cosa che non nuoce alla nostra sopravvivenza. Questo non avviene con i meccanismi di regolazione omeostatica che riguardano il nostro organismo, perché sono essenziali alla sopravvivenza, per cui non può accadere che il meccanismo di regolazione omeostatica non funzioni e che questo stato di equilibrio si perda.

(Slide, questo comporta che...->) Inoltre, è opportuno ricordare che, vista l’essenzialità del mantenimento dell’omeostasi per la sopravvivenza degli organismi viventi, essi sono dotati di meccanismi di regolazione omeostatica caratterizzati da **RIDONDANZA**. In altre parole, ogni variabile di sistema non è monitorata e mantenuta da un unico meccanismo di regolazione, ma da **meccanismi multipli** (complessi, che sono tali da garantire in maniera molto sicura il mantenimento della situazione omeostatica, di equilibrio, che consente all’organismo di funzionare a dovere. È essenziale.) che possono intervenire a compensare (sopperire) l’eventuale malfunzionamento di uno di essi. L’uno può compensare il malfunzionamento dell’altro in modo da garantire sempre la sopravvivenza dell’organismo al più possibile. Questo fa sì che questi meccanismi siano molto complessi e ancora non del tutto spiegati, gli studiosi che se ne occupano tutt’ora stanno procedendo nel comprendere come funzionino questi meccanismi di regolazione del nostro ambiente interno. Per cui quello che andremo a trattare, delineerà delle conoscenze su cui c’è accordo ma ulteriori conoscenze saranno acquisite da future ricerche.

## LA TERMOREGOLAZIONE

Una delle variabili di sistema mantenute a un livello di riferimento dagli organismi viventi è la **TEMPERATURA CORPOREA**.

I mammiferi sono **endotermi**, vuol dire che producono il calore corporeo dall’interno del loro corpo stesso, mediante il metabolismo e l’attività muscolare. Questo li rende diversi dagli esseri ectodermi che hanno bisogno di fonti di calore per mantenere la propria temperatura corporea a un livello tale da garantire la sopravvivenza. La funzionalità e la struttura degli endotermi offre alcuni vantaggi evolutivi

come una maggiore possibilità di spostamento per la mancanza di necessità dell'adiacenza a una fonte di calore, per quanto naturalmente anche i mammiferi risentano della temperatura dell'ambiente esterno. Inoltre, il fatto che il calore venga prodotto dal metabolismo dell'ossigeno e dall'attività muscolare, fa sì che questi organismi siano ottimizzati per questi processi e quindi sostengano anche una quantità di rilievo di attività muscolare che consente una possibilità di azione più ampia e di alto livello.

Il **livello di riferimento** a cui va mantenuta la temperatura corporea nei mammiferi cade all'interno di un intervallo ristretto di valori, ovvero **tra 36 e i 38°C**.

Ci possono essere delle minime variazioni, ad esempio durante la notte, durante il sonno, la temperatura corporea cala di un poco; oppure se un organismo va incontro alla febbre per fronteggiare un'infezione, la temperatura si alzerà. Queste alterazioni si manterranno comunque in un intervallo abbastanza ristretto. Questo perchè alterazioni significative della temperatura sia verso l'alto sia verso il basso, interferiscono con il corretto funzionamento cellulare. Infatti, un caldo eccessivo compromette la corretta struttura tridimensionale delle proteine del nostro corpo, inducendone la denaturazione fino alla rottura, che è un processo che conosciamo perchè lo mettiamo in atto attivamente sui cibi. D'altra parte, un'alterazione troppo forte della temperatura verso il basso comprometterà le cellule con la formazione di cristalli di ghiaccio che creeranno comunque una degenerazione nell'apparato cellulare.

È molto importante che la temperatura rimanga all'interno di questo intervallo ristretto di valori.

Nel corpo, è presente il sensore che si occupa di monitorare il livello della temperatura ed è costituito da **neuroni che modificano la loro frequenza di scarica** a seguito di piccoli cambiamenti di livello della variabile. Quando è presente un cambiamento del livello della temperatura, questi neuroni modificano la loro frequenza di scarica.

L'informazione sulla temperatura corporea è rilevata dai recettori presenti nella **cute, all'interno del corpo e in particolare nell'ipotalamo**. Questi recettori trasmettono l'informazione raccolta all'**IPO TALAMO ANTERIORE**, centro fondamentale per la termoregolazione, al **TRONCO DELL'ENCEFALO** e anche al **MIDOLLO SPINALE**.

Se la temperatura corporea si sposta dal livello di riferimento, tali regioni promuovono **REAZIONI FISILOGICHE** e **COMPOR TAMENTALI** che la facciano tornare allo stato di equilibrio. In relazione in questo caso, alla temperatura corporea. Questo avviene sia in condizioni normali perchè il funzionamento stesso dell'organismo comporta una dispersione di calore o anche in relazione a variazioni di temperatura nell'ambiente esterno che faranno sì che anche la temperatura vari verso il caldo o verso il freddo.

Possono essere messe in atto **reazioni fisiologiche**:

- **Reazioni fisiologiche** a una variazione della temperatura verso il basso—> **risposte al freddo**, possono essere la costrizione dei vasi sanguigni della cute (per far rientrare il sangue verso il nucleo più caldo dell'interno del corpo), la “pelle d'oca” (richiama l'arruffarsi che si vede negli animali del pellame, anche se l'uomo non è più dotato di pelliccia) e il tremore (anche se noi associamo i brividi come reazione al freddo, il tremore muscolare è una reazione atta a creare calore)
- **Reazioni fisiologiche** a una variazione della temperatura verso l'alto —> **risposte al caldo**, possono essere la deviazione del sangue verso la periferia corporea (in modo da disperdere calore), la respirazione accelerata e la sudorazione (sempre per far disperdere il calore corporeo).

Inoltre, possono essere messe in atto delle **reazioni comportamentali attive**, che riguardino il cambiamento di **esposizione della superficie corporea** (possiamo pensare alle reazioni di stringersi per il freddo, o allargare gli arti per il caldo. Questo comporta una diversa esposizione del corpo alle fonti ambientali di calore o di freddo e questo comporterà un cambiamento. Il comportamento potrà essere finalizzato al riportare la temperatura verso il caldo o il freddo) il cambiamento dell'**isolamento dall'ambiente esterno** (se fa caldo, si usano degli indumenti più leggeri, si isola meno il corpo dall'esterno; se fa freddo si useranno degli indumenti più pesanti) e il cambiamento di **contesto** (spostarsi in ambienti che, con la temperatura esterna, aiutino il corpo a ristabilire la temperatura ottimale riportandosi verso il caldo o verso il freddo).

## L'ASSUNZIONE DI LIQUIDI - REGOLAZIONE DEI LIQUIDI PRESENTI NELL'AMBIENTE INTERNO DEGLI ORGANISMI VIVENTI

Questo è molto importante perchè, come abbiamo accennato prima, **i primi esseri viventi** che hanno abitato il nostro pianeta furono **organismi unicellulari acquatici**. Molti processi cellulari fondamentali per la sopravvivenza si sono pertanto strutturati in tale ambiente.

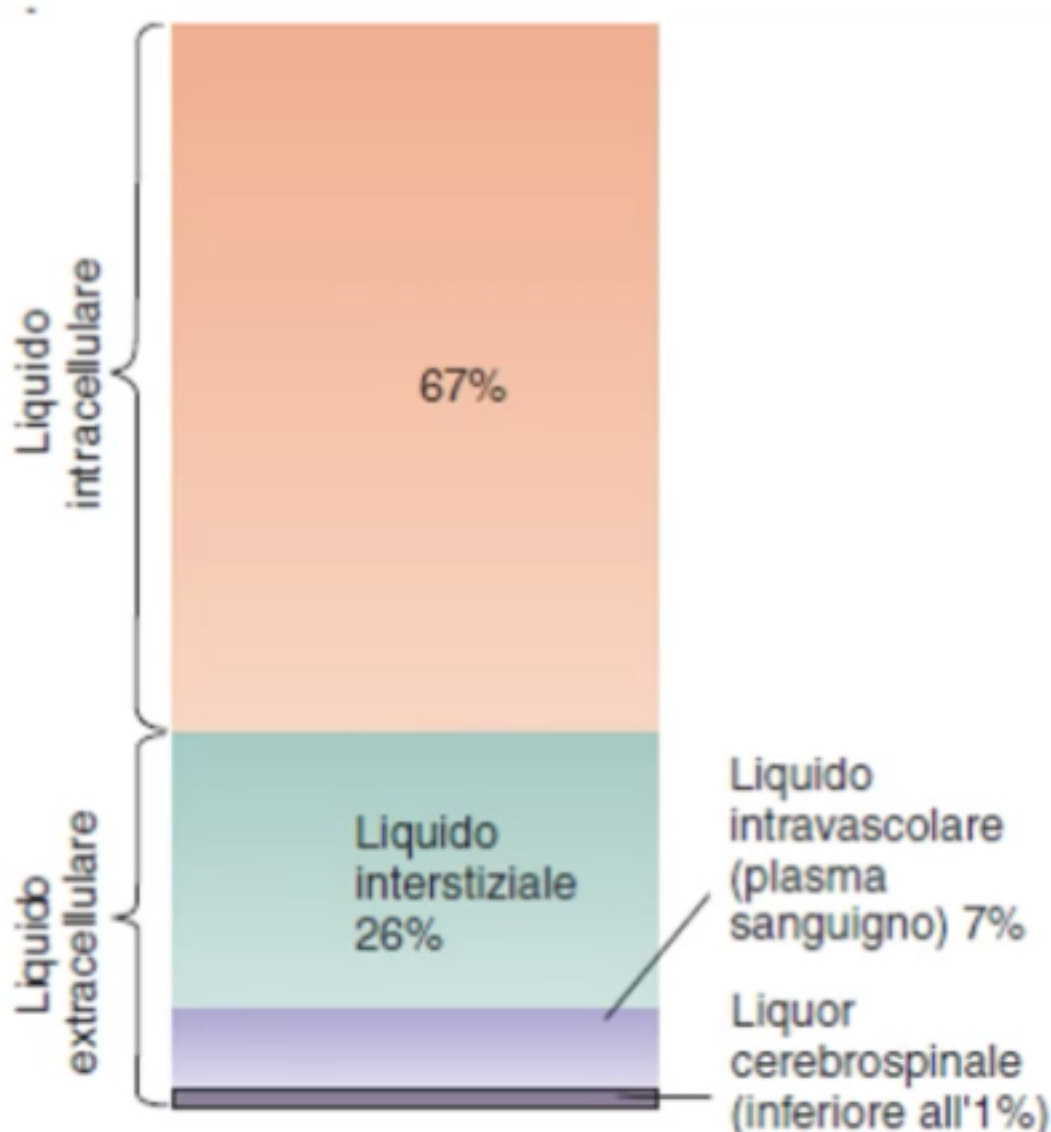
Gli esseri pluricellulari, spostandosi sulla terra emersa, hanno mantenuto un **ambiente interno acquatico** simile a quello marino, per consentire alla cellule di funzionare in modo ottimale. Questo visto che, inizialmente, la struttura era funzionale nell'ambiente marino. Gli esseri viventi hanno portato con sé l'ambiente marino nel loro ambiente interno

Le caratteristiche di composizione dei fluidi corporei, devono pertanto mantenersi costantemente in tale **stato di equilibrio**, e deviazioni da tale livello di riferimento sono dannose fino ad essere letali per il funzionamento cellulare.

Vediamo rappresentato in quali proporzioni sono presenti diverse tipologie di liquido all'interno del nostro corpo.

Quasi il 70% del liquido corporeo è costituito dalla porzione liquida del citoplasma cellulare: **LIQUIDO INTRACELLULARE**.

Il **LIQUIDO EXTRACELLULARE** comprende il **liquido interstiziale** (che riempie gli spazi fra le cellule - 26% -), il **liquido intravascolare** (il plasma sanguigno - 7% -) e il **liquor cerebrospinale** (1%).

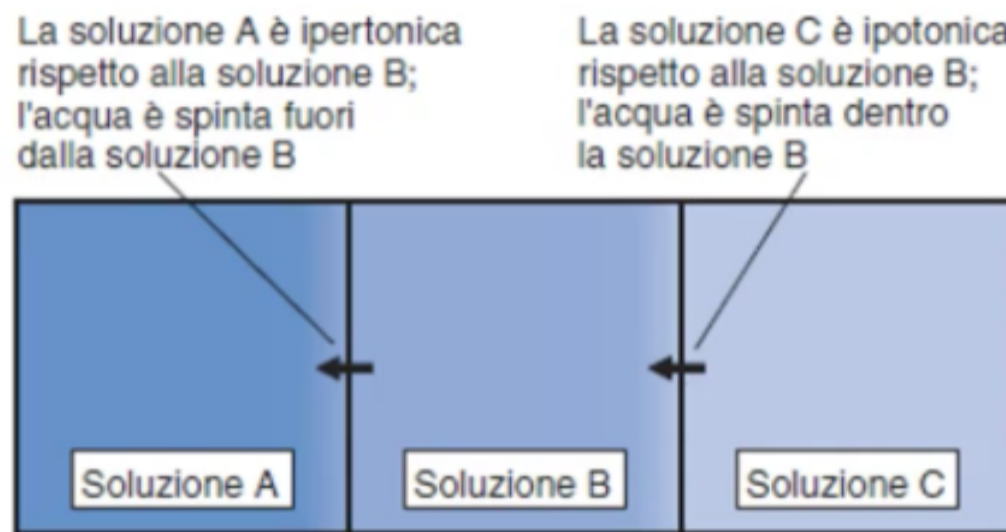


Il liquido intracellulare e il liquido intravascolare devono mantenere una **composizione costante** che corrisponde al livello di riferimento, ovvero alla composizione ottimale per il funzionamento delle cellule.

La composizione del **liquido intracellulare** è regolata mediante il **controllo della concentrazione** delle sostanze solide (soluti) disciolte nel **liquido interstiziale**.

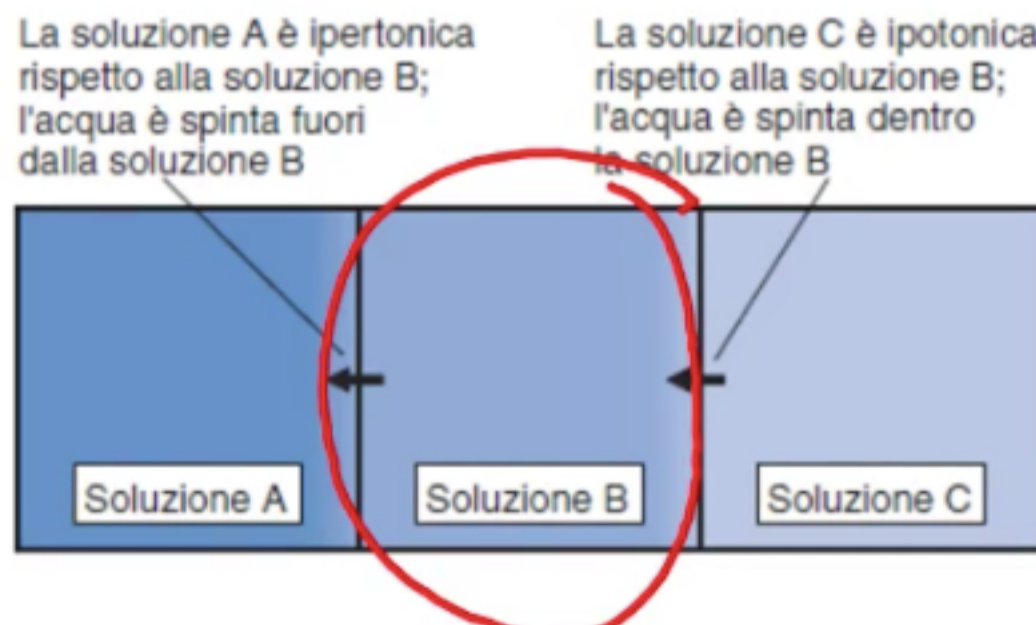
In stato di equilibrio, il **liquido interstiziale** è **ISOTONICO** rispetto al liquido intracellulare: la concentrazione di soluti è in equilibrio fra i due ambienti, e l'acqua non tende né ad uscire né ad entrare.

Se il liquido interstiziale, perde acqua, diventa **IPERTONICO** rispetto all'interno delle cellule, ovvero più concentrato. Di conseguenza l'**acqua** tende ad **uscire** dalle cellule.



Interpretiamo il compartimento B come la cellula e il compartimento A come il liquido interstiziale. Il compartimento A è più concentrato e l'acqua tenderà ad uscire della cellula.

D'altra parte, se il liquido interstiziale acquisisce acqua, diventa **IPOTONICO** rispetto all'interno delle cellule, ovvero meno concentrato. Di conseguenza l'**acqua** tende ad **entrare** nelle cellule.



Anche in questo caso supponiamo che la cellula sia il compartimento B, il liquido interstiziale del compartimento C è meno concentrato e quindi l'acqua tenderà ad entrare nella cellula.

Sia la **perdita** sia l'**acquisizione** di **liquido** da parte delle cellule sono **dannose**, poiché possono impedire la messa in atto delle corrette funzionalità e lacerare la membrana cellulare.

D'altra parte, il **volume** del **liquido intravascolare** deve essere mantenuto **costante** per assicurare la funzionalità cardiaca. L' **ipovolemia**, ovvero il basso volume del sangue, fa calare la funzionalità cardiaca fino al collasso. Anche in questo caso è importante che il volume e la concentrazione del liquido intravascolare vengano mantenuti costanti.

Pertanto, la concentrazione di soluti nel liquido intracellulare e il volume intravascolare sono costantemente monitorati e regolati da **due differenti meccanismi** (e due differenti gruppi recettoriali). Si parla di **due differenti tipi di SETE**.

Si parla di sete, perchè normalmente si assume più acqua di quanta ne sia necessaria all'organismo, l'eccesso viene espulso dai reni.

Tuttavia, se l'acqua presente nel liquido intracellulare o intravascolare diminuisce troppo per perdite e squilibri normali o eccezionali di liquidi, viene innescato il meccanismo di correzione del **BERE**, ovvero assumere liquidi. Dicevamo che questi squilibri e che queste perdite possono essere sia normali che eccezionali perchè si assiste ad una perdita di liquido nei processi connaturati al funzionamento dell'organismo come nella respirazione o sudorazione; ma anche in eventi eccezionali come può capitare in caso di emorragie, di diarrea o vomito... in tutti questi casi si andrà incontro ad una perdita più o meno alta di liquidi, il che susciterà la sete. Questo avverrà anche per una modificazione della concentrazione dei liquidi, con l'assunzione di sale ad esempio. Un' assunzione di sale significativa, cambierà la concentrazione dei nostri liquidi interni quindi, anche in questo caso, si dovrà ristabilire un'ottimale concentrazione con l'assunzione di liquidi, bevendo.

Se è stato rilevato un **aumento della tonicità del liquido interstiziale** (e conseguentemente del liquido intracellulare), si innescherà la **SETE OSMOMETRICA**.

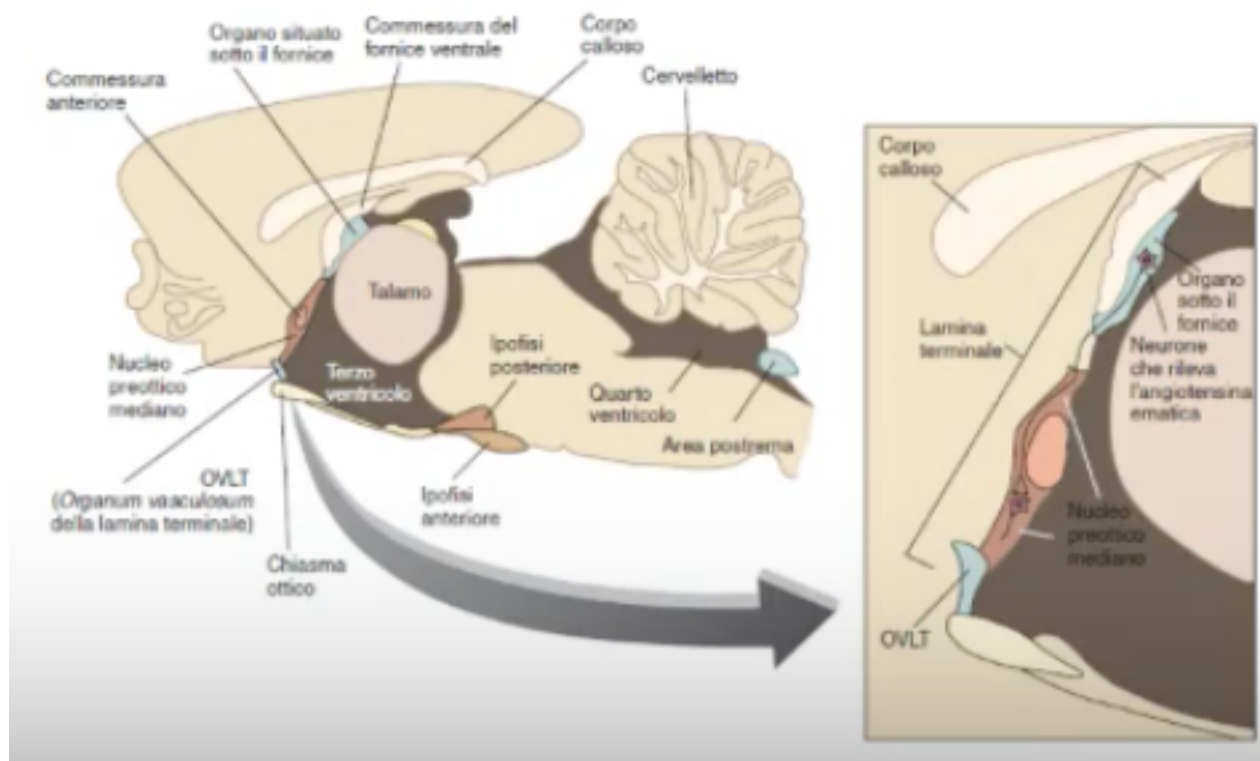
Se è stato rilevato un **calo del volume del plasma sanguigno**, si innescherà la **SETE VOLUMETRICA**.

**SETE OSMOMETRICA:** si sviluppa se la concentrazione di soluti nel liquido interstiziale aumenta.

Questo provoca la diffusione per **osmosi** attraverso la membrana cellulare dell'**acqua** al di **fuori delle cellule**, che andranno così incontro a disidratazione.

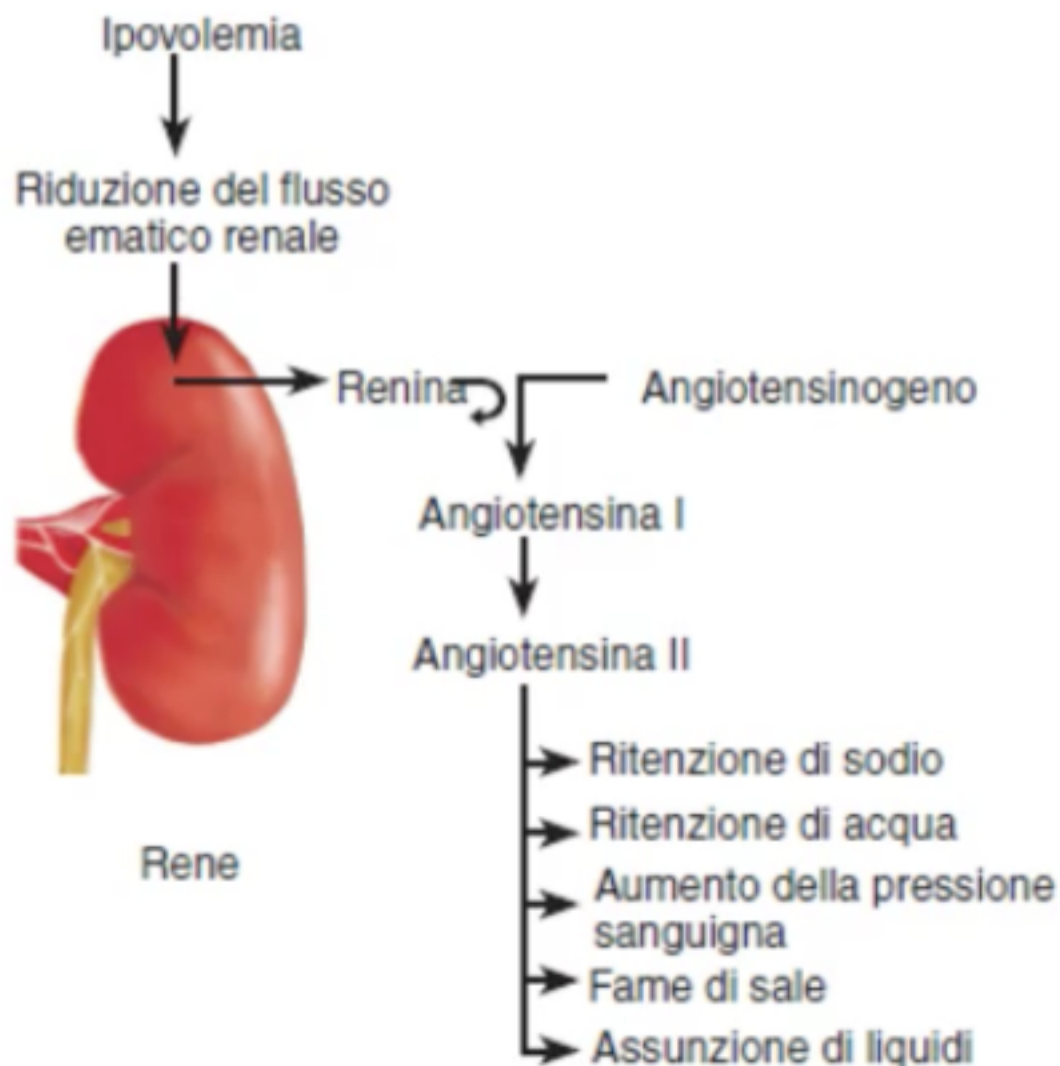
Il livello di concentrazione di soluti nel liquido interstiziale è monitorato dagli **OSMOCETTORI**, neuroni specializzati in cui la **perdita di acqua** causata dalla maggiore concentrazione di esso comporta una **variazione nella frequenza di scarica**. La rilevazione di questa variazione di concentrazione, diventerà un messaggio elettrico trasmesso da questi neuroni.

Gli **osmocettori** si trovano localizzati principalmente nella **LAMINA TERMINALE**, una regione cerebrale posta rostralmente alla parte ventrale del terzo ventricolo.



All'interno di essa si trovano due organi circumventricolari specializzati, ovvero l'**organo vascoloso della lamina terminale (OVLT)** e l'**organo sub-fornicale (OSF)**. La maggior parte degli osmocettori è localizzata nel primo organo: OVLT.

**SETE VOLUMETRICA:** si sviluppa se il volume del liquido intravascolare decresce. Il decremento del volume sanguigno è rilevato da cellule recettoriali specializzate che si trovano all'interno dei **reni**. Tali cellule, in caso di ipovolemia, secernono un enzima, la **RENINA**.



Questo enzima, immesso nel circolo sanguigno, catalizza la conversione della proteina **angiotensinogeno** in **ANGIOTENSINA**.

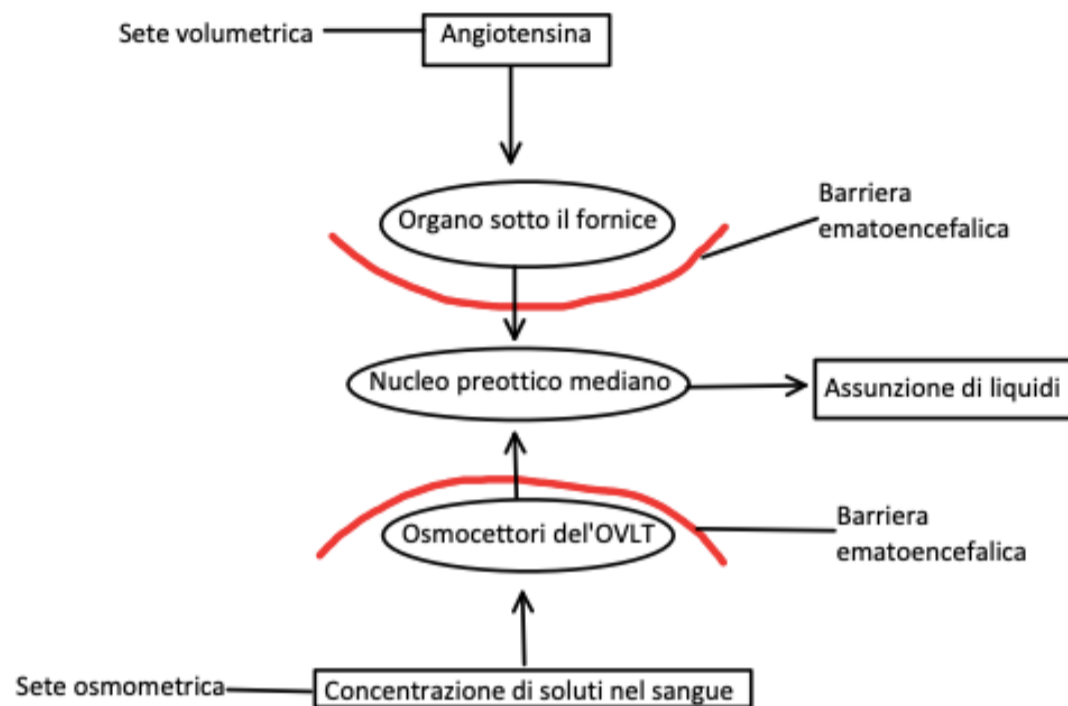
L'angiotensina agisce sui neuroni dell'**OSF** (organo sub-fornicale).

La forma attiva dell'angiotensina è l'angiotensina II, come è visibile nella catena di reazioni rappresentata.

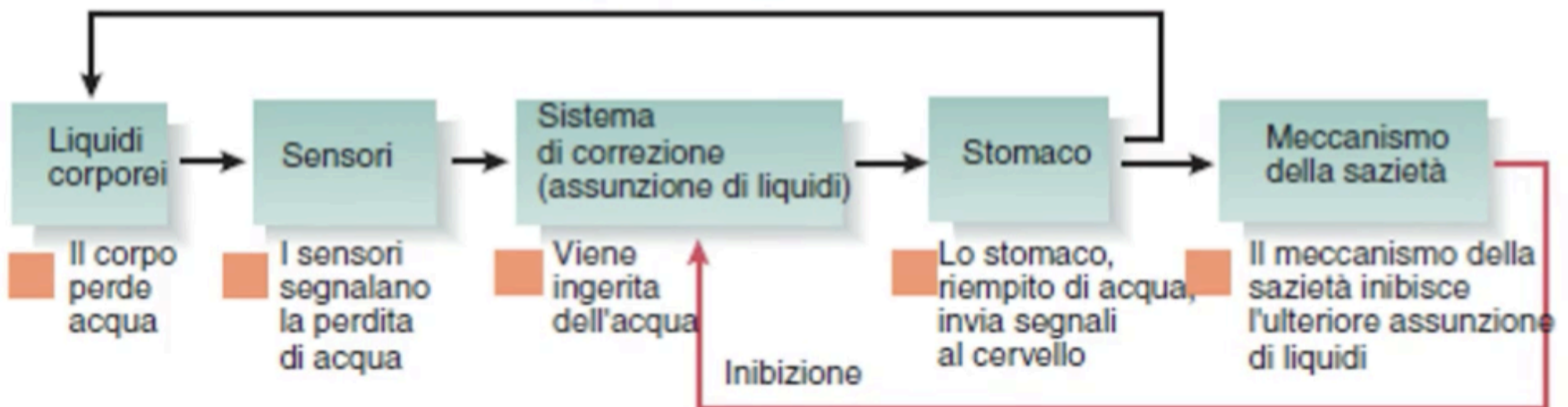
La **lamina terminale** sembra essere la regione in cui vengono integrati i segnali che portano l'informazione che induce sia la sete osmotica che la sete volumetrica.

Sia l'**OVLT** che l'**OSF** inviano i loro assoni al **NUCLEO PREOTTICO MEDIANO**, che avvolge la commessura anteriore.

Le proiezioni efferenti dal nucleo preotonico mediano verso le altre parti del cervello mediano il controllo delle reazioni fisiologiche e dei comportamenti volti a **ristabilire l'equilibrio idrico corporeo**.



■ L'acqua viene assorbita; i liquidi corporei sono riportati ai livelli normali



Quanto è stato descritto delinea il funzionamento del sistema di regolazione dei liquidi nel nostro organismo. Andiamo a ripercorrere punto per punto:

La nostra variabile di sistema subisce un'alterazione, il corpo perde acqua per vari motivi ordinari o eccezionali e diversi sensori segnalano la perdita d'acqua. Il sistema di correzioni porta all'assunzione di liquidi che entreranno nello stomaco, e lo stomaco riempito di acqua invierà dei segnali di sazietà al cervello. Tali segnali inibiranno il meccanismo di correzione e faranno sì che si fermi l'assunzione di liquidi.

Dobbiamo fare attenzione ad una caratteristica di questo meccanismo di sazietà: **IL MECCANISMO DI SAZIETA'** non si innesca, in effetti, nel momento in cui la variabile di sistema (liquido corporeo) ha recuperato al livello di riferimento. Infatti, è necessario un certo tempo perchè il liquido ingerito passi dall'apparato digerente al liquido extracellulare. Tale ritardo potrebbe provocare l'ingestione di una quantità d'acqua eccessiva, se si dovesse aspettare che il liquido arrivi al liquido extracellulare per ristabilire la concentrazione. Questo non avviene, perchè il meccanismo di sazietà è un meccanismo anticipatori di sazietà, mediato da innumerevoli segnali provenienti probabilmente dalla bocca, dalla gola e da tutto l'apparato gastrointestinale. I segnali sono ancora in studio. Il segnale di sazietà arriva non quando il liquido interstiziale ha recuperato il livello di riferimento e quindi l'equilibrio ottimale, ma quanto sarà stata ingerita una quantità di liquidi (acqua) tale per cui questo equilibrio possa essere recuperato.

## CONCLUSIONI

- In questa lezione è stato introdotto e spiegato il concetto di omeostasi.
- È stato delineato il funzionamento generale dei meccanismi di regolazione omeostatica.
- Sono stati descritti i processi che supportano la termoregolazione
- È stata infine affrontata la regolazione dell'assunzione dei liquidi nell'organismo.

## La regolazione omeostatica dell'ambiente interno - parte due - il comportamento alimentare

### IL COMPORTAMENTO ALIMENTARE

Il comportamento alimentare è uno di quei processi fondamentali per la regolazione del nostro ambiente interno, che sono caratterizzati da meccanismi omeostatici e quindi troveremo una variabile di sistema che deve essere monitorata e regolata, ovvero la disponibilità di sostanze nutritive per il nostro organismo; un valore di riferimento, ovvero il fatto che la disponibilità di tali sostanze sia adeguata alle necessità dell'organismo; dei sensori che siano in grado di monitorare ed inviare informazioni sulla variabile di sistema d'interesse; ed infine un meccanismo di correzione quando si rilevano delle situazioni di non equilibrio rispetto alla disponibilità di sostanze nutritive, che consenta di reintegrarle riportando l'ambiente interno al suo equilibrio. In questo caso naturalmente l'azione correttiva sarà l'assunzione di cibo. Anche in questo caso parleremo di un meccanismo a feedback negativo perchè sarà necessario che il sensore possa rilevare quando il livello è stato riportato a quello di riferimento nella variabile di sistema e quindi che blocchi l'azione correttiva perchè questa non prosegua oltre il necessario.

*Perchè mangiamo? Perchè si assume il cibo?*

Il comportamento alimentare è **fondamentale per la sopravvivenza** delle cellule dei nostri organismi, che devono essere rifornite di ossigeno e di sostanze nutritive.

L'essenzialità dell'assunzione di cibo ha condizionato lo sviluppo evolutivo delle diverse specie animali. L'evoluzione ha premiato gli individui, all'interno delle specie, maggiormente in grado di procacciarsi le sostanze nutritive adeguate.

L'alimentazione porta ad incorporare molecole precedentemente appartenenti ad altri organismi viventi (vegetali o animali), per ricavarne **carboidrati, lipidi, aminoacidi, vitamine e minerali**. Sostanze nutritive necessarie all'ottimale funzionamento e per la sopravvivenza degli organismi.

Gli **scopi** di tale tipologia di comportamento sono comuni a tutti gli animali.

Si assume cibo fondamentalmente per due ragioni:

- Ottenere **materiale strutturale** per costituire e mantenere l'organismo proprio per acquisire le sostanze strutturali che costituiscono il nostro organismo;
- Ottenere (bruciando le molecole assunte) l'**energia necessaria** alla messa in atto delle funzioni dell'organismo. Lo scopo maggiore, per la maggior parte delle sostanze nutritive che ingeriamo, viene utilizzata per ottenere l'energia necessaria.

La maggior parte delle sostanze nutritive ingerite, viene utilizzata per ottenere l'energia necessaria al movimento muscolare e al mantenimento della temperatura corporea.

Il cibo non viene utilizzato e messo in funzione dal nostro organismo, nella forma esatta con cui viene ingerito, deve subire delle trasformazioni, che avvengono nel corso della **digestione**.

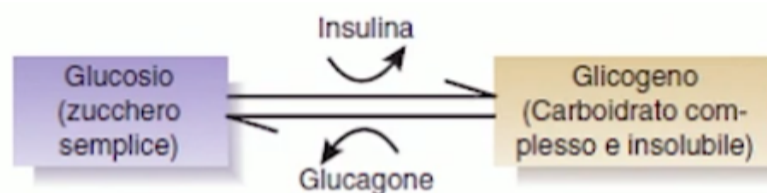
Le sostanze nutritive provengono pertanto dall'**apparato digerente**, che si riempie in caso di ingestione di cibo.

Tuttavia, l'assunzione di cibo non è continua, ed è pertanto necessaria anche la presenza di una **RISERVA** che sia in grado di fornire il nutrimento alle cellule quando l'apparato digerente è vuoto. Non si tratta di un sistema in cui direttamente l'ingestione mette in circolo le sostanze nutritive necessarie al funzionamento del nostro organismo, l'ingestione di cibo avviene in alcuni momenti e ci sono dei bacini che forniscono di sostanze nutritive le nostre cellule nel momento in cui non stiamo mangiando. Esistono due tipi di riserva, una **A BREVE TERMINE** e una **A LUNGO TERMINE**.

**RISERVA ENERGETICA A BREVE TERMINE** si trova nelle cellule del **fegato** e dei **muscoli**, ed è costituita da un **carboidrato complesso** detto **GLICOGENO**. Il glicogeno è ciò che costituisce la nostra riserva di energia a breve termine.

Durante l'**assorbimento del cibo** nell'apparato digerente, nel sangue si crea la contemporanea disponibilità di **GLUCOSIO** (un **carboidrato semplice**) e **INSULINA** (un **ormone** prodotto dal **pancreas**). Nel momento in cui l'apparato digerente sta assorbendo il cibo, nel sangue sono in circolo e rilasciati il glucosio e l'insulina.

Questo provoca l'uso di parte del glucosio disponibile come combustibile energetico e l'immagazzinamento del resto di esso in forma di glicogeno.



Quando la **fase di assorbimento** del cibo nell'apparato digerente **termina**, il livello di glucosio nel sangue cala. Questo è rilevato dalle cellule del pancreas, che sospendono la secrezione di insulina cominciando a produrre un diverso **ormone** ovvero il **GLUCAGONE**.

Il glucagone, al contrario dell'insulina, stimola la **conversione** del glicogeno immagazzinato in glucosio, in modo da renderlo disponibile per le cellule. Questo processo può sostenere ed è funzionale a sostenere il **sistema nervoso centrale** (la cui riserva a breve termine è destinata primariamente) per **qualche ora**. Quando non c'è più cibo nell'apparato digerente e la fase di assorbimento è terminata, la disponibilità di carburante viene fornita in questo modo, il glicogeno cioè la nostra riserva a breve termine, poiché presente nel sangue il glucagone, viene convertita nel glucosio.

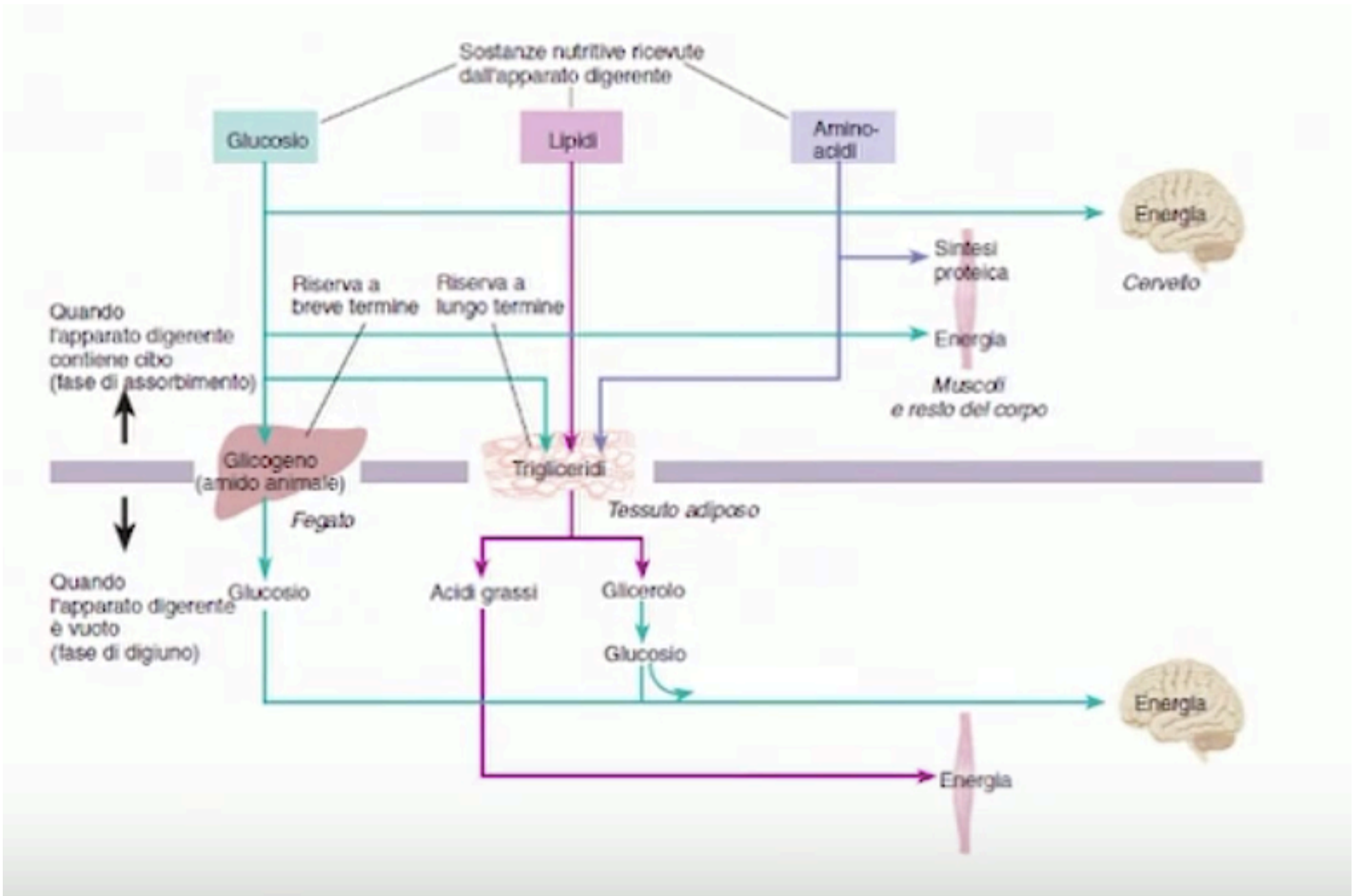
A seguire, è assolutamente necessario attingere alla **RISERVA A LUNGO TERMINE** costituita dal **tessuto adiposo**, che consiste in un accumulo di **LIPIDI (trigliceridi)** localizzato sotto la cute e all'interno della cavità addominale.

Quando il livello di glucosio nel sangue cala, inizia la conversione dei trigliceridi in **glucosio** e **acidi grassi**, che vengono rilasciati nel sangue stesso e costituiscono combustibile energetico per le cellule.

Le **cellule del sistema nervoso centrale** usano come combustibile energetico solo il **glucosio**.

Le **altre cellule** del corpo utilizzano come combustibile energetico gli **acidi grassi**. Possono usare il **glucosio** solo in presenza di **insulina** nel sangue. Questo perché, mentre il glucosio può passare la membrana cellulare delle cellule del sistema nervoso centrale e quindi può sempre entrare nel sistema nervoso centrale, questo non avviene per tutte le altre cellule la cui membrana è dotata di trasportatori

per il glucosio che si attivano e fanno passare il glucosio solo quando l'insulina si va a legare con essi. Questo fa sì che la riserva di glucosio, quando l'organismo è a digiuno e quindi in assenza di insulina nel sangue, sia riservata al sistema nervoso centrale.



La fase del processo metabolico che ha luogo quando le sostanze nutritive sono disponibili nell'apparato digerente è detta **FASE DI ASSORBIMENTO**.

Un pasto che sia equilibrato apporta **carboidrati** (scissi poi in **glucosio**), **proteine** (scisse poi in **aminoacidi**) e **lipidi**.

La presenza di **glucosio** nel sangue stimola la secrezione di **insulina**.

La presenza di insulina permette a tutte le cellule di usare il glucosio come fonte energetica.

Il rimanente viene immagazzinato come glicogeno nella riserva a breve termine. Se ne rimane altro, viene trasformato in trigliceridi nel tessuto adiposo.

Gli **aminoacidi** vengono poi utilizzati in piccola parte come materiale strutturale. Tutto il resto è convertito in trigliceridi e immagazzinato nel tessuto adiposo.

I **lipidi** sono direttamente immagazzinati come riserva nel tessuto adiposo.

Nel momento in cui l'assunzione di cibo termina, e le sostanze nutritive non sono più disponibili nell'apparato digerente è la fase del processo metabolico detta **FASE DI DIGIUNO**.

In questa fase, il calo del livello di glucosio nel sangue stimola il pancreas a sospendere la secrezione di

insulina e iniziare quella di **glucagone**.

Il glucagone induce la **scissione del glicogeno** (riserva a breve termine) in glucosio, che si rende disponibile solo per il sistema nervoso centrale (perchè non è più resa disponibile l'insulina nel sangue) e **dei trigliceridi** (riserva a lungo termine) in acidi grassi e glucosio, disponibili per tutte le cellule dell'organismo.

## LA REGOLAZIONE DELL'ASSUNZIONE DI CIBO

Il benessere del nostro organismo richiede pertanto che ci sia un **equilibrio** fra l'apporto proveniente dall'**assunzione di cibo** e l'effettiva **necessità in termini strutturali energetici**. Se si assumono più calorie di quante se ne bruciano, si ingrassa, a danno dell'ottimale funzionamento dell'organismo. Questo perchè l'accumulo eccessivo del tessuto adiposo impedisce il corretto funzionamento dei sistemi dell'organismo e inoltre, impedisce anche la messa in atto delle azioni in maniera ottimale, dei movimenti in maniera ottimale, fino a diventare un impedimento quasi totale nei casi più gravi.

Ai fini del mantenimento dell'equilibrio dell'organismo, pertanto, devono funzionare due meccanismi:

1. **Un meccanismo che inneschi l'assunzione di cibo: FAME** quando la riserva a lungo termine comincia a diminuire, è necessario reintegrare la disponibilità di energia per le nostre cellule;
2. **Un meccanismo che blocchi l'assunzione di cibo: SAZIETA'** quando ne è stato assunto abbastanza per le necessità dell'organismo.

Sembrerebbe un meccanismo omeostatico perfettamente regolato. Tuttavia, come è nostra esperienza, vedremo che non è propriamente così anche perchè il primo meccanismo tra questi due si è evoluto in maniera più forte del secondo, perchè nei periodi precedenti, i nostri antenati, si trovavano molto più spesso in contesti e situazioni in cui il cibo non era facilmente disponibile, quindi era necessario per la sopravvivenza dell'individuo avere la spinta a cercare le sostanze nutritive che sostenessero l'organismo. Molto più raramente si trovavano in una situazione simile a quella in cui ci troviamo in questa epoca, in cui il cibo effettivamente è disponibile in abbondanza. Per cui è importante che anche il meccanismo di sazietà funzioni a dovere.

*Quali sono i segnali che provocano **L'INNESCO DELL'ASSUNZIONE DI CIBO (FAME)**?*

### 1. SEGNALI GASTRICI

Lo svuotamento dello stomaco e della parte superiore dell'intestino fanno sì che il sistema gastrointestinale invii segnali al cervello sulla necessità di assumere cibo. Il segnale consiste specificamente nel rilascio nel sangue da parte dello **stomaco dell'ormone GRELINA**.

### 2. SEGNALI METABOLICI

La **riduzione dei livelli di glucosio (GLUCOPRIVAZIONE)** e di **acidi grassi (LIPOPRIVAZIONE)** disponibili per le cellule costituisce un ulteriore segnale al cervello della necessità di assumere cibo. Il **cervello** è dotato di **recettori** in grado di rilevare lo stato di **glucoprivazione**.

Il **fegato** è dotato di **recettori** in grado di rilevare sia lo stato di **glucoprivazione** che lo stato di **lipoprivazione**. Il fegato invia queste informazioni al cervello mediante il **NERVO VAGO**.

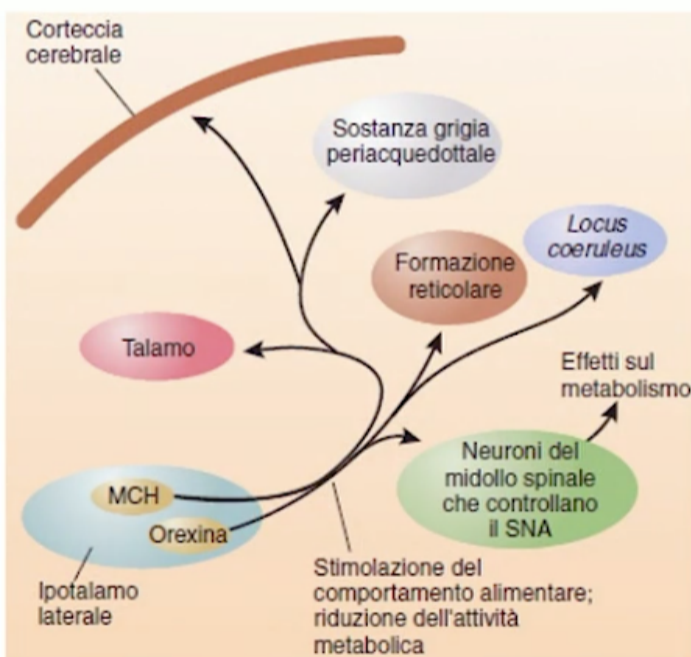
### 3. SEGNALI AMBIENTALI

Segnali legati al **contesto** e alle **consuetudini** influenzano l'innesco dell'assunzione di cibo. Ad esempio può funzionare da segnale di fame, il profumo di una pietanza che si sta cucinando, la vista di un piatto pronto, o anche i commensali che si siedono a tavola, o la consuetudine che ad una certa ora si mangia. Anche dei segnali che non sono strettamente inviati dagli organi deputati alla digestione, distribuzione e messa in disponibilità delle sostanze nutritive al nostro corpo, possono influenzare l'inizio dell'assunzione di cibo.

*Cosa succede nel nostro cervello all'arrivo del segnale di fame?*

I processi sono ancora in studio, sono processi molto complessi.

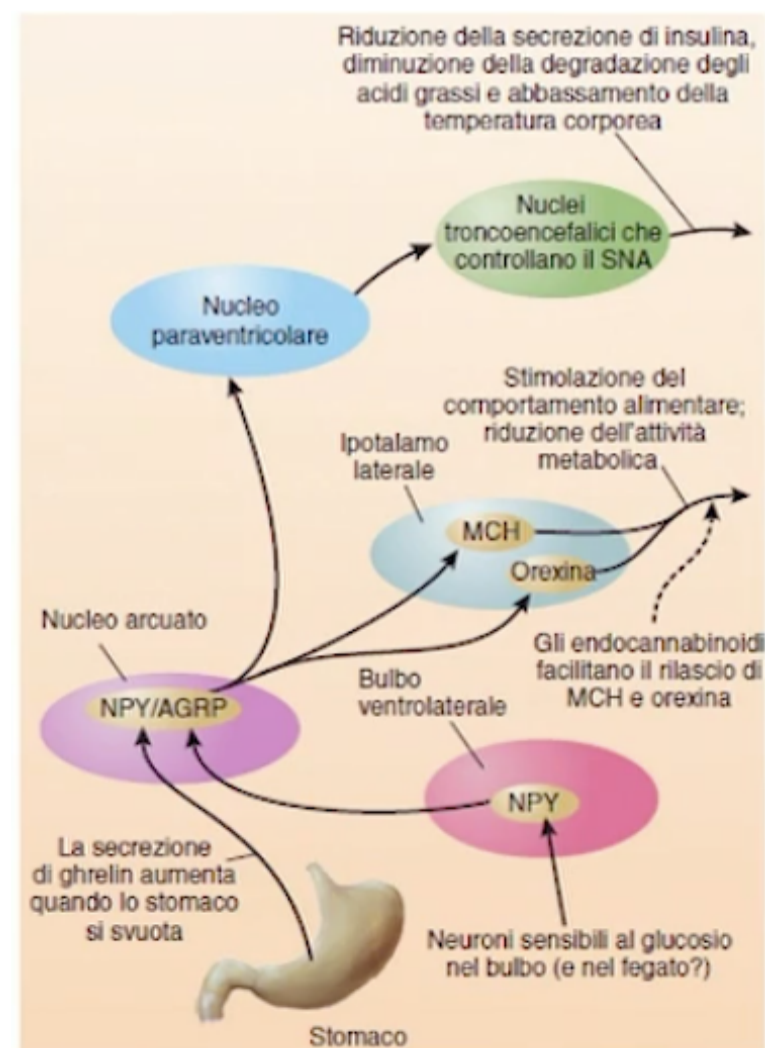
I segnali di fame mediati dalla **grelina** e dalla rilevazione di **glucoprivazione** esercitano la loro influenza attivando i **neuroni** del **NUCLEO ARCUATO** dell'**IPOTALAMO** che rilasciano **due peptidi**: **NEUROPEPTIDE Y (NPY)** e la **PROTEINA CORRELATA ALL' AGOUTI** (Agouti-related peptide, **AGRP**). Entrambi i peptidi esercitano un'**azione oressizzante**, spingono ad iniziare l'assunzione di cibo. Il rilascio di tali peptidi esercita la propria azione sui neuroni dell'**IPOTALAMO LATERALE** che secernono altri due **peptidi oressizzanti** ovvero l'**ORMONE CONCENTRANTE LA MELANINA** (melanin-concentrating hormone **MCH**) e l'**OREXINA**. L'orexina è un peptide coinvolto anche nella regolazione dei ritmi sonno-veglia, è in studio infatti che sia un agente proprio coinvolto nella interazione fra l'alimentazione e il sonno.



Le proiezioni di tali neuroni dell' ipotalamo laterale raggiungono innumerevoli strutture coinvolte nella motivazione e nel movimento (corteccia cerebrale, sostanza grigia periacquedottale, formazione reticolare, talamo, locus coeruleus) oltre che nella regolazione del metabolismo corporeo (sistema nervoso autonomo) che quindi sono in grado di innescare

l'assunzione di cibo. Tali strutture controllano l'assunzione e l'assimilazione del cibo.

Esercita un'**azione oressizzante** anche il sistema peptidi degli **ENDOCANNABINOIDI**, che, agendo sulle terminazioni delle proiezioni ipotalamiche, **facilitano** il rilascio di ormone concentrante la melanina e l'orexina.



Quali segnali provocano il blocco dell'assunzione di cibo (sazietà)?

## 1. SEGNALI A BREVE TERMINE

I segnali di sazietà a breve termine provengono direttamente dall'**ingestione del cibo**, e in buona misura ne **anticipano** (segnali anticipatori) la digestione che lo rende disponibile come sostanza nutritiva per l'organismo. Non sono segnali che indicano che le cellule hanno la disponibilità di tutto quello che serve ma anticipano questo livello raggiunto dalle sostanze assunte valutando che quanto è stato ingerito è abbastanza.

Tali segnali provengono da numerosi fattori:

- **FATTORI CEFALICI**: provengono dai recettori posizionati nel capo (**occhi, naso, lingua, gola**) arrivano informazioni sull'**aspetto, l'odore, il sapore, la consistenza** e la **temperatura** del cibo:

Tali informazioni producono effetti riflessi sull'assunzione del cibo, contribuendo alla sensazione di sazietà. Sono informazioni che contribuiscono a formare il segnale di sazietà.

- **FATTORI GASTRICI**: (in studio) è probabile che lo stomaco contenga dei recettori adeguati a rilevare la presenza di cibo, stimandone volume e qualità e producendo un'informazione che contribuisce alla sensazione di sazietà.

- **FATTORI INTESTINALI**: anche l'intestino sembra dotato di recettori che rilevano la presenza di sostanze nutritive. Collaborano a mediare l'invio dell'informazione di sazietà correlata il peptide **COLECISTOCHININA** (cholecystokinin, **CKK**) e il **PEPTIDE YY<sub>3-36</sub>** (**PYY**).

-**FATTORI EPATICI**: il fegato è dotato di recettori in grado di rilevare l'ultimo stadio della sazietà, poiché la presenza delle sostanze nutritive viene rilevata quando le stesse sono state assorbite dall'intestino e sono disponibili come carburante energetico per le cellule dell'organismo.

- **INSULINA**: il cervello è dotato di recettori che rilevano la presenza di insulina nel sangue interpretandola come segnale di sazietà.

## 2. SEGNALI A LUNGO TERMINE

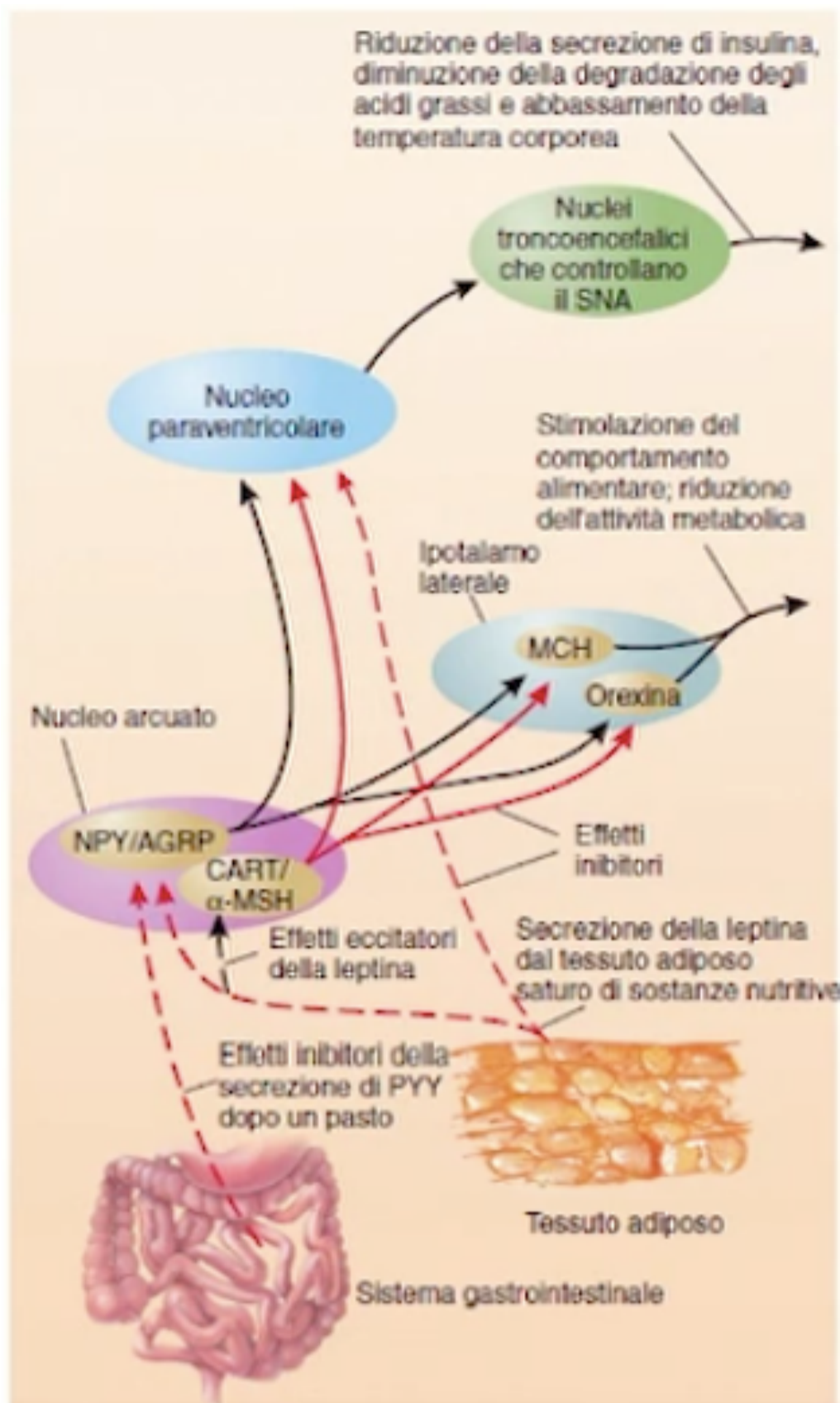
Non sono segnali che vengono inviati dal passaggio di cibo dal piatto al momento in cui i nutrienti sono disponibili alle nostre cellule, ma provengono dalla nostra riserva energetica.

I segnali di sazietà a lungo termine provengono dal **tessuto adiposo**. Controllano nel lungo periodo l'assunzione di cibo, **modulando** la **sensibilità** delle strutture cerebrali ai **segnali di fame e di sazietà a breve termine**. Questi segnali a lungo termine saranno in grado di rendere il nostro cervello più o meno sensibile ai segnali immediati di fame e di sazietà.

Il segnale sembra legato proporzionalmente alla **quantità di grasso immagazzinato** ed è mediato dalla secrezione di un **ormone**, la **LEPTINA**, da parte delle cellule adipose.

Cosa succede nel cervello all'arrivo del segnale di sazietà?

Il segnale di sazietà a lungo termine, la **leptina**, esercita un'**azione inibitoria** sui sistemi neuronali del **NUCLEO ARCUATO dell'IPOTALAMO** che secernono il **NEUROPEPTIDE Y** e la **PROTEINA CORRELATA ALL'AGOUTI** (oressizzanti, che promuovono assunzione di cibo). La leptina però ha su questi neuroni azione inibitoria, quindi farà sì che vengano rilasciati di meno.



Oltre a questo, la **leptina**, esercita un'azione diametralmente opposta, ovvero esercita un'**azione eccitatoria** su altri due sistemi del **NUCLEO ARCUATO dell'IPOTALAMO** che secernono il peptide **TRASCritto REGOLATO DA COCAINA E ANFETAMINA** (cocaine- and amphetamine- regulated transcript, **CART**) e l'**ORMONE** alpha-**MELANOCITA-STIMOLANTE** (alpha-**MSH**), anoressizzanti. In questo caso l'azione è eccitatoria perchè questi peptidi, a differenza di quelli nominati prima, sono peptidi anoressizzanti. Quindi la leptina inibisce il rilascio di peptidi che innescano l'assunzione di cibo e promuove il rilascio di peptidi che inibiscono l'assunzione di cibo.

Anche il mediatore del segnale a breve termine di sazietà proveniente dall'intestino, il peptide **YY<sub>3-36</sub>**, esercita un'**azione inibitoria** sui sistemi neuronali del **NUCLEO ARCUATO DELL'IPOTALAMO** che secernono il **NEUROPEPTIDE Y** e la **PROTEINA CORRELATA ALL'AGOUTI** (oressizzanti). Anche in questo caso, su questi neuroni, l'effetto sarà lo stesso che ha la leptina cioè di inibire il rilascio di peptidi oressizzanti e quindi che promuovono la fame.

Tutti questi processi collaborano per creare un'azione **inibitoria** sulla secrezione da parte dei neuroni dell'**IPOTALAMO LATERALE** dell'**ORMONE CONCENTRANTE LA MELANINA** e dall' **OREXINA** (oressizzanti).

L'effetto finale è l'**inibizione di assunzione di cibo**.

## I DISTURBI DEL COMPORTAMENTO ALIMENTARE

Arriviamo quindi a dire che, questo sistema, sembra congegnato effettivamente per funzionare perfettamente, per esser perfettamente bilanciato, per controllare che venga assunto quanto è necessario per le cellule dell'organismo e che l'assunzione si blocchi quando il necessario per le cellule ha raggiunto il livello necessario.

Non è proprio così, anche perchè abbiamo parlato dei processi che sono alla base dell'approvvigionamento di quanto è necessario per il nostro organismo in senso nutrizionale. Molti altri processi sono coinvolti nel comportamento alimentare, anche processi che sono legati al rinforzo, alla piacevolezza del mangiare che viene messo in atto anche solo perchè mangiare qualcosa che sia buono e che ci piaccia è piacevole. Vengono implicati anche fattori legati all'ambiente, all'apprendimento... il processo è molto più complicato di quanto abbiamo detto ed è ancora in studio quindi è piuttosto comune che questo meccanismo di regolazione di cui abbiamo parlato non funzioni proprio in maniera così bilanciata ma incorra in alterazioni, che possono essere anche non eccessivamente gravi e quindi consentono all'organismo di funzionare senz'altro di sopravvivere.

In alcuni casi però questi **disturbi** possono minare gravemente il funzionamento dell'organismo fino ad essere letali.

(slide) sul comportamento alimentare, in cui sono coinvolti innumerevoli sistemi cerebrali oltre a quelli legati alla regolazione basale dello stesso, di cui si è parlato, possono gravare **disturbi** che possono minare il funzionamento dell'organismo fino ad essere letali.

Il vantaggio evolutivo acquisito dal **meccanismo che induce l'assunzione di cibo** rispetto a quello che la sospende, combinato con l'**aumento della sedentarietà** dello stile di vita (la nostra vita è caratterizzata da molta meno attività fisica rispetto ad un tempo. Ora si fa attività fisica proprio per fare attività fisica, ora ne è richiesta poca nelle attività che sono finalizzate alla sopravvivenza—> la vita sedentaria induce un minor consumo di carburante) oltre che con la sempre maggiore **disponibilità di cibo ipercalorico**, dà ragione della incrementale diffusione dell' **OBESITA'** (accumulo patologico di tessuto adiposo).

Questa condizione che può arrivare ad essere gravemente invalidante per il normale funzionamento nell'ambiente dell'organismo, impedendo a volte gli spostamenti e il funzionamento ottimale dei sistemi dell'organismo, si può presentare e può essere influenzato da **fattori genetici** che hanno influenza sull'efficienza del **metabolismo** (può essere più efficiente e quindi acquisire più sostanze nutritive da quanto viene ingerito, oppure meno efficiente. Può essersi sviluppato nelle popolazioni, in maniera generale, può essere evoluto a seconda delle condizioni di vita degli antenati di specifiche popolazioni).

Un metabolismo basale differente può facilitare o meno lo sviluppo di obesità. In rari casi, mutazioni genetiche possono essere alla base di disfunzioni nel sistema della **leptina**. In questo caso potrebbe essere funzionale un trattamento farmacologico che serva a facilitare il funzionamento di tale sistema.

**Il trattamento dell'obesità è estremamente difficile**, per l'instaurarsi di **meccanismi di dipendenza** (da sostanze che non è possibile eliminare del tutto). I sistemi di dipendenza coinvolgono il sistema

dopaminergico e si tratta di una dipendenza da sostanze che sono, in una misura equilibrata, necessarie alla sopravvivenza dell'organismo, quindi l'individuo affetto da questa dipendenza non potrà eliminare completamente le occasioni di venire a contatto con il cibo, quindi può essere estremamente difficile interrompere i cicli di assunzione di cibo che caratterizzano i soggetti affetti da questi tipi di disturbo. È molto in studio come trattare tale patologia. Le modalità di trattamento ad ora avanzate - di tipo chirurgico, farmacologico e comportamentale - per quanto si ottengano buoni risultati, non hanno consentito a raggiungere risultati uniformemente risolutivi.

Di contro, ci si può trovare di fronte al problema opposto: non un'eccessiva ingestione di cibo, ma all'assunzione di cibo in misura insufficiente.

Un disturbo del comportamento alimentare che porta l'individuo a nutrirsi in maniera insufficiente è l'**ANORESSIA NERVOSA**.

Tale disturbo è presente in misura maggiore in individui di  sesso femminile e nell'età dell'adolescenza che si sottopongono a cali nell'assunzione di cibo sempre superiori. Si lega a una **focalizzazione sul pensiero del cibo** combinata, tuttavia, a una **preoccupazione rilevante di aumentare di peso**. Si associa spesso a **esercizio fisico compulsivo**. Soggetti affetti da questo disturbo dedicano una grande parte del loro pensiero al cibo combinata con una preoccupazione rilevante ad un possibile aumento di peso al quale consegue un esercizio fisico compulsivo, comportamenti finalizzati a mantenere il peso secondo dei limiti e criteri a cui si fa riferimento che sono però disfunzionali al nutrimento necessario all'organismo.

Anche l'anoressia nervosa è difficile da trattare, poiché coinvolge un'ampia combinazione di **fattori genetici, endocrini, ambientali, cognitivi** e di **personalità**. Le strategie terapeutiche - comportamentali e farmacologiche - hanno successo in una parte dei casi. Anche in questo caso è ancora in studio che possa dare dei risultati sicuri negli individui che presentano questo disturbo.

Un disturbo correlato del comportamento alimentare è la **BULUMIA NERVOSA**.

Tale disturbo è caratterizzato dalla **perdita del controllo sull'assunzione di cibo**, con ricorrenti abbuffate associate ad evacuazioni forzate (vomito, assunzione di lassativo—> condotte correttive).

Anche in questo caso è presente una **focalizzazione sul pensiero del cibo** combinata ad una **preoccupazione rilevante di aumentare di peso**.

L'alterazione della regolazione nell'assunzione di cibo e nella formazione di riserve energetiche possono arrivare ad essere letali, sia per la compromissione del funzionamento dei sistemi fisiologici dell'organismo sia per la conseguente incapacità di far fronte a patologie altrimenti non gravi.

Anche qui si è alla ricerca di terapie che uniformemente diano una risoluzione sicura del problema.

## CONCLUSIONI

- In questa lezione sono state delineate le caratteristiche di base del comportamento alimentare e dell'assunzione di cibo
- Sono stati illustrati i meccanismi che supportano la regolazione dell'assunzione di cibo
- Si è fatto riferimento ai disturbi che si possono presentare nel comportamento alimentare.

## L'apprendimento e la memoria - parte uno - le basi neurali dell'apprendimento

### L'APPRENDIMENTO E LA MEMORIA

**L'APPRENDIMENTO** è quel processo che consente l'**acquisizione** di nuove conoscenze e/o competenze. Apprendimento e memoria sono due processi connessi tra loro perché è mediante l'apprendimento che si acquisiscono le conoscenze che poi rimarranno in memoria (ricordi). D'altra parte è solo verificando che sia rimasta in memoria una traccia che si verifica che l'apprendimento sia avvenuto. Si tratta di due processi legati anche se con una specificità individuale.

Gli studi su tali argomenti sono ancora in corso, tali conoscenze sono in continua evoluzione, parleremo di quelle sulle quali si trova comune accordo.

La **MEMORIA** è il processo che consente il **mantenimento** e pertanto il recupero, delle conoscenze e delle competenze apprese.

- la **MEMORIA A BREVE TERMINE** consente il **mantenimento** delle nuove conoscenze e competenze per un **breve periodo di tempo** (in genere alcuni secondi)

- La **MEMORIA A LUNGO TERMINE** consente il **mantenimento** delle nuove conoscenze e competenze per un **lungo periodo di tempo** (che può variare da alcuni giorni ad alcuni anni).

All'interno della **MEMORIA A LUNGO TERMINE** si distinguono due sistemi:

- **LA MEMORIA DICHIARATIVA o esplicita**, che riguarda le conoscenze di cui si è consapevoli e che possono **essere espresse verbalmente**. Conoscenze di cui tipicamente possiamo parlare. Viene suddivisa in:

- **MEMORIA SEMANTICA**: relativa alle conoscenze che abbiamo del mondo e non include informazioni sul contesto in cui tali conoscenze sono state apprese. Parliamo delle nostre

conoscenze storiche, geografiche, scientifiche. Anche quello che ricordiamo dei contenuti di un romanzo, di una storia. Quelle che più comunemente chiamiamo "conoscenze";

- **MEMORIA EPISODICA**: relativa alle memorie su eventi che si sono realizzati in un determinato luogo e in un determinato tempo. Quello che è più propriamente legato, anche nel nostro

immaginario e concetto, alla memoria autobiografica. Quello che ricordiamo degli eventi e del

contesto in cui sono avvenuti. Ne ricordiamo spesso la coloritura emotiva, il nostro sentire,

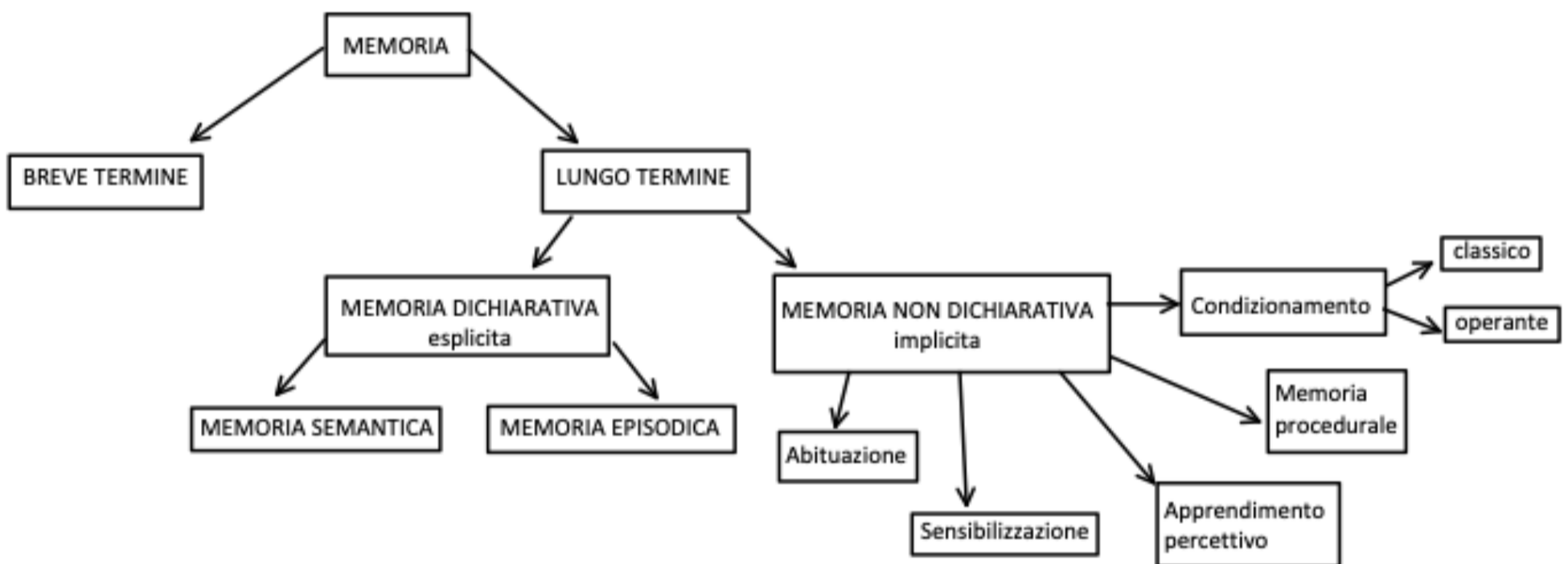
ricordiamo le caratteristiche visive, olfattive, acustiche, o anche tattili dell'evento e dell'ambiente in cui ci trovavamo nel momento in cui l'evento è avvenuto.

- **LA MEMORIA NON DICHIARATIVA o implicita**, che riguarda le conoscenze percettive, motorie, affettive di cui non si è consapevoli, e che non si prestano ad essere espresse verbalmente,

al contrario delle conoscenze contenute nella memoria dichiarativa. Sono memorie che si acquisiscono in una maniera di cui è difficile parlare, è difficile spiegare, che acquisiamo spesso in una maniera abbastanza automatica nel nostro sentire e nella nostra percezione.

**Nella memoria non dichiarativa rientrano vari sistemi di memoria e tipologie di apprendimento** (gli esiti di diverse tipologie di apprendimento), tra cui:

- **ABITUAZIONE:** diminuzione della risposta a seguito della presentazione protratta di uno stimolo innocuo. Pensiamo a quando entriamo in una stanza e sentiamo che sta suonando dalla strada un allarme. All’inizio questa percezione ci dà fastidio, dopo un po’, come si dice, “non la sentiremo più”, non ce ne accorgeremo più. Questo è un fenomeno legato all’abituazione;
- **SENSIBILIZZAZIONE:** risposta aumentata a stimoli che seguono la presentazione di uno stimolo intenso o doloroso. È quello che succede, ad esempio, quando un animale o anche un uomo esposto ad una stimolazione sulla cute molto dolorosa, a seguire se c’è anche una stimolazione lieve, la risposta sarà più forte rispetto a quella che normalmente si esprime a seguito di una stimolazione lieve;
- **APPRENDIMENTO PERCETTIVO:** capacità di riconoscere gli stimoli;
- **MEMORIA PROCEDURALE:** relativa alle abilità motorie apprese, quindi quando parliamo di memoria procedurale parliamo di quell’acquisizione di competenze come imparare a camminare, a guidare, a suonare uno strumento;
- **CONDIZIONAMENTO CLASSICO:** associazione fra due stimoli;
- **CONDIZIONAMENTO OPERANTE:** associazione fra stimolo e risposta.



## LA NEUROPLASTICITA'

### QUALI SONO LE BASI BIOLOGICHE DEI PROCESSI DI APPRENDIMENTO E MEMORIA?

Per rispondere a questa domanda, dobbiamo fare riferimento al concetto di **NEUROPLASTICITA'**, fa riferimento alla capacità del cervello di modificarsi strutturalmente e funzionalmente in risposta all'esperienza. Il nostro cervello è in grado di andare incontro a modificazioni e questo avviene in conseguenza di qualsiasi esperienza.

Tale capacità è fondamentale in ogni fase della vita, a partire dall'età dello sviluppo in cui il nostro cervello è molto plastico (nei bambini l'esperienza provoca dei grandi cambiamenti proprio perchè hanno molto da apprendere e gli stimoli sono spesso molto nuovi, questo provoca in un cervello particolarmente “malleabile”, specialmente in certi periodi, dei grandi cambiamenti) e per tutta la durata della stessa vita, e in ogni tipo di interazione con l'ambiente, sia in situazione fisiologica che patologica. Vale in tutte le

situazioni, è da sottolineare, anche in quelle in cui siamo esposti ad un danno, il nostro cervello deve rispondere in caso di patologia o trauma al danno subito, quindi compensa a questi cambiamenti e tende al miglior recupero possibile delle sue funzionalità.

È proprio tale capacità del cervello che supporta anche gli ordinari processi di **apprendimento e memoria**.

*Perché il cervello si modifica?*

Le modificazioni strutturali e funzionali a cui il cervello va incontro sono dovute al fatto che **qualsiasi esperienza è tradotta in attività dei circuiti neurali**. Attività che come sappiamo, è attività elettrochimica. Tale attività produce a sua volta **modificazioni strutturali e funzionali** nel cervello, che sono mediate da molteplici **agenti molecolari e cellulari** che agiscono in maniera coordinata e integrata. A livello **molecolare**, tali cambiamenti possono riguardare un ampio numero di agenti e fattori, quali ad esempio i neurotrasmettitori (sistemi neurotrasmettitoriali che possono variare nel loro funzionamento) o i fattori neurotrofici che sono fattori molecolari che supportano lo sviluppo e la sopravvivenza e l'ottimale funzionamento delle strutture cerebrali e quindi dei neuroni.

A livello **cellulare**, sono molte le modificazioni a cui si può assistere, possono riguardare la nascita di nuovi **neuroni (neurogenesi)** o nuove **cellule gliali (gliogenesi)** il potenziamento dell'**apparato circolatorio cerebrale (angiogenesi)** e anche il potenziamento e la nascita di **sinapsi (sinaptogenesi)**.

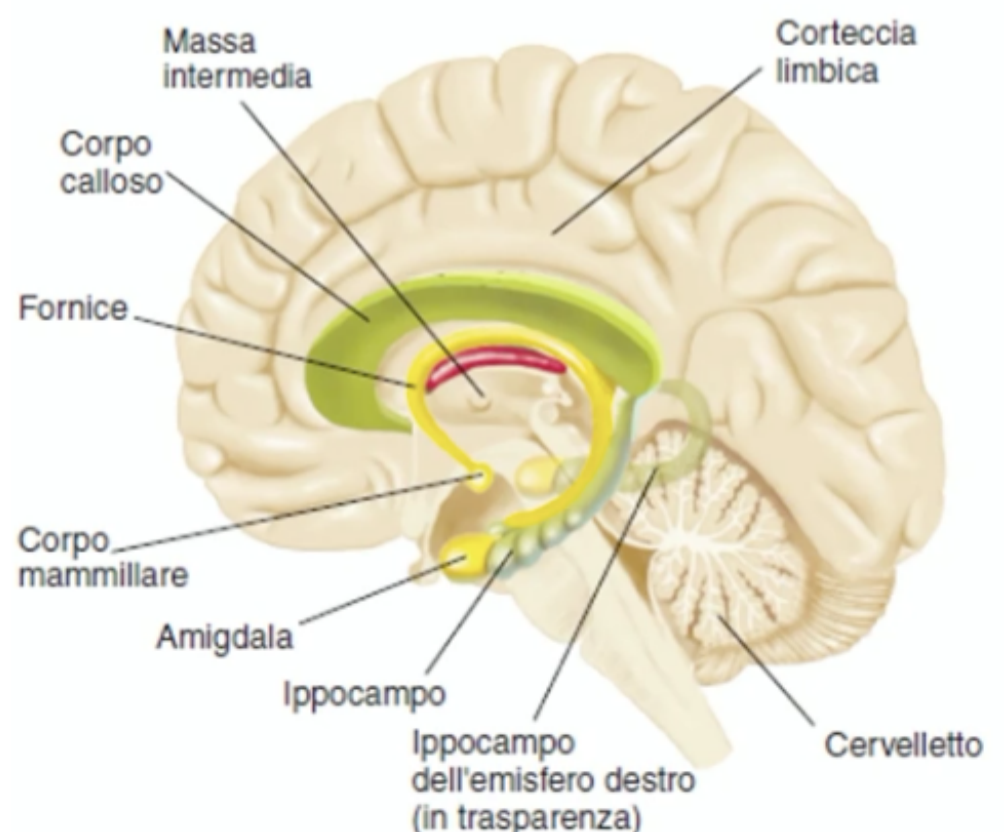
La **plasticità sinaptica**, comporta una serie di modificazioni strutturali e biochimiche che hanno come effetto un'**alterazione negli effetti** delle sinapsi stesse sui neuroni **post sinaptici**. Quindi si provocherà una variazione nella funzionalità delle sinapsi che andrà a carico dei neuroni post sinaptici.

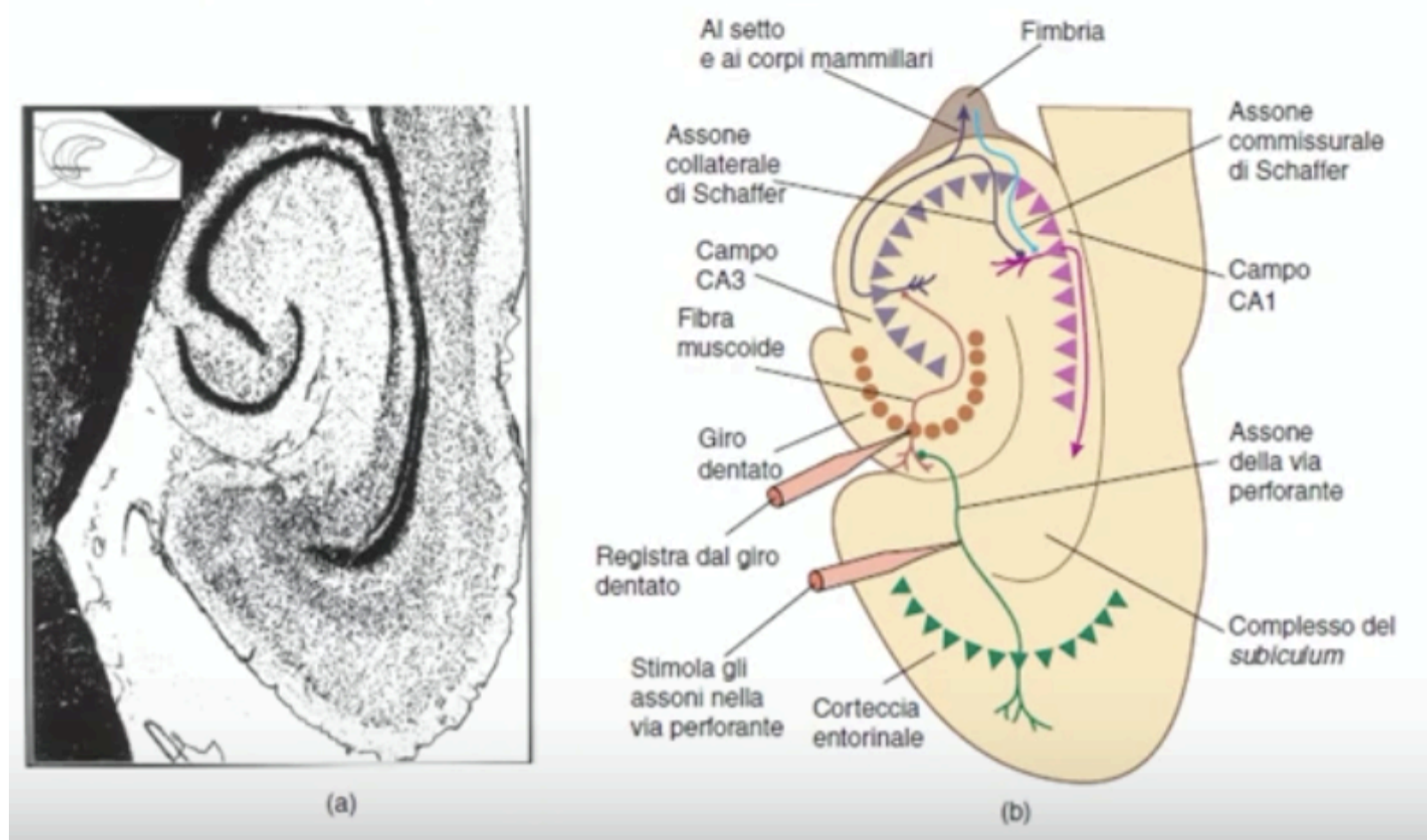
Molti studi sono stati dedicati, a partire dagli **anni sessanta** del secolo scorso, allo studio delle basi neurali dei processi di apprendimento e memoria e della plasticità sinaptica. Tali studi si sono sviluppati in prima istanza dedicandosi alla **formazione ippocampale**. È una struttura molto importante per **apprendimento e memoria**. A seguire, poi, questi processi sono stati studiati in altre aree e infatti vedremo coinvolgono anche altre aree.

## LA FORMAZIONE IPPOCAMPALE

La **FORMAZIONE IPPOCAMPALE** è un'area della **corteccia limbica**, localizzata all'interno del **lobo temporale**.

La struttura della formazione ippocampale è **ripiegata su se stessa in una dimensione**, (quella più corta) **ma è anche curvata sull'altra dimensione** (quella più lunga). Pertanto, assume una complessa struttura tridimensionale che ne motiva il nome: dalle lingue classiche "cavalluccio marino".





(a sx sezione di formazione ippocampale di un roditore, dx formazione ippocampale in forma schematica)

La **formazione ippocampale** include due strati neuronali ripiegati l'uno sull'altro, ovvero il **CORNO DI AMMONE** (che si compone di tre divisioni principali, detta **CA1, CA2, CA3**) e il **GIRO DENTATO**. Include inoltre il **SUBICULUM**.

Gli input arrivano alla formazione ippocampale principalmente dalla **CORTECCIA ENTORINALE**, mediante un gruppo di assoni detto **via perforante**. Lo vediamo rappresentato singolarmente in verde (per 1 fascio di assoni in modo schematico).

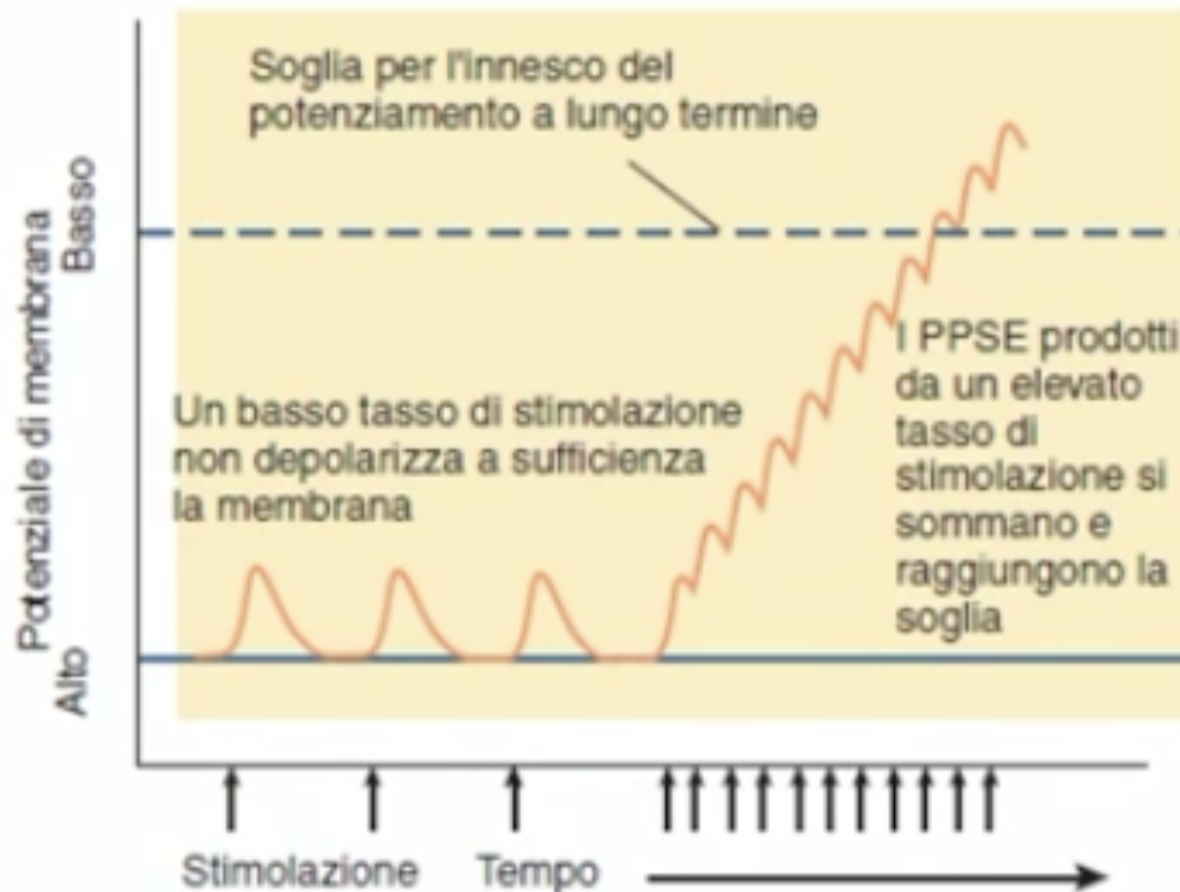
La **via perforante** fa sinapsi sulle cellule granulari del **giro dentato**. Tali cellule danno origine ad altri assoni, le **fibre muscoidi**, che fanno sinapsi con le cellule dell'area **CA3**. Gli assoni delle cellule di CA3 si ramificano. Una branca va ad aree extraippocampali attraverso il **fornice**. L'altra detta **collaterale di Schaffer**, fa sinapsi in **CA1**.

Negli anni '60 si scoprì che la formazione ippocampale consentiva agevolmente di studiare i processi neurali alla base dell'apprendimento, in virtù della sua struttura che poteva essere rimossa, sezionata e mantenuta viva in vitro per alcune ore. Questo consentì la stimolazione elettrica delle cellule ippocampi e la registrazione delle risposte sinaptiche.

Si scoprì che **intense stimolazioni elettriche** applicate ai neuroni ippocampi **presinaptici** causavano un **aumento a lungo termine** nell'entità della **risposta eccitatoria** dei neuroni **postsinaptici**, che producevano potenziali postsinaptici di entità maggiore. Tale fenomeno che può durare **diversi mesi**, è stato detto **POTENZIAMENTO A LUNGO TERMINE** (long-term potentiation, LTP).

## IL POTENZIAMENTO A LUNGO TERMINE

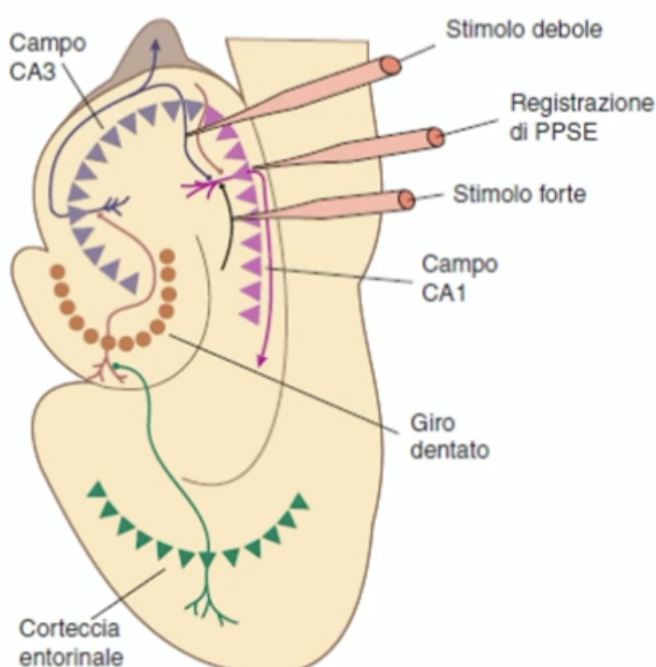
Perchè si possa assistere a LTP gli impulsi devono essere somministrati in un treno ad alta frequenza, in modo che i potenziali postsinaptici eccitatori prodotti si sommino, raggiungendo l'effetto di una depolarizzazione sufficiente della membrana postsinaptica.



È stato osservato anche che l' LTP ha un **carattere associativo** che risponde alla **LEGGE DI HEBB**, formulata già alla fine degli anni '40 del secolo scorso. Nel 1949 precisamente.

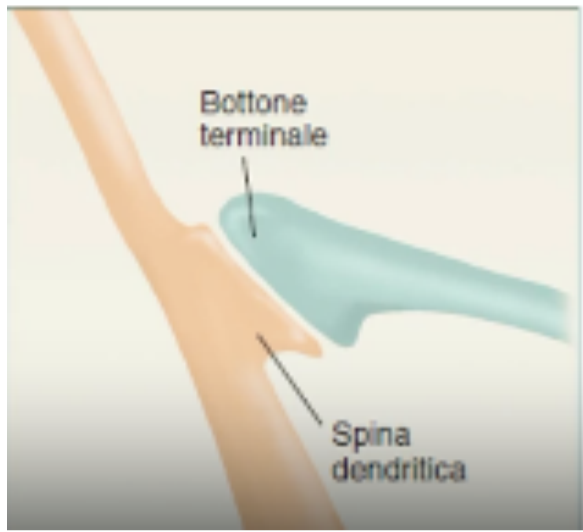
Tale legge sostiene che se una sinapsi si attiva ripetutamente mentre il neurone postsinaptico scarica, la struttura e la chimica della sinapsi si modificheranno, rinforzandola.

Questo implica anche che, se si attivano contemporaneamente una sinapsi debole e una sinapsi forte che facciano terminazione su uno stesso neurone, la sinapsi debole si rafforzerà.



L'LTP richiede quindi in ogni caso l'associazione fra due eventi:

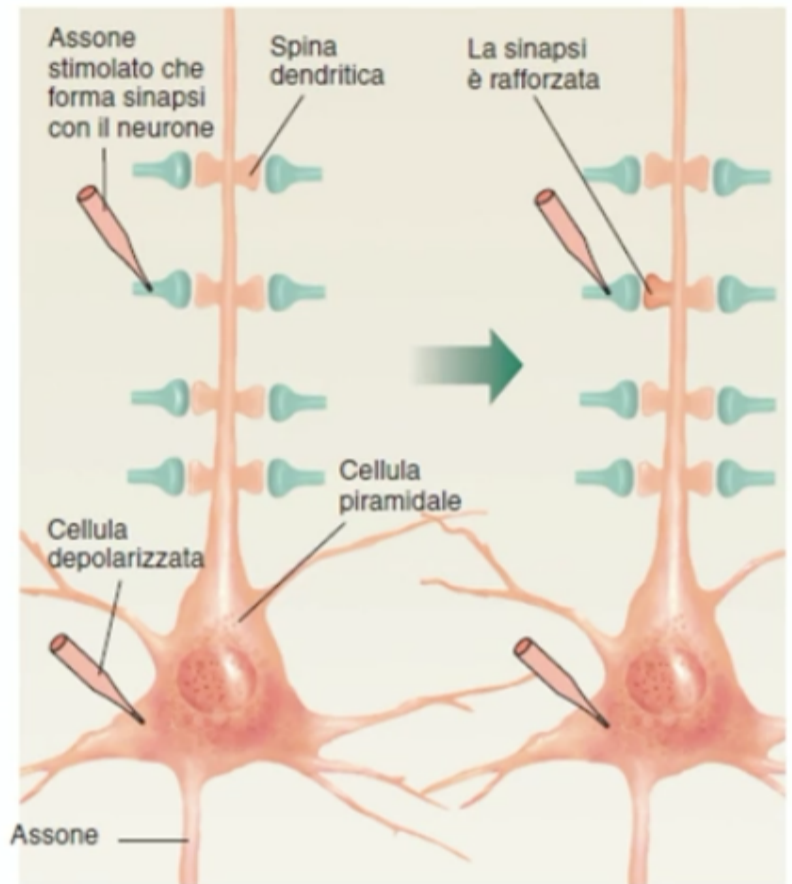
1. L'attivazione della sinapsi
2. La depolarizzazione del neurone postsinaptico



Frequentemente le sinapsi sono localizzate sulle protuberanze che ricoprono la superficie dendritica di numerose tipologie di neuroni, che sono dette **SPINE DENDRITICHE**.

Le spine dendritiche aumentano la superficie dei dendriti, permettendo maggiori contatti da parte degli altri neuroni. Inoltre, isolano le reazioni chimiche innescate durante la trasmissione del messaggio fra i neuroni. Hanno anche una funzione di isolamento degli eventi chimici che avvengono.

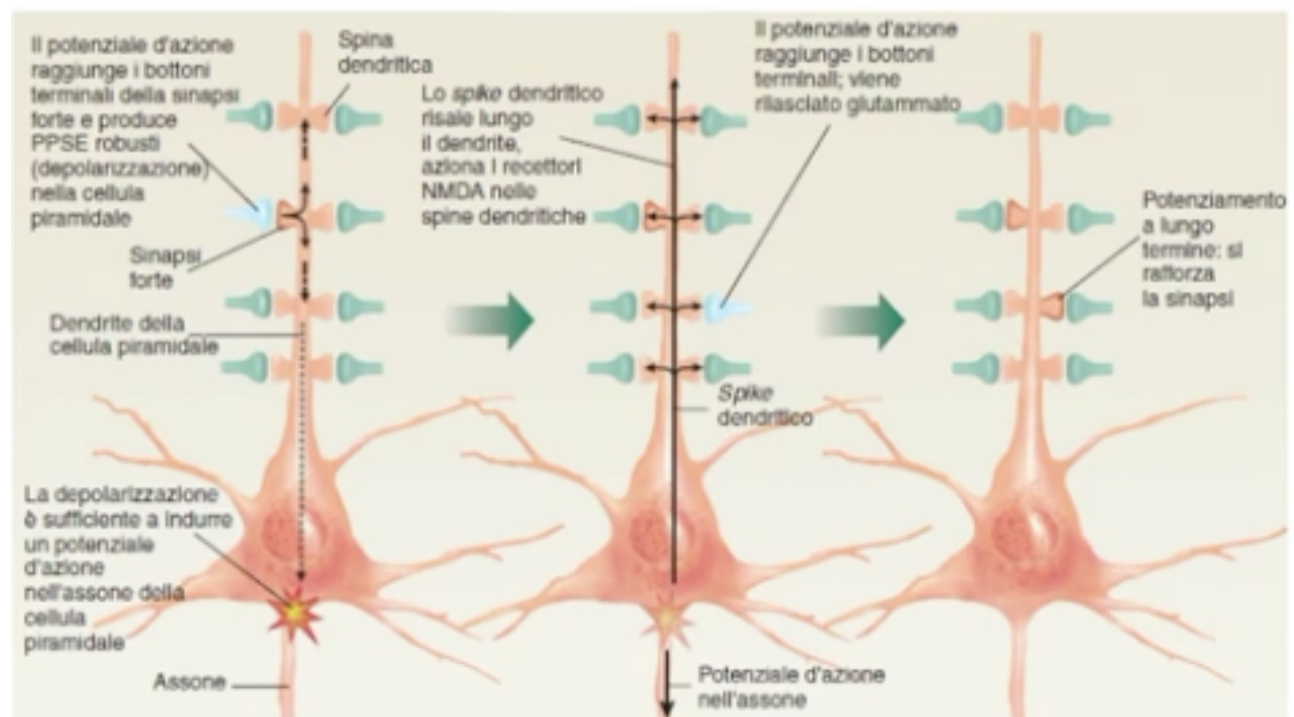
Da quanto illustrato deriva che il rafforzamento delle sinapsi si verifica quando le molecole di neurotrasmettitore rilasciate dal bottone presinaptico si legano a recettori postsinaptici che si trovano su una spina dendritica già depolarizzata.



### QUALI PROCESSI MEDIANO LO STABILIRSI DEL LTP?

In primo luogo, la spina dendritica postsinaptica deve essere depolarizzata.

Questo avviene in alcuni tipi di cellule piramidali poiché quando il neurone postsinaptico scarica, la depolarizzazione si propaga a ritroso lungo il dendrite, provocando i cosiddetti spike dendritici.



## COME MAI QUESTO E' FONDAMENTALE PER L'LTP?

Nello stabilirsi del LTP, è coinvolto un particolare **recettore per il glutammato**. Questo recettore è il **RECETTORE NMDA**, così chiamato da una sostanza che lo attiva specificamente ovvero l' N-metil-D-aspartato. Nei processi che mediano l'instaurarsi dell' LTP, è importante il recettore NMDA (fondamentale da ricordare).

Tale recettore controlla un canale per gli **ioni calcio**.

Fa entrare gli ioni calcio nella cellula.

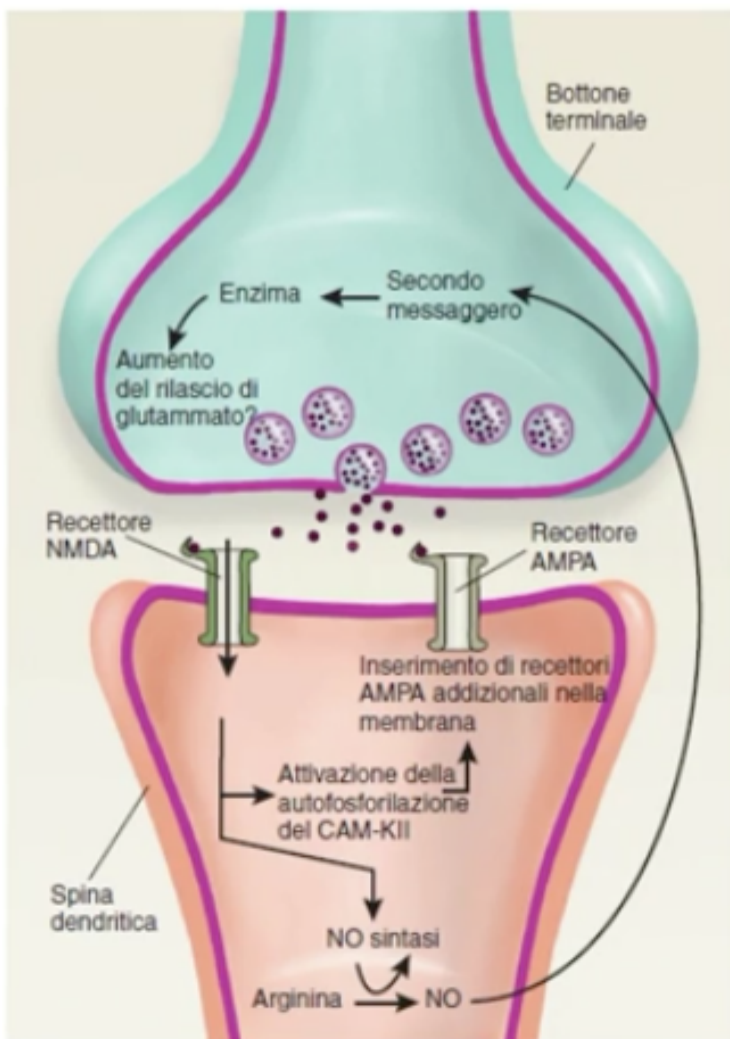
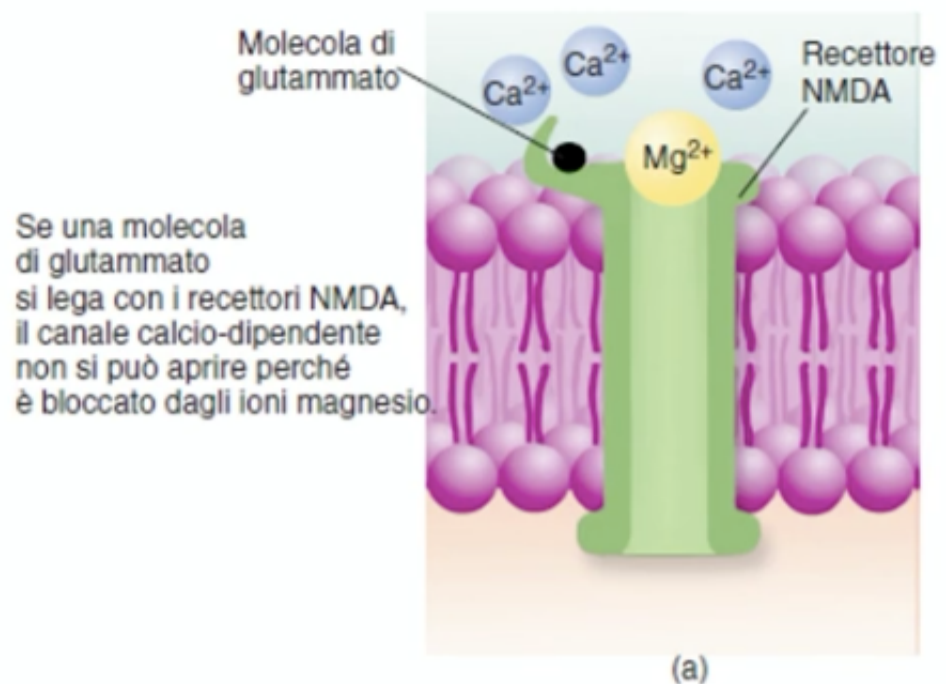
Normalmente, tuttavia **è bloccato da uno ione magnesio**.

Lo **ione magnesio** viene **espulso** dal canale ionico se la **membrana postsinaptica si depolarizza**.

Questo consente agli **ioni calcio** di **entrare** nella cellula. Pertanto, il **recettore NMDA** è un canale **neurotrasmettitore E voltaggio-dipendente**, e questo dà agonia del carattere associativo dell'LTP.

Perché si attivino i recettori NMDA e perché funzionino, deve succedere sia che la membrana sia **depolarizzata**, sia che la sinapsi sia attiva e quindi che il neurotrasmettitore arrivi al recettore.

Gli **ioni calcio** quindi **entrano** all'interno della spina dendritica e si legano con una serie di enzimi coinvolti in questo processo attivandoli, tra questi c'è l'enzima **CaM-KII** (calcio-calmodulina-chinasi di tipo 2). Tale enzima ne **inattiva** un altro, chiamato **Pin1**, che **inibisce** la sintesi della proteina **PKM-zeta** (zeta dell'alfabeto greco). La **PKM-z** agisce su una **proteina di trasporto** detta **NSF**.



La **proteina NSF** agisce infine su un altro tipo di **recettore per il glutammato**, il **recettore AMPA** (alpha-ammino-3-idrossi-5-metil-4-isossazolo-propionato). La proteina di trasporto, infatti, fa **spostare** i recettori AMPA dalle regioni dendritiche adiacenti alla membrana postsinaptica della spina dendritica, nel **tempo di alcuni minuti**.

Il **recettore AMPA** controlla un **canale per gli ioni sodio**.

L' **aumento dei recettori AMPA** nella spina dendritica ha l'effetto di un **maggiore ingresso di ioni sodio** nella cellula, che comporta l' **induzione di un potenziale postsinaptico più grande**. La sinapsi in questione diventa quindi **più forte**.

Fin qui è stato trattato del **primo stadio dell' LTP precoce**.

Sono in studio i processi che supportano l' **LTP di lunga durata**, cioè che mantiene tracce più di qualche ora, un rafforzamento o potenziamento che perdura più di qualche ora, per cui sono necessari ulteriori passaggi.

Uno di questi è che la proteina **PKM-Z** si lega **all'enzima Pin1** disattivandolo. Questo provoca il proseguire della sintesi della

**PKM-Z** stessa, che è alla base dell'LTP di lunga durata. Il protrarsi della sintesi di questa proteina è fondamentale per l'LTP di lunga durata.

È importante aggiungere che le modificazioni descritte si legano a cambiamenti morfologici a carico dei neuroni. Le **spine dendritiche** subiscono infatti delle modificazioni nella forma e nell'ampiezza, diventando **più grandi**. Inoltre, si assiste alla **nascita di nuove spine**, su cui si formano nuove connessioni sinaptiche. Quindi, tutto questo, supporta ed è indice di un potenziamento delle circuitazioni che riguardano il neurone. È per questo che le spine vengono studiate come un indice del potenziamento dei circuiti di specifiche aree. Vengono effettuati degli esperimenti in cui gli animali di laboratorio vengono esposti ad esperienze di livello diverso, viene modulato il livello di esperienza a cui è esposto un animale per un certo periodo. Ad esempio: si utilizza il paradigma dell'arricchimento ambientale dove gli animali vengono esposti a stimolazioni di alto livello in relazione a diverse variabili, ovvero ad esempio l'interazione sociale, stimolazione cognitiva, attività fisica e motoria. Questi animali vengono stabiliti in gabbie più grandi, in gruppi più numerosi rispetto a quelli standard per animali da laboratorio, vengono inseriti in queste gabbie degli oggetti che stimolano a livello cognitivo e motorio (oggetti che vengono sempre rinnovati e spostati nella gabbia, questo costituisce un'ulteriore stimolazione motoria), vengono inserite scale, ruote... che danno possibilità agli animali di un aumento dell'attività fisica. Naturalmente, questi gruppi di animali vengono comparati con gruppi di controllo che hanno un'esperienza standard per un animale di laboratorio (allevati in gabbie normali). Si confrontano poi le prestazioni, in particolare di apprendimento e memoria di questi animali, che risultano effettivamente con una variazione verso l'alto rispetto ad una stimolazione ambientale, quindi un'esperienza di livello più alto. Ciò provoca una prestazione di apprendimento e memoria superiore e a questo corrisponde un aumento del numero delle spine dendritiche e anche delle variazioni nella forma delle spine dendritiche nel senso, appunto, di una maggiore ampiezza.

Le modificazioni finora descritte, riguardano cambiamenti a carico delle strutture postsinaptiche.

Si ritiene tuttavia che possano essere coinvolte nell' LTP **modificazioni** che riguardino anche le **strutture presinaptiche**. (sono in studio)

Fra queste, è stata indicata l'attivazione nelle **spine dendritiche dell'enzima ossido di azoto sintasi**, ad **opera degli ioni calcio**. L'attivazione di tale enzima induce la produzione di **OSSIDO DI AZOTO**, un gas che agisce come **messaggero retrogrado** alterando il funzionamento del bottone presinaptico. L'effetto di tale azione è **l'aumento nel rilascio di glutammato** che rinforza ulteriormente la sinapsi.

Sono in studio molti altri fattori oltre l'ossido di azoto che possono avere la funzione di messaggeri retrogradi.

## LA DEPRESSIONE A LUNGO TERMINE

È importante ricordare anche che le modificazioni a carico delle sinapsi possono consistere in un rafforzamento, ma anche in un **indebolimento**.

Gli studi sembrano suggerire che i circuiti che supportano il mantenimento delle memorie si strutturano mediante il rafforzamento di alcune sinapsi e l'indebolimento di altre.

**Una stimolazione a bassa frequenza può dar luogo infatti alla riduzione della forza di una sinapsi.**

**Questo può avvenire anche se un input sinaptico si attiva nel momento in cui la membrana**

**postsinaptica è debolmente depolarizzata o iperpolarizzata.** Questo fenomeno è detto **DEPRESSIONE A LUNGO TERMINE** (long-term depression, LTD).

Tale fenomeno sembra coinvolgere **una riduzione del numero di recettori AMPA** nella spina dendritica **postsinaptica**. Questo processo sembra mediato, come l'aumento dei recettori AMPA, **dall'attivazione dei recettori NMDA**. Un'ipotesi è che si tratti di una **attivazione che consente uno scarso e prolungato ingresso di ioni calcio**, che potrebbe innescare meccanismi differenti rispetto a quelli indotti dall'ingresso **abbondante di calcio che induce l'LTP**. È stato rilevato inoltre che esistono **diversi sottotipi di recettori NMDA** che potrebbero dare luogo attivandosi ad una catena di processi differenti.

## CONCLUSIONI

- In questa lezione sono stati introdotti i concetti di apprendimento e memoria, delineando le componenti di tali processi
- È stato introdotto e spiegato il concetto di neuroplasticità
- Sono state descritte la struttura e le circuitazioni interne della formazione ippocampale
- Sono stati trattati i processi biologici che sono alla base del potenziamento a lungo termine
- Sono stati introdotti i processi biologici coinvolti nella depressione a lungo termine.

## L'apprendimento e la memoria - parte due - forme di apprendimento

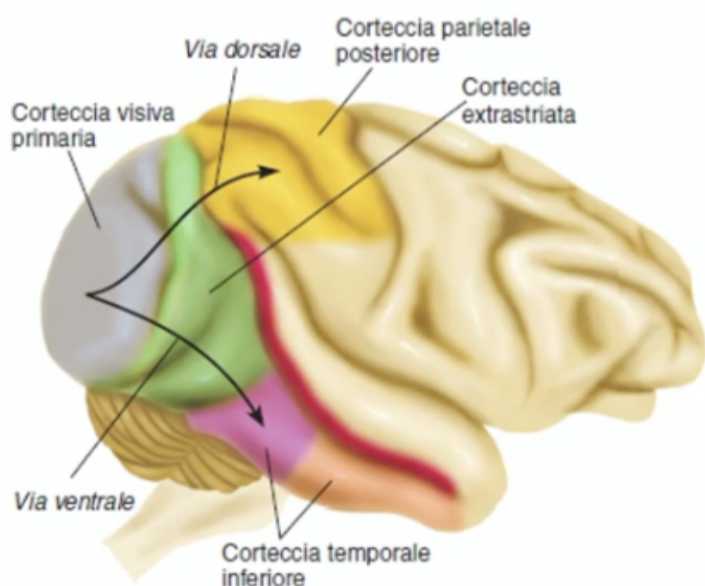
Come sappiamo, l'apprendimento è quel processo attraverso cui l'esperienza agisce sulla struttura e sulla funzione del nostro sistema nervoso, inducendo dei cambiamenti.

Esso costituisce in questo modo una funzione fondamentale per l'adattamento al proprio ambiente, fondamentale per la sopravvivenza. Lo consente a tutte le specie animali.

L'apprendimento consente infatti, dà la possibilità all'individuo, di acquisire la capacità di rispondere in maniera adeguata alle specifiche situazioni che si presentano nell'ambiente in continuo mutamento.

### L'APPRENDIMENTO PERCETTIVO

L'APPRENDIMENTO PERCETTIVO è una forma di base di apprendimento che consente di acquisire le capacità di riconoscere stimoli, indipendentemente dalla risposta che si produce alla presenza degli stessi. Non si sta parlando della risposta che si produce al presentarsi di uno stimolo, ma della nostra capacità di riconoscerlo. Tale tipo di apprendimento può riguardare stimoli nuovi o variazioni in stimoli familiari. Possiamo pensare appunto al momento in cui uno stimolo per la prima volta ci viene presentato e noi impariamo a riconoscerlo, oppure anche a stimoli che subiscono cambiamenti: ad esempio una persona che conosciamo che non portava gli occhiali ora comincia a portare gli occhiali, oppure cambia il taglio di capelli. Inseriremo nella nostra immagine mentale nel nostro concetto di quella persona una variazione, lo riconosceremo comunque inserendo questa variazione nella configurazione che abbiamo di questa persona, di questo stimolo. Questo processo è alla base dell'identificazione e della categorizzazione di oggetti e situazioni. Si tratta di una forma di apprendimento che può riguardare ognuno dei nostri sistemi sensoriali. Infatti possiamo riconoscere uno stimolo dal suo aspetto, dal suo odore, dalle caratteristiche che ha al tatto, dal suono che emette. Così come riconosciamo una persona da varie caratteristiche: dal suono della sua voce, dall'aspetto del suo volto, dalla sua andatura. Il riconoscimento di uno stimolo può coinvolgere e avvenire anche separatamente attraverso i diversi canali sensoriali.



In relazione agli stimoli visivi, tale tipo di apprendimento è supportato da modificazioni nella CORTECCIA VISIVA ASSOCIATIVA. Sappiamo che le informazioni che provengono dalla retina, raggiungono la corteccia visiva primaria, subiscono varie elaborazioni nelle cortecce visive associative. Questa elaborazione segue due vie di elaborazione che seguono il lobo temporale, viene detta via del "what", riguarda le caratteristiche degli stimoli nel loro aspetto, nei dettagli che li identificano; e la via del "where" che cammina verso il lobo parietale e ci dà informazioni rispetto alla localizzazione degli stimoli e sul movimento di questi. Le informazioni visive si elaborano nella

corteccia visiva associativa. Infatti, ad esempio, la capacità di discriminare fra stimoli visivi differenti è compromessa da lesioni a carico della corteccia temporale inferiore.

Viene compromessa la capacità di percepire e, di conseguenza, riconoscere gli stimoli visivi.

Il processo di apprendimento percettivo si basa infatti sullo **stabilirsi di modificazioni nelle connessioni sinaptiche interne** alla **corteccia visiva associativa**. Tali modificazioni corrispondono allo stabilirsi di **nuovi circuiti neurali**. Questa forma di apprendimento comporta delle modificazioni nelle connessioni interne alla corteccia visiva associativa.

Quando all'individuo si presenta nuovamente lo **stesso stimolo**, si genera lo **stesso pattern di attività neurale** nella corteccia associativa visiva. Tale riattivazione di circuiti supporta il **riconoscimento**. Il ripresentarsi di uno stimolo riattiverà gli stessi circuiti neurali.

Questo è stato dimostrato mediante vari esperimenti, per cui ad esempio, effettuando esperimenti sulle scimmie, provocando un processo di apprendimento percettivo, proiettando su una zona della retina uno stimolo, avveniva che questo stimolo fosse riconosciuto solo se ripresentato in quella esatta zona della retina, quindi quella zona della retina, nella via che rispondeva a quanto visto nel campo visivo da quella zona della retina, solo in quelle connessioni (nei circuiti di arrivo di quelle connessioni), si erano stabiliti dei cambiamenti atti al riconoscimento.

È stato dimostrato mediante studi di **neuro-imaging**, che l'apprendimento percettivo coinvolge sistemi sensoriali differenti e si basa su processi simili a carico delle differenti **aree cerebrali associative preposte**. Evocando nei soggetti sperimentali informazioni di tipo **gustativo, tattile o visivo, uditivo**, si attivano specificamente la **corteccia gustativa, la corteccia somatosensoriale e la corteccia uditiva**.

Pertanto, l'apprendimento percettivo in relazione a caratteristiche sensoriali differenti degli stimoli coinvolge **cambiamenti sinaptici** nelle aree specificamente interessate dalle stessa, e il **riconoscimento degli stimoli sulla base di tali caratteristiche è supportato dalla riattivazione dei circuiti formati in tali aree cerebrali**.

Questo non avviene solo per le caratteristiche visive per gli stimoli ma anche per le altre caratteristiche. Quindi il processo è lo stesso ma riguarderà le diverse aree associative che sono dedicate alle diverse modalità sensoriali.

È necessario aggiungere che, oltre che essere importante per noi riconoscere uno stimolo quando si presenta nuovamente alla nostra percezione, quindi riconoscere uno stimolo che ci si presenta nell'ambiente, **funzionalmente è importante anche poter ricordare tale stimolo anche se non è presente**.

Ci potrebbe essere utile per confrontare due situazioni: io posso guardare uno stimolo ma avere la necessità di averne in memoria un altro per fare un confronto.

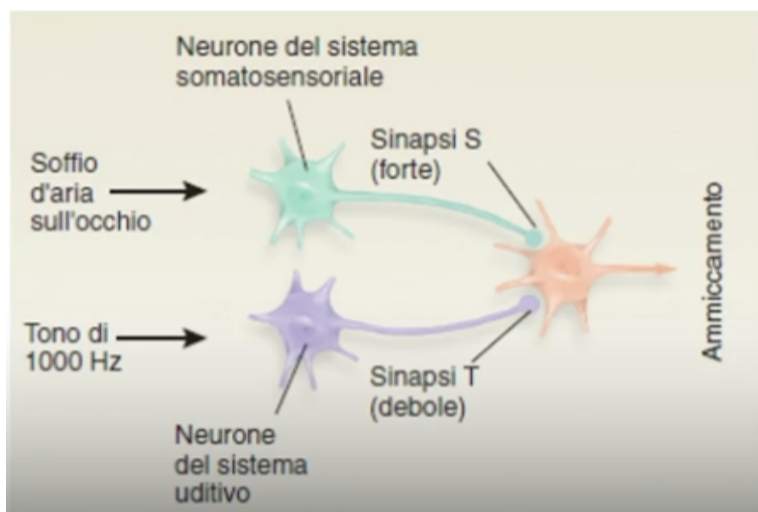
La **MEMORIA PERCETTIVA A BREVE TERMINE** consente di ricordare uno stimolo o un numero limitato di stimoli per un **breve intervallo di tempo** (solitamente pochi secondi). Tale processo appare basato sul **mantenimento in attività** per tale periodo di tempo dei **circuiti neurali interni** alla **CORTECCIA SENSORIALE ASSOCIATIVA** che si sono stabiliti nel corso dell'apprendimento percettivo. Per cui: abbiamo detto che nel riconoscimento si riattivano i circuiti che si sono stabiliti nel corso dell'apprendimento percettivo in relazione a tale caratteristica di quello stimolo. **La memoria a breve termine di tale caratteristica dello stimolo si basa nel mantenimento in attività di quei circuiti**.

Dobbiamo aggiungere, però, che **la memoria percettiva a breve termine coinvolge anche altre aree cerebrali**. In particolare, nell'ottimale funzionalità di tale processo è coinvolta la **CORTECCIA PREFRONTALE**. Il ruolo di tale area sembra essere **nell'organizzazione delle informazioni da ricordare, nella messa a punto delle strategie di recupero e nel monitoraggio dei risultati** del

processo. Sembra pertanto coinvolta nell'efficace **mantenimento in memoria delle informazioni rilevanti**. Nella **filtrazione delle informazioni irrilevanti** sembrano invece coinvolti i **GANGLI DELLA BASE**.

## IL CONDIZIONAMENTO CLASSICO

Il **CONDIZIONAMENTO CLASSICO** è quel tipo di apprendimento che riguarda l'**ASSOCIAZIONE TRA DUE STIMOLI**, in virtù della quale **uno stimolo neutro** acquisisce le proprietà di uno **stimolo saliente**. In particolare, **uno stimolo che precedentemente non aveva una specifica rilevanza sul comportamento dell'individuo** acquisisce la caratteristica di evocare una **RISPOSTA SPECIE-SPECIFICA DI TIPO RIFLESSO**. L'associazione fra due stimoli, uno neutro prende le caratteristiche di salienza di un altro stimolo, **la caratteristica è di esser in grado di evocare**, nell'individuo, **una risposta riflessa e quindi automatica** alla presentazione dello stimolo saliente, in maniera naturale. **Questo processo coinvolge il rafforzamento di connessioni fra circuiti coinvolti nella percezione** (2 stimoli) e **circuiti coinvolti nel movimento** (per l'espressione della risposta).



Lo stimolo che induce naturalmente una risposta riflessa specie-specifica è definito **STIMOLO INCONDIZIONATO** (non c'è bisogno di condizionamento perchè questo stimolo provochi la risposta automatica); **la risposta che viene prodotta senza alcun processo di apprendimento è definita RISPOSTA INCONDIZIONATA**. Il processo di apprendimento si basa sulla **presentazione ripetuta di uno STIMOLO NEUTRO subito** seguita da quella dello **stimolo incondizionato**. La presentazione dello stimolo saliente verrà subito dopo la presentazione dello stimolo neutro. **Questa associazione dovrà**

**essere ripetuta per un certo numero di volte** (slide: dopo un certo numero di presentazioni associate), **a seguire la risposta riflessa** verrà prodotta **già dopo** la presentazione dello **stimolo neutro**.

Si stabilisce così un **condizionamento classico**, per cui lo **stimolo neutro** (detto ora **STIMOLO CONDIZIONATO**) basterà a provocare l'emissione della risposta riflessa (detta ora **RISPOSTA CONDIZIONATA**).

Vediamo questo circuito di cui ci andremo ad occupare nell'immagine sopra, questo può succedere in situazione sperimentale presentando ripetutamente ad un animale di laboratorio uno stimolo di un soffio nell'occhio che provoca una risposta riflessa di ammiccamento, questo succede naturalmente. Se prima della presentazione del soffio nell'occhio viene presentato nell'animale, subito prima in un tempo che lo preceda di circa 500millisecondi, un tono di 1000Hz, per ripetute volte, dopo un po' di presentazioni associate l'animale comincerà a sbattere l'occhio e quindi ad esprimere la risposta di ammiccamento, al solo presentarsi del tono, fino a che basterà solo il tono per far presentare la risposta di ammiccamento.

Lo stabilirsi del condizionamento classico, quindi di questa associazione tra i due stimoli, **si basa sulla LEGGE DI HEBB** secondo la quale se una **sinapsi si attiva ripetutamente nel momento in cui scarica il neurone postsinaptico**, **la struttura della sinapsi si modificherà, rafforzandosi**. In questo modo, una

**sinapsi debole**, che è quella che risponde allo **stimolo neutro**, si rafforzerà attivandosi su un neurone che scarica in virtù dell'attività di una **sinapsi forte**, che risponde allo **stimolo incondizionato**. Ed è quello che si vede nella figura schematizzata: il soffio d'aria sull'occhio è l'informazione che viene portata da un neurone che fa sinapsi forte sul neurone, fa scaricare il neurone che provoca la risposta di ammiccamento, ecco se subito dopo si attiverà anche la sinapsi debole che risponde al tono, a poco a poco il presentarsi associato degli stimoli, rafforzerà la sinapsi debole.

I cambiamenti classici che abbiamo descritto riguardano lo stabilirsi di un **POTENZIAMENTO A LUNGO TERMINE (long-term potentiation, LPT)** che supporterà il mantenimento nella memoria dell'associazione fra i due stimoli per un certo tempo. Per esempio: se all'animale continuiamo a presentare solo il tono e non più il soffio, a poco a poco la risposta di ammiccamento verrà inibita. Tuttavia sarà più facile riattivarla, serviranno un numero minore di associazioni per riattivare tale risposta in conseguenza dello stimolo condizionato.

Tali cambiamenti plastici avvengono in **aree cerebrali differenti** in base alla tipologia degli stimoli e della **risposta coinvolti**. Abbiamo parlato in questo caso di uno stimolo neutro che poi diventa condizionato, che è un tono, quindi coinvolge la percezione uditiva. Nello stesso modo si può associare uno stimolo saliente una luce ad esempio, quindi uno stimolo visivo, naturalmente i cambiamenti coinvolgeranno i circuiti che sono dedicati alla specifica percezione, adeguata alle caratteristiche informative più salienti dello stimolo presentato. Tuttavia, il processo sarà, nelle sue caratteristiche di base, simile.

Un esempio importante di condizionamento classico riguarda l'acquisizione di una **RISPOSTA EMOZIONALE CONDIZIONATA**.

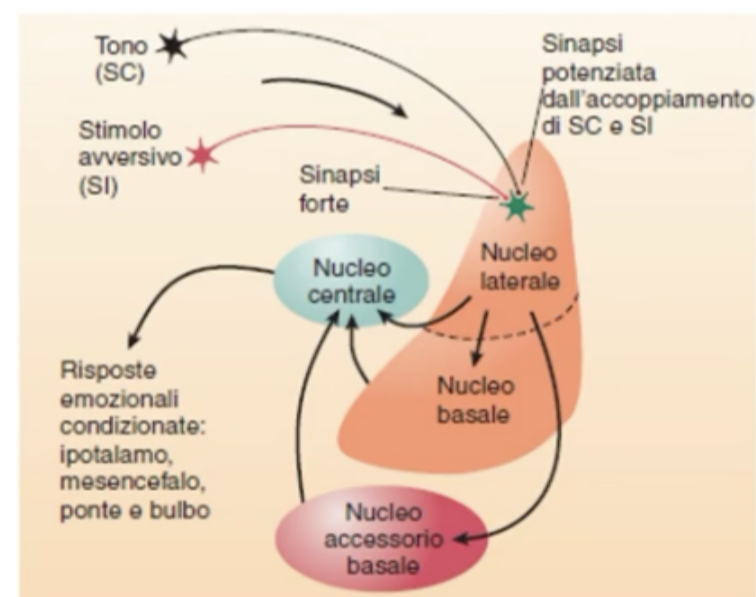
Uno **stimolo avverso** (o avvertivo) provoca una **risposta** che ha **componenti ormonali, vegetative e comportamentali**.

Ad esempio: se in laboratorio un animale è sottoposto ad una scossa elettrica, l'animale metterà in atto una risposta che prevederà il rilascio di ormoni dello stress, un aumento della pressione sanguigna e oltre a questo una reazione comportamentale di immobilizzazione. Quindi emetterà ed esprimerà una risposta emozionale complessa. Naturalmente l'emissione di questa risposta non è frutto di apprendimento.

La **risposta emozionale condizionata** (frutto di apprendimento) si stabilisce associando uno **stimolo neutro** a uno **stimolo avverso**

(**stimolo incondizionato**). Ad esempio, anche in questo caso, alla scossa si può associare un tono presentandolo poco prima della presentazione della scossa all'animale. Come già indicato, dopo ripetute prestazioni associate, lo stimolo neutro diventerà **stimolo condizionato**, e sarà sufficiente da solo a **provocare la risposta emozionale condizionata**. L'animale comincerà a presentare la risposta di immobilizzazione, aumento della pressione arteriosa ed emissione di ormoni dello stress senza bisogno che si presenti la scossa ma già al solo presentarsi del tono.

In questo caso le informazioni che riguardano lo stimolo neutro e lo stimolo avverso, raggiungono il **NUCLEO LATERALE DELL'AMIGDALA**, il quale modula in maniera importante le risposte emozionali, che **invia informazioni al nucleo centrale**, che la trasmette alle aree cerebrali che controllano la **risposta**.



È in questa sede (nel nucleo laterale dell'amigdala) che avviene l'LTP rafforzando la sinapsi debole (quella che risponde allo stimolo inizialmente neutro).

Nell'immagine: il neurone che risponde al tono—> sinapsi inizialmente debole—> fa sinapsi sullo stesso neurone su cui fa sinapsi il neurone che risponde allo stimolo avvertivo —> in questo modo con le presentazioni ripetute successive, la sinapsi debole che risponde al tono si rafforzerà.

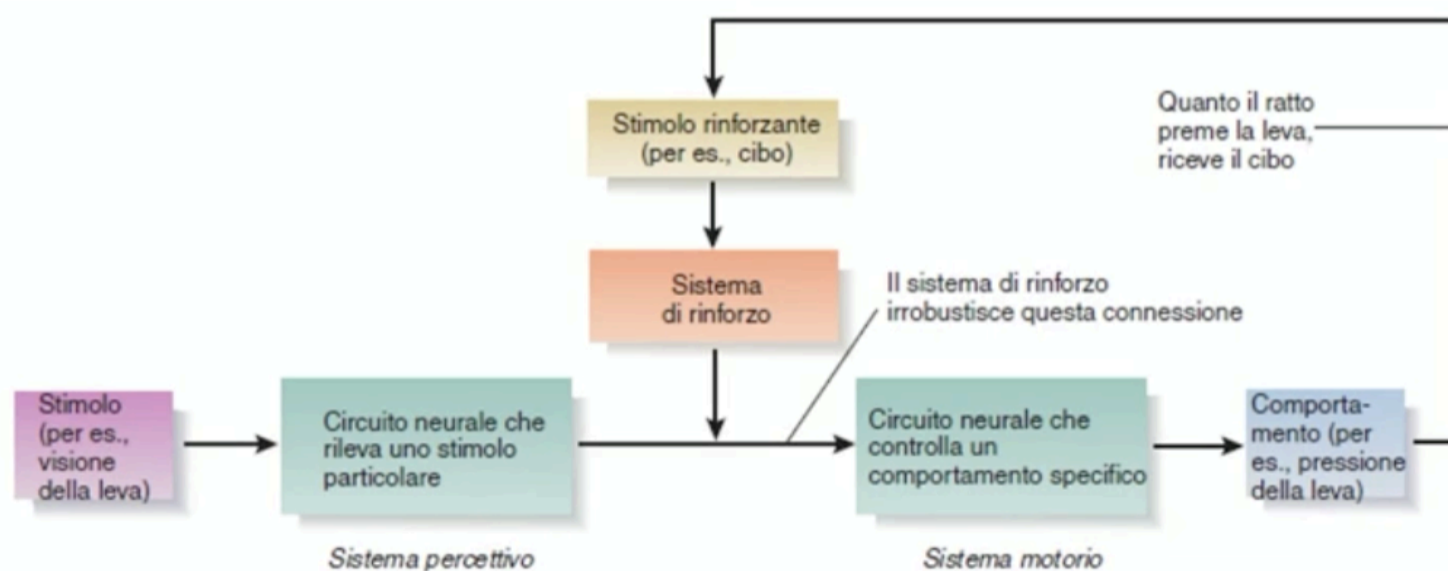
## IL CONDIZIONAMENTO OPERANTE

Il **CONDIZIONAMENTO OPERANTE** coinvolge, anche in questo caso, un'associazione ma non si tratta più dell'associazione tra stimolo e stimolo quanto, in questo caso, dell'**ASSOCIAZIONE TRA UNO STIMOLO E UNA RISPOSTA** in virtù della quale un comportamento di risposta non automatica (non si parla di risposta riflessa ma di un comportamento automatico che l'animale mette in atto inizialmente volontariamente) allo stimolo avrà più o meno probabilità di essere ripetuta in funzione delle sue conseguenze.

Se l'emissione di una risposta alla presenza di uno stimolo ha ripetutamente conseguenze positive (**RINFORZO**), il soggetto apprenderà a metterla in atto al presentarsi dello stimolo. Appunto aumenterà la probabilità che il soggetto metta di nuovo in atto quel comportamento, quella risposta.

Se l'emissione di una risposta alla presenza di uno stimolo ha ripetutamente conseguenze negative (**PUNIZIONE**), il soggetto apprenderà a non metterla in atto al presentarsi dello stimolo. Comunque saranno ridotte le probabilità che quel comportamento venga messo in atto.

In caso di conseguenze positive della risposta, il **rinforzo**, il verificarsi della risposta, comporta delle **modificazioni plastiche** che rendono **più forti le connessioni** che collegano i circuiti neurali che supportano la **percezione** dello stimolo e i **circuiti neurali** che controllano la **risposta**.



Ciò che supporta la relazione tra stimolo e risposta è il modificarsi dei circuiti che si occupano di percepire lo stimolo e i circuiti che si occupano del modulare e controllare la risposta. Come si vede nello schema: fra la percezione dello stimolo e l'emissione della risposta. Se alla risposta consegue una ricompensa questo provocherà un rafforzarsi di queste connessioni, ovvero fra il sistema percettivo e il sistema motorio.

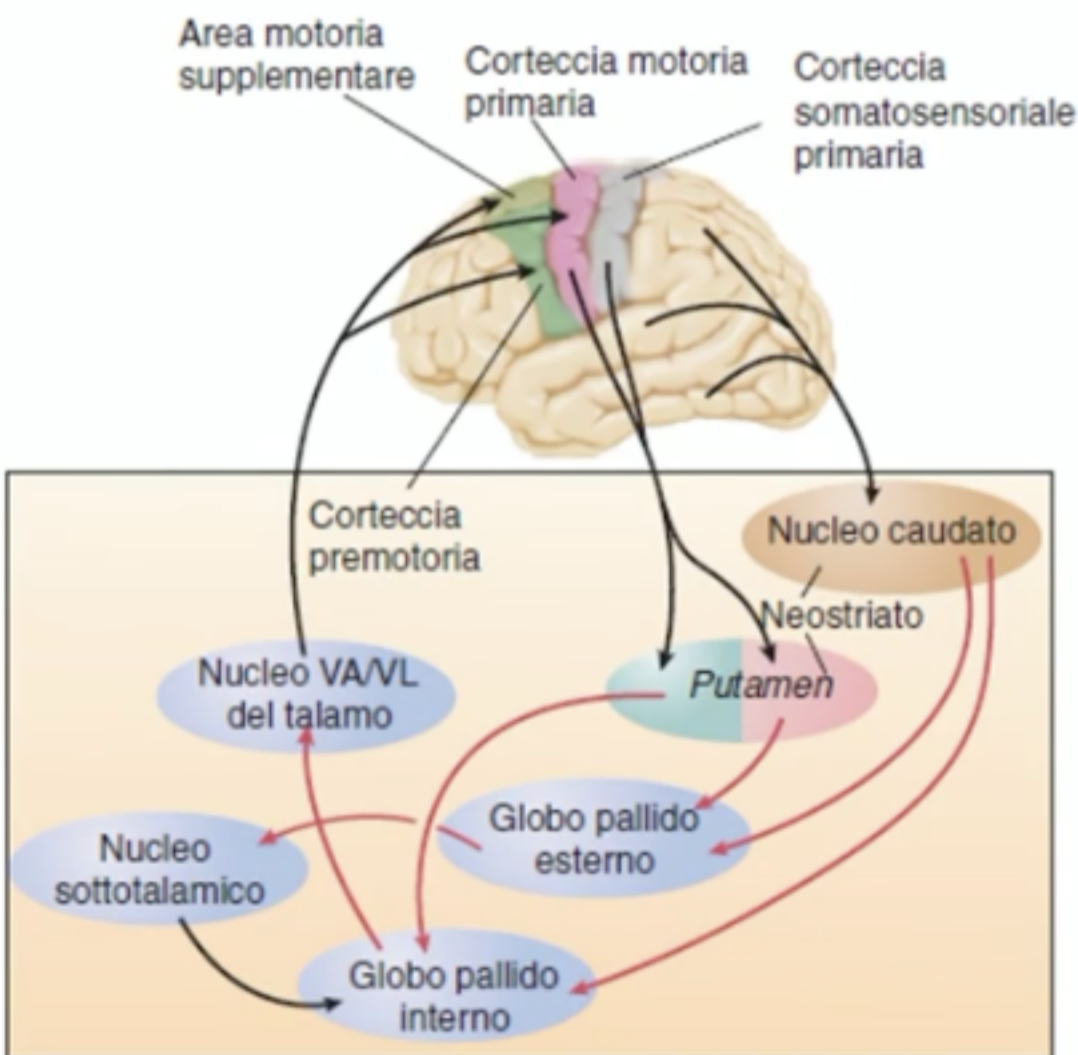
Tali modificazioni plastiche coinvolgono pertanto circuiti che originano dalle **aree della corteccia sensoriale associativa** (percezione) e arrivano alla **corteccia motoria associativa** del lobo frontale (movimento).

*IN QUALE PUNTO DI QUESTI CIRCUITI AVVENGONO LE MODIFICAZIONI PLASTICHE CHE SUPPORTANO IL CONDIZIONAMENTO OPERANTE?*

Le aree associative sensoriali sono connesse alle aree associative motorie da **tre vie principali**:

1. **CONNESSIONI TRASCORTICALI DIRETTE**
2. **CONNESSIONI ATTRAVERSO GANGLI DELLA BASE E TALAMO**
3. **CONNESSIONI ATTRAVERSO CERVELLETTO E TALAMO**

Diversi studi hanno confermato il coinvolgimento delle prime due vie di connessione nel condizionamento operante. Gli studi sono in corso.



Il **NUCLEO CAUDATO** e il **PUTAMEN**, che sono componenti dei gangli della base, ricevono **informazioni sensoriali** da tutte le aree della corteccia. Ricevono inoltre **informazioni sui movimenti pianificati e in corso** dal lobo frontale.

Le proiezioni del nucleo caudato e del putamen raggiungono il **GLOBO PALLIDO**. Il globo pallido (struttura di output dei gangli della base) **rinvia informazioni al lobo frontale** per la pianificazione e l'esecuzione dei movimenti.

Il circuito parte dalla raccolta di tutte le informazioni sensoriali e anche delle informazioni sulle azioni in corso e su quelle che sono pianificate, per poi tornare alla pianificazione delle azioni.

**All'inizio dell'acquisizione di un comportamento, le connessioni transcorticali sono impegnate nella messa in atto volontaria delle operazioni necessarie, che prevedono l'osservazione attenta all'ambiente e il recupero laborioso di una serie di regole.** In questa fase, **i gangli della base ricevono informazioni sugli stimoli presentati e sulla risposta emessa, come "osservatori passivi".** A seguire, **con la pratica e il continuo ripetersi dell'emissione della risposta, i gangli della base sono coinvolti nell'apprendimento.**

Quando il comportamento diventa **automatico**, i **gangli della base** si fanno carico del controllo di esso. In questo modo, i **circuiti transcorticali** rimangono liberi di **occuparsi volontariamente di altro**. Anche in questo tipo di apprendimento sembra coinvolto l'**LTP**, proprio a livello dei **gangli della base**.

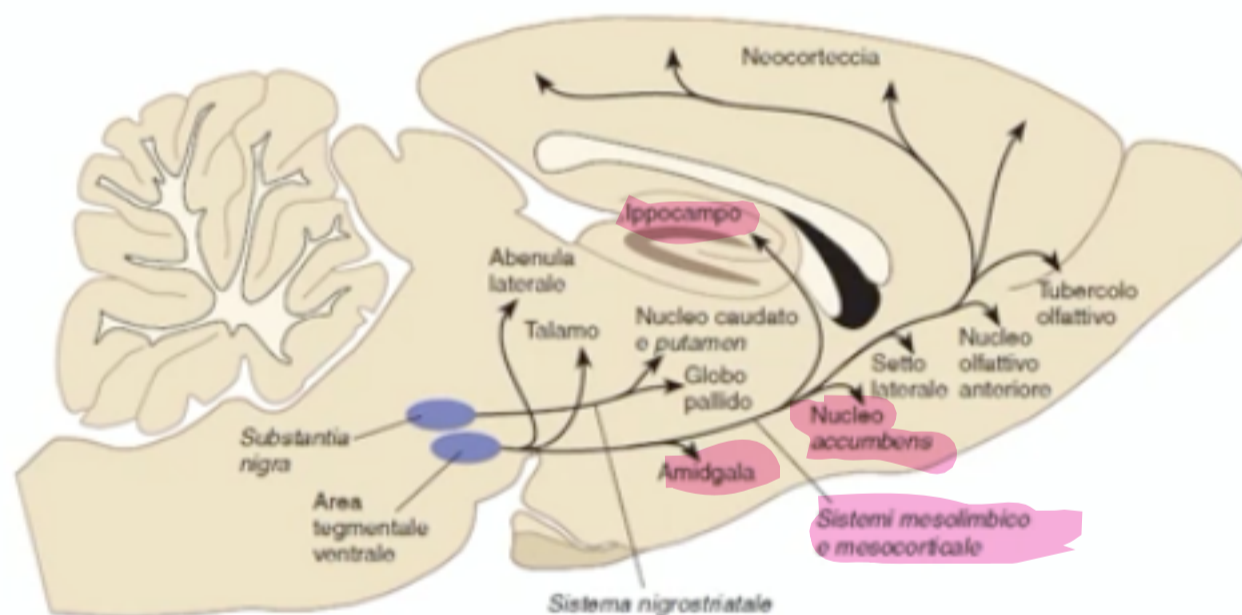
Ci sono comportamenti, come si può notare dalla nostra esperienza, che all'inizio richiedono tutta la nostra attenzione e il nostro controllo volontario. A poco a poco con la pratica diventeranno automatici tanto che, intanto, potremo fare qualcos'altro. Ad esempio parlare con una persona che ci sta accanto. Potremo dedicare la nostra attenzione ad altro e mettere in atto automaticamente il comportamento.

*IN CHE MODO IL RINFORZO AGISCE SULL'INSTAURARSI DEL CONDIZIONAMENTO OPERANTE?*

Il sistema del rinforzo coinvolge l'attività dei **NEURONI DOPAMINERGICI** e in particolare dei **SISTEMI MESOLIMBICO e MESOCORTICALE**.

Il **SISTEMA MESOLIMBICO** origina nell'**AREA TEGMENTALE VENTRALE** del **mesencefalo** e proietta verso il **proencefalo**, in particolare verso l'**AMIGDALA**, l'**IPPOCAMPO** e il **NUCLEO ACCUMBENS**.

Il nucleo accumbens è localizzato nel **proencefalo basale**, e proietta alla porzione ventrale dei **GANGLI DELLA BASE**.



Il **SISTEMA MESOCORTICALE** origina anch'esso nell'**AREA TEGMENTALE VENTRALE** del **mesencefalo** ma proietta verso la **NEOCORTECCIA**, la **CORTECCIA LIMBICA** e l'**IPPOCAMPO**.

Molti studi hanno rilevato che gli **eventi rinforzanti** (conseguenze positive) **attivano il NUCLEO ACCUMBENS**. Il rilascio di dopamina nel nucleo accumbens avviene in ogni caso anche al presentarsi di **conseguenze negative** di una risposta. Il sistema del rinforzo deve quindi coinvolgere azioni **sinergiche** più complesse. Richiederà quindi una collaborazione fra più strutture.

In primo luogo, il sistema di rinforzo, deve consentire il **RILEVAMENTO DEL RINFORZO** stesso.

L'efficacia del rinforzo, di base, **non è automatica** ma dipende dallo **STATO DELL'ORGANISMO**.

Non tutto, così come è nella nostra esperienza, funziona da rinforzo. La conseguenza di un'azione potrà

essere positiva per una persona e non per un'altra. Per capire questo, possiamo pensare al cibo, come conseguenza rinforzante per un'azione messa in atto da un animale. Per quanto riguarda il condizionamento operante lo stabilirsi di un condizionamento in un animale da laboratorio, può avvenire se l'animale preme una leva, immesso in un ambiente, e a questo consegue la somministrazione di cibo. Naturalmente questo cibo deve essere appetibile per questo animale. Sappiamo che non tutti gli animali mangiano tutto (sono onnivori), quindi fungerà da rinforzo un cibo appetibile, per un altro animale questo stesso cibo potrebbe non esserlo. Quindi il rinforzo deve essere adeguato all'organismo e oltretutto è importante anche lo stato di quell'organismo, infatti il cibo fungerà da rinforzo se l'animale è affamato, se l'animale non lo è, in effetti, il rinforzo sarà molto debole fino ad essere nullo. È importante ricordare quindi che l'efficacia del rinforzo non è automatica.

L'attivazione del sistema mesolimbico ha luogo in presenza di **RINFORZI INATTESI**. Se la somministrazione del rinforzo è già prevista dall'individuo, l'apprendimento, infatti, è già avvenuto. Nella **rilevazione dell'efficacia di una risposta** per ottenere un rinforzo è coinvolta la **CORTECCIA PREFRONTALE**, che stimola sia l'**area tegmentale ventrale** che il **nucleo accumbens**.

In secondo luogo, il sistema del rinforzo deve consentire il **RAFFORZAMENTO DELLE CONNESSIONI NEURALI** che siano alla base dello stabilirsi del condizionamento operante in base al quale, appunto, sia più probabile che l'animale prema la leva.

Il **rilascio di dopamina** sembra mediare tale **potenziamento a lungo termine delle connessioni** fra le aree che percepiscono lo stimolo (sinapsi debole) e le aree da cui parte il comando motorio.

La dopamina induce quindi cambiamenti neuroplastici.

È stato dimostrato che tale azione della dopamina si esercita nel **NUCLEO ACCUMBENS**, nell'**AMIGDALA** e nella **CORTECCIA PREFRONTALE**.

## CONCLUSIONI

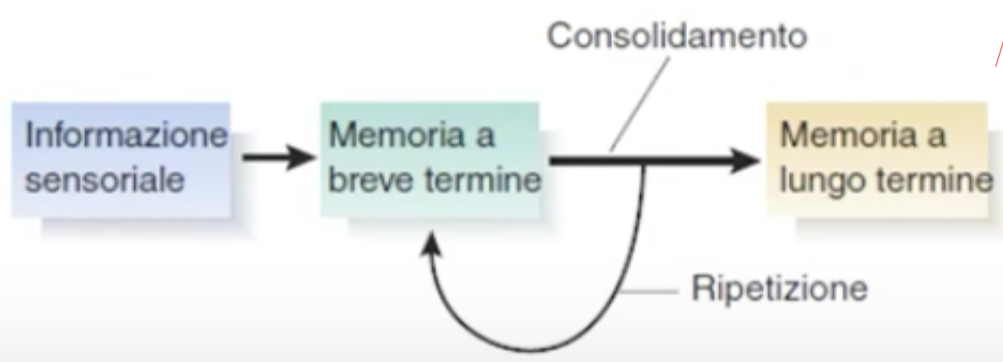
- In questa lezione sono state descritte le basi biologiche dell'apprendimento percettivo
- Sono state descritte le basi biologiche del processo di condizionamento classico
- Sono state descritte le basi biologiche del processo di condizionamento operante

## L'apprendimento e la memoria - parte tre - i sistemi di memoria

### I SISTEMI DI MEMORIA

La **MEMORIA** è quel processo che consente il **mantenimento** e conseguentemente il **recupero**, delle conoscenze e delle competenze acquisite mediante l'**apprendimento**. Per apprendimento e memoria: si tratta di due processi, funzioni, che sono **indipendenti ma legate**, in quanto le memorie sono frutto di apprendimento. Si può verificare che un processo di apprendimento abbia avuto corso e successo solo verificando che vi sia presenza di memorie acquisite. Possiamo pensare al fatto che, anche nella nostra esperienza, non tutti i ricordi sono caratterizzati dalla stessa durata. Infatti si può distinguere:

- Si definisce **MEMORIA A BREVE TERMINE** quel magazzino di memoria che consente il **mantenimento di una quantità limitata** di conoscenze e competenze per un **breve periodo di tempo** (in genere alcuni secondi). Quando pensiamo alla memoria a breve termine pensiamo ad un bacino di conoscenze ed informazioni circoscritto, limitato;
- Si definisce invece **MEMORIA A LUNGO TERMINE** quel magazzino di memoria che consente il **mantenimento di una quantità virtualmente illimitata** di nuove conoscenze e competenze per un **lungo periodo di tempo** (che può variare da alcuni giorni ad anni). È anche nostra esperienza che alcuni ricordi si mantengano pressoché per tutto l'arco della vita.



Secondo un modello semplice di apprendimento, **l'informazione sensoriale** viene codificata e immagazzinata nella **memoria a breve termine**, sistema all'interno del quale rimane tuttavia **ancora labile**, può andare persa. Si parla anche di memoria di lavoro facendo riferimento a quella quantità di informazioni che viene mantenuta

attiva, poiché viene utilizzata nei processi cognitivi in corso. **L'informazione può trasformarsi in una traccia più stabile e passare dalla memoria a breve termine alla memoria a lungo termine mediante il processo detto CONSOLIDAMENTO.**

Dal sistema di memoria a lungo termine, **l'informazione immagazzinata può essere recuperato mediante il processo di RICHIAMO.** È nostra esperienza infatti che noi non siamo continuamente consapevoli di tutte le informazioni e conoscenze che manteniamo all'interno della nostra memoria a lungo termine. Andiamo a recuperarle quando ci è necessario ed utile nei processi che vengono richiesti nella nostra intenzione con l'ambiente. **Il processo di richiamo è attivo e potenzialmente costruttivo. Nel corso di tale fase, pertanto, l'informazione può subire modifiche e distorsioni.**

Nel momento in cui una memoria, già consolidata viene recuperata, è passibile di modifiche o alterazioni. Ciò comporta che, effettivamente, **le memorie già consolidate possano andare incontro a distorsioni**, a volte volontarie ad opera di altri, ma questo è anche un processo funzionale alle nostre interazioni con l'ambiente in quanto può essere utile che le nostre tracce di memoria a lungo termine possano essere modificate e reinserite in altri contesti in virtù di nuove esperienze e necessità.

All'interno della **MEMORIA A LUNGO TERMINE**, si distinguono ulteriormente due sistemi, ovvero:

1. **La MEMORIA DICHIARATIVA o ESPLICITA**

questo sistema fa riferimento a quei ricordi che correntemente chiamiamo memoria, ovvero i fatti e le conoscenze a cui accediamo consapevolmente, di cui possiamo parlare con altri e che possiamo facilmente trasmettere verbalmente, utilizzando il linguaggio.

Questo tipo di memoria si valuta mediante richieste esplicite in relazione a informazioni apprese precedentemente (come una lista di parole o un racconto). Spesso, questo tipo di memoria, può essere valutata mediante il canale del linguaggio, richieste verbali

La memoria dichiarativa, si divide a sua volta in:

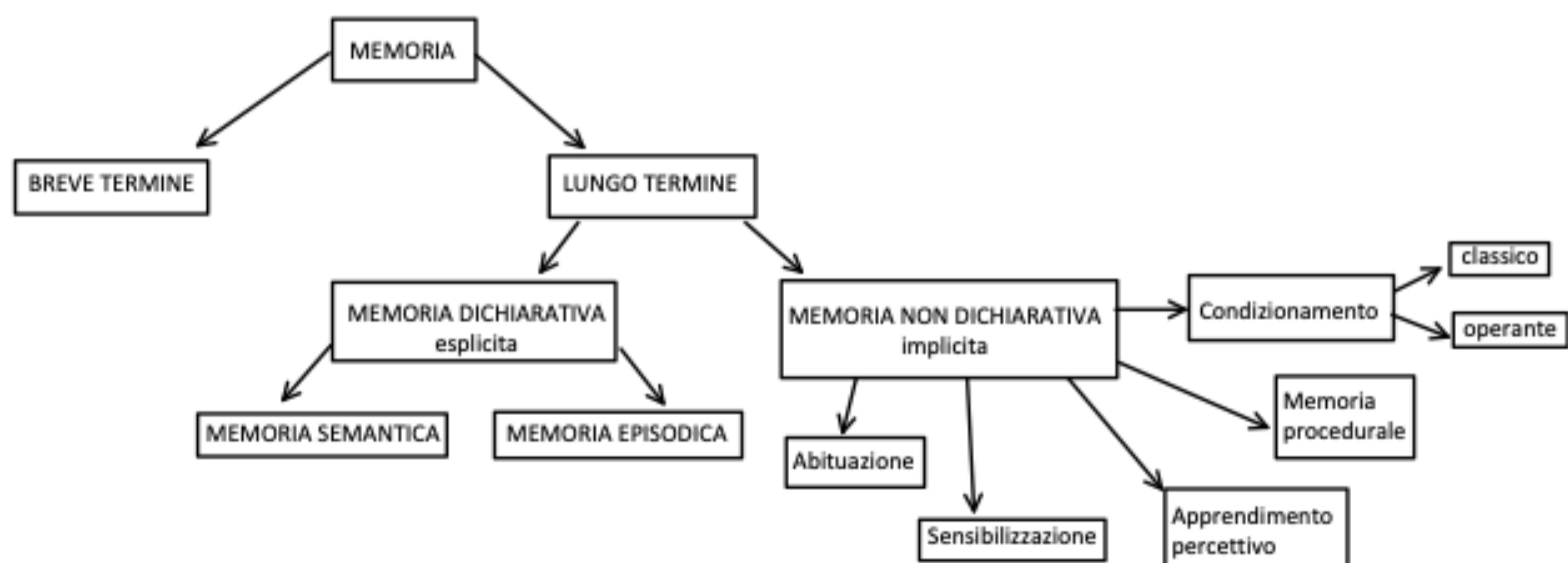
- **MEMORIA SEMANTICA:** sistema di memoria che contiene le conoscenze che si hanno sul mondo (fattuali, storiche, geografiche, scientifiche...), e che non include informazioni sul contesto in cui tali conoscenze sono state apprese.

- **MEMORIA EPISODICA:** sistema di memoria che contiene i ricordi su eventi che si sono realizzati in un determinato luogo e in un determinato tempo. Caratterizzati dalle caratteristiche sensoriali del contesto in cui queste tracce si sono formate. Ad esempio le informazioni sensoriali che provenivano dall'ambiente in quel momento, la coloritura emotiva del contesto e quindi le sensazioni che sono state provate in quel momento, in relazione a quell'evento. Si tratterà di memorie composite che riguardano eventi a caduta

2. **La MEMORIA NON DICHIARATIVA o IMPLICITA**

Questo sistema fa riferimento alle conoscenze percettive, motorie, affettive di cui non si è consapevoli (non si è necessariamente consapevoli nel momento in cui queste conoscenze vengono apprese, del processo mediante il quale queste conoscenze vengono apprese) e che non si prestano ad essere espresse verbalmente, ma si esternano correntemente mediante una prestazione.

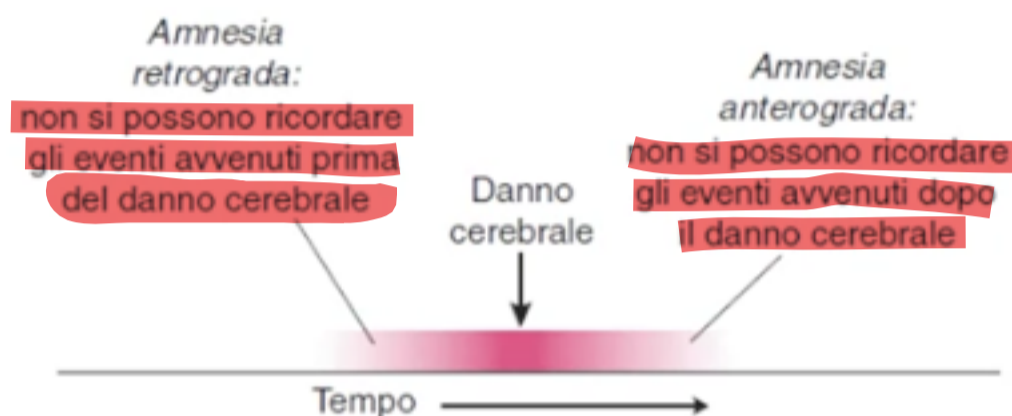
Anche l'apprendimento di tali conoscenze avviene correntemente mediante la pratica. Quindi per trasmetterle sarà necessario un processo volontario di scomposizione del processo di apprendimento e di consapevolizzazione di tale processo, in modo anche da poterlo trasmettere. Generalmente queste conoscenze si acquisiscono in maniera che possano diventare automatiche. Parliamo di conoscenze e memorie che riguardano il riconoscimento, oppure l'apprendere delle attività come suonare uno strumento, usare la bicicletta.



I diversi sistemi di memoria possono essere danneggiati indipendentemente l'uno dall'altro. Non necessariamente nel momento in cui un danno colpirà la memoria, tutti questi magazzini di memoria verranno colpiti, anzi al contrario spesso il danno sarà selettivo e riguarderà uno o più di questi magazzini ma non necessariamente tutti.

## L'AMNESIA

Il disturbo specifico della memoria viene detto **AMNESIA**: consiste in un **disturbo selettivo della memoria**, indipendente da disturbi percettivi, linguistici o intellettivi, che può derivare da una lesione o da un processo degenerativo a carico di aree specifiche del cervello. Le lesioni possono derivare da traumi o **accidenti cerebrali** (come quelli vascolari: ictus ischemico o emorragico).



Si parla di **AMNESIA ANTEROGRADA** (che si rivolge in avanti, va in avanti) se il disturbo consiste nell'incapacità di apprendere nuove informazioni con cui si entra in contatto **DOPO** il danno cerebrale. Attenzione: l'amnesia anterograda riguarda le conoscenze che il paziente dovrebbe apprendere dopo che il danno è avvenuto. Il paziente incorre in un accidente cerebrale: dopo questo momento non riuscirà a costruire nuove memorie.

Se parliamo invece di **AMNESIA RETROGRADA** stiamo parlando dell'incapacità di rievocare informazioni con cui si è entrati in contatto **PRIMA** del danno cerebrale. Il paziente è incorso in un danno e non riesce a recuperare le memorie che si erano formate prima del danno. In questo caso si va all'indietro: si tratta delle informazioni memorizzate prima del danno.

L'amnesia anterograda (incapacità di costruire nuove memorie) si presenta raramente in forma pura, e si accompagna spesso ad amnesia retrograda (memorie antecedenti al danno) per gli eventi che precedono il danno (subito prima) per un certo periodo di tempo, con un gradiente calante verso il passato. Sarà presente un gradiente temporale per cui il paziente avrà un maggiore difficoltà per le memorie acquisite poco prima del danno, andando indietro nel tempo il paziente riuscirà a recuperare sempre meglio le memorie. Recupererà meglio le memorie più antiche di quelle più recenti.

In pazienti che incorrono in danni molto gravi, può succedere che vadano incontro ad **amnesia globale**: sia per quanto riguarda l'apprendimento di nuove conoscenze che il recupero delle memorie pregresse.

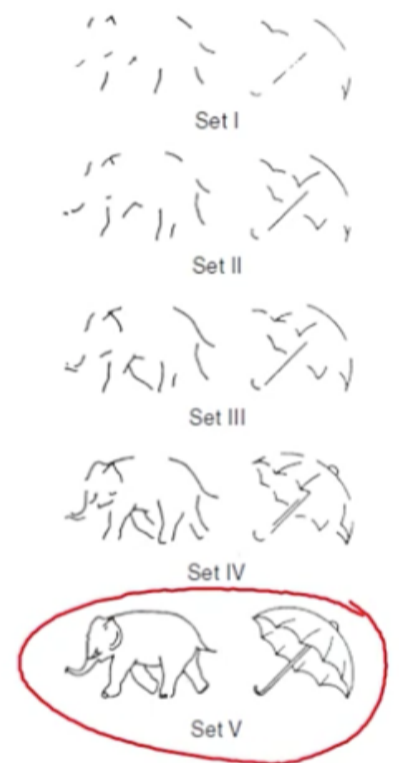
Un danno caratterizzabile principalmente come amnesia anterograda caratterizza la **sindrome di Korsakoff**, descritta alla fine dell' '800 da un medico russo (Korsakoff), che ha descritto questa sindrome conseguente, spesso anche se non sempre, ad abuso di alcol e da malnutrizione, che appunto ha queste

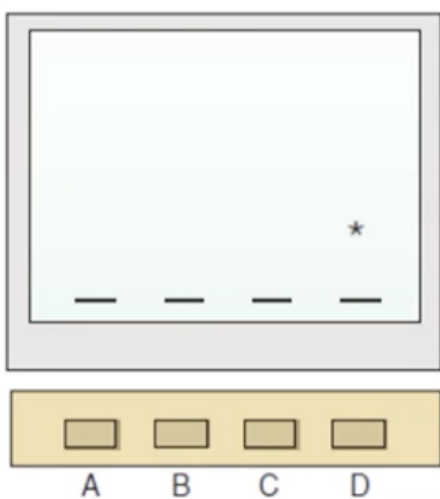
specifiche caratteristiche di incapaci di acquisizione di nuove memorie.

Le nostre conoscenze su questo tipo di disturbo si sono costruite mediante studi su pazienti e, in particolare, su alcuni casi molto famosi. Un caso estremamente famoso riguarda il **paziente "HM"**, chiamato tutt'ora nei libri solo con le iniziali poiché il paziente ha vissuto fino a non molti anni fa. Questo paziente è stato lungamente studiato poiché **caratterizzato da un disturbo di amnesia anterograda causato da un intervento chirurgico effettuato in realtà a causa di un caso grave di epilessia**. Il paziente HM presentava un grave disturbo di epilessia a causa di un incidente occorso in età infantile. Poco prima dei **30 anni si sottopose a un intervento chirurgico finalizzato a migliorare le sue condizioni in relazione alle manifestazioni epilettiche** (crisi epilettiche). Purtroppo, **l'intervento chirurgico ebbe la conseguenza di danneggiare il lobo temporale mediale, in particolare la formazione ippocampale**. **In conseguenza di ciò il paziente visse poi a lungo manifestando un disturbo caratterizzato come amnesia anterograda**.

In realtà, nell'**amnesia anterograda, non tutte le abilità di apprendimento sono compromesse**.

**L'apprendimento percettivo che riguarda il riconoscimento degli stimoli, risulta preservato nei pazienti con amnesia anterograda**. Infatti mostrando degli stimoli come quelli in figura, a pazienti con amnesia e anche al paziente "HM", si è potuto rilevare che questa capacità era/è e può essere preservata. Infatti, **si tratta dell'associazione di più stimoli che vengono presentati serialmente al paziente a partire dalla configurazione più incompleta** che quindi presenta solo alcune parti di configurazioni corrispondenti come si vede nell'ultima raffigurazione. Normalmente un soggetto, difficilmente alla prima presentazione riconosce i primi stimoli molto incompleti, le prime configurazioni molto incomplete. Con delle presentazioni ripetute, tuttavia, si assiste al processo di apprendimento per cui ci sarà una facilitazione nel riconoscimento nelle presentazioni successive. Queste facilitazioni dovute all'apprendimento comportava anche per HM e comporta anche per i pazienti amnesici il fatto che gli stimoli siano riconosciuti prima rispetto alle prime somministrazioni a partire da configurazioni incomplete. Quindi si noti che c'è un effetto dell'apprendimento, l'apprendimento percettivo è avvenuto. **Risultano preservati inoltre i processi di condizionamento classico e di condizionamento operante**. Infatti, sempre con il paziente HM, è stato rilevato che anche a lunga distanza, cosa che avveniva anche con l'apprendimento percettivo, l'apprendimento era mantenuto e la facilitazione provocata dall'apprendimento era mantenuta. Questo avveniva anche per processi di condizionamento classico e condizionamento operante. Ad esempio il paziente apprendeva una risposta condizionata di ammiccamento, come quelle che conosciamo, e questo tipo di apprendimento si manteneva anche per anni nel paziente. Lo stesso si può dire di memorie acquisite mediante il condizionamento operante ossia l'acquisizione di un compito, di una prestazione discriminativa con la presentazione di ricompense, di piccole somme di denaro in funzione appunto di un apprendimento, quindi un condizionamento operante, e anche questo tipo di traccia si manteneva a distanza di lungo tempo. Questo tipo di apprendimento è quindi preservato del paziente amnesico,



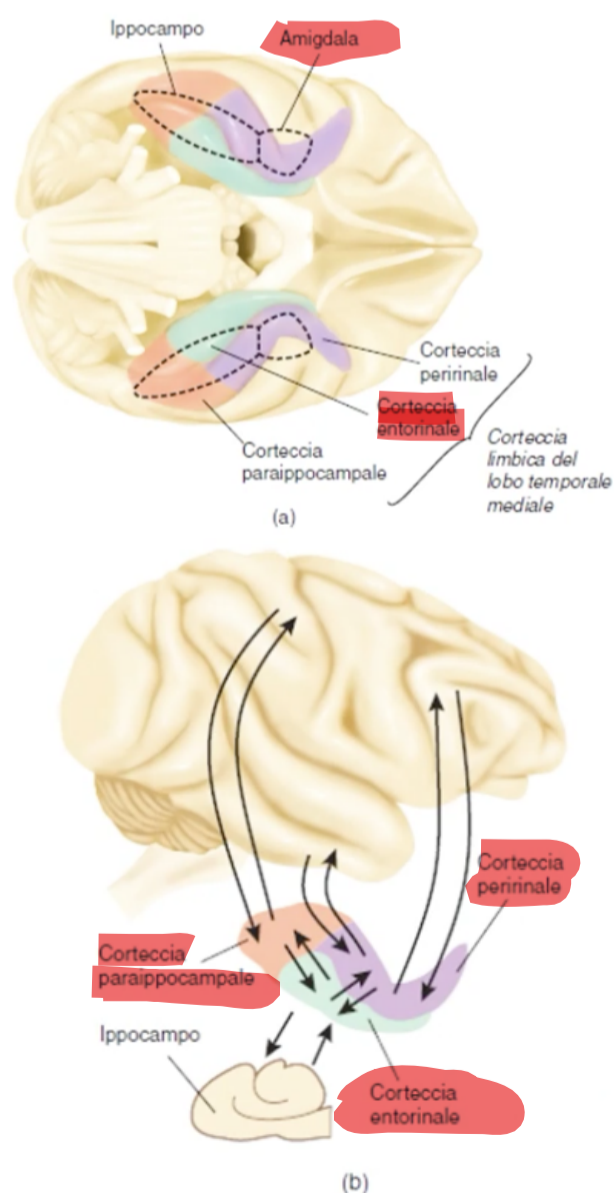


Lo stesso si può dire dell'apprendimento di abilità motorie: **memoria procedurale**. Qui vediamo la raffigurazione di uno schermo in cui ai pazienti vengono presentati degli stimoli in posizione diversa e viene data l'istruzione di premere uno dei 4 bottoni a seconda della posizione in cui si presenta lo stimolo. Al paziente non viene detto ma queste posizioni vengono poste in una sequenza voluta. Per cui, dal momento che la sequenza si ripete, anche inconsapevolmente per il paziente, si assiste in genere ad un apprendimento per cui la risposta motoria avverrà sempre più velocemente. Anche in questo caso si può dire che il paziente amnesico

apprende ed acquisisce questo tipo di abilità e memoria e questo apprendimento si mantiene nel tempo. Nel complesso possiamo quindi dire che, **appaiono preservate le abilità che rientrano nella memoria non dichiarativa** che derivano da processi di apprendimento che sembrano di tipo **automatico** e non necessariamente un tentativo volontario di memorizzazione. Queste capacità sono sostenute dalle aree sensoriali associative della corteccia, o anche dai gangli della base in maniera importante.

*Che cos'è quindi che risulta compromesso nel paziente amnesico? Quale tipo di memoria è compromessa nel paziente amnesico?*

**Il paziente HM apprendeva questo tipo di informazioni, acquisiva questo tipo di abilità e a distanza di tempo dimostrava che la traccia veniva mantenuta, tuttavia non ricordava assolutamente il contesto in cui questo apprendimento era avvenuto.** Non ricordava di aver già incontrato gli sperimentatori, di aver già utilizzato gli strumenti necessari alla messa in atto di questi processi di apprendimento e necessari alla valutazione.



**Risulta invece, gravemente compromessa l'acquisizione di memorie dichiarative.**

Tale compromissione appare derivare da un danno a carico della **FORMAZIONE IPPOCAMPALE** o delle **regioni** che a tale area forniscono **afferenze** e che da tale area ricevono **efferenze**.

L'**input** principale alla formazione ippocampale arriva dalla **CORTECCIA ENTORINALE**.

La corteccia entorinale riceve afferenze dall'**amigdala**, dalla **corteccia limbica** e dalle **aree associative della neocorteccia**. Tali afferenze sono dirette o mediate dalla **corteccia peririnale** e dalla **corteccia paraippocampale**.

Oltre a questo, la formazione ippocampale riceve attraverso il **FORNICE** delle afferenze modulatorie. Si tratta di afferenze modulatorie **dopaminergiche** dall'**area tegmentale ventrale**, afferenze **noradrenergiche** dal **locus coeruleus** afferenze **serotoninergiche** dai **nuclei del rafe** e **acetilcolinergiche** dal **setto mediale**.

Inoltre, riceve afferenze dai **corpi mammillari dell'ipotalamo posteriore**.

## BASI NEURALI DELLA MEMORIA

La **FORMAZIONE IPPOCAMPALE** appare pertanto avere un ruolo fondamentale nel processo attraverso il quale si formano le **MEMORIE DICHIARATIVE**. Come abbiamo compreso dalla prestazione di un paziente amnesico.

Il ruolo di tale regione corticale sembra basato sulle **informazioni** relative agli eventi e stimoli che sono in corso nell'ambiente, **che riceve dalle cortecce associative sensoriali e motorie**, **oltre che da regioni sottocorticali** come i **gangli della base e l'amigdala**.

La formazione ippocampale invia a sua volta **proiezioni** di ritorno a **tutte queste aree**.

Tali connessioni efferenti **agiscono sulle memorie in consolidamento legandole e costituendo relazioni fra di esse**. Infatti, la nostra memoria di eventi e le nostre conoscenze non sono puntiformi, sono composte da una serie di caratteristiche di quella memoria, sono quindi una configurazione complessa che l'ippocampo provvede a costituire nel consolidamento di tali memorie.

**Gli effetti del danno a carico della formazione ippocampale (amnesia anterograda e parziale amnesia retrograda)**—come abbiamo visto nel paziente HM che riusciva a recuperare ricordi infantili ma non riusciva a recuperare adeguatamente ricordi di poco precedenti all'intervento chirurgico) **mostrano che tale area è necessaria alla trasformazione graduale (consolidamento) delle memorie dichiarative, che sono mantenute nelle aree che ricevono proiezioni da essa**.

Inoltre, fino a che tale trasformazione non si è completata, **la formazione ippocampale è necessaria al recupero di tali memorie**. Quindi questo ci dà ragione del perchè, nel momento in cui sia danneggiata la formazione ippocampale, il paziente abbia difficoltà a formare nuove memorie perchè senza la formazione ippocampale non sarà più possibile consolidare queste tracce. Oltre a ciò non sarà possibile recuperare quelle che si andavano consolidando subito prima del danno, quindi le memorie che ancora non si erano consolidate rendendosi indipendenti dalla formazione ippocampale ma era ancora in corso il processo di consolidamento. Nel momento in cui questo processo è avvenuto, sarà possibile recuperare i ricordi precedenti di un certo periodo di tempo al danno indipendentemente dall'ippocampo. Infatti, **le memorie episodiche** appaiono localizzarsi nelle **cortecce associative sensoriali**. **Le memorie semantiche, invece, appaiono localizzarsi nella corteccia del lobo temporale laterale**.

Molti studi specifici sono stati dedicati alla **MEMORIA SPAZIALE**, **relativa alle informazioni sulla localizzazione degli stimoli nell'ambiente**. Anche tale forma di memoria sembra supportata infatti dalla **formazione ippocampale**. Sono stati dedicati molti studi alla memoria spaziale prima di tutto perchè si tratta di una funzione fondamentale per il nostro funzionamento adeguato nell'ambiente, per il raggiungimento dei nostri scopi, per saperci muovere nell'ambiente, che è di fondamentale importanza per il nostro funzionamento ottimale. Tuttavia, c'è anche un'altra motivazione, ovvero: molti studi sugli animali hanno riguardato appunto la memoria spaziale. Come abbiamo detto, la memoria può essere indagata nell'uomo parlando con un soggetto che si proponga alla valutazione o con un paziente, possono essere poste in molti casi domande su informazioni acquisite. Con l'animale questo non è possibile. Sarà necessario inferire che cosa l'animale ha appreso sulla base del comportamento che l'animale mette in atto. Stesso questo tipo di esperimenti avviene ponendo animali in labirinti all'interno dei quali, per eseguire con successo un compito che va appreso e quindi per esibire di avere acquisito con successo delle memorie, l'animale dovrà mettere in atto un diverso genere di competenze che mettono in campo la

memoria spaziale. Spesso, ad esempio, l'animale dovrà costituirsi una mappa cognitiva dello spazio, facendo riferimento agli indizi spaziali presenti nell'ambiente all'interno del quale è posto questo labirinto. Una situazione tipica può riguardare il porre l'animale all'interno di un labirinto ad acqua, una vasca piena di acqua in cui, per evitare di essere costretto di continuare a nuotare l'animale deve trovare una piattaforma che gli consenta di mettersi all'asciutto. Deve quindi apprendere che tale piattaforma è presente e apprendere come raggiungerla. Se l'animale sarà posto più volte all'interno della vasca, sempre da posizioni differenti, sarà necessario far riferimento agli indizi nell'ambiente per apprendere a raggiungere sempre più velocemente la piattaforma, quindi per apprendere dove sarà localizzata la piattaforma.

Questa forma di memoria risulta danneggiata in presenza di amnesia anterograda e sembra supportata in maniera importante della formazione ippocampale.

In particolare, sono stati studiati neuroni ippocampali che si attivano quando il soggetto si trova in una **posizione particolare** (es il taxista nel momento in cui non esistevano strumenti per facilitare la memoria spaziale, tipo il navigatore. Il soggetto per mettere in atto i propri compiti lavorativi in maniera ottimale doveva conoscere l'area spaziale dell'area di lavoro di grande rilievo. In questo tipo di soggetti è stato riscontrato che le formazioni ippocampi fossero più sviluppate della norma) nello spazio (**place cell**), in una fra molte posizioni poste a distanza regolare (**grid cell**) o vicino a uno o più margini dell'ambiente (**border cell**, si attivano quando il soggetto si trova vicino a uno o più margini all'interno dell'ambiente).

Come abbiamo detto, le memorie a lungo termine possono essere modificate, tracce già consolidate possono andare incontro a modifiche. Può essere utile che le memorie e quanto è stato appreso in passato, venga modificato in relazione a cambiamenti dell'ambiente. Ad esempio: se un soggetto a noi not cambia qualcosa nella propria configurazione in base alla quale lo riconosciamo, come il colore o il taglio di capelli, non porta più barba o occhiali, sarà utile ristrutturare la traccia corrispondente a quel soggetto, oppure, in alcuni casi, inserire una traccia consolidata in un contesto di informazioni nuove.

(slide) questo processo di modifica delle memorie a lungo termine è detto **RICONSOLIDAMENTO**: questo processo può avere luogo solo in conseguenza di una **riattivazione della traccia di memoria** precedentemente consolidata. In corrispondenza di tale evento è necessario che possa aver luogo nuovamente il **POTENZIMENTO A LUNGO TERMINE**.

Nei processi di apprendimento e memoria viene coinvolta la **nascita di nuovi neuroni all'interno dell'ippocampo**. Tali neuroni possono svilupparsi e venire **integrati nei circuiti neurali** a supporto dell'acquisizione di nuove conoscenze e competenze.

Il **potenziamento lungo termine** ha un ruolo nell'inserimento dei neuroni neoneofron nelle circuitazioni ippocampali.

## CONCLUSIONI

- in questa lezione sono stati definiti i principali sistemi di memorie
- Sono state descritte le alterazioni funzionali e strutturali che caratterizzano l'amnesia
- Sono state descritte le base neurali e

## Le emozioni - parte uno - modelli organizzati di risposta emozionale

### LA DEFINIZIONE DEL CONCETTO DI EMOZIONE

Il concetto di **EMOZIONE** non è di facile definizione poiché con questo termine si fa spesso riferimento a significati diversi.

Un'emozione di fatti si caratterizza per almeno tre di questi aspetti fondamentali:

- **Insieme di cambiamenti fisiologici involontari;**
- **L'espressione di comportamenti caratteristici** (o l'esigenza di metterli in atto)
- **L'esperienza di un vissuto soggettivo.**

È anche nostra esperienza che questo avvenga in tutte queste componenti nel momento in cui si prova un'emozione. Ad esempio, nel momento in cui ci si trovi di fronte ad uno stimolo nocivo, potenzialmente nocivo, prima di tutto sentiamo che il nostro battito cardiaco accelera, aumenta la sudorazione, la respirazione si farà affannosa... questi sono i cambiamenti fisiologici involontari, ovvero non sotto il nostro controllo volontario. Ci saranno poi dei comportamenti caratteristici ovvero: probabilmente muoveremo le braccia, la nostra espressione facciale e i nostri occhi si conformeranno ad un'espressione che si può riconoscere come paura. Infine, come abbiamo visto esprimeremo un vissuto soggettivo intimo, ovvero sentiremo che abbiamo paura.

Le componenti sopra menzionate sono espresse con un ordine, ma si tratta di un ordine che non ci dice qualcosa su quello che viene prima e quello che viene dopo. Argomento molto discusso di cui si parlerà in seguito.

**Tali aspetti possono riguardare pertanto solo il soggetto che prova l'emozione** (infatti abbiamo parlato di un vissuto soggettivo, interno, si può parlare di qualcosa di esclusivamente intimo. Si può infatti nascondere di provare un'emozione come gioia o rabbia, paura... diciamo nascondere perché naturalmente associamo all'emozione anche delle componenti che sono in genere visibili, che esprimono l'emozione all'esterno e che possono coinvolgere gli altri individui) oppure anche altri individui con cui il soggetto interagisce. Essi potranno vedere dei segni di emozione espressi da noi e quindi riconoscerle.

In relazione ai primi due aspetti citati (cambiamenti fisiologici involontari e i comportamenti caratteristici), si può parlare nel complesso di **modelli organizzati di risposta emozionale.**

**Nella risposta emozionale si riconoscono tre componenti:**

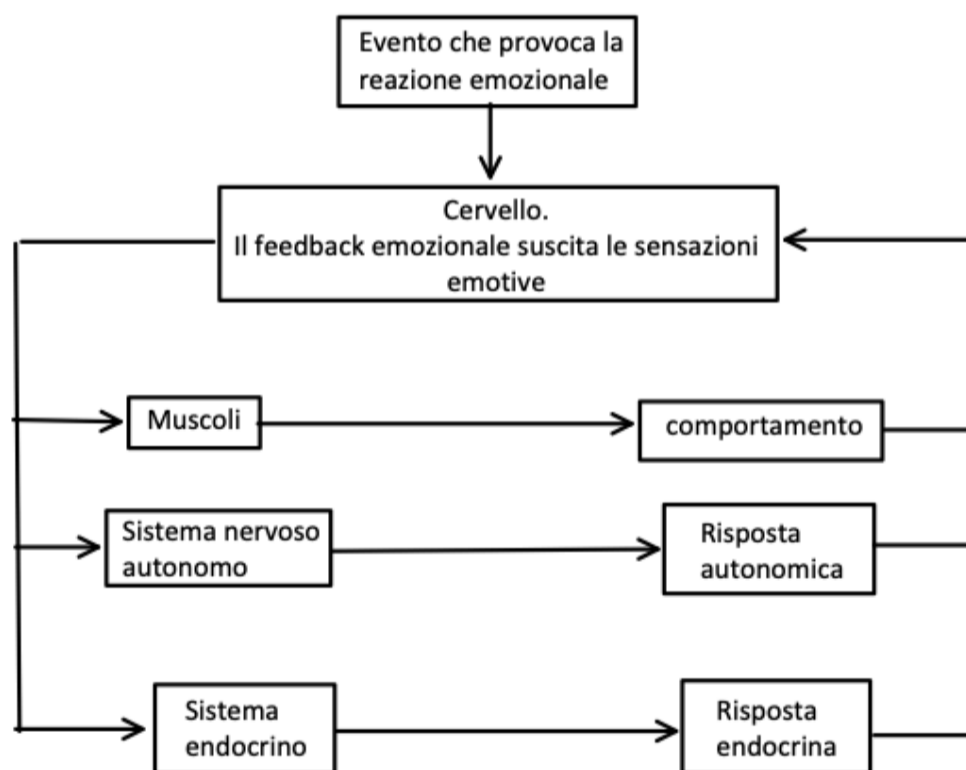
1. **Una componente comportamentale** (i movimenti muscolari appropriati alla situazione che genera l'emozione). Ad esempio un cane che stia difendendo un suo territorio e che veda avvicinarsi un intruso, si disporrà in una postura aggressiva e di difesa del suo territorio e comincerà a ringhiare ed eventualmente attaccherà;

2. **Una componente vegetativa** (legata all'attivazione del sistema nervoso autonomo) che facilita la componente comportamentale. Nel caso del cane che difenda il suo territorio con un atteggiamento che dimostra aggressività, la componente vegetativa comporterà un aumento del battito cardiaco, una facilitazione dell'arrivo del flusso ematico ai muscoli, e quindi appunto un supporto all'azione che il cane metterà in atto;
3. **Una componente ormonale che potenzia la componente vegetativa.** Si assisterà e accadrà nel quadro di una risposta emozionale, la secrezione di epinefrina, norepinefrina, ormoni steroidei... che andranno a facilitare l'aumento del flusso ematico ai muscoli, la maggiore disponibilità delle risorse nutritive nella trasformazione in glucosio che sarà disponibile a sostenere l'attività muscolare.

Queste 3 componenti faranno parte della risposta emozionale.

Da molto tempo gli studiosi si interrogano su quale aspetto delle emozioni venga prima o dopo, e quindi sia alla base degli altri.

Vero la fine dell' '800, **William James**, uno psicologo americano, e **Carl G. Lange**, un fisiologo danese formularono indipendentemente la cosiddetta **TEORIA DI JAMES-LANGE** o **teoria periferica delle emozioni.**



*perchè periferica?*

Come vediamo in questo schema, **un evento che provoca una reazione emozionale quando percepito dal cervello**, secondo questa teoria, attiverà la risposta descritta prima, ovvero: messa in atto da parte dei muscoli di un comportamento adeguato, l'attivazione del sistema nervoso autonomo e del sistema endocrino che andranno a creare la risposta emozionale. **Il feedback sensoriale che verrà al cervello dalla messa in atto di questa risposta (cambiamenti corporei), sarà quello che, sempre secondo la teoria di James-Lange, avrà come conseguenza e provocherà il vissuto emotivo soggettivo.**

Tale teoria fu confutata all'inizio del 1900 dal fisiologo americano Walter Cannon e dal suo allievo Philip Bard, che formularono la cosiddetta **TEORIA DI CANNON-BARD, o teoria centrale delle emozioni**. Centrale perchè sostenevano che **non fosse possibile che il feedback sensoriale proveniente dai visceri, relativamente insensibili, si sosteneva anche che fosse un processo troppo lento perchè questo feedback sensoriale potesse essere alla base del nostro sentire le emozioni, che alla nostra percezione è piuttosto immediato**. Inoltre, misero in atto degli esperimenti dimostrando che interrompendo e tagliando le afferenze sensoriali che portavano dai visceri l'informazione ovvero il feedback sensoriale al cervello, questo non alterava il comportamento emozionale.

Secondo tale teoria, **la percezione di una situazione tale da attivare un'emozione induce contemporaneamente sia la risposta comportamentale, vegetativa e ormonale sia il vissuto emotivo soggettivo**. A generare entrambe le componenti sarebbe il **talamo**. Non più, come sostenuto da James-Lange—> ho paura perchè tremo, ma appunto ho paura e quindi tremo, contemporaneamente, le componenti sono viste come contemporanee.

In realtà, esistono evidenze a favore e contro entrambe le teorie.

Studi successivi hanno confutato le affermazioni sulla base delle quali Cannon e Bard sostenevano che la teoria periferica non fosse corretta, perchè si è visto che i visceri e le sensazioni provenienti dai visceri non sono poi così lente ad arrivare al cervello, inoltre tagliando le afferenze che portavano al cervello le informazioni (feedback sensoriale dai visceri), in realtà non era sempre vero che non c'era un effetto sull'umore e sull'espressione delle emozioni.

Sono state prodotte nel tempo molte evidenze, sia a favore che contro entrambe le teorie.

Ad esempio, a favore della teoria di James-Lange, **è stato dimostrato che il feedback sensoriale proveniente dai muscoli facciali utilizzati per esprimere un'emozione è effettivamente in grado di influenzare l'umore di un soggetto, e persino di indurre cambiamenti nell'attività del sistema autonomo**. Esperimenti in cui si facevano simulare delle emozioni mediante il viso, quindi simulare con istruzioni verbali delle espressioni di emozione, hanno rilevato che la sola simulazione era in grado di influenzare l'umore del soggetto.

D'altra parte, tuttavia, un aspetto centrale di tale teoria, **ovvero l'associazione fra uno specifico quadro di attivazione del sistema nervoso autonomo e un particolare vissuto emotivo è tuttora controverso**. Questo perchè, come riflettendo può essere nostra esperienza, varie emozioni si possono legare alle manifestazioni dell'attivazione del sistema nervoso simpatico, ad esempio la paura, la rabbia, la sorpresa, emozioni di segno diverso, provocano tutti dei segni che sono legati ad un'attivazione del sistema nervoso simpatico. D'altra parte, questo succede anche in relazione al sistema nervoso parasimpatico, sia l'emozione di gioia che di tristezza, possono essere legate a manifestazioni dell'attivazione del sistema nervoso parasimpatico. Non c'è una associazione biunivoca, o almeno non è stata dimostrata fra uno specifico pattern di attivazione del sistema nervoso autonomo e una specifica emozione.

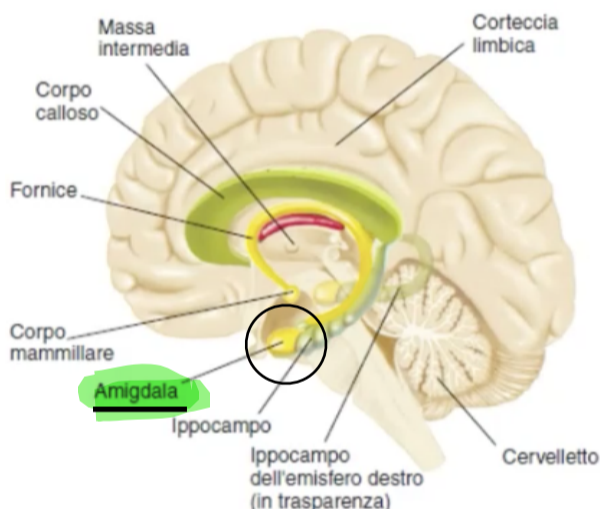
Molti studi si continuano a dedicare all'indagine sulle specifiche emozioni e sulle basi biologiche di ognuna, e permangono notevoli incertezze. Bisogna anche dire che, emozioni molto studiate sono state quelle create dal presentarsi di stimoli nocivi, pericolosi per la sopravvivenza. Questi creano emozioni

come paura o aggressività. Molti studi sono stati dedicati a questo tipo di emozioni che si legano anche a delle manifestazioni molto leggibili, facilmente studiabili anche per questo.

### QUALI E QUANTE SONO LE EMOZIONI CHE SI POSSONO PROVARE?

Anche su questo punto, le risposte non sono univoche. Sono state formulate **differenti classificazioni** che mirano a definire quali siano le **emozioni fondamentali**, identificate in un numero che varia in genere fra **6 e 8**. Le emozioni di base si combinano per creare più complessi. Sulla base dello studio delle espressioni emozionali (facciali) **identificabili in molte differenti culture** (ovvero quelle espressioni emozionali che un individuo riesce facilmente ad identificare anche se espresse da un soggetto appartenente ad una diversa cultura, e che quindi presumibilmente non sono fortemente influenzate dall'apprendimento), lo psicologo americano **Paul Ekman** ha indicato come emozioni di base **le seguenti: rabbia, tristezza, felicità, paura, disgusto, sorpresa, disprezzo e imbarazzo**. Si tratta di una delle classificazioni, se ne possono trovare varie e si discute ancora sulla qualità e quali siano le emozioni di base e quali siano le circuitazioni specifiche e le aree cerebrali coinvolte, le componenti del sistema nervoso coinvolte nell'espressione di ognuna.

### LA PAURA



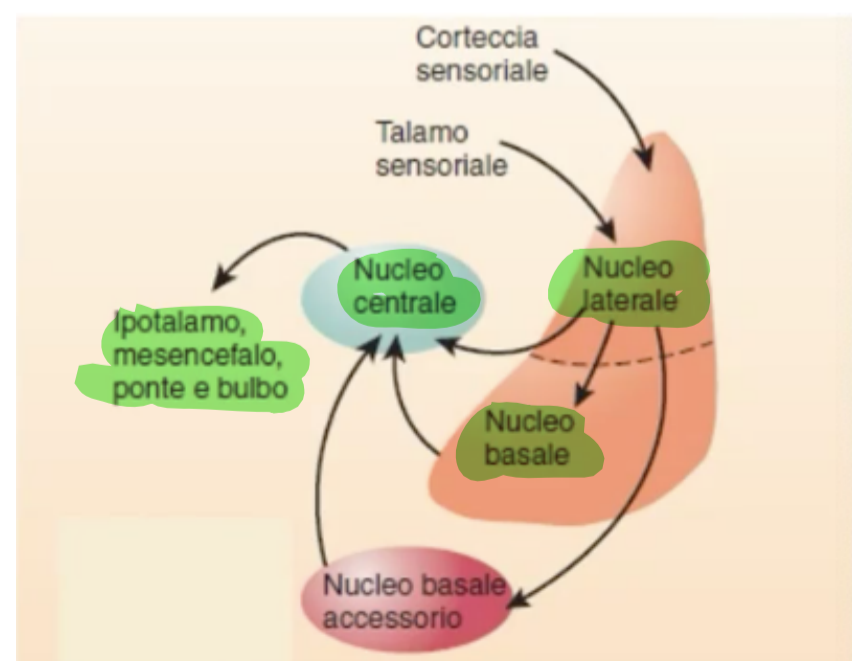
La paura si contraddistingue come un'emozione dall'espressione **ampiamente identificabile**, funzionale alla **protezione dell'individuo dai pericoli che possono minacciare la sopravvivenza**. Sarà nostra esperienza che sia facile comprendere, dall'espressione di un soggetto, se un soggetto ha paura. Questo perché si tratta di un messaggio importante per la sopravvivenza. Se l'altro individuo ha paura, presumibilmente sarà presente/è possibile che sia presente nell'ambiente uno stimolo nocivo anche per gli altri individui che lo guardano.

**L'integrazione delle componenti della risposta di paura appare dipendente dal controllo dell'AMIGDALA**, una struttura localizzata **bilateralmente nella parte mediale dei lobi temporali**. Nella figura abbiamo una visione mediale del cervello, ed è identificabile.

Essa è costituita da un complesso di **nuclei** comunemente **suddivisi in tre gruppi** caratterizzati da **afferenze ed efferenze specifiche**, che supportano **funzioni differenti**:

- **NUCLEO LATERALE** che riceve **informazioni sensoriali** da tutte le aree della **corteccia**. Riceve informazioni su cosa stia avvenendo nell'ambiente;
- **Il nucleo laterale invia le sue proiezioni al NUCLEO BASALE;**

Insieme, **il nucleo laterale e il nucleo basale inviano entrambi informazioni al NUCLEO CENTRALE**. Il nucleo



centrale, a sua volta, **invia informazioni all'ipotalamo, al mesencefalo, al ponte e al bulbo, che controllano l'espressione delle componenti comportamentale, vegetativa e ormonale della risposta emozionale,** e in particolare della risposta a **stimoli potenzialmente nocivi.** E quindi appunto le risposte di paura. Si tratterà in genere di una risposta di attivazione, quindi un aumento del battito cardiaco, respirazione affannosa, aumento della respirazione, aumento in generale della vigilanza e dell'allerta poiché appunto un pericolo può essere presente nell'ambiente.

Molti esperimenti hanno sostenuto quello di cui stiamo parlando, ovvero che sia **l'amigdala ad integrare le componenti di questa risposta.** Infatti lesioni dell'amigdala compromettono l'espressione di una **reazione di paura in presenza di stimoli evidentemente potenzialmente nocivi.** Di contro, la stimolazione dell'amigdala provoca l'espressione di una risposta assimilabile ad una risposta di paura, una risposta di attivazione e di agitazione assimilabile ad una risposta di paura.

**La risposta di paura può essere oggetto di apprendimento.** Si può infatti apprendere che una specifica situazione rappresenti potenzialmente un pericolo.

**La forma più elementare di apprendimento emotivo è costituito dalla RISPOSTA EMOZIONALE CONDIZIONATA.** Tale risposta è emessa a seguito di un processo di **CONDIZIONAMENTO CLASSICO,** per cui, **dopo ripetute occasioni in cui uno stimolo neutro è stato seguito da uno stimolo nocivo (stimolo incondizionato, che evoca naturalmente, senza che debba essere appresa, una risposta emozionale di paura, ovvero la risposta emozionale incondizionata.** Questo può succedere in un laboratorio quando un roditore o comunque un animale sperimentale, venga per più volte esposto all'accensione di una luce e subito dopo alla somministrazione di una scossa che provocherà naturalmente una reazione di paura da parte dell'animale che in questo caso sarà una reazione tipicamente di immobilizzazione detta "freezing". Dopo varie associazioni tra la presentazione della luce e la presentazione della scossa, l'animale comincerà a produrre il comportamento di freezing alla sola presentazione della luce, quindi avrà paura alla sola presentazione della luce), basterà la comparsa dello stimolo precedentemente neutro (detto quindi ora **stimolo condizionato,** la luce nell'esempio) perchè si emetta la **risposta emozionale condizionata,** l'immobilizzazione. Naturalmente l'animale non si immobilizzerebbe vedendo una luce, ma dal momento che ha associato la luce alla scossa, si immobilizzerà alla sola comparsa della luce, avrà paura della luce.

Nell'uomo e negli esseri umani, è nostra comune esperienza, che la risposta di paura condizionata può essere appresa non solo per esperienza diretta dell'associazione fra uno stimolo neutro e uno nocivo, ma anche mediante **l'interazione sociale** e le **istruzioni verbali.** Ad esempio: un bambino imparerà che deve fermarsi nel vedere la luce rossa del semaforo perchè se attraversa la strada con la luce rossa del semaforo rischia di essere investito. Il bambino lo imparerà non associando la luce rossa del semaforo all'essere investito, ma in genere, perchè il genitore insegnerà ad avere una reazione accorta al pericolo di essere investito alla visione del semaforo rosso. Quindi l'istruzione impartita dal genitore basterà a far avere una risposta di paura, legata alla paura di un possibile pericolo, alla comparsa della luce rossa.

**I cambiamenti plastici nella struttura cerebrale che supportano il fenomeno del condizionamento classico in relazione alla risposta emozionale avvengono all'interno del nucleo laterale dell'amigdala,** il quale è coinvolto nella circuitazione che controlla la risposta emozionale a stimoli nocivi.

**Qualora lo stimolo condizionato (luce nel caso dell'animale da laboratorio) si presenti ripetutamente**

senza essere seguito dallo stimolo nocivo (luce senza scossa), la risposta emozionale condizionata andrà a poco a poco incontro a **ESTINZIONE**, e non sarà più espressa. L'inibizione (quindi la risposta non è eliminata ma inibita) della risposta emozionale condizionata è controllata dalla **CORTECCIA PREFRONTALE VENTROMEDIALE**, una regione alla base dei lobi frontali anteriori, molto importante per il controllo dell'espressione delle reazioni emozionali automatiche che si esprimono istintivamente, localizzata medialmente.

È importante ricordare che la risposta emozionale a stimoli nocivi ha una funzione additiva in situazioni specifiche di pericolo (reale o potenziale), supportando una **reazione di attacco o fuga**. La reazione di attacco o fuga sono funzionali alla protezione dell'individuo, in genere succede appunto che una reazione di paura comporta una risposta adeguata a uscire dal raggio di azione del pericolo, a salvarsi dal pericolo, poi si chiude. La risposta di paura sarà adattiva.

A questo concetto si lega quello multidimensionale di **STRESS**, che riguarda sia gli **stimoli avversi o minacciosi** percepiti sia la risposta innescata, cioè la **risposta da stress**.

La risposta da stress supporta la mobilitazione delle risorse energetiche funzionali all'intensa attività necessaria a fronteggiare gli stimoli avversi. **Include l'attivazione del sistema nervoso simpatico e la secrezione da parte della ghiandola surrenale di epinefrina, norepinefrina e ormoni steroidei come il cortisolo**. Questa è una risposta da stress che in una situazione circoscritta è funzionale a far fronte agli stimoli avversi, stressanti.

In situazioni di breve durata l'espressione di tale risposta vegetativa ed endocrina è funzionale ed adattivo, ha la positiva funzione di supportare una reazione comportamentale adeguata agli stimoli avversi. Qualora però, gli stimoli avversi permangano a lungo e quindi questa situazione si protragga e la risposta da stress diventi a lungo termine, questo purtroppo provocherà delle **conseguenze molto gravi** sulla salute. In particolare, **lo stress a lungo termine può avere effetti nocivi sulla struttura e funzionamento cerebrale; può provocare ipertensione, deperimento muscolare, diabete steroideo, ulcera, inibizione della crescita, infertilità e depressione del sistema immunitario**—> difficoltà a reggere agli agenti patogeni. Focalizziamo questa realtà: una reazione positiva può trasformarsi in un fenomeno nocivo per l'individuo stesso se si cronicizza.

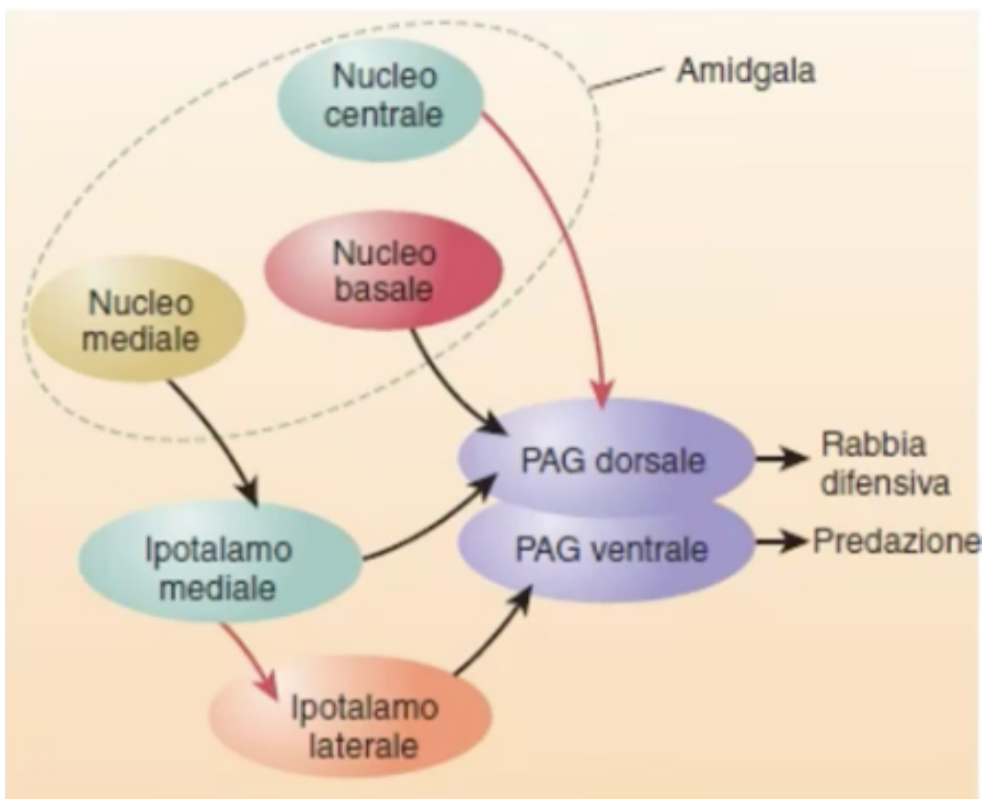
## LA RABBIA E L'AGGRESSIVITÀ

I comportamenti di aggressione sono comuni a tutte le specie animali, e sono specie-specifici, ovvero supportati da circuiti neuronali il cui sviluppo è programmato geneticamente.

Il valore adattivo di tali comportamenti è spesso da cercarsi nella competizione per la riproduzione (si assiste fra compiti aggressivi tra maschi o femmine per assicurarsi il territorio in cui accoppiarsi o per assicurarsi il compagno con cui accoppiarsi per la riproduzione. Fra le femmine può esserci espressione di comportamenti aggressivi per assicurarsi il territorio dove fare il nido), e anche all'autodifesa cioè difesa da simili della stessa specie o individui da altre specie potenzialmente o realmente minacciosi.

**Il comportamento aggressivo può prevedere reali attacchi o anche solo posture e gesti che lascino presagire l'attacco** (**comportamenti di minaccia**, che saranno comunque comportamenti aggressivi). Tali comportamenti possono essere messi in atto sia dall'animale che attacca sia da quello che viene attaccato (**comportamenti difensivi**).

Il controllo neurale del comportamento aggressivo coinvolge numerose strutture e diversi fattori molecolari.



L'innesco dei movimenti muscolari legati ad attacco e difesa sembra controllato da circuiti troncoencefalici, e in particolare da regioni della **SOSTANZA GRIGIA PERIACQUEDOTTALE (PAG)**. Il controllo di tali comportamenti è tuttavia gerarchico, dal momento che **AMIGDALA** e **IPOOTALAMO** controllano l'attività dei nuclei della sostanza grigia periacquedotale sia in senso eccitatorio che in senso inibitorio. Vediamo in rosso le connessioni inibitorie e in nero quelle eccitatorie.

Inoltre, un ruolo molto importante è rivestito dalla **CORTECCIA PREFRONTALE VENTROMEDIALE** che esercita un ruolo fondamentale nella regolazione dell'espressione dei comportamenti aggressivi.

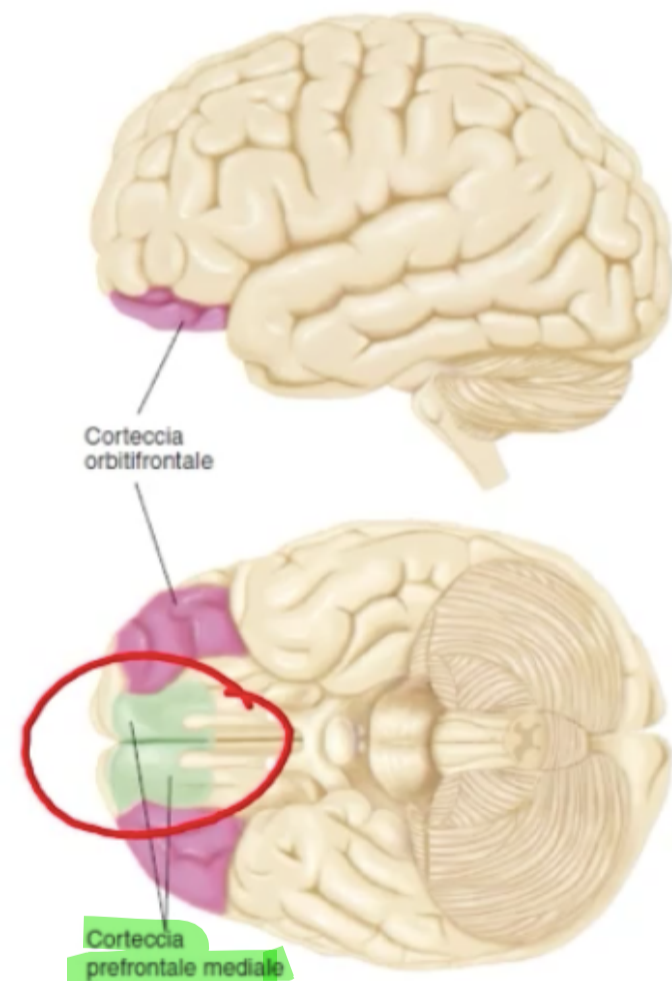
Le afferenze a tale area della corteccia (talamo dorsomediale, corteccia frontale e temporale, area segmentale ventrale, sistema olfattivo e amigdala) le danno informazioni su quanto avviene nell'ambiente e sui piani di azione in elaborazione nelle altre aree della corteccia frontale. La corteccia prefrontale ventromediale riceve informazioni, è un centro di controllo di tutte le informazioni che monitorano la situazione quindi quello che sta succedendo nell'ambiente e quello che l'individuo pianifica di fare.

Sopra: rappresentazione laterale —>

Sotto: rappresentazione ventrale —>

Le efferenze da tale area della corteccia (corteccia frontale, temporale, cingolata, formazione ippocampale, ipotalamo laterale e amigdala) le consentono di controllare un ampio spettro di comportamenti e risposte fisiologiche, fra cui le risposte emozionali supportate dall'amigdala.

La corteccia prefrontale ventromediale sembra avere un ruolo di interfaccia fra i meccanismi cerebrali coinvolti nelle risposte emozionali automatiche innate e apprese e i meccanismi implicati nel controllo dei comportamenti complessi, quindi i comportamenti che sono basati sull'integrazione dell'informazione che creano delle reazioni automatiche, istintive, innate o apprese, con delle informazioni legate all'esperienza, al giudizio, alla valutazione della situazione di livello cognitivo più



alto, quindi che metteranno l'individuo in grado di modulare il proprio comportamento sulla base di giudizi adeguati, anche in relazione ad una corretta regolazione dell'espressione delle emozioni.



**La lesione della corteccia prefrontale ventromediale causa una compromissione grave del controllo comportamentale e della capacità di prendere decisioni.**

Qui a lato c'è una raffigurazione piuttosto impressionante che rappresenta chiaramente un soggetto, in maniera schematica, è un'immagine rappresentativa, di una lesione della corteccia prefrontale ventromediale. Dal momento che quest'area è così importante per il controllo del comportamento emozionale e quindi per la presa di decisioni adeguate, una lesione di questo genere comporta un grave danno alle competenze sociali e alle competenze che servono all'individuo nel vivere nel mondo reale. Questa raffigurazione richiama un caso molto famoso, che è stato studiato basilamente in relazione a questo tipo di lesioni che risale alla metà dell' '800, parliamo del caso di **Phineas Gage**. Egli era un operaio che lavorando

alla costruzione di una ferrovia, stava maneggiando una sbarra di acciaio, purtroppo all'improvviso un' esplosione provocò un inserimento della sbarra nel cranio di questo operaio. Passando dalla guancia la sbarra perforò il cranio uscendo dall'altra parte come si vede nella raffigurazione. Phineas Gage è sopravvissuto a questo incidente, tuttavia, questa persona che prima era conosciuta come un uomo affidabile, coscienzioso, serio nel lavoro... quindi del tutto in grado di controllare i propri comportamenti e di comportarsi in maniera considerata socialmente adeguata nel mondo reale, dopo l'incidente questo soggetto divenne una persona che veniva descritta come infantile, irascibile, non affidabile, non capace di portare a termine un compito, di pianificare un progetto, un'azione... aveva perso, perdendo con una lesione grave la funzionalità della corteccia prefrontale ventromediale, il controllo comportamentale e l'adeguata presa di decisioni.

Questo tipo di pazienti, pur in assenza di compromissione cognitiva (se sottoposti a testatura neuropsicologica, se viene richiesto un giudizio su situazioni in cui ci si può trovare di fronte anche nella vita reale, questi soggetti hanno una piena capacità di elaborare la situazione logicamente, non c'è quindi una difficoltà di comprensione della logica della situazione, non c'è una compromissione di pensiero, cognitiva, nella valutazione della situazione, tuttavia questi soggetti saranno in difficoltà nell'emissione di giudizi) la disregolazione emotiva che ne deriva, danneggia la capacità di gestire le situazioni nel mondo reale, in particolare se richiedono **giudizi morali, etici o pratici**. Non saranno più in grado di valutare le situazioni sulla base di un adeguato controllo emozionale. Questo comprometterà poi le loro capacità di vivere nel mondo reale.

Aggiungiamo a questo che, **la corteccia prefrontale riceve un forte input eccitatorio dai neuroni serotoninergici**. La **SEROTONINA** infatti, riveste una **funzione** importante di tipo **inibitorio** dei **comportamenti aggressivi**. **Alti livelli di serotonina corrispondono infatti a una propensione minore alla messa in atto di comportamenti aggressivi**, come è stato studiato nelle popolazioni animali.

Inoltre, **il comportamento aggressivo risente dell'azione degli ormoni**. In particolare, **gli ANDROGENI**

sembrano promuovere il comportamento aggressivo fra maschi, **esercitando un'azione sull'area preottica mediale**. Molti studi hanno studiato l'effetto degli androgeni nella fase prenatale, ad esempio nei roditori nella fase prenatale i piccoli si trovano nell'utero della madre in camere gestazionali che sono simili ad un bacello e quindi troviamo questi piccoli feti allineati. Si è visto che femmine affiancate da due maschi e quindi esposte ad un livello maggiore di androgeni rispetto alle femmine affiancate da altre femmine, manifestavano un'organizzazione e propensione al comportamento aggressivo maggiore rispetto alle altre. Rilevazioni di questo genere sono state fatte anche sui gemelli umani. Livelli più alti di androgeni a cui sono esposte gemelle femmine di fratello gemello maschio in fase prenatale, sembrano dare un'organizzazione maggiore al comportamento aggressivo manifesto, sensibilizzando i circuiti che controllano questo tipo di comportamenti. Sono studi ancora in corso, naturalmente nello studio di gemelli cioè bambini dopo la nascita, non si può escludere un effetto dell'ambiente, quindi sono studi in evoluzione.

Infine, è opportuno ricordare che studi genetici sui gemelli suggeriscono che anche **l'EREDITARIETÀ** **abbia un ruolo nella propensione ai comportamenti aggressivi**. Si trova una concordanza maggiore nella propensione della manifestazione di comportamenti aggressivi in gemelli monozigoti rispetto a gemelli dizigoti

## CONCLUSIONI

- In questa lezione è stato introdotto il concetto di emozione nei vari aspetti caratterizzanti, facendo riferimento alle teorie formulate in merito.
- Sono state delineate le basi biologiche delle risposte emozionali di paura.
- Sono state delineate le basi biologiche dei comportamenti di rabbia e aggressività.

## Le emozioni - parte due - la comunicazione delle emozioni

### LA COMUNICAZIONE DELLE EMOZIONI

L'emozione può consistere in un <sup>VISSUTO</sup> ~~viso~~ personale intimo, quindi noto solo all'individuo che la prova, che rimane l'unico ad essere consapevole di provare questa emozione. Ma può anche essere comunicata agli altri individui mediante **espressioni facciali, cambiamenti posturali, suoni non verbali.**

Queste modalità di espressione delle emozioni è comune all'uomo e a molte altre specie animali.

Pensiamo all'espressione di rabbia ed aggressività di un cane che difenda il suo territorio dall'intrusione di uno sconosciuto, di un potenziale pericolo. Sono stati effettuati degli studi sulla somiglianza fra la configurazione assunta dalla faccia di un cane o animale in modalità che prova aggressività e rabbia rispetto all'espressione facciale di una stessa emozione da parte di un uomo. In questa situazione, comunque, il cane assumerà anche una postura che tenderà a minacciare e palesare l'aggressività all'intruso e comincerà anche a ringhiare, ad emettere dei suoni che comunicheranno chiaramente all'intruso che il cane non è contento di questa intrusione e tenderà ad attaccare. Qualora si tratti di **di esseri umani, dobbiamo anche aggiungere che gli esseri umani comunicano mediante il linguaggio verbale, si esprimono con parole.** Tuttavia nell'esprimersi con parole, veicolano la comunicazione di emozione nell'intonazione della voce. **Il tono della voce nell'espressione verbale è un indice potente dell'emozione provata dall'individuo che sta parlando.** Questo chiaramente non è comune agli animali perchè il linguaggio verbale caratterizza l'uomo.

La funzione della comunicazione delle emozioni riguarda diversi vantaggi sociali; comunicando l'emozione provata si comunica anche in merito a **quali azioni è probabile che siano messe in atto.** Il cane che difende il proprio territorio da un intruso, con la postura aggressiva, minaccerà l'intruso e comunicherà appunto l'intenzione di attaccare. Inoltre, **mediante la comunicazione delle emozioni, è possibile richiamare l'attenzione dell'interlocutore su stimoli salienti.** Pensiamo alla possibile comunicazione da parte di un individuo che stia provando paura per uno stimolo saliente comparso nell'ambiente. Un altro individuo presente nello stesso ambiente che non si sia avveduto e reso conto della presenza di questo stimolo, può rendersi conto guardando e riconoscendo l'espressione di paura nel volto e postura del primo individuo, della presenza di un possibile pericolo nell'ambiente. Quindi la comunicazione delle emozioni può essere veicolo di trasmissione di messaggi sull'ambiente ad altri individui, potenzialmente messaggi importanti per la sopravvivenza.

### L'ESPRESSIONE DELLE EMOZIONI

Già all'inizio del '900, **Charles Darwin,** avanzò che le espressioni facciali delle emozioni avessero **caratteristiche comuni nell'uomo e negli animali,** e consistessero in **risposte non apprese, controllate da meccanismi cerebrali innati, e consistenti in un repertorio specie-specifico di movimenti dei muscoli facciali.** **Specie-specifico = tipico della specie che manifestava tale risposta.**

Darwin fondava le sue affermazioni sull'osservazione dei propri bambini e di individui appartenenti a culture differenti prive di contatti intercorrenti. Le prime osservazioni su cui venivano basate ipotesi di ricerca effettuate da studiosi dei secoli passati, avvenivano nell'ambito della propria casa e famiglia. Egli riportava infatti una **concordanza fra le configurazioni di movimenti facili associate a specifiche**

emozioni fra persone appartenenti a culture diverse e non interagenti. Si poteva presupporre con un buon margine di certezza che non avessero avuto degli scambi fra loro, culture molto lontane. In passato era molto più semplice rispetto ad ora con lo scambio mediatico che rende meno probabile l'assenza di contatti fra le differenti culture. Immaginiamo questo, che fosse appunto più semplice rispetto ad ora, confrontare delle espressioni di individui realmente appartenenti a culture segregate, in questo modo Darwin riportò una concordanza fra le configurazioni di movimenti facciali associate a specifiche emozioni, confrontando individui di culture che non avessero avuto scambi, affermò quindi su questa base che, effettivamente, tale configurazione delle espressioni fosse innata, controllata da meccanismi cerebrali innati e quindi non fosse frutto di apprendimento.

Questa teoria ha trovato conferme negli studi effettuati a partire dagli anni settanta del secolo scorso dal gruppo di ricerca dello psicolo statunitense **Paul Ekman**. Il gruppo di Paul Ekman mise in atto e condusse degli studi, diventati piuttosto famosi, su individui appartenenti ad una tribù isolata della Nuova Guinea. In questo modo Ekman confermò sostanzialmente quanto affermato da Darwin.

Infatti, a partire da famosi studi su individui di una tribù isolata della Nuova Guinea, **Ekman sostenne che le espressioni facciali delle emozioni sono frutto di schemi comportamentali non appresi**. Nel corso di questi studi, Ekman e i suoi collaboratori, verificarono che individui appartenenti a questa tribù della Nuova Guinea, fossero perfettamente in grado di riconoscere le espressioni facciali espresse in foto di soggetti europei e, nello stesso modo, il loro volto assumesse delle configurazioni espressive corrispondenti a date emozioni perfettamente riconoscibili a loro volta da europei.

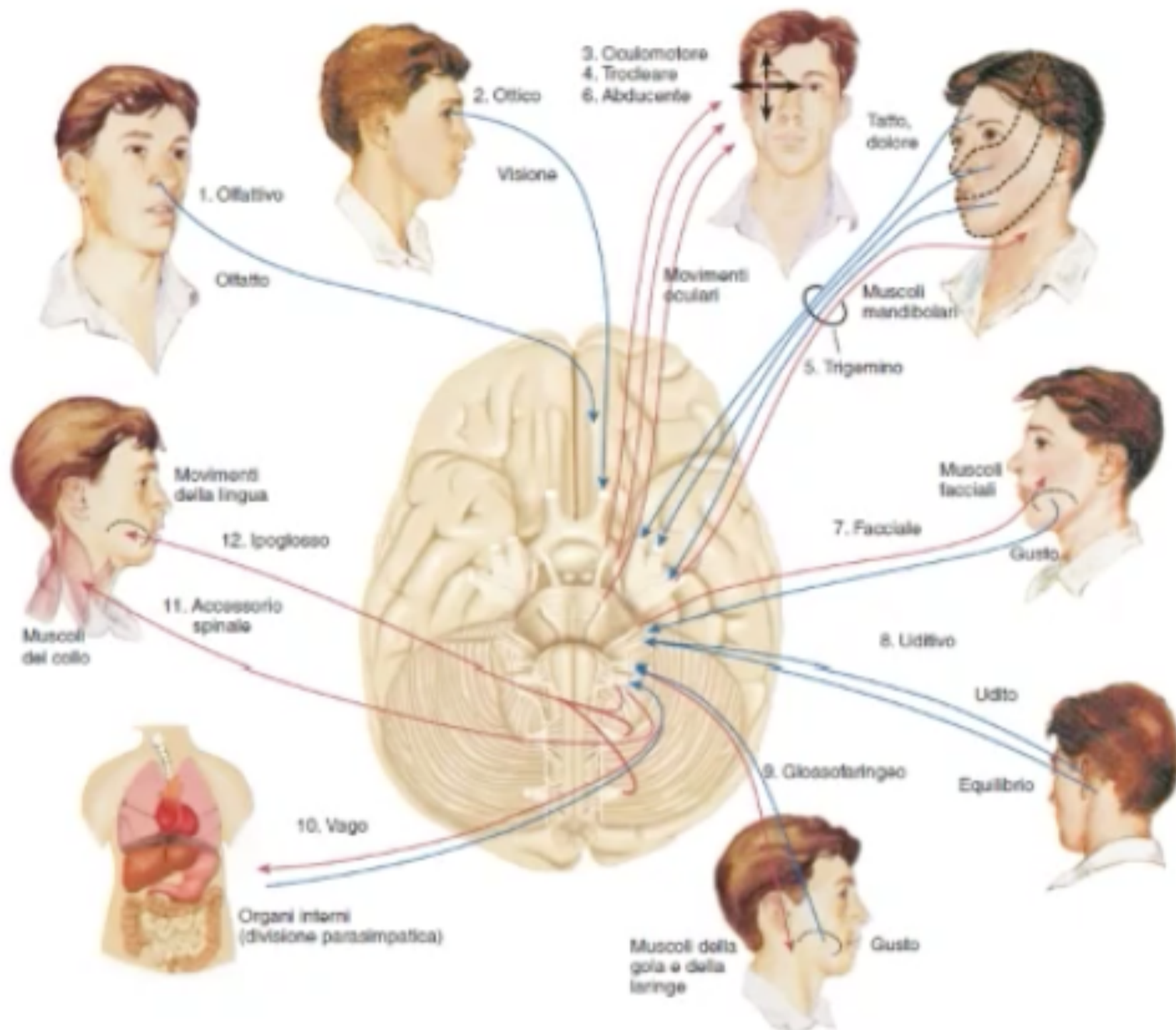
Gli studi sulle espressioni facciali delle emozioni e sul riconoscimento delle stesse sono tuttora in corso, con la possibilità di utilizzare i moderni strumenti di registrazione video per le analisi.

Tali progressi delle tecniche hanno consentito di rilevare che le **sei espressioni facciali primarie identificate inizialmente da Ekman (rabbia, disgusto, paura, gioia, tristezza, sorpresa)** si presentino in realtà molto **raramente in forma pura**. Diciamo che possono essere identificate come configurazioni che hanno molte sfumature, quindi come configurazioni ampie in cui identificare una forma pura è difficile. Sono state riconosciute a seguire **ulteriori espressioni di emozioni ritenute primarie** (e non vi è ancora un accordo definitivo in merito).

Inoltre, è stato riconosciuto nel tempo che anche i **segnali corporei oltre alle espressioni facciali, rivestono una grande importanza nell'espressione delle emozioni** e nel riconoscimento delle stesse. È molto più facile che **il riconoscimento di un'emozione sia veloce ed accurato qualora l'individuo assista alla messa in atto dell'espressione di tale emozione in maniera congruente nell'espressione facciale e della postura**. Delle immagini incongruenti fra l'espressione facciale e la postura rendono molto più complesso il riconoscimento. Quindi non è solo l'espressione facciale quello che viene interpretato nella comunicazione e comprensione, riconoscimento dell'emozione.

Infine, **è stata messa in discussione anche la natura innata delle espressioni facciali emozionali, persino per le sei espressioni identificate come primarie da Ekman**. Questo è avvenuto a seguito di studi sulle profonde differenze fra caucasici occidentali e asiatici orientali nell'espressione e nel riconoscimento delle emozioni.

Studi su tale argomento sono tuttora in corso.



L'espressione facciale delle emozioni è consentita dalla **muscolatura** che supporta anche il respiro, l'assunzione di cibo e la produzione del linguaggio. Tale muscolatura si divide in:

- **MUSCOLI FACCIALI SUPERFICIALI**, che sono attaccati alla pele del volto e con le loro contrazioni cambiano la forma di occhi, naso e bocca. Controllano la configurazione degli elementi del nostro volto a seconda dei movimenti che facciamo; tali muscoli sono innervati dalla branca motoria del **NERVO FACCIALE (VII)**.
- **MUSCOLI FACCIALI PROFONDI**, che sono attaccati alle strutture ossee e che consentono movimenti complessi come la masticazione. Tali muscoli sono innervati dalla branca motoria del **NERVO TRIGEMINO (V)**.

Sono stati effettuati studi che hanno dimostrato che il **feedback sensoriale** proveniente dalle espressioni facciali sia in grado di modulare (a feedback) l'umore dei soggetti.

Sono stati effettuati studi in certi casi, semplicemente ad esempio facendo tenere ai soggetti una matita fra il naso e le labbra o in mezzo alle labbra. Questo farà assumere al volto un'espressione che in qualche modo è assimilabile alla configurazione che il volto prende nel momento in cui esprime

un'espressione di rabbia o al contrario di felicità/gioia. Anche questa assunzione di postura, quindi il feedback sensoriale provocato dall'assunzione di questa configurazione espressiva, faceva sì di aver un effetto sull'umore dei soggetti che interpretavano in maniera più vicina all'una o all'altra espressione a seconda di quale fosse stata assunta. Interpretavano degli stimoli tendendo all'una o all'altra emozione sulla base del feedback sensoriale legato e proveniente dall'espressione assunta in questo modo.

Le espressioni facciali, di base, sono automatiche e involontarie.

Tuttavia, possono sussistere motivi funzionali di vario genere per esibire un'espressione facciale falsa cioè non corrispondente all'emozione realmente provata. Pensiamo a quello che può accadere a noi stessi qualora ci si trovi in una situazione di difficoltà di potenziale pericolo con una persona cara che si voglia rassicurare. In una situazione di questo genere, può essere capitato anche a noi, l'individuo per rassicurare la persona vicina, potrà cercare di conformare il proprio volto ad un'espressione che non sia conforme alla paura da lui stesso provata ma che cerchi di trasmettere tranquillità. Questa sarà quindi l'esibizione di un'espressione facciale falsa per un intento positivo nei confronti dell'interlocutore. Lo stesso può avvenire per un intento negativo, ovvero si può voler ingannare l'interlocutore esibendo un'espressione facciale che faccia supporre all'interlocutore che si stia provando un'emozione e anche un'intenzione di mettere in atto azioni differenti da quelle che sono realmente legata all'emozione provata. Quindi per motivi diversi è possibile che si metta in atto volontariamente un'espressione che non corrisponda volontariamente all'emozione provata.

In ogni caso, è stato riportato che in un'espressione falsa spesso permangono microespressioni dell'emozione realmente provata, dalla durata molto breve (0.05 secondi). Tali microespressioni possono essere riconosciute con la pratica. Inoltre, spesso, permangono sottili differenze fra le espressioni involontarie e quelle volontarie, che un osservatore allenato può individuare. Queste microespressioni sono comunque identificabili da una persona che abbia fatto pratica nell'identificazione di tali minimi indizi. Sarà inoltre possibile, sempre per una persona specificamente allenata su questo compito, identificare delle sottili differenze che facciano scoprire che l'espressione sia simulata e non corrispondente alla reale emozione provata dall'individuo.

Molto studiata è stata la differenza fra il sorriso involontario e il sorriso volontario, a partire dagli studi attuati nella seconda metà del 1800 dal neurologo francese Duchenne.

Egli rilevò che in un sorriso involontario si contraggono due muscoli facciali, ovvero il muscolo orbicolare dell'occhio e il muscolo zigomatico maggiore. Il muscolo orbicolare dell'occhio circonda l'orbita ed è quel muscolo che fa sollevare la pelle delle guance e della fronte intorno all'occhio quando si produce un sorriso spontaneo, involontario. Il muscolo zigomatico maggiore è quel muscolo che fa sollevare gli angoli della bocca verso gli occhi in un sorriso.

Duchenne rilevò che il secondo muscolo può essere controllato e pertanto tale muscolo viene contratto nel sorriso simulato. Tuttavia, la contrazione del muscolo orbicolare dell'occhio ha luogo in genere solo nella configurazione di un sorriso spontaneo, che pertanto da tale contrazione può essere identificato.

**L'indipendenza fra il controllo volontario ed involontario delle espressioni è confermata dalla dissociazione fra due differenti disturbi neurologici che riguardano i movimenti facciali volontari e quelli spontanei.**

**La PARESI DEI MOVIMENTO FACCIALI VOLONTARI** consegue a lesioni della **corteccia motoria primaria** o alle fibre nervose che connettono tale area con il **nucleo motore del nervo facciale**.



Vediamo qui una paziente affetta da questo disturbo neurologico, ovvero la paresi dei movimenti facciali volontari. Nella prima raffigurazione (A) la paziente affetta da una lesione della corteccia motoria primaria destra, non riesce volontariamente a controllare per la parte sinistra del volto una configurazione del movimento che le consenta un sorriso nella parte sinistra del volto. Nella seconda raffigurazione (B) vediamo tuttavia, che la paziente è in grado di produrre un'espressione completa di sorriso in entrambe le parti del volto nel sorriso spontaneo, nell'espressione spontanea dell'emozione. In questo caso, sarà compromessa solo l'espressione di movimenti facciali volontari.

Al contrario: una **PARESI DEI MOVIMENTI FACCIALI SPONTANEI**, consegue a lesioni della **corteccia insulare, della sostanza bianca del lobo frontale** o di regioni del **talamo**.

Tali regioni sono connesse alla porzione caudale del ponte e al bulbo, aree responsabili del movimento volontario dei muscoli facciali.



In questo caso, saranno i movimenti spontanei ad essere compromessi. Vediamo nella raffigurazione che questo paziente affetto da un danneggiamento della sostanza bianca del lobo frontale sinistro, nel momento in cui nella prima configurazione gli viene richiesto di mettere in atto volontariamente un'espressione di sorriso, riesce a controllare volontariamente il movimento facciale, tuttavia nella seconda raffigurazione vediamo che, avendo una lesione sinistra, nel movimento facciale spontaneo e quindi nell'espressione spontanea di sorriso, il paziente non riuscirà a controllare la parte destra del volto. Aggiungiamo che queste aree che controllano i movimenti facciali spontanei sono poi connesse alle regioni che controllano il movimento volontario dei muscoli facciali, ovvero la porzione caudale del ponte ed il bulbo.

**Nella codifica delle emozioni in espressioni facciali sembra più coinvolto l'EMISFERO DESTRO.**

Infatti, è stato riportato che il lato sinistro della faccia trasmette in genere le emozioni con un'espressione più intensa. **Questo suggerisce che l'emisfero destro sia caratterizzato da una maggiore efficienza nell'espressione emotiva.** Ciò è stato dimostrato su studi di foto su facce chimeriche.



Foto 1: foto reale;  
Foto 2 e 3: foto realizzate raddoppiando nella 2 foto l'emivolto destro del soggetto, nella 3 foto l'emivolto sinistro. Come si vede l'espressione trasmessa e configurata nel volto realizzato da una doppia metà sinistra del volto del soggetto, esprimerà molto più intensamente un'emozione che possiamo interpretare come di disgusto, che sembra appena accennata nella seconda immagine. Questo suggerisce che l'emisfero destro sia caratterizzato da una maggiore efficienza nell'espressione emotiva.

Infatti studi su pazienti con lesione destra hanno riscontrato una difficoltà anche nell'immaginazione di espressioni facciali emotive. Questi esperimenti vengono fatti richiedendo ai soggetti di immaginare appunto l'espressione che corrisponde una data emozione e vengono poste ai soggetti delle domande su come sia articolata questa espressione. In questo modo si rileva nei pazienti con lesione destra una difficoltà anche ad immaginare un'espressione emotiva.

**È stato dimostrato analizzando delle sequenze filmate che l'espressione emotiva prende avvio dal lato sinistro del volto.**

Lesioni dell'emisfero sinistro, in genere, non compromettono l'espressione delle emozioni. Questo è vero sia in relazione alle espressioni facciali che all'intonazione della voce (potente indice comunicativo dell'emozione provata). Questo è stato più volte rilevato negli studi dedicati su pazienti con disturbi del linguaggio conseguenti a lesioni dell'emisfero sinistro. In questi casi ci si può trovare di fronte a pazienti che producano un eloquio abbondante, molto compromesso qualitativamente e quindi che non sia comprensibile. Malgrado ciò, c'è una produzione abbondante di questo "parlare", pur non comprensibile. Quello che rimane non compromesso è proprio il tono della voce di questi pazienti, che continuano in queste frasi pur non comprensibili perchè le parole risultano poco comprensibili ma l'intonazione è preservata appunto perchè la lesione coinvolge l'emisfero sinistro e quindi l'emisfero destro sano mantiene l'intonazione della voce e l'espressione dell'emozione provata dal paziente quindi anche la sua intenzionalità nell'eloquio è ancora riconoscibile.

**Lesioni dell'emisfero destro compromettono invece spesso l'espressione delle emozioni nelle sue varie componenti, compromettendo sia l'espressione facciale che l'intonazione della voce.**

## IL RICONOSCIMENTO DELLE EMOZIONI

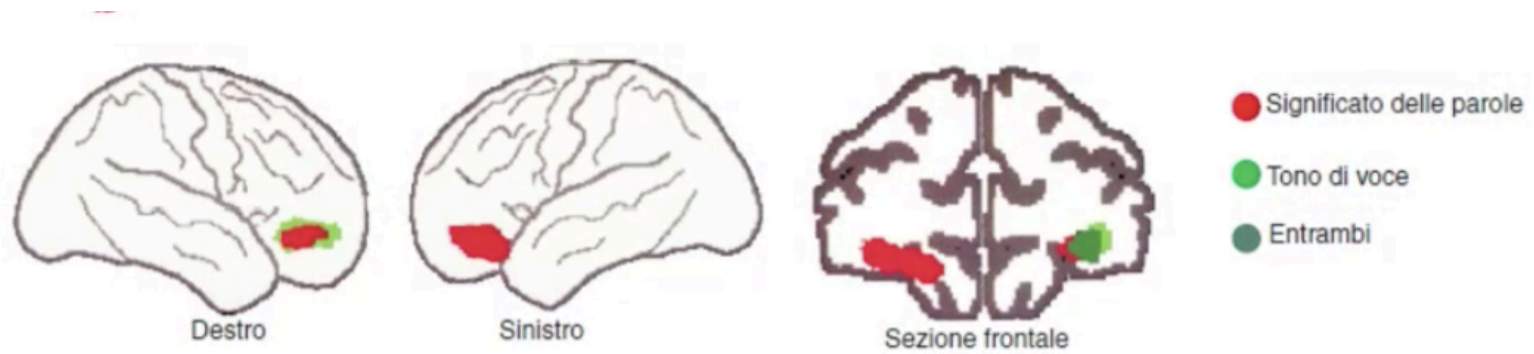
**La comunicazione delle emozioni è molto importante e assolve alle sue funzioni solo se si instaura un processo bidirezionale, ovvero se la comunicazione avviene tra un individuo che esprime un'emozione e che sia in grado di esprimerla e un altro individuo che è in grado di interpretare** correttamente l'espressione dell'emozione prodotta dal primo.

È stato studiato infatti anche che **l'espressione delle emozioni è più intensa in situazioni che prevedano un'interazione sociale.** È possibile anche essendo soli conformare il viso ad esempio leggendo delle cose, assistendo a dei fenomeni, in relazione agli stimoli è possibile conformare il proprio viso ad un'espressione delle emozioni anche se si è soli. Tuttavia, questo avviene molto più intensamente qualora siano presenti altri individui nell'ambiente che possano cogliere questa comunicazione. Tale tendenza sembra innata, poiché è stata riportata anche nei bambini molto piccoli.

**Il RICONOSCIMENTO dell'espressione facciale di un'emozione è un processo in genere automatico, rapido e accurato.** È stato infatti studiato che forzando dei soggetti sperimentali cioè degli individui ad impiegare più tempo al riconoscimento delle emozioni da immagini che rappresentassero un'espressione facciale di emozione, con l'aumentare del tempo la prestazione di riconoscimento diventava solopoco più accurata. Si tratta quindi di un meccanismo molto efficiente proprio perchè evidentemente la possibilità di comunicare le emozioni ha un'alta funzione evolutiva nella possibilità di sopravvivenza degli individui.

Anche nel riconoscimento delle espressioni di emozione, sembra avere un ruolo predominante

**L'EMISFERO DESTRO.**



Questo vale sia per il riconoscimento delle espressioni facciali di emozione sia per il riconoscimento dell'emozione indicata dal tono della voce.

La raffigurazione è ricavata da scansioni PET, in un esperimento durante il quale veniva chiesto ai soggetti di riconoscere le emozioni sia sulla base dell'espressione verbale delle stesse, quindi sia sulla base del significato delle parole, che sulla base del tono della voce. Il riconoscimento dell'emozione sulla base del significato delle parole, comportava l'attivazione di entrambi gli emisferi. Invece il riconoscimento sulla base del tono della voce comportava l'attivazione dell'emisfero destro. A questo si associano studi sulle lesioni, su pazienti con lesione appunto che riportando lesione all'emisfero destro, dimostrano rilevanti difficoltà nel riconoscimento delle emozioni.

Un ruolo particolarmente importante nel riconoscimento delle espressioni di emozione, è ricoperto dall'**AMIGDALA**, in particolare per il riconoscimento delle espressioni di **paura**, emozione per la quale l'amigdala riveste un ruolo molto importante.

In questo caso sembra che tale area abbia un ruolo nel riconoscimento delle **espressioni facciali di paura**, mentre **non** sembra coinvolta nel riconoscimento delle emozioni sulla base del **tono della voce**. L'amigdala riceve informazioni visive da aree sia corticali che sottocorticali. L'**input sottocorticale** proviene dal **COLLICOLO SUPERIORE** (area del mesencefalo) e dal **PULVINAR** (un nucleo del talamo posteriore), e sembra portare le **informazioni più importanti** per il riconoscimento delle emozioni. Si può incorrere infatti in un fenomeno detto **VISIONE CIECA AFFETTIVA**, che consegue al **danneggiamento della corteccia visiva**. Avranno delle aree cieche nei loro campi visivi. **Presentando** stimoli all'interno delle aree cieche dei campi visivi di questi soggetti, loro in qualche modo percepiranno e riconosceranno e saranno in grado addirittura di imitare l'espressione rappresentata nell'immagine mostrata.

I soggetti affetti da tale patologia, pur non avendo consapevolezza di osservare un volto, **sono in grado di riconoscere le espressioni facciali di emozione**. La presentazione di foto che rappresentino espressioni emotive nelle zone visive cieche di soggetti con lesioni parziali della corteccia è in grado di suscitare **l'imitazione di tali espressioni**, malgrado i soggetti non siano consapevoli di osservare dei volti.

La corteccia visiva riceve informazioni da due sistemi neuronali, ovvero il **SISTEMA MAGNOCELLULARE** (dalle grandi cellule degli strati nel nucleo genicolato laterale del talamo), che fornisce informazioni su **movimento, profondità e differenze di luminosità**, e il **SISTEMA PARVOCELLULARE**, che fornisce informazioni su **colore e dettagli fini**. L'informazione che raggiunge

l'amigdala dal collicolo superiore e dal pulvinar ha origine principalmente nel **SISTEMA MAGNOCELLULARE**.

Il riconoscimento dei volti, mediato dall'area fusiforme della faccia, si basa sulle informazioni portate dal sistema parvocellulare. L'amigdala supporta invece il riconoscimento delle espressioni emotive sulla base di informazioni a frequenza spaziale bassa, trasmesse appunto dal sistema magnocellulare.

Nel riconoscimento delle espressioni emotive, un ruolo importante è rivestito dalla percezione della direzione dello sguardo dell'individuo, che può dare informazioni sullo stimolo che provoca l'emozione e anche sul probabile destinatario delle azioni che saranno compiute. Immaginiamo di trovarci in un ambiente che all'improvviso esprima paura, seguendo il suo sguardo probabilmente identificheremo lo stimolo che ha creato quest'emozione di paura. Oppure possiamo pensare a quando un individuo nel nostro ambiente esprima un'emozione di rabbia ed aggressività, sarà diverso, interpreteremo questa cosa in maniera diversa se l'individuo guarderà noi e quindi probabilmente la sua emozione di rabbia ed espressione della stessa è diretta nei nostri confronti, oppure se l'individuo guarderà un altro soggetto e quindi evidentemente assisteremo ad uno scambio aggressivo oppure possiamo aspettarci di assistere ad uno scambio aggressivo che però non sarà diretto verso di noi. Tali informazioni sono salienti per interpretare la situazione in maniera funzionale.

Nella percezione della direzione dello sguardo sono coinvolti i neuroni del SOLCO TEMPORALE SUPERIORE e della CORTECCIA PARIETALE.

Le connessioni fra queste aree supportano probabilmente la focalizzazione dell'attenzione verso una determinata localizzazione spaziale indicata dalla direzione dello sguardo e che appunto riveste un'importanza saliente per l'interpretazione della situazione nella comunicazione delle emozioni.

Ulteriori studi hanno dimostrato che nel riconoscimento delle espressioni emozionali è coinvolta anche la CORTECCIA SOMATOSENSORIALE DESTRA. Si suggerisce che tale area sia coinvolta poiché nel momento in cui si osserva un'espressione emozionale si immagina di esprimerla a propria volta e spesso si imita realmente. Osservando un'espressione facciale di emozione, spesso il coinvolgimento emotivo farà sì che noi stessi metteremo in atto un'espressione simile.

*Perché quindi viene coinvolta la corteccia somatosensoriale destra?* Queste affermazioni vengono da studi che hanno rilevato appunto che soggetti con difficoltà nel riconoscimento delle emozioni spesso avevano lesioni che coinvolgevano anche la corteccia somatosensoriale destra.

Questo è motivato dal fatto che si attiva una rappresentazione somatosensoriale dell'espressione emozionale che viene immaginata o agita dall'individuo che osserva una rappresentazione di espressione emozionale oppure un altro individuo che esprime un'emozione (immaginata o agita).

Si presume che la produzione di tale feedback somatosensoriale sia indotto dall'attivazione dei neuroni specchio dell'area premotoria ventrale del lobo frontale.

Similmente, questo può avvenire per l'attivazione di neuroni specchio provocata da suoni che esprimano emozioni.

Infine, possiamo ricordare anche che altre aree cerebrali sono coinvolte nel riconoscimento di emozioni specifiche. È stato dimostrato che la CORTECCIA INSULARE e i GANGLI DELLA BASE sono

coinvolti nel riconoscimento dell'espressione di **DISGUSTO**, emozione la cui funzione evolutiva (alta) è legata all'**evitamento delle malattie**. È stato riscontrato che immagini che siano maggiormente associabili al pericolo di contagio di malattie, inducano una maggiore intensità di espressione di disgusto e una maggiore facilità di riconoscimento dell'espressione di tale emozione.

## CONCLUSIONI

- In questa lezione è stata introdotta la comunicazione delle emozioni delineandone le funzioni
- Sono stati affrontati i processi che mediano l'espressione delle emozioni e le basi neurali degli stessi
- Sono stati descritti i processi che mediano il riconoscimento delle emozioni e le basi neurali degli stessi.

## Il linguaggio - parte uno - produzione e comprensione del linguaggio orale

### IL LINGUAGGIO

È comune a molte specie animali l'utilizzo di segnali fisici e comportamentali per mettere in atto la **COMUNICAZIONE**, ovvero la trasmissione di informazioni fra gli individui.

Il **LINGUAGGIO** sembra essere una forma di comunicazione tipica della specie umana e consiste in un **sistema di suoni, simboli e gesti** utilizzati per rappresentare e comunicare l'informazione. Si discute in realtà anche sull'uso del linguaggio da parte degli animali, molti studi cercano risposte a domande in merito. Tuttavia, il linguaggio per come lo intendiamo sembra essere una caratteristica tipica della specie umana.

Persone che parlano una stessa lingua condividono uno **stesso insieme più o meno rigido di regole**, e pertanto possono combinare e scambiare qualsiasi tipo di informazione. Questo è vero sia in senso **sincronico** sia in senso **diacronico**. Sappiamo che il linguaggio si evolve, vengono introdotti nel linguaggio proprio sulla base dell'uso parlato dei neologismi, tuttavia il sistema di regole condiviso fra i parlanti una stessa lingua è sufficientemente stabile perchè i parlanti riescano a continuare a condividere le informazioni e quindi combinarle insieme per scambiarle.

Possiamo scambiare informazioni mediante il linguaggio nel presente, ma possiamo anche ricevere informazioni dal passato mediante il linguaggio scritto, che consente alle informazioni dal passato di arrivare a noi e nello stesso modo possiamo trasmetterle ad individui che vivranno in epoche future (senso sincronico e diacronico).

Il linguaggio entra nel nostro cervello attraverso il **sistema uditivo** (linguaggio orale) e il **sistema visivo** (linguaggio scritto).

Sia il linguaggio orale che il linguaggio scritto vengono da noi prodotti mediante il **sistema motorio**. Utilizziamo il sistema uditivo per ricevere le parole, le informazioni veicolate dal linguaggio parlato, il sistema visivo per leggere informazioni scritte e il sistema motorio per produrre sia il linguaggio orale che il linguaggio scritto mediante, in genere, le nostre mani.

Tuttavia, la specificità della funzione linguistica è insita nell'elaborazione intermedia fra i sistemi indicati sopra, che coinvolge **aree cerebrali specializzate** nel supportare il linguaggio. Ci sono quindi delle aree specifiche che si occupano proprio del linguaggio. Inoltre non dobbiamo dimenticare che, per dire qualcosa e trasmettere un'informazione, bisogna avere un'informazione da trasmettere e quindi le aree del linguaggio lavorano comunque in concerto con le aree dedicate ad esempio alla memoria, alla percezione, che ci consentono di raccogliere ed immagazzinare i contenuti che poi andiamo a veicolare con il linguaggio.

Poiché (è stato dimostrato) differenti danni cerebrali possono disturbare aspetti specifici del linguaggio, lo stesso deve essere mediato da **aree cerebrali distinte per componenti funzionali distinte**.

Per quanto esistano migliaia di lingue e dialetti differenti, la funzione universale del linguaggio sembra risiedere sempre nella **comunicazione delle esperienze e delle emozioni umane**. Lo scopo della comunicazione verbale coinvolge, nella maggior parte dei casi, il tentativo di **indurre** negli altri individui un **comportamento**, che può consistere in un'azione che incida sull'ambiente a nostro vantaggio o

semplicemente in un'attribuzione di attenzione e ascolto, comportamento ricercato perchè importante nello scambio sociale tra le persone.

## LA LATERALIZZAZIONE EMISFERICA

Poiché parliamo di linguaggio, è importante aver ben presente il concetto di **LATERALIZZAZIONE** delle funzioni cerebrali.

Tale concetto si riferisce al fatto che alcuni sistemi funzionali sono maggiormente associati all'uno o all'altro emisfero del cervello, che viene pertanto detto **specializzato** o **dominante** per determinate funzioni.

Tuttavia, è importante ricordare che tutte le funzioni cerebrali coinvolgono in realtà, in proporzioni differenti, entrambi gli emisferi e sono supportate in maniera ottimale dall'adeguato funzionamento in sinergia di entrambi.

È stato stimato che l'**emisfero sinistro** sia dominante per il linguaggio in circa il **90% della popolazione totale**, e i circuiti neurali principali che mediano questa funzione risiedono in tale emisfero.

La dominanza dell'emisfero destro per il linguaggio si osserva nel 4% dei destrimani, nel 15% degli ambidestri e nel 27% dei mancini. Il 27% è una percentuale significativa degli individui che hanno nell'emisfero destro la dominanza per il controllo della mano dominante, ha anche il controllo del linguaggio a destra. Tuttavia, nonostante il 27%, anche nei mancini è una minoranza

Tuttavia, anche l'emisfero destro ha sempre un ruolo importante nel linguaggio, contribuendo ad alcuni aspetti di esso (come il controllo del ritmo, dell'enfasi e del tono emozionale della voce).

## I METODI DI STUDIO DEL LINGUAGGIO

Poiché il linguaggio è una funzione caratteristica dell'uomo, gli studi su tale funzione non hanno potuto sostanzialmente avvalersi delle indagini su modello animale, alcuni studi sull'animale in relazione al linguaggio sono stati effettivamente effettuati, in particolare sui primati con dei codici linguistici. Si tratta comunque di una minoranza di studi. Pertanto, la maggior parte delle conoscenze sulle basi cerebrali del linguaggio provengono da studi basati sull'osservazione degli **effetti delle lesioni cerebrali** su tale funzione.

Tali studi sono stati effettuati su pazienti sopravvissuti ad accidenti cerebrali di varia natura, come trauma cranico, tumori, infezioni cerebrali, esiti di interventi chirurgici... e in particolare ad **infarto cerebrovascolare**. L'infarto cerebrovascolare è un danno alla vascolarizzazione del parenchima cerebrale. La conformazione della vascolarizzazione cerebrale porta al fatto che, nel caso dell'occlusione di un vaso (blocco e non arrivo dell'apporto ematico ad una regione cerebrale) provoca la degenerazione e la morte delle popolazioni neuronali che risiedono in quella regione e questo può accadere nelle aree che sono dedicate al linguaggio . (appunto mio: ictus a base occlusiva—> tromboembolico. Esiste anche ictus su base emorragica).

Con lo sviluppo delle tecniche di **neuroimmagine funzionale** è stato possibile integrare tali conoscenze studiando l'attivazione delle diverse aree cerebrali in soggetti sani durante l'esecuzione di compiti di linguaggio.

## L'AFASIA

Principale disturbo che può colpire il linguaggio.

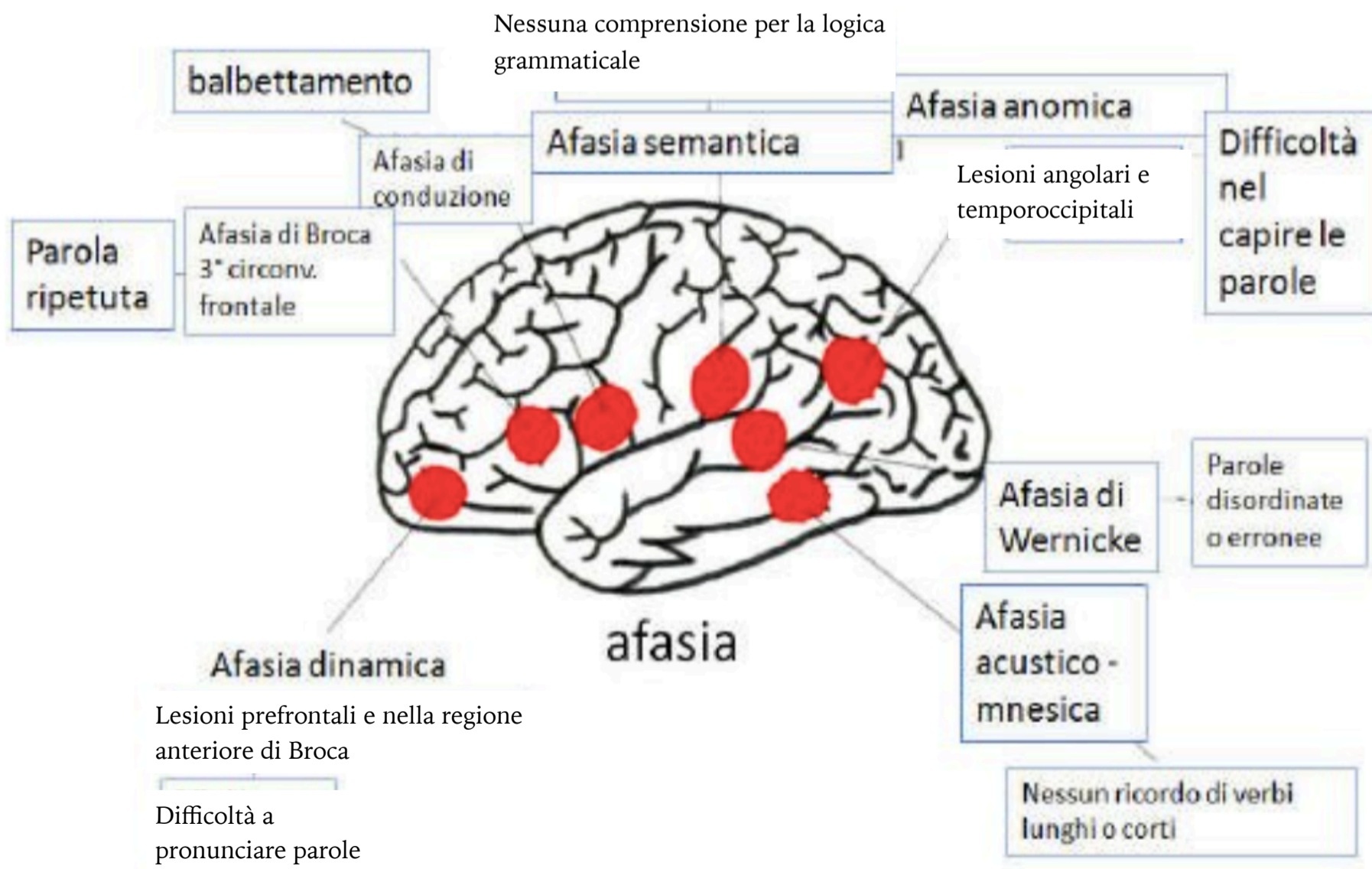
L'AFASIA può essere definita come un **disturbo primario** della **produzione** e della **comprensione** dei messaggi verbali causato da **lesione cerebrale focale** in persone che avevano precedentemente acquisito un uso normale della funzione. Convenzionalmente si parla di afasia in lesioni cerebrali focali, che quindi colpiscano non diffusamente il cervello ma quelle aree che supportano la funzione linguistica. È un disturbo primario, quindi non deve essere secondari ad altri deficit, infatti perché si possa parlare di afasia, i disturbi a carico del linguaggio non devono dipendere da deficit sensoriali o motori (non controllo dei muscoli che gestiscono la fonazione), oppure da manca di motivazione (perché nei disturbi del linguaggio possono accompagnare anche psicopatologie gravi o psicosi e quindi altri tipi di disturbi).

Inoltre, il paziente deve essere cosciente e in grado di rendersi conto che altri individui stanno tentando di comunicare con lui.

Vengono classificati diversi tipi di afasia in base alla **sede della lesione cerebrale** e alle **componenti del linguaggio** che risultano **maggiormente compromesse** nel quadro sintomatologia presentato dal paziente.

Di base, la sindrome afasica viene caratterizzata in relazione al funzionamento del paziente nella **produzione** e nella **comprensione** del linguaggio, nella **ripetizione** e nella **denominazione** di stimoli.

(inserisco immagine mia da tirocinio neurologia-stroke unit- infermieristica Unimore)



In relazione alla produzione di linguaggio spontaneo, l'afasia può essere detta **non fluente** se caratterizzata da riduzione quantitativa e qualitativa dell'eloquio. L'eloquio è corrotto dal punto di vista di quello che il paziente esprime, è lento, difficoltoso, vengono prodotte poche parole che presentano errori. Oppure **fluente** se caratterizzata da eloquio ridotto in termini qualitativi, ma normale in termini quantitativi. Non vengono prodotte poche parole con difficoltà e lentezza ma frasi più lunghe che sono assimilabili nella loro lunghezza e composizione a frasi strutturate normalmente.

## AFASIA DI BROCA

L'**AFASIA DI BROCA** si caratterizza primariamente per la produzione lenta e difficoltosa di un linguaggio spontaneo **non fluente**.

Le difficoltà maggiori dei pazienti si rilevano nella produzione di **parole funzione**, ovvero parole brevi con significato grammaticale, come articoli e preposizioni. Vengono prodotte invece **parole contenuto** ovvero parole che esprimono un significato come i nomi o verbi, aggettivi.

I pazienti appaiono in genere consapevoli della propria difficoltà di espressione e cercano di compensare con la gestualità. Questa consapevolezza supporta ed è di aiuto per la riabilitazione che è utile al recupero funzionale di questo tipo di afasia.



Questa è una tipica figura che viene mostrata ai pazienti afasici.

Il paziente con afasia di Broca potrà proferire parole contenuto slegate, come:

biscotti - bambino - giù - cade - mamma - piatti - acqua - terra... senza costruire una descrizione strutturata su un linguaggio che si articola in una descrizione complessa dello stimolo.

I tre deficit di linguaggio principalmente descritti in questo quadro sindromi sono:

- **AGRAMMATISMO**: che si riferisce alla difficoltà del paziente nell'utilizzare i costrutti grammaticali;
- **ANOMIA**: che si riferisce alla difficoltà nel trovare e produrre le parole, sia nell'eloquio spontaneo che nei compiti di denominazione;
- La **DIFFICOLTÀ ARTICOLATORIA**: che si riferisce alla difficoltà di pronuncia delle parole, con frequente alterazione della sequenza dei fonemi.

Tali deficit si pongono in un **gradiente gerarchico** secondo il quale possono presentarsi più o meno nel singolo paziente a seconda di quanto la lesione sia estesa e quindi a seconda delle aree interessate da essa.

Il livello più elementare è costituito dalle **difficoltà articolatorie** ovvero il deficit nel controllo della sequenza dei movimenti dei muscoli coinvolti nel linguaggio; il livello intermedio è costituito dall'

**anomia** ovvero il deficit nella selezione dello specifico programma per la specifica parola; infine, il livello più alto è costituito dall' **agrammatismo** ovvero il deficit nella selezione della struttura grammaticale adeguata.

I deficit possono persistere in maniera differente anche a seconda del grado di recupero funzionale in cui si trova il paziente.

La comprensione del linguaggio può apparire relativamente meno compromessa rispetto alla produzione, specialmente in scambi verbali su argomenti familiari.

Tuttavia, all'analisi approfondita, risulta chiaro che anche la comprensione in questi pazienti è deficitaria, in particolare in relazione alla capacità di utilizzare le informazioni grammaticali. Se gli mostriamo due figure dove nella prima un cavallo dà un calcio alla mucca e nella seconda, viceversa, la mucca dà un calcio al cavallo e diciamo al paziente "il cavallo dà un calcio alla mucca", lo stesso avrà difficoltà a comprendere quali delle due figure corrisponda alla frase detta proprio per il deficit di capacità di utilizzo delle informazioni grammaticali. Anche perchè, in questo caso, non avrà esperienza su cui basarsi. Infatti se gli dicessimo "la zanzara viene schiacciata dall'uomo", è una cosa di cui tutti hanno esperienza e di conseguenza sarà per il paziente comprensibile. Se appunto, il paziente non sa indicare quale figura corrisponda alla descrizione "il cavallo dà un calcio alla mucca", chi esamina il soggetto capirà che egli non è in grado di comprendere e non sa decidere quali delle due rappresentazioni sia più adeguata.

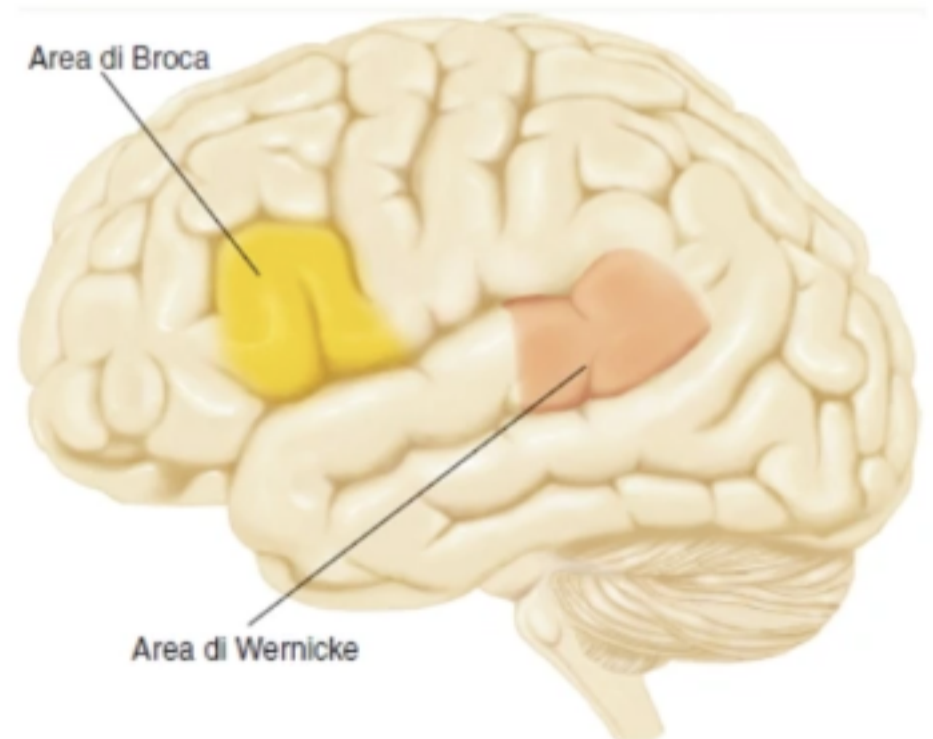
Nella ripetizione si riscontrano gli stessi deficit presenti nella produzione.

In relazione al linguaggio scritto, questi pazienti presentano una lettura ad alta voce affetta dagli stessi deficit evidenti nella produzione orale o moderatamente più fluente.

La produzione scritta è deficitaria.

L'afasia di Broca consegue in genere a **lesioni estese del LOBO FRONTALE SINISTRO** che coinvolgano l'**AREA DI BROCA** ma anche le **aree motorie associative circostanti**, la **sostanza bianca sottostante** e anche, talvolta, i **gangli della base**.

Si tratta di una lesione importante, ampia, che coinvolga tutte queste componenti non solo l'area di Broca. Possiamo ricordare che, qualora sia coinvolta solo l'insula il paziente presenterà una difficoltà articolatoria ma non tutto il quadro descritto.



## L'AFASIA DI WERNICKE

L'AFASIA DI WERNICKE, si caratterizza primariamente per una comprensione molto carente dei messaggi verbali e la produzione di un linguaggio spontaneo **fluente** ma sostanzialmente privo di senso intelligibile.

Il paziente usa le parole funzione e l'intonazione dell'eloquio è mantenuta, possiamo capire anche se il paziente intenda porre una domanda oppure esprimere un'affermazione dall'intonazione che dà alle parti del suo discorso. I discorsi che produce possono essere anche molto lunghi. Tuttavia, il linguaggio è pieno di **errori fonemici, lessicali e sintattici**.

Il paziente, inoltre, appare spesso **inconsapevole** dei propri deficit di linguaggio. Questo può comportare una difficoltà da superare nell'operare la riabilitazione a cui possono sottomettersi questo tipo di pazienti per avere un recupero funzionale.

Anche in questo caso, la sindrome danneggia il linguaggio a livelli differenti dello stesso, ovvero:

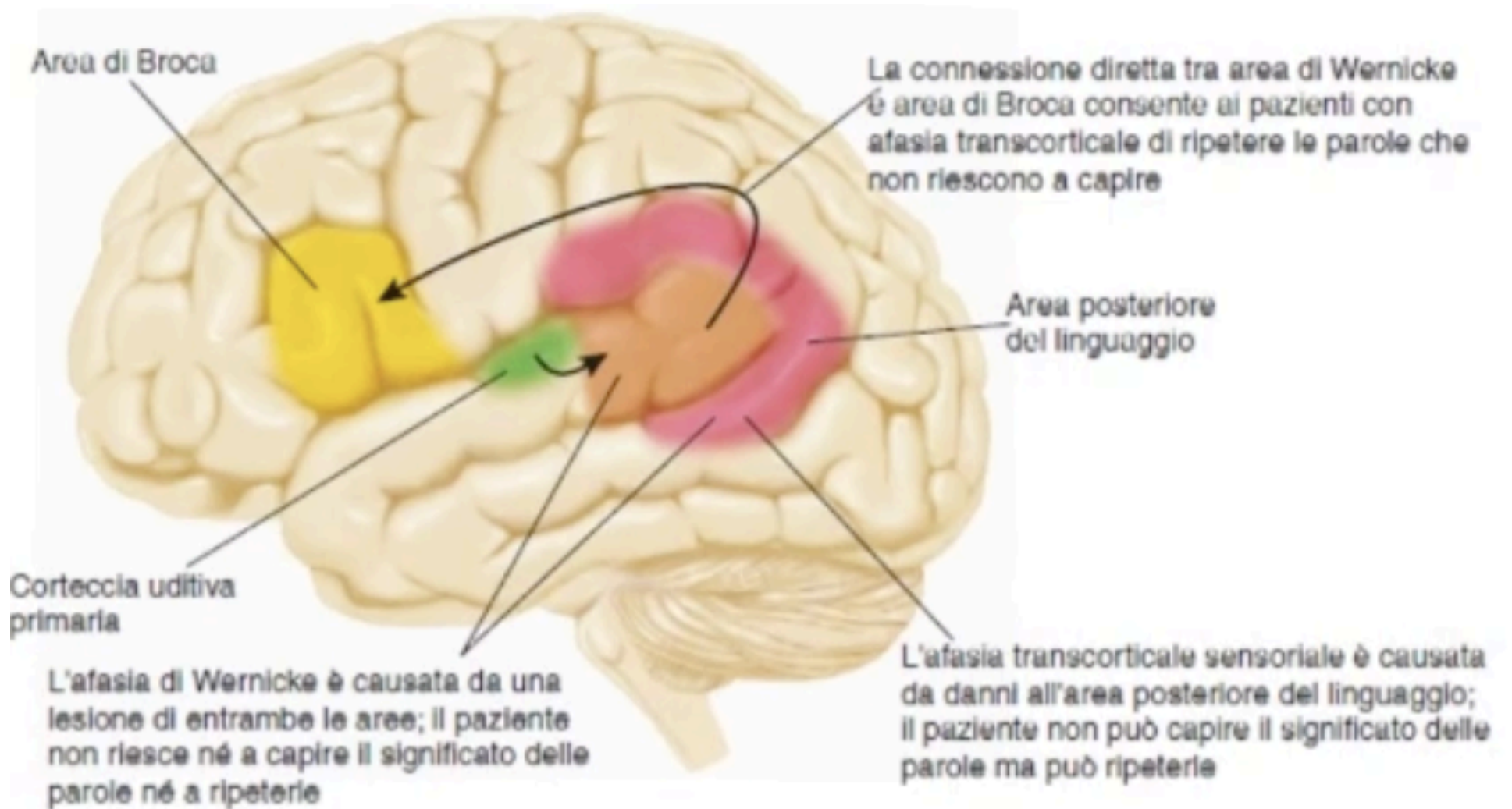
- Il **RICONOSCIMENTO DEL LINGUAGGIO ORALE** che prevede un compito percettivo in relazione alla sequenza di suoni che costituiscono le parole;
- La **COMPRESIONE DEL SIGNIFICATO DELLE PAROLE** che prevede anche il recupero di informazioni aggiuntive nella memoria, che riguardano appunto il significato delle parole
- La **CAPACITÀ DI ESPRIMERE I PENSIERI IN PAROLE** che prevede il passaggio di tali informazioni alle aree dedicate alla produzione.

Gli errori fonemici, lessicali e sintattici che rendono incomprensibile l'eloquio prodotto sono gravemente presenti anche nei compiti di denominazione e ripetizione.

In relazione al linguaggio scritto, questi pazienti presentano una lettura ad alta voce affetta dagli stessi deficit evidenti nella produzione orale. La comprensione del linguaggio scritto può essere moderatamente meno compromessa rispetto a quella del linguaggio orale.

La produzione scritta è deficitaria.

L'afasia di Wernicke consegue in genere a **lesioni estese del LOBO TEMPORALE POSTERIORE SINISTRO**, che coinvolgono l'**AREA DI WERNICKE** ma anche l'**AREA POSTERIORE DEL LINGUAGGIO** e la **sostanza bianca sottostante**.



Una lesione solo a carico dell'area di Wernicke oppure delle connessioni tra la corteccia uditiva e l'area di Wernicke, comporterà una sindrome che è detta sordità verbale pura, in cui è colpito solo il riconoscimento delle parole.

#### L'AFASIA SENSORIALE TRANSCORTICALE

L'AFASIA SENSORIALE TRANSCORTICALE si caratterizza primariamente per la capacità **conservata** di ripetizione dei messaggi verbali, che si accompagna a comprensione molto carente e produzione di un linguaggio spontaneo **fluente** ma sostanzialmente privo di senso intelligibile. Si accompagna per certi versi, al quadro sindromico dell'afasia di Wernicke con comprensione carente, produzione di linguaggio fluente ma privo di senso comprensibile.

Il paziente non riesce comunque a comprendere il significato di quello che percepisce e ripete, e non riesce a produrre autonomamente un linguaggio spontaneo comprensibile.

La prestazione in compiti di denominazione e in relazione al linguaggio scritto è fortemente deficitaria.

In questo caso, pertanto, la sindrome include danni a due differenti livelli di linguaggio, ovvero:

- La **COMPRESIONE DEL SIGNIFICATO DELLE PAROLE** che prevede anche il recupero di informazioni aggiuntive nella memoria, che riguardano appunto il significato delle parole;
- La **CAPACITÀ DI ESPRIMERE I PENSIERI IN PAROLE** che prevede il passaggio di tali informazioni alle aree dedicate alla produzione.

L'afasia sensoriale transcorticale consegue in genere a lesioni del **LOBO TEMPORALE POSTERIORE SINISTRO**, che coinvolgano l'**AREA POSTERIORE DEL LINGUAGGIO**.

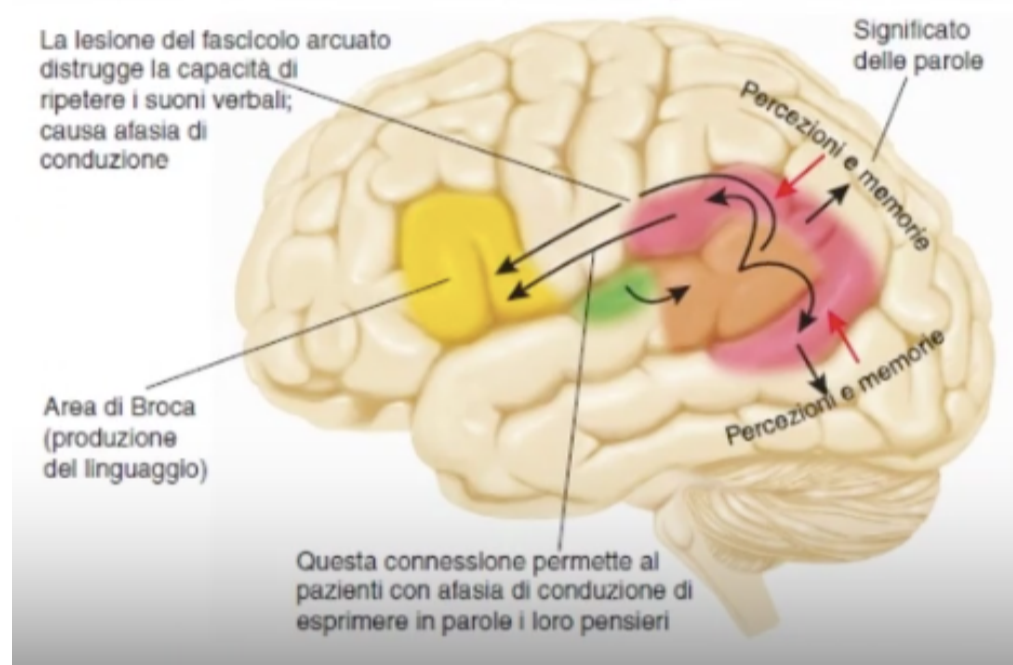
La capacità di ripetizione conservata è presumibilmente supportata da una **connessione diretta** fra l'area di Wernicke e l'area di Broca non coinvolta nella lesione. (vedi figura pg 265)

## L'AFASIA DI CONDUZIONE

L'AFASIA DI CONDUZIONE si caratterizza primariamente per la capacità **molto deficitaria** di ripetizione dei messaggi verbali, che si accompagna a capacità di comprensione e denominazione meno carenti e produzione di un linguaggio spontaneo **fluente** comprensibile.

Il paziente non riesce in particolare a ripetere parole non familiari e non-parole, rispetto alle quali non possa aiutarsi con i significati delle parole che ha incamerato, e spesso risponde allo stimolo con una parola differente che abbia lo stesso significato o un significato correlato (stessa semantica).

La prestazione in relazione al linguaggio scritto è deficitaria.



L'afasia di conduzione consegue in genere a **lesioni del FASCICOLO ARCUATO SINISTRO**. (Per quanto si discuta sulla base lesionale di questa sindrome)

La capacità di ripetizione che si basa sul significato e la capacità di esprimere i propri pensieri in parole sembrano preservate per la conservazione di una connessione tra l'area posteriore del linguaggio e l'area di Broca.

## L'AFASIA ANOMICA

L'AFASIA ANOMICA si caratterizza primariamente per la capacità **molto deficitaria** di denominazione.

La capacità di comprensione si presenta ben conservata come la ripetizione.

Il paziente è caratterizzato dalla produzione di un linguaggio spontaneo **fluente** che mantiene le costruzioni grammaticali, ma è molto deficitario in relazione alle parole contenuto.

Il paziente cerca di compensare la mancanza di parole adeguate con tipiche **circonlocuzioni**. Sono i "giri di parole" con cui cerca di spiegare il significato della parola che gli manca e non riesce a trovare.

La prestazione in relazione al linguaggio scritto è relativamente preservata.

L'afasia anomica può conseguire a **lesioni** cerebrali sia anteriori sia posteriori.

Tuttavia, il quadro fluente descritto consegue a lesioni posteriori nel **LOBO TEMPORALE O PARIETALE SINISTRO**, che non comprendano l'area di Wernicke.

DISTURBO	AREE DI LESIONE	LINGUAGGIO			DENOMINAZIONE
		SPONTANEO	COMPRENSIONE	RIPETIZIONE	
Afasia di Wernicke	Porzione posteriore del giro temporale superiore (area di Wernicke) ed area posteriore del linguaggio	Fluente	Scarsa	Scarsa	Scarsa
Sordità verbale pura	Area di Wernicke o sue connessioni con la corteccia uditiva primaria	Fluente	Scarsa	Scarsa	Buona
Afasia di Broca	Corteccia frontale rostrale alla base della corteccia motoria primaria (area di Broca)	Non fluente	Buona	Scarsa <sup>1</sup>	Scarsa
Afasia di conduzione	Sostanza bianca sotto al lobo parietale, al di sopra della scissura laterale (fascicolo arcuato)	Fluente	Buona	Scarsa	Buona
Anomia	Varie parti dei lobi parietale e temporale	Fluente	Buona	Buona	Scarsa
Afasia sensoriale transcorticale	Area posteriore del linguaggio	Fluente	Scarsa	Buona	Scarsa

1. Potrebbe essere comunque migliore del linguaggio spontaneo

Quelle evidenziate sono le caratteristiche primarie che ci possono aiutare a ricordare che cosa in particolare è colpito in quei pazienti, come identificare quel tipo di sindrome in relazione al tipo di lesione che il paziente presenta. È una semplificazione e schematizzazione, uno stratagemma mnemonico perchè le sindrome vanno descritte e conosciute nella loro totalità.

Si tratta di quadri descritti in relazione a lesioni che non sono provocate volontariamente e quindi non sono realmente limitate alle aree che abbiamo nominato. La lesione accade e coinvolge le aree del cervello per come viene provocato dal danno che il paziente subisce, per cui i quadri sindromici a cui ci si trova davanti nella realtà sono spesso più complessi e sfumati di quelli descritti. In ogni caso è utile per lo studio:

- Afasia di Wernicke: si caratterizza per la comprensione scarsa
- Afasia di Broca: si caratterizza per una produzione di linguaggio spontaneo non fluente, estremamente difficoltosa e lenta
- Afasia di conduzione: si caratterizza per una ripetizione scarsa
- Afasia sensoriale transcorticale: si distingue dall'afasia di Wernicke proprio per la ripetizione buona

- Afasia anomica: caratterizzata da una capacità di denominazione molto compromessa

## IL COINVOLGIMENTO DELL'EMISFERO DESTRO

L'**emisfero destro** è specificamente coinvolto in quegli aspetti del linguaggio che riguardano la **PROSODIA**, ovvero le **caratteristiche ritmiche, melodiche ed enfatiche** della comunicazione verbale. Questo è vero sia nella produzione sia nella comprensione del linguaggio. Sono caratteristiche importanti perchè molto spesso veicolano il nostro stato emotivo e anche il "senso" perchè noi sappiamo, lo possiamo comprendere dall'importanza che ha la punteggiatura nel nostro linguaggio scritto nel dividere le frasi e di farci comprendere i significati dei messaggi verbali. Da questo possiamo comprendere quanto la ritmica del nostro parlare, i crescendo di intensità nella nostra voce veicolino anche il senso del nostro messaggio verbale. Oltretutto, l'intonazione del nostro eloquio fa sì che si comprenda se, quello che si sta esprimendo, sia una domanda o un'affermazione o un'affermazione molto decisa. La prosodia veicola una parte del linguaggio molto importante per la comunicazione fra gli individui. È sempre l'emisfero destro che ci consente di comprendere quale significato stiano veicolando gli altri individui nella prosodia dei loro messaggi verbali.

Inoltre, l'emisfero destro sembra coinvolto nel **RICONOSCIMENTO DELLE VOCI**. Sappiamo che possiamo riconoscere gli altri individui che conosciamo dal loro volto e aspetto, visivamente ma anche dalla loro voce. Questa è una capacità che già i neonati mostrano, probabilmente in relazione alla vita uterina per quelle persone che hanno accompagnato anche questa fase della vita prenatale.

Il disturbo a carico di tale funzione (la **FONAGNOSIA**) consegue a lesioni di tale emisfero (destro), in particolare a carico del **LOBO PARIETALE DESTRO** o della **CORTECCIA TEMPORALE ANTEROSUPERIORE DESTRA**.

## CONCLUSIONI

- In questa lezione sono stati introdotti i concetti di linguaggio e lateralizzazione emisferica
- È stato delineato quali siano stati i metodi di studio maggiormente applicati al linguaggio
- È stato introdotto il concetto di afasia
- Sono state descritte le basi anatomiche e le principali alterazioni funzionali che caratterizzano le sindromi afasiche
- È stato infine delineato il ruolo dell'emisfero destro nel linguaggio

## Il linguaggio - parte due - produzione e comprensione del linguaggio scritto

### LE ABILITÀ DI LETTURA E SCRITTURA

L'uso del linguaggio orale nella comunicazione umana è un comportamento molto più antico rispetto all'uso del linguaggio scritto, che si è evoluto solo poche migliaia di anni fa.

A questo si lega probabilmente il fatto che il nostro cervello sia in grado di supportare che l'uso del linguaggio orale si sviluppi spontaneamente (senza un'istruzione formale) negli esseri umani inseriti in una comunità parlante.

Per imparare ad utilizzare il linguaggio scritto (ovvero a leggere e a scrivere) serve invece una fase di istruzione formale, e una parte della popolazione mondiale (circa il 10%) è analfabeta.

Questo ci dice quindi che lettura e scrittura sono funzioni, abilità complesse. I processi di lettura e scrittura possono essere specificamente disturbati.

Nel caso di un disturbo del linguaggio orale, ovvero in presenza di afasia, l'uso del linguaggio scritto sarà ugualmente deficitario, presentando deficit simili a quelli rilevati nel linguaggio orale.

Una lesione cerebrale può compromettere completamente il riconoscimento della parola scritta, inducendo un disturbo percettivo che provoca la **perdita totale della capacità di lettura**, mentre è preservata la capacità di scrittura, con delle manifestazioni sorprendenti anche per i pazienti stessi che scoprono di esser ancora in grado di scrivere ma di non esser in grado poi di leggere quello che hanno scritto. Si parla in questo caso di

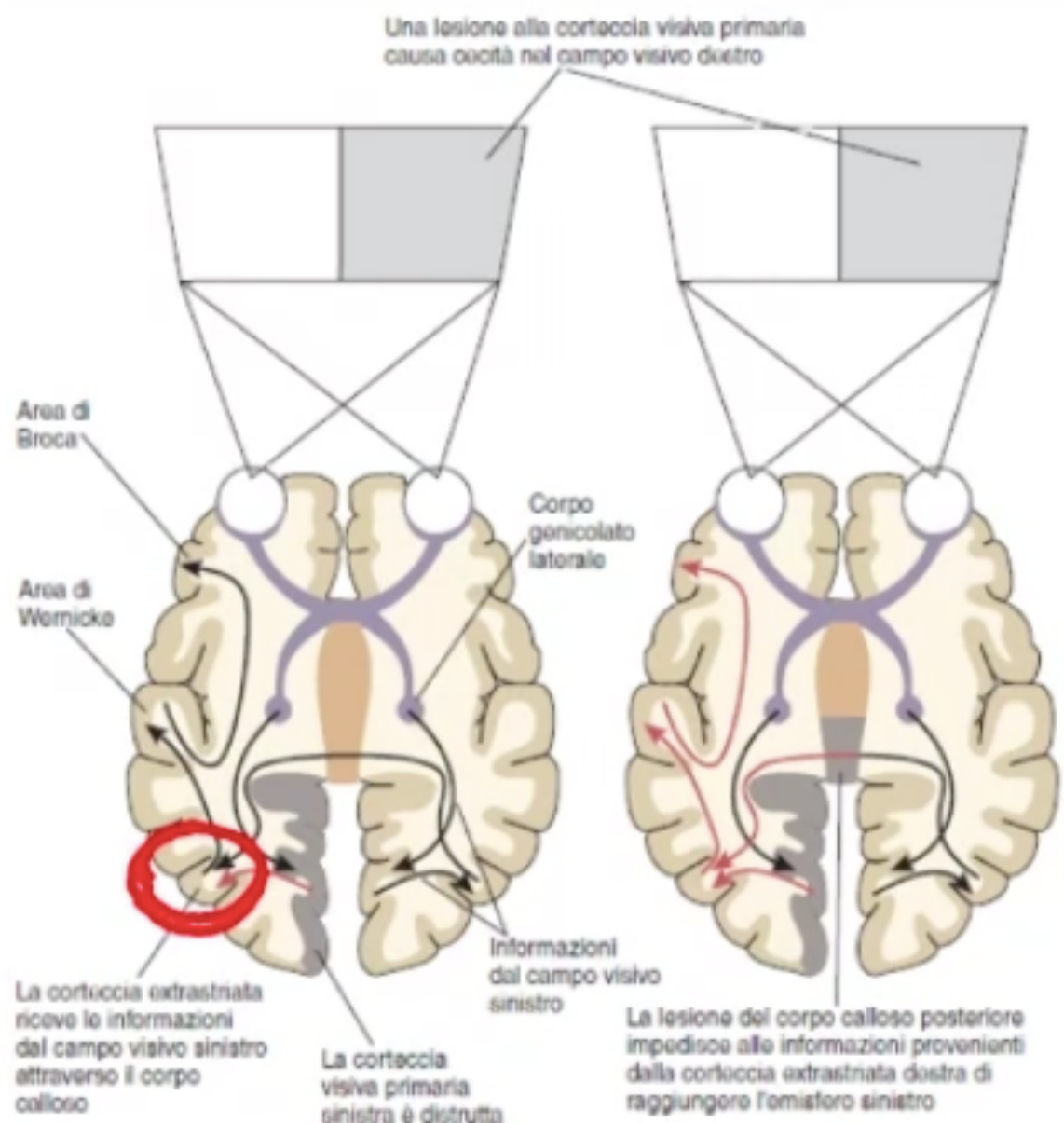
**ALESSIA PURA.**

Il disturbo descritto, si lega ad una lesione che impedisce alle informazioni visive di raggiungere una regione della corteccia extrastriata

dell'emisfero **sinistro** detta **AREA DELLA FORMA VISIVA DELLA PAROLA.**

La lesione cerebrale, per produrre il deficit, deve coinvolgere la **CORTECCIA VISIVA PRIMARIA SINISTRA** e anche il **CORPO CALLOSO POSTERIORE.**

Ad una lesione di questa parte della corteccia, conseguirà la perdita e la cecità sul campo

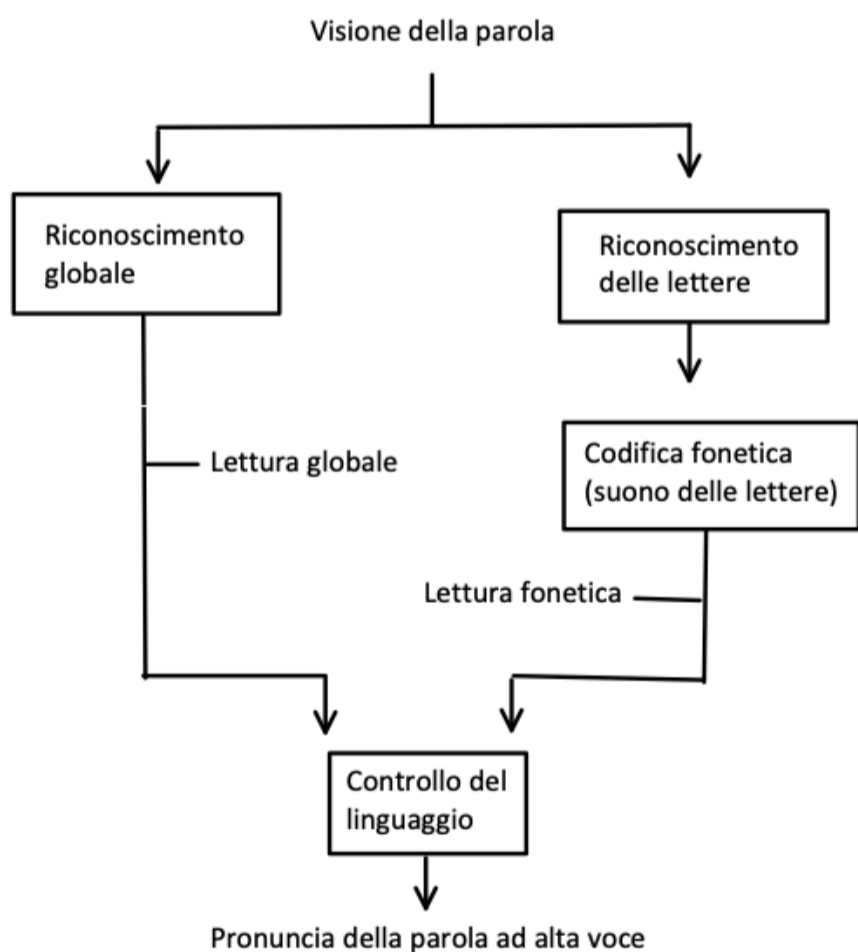


visivo destro. Tuttavia la corteccia striata sinistra, continua a percepire ed elaborare le informazioni rispetto al campo visivo sinistro. Se la situazione fosse questa, quindi riguardasse solo una lesione della corteccia visiva primaria sinistra, le informazioni potrebbero comunque passare dall'emisfero destro all'emisfero sinistro ed arrivare all'area dell'emisfero sinistro che è necessario raggiungere per leggere. Quindi pazienti che abbiano solo una lesione della corteccia visiva primaria sinistra, possono in realtà continuare a leggere, modulando la posizione del capo in modo da porre gli stimoli da leggere nel loro campo visivo sinistro.

Quali aree deve comprendere la lesione perchè appunto il deficit sia corrispondente a quanto descritto? La lesione deve comprendere anche il corpo calloso posteriore. Se il corpo calloso nella sua sezione posteriore è compromesso, le informazioni che comunque provengono dalla corteccia striata destra rispetto al campo visivo sinistro, non hanno più la possibilità di passare verso l'emisfero sinistro e quindi la lettura sarà completamente impossibile per questo motivo. Si devono sommare la lesione di queste due aree perchè succeda quello di cui abbiamo parlato.

## LA LETTURA

La lettura dei messaggi verbali visivi può coinvolgere due processi differenti che possono essere selettivamente colpiti da deficit in caso di lesione:

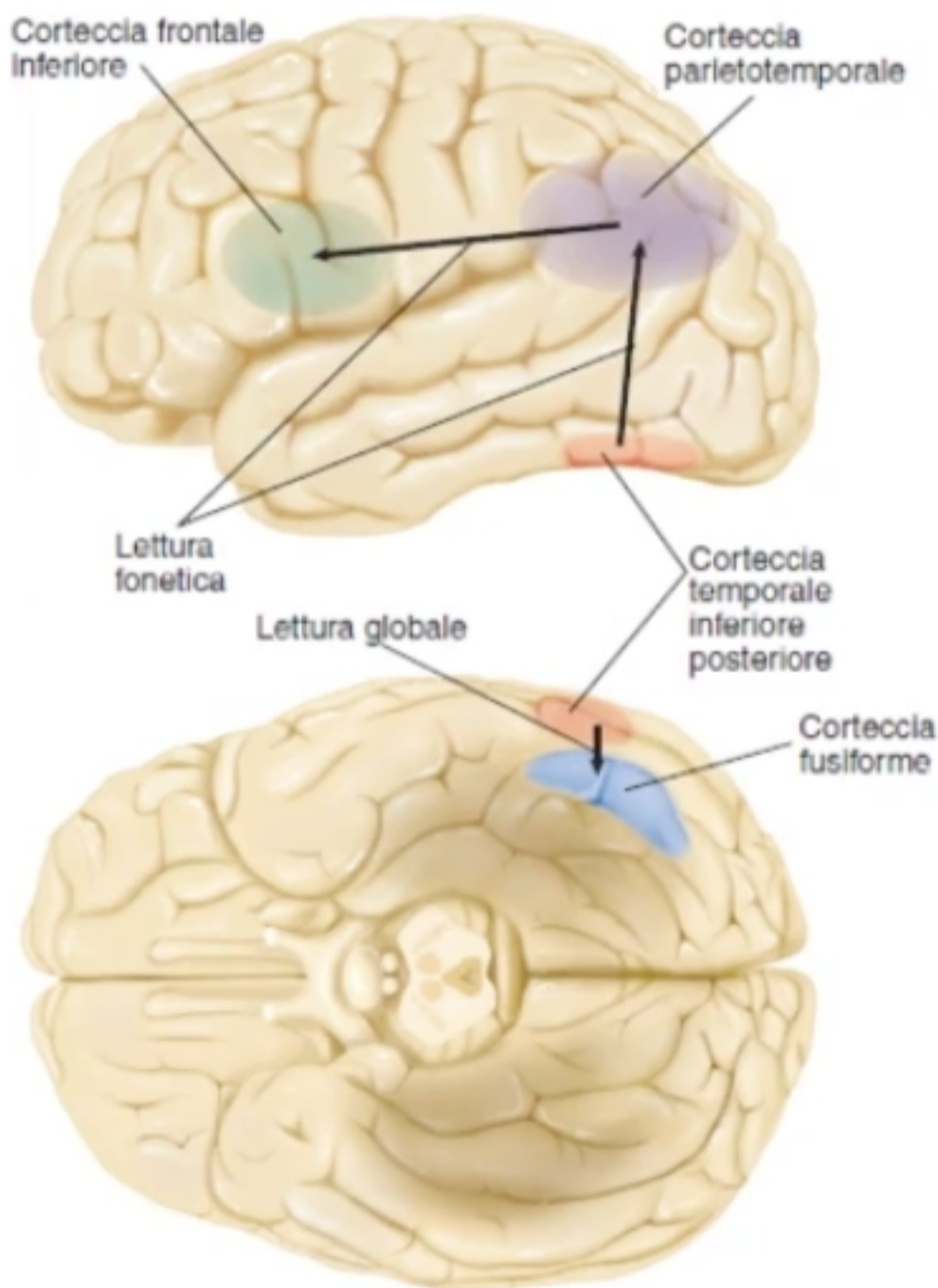


- La **LETTURA GLOBALE** che si basa sul riconoscimento della forma di una parola familiare nella sua complessità;

- La **LETTURA FONETICA** che si basa invece sul riconoscimento delle singole lettere e la conoscenza del loro suono.

La collaborazione tra queste due vie è particolarmente evidente in relazione alla lettura della lingua giapponese. L'alfabeto giapponese comprende due diverse tipologie di segni: l'alfabeto Kanji che comprende dei segni che sono pittogrammi e quindi corrispondono a dei segni che rappresentano dei concetti che sono stati mutuati dalla scrittura giapponese, tuttavia l'alfabeto giapponese comprende anche la scrittura kana che è una scrittura fonetica in cui i segni corrispondono a delle parti della lingua e delle

parole. Quindi, per mettere in atto una lettura adeguata della lingua giapponese, si assiste ad una messa in campo separata delle due competenze di lettura che possono essere colpite selettivamente producendo la scomparsa della capacità di leggere uno dei due alfabeti, quindi una delle due modalità scritte.



La **lettura globale** sembra essere supportata dal **canale ventrale del sistema visivo** fino a una regione posta alla base del **lobo temporale sinistro, nel giro fusiforme**. (azzurro) Tale area è detta attualmente **AREA DELLA FORMA VISIVA DELLA PAROLA**.

Si discute maggiormente su quale sia la base cerebrale della lettura fonetica. È importante ricordare in generale che, tali fenomeni di cui stiamo parlando e lo studio di questi processi linguistici sia in relazione al linguaggio orale che al linguaggio scritto, in realtà sono tutt'ora in studio e quindi ci sono ancora degli aspetti su cui la discussione tra gli studiosi che si occupano di questi argomenti è ancora in corso. Nuove conoscenze si andranno ad unire a quelle di cui ci occupiamo e andranno ad integrare il quadro in relazione alle basi cerebrali del linguaggio.

La **lettura fonetica** sembra mediata dalla **CORTECCIA TEMPOROPARIETALE SINISTRA** e, in sinergia, dalla **CORTECCIA FRONTALE INFERIORE SINISTRA** (che include l'area di Broca—in verde), oltre che da un **fascio di fibre** che unisce queste due aree.

Inoltre, è coinvolta l'**AREA DELLA FORMA VISIVA DELLA PAROLA**. Oltre a supportare la lettura globale risulta attivata anche nella lettura fonetica.

Sembra che si presenti un **GRADIENTE POSTERO-ANTERIORE** lungo la base dei **LOBI OCCIPITALE e TEMPORALE DELL'EMISFERO SINISTRO** e all'interno dell'area di Broca. Tale gradiente sembra riguardare la selettività dai **simboli alla parola intera**.

Il processo di lettura può essere colpito da un deficit selettivo che viene detto **DISLESSIA**.

La dislessia può essere:

- **ACQUISITA** quando è dovuta ad una lesione cerebrale e colpisce un individuo che era in precedenza in grado di leggere;
- **EVOLUTIVA** quando la difficoltà di lettura compare nell'infanzia nella fase di apprendimento del processo.

In realtà la dislessia evolutiva può essere diagnosticata anche nell'adulto ma dall'anamnesi si comprende che disturbi nella capacità di lettura erano presenti in questo individuo sin dal primo apprendimento della lettura, per vari motivi questo disturbo può non essere diagnosticato fino all'età adulta. In qualsiasi caso non sono pazienti che hanno subito una lesione ma presentano delle difficoltà specificamente relative alla lettura.

### LA DISLESSIA ACQUISITA

La **DISLESSIA SUPERFICIALE** è un deficit acquisito della **lettura globale**, che consegue a **lesioni parieto-temporali sinistre**.

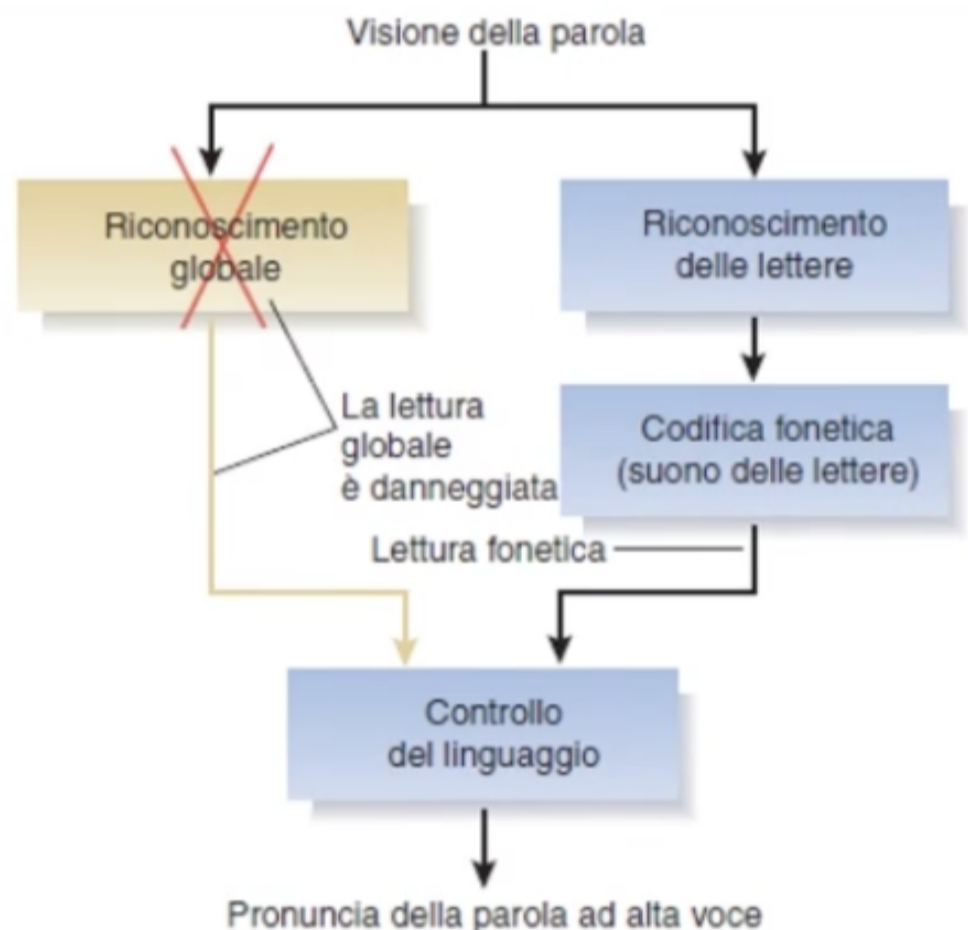
Gli errori commessi dal paziente riguardano l'aspetto visivo della parola e la sua pronuncia, ma non il significato della stessa.

La lettura avviene solo per via fonetica, sillabando, e pertanto questo comporta una difficoltà nella lettura di **parole irregolari** in cui l'ortografia non sia trasparente dove a un suono non ne corrisponda sempre un altro. Possiamo dire che ci sono lingue ad ortografia trasparente in cui ad una lettera corrisponde sempre uno stesso suono, come succede per l'italiano in cui con poche eccezioni ad una lettera corrisponde uno stesso suono. L'italiano è una lingua dall'ortografia molto trasparente. Ci sono però lingue, invece, come l'inglese in cui capita che nel contesto di parole diverse o di parti delle parole diverse, una stessa lettera assuma suoni differenti e quindi bisogna conoscere la parola per riuscire a leggerla e pronunciarla nella maniera corretta. In questo caso si parlerà di parole irregolari che mettono gravemente in difficoltà dei pazienti che presentino dislessia acquisita superficiale.

La **DISLESSIA FONOLOGICA** è un deficit acquisito della **lettura fonetica** che consegue a **lesioni parieto-temporali sinistre**.

Gli errori commessi dal paziente riguardano la struttura fonetica delle parole.

La lettura avviene solo per via globale, il che comporta una difficoltà nella lettura di **parole non familiari** o **non-parole pronunciabili**. Parole di cui il soggetto non abbia una precedente esperienza e quindi non



possa riconoscerle nella loro forma globale e che dovrebbe leggere su base fonetica ma non è in grado di farlo e quindi si trova in difficoltà. Questo per parole non familiari oppure per non-parole pronunciabili ovvero una stringa di lettere che noi possiamo dire, come “camofo”, “clanaso”. Nella nostra lingua queste stringhe di lettere e suoni sono pronunciabili ma non trasmettono un significato che convenzionalmente gli venga attribuita nella nostra lingua.

Può presentarsi, a seguito di lesione, una forma di **DISLESSIA DIRETTA** che non riguarda tanto la lettura, quanto la **comprensione della lettura**.

In presenza di tale sindrome, il paziente riesce a leggere ad alta voce, ma **non riesce a capire le parole che legge**.

Tale quadro si presenta in conseguenza di **lesioni diffuse del LOBO FRONTALE e del LOBO TEMPORALE**. Spesso a questo deficit se ne accompagnano altri.

## LA DISLESSIA EVOLUTIVA

La **dislessia evolutiva** riguarda i bambini (il 5% della popolazione generale) che presentano gravi **difficoltà specifiche nell'imparare a leggere**, (specifico perchè è sempre necessario verificare che i disturbi di lettura non conseguano a capacità percettive deficitarie ad esempio ad un disturbo della vista. Quando si presenta a valutazione un bambino con un'ipotesi di dislessia evolutiva va sempre verificato che non sia un disturbo primario che porta alle difficoltà presentate) pur essendo dotati di **capacità percettive prive di deficit e intelligenza nella norma o superiore** alla norma, spesso messa in atto attraverso strategie compensative per far fronte alle difficoltà create per il disturbo specifico della lettura. Il disturbo può essere probabilmente causato da **fattori differenti**.

Data la ricorrenza nel disturbo nelle stesse famiglie e l'alto tasso di concordanza nei gemelli omozigoti, è stata suggerita la presenza di una **componente genetica** nel disturbo.

Sono state rilevate anche delle **anomalie** a carico dell'**organizzazione neurale** degli strati della corteccia cerebrale, soprattutto nelle **aree frontali e temporali**. Tali anomalie nella formazione della corteccia possono avere origine nelle fasi prenatali o perinatali, fasi in cui il cervello è in formazione.

È stato riscontrato inoltre che l'elaborazione dell'informazione scritta in soggetti (bambini) dislessia comporta un **pattern di attivazione cerebrale differente** dai nomolettori. I bambini dislessici mostrano una **IPOATTIVAZIONE** della **corteccia temporo-parietale sinistra** e dell'**area della formazione visiva della parola**. D'altra parte è stata rilevata una **IPERATTIVAZIONE** della **corteccia frontale inferiore sinistra** (compresa l'**area di Broca**). Probabilmente questa iperattivazione è volta a supportare lo sforzo compensatorio per cercare di superare le difficoltà create dall'ipoattivazione delle altre aree, dal mancato supporto alla lettura proveniente dalle aree interessate.

Alle difficoltà di lettura si accompagnano spesso deficit del linguaggio non direttamente associati ad essa, ovvero **deficit di consapevolezza fonologica** (capacità di manipolare i fonemi e le parti delle parole, le sillabe, le sequenze di suoni) e **difficoltà di scrittura**.

Anche in questo caso è utile ricordare che la trasparenza ortografica della lingua in cui si impara a leggere rende molto meno evidenti le difficoltà di lettura dei soggetti con dislessia evolutiva. È vero che nei bambini che apprendono a leggere in lingua italiana, i casi di dislessia sono meno evidenti e più difficili da

rilevare rispetto a quanto succede in relazione a bambini che imparano a leggere in lingue meno trasparenti come inglese e francese. È stata comparata l'attivazione cerebrale di lettori nelle diverse lingue ed è stato visto che il pattern di attivazione in realtà non è differente fra lettori con difficoltà nelle diverse lingue. Semplicemente la difficoltà posta dalla lingua mette più o meno in evidenza il deficit. Quindi ci sono soggetti appunto che, cambiando lingua e apprendendo a leggere in un'altra lingua, trovandosi a dover far fronte all'apprendimento e lettura in un'altra lingua, hanno mostrato caratteristiche di dislessia che non presentavano in una lingua dalla maggiore trasparenza ortografica e che quindi presentava minori irregolarità.

## LA SCRITTURA

La scrittura è un'abilità molto complessa, che ha necessità di essere supportata dal **funzionamento coordinato di molte aree cerebrali**.

Sono coinvolte le **aree specializzate per il linguaggio**, la cui lesione, oltre a creare sindromi afasiche, comporta ordinariamente deficit nella scrittura simili a quelli che si presentano in relazione al linguaggio parlato.

Inoltre, il coordinamento degli aspetti motori della scrittura comporta il coinvolgimento del **lobo parietale dorsale** e delle **corteccie motoria primaria e premotoria**.

Nello stesso modo, la capacità di scrittura coinvolge diverse funzioni e componenti di questa abilità che possono essere messe in campo in collaborazione o anche in alternativa a seconda delle difficoltà poste dal testo, dal messaggio verbale che deve essere prodotto per via scritta.

In primo luogo, è possibile scrivere sulla base dell'ascolto delle parole e la **pronuncia subvocale sillabata** delle stesse (**SCRITTURA FONETICA**).

Supporta la scrittura anche la capacità di copiare un'immagine mentale visiva della parola, trascrivendola (**SCRITTURA SU BASE VISIVA**).

La scrittura può essere basata anche sulla **memorizzazione di una sequenza di suoni**, che vengono convertiti in lettere.

Infine, si può scrivere sulla base della **memorizzazione motoria di una parola**, come avviene spesso per la firma. Siamo talmente abituati ad eseguire la nostra firma che non c'è bisogno di pensarci, possiamo farlo anche mentre stiamo facendo altro. In questo caso tipicamente si tratta di una memorizzazione motoria della sequenza di movimenti necessaria per scrivere la nostra firma.

## LA DISGRAFIA

Queste diverse modalità di scrittura possono essere selettivamente colpite da lesione, in soggetti precedentemente in grado di scrivere (**disgrafia acquisita**).

La **scrittura fonetica** è danneggiata nella **DISGRAFIA FONOLOGICA**. In presenza di tale disturbo, il paziente non è capace di sillabare le parole e di scriverle foneticamente.

Questo comporta una difficoltà nella scrittura di **parole non familiari o non-parole pronunciabili**. In questo caso il paziente non può fondarsi sull'immagine visiva della parola, ma deve sillabarla e scriverla sulla base di questa ripetizione subvocale delle sillabe che la compongono. Non essendo in grado di farlo il paziente ha difficoltà con parole che non siano familiari nella loro struttura globale come anche le non-

parole.

Tale disturbo consegue a **lesioni dell'area di Broca, del giro precentrale ventrale e dell'insula.**

La **scrittura su base visiva** è invece danneggiata nella **DISGRAFIA ORTOGRAFICA**. In presenza di tale disturbo, il paziente può scrivere solo foneticamente.

Questo comporta una difficoltà nella scrittura di **parole irregolari** in cui non si può tradurre un suono in una lettera, perchè sarà necessario conoscere globalmente la parola per poterla scrivere efficacemente.

Tale disturbo consegue a **lesioni dell'area della forma visiva della parola.**

È possibile anche il caso di pazienti che siano in grado di scrivere le parole che vengono loro dettate, ma **non siano in grado di comprenderle**. Si parla in questi casi di **AGRAFIA SEMANTICA**.

Nello stesso modo, i pazienti non sono in grado di tradurre i propri pensieri in parole scritte.

Come nel caso della dislessia affine (dislessia diretta), questo quadro sintomatologico consegue a **lesioni cerebrali diffuse**. Non di aree specifiche ma ad una compromissione generale che comporta spesso la presenza di altri disturbi.

## CONCLUSIONI

- In questa lezione sono state introdotte le caratteristiche generali dei processi legati al linguaggio scritto.
- Sono stati descritti i meccanismi di base e i correlati cerebrali della lettura.
- Sono state descritte le alterazioni che caratterizzano la dislessia acquisita e la dislessia evolutiva.
- Sono stati descritti i meccanismi di base e i correlati cerebrali della scrittura
- Sono state descritte le alterazioni che caratterizzano la disgrafia.