

**Alessandro Angrilli - Roberto Arrighi - Alessio Avenanti - Gianpaolo Basso
Giovanni Berlucchi - Nadia Bolognini - Luca Bonini - Zaira Cattaneo
Marinella Coco - Romina Combi - Benedetta Demartini - Alexi Di Cristofaro
Pier Francesco Ferrari - Leonardo Fogassi - Orsola Gambini - Marzio Gerbella
Emmanuele A. Jannini - Tommaso B. Jannini - Viola Macchi Cassia
Angelo Maravita - Marcello Massimini - Elena Nava - Massimiliano Oliveri
Costanza Papagno - Daniele Romano - Benedetto Sacchetti - Fabio Sinibaldi
Filippo Tempia - Marco Tettamanti - Roberto Tirindelli - Luigi Trojano
Giuseppe Vallar - Manila Vannucci - Giovanna Zoccoli - Michele Zoli**

FONDAMENTI ANATOMOFISIOLOGICI E NEUROSCIENZE DEL COMPORAMENTO

a cura di

**Angelo Maravita
Nadia Bolognini**



Autori

Alessandro Angrilli

Dipartimento di Psicologia Generale
Università degli Studi - Padova

Roberto Arrighi

Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia,
Area del Farmaco e Salute del Bambino
Sezione di Psicologia
Università degli Studi - Firenze

Alessio Avenanti

Dipartimento di Psicologia Renzo Canestrari
Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

Gianpaolo Basso

Dipartimento di Medicina e Chirurgia
Università degli Studi di Milano-Bicocca
Monza

Giovanni Berlucchi

Dipartimento di Neuroscienze,
Biomedicina e Movimento
Sezione di Fisiologia e Psicologia
Università degli Studi - Verona

Nadia Bolognini

Dipartimento di Psicologia
Università degli Studi di Milano-Bicocca
Laboratorio di Neuropsicologia
IRCCS Istituto Auxologico Italiano - Milano

Luca Bonini

Dipartimento di Medicina e Chirurgia
Unità di Neuroscienze
Università degli Studi - Parma

Zaira Cattaneo

Dipartimento di Scienze Umane e Sociali
Università degli Studi - Bergamo

Marinella Coco

Dipartimento di Scienze della Formazione
Università degli Studi - Catania

Romina Combi

Dipartimento di Medicina e Chirurgia
Università degli Studi di Milano-Bicocca
Monza

Benedetta Demartini

Dipartimento di Salute Mentale e delle Dipendenze
ASST Santi Paolo e Carlo - Milano

Alexi Di Cristofaro

Scuola di Psichiatria
Dipartimento di Medicina dei Sistemi
Università degli Studi Tor Vergata - Roma

Pier Francesco Ferrari

Institut des Sciences Cognitives Marc Jeannerod,
Unit 5229
Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS)
Université Claude Bernard Lyon - Bron (Francia)
Dipartimento di Medicina e Chirurgia
Università degli Studi - Parma

Leonardo Fogassi

Dipartimento di Medicina e Chirurgia
Unità di Neuroscienze
Università degli Studi - Parma

Orsola Gambini

Dipartimento di Scienze della Salute
Università degli Studi - Milano

Marzio Gerbella

Dipartimento di Medicina e Chirurgia
Unità di Neuroscienze
Università degli Studi - Parma

Emmanuele A. Jannini

Endocrinologia e Sessuologia Medica (ENDOSEX)
Dipartimento di Medicina dei Sistemi
Università degli Studi Tor Vergata - Roma

Tommaso B. Jannini

Dipartimento di Medicina Sperimentale
Università degli Studi Tor Vergata - Roma

Viola Macchi Cassia

Dipartimento di Psicologia
Università degli Studi di Milano-Bicocca
Milano

Angelo Maravita

Dipartimento di Psicologia
Università degli Studi di Milano-Bicocca
Milano

Marcello Massimini

Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche
Università degli Studi - Milano

Elena Nava

Dipartimento di Psicologia
Università degli Studi di Milano-Bicocca
Milano

Massimiliano Oliveri

Dipartimento di Biomedicina, Neuroscienze
e Diagnostica avanzata (BiND)
Università degli Studi - Palermo

Costanza Papagno

Centro Interdipartimentale Mente e Cervello (CIMEC)
Centro di Riabilitazione Neurocognitiva (CeRiN)
Università degli Studi - Trento

Daniele Romano

Dipartimento di Psicologia
Università degli Studi di Milano-Bicocca
Centro di Neuroscienze NeuroMI
Milano

Benedetto Sacchetti

Dipartimento di Neuroscienze
Sezione di Fisiologia
Università degli Studi - Torino

Fabio Sinibaldi

Stress, Emotion and Behavioral Sciences Department
Association for Integrative Sciences
Milano, Londra

Filippo Tempia

Dipartimento di Neuroscienze
Università degli Studi - Torino

Marco Tettamanti

Dipartimento di Psicologia
Università degli Studi di Milano-Bicocca
Milano

Roberto Tirindelli

Dipartimento di Medicina e Chirurgia
Unità di Neuroscienze
Università degli Studi - Parma

Luigi Trojano

Dipartimento di Psicologia
Università degli Studi della Campania
Luigi Vanvitelli - Caserta

Giuseppe Vallar

Dipartimento di Psicologia
Università degli Studi di Milano-Bicocca
Milano

Manila Vannucci

Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia,
Area del Farmaco e Salute del Bambino
Sezione di Psicologia
Università degli Studi - Firenze

Giovanna Zoccoli

Dipartimento di Scienze Biomediche
e Neuromotorie
Sezione di Fisiologia
Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

Michele Zoli

Dipartimento di Scienze Biomediche,
Metaboliche e Neuroscienze
Università degli Studi - Modena e Reggio Emilia

*Si ringrazia Francesca Crespi (Dipartimento di Psicologia, Università degli Studi di Milano-Bicocca)
per il suo prezioso contributo.*

Prefazione

Questo manuale è stato progettato per illustrare in modo didattico, ma completo, le basi anatomiche e fisiologiche del funzionamento del sistema nervoso come fondamento per la comprensione del comportamento umano e della vita psichica. Il manuale è pensato primariamente per studenti di area psicologica, a tutti i livelli di formazione, ma è rivolto anche ad altri operatori in ambito sociosanitario e, più in generale, a chiunque sia interessato ad approfondire, per ragioni professionali o di conoscenza, i fondamenti neuroscientifici del comportamento e della vita psichica dell'uomo. Il manuale è l'evoluzione del precedente volume (*Fondamenti anatomofisiologici dell'attività psichica*) e comprende, come suggerito dal nuovo titolo, oltre alle parti preesistenti sui fondamenti anatomici e fisiologici del funzionamento del sistema nervoso centrale (anatomia funzionale del sistema nervoso centrale, neurobiologia, meccanismi di generazione dei segnali nervosi, sistemi sensoriali, sistema motorio, controllo neuroendocrino e vegetativo), capitoli nuovi, o ampliati rispetto alla precedente edizione, che affrontano aspetti relativi a funzioni complesse (tra cui sonno, controllo della sessualità, motivazione, emozioni, memoria, attenzione, coscienza e cognizione sociale), psicobiologia dei disturbi del comportamento, connettoma e attività basale del cervello, cenni di neurofarmacologia e presentazione delle tecniche di studio caratteristiche delle neuroscienze cognitive.

La convinzione dei curatori e degli autori è che la conoscenza del funzionamento del sistema nervoso sia essenziale per comprendere a fondo il funzionamento psichico dell'uomo e che, di conseguenza, lo psicologo si formi a partire da una chiara visione del funzionamento di esso, partendo dai correlati anatomofisiologici e funzionali delle sensazioni e dei movimenti, fino ad arrivare ai circuiti corticali e sottocorticali più complessi che sottendono le funzioni cognitive superiori. Questa conoscenza pone le basi per gli studi successivi relativi ai meccanismi psicologici del comportamento umano e dei disturbi psichici. Una solida base neurobiologica e fisiologica è particolarmente utile anche per contrastare in modo vigile ed esperto approcci pseudoscientifici alla psicologia sempre più diffusi e spesso giustificati proprio da un uso inappropriato o da una scorretta interpretazione di dati neuroscientifici.

La struttura dei diversi capitoli garantisce completezza delle informazioni e chiarezza didattica, anche grazie a un'iconografia ricca e dettagliata, con l'intento di guidare il lettore alla scoperta del sistema nervoso e del funzionamento psichico, suscitando curiosità, coinvolgimento e passione. Nello studio dell'anatomia è importante familiarizzare con le immagini, perché in questo modo si potranno apprezzare pienamente la forma e la posizione reciproca delle varie strutture, costruendo una solida ancora mnemonica e una più piena comprensione del funzionamento dei diversi sistemi. Nel testo è presente anche un innovativo approccio di apprendimento dell'anatomia cerebrale attraverso il disegno. Questo esercizio è alla portata di tutti, indipendentemente dalle capacità di disegno, e mira a far acquisire conoscenze relative alla forma tridimensionale e ai rapporti spaziali tra le strutture cerebrali attraverso un approccio multisensoriale, efficace nel favorire l'apprendimento.

Siamo consapevoli che, dal punto di vista dello studio, l'approccio a questa materia può non essere facile per tutti. Per molti, anzi, è un ostacolo all'inizio degli studi. Per questo motivo abbiamo seguito un approccio che legghi fin da subito, il più possibile, le conoscenze anatomiche alle funzioni fisiologiche, ancorando la conoscenza del sistema nervoso al comportamento e ai fenomeni psichici.

Per stimolare la curiosità e facilitare la comprensione abbiamo arricchito il testo di esempi presi dalla normalità e dalla patologia, inserendo inserti specifici su temi di neuropsicologia, psicologia clinica, neurologia e neuroscienze, con la convinzione che il legame tra discipline complementari serva a formare una base culturale solida in modo interessante. Gli autori sono docenti e scienziati di livello internazionale, ciascuno esperto nei campi d'indagine trattati nei rispettivi capitoli, per assicurare contenuti esaurienti e aggiornati a beneficio dei lettori.

Insieme a loro auguriamo a tutti coloro che affronteranno questo bellissimo viaggio nel sistema nervoso centrale una chiave entusiasmante e solida per conoscere l'essere umano.

Milano, gennaio 2025

ANGELO MARAVITA,
NADIA BOLOGNINI

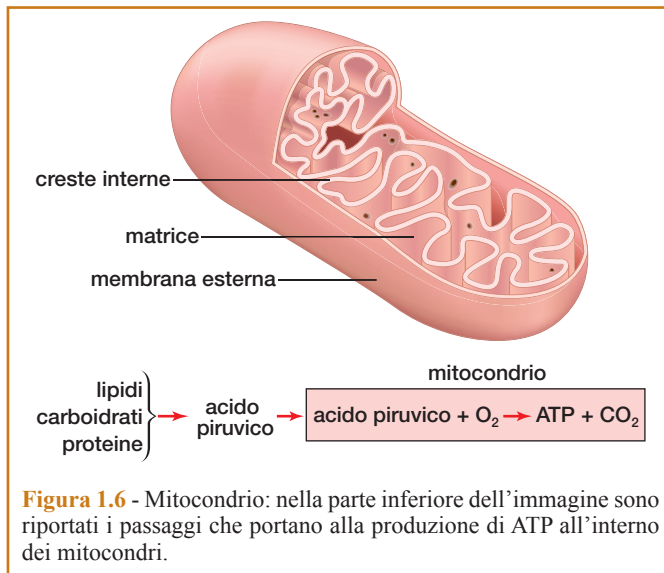


Figura 1.6 - Mitocondrio: nella parte inferiore dell'immagine sono riportati i passaggi che portano alla produzione di ATP all'interno dei mitocondri.

Citoscheletro

Il citoscheletro è un'impalcatura di molecole proteiche, che controlla la forma del neurone e la distribuzione degli organuli all'interno del citoplasma; non è una struttura statica, ma piuttosto un insieme di elementi che interagiscono e mutano la loro conformazione in maniera dinamica, a seconda delle esigenze funzionali della cellula. Le proteine che formano il citoscheletro sono molto numerose e costituiscono 25 per cento di tutte le proteine del neurone. Si riconoscono tre diversi componenti del citoscheletro (figura 1.7).

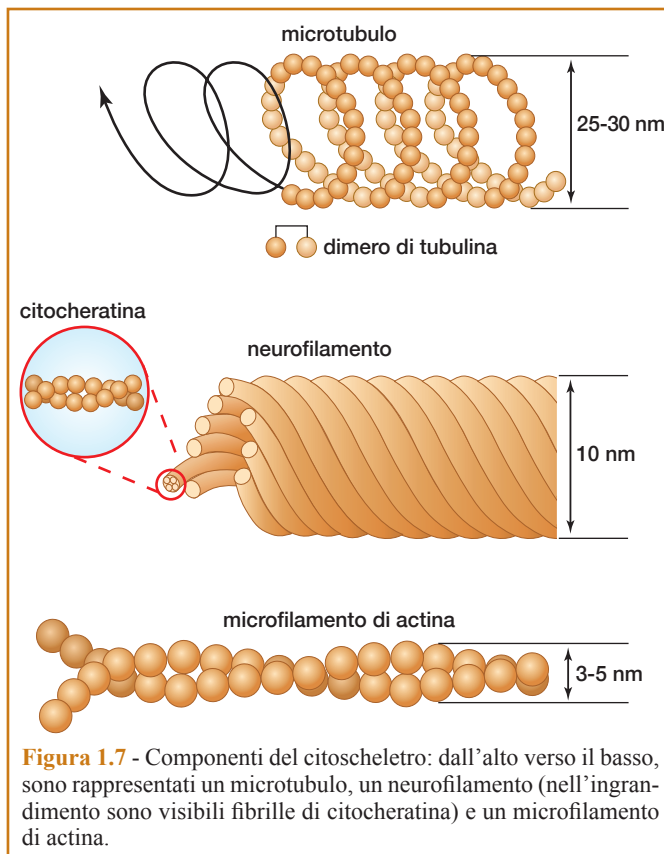


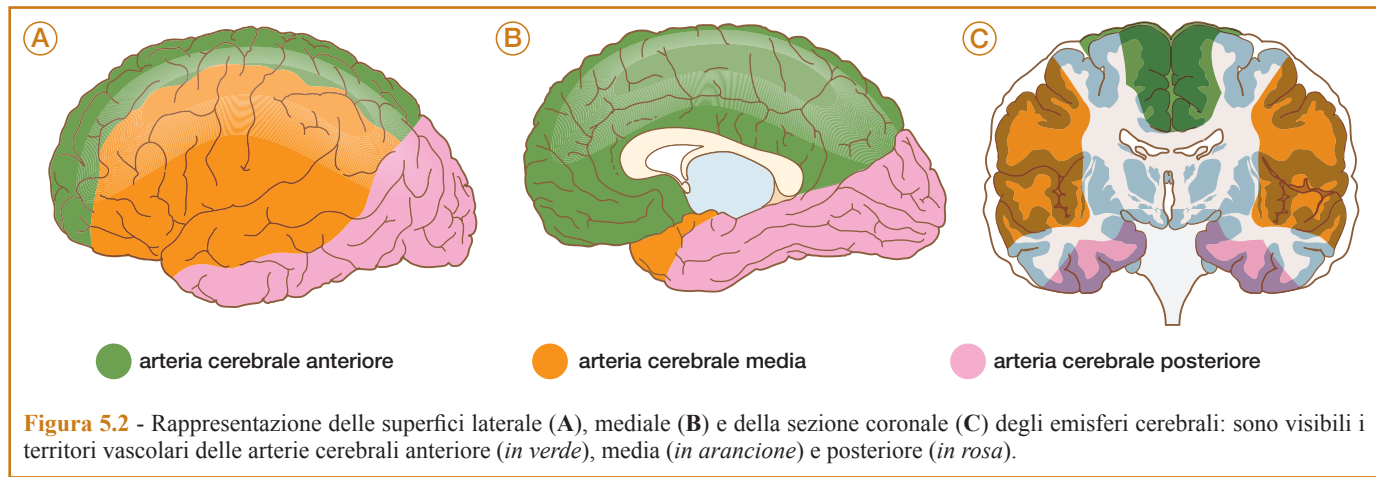
Figura 1.7 - Componenti del citoscheletro: dall'alto verso il basso, sono rappresentati un microtubulo, un neurofilamento (nell'ingrandimento sono visibili fibrille di citocheratina) e un microfilamento di actina.

- **Microtubuli**: sono costituiti da molecole globulari di tubulina, che formano filamenti assemblati in forma tubulare; ogni tubulo ha diametro esterno di 25-30 nm e può raggiungere la lunghezza di 100 μm. I microtubuli si estendono sia nel soma cellulare sia nei prolungamenti: sono importanti per garantire il normale sviluppo dei prolungamenti e il mantenimento della loro forma, oltre a favorire i meccanismi di trasporto intracellulare (*vedere più avanti*). Il livello di aggregazione delle molecole di tubulina è controllato dalle **proteine associate ai microtubuli** (*Microtubule Associated Protein, MAP*), in grado di promuovere una conformazione che rende i microtubuli più stabili (processo di polimerizzazione). Il grado di polimerizzazione dei microtubuli varia molto rapidamente durante il processo di divisione cellulare. Una di queste proteine, la *proteina tau*, risulta alterata nei pazienti con malattia di Alzheimer. In questi pazienti la proteina tau si accumula nel soma neuronale, contribuendo alla formazione degli ammassi neurofibrillari, che rappresentano una delle caratteristiche alterazioni microscopiche della malattia di Alzheimer.
- **Neurofilamenti**: sono i filamenti più abbondanti (negli assoni sono circa dieci volte più abbondanti dei microtubuli); hanno diametro di 10 nm e sono formati da fibrille di citocheratina, avvolte a spirale e intrecciate. A differenza dei microtubuli, essi sono molecole molto stabili e formano una impalcatura di sostegno all'interno della cellula.
- **Microfilamenti**: sono catene di molecole globulari di actina, avvolte a formare una doppia elica; il diametro di questi filamenti è circa 3-5 nm e sono quindi i più sottili tra quelli che compongono il citoscheletro. Si suppone che abbiano un ruolo nei processi che portano alla modificazione della forma della cellula: infatti, essi sono strettamente associati alla membrana plasmatica, cui sono collegati da una rete di proteine fibrose; insieme ai microtubuli, essi controllano, inoltre, i meccanismi di trasporto di molecole e organuli all'interno del soma e dei prolungamenti neuronal.

Assone

L'assone (figura 1.1) è una struttura specifica dei neuroni, deputata alla trasmissione dell'informazione all'interno del sistema nervoso; può raggiungere lunghezza anche > 1 m e ha diametro che varia tra 1 e 25 μm, a seconda del tipo e delle dimensioni del neurone. Ogni neurone ha un unico assone, che origina dal soma in un punto chiamato **cono di emergenza** (o di integrazione).

Lungo l'assone vengono trasmessi segnali di natura elettrica, i **potenziali d'azione**. Questi sono generati e trasmessi grazie alla presenza di particolari canali attivi, quasi assenti nelle altre porzioni del neurone, chiamati **canali voltaggio-dipendenti** i quali, quando attivati, variano la loro permeabilità agli ioni sodio o potassio in tempi molto rapidi (1-2 ms). I potenziali d'azione vengono condotti lungo l'assone a velocità variabile tra 1 e 100 m/s e per tutto il tragitto l'ampiezza del segnale rimane costante. Per aumentare la velocità con cui è condotto il potenziale d'azione, gli assoni più grossi sono rivestiti da diversi strati di materiale lipidico, detto **mielina**, che funge da isolante. Il rivestimento mielinico viene formato da tipi par-



teriosa aumenta oltre il normale valore di riferimento controllato da SNC, vengono attivate risposte nervose che, tramite il sistema nervoso simpatico e parasimpatico (capitolo 19), producono rallentamento della frequenza cardiaca e dilatazione dei vasi periferici, determinando quindi riduzione riflessa della pressione arteriosa.

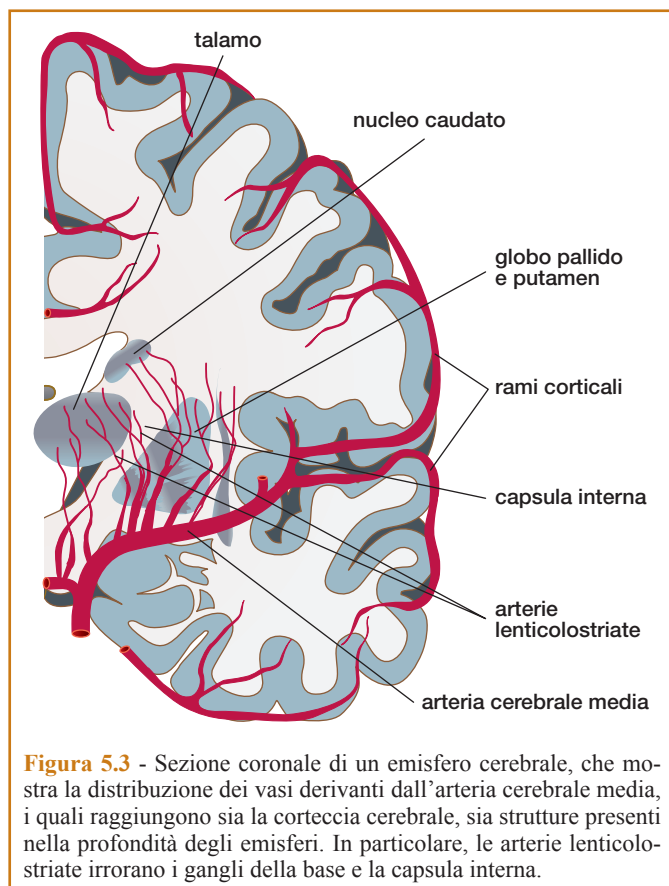
Ogni arteria carotide interna fornisce circa 40 per cento dell'apporto totale di sangue al cervello. Questi vasi, poco dopo il loro ingresso nella scatola cranica, si dividono formando le **arterie cerebrali anteriori** (ACA) e **media** (ACM) (di destra e di sinistra). Le due arterie cerebrali anteriori sono unite tra loro dall'**arteria comunicante anteriore**, un vaso trasverso di piccolo diametro; forniscono sangue alla super-

ficie mediale e a parte della superficie laterale dei lobi frontale e parietale, oltre che alla circonvoluzione del cingolo (figura 5.2). La restante parte della superficie laterale degli emisferi è irrorata dalle arterie cerebrali medie, che vascolarizzano anche i nuclei e la sostanza bianca situati nella profondità degli emisferi. Alcune di queste piccole diramazioni arteriose, che irrorano porzioni profonde di tessuto cerebrale, sono particolarmente sensibili ai bruschi innalzamenti di pressione e possono essere più facilmente soggette a rotture, determinando emorragie cerebrali. È il caso delle **arterie lenticolostriate** (figura 5.3), rami profondi dell'arteria cerebrale media che irrorano strutture fondamentali, quali gangli della base (capitolo 15) e capsula interna, la cui rottura provoca gravi danni neurologici (tutorial *Malattie cerebrovascolari*, online).

L'arteria basilare risale lungo la superficie anteriore del tronco dell'encefalo, fornendo collaterali che irrorano ponte e parte del cervelletto; a livello del margine superiore del ponte si biforca, formando le due **arterie cerebrali posteriori** (ACP), che raggiungono gran parte dei lobi temporali e i lobi occipitali (figura 5.2). Le arterie cerebrali posteriori comunicano con l'arteria carotide interna a livello della sua biforcazione tramite le **arterie comunicanti posteriori** (tutorial *Guida alla localizzazione del territorio di vascolarizzazione dei grossi rami arteriosi cerebrali*, online).

Alla base dell'encefalo è quindi presente una rete di vasi arteriosi che prende il nome di **circolo** (o poligono) **di Willis** (figura 5.1). La presenza di connessioni tra i grossi vasi arteriosi che portano sangue al cervello rappresenta un importante meccanismo di sicurezza, spesso in grado di garantire adeguato apporto ematico al tessuto cerebrale anche in caso di parziale ostruzione di uno di essi. Questo meccanismo compensatorio non è, però, in grado di prevenire i danni causati da un'ostruzione che colpisca un vaso di piccole dimensioni posto più perifericamente, quali, per esempio, quelli che vascolarizzano la corteccia cerebrale: questi vasi, infatti, sono di tipo *terminale*, cioè i loro rami penetrano nel tessuto senza unirsi tra loro.

Le arterie si suddividono in vasi di dimensioni progressivamente minori, formando dapprima le arteriole, poi i capillari. I **capillari** sono vasi dotati di una parete molto sottile, attraverso la quale avvengono gli scambi di gas, nutrienti e sostanze di scarto tra sangue e tessuto. Nel cervello, la densità dei



METODI DI STUDIO DELLE NEUROSCIENZE COGNITIVE

6

Nadia Bolognini

TECNICHE DI NEUROIMMAGINE DEL CERVELLO UMANO

Introduzione

A partire dalla fine del secolo scorso, lo studio in vivo del sistema nervoso centrale nell'uomo e delle sue alterazioni nell'invecchiamento fisiologico e nelle patologie neurologiche e psichiatriche ha conosciuto uno sviluppo senza precedenti. Tra i fattori responsabili di tale sviluppo vanno sicuramente annoverati i progressi realizzati nel campo delle metodologie di neuroimmagine di tipo strutturale (anatomico) e funzionale. Le prime sono rappresentate dalla tomografia computerizzata (TC) e dalla risonanza magnetica (RM), le seconde da tecniche funzionali, tra le quali vanno ricordate la tomografia a emissione di positroni (*Positron Emission Tomography*, PET), la risonanza magnetica funzionale (*functional Magnetic Resonance Imaging*, fMRI) e, più recentemente, la spettroscopia funzionale nel vicino infrarosso (*functional Near InfraRed Spectroscopy*, fNIRS).

Tecniche di neuroimmagine strutturale

La **tomografia computerizzata** rappresenta uno sviluppo dei principi della radiologia tradizionale. Sfruttando radia-

zioni ionizzanti (raggi X), la TC consente di riprodurre sezioni o strati (tomografia, dal greco *temno* = tagliare) del cervello del paziente. L'aggettivo computerizzata descrive la necessità, per la produzione di immagini (solitamente sezioni assiali o coronali), di un'elaborazione statistico-matematica dei dati, che richiede specifici algoritmi. È anche chiamata tomografia assiale computerizzata, poiché inizialmente le immagini erano generate solo sul piano assiale o trasversale; attualmente, grazie alla possibilità di movimento del corpo-macchina (*gantry*), si possono acquisire immagini anche in visione coronale.

La formazione dell'immagine TC è basata sul fatto che osso, liquido cerebrospinale e sostanze bianche e grigie hanno diversa densità e differenti coefficienti di assorbimento dei raggi X; questo determina un'attenuazione del fascio X, che è rilevato da appositi dispositivi. Per ciascuna sezione del cervello, la registrazione è ripetuta per diversi punti di entrata del fascio di radiazioni e a differenti angolazioni. In un'immagine TC (figura 6.1), il cervello appare grigio, il liquido cerebrospinale, l'aria e il grasso neri, l'osso e il calcio bianchi; il riversamento di sangue dai vasi (emorragia) appare di color bianco, l'infarto cerebrale per ostruzione dei vasi e l'edema cerebrale (con aumento di liquido interstiziale o intracellulare all'interno dell'encefalo) appariranno invece di color grigio scuro; i tumori possono apparire bianchi o grigio scuro.

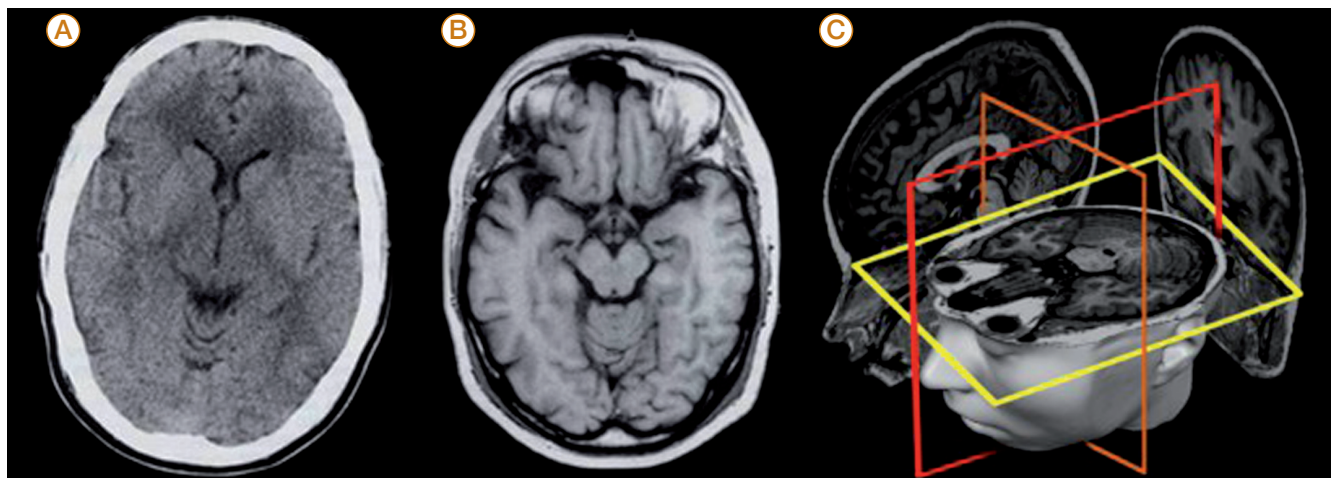


Figura 6.1 - Esempio di immagini TC (A), RM (B) e ricostruzione 3D dell'immagine RM (in rosso, sezione sagittale; in arancio, sezione coronale; in giallo, sezione assiale) (C).

riduceva l'attività delle cortecce somatosensoriali, quella di diminuita spiacevolezza riduceva la risposta nel cingolo anteriore. Inoltre, ci sono aree associative frontali, nella **cor-teccia prefrontale**, strettamente connesse con ACC, che sarebbero implicate nell'elaborazione successiva, anche di lungo termine, dell'esperienza del dolore, amplificandone o riducendone l'impatto in base alla valutazione circa le conseguenze della patologia dolorosa (per esempio, nel caso di malattie croniche con rischio per l'autonomia o per la vita del paziente), con effetti diversi in funzione della struttura di personalità del paziente e della sua capacità di reazione. Lesioni di queste regioni, o delle fibre bianche che le connettono alle aree limbiche, come nella **lesione frontale** o nella **psicocirurgia** largamente utilizzata nel secolo scorso per trattare gravi psicosi, producono una sindrome caratterizzata da scarsa reazione agli stimoli ambientali, inclusi quelli dolorosi: nei casi più eclatanti, il paziente percepisce lo stimolo, lo riconosce come doloroso, ma non sembra preoccuparsene affatto!

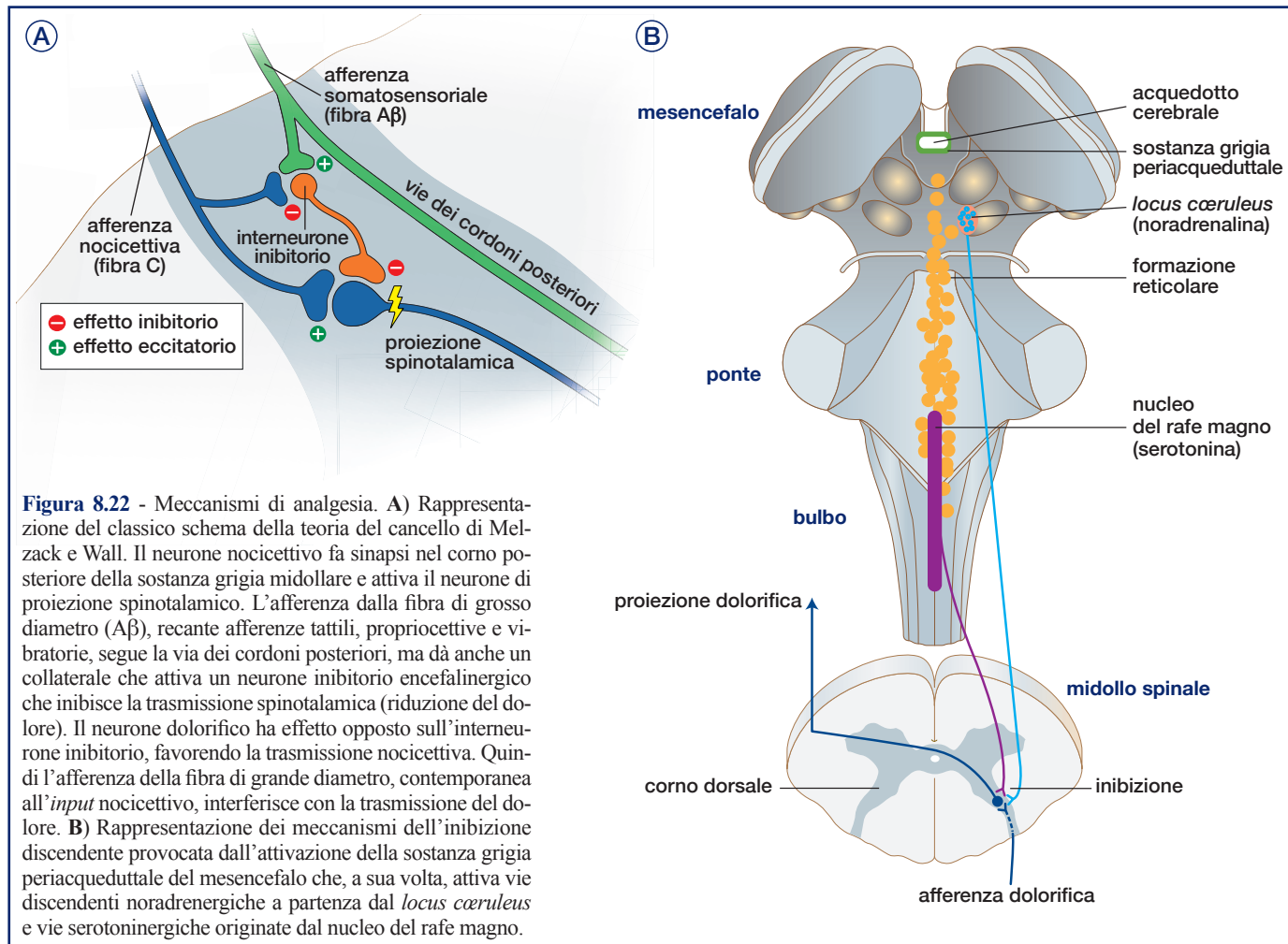
Insieme alle aree corticali, si attivano anche numerose strutture sottocorticali, che ricevono direttamente informazioni ascendenti. Una di esse è la **formazione reticolare**, ampiamente attivata durante l'ascesa dei segnali nocicettivi, che favorisce lo stato di allerta e le reazioni immediate al dolore; inoltre, le afferenze dirette all'ipotalmo e all'amigdala, men-

zionata in precedenza, permettono l'innesco di risposte autonome ed emotogene importanti per le reazioni più rapide al dolore (quali attivazione generalizzata e paura), favorendo i comportamenti difensivi immediati.

ANALGESIA

Il sistema nervoso possiede una capacità notevole di modulare le afferenze nocicettive in modo da ridurre il dolore percepito in determinate circostanze. I meccanismi dell'analgesia sono di due categorie principali, quelli di **origine spinale** e quelli di **origine sovraspinale**.

Del primo tipo fa parte la modulazione competitiva delle afferenze dolorifiche esercitata da fibre mieliniche di grosso calibro (tattili). È esperienza comune che un massaggio in una regione adiacente a quella dolorante o un massaggio profondo prima di un'iniezione può ridurre grandemente la sensazione dolorosa. Questo fenomeno è stato spiegato da Melzack e Wall con la famosa **teoria del cancello**, la quale postula che fibre di grosso calibro attivino interneuroni in grado d'inibire le fibre di proiezione nocicettive (figura 8.22). Perciò, quando una stimolazione tattile o pressoria profonda compete con il segnale nocicettivo, diminuendone l'intensità, si riduce la sensazione di dolore.



dai fusi neuromuscolari dei muscoli del collo (*vedere* riflessi spinali, capitolo 13). Invece, i riflessi cervicocervicali e vestibolocervicali, che determinano rotazione della testa in risposta a una sua rotazione passiva, sono sinergici.

Il *nucleo vestibolare inferiore* sembra avere il compito d'integrare informazioni provenienti da varie strutture, quali cervelletto e organi vestibolari, inviando poi i risultati di questa integrazione ai nuclei vestibolari controlaterali, al cervelletto, alla sostanza reticolare e al midollo spinale.

PERCEZIONE VESTIBOLARE A LIVELLO DELLA CORTECCIA CEREBRALE

Le proiezioni dei nuclei vestibolari terminano nei **nuclei ventrali posterolaterali** e **ventrali posteromediali del talamo**, che sono anche il bersaglio delle vie somatosensoriali. Da questi nuclei l'informazione vestibolare viene ritrasmessa all'area **somatosensoriale primaria** (SI), in particolare alle aree 3a e 2, alle aree **parietali posteriori** (area 7) e a una regione vicina all'area somatosensoriale secondaria (SII), chiamata **corteccia parietoinsulare** (figura 10.17): infatti, nelle aree 3a e 2 della scimmia sono stati registrati neuroni che rispondono alla rotazione del capo. A livello corticale i segnali su movimento e posizione della testa sono trasformati in percezione soggettiva della pro-

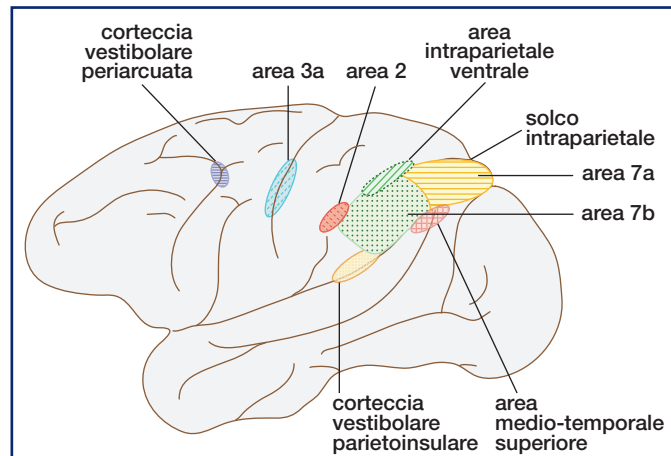


Figura 10.17 - Visione laterale di un emisfero di scimmia, che mostra le varie aree frontali, parietali e parietoinsulari nelle quali sono stati registrati neuroni con risposte allo stimolo vestibolare.

pria posizione dello spazio e del proprio movimento nel mondo esterno. È stato osservato, inoltre, che le aree attivate dalle informazioni vestibolari ricevono anche afferenze somatosensitive e visive. È probabile quindi che per generare la percezione della propria posizione e del proprio movimento nello spazio non venga usata solo l'informazione vestibolare, ma che essa venga integrata con segnali di natura somatosensoriale e visiva.

Effetti delle lesioni dell'apparato vestibolare

Una lesione monolaterale del labirinto o del nervo vestibolare, sia essa dovuta a processi patologici o prodotta sperimentalmente, determina sbilanciamento dei segnali provenienti dal lato leso rispetto a quello sano. Tra i sintomi di questo sbilanciamento ci sono, per esempio, le vertigini, cioè la percezione della rotazione del proprio corpo o degli oggetti dell'ambiente esterno.

A causa del controllo che il sistema vestibolare possiede sui movimenti oculari e della testa e su quelli posturali, si assiste a una rotazione di occhi e corpo verso il lato della lesione, interrotta da movimenti rapidi compensatori in direzione opposta. I riflessi vestiboloculari e vestibolospinali si riducono di ampiezza, mancando il segnale sensoriale dinamico. Tuttavia, questi sintomi vengono con il tempo compensati, anche se i riflessi dovuti a stimoli dinamici spesso rimangono poco efficaci. La capacità di compenso, che rivela un fenomeno di adattamento plastico, è dovuta sia all'attività di altre strutture corticali e sottocorticali che intervengono nel controllo dei segnali vestibolari, sia a modificazioni plastiche intrinseche dei neuroni dei nuclei vestibolari.

La *sindrome di Menière*, così chiamata perché descritta per la prima volta da Prosper Menière nel 1861, è caratterizzata da diminuzione dell'udito e tinnito, seguiti da vertigine. Queste manifestazioni avvengono periodicamente, con episodi sintomatici alternati a periodi di remissione. Nella progressione della malattia, però, la perdita dell'udito diventa un aspetto centrale. La malattia, la cui causa è ignota, è associata ad aumento del volume dell'endolinfa, spesso con ernie o rotture del labirinto membranoso. L'eziologia potrebbe essere comune con la correlata sindrome dell'*idropisia endolinfatica*, causata probabilmente da un'infezione, che determina all'inizio perdita dell'udito, seguita dopo parecchi anni da vertigine episodica.

Nella *cupulolitiasi* (chiamata anche vertigine parossistica posizionale benigna), gli otoliti che ricoprono le macule dell'utrículo e del sacculo si staccano, riversandosi nell'endolinfa dei canali semicircolari, provocando così una stimolazione erronea e conseguente sensazione di rotazione. Il sintomo prevalente è una forte sensazione di vertigine, tanto più pronunciata quanto più veloci sono i movimenti del soggetto. Le cause sono spesso ignote, andando dal trauma cranico allo stress prolungato, al ricambio degli otoliti.



Figura 13.10 - Riflesso miotatico inverso. A seguito di una contrazione esagerata (per esempio, dovuta al sollevamento di un peso eccessivo), si verifica l'attivazione degli organi tendinei del Golgi, che modulano negativamente i muscoli agonisti responsabili della contrazione stessa.

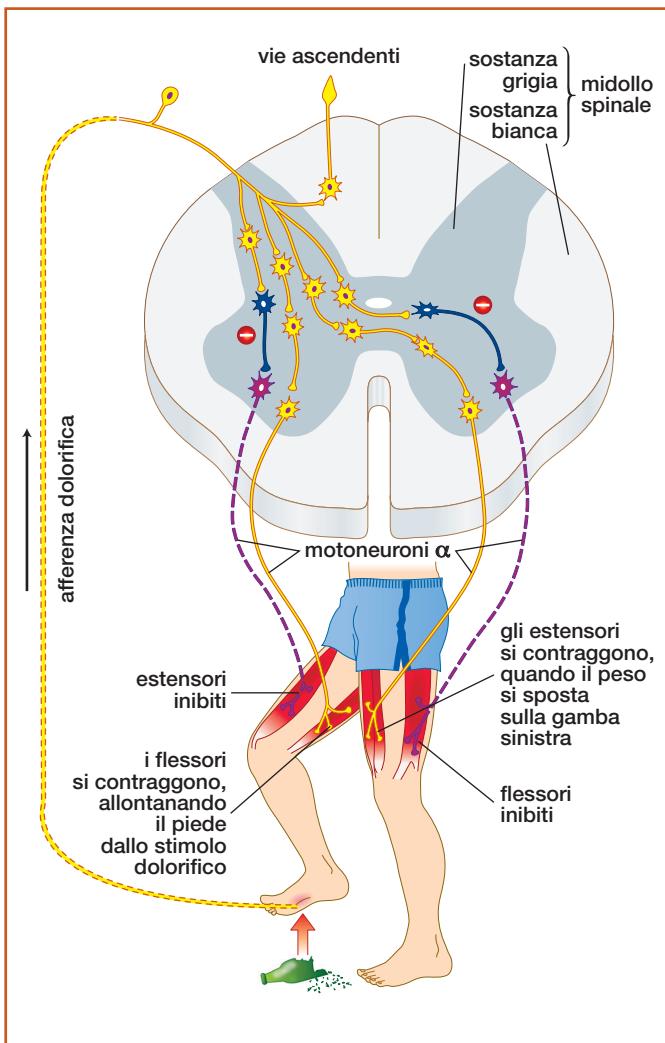


Figura 13.11 - Riflesso flessorio di retrazione. Uno stimolo doloroso sulla pianta del piede determina l'attivazione delle fibre sensoriali che trasmettono la stimolazione dolorifica alle radici dorsali. Qui la sensazione dolorifica prosegue da un lato verso i centri corticali responsabili della coscienza e della localizzazione dello stimolo; dall'altro lato lo stimolo giungerà su molteplici interneuroni spinali, sia eccitatori sia inibitori, che permettono il manifestarsi di una risposta riflessa complessa che coinvolge sia l'arto stimolato, che si allontanerà dallo stimolo, sia quello controlaterale, che si estenderà allo scopo di mantenere l'equilibrio.

Riflesso flessorio

Il più noto riflesso polisinnaptico è quello flessorio di retrazione. Esso consiste in una rapida retrazione di un arto in risposta a uno stimolo doloroso, generalmente eseguita contraendo tutti i muscoli flessori dell'arto stesso (come, per esempio, nel caso in cui si calpesti un oggetto acuminato; figura 13.11). Le fibre sensoriali che mediano questo riflesso sono generalmente di piccolo diametro, spesso amieliniche e, una volta giunte alle corna dorsali del midollo spinale, divergono con diramazioni terminali su molteplici interneuroni eccitatori e inibitori. Il risultato è una risposta motoria complessa, che coinvolge entrambi i lati del corpo: se, per esempio, lo stimolo doloroso è applicato alla pianta del piede destro e l'individuo staziona in posizione eretta, contemporaneamente alla flessione dell'arto destro stimolato il riflesso di retrazione produce anche una facilitazione degli estensori controlaterali, che ha la funzione di controbilanciare l'aumento di carico sulla gamba sinistra causato dal sollevamento della destra.

È interessante notare che la risposta motoria dell'arto controlaterale a quello stimolato si verifica solo quando l'individuo si trova in posizione eretta. Ciò costituisce una chiara dimostrazione di come le risposte riflesse, per quanto automatiche e stereotipate, possano variare ampiamente in funzione dello stato in cui si trova l'individuo nel momento in cui giunge la stimolazione sensoriale, producendo effetti adattativi in relazione al contesto. Un altro esempio sulla stessa linea è costituito dalla possibilità dei sistemi riflessi di variare la risposta in funzione dell'intensità della stimolazione sensoriale: per esempio, se si appoggia la mano su un forno relativamente caldo, il riflesso flessorio generato produrrà solo una rapida retrazione del polso e del gomito, ma se il forno è rovente si produrrà un'improvvisa retrazione di tutto l'arto, scatenata dalla contemporanea contrazione dei muscoli flessori di tutte le articolazioni.

GENERATORI CENTRALI DI SCHEMI MOTORI

Sia i vertebrati sia gli invertebrati possiedono microcircuiti neurali preformati, spesso già presenti alla nascita, che contengono tutte le informazioni necessarie per coordinare speci-

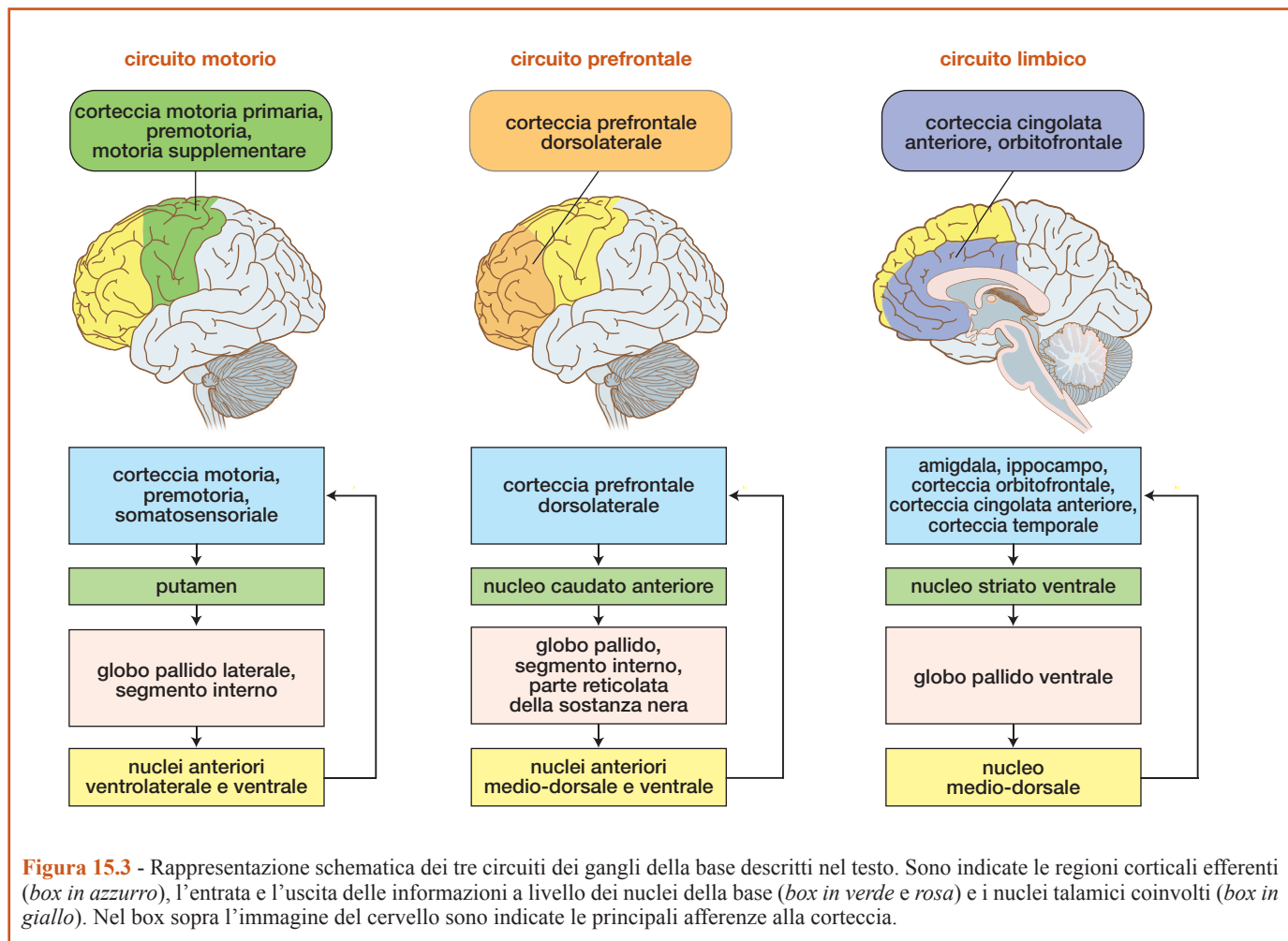


Figura 15.3 - Rappresentazione schematica dei tre circuiti dei gangli della base descritti nel testo. Sono indicate le regioni corticali efferenti (box in azzurro), l'entrata e l'uscita delle informazioni a livello dei nuclei della base (box in verde e rosa) e i nuclei talamici coinvolti (box in giallo). Nel box sopra l'immagine del cervello sono indicate le principali afferenze alla corteccia.

- **Circuito sensorimotorio putaminale**, le cui efferenze sono dirette principalmente alla corteccia motoria primaria, all'area motoria supplementare e alla corteccia premotoria.
- **Circuito associativo caudatale**, le cui fibre efferenti sono dirette alla corteccia prefrontale dorsolaterale.
- **Circuito limbico**, attraverso il quale lo striato ventrale invia efferenze alla corteccia cingolata anteriore e a quella prefrontale mediale/orbitofrontale; l'area ventrale dello striato, a sua volta, riceve informazioni anche da strutture limbiche, quali amigdala e ippocampo.

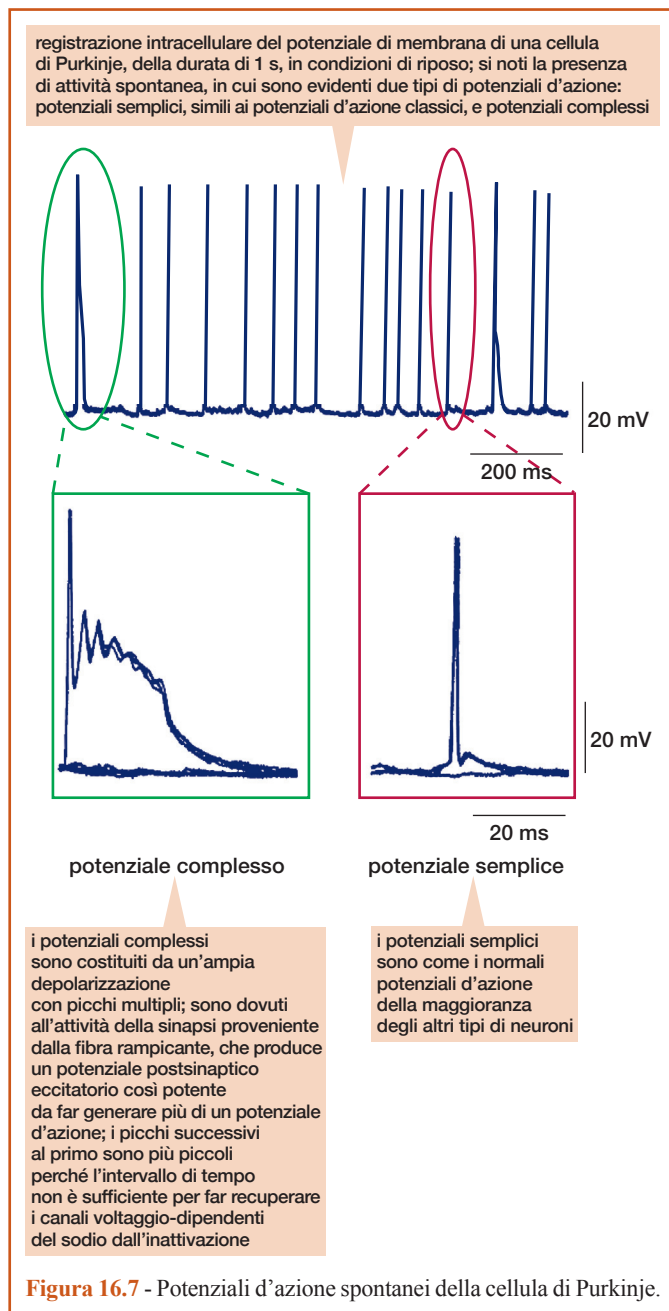
Il **circuito putaminale (circuito motorio)** interviene nell'esecuzione dei movimenti appresi, ossia di quei modelli di attività motoria che richiedono apprendimento. Esso riceve informazioni dalle aree corticali adiacenti alla corteccia motoria primaria, quali aree motoria supplementare, premotoria e sensoriale primaria, sebbene non riceva *input* diretti da quest'ultima. A sua volta, il putamen invia proiezioni alla corteccia motoria primaria, a quella premotoria e all'area motoria supplementare.

Il **circuito caudatale (circuito prefrontale)** interviene nel controllo cognitivo delle sequenze motorie, ossia nell'esecuzione degli atti motori che si attivano in conseguenza di processi cerebrali cognitivi, che utilizzano sia l'informazione sensoriale sia quella contenuta in memoria. Esso riceve af-

ferenze dalle aree corticali di associazione sia frontale sia parietoccipitotemporale che interpretano le varie informazioni sotto forma di rappresentazioni mentali, per rinviare principalmente alla corteccia prefrontale, oltre che a quella premotoria e all'area motoria supplementare, ma non alla corteccia motoria primaria. In tal modo, i nuclei della base esercitano il controllo cognitivo dell'attività motoria, ossia la scelta dello schema motorio da mettere in atto al fine di raggiungere uno scopo complesso (figura 15.3). In questo contesto, l'attivazione del circuito della via diretta "rinforza" il piano cognitivo-esecutivo; l'attivazione del circuito della via indiretta invece riduce quella del piano iniziale, facilitando la messa in atto di piani e strategie alternativi.

Tutte le funzioni esecutive, quali *working memory*, presa di decisioni, pianificazione strategica, capacità di prevedere le conseguenze di un'azione o di un comportamento e capacità d'inibire strategie o decisioni adeguandole al contesto richiedono dunque il coinvolgimento del circuito prefrontale dei nuclei della base per essere messe in atto con efficienza e rapidità.

A studenti e lettori appassionati di sport potrà interessare sapere che ciò che veramente contraddistingue un/a *top player* di uno sport, è proprio la capacità di attivare con efficienza questo circuito, rendendo così le decisioni presenti "sul campo" più efficienti e rapide (quasi automatiche).



La **cellula di Purkinje** genera spontaneamente potenziali d'azione, anche in assenza di *input* (figura 16.7). Le oltre 100.000 sinapsi che riceve dalle fibre parallele fanno aumentare la frequenza di scarica in modo graduato, a seconda della loro frequenza e delle sommazioni spaziale e temporale. Le sinapsi che provengono dagli interneuroni inibitori la fanno diminuire. Al contrario, la fibra rampicante è una sola, ma ha un effetto potentissimo: produce una depolarizzazione ampiamente soprasoglia, che genera un treno di 3-5 potenziali d'azione sovrapposti al potenziale postsinaptico: questo tipo di segnale, tipico della cellula di Purkinje, prende il nome di **potenziale complesso**, per distinguerlo dai normali potenziali d'azione che in questa cellula prendono il nome di **potenziali semplici** (figura 16.7).

L'unica via di uscita dalla corteccia cerebellare è costituita dagli assoni delle cellule di Purkinje (figura 16.6), che proiettano ai nuclei profondi con sinapsi inibitorie (GABAergiche). Quindi, l'unico segnale in uscita dalla corteccia del cervelletto è inibitorio e ha l'effetto di modulare in modo molto preciso la continua scarica di potenziali d'azione dei neuroni dei nuclei cerebellari profondi. La scarica dei nuclei cerebellari profondi, modulata dalle cellule di Purkinje, è il segnale in uscita dal cervelletto che svolge tutte le funzioni di miglioramento dei segnali motori, cognitivi, emotivi e sensoriali.

Perché i sistemi afferenti sono di due tipi così diversi come le fibre muscolari e le fibre rampicanti? Questo doppio sistema di afferenza è indispensabile per le funzioni cerebellari, com'è dimostrato dal fatto che una disfunzione di uno di essi equivale a una completa distruzione del cervelletto. La teoria più accreditata attribuisce alla fibra rampicante il ruolo di segnale di errore. L'interazione del segnale generato dalla fibra rampicante con quello delle fibre parallele provoca una modificazione plastica del circuito, in modo da ridurre o perfino azzerare l'errore: in pratica, porta alla formazione o alla modificazione di un modulo del modello interno. Quindi, la proprietà fondamentale dei circuiti del cervelletto è la loro plasticità, che permette continui rimodellamenti e aggiornamenti dei modelli interni, in modo da fornire segnali che evitino gli errori di esecuzione o che migliorino le funzioni del sistema nervoso centrale.

LETTURE CONSIGLIATE

- BAUMANN O, BORRA RJ, BOWER JM ET AL: *Consensus paper: the role of the cerebellum in perceptual processes*. Cerebellum 14(2): 197-220, 2015. doi: 10.1007/s12311-014-0627-7.
- BODRANGHIEN F, BASTIAN A, CASALI C ET AL: *Consensus paper: revisiting the symptoms and signs of cerebellar syndrome*. Cerebellum 15(3): 369-391, 2016. doi: 10.1007/s12311-015-0687-3.
- D'ANGELO E, CASALI S: *Seeking a unified framework for cerebellar function and dysfunction: from circuit operations to cognition*. Front Neural Circuits 6(116): 1-23, 2013. doi: 10.3389/fncir.2012.00116.
- ITO M: *Cerebellar circuitry as a neuronal machine*. Prog Neurobiol 78: 272-303, 2006.
- ITO M: *Control of mental activities by internal models in the cerebellum*. Nat Rev Neurosci 9: 304-313, 2008.

Si rimanda lo studente a eseguire il test di autovalutazione, online.

porzione anteriore i **nuclei preottico e soprachiasmatico**, nell'area intermedia i **nuclei dorsomediale e ventromediale**, mentre in quella posteriore il **nucleo posteriore** e i **corpi mammillari**.

- La **zona laterale** è caratterizzata da una fittissima rete neuronale che, a differenza delle due sezioni precedenti, rende difficoltosa l'individuazione di singoli nuclei.

In generale, l'ipotalamo agisce per mantenere l'equilibrio omeostatico, innescando, mediante numerose afferenze ed efferenze, **risposte umorali**, attraverso il rilascio di ormoni a livello ipofisario, **risposte viscerali**, attraverso il sistema nervoso autonomo, e **risposte motorie**, attraverso la generazione di comportamenti motori appropriati.

Per quanto concerne le risposte umorali, l'ipotalamo è collegato all'**ipofisi** (o ghiandola pituitaria) tramite un peduncolo, chiamato **infundibulo**. Grazie a questa connessione diretta, l'ipotalamo regola ad ampio raggio il sistema endocrino attraverso la secrezione di peptidi che possono agire come normali neurotrasmettitori a livello sinaptico, oppure come ormoni rilasciati nel circolo ematico, raggiungendo così cellule bersaglio situate a distanza. In tal modo, questi neuroni operano come trasduttori del segnale, ovvero traducendo il segnale elettrico del sistema nervoso in un segnale ormonale "comprensibile" dal sistema endocrino.

I **neuroni neuroendocrini** sono localizzati nella zona periventricolare dell'ipotalamo e si distinguono in due tipi in base al loro meccanismo d'azione: **magnocellulari** e **parvocellulari** (figura 18.2).

- I **neuroni magnocellulari** si trovano nei nuclei sopraottico e paraventricolare e liberano **vasopressina** (coinvolta nel controllo della pressione arteriosa) e **ossitocina** (importante per il controllo delle contrazioni muscolari durante il parto). Queste sostanze vengono liberate direttamente nel circolo sistemico attraverso i vasi presenti nell'ipofisi posteriore, detta **neuroipofisi**.
- I **neuroni parvocellulari**, invece, che si trovano in diverse regioni ipotalamiche, tra cui il nucleo paraventricolare e il nucleo arcuato adiacenti al III ventricolo, agiscono in maniera più indiretta: rilasciano ormoni regolatori in un plesso di capillari, detto sistema portale ipotalamo-ipofisario. I peptidi così in circolo stimolano o inibiscono il rilascio di ormoni da parte dell'ipofisi anteriore, che è una vera e propria ghiandola (**adenoipofisi**). Poiché i neuroni parvocellulari consentono il rilascio di altri ormoni a livello dell'adenoipofisi, essi vengono chiamati **ormoni liberanti o fattori di rilascio** (*Releasing Factor, RF*). Questi ormoni sono numerosissimi e presiedono funzioni che vanno dalla crescita, alla stimolazione delle gonadi e del metabolismo e alla secrezione di cortisolo (tabella 18.I).

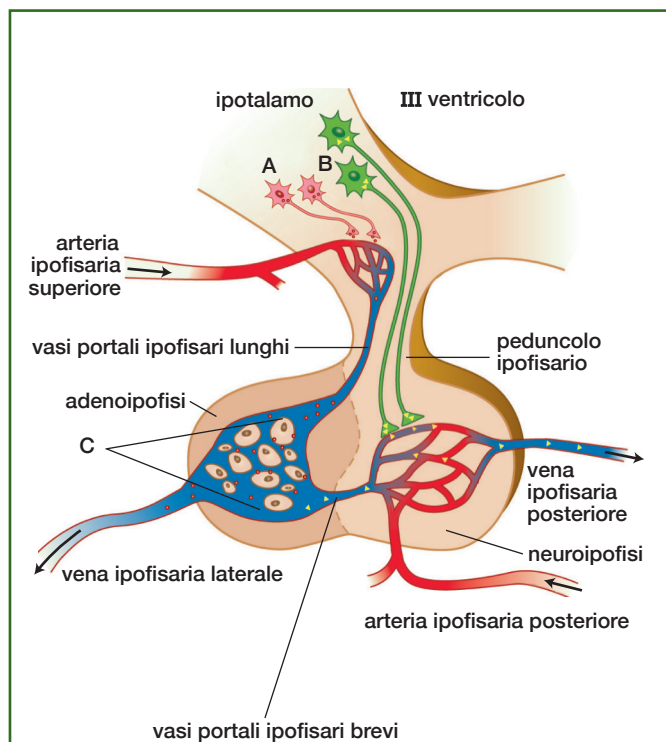


Figura 18.2 - Rappresentazione del circolo portale ipotalamo-ipofisario. A = neuroni ipotalamici parvocellulari che producono ormoni che regolano l'attività endocrina dell'ipofisi anteriore; B = neuroni ipotalamici magnocellulari che producono gli ormoni accumulati dall'ipofisi posteriore; C = cellule endocrine dell'ipofisi anteriore.

Tabella 18.I - Sostanze sotto il controllo ipotalamico.

IPOFISI ANTERIORE		
ormone	organo bersaglio	funzione
ormone follicolostimolante (FSH)	gonadi	ovulazione, spermatogenesi
ormone luteinico (LH)	gonadi	maturazioni ovarica e spermatica
ormone tireostimolante (TSH)	tiroide	secrezione di ormone tiroideo (aumento del metabolismo)
ormone adrenocorticotropo (ACTH)	corticale surrenale	secrezione di cortisolo (mobilizzazione dell'energia immagazzinata; inibizione immunitaria)
ormone della crescita (GH)	tutte le cellule	stimola la sintesi proteica
prolattina	ghiandole mammarie	crescita e secrezione di latte
IPOFISI POSTERIORE		
sostanza	organo bersaglio	funzione
ossitocina	muscolatura uterina	contrazione durante il parto
vasopressina	circolo periferico e rene	aumento della pressione arteriosa

Frequenza cardiaca e sua variabilità come indici di equilibrio simpatico-vagale

Come si è già brevemente descritto, il cuore è doppiamente innervato sia dal sistema nervoso simpatico sia dal parasimpatico. L'attività parasimpatica ha la funzione di rallentare frequenza e contrattilità cardiaca ed è controllata dal nervo vago e dai suoi tre nuclei centrali dedicati all'attività cardiovascolare: nucleo motore dorsale del vago, nucleo ambiguo e nucleo del tratto solitario. Il sistema simpatico innerva il cuore tramite la parte cefalica della catena gangliare simpatica, ovvero plesso cefalico, plesso brachiale e fibre simpatiche intercostali, e tale stimolazione aumenta frequenza e contrattilità cardiaca. Il risultato di questa complessa interazione tra le due divisioni autonome produce un ritmo cardiaco che ha aspetto caotico, analogamente all'elettroencefalogramma: la frequenza cardiaca oscilla su e giù con ampiezza e frequenza alquanto irregolari. Partendo dall'elettrocardiogramma (ECG), facile da misurare mediante un triangolo di elettrodi sul torace, il segnale cardiaco appare con notevole ampiezza dell'ordine di 1 mV. Il calcolo della frequenza cardiaca viene effettuato misurando l'intervallo tra due onde R successive in millisecondi (l'ampio picco dell'onda R corrisponde alla veloce depolarizzazione ventricolare con contrazione sistolica). Tale misura prende il nome di IBI (*Inter Beat Interval*). La frequenza cardiaca (FC) in bpm si calcola semplicemente $FC = 60.000/IBI$ (ms) e può essere misurata battito per battito, ovvero a ogni coppia di battiti adiacenti. La successione di valori di FC in funzione dei battiti nel tempo permette di costruire un cardiogramma (figura 19.9). Si noti che il cardiogramma può essere rappresentato, in funzione del tempo (s o min in ascissa), sia come frequenza in bpm sia come IBI in ms (figura 19.9), in ordinata: quest'ultima rappresentazione, sebbene sia meno intuitiva, è la più frequente.

Se si misura la frequenza cardiaca per un periodo di almeno un paio di minuti, il cardiogramma apparirà piuttosto complesso e caotico (figura 19.10, traccia in alto, riportata come originale); l'analisi di tale variabilità è definita variabilità della frequenza cardiaca (HRV), ma al suo interno è possibile individuare diverse componenti di frequenza, che possono essere separate mediante analisi spettrale: una componente ad alta frequenza (HF), nell'intervallo 0,15-0,4 Hz (figura 19.10, quarta traccia dall'alto indicata con HF e, sui grafici spettrali, colorata in verde), legata fondamentalmente all'influenza respiratoria vagale sul cuore, che coincide spesso con la frequenza respiratoria ed è detta anche aritmia sinusale respira-

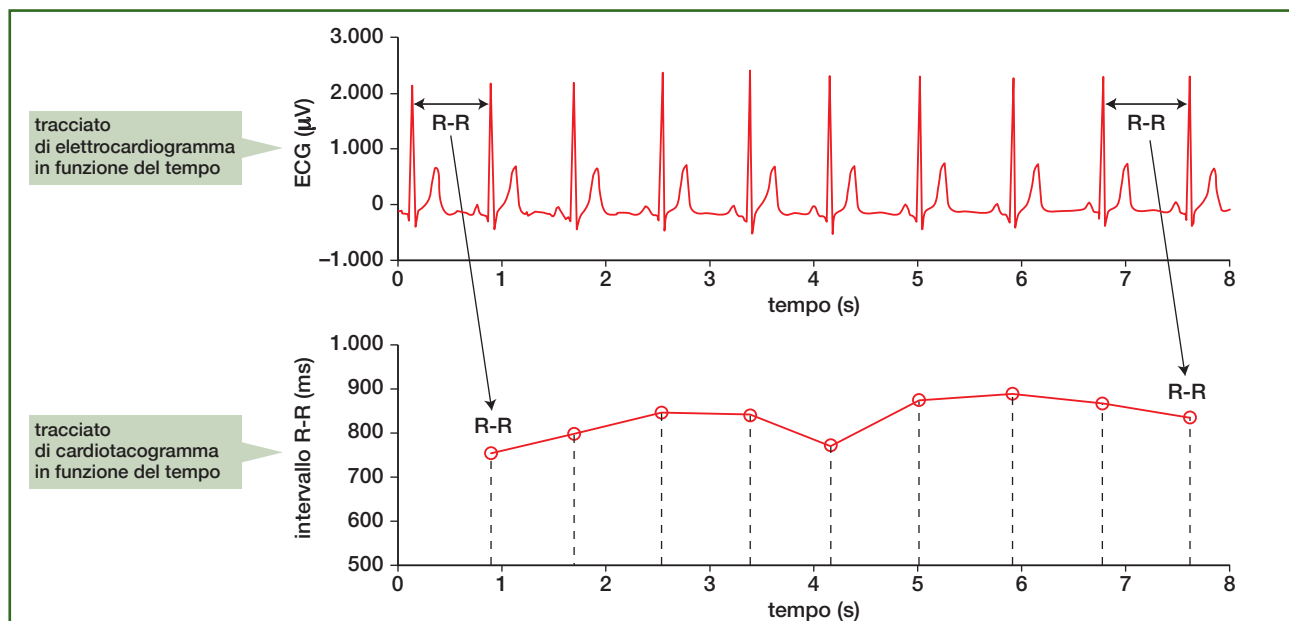


Figura 19.9 - Nei cardiografi analogici (elettronici, con condensatori che si caricano) veniva calcolato *online* l'intervallo tra due onde R successive in ms (ma, volendo, si può calcolare la corrispondente frequenza cardiaca in bpm) e il valore (*in ordinata*) veniva riportato nel cardiogramma solo in corrispondenza temporale della comparsa della seconda onda R (*traccia sotto*). Con l'attuale strumentazione digitale, il cardiogramma è costruito *offline* e il valore può essere attribuito al centro dell'intervallo tra due onde R o, meglio, può essere interpolato in maniera da avere il cardiogramma costruito con intervalli regolari (per esempio, ogni 0,5 s oppure ogni secondo) e non irregolari (come sono le onde R). La variabilità della frequenza cardiaca riguarda le oscillazioni di tali intervalli sopra e sotto la media.

CORRELATI NEURALI DELLA PAURA

La paura è uno stato emotivo caratterizzato da modificazioni corporee, quali aumento del battito cardiaco e della frequenza del respiro, e da comportamenti, quali fuga, aggressione e immobilità, innescati dalla presenza di un pericolo, vero o presunto. Queste modificazioni corporee hanno lo scopo di porre l'organismo nelle condizioni ottimali per rispondere al pericolo. È, quindi, appropriato e fisiologico manifestare risposte di paura in presenza di un pericolo. Quando queste risposte compaiono in assenza di un pericolo, come negli attacchi di panico e nelle fobie, o quando persistono a lungo dopo che il pericolo è cessato, come nei disturbi da stress post-traumatici, la paura diventa inappropriata, patologica.

In quanto efficaci per la sopravvivenza dell'individuo e della specie, le risposte corporee e i comportamenti associati alla paura sono stati conservati nel corso dell'evoluzione, risultando presenti in tutti i vertebrati, uomo compreso. Di conseguenza, anche i circuiti cerebrali preposti alla regolazione di queste risposte sono evolutivamente conservati e hanno quindi un'origine filogenetica molto antica. Per questo motivo, molti studi impiegano modelli sperimentali animali, come roditori e primati, per indagare i correlati neurali della paura. Da queste ricerche è emerso che la paura è mediata da un circuito cerebrale particolarmente complesso, in cui un ruolo fondamentale è svolto da una struttura del telencefalo detta amigdala.

Amigdala

L'**amigdala** si trova nella parte più interna del lobo temporale ed è così chiamata per la sua forma che ricorda una mandorla (in greco, amigdala significa mandorla). L'amigdala, presente nei vertebrati (figura 20.4), ha un'origine filogenetica molto antica: un primordio di questa struttura lo si trova già nei rettili, nei pesci e negli anfibi e una struttura analoga all'amigdala è presente anche negli uccelli. Numerose evidenze sperimentali hanno dimostrato che l'amigdala svolge un ruolo prominente nei processi legati alla paura. In tutti i vertebrati, uomo compreso, l'attività di questa struttura aumenta notevolmente in presenza di un pericolo, mentre in assenza di un pericolo, la sua stimolazione elettrica è in grado d'indurre reazioni di pau-

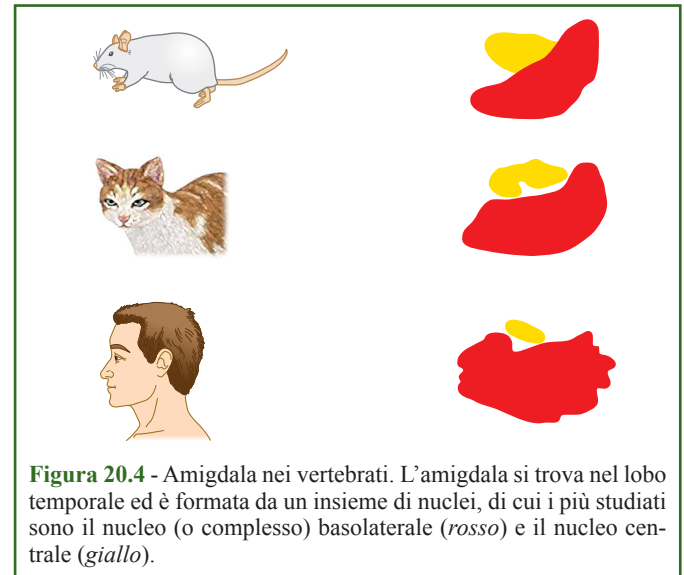


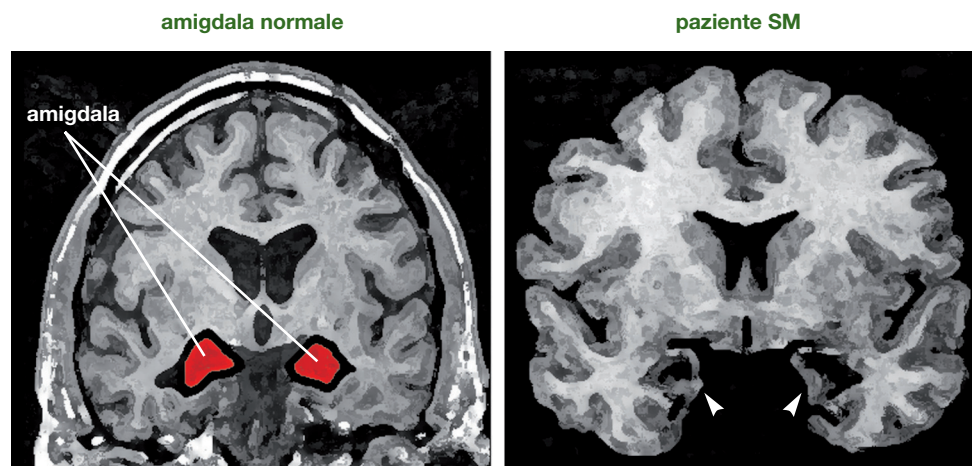
Figura 20.4 - Amigdala nei vertebrati. L'amigdala si trova nel lobo temporale ed è formata da un insieme di nuclei, di cui i più studiati sono il nucleo (o complesso) basolaterale (rosso) e il nucleo centrale (giallo).

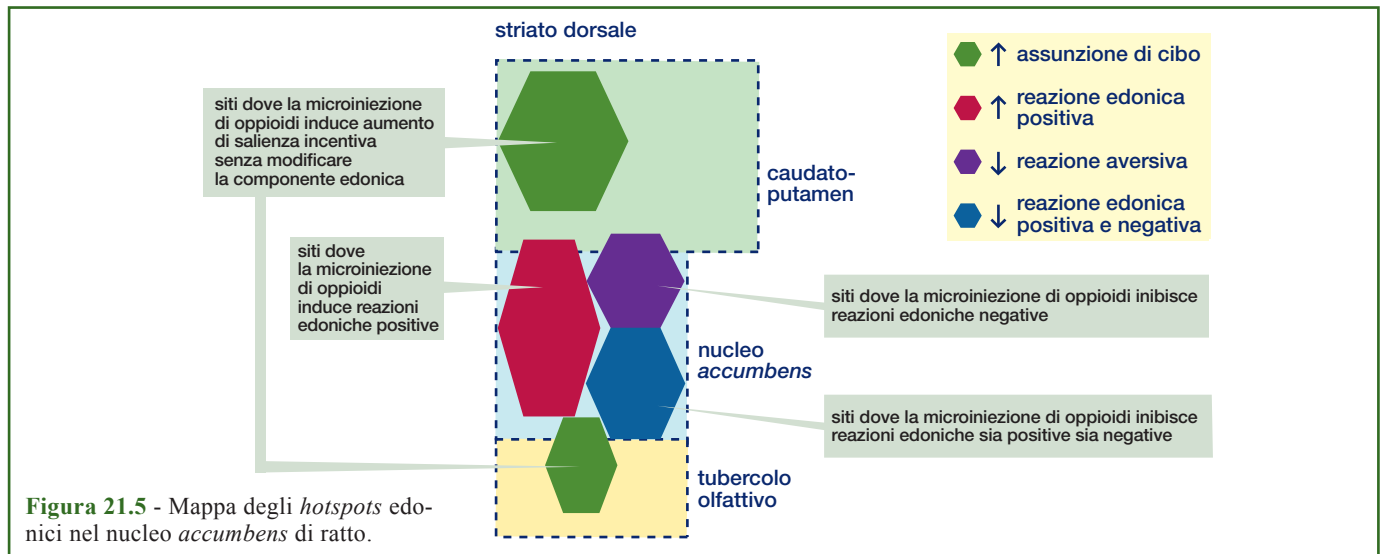
ra e ansia; inoltre, la distruzione chirurgica dell'amigdala nei topolini di laboratorio fa sì che essi si avvicinino incautamente a un gatto e, nello stesso modo, la sua distruzione nelle scimmie fa sì che non provino paura in presenza di un serpente.

Gli effetti della mancanza dell'amigdala nell'uomo sono stati studiati in casi clinici molto rari. Tra questi, il caso meglio noto è quello della **paziente SM**, una donna affetta dalla **sindrome di Urbach-Wiethe**, la quale, in conseguenza di questo disturbo, ha riportato un danno bilaterale dell'amigdala (figura 20.5). In linea con i risultati ottenuti negli esperimenti sugli animali, anche SM, quando esposta a pericoli come un serpente velenoso o una tarantola, non mostra alcuna reazione di paura, tentando addirittura di afferrarli e mettendo così a repentaglio la propria vita.

L'insieme di questi dati fornisce una solida prova a supporto dell'idea che l'amigdala svolge un ruolo cruciale negli stati emotivi connessi con la paura. Studi di neuroimmagine funzionale hanno anche rivelato che l'attività dell'amigdala aumenta eccessivamente nei disturbi della sfera affettiva legati alla paura e all'ansia, quali **attacchi di panico**, **fobie** e **disturbi da stress post-traumatici** (box *Disturbo da stress post-traumatico*).

Figura 20.5 - Paziente SM. Esistono casi clinici molto rari in cui si ha un danno cerebrale circoscritto all'amigdala. In figura è rappresentato il cervello della paziente SM (descritta da Antonio e Hanna Damasio; Adolphs et al), una giovane donna che, in conseguenza di una rara malattia genetica (sindrome di Urbach-Wiethe), ha riportato un danno all'amigdala in entrambi gli emisferi. Come si può notare dalla figura, questo caso clinico è particolarmente interessante, perché il danno ha colpito l'amigdala (*punte di freccia*), mentre le altre strutture cerebrali adiacenti, come l'ippocampo, sono rimaste intatte e funzionanti.





cosiddetto *guscio* (*shell*, letteralmente *conchiglia*) del nucleo *accumbens* e nel globo pallido interno sono presenti sottoregioni, con connessioni specifiche, che portano a espressioni somatiche tipiche di piacere o disgusto (figura 21.5). Più recentemente sono state identificate sottoregioni della corteccia limbica (corteccia orbitofrontale e insula) con caratteristiche analoghe. Questi siti sono stati denominati *punti caldi edonici* (*hedonic hotspots*). Mentre la salienza incentiva è sensibile alla trasmissione sinaptica DAergica e alla sua modulazione fisiologica o farmacologica, il valore edonico è insensibile a tali manipolazioni, ma sensibile alla manipolazione di altri sistemi neurotrasmettitoriali, quali quello degli oppioidi, degli endocannabinoidi e dell'oressina. Per esempio, topi in cui sia stato inattivato geneticamente l'enzima biosintetico della dopamina in maniera selettiva nei neuroni DAergici (topi DD, *Dopamine Deficient*) mostrano deficit marcati in test locomotori e motivazionali, ma conservano la sensibilità a stimoli piacevoli o spiacevoli (come, per esempio, sapore dolce o amaro). D'altra parte, topi in cui sia stato parzialmente inattivato geneticamente il trasportatore per la dopamina responsabile per la sua ricaptazione a livello sinaptico, e siano quindi iperDAergici, hanno risposte esaltate a test di salienza incentiva, ma non mostrano alterazioni a test di preferenza edonica. Risulta quindi ora più chiaro che la nozione di DA come molecola del piacere è poco corretta e che i circuiti della salienza incentiva e del valore edonico sono separati e sperimentalmente dissociabili.

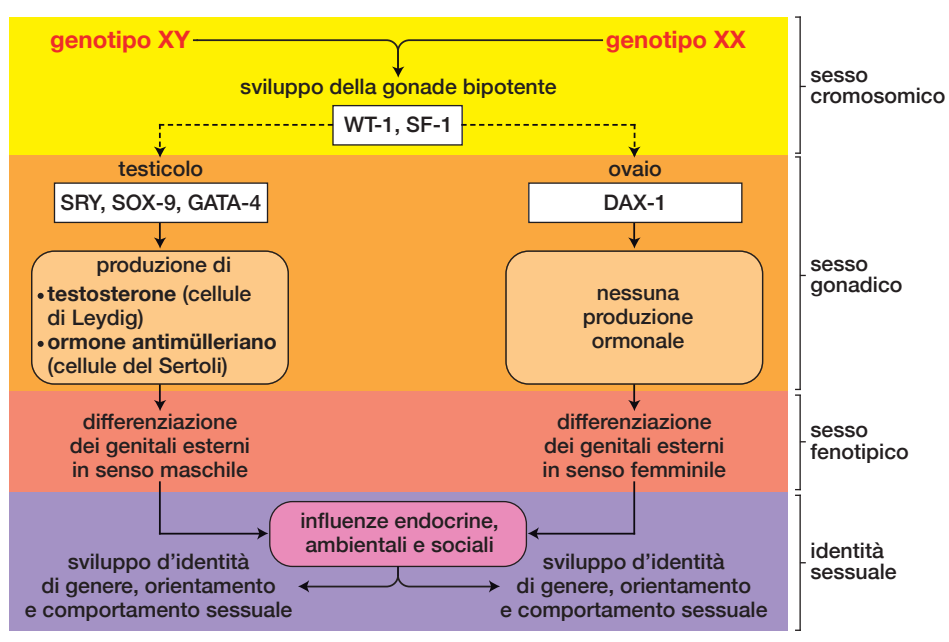
INTERAZIONI TRA CIRCUITI OMEOSTATICI E DELLA RICOMPENSA

La distinzione tra i sistemi motivazionali omeostatico e della ricompensa ha un valore principalmente descrittivo-didattico, in quanto i due sistemi sono fortemente interrelati da un punto di vista sia circuitale sia funzionale. Si ha influenza sia dei segnali omeostatici sui circuiti della ricompensa (regolazione *bottom-up*) sia dei rinforzi sui circuiti omeostatici (regolazio-

ne *top-down*). Si illustrano questi punti usando come esempio il metabolismo energetico e, in particolare, il controllo dell'assunzione di cibo.

- **Regolazione *bottom-up*** - Lo stato metabolico altera il valore di rinforzo degli alimenti. È, per esempio, esperienza comune che il piacere legato al consumo di un particolare cibo è aumentato o diminuito dallo stato di fame o sazietà (ovvero dallo stato dei circuiti omeostatici atti a mantenere il bilancio energetico dell'organismo). Lo stato metabolico può modulare le proprietà sensoriali dei rinforzi agendo sulle vie sensoriali: per esempio, ormoni metabolici, quali leptina (segnale di adiposità) o *glucagon-like peptide* (segnale di sazietà), alterano l'attività dei recettori e delle fibre gustative. Peraltro, segnali metabolici possono anche agire direttamente sul sistema DAergico. Sono state dimostrate vie dirette da neuroni esprimenti *melanin-concentrating hormone* od oressina dell'ipotalamo laterale, il tradizionale "centro della sazietà" (capitolo 18), ai neuroni DAergici, che a loro volta esprimono recettori per ormoni metabolici (per esempio, leptina e grelina).
- **Regolazione *top-down*** - Il controllo dei sistemi della ricompensa sull'ipotalamo è fondamentale per la sopravvivenza dell'animale, per esempio, orientando verso la scelta di cibi a maggior valore incentivante/edonico, che sono di regola quelli con alto contenuto energetico. Per contro, la presenza di un ambiente ricco di cibi porta a disregolazioni metaboliche: per esempio, si può indurre obesità nell'animale esponendolo a una dieta appetitosa (la cosiddetta dieta *cafeteria*). Le basi neurofisiologiche di questo controllo risiedono nella proiezione diretta o indiretta (tramite il globo pallido interno) del nucleo *accumbens* all'ipotalamo laterale. La stimolazione di questa via porta ad aumento di consumo di cibi palatabili. Esiste anche la cosiddetta soppressione cognitiva dei segnali di sazietà. Questo fenomeno è mediato da associazioni stimolo-stimolo nel *loop* CSTC limbico o nell'amigdala trasmesse all'ipotalamo tramite vie dirette cortico-amigdalo-ipotalamiche, che portano a indurre assunzione di cibo anche nell'animale sazio.

Figura 22.3 - Il processo che porta allo sviluppo delle varie componenti del sesso biologico parte dall'espressione dei geni, in particolare il gene SRY del cromosoma Y, estrinsecandosi dapprima nel sesso gonadico e poi articolandosi attraverso la direzione ormonale nelle sue componenti fenotipiche e neuropsichiche. Le frecce tratteggiate indicano il ruolo che i geni WT-1 e SF-1 hanno in entrambe le linee del processo di determinazione sessuale.



monia con il genere assegnato alla nascita; di contro, gli individui transgender (una delle numerose mutevoli e imperfette espressioni con cui vengono rappresentati) si identificano con un genere diverso da quello assegnato alla nascita. Interpretando, com'è giusto e come accade per l'orientamento, il genere con un *continuum*, non può non darsi un'oscillazione, più o meno localizzata nel tempo, attualmente definita come *fluidità di genere*.

Neurofisiologia del genere

Gli ormoni, agendo da messaggeri chimici, modulano l'espressione genica nelle cellule bersaglio; le diverse disponibilità, quantità e pulsatilità degli ormoni sessuali comportano un ruolo modellante durante le fasi prenatale, puberale e adulta su vari aspetti biologici, incluse, come già espresso dal concetto di ENP, molte regioni cerebrali, differenziandone i circuiti neurali lungo linee prevalentemente femminili o modificate in senso maschile.

Il cervello dimorfico e la sua relazione con il sistema endocrino rappresentano il substrato anatomico dei processi psico-sessuali: è noto come gli *estrogeni* esercitino effetti sulla plasticità delle spine dendritiche in maniera dipendente dal ciclo mestruale, con conseguenze comportamentali articolate e non completamente comprese. Allo stesso modo è stato osservato come i sintomi schizofrenici siano più intensi durante la fase a basso contenuto di estradiolo, suggerendo che gli estrogeni possano avere un ruolo protettivo nell'espressione della schizofrenia.

Diverse sono le strutture identificate negli anni come sessualmente dimorfiche. Differenze sessuali strutturali sono state studiate approfonditamente nell'*ipotalamo*. *In primis* il *nucleo sessualmente dimorfico dell'area preottica* (SDN-POA, noto anche come nucleo interstiziale dell'ipotalamo anteriore-1/*INAH-1*) è stato osservato come più grande negli uomini di circa 2,5 volte, contenendo 2,2 volte più cellule rispetto a

quella delle donne. Successivamente anche *INAH-2* e *INAH-3* sono state individuate come aree sessualmente dimorfiche, mostrando volumi maggiori negli uomini rispetto alle donne (rispettivamente, 2,8 e 2 volte più grandi). *L'amigdala* è più grande negli uomini e presenta in media maggiore densità di recettori per gli androgeni rispetto ai recettori degli estrogeni, mentre porzioni dell'*ippocampo* sono più grandi nelle donne e con maggiore densità di estrogeni rispetto ai recettori degli androgeni.

Il volume di strutture grigie, come corteccia frontorbitale, giro

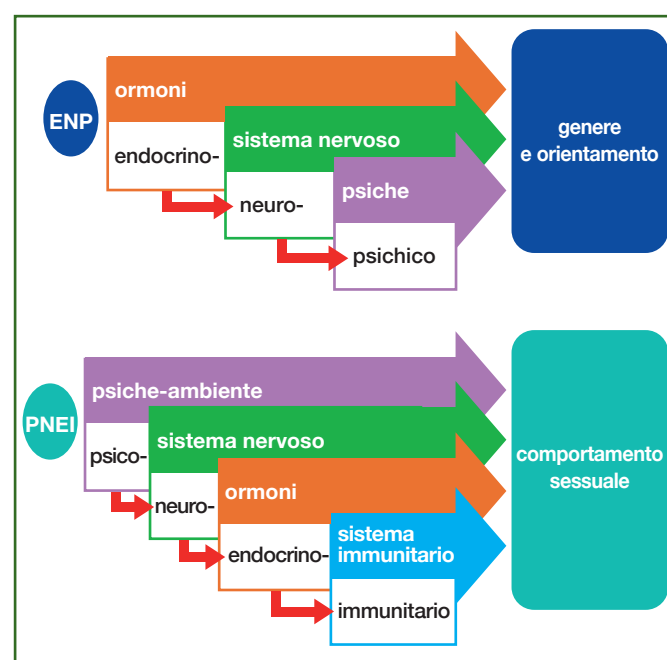


Figura 22.4 - Il flusso endocrinoneuropsichico (ENP) spiega la genesi del genere e in certa misura anche dell'orientamento, mentre quello psiconeuroendocrinoimmunitario (PNEI) è spesso esplicativo sia del comportamento sessuale sia delle sue alterazioni.

Connettoma umano

Lo Human Connectome Project (www.humanconnectome.org) è stato avviato nel 2010 su iniziativa dei National Institutes of Health negli Stati Uniti d'America, in risposta alla nascente sfida di mappatura del connettoma umano. Inizialmente il progetto era finalizzato alla raccolta di misurazioni della connettività cerebrale strutturale e funzionale in un campione di circa 1.100 giovani adulti (22-35 anni di età), inclusi gruppi familiari e coppie gemellari. Questi dati, insieme con protocolli di acquisizione, software di analisi e altre misure genetiche e comportamentali degli stessi individui, sono stati messi fin da subito a disposizione dell'intera comunità scientifica, in un'ottica *open science*. Al progetto iniziale si sono aggiunti sforzi coordinati per estendere le misurazioni a campioni di individui con patologie e all'intero ciclo di vita, dallo sviluppo fetale alla vecchiaia. L'iniziativa nel suo insieme ha significativamente elevato lo standard di qualità nell'acquisizione e nell'analisi dei dati di connettività strutturale e funzionale, definendo una serie di protocolli standard riconosciuti dalla comunità scientifica a livello mondiale e adottati in misura crescente anche per nuovi studi indipendenti.

La UK Biobank (www.ukbiobank.ac.uk) è un'iniziativa avviata nel 2006, con il patrocinio del governo britannico e di enti privati di finanziamento della ricerca e della salute, che ha previsto il reclutamento, completato nel 2010, di 500.000 individui di età tra 40 e 69 anni, sottoposti a una raccolta di questionari e di dati genetici, biologici, fisici e cognitivi e il cui stato di salute verrà monitorato longitudinalmente negli anni a venire. A ciò si è aggiunto, a partire dal 2016, il progetto di acquisire, in un sottocampione di 100.000 individui e che nel 2023 ha raggiunto 60.000 unità circa, dati di bioimmagini, inclusa la risonanza magnetica con pesatura in diffusione e la risonanza magnetica funzionale per la mappatura della connettività strutturale e funzionale. La natura innovativa del progetto consta, oltre che della dimensione del campione senza precedenti, del disegno prospettico, che permetterà di associare i dati biometrici, inclusi quelli relativi al connettoma, alle patologie che questi individui svilupperanno nel corso degli anni, rendendo probabilmente possibile l'identificazione di fattori di rischio (per esempio, abitudini alimentari o consumo di determinate sostanze) e di biomarcatori predittivi dell'insorgenza di diverse patologie, anche con anni o decenni di anticipo rispetto agli strumenti diagnostici attualmente vigenti. Questo progetto si caratterizza quindi per una valutazione multifattoriale della connettomica, in una chiave prospettiva che potrebbe in teoria permettere anche un confronto longitudinale in uno stesso individuo, prima e dopo la diagnosi di una malattia. Tutti i dati raccolti sono disponibili all'intera comunità scientifica, in un'ottica *open science*. Uno studio (Spreng et al) basato sui dati della UK Biobank di circa 38.000 individui ha mostrato un'associazione tra un tratto di solitudine (in forma dicotomica: senso di solitudine presente o assente) e indici di aumentata connettività strutturale e funzionale nel *default mode network*, indicativa di una maggiore propensione a stati mentali introspettivi e autoriferiti in individui socialmente isolati.

Lo Human Brain Project (www.humanbrainproject.eu), finanziato dalla Comunità Europea nel periodo 2013-2023, è finalizzato alla creazione di un'infrastruttura digitale che accolga al suo interno dati multimodali sul cervello umano, incluso un atlante cerebrale multiscala (dal macroscopico al microscopico) in 3D delle regioni cerebrali e delle loro connessioni (<https://julich-brain-atlas.de>), strumenti di simulazione neurale, robotica e computer neuromorfici. L'ambizione del progetto è di creare modelli personalizzati del connettoma cerebrale umano per la comprensione del comportamento, della variabilità interindividuale e della patologia.

relazione statistica, assunta a indice di connettività funzionale (figura 23.1). Queste correlazioni funzionali tra regioni diverse del cervello sono state evidenziate dapprima con tecniche PET, misurandole in relazione al tasso metabolico di glucosio, e poi con la fMRI, misurandole invece in relazione al livello di ossigenazione del sangue (capitolo 6).

Un'innovazione fondamentale che ha caratterizzato questi diversi studi è stata la misurazione dell'attività cerebrale in condizioni di riposo (*resting state*), in assenza quindi di compiti stimolo-risposta, mentre i soggetti erano liberi di divagare con la mente, passando spontaneamente da uno stato di pensiero all'altro. In un celebre studio fMRI del 1995 che ha influenzato profondamente gli sviluppi successivi della connettomica per neuroimmagini nel cervello umano, Biswal et al han-

no chiesto a un gruppo di partecipanti sani dapprima di eseguire semplici movimenti della mano e in seguito di rimanere in una condizione di *resting state*; delimitando le regioni della corteccia motoria, premotoria e supplementare motoria attivate dai movimenti della mano come aree d'interesse per l'analisi dell'attività cerebrale durante il *resting state*, è stato possibile osservare la presenza in quest'ultima condizione di una significativa correlazione tra le diverse regioni del sistema motorio, sotto forma di fluttuazioni sincrone dell'attività cerebrale intrinseca a bassa frequenza ($< 0,1$ Hz). La possibilità di misurare la coerenza inter-regionale delle fluttuazioni a bassa frequenza nel segnale fMRI ha permesso negli anni successivi di scoprire un insieme di networks funzionali intrinseci, ciascuno caratterizzato da attività neurale coerente in

che comprende l'area di Wernicke (*vedere più avanti*), è più ampio a sinistra. Studi di risonanza magnetica hanno mostrato che nei bambini dislessici, cioè con disturbi di lettura, l'area del *planum* temporale è relativamente simmetrica. La scissura silviana, cioè il solco che delimita superiormente il lobo temporale, curva verso l'alto nell'emisfero destro, ma non nel sinistro (figura 24.1). Ne consegue che l'opercolo temporoparietale è più piccolo a destra. Infine, a destra è più sviluppata la parte anteriore dell'emisfero, mentre, a sinistra, la parte posteriore. L'asimmetria del *planum* temporale è un esempio di correlazione fra un indicatore anatomico e un'asimmetria funzionale definita. Il giro di Heschl, invece, che costituisce il substrato anatomico della corteccia uditiva primaria e che si trova anteriormente al *planum* temporale, è simmetrico. Ciò dimostra che le asimmetrie emisferiche non riguardano gli aspetti sensoriali o motori primari. A livello della sostanza bianca un certo numero di studi recenti suggerisce un'asimmetria del fascicolo arcuato, un fascio di fibre che collega i lobi frontale, temporale e parietale, con maggiore densità di fibre nel fascicolo di sinistra. Il fascicolo arcuato comprende un segmento lungo o diretto, che collega l'area di Broca a quella di Wernicke, un segmento indiretto, che comprende un tratto anteriore di collegamento fra area di Broca e cosiddetta area di Geschwind (cioè il giro sovramarginale, area BA 40) e un tratto posteriore fra area di Geschwind e area di Wernicke. In particolare, si è osservato che nella popolazione normale sono possibili tre pattern di lateralizzazione del segmento lungo. Nel gruppo 1 (circa 60 per cento della popolazione; 85 per cento dei maschi e 40 per cento delle femmine) c'è estrema lateralizzazione sinistra, nel gruppo 2 (circa 20 per cento) c'è lieve lateralizzazione sinistra, mentre nel gruppo 3 (20 per cento; 5 per cento nei maschi e 30 per cento nelle femmine) c'è simmetria. La prevalenza dell'asimmetria del segmento diretto del fascicolo arcuato è superiore rispetto a quella del *planum* temporale e suggerisce che quest'ultima asimmetria sia un correlato anatomico più forte per la dominanza funzionale del linguaggio a sinistra.

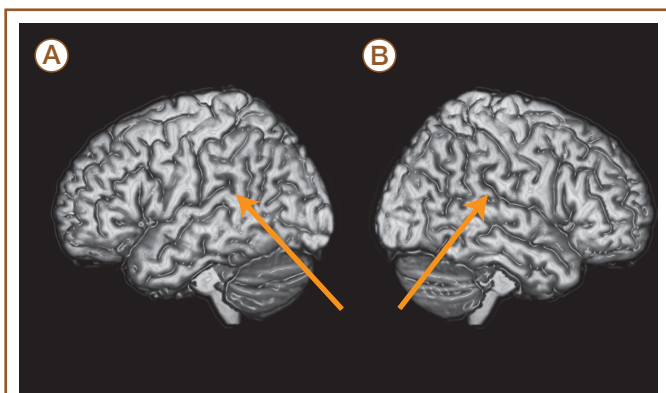


Figura 24.1 - Rappresentazione di differenze anatomiche fra gli emisferi cerebrali legate al linguaggio. Sono indicati (*freccie*) la maggiore lunghezza e l'andamento più rettilineo della scissura silviana di sinistra (A) rispetto a quella di destra (B). Nella maggior parte dei destrimani, la corteccia del *planum* temporale nel labbro inferiore della scissura silviana ha estensione maggiore di quella corrispondente nell'emisfero destro.

AREE E CIRCUITI DEL LINGUAGGIO: CONCEZIONE CLASSICA

Come riportato all'inizio del presente capitolo, si attribuisce a Broca aver identificato la lateralizzazione sinistra del linguaggio, anche se un medico di Montpellier, Marc Dax, già nel 1836 aveva sostenuto tale tesi. Riguardo alla sede frontale, in realtà la lesione del paziente noto come *Monsieur Tan*, dall'unica sillaba che era in grado di produrre (insieme a un'imprecazione, che però non viene mai riportata nei libri di testo!), si spingeva profondamente all'insula e al nucleo lenticolare; inoltre, la sua comprensione del linguaggio non era mai stata esaminata e, quindi, non si sa con certezza se fosse risparmiata. Il disturbo fu indicato da Broca con il termine di *afemia*, mentre quello di *afasia* fu suggerito, anche in modo polemico, da Trouseau nel 1864. Ironia della sorte, poi il termine di afasia fu associato al nome di Broca.

Modello classico

Un neurologo tedesco, Carl Wernicke (1848-1915), fu però il primo a formulare un diagramma di elaborazione del linguaggio, sulla base dei deficit osservati in pazienti che, in seguito a lesioni cerebrali focali, avevano sviluppato disturbi del linguaggio orale. Le afasie sono quindi alterazioni acquisite della capacità di comunicare verbalmente in seguito a danno cerebrale, non attribuibili a disturbi sensoriali (per esempio, deficit uditivi) o motori (per esempio, paralisi dell'apparato fonatorio) o di pensiero (come, per esempio, nella schizofrenia).

Nel modello proposto da Wernicke si distinguono centri delle immagini uditive e centri delle immagini motorie delle parole, situati nelle corteccie associative, rispettivamente, uditiva e motoria. Il centro delle immagini uditive delle parole sarebbe localizzato a livello dell'area di Brodmann 22 (BA 22), che si trova nella parte posteriore della prima circonvoluzione temporale sinistra (e che da Wernicke ha preso il nome, essendo ora definita *area di Wernicke*). Il centro delle immagini motorie delle parole sarebbe localizzato nella parte posteriore della terza circonvoluzione frontale di sinistra, l'area 44 (BA 44, l'*area di Broca*). Le due aree, secondo Wernicke, sono connesse da un fascio di fibre di sostanza bianca, quello che in seguito è stato individuato come fascicolo arcuato. Questo modello distingue un solo livello nell'elaborazione del linguaggio, cioè quello senso- (uditivo) motorio (articolazione). Successivamente, Lichtheim introdusse un livello semantico-concettuale, non riconducibile a un centro localizzato in una regione specifica, ma ampiamente distribuito su gran parte della corteccia degli emisferi cerebrali.

Secondo l'interpretazione classica, la comprensione del linguaggio dipenderebbe dalla trasmissione delle informazioni dalle aree uditive primarie di entrambi i lati, aree 41 e 42 (giro di Heschl), al centro delle immagini uditive delle parole e il collegamento con le rappresentazioni concettuali permetterebbe l'attribuzione del significato. Analogamente, quando si vuole produrre un messaggio verbale, il sistema delle rappresentazioni concettuali attiverebbe la corrispondente immagine motoria della parola, che, a sua volta, trasmette-

la classificazione più moderna raggruppa le fasi III e IV in un'unica fase di sonno profondo a onde lente (N3). Durante questo periodo, i movimenti degli arti e degli occhi si riducono ulteriormente; è più difficile essere risvegliati in questo stadio ma, quando accade, si può avvertire per qualche momento un generale senso di stordimento.

Dopo un periodo variabile trascorso in sonno profondo, in maniera rapida la sequenza si inverte e si giunge in brevissimo tempo a una nuova fase caratterizzata da un tracciato EEG simile a quello della veglia, con ritmi più rapidi (alfa o beta) di ampiezza minore. Questa fase di sonno "paradosso" ha caratteristiche alquanto diverse da quelle delle fasi precedenti. A differenza del sonno a onde lente, questa fase di sonno presenta, oltre a un EEG simile alla veglia, anche movimenti oculari veloci (REM) simili a quelli della veglia, da cui il nome di *fase REM*. Le palpebre sono chiuse, ma sotto di esse si possono notare i movimenti rapidi degli occhi. Una caratteristica che distingue nettamente il sonno REM dalla veglia, però, è la temporanea paralisi dei muscoli del corpo (eccetto muscoli oculari, come appena detto, e diaframma, che sostiene l'attività respiratoria), con assenza completa di tono muscolare. Si osservano, inoltre, aumento della frequenza del ritmo del respiro e del battito cardiaco, incremento della pressione arteriosa e costrizione delle pupille, tutti fenomeni legati a una prevalenza dell'attivazione del sistema nervoso autonomo simpatico; in questa fase si possono verificare anche erezioni di pene e clitoride (non necessariamente in relazione con i contenuti onirici).

Nel sonno a onde lente, che progressivamente riprende dopo il sonno REM, si assiste a una graduale sincronizzazio-

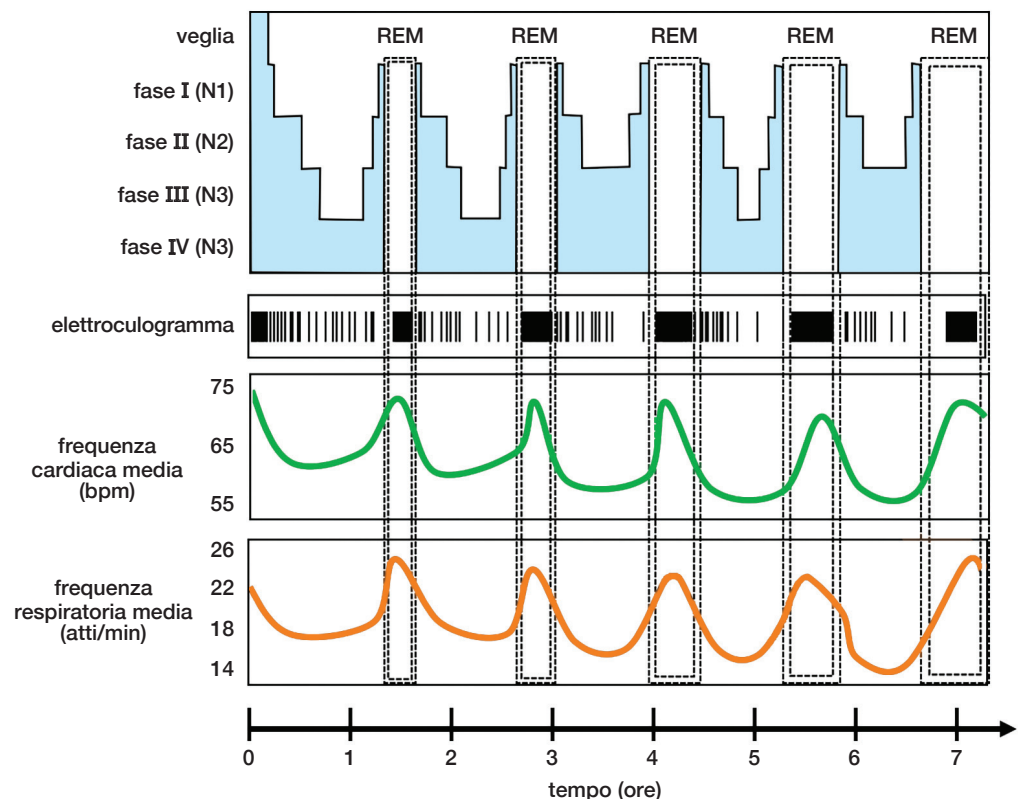
ne del ritmo EEG e prevale, come già si è detto, l'attività del sistema nervoso autonomo parasimpatico (con riduzione del battito cardiaco, della frequenza respiratoria, della pressione arteriosa e della temperatura cutanea).

Per cogliere pienamente tutti i fenomeni correlati al sonno, è dunque utile effettuare studi polisonnografici, in cui insieme all'attività elettrica cerebrale con l'EEG si registrano anche l'attività muscolare spontanea (con elettromiografia, elettroculografia e actigrafia) e i parametri vitali, come attività cardiaca (con l'elettrocardiogramma), pressione arteriosa, temperatura corporea e frequenza respiratoria (con sensori specifici).

Nel corso della notte si susseguono tipicamente 4-5 cicli di sonno, ciascuno dei quali è formato dalle fasi I-IV descritte in precedenza (N1-N3, secondo la classificazione moderna), cioè dal sonno non REM, seguite da una fase di sonno REM. La durata di un ciclo completo è di circa 90 min, ma la sostituzione dei cicli varia durante la notte, perché la prima fase REM è alquanto breve, mentre le successive sono progressivamente più lunghe, grazie alla riduzione del tempo speso in sonno profondo (figura 27.2).

L'attività EEG rapida della fase REM corrisponde a una diffusa attivazione corticale, che potrebbe essere correlata alla produzione onirica. Studi ormai classici hanno dimostrato che una persona svegliata mentre è in sonno REM nella gran parte dei casi riferisce che stava sognando e descrive per lo più sogni vividi e realistici, ma anche illogici e bizzarri, perché non sono soggetti ai rigidi vincoli della realtà; essi sono accompagnati spesso da un'attivazione emozionale, priva della possibilità di controllo. Durante la fase REM, la paralisi dei

Figura 27.2 - Rappresentazione schematica della struttura dei cicli di sonno nel corso della notte. Si apprezza il graduale aumento della durata della fase REM, con riduzione della durata del sonno profondo. Più in basso è rappresentato uno schema dell'elettroculogramma, in cui la densità delle barrette è proporzionale al numero dei movimenti oculari nelle diverse fasi del sonno. Nei due riquadri inferiori sono raffigurati schematicamente frequenza cardiaca media e frequenza respiratoria media, che variano in funzione della prevalenza del sistema nervoso parasimpatico durante il sonno non REM (fasi N1-N3) e del sistema simpatico nelle fasi REM.



inoltre importanza al fatto che la scelta di percorsi corretti nel labirinto riduce il tempo necessario al soddisfacimento del bisogno di cibo. L'interpretazione di Tolman è, invece, che nel cervello del ratto, durante l'apprendimento del percorso, si forma una mappa, o rappresentazione di tipo cognitivo dell'ambiente, più complessa delle semplici associazioni stimolo-risposta, che pure si possono stabilire nel corso dell'apprendimento. Questa *mappa cognitiva*, che contiene informazioni sui percorsi e sulle relazioni tra i vari oggetti presenti nell'ambiente, determina la risposta dell'animale. La differenza tra le due ipotesi appare evidente quando si introducono modifiche nell'ambiente in cui il ratto si muove. Già Karl Lashley nel 1929 aveva osservato che una coppia dei suoi ratti, dopo aver appreso il percorso di un labirinto, aveva rimosso il coperchio della scatola di partenza e, muovendosi sopra il piano che copriva il labirinto, correva direttamente verso la scatola del cibo, scendendo poi giù nella posizione dove stava la scatola e mettendosi a mangiare. Questo comportamento indica che gli animali disponevano di una *mappa dell'ambiente*, che conteneva informazioni ulteriori rispetto al percorso specifico appreso e che consentì loro di giungere al cibo, andando verso la posizione corretta, ma facendo un altro percorso. Queste osservazioni sono state successivamente verificate da Tolman, in esperimenti in cui i ratti, dopo aver appreso uno specifico percorso in un labirinto, analogo a quello illustrato in figura 28.3, si dimostrano in grado di scegliere una direzione appropriata verso la scatola del cibo, anche se le vie del labirinto sono state cambiate e la specifica via appresa è stata bloccata. Semplici associazioni stimolo-risposta non sono in grado di spiegare questi comportamenti, che implicano l'apprendimento della posizione del bersaglio (il cibo), indipendentemente dalla via specifica inizialmente appresa per raggiungerlo: la costruzione di una *mappa cognitiva spaziale* dell'ambiente. La figura 28.4 illustra questi sistemi di coordinate, mediante un labirinto semplificato, che mostra come i sistemi di riferimento egocentrici (centrati sul corpo dell'animale) non consentano orientamento e navigazione adeguati nell'ambiente.

MAPPE SPAZIALI E LINGUAGGIO

I sistemi di riferimento spaziali, discussi nei paragrafi precedenti, hanno alcuni corrispettivi nel linguaggio. Il linguaggio possiede le risorse per codificare la posizione nei diversi sistemi di riferimento illustrati in figura 28.2. Molti di questi termini e frasi sono parte di un linguaggio tecnico e specialistico: per esempio, per l'osservatore #4 la tazza sta a sinistra nel sistema di coordinate legato al tronco e in posizione centrale in quelli riferiti alla testa (*craniocentrico*) e agli occhi (*retinotopico*). Molti di questi termini possono poi essere utilizzati in più di un sistema di riferimento (per esempio, *sinistra-left* e *destra-right*, *sopra-above* e *sotto-below* possono essere riferiti a coordinate sia ego- sia allocentriche). Ci sono però alcuni termini in cui la posizione è definita solo in termini allocentrici, centrati sull'oggetto (*fondo-bottom* e *cima-top*, *davanti-front* e *dietro-back* e *il lato* degli oggetti); esempi sono "fondo di una bottiglia" e "davanti o la facciata di un edificio". In alcune lingue sono presenti termini che fanno riferimento a caratteristiche geografiche locali, quindi allocentriche: *a monte-in salita - uphill*, *a valle-in discesa - downhill*. Infine, altri gruppi di termini (*nord-north*, *sud-south* ed *est-east*, *ovest-west*) denotano le coordinate della terra.

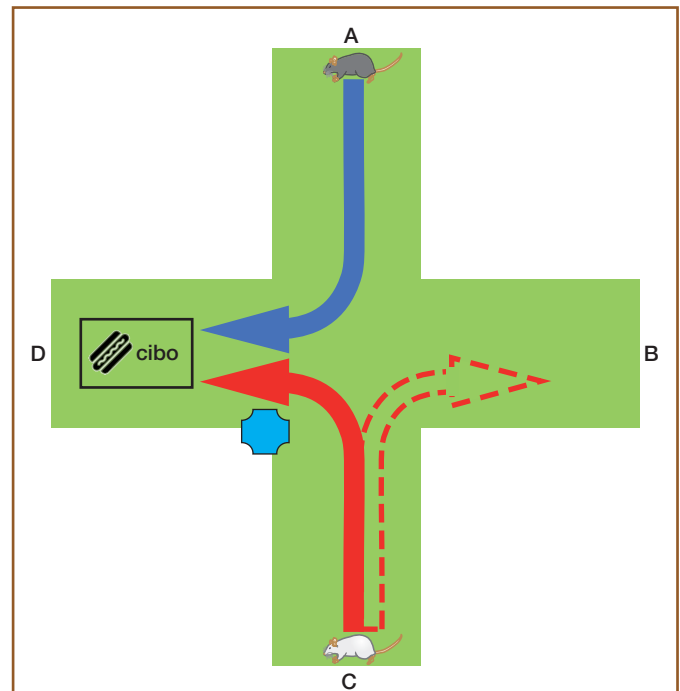
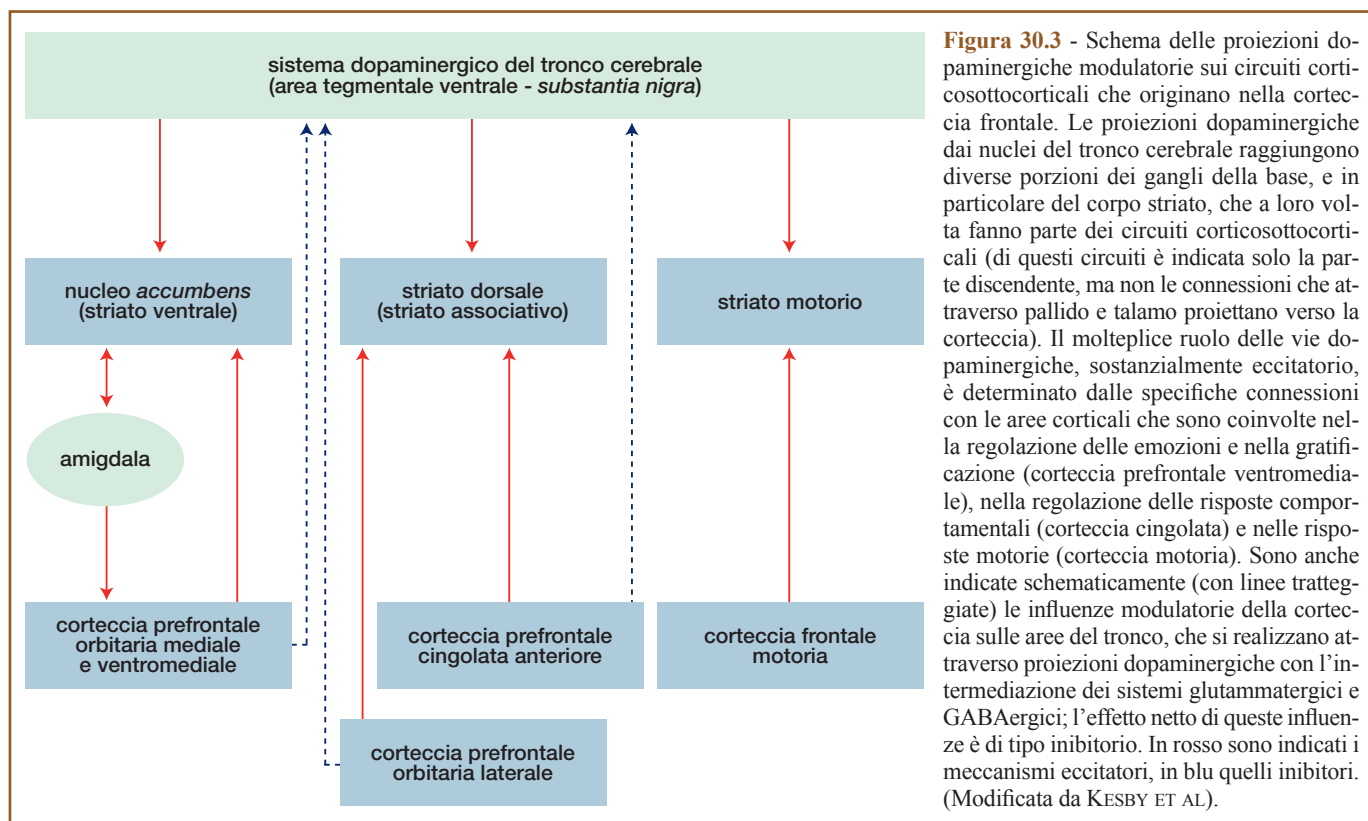


Figura 28.4 - Il ratto, partendo dalla posizione A, girando a destra, secondo un sistema di riferimento egocentrico, raggiunge il cibo (freccia blu piena), collocato in D, e, con prove ripetute, apprende a compiere il percorso A-D velocemente e senza errori. Se il ratto è poi spostato nella posizione di partenza C, per raggiungere il cibo (sempre collocato in D) deve invece girare a sinistra (freccia rossa piena), comportamento che, in effetti, adotta. Questo è possibile in quanto il ratto fa uso di sistemi di riferimento allocentrici, ambientali (per esempio, la targa azzurra collocata in un angolo dell'imbocco del braccio del labirinto al cui fondo, in D, sta il cibo). Questi riferimenti possono facilitare la costruzione e l'utilizzo di rappresentazioni allocentriche dell'ambiente. Se il ratto utilizzasse invece solo sistemi di riferimento egocentrici, centrati sul proprio corpo, partendo da C, sulla base del percorso appreso in precedenza partendo da A, girerebbe ancora verso destra (freccia rossa tratteggiata vuota) giungendo alla posizione B del labirinto, che non contiene cibo.

BASI NEURALI DEI SISTEMI DI RIFERIMENTO SPAZIALI

Le basi neurali dei processi sensorimotori e cognitivi, e quindi anche dei sistemi di riferimento spaziali, sono conosciute sulla base di tre tipi di evidenze:

- nell'animale, indagini elettrofisiologiche e sugli effetti di lesioni cerebrali sperimentali;
- nell'uomo,
 - indagini sugli effetti di lesioni naturali (per esempio, ictus, tumori, malattie infettive come encefaliti e malattie degenerative) di parti specifiche del cervello;
 - indagini mediante *tomografia a emissione di positroni* e, attualmente, soprattutto mediante risonanza magnetica funzionale (PET, fMRI; capitolo 6), in cui si misura l'attività cerebrale di partecipanti neurologicamente indenni o cerebrolesi, in aree specifiche del cervello, durante lo svolgimento di compiti d'interesse.



Strategie terapeutiche

La schizofrenia è una condizione cronica che ha un impatto devastante sulla vita dei pazienti, anche se una percentuale di essi può giungere alla remissione completa dei sintomi. Lo sviluppo dei **farmaci neurolettici** ha molto cambiato la storia naturale della malattia, determinando una forte riduzione soprattutto dei sintomi positivi in molti pazienti. È attualmente disponibile una grande varietà di sostanze (clorpromazina e aloperidolo sono le più diffuse), ma, poiché il loro effetto è fortemente correlato al blocco dei recettori dopaminergici D₂, esse invariabilmente portano allo sviluppo di effetti collaterali, soprattutto motori: infatti, le proiezioni dopaminergiche modulano anche l'attività del sistema motorio (figura 30.3) e, dunque, la loro inattivazione determina rigidità, rallentamento motorio e movimenti involontari simili a quelli della malattia di Parkinson (capitolo 15). L'uso cronico di antipsicotici può anche determinare l'insorgenza di movimenti involontari della bocca e della lingua (discinesie tardive).

Per ovviare a questi effetti collaterali è stata più recentemente sviluppata una nuova serie di farmaci, i cosiddetti **antipsicotici atipici** (clozapina e risperidone sono i più conosciuti), che si legano poco ai recettori dopaminergici nello striato, ma agiscono soprattutto stimolando i recettori serotoninergici. Questi farmaci determinano meno effetti collaterali motori degli antipsicotici tipici e sembrano agire anche sui sintomi negativi, sui quali i farmaci convenzionali hanno effetti minori, ma sono gravati di effetti collaterali di diverso tipo (prevalentemente sul sistema cardiovascolare e sul sangue). Lo sviluppo di questi farmaci apre una diversa prospettiva sui meccanismi neurotrasmettitoriali coinvolti nella schizofrenia, ma gli studi sul coinvolgimento del sistema serotoninergico

sono ancora pochi per avanzare solide ipotesi interpretative. Nonostante la frequente comparsa di effetti collaterali, si può affermare che il rapporto costo/beneficio del trattamento con neurolettici è positivo, visto che essi possono anche incrementare l'aspettativa di vita dei pazienti. Tuttavia, la somministrazione di farmaci dev'essere affiancata da **interventi psicoterapeutici** che sembrano avere un effetto antipsicotico indipendente da quello determinato dalla maggiore adesione alla terapia con i farmaci. In effetti, le evidenze disponibili dimostrano che gli approcci psicoterapeutici possono migliorare il recupero e il profilo funzionale dei pazienti, riducendo il carico associato alla terapia farmacologica.

PROSPETTIVE FUTURE

A conclusione di questo capitolo, va sottolineato come la comprensione delle basi biologiche del comportamento sia ancora largamente incompleta. Esistono punti di vista divergenti e ipotesi conflittuali, per cui non è possibile spiegare in maniera soddisfacente l'interazione dei meccanismi neurali con gli stimoli ambientali e gli eventi della vita, che incidono profondamente sull'apprendimento di stili di risposta peculiari di ogni individuo. Su un piano biologico, è stato spesso necessario ipotizzare l'alterazione di complessi equilibri tra i sistemi neurotrasmettitoriali e i diversi circuiti che legano tra loro aree corticali e strutture sottocorticali. Forse proprio studiando su una scala più ampia le interazioni all'interno dei circuiti e tra i circuiti si potranno ottenere informazioni cruciali per la comprensione dei disturbi descritti in questo capitolo (box *Studio delle reti neurali di grande scala nei disturbi del comportamento*).

ti sono le discinesie tardive, con prevalente coinvolgimento dei muscoli orobuccali. Il blocco dei recettori D₂ della via tuberoinfundibulare può provocare aumento della secrezione di prolattina dall'ipofisi, con conseguente ginecomastia e galattorrea. Altri effetti collaterali degli antipsicotici di prima generazione sono di natura cardiaca (tachicardia, ipotensione ortostatica e allungamento dell'intervallo QTc dell'elettrocardiogramma con rischio di torsione di punta), urologica, endocrinologica ed ematologica. Infine, la sindrome maligna da neurolettici è condizione rara, ma molto grave, che può condurre a morte, se non opportunamente riconosciuta e trattata; si presenta con alterazione dello stato di coscienza, iperpiressia, rhabdmiolisi e rigidità muscolare. Gli antipsicotici di seconda e terza generazione presentano rischio inferiore di sviluppo di effetti collaterali extrapiramidali sia acuti sia tardivi. Il loro più frequente effetto collaterale è rappresentato dalla sindrome metabolica, con insulinoresistenza, aumento di peso e ipertensione. Seppur più raramente rispetto a quanto si verifica con gli antipsicotici di prima generazione, si possono osservare effetti collaterali cardiaci, endocrinologici e urologici. Infine, è opportuno ricordare che alcuni farmaci appartenenti a questa categoria presentano effetti collaterali molto pericolosi e potenzialmente mortali; tra questi si ricorda il rischio di agranulocitosi (diminuzione dei globuli bianchi) che si verifica in circa 1 per cento dei pazienti in terapia con clozapina. Gli antipsicotici non vanno incontro a fenomeni di tolleranza, né provocano dipendenza.

Terapia long-acting o depot

Molti antipsicotici, sia di prima sia di seconda e terza generazione, sono commercializzati anche in una formulazione chiamata *long-acting* (o *depot*). Queste formulazioni, grazie alle loro proprietà farmacocinetiche, garantiscono un'attività terapeutica prolungata e prevedono regolari somministrazioni al paziente per via intramuscolare, intervallate nel tempo (ogni due, tre o quattro settimane generalmente). Gli antipsicotici *long-acting* sono stati sviluppati negli anni Sessanta del secolo scorso come metodo di somministrazione del farmaco alternativo alla formulazione orale, volto a far fronte alla scarsa compliance nei confronti della terapia psicofarmacologica nei pazienti affetti da disturbi psicotici. Recenti studi hanno evidenziato che le formulazioni *long-acting*, soprattutto degli antipsicotici di seconda e terza generazione, oltre a migliorare l'adesione al trattamento, sono meglio tollerate dai pazienti in termini di effetti collaterali.

INTEGRAZIONE FARMACI-PSICOTERAPIA

Numerosi studi e revisioni della letteratura dimostrano che un trattamento combinato di psicofarmaci e psicoterapia è più efficace rispetto al trattamento solo con farmaci oppure solo con psicoterapia in diversi disturbi psichiatrici, inclusi disturbi depressivi, disturbi d'ansia, disturbo ossessivo-compulsivo e alcuni disturbi di personalità, come il disturbo di personalità *borderline*. In particolare, è stato dimostrato che l'adeguato utilizzo di psicofarmaci rende il paziente più "accessibile" al proprio mondo interiore e più "permeabile" al percorso di psicoterapia. Dall'altra parte, è ormai noto come la psicoterapia sia in grado

d'indurre fenomeni di neuroplasticità simili a quelli indotti dagli psicofarmaci. Tali osservazioni sono sostenute dal cosiddetto modello biopsicosociale dei disturbi psichiatrici, secondo cui l'eziologia di ogni disturbo è multifattoriale e comprende fattori biologici (per esempio, predisposizione genetica), psicologici (per esempio, caratteristiche della personalità, processi mentali, emozioni e comportamenti di un individuo) e sociali (per esempio, aspetti familiari e socioculturali del comportamento di un individuo). Seguendo questo modello, è pertanto fondamentale che lo psicologo o psicoterapeuta sia in grado d'identificare i segnali che rendono potenzialmente indicata una terapia psicofarmacologica e sia in grado d'indirizzare in modo adeguato il paziente allo specialista psichiatra. Inoltre, lo psicologo ha il compito fondamentale di dover favorire e mantenere la *compliance* alla terapia psicofarmacologica, che, come verrà discusso in seguito, è un risultato difficile da raggiungere.

In quali casi lo psicologo deve pensare che il supporto di una terapia psicofarmacologica potrebbe essere indicato e deve, quindi, inviare il paziente a visita psichiatrica?

- Quando si ritiene utile, al fine di un percorso di psicoterapia efficace, un miglioramento dei sintomi del paziente nel breve termine: per esempio, nei disturbi depressivi di entità moderata o grave, alcuni sintomi, come apatia, appiattimento emotivo e anedonia, possono rendere difficoltoso e più lento un ingaggio in un percorso di psicoterapia. In questi casi, è bene prima risolvere (almeno parzialmente) la sintomatologia, con l'utilizzo di farmaci antidepressivi e, successivamente, impostare un percorso psicoterapeutico.
- Quando il paziente presenta un disturbo psichiatrico a proposito del quale le evidenze scientifiche mostrano che il trattamento combinato (psicoterapia + terapia psicofarmacologica) è il *gold standard*: per esempio, in alcuni disturbi d'ansia, come quelli da attacchi di panico e ossessivo-compulsivo.
- Quando il paziente presenta una sintomatologia che compromette l'esame di realtà. In presenza di qualsiasi sintomo della sfera psicotica è indicato l'invio a specialista psichiatra, che valuti l'opportunità di utilizzare una terapia psicofarmacologica.
- Quando il paziente presenta un rischio suicidario. Come discusso nei paragrafi precedenti, alcuni farmaci, come sali di litio e clozapina, hanno effetto specifico nel diminuire il rischio di suicidio.
- Quando il paziente necessita di una valutazione medica del suo stato di salute generale: per esempio, in casi di disturbi del comportamento alimentare, come l'anoressia nervosa. In questi casi lo psichiatra valuterà se il paziente necessita di esami ematici, accertamenti strumentali o di altre valutazioni specialistiche.
- Quando la sintomatologia del paziente compromette le sue funzioni fisiologiche, come il ritmo sonno-veglia o l'alimentazione. In questi casi un intervento psicofarmacologico può essere di supporto nel ripristinare il corretto funzionamento delle funzioni fisiologiche.

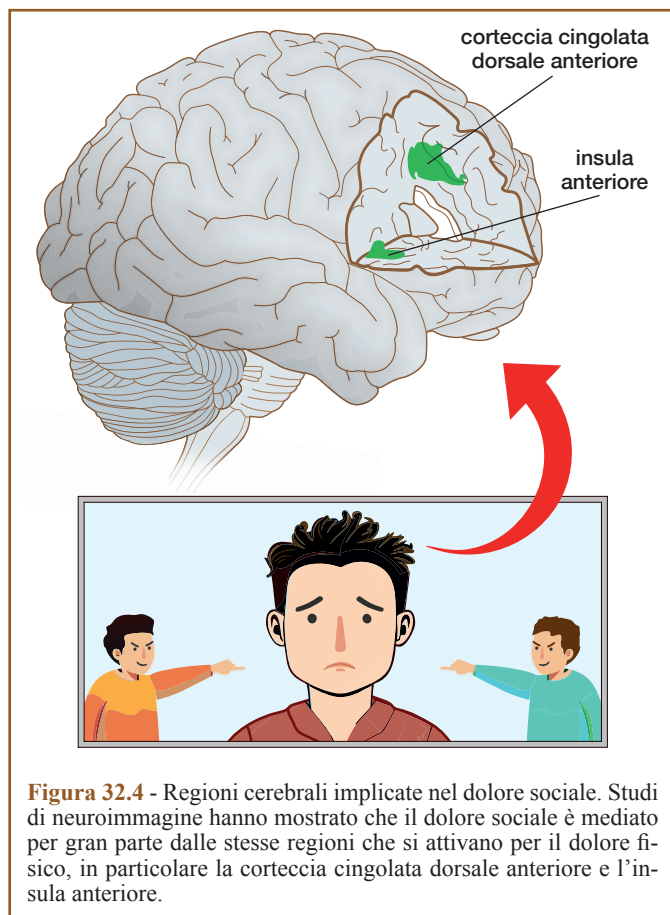


Figura 32.4 - Regioni cerebrali implicate nel dolore sociale. Studi di neuroimmagine hanno mostrato che il dolore sociale è mediato per gran parte dalle stesse regioni che si attivano per il dolore fisico, in particolare la corteccia cingolata dorsale anteriore e l'insula anteriore.

strato come questo sia mediato a livello cerebrale per gran parte dalle stesse regioni che si attivano per il dolore fisico, in particolare la parte dorsale del cingolo anteriore (dACC, cui in letteratura ci si riferisce anche con la parte anteriore del cingolo medio, *anterior Mid-Cingulate Cortex - aMCC*) e l'insula anteriore (figura 32.4). Una grossa sfida per le neuroscienze è poter contribuire alla riduzione dei pregiudizi sociali mostrandone i meccanismi alla base: per esempio, il fatto che gli stereotipi si radichino in meccanismi di condizionamento pavloviano potrebbe suggerire strategie di “decondizionamento” in contesti socioculturali che tipicamente offrono continui rinforzi alle associazioni stereotipiche.

COMPRENDERE GLI ALTRI

Per interagire con gli altri si deve essere in grado di comprenderne emozioni, intenzioni, desideri e stati mentali, capacità che spesso sono sussunte sotto il termine cappello di **mentalizzazione**. Come questo sia possibile e quali siano i meccanismi funzionali e fisiologici alla base di questa fondamentale capacità umana è una delle questioni più studiate (e dibattute) nell'ambito delle neuroscienze sociali. C'è in generale accordo (anche se i vari modelli proposti hanno posto l'accento più su uno o sull'altro aspetto) che la comprensione degli stati affettivi e mentali altrui è, da un lato, radicata in meccanismi precognitivi basati sulla simulazione, dall'altro, mediata da inferenze cognitive basate sulle conoscenze accumulate durante l'esperienza e mano a mano aggiornate.

Simulare per comprendere

Uno dei meccanismi fondamentali tramite cui si è in grado di comprendere gli altri è la riproduzione interna delle loro azioni ed espressioni emotive. La visione di un'azione o un'espressione emotiva dell'altro non attiva solamente aree visive quali STS, ma anche quei circuiti cerebrali che si attivano quando in prima persona si compie quell'azione o si esprime quell'emozione: questa **imitazione** interna fornisce un accesso automatico, non mediato cognitivamente, alla comprensione delle azioni e degli stati emotivi dell'altro. Questa forma automatica di simulazione è stata messa in relazione al sistema dei neuroni specchio (capitolo 14). La simulazione non si limiterebbe alle azioni: la vista di una persona toccata in modo innocuo attiva aree somatosensoriali preposte all'elaborazione tattile e osservare qualcuno provare dolore attiva le aree sensorimotorie e affettive associate all'esperienza personale del dolore (aree somatosensoriali, insula e dACC). La simulazione potrebbe operare anche a un livello più alto, attraverso una lettura più cognitiva della situazione e, immaginandosi quindi volontariamente, come ci si sentirebbe o come si agirebbe in quella circostanza; in questa prospettiva si fa quindi riferimento a se stessi e a come ci si sentirebbe/agirebbe per figurarsi come si sente/agisce l'altro. I meccanismi di simulazione sono un elemento chiave dell'**empatia**, ovvero la capacità di cogliere il vissuto emotivo dell'altro automaticamente e di parteciparvi emotivamente (sebbene la risposta emotiva possa declinarsi in vario modo, sia influenzata dai pregiudizi sociali e possa essere inibita).

Teoria della mente

Un meccanismo chiave per la comprensione degli stati affettivi e mentali altrui risiede nelle proprie conoscenze astratte/teoriche circa il fatto che le persone possiedono stati mentali e affettivi che sono influenzati da eventi esterni e che questi stati mentali possono innescare determinati comportamenti. Questa capacità è nota con il termine **teoria della mente** (*Theory of Mind, ToM*), formulato alla fine degli anni Settanta dai ricercatori David Premack e Guy Woodruff, impegnati a studiare la comprensione intenzionale del comportamento negli scimpanzé. La teoria della mente tende a maturare entro i quattro anni di vita, età in cui i bambini sono tipicamente in grado di superare prove specifiche, come i test delle false credenze (anche se c'è dibattito rispetto a quanto questi test misurino selettivamente la teoria della mente e non anche competenze verbali e di memoria di lavoro). In una versione di questo test, il bambino che partecipa all'esperimento deve predire dove il protagonista di una storia andrà a cercare un oggetto, da lui inizialmente messo in una scatola e poi spostato altrove a sua insaputa. Per rispondere correttamente, il bambino deve “sospendere” ciò che sa (ovvero, che l'oggetto non è più dove il protagonista l'aveva messo) per assumere la prospettiva mentale del protagonista della storia e capire che questi agirà sulla base di una falsa credenza. I ricercatori distinguono tra **ToM affettiva**, che si riferisce alla capacità di comprendere le emozioni degli altri, e **ToM cognitiva**, che si riferisce alla capacità di comprendere intenzioni e pensieri; queste capacità si esplicano inoltre a più livelli inferenziali (dal semplice “X pensa o sente...” a “X pensa che Y creda che Z senta...”). La teoria della mente a livello cerebrale è mediata da un circuito (figura 32.5), per alcuni studio-

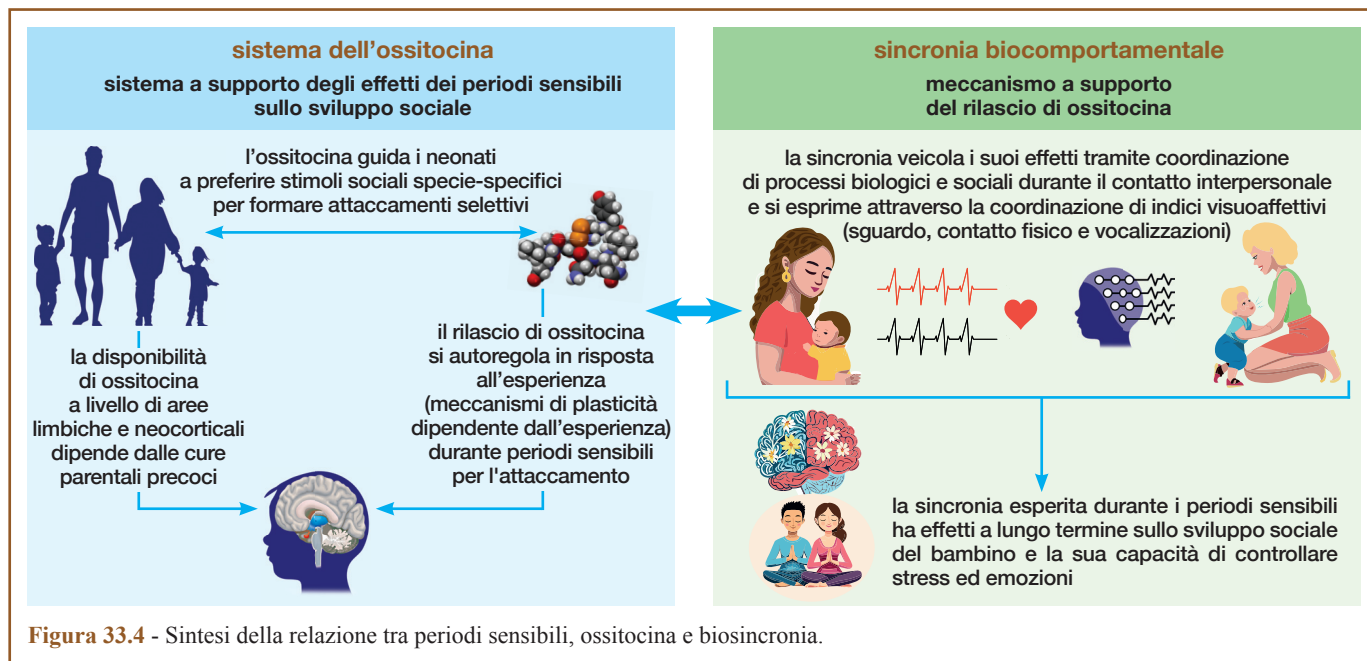


Figura 33.4 - Sintesi della relazione tra periodi sensibili, ossitocina e biosincronia.

marcato, mentre durante i momenti nei quali non c'è associazione temporale nel comportamento diadico, anche l'ampiezza del battito cardiaco non mostra alcun segno di coordinazione. Inoltre, durante le interazioni dinamiche faccia-a-faccia tra madre e bambino, attenzione visiva, contingenza vocale e sincronia respiratoria sono temporalmente congruenti.

L'importanza che la possibilità di sperimentare questo tipo di sincronia nella prima infanzia riveste per lo sviluppo è confermata da studi longitudinali che mostrano che la sincronia biocomportamentale tra madre e bambino (così come tra padre e bambino) contribuisce in modo significativo allo sviluppo delle competenze sociali: per esempio, la sincronia tra madre e bambino a 3 mesi di vita predice le capacità di autoregolazione emotiva a 2 anni di età, così come comprensione morale, dialogo empatico e minore incidenza di sintomatologia depressiva in adolescenza. Analogamente, la sincronia tra padre e bambino nel primo anno di vita predice bassi livelli di aggressione in età prescolare, così come maggiore capacità di dialogo e di gestione del conflitto tra pari in età adolescenziale.

Evidenze che la sincronia durante i periodi sensibili sia implementata nel cervello provengono da diversi studi di neuroimmagine nei quali l'attivazione corticale di padri e madri veniva registrata durante l'osservazione di videoregistrazioni dei propri bambini. I risultati mostrano associazione tra attivazione corticale, sincronia comportamentale e livelli di ossitocina nei due genitori; la sincronia dell'attivazione neurale emerge in aree come giunzione temporoparietale, giro frontale inferiore e corteccia prefrontale mediale, a dimostrazione che il cervello della madre e quello del padre rispondono in modo sincrono alla semplice visione del proprio bambino.

Effetti sul neurosviluppo a seguito di esperienze precoci avverse

Gli ambienti avversi rappresentano un modello ottimale per osservare l'esistenza di periodi sensibili nello sviluppo e per comprendere il ruolo delle differenze individuali nelle intera-

zioni geni-ambiente. Essi comportano generalmente l'esposizione a rischi biologici (come nei casi di malnutrizione, esposizione a sostanze teratogene o di infezioni croniche) e a rischi psicologici (come nei casi di abuso o mancata attenzione ai bisogni primari del bambino). Di seguito si propongono alcuni esempi di ambiente avverso e come questi aumentino sensibilmente la probabilità di cambiamenti a lungo termine che interessano lo sviluppo sia comportamentale e funzionale, sia quello cerebrale.

Il maltrattamento, inteso come abuso sia fisico sia psicologico, è un'esperienza che riguarda milioni di bambini. Nel 2022, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stimato che nel mondo ci siano circa trecento milioni di bambini tra 2 e 4 anni di età che soffrono di abusi regolari perpetrati dai familiari. Purtroppo i bambini abusati hanno probabilità più alta di diventare adulti abusanti ed è quindi necessario intervenire precocemente per interrompere questo ciclo di violenza che passa da una generazione all'altra. Dal punto di vista cerebrale, bambini maltrattati, con e senza disturbi psichiatrici legati al trauma (per esempio, il disturbo da stress post-traumatico, PTSD), mostrano un volume cerebrale complessivo ridotto, così come ridotti volumi della materia grigia e di quella bianca, con alterazioni specifiche nelle regioni temporali, frontali, parietali e occipitali. In alcuni studi condotti su giovani con PTSD secondario a maltrattamento è emerso che tempistica, cronicità e intensità dell'abuso influenzano lo sviluppo cerebrale. In particolare, l'inizio in età precoce e la maggiore durata del maltrattamento infantile predicono l'entità della riduzione del volume cerebrale complessivo. Riduzioni volumetriche sono state osservate anche a livello dell'amigdala e dell'ippocampo, quest'ultima una struttura importante per l'apprendimento e la memoria. Inoltre, negli adolescenti è stata riscontrata un'associazione inversa tra quantità e durata del maltrattamento subito nell'infanzia e volume dell'amigdala, suggerendo che gravità e durata dell'abuso possono predire l'entità del cambiamento morfologico cerebrale. Analogamente, in bambini e adolescenti con PTSD correla-