



Associazione **N**azionale
Insegnanti di
Scienze **N**aturali

LE SCIENZE NATURALI NELLA SCUOLA
Bollettino dell'A.N.I.S.N.

Mente e cervello

Soggiorni - studio per docenti
Livorno 26 - 31 agosto 2002
Acquario comunale "D. Cestoni" Livorno



periodico semestrale

anno X n. speciale - maggio 2003

Direttore Responsabile
Eri Manelli

Comitato di Redazione del presente numero speciale
Sandra Bocelli, Brunella Danesi, Nori Domenichini, Enrico Pappalettere, Catia Pardini, Vincenzo Terreni

Direzione
Istituto di Zoologia *Federico Raffaele*
Dipartimento di Biologia animale e dell'uomo
Viale dell'Università, 32 - 00185 Roma

La rivista è di proprietà dell'A.N.I.S.N.
I diritti d'Autore sono riservati

Un ringraziamento particolare a Nori Domenichini la cui opera continua è stata fondamentale e preziosa sia nella fase preparatoria della Scuola Estiva, che nella raccolta, preparazione e revisione di questi Atti.

ANISN

Associazione Nazionale Insegnanti di Scienze Naturali

Mente e cervello

Soggiorni - studio per docenti
Livorno 26 - 31 agosto 2002

Patrocinio

Università di Pisa, Comune di Livorno, Provincia di Pisa,
Acquario comunale "D. Cestoni"

	ore	mattino	ore	pomeriggio	sera
Lunedì	9 - 9.30	Saluti autorità	15 -17.30	percorso consigliato: Monastero di Montenero	Passeggiata sul Lungomare
	9.30 - 12.30	Marco Piccolino Univ. Ferrara <i>Sistemi sensoriali e informazione biologicamente rilevante</i>	17.45 -20	Visita della Fortezza medicea in barcone per la "Venezia"	
Martedì	9 - 10.30	Adriana Fiorentini CNR Pisa <i>Vista e visione</i>	15 -20	Castiglioncello: bagno, visita, mostra al castello Pasquini "I Macchiaioli, opere e protagonisti di una rivoluzione artistica"	Passeggiata sul Lungomare
	10.45 - 12	Paola Meschini acquario di Livorno <i>La percezione visiva negli animali marini</i>			
Mercoledì	9 - 10.30	Nicoletta Berardi CNR Pisa <i>Plasticità del Sistema Nervoso Centrale</i>			Ponce da "Civili"
	10.45 - 12	Yuri Bozzi CNR Pisa <i>Fattori genetici nello sviluppo del Sistema Nervoso Centrale</i>	17 -19	Andrea Moro Istituto S. Raffaele Milano <i>Grammatica e cervello</i>	
Giovedì	9 - 13	Visita al parco archeominerario di Campiglia m.ma; pranzo al sacco			
	14 - 19	Golfo di Baratti: bagno, visita a Populonia e alle tombe etrusche			
	20	Cena a Cecina al ristorante "Il cedrino"			
Venerdì	9 - 10.30	Andrea Moriondo Univ. Ferrara <i>La comunicazione intercellulare nel Sistema Nervoso Centrale e i meccanismi a secondo messaggero</i>	15 -17	Ottorino Belluzzi Univ. Ferrara <i>Neurogenesi nell'animale adulto e prospettive terapeutiche dell'uso di cellule staminali nelle patologie degenerative del Sistema Nervoso Centrale</i>	Cena sociale
	10.45 – 11	Andrea Moriondo presentazioni didattiche: <i>L'immagine visiva tra apparenza e realtà</i>	17,15 -19	Visita al museo Fattori: Macchiaioli toscani (Fattori, Lega, Novellini, Signorini, Pollastrini) Visita alla mostra temporanea <i>Pittura dei campi. Egisto Ferroni e il naturalismo</i> Villa Mimbelli	
	11 - 12	Bianca Isolani esperta di didattica e divulgazione scientifica <i>Esperimenti e giochi sulla percezione</i>			
Sabato	9 -12	Discussione finale Costruzione di unità didattiche sulla percezione	partenza		

Indice

Saluti inaugurali

Vincenzo Terreni Presidente Anisn

Paola Bedarida Vice Sindaco del Comune di Livorno

Matteoni Assessore alla cultura del Comune di Livorno

Marco Piccolino Univ. Ferrara

Sistemi sensoriali, informazione biologicamente rilevante e una breve storia delle neuroscienze

Adriana Fiorentini CNR Pisa

Vista e visione

Paola Meschini Direttore acquario di Livorno

La percezione visiva negli animali marini

Nicoletta Berardi CNR Pisa

Plasticità del Sistema Nervoso Centrale

Yuri Bozzi CNR Pisa

Fattori genetici nello sviluppo del Sistema Nervoso Centrale

Andrea Moro Istituto S. Raffaele Milano

Grammatica e cervello ()*

Andrea Moriondo Univ. Ferrara

La comunicazione intercellulare nel Sistema Nervoso Centrale e i meccanismi a secondo messaggero

Ottorino Belluzzi Univ. Ferrara

Neurogenesi nell'animale adulto e prospettive terapeutiche dell'uso di cellule staminali nelle patologie degenerative del Sistema Nervoso Centrale

Bianca Isolani esperta di didattica e divulgazione scientifica

Esperimenti e giochi sulla percezione

Enrico Pappalettere Direttore del corso

Riflessioni conclusive

(*) Purtroppo per improvvisi impegni di studio dell'Autore negli Stati Uniti, non è stata possibile la revisione della relazione che la Redazione non ritiene opportuno pubblicare in una forma non approvata.

Saluti inaugurali

VINCENZO TERRENI
PRESIDENTE ANISN

E' con grande piacere e un po' di trepidazione che apro questa prima edizione della Scuola estiva per docenti di Scienze Naturali dando il benvenuto a tutti i convenuti, relatori, amministratori e corsisti che hanno scommesso l'ultima settimana di ferie su una proposta che spero risulti vincente. Il tema di questo primo incontro è di grande attualità: "Mente e cervello" e grazie alla professoressa Adriana Fiorentini e al professor Marco Piccolino è stato possibile disegnare un percorso che ci dovrebbe consentire di cogliere le novità senza farci sentire troppo ignoranti. I professori Fiorentini e Piccolino non solo hanno delineato il percorso, ma hanno anche individuato ed invitato quasi tutti i relatori e loro stessi terranno una relazione ciascuno.

Il progetto è nato dalle due sezioni dell'Anisn di Pisa e Livorno che hanno scelto il tema ed hanno ricercato e trovato le collaborazioni necessarie alla realizzazione: l'Amministrazione comunale di Livorno, che ha dato tutto il proprio appoggio e l'Acquario "D. Cestoni", che ha messo a disposizione locali e personale per accogliere l'iniziativa e consentire visite a musei ed escursioni storico-naturalistiche.

Ne è nato un seminario di una settimana che si rivolge ai colleghi insegnanti di Scienze Naturali di tutta Italia per offrire una serie di interventi di altissimo livello in un luogo di grande fascino culturale e ambientale che, nonostante gli sforzi degli organizzatori per fare un programma denso, non si riuscirà certo a conoscere completamente.

Si tratta di un primo esperimento che gli organizzatori sperano di trasformare in un appuntamento stabile per molti nostri colleghi che saranno invitati ad una settimana di cerniera tra le vacanze che stanno finendo e la scuola in procinto di riaprire. Nel programma i pochi momenti liberi, per un tacito accordo, sono dedicati agli ultimi bagni della stagione.

Prego tutti gli intervenuti di essere indulgenti con gli organizzatori per gli eventuali disservizi che si possono verificare, ma anche di segnalarli tempestivamente per

PROF. PAOLA BEDARIDA
VICE SINDACO DI LIVORNO

Sono grata agli organizzatori del Convegno per aver scelto come sede di questa nuova e bella iniziativa la città di Livorno.

Nei giorni scorsi, incontrando alcuni di voi, ho avuto la sensazione, e confesso, con qualche disagio, di aver trascurato in questi anni di mandato amministrativo gli interessi che sono stati la ragione della mia vita lavorativa: le scienze ed il loro insegnamento. Insegnare credendo nell'insegnamento è un valore che ti avvicina ai giovani in un rapporto dinamico e positivo, che ti mantiene vivo perché necessita di un continuo aggiornamento sul piano dei contenuti e ti costringe a rimetterti continuamente in discussione sul piano della didattica.

Il mio augurio è che questo seminario che si apre oggi a poca distanza dall'inizio dell'anno scolastico e che vedrà momenti di aggiornamento alternati al confronto tra esperienze di diverse città sia nuova linfa e portatore di entusiasmo per gli insegnanti impegnati in un'attività non sempre adeguatamente valorizzata.

Grazie ancora e buon lavoro

Sono particolarmente lieto di intervenire in apertura di questo vostro corso, anzitutto perché conferma la vitalità del nostro Acquario anche in una fase di passaggio. Mi auguro che ben presto corsi come questo possano trovare più opportuna collocazione nel nuovo Acquario, dove peraltro abbiamo previsto proprio una sala dedicata a incontri e conferenze e dove sicuramente potremo usufruire di strumentazioni molto aggiornate che potranno ulteriormente arricchire corsi e seminari di questo tipo.

Vi è poi un altro motivo di soddisfazione dato dal fatto che il corso ha forti connessioni con la visione e in particolare anche con gli aspetti della visione nell'arte, tema che ha attraversato tutta la cultura artistica dalla fine dell'Ottocento fino ai giorni nostri. L'osmosi è stata intensa tra ricerche scientifiche nell'ambito della conoscenza del cervello e della conoscenza della percezione e l'attenzione che gli artisti rivolgevano a questo settore. Sicuramente, per molti versi l'Otto e il Novecento sono caratterizzati da questa grande attenzione ai temi della scienza, che peraltro già facevano parte sicuramente della cultura artistica, ma proprio della percezione, non soltanto la costruzione dell'immagine, ma anche la percezione dell'immagine da parte del fruitore del quadro. Questa credo che sia una delle caratteristiche più forti e rivoluzionarie dell'arte del Novecento. Il fatto che il vostro corso prenda spunto proprio da questi temi, mi sembra che sia straordinariamente interessante; tra l'altro, per quello che ho potuto seguire, mi sembra che siano tematiche ulteriormente approfondite, sia dal punto di vista scientifico che artistico.

Un elemento di soddisfazione è il fatto che nel vostro programma, oltre ad interventi legati ai temi della percezione della visione, siano previste visite a mostre presenti nel nostro territorio, dedicate ai temi della pittura della fine dell'Ottocento e inizio del Novecento. Ne vedrete due di diversa impostazione, che sicuramente potranno essere utili ad approfondire i temi che verranno approfonditi nelle conferenze di questi giorni. Da una parte la mostra del castello Pasquini presenta un panorama della cultura artistica italiana dell'800-900, della diversa concezione del rapporto luce / colore attraverso alcuni quadri che sono ormai patrimonio di questo periodo, quadri che più volte abbiamo avuto occasione di ammirare e che sono sicuramente estremamente interessanti, dall'altra mostra che abbiamo organizzato su Egisto Ferroni, ha scelto il tema del paesaggio e della vita dei campi, e presenta anche opere non soltanto italiane ma anche straniere; nell'ultima parte vi sarà di grande utilità il momento di confronto dell'opera di Egisto Ferroni con alcuni momenti finali della cultura artistica del primo Novecento non italiano, in particolare un quadro di Van Gogh che per l'appunto dalla realtà passa a stravolgere attraverso la pennellata e i colori quella che è la percezione usuale della realtà stessa, della natura (questo si confronta anche con esempi italiani come quello di Lomellini e altri). In ogni caso penso sia un elemento di forte interesse abbinare un momento di riflessione sui meccanismi della percezione e della visione

della mente, a quelli della possibilità di vedere i primi esiti di questa riflessione sulla percezione stessa del quadro, che pittori, in questo caso italiani, cominciano a portare avanti.

Il mio intervento è stato più rivolto ai problemi dell'arte, perché oltre ad occuparmi dell'Acquario ho anche delegato alla cultura; inoltre la mia formazione è di storico dell'Arte, quindi di letterato anche la storia dell'Arte impone anche la conoscenza di problemi di carattere scientifico.

Vi auguro buon lavoro e in particolare giorni fruttuosi che alterneranno alle lezioni anche momenti di piacevole visione di queste mostre.

Grazie

Sistemi sensoriali, informazione biologicamente rilevante e una breve storia delle neuroscienze

MARCO PICCOLINO,

DIPARTIMENTO DI BIOLOGIA DELL'UNIVERSITÀ DI FERRARA

Scuola estiva di Neuroscienze: la scienza tra esoterismo e comunicabilità

Ringrazio tutti, in particolare Enrico Pappalettere e Vincenzo Terreni perché questo corso è stato organizzato soprattutto grazie alla loro buona volontà e alla loro ostinazione. Quando si vede un'impresa come l'organizzazione di questa "Scuola estiva di Neuroscienze" arrivare alla sua conclusione, allora viene da pensare che in natura (e altrove) quella serie di circostanze imprevedibili e dalle conseguenze di solito distruttive che vengono indicate comunemente come "catastrofi" possono avere a volte esiti inaspettatamente positivi. Insomma forti erano i dubbi sulla possibilità di concretizzare questa scuola di Neuroscienze, molti erano i problemi da risolvere: si doveva imparare ad organizzare convegni di questo tipo, superando tante difficoltà ed ostacoli di vario genere, si dipendeva da troppe circostanze che non si annunciavano evidentemente favorevoli; ma eccoci infine riuniti qui, segno evidente che ci si è poi riusciti, nonostante tutto.

Personalmente io sono qui in diverse vesti perché mi è stato detto di introdurre il tema della Scuola, considerare cioè gli aspetti generali di questo nostro incontro, prima di parlarvi in modo specifico sul tema che mi era stato proposto concernente alcuni aspetti della fisiologia sensoriale. Questo ha cambiato un po' i miei programmi.

Il tema della scuola "Mente e cervello" rientra nell'ambito di un settore importante delle scienze moderne, le Neuroscienze, per cui sarà opportuno sviluppare brevi considerazioni sulle Neuroscienze, anche da un punto di vista storico.

Premetto che uno dei motivi per cui sono qui e sono contento di parlare è dato dall'amicizia e dalla collaborazione che mi lega all'Associazione degli insegnanti di Scienze Naturali e alla rivista *NATURALMENTE*. Non sono di formazione naturalistica e il mio rapporto con *NATURALMENTE* non nasce da un'immediata ed "istituzionale" affinità culturale, penso però che attraverso questa rivista, attraverso questa Associazione, sia possibile portare avanti un progetto di diffusione della cultura scientifica, a un livello qualificato e serio, in grado di raggiungere, soprattutto attraverso la mediazione degli insegnanti delle scuole superiori, vasti strati della popolazione. Purtroppo la cultura scientifica non fa parte tradizionalmente della cultura generale del nostro paese, e ne è anzi un aspetto abbastanza trascurato. Nell'accezione corrente, uomo di cultura è in Italia chi conosce e si interessa alle lettere, alle arti, alla filosofia, ma non chi conosce o si interessa alla scienza. Eppure non è stato sempre così. Pensiamo a Galileo, che aveva interessi per l'arte, per la musica (oltre che ovviamente per la scienza), o a Leopardi e a tantissimi altri, che condividevano interessi letterari e scientifici e a volte facevano scienza in modo attivo oltre che poesia e letteratura. A proposito di letterati con importanti interessi scientifici potremmo citare Goethe che si interessò di botanica, zoologia, geologia, fisiologia sensoriale (elaborò tra l'altro una

famosa teoria della visione dei colori). Il grande poeta tedesco ci teneva tanto alle sue scoperte scientifiche che un giorno ebbe a dire che per lui queste erano più importanti del *Faust*, affermazione forse paradossale ma indubbiamente significativa. In effetti nel Settecento il termine “letterato” era usato per indicare l’uomo di cultura in senso vasto, interessato tanto alla letteratura (nel senso moderno del termine) quanto alla scienza (o, per usare i termini dell’epoca, alla “filosofia naturale”, alla “storia naturale”). Purtroppo la divisione dei saperi ha portato ad una frattura nella nostra tradizione culturale che ha conseguenze molto negative. Tra queste potrei citare il fatto che alcune delle opere più importanti della letteratura di tutti i tempi, come per es. *Il dialogo dei massimi sistemi* di Galileo, non vengono lette da molti perché sono considerate appartenere esclusivamente alla cultura scientifica. Eppure si tratta di un’opera di straordinario fascino culturale. Italo Calvino, che di letteratura certo si intendeva, diceva che il più grande scrittore della letteratura italiana è proprio Galileo Galilei; quindi, per una innaturale divisione dei saperi, pochi si accostano ad opere fondamentali del nostro patrimonio culturale. Allora, grazie a questo rapporto con la rivista NATURALMENTE penso che uno come me, che fa la scienza sperimentale, che passa le sue giornate in laboratorio, quando si pone lo scopo di comunicare le conoscenze che acquisisce nel corso della sua attività, deve sforzarsi di recuperare il fascino culturale della scienza. A causa della sua specializzazione, la scienza tende a diventare qualcosa per soli addetti ai lavori, a sviluppare un linguaggio scarsamente comprensibile ai più, in qualche modo “esoterico” e dunque poco comunicabile.

A proposito dell’importanza di comunicare la scienza potremmo ricordare ciò che Leonardo scrive nel suo “Trattato sulla pittura”: *Quella scienza è più utile della quale il frutto è più comunicabile, e così per contrario è meno utile quella che è meno comunicabile*. Il rapporto con la rivista NATURALMENTE, che è dovuto nel mio caso in primo luogo alla simpatia delle persone che ci lavorano permette anche a chi come me è impegnato in settori molto specifici della scienza, di fare lo sforzo di comunicare ad altri ciò che impara nel corso del proprio lavoro di ricerca, e in questo modo, appunto, di recuperare il fascino culturale che la scienza ha.

Insomma, il mio stare qui è un credere che i due “saperi”, quello scientifico e quello umanistico, che ora ci appaiono tanto separati, non lo sono in modo essenziale, non lo sono stati nella storia e speriamo che non lo saranno nel futuro.

Tornando a questo incontro che ci vede qui insieme e volendo dire in sintesi come si è arrivati a concretizzare la nostra idea, quel che posso dire è che degli amici “naturalisti”, sulla base del grande interesse che le neuroscienze suscitano ai nostri tempi, ci hanno chiesto di aiutarli ad organizzare una scuola estiva sulle neuroscienze, questa ha preso forma nei contenuti:

1. aspetti importanti delle attuali neuroscienze, per es. la fisiologia sensoriale, la plasticità del sistema nervoso, i fenomeni di morte cellulare, le cellule staminali, i secondi messaggeri, che sono alcuni degli aspetti più importanti non solo delle neuroscienze ma di tutta la biologia moderna;
2. reperimento dei relatori: è stato organizzato soprattutto tra Pisa e Ferrara e si è usato il “materiale” umano che era a disposizione localmente. In particolare a Pisa c’è una

grande tradizione di neuroscienze che è dovuta alla presenza in questa città, nella seconda parte del Novecento, di uno grandi Maestri della neurofisiologia italiana (ed internazionale), Giuseppe Moruzzi. Ferrara entra nel gioco soprattutto perché personalmente io mi muovo tra Pisa e Ferrara continuamente, sono come una nubecola elettronica che oscilla senza sosta tra le due città. In tema di scienziati bisogna dire in effetti che a Pisa e Ferrara sono associati i nomi di due studiosi davvero grandi e “rivoluzionari”: Galileo che a Pisa nacque nel 1564 e qui studiò, e Copernico che a Ferrara conseguì la Laurea in Diritto Canonico nel 1503, dopo aver studiato matematica, astronomia ed altre scienze (oltre che il diritto e la teologia) tra Bologna, Padova e Ferrara. Uno potrebbe dire e lasciatemelo dire, che, sulla scia di queste gloriose tradizioni, Pisa e Ferrara continuano a produrre scienziati, alcuni dei quali associano alla loro formazione scientifica, un interesse importante per la cultura artistica e umanistica. Tra questi, in particolare, Adriana Fiorentini che ci parlerà, domani. Adriana è una persona che ad una grande cultura in senso molto vasto unisce una singolare attitudine alla comunicazione. Questo è un altro elemento di unione per noi, un elemento che ha contribuito positivamente alla riuscita di questa scuola, nonostante tutte le difficoltà incontrate nel percorso organizzativo. Come avete modo di constatare dal programma, in questa scuola l’asse Pisa-Ferrara si allargherà a comprendere anche Milano, da cui proviene Andrea Moro che ci parlerà dei moderni studi di localizzazione dei centri cerebrali del linguaggio (milanese *doc* è poi anche Andrea Moriondo, un giovane studioso della fisiologia visiva che svolge però a Ferrara la sua ricerca e collabora tra l’altro ad un progetto di sviluppo e diffusione della cultura scientifica). Il programma della Scuola lo avete e non starò qui a rileggerlo. Passo dunque alla prima parte della mia presentazione che sarà un po’ un fuori programma e precederà il mio intervento “specifico” già annunciato (dal titolo quest’ultimo *Sistemi sensoriali e informazione biologicamente rilevante*). Inizierò a parlare di alcuni aspetti storici delle neuroscienze per la necessità di cui mi sono fatto carico di introdurre il tema generale delle “neuroscienze”.

Le Neuroscienze e la loro storia

Uno dei trend della scienza negli ultimi secoli è stato quello di andare verso la specializzazione, e mentre è stato soprattutto il Settecento il periodo in cui ci si interessava a tutti gli aspetti della scienza e della cultura, nell'Ottocento abbiamo visto affermarsi la specializzazione e nel Novecento l'iperspecializzazione. Però man mano che si è andati avanti con queste tendenze, si è assistito in parallelo ad un fenomeno nuovo: mentre imparavano fare cose precisissime, a restringere fino all'inverosimile l'oggetto dei loro studi, gli scienziati che operavano in campi diversi e apparentemente lontani, sono stati obbligati ad interagire, e in alcuni settori l'orizzonte si è allargato invece che restringersi. Questo è accaduto in particolare per le neuroscienze.

La parola "neuroscienze" deriva dall'inglese "*neuroscience*", un neologismo coniato nel 1972 circa (o almeno apparso pubblicamente nel 1972) per opera di uno scienziato americano, Francis O. Schmitt. Schmitt si era reso conto che per studiare il sistema nervoso, bisognava associare scienziati con diversa formazione, fisiologi, biochimici, matematici, fisici, chimici, microscopisti (Schmitt era un microscopista elettronico e un neurochimico ed aveva fatto importanti scoperte sulla struttura della mielina), ed inoltre neurologi, psichiatri; per indicare il gruppo di ricerca che aveva costituito nel Massachusetts (in una struttura vicina ma non corrispondente al Massachusetts Institute of Technology, il celebre M.I.T.) aveva inventato questa parola, *neuroscience* appunto, ed indicato il programma di ricerca da lui organizzato "*The Neuroscience Research Program*" (NRP). Dopo Schmitt, la parola "*neuroscience*", ed i termini da essa derivati nelle varie lingue, si sono poi diffuse, e nel tempo lo stesso concetto di neuroscienze si è allargato, arrivando a comprendere anche chi si interessa di psicologia cognitiva, gli esperti di scienza della comunicazione e di teoria dei sistemi, alcuni sociologi e persino alcuni filosofi (quelli per esempio che si occupano di un certo tipo di epistemologia, si parla ora addirittura di "neurofilosofia"). Nello sviluppo delle "Neuroscienze" dunque alla iperspecializzazione si associa paradossalmente anche la tendenza all'ampliamento degli orizzonti disciplinari.

Una tendenza analoga si osserva, come dicevamo, anche in altri settori avanzati della scienza moderna, per es. nelle cosiddette "nanotecnologie", nelle quali convergono competenze tecnologiche di vario tipo insieme alle scienze matematiche, all'informatica, alla neurofisiologia. Le nanotecnologie rappresentano un aspetto fondamentale della ricerca ed anche dell'orizzonte industriale del futuro più o meno prossimo.

Detto questo, dobbiamo notare che le neuroscienze intese come studio del cervello e più in generale del sistema nervoso presentano elementi particolari che le differenziano rispetto alle altre scienze biologiche, soprattutto per quanto riguarda il percorso storico che ha portato alla loro nascita. Mi sforzerò ora di tracciare brevemente questo percorso proprio per mettere in evidenza questi caratteri peculiari dello sviluppo delle neuroscienze. Quando nasce una nuova scienza, quando una nuova scienza si afferma e diventa matura, si ha il piacere di farne la storia. Anche le neuroscienze dunque, una volta consolidate negli ultimi 40 anni come importante ambito della ricerca scientifica contemporanea, amano guardare indietro al loro passato, e la storia delle neuroscienze appare, come dicevamo, particolare e diversa rispetto ad altri settori delle scienze della

vita. Questa particolarità nasce soprattutto dall'oggetto proprio dello studio delle neuroscienze, il sistema nervoso e il cervello in particolare. Studiare il cervello è come percorrere un circolo che si chiude su se stesso: è l'uomo che studia l'organo che gli permette di pensare, di studiare. Si comprende allora come lo studio di queste funzioni superiori, che sono state considerate dall'antichità tra le più elevate degli esseri umani, abbia incontrato particolari difficoltà.

Al cervello ci si interessa da molto tempo, come ci è documentato per es. dal papiro di Edwin Smith (vedi Fig. 1), il primo testo della storia dove sia documentata la parola cervello, scritta in geroglifici egiziani, papiro che risale al XVII secolo a. C., e corrisponde ad un trattato medico nelle cui pagine il termine cervello ricorre sei volte (gli egiziani operavano sul cervello, trapanavano il cranio in caso di lesioni ed in altre circostanze ed avevano quindi una notevole conoscenza di questa struttura). Sebbene, come ho detto, il papiro di Edwin Smith risalga al XVII secolo esso registra probabilmente una scienza che risale al periodo del regno antico, al terzo millennio a. C., quindi la storia è lunga.

Oltre che lunga, questa storia delle neuroscienze è un po' complicata come dicevamo. Procediamo ora per salti (sia chiaro, nella mia esposizione svilupperò un percorso storico rapidissimo e non lineare, vagherò qui e là, per evitare di passare tutta la mattinata a discorrere di questo argomento). Se spostiamo in avanti il nostro sguardo di molti secoli dopo il papiro di Smith, e ci soffermiamo a considerare il Seicento, allora abbiamo dinanzi la rivoluzione galileiana, la grande rivoluzione del modo di far scienza e di guardare il mondo. Ci accorgiamo però che mentre dopo Galileo si sviluppa la microscopia moderna e le ricerche nell'ambito delle scienze della vita compiono enormi passi avanti, non accade qualcosa di simile per il cervello, il cui studio inizierà con quasi due secoli di ritardo rispetto ad altri settori di quelle che ora indichiamo come scienze biologiche. Certamente questo dipende dalla particolarità di

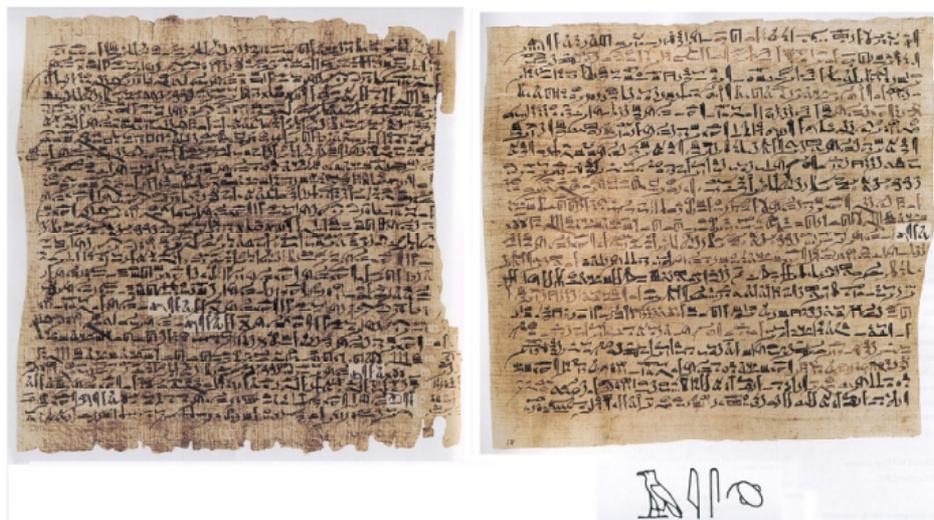


Fig. 1 Due pagine del papiro di Edwin Smith, il primo testo scritto della storia in cui sia documentata la parola "cervello", riportata in basso a destra.

questo organo, il cervello, e dal fatto che, nel corso della storia della cultura, il cervello è stato associato alla mente e all'anima, e quindi lo studio del cervello ha avuto delle valenze complesse che ne hanno reso difficile e problematico lo sviluppo.

Quello che vedete nella figura 2 è il frontespizio di un'edizione delle opere di Galeno, un medico filosofo ellenista che nasce a Pergamo, in Asia Minore, verso il 130 d. C. A lui dobbiamo, oltre che significativi contributi originali nel campo della anatomia e della fisiologia, anche un'importante sistematizzazione della medicina antica, di quella tradizione medica che si era sviluppata soprattutto nell'area egiziana e greca, con Ippocrate, con Aristotele, con i medici di Alessandria e molti altri. Oltre che un grande medico e filosofo, Galeno fu anche un geniale sperimentatore e un grande "farmacologo" (dal suo nome deriva tra l'altro l'espressione "galenici" utilizzata per indicare alcune preparazioni della farmacopea ufficiale). Gli scritti di Galeno ci sono arrivati in varie forme (spesso sotto forma di compendi in uso nelle scuole di medicina, in larga misura attraverso la mediazione degli arabi che dopo la conquista di Alessandria ereditarono la grande tradizione di cultura medico-scientifica di questo centro dell'ellenismo). Si può dire che di fatto per lungo tempo la scienza medica si cristallizza nell'opera di Galeno. Tranne per poche cose marginali non si verifica infatti nessun avanzamento importante nella medicina e in particolare nella scienza del sistema nervoso per molti secoli dopo Galeno.

Nell'antichità ci sono due concezioni, due atteggiamenti fondamentali di pensiero a proposito della localizzazione di quelle che ora consideriamo le funzioni nervose più elevate (percezione, memoria, mente, conoscenza): una scuola che attribuisce queste funzioni al cervello. Il primo a proporre una localizzazione cerebrale di queste due funzioni è stato probabilmente un medico di Crotone, Alcmeone vissuto attorno al 450 a. C., e anche Platone esprime una opinione simile; c'è poi un'altra scuola di pensiero, che fa capo ad Aristotele, secondo cui queste funzioni hanno la loro sede centrale nel cuore. Potete immaginare quali fossero alcuni degli argomenti a sostegno di questa seconda idea, che a noi pare ora inverosimile: quando uno pensa, quando uno immagina, quando uno si emoziona, è il cuore che con le sue palpitazioni sembra reagire. Bisogna considerare tra l'altro che Aristotele non aveva chiara la differenza tra nervi e vasi sanguigni e interpretava la massa di strutture più o meno tubulari che provenivano dal cuore e si irradiavano verso il resto del corpo come vie attraverso cui il cuore controllava dalla sua posizione centrale tutta la fisiologia dell'organismo.

Richiamandosi a concezioni anteriori, Galeno, aveva sistematizzato una particolare concezione secondo la quale le funzioni superiori, le funzioni neurali, mentali, non sono localizzate nella massa del cervello ma nei ventricoli cerebrali. Egli riteneva che dai ventricoli cerebrali provenisse un "pneuma" (indicato anche come "spirito animale" o "spiriti animali"), che dalle cavità cerebrali sarebbe stato insufflato nei nervi (considerati come dei tubicini cavi) andando poi ai muscoli, che per la sua azione si sarebbero contratti. Galeno dimostrava l'importanza dei nervi confermando questa sua idea con un esperimento che eseguiva di solito con dei maiali (esperimento raffigurato sul frontespizio dell'edizione delle sue opere illustrata nella Fig. 2). A proposito dell'uso che faceva di animali per i suoi esperimenti, bisogna considerare che

Galeno non ha quasi mai eseguito ricerche anatomiche sull'uomo, sebbene la tradizione tramandasse che egli si fosse occupato anche di anatomia umana. Solo nel Cinquecento, con gli studi di Berengario da Carpi, Gabriele Falloppio e Andrea Vesallio apparirà in modo inequivocabile che le conoscenze di anatomia umana attribuite a Galeno erano di fatto derivate in larga misura dallo studio degli animali, in particolare di maiali, pecore, buoi e, più limitatamente di scimmie. In particolare la *rete mirabilis* una struttura vascolare che Galeno individuava alla base del cervello e alla quale attribuiva un funzione essenziale per la raffinazione degli spiriti vitali e per la formazione del pneuma, non è presente nel cervello dell'uomo, come è stato messo in evidenza per la prima volta nel 1521 da Berengario da Carpi. Questa formazione è assente anche nei primati, mentre è ben sviluppata nel cervello di alcuni dei comuni mammiferi che Galeno usava sia a scopi anatomici che per dimostrazioni di fisiologia sperimentale, come, tra gli altri, i maiali.

Nell'esperimento in cui voleva illustrare la sua concezione "pneumatica" della funzione nervosa, e che eseguiva di solito su di un maialino, Galeno prendeva l'animale e lo legava al tavolo di esperimento e iniziava la dissezione nella regione del collo. Potete facilmente immaginare come il povero animale cercasse di divincolarsi ed emettesse gemiti disperati in queste circostanze. Con manovra rapida ed elegante Galeno legava poi i nervi laringei, e il maialino smetteva allora improvvisamente di strillare (per la paralisi dei muscoli della fonazione) con gran meraviglia di quelli che assistevano all'esperimento. Secondo Galeno l'effetto era

dovuto all'arresto del flusso di pneuma attraverso la cavità centrale presente nei "tubi" dei nervi. Se la legatura non era stata così stretta da aver danneggiato in modo irreversibile i nervi, bastava allentarla un poco perché il maialino riprendesse a strillare (perché il pneuma, diceva Galeno, ritrovava il suo normale percorso).

Come abbiamo detto, Galeno localizzava le funzioni nervose superiori nei ventricoli cerebrali. Chi abbia anche una conoscenza superficiale dell'anatomia sa che i ventricoli nel cervello dell'uomo (e dei primati) hanno una forma molto complessa e sono in numero di quattro. Da Galeno in poi si stabilisce invece che i ventricoli siano invece tre ed abbiano forma globoidale, cosa che è certamente molto lontana dalla realtà. Bisogna considerare a riguardo che la forma globoidale è una forma perfetta e quindi facile da assegnare, nell'ambito della



Fig. 2. Il frontespizio di un'edizione delle opere di Galeno pubblicata a Venezia nel 1541.

tradizione filosofica nella quale si muoveva Galeno, all'organo più elevato del corpo umano. Addirittura c'è una frase attribuita a Galeno in cui egli si compiace a far osservare ad un allievo la forma quasi perfettamente rotonda dei ventricoli cerebrali (qualcosa per noi ora davvero inconcepibile se confrontiamo l'idea galenica con la realtà anatomica della forma davvero complessa delle cavità cerebrali). Bisogna comunque osservare in proposito che per gli scritti antichi è possibile che essi non riportino sempre fedelmente le parole ed il pensiero degli autori a cui sono attribuiti per le numerose manipolazioni dei testi nel corso delle trascrizioni, e anche perché alcuni di questi testi non furono in effetti scritti dagli autori ai quali vennero attribuiti) Questa tripartizione dei ventricoli cerebrali (il numero di tre deriva dal fatto che i due ventricoli anteriori vengono unificati e considerati come un solo ventricolo) corrisponde allo schema che fu a lungo conosciuto come le "tre celle" del cervello (vedi Fig. 3). Nelle tre celle risiedono le funzioni che da Galeno vengono attribuite appunto al pneuma, questa sostanza estremamente volatile e rarefatta, tanto da apparire, almeno nell'accezione di alcuni autori posteriori, del tutto immateriale.

La concezione galenica persiste nella nostra tradizione medico-scientifica fino alle soglie dell'Ottocento. Nella cella anteriore avrebbero sede le funzioni sensoriali e immaginative, nella parte centrale la *cogitatio*, cioè le funzioni razionali, infine nel terzo ventricolo la virtù della memoria, in particolare quel tipo di memoria, in qualche modo superiore, in grado di richiamare i ragionamenti e i ricordi complessi. Questa immagine è stata riprodotta da tantissimi, per tutto il medioevo, con qualche variazione: le funzioni assegnate alle tre celle si collocano sempre nell'ambito delle attribuzioni galeniche, ed in particolare sono essenzialmente tre, però poi ci possono essere suddivisioni, come per esempio nello schema a sinistra della Fig. 3, dove nel ventricolo centrale è localizzata la funzione *estimativa* oltre alla funzione *cogitativa*.

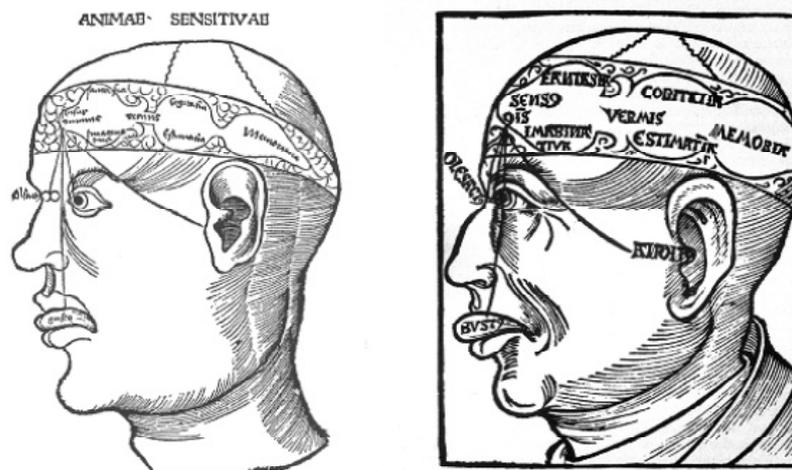


Fig. 3 Due illustrazioni cinquecentesche della concezione classica delle "tre celle" cerebrali

Come abbiamo detto la concezione illustrata in questo tipo di immagine arriva quasi alle soglie dell'Ottocento. Ci sono varie ragioni che spiegano perché la cella anteriore sia considerata sede soprattutto delle funzioni sensoriali. Nella dissezione che si fa del cervello i nervi che appaiono in modo più evidente per le loro dimensioni sono i nervi ottici e i nervi olfattivi, nervi che sembrano penetrare nel cervello attraverso la parte anteriore, come aveva già rilevato Alcmeone. Per quanto riguarda la localizzazione delle altre facoltà nella cella media e posteriore (l'ultima questa rispetto alla sede della funzione sensoriale) bisogna considerare come si sviluppa, secondo lo schema galenico, il processo che ci porta a reagire a sollecitazioni esterne. Le azioni che noi compiamo in risposta a stimoli esterni sono basate in primo luogo sulla sensazione ed interpretazione degli stimoli sensoriali (funzioni che si svolgono come abbiamo detto nella cella anteriore). Dobbiamo poi pensare e riflettere, ed infine richiamare i ricordi e le passate esperienze attraverso la funzione *memorativa*. La memoria deve essere quindi situata dopo la sede delle funzioni sensoriali (cella anteriore) e delle funzioni razionali (cella mediana).

Bisogna tener anche presente che la terza cella della suddivisione galenica (che per noi sarebbe il quarto ventricolo situato, come è noto, nel bulbo dell'encefalo) è in stretta prossimità col midollo spinale. Il midollo spinale era considerato un luogo di "efflusso" delle azioni nervose attraverso le quali il cervello controllava la maggior parte dei movimenti del corpo ed era quindi naturale che la camera cerebrale da cui partiva il pneuma destinato ad influenzare i muscoli fosse situata in prossimità del midollo spinale, e fosse dunque posteriore rispetto alle altre due celle. Quindi il pneuma circolava in questo modo: arrivava attraverso i nervi nella parte anteriore del cervello, subendo un processo di purificazione che lo rendeva particolarmente adatto alle funzioni nervose e mentali che avevano la loro sede nelle cavità cerebrali, e poi prendeva la via di quello che noi chiamiamo midollo spinale per arrivare infine ai muscoli attraverso la via dei nervi. Una delle prove che si davano del fatto che la virtù "*memorativa*" risiedesse nella terza cella era l'osservazione secondo cui una persona di solito alza la testa quando fa lo sforzo di ricordare. Questo accade, si diceva, perché in tal modo il pneuma fluisce meglio verso l'ultimo dei ventricoli. Questo era il tipo di evidenze che si davano per fondare una concezione che ha condizionato per secoli l'interpretazione delle funzioni cerebrali, evidenze abbastanza di poco conto potremmo obiettare noi, col senno di poi.

Una delle ragioni che spiegano la grande affermazione storica della dottrina di Galeno, ed in particolare della localizzazione delle funzioni cerebrali alle cavità piuttosto che alla massa del cervello, è da mettere verosimilmente in relazione con considerazioni di ordine metafisico e religioso particolarmente rilevanti nel medioevo arabo e cristiano. Funzioni come percezione, razionalità, memoria possono essere considerate espressioni dell'attività di un'anima immateriale. Ai padri della chiesa e ai filosofi e teologi arabi la "vacuità" dei ventricoli poteva apparire una sede più confacente per l'anima immateriale rispetto alla massa cerebrale. A questo riguardo, tenete presente che il pneuma è stato considerato in vario modo, è stato reso in latino col termine *spiritus*, e qualcuno arrivava ad identificarlo con l'anima *tout court*, sebbene altri lo

considerassero una realtà materiale. Ad un certo punto al pneuma è stata assegnata una natura “quintessenziale”, cioè corrispondente a quel tipo di materia (la “quinta essenza” appunto) che non era uno dei quattro elementi costitutivi della realtà terrestre (o sublunare, e cioè terra, acqua, aria e fuoco), ma era la sostanza di cui era formato il mondo dalla luna in là, cioè un’essenza indistruttibile, una materia perenne ed inalterabile. Le celle cerebrali, situate al centro del cervello rappresentavano una specie di tabernacolo nel quale collocare convenientemente un’anima-pneuma, racchiusa dalla massa cerebrale come da un involucro protettivo (il termine “corteccia” con il quale si designa ancora la parte più esterna della massa cerebrale reca il ricordo di una concezione che assegna una funzione secondaria, di tipo protettivo, alla sostanza esterna del cervello). Consideriamo anche che nella concezione dei quattro elementi a cui la medicina antica faceva riferimento, la massa del cervello veniva considerata ricca di elemento terroso e quindi particolarmente inadatta ad ospitare l’anima (e/o le funzioni nervose più elevate). A proposito della collocazione nelle celle cerebrali di una essenza aerea e celestiale bisogna notare che nelle dissezioni che si facevano del cervello i ventricoli apparivano di solito vuoti, perché, in assenza di opportuni accorgimenti, il liquido cerebrospinale che in essi circola, fuoriesce in modo inavvertito. Si dovrà attendere fino al 1764 prima che uno scienziato napoletano di origine pugliese, Domenico Cotugno, dimostrasse chiaramente che i ventricoli cerebrali non sono vuoti, ma ripieni di un liquido (quello che noi ora indichiamo come liquido cerebro-spinale o cefalo-rachidiano).

Leonardo, che pure è il grande artista che conosciamo e che si occupò molto anche di



Fig. 4. Un disegno leonardesco con le “tre celle” del cervello.

anatomia, per quanto riguarda il cervello si rifà essenzialmente alle idee galeniche, come possiamo vedere dalla Fig. 4. In effetti i primi disegni anatomici di Leonardo, sebbene siano affascinanti dal punto di vista artistico, appaiono convenzionali dal punto di vista scientifico, e rimandano alla concezione a tre celle di Galeno che Leonardo conosceva molto bene (basta leggere il suo *Trattato della pittura* per trovarvi frequenti rimandi alla tripartizione delle funzioni cerebrali, soprattutto quando si parla del confronto tra visione e udito, nell’ambito della discussione sulla *differenza che ha pittura con la poesia*). Ad un certo punto però, sulla base della sua pratica delle dissezioni anatomiche del corpo umano, Leonardo cambia atteggiamento. Ricordiamo qui che nell’antichità la pratica anatomica sul corpo umano è stata limitata quasi esclusivamente alla scuola alessandrina, e col tempo essa è stata praticamente abbandona-

ta, come è stata trascurata ad un certo punto anche quella relativa allo studio degli animali. L'anatomia riprende nel medioevo, e ritornano tra il dodicesimo e tredicesimo secolo le dissezioni sul corpo umano (a Bologna in particolare), inizialmente non tanto per lo studio scientifico del corpo umano, quanto per stabilire la causa di morte. Da questa pratica di tipo medico-legale si passa poi all'anatomia umana per lo studio della struttura dell'organismo. Tornando a Leonardo e ai suoi studi anatomici, ad un certo punto il grande artista inietta i ventricoli cerebrali con della cera (essendo un artista era abituato a manipolare la cera) e comincia a rendersi conto che i ventricoli sono fatti in modo abbastanza diverso da quel che Galeno asseriva: non sono tre globi, ma la loro una struttura è molto più complessa, come si vede dalla Fig. 5 che rappresenta un disegno posteriore del pittore toscano. Vesalio è il primo a sottoporre ad una critica

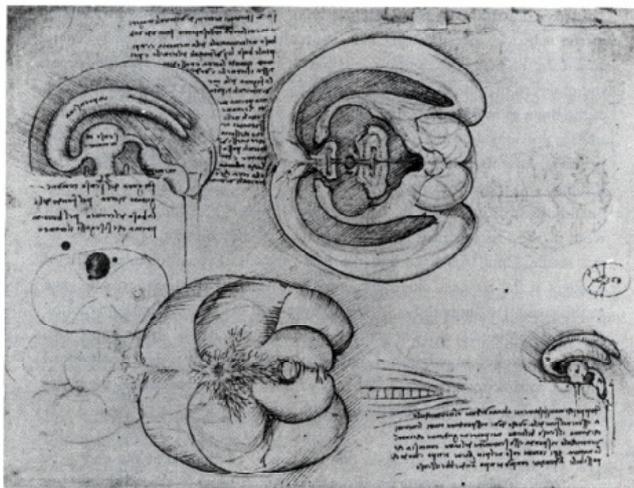


Fig. 5 I ventricoli cerebrali disegnati da Leonardo sulla base dei suoi studi con l'iniezione di cera

severa la concezione delle tre celle cerebrali, e a mostrare una grande complessità anatomica del cervello e dei ventricoli (si veda la Fig. 6).

Nel 1543 Vesalio scrive il *De humani corporis fabrica*, un'opera fondamentale per lo sviluppo dell'anatomia e della scienza moderna (per una singolare coincidenza la pubblicazione è contemporanea a quella di un'altra opera fondamentale per la nascita della scienza moderna il *De Revolutionibus orbium*

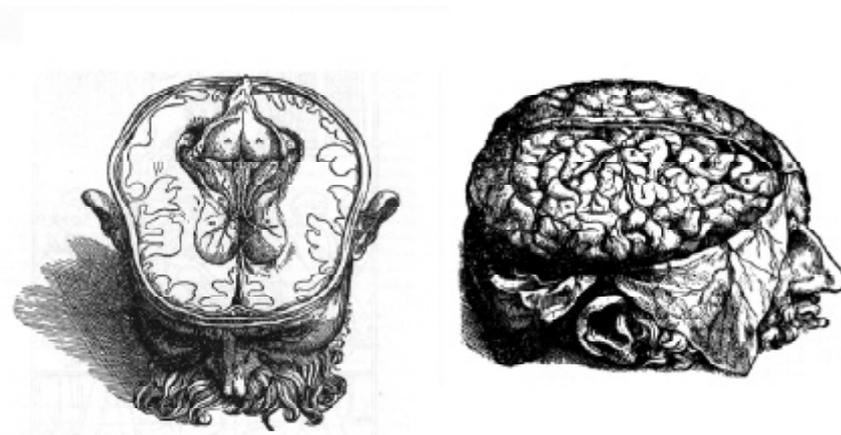


Fig. 6 Due immagini del cervello dal *De humani corporis fabrica* di Vesalio

coelestium di Nicolò Copernico). In campo anatomico Vesallio rompe in modo deciso con la tradizione galenica mostrando tra l'altro in diversi casi l'assenza nel corpo umano di alcune strutture che il medico di Pergamo vi aveva collocato sulla base dei suoi studi anatomici condotti sugli animali (tra l'altro la *rete mirabilis*, di cui abbiamo già parlato, e alla quale Galeno aveva attribuito una importanza cruciale nella sua concezione della fisiologia cerebrale).

Nonostante l'importanza degli studi anatomici, l'opera di Vesallio non porta però ad una vera rivoluzione nello studio del cervello, e molto resta ancora da fare prima che la nuova anatomia possa promuovere un radicale rinnovamento della fisiologia cerebrale. Se osserviamo la parte destra della Fig. 6 in cui viene riprodotta una visione della superficie del cervello tratta dal *De umani corporis fabrica* ci rendiamo conto di come l'immagine delle circonvoluzioni cerebrali che Vesallio ci presenta, sebbene molto più realistica di quelle precedenti, non permetta di identificare un "pattern" morfologico preciso nell'ambito della configurazione piuttosto irregolare delle pieghe e delle estroflessioni della superficie del cervello. E' l'immagine che può produrre un osservatore attento, e su sua indicazione un artista riprodurre, ma non è l'immagine che sarebbe disegnata da uno studioso che avesse confrontato la superficie di molti cervelli diversi e avesse cercato di rintracciare, al di là dell'apparente irregolarità e variabilità, un ordine, una struttura che si ripete, un "pattern" insomma. L'esistenza di una regolarità nella configurazione esterna del cervello sarà dimostrata solo a distanza di oltre due secoli da Vesallio, quando lo studio accurato del cervello dell'uomo, e il confronto con il cervello di altri animali di forma più semplice,



Fig. 7 Marcello Malpighi in una immagine dai suoi *Opera Posthuma*

permetterà di identificare l'ordine e la costanza che esistono al di sotto dell'apparente irregolarità della superficie cerebrale. A partire da questo ordine si potrà quindi arrivare a costruire "mappe" del cervello che saranno il punto di partenza di concezioni veramente nuove della funzione cerebrale. Solo allora verranno davvero messe in crisi dalle fondamenta le concezioni sulla fisiologia cerebrale derivate dalla medicina classica ed in particolare dalla tradizione galenica. Insomma, con Vesallio la scienza dell'anatomia fa un passo avanti fondamentale, ma non altrettanto accade per la scienza del cervello.

Dopo Vesallio c'è Galileo, e dopo Galileo ci sono Marcello Malpighi e un gruppo di studiosi italiani, inglesi, francesi, danesi, olandesi che, applicando il metodo galileiano alle scienze della

vita, fanno scoperte fondamentali. Malpighi (Fig. 7) fonda l'anatomia microscopica, la botanica moderna, l'entomologia, inizia lo studio dell'anatomia patologica, scopre i capillari sanguigni, gli alveoli polmonari. E' veramente una messe straordinaria di scoperte quelle che lo studioso emiliano raccoglie attraverso il suo lavoro infaticabile condotto con un programma dai confini eccezionalmente vasti. Per quanto riguarda il cervello però anche nell'opera di Malpighi non si assiste ad un rinnovamento veramente radicale, sebbene si cominci a dare più importanza alla massa del cervello rispetto alle cavità, che come abbiamo visto erano considerate il centro delle funzioni più elevate dell'organismo. Malpighi vede la corteccia cerebrale come costituita da una miriade di ghiandole produttrici di un fluido che poi scorre nei nervi (il fluido nerveo, si veda la Fig. 8). In effetti tutta la concezione fisio-anatomica di Malpighi è imperniata sul concetto di ghiandola e di secrezione, e questa "ossessione della ghiandola" spinge lo scienziato emiliano a vedere nel cervello un organo secretore. A proposito di "ossessioni" scientifiche, potremmo ricordare qui *en passant* la cosiddetta "ossessione del cerchio" - la *hantise du cercle* come l'ha chiamata Alexandre Koyré - che impedì a Galileo di discostarsi dalle concezioni classiche della circolarità degli orbi astronomici anche quando Keplero ne dimostrò in modo inequivocabile la natura ellittica, e impedì anche al grande toscano di formulare in forma completa il principio di inerzia (Galileo riteneva che in assenza di ogni sollecitazione esterna un corpo potesse muoversi indefinitamente secondo un movimento circolare).

Malpighi era dunque ossessionato dall'idea della secrezione ed assegna al cervello la funzione secretiva. Con Malpighi l'attenzione si sposta dunque su di un fluido, non più su di uno pneuma aereo, e questo è comprensibile in un secolo dominato dalle concezioni cartesiane di fluidi e di una *matière subtile* che circola per tutto l'universo. In qualche modo però la visione malpighiana è collegata ancora alle concezioni

antiche. Nello stesso periodo di Malpighi, e nello stesso ambito di rinnovazione scientifica del sapere, si occupa dello studio del cervello anche l'inglese Thomas Willis (scopritore del cosiddetto "circolo di Willis", il circuito arterioso che si costituisce alla base del cervello per l'anastomosi tra le carotidi interne e l'arteria vertebrale). Con Willis l'aspetto esterno del cervello comincia a corrispondere a quello moderno (si veda p. es. la Fig. 9), ma in assenza di concezioni davvero nuove della fisiologia cerebrale le osservazioni anatomiche dello scien-

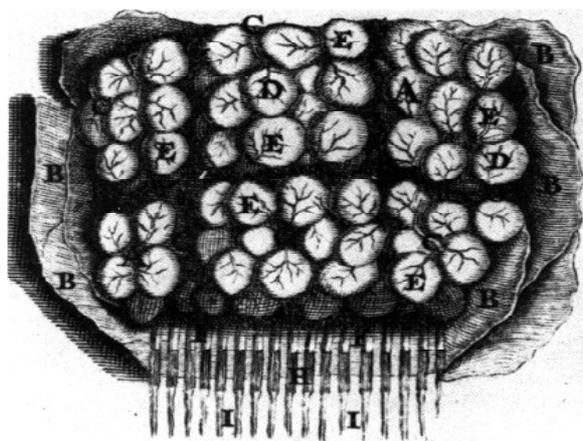


Fig. 8 Le "ghiandole cerebrali" di Marcello Malpighi.

ziato inglese non promuovono una vera rivoluzione anatomica irreversibile. Uno dei più grandi anatomici del Settecento, il francese Felix Vicq d'Azyr, disegna infatti la superficie esterna del cervello senza intravedervi alcuna apparente regolarità, come si vede dalla Fig. 10, dove le circonvoluzioni hanno piuttosto un aspetto "decorativo", e richiamano visivamente l'immagine di minuscole anse intestinali (ricordiamo che un medico alessandrino, Erasistrato, le aveva indicate come "processi enteroidi" proprio per questa apparente somiglianza agli intestini). Nell'immagine di Vicq d'Azyr non c'è nessun pattern che permetta per esempio di identificare e distinguere in modo chiaro e costante una particolare area della superficie cerebrale da un'area situata ad una certa distanza.

Una delle circostanze che nel Settecento contribuisce a ritardare lo sviluppo dello studio del cervello è da mettere in relazione con gli esperimenti di quello che viene

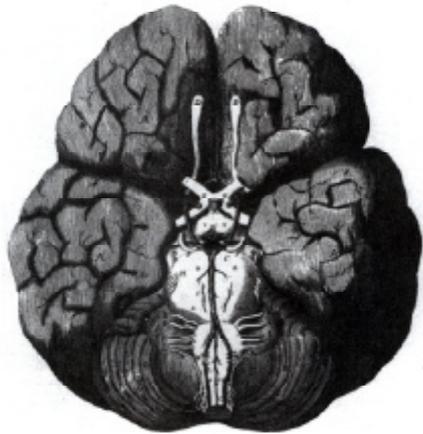


Fig. 9 Una veduta della faccia inferiore del cervello tratta dall'opera di Thomas Willis

considerato il più grande fisiologo del Settecento, lo studioso di origine svizzera Albrecht von Haller, che insegnò a lungo in Germania, nell'Università di Gottinga (Fig. 11). Haller si interessa soprattutto allo studio della contrazione muscolare e sviluppa l'idea di "irritabilità". Egli mette in evidenza il fatto che un muscolo può contrarsi in risposta ad uno stimolo esterno, per qualche tempo anche dopo la morte dell'animale, e anche se viene separato dal resto dell'organismo e i nervi vengono sezionati. Per Haller dunque la capacità di contrarsi è una proprietà intrinseca del muscolo, che dipende dalla sua struttura e da una sua specifica forza (l'"irritabilità"), e non è secondaria all'azione di un pneuma o

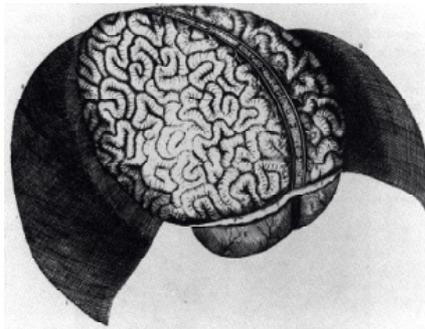


Fig.10 Due immagini settecentesche della superficie cerebrale. Si noti in entrambe le illustrazioni di un evidente pattern delle circonvoluzioni e dei solchi cerebrali.

fluido che arrivi ai muscoli per la via dei nervi. Se la stimolazione dei nervi motori produce la contrazione muscolare questo avviene, secondo Haller, solo perché l'azione nervosa stimola l'irritabilità intrinseca dei muscoli.

Per Haller l'irritabilità è la proprietà specifica dei muscoli, mentre ai nervi spetta come proprietà specifica la "sensibilità". Queste concezioni sono basate su una miriade di esperimenti condotti su vari tessuti in molte specie animali. Il paradigma sperimentale di Haller consiste nell'applicare alla struttura investigata uno stimolo (meccanico, chimico, elettrico). Se lo stimolo determina una contrazione locale allora la struttura stimolata è "irritabile", se invece esso provoca i segni di una reazione di sofferenza o di disagio dell'animale, allora si conclude che la struttura stimolata è "sensibile". Il paradigma dell'irritabilità sarà ripreso da Galvani nel corso degli studi fondamentali che porteranno alla nascita dell'elettrofisiologia moderna. Degli studi di Galvani non ci occuperemo per ragioni di brevità, nonostante la loro importanza per lo sviluppo delle neuroscienze (ricordiamo che Galvani fu il primo a porre su basi sperimentali moderne l'idea che il segnale nervoso fosse di natura elettrica). Tornando ad Haller, è importante qui osservare come nel corso dei suoi esperimenti egli arrivò a stimolare anche la corteccia cerebrale non trovando alcuna particolare reazione né di tipo contrattile né come sofferenza dell'animale e concluse pertanto che la corteccia non era né irritabile né sensibile. L'idea che dalla stimolazione della corteccia cerebrale non si ottenga alcuna reazione dell'animale indubbiamente ebbe un'influenza negativa sullo sviluppo dello studio del cervello, influenza che fu particolarmente significativa per l'autorevolezza dello scienziato che la formulò. Haller fu uno dei più grandi eruditi



Fig. 11 Un'immagine di Haller tratta dalla prima edizione dei suoi *Elementa physiologiae* stampata a Losanna nel 1757.

del Settecento, e scrisse opere fondamentali in vari campi della scienza dell'epoca (ed anche composizioni di natura letteraria e filosofica), e i suoi *Elementa physiologiae* rappresentarono forse l'opera che ebbe più risonanza nell'ambito della cultura medica del Settecento.

Per Haller, come per Malpighi, il cervello è una struttura essenzialmente secreta che elabora il fluido nerveo, la sua corteccia è insensibile ed ha una struttura essenzialmente omogenea, senza evidenti differenziazioni topografiche tra una parte e l'altra della sua superficie. Questo tipo di concezioni non promuoveva certo l'interesse per lo studio delle funzioni cerebrali, nonostante che cominciassero ad apparire nel Settecento indicazioni della specificità di alcune aree cerebrali (nel 1782 per esempio Francesco Gennari notò la particolarità

morfologica di una striscia di corteccia situata nella regione occipitale del cervello - la stria di Gennari, la futura area striata, sede della corteccia visiva primaria).

Per iniziare ad avere un'attenzione nuova alla fisiologia e alla struttura del un cervello, per vedere immagini che corrispondano più da vicino a quelle che troviamo sui libri moderni di anatomia, bisogna attendere l'inizio dell'Ottocento. In questo periodo lo studio del cervello, e più in generale quello del sistema nervoso, si mette in moto per una serie di complesse ragioni storico culturali che rimuovono in qualche modo il "blocco" che ne aveva impedito lo sviluppo per molti secoli. Uno degli elementi importanti del nuovo interesse per la fisiologia cerebrale proviene dall'acceso dibattito che si sviluppa attorno a una nuova scienza la "frenologia", propugnata dal medico austriaco (nato in Germania) Franz Joseph Gall. Gall era un accurato anatomico e a lui si devono tra l'altro studi importanti sulla struttura del midollo spinale che permettono di ribaltare la concezione classica secondo la quale il midollo spinale sarebbe solo un enorme fascio di nervi di origine cerebrale, una propaggine del cervello sprovvista di ogni autonomia anatomico-funzionale. Questo nuovo modo di vedere il midollo spinale è in parte dovuto al metodo comparativo che Gall applica allo studio del sistema nervoso (se il midollo spinale fosse una pura propaggine del cervello allora esso sarebbe poco sviluppato in animali in cui il cervello è rudimentale, ma questo è contraddetto dalle osservazioni sperimentali).

Gall elabora la sua dottrina "frenologica" sulla base dell'idea che il cervello con le sue circonvoluzioni sia suddivisibile in una moltitudine di "sistemi" particolari, ognuno sede di una funzione specifica, e il cui sviluppo anatomico sarebbe in rapporto al grado di sviluppo particolare che ciascuna funzione assume nei singoli individui. Secondo Gall, e secondo il suo allievo Johann Gaspar Spurzheim che contribuì con lui allo sviluppo della frenologia, il maggiore o minore sviluppo anatomico dei vari sistemi cerebrali avrebbe portato ad una modificazione della forma del cranio, con la comparsa di bozze o protuberanze rilevabili dall'esterno e quantificabili con la tecnica della "cranioscopia". E' da questa concezione che sono derivate espressioni del linguaggio comune come avere la "bozza della matematica", e l'idea persistente nell'immaginario culturale che il carattere ed anche le qualità morali di una persona siano in qualche modo scolpite nella forma della sua testa.

La maggior parte delle funzioni che Gall e Spurzheim localizzarono nelle aree in cui avevano suddiviso la superficie del cervello nella loro "cartografia" cerebrale erano funzioni "elevate", di tipo intellettuale, emotivo, istintivo o etico (come appunto la tendenza alla matematica, il linguaggio, la propensione verso l'idealità, la causalità - cioè la facoltà di stabilire le relazioni di causa ed effetto- l'amore parentale, la speranza, l'amicizia, l'autostima, la combattività, la distruttività, l'amore fisico, la tendenza alla costanza, la tendenza all'ordine, alla segretezza e così via, si veda la Fig. 11).

Nonostante che il nucleo concettuale su cui si basava la frenologia, cioè l'idea che le funzioni cerebrali siano localizzate, fosse sostanzialmente valido, come apparirà dalle ricerche condotte a partire dalla seconda metà dell'Ottocento, Gall e Spurzheim trovarono molte resistenze alle loro teorie nell'ambiente culturale e scientifico del tempo. Innanzitutto la frenologia fu osteggiata per motivi di ordine religioso, perché

considerata una dottrina atea e materialista (per questo Gall dovette lasciare Vienna nel 1805 e si stabilì poi a Parigi). Nell'ambiente scientifico ufficiale, soprattutto in Francia la frenologia fu avversata perché considerata una pseudoscienza dalle basi incerte. In effetti Gall e Spurzheim erano giunti alla loro cartografia cerebrale, sulla base di osservazioni non sempre ben controllate e certo non basate su osservazioni statistiche precise. Gall stesso raccontò che l'idea della frenologia gli era venuta da un'osservazione fatta negli anni dei suoi studi ginnasiali quando si rese conto che un suo condiscipolo, particolarmente dotato di capacità linguistiche e di memoria verbale, aveva gli occhi sporgenti (*des très grands yeux a fleur de tête*). Da questa osservazione Gall concluse poi che questo doveva avvenire perché l'area del linguaggio e della memoria verbale erano localizzate nella superficie orbitale del lobo frontale, e che una loro crescita eccessiva provocava una protrusione dei globi oculari. Osservazioni analoghe contribuirono alle altre localizzazioni frenologiche propugnate da Gall e Spurzheim.

Un'altra delle ragioni che rese difficile l'accettazione della frenologia negli ambienti scientifici dell'epoca fu anche il fatto che le funzioni localizzate nelle aree corticali non erano le funzioni nervose più semplici (e più studiabili con i metodi della fisiologia sperimentale che nell'Ottocento era in pieno sviluppo), come il movimento, le sensazioni, ma erano funzioni "superiori", più difficilmente analizzabili e studiabili in modo rigoroso in ambito scientifico. A proposito del carattere elevato delle facoltà che Gall localizza nel cervello, si potrebbe osservare che se egli fu dal punto di vista scientifico-culturale un rivoluzionario, pure nella sua cartografia cerebrale sopravvive l'antica idea che il cervello sia sede dell'anima, seppure di un'anima diventata materiale e parcellizzata in una moltitudine di facoltà.

Sebbene osteggiata da alcuni settori della cultura e della scienza ufficiale dell'epoca, la frenologia, che è poi sopravvissuta come pratica medica fino alla prima metà del Novecento, ebbe indubbiamente forti influssi sulla letteratura dell'epoca. Per rendersene conto basti pensare ai romanzi di Balzac in cui l'autore indugia in lunghe

descrizioni dell'aspetto esterno dei suoi personaggi, in particolare per quel che riguarda il viso e la forma della testa, descrizioni che sono chiaramente ispirate alla frenologia e alla fisiognomica dell'epoca, scienze verso le quali Balzac provava un forte interesse.

Questa idea che il cervello sia costituito di diverse parti con diverse funzioni, porta ad una grande attenzione sulla forma del cervello e in effetti il cervello rappresentato nelle illustrazioni scientifiche dell'epoca (si veda la Fig. 12

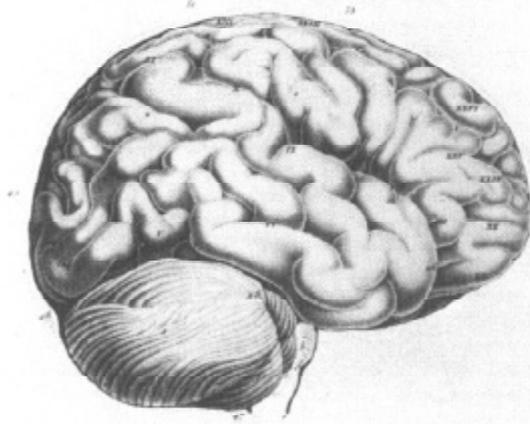


Fig. 12 La superficie della corteccia cerebrale da un'opera di Gall pubblicata nel 1810.

tratta dall'opera di Gall stesso) corrisponde da vicino alla descrizione moderna. Abbiamo già detto che le idee di Gall e Spurzheim trovavano difficoltà ad essere accettate dalla scienza ufficiale: erano soprattutto alcuni fisiologi, e tra questi in primo luogo l'autorevole Pierre Flourens, professore al *Collège de France*, ad opporsi all'idea della precisa localizzazione cerebrale. Sulla base di esperimenti condotti su animali, soprattutto sui piccioni, ed in piena contrapposizione alle teorie di Gall, Flourens era arrivato a sostenere una concezione pienamente "globalista" della funzione della corteccia cerebrale secondo la quale tutta la massa cerebrale concorre *in toto* allo sviluppo delle facoltà cerebrali.

Si può estirpare - scrisse Flourens - sia dal davanti, sia dall'indietro, sia dall'alto, sia da un lato, una porzione assai estesa dei lobi cerebrali, senza che le loro funzioni siano perdute. Basta una porzione assai ristretta di questi lobi all'esercizio delle loro funzioni. [...]

A misura che si producono queste sottrazioni, tutte le funzioni si indeboliscono gradualmente, e passati certi limiti, si estinguono del tutto. Dunque i lobi cerebrali concorrono con tutto il loro complesso all'esercizio pieno e intero delle loro funzioni.[...]

Quando una percezione è perduta, anche le altre lo sono; quando una facoltà è scomparsa, tutte le altre scompaiono. Dunque non vi è una sede distinta per le diverse percezioni. La facoltà di percepire, di giudicare, di volere una cosa, risiede nello stesso luogo di quella di percepire, di giudicare, di volere una cosa diversa, di guisa che questa facoltà, essenzialmente una, ha essenzialmente la sua sede in un solo organo.

Nonostante queste posizioni fortemente "anti-localizzazioniste" di molti influenti scienziati dell'Ottocento, pure il concetto di localizzazione cerebrale trovava attenzione nell'ambiente clinico dell'epoca. Questo accadeva soprattutto perché i medici si rendevano progressivamente conto che dopo una lesione cerebrale il paziente che aveva la fortuna di sopravvivere perdeva alcune funzioni specifiche, mentre manteneva la piena integrità di altre. In seguito a danni cerebrali si potevano avere perdite localizzate della sensibilità in una parte del corpo più o meno circoscritta, perdite ugualmente localizzate del movimento, alterazioni isolate della capacità di parlare, o di leggere, o di interpretare le parole e così via.

Sull'onda del grande interesse dei clinici di Parigi per le idee di Gall, si arriverà nel 1861 ad una delle prime chiare dimostrazioni della localizzazione di una funzione cerebrale, quella del linguaggio ad opera dello scienziato francese Paul Broca. La storia è affascinante non soltanto per l'importanza dell'evento, ma anche per il modo per certi versi "teatrale" in cui essa si sviluppò, e vale perciò la pena di accennare ad alcuni degli eventi che permisero infine a Broca di pronunciare una frase rimasta famosa negli annali della scienza *Nous parlons avec l'hémisphère gauche*, con la quale si sanciva non solo la precisa localizzazione cerebrale di una funzione, ma anche la dimostrazione di una prima chiara asimmetria morfo-funzionale del cervello.

Uno dei personaggi di questa storia è Jean Baptiste Bouillaud, un medico francese che era stato allievo di Gall e pochi anni dopo la morte del maestro era stato tra i fondatori della *Société Phrénologique*, divenendo poi uno dei clinici importanti dell'Ottocento francese (è a lui tra l'altro che Balzac si ispira per il personaggio del medico Horace Bianchon che ritroviamo in molti romanzi de *La comédie humaine*). Sebbene col tempo

si allontanasse da alcuni atteggiamenti estremi di Gall, Bouillaud, sulla base delle sue osservazioni anatomico-cliniche fatte all'ospedale parigino de *La Charité* (nel quale lavorò per molto tempo) divenne sempre più convinto della validità del concetto di localizzazioni cerebrali, ed in particolare dell'ipotesi formulata da Gall secondo cui il linguaggio aveva sede nel lobo frontale. Questa idea Bouillaud la espresse in varie occasioni, difendendola con vigore dalle critiche degli "anti-localicisti", ed arrivò persino nel 1848, dopo un'accesa discussione alla *Académie de Médecine*, ad offrire un premio di 500 franchi a chi gli avesse portato una chiara dimostrazione che una lesione grave nel lobo frontale non produceva la perdita della funzione del linguaggio.

Le idee di Bouillaud era seguite da altri clinici dell'epoca e tra questi era particolarmente attivo un allievo di Bouillaud (e suo genero), Ernest Auburtin. Il problema delle localizzazioni cerebrali in generale e del linguaggio in particolare era riemerso nel 1861 nell'ambito di discussioni sorte nel corso di riunioni della *Société d'Anthropologie*, fondata proprio in quell'anno da Paul Broca, chirurgo all'ospedale di Bicêtre alla periferia di Parigi e uno tra i primi cultori dell'antropologia in Francia. Auburtin riaffermò la sua convinzione della localizzazione al lobo frontale di lesioni in grado di compromettere la funzione del linguaggio e di dare origine alla condizione indicata allora come "afemia" e poi conosciuta come afasia (notiamo qui *en passant* come il termine afemia ritornerà poi nella neurologia moderna per designare alcune specifiche anomalie dell'articolazione del linguaggio). A supporto della sua convinzione Auburtin arrivò pubblicamente a dire che avrebbe abbandonato la sua idea se qualche collega gli avesse mostrato il caso di un paziente che aveva perso la funzione del linguaggio e nel quale non si riscontrava alcuna evidente lesione nel lobo frontale.

Broca si propose di accettare in qualche modo la "sfida". Alcuni giorni dopo che Auburtin aveva lanciato la sua provocazione, egli concentrò la sua attenzione su un paziente ricoverato nel suo ospedale in gravi condizioni generali per una gangrena alla gamba sinistra, che era incapace di parlare (il nome di questo paziente era Leborgne, ma era conosciuto come *Tan* perché questa era l'unica parola che riusciva a pronunciare, qualunque cosa di proponesse di dire). Broca chiese a Auburtin di visitare con lui il paziente per accertarsi del fatto che ci si trovava davvero dinanzi ad un individuo che aveva perso in modo specifico la funzione del linguaggio. Quando il paziente morì Broca ne fece l'autopsia e portò poi il cervello ad una riunione della *Société d'Anthropologie*. Nel cervello del povero *Tan* appariva una lesione che, come volevano Bouillaud e Auburtin, era situata proprio nel lobo frontale (Fig. 13). La cosa inaspettata era però che la lesione era ristretta ad una piccola area del lobo, ed esattamente al piede della terza circonvoluzione frontale dell'emisfero di sinistra. Qualche tempo dopo Broca ebbe modo di esaminare un altro paziente anch'egli "afemico" e di nuovo trovò una lesione localizzata nella stessa zona del lobo frontale, e di nuovo solo nell'emisfero sinistro. Sulla base di questi studi veniva identificata per la prima volta l'area del linguaggio, quella che verrà poi detta area di Broca (vedi Fig. 14).

A parte gli aspetti "teatrali" di questa storia, comprensibili in un'epoca in cui la scienza aveva un gran impatto culturale e sociale, e suscitava interesse e prese di posizioni forti,

come poteva accadere nella Francia positivista del diciannovesimo secolo, c'è da fare una considerazione importante in merito al ruolo di Broca nella scoperta dell'area del linguaggio. Broca non era stato il primo a dimostrare che una lesione del lobo frontale poteva essere associata alla perdita del linguaggio. Rispetto ai clinici e agli stessi anatomici, Broca che pure era, come abbiamo detto un chirurgo, aveva un vantaggio importante che gli permise di riconoscere in modo preciso l'area del linguaggio. Egli credeva in una costanza del disegno delle circonvoluzioni e dei solchi e scissure cerebrali, e derivava la sua fiducia dai suoi interessi antropologici. Più degli stessi anatomici furono infatti gli antropologi (e gli anatomo-comparati) i primi a riconoscere l'esistenza di una regolarità, al di sotto della variabilità apparente del disegno della superficie cerebrale. Questa convinzione emergeva soprattutto dal confronto del cervello umano, quello che presenta un maggior sviluppo ed una maggior complessità della corteccia cerebrale, con il cervello di altre specie animali nelle quali, per la minore complessità, è più facile identificare l'ordine e la regolarità.

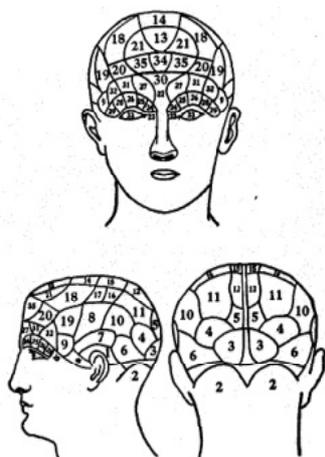


Fig. 13 Le mappe frenologiche secondo Gall e Spurzheim. Alcune delle funzioni localizzate: Tendenze e Sentimenti: 2 Amore fisico 3 Amore parentale 6 Combattività 7 Segretezza 10 Cautela 12 Auto-Stima 13 Benevolenza 14 Riverenza 15 Costanza 17 Speranza 19 Idealismo 20 Allegria 22 Individualismo. Capacità percettive: 23 Forma 24 Grandezza 26 Colore 17 Localizzazione 28 Ordine 29 Calcolo 31 Tempo 32 Senso musicale 33 Linguaggio. Capacità di astrazione: 34 Capacità di stabilire confronti 35 Capacità di stabilire relazioni di causa-effetto.

L'area di Broca è la sede del centro di programmazione motoria del linguaggio e la sua lesione produce la difficoltà di pronunciare parole (si tratta di una afasia di tipo "motorio"). Sebbene sia incapace di parlare, il paziente affetto da afasia di Broca conserva però la capacità di riconoscere le parole sentite e lette. La situazione è molto diversa in un altro disturbo del linguaggio studiato nel 1874 dallo scienziato tedesco Carl Wernicke, disturbo caratterizzato dalla perdita selettiva della capacità di capire le parole ascoltate (il paziente non riesce a ripetere le parole che sente, ma può parlare, articolare discorsi anche complessi che non dipendano dalle parole ascoltate). Wernicke dimostrò che questo tipo di afasia "sensoriale" era associata ad una lesione selettiva localizzata al lobo temporale del cervello, anch'essa situata esclusivamente nel lobo di sinistra. Le Fig. 14 illustra la localizzazione delle aree di Broca e di Wernicke e la Fig. 15 mostra come gli studi recenti condotti con sofisticate tecniche di *imaging* abbiamo dimostrato la piena validità delle localizzazioni di Broca e di Wernicke. Nell'epoca moderna lo studio dei centri cerebrali del linguaggio ha conosciuto sviluppi enormi, e si è basato, oltre che sull'uso di nuove metodiche, anche sulla collaborazione tra studiosi con formazione e competenze diverse (linguisti e studiosi del linguaggio di formazio-

ne umanistica lavorano a stretto contatto con psicologi, neurologi, psichiatri, neuro-radiologi): questo è uno dei tanti aspetti dell'interdisciplinarietà che si è sviluppata nell'ambito delle moderne neuroscienze. Sull'argomento ascolterete nei prossimi giorni un'interessante lezione di Andrea Moro, che entrerà dentro la complessità ed articolazione dei meccanismi neurofisiologici del linguaggio.

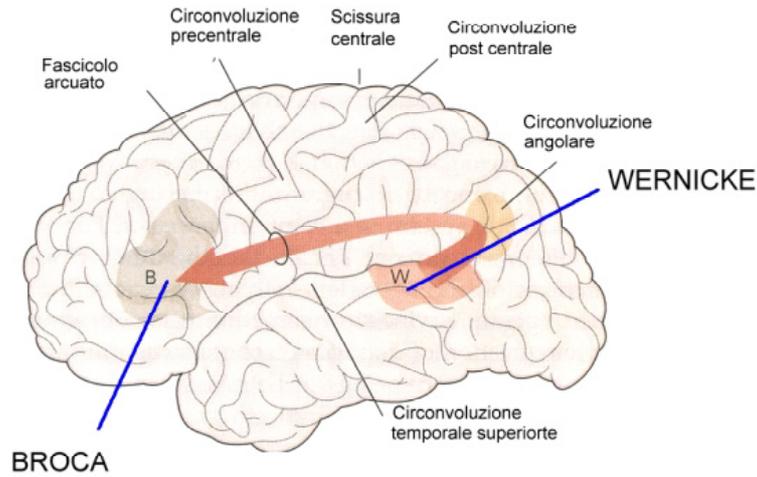


Fig. 14 La localizzazione dell'area di Broca e dell'area di Wernicke con l'indicazione del collegamento che esiste tra le due regioni attraverso il "fascicolo arcuato".

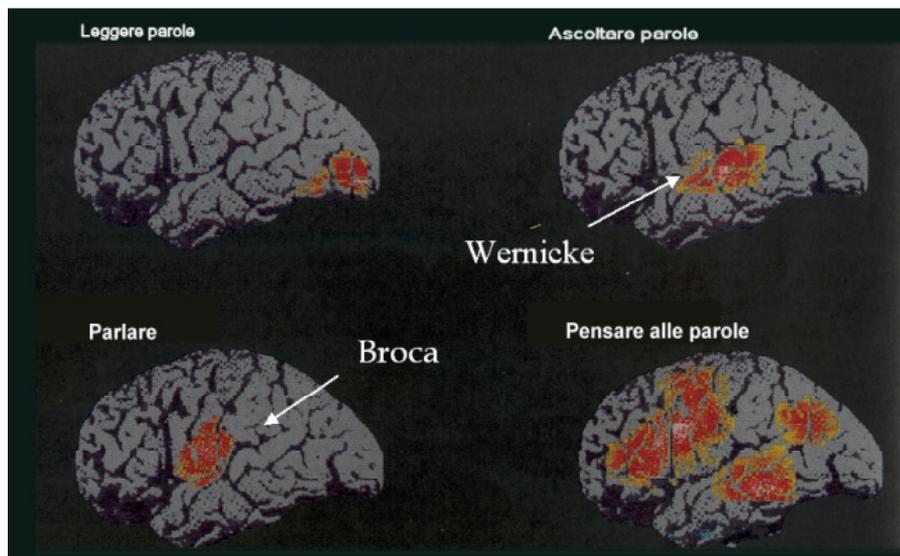


Fig.15 Immagini in "Tomografia ad emissione di positroni" ottenute nel corso dell'esecuzione di compiti linguistici. Si noti la corrispondenza tra l'area di Broca e Wernicke con le zone che si attivano rispettivamente durante la pronuncia o l'ascolto delle parole.

Nel periodo che va da Broca a Wernicke si situa un'altra delle tappe fondamentali del percorso che porta all'affermazione del concetto di localizzazioni cerebrali. Nel 1870 due giovani fisiologi tedeschi, Gustav Theodor Fritsch e Eduard Hitzig, stimolarono con la corrente di una pila voltaica piccole aree della corteccia cerebrale ottenendo contrazioni muscolari e movimenti di parti specifiche del corpo, in generale localizzate alla metà controlaterale rispetto al luogo della stimolazione. L'ablazione di queste aree produceva debolezza o paralisi dei muscoli corrispondenti. Questo esperimento che per la prima volta dimostrava in modo inequivocabile la capacità motoria della corteccia cerebrale, fu eseguito in un'abitazione privata perché i due studiosi non disponevano di un laboratorio nella loro Università.

Negli anni che fanno seguito alle scoperte di Broca, Wernicke, Fritsch e Hitzig la dottrina delle localizzazioni cerebrali si afferma via via in modo completo, nonostante le resistenze di alcuni illustri studiosi (tra questi in particolare Camillo Golgi, il grande istologo italiano, inventore di un celebre metodo di colorazione delle cellule nervose, la "reazione nera" o "metodo di Golgi", vedi Fig. 16). Oltre al linguaggio e alle funzioni motorie si scopriranno le aree cerebrali corrispondenti ai vari tipi di sensazioni (visiva, acustica, tattile, dolorifica), e la "cartografia cerebrale" si arricchirà quindi di nuovi territori, i cui limiti si definiranno per un certo tempo in modo sempre più preciso. Questo avviene anche perché con lo sviluppo di tecniche istologiche sempre più sofisticate si dimostrerà che la struttura microscopica della corteccia cerebrale, lungi dall'essere costante e senza variazioni da una zona all'altra come ritenevano i primi istologi, presenta caratteri diversi che permettono di assegnare una connotazione morfologica precisa alle diverse zone delle mappe cerebrali.

A proposito delle aree sensoriali è interessante osservare che, sebbene il concetto di localizzazione corticale dei meccanismi sensoriali si affermi relativamente tardi nello studio del cervello, tuttavia era stata proprio una funzione sensoriale, quella visiva, la

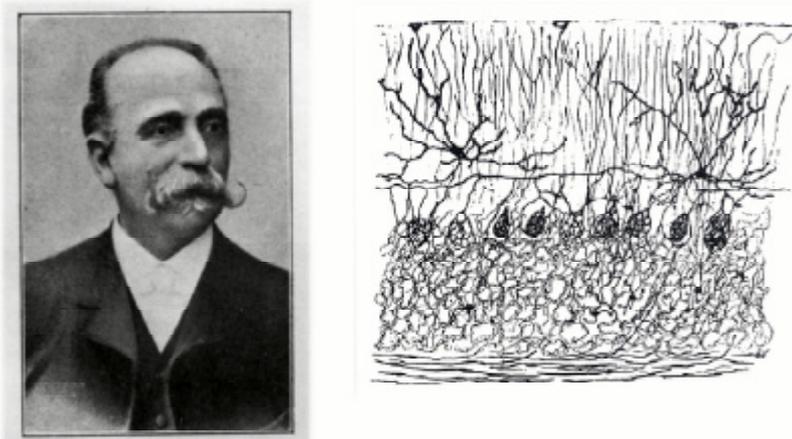


Fig. 16 Un ritratto di Camillo Golgi e una sua immagine della struttura del cervelletto che illustra la sua concezione "reticolare" dell'organizzazione microscopica del sistema nervoso centrale.

funzione di cui era stata fornita una prima chiara evidenza di localizzazione. Nel 1855 infatti (e dunque sei anni prima della scoperta di Broca) uno studioso dell'Università di Pavia, Bartolomeo Panizza, aveva pubblicato uno studio in cui dimostrava che la visione è localizzata nel lobo occipitale. Panizza basava le sue conclusioni su studi anatomico-clinici e su esperimenti di lesioni condotti sugli animali. Purtroppo le idee di Panizza non ebbero larga circolazione e non influenzarono immediatamente la cultura scientifica dell'epoca, e questo avvenne paradossalmente anche a causa dell'influenza della cartografia cerebrale di Gall. Gall aveva infatti escluso le funzioni sensoriali elementari dalle sue mappe frenologiche.

Prima di lasciare l'argomento delle localizzazioni cerebrali converrebbe forse dire che come avviene spesso nella scienza, dopo l'affermazione piena della teoria delle precise localizzazioni, è iniziato un processo in qualche modo opposto, che sottolinea la difficoltà di delimitare in modo preciso le aree funzionali del cervello, e mette in evidenza l'esistenza di un'organizzazione funzionale in qualche modo "a rete" della corteccia con ricche interazioni tra le diverse aree. Per quel che riguarda la visione, per esempio, con gli studi moderni si assiste ad un moltiplicarsi delle aree visive, alcune delle quali appaiono collocate oltre i confini delle zone in cui l'input visivo corticale era stato localizzato dagli studi classici. Oltre che a nuovi metodi di indagine (tra questi lo sviluppo straordinario delle metodiche di *imaging* che permettono di studiare le funzioni cerebrali in modo non invasivo e sono quindi applicabili direttamente anche all'uomo) il ricorrere, nell'interpretazione dell'organizzazione funzionale del cervello, di atteggiamenti più o meno "globalisti" proviene anche dallo sviluppo di settori della scienza diversi, e a volte apparentemente molto distanti dalla neuroanatomia e dalla neurofisiologia classica, come la psicologia cognitiva, la scienza delle comunicazioni e l'informatica, la *machine vision*, la teoria dei sistemi. Da queste discipline emerge la necessità che gli elementi di un sistema interagiscano tra di essi perché il sistema possa sviluppare prestazioni elevate e complesse, come per esempio la capacità di riconoscere immagini, di interpretare testi, arrivare a decisioni operative efficaci in risposta a sollecitazioni esterne più o meno complesse.

Se consideriamo questa convergenza di settori diversi della scienza moderna nello studio del cervello non possiamo non riconoscere la validità del concetto e del termine di "neuroscienze" creato come abbiamo detto trent'anni fa proprio per sottolineare la vastità delle discipline che potevano concorrere a rendere efficace lo studio del cervello. A proposito dell'apporto di scienze diverse alla comprensione delle funzioni cerebrali, bisogna notare come l'influsso sia stato bidirezionale. I risultati ottenuti nella ricerca neurofisiologica degli ultimi decenni hanno infatti avuto ricadute importanti anche su settori scientifici e tecnologici lontani. Lo sviluppo di sensori nei sistemi tecnologici, le nanotecnologie, la visione artificiale adottano infatti (o "implementano" come si dice ora) alcuni paradigmi operativi derivati proprio dalla ricerca neurofisiologica, in particolare in ambito sensoriale, paradigmi che in parte considereremo fra poco.

Concludiamo questa rassegna storica necessariamente rapida ed incompleta per ragioni di tempo, dicendo "quello che non diremo", accennando cioè a due linee

fondamentali dello sviluppo storico delle neuroscienze sulle quali non potremo soffermarci. Da un lato l'emergenza dell'elettrofisiologia, cioè di quella scienza che mette in evidenza l'intervento dell'elettricità in alcuni importanti meccanismi fisiologici, e in particolare nella codificazione e trasmissione dell'informazione nelle cellule e fibre nervose, e dall'altro gli studi istologici che tra Ottocento e Novecento hanno posto le basi dell'organizzazione morfo-funzionale del sistema nervoso a livello microscopico.

In rapporto alla prima linea di sviluppo, non parleremo qui di Luigi Galvani che nella seconda metà del Settecento mise in moto l'elettrofisiologia moderna con le sue celebri ricerche sul ruolo dell'elettricità nella funzione neuromuscolare. Non parleremo neppure di Carlo Matteucci, che circa cinquant'anni dopo Galvani, misurò nei muscoli di rana con uno strumento fisico quella "elettricità animale" in stato di squilibrio di cui Galvani per primo aveva supposto l'esistenza. Non parlerò neppure di Emile du Bois-Reymond che aveva identificato l'esistenza di un fenomeno elettrico propagato nel nervo e nel muscolo (la cosiddetta "oscillazione negativa" o "*negative Schwankung*"); né di Hermann von Helmholtz che nel 1850 misurò la velocità di conduzione dell'impulso nervoso e neppure di Julius Bernstein che per primo ottenne una registrazione elettrica della forma d'onda di questo impulso, e ipotizzò poi che alla base dei fenomeni elettrici delle membrane eccitabili vi fosse un potenziale elettrochimico dovuto alla distribuzione asimmetrica di ioni tra interno ed esterno della fibre muscolari e nervose. Non dirò neppure di Keith Lucas e di Edgar Douglas Adrian che misero in evidenza in modo chiaro il carattere "autorigenerativo" ed "esplosivo" della generazione del segnale nervoso e del suo propagarsi lungo la fibra, un fenomeno che essi assimilarono alla "progressione dell'accensione di una miccia". A proposito di Adrian non dirò neppure di come egli, a partire dagli anni venti del Novecento, giunse a stabilire che le fibre nervose trasmettono l'informazione secondo un codice che ora noi indicheremo come a modulazione della frequenza di impulsi, in cui l'ampiezza degli impulsi rimane costante e il solo parametro variabile è la frequenza. Non dirò neppure di come, a partire da una registrazione dell'impulso nervoso eseguita nel 1939 da Alan Loyd Hodgkin e Andrew Fielding Huxley con un elettrodo inserito all'interno dell'assone gigante di calamaro, si sia messo in moto il cammino di ricerca che ha portato a chiarire nel 1952 in modo definitivo il meccanismo della generazione e della propagazione dell'impulso nervoso. In proposito mi piacerebbe però dirvi che quest'anno a Ferrara abbiamo avuto il privilegio di avere Huxley che ci ha parlato di questi esperimenti fondamentali nell'occasione del cinquantenario della loro pubblicazione. Guardando le foto di quella giornata per me memorabile (Fig. 17) è stato un po' come avere il privilegio di rivedere insieme in un modo ideale Hodgkin e Huxley (Hodgkin è scomparso a dicembre del 1998).

C'è un altro aspetto dello sviluppo storico delle neuroscienze di cui non vi parlerò. E' quello che riguarda l'emergere tra Ottocento e Novecento della "dottrina del neurone", di quella concezione che è alla base della organizzazione microscopica del tessuto nervoso. Secondo questa concezione i circuiti nervosi sono costituiti da cellule che con i loro prolungamenti stabiliscono contatti (indicati ad un certo punto come

sinapsi) attraverso i quali passa l'informazione tra una cellula e l'altra in assenza di continuità protoplasmatica, secondo un meccanismo basato sulla liberazione da parte della cellula "presinaptica" di una sostanza chimica che agisce sulla cellula "postsinaptica" generando un potenziale elettrico (di caratteristiche diverse a seconda dei vari tipi di sinapsi). Secondo la dottrina del neurone, le cellule nervose ricevono il loro input prevalentemente della zona dei dendriti o del corpo cellulare ed emettono il loro output alla terminazione dell'assone.

Sebbene queste concezioni ci sembrino ora ovvie, abituati come siamo a concepire l'esistenza di cellule nervose, di dendriti, di assoni, pure dobbiamo considerare come essa sia stata a lungo contrastata da una concezione alternativa, che vedeva il tessuto nervoso costituito da una rete di fibre continue l'una con l'altra, un vero sincizio protoplasmatico nel quale il flusso di segnali avveniva in modo bidirezionale e senza percorsi obbligati. Questa teoria reticolare fu propugnata nell'Ottocento dall'istologo tedesco Joseph Gerlach e trovò tra i suoi sostenitori scienziati importanti tra i quali Camillo Golgi. La dottrina del neurone fu sostenuta con grande impeto e con importanti argomenti sperimentali da colui che è ancora considerato il più grande neuroanatomico di tutti i tempi, lo scienziato spagnolo Santiago Ramón y Cajal (Fig. 18). La contrapposizione tra la teoria neuronale e la teoria reticolare diede il via ad una importante polemica tra Golgi e Cajal, che non si placò neppure quando nel 1906



Fig. 17 Andrew Huxley che nel Marzo di quest'anno commemora all'Università di Ferrara il cinquantenario della pubblicazione degli esperimenti sull'assone gigante di calamaro condotti in collaborazione con Alan Hodgkin (il cui ritratto appare nella diapositiva).

entrambi gli studiosi ricevettero il premio Nobel per il loro studio sulla morfologia del sistema nervoso. Golgi approfittò infatti della lezione Nobel, che egli pronunciò l'undici dicembre del 1906, per sferrare un attacco pesante alla teoria neuronale e più o meno direttamente al suo principale sostenitore, Cajal. La teoria neuronale ha posto le basi del moderno studio della fisiologia nervosa, soprattutto quando essa ha integrato nel suo ambito le conoscenze moderne sui meccanismi sinaptici emerse attorno agli anni cinquanta del Novecento, ed in qualche modo essa rappresenta l'antefatto di tutto quello che noi ora conosciamo sui meccanismi operativi dei circuiti nervosi del nostro cervello. Detto questo non possiamo spingerci oltre in questa nostra introduzione storica. E' tempo ora di passare a considerare alcuni aspetti caratterizzanti della fisiologia sensoriale. Sarà un po' anche vedere dove siamo giunti nel progresso moder-

no delle neuroscienze in un campo particolare, quello dei processi sensoriali, che, oltre a presentare vari motivi specifici di interesse, serve anche ad illustrare alcuni meccanismi operativi fondamentali del sistema nervoso.

Sistemi sensoriali e informazione biologicamente rilevante

Dopo la storia delle neuroscienze, iniziamo dunque a parlare di sistemi sensoriali. Se volessimo, potremmo dire che così facendo, iniziamo proprio dall'inizio, anche secondo l'antica concezione che situava nella prima "cella" del cervello (quella anteriore) la sede dei processi sensoriali. Ma qui la storia è solo un richiamo perché da quello che ora diremo si capirà come gli studi moderni di fisiologia sensoriale abbiano obbligato a rivedere in modo abbastanza radicale concezioni più o meno antiche. Nel parlare di fisiologia sensoriale farò riferimento soprattutto al sistema visivo, sia perché nel corso della mia attività sperimentale ho avuto modo di occuparmene personalmente per molti anni, sia perché l'analisi della visione, indubbiamente il processo sensoriale più sviluppato in *Homo sapiens*, ci permette di comprendere anche alcuni dei paradigmi generali che sono alla base del funzionamento dei sistemi sensoriali nel loro complesso. Prima di cominciare, un richiamo alla storia della scienza è forse ancora opportuno, soprattutto perché l'analisi di alcuni sorprendenti aspetti dei meccanismi funzionali messi in evidenza dalla scienza moderna aiuta ad illustrare il rapporto tutt'altro che semplice che esiste tra la conoscenza scientifica e l'osservazione della realtà, basata appunto sui sensi, in particolare sul senso visivo, il senso che più di ogni altro sembra aiutarci a leggere quello che Galileo indicava come "libro dell'Universo". Come lo studio dei sistemi sensoriali mette in evidenza, i sensi non sono evoluti per permetterci la conoscenza scientifica della realtà, ma servono a fornirci una conoscenza più primordiale e utile alle necessità immediate della nostra vita quotidiana. Se guardiamo

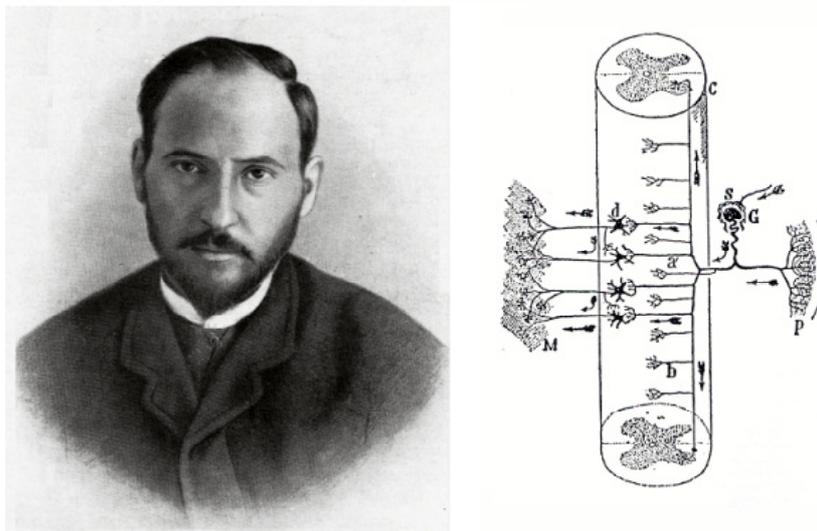


Fig. 18 Santiago Ramón y Cajal e un'immagine tratta dalla sua opera chiaramente basata sulla sua concezione neuronale dell'organizzazione anatomica del sistema nervoso centrale.

il sole lo vediamo sorgere, tramontare, sorgere ancora, muoversi attorno alla terra, la nostra vista non ci dice certo in modo immediato che è la terra a ruotare attorno al sole. A partire da Galileo in poi, la scienza, che pure deve basarsi sull'osservazione e sull'esperimento, e deve rifuggire dalla illusione che il mondo si possa arrivare col solo ragionamento e colla pura speculazione; da Galileo in poi, dicevamo, la scienza ha imparato a diffidare dei dati dei sensi, a non fidarsi del "senso comune". Per quanto possa apparire ora paradossale è proprio la fisica aristotelica, quella che siamo abituati a considerare come basata sull'astrattezza del sillogismo e lontana dai dati dell'osservazione, a fondarsi invece più immediatamente sui dati dei sensi. Prendiamo in considerazione il problema del moto, aspetto essenziale della nuova scienza galileiana. Nell'ambito della fisica terrestre, le cui leggi erano, secondo Aristotele, nettamente diverse da quelle che reggevano il moto degli astri, sulla base dell'osservazione noi saremmo portati a concludere che i corpi tendono a rimanere immobili se su di essi non agisce una forza esterna. Se spingiamo un carro agendo su di esso con una forza costante abbiamo la sensazione di una proporzionalità immediata e semplice tra la forza che applichiamo all'oggetto e la velocità costante del moto che infine ne risulta, e diremmo quindi che nel "mondo di quaggiù" i corpi si muovono con una velocità proporzionale alla forza che viene loro impressa. Che dire poi del moto di caduta dei gravi? Sarebbe ben duro convincere chi non avesse alcuna cognizione della fisica post-galileiana che una piuma ed una palla di piombo, lanciate da una torre, tenderebbero a toccar terra nello stesso tempo, non fosse per il problema, tutto sommato accidentale, dell'attrito dell'aria (problema a cui si potrebbe ovviare eseguendo l'esperimento nel vuoto).

Uno dei momenti più affascinanti della critica galileiana al senso comune emerge dalla lettura del *Dialogo dei massimi sistemi* quando Salviati e Sagredo (due diversi alter-ego di Galileo stesso), nel tentativo di minare alla base l'impianto della fisica classica basata sulla distinzione essenziale tra mondo sub-lunare e mondo celestiale, dimostrano che la luna ci appare di notte brillante e luminosa, perché la sua superficie è irregolare *aspra e mal pulita, scabra, ricca di cavità e sporgenze, non altrimenti che la faccia della stessa Terra*, e non perché, come sostiene l'aristotelico Simplicio, essa sarebbe, a differenza della Terra, *pulitissima e tersa come uno specchio*. Per dare sostegno alla sua affermazione Salviati fa osservare uno specchio collocato su un muro bianco, e sorprendentemente la superficie dello specchio appare meno chiara del bianco del muro. Potete ripetere l'esperimento voi stessi, o anche semplicemente osservare attentamente l'esterno di un palazzo o di una casa dalle mura più o meno bianche: vi renderete allora conto che la superficie del vetro appare quasi sempre più scura di quella del muro, anche nei giorni di sole intenso (come si vede per esempio nella foto che ho preso recentemente a piazza dei Cavalieri a Pisa, con l'immagine del palazzo dell'Orologio, quello dove sorgeva la Torre del *fiero pasto* del conte Ugolino e che Galileo potrebbe aver osservato più o meno come lo osserviamo noi ora all'epoca in cui scriveva il *Dialogo dei massimi sistemi*, Cfr. Fig. 19).

Si potrebbe obiettare, come Simplicio fece, che la superficie "pulita" di uno specchio appare scura solo quando la fonte luminosa e l'osservatore sono situati rispetto ad essa

in una posizione non adatta a fare apparire il fulgore dovuto alla riflessione dei raggi luminosi (*il reverbero dello specchio*). Ma Galileo ci risponderebbe allora che, se la luna brillasse perché la sua superficie è *pulita e tersa* come quella dello specchio, allora essa ci apparirebbe luminosa solo per brevi istanti, e non rischiarerebbe così a lungo le nostre notti. Sviluppando questo ragionamento, molti secoli prima che gli astronauti avessero modo di contemplare di lassù il fulgore della terra illuminata dal sole, Galileo “profetizzò” che ad un osservatore posto sulla luna la terra sarebbe apparsa luminosa come, e anche più, di quando a noi appare di notte la luna, e avrebbe rischiarato a lungo le notti lunari.

Per capire alcuni dei meccanismi fondamentali che sono alla base del funzionamento dei sistemi sensoriali possiamo fare subito dei piccoli esperimenti, che, come vedrete, serviranno anche in qualche modo a sconvolgere alcune idee abbastanza radicate che abbiamo sull'argomento. Tutti noi sappiamo più o meno intuitivamente che il movimento rende più visibili gli oggetti. E' per questo che ci sforziamo di star fermi quando non vogliamo essere notati, e viceversa, ci agitiamo, muoviamo le braccia quando vogliamo attirare su di noi lo sguardo. In realtà, se tutto questo ci è ben noto, forse non siamo in effetti sicuri che il movimento influenzi veramente la visibilità di un oggetto; pensiamo forse che tutto sia dovuto ad un meccanismo istintivo-comportamentale, a causa del quale la nostra attenzione è risvegliata da un oggetto in movimento ed è invece poco attratta da un oggetto immobile. Potremmo in altre parole pensare che l'oggetto fermo è visibile come l'oggetto in movimento, e che tutto si risolva in un puro problema di attenzione. La realtà fisiologica è, da questo punto di vista, ben sorprendente, e va molto al di là delle aspettative. In effetti non solo noi vediamo meglio l'oggetto in movimento rispetto all'oggetto immobile, ma in realtà *non vediamo affatto* l'oggetto immobile. Ritengo che nessuno di voi sia pronto a prendere come oro colato questa affermazione, perché molti si sono trovati a volte nelle circostanze di fissare lo sguardo immobile su di un oggetto, su di un'immagine, senza per questo arrivare a vederla scomparire dai propri occhi.



Fig. 19 Due foto di un palazzo di Piazza dei Cavalieri a Pisa prese in una giornata di sole intenso. L'immagine a sinistra corrisponde all'aspetto più usuale, mentre l'immagine a destra si ottiene solo da un'angolazione molto definita in rapporto alla posizione del sole.

In tema di immagini immobili è necessario però fare subito una precisazione. Quando fissiamo lo sguardo su di un oggetto, non riusciamo mai a tenere completamente fissa la sua immagine sulla nostra retina, perché il nostro occhio è agitato incessantemente da piccoli e rapidi movimenti (micronistagmo) che ne impediscono la completa immobilità. Se davvero potessimo mantenere perfettamente immobile sulla superficie della retina l'immagine di un oggetto esterno, allora lo vedremmo davvero scomparire rapidamente dalla nostra vista. Sperimentalmente la cosa è possibile, ma richiede procedure abbastanza complesse, e anche potenzialmente pericolose, perché basate sull'uso di uno specchietto che viene posto sull'occhio, come una lente a contatto, ed utilizzato per riflettere un'immagine che si muoverà su di uno schermo posto dinanzi all'osservatore seguendo il movimento del nostro occhio. Possiamo però ricorrere ad un esperimento molto semplice, come quello illustrato nella Fig. 20, in cui è mostrata un'immagine circolare con un centro più chiaro rispetto alla periferia, nella quale il passaggio dal chiaro allo scuro avviene molto dolcemente. In quest'immagine la gradualità della transizione di chiaro-scuro in qualche modo neutralizza gli effetti dei piccoli movimenti degli occhi che permangono anche quando ci sforziamo di tenere lo sguardo perfettamente immobile. Questo accade in quanto le variazioni di illuminazione dei fotorecettori nella zona retinica corrispondente alla transizione di chiaro-scuro, causate da questi movimenti, sono inefficaci nell'attivare significativamente i neuroni retinici. Se osservate l'immagine della Fig. 20, preferibilmente con un solo occhio, e cercate di tenere lo sguardo il più possibile immobile, allora nell'arco di poche decine di secondi vedrete scomparire la differenza tra centro chiaro e periferia scura,

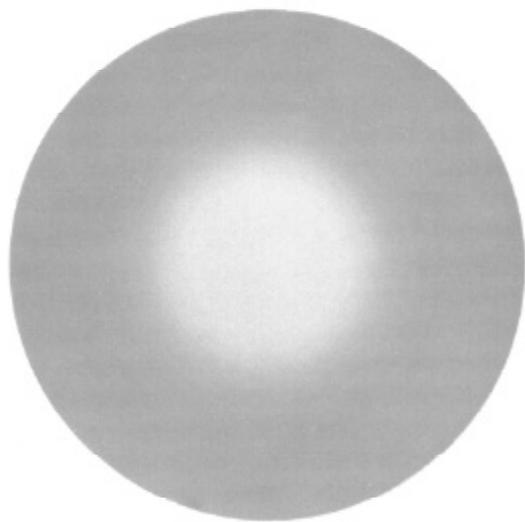


Fig. 20 Scomparsa della percezione di una immagine stazionaria. Se si fissa il centro della figura, preferibilmente utilizzando un solo occhio, cercando di tenere lo sguardo il più possibile immobile, dopo circa trenta secondi non si vede più la parte centrale chiara dell'immagine, che riappare poi appena si torni a muovere l'occhio.

e l'immagine apparirà come un cerchio uniformemente scuro. Basterà poi muovere l'occhio e, *voilà*, l'immagine riapparirà immediatamente. Questo esperimento è facile da fare, ma potrebbe a qualcuno non apparire completamente convincente. E' possibile però farne in qualche modo la controprova, rendere cioè visibile un'immagine che non vediamo perché "naturalmente" immobile sulla retina, provocandone artificialmente il movimento. Per far questo ripetiamo un esperimento che lo scienziato boemo Jan Evangelista Purkinje aveva già eseguito nella prima metà dell'Ottocen-

to. Voi sapete probabilmente che sulla superficie interna della retina (quella che guarda verso il centro dell'occhio) c'è un ricco sistema vascolare costituito dalle arterie e vene retiniche. Se riflettete un attimo, allora vi rendete conto che la luce entrando nell'occhio deve necessariamente proiettare l'ombra di questi vasi sullo strato dei fotorecettori. Eppure noi non vediamo assolutamente quest'ombra vascolare. Potreste essere tentati di pensare che questo accade perché i vasi retinici sono perfettamente trasparenti e non proiettano perciò alcuna ombra sulla retina, ma questo non corrisponde a verità. La ragione è invece che l'ombra dei vasi retinici è completamente immobile sulla retina. Questa ombra può essere "messa in movimento" utilizzando una piccola torcia elettrica a fascio luminoso sottile. Se si illumina lateralmente il bulbo oculare (evitando di proiettare la luce direttamente sulla pupilla), e si fa oscillare rapidamente il fascio luminoso, si vede dopo pochi secondi apparire il disegno dei vasi sanguigni della retina (il cosiddetto "albero di Purkinje"). Il fenomeno riesce meglio se l'esperimento viene condotto nella penombra, fissando una superficie uniforme e volgendo lo sguardo nella direzione opposta rispetto a quella da cui proviene il fascio luminoso. La parte superiore della figura 21 rappresenta questo fenomeno in un disegno originale di Purkinje, mentre la parte inferiore mostra il fondo dell'occhio come appare all'oculista quando usa l'oftalmoscopio. Quando avrete provato questo esperimento, vi renderete poi conto come questo "albero di Purkinje", che si delinea in modo così vivo agitando una piccola sorgente luminosa vicino all'occhio, può apparirci anche spontaneamente nella vita di ogni giorno. Questo avviene in particolare quando muoviamo rapidamente l'occhio in una giornata di forte luminosità o quando passiamo improvvisamente dal

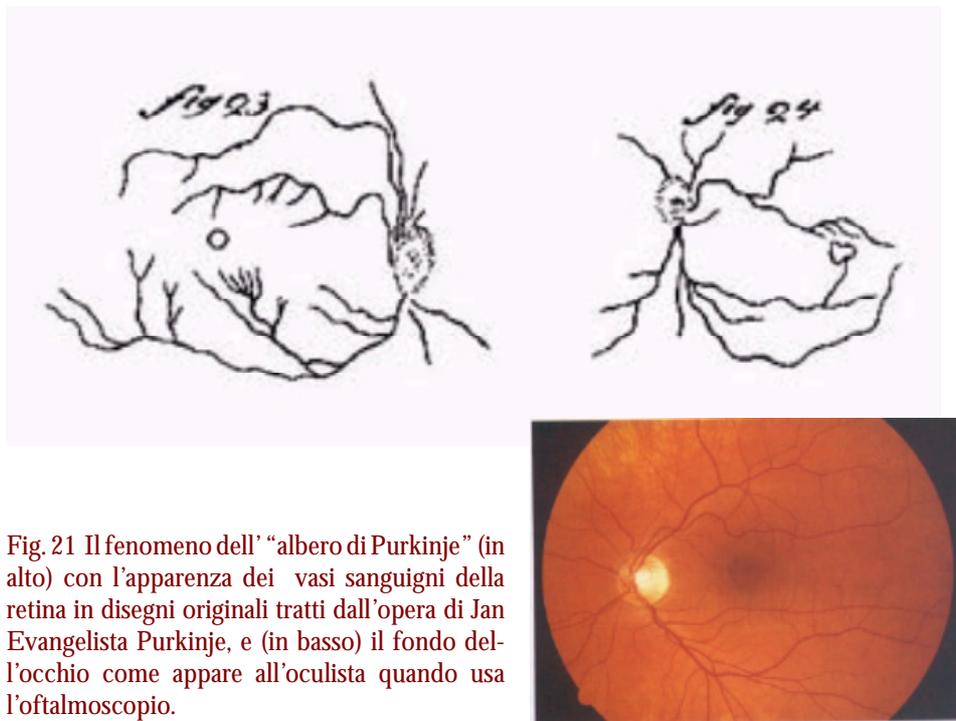


Fig. 21 Il fenomeno dell' "albero di Purkinje" (in alto) con l'apparenza dei vasi sanguigni della retina in disegni originali tratti dall'opera di Jan Evangelista Purkinje, e (in basso) il fondo dell'occhio come appare all'oculista quando usa l'oftalmoscopio.

buio alla luce (tutte condizioni nelle quali vi può essere un'improvvisa variazione dell'ombra vascolare).

A chi si occupa di fisiologia visiva può accadere in effetti di scoprire "spontaneamente", nel corso della vita di ogni giorno, molti di questi fenomeni sorprendenti che si costruiscono di solito in laboratorio con minore o maggiore difficoltà. A me ora accade, non solo di vedere piuttosto spesso l'albero di Purkinje senza cercarlo (forse però è il mio inconscio che lo cerca), ma di vedere a volte scomparire immagini immobili come nell'esperimento della Fig. 20, semplicemente osservando figure o immagini sfocate che appaiono nel mio mondo visivo per circostanze varie (per esempio per riflessione su una superficie parzialmente riflettente).

E sono come "perseguitato" da un altro tipo di fenomeno visivo molto interessante, messo in evidenza per la prima volta dal grande fisico (e filosofo) viennese Ernst Mach, il fenomeno della "bande di Mach". Questo fenomeno è illustrato nella Fig. 22 e consiste nel fatto che sottili strisce scure e chiare possono apparire in immagini in cui vi sia una transizione graduale di luminosità tra una zona scura ed una zona chiara. La striscia più scura appare nella zona in cui la luminosità comincia ad aumentare, andando dalla superficie scura a quella chiara, mentre la striscia più chiara appare nel punto in cui la luminosità trapassa dalla zona di transizione a quella uniformemente chiara. Si può dimostrare abbastanza facilmente che queste strisce scure e chiare non hanno un corrispettivo fisico immediato. Per esempio generando sullo schermo di un computer un pattern in grado di produrre le bande di Mach per mezzo di un comune



Fig. 22 Le bande di Mach. Nella parte centrale della figura vi è una transizione uniforme di luminosità a partire dalla parte sinistra scura, verso la parte destra più chiara. In una zona a sinistra corrispondente all'incirca alla prima freccia appare una banda particolarmente scura, mentre a destra, in corrispondenza dell'altra freccia, è evidente una banda particolarmente chiara. Come si discute nel testo, queste bande non hanno un corrispettivo fisico immediato, ma risultano da processi di interazione laterale antagonista tra i canali percettivi della visione.

programma di grafica, è facile mettere in evidenza che la realtà percettiva è in qualche modo opposta alla realtà fisica. Dove appare la striscia scura la luminosità “fisica” è maggiore che nella regione vicina uniformemente scura del pattern, nonostante che quest’ultima appaia meno scura, e qualcosa di analogo avviene per la striscia chiara. Io ora vi mostro questo esperimento semplice che eseguo sull’immagine che vi sto proiettando (quella che corrisponde alla Fig. 22) utilizzando il programma Adobe Photoshop, e vi invito a ripetere l’esperimento da voi, e magari a mostrarlo agli studenti.

Transizioni di luminosità in grado di generare bande di Mach sono molto frequenti nel nostro mondo visivo, soprattutto dove vi sia un passaggio tra ombra e luce. Io vedo continuamente bande di Mach, le vedo per esempio in questa sala. Quando si riflette su come i dati dei nostri sensi possano cambiare in rapporto alle strutture mentali con le quali guardiamo il mondo, saremmo tentati di parafrasare Galileo e dire che anche nel caso della bande di Mach (e di altri meccanismi percettivi), per leggere il libro dell’Universo bisogna conoscerne i caratteri.

Ho parlato ora di ombre. A questo proposito, vi invito a guardarle bene le ombre, e non solo per scoprirvi le bande di Mach, ma anche per vedervi altre cose inattese, per esempio vedere le ombre in certe condizioni assumere inaspettatamente particolari colori. Nella Fig. 23 vi mostro una foto che ho preso nella campagna attorno a Pisa, circa un’ora prima del tramonto in un giorno di cielo molto terso. Come vedete, l’ombra della canna proiettata sul muro bianco appare dominata dal colore blu. Il fenomeno è di grande interesse per motivi fisiologici e anche storico-artistici (lo aveva osservato già Goethe, lo dipingono pittori come Monet, Pissarro e Sisley) ed illustra la complessa interazione tra elementi fisici e fisiologici che intervengono nel processo percettivo. In effetti nel caso dell’immagine della Fig. 23 vi è nella zona d’ombra una dominanza di luce blu (è la luce blu del cielo che arriva dove la luce diretta del sole non può arrivare). Ma non basterebbe il blu della luce del cielo a far apparire blu



Fig. 23 Il fenomeno delle ombre blu in un foto presa poco prima del tramonto.

l’ombra, come è mostrato dal fatto che subito dopo il tramonto, quando tutto il mondo visivo è illuminato solo dalla luce blu del cielo, noi non abbiamo alcuna sensazione che gli oggetti diventino così blu come l’ombra della Fig. 23.

Vi invito a osservare le ombre blu voi stessi sia in natura sia in circostanze artificiali. Tenete conto comunque che, in circostanze naturali per veder-

le in modo particolarmente evidente, è necessario che il cielo sia terso e che i raggi del sole siano molto obliqui (quindi conviene cercarle poco prima del tramonto o poco dopo l'alba). E' necessario inoltre che vi sia uno sfondo bianco (e questo in natura non si trova tanto frequentemente, tranne che nei mesi invernali e nelle zone innevate, il che spiega per inciso perché il fenomeno sia ben noto ai popoli nordici).

Non voglio entrare nella discussione del complesso meccanismo che è alla base della percezione delle ombre colorate. E' invece importante discutere per un momento i meccanismi fisiologici ritenuti responsabili di fenomeni del tipo delle bande di Mach, perché questi meccanismi rivelano alcuni dei processi che sono alla base della nostra capacità di estrarre dall'ambiente visivo l'informazione "spaziale". Come Mach aveva in parte anticipato nella seconda metà dell'Ottocento, i meccanismi visivi responsabili degli aspetti spaziali della visione sono basati su un'organizzazione funzionale di tipo centro-periferia antagonista. Noi sappiamo ora che la zona retinica responsabile della eccitazione di una cellula visiva in risposta ad uno stimolo luminoso, è circondata da una periferia "antagonista" la cui illuminazione produce una risposta inibitoria. Sulla base di questa organizzazione funzionale una cellula visiva è eccitata preferenzialmente da un piccolo stimolo luminoso localizzato sulla zona centrale, piuttosto che da uno stimolo luminoso più esteso che arrivi anche sulla periferia. In questo caso l'eccitazione indotta dall'illuminazione centrale viene controbilanciata più o meno completamente dall'inibizione indotta dall'illuminazione periferica. Gli studi di neurofisiologia condotti a partire all'incirca dal 1950 hanno messo in evidenza come molti neuroni retinici presentino un'organizzazione centro-periferia antagonista della zona retinica di sensibilità luminosa (zona indicata comunemente come "campo recettivo").

Esistono in effetti due tipi fondamentalmente diversi di neuroni retinici per quanto riguarda l'organizzazione del campo recettivo. Oltre al tipo già descritto, in cui l'illuminazione centrale produce eccitazione e quella periferica inibizione (indicato come tipo ON), esiste un tipo in qualche modo simmetrico, in cui la illuminazione centrale produce inibizione e quella periferica eccitazione (tipo OFF). Il tipo ON viene eccitato idealmente da un piccolo cerchio luminoso proiettato su un fondo scuro, mentre il tipo OFF viene eccitato da un piccolo cerchio scuro circondato da un anello luminoso. Se riflettiamo sul fatto che la retina è costituita da un mosaico funzionale di cellule dei due tipi, possiamo facilmente figurarci come il sistema delle cellule ON risponda preferenzialmente a linee chiare su fondo scuro, e, viceversa, il sistema delle cellule OFF venga eccitato preferenzialmente da linee scure su fondo chiaro. In entrambi i sistemi l'eccitazione sarebbe comunque scarsa con sfondi omogenei chiari o scuri. Vi sarebbe comunque un'eccitazione significativa anche in risposta a transizioni nette di chiaro-scuro, come accade con i bordi e contorni, perché con questi stimoli l'effetto dell'illuminazione centrale sarebbe poco bilanciato dall'effetto dell'illuminazione periferica. Un aspetto che accomuna il sistema ON al sistema OFF è che in entrambi i casi, il neurone visivo, più che per rispondere alla luce, sembra predisposto per rilevare preferenzialmente una differenza spaziale di luminosità. Il vantaggio adattativo che questo tipo di meccanismo rappresenta è facilmente intuibile quando riflettiamo sul fatto che l'informazione relativa agli oggetti, alle persone

presenti nel mondo esterno, ci viene portata dalle variazioni spaziali di luminosità (linee, bordi, contorni), piuttosto che dal valore assoluto della luce che arriva al nostro occhio. Se aumento o diminuisco la luce in una stanza continuerò a riconoscere gli oggetti e le persone (almeno fino a quando non sarà quasi del tutto scuro o, viceversa, l'intensità luminosa non sarà così eccessiva da abbagliarmi). Le lettere che appaiono sulla pagine di un libro che stiamo leggendo ci appariranno sempre nere, sia se leggiamo nella penombra di una stanza, che se siamo sulla spiaggia in pieno sole. Eppure si può dimostrare che in quest'ultimo caso le lettere (che continuano ad apparirci nere) possono irradiare più luce della superficie della pagina senza caratteri di stampa in condizioni di luce scarsa (che comunque continua ad apparirci chiara). Una linea, un carattere a stampa, ci appare chiaro o scuro non perché è più o meno luminoso in senso assoluto, ma perché irradia una luce maggiore (o minore) di quella irradiata dalle zone immediatamente vicine.

Se, come ho scritto in un recente articolo pubblicato su *NATURALMENTE* insieme ad Andrea Moriondo, l'occhio di una gazzella misurasse l'intensità assoluta della luce irradiata dalla superficie degli oggetti o animali che appaiono nel suo campo visivo, invece che la variazioni spaziali di luminosità (e di colore), allora la gazzella non sarebbe in grado di rendersi conto che quella superficie fulva che irradia una luce tanto diversa nel fulgore del meriggio della savana, o nell'ombra della sera, corrisponde alla pelle dello stesso pericoloso animale, il leone, al quale deve tentare di sfuggire con tutte le sue forze se vuole sopravvivere. Riprendendo quanto abbiamo detto all'inizio a proposito della maggiore visibilità degli oggetti in movimento rispetto ad oggetti immobili, e mettendolo in rapporto alle considerazioni sulla maggiore visibilità di variazioni spaziali di luminosità rispetto a sfondi uniformemente luminosi, allora il tema comune che emerge è che il sistema visivo è evoluto non per trasmettere ai centri cerebrali una immagine del mondo esterno, ma per rilevare dall'ambiente l'informazione di maggiore significato biologico. Se torniamo ad essere per un momento cacciatori primitivi, la cui sopravvivenza dipende dalla possibilità di individuare prede senza essere da esse individuati, e allo tempo stesso di sfuggire ai predatori, allora ci rendiamo conto che ciò che ci aiuta ad individuare target visivi potenzialmente importanti per noi è proprio il movimento e le variazioni spaziali di luminosità o di colore.

Per quanto riguarda gli aspetti spaziali del riconoscimento degli elementi del nostro mondo visivo dobbiamo considerare come l'importanza visiva che hanno le linee, i bordi, i contorni è la ragione per cui bastano ad un disegnatore pochi tratti per farci apparire un oggetto, il volto di una persona che possiamo individuare facilmente. Ci sono esperimenti, come quello illustrato nella Fig. 24, che permettono di dimostrare per esempio che quando guardiamo il volto di una persona il nostro sguardo "scandaglia" preferenzialmente gli occhi, la linea del naso, i contorni del viso, mentre si sofferma poco sulle guance, sulla fronte, zone più uniformi e meno ricche di dettagli rilevanti per il riconoscimento della persona.

Ci sono pattern visivi, come in particolare quello corrispondente all'effetto Cornsweet illustrato nella Fig. 25, che mettono in evidenza la particolare rilevanza percettiva dei

bordi rispetto alle superfici uniformemente luminose. Il centro di questa immagine circolare ci appare più chiaro della periferia nonostante che le due zone abbiano la stessa luminosità: questo accade per la particolare configurazione del bordo che le separa la regione centrale da quella periferica.

Come accade per le bande di Mach, anche l'illusione di Cornsweet e tanti altri fenomeni che indichiamo spesso come "illusioni" o "giochi" visivi, sono considerati con attenzione dagli studiosi perché ci rivelano alcune delle strategie utilizzate dall'occhio, dal sistema visivo, per estrarre l'informazione dal mondo che ci circonda.

Il problema dell'informazione ambientale è un problema cruciale per il sistema visivo (come per altri sistemi sensoriali). Sarebbe una strategia adattativa del tutto perdente quella che si proponesse di rilevare attraverso i meccanismi sensoriali tutta l'informazione presente nel mondo che ci circonda. Un sistema visivo che tentasse di operare in questo modo si troverebbe dinanzi alla impossibilità (e sostanziale inutilità) di riprodurre la realtà che ci circonda con immagini ottiche perfette formate sul fondo dell'occhio, e poi con perfette immagini neurali generate dagli elementi nervosi retinici e trasmesse ai centri cerebrali della visione.

L'informazione fisica presente in un oggetto reale del mondo che ci circonda, anche quello apparentemente più piccolo ed insignificante, è infatti straordinariamente grande, e nessun sistema visivo sarebbe capace di rilevarla e trasmetterla con assoluta

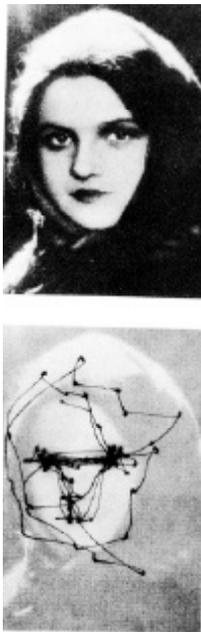


Fig. 24 Il percorso che lo sguardo compie nell'osservazione di un viso.

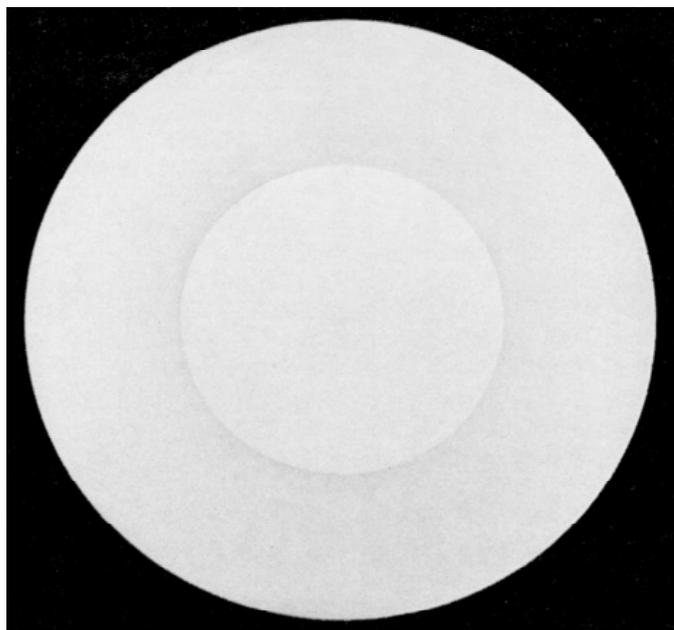


Fig. 25 Il fenomeno dell'illusione di Cornsweet. Se con un anello di carta si copre il bordo che separa la parte centrale dalla parte periferica ci si rende conto che le due zone hanno la stessa luminosità.

fedeltà. Nessuna immagine o riproduzione di un oggetto reale contiene tutta l'informazione presente nell'oggetto tranne l'oggetto stesso. Per rendercene conto basta prendere per esempio un minuscolo frammento di una foglia, o un piccolo insetto e farne una foto utilizzando una macchina fotografica di alta qualità ed una pellicola a grana estremamente sottile. Se però della foglia o dell'insetto facessimo un preparato istologico per il microscopio elettronico, allora vedremmo una enorme serie di particolari (cellule ed organuli intracellulari), tanto più numerosi e dettagliati quanto più aumentiamo l'ingrandimento. Guardando invece al microscopio elettronico la foto, a partire da un certo ingrandimento vedremmo solo crescere le dimensioni della grana della pellicola fotografica.

Il nostro sistema visivo ha una capacità limitata di rilevazione e trasmissione dell'informazione, dovuta sia al numero necessariamente limitato dei suoi componenti (cellule nervose, sinapsi etc.) che alla natura dei materiali di cui sono fatti (tutti ad elevata resistenza ed elevata capacità elettrica per la natura essenzialmente liquida del materiale di cui le cellule son fatte) e questo impedisce per esempio la trasmissione di una grande quantità di dati sotto forma di impulsi elettrici. Si impone dunque una ottimizzazione della estrazione dell'informazione ambientale con la rilevazione e trasmissione preferenziale dell'informazione particolarmente rilevante dal punto di vista biologico e l'eliminazione dei segnali biologicamente meno significativi. Che il sistema visivo riesca nel proprio scopo può essere mostrato da qualche esempio. Un bambino di pochi mesi riesce a riconoscere il volto della mamma in una frazione di secondo, superando da questo punto di vista la performance di un computer potente che ha molta più difficoltà nel compito di riconoscimento di immagini, nonostante la sua grande velocità di elaborazione e trasmissione dell'informazione.

Ci sono molti aspetti dei meccanismi sensoriali che meriterebbero di essere considerati per attestare lo straordinario successo evolutivo dei sistemi sensoriali. Sempre in tema di visione possiamo menzionare il fatto che i bastoncelli, cioè i fotorecettori a maggiore sensibilità, che entrano in gioco a basse intensità luminose, sono molto più efficaci nel rilevare i fotoni dei moderni fotomoltiplicatori. In alcune specie i bastoncelli sono in grado di rispondere ad un singolo fotone con la probabilità di circa il 70 %, mentre i rilevatori di fotoni costruiti dall'uomo non superano di solito il 20- 30 %. Il processo della fototrasduzione, di cui vi parlerà tra qualche giorno Andrea Moriondo, è basato su un meccanismo molecolare straordinariamente sofisticato e questo spiega l'elevata performance dei bastoncelli.

Contro questa apparente superiorità del meccanismo biologico rispetto a quello fisico si potrebbe forse obiettare che, mentre i rilevatori di fotoni costruiti dall'uomo sono rapidissimi nelle loro risposte, i bastoncelli sono invece molto più lenti (in un bastoncello di rospo o salamandra la risposta ad un singolo fotone dura circa un secondo, e nei mammiferi qualche centinaio di millisecondi). Questa lentezza dei bastoncelli si rivela però vantaggiosa dal punto di vista biologico, sia per aumentare la sensibilità totale che per ridurre il "rumore" nel processo della visione e dunque aumentarne l'affidabilità. Anche se non possiamo approfondire troppo questo punto, ci conviene fare qualche considerazione al riguardo. Nella retina un gran numero di

bastoncelli invia il suo output sinaptico su una singola cellula bipolare (le cellule bipolari dei bastoncelli hanno di solito delle estese arborizzazioni dendritiche attraverso le quali raccolgono il segnale visivo da una grande superficie retinica). La risposta lenta dei bastoncelli permette che i segnali sinaptici che giungono ad una cellula bipolare da bastoncelli diversi stimolati dall'assorbimento asincrono di fotoni si sommino l'uno con l'altro (nell'arco del tempo di durata della risposta) producendo una risposta di ampiezza maggiore e caratterizzata anche da una minore variabilità temporale e quindi da un minore rumore.

Il problema del rumore rappresenta uno degli aspetti più importanti di sistemi, come quello visivo, caratterizzati da una sensibilità elevatissima, e merita alcune considerazioni perché ci permette di fare delle precisazioni importanti per quel che riguarda le caratteristiche generali dei sistemi sensoriali. Il segnale visivo viene portato dal mondo esterno verso il mondo interno (l'occhio) dalla luce, costituita, come sappiamo, da oscillazioni elettromagnetiche che nelle loro interazioni con la materia (nel caso specifico con il pigmento sensibile dei fotorecettori) mostrano carattere quantale (una emissione di fotoni dalle caratteristiche di distribuzione temporale relativamente imprevedibili). Per poter captare i segnali ambientali, il nostro sistema visivo deve essere sensibile (anzi sensibilissimo) ai fotoni, ma esso non è "costruito" per rilevare i fotoni, ed anzi l'irregolarità temporale dell'emissione di questi "pacchetti" di luce è fonte potenziale di una variabilità della risposta dei neuroni retinici, che potrebbe compromettere la rilevazione dell'informazione visiva. Un sistema lento, incapace per la sua lentezza di seguire la fluttuazione temporale dei fotoni, è in grado di rilevare meglio l'informazione ambientale filtrando il "rumore" fotonico come è mostrato dall'esempio della Fig. 26.

Lo svantaggio potenziale di un sistema fotorecettivo lento è l'incapacità che esso comporta per il sistema visivo di seguire con efficacia le variazioni temporali rapide del segnale luminoso. In effetti ci rendiamo conto che non possiamo muoverci rapidamente o evitare oggetti o persone che si muovono rapidamente attorno a noi in un ambiente poco illuminato, cioè in quelle condizioni in cui la visione dipende soprattutto dai bastoncelli, i fotorecettori evoluti per la visione notturna e in condizioni di bassa illuminazione ambientale. Quando la luce nell'ambiente aumenta, entrano però in gioco i coni, fotorecettori a risposta più veloce che ci assicurano la capacità di seguire stimoli visivi in rapido movimento. Per ragioni statistiche, in condizioni di elevata illuminazione ambientale la fluttuazione dell'emissione dei fotoni diventa un fattore proporzionalmente meno importante di degradazione dell'input visivo e quindi il meccanismo della visione può avvalersi di fotorecettori a risposta rapida senza un aumento importante del rumore fotonico. Confrontati ai bastoncelli i coni, oltre ad essere più rapidi nella risposta, hanno la caratteristica di essere meno sensibili. Questo si accorda col fatto che essi entrano in gioco soprattutto in condizioni di alta illuminazione ambientale.

Parlando di fotoni e del messaggio visivo che essi permettono di rilevare (a seguito della loro interazione con i pigmenti contenuti nei coni e nei bastoncelli) è bene a questo punto fare una precisazione importante che può aiutarci a comprendere un

aspetto fondamentale della “trasduzione”, del processo cioè attraverso cui si attua la conversione del segnale esterno che porta l’informazione ambientale in messaggio sensoriale. Le cellule e le fibre nervose di tutti i sistemi sensoriali codificano il messaggio sensoriale sotto forma di segnali elettrici, di solito (ma non sempre) di breve durata e di forma stereotipata (impulsi elettrici o potenziali d’azione). Il segnale esterno è invece portato da forme di energia diverse a seconda del tipo di processo sensoriale corrispondente. Nel caso della visione, come abbiamo detto, si tratta di fotoni, nel caso dei recettori del caldo e del freddo di energia termica, nel caso del sistema gustativo ed olfattivo di energia chimica, nel caso del sistema tattile ed acustico di forme diverse di energia meccanica. Dal momento che all’entrata e all’uscita del processo trasduttivo l’informazione è codificata da forme di energia diverse si potrebbe essere indotti ad assimilare la trasduzione ad una semplice trasformazione o conversione energetica. Le cose non stanno però così. L’energia del segnale elettrico che nelle cellule nervose codifica il messaggio sensoriale non proviene dall’energia dello stimolo, ma è intrinseca alla cellula nervosa; essa è prodotta da azioni metaboliche che creano dei potenziali elettrochimici a livello della membrana cellulare. Agendo sui recettori, l’energia dello stimolo sensoriale non si trasforma *sic et simpliciter* nell’energia del segnale nervoso, ma

mette in moto un meccanismo che, liberando una parte dell’energia accumulata sulla membrana, produce un cambiamento specifico di potenziale elettrico; questo spiega perché l’energia del segnale nervoso possa superare l’energia dello stimolo, com’è il caso dei bastoncelli della retina, nei quali la risposta ad un solo fotone può implicare un’energia che è circa 10^5 volte più grande dell’energia del fotone stesso (come vi dirà Andrea Moriondo in una delle prossime lezioni). Un’amplificazione di questo tipo non sarebbe possibile in un sistema che trasformasse direttamente un tipo di energia in un altro, per considerazioni semplici di termodinamica: in questo caso l’energia ottenuta all’uscita non potrebbe essere infatti superiore all’energia dell’entrata (limite che vale invece per la fotosintesi, che, a differenza della fototrasduzione, è un processo di conversione energetica). Nel caso della trasduzione

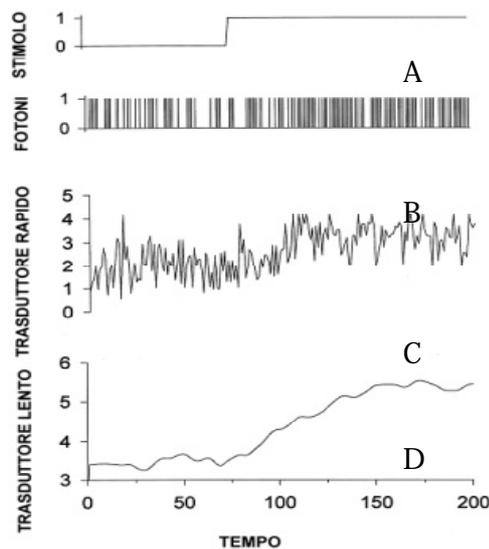


Fig. 26 I possibili vantaggi percettivi di un sistema fotorecettivo lento. Un improvviso aumento della luminosità (traccia A), dovuto ad un aumento della emissione di fotoni (traccia B) verrebbe codificato da un sistema rapido come illustrato nella traccia C, e da un sistema lento come è illustrato nella traccia D. E’ in questa ultima traccia che il messaggio sensoriale è più chiaramente identificabile.

quello che non può essere più grande all'uscita rispetto all'entrata è la quantità di informazione. In effetti per una legge simile al 2° principio della termodinamica la quantità totale di informazione non può aumentare in un sistema isolato.

Vi è una ragione importante per cui nel processo trasduttivo l'energia del segnale nervoso è in qualche modo "svincolata" dall'energia del segnale esterno. Se così non fosse, se esistesse cioè una relazione causale più diretta tra l'energia esterna e quella interna, allora sarebbe più difficile mantenere una relativa costanza della risposta sensoriale in presenza di situazioni in cui cambia notevolmente l'energia del segnale esterno ma non cambia in maniera essenziale l'informazione da essa portata. Per esempio sarebbe difficile che noi potessimo continuare a veder scuri i caratteri a stampa e bianca la pagina su cui sono scritti quando varia di molto l'illuminazione ambientale, e, per fare un esempio più naturale, sarebbe arduo per la gazzella riconoscere il leone nei diversi momenti del giorno.

Quando si riflette alle proprietà generali dei meccanismi sensoriali ci si rende conto che per ottimizzare la loro performance i sistemi sensoriali si trovano ad affrontare necessità diverse e in parte contrastanti. Il recettore sensoriale perfetto dovrebbe essere rapido nella risposta, sensibile, generare poco "rumore" ed essere quindi affidabile, essere "specifico" e permetterci la massima discriminazione dei segnali ambientali. Ma tra queste diversi tipi di prestazione ci può essere un conflitto, ed allora si stabilisce un gioco, in parte dinamico, tra le contrastanti esigenze di sensibilità, rapidità, specificità. I sistemi sensoriali adottano allora certi compromessi, quelli che danno i vantaggi più essenziali, e non tendono necessariamente ad ottimizzare tutte le prestazioni (o almeno non tutte allo stesso tempo), dal momento che la natura, gli organismi viventi non vanno mai oltre le necessità, non si perfezionano mai oltre ciò che dà loro sostanziali vantaggi. Gli organismi sono perfetti, ma non più perfetti di quello che è loro necessario, perché una perfezione poco utile va necessariamente a scapito di altre risorse.

Uno degli ambiti in cui si può manifestare questo aspetto è la visione dei colori. Della visione dei colori vi parlerà ampiamente Adriana Fiorentini domani, ed io mi limito a considerarne certi aspetti utili per comprendere aspetti generali dei processi sensoriali. Voi sapete che noi siamo organismi tricromati, cioè vediamo i colori perché abbiamo coni sensibili alla luce violetto-blu (con picco di sensibilità verso i 430 nanometri), coni sensibili alla luce all'incirca verde (picco a circa 530 nanometri) e coni che noi diciamo sensibili alla luce rossa, ma che in realtà sono massimamente sensibili alla luce giallo-arancio (picco a circa 560 nanometri). Come si vede dalla Fig. 27 ognuno di questi tipi di coni è in effetti sensibile ad una banda abbastanza larga di lunghezze d'onda ed esiste una ampia sovrapposizione tra le diverse bande. Il colore che ci appare quando stimoliamo la retina con luce di una certa lunghezza d'onda è dovuto in larga misura al fatto che vengono stimolati secondo proporzioni determinate i tipi di coni la cui banda comprende la lunghezza d'onda dello stimolo. Per esempio una luce di 630 nanometri stimola abbastanza intensamente i coni sensibili al rosso, e poco i coni sensibili al verde: la sensazione risultante è quella di luce rossa.

Con una lunghezza d'onda di 570 nanometri c'è una stimolazione proporzionalmente maggiore dei coni sensibili alla luce verde e la sensazione risultante è di luce gialla. Abbiamo invece una sensazione di luce verde utilizzando lunghezze d'onda attorno ai 500 nanometri che stimolano molto i coni sensibili al verde, un poco meno i coni sensibili al rosso, e pochissimo i coni sensibili al blu e così via.

Ci si può chiedere perché noi abbiamo solo tre sistemi di colore, perché non ne abbiamo mille, diecimila. Eppure riusciamo a vedere una gran varietà di colori diversi, ed alcune persone, soprattutto le donne ed alcuni artisti, riescono a distinguere mille-duemila diverse tonalità di colore. Che i colori visibili siano molti ci è anche in qualche modo attestato dal fatto che nello schermo di un buon computer le immagini di alta qualità sono rappresentate con una risoluzione di ben 16 milioni di colori diversi (anche se in questo caso il numero elevatissimo comprende il parametro colore insieme con quello intensità).

Perché dunque solo tre colori? Proviamo a spiegarne le ragioni. Immaginiamo che se invece di averne tre, ne avessimo trecento, tremila di coni, ognuno sensibile ad un singolo colore, con una banda di sensibilità ristrettissima. Saremmo allora almeno teoricamente più capaci di discriminare i colori; accadrebbe però che pochissimi di questi fotorecettori estremamente selettivi sarebbero effettivamente stimolati dalla luce in condizioni normali, perché ognuno di essi avrebbe poca probabilità di assorbire un numero di fotoni sufficienti ad attivare il meccanismo fototrasduttivo (ricordiamo intanto che per loro natura i coni sono poco sensibili, e ci vogliono circa cento fotoni insieme per produrre una risposta appena rilevabile). Invece con soli tre tipi di coni a banda di assorbimento larga, la probabilità che un determinato cono riceva un numero di fotoni sufficiente a produrre una eccitazione efficace è molto più elevata (Fig. 28). Ci sarebbe poi un'ulteriore difficoltà se avessimo trecento o tremila tipi cromatici di

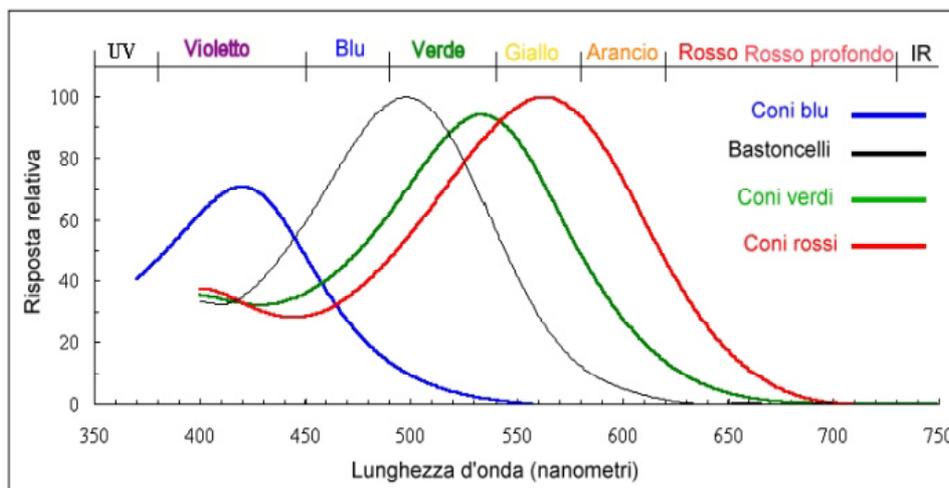


Fig. 27 La curva di assorbimento spettrale dei fotorecettori dei primati. Da sinistra a destra sono illustrate rispettivamente la banda corrispondente ai coni blu, quella corrispondente ai bastoncelli, e poi quella dei coni verdi e rossi.

coni. Se volessimo che la superficie della retina fosse uniformemente sensibile ai diversi colori, dovremmo immaginare di disporre in ogni microarea funzionale del mosaico retinico, stipati l'uno accanto all'altro, questi trecento o tremila coni diversi. Se così non fosse non potremmo vedere un particolare di una scena visiva di un certo colore qualora accadesse che la piccola area della retina sulla quale si forma l'immagine corrispondente non avesse il fotorecettore sensibile a quel determinato colore. Lo spazio occupato da questo insieme di unità funzionali fatte di trecento o tremila coni sensibili ai diversi colori sarebbe relativamente grande (i coni sono cellule, e la loro dimensione non può diventare infinitamente piccola); questo comporterebbe come conseguenza negativa una ridotta capacità di risoluzione dei dettagli spaziali. Un ragionamento in parte analogo portò verso il 1800 lo scienziato inglese Thomas Young a supporre che gli elementi retinici sensibili ai colori diversi non potessero essere che in un numero molto limitato. Egli scelse come verosimile il numero di tre sulla base della possibilità di riprodurre le diverse sensazioni cromatiche dalla combinazione di tre colori diversi. Young (che aveva da poco messo in evidenza la natura ondulatoria della luce) si limitò peraltro solo a proporre i principi generali della teoria tricromatica che sarà poi sviluppata più tardi da Hermann von Helmholtz e da James Clerk Maxwell.

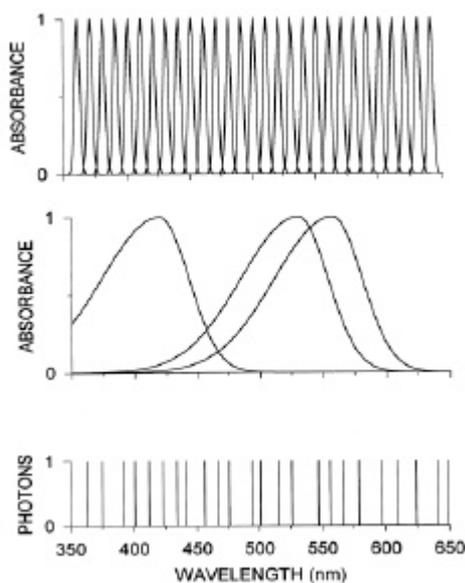


Fig. 28 Un sistema fotorecettivo basato su di una moltitudine di coni, ognuno sensibile ad una ristretta banda di lunghezze d'onda (A), risponderebbe con scarsa efficienza ai fotoni (la cui emissione è indicata nella traccia C), a differenza di un sistema basato su pochi coni con banda di assorbimento spettrale larga (traccia B).

Il meccanismo retinico della visione dei colori ci permette di fare un'altra considerazione generale sull'organizzazione dei sistemi sensoriali, quella relativa al fatto che in molti casi il segnale sensoriale è normalmente codificato da un insieme funzionale di elementi nervosi diversi. Abbiamo già detto che il sistema visivo si serve di due popolazioni differenti di fotorecettori in condizioni di diversa illuminazione ambientale, dei bastoncelli quando la luce è scarsa e dei coni quando c'è più luce. Per quanto riguarda la visione dei colori la dipendenza del meccanismo sensoriale da popolazioni diverse di cellule nervose è ancora più essenziale. Noi non potremmo avere alcuna discriminazione dei colori se possedessimo un solo tipo cromatico di coni, per esempio un cono a banda molto larga e tale da abbracciare tutto lo spettro della luce visibile. Anche se questo cono fosse più sensibile a certe lunghezze d'onda che ad altre, esso non sarebbe in grado di segna-

larci in modo non equivoco la lunghezza d'onda della luce perché si potrebbe ottenere da esso la stessa eccitazione utilizzando due luci di diversa lunghezza d'onda, semplicemente aggiustandone adeguatamente l'intensità (si veda l'esempio riportato nella Fig. 29).

Dunque la sensazione di colore è resa possibile dal funzionamento d'insieme dei tre tipi cromatici di coni. Si potrebbe discutere perché siamo di solito tricromati e non dicromati (potremmo avere infatti una discriminazione dei colori anche con due soli tipi cromatici di coni come accade per esempio per molti mammiferi non primati). Ci sono ragioni interessanti per questo dal punto di vista evolutivo che considereremo tra poco. Tenete comunque conto che le anomalie più o meno importanti della visione dei colori sono abbastanza frequenti, e a parte i casi relativamente rari di individui che mancano completamente di uno dei tre tipi cromatici di coni (o, come si dice, sono dicromati, come per esempio i daltonici), vi sono molti (circa una persona su dieci) che presentano anomalie significative della visione dei colori. Come vedremo in seguito, lo studio di queste anomalie della visione dei colori richiede indagini abbastanza sofisticate, ma è possibile rendersi conto di eventuali difetti anche in modo relativa-

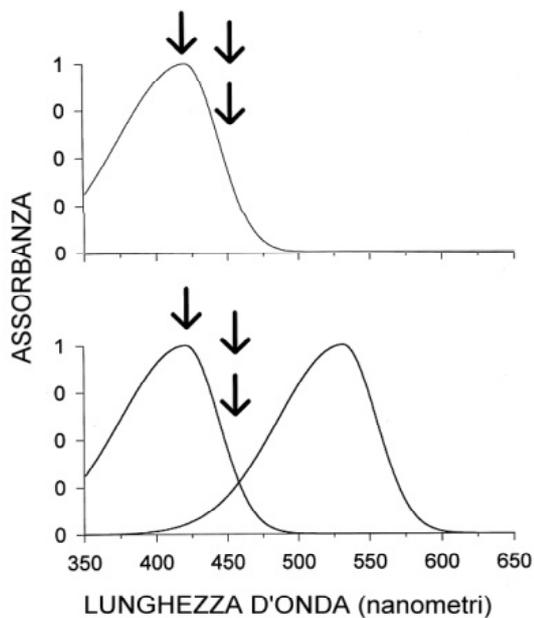


Fig. 29 Ambiguità di un sistema di visione dei colori basato su di un solo tipo di cono. La differenza di risposta di questo cono a due stimoli di diversa lunghezza d'onda potrebbe essere annullata variando l'intensità di uno dei due stimoli (come è indicato nella parte superiore della figura). Questo non potrebbe accadere in un sistema basato su almeno due tipi di coni le cui curve di assorbimento spettrale siano parzialmente sovrapposte (figura in basso).

mente semplice, per esempio guardando certe immagini in cui il pattern visivo apparente è determinato più dai colori che dalla forma. Inoltre una persona dicromate potrebbe accorgersi della sua anomalia semplicemente guardando l'arcobaleno. Egli vedrebbe al suo interno una banda bianca, cosa che non avviene invece negli individui normali (o tricromati). La ragione di questo può essere compresa tenendo conto che la sensazione di bianco si ottiene normalmente con la stimolazione uniforme di tutti i tipi cromatici di coni presenti nella retina. E' per questa ragione che la luce solare, che contiene tutte le lunghezze d'onda visibili e quindi stimola in modo relativamente uniforme tutti i diversi coni, ci dà la sensazione del bianco. Notiamo qui *en passant* come poter ottenere la sensazione di bianco combinando luci di diverso colore, come per primo mostrò Newton, è ancora una di quelle circostanze in cui la conoscenza scientifica va con-

tro il senso comune: chi lo avrebbe detto infatti che con la combinazione di tanti colori invece di ottenere multicolori iridescenze avremmo ottenuto la sensazione acromatica per eccellenza, il bianco?

Ma torniamo all'arcobaleno e cerchiamo di capire perché un dicromate può vedervi apparire, tra i suoi vivi colori, anche una banda bianca, mentre ciò non accade ad un individuo tricromate. Come noi sappiamo, l'arcobaleno è in qualche modo la riproduzione naturale dell'esperimento di Newton della divisione dei colori, perché attraverso un gioco complesso di riflessioni e rifrazioni la luce del sole viene divisa dall'atmosfera umida nei raggi di diversa lunghezza d'onda e questi danno luogo alle rispettive sensazioni cromatiche secondo la diversa stimolazione dei tre tipi di coni. Se tornate a considerare le curve spettrali dei tre tipi di coni come appaiono nella Fig. 27 vi renderete subito conto che nessuna singola lunghezza d'onda dello spettro solare potrebbe produrre una stimolazione dello stesso grado nei tre tipi di coni: qualunque sia la lunghezza d'onda della luce, uno dei tre coni sarebbe meno stimolato degli altri due. Quindi non accadrà mai ad un tricromate di percepire il bianco in risposta ad una luce di una singola lunghezza d'onda. La cosa invece si può verificare per un dicromate perché, a seconda del tipo di cono assente dalla sua retina (in genere si tratta di uno dei due coni sensibili alle lunghezze d'onda più lunghe) vi sarà almeno una lunghezza d'onda della luce dell'arcobaleno in grado di stimolare in modo bilanciato i due tipi di coni presenti nella retina. Con quel che vi ho detto spero però di non aver sciupato in voi il piacere che in genere si prova di solito a guardare un fenomeno così affascinante e fuggevole come la comparsa dell'arcobaleno, facendone ahimè una specie di test naturale per le anomalie della visione dei colori. In proposito penso che possiamo condividere tutti l'opinione di Feynman secondo cui la scienza non riduce il piacere estetico che si prova dinanzi alla realtà, ma anzi permette di cogliere nella realtà altri motivi di fascino e bellezza.

Torniamo per un attimo a considerare le bande di assorbimento spettrale dei tre tipi di coni della retina dell'uomo illustrate nella Fig. 27. Potremmo essere portati a concludere forse che il buon Dio non sia stato tanto bravo nell'approntare un efficace sistema di visione dei colori, in quanto, se avesse voluto far le cose per bene, avrebbe dovuto distanziare in modo più regolare le bande corrispondenti ai tre tipi cromatici di coni, ed in particolare allontanare di più il picco dei coni sensibili alle lunghezze d'onda più elevate da quelli sensibili al verde. Se riflettiamo però sul fatto che in animali, come si dice, più in basso nella scala zoologica le bande di assorbimento dei tre tipi di coni sono ben distanziate l'una dall'altro, ed il picco di sensibilità dei coni cosiddetti rossi è verso la regione della luce rossa (630 nanometri) allora dovremmo pensare che se nell'uomo le cose stanno diversamente, non forse per imperizia del buon Dio, ma per qualche altro sottile motivo (*sottile è il Signore, ma non malizioso ci verrebbe da dire*).

Le ragioni dell'apparente anomalia delle curve spettrali dei coni dell'uomo sono state chiarite da studi condotti negli ultimi anni combinando i risultati di ricerche di biologia molecolare, di studi clinici e di considerazioni di tipo evolutivo ed etologico, e sono davvero sorprendenti ed affascinanti.

Diciamo subito che, mentre la maggior parte dei comuni mammiferi (come per esempio il cane e il gatto) sono dicromati, una tricromasia simile a quella dell'uomo è presente nei primati più evoluti (ed assente nelle proscimmie e nelle scimmie più antiche). Gli studi di genetica e biologia molecolare hanno permesso di dimostrare che la composizione amminoacidica del pigmento dei cono blu è notevolmente diversa da quella degli altri tipi di cono, mentre i pigmenti dei cono "verdi" e di quelli "rossi" sono molto simili (tra di essi vi è un'omologia di circa il 98 per cento). Inoltre i geni che codificano per il pigmento dei cono rossi e dei cono verdi sono situati sullo stesso cromosoma (il cromosoma X) e a breve distanza l'uno dall'altro (mentre il gene per il pigmento del cono blu è sul cromosoma 7). Sulla base di questi dati si è arrivati alla conclusione che i due geni per le lunghezze d'onda elevate si sono formati per un fenomeno di duplicazione da un singolo gene che codificava per un pigmento nella zona verde giallo, avvenimento verificatosi in una epoca relativamente recente, all'incirca 40 milioni di anni fa, nel passaggio dalle scimmie più antiche (molte scimmie americane come i Cebi) alle scimmie più evolute (molte delle scimmie africane come i macachi e gli scimpanzé). La mutazione avrebbe comportato un vantaggio adattativo per le prime scimmie con visione tricromatica (si ritiene che siano state all'inizio delle femmine, e, volendo, si potrebbe utilizzare questo dato per dire che le femmine sono di solito più evolute dei maschi). Possedere due cono con sensibilità leggermente diversa nella zona del verde-arancio, invece che uno, avrebbe permesso di riconoscere meglio i frutti maturi (di solito di colore dal giallo al rosso) sulla verde uniformità del fogliame. I paleontologi (paleo-ecologi e paleo-etologi) si spingono anche a dire che la comparsa di scimmie tricromate avrebbe poi comportato un vantaggio evolutivo anche per alberi con frutti colorati (perché le scimmie ne propagavano i semi con le feci) e dunque, al momento della comparsa della tricromasia tra le scimmie africane, si sarebbe innescato una specie di circolo virtuoso che avrebbe portato all'affermarsi di nuove specie non solo tra gli animali ma anche tra le piante.

Dunque la nostra tricromasia (quella per intenderci caratterizzata da due pigmenti molto simili nella zona del verde-rosso) è derivata da quella comparsa per la prima volta in alcune specie di scimmie africane, e non ha alcuna relazione evolutiva con la tricromasia presente in animali molto più antichi (pesci, tartarughe per esempio), che come abbiamo detto è caratterizzata da curve di assorbimento dei tre tipi di cono molto meglio distanziate sull'asse spettrale. Le origini recenti della duplicazione genica che nei primati ha dato luogo alla comparsa di due geni nella zona rosso verde dello spettro spiegano la somiglianza strutturale tra i pigmenti corrispondenti e anche la somiglianza tra le curve di assorbimento.

Si potrebbe pensare che in futuro la banda di assorbimento del pigmento sensibile alla lunghezza d'onda più lunga si allontanerà progressivamente da quella del pigmento dei cono verdi andandosi a collocare un po' più "correttamente" nella zona delle luci rosse, con un picco verso i 630 nanometri come accade per i pigmenti dei cono rossi di pesci e tartarughe.

Gli esperti non sono però d'accordo con questa previsione e hanno per questo le loro buone ragioni. Vediamo quali. Dobbiamo considerare che pesci e tartarughe hanno

una scarsa visione delle forme e riescono a distinguere solo i dettagli spaziali molto grossolani (tanto per intenderci un pesce ed una tartaruga non potrebbero leggere le parole scritte su di un libro anche se avessero un cervello molto sviluppato ed un elevato quoziente intellettuale, perché, per la loro scarsa capacità di visione spaziale, non sarebbero in grado di distinguere i caratteri di stampa). Per i primati invece, ed in particolare per l'uomo, la visione dei dettagli spaziali è molto importante, e tra l'altro ci ha permesso di sviluppare la scrittura. Queste considerazioni hanno rilevanza in merito al problema delle curve di sensibilità cromatica dei coni perché l'apparato ottico dell'occhio (cornea, umor acqueo, cristallino, vitreo) non è corretto per le cosiddette aberrazioni cromatiche. Di conseguenza i raggi di diversa lunghezza d'onda vanno a convergere a diversa profondità nella retina e non è quindi possibile avere a fuoco contemporaneamente tutte le componenti cromatiche dell'immagine. La differenza di fuoco può essere abbastanza notevole, e corrisponde a circa una diottria e mezzo per due raggi situati agli estremi dello spettro (blu e rosso rispettivamente). Essa è invece molto piccola per due lunghezze d'onda vicine, come per esempio quelle corrispondenti ai picchi dei coni verdi e rossi (che differiscono di solo 30 nanometri). Un errore di fuoco di una diottria e mezzo è tutt'altro che trascurabile, e il nostro sistema visivo riesce ad ovviare alle conseguenze piuttosto serie di una mancata messa fuoco contemporanea di raggi rossi e blu, escludendo in qualche modo l'informazione portata dai raggi blu da quei canali di elaborazione del segnale visivo interessati ai dettagli spaziali della visione. L'informazione portata dai raggi luminosi assorbiti in modo ottimale dai coni verdi e rossi contribuisce invece a questo sistema di visione dei dettagli spaziali, ma non soffre in modo importante delle conseguenze dell'aberrazione cromatica per la piccola differenza dei fuochi per luci di lunghezza d'onda abbastanza simile. Le cose peggiorerebbero se nel corso dell'evoluzione le bande spettrali di coni verdi e blu si separassero via via di più, finendo per somigliare a quelle dei coni verdi e rossi dei pesci e tartarughe. Siccome questo comporterebbe quasi sicuramente una perdita importante di capacità di visione dei dettagli spaziali, c'è da essere d'accordo con le previsioni degli esperti i quali escludono che alla fine il picco dei nostri coni rossi arriverà a collocarsi nella zona della vera luce rossa (630 nanometri come accade in molti vertebrati inferiori).

Chi vivrà vedrà! A proposito di pesci e di altri animali che vivono in ambienti acquatici (come per esempio le tartarughe del genere *Pseudemys* di cui ho studiato per tanti anni il sistema visivo) c'è da dire che nel mare e nei fiumi o laghi la visione dei dettagli spaziali è necessariamente limitata dal mezzo acquatico molto meno trasparente dell'aria, ed è allora conveniente dipendere più fortemente dalla informazione cromatica, avendo pigmenti visivi più separati sull'asse spaziale (in particolare in acque particolarmente torbide come quelle dei fiumi e delle paludi è utile avere coni sensibili a luci rosse perché i raggi a grandi lunghezze d'onda penetrano più in profondità in acque torbide)

Il fatto che i pigmenti dei coni verdi e rossi dei primati siano simili e siano derivati da un singolo gene che si è duplicato in tempi relativamente recenti ci porta non solo conoscenze utili a ricostruire la storia naturale della vita sul nostro pianeta, ma ha

riflessi pratici più immediati. Abbiamo detto che i due nuovi geni sono simili e situati in zone vicine dello stesso cromosoma. Una condizione di questo genere offre il fianco alla possibilità di appaiamenti eterodossi tra i due geni diversi nel corso della meiosi e questo è la causa della frequenza notevolmente elevata di difetti della visione nella zona delle luci verde e rossa, difetti che vanno da quelli più gravi della perdita completa di uno dei due pigmenti (daltonismo per esempio) alle situazioni di debolezza della visione dei colori nella zona verde-rosso, che come abbiamo detto sono molto frequenti.

Abbiamo detto che semplicemente guardando l'arcobaleno (o certe immagini ricche di dettagli cromatici) ci si può accorgere di eventuali difetti della visione dei colori. Il metodo più accurato è invece più complesso e richiede l'uso di un apparato, l'"anomaloscopio", messo a punto nel 1881 da Lord Rayleigh e basato sull'idea di appaiamento dei colori (*colour matching*). Il soggetto da esaminare ha a disposizione tre luci colorate, rispettivamente blu, verde e rossa, di cui può variare come vuole l'intensità per produrre dalla loro combinazione colori diversi. Su di uno schermo viene proiettata una luce di una lunghezza d'onda particolare, e si chiede al soggetto di combinare le luci a sua disposizione in modo da riprodurre un colore che sia per lui completamente indistinguibile rispetto a quello proiettato dall'esaminatore. Per molti dei colori richiesti dall'esaminatore i soggetti normali (tricromati) hanno bisogno di utilizzare tutte e tre le luci a loro disposizione. Alcuni soggetti (circa l'otto per cento dei maschi e l'uno per cento delle femmine) invece non usano mai più di due luci. Questi soggetti mancano di solito di uno dei due coni della zona rosso verde dello spettro. Un numero abbastanza notevole di soggetti si serve delle tre luci, ma le combina in proporzione diversa dai soggetti perfettamente normali. Queste persone presentano una condizione di anomalia per i colori che ha di solito una base genetica riconoscibile (è ora possibile stabilire con relativa facilità le caratteristiche dei geni della visione dei colori in una persona facendo ricorso alle analisi geniche rese possibili dalle moderne tecniche di biologia molecolare).

Queste considerazioni sull'anomaloscopio e sul *colour matching* ci portano a riflettere, nell'ambito del tema della visione dei colori, su di un problema fondamentale della fisiologia sensoriale. Se combinando insieme in modo opportuno due o tre luci di colori diversi noi possiamo produrre ai nostri occhi sensazioni cromatiche completamente indistinguibili da quelle generate da una luce di una lunghezza d'onda determinata, allora è evidente come il dato dei nostri sensi possa essere ambiguo rispetto alla realtà oggettiva. Una stessa sensazione può corrispondere a due situazioni fisiche nettamente diverse. Una sensazione di giallo, ad esempio, può essere provocata da una luce monocromatica di lunghezza d'onda attorno a 600 nanometri, ma può essere prodotta anche dalla combinazione di una luce di 530 nanometri con una luce di 630 nanometri. Questa ed altri tipi di considerazioni ci portano alla conclusione che il colore non è un attributo fisico oggettivo del mondo esterno (come già aveva in qualche modo intuito Galileo), ma è un parametro attraverso il quale gli organismi codificano (e in un certo senso raggruppano) i segnali ambientali perché essi possano essere interpretati dai meccanismi percettivi in modo efficace per la necessità della

sopravvivenza. Il colore è uno di quei filtri attraverso i quali guardiamo e leggiamo il “libro dell’Universo”, un carattere però che, come altri dei caratteri di cui i sistemi sensoriali si servono, non tiene tanto all’oggettività dell’universo esterno, ma è piuttosto parte del nostro mondo interiore, rappresenta quella grammatica sensoriale che ci permette di leggere il mondo esterno e di entrare quindi in relazione con esso in modo efficace ed utile per la nostra sopravvivenza sia come individui che come specie. Per quanto riguarda il meccanismo della visione dei colori, l’ambiguità del rapporto tra mondo esterno e mondo sensoriale può anche essere messa in luce notando che patterns visivi che appaiono uguali dal punto di vista cromatico agli individui di una specie possono apparire diversi per gli individui di una specie diversa. Noi non abbiamo la sensibilità alle luci ultraviolette che è invece presente in alcuni insetti tra cui le api. Alcuni fiori che appaiono a noi dello stesso colore perché assorbono le stesse luci nell’ambito dello spettro visibile, appaiono diversi ad un’ape se hanno un assorbimento diverso nella regione dell’ultravioletto.

Ci avviciniamo di necessità al termine di questa lunga conversazione che è partita da epoche così remote come l’antico mondo dei medici egiziani, di Galeno e tanti altri, per finire poi a parlare di immagini immobili che spariscono, di trucchi quasi da saltimbanco che ci permettono di vedere “direttamente” i vasi sanguigni della nostra circolazione retinica, di bande chiare e scure che non esistono nelle immagini del mondo esterno, ma che esistono solo nel mondo interiore dei nostri sensi, ed infine del colore, il cui studio, tra l’altro ci permette anche di ricostruire momenti fondamentali della evoluzione della vita dell’universo, e ci svela certe ambiguità del nostro rapporto sensoriale con la realtà.

In tema di colore ci sarebbero molte altre cose da dire, ma penso che molte di queste cose le ascolterete domani nella lezione di Adriana Fiorentini. Io vorrei solo prendere spunto da questo rapporto complesso che esiste tra mondo percettivo e mondo esterno, che ci è messo in evidenza da molti aspetti della fisiologia sensoriale, per ripetere il discorso già in parte sviluppato su un numero recente di *NATURALMENTE* insieme con Andrea Moriondo.

I sensi sono evoluti, come abbiamo detto, non tanto per generare e trasmettere ai centri nervosi una copia fedele del mondo esterno, ma per permettere ai diversi organismi di estrarre dall’ambiente esterno l’informazione più ricca di valore adattativo, e con questo fine essi hanno sviluppato meccanismi sofisticati ed efficaci, nonostante la limitatezza delle risorse operative a disposizione. Questo accade per tante ed importanti ragioni. Una copia fedele del mondo esterno è fisicamente irrealizzabile perché, come abbiamo già detto, anche i particolari più piccoli del mondo che ci circonda contengono una quantità di informazione prodigiosamente grande che non potrebbe essere elaborata e trasmessa lungo circuiti nervosi che hanno per necessità una capacità limitata di trattamento dell’informazione. Oltre che fisicamente irrealizzabile, una copia fedele del mondo esterno, sarebbe anche inutile, perché non ci aiuterebbe ad orientarci in esso, e a cogliere l’informazione veramente importante per la nostra sopravvivenza (sarebbe come una mappa troppo dettagliata, idealmente in

scala uno a uno che, che oltre ad essere ingombrante, non ci permetterebbe di trovare facilmente le strade o i luoghi verso i quali vorremmo dirigerci).

In presenza di un mondo esterno ricchissimo di informazione fisica, le necessità imposte dal numero limitato dei componenti dei nostri sistemi sensoriali (cellule e fibre nervose, sinapsi, circuiti operativi), costituiscono una pressione evolutiva fondamentale che spingono a selezionare i segnali più ricchi di rilevanza biologica e a scartare quelli meno significativi.

Per gli esseri umani è soprattutto importante l'informazione visiva, e nell'ambito di questa, sono particolarmente importanti i segnali legati al movimento, alle forme, al colore, perché questi sono i parametri che ci permettono di individuare più efficacemente nel mondo esterno gli oggetti, gli animali, le persone per noi più ricchi di interesse. Per altri animali altri possono essere i meccanismi sensoriali particolarmente sviluppati, e sotto questo aspetto il confronto con altre specie non ci confermerebbe necessariamente nel nostro orgoglio di esseri collocati al sommo della scala evolutiva. Noi non abbiamo certo un olfatto così sviluppato come quello dei cani e di molti animali selvatici. Non abbiamo una sensibilità diretta per i campi elettrici, che sono invece rilevati con grande efficacia da molti pesci; non possiamo inoltre percepire gli ultrasuoni, cioè le oscillazioni a frequenze molto alte della pressione dell'aria a cui molti animali sono sensibili e che permettono ai pipistrelli di volare nell'oscurità; inoltre, a differenza di certi vertebrati inferiori, noi non possediamo alcuna sensibilità per i campi magnetici statici né per l'angolo di polarizzazione della luce e non possiamo neppure rilevare onde elettromagnetiche la cui frequenza sia al di fuori degli stretti limiti della luce visibile, come le luci ultraviolette e le infrarosse.

Queste ed altre considerazioni ci porterebbero alla conclusione che i nostri sensi sono limitati, se non ci fossimo resi conto, attraverso alcuni degli argomenti sviluppati nel corso di questa nostra conversazione che i sistemi sensoriali sono, da un altro punto di vista, straordinariamente efficaci nel permettere la sopravvivenza a noi e agli organismi, in rapporto allo specifico habitat e stile di vita.

Il problema della apparente limitatezza è connesso in qualche modo ad un altro tipo di interrogativo di tipo diciamo filosofico che l'uomo si è posto da tempo, e al quale si può tentare di dare una risposta anche sulla base di alcune delle riflessioni di tipo fisiologico che abbiamo sviluppato finora: quello relativo alla fedeltà o alla fallacia dei dati dei sensi.

Come abbiamo a lungo ripetuto, il sistema visivo, e più in generale i sistemi sensoriali, non pretendono di fornirci una rappresentazione "vera" del mondo che ci circonda, rappresentazione che, per usare la metafora dell'immagine, sarebbe contenuta in quell'immagine "perfetta" di cui abbiamo parlato. Questo tipo di immagine è, come abbiamo visto, da una lato fisicamente irrealizzabile, e, dall'altro, del tutto inadatta alle necessità funzionali degli organismi viventi. Nonostante l'importanza dei sensi per raggiungere la conoscenza del mondo esterno, i sensi non pretendono neppure di fornirci, in ambiti più limitati, una conoscenza obbiettiva e "scientifica" dell'Universo in cui viviamo, perché non è in rapporto a questo tipo di conoscenza che essi si sono

sviluppati nel corso dell'evoluzione. Da questo punto di vista è forse un falso problema dire se i sensi siano veridici o fallaci.

A chi sottolineasse i limiti e le apparenti inadeguatezze dei sensi potremmo rispondere, con Cajal, dando la parola al "genio creatore della vita", il quale "se si degnasse di rispondere forse ci direbbe", secondo quanto scrive il grande scienziato spagnolo:

Vi ho dotati degli organi sensoriali indispensabili alla difesa e conservazione dell'esistenza, nell'ambito delle situazioni più comuni; se però desiderate penetrare profondamente nell'arcano dell'universo, non siete totalmente disarmati. A questo fine vi ho concesso qualcosa di molto più prezioso di tutte le eccellenze sensoriali; un cervello privilegiato, organo sovrano di conoscenza ed azione, che se sapientemente utilizzato aumenterà fino all'infinito la potenza analitica dei vostri sensi.

I sensi continueranno a dirci che il sole ruota attorno alla terra, ma il cervello (cioè la scienza, la ragione, la riflessione) ci dimostrano che è la terra a ruotare intorno ad un sole relativamente immobile, e ci permettono altresì di dotarci di nuovi strumenti, tecnologici e concettuali, che sopperiscono all'apparente inadeguatezza dei nostri apparati sensoriali, aiutandoci così nel tentativo di "penetrare profondamente nell'arcano dell'universo". E allo stesso tempo ci permettono anche di comprendere i meccanismi attraverso i quali operano i sensi, ed oltre i sensi, lo stesso cervello, chiudendo così quel circolo che si è messo in moto in tempi lontani quando l'uomo ha cominciato ad interrogarsi sul funzionamento del cervello, iniziando così il lungo cammino di quelle che sarebbero poi diventate le "Neuroscienze".

Vista e visione

ADRIANA FIORENTINI
CNR PISA

“Vista e visione” è un titolo molto vasto, e richiede di fare una scelta tra i vari argomenti che si potrebbero trattare. Cominciamo dalla “vista”.

L’acuità visiva e il suo sviluppo

In genere quando si dice che uno ha una buona vista si intende dire che legge senza problemi, e dall’oculista vede correttamente quasi tutta la tabella. Se per vista intendiamo questo, significa che vogliamo parlare, più precisamente, della *acuità visiva*, cioè della capacità di discriminare i dettagli fini, di leggere uno scritto molto piccolo

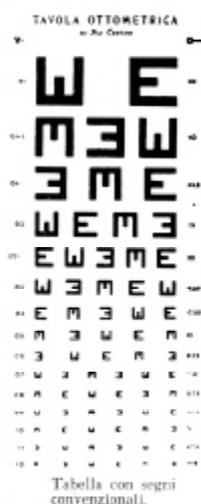


Fig. 1 – Tabella ottometrica con segni convenzionali per la misura dell’acuità visiva. La prima riga corrisponde ad un’acuità di 1/10, la quinta riga ad un’acuità di 2/10, le righe successive ad acuità crescenti fino alla terzultima riga che corrisponde a 10/10, e l’ultima a 12/10.

e di scorgere piccoli oggetti anche da lontano: è una proprietà importante. Allora cominciamo a considerare le tabelle che si utilizzano normalmente per misurare l’acuità visiva, e che di solito contengono delle lettere alfabetiche di varie dimensioni. Ne mostro una (Fig. 1) che invece di lettere dell’alfabeto contiene delle E maiuscole, variamente orientate. Qui invece di leggere si deve dire come è orientata la “E”, ma quello che ci interessa di descrivere è la scala con cui variano le dimensioni dei simboli, che è la stessa usata per le tabelle con lettere alfabetiche, e che permette di eseguire una misura dell’acuità visiva. Questi simboli sono fatti in modo che lo spessore di una riga nera è uguale allo spessore dell’intervallo bianco e l’altezza complessiva di un simbolo corrisponde a cinque tratti, tre neri e due bianchi, e ogni simbolo è inscritto in un quadrato. Questo rapporto si mantiene costante lungo la scala mentre si fanno più piccoli i simboli. Questi simboli hanno tutti la stessa forma e perciò sono preferibili alle lettere dell’alfabeto che sono diverse di forma e non hanno quindi tutte la stessa difficoltà di lettura. Per valutare l’acuità visiva, si comincia la lettura dai caratteri più grandi, e si procede per determinare qual’è l’ultima riga i cui caratteri si leggono ancora correttamente, mentre a partire dalle righe successive, con caratteri progressivamente più piccoli, si comincia a sbagliare. Come valore dell’acuità visiva si prende una quantità inversamente proporzionale allo spessore del tratto dei caratteri di quella riga, e cioè si considera il reciproco dell’angolo visivo, che è l’angolo con il vertice nel centro della pupilla dell’occhio, sotto cui si vede lo spessore del singolo

tratto. Se la misura dell’angolo visivo è espressa in minuti primi, il suo reciproco, e cioè il valore corrispondente dell’acuità visiva, si esprime in decimi. La riga a cui corrisponde l’acuità visiva di 10/10, cioè 1, ha dei caratteri in cui il singolo tratto nero

ha spessore tale da essere visto dall'occhio sotto un angolo visivo di 1 minuto primo, e quindi, per una tabella destinata ad essere letta dalla distanza di 5 metri, lo spessore del tratto è di circa 1,45 mm, e l'altezza del carattere è circa 7,3 mm. Le altre righe della tabella, sia quelle con caratteri più grandi, sia quelle con caratteri più piccoli, hanno dimensioni dei tratti che variano in modo inversamente proporzionale ai rispettivi valori di acuità visiva, espressi in decimi. Per esempio, la riga più grossa ha caratteri 10 volte più grandi di quella dei 10/10, e quindi corrisponde ad un'acuità visiva di 1/10, e così via per le righe successive fino ai 10/10, e poi però ci sono anche righe per gli undici decimi (dimensioni delle lettere equivalenti ai 10/11 di quelle dei 10/10), dodici decimi ecc. Questa scala è stata scelta dagli oculisti che proposero queste tabelle ottotipiche agli inizi del secolo scorso, i quali assunsero che l'acuità visiva normale per l'adulto ha circa il valore di 10/10. Come diremo più avanti, l'acuità visiva può avere valori maggiori di questo, e però varia notevolmente con l'età, quindi questa assunzione va rivista.

Occorre però definire anche un altro tipo di mira che è molto usata per gli studi un po' più accurati sull'acuità visiva. Si tratta dei cosiddetti reticoli, che sono costituiti da righe periodiche, alternativamente bianche e nere, di uguale spessore. Sono disponibili vari reticoli, con righe progressivamente più fini da una mira alla successiva (Fig. 2). Periodo del reticolo è lo spessore complessivo di due righe, bianca

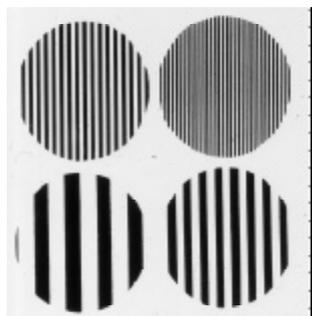


Fig. 2 – Esempi di reticoli. La larghezza del periodo diminuisce dal reticolo in alto a sinistra a quello in basso a destra, e corrispondentemente la frequenza spaziale aumenta.

e nera, consecutive. Compito del soggetto è riconoscere il reticolo, cioè essere in grado di vederne le righe, distinguendolo quindi da un campo uniforme. Per misurare l'acuità visiva si devono sottoporre al soggetto reticoli con righe successivamente più fini, e determinare qual è il reticolo con righe più fini che il soggetto è ancora in grado di vedere. Ci si riferisce al periodo di questo reticolo, e come misura dell'acuità visiva si assume la *frequenza spaziale* del reticolo, cioè il numero di periodi del reticolo che sono contenuti dentro l'angolo visivo di 1°. Per esempio un reticolo ha una frequenza spaziale di “un ciclo per grado” se lo si guarda da una distanza da cui si vede la coppia bianca-nera sotto l'angolo di 1°. Naturalmente reticoli con righe via via più fini di quello, visti dalla stessa distanza, hanno frequenza spaziale via via più alta, in proporzione inversa allo spessore delle righe. Si avrà ad esempio una frequenza spaziale di 5 cicli per grado per un reticolo nel quale cinque periodi consecutivi vengono visti sotto l'angolo di 1°.

Si noti che l'acuità visiva di 10/10, definita sopra con riferimento ai caratteri delle tabelle ottotipiche, corrisponde a una lettera il cui *singolo* tratto viene visto sotto l'angolo di un minuto primo. Il valore di frequenza spaziale equivalente sarebbe di 30 cicli/grado, poiché questa è riferita al periodo del reticolo, quindi allo spessore complessivo di due righe.

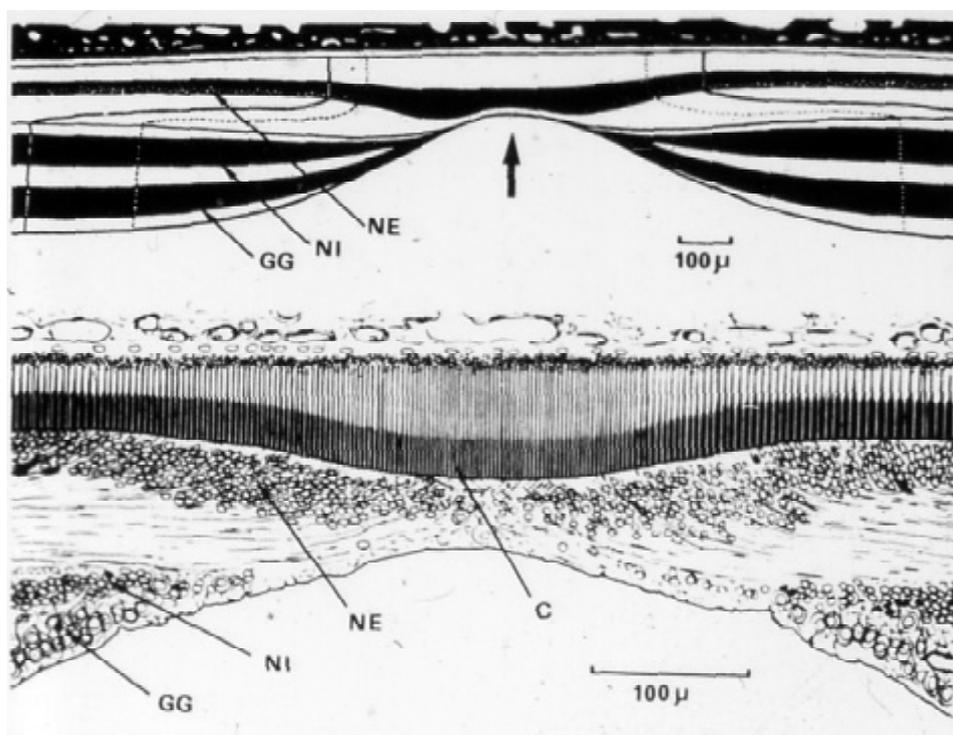


Fig. 3 –Sopra: schema degli strati della retina nella regione foveale. La freccia indica il centro della fovea. Sotto: La parte centrale della fovea, a maggiore ingrandimento. Nella parte superiore sono visibili i singoli coni (sottilissimi quelli del centro). Le cellule degli strati successivi, e in particolare le cellule gangliari (GG) appaiono nelle porzioni laterali della figura, e spostate lateralmente rispetto ai coni.

Domandiamoci ora due cose. Prima di tutto: da cosa dipende la nostra acuità visiva? In secondo luogo: come si può misurare l'acuità visiva di un soggetto che non parla, cioè non può dare una risposta verbale? La nostra acuità visiva è determinata essenzialmente dalla nostra fovea, perché la retina è molto poco uniforme, e ha una distribuzione di fotorecettori diversissima dal centro verso la periferia. Questa parte particolarissima, la fovea (Fig. 3) è una piccola depressione della retina, del diametro di poco più di 1 mm, dove sono presenti solo fotorecettori, e solo coni (mentre sono assenti i bastoncelli), ed è quindi dedicata esclusivamente alla visione diurna. L'altra cosa singolarissima è che questi coni sono estremamente sottili (hanno una sezione di circa 1 micron) e sono assai più sottili e compatti di quelli che si trovano fuori dalla fovea. Non solo, ma davanti a questi fotorecettori, a differenza di quanto avviene nel resto della retina, non ci sono tutte le altre cellule degli strati successivi, cioè le cellule bipolari, le gangliari ecc., che invece sono spostate lateralmente sulle pareti della fovea; questo fa sì che i raggi di luce provenienti dalla pupilla possono incidere direttamente sui coni foveali, evitando che vi sia anche una leggera distorsione dell'immagine. La fovea è eccezionale per queste proprietà, che consentono di

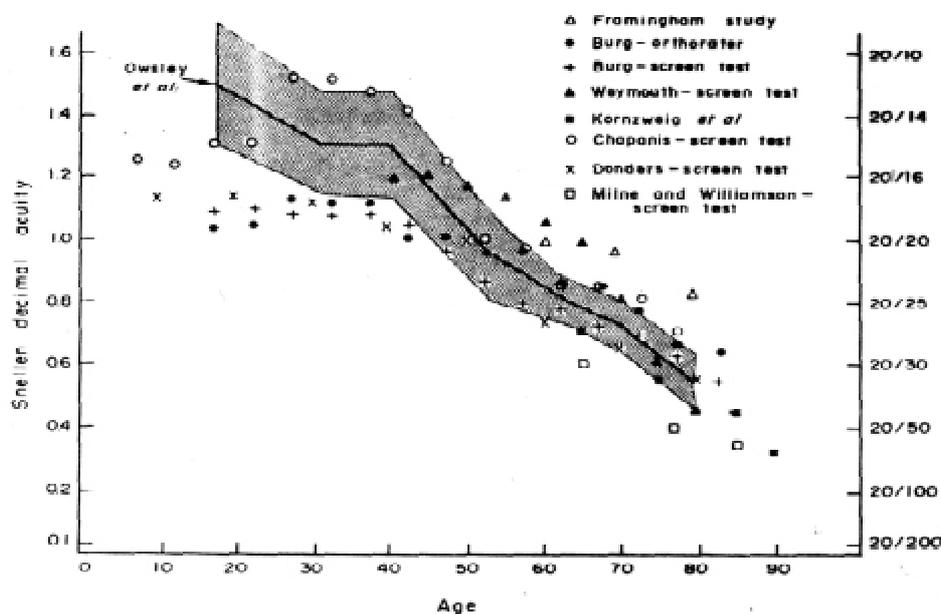


Fig. 4 – Variazione dell'acuità visiva media con l'età (valori ottenuti da vari autori). Il valore dell'acuità in decimi è indicato sull'asse verticale a sinistra, da 0.1 (1/10) fino a 1.6 (16/10). L'età è indicata sull'asse orizzontale, in anni. Si noti come, prima dei quarant'anni, l'acuità media supera largamente i 10/10 (naturalmente in assenza di difetti dell'occhio) e come dai 45 – 50 in poi diminuisce progressivamente.

ottenere un'alta risoluzione, ed è perciò della fovea che ci serviamo per leggere e in generale per fissare un oggetto di cui vogliamo vedere distintamente i dettagli. L'alta risoluzione della visione foveale è garantita inoltre dal fatto che il numero di fibre del nervo ottico relative all'area foveale è molto elevato, per l'alto numero dei recettori e per il fatto che vi sono almeno altrettante cellule gangliari quanti sono i recettori foveali. Di conseguenza, le aree occupate nel corpo genicolato dalle fibre del nervo ottico che provengono dalla fovea, e le corrispondenti aree di proiezione nella corteccia visiva primaria, sono enormemente estese rispetto ad aree equivalenti della retina periferica, per le quali la visione del dettaglio decade rapidamente.

Adesso ci domandiamo se l'acuità di 10/10 è l'acuità visiva normale per tutti. E' abbastanza vero, che per un soggetto adulto che non abbia difetti della visione, o solo difetti lievi e ben corretti, l'acuità visiva è di questo ordine; occorre precisare però che l'acuità visiva varia con l'età. Il grafico in Fig. 4 rappresenta misure di acuità visiva in soggetti normali, in funzione dell'età. I giovani adulti in media hanno un'acuità maggiore di dieci decimi, però poi con l'età l'acuità diminuisce: il valore di dieci decimi si raggiunge in media verso i sessant'anni, e successivamente l'acuità continua a diminuire, e ciò anche in assenza di cause patologiche.

E quando nasce un bambino, come ci vede? Una volta si diceva che i bambini erano ciechi alla nascita. Non è vero, ci vedono, però assai meno nitidamente dell'adulto: vedono ad esempio il volto della mamma, ma con i contorni sfumati, non nitidi.

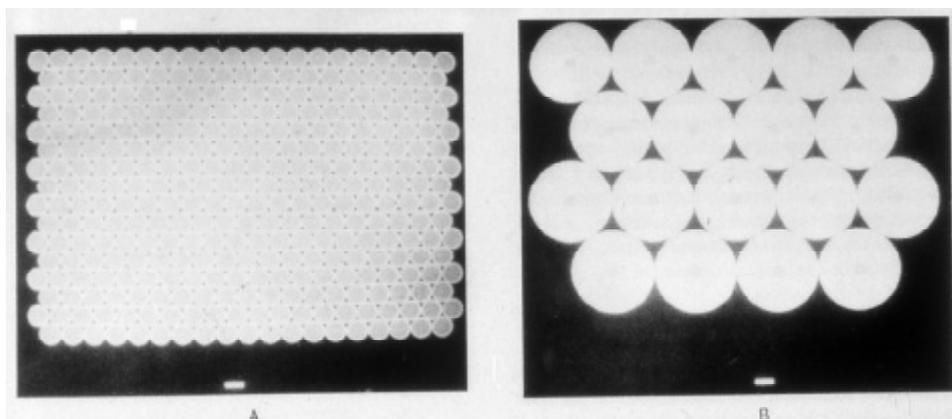


Fig. 5 – Rappresentazione schematica del reticolato di coni foveali (visti in sezione) dell'occhio adulto (A) e in quello del neonato (B). La barre bianche rappresentano un angolo visivo di 0.5 minuti primi.

Ma qual è la ragione? e come si può valutare l'acuità visiva di un bambino molto piccolo? Le prime osservazioni che si possono fare sono di carattere anatomico. Nel neonato, se non ci sono patologie ovviamente, l'occhio è normale e l'ottica dell'occhio è trasparente, cosa che non è vera per tutti gli animali. I gattini ad es. nascono con gli occhi ancora non trasparenti, e devono passare almeno tre settimane perché lo diventino. L'occhio del neonato è più piccolo, rispetto a quello dell'adulto, però l'ottica è adeguata alla minore lunghezza del bulbo, quindi le immagini vanno a fuoco sulla retina, sempre che non ci sia miopia o ipermetropia; spesso c'è un po' di ipermetropia che però è correggibile con l'accomodazione. Dunque nell'occhietto normale non ci sono problemi di natura ottica, semmai le questioni sono di natura neurale: retina e corteccia cerebrale. La retina infatti nel bambino ha dei coni che sono ben diversi da quei coni sottilissimi che abbiamo visto essere presenti nella fovea dell'adulto. I coni foveali del bambino sono molto più larghi (Fig. 5), e quindi non possono risolvere dettagli così fini come avviene per l'adulto. Tutta la fovea è ancora assai immatura, è assai più larga che nell'adulto, e vi sono ancora, davanti ai fotorecettori, le cellule degli strati successivi. Quindi è chiaro che l'acuità visiva non può essere alta nel neonato. La fovea si sviluppa lentamente dopo la nascita, ma non raggiunge le proprietà della fovea adulta prima dei tre-quattro anni d'età.

E forse ancora più vistosa, nel neonato, è l'immaturità della corteccia cerebrale (Fig. 6). La massa cerebrale, anche riferita al peso corporeo, è più piccola nel neonato che non nell'adulto, ma non è soltanto questione di massa. Questa aumenta poi con l'età e occorrono 6-7 anni per arrivare a valori non lontani dall'adulto. Ma la cosa più notevole è la maggiore complessità dei reticolati neurali nel cervello di un bambino di 6 anni rispetto a un neonato: non solo i neuroni sono molto più piccoli nella corteccia del neonato, ma sono molto meno diffuse le connessioni. Ed è soprattutto quest'ultimo fatto che fa ritenere che anche funzionalmente la corteccia visiva sia molto immatura. Di fronte a questa immaturità delle strutture neurali del bambino, sia a livello della retina, sia del cervello, ci si può attendere che l'acuità visiva nel

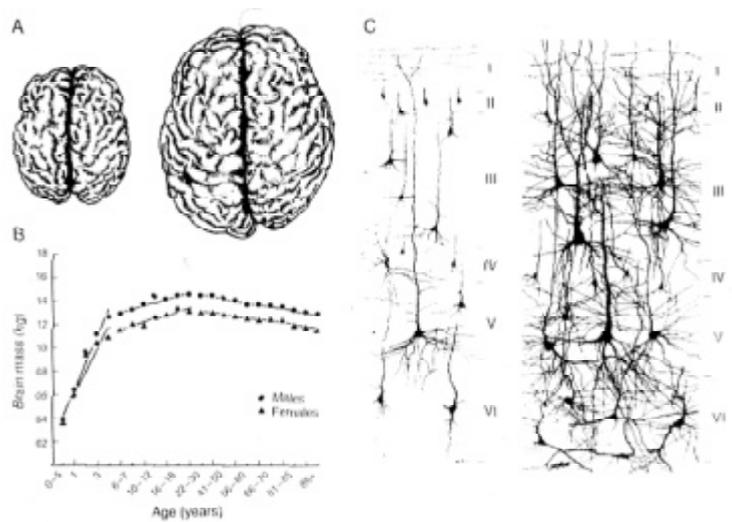


Fig. 6 – Crescita post-natale del cervello dell'uomo. (A) Veduta dorsale del cervello di un neonato (a sinistra) e di un bambino di 6 anni (a destra). (B) Durata della crescita della massa del cervello umano con l'età, in anni. (C) Tracce di neuroni evidenziati col metodo di Golgi nella corteccia cerebrale parietale del cervello di un neonato (a sinistra) e di un bambino di 6 anni (a destra). Si noti il notevole aumento delle dimensioni dei neuroni e soprattutto delle loro connessioni.

neonato sia inferiore rispetto a quella dell'adulto. Vediamo allora come si può misurare l'acuità di bambini molto piccoli. Vi sono due tipi di metodologie. Una è di tipo elettrofisiologico: mediante degli elettrodi applicati esternamente sulla testa, nella regione occipitale, cioè in corrispondenza della parte visiva della corteccia cerebrale, viene registrata la risposta elettroencefalografica a uno stimolo visivo posto davanti al bambino, e che si modifica nel tempo. Questo elettroencefalogramma, opportunamente amplificato e mediato su un numero sufficiente di stimoli successivi, si presenta sotto forma di una variazione di potenziale sincronizzato con lo stimolo che si modifica nel tempo, di cui si può misurare l'ampiezza, e che prende il nome di *potenziale visivo evocato*.

Alcuni esempi sono mostrati in Fig.7, per bambini di tre diverse età. Questi potenziali evocati sono stati ottenuti presentando al bambino, tenuto in braccio dalla mamma, un monitor su cui vengono proiettati dei reticoli, come quelli di Fig. 2, i quali però non sono fermi, ma vengono alternati periodicamente in contrasto, e cioè il nero sostituisce il bianco e il bianco sostituisce il nero un certo numero di volte in un secondo. Gli elettrodi erano applicati uno nella parte occipitale della testina del bambino, e l'altro, l'elettrodo di riferimento, al culmine della testa. I segnali, opportunamente filtrati e amplificati, e mediati su un numero grande di alternanze dello stimolo, perché sono segnali piccoli pieni di rumore, si presentano come queste onde di potenziale: un'onda per ogni inversione riga bianca/riga nera. L'ampiezza dell'onda però, dipende dallo spessore delle righe del reticolo, e quindi dalla sua frequenza spaziale. Come si vede dalla figura, l'ampiezza del potenziale evocato per il bambino dell'età di 6 mesi è

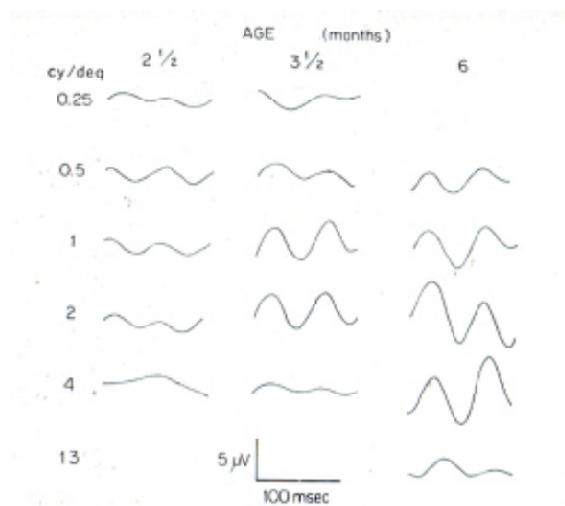


Fig. 7 – Potenziali visivi evocati da reticoli alternanti in contrasto di diversa frequenza spaziale (da 0.25 a 13 cicli/grado) e registrati mediante elettrodi situati in corrispondenza dell'area occipitale della corteccia cerebrale in tre bambini di diverse età, indicate in mesi.

massima per un valore della frequenza spaziale di 2 e di 4 cicli per grado, poi per una frequenza spaziale più alta, si attenua. Il valore dell'acuità visiva viene valutato dalla più alta frequenza spaziale, cioè dalle righe più fini, che ancora danno un potenziale misurabile, mentre per frequenze ancora più alte non si ottiene più un'onda leggibile. In un bambino di 2 mesi e mezzo, i potenziali sono tutti più piccoli, e inoltre a 4 cicli per grado, dove a 6 mesi la risposta è massima, qui non c'è una risposta apprezzabile. A 3 mesi e mezzo già i potenziali aumentano di ampiezza e c'è ancora una risposta, piccola ma ben chiara, a 4 cicli per grado. A 6 mesi c'è ancora una piccola risposta a 13 cicli per grado, una frequenza spaziale abbastanza grande, che corrisponde ai cinque decimi della tabella ottotipica. Questo ci dà un'idea di come si può misurare nel bambino l'acuità visiva con un metodo elettroencefalografico. Per avere una valutazione delle variazioni di acuità visiva con l'età, si fanno registrazioni su tanti bambini, e in ogni bambino si ripetono le misure a età diverse, ecc. Ma prima di vedere i risultati ottenuti con questo metodo, descriviamo gli altri metodi di misura.

C'è un metodo soggettivo per misurare l'acuità visiva nel bambino ed esso si basa su un comportamento istintivo, che è presente anche nell'animale. Se ad un animale, in un ambiente praticamente uniforme, si presentano due stimoli di cui uno contiene dei dettagli e l'altro è invece un campo uniforme, l'animalino istintivamente tende ad avvicinarsi a quello dei due dove vede che c'è qualcosa: questo è un comportamento istintivo. Si sfrutta questo comportamento nel bambino per misurarne l'acuità visiva: è il metodo della *fissazione preferenziale*. C'è un grande schermo scuro con due fori attraverso i quali appaiono gli schermi di due oscilloscopi identici, ma uno è illuminato uniformemente, mentre sull'altro vi è un reticolo (Fig. 8). Nel caso della figura il reticolo è a sinistra e il campo uniforme a destra, ma in prove successive la posizione del reticolo e del campo uniforme viene cambiata a caso, tra la destra e la sinistra. Un adulto tiene in braccio il bambino, di fronte allo schermo, e si suppone che il bambino mostri quel comportamento istintivo che lo fa orientare con la testa e con gli occhi verso il reticolo. Naturalmente perché questo avvenga, bisogna che le barre siano

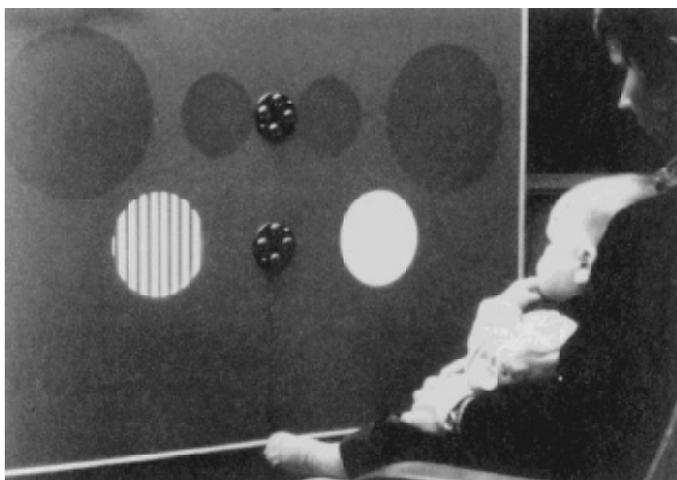


Fig. 8 – Metodo soggettivo di fissazione preferenziale per la misura dell'acuità visiva nei bambini piccoli.

abbastanza larghe, perchè il reticolo sia per lui visibile. Dietro allo schermo opaco nel quale sono inseriti gli schermi dei due oscilloscopi, c'è un osservatore che guarda attraverso un forellino il volto e gli occhi del bambino e che non sa se il reticolo viene presentato sull'oscilloscopio a destra o quello a sinistra in quella prova. L'osservatore deve dire soltanto se il bambino sta guardando in una direzione o nell'altra; poi l'operatore, che sa dov'era il reticolo realmente, confronta la vera posizione del reticolo con la risposta dell'osservatore, e se queste coincidono considera corretta quella prova; dopo un certo numero di prove con un dato reticolo, viene valutata la percentuale di risposte corrette. Questo viene poi ripetuto con reticoli di frequenze spaziali via via più alte e si ottiene così un grafico che riporta la percentuale delle risposte corrette, in funzione della frequenza spaziale del reticolo. Per frequenze basse, la percentuale può essere 100%, mentre una percentuale del 50% indica che non c'era correlazione tra la posizione destra o sinistra del reticolo e le risposte dell'osservatore: la risposta è a caso.



Fig. 9 – Acuità visiva di una bambina di 12 settimane, valutata con il metodo di fissazione preferenziale.

Come valore di acuità visiva, cioè come massima frequenza spaziale visibile al bambino, si assume quella per cui la percentuale di risposte corrette è il 75%. Un esempio, per una bambina di 3 mesi è presentato in Fig. 9. La risposta è al 100% corretta per frequenze spaziali molto basse, fino a 1.5 cicli per grado che corrisponde a un visus di

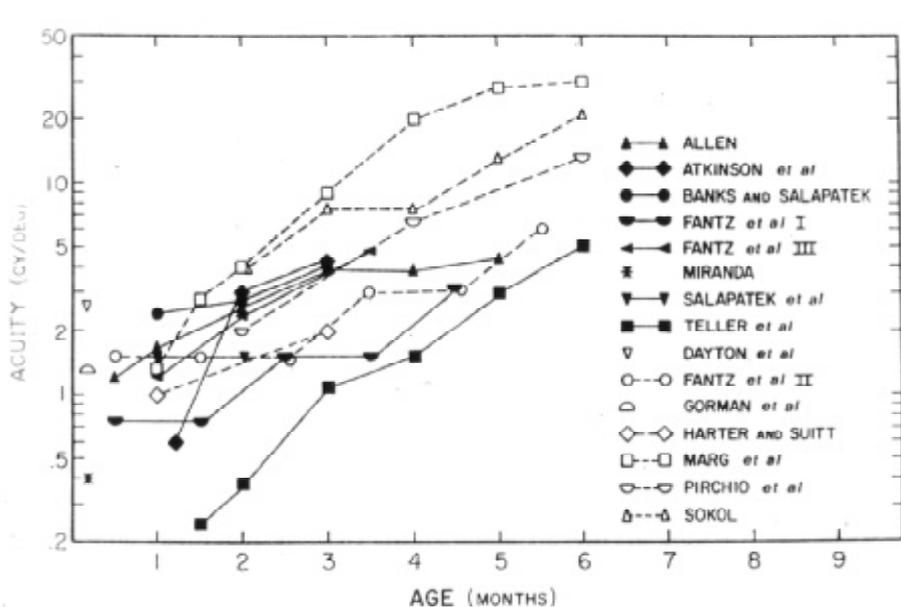


Fig. 10 - Acuità visiva (in cicli/grado) di bambini nei primi sei mesi di età, ottenuta da diversi gruppi di ricerca, con metodi soggettivi (simboli pieni) o con potenziali evocati (simboli vuoti).

meno di 1/10, quindi a lettere due volte più grosse di quelle che ci sono nella riga più grossa di una tabella ottotipica. A 3 cicli/grado, cioè a 1/10, sono soltanto 80% le risposte corrette, e poi la percentuale precipita; si può quindi valutare che l'acuità visiva di quella bambina è di circa 1/10. Questo metodo dunque consente di fare una misura accurata dell'acuità visiva anche in bambini molto piccoli.

Vediamo ora quali sono i risultati. La Fig. 10 mostra i risultati di misure di acuità visiva eseguite in vari laboratori in bambini nei primi sei mesi di età, alcuni ottenuti con metodi psicofisici (simboli pieni), e alcuni con metodi elettrofisiologici (simboli vuoti). Si vede che in media l'acuità a un mese è molto bassa, inferiore a 1/10, e poi cresce progressivamente. A sei mesi siamo a vicini a valori dell'adulto, però ancora non si arriva a 10/10. Misure eseguite nel nostro laboratorio indicano che l'acuità visiva valutata a livello della corteccia visiva (mediante potenziali visivi corticali evocati da reticoli alternati in contrasto) e quella valutata a livello della retina (elettroretinogramma registrato mediante elettrodi posti sulle palpebre, contemporaneamente alla registrazione del potenziale corticale, e in risposta agli stessi stimoli) crescono in parallelo durante i primi sei mesi di vita. Abbiamo visto che nel neonato anatomicamente c'è un perfezionamento della fovea e c'è anche un aumento di complessità corticale; sembra quindi che la maturazione della retina e quella della corteccia avvengano in parallelo dopo la nascita, per quanto riguarda le proprietà che determinano il valore dell'acuità visiva.

Aumenterà poi ancora l'acuità visiva del bambino: entro il primo anno più lentamente che nei primi mesi, e poi ancora più lentamente negli anni successivi, fino a stabilizzarsi

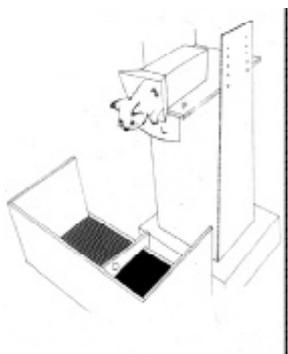


Fig. 11 – Dispositivo per la misura dell'acuità visiva con metodo di condizionamento operante nel gattino.

intorno ai 3-4 anni su valori dell'adulto, superiori ai dieci decimi. Questo però non si misura più con il metodo di fissazione preferenziale. C'è un altro metodo soggettivo, anche questo utilizzato sugli animali, che è un metodo di *condizionamento operante*. Il soggetto, bambino o animale, viene condizionato, mediante un premio, a fare una scelta che, se è corretta, viene premiata. Per esempio (Fig. 11) c'è un gattino che si affaccia da una scatola, sotto ci sono due piattaforme, una con campo uniforme, l'altra con le righe di un reticolo; se il gattino si butta giù sulla piattaforma con le righe riceve un premio, un pezzetto di formaggio o altro, se invece va dall'altra parte, no. Viene inizialmente addestrato a fare il salto corretto cambiando di

volta in volta a caso la posizione delle righe, con righe molto grandi, in modo che è facile per lui la discriminazione. Poi però quando ha imparato, cioè quando è praticamente al 100% corretto con dei reticoli a righe molto larghe, si comincia a diminuire la larghezza delle righe e si controlla fino a quale frequenza spaziale del reticolo le sue risposte sono corrette.

Questo si può fare anche coi bambini, quando camminano. Il bambino è di fronte a un separatore, e da una parte di questo, a una certa distanza, c'è un cubo con delle righe verticali, dall'altra parte, alla stessa distanza dal bambino, ce n'è uno con le righe orizzontali. Il bambino viene condizionato a fare la scelta "righe verticali" rispetto a "righe orizzontali"; per esempio se va dalla parte di quelle verticali è premiato, se va dall'altra parte no, e una volta che ha imparato a fare questa discriminazione con le righe abbastanza larghe, si va diminuendo progressivamente la larghezza delle righe, come nel caso dell'animale. Oppure si può fare la scelta tra reticolo e campo uniforme. Naturalmente in questo metodo di condizionamento operante è necessario che la distanza da cui viene fatta la scelta sia prefissata, e rimanga la stessa quando si cambiano gli stimoli.

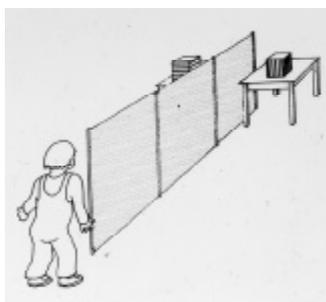


Fig. 12 – Misura dell'acuità visiva con il metodo di condizionamento operante nel bambino.

Un controllo precoce delle capacità visive nei bambini è importante, perché eventuali difetti oculari è bene che siano corretti tempestivamente. A volte può presentarsi cataratta congenita in entrambe gli occhi, e questo produce ovviamente cecità binoculare. In questo caso bisogna operare al più presto, entro i primissimi mesi, perché la visione possa poi svilupparsi normalmente. Molto più spesso invece accade che un occhio non vede bene, o quanto meno vede peggio dell'altro e di questo è più difficile accorgersi. Ma se c'è differenza fra i due occhi e questa non si corregge tempestivamente durante il periodo di aumento spon-

taneo dell'acuità visiva, quel difetto rischia di diventare poi permanente quando il sistema nervoso non è più così plastico come nei primissimi anni (vedi lezione sulla plasticità).

L'acuità visiva degli animali

Passiamo ora a parlare degli animali. Anche negli animali l'acuità visiva si può misurare sia con metodi elettrofisiologici, cioè con la registrazione di potenziali visivi evocati, sia con i metodi soggettivi a cui abbiamo accennato. Ovviamente ci attendiamo delle differenze di acuità visiva nella scala animale, se non altro tra animali diurni e animali notturni: l'animale notturno non ha tanto bisogno di una vista acuta, quanto piuttosto di avere una notevole sensibilità, per essere capace di vedere qualcosa anche a livelli di illuminazione molto bassi: il pericolo oppure il nutrimento. Questo richiede che le risposte di tanti fotorecettori, contenuti in un'area abbastanza grande, convergano su una singola cellula gangliare, così da sommare gli effetti dei deboli stimoli presenti in ambienti notturni. Tali proprietà di convergenza nella retina, sono ovviamente poco favorevoli a consentire un'alta acuità visiva, perché questa invece richiede che le risposte di singoli fotorecettori vicini tra loro siano discriminabili. Al contrario l'animale diurno, soprattutto se è un animale da preda, che sceglie la sua preda da lontano, ha bisogno di vederci nitidamente in ambienti di elevato livello di illuminazione. E quindi ci aspettiamo che abbia un'alta acuità visiva.

Anche noi ci possiamo aspettare di essere abbastanza in alto sulla scala animale, insieme con le scimmie, perché siamo animali diurni e altamente visivi. Anche questo infatti, è un parametro importante: sappiamo bene che altri animali, ad esempio il cane, basano prevalentemente il riconoscimento non tanto sulla visione, quanto su altri sensi: l'udito, l'olfatto. E infatti (Fig. 13) noi siamo al di sopra dei 10/10 e così le scimmie diurne, mentre le scimmie notturne sono molto inferiori a noi, ovviamente. Poi ci sono altri animali: i roditori, ratti, topi, sono al di sotto di 1/10 quindi acuità molto basse; sono essenzialmente animali notturni. Il cane è circa come il gatto, circa 2/10. Ma ci sono in particolare due animali che mi piaceva citare: sono la lince e l'aquila. La lince era famosa sin dall'antichità perché si riteneva che avesse una vista molto acuta, e l'Accademia dei Lincei fu chiamata così per indicare simbolicamente col nome della lince le alte qualità intellettuali dei suoi membri: Galileo fu molto fiero di essere un linceo. Un membro della Accademia dei Lincei di oggi, il Prof. Lamberto Maffei, come neurofisiologo, ha posto in dubbio che la lince che è un felino, possa avere un'acuità visiva molto diversa da quella del gatto. Su due di questi bellissimi animali, sotto anestesia, sono state fatte le registrazioni di potenziali evocati in risposta a dei reticoli alternanti di varie frequenze spaziali e si è trovata una risposta identica a quella del gatto, come era presumibile: l'acuità della lince è solo di circa 2/10.

C'è invece chi ci vede molto più di noi e sono gli uccelli predatori, i falchi e le aquile. E una paziente signora australiana ha fatto un esperimento per misurare l'acuità visiva di un'aquila con il metodo del condizionamento operante, simile a quello che abbiamo descritto per i gatti: l'aquila, che si trovava su un treppiede, aveva davanti a sé ad alcuni metri di distanza, due tavole, una con campo uniforme e una con le righe, e doveva volare in direzione di quella con le righe per ricevere un premio. Ha trovato così che

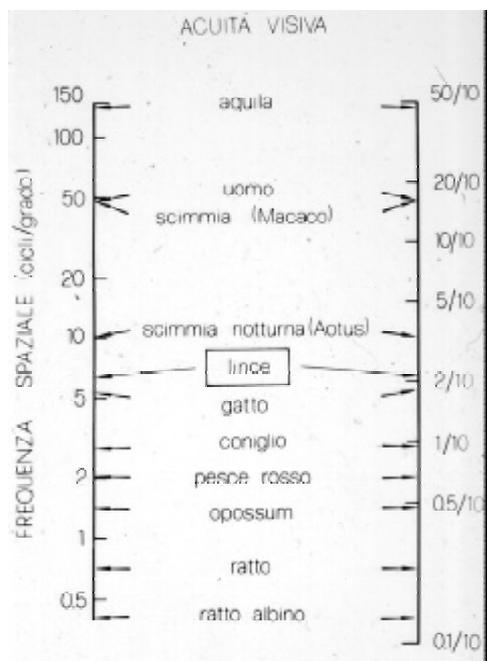


Fig. 13 – Acuità visiva di vari animali, in frequenza spaziale (scala a sinistra) e nei corrispondenti valori in decimi (a destra).

l'acuità visiva dell'aquila è 140 cicli/ grado (corrispondente a 47/10) e quindi circa tre volte superiore alla nostra. A cosa è dovuto questo? Gli uccelli in generale, ma soprattutto gli uccelli predatori, hanno due fovee, una che serve per la visione binoculare, cioè per vedere con i due occhi insieme qualcosa di relativamente vicino: la loro preda che discendono a beccare; questa fovea ha la forma di un lieve avvallamento, simile a quello della nostra fovea. L'altra invece è destinata alla visione laterale, si trova sulla retina più dalla parte del becco, ed è molto profonda. La fovea di alta acuità visiva è quella profonda, e ci possiamo domandare come mai essa consente un'acuità visiva tanto maggiore della nostra, dato che i fotorecettori, per ragioni fisiche, non possono essere tanto più fini dei nostri. La risposta sta nel fatto che questa fovea, per la sua forma

si comporta come una lente divergente (o meglio un diottro divergente, tenuta presente la presenza del liquido interno all'occhio). Insieme alla parte anteriore dei mezzi diottrici dell'occhio, che è un sistema convergente, si forma così un sistema telescopico che ingrandisce l'immagine sul fondo della fovea stessa e quindi contribuisce otticamente alla maggiore risoluzione. Penso che non si possa non essere ammirati di quanto l'evoluzione ha sviluppato in questi animali.

La visione del colore

Nell'ambito del tema "Vista e Visione", abbiamo parlato della acuità visiva. Sotto questo titolo si potrebbero trattare molti altri argomenti. Ho pensato di dirvi qualcosa sulla visione del colore perché anche questa ha degli aspetti interessanti nel raffronto con gli animali.

Consideriamo quindi di nuovo la retina e in particolare i coni, ma questa volta non soltanto i coni foveali, che sono eccezionali per la loro capacità di risoluzione spaziale, ma i coni più in generale per raffronto con i bastoncelli. Sappiamo che i coni sono specializzati per la visione diurna e i bastoncelli per la visione notturna, e questo soprattutto per la grande capacità di convergenza dei bastoncelli, che convergono in gran numero su ogni singola cellula gangliare. Come abbiamo detto sopra, questo processo di sommazione rende possibile rispondere anche a stimoli molto deboli, mentre va a scapito della risoluzione. La retina dei coni, invece, è una retina che almeno nella regione centrale (foveale, parafoveale) ha tanti recettori quante gangliari, anzi

dalle ricerche più recenti sembra che nell'uomo vi sia un maggior numero di gangliari che di fotorecettori. Dunque non vi è convergenza, e viceversa come abbiamo già detto, c'è tanta amplificazione della proiezione foveale a livello corticale e del genicolato. Però, mentre la fovea contiene solo coni, al crescere della distanza dalla fovea la densità dei coni diminuisce. L'altra proprietà interessante, specifica dei coni, è ovviamente la loro capacità di darci sensazioni cromatiche e questo come ben sappiamo deriva dal fatto che esistono coni che contengono pigmenti diversi, mentre i bastoncelli contengono tutti lo stesso pigmento, la *rodopsina*. I pigmenti dei fotorecettori sono sostanze fotosensibili che assorbono in proporzioni diverse le singole radiazioni dello spettro, per cui i fotorecettori che li contengono rispondono con eccitazioni di ampiezza diversa a seconda della lunghezza d'onda della radiazione dello spettro che hanno assorbito.

Nella Fig. 14 sono rappresentate sull'asse orizzontale le lunghezze d'onda delle radiazioni dello spettro in nanometri, da 400 a 700, che sono i limiti di visibilità dell'occhio. C'è una curva che rappresenta la sensibilità spettrale della *rodopsina*, che ha un massimo di sensibilità per radiazioni di lunghezza d'onda dell'ordine dei 500 nanometri. E' la sensibilità spettrale quindi della visione notturna, dei bastoncelli. Le altre tre curve invece rappresentano le curve di sensibilità spettrale dei tre tipi di coni. I coni sono fisicamente molto simili, morfologicamente quasi irriconoscibili l'uno dall'altro, ma si differenziano tra loro per pigmenti che hanno proprietà spettrali diverse. Che ce ne siano tre di questi pigmenti era stato ipotizzato già dalla fine del Settecento da Thomas Young sulla base delle proprietà della nostra visione cromatica, poi questa ipotesi è stata ripresa da Helmholtz nell'Ottocento, e sostanziata da lui.

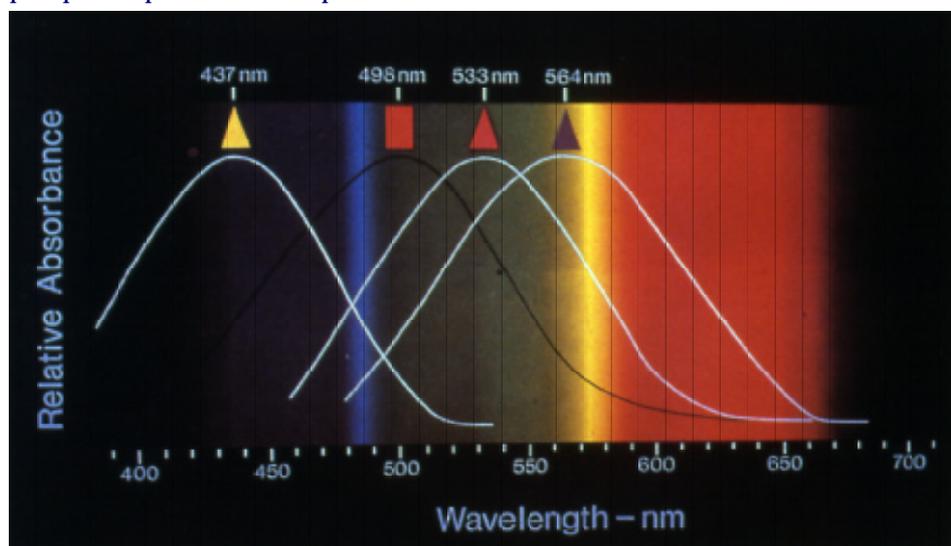


Fig. 14 – Curve che rappresentano come varia l'assorbimento relativo delle varie radiazioni dello spettro da parte dei pigmenti dei coni (tre curve bianche) e del pigmento dei bastoncelli (curva nera). Sull'asse orizzontale è rappresentata la lunghezza d'onda delle radiazioni, in nanometri. La sensibilità spettrale dei vari tipi di fotorecettori è proporzionale al corrispondente valore dell'assorbimento per le diverse lunghezze d'onda.

L'ipotesi era che avessimo tre sensori distinti con sensitività spettrale diversa. La dimostrazione che questi tre sensori esistono realmente, e che le loro proprietà spettrali sono quelle rappresentate in Fig. 14, è stata data intorno agli anni '65, da due gruppi americani simultaneamente, con un metodo molto accurato di microscopia, facendo passare con un microscopio un fascetto di luce così sottile che penetrava in un singolo cono, e misurando quanta luce il cono assorbiva in funzione della lunghezza d'onda. Le curve spettrali dei tre fotorecettori hanno l'una un massimo di assorbimento intorno a 430 nanometri, quindi nella regione di lunghezze d'onda corte, e due dei massimi molto vicini 530 e 560 circa, nelle zone dello spettro che noi vediamo rispettivamente verdi e gialle.

La tradizionale affermazione che abbiamo tre tipi di cono, uno per il rosso, uno per il verde e uno per il blu, non significa che abbiamo un recettore che ha il massimo di sensibilità nella regione dello spettro che noi vediamo rossa: noi vediamo rosso laddove la radiazione eccita maggiormente i cono con massimo di sensibilità a 560, rispetto a quelli con sensibilità massima a 530, cioè dove il rapporto della eccitazione del primo tipo di cono rispetto all'altro è più marcata. Nella regione dello spettro in cui questi due tipi di cono sono all'incirca ugualmente sensibili, vediamo giallo, dove invece l'eccitazione del secondo tipo di cono (con picco a 530 nm) è maggiore del primo (560 nm) vediamo verde. Ciò che determina il colore delle varie regioni dello spettro è il rapporto tra l'eccitazione dei tre tipi di cono, di cui due sono molto vicini fra loro come sensibilità spettrale. Attualmente, anziché parlare di cono rossi, verdi, blu, si preferisce indicare i tre tipi di cono rispettivamente con le lettere L (long), M (medium) e S (short), con riferimento alle lunghezze d'onda delle tre regioni dello spettro. I tre tipi di cono non sono presenti nella stessa proporzione: sia nell'uomo, sia nella scimmia, i cono S sono una minoranza, e sono totalmente assenti dal centro della fovea, mentre i cono L ed M hanno in media la stessa frequenza; tuttavia le loro frequenze relative possono variare anche notevolmente da un occhio ad un altro e anche, nello stesso occhio, tra una porzione di retina e un'altra. I tre tipi di cono non contribuiscono ugualmente alla sensazione di intensità luminosa: a questa contribuiscono prevalentemente i cono L ed M (in modo additivo), mentre i cono S hanno una forte valenza cromatica.

Può sorprendere il fatto che abbiamo due pigmenti con sensibilità spettrali così simili, mentre il terzo è molto differenziato rispetto a loro. Tra i mammiferi, questa proprietà è presente nei primati (nelle scimmie del vecchio mondo e nell'uomo), mentre nella maggioranza degli altri mammiferi la retina contiene solo due tipi di cono: uno di tipo S, cioè con sensibilità massima nell'ambito delle corte lunghezze d'onda, e uno con sensibilità spettrale intermedia tra quelle dei cono M e L dell'uomo. I soggetti che hanno tre pigmenti diversi per i cono sono *tricromati*. Per un tricromate, sono necessarie e sufficienti tre radiazioni scelte nella gamma delle lunghe, medie e corte lunghezze d'onda, per poter eguagliare mediante una loro miscela con opportune intensità relative, il colore di qualunque altra radiazione. E' il principio su cui si basa la riproduzione dei colori in fotografia, in televisione, ecc. Ad esempio la televisione a colori utilizza tre fosfori di colore rosso, verde e blu per riprodurre sullo schermo

televisivo immagini di molti colori diversi. Gli animali che hanno due soli tipi di coni sono invece *dicromati*.

Ma come apparirebbe lo spettro a chi avesse solo due tipi di coni (un pigmento di tipo S, con massimo assorbimento alle corte lunghezze d'onda e un altro pigmento, con massimo di assorbimento a lunghezze d'onda medio-lunghe)? Lo spettro appare come una striscia luminosa con due regioni di colore rispettivamente azzurro-viola, dalla parte delle brevi lunghezze d'onda, e di colore giallo dalla parte delle lunghezze d'onda più lunghe, mentre tra queste due zone cromatiche appare il bianco (Fig. 15, primi due spettri in alto). Mancano invece nello spettro tutte le tonalità di verde, giallo, arancione, rosso che sono presenti nello spettro di chi ha tre tipi diversi di coni. E' la presenza dei due pigmenti L e M che consente infatti di avere una gamma di sensazioni cromatiche diverse nella regione delle lunghezze d'onda tra 500 e 700 nanometri, e cioè di vedere il giallo diverso dal verde, l'arancione diverso dal giallo, il rosso diverso dall'arancione, e inoltre tutte le gradazioni intermedie.

Si pensa che questa proprietà abbia un'origine evolutiva, e cioè che si sia sviluppata circa 30 milioni di anni fa quando i progenitori dei primati si sono trovati a vivere in un ambiente di piante tropicali molte delle quali hanno frutti di colore giallo o

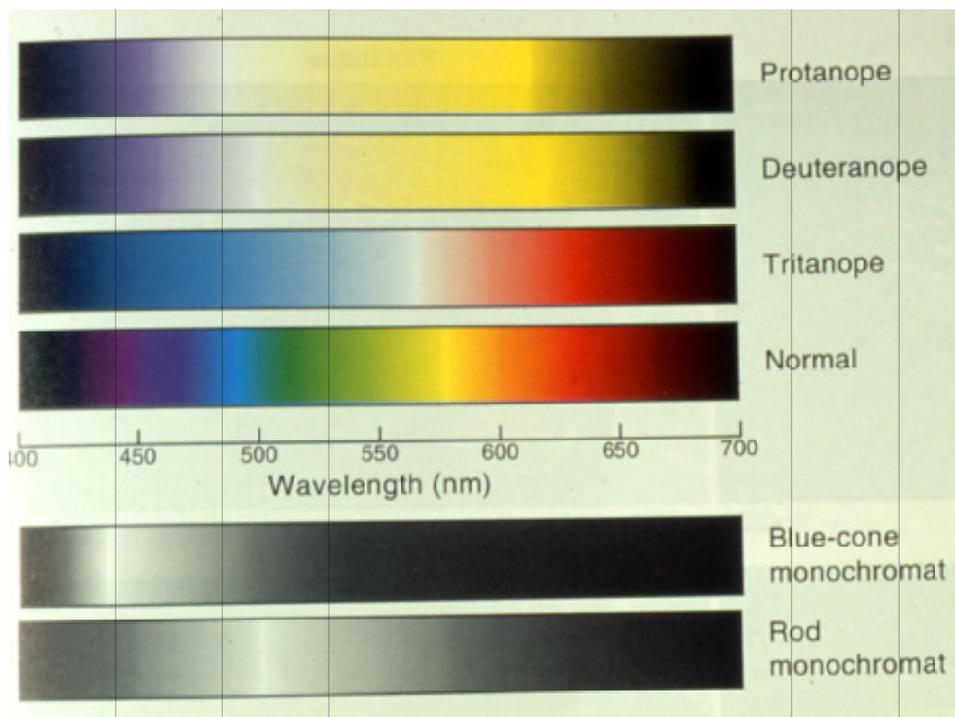


Fig. 15 – (Sopra). Come appare lo spettro a soggetti dicromati (protanope, deuteranope, tritanope) per confronto con l'occhio normale. I protanopi mancano dei coni L, i deuteranopi dei coni M e i tritanopi dei coni S (quest'ultimo difetto è molto raro, e in genere non di origine genetica). (Sotto). Cecità completa al colore in soggetti aventi come unico tipo di recettori i coni blu o i bastoncelli (rods).

arancione. Per le scimmie arboricole che si stavano sviluppando, i frutti di queste piante, di dimensioni abbastanza grosse da non essere beccati dagli uccelli, erano un alimento appetibile. Però per vedere un frutto giallo o arancione, discriminandolo facilmente dalle foglie, era necessario che queste apparissero di un colore diverso dal frutto. Probabilmente la spinta evolutiva a duplicare il pigmento delle lunghezze d'onda medie e lunghe, è venuta da questo. E questo tra l'altro era un vantaggio anche per le piante, perché le scimmie mangiando i frutti lontano dall'albero dove li avevano colti, sputavano poi i semi o li eliminavano con le feci, lontano dall'albero stesso, e questo facilitava la riproduzione dell'albero, tanto che giocosamente si potrebbe dire che la nostra visione è tricromatica per merito di certe piante tropicali con i frutti gialli.

Il daltonismo

Vediamo allora qual è la struttura chimica di questi pigmenti che per noi sono così utili, ma che peraltro sono anche fragili, proprio perché sono evolutivamente recenti. Questi pigmenti sono suscettibili di esserci o non esserci, a causa di errori di carattere genetico. Nella Fig. 16 vediamo a sinistra il segmento esterno del cono, dal quale viene assorbita la radiazione che arriva sul fondo della retina. Nella membrana lipidica del segmento esterno del cono sono contenute le lunghe molecole che costituiscono il pigmento (in basso a destra). Queste sono catene di circa 350 aminoacidi che attraversano la membrana piegandosi in su e in giù sette volte e che contengono il cromoforo (11-*cis* retinal), nel quale l'assorbimento di un fotone dà luogo ad una variazione dalla forma *cis* ad una forma *trans*, dando così inizio all'evento che costituisce l'eccitazione del fotorecettore. Vediamo come queste molecole differiscono per i quattro pigmenti, cioè il pigmento dei bastoncelli (la rodopsina) e i tre pigmenti dai coni.

Nella Fig. 17 (in alto a sinistra) la molecola della rodopsina è confrontata con il pigmento dei coni S. Le due molecole hanno la stessa forma, e circa lo stesso numero di aminoacidi, ma alcuni aminoacidi sono presenti sia nella rodopsina che nel pigmento dei coni S (circa il 40% del totale), mentre gli altri differiscono per i due pigmenti: sono quelli segnati in blu. A destra in alto sono confrontati il pigmento dei coni M e la rodopsina; anche qui circa il 40% di aminoacidi sono gli stessi per il cono M e per la rodopsina, e lo stesso se si confrontano i coni M con i coni S. Ma se si confrontano le molecole dei coni L e dei coni M, solo il 4% di aminoacidi sono diversi nei due pigmenti, e questo ci dice come è piccola, e quindi anche fragile geneticamente, la differenza fra questi due pigmenti.

Infatti, mentre un soggetto normale ha i tre pigmenti che abbiamo già descritto, si verifica abbastanza spesso nell'uomo che un soggetto abbia, oltre al pigmento dei coni S, uno solo degli altri due pigmenti, L o M, ma non l'altro. Questi soggetti dunque non sono *tricromati*, ma *dicromati*: sono quelli che normalmente chiamiamo *daltonici*, dal nome dello scienziato inglese John Dalton che era affetto da questo difetto e lo descrisse. Possono essere di due tipi: protanopi o deuteranopi a seconda che manchi il pigmento L o il pigmento M. Sono casi abbastanza frequenti negli uomini (circa l'1% della popolazione maschile, per ciascuno dei due difetti) e rari nelle donne (circa lo 0,03%). Infatti, mentre i geni che danno luogo alla produzione della rodopsina sono

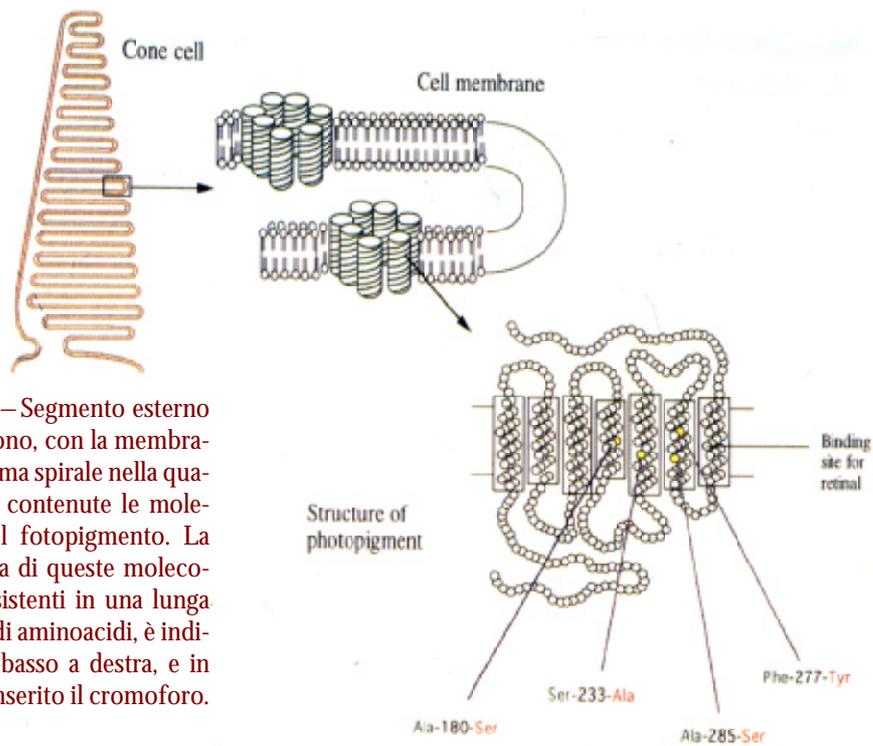


Fig. 16 – Segmento esterno di un cono, con la membrana a forma spirale nella quale sono contenute le molecole del fotopigmento. La struttura di queste molecole, consistenti in una lunga catena di aminoacidi, è indicata in basso a destra, e in esse è inserito il cromoforo.

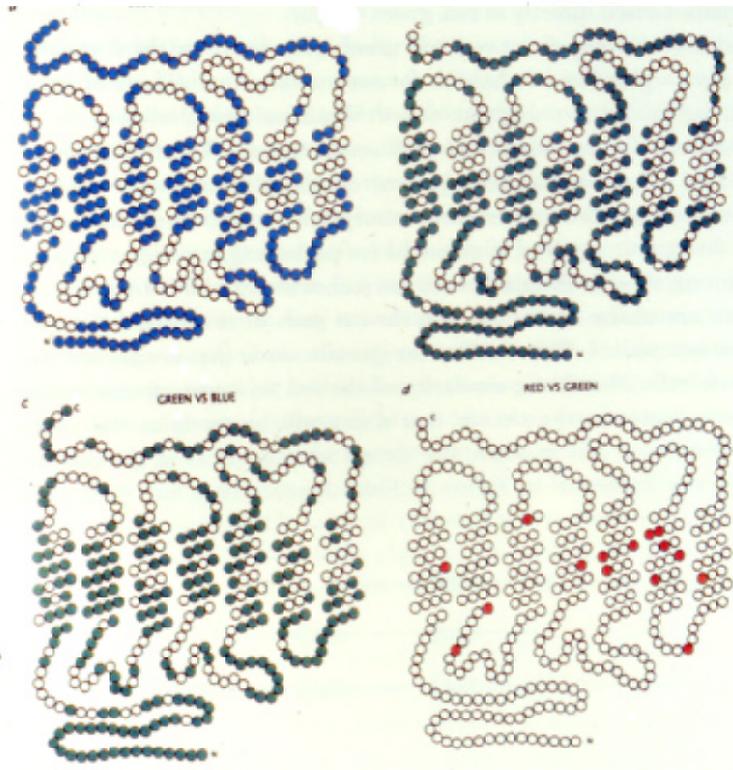


Fig. 17 - Confronto tra le molecole di coppie di pigmenti (a: coni blu e rodopsina, b: coni verdi e rodopsina, c: coni verdi e coni blu, d: coni rossi e coni verdi). I dischi vuoti rappresentano gli aminoacidi che sono presenti in entrambe i pigmenti della coppia considerata, e i dischi colorati gli aminoacidi che sono invece diversi nei due pigmenti della coppia.

contenuti nel cromosoma 3, e quelli del pigmento dei coni S sono contenuti nel cromosoma 7, i geni per i pigmenti dei coni L e M si trovano entrambi nel cromosoma X; inoltre le istruzioni geniche per i due pigmenti sono portate da un tratto di DNA situato nella stessa porzione del cromosoma X e sono costituite da due sequenze che si succedono l'una all'altra testa-coda. Nella Fig. 18 (prima riga in alto) è schematicamente rappresentata la sequenza di DNA, con i due tratti che corrispondono al pigmento L e al pigmento M, come si troverebbero in un cromosoma X normale. Talvolta (e questo è abbastanza frequente negli uomini), vi è più di un gene per il pigmento M (seconda e terza riga nella figura) e si arriva anche fino a 7 geni M, mentre vi è un solo gene per il pigmento L; tuttavia questo non influisce sulla capacità di vedere i colori. Ma nel momento della meiosi, siccome i due tratti di DNA sono così simili, e vicini l'uno all'altro, basta un piccolo slittamento per cui, invece di trasferirsi tutta la sequenza se ne trasferisce solo un tratto (Fig. 18 d). Ne risulta un cromosoma X che ha solo il tratto di DNA relativo al cono L e manca di quello per il cono M, per cui un maschio che lo eredita è dicromate (*deuteranope*). Oppure può accadere che la divisione avvenga in un altro modo inappropriato (Fig. 18 d) così che venga a mancare la sequenza corretta per il pigmento L, e allora il maschio che lo eredita è *protanope*. Le donne che ereditano un solo cromosoma X difettoso, cioè sono eterozigote, sono portatrici del difetto, ma hanno visione dei colori normale. Ci possono essere anche degli altri errori, più sottili, per cui si forma un pigmento anomalo (Fig. 18 e) e sono quei casi di *tricromati anomali*, che hanno una visione dei colori più povera del normale, pur essendo tricromati.

La visione cromatica in altri animali

E gli altri animali? Abbiamo detto che i mammiferi sono quasi tutti dicromati eccetto le scimmie, poi ci sono altri animali (alcuni pesci e uccelli) che hanno più di tre recettori cromatici. Questo è ottenuto di solito mediante dei filtri cromatici situati in prossimità di fotorecettori, che selezionano sottili bande dello spettro. Ma un caso interessante è quello delle scimmie del nuovo mondo che hanno una visione cromatica diversa dalle scimmie del vecchio mondo. I maschi di queste scimmie hanno tutti il pigmento dei coni S, con massimo di sensibilità a 430 nanometri, ma hanno solo un altro pigmento con massimo nella regione delle medio - lunghe lunghezze d'onda: tutti i maschi quindi sono dicromati. Se si considera l'intera popolazione, si osserva che c'è una variazione della lunghezza d'onda ottimale del pigmento medio-lungo: ci sono dei maschi che, oltre al pigmento per i coni S, hanno un pigmento con massimo a 536 nm, altri maschi un pigmento con massimo a 550 nm, altri un pigmento con massimo a 564 nm. Le femmine invece, se sono eterozigote, hanno il vantaggio che possono ereditare oltre al gene per il pigmento S, i geni per una coppia di quei pigmenti, con massimi 536 e 550, oppure 550 e 564, oppure 536 e 564. Quindi le femmine eterozigote sono tricromati. Probabilmente ad esse è affidata la scelta di frutti che richiedano una buona discriminabilità del loro colore da quello dello sfondo. Ma le osservazioni circa il comportamento di queste scimmie e le loro abitudini dietetiche sono ancora materia di studio.

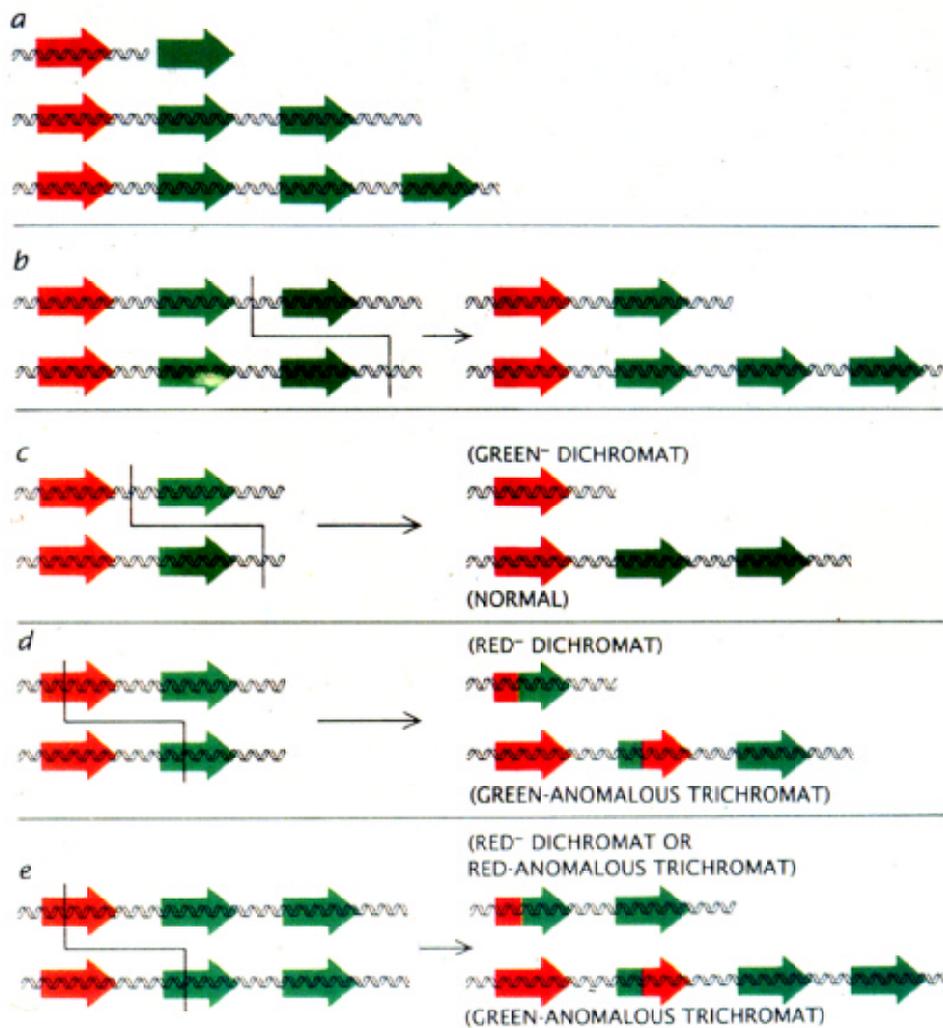


Fig. 18 – (a) Tre varianti normali del numero e della posizione dei geni per i pigmenti dei coni rossi e verdi sul cromosoma X (indicato dalla linea nera). (b) La linea tratteggiata indica un errore di ricombinazione durante la meiosi. Il gene verde viene tolto da un cromosoma e aggiunto all'altro, che ha già due geni verdi. (c) L'errore di ricombinazione dà luogo qui ad un cromosoma X con solo il gene rosso, corrispondente quindi ad una visione dicromatica (soggetto deuteranope). (d) Errore di ricombinazione che dà luogo ad un gene anomalo, e causa visione da protanope. (e) Errore di ricombinazione che dà luogo a pigmenti anomali, e a visione tricromate, ma anomala.

La percezione visiva negli animali marini

PAOLA MESCHINI
ACQUARIO COMUNALE "D. CESTONI" DI LIVORNO

Parlare di percezione, e in particolare di percezione visiva, negli animali marini è argomento così vasto, per la grande quantità di forme di vita che si trovano in mare, che indubbiamente ci costringe a fare una trattazione parziale.

Dopo una introduzione generale sull'argomento, ci riferiremo soprattutto, infatti, a quegli animali che più specificamente sono oggetto del nostro interesse, come Acquario, e dei nostri studi ed interventi nel campo della protezione delle specie in pericolo, cioè pesci e tartarughe. In generale, comunque, gli animali ricevono informazione dall'ambiente che li circonda attraverso neuroni modificati detti *cellule recettrici sensoriali* che possono essere presenti sia singolarmente o riunite in gruppi come parte dei cosiddetti organi di senso.

Le cellule recettrici sensoriali e gli organi di senso possono essere variamente specializzati a rivelare sostanze presenti nell'ambiente, alcuni rispondono alle stimolazioni luminose ed altri ancora a molti tipi di perturbazioni meccaniche compreso le onde sonore. Molti animali possiedono anche cellule recettrici sensibili a stimoli termici, elettrici e magnetici. In generale accade che quei gruppi animali che abbiano membri con un assortimento di organi di senso ben sviluppati, siano quelli che hanno più successo in termini di numero di specie ed adattabilità ad ambienti diversi.

La maggior parte degli animali appartenenti ai 3 phyla che sono più ampiamente distribuiti negli ambienti acquatici e terrestri (Artropodi, Molluschi e Cordati) hanno un ricco corredo di organi di senso anche raffinati. Le cellule sensoriali sono neuroni modificati che convertono una forma di energia in un'altra e cioè uno stimolo ambientale in un impulso nervoso. Questo meccanismo di conversione è detto *trasduzione* e vale per tutti i tipi di cellule sensoriali.

I *fotorecettori* (o fotocettori o recettori visivi) rispondono agli stimoli dell'energia luminosa. I *meccanorecettori* (o meccanocettori) come ad esempio peli, setole, ecc..., rispondono agli stimoli provocati da una forma di energia meccanica come il movimento, il suono, il contatto. I *chemiorecettori* (o chemiocettori) sono praticamente organi di gusto e olfatto che rivelano la presenza di molecole nell'acqua o nell'aria.

I *termorecettori* (o termocettori o recettori termici) sono stimolati da differenze di temperature. Nonostante le varie cellule recettrici sensoriali siano capaci di convertire diverse forme di energia, come si è detto il meccanismo di trasduzione che sta alla base è pressoché lo stesso e consiste in una modificazione del potenziale elettrico di riposo della membrana cellulare di una cellula sensoriale con la creazione di un nuovo *potenziale generatore*. Questo, a sua volta, genera potenziali d'azione (impulsi nervosi) che si propagano fino al sistema nervoso centrale. Il valore del potenziale generatore corrisponde all'intensità dello stimolo.

I fotorecettori sono strutture specializzate che rivelano i fotoni cioè le particelle sotto la cui forma si presenta l'energia luminosa e variano da semplici organuli cellulari o

gruppi di cellule schermate che forniscono solo informazioni sulla direzione della luce ad organi visivi complessi capaci di formare immagini. A prescindere dalla varietà dei fotorecettori, il processo fondamentale di rilevazione dell'energia luminosa è pressoché lo stesso e si basa su una serie di eventi chimici fotoindotti detti reazioni fotochimiche. Nella maggior parte dei fotorecettori le sostanze interessate nelle reazioni sono le rodopsine, pigmenti visivi simili alla vitamina A. I fotoni, urtando contro le molecole di rodopsina, cedono ad esse parte della propria energia provocando una sequenza di reazioni biochimiche che generano impulsi nervosi sensoriali. L'arrivo e l'interpretazione di questi ultimi nei centri visivi del sistema nervoso producono la sensazione della visione.

Un animale, per vedere realmente gli oggetti dell'ambiente che lo circonda, deve avere occhi capaci di formare immagini su uno strato di cellule fotorecetrici detto retina. Animali appartenenti ai *phyla* degli Cnidari, Molluschi, Anellidi, Artropodi e Cordati hanno occhi capaci di formare immagini.

Il tipo più semplice di occhio è sprovvisto di lente come nel mollusco cefalopode *Nautilus*, ma la maggioranza degli animali ha occhi con una o più lenti che raccolgono e focalizzano la luce permettendo la formazione di immagini luminose e nitide. Quando sono presenti più lenti l'occhio è detto composto e si forma una immagine composta o a mosaico, come nella maggior parte degli Artropodi (specialmente insetti e crostacei). La retina dei vertebrati è formata da più tipi di cellule nervose che formano tre strati (Fig.1). La luce passa attraverso due strati trasparenti (lo strato delle cellule gangliari e lo strato delle cellule bipolari) prima di arrivare alle cellule fotorecetrici che si trovano nel terzo strato (*occhio inverso*).

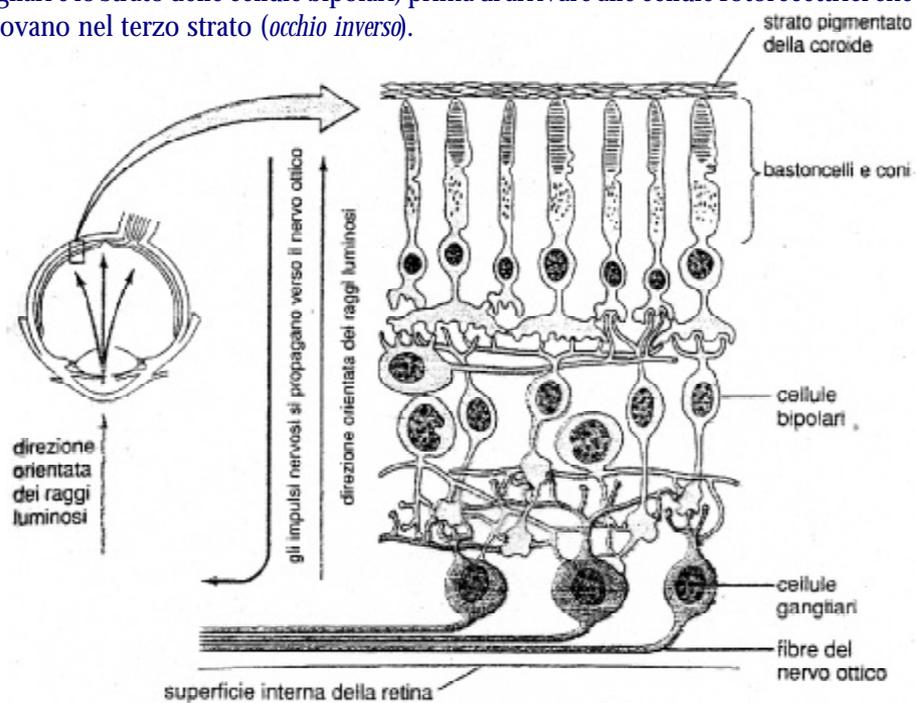


Figura 1 Struttura della retina dei vertebrati.

Le cellule fotorecetrici sono di due tipi: *bastoncelli* e *coni*. Quando questi vengono stimolati dalla luce, le loro membrane producono potenziali generatori che provocano la liberazione di molecole di neurotrasmettitore nelle sinapsi con le cellule bipolari che a loro volta liberano un neurotrasmettitore su quelle gangliari. Da qui gli impulsi nervosi si propagano lungo il nervo ottico andando a raggiungere l'encefalo.

Molti vertebrati, ma non tutti, possiedono sia bastoncelli che coni: i primi sono estremamente fotosensibili cioè rispondono anche ad una luce molto debole mentre i secondi rispondono ad una luce molto intensa ed ai colori. A causa di differenze nelle loro rodopsine, alcuni coni sono più sensibili alla luce rossa, altri alla luce verde ed altri ancora alla luce blu. Le combinazioni di questi tre tipi di coni permettono a rettili, uccelli, anfibi e pesci di vedere gradazioni di molti colori. I coni dei Cheloni contengono goccioline di olio colorate che filtrano certi componenti della luce causando la separazione dei colori prima che la luce vada ad incidere sulla retina.

Molti vertebrati possiedono una o più piccole depressioni della retina dette *fovea centralis* per cui passa l'asse ottico del cristallino. Nei vertebrati capaci di visione dei colori, i coni sono fortemente concentrati nella fovea che è pertanto la regione della visione più distinta. In generale, comunque, la distribuzione di coni e bastoncelli in un animale corrisponde alle esigenze visive dello stesso legate al tipo di vita che conduce ed all'ambiente in cui vive.

Negli organismi marini ritroviamo tutte le gradazioni di complessità della struttura dei fotorecettori: dalla semplice macchia di pigmento fotosensibile di taluni protisti al complesso occhio di cefalopodi e vertebrati. Naturalmente nelle forme più primitive manca la lente che concentra i raggi luminosi ma sono sempre presenti pigmenti e terminazioni nervose. Come varie esperienze dimostrano, la superficie del corpo di molti animali è sensibile alla luce. Se ad esempio asportiamo i fotorecettori dei policheti e dei turbellari, rimane ancora da parte dell'animale una certa sensibilità alla luce. In alcuni crostacei e pesci addirittura la sensibilità della superficie dorsale alla luce serve per l'orientamento (riflesso fotodorsale). Forme molto semplici di occhi (ocelli) sono costituite da fossette sul cui fondo è presente uno strato fotosensibile formato da cellule nervose talvolta provviste di cornea e lente. Con varie sfumature di complessità, gli ocelli sono presenti nelle meduse, nei turbellari, nei nemertini, nei policheti e nei molluschi. Gli artropodi possiedono l'occhio composto, formato cioè da unità distinte dette *ommatidi* provviste di mezzi diottrici cioè cornea, lente e retina. Ciascun ommatidio funziona come un singolo occhio.

Nei molluschi cefalopodi l'occhio raggiunge una alta organizzazione: come nei vertebrati è presente la cornea, l'iride, il cristallino, una camera posteriore e la retina; l'occhio è racchiuso in una capsula cartilaginea perforata per lasciar passare le fibre del nervo ottico. La lente è collegata ai muscoli ciliari che, contraendola, consentono l'accomodamento. A differenza dei vertebrati, le terminazioni sensitive delle cellule retiniche sono rivolte verso la sorgente luminosa (*occhio everso*) invece che verso il fondo dell'occhio (*occhio inverso*).

Nella maggior parte dei pesci l'occhio ha le caratteristiche fondamentali presenti nei vertebrati. In alcune specie abissali può essere ridotto o assente mentre in altre può

essere molto sviluppato con una retina ricca di bastoncelli per la necessità di aumentare la sensibilità visiva. Molti pesci che vivono a profondità notevoli (1000 m) presentano occhi tubulari (*occhi telescopici*) con la retina confinata al fondo dell'occhio; in questo modo la lente riesce a concentrare le deboli radiazioni luminose sulla stretta porzione fotosensibile e l'animale riesce così ad avere una immagine piccola ma luminosa. L'occhio dei pesci strutturalmente è molto simile al nostro ed è costituito da una lente protetta da una membrana trasparente, la cornea, e da uno schermo posteriore, la retina, su cui si formano le immagini che vengono poi trasmesse al cervello tramite il nervo ottico (Fig. 2).

Vi sono però delle differenze sostanziali, prima fra tutte l'assenza degli apparati accessori quali ad es. la ghiandola lacrimale, che d'altra parte non sarebbe necessaria, dato che gli occhi sono sempre in contatto con l'ambiente acqueo esterno. Non esiste poi una vera e propria palpebra poiché la pelle che ricopre la testa diviene trasparente quando passa sopra l'orbita. In alcune specie poi questa pelle, pur rimanendo trasparente, si inspessisce all'altezza dell'occhio coprendo gran parte del globo oculare, lasciando aperta una fessura centrale (la palpebra adiposa di muggini e clupeidi). In alcuni squali esiste poi una ulteriore membrana all'angolo anteriore dell'orbita, chiamata *membrana nittitante*, che è mobile e può interamente coprire il globo oculare. Un'altra differenza è data dalla fissità dell'iride che nell'uomo per esempio invece può essere contratta per dosare la quantità di luce che entra dalla pupilla: ciò è probabilmente in relazione con il fatto che sott'acqua la luce non è mai molto intensa. L'elevato potere di assorbimento della luce da parte dell'acqua non

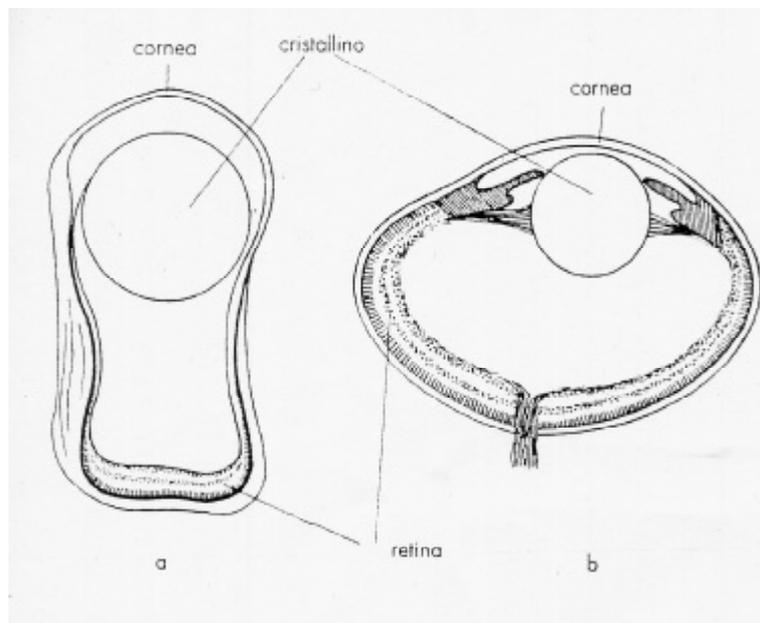


Figura 2 Occhio telescopico (a) e occhio normale (b) di teleostei

permetterebbe mai una visione lontana. Inoltre l'acqua è spesso resa più torbida da materiale in sospensione, senza poi contare che molti pesci, come si è già detto, vivono a profondità tali dove la luce del sole giunge molto attenuata o non giunge affatto. La differenza più importante è comunque quella tra le due lenti dei due occhi: quella dei pesci è pressoché sferica, mentre quella dell'uomo è appiattita e mediante speciali muscoli può essere variata la curvatura per vedere nitidamente da vicino o da lontano. Il cristallino dei pesci, che non è altro che quella pallina bianca che si trova nell'occhio dei pesci cotti, non ha la possibilità di contrarsi e non è biconvesso come quello umano, ma quasi perfettamente sferico. Questo perché il nostro occhio è adattato alla visione in aria dove la luce viene fortemente rifratta passando da un mezzo poco denso come l'aria ad uno molto denso come l'umor vitreo. In acqua questa rifrazione è quasi nulla perché la luce va da un mezzo denso ad un altro della medesima concentrazione. Ecco perché noi, per poter vedere sott'acqua, abbiamo bisogno della maschera, dato che il nostro cristallino non è abbastanza curvo da poter mettere a fuoco l'immagine sulla retina e dobbiamo interporre uno strato di aria per produrre la rifrazione dei raggi luminosi. Il nostro occhio è normalmente a fuoco per la visione lontana, l'occhio del pesce è a fuoco per quella vicina. E' presente comunque nell'occhio dei pesci uno speciale muscolo, detto processo falciforme, che sposta il cristallino lungo il suo asse ottico allontanandolo ed avvicinandolo alla retina come l'obiettivo di una macchina fotografica, così da poter avere un certo adattamento per le varie distanze. La posizione degli occhi è inoltre variabile nelle diverse specie: poche specie possiedono occhi disposti in modo tale da consentire una visione binoculare degli oggetti, in genere la visione è bilaterale e solo parzialmente binoculare per gli oggetti posti ad una certa distanza. I pesci bentonici in genere hanno gli occhi che guardano verso l'alto ed in alcune specie sono molto mobili ed orientabili in senso opposto l'uno dall'altro (es. *Lepadogaster*). Negli squali, pur non essendo la vista il loro senso più sviluppato, è presente un sistema visivo sofisticato e complesso. Possiedono in genere occhi piuttosto grandi ed una pupilla che può restringersi o allargarsi per lasciare entrare più o meno luce, come nell'occhio umano, ed in certe specie, come nei gattucci, ad esempio, è verticale come nei gatti. In realtà la loro vista è perfettamente in relazione con il tipo di vita che conducono. Infatti in mare aperto non serve tanto una vista acutissima, quanto piuttosto una buona capacità di vedere quando e dove è presente poca luce: il fondo dei loro occhi è infatti rivestito di "specchi" che riflettono la scarsa luce delle profondità marine amplificandola. Questa struttura è chiamata *tapetum lucidum* e consente di vedere anche quando la luce ha una intensità 10 volte minore di quella che sarebbe necessaria per l'uomo. Le tartarughe marine possiedono occhi che consentono loro una buona visione subacquea; sono strutturati in maniera tale da permettere loro la percezione di alcuni colori, sono infatti presenti, come si è già detto precedentemente, i coni oltreché i bastoncelli. Viceversa sono meno adatti alla visione aerea, fornendo all'animale una buona messa a fuoco solo a breve distanza. Le tartarughe marine riescono, comunque, ad individuare e riconoscere il profilo della costa e la spiaggia prescelta per la deposizione delle loro uova con la debole illuminazione delle stelle. A lato di ciascun occhio è presente una speciale ghiandola



Foto 1 Cernia (*Epinephelus guaza*) [Marco Belloni]



Foto 2 Pesce S. Pietro (*Zeus faber*) [Alessandro Tommasi]



Foto 3 Castagnola rossa (*Anthias anthias*) [Vito Giannecchini]



Foto 4 Rana pescatrice (*Lophius piscatorius*) [Gianni Neto]

che è detta ghiandola del sale, che è utilizzata per eliminare l'eccesso di sale introdotto con il cibo e per mantenere umido l'occhio quando l'animale si trova sulla terraferma. A protezione degli occhi sono inoltre presenti delle membrane nittitanti trasparenti. E' importante ricordare che le tartarughe marine utilizzano i loro organi di senso come strumenti di navigazione in un ambiente che risulta ricco di indizi da loro percepibili per determinare la rotta. Esse sono infatti degli autentici navigatori oceanici riuscendo a percorrere periodicamente centinaia di miglia marine dalle aree di residenza alle spiagge dove vanno a deporre le uova. Sono infatti capaci di raggiungere un luogo specifico che può essere un isolotto sperduto nell'oceano o una determinata spiaggia su una costa continentale. Per esempio attraverso il metodo della marcatura si è visto che la *Chelonia mydas* o tartaruga verde ogni dicembre nuota per 2200 Km dal Brasile all'isola di Ascensione, isoletta di 32 km² nel mezzo dell'Oceano Atlantico.

Ciò che sorprende particolarmente è che queste migrazioni possono svolgersi in mare aperto in completa assenza di riferimenti geografici con meccanismi di navigazione sconosciuti. Fin dall'inizio degli anni '80, le informazioni sui movimenti delle tartarughe venivano ottenuti con il metodo della marcatura, ma in tempi più recenti l'utilizzo del monitoraggio per via satellitare ha aperto nuove prospettive per la conoscenza della rotta, della velocità di navigazione e del comportamento degli animali durante la migrazione. Attraverso l'applicazione sul carapace delle tartarughe di radio trasmettitori i cui segnali vengono registrati dal sistema satellitare Argos, si sono potute così ricostruire le rotte migratorie e scoprire che tartarughe nidificanti su una stessa spiaggia possono migrare verso luoghi di residenza anche molto diversi ed in alto mare possono mantenere una rotta costante verso la loro meta, nuotando giorno e notte ad una velocità di circa 2,4 Km/h e compensando la deriva operata dalle correnti.

Progetto tartarughe marine

L'occasione di questo Corso ci consente di rendere più nota la nostra attività nell'ambito del Progetto Tartarughe Marine, che rappresenta una specializzazione di punta della nostra struttura che da sempre opera, oltretutto nel campo della diffusione della cultura scientifica, anche in quello della protezione e salvaguardia delle specie in pericolo come le tartarughe marine. Infatti dal 1990 l'Acquario Comunale "D. Cestoni" è stato riconosciuto quale Centro responsabile per la costa toscana abilitato al recupero, cura, mantenimento nelle vasche, marcatura e liberazione di tartarughe marine rinvenute in difficoltà lungo il litorale toscano.

Il Progetto opera all'interno del Centro Studi Cetacei (CSC), che interviene, a livello nazionale, su Cetacei e Tartarughe marine che, ancora vivi o ormai morti, si spiaggiano o vengono recuperati lungo le nostre coste. In questi anni di attività gli interventi ed i recuperi operati dall'Acquario su tartarughe, sia vive che morte, sono stati numerosissimi grazie anche alla collaborazione di altre strutture toscane che fanno riferimento all'Acquario di Livorno per quanto concerne questo progetto (Acquario dell'Elba di Marina di Campo, Acquario Comunale di Grosseto, Acquario di Porto S. Stefano e Centro L'Assiolo del W.W.F. di Ronchi - Marina di Massa).

Le modalità con le quali le tartarughe sono state recuperate risultano varie: si tratta infatti di animali rimasti intrappolati nelle reti o in altri attrezzi da pesca (palamiti), di esemplari rinvenuti spiaggiati sulla costa o recuperati in mare aperto da Capitaneria di Porto, Guardia di Finanza, Corpo Forestale dello Stato, pescatori, diportisti, ecc... .Le patologie presenti negli esemplari così recuperati sono di vario tipo: stato di shock,



Foto 5 Tartaruga *Chelonia mydas* nella vasca dell'Acquario "D. Cestoni". Ritrovamento eccezionale alle secche della Meloria nel 1997 [Patrizia Bonciani]



Foto 6 Rilevazione dati biometrici della *Chelonia mydas* prima della sua liberazione. [Archivio Acquario]

disorientamento, ferite di varia natura causate da eliche di imbarcazioni, reti, ecc..., presenza di ami nell'esofago, amputazione degli arti o della testa, presenza di parassiti.

Le tartarughe ferite vengono curate grazie alla collaborazione iniziata fin dall'inizio con i medici veterinari del Dipartimento della Prevenzione U.F.S.P. Veterinaria dell'U.S.L. 6 di Livorno; sono quindi tenute in osservazione ed alimentate per il periodo necessario alla completa guarigione e quando sono completamente ristabilite, vengono misurate, pesate, marcate con delle targhette e liberate nuovamente in mare.

La marcatura della tartaruga viene effettuata applicando una targhetta metallica al titanio o in materiale plastico di vario tipo sul margine della pinna anteriore destra. La targhetta viene applicata con una apposita pinza e su di essa è inciso un codice alfanumerico e l'indirizzo del centro che ha marcato l'animale. La

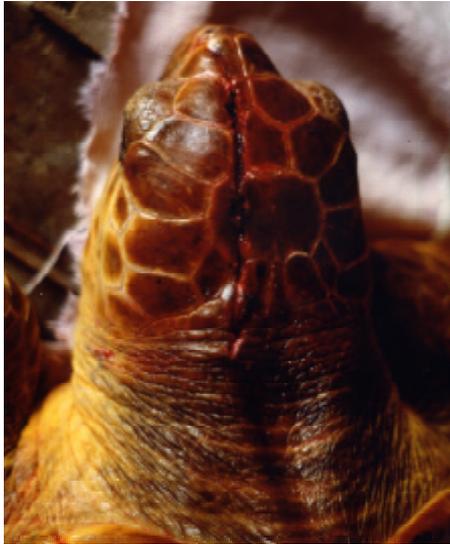


Foto 7 Particolare di una tartaruga *Caretta caretta* gravemente ferita. [Archivio acquario]



Foto 8 La stessa tartaruga perfettamente ristabilita prima della sua marcatura e liberazione in mare. [Archivio acquario]



Foto 9 *Caretta caretta* con amo di palamito nell'esofago, prima dell'operazione di espertazione. [foto Giannardi]



Foto 10 *Caretta caretta* ferita all'arto anteriore a causa del filo di nylon di un palamito. [foto Giannardi]

marcatura delle tartarughe è una operazione importante perché è uno strumento molto utile nello studio delle migrazioni di questi animali. La speranza è che le tartarughe marcate vengano ricatturate in momenti successivi ed in luoghi diversi; in questo modo è possibile disegnare tutti i loro spostamenti sulla cartina dei mari del mondo. Negli ultimi anni vi è stato un incremento nel recupero degli esemplari da parte dell'Acquario: per esempio nel 2001 il totale delle tartarughe recuperate è stato di 38 esemplari di cui 17 morti e 21 vivi. Dieci esemplari sono stati ospedalizzati presso il

centro dell'Acquario e di questi, due sono stati operati dall'équipe veterinaria della U.S.L. 6 per l'estrazione di un amo di palamito dall'esofago.

Bibliografia

- (1) Lawrence G. Mitchell, John A. Mutchmor, Warren D. Dolphin *Zoologia*, Zanichelli, 1991
- (2) Rudiger Wehner, Walter Gehring *Zoologia*, Zanichelli, 1994
- (3) Renzo Pirino *Guida ai pesci della Sardegna e del Mediterraneo*, Gallizzi, 1988
- (4) Giuseppe Cognetti, Michele Sarà, Giuseppe Magazzù *Biologia marina*, Calderini, 1999
- (5) Marco Affronte, Cristina Montanari, Alberto Dominici *Tartarughe marine, Biologia e conservazione*, CTS-Editur, 2001
- (6) Giorgio Bini *Atlante dei pesci dei mari d'Italia*, Mondo Sommerso Editrice, 1966
- (7) Giuseppe Notarbartolo di Sciara, Irene Bianchi *Guida agli squali e alle razze del Mediterraneo*, Muzzio, 1998

Plasticità del Sistema nervoso centrale

NICOLETTA BERARDI

DIPARTIMENTO DI BIOLOGIA DELL'UNIVERSITÀ DI FIRENZE

Introduzione

E' chiaro che le nostre capacità di percepire, di pensare, muoverci, pianificare, dipendono dall'attività di specifici gruppi di cellule nervose nel cervello. Nel cervello dell'uomo ci sono circa 10^{11} cellule nervose interconnesse fra di loro molto fittamente. E' stato calcolato che in un mm^3 di tessuto cerebrale nell'uomo ci sono 600 milioni di connessioni nervose.

In Fig. 1 è mostrata una immagine del cervello in visione dorsale e laterale, dove è possibile vedere i due emisferi ed i quattro lobi: lobo frontale, parietale, temporale ed occipitale.

E' da notare la grande massa del manto neocorticale che è l'aggiunta che la filogenesi ha dato ai mammiferi e che ha avuto con i primati una ulteriore amplificazione con l'enorme estensione dei lobi frontali e dei lobi temporali, che sono invece per esempio meno sviluppati nei carnivori.

Alcune delle aree cerebrali hanno delle funzioni "facili" da comprendere, molto dedicate, ed il funzionamento dei circuiti neurali in esse presenti è abbastanza conosciuto. La corteccia visiva primaria riceve informazione dal nucleo talamico proprio, che è il nucleo genicolato laterale ed elabora informazione visiva. Se perdiamo la corteccia visiva primaria diventiamo ciechi. La corteccia somatosensoriale primaria riceve informazioni dai nuclei propri del talamo, i nuclei ventrobasali, ed elabora informazioni tattili, termiche, dolorifere, propriocettive. Se perdiamo la corteccia somatosensoriale primaria perdiamo completamente le sensazioni corporee. Altre aree cerebrali, invece, hanno funzioni meno facili da capire, ed il funzionamento dei circuiti in esse presenti è tuttora poco noto. Ad esempio, se perdiamo una parte dei lobi temporali o una parte dei lobi frontali non c'è una funzione sensoriale o motoria che viene compromessa. Tuttavia, l'analisi di pazienti con lesioni in queste aree ha permesso di associare i circuiti dei lobi temporali mediali con la memoria dichiarativa ed i circuiti dei lobi frontali con le funzioni più complesse cognitive. Molto scalpore ha recentemente destato la rielaborazione di un caso famoso nella storia che è quello di Phineas Gage il quale aveva subito un orrendo incidente che gli aveva praticamente asportato metà dei lobi frontali, egli ci vedeva, camminava e parlava, normalmente: tuttavia, era un'altra persona. Quello che era prima un uomo coscienzioso, pianificatore, in grado di assumersi le responsabilità di un gruppo di lavoro era diventato una persona incapace di valutare le conseguenze dei suoi atti e quindi una persona socialmente incompatibile con l'interazione con gli altri.

L'attività del cervello è ovviamente legata all'attività dei suoi componenti che sono le cellule nervose o neuroni, mostrate in Fig. 2. Sono evidenziati il corpo cellulare (soma) e i processi che da esso si dipartono: i dendriti, che sono la parte di ricezione del neurone, (qui arrivano i messaggi da altre cellule nervose), e l'assone che invece è il

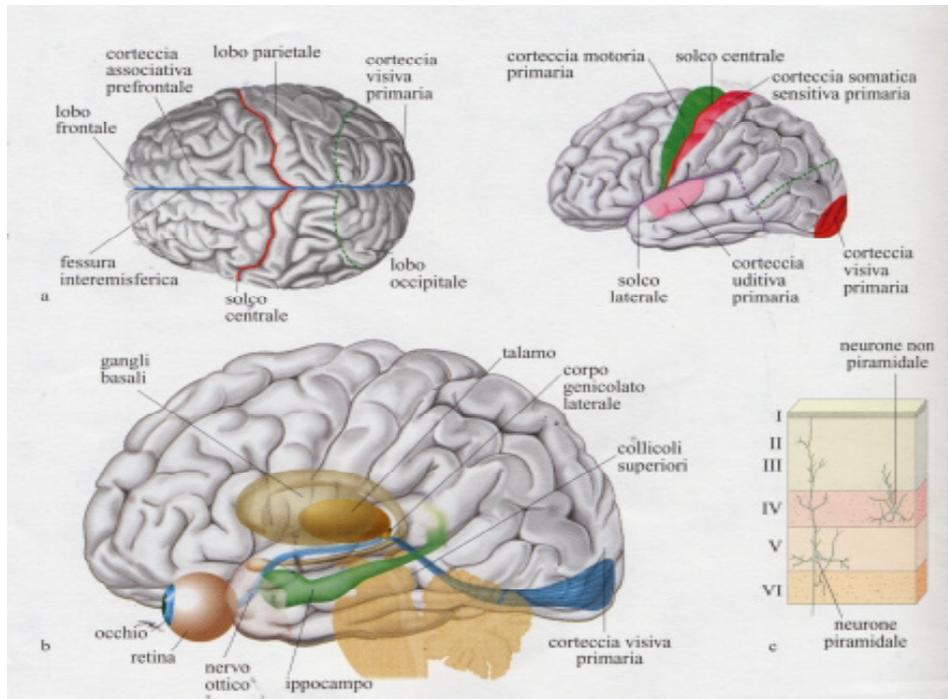


Fig. 1a: Rappresentazione schematica del cervello umano con la suddivisione in lobi in visione dorsale (a sinistra) e laterale (a destra), e con l'indicazione delle principali aree corticali sensoriali, motorie ed associative. La corteccia di ciascun lobo si ripiega in giri, separati da solchi. Il solco centrale separa il giro precentrale nel lobo frontale (corteccia motoria) dal giro postcentrale, nel lobo parietale (corteccia somatosensoriale).

Fig. 1b: Rappresentazione del cervello umano in visione laterale con indicate anche alcune strutture interne, quali il talamo, struttura fondamentale per il relay delle informazioni sensoriali provenienti dalla periferia alla corteccia cerebrale, l'ippocampo, struttura fondamentale nei processi di memoria a lungo termine ed i gangli della base, strutture con importanti funzioni motorie ma recentemente implicati anche in fenomeni di apprendimento implicito. E' indicato anche il nucleo genicolato laterale, che è il nucleo talamico di relay dell'informazione visiva dalla retina alla corteccia visiva primaria.

Fig. 1c: Schema della organizzazione strutturale delle aree corticali in strati, con i principali tipi di neuroni in essi presenti. La corteccia cerebrale è divisa in sei strati. Lo strato 1, il più superficiale, giace sotto la pia madre, lo strato 6, il più profondo, giace appena sopra la sostanza bianca. Lo strato 1 contiene pochissimi corpi cellulari ed è in gran parte composto di assoni decorrono parallelamente alla superficie corticale facendo sinapsi sui dendriti apicali di cellule il cui corpo cellulare è negli strati più profondi. Gli strati 2-6 contengono in differenti proporzioni le due principali classi di neuroni corticali, i neuroni piramidali, che sono i principali neuroni di uscita della corteccia, ed i neuroni non piramidali, che sono per la maggior parte interneuroni a proiezione locale. Ad esempio, lo strato 4 riceve la maggioranza degli ingressi dal talamo, ed è ricco in cellule non piramidali, mentre lo strato 5 contiene le cellule piramidali più grandi, che danno origine a proiezioni a lungo raggio, fino al tronco dell'encefalo ed al midollo spinale. Tale modulo organizzativo si ritrova in tutte le aree corticali.

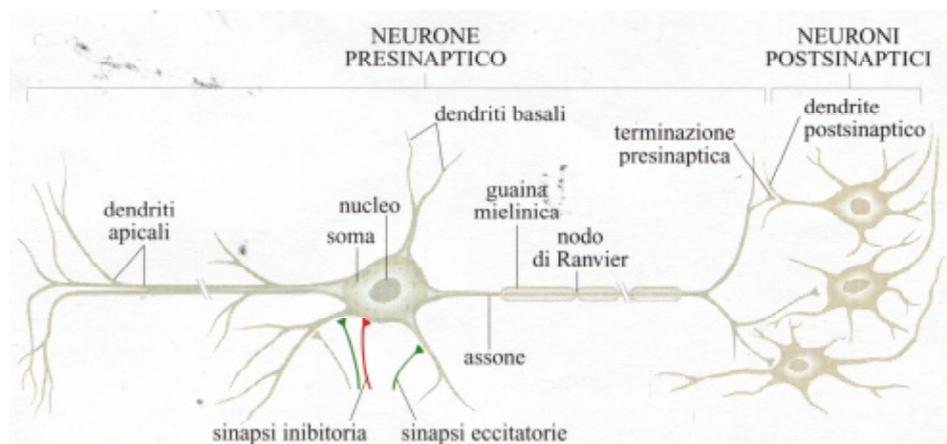


Fig. 2 L'informazione ricevuta da un neurone viene trasmessa lungo l'assone tramite segnali elettrici detti potenziali d'azione; i neuroni comunicano tra di loro alle sinapsi, dove l'arrivo dei potenziali d'azione al terminale assonico determina il rilascio di neurotrasmettitori i quali, legandosi a specifici recettori posti sulla superficie del terminale postsinaptico, determinano l'insorgenza di un segnale elettrico nel neurone postsinaptico. Un neurone possiede in media almeno un migliaio di sinapsi che possono essere sia eccitatorie che inibitorie. L'integrazione di moltissimi segnali sinaptici determinerà, eventualmente, la modificazione della probabilità che il neurone postsinaptico ha di generare potenziali d'azione e quindi di ritrasmettere l'informazione ad altri neuroni. La modificazione dell'efficacia sinaptica determina quindi la modificazione della funzione di un circuito neurale.

compartimento di conduzione del neurone, lungo il quale viaggia un segnale nervoso specializzato, che è una variazione del potenziale di membrana di grande ampiezza, circa 100 millivolt che viaggia a grande velocità (fino a 120 m al secondo negli assoni più grandi). Il potenziale d'azione viaggia fino al terminale assonico e determina la trasmissione dell'informazione ad altri neuroni. Il passaggio del messaggio da una cellula ad un'altra avviene in punti specializzati che sono le sinapsi; nella maggior parte delle sinapsi il messaggio viene trasmesso tramite il rilascio da parte del neurone presinaptico di una molecola chimica detta neurotrasmettitore che si lega a specifici recettori sul neurone postsinaptico, determinando una variazione del potenziale di membrana del neurone postsinaptico e quindi un passaggio del segnale, un passaggio dell'informazione. Un concetto fondamentale della moderna neurobiologia è che le sinapsi sono modificabili, sia in termini di funzione, per esempio si può rilasciare più o meno neurotrasmettitore, che in termini di struttura, per esempio ci può essere un'area sinaptica più o meno espansa e sono modificabili sotto l'influsso dell'uso: l'esperienza modifica l'attività delle sinapsi. Quando noi impariamo qualcosa di nuovo si modifica effettivamente qualcosa all'interno del nostro sistema nervoso. Il Prof. Maffei ama dire che la frase "I changed my mind", usata in inglese per significare "ho cambiato idea", è probabilmente meno metaforica di quello che potrebbe sembrare. Un altro fondamentale concetto da ricordare è che i messaggi che viaggiano lungo le cellule nervose sono tutti uguali. Io non posso distinguere un potenziale di azione che viaggia lungo le fibre acustiche da un potenziale d'azione che viaggia lungo le fibre

visive: essi sono due segnali identici. Quello che fa la differenza in termini di trasmissione dell'informazione è la fibra lungo la quale il potenziale d'azione viaggia. Il segnale è lo stesso, un potenziale d'azione, ma se viaggia lungo le fibre del nervo ottico vuol dire luce, vuol dire visione, se viaggia lungo le fibre del nervo acustico vuol dire suono, vuol dire percezione uditiva. Quindi è essenziale che la specificazione delle connessioni nervose sia precisa perché è la connettività che fa la specificità della percezione, del movimento, del ricordo.

Fattori intrinseci ed estrinseci nello sviluppo del cervello

L'organizzazione della corteccia cerebrale in aree, il cosiddetto processo di regionalizzazione, e la connettività emergono durante lo sviluppo (vedi fig. 3). E' ormai chiaro che c'è una forte componente di fattori intrinseci, diciamo genetici, che determina la iniziale formazione delle connessioni. Questi fattori determinano quei comportamenti che si basano su circuiti che si sviluppano senza la necessità di un'esperienza e che vengono detti innati. Comportamento innato non vuol dire che è un comportamento che si manifesta alla nascita; alcuni comportamenti innati si manifestano effettivamente alla nascita, ma molti comportamenti legati alla sfera sessuale, quale ad esempio il corteggiamento, sono innati, ma ovviamente si manifestano solo alla maturità sessuale. Sono però detti ugualmente innati, perché i circuiti nervosi che li mediano si sviluppano solo sulla base della componente genetica. L'animale non deve apprendere nulla dai suoi conspecifici e anche allevato in isolamento, riproduce esattamente il comportamento dei suoi conspecifici che invece hanno potuto interagire con gli altri. Quindi la determinazione dei comportamenti innati è totalmente genetica perché i circuiti che li mediano sono specificabili solo con la componente genetica. Questa però è una minoranza di comportamenti. Sono il *survival kit*, alla

nascita io devo respirare, non posso spendere del tempo a imparare a respirare, quindi il circuito della respirazione è ovviamente innato, devo nutrirmi, quindi il circuito della suzione è ovviamente innato.

Tutti gli altri comportamenti dipendono dall'interazione con l'esperienza, quindi dall'entrata in gioco di fattori estrinseci.

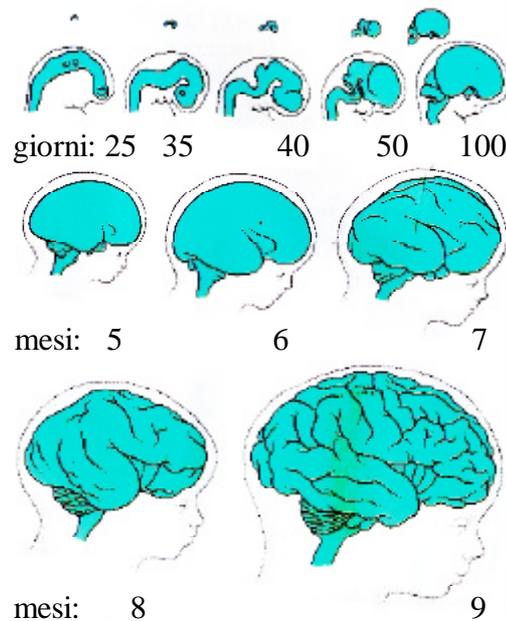


Fig. 3 Rappresentazione dello sviluppo del cervello durante la gestazione. I disegni sono tutti alla stessa scala con l'eccezione di quelli della prima riga, che sono ingranditi per mostrare i dettagli.

Questo riguarda in particolare la maturazione di quelle funzioni che sviluppano tardivamente; i circuiti che ne sono responsabili non sono specificabili solo geneticamente, hanno bisogno di un'ulteriore informazione per completare il loro sviluppo e quindi hanno bisogno dell'interazione con l'ambiente. Quindi possiamo dire che l'esperienza coopera con la specificazione genica. Possiamo schematizzare questa complessa interazione così: l'esperienza agisce entro dei vincoli che sono l'iniziale formazione delle connessioni, specificata geneticamente. I geni sono quindi una potenzialità: se nel mio cervello non c'è un determinato circuito nervoso non posso sviluppare una funzione che dall'esistenza di questo circuito dipende. Tuttavia, anche se io possiedo questo circuito ma non lo "esercito", quindi non faccio l'esperienza appropriata per il completamento della sua maturazione, tale maturazione non avviene e la potenzialità rimane inespressa. La specificazione genetica è necessaria per dare l'iniziale formazione delle connessioni, senza le quali una funzione non si può sviluppare. Se si muta un gene che codifica per una proteina necessaria per la corretta traiettoria degli assoni talamocorticali, tale proteina non viene espressa, gli assoni del talamo non trovano la corteccia ed il soggetto è cieco, senza possibilità di recupero. Tuttavia, anche se si sviluppasse le normali connessioni talamocorticali, ma manca l'esperienza visiva il soggetto diventa funzionalmente cieco. Questa è la prima cosa che vedremo: senza l'esperienza, le potenzialità conferite dalla espressione genica restano inesprese.

A me piace sempre pensare che ognuno di noi è un individuo unico, non solo perché ha un pattern unico di connessioni iniziali date dalla sua espressione genica, ma perché ha un'unicità di interazione con l'ambiente che gli conferisce una unicità di personalità; quindi ciascuno di noi è un irripetibile esperimento e se ciascuno di noi non porta a compimento il "suo" esperimento, nessun altro lo potrà fare. Un saggio diceva: a nessuno di noi verrà chiesto perché non è diventato Napoleone o Albert Einstein ma perché non è diventato se stesso. Sono le mie potenzialità quelle che io sono tenuto a sviluppare.

L'altra cosa che vedremo è che l'esperienza agisce entro periodi critici. Ci sono periodi particolari durante lo sviluppo post-natale entro i quali l'esperienza modella fortemente i circuiti nervosi. Passato questo periodo l'esperienza non avrà più lo stesso effetto e quindi se io non ho "esercitato" i miei circuiti cerebrali nei momenti dovuti e appropriati ho perso per sempre qualcosa; anche se in seguito io dovessi iniziare ad "esercitare" tali circuiti non sarà più come se l'avessi fatto nel momento in cui doveva essere fatto.

Il sistema visivo come modello per lo studio della plasticità corticale durante lo sviluppo

Molte delle informazioni sopra riassunte le abbiamo imparate studiando lo sviluppo del sistema visivo. In Fig. 4 è mostrato uno schema semplificato del sistema visivo dell'uomo. Le fibre delle cellule gangliari retiniche, che formano il nervo ottico, terminano in una struttura talamica, che è il corpo genicolato laterale, che proietta poi alla corteccia visiva primaria. La parziale crociatura delle fibre del nervo ottico al

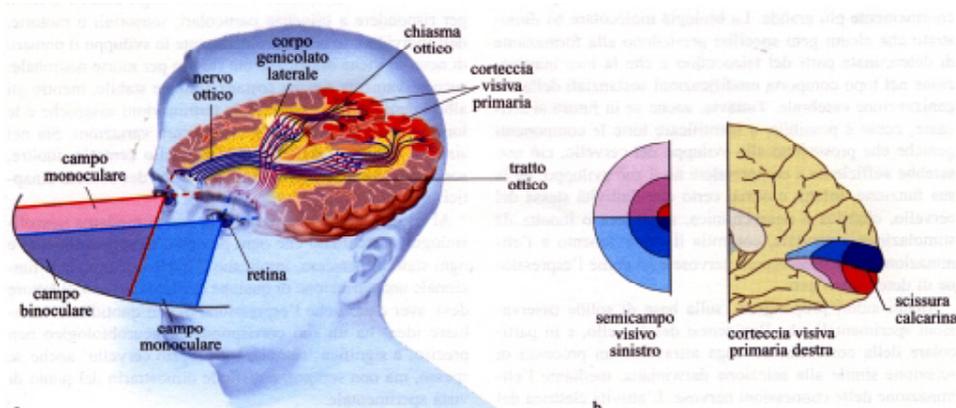
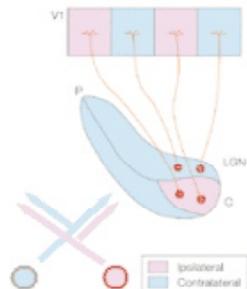


Fig. 4a Schema delle vie visive . L'informazione visiva elaborata nella retina viene portata fuori dall'occhio dagli assoni delle cellule gangliari retiniche, che formano il nervo ottico. I due nervi nervi ottici si incrociano al chiasma ottico, dove le fibre delle cellule gangliari situate nella parte nasale della retina si incrociano, passando nel tratto ottico controlaterale. In questo modo, l'intero semicampo visivo destro è rappresentato a sinistra e viceversa. In ciascun semicampo si distingue una parte binoculare, vista da entrambi gli occhi, ed una parte monoculare, vista solo dall'occhio ipsilaterale ed in particolare dalla parte più temporale della retina (semiluna temporale). Il tratto ottico termina nel corpo genicolato laterale; le cellule di ritrasmissione del corpo genicolato laterale inviano i loro assoni alla corteccia visiva primaria.

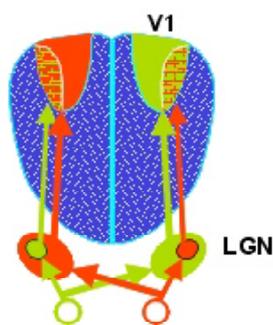
Fig. 4b. Le proiezioni retina-genicolato-corteccia sono topograficamente organizzate, come del resto tutte le proiezioni nel sistema nervoso. Cellule gangliari vicine nella retina proiettano a cellule vicine nel corpo genicolato laterale, e queste fanno lo stesso con le cellule corticali. Il risultato è che nel corpo genicolato laterale e nella corteccia visiva primaria è presente una mappa topograficamente ordinata del campo visivo controlaterale, come mostrato nello schema in figura, dove si vede il campo visivo destro diviso in settori che indicano la corrispondenza fra i diversi punti del campo visivo e le diverse zone della corteccia visiva primaria. Notare la maggior rappresentazione corticale della parte centrale del campo visivo rispetto alla parte periferica.

chiasma fa sì che in ciascun corpo genicolato laterale ed in ciascuna corteccia visiva primaria sia mappato l'emisfero visivo controlaterale e che il campo visivo sia largamente binoculare, cioè visto da entrambi gli occhi. Le proiezioni visive sono ordinate in modo che in ogni stazione visiva (genicolato, corteccia) si formi una mappa retinotopica, che a sua volta corrisponde ad una mappa del campo visivo. La corteccia visiva primaria è nascosta nella scissura calcarina e il campo visivo è rappresentato in maniera distorta, la parte centrale è rappresentata in maniera sproporzionatamente grande perché è la parte in cui noi abbiamo una visione più dettagliata, in quanto l'acuità visiva è maggiore. Questo è dovuto alla maggiore densità di cellule retiniche nella zona della retina che mappa il campo visivo centrale ed alla bassa convergenza su neuroni postsinaptici; di conseguenza, più neuroni corticali, e quindi più spazio corticale, sono necessari per elaborare il segnale proveniente da questa zona retinica.

Carnivoro



Roditore



Primate

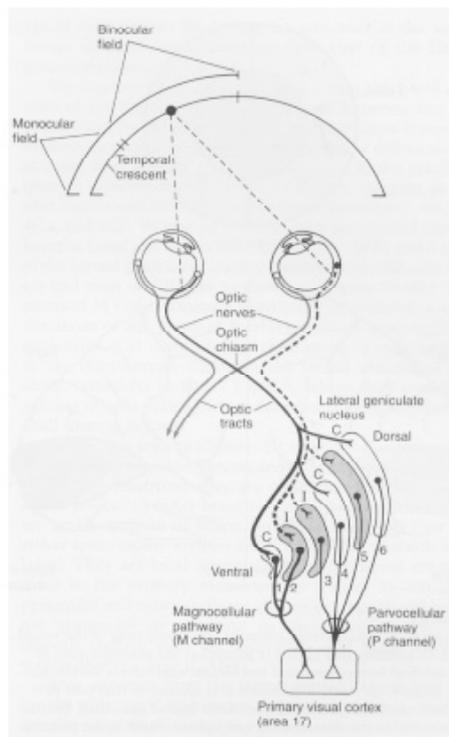


Fig. 5 Schema delle vie visive nei carnivori, nei roditori e nei primati.

Lo schema delle vie visive è simile nelle diverse specie. Gli assoni provenienti dall'occhio destro e dall'occhio sinistro si mantengono separati a livello del corpo genicolato laterale: quelli di un occhio si alternano con quelli dell'altro formando nel corpo genicolato una serie di lamine specifiche per ciascun occhio. Le cellule del genicolato sono quindi monoculari; esse proiettano allo strato IV della corteccia visiva primaria (area 17), le cui cellule sono ancora monoculari. Nei carnivori e nei primati, ma non nei roditori, gruppi di cellule dello strato IV che ricevono ingresso dall'occhio controlaterale si alternano con gruppi di cellule che ricevono ingresso dall'occhio ipsilaterale, formando le colonne di dominanza oculare.

Le vie visive sono sostanzialmente le stesse nei diversi vertebrati (Fig. 5), con piccole differenze, per esempio nei primati e nell'uomo il corpo genicolato laterale è laminato e ci sono 6 lamine; nei carnivori ci sono solo 3 lamine; nei roditori c'è solo l'abbozzo di 2 lamine. Tuttavia, il principio generale è lo stesso. Parziale crociatura al chiasma, rappresentazione controlaterale di ogni emicampo visivo e monocularità delle cellule fino alla corteccia visiva primaria. Solo nella corteccia visiva primaria compaiono cellule in cui entrambi gli occhi mandano il loro messaggio alla stessa cellula, cioè cellule binoculari.

Questo è visibile sia anatomicamente che fisiologicamente. Ad esempio, con una colorazione che marca in nero i terminali che provengono dal corpo genicolato laterale

e che sono guidati da un occhio è possibile distinguere nello strato di arrivo delle fibre del talamo alla corteccia, che è lo strato 4, i terminali guidati dall'occhio controlaterale o dall'occhio ipsilaterale. Ebbene, l'analisi della distribuzione dei terminali colorati rivela che quelli guidati dall'occhio controlaterale o ipsilaterale rimangono ancora separati, tant'è vero che io posso visualizzare chiaramente i territori delle fibre guidate dall'occhio destro e i territori delle fibre guidate dall'occhio sinistro (strisce di dominanza oculare) che si alternano creando una specie di pelle di zebra sulla superficie dello strato 4 (Fig. 6a). La stessa conclusione si raggiunge registrando elettrofisiologicamente l'attività delle cellule corticali dello strato 4: esse sono monoculari, e gruppi di cellule guidate dall'occhio destro si alternano con gruppi di cellule guidate dall'occhio sinistro. In un individuo adulto che si è sviluppato normalmente la larghezza delle strisce di dominanza oculare dell'uno o dell'altro occhio è uguale, di modo che ciascuno dei due occhi controlla circa metà dei neuroni dello strato 4.

Colonne di dominanza oculare nella corteccia visiva della scimmia

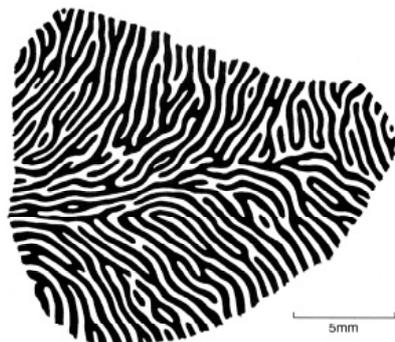
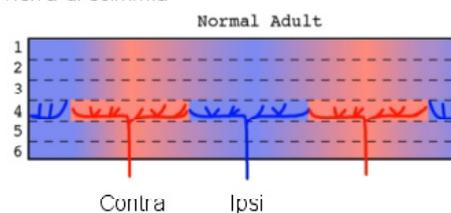


Fig. 6a A sinistra. Ricostruzione completa delle colonne di dominanza oculare nello strato IV della corteccia visiva della scimmia. Sono state utilizzate diverse autoradiografie di sezioni tangenziali in modo da visualizzare le colonne di dominanza oculare sull'intera parte esposta della corteccia visiva primaria

Autoradiografia della corteccia visiva di scimmia dopo iniezione intraoculare di amminocidi radioattivi.



Schema di sezione trasversale di corteccia visiva di scimmia



destra. Notare l'intricata disposizione della mappa completa delle colonne di dominanza. A destra in alto. La figura mostra una autoradiografia di una sezione coronale della corteccia visiva in un animale in cui un tracciante radioattivo (prolina triziata) era stato iniettato in occhio per marcare le zone di proiezione delle cellule del genicolato che ricevono ingresso dall'occhio iniettato. Le zone chiare corrispondono alle zone con i terminali radioattivi. Notare la distribuzione a strisce alternate chiare e scure nello strato IV, che corrispondono alla alternanza delle colonne di dominanza dell'occhio iniettato e dell'occhio non iniettato (modificato da LeVay, Stryker e Shatz, 1978).

In basso a destra. Schema che mostra l'alternanza, nello strato 4 della corteccia visiva primaria, dei terminali assionici provenienti dalle lamine del genicolato che ricevono ingresso dall'occhio ipsi o controlaterale.

Le cellule dello strato 4 proiettano alle cellule degli altri strati corticali. In questi strati le cellule diventano binoculari. Dal punto di vista funzionale io posso vedere come una cellula corticale risponde alla stimolazione di un occhio presentando uno stimolo luminoso semplice, per esempio una barretta luminosa e facendola scorrere sul campo visivo. Quando è aperto l'occhio ipsilaterale allora la cellula risponde con molti potenziali di azione, quando lo stesso stimolo viene presentato tenendo aperto l'occhio controlaterale la cellula risponde con pochi potenziali di azione, quindi questa è una cellula binoculare ma è dominata dall'occhio ipsilaterale (Fig. 6b). Posso trovare tutte le gradazioni della dominanza oculare. Quindi classicamente dai primi che le hanno studiate che sono Hubel e Wiesel, si usa una classificazione in sette classi: le cellule di classi 1 e 7 sono monoculari, quindi ricevono un ingresso solo dall'occhio

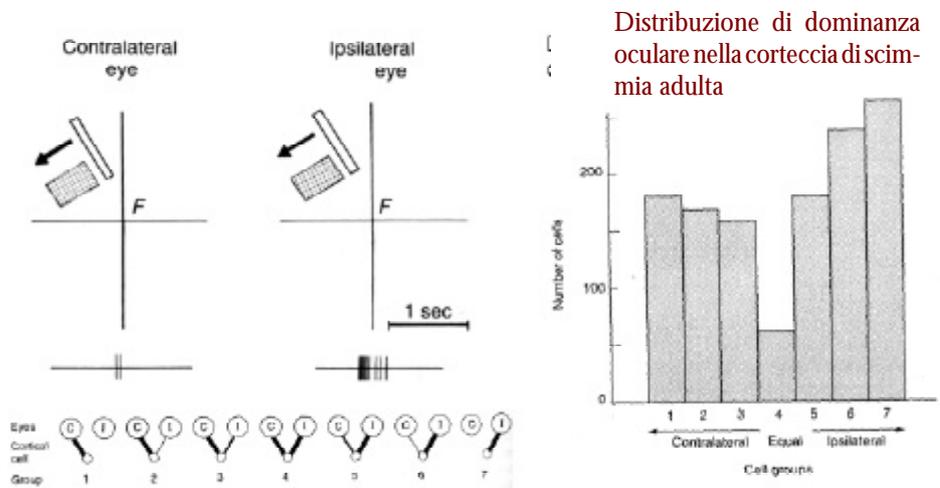


Fig. 6b Distribuzione di dominanza oculare delle cellule corticali visive. Al di fuori dello strato IV, le cellule corticali possono ricevere ingresso da entrambi gli occhi, ovvero possono essere binoculari. Secondo la classificazione di Hubel e Wiesel, le cellule corticali possono essere assegnate ad una di sette classi di dominanza oculare a seconda della forza dell'ingresso dall'occhio controlaterale (C) o ipsilaterale (I). In alto a sinistra viene mostrata la risposta di un tipico neurone binoculare della corteccia visiva alla stimolazione visiva dell'occhio ipsi o controlaterale. La stimolazione è effettuata muovendo una barretta luminosa, schematizzata dal rettangolo ombreggiato, in modo che attraversi il campo recettivo della cellula, schematizzato dal rettangolo sottile. F rappresenta la fovea e gli assi rappresentano il meridiano verticale ed orizzontale del campo visivo. In basso è mostrata la risposta della cellula. Ciascuna barretta verticale corrisponde ad un potenziale d'azione; è chiaro che la stimolazione dell'occhio ipsilaterale evoca una risposta più vigorosa della stimolazione dell'occhio controlaterale. In basso a sinistra: sulla base delle risposte del tipo di quella mostrata sopra, le cellule corticali visive sono suddivise in 7 gruppi di dominanza oculare. Nello schema, la forza dell'ingresso ipsi o controlaterale è rappresentata dallo spessore del trattino che connette ciascun occhio (rappresentato dal cerchio grande) alla cellula corticale, rappresentata dal cerchietto piccolo. In alto a destra: istogramma che rappresenta la distribuzione di dominanza oculare di 1256 cellule la cui attività è stata registrata nella corteccia visiva di una scimmia adulta.

controlaterale le 1 e ipsilaterale le 7, le cellule di classe 4 sono perfettamente binoculari, cioè entrambi gli occhi guidano ugualmente bene l'attività delle cellule, le cellule di classe 2 e 3 sono dominate dall'occhio ipsilaterale, le cellule di classe 5 e 6 sono dominate dall'occhio controlaterale 5 e 6 dall'occhio ipsilaterale come quella mostrata in figura.

Se registro l'attività di molte cellule nella corteccia visiva primaria e faccio un istogramma di frequenza per le varie classi, vedrò che la maggioranza delle cellule sono binoculari e sono dominate dall'uno o dall'altro occhio (Fig. 6b).

Vediamo ora come queste proprietà del sistema visivo, la formazione delle mappe retinotopiche e lo sviluppo della binocularità a livello corticale, emergono durante il processo di sviluppo.

Abbiamo detto che il processo di maturazione utilizza inizialmente etichette molecolari, ma diventa poi fortemente dipendente dall'esperienza. Un esempio è possibile vederlo già con la formazione della connettività delle cellule retiniche che fornisce la retinotopia. La mappa retinotopica si forma inizialmente con codici molecolari, e questo è stato studiato nel sistema visivo del pollo. Come ricordato dal Dr. Bozzi, c'è un gradiente di espressione di alcune proteine nel tetto ottico del pollo dove la retina dorsale proietta ventralmente, la retina ventrale dorsalmente, quella nasale posteriormente, quella temporale anteriormente. Se con un esperimento facciamo crescere gli assoni di cellule retiniche della retina temporale, che quindi devono proiettare al tetto anteriore, su delle corsie su cui sono stati posti estratti di tetto ottico anteriore o posteriore, si osserverà che le cellule allungano bene i loro assoni dove trovano le molecole del tetto anteriore, ma si fermano dove trovano le molecole del tetto posteriore. E' come che ci fosse una barriera repulsiva che impedisce a questi assoni di crescere.

In seguito però la topografia va raffinata, per avere la precisione della mappa retinotopica dell'adulto. Le osservazioni sperimentali hanno mostrato che quella che è l'impalcatura iniziale, formata con codici molecolari, viene raffinata tramite processi che dipendono dall'attività elettrica delle cellule retiniche. Il codice molecolare ha condotto alla formazione delle sinapsi in locazioni circa appropriate dal punto di vista topografico; tuttavia i contatti sinaptici sono ancora imprecisi e diffusi. Ad esempio, una cellula retinica, A, fa contatto sinaptico con due cellule tettali vicine, A1 e B1, ma le sinapsi sono poco sviluppate e così potrebbe essere per la cellula retinica B, che guida anch'essa le cellule A1 e B1. Col procedere dello sviluppo la cellula A ritira i suoi contatti sinaptici in modo da guidare solo la cellula A1, e la cellula B si ritira solo a guidare la cellula B1. Tuttavia, il contatto di A su A1 e di B su B1 si è rafforzato rispetto alla situazione iniziale. Il risultato alla fine è una specificazione topografica più precisa ed una guida sinaptica più forte, tra il neurone presinaptico e il neurone postsinaptico. L'attività elettrica agisce sulla formazione ed eliminazione di sinapsi che è alla base del raffinamento delle connessioni attraverso un principio che è stato ipotizzato per la prima volta dallo psicologo Donald Hebb e proposto per spiegare l'apprendimento associativo. Hebb aveva proposto che nell'apprendimento associativo fra due stimoli, A e B, lo stimolo A attivasse il neurone A1, lo stimolo B attiverà il neurone B1. Se io

presento A e B insieme, i neuroni A1 e B1 saranno attivi insieme. La sua ipotesi era, “se i due neuroni sono attivi insieme, in particolare A1 attiva B1 ripetutamente, la connessione sinaptica fra A1 e B1 si rafforza” e così quando attivo A1 si attiva subito anche B1 e di fatto ho associato lo stimolo A con lo stimolo B.

Questa ipotesi è stata proposta nel 1949, quando il concetto di plasticità sinaptica era ignoto. Ha avuto grande successo perché in realtà sembra avvenire proprio questo processo nei fenomeni di plasticità sinaptica, sia nell'adulto che nel processo di affinamento delle connessioni durante lo sviluppo: quando l'attività di un certo gruppo di fibre afferenti, chiamiamole Alfa, co-attive fra di loro, riesce ad attivare il neurone postsinaptico, se ci sono degli altri ingressi sinaptici su questo neurone che non sono in coattivazione con il gruppo Alfa, le fibre del gruppo Alfa mantengono il loro segnale, anzi lo rafforzano, mentre gli altri ingressi sinaptici ritirano la loro connessione.

Quindi il processo di affinamento delle connessioni durante lo sviluppo del sistema visivo avviene tramite l'attività elettrica e in particolare sembra seguire questo principio (Fig. 7): se fibre che sono attive insieme riescono ad attivare il neurone postsinaptico ripetutamente, lo conquistano anzi rafforzano le loro connessioni e invece espellono le connessioni che non sono in linea con la loro attività. Tant'è vero che, se si blocca l'attività elettrica, il raffinamento delle connessioni durante lo sviluppo non procede. Va ricordato che l'attività elettrica di cui stiamo parlando è attività spontanea, non è attività guidata dalla visione. Infatti il processo di affinamento della retinotopia delle proiezioni retiniche avviene prenatalmente (gatto, scimmia,

uomo) o, se avviene postnatalmente (roditori), avviene in assenza di fotorecettori retinici, quindi, in entrambi i casi, in assenza di informazione visiva.

Fin qui sembrerebbe tutto in linea con quello che abbiamo detto: prima la specificazione genetica e poi il raffinamento dovuto all'attività. Tuttavia, tirare un confine netto fra quelle che vorremmo pensare come due fasi distinte dello sviluppo è praticamente impossibile, cioè dire fin qui è specificato geneticamente e da qui dipende dall'esperienza non è possibile. C'è un territorio in cui il confine è incerto, c'è ancora una componente genetica, ma c'è già un ruolo dell'esperienza. Vediamo alcuni esempi. Un esempio viene da esperimenti effettuati in fase precoce prenatale in cui sta ancora avvenendo il processo della regionalizzazione corticale, ovvero della specifica-

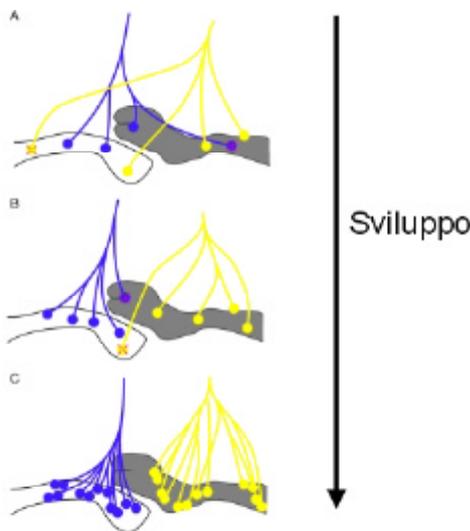


Fig 7 Schema illustrante il ruolo dell'attività correlata nel rafforzamento di ingressi sinaptici diversi su un bersaglio comune.

zione di quale zona della corteccia è visiva, quale acustica, quale somatosensoriale. In questa fase diverse proteine mostrano gradienti di espressione in senso anteroposteriore e la conclusione che ne è stata tratta è che un insieme di gradienti genetici determina la collocazione delle varie aree corticali, la somatosensoriale, l'acustica, la visiva. Se però adesso elimino una parte della corteccia posteriore, non elimino la corteccia visiva, si riformano tutte le aree corticali in uno spazio compresso, quindi il gradiente genetico deve essere coadiuvato da qualcos'altro che fa sì che anche se manca la zona che era predisposta per essere corteccia visiva, si forma lo stesso una corteccia visiva in posizione ovviamente ectopica. E cosa può essere questo qualcosa che convince le cellule corticali a elaborare un circuito visivo? Potrebbe essere l'attività delle fibre afferenti dal talamo.

In Fig. 8 è schematizzato un esperimento in cui è stata "dirottata" una via sensoriale, la visiva. Di norma, ovviamente, la corteccia visiva riceve informazione visiva, l'acustica acustica, la somatosensoriale somatosensoriale. Nella situazione di "dirottamento" alla corteccia acustica arriva un'informazione visiva in quanto, attraverso una serie di piccole lesioni, il nervo ottico va a innervare i nuclei talamici delle vie acustiche, i quali poi proiettano alla corteccia acustica primaria. Allora la domanda è: questa corteccia acustica che era specificata come acustica, per posizione e per espressione di marcatori molecolari, riceve questo ingresso visivo, cosa fa? Lo rifiuta? Lo accetta? La risposta è lo accetta, sviluppa circuiti visivi, le cellule della corteccia acustica "ricablata" rispondono alla luce, mostrano le stesse caratteristiche di selettività della corteccia visiva normale e la cosa più impressionante è che questi animali la usano per vedere. Se si inattiva temporaneamente la loro corteccia visiva normale essi sono ancora in grado di discriminare un suono da una luce utilizzando la loro corteccia acustico-visiva ricablata (Fig. 9). Questo suggerisce che la specificazione genetica non è tutto, perché quella era specificata come corteccia acustica dai marcatori molecolari, inviandovi una attività elettrica che è visiva è diventata visiva.

Quindi anche in una fase in cui tutto sembra specificato geneticamente, in realtà l'attività elettrica sembra svolgere un ruolo notevole.

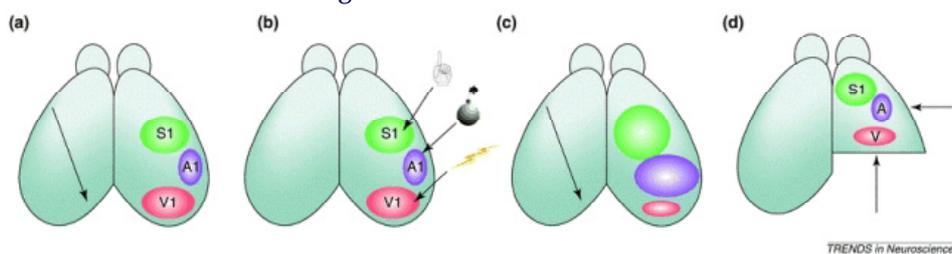
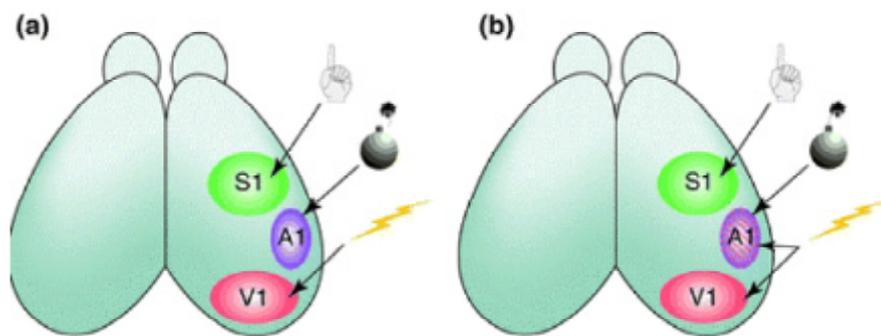


Fig. 8 Schema che illustra gli effetti di una lesione che elimina la porzione occipitale di un emisfero, che normalmente contiene la futura corteccia visiva primaria (V1, che riceve ingresso visivo, illustrato dal lampo), sullo sviluppo delle aree corticali. S1: corteccia somatosensoriale primaria, che riceve ingressi tattili (la mano). A1, corteccia acustica primaria, che riceve ingressi uditivi (scoppio del petardo). La freccia indica il gradiente di espressione di molecole potenzialmente implicate nella regionalizzazione della corteccia in aree.



TRENDS in Neurosciences

Fig. 9 Vedere il tuono, udire il lampo... Schema che illustra gli effetti dell'invio alla corteccia acustica primaria di ingressi visivi: i neuroni della corteccia acustica sviluppano una risposta agli stimoli visivi non diversa da quella dei neuroni della corteccia visiva primaria

Avendo dunque chiarito che il confine fra ruolo della specificazione genetica e ruolo dell'attività elettrica non è assolutamente certo, veniamo invece alla parte dello sviluppo in cui il confine è stato superato ed è l'attività elettrica, spontanea o guidata dalla visione, ad esercitare un ruolo predominante nel raffinamento delle connessioni, che è la fase dello sviluppo che segue la nascita o l'apertura degli occhi per i mammiferi che nascono con gli occhi chiusi. Al momento della nascita o dell'apertura degli occhi

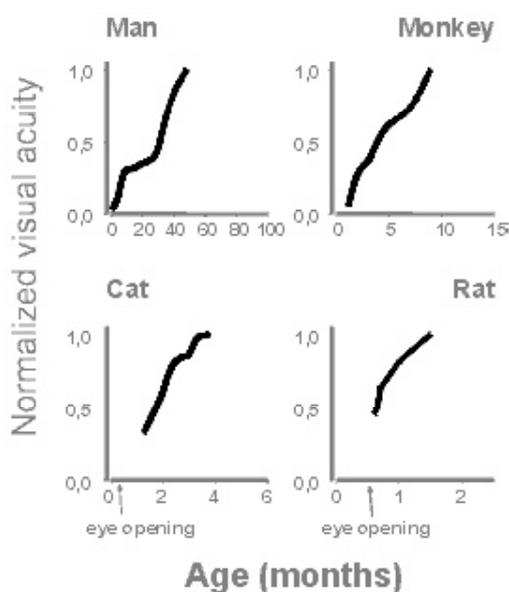


Fig. 10 Sviluppo della acuità visiva in specie diverse. Il valore dell'acuità è normalizzato al valore finale raggiunto alla fine dello sviluppo.

la formazione iniziale delle connessioni c'è stata e le "dotazioni iniziali" della funzione visiva consentono all'animale di vedere.

Tuttavia la funzione visiva non è assolutamente matura. Ad esempio, come si vede dalla Fig. 10, il valore iniziale dell'acuità visiva iniziale è molto basso; nell'uomo l'acuità visiva iniziale è meno di 0.1 cicli/grado, che è bassissima rispetto a quella dell'uomo adulto normale, che è di 50 cicli/grado.

L'acuità visiva sviluppa poi lentamente nel corso dei primi mesi/anni di vita. Nell'uomo essa completa il suo sviluppo entro il 5° anno, nella scimmia entro il 1° anno di vita, nel gatto entro i primi 4-5 mesi e nel ratto entro il 1° mese. Tutto è scalato per la durata della vita dell'animale.

Esperienza e maturazione della funzione visiva

La maturazione della funzione visiva dipende in maniera critica dall'esperienza. Il primo dato che ha suggerito questo è che se manca l'esperienza visiva, l'acuità visiva non sviluppa. Gli esperimenti sono stati condotti in diverse specie animali, ma è di particolare rilevanza il dato ottenuto nell'uomo con lo studio di bambini con cataratta neonatale congenita. Ci sono bambini che nascono con il cristallino opaco e che hanno quindi una visione poverissima, (immaginate di avere davanti agli occhi un vetro smerigliato, quello che vedete è sostanzialmente ombra o luce). Se viene misurata la loro acuità visiva subito dopo la rimozione della cataratta si osserva che se la rimozione viene fatta a 5 settimane dopo la nascita, l'acuità visiva è quella della nascita, se la rimozione viene fatta 1 mese e mezzo dopo la nascita, 2 mesi, l'acuità visiva è quella della nascita, se viene fatta 3 mesi dopo la nascita, l'acuità visiva è quella della nascita: in breve, l'acuità visiva non si è minimamente sviluppata in assenza di esperienza visiva. Una volta rimossa la cataratta, l'acuità visiva iniziava poi a svilupparsi, per raggiungere, se l'intervento veniva fatto abbastanza precocemente, il valore tipico dell'età cronologica del bambino.

La deprivazione totale delle forme in entrambi gli occhi, come nella cataratta bilaterale neonatale, è abbastanza rara, adesso, mentre un difetto monoculare è più frequente, magari non così grosso come una cataratta unilaterale, pensate però a una forte miopia, a un forte astigmatismo solo ad uno dei due occhi, così che un occhio ha una visione normale e l'altro invece ha una visione sfuocata. Cosa succede quando il difetto viene corretto? Quello che si sapeva da tempo era che se l'operazione veniva effettuata in età adulta l'occhio rimaneva con una visione molto povera, fenomeno che va sotto il nome di "ambliopia".

Nonostante la correzione del difetto di refrazione, l'occhio "ci vede male", ed ha un'acuità visiva bassa. E' chiaramente successo qualcosa in seguito alla prolungata deprivazione della visione da parte di quell'occhio che non può più essere rovesciato e che non è a livello della retina, perché se si registra l'attività dei neuroni retinici si trova una normale acuità visiva. Il problema infatti è a livello della corteccia visiva, come è stato dimostrato da studi nel gatto. E' stato utilizzato un paradigma che simulasse la cataratta congenita neonatale, quindi un'opacità del cristallino; detto deprivazione monoculare, che consiste nella sutura delle palpebre.

In Fig. 11 è riportata la normale distribuzione di dominanza oculare del gatto, caratterizzata dalla presenza di molte cellule binoculari e quasi uguale dominanza dell'occhio ipsilaterale (blu) e dell'occhio controlaterale (rosso). Se l'occhio controlaterale viene privato della visione dalla nascita fino a 2 mesi e mezzo, succede qualcosa di abbastanza drammatico: registrando a 2 mesi e mezzo l'attività delle cellule corticali si osserva che esse hanno smesso di rispondere all'occhio che è stato deprivato della visione (anche se al momento della registrazione l'occhio è ovviamente aperto). Sostanzialmente, la grande maggioranza se non la totalità delle cellule corticali rispondono solo all'occhio che è rimasto aperto durante lo sviluppo. Se la deprivazione si prolunga oltre quello che sappiamo ora essere la fine del periodo critico il processo è irreversibile. Quindi è chiaro perché, pur ridando una normale capacità di mettere

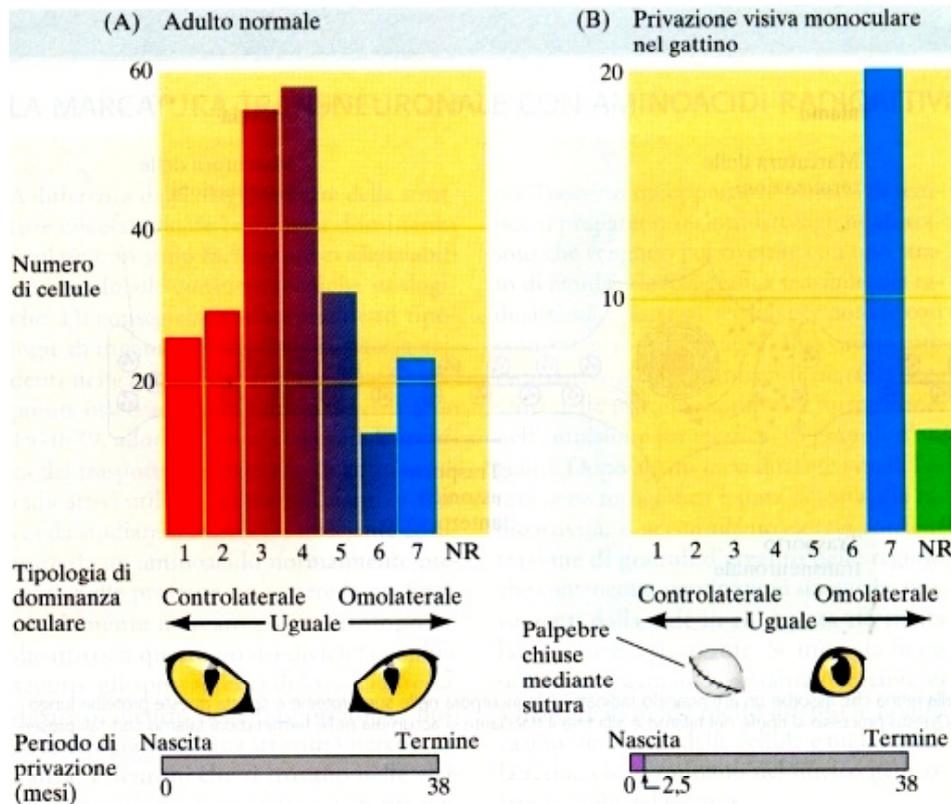


Fig. 11 Effetti della deprivazione monoculare sullo sviluppo della dominanza oculare.

a fuoco l'immagine, l'occhio rimane ambliope: perché ha perso la capacità di guidare i neuroni corticali e non la recupera più.

Va sottolineato che dopo questi esperimenti sono comparse le operazioni precocissime di difetti della visione perché ormai era chiaro che non si doveva aspettare troppo a diagnosticare e correggere un difetto visivo, proprio per evitare che ci siano questi fenomeni di perdita della connettività corticale con successiva ambliopia.

Gli effetti della deprivazione monoculare sono spiegabili in termini del principio di Hebb. L'occhio chiuso, che ha un'attività povera, che è l'attività spontanea della retina, non può competere con l'attività delle fibre guidate dall'occhio aperto, la cui attività è guidata dalla visione, e le cellule corticali diventano tutte monoculari. Questo lo posso vedere anche anatomicamente perché le colonne di dominanza oculare presenti nello strato 4 della corteccia visiva, che normalmente sono di uguale dimensione per i due occhi se l'animale si è sviluppato in maniera normale, diventano di dimensioni molto differenti se l'animale si è sviluppato con un occhio chiuso, con le colonne dell'occhio deprivato molto più sottili di quelle dell'occhio aperto.

Che anche la coordinazione dell'attività delle fibre guidate dai due occhi sia importante lo dice l'effetto dello strabismo. In questo caso la visione è permessa in entrambi gli occhi, ma uno dei due è deviato, quindi l'attività delle cellule guidate da quest'occhio

sarà scorrelata rispetto a quella delle cellule guidate dall'altro occhio. Quello che si osserva è che mancano totalmente le cellule binoculari. Parlando metaforicamente, due occhi che hanno una diversa visione del mondo non possono convivere come ingressi sinaptici sulla stessa cellula. Dal punto di vista percettivo, manca la visione della profondità che è legata in maniera critica alla presenza di cellule binoculari. Dunque anche gli esperimenti sulla deprivazione monoculare, come quelli sulla mancanza totale della visione, dicono che l'esperienza è cruciale per il procedere dello sviluppo della funzione visiva. All'inizio si sono formate le connessioni corticali guidate dall'occhio deprivato, ma se non le uso le ritraggo; all'inizio ho una potenzialità di sviluppo dell'acuità visiva, ma se non uso la visione l'acuità visiva rimane bassa anzi se io non uso la visione a lungo, come nei ciechi nati, succede qualcosa di clamoroso che vedremo fra un momento.

L'esperienza agisce durante periodi critici

IL PERIODO CRITICO PER LA DEPRIVAZIONE MONOCULARE

L'altro grosso contributo di Hubel e Wiesel allo studio del ruolo dell'esperienza nello sviluppo delle connessioni visive è che la deprivazione monoculare ha i suoi effetti solo durante un periodo critico dello sviluppo. Se si prende un adulto lo si sottopone a deprivazione monoculare per un anno, quando l'occhio viene riaperto ci vede bene come quando era stato chiuso, non c'è alcun effetto della deprivazione monoculare. Come posso misurare la durata del periodo critico per la deprivazione monoculare? Facendo delle brevi deprivazioni e iniziandole sempre più tardivamente, in modo da vedere quando è che la deprivazione diventa inefficace, o ritardando l'effetto della correzione di un grave difetto visivo, in modo da vedere quando la correzione diventa inefficace. Nel gatto la deprivazione monoculare diventa inefficace dopo i 3 mesi di vita, nell'uomo la correzione dello strabismo risulta inefficace dopo gli 8 anni di vita. In Fig. 12 è mostrato il periodo critico per la deprivazione monoculare in varie specie. Durante il periodo critico i circuiti della corteccia visiva sono suscettibili all'esperienza, anzi ne hanno bisogno. Se non c'è l'esperienza non si sviluppano, se l'esperienza è alterata fra i due occhi, si sviluppano male. Dopo la fine del periodo critico non sono più suscettibili all'esperienza, a meno che l'esperienza non ci sia stata. Nel caso di assenza totale di esperienza visiva da parte di tutti e due gli occhi il periodo critico si prolunga. E' come se la corteccia visiva aspettasse, aspettasse le istruzioni derivanti dall'esperienza visiva. Quanto può aspettare? Non per sempre, ad un certo punto le connessioni diventano insensibili all'esperienza e si stabilizzano sulla sola base dell'informazione genetica.

In Fig. 12, oltre al periodo critico per le diverse specie è riportato di nuovo lo sviluppo dell'acuità visiva. Si può vedere che i due fenomeni sono strettamente correlati ed è giusto che sia così, perché sono due facce della stessa medaglia. Cosa misura la deprivazione monoculare? La modificabilità delle connessioni nella corteccia visiva. Quando è che le connessioni non saranno più modificabili? Quando lo sviluppo è finito e la funzione è completamente sviluppata. Allora, quando l'acuità visiva sarà completamente sviluppata vorrà dire che le connessioni della corteccia visiva sono

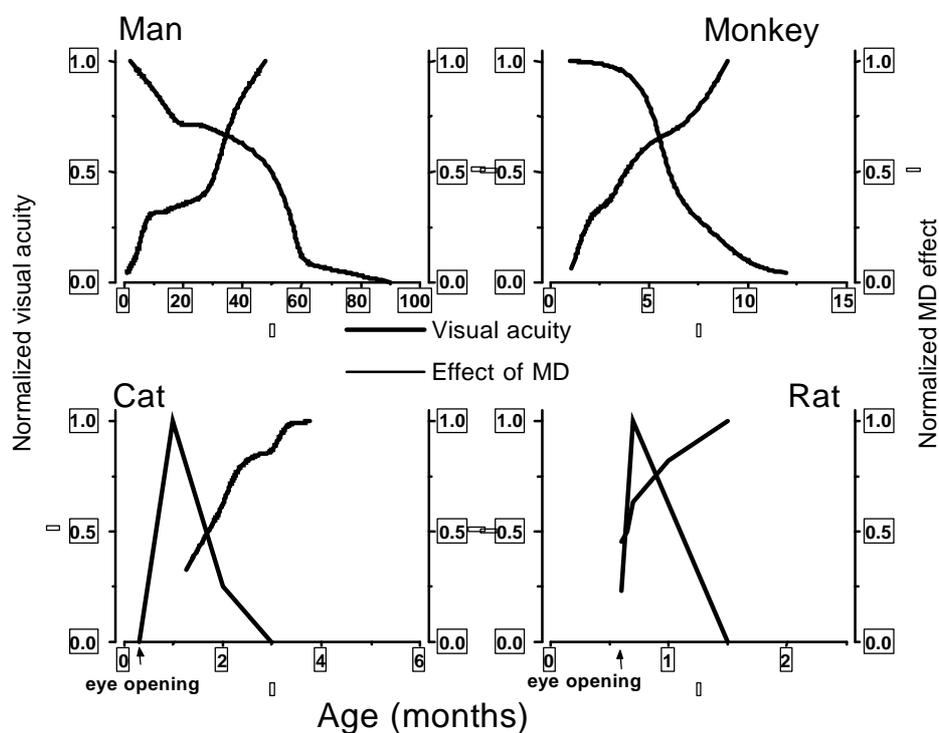


Fig. 12 Esempi di periodo critico per gli effetti della deprivazione monoculare sullo sviluppo della dominanza oculare e correlazione con lo sviluppo dell'acuità visiva in diverse specie.

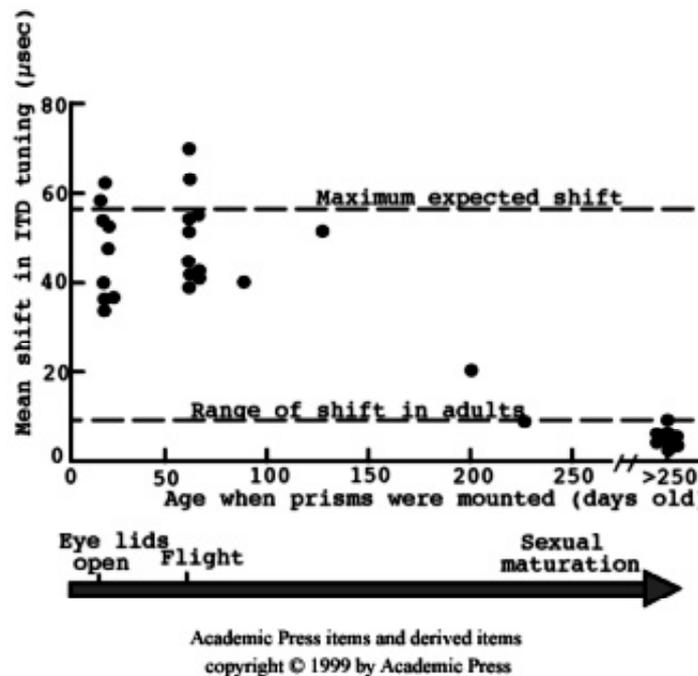
mature e non sono più suscettibili all'esperienza, la deprivazione monoculare non ha più effetto. E questo è vero per tutte le specie in cui è stato possibile verificarlo, ovvero nelle specie in cui è stata effettuata sia una misura dell'acuità visiva che una misura del periodo critico per gli effetti della deprivazione monoculare sulla dominanza oculare e l'acuità visiva.

IL PERIODO CRITICO PER LO SVILUPPO DELLA LOCALIZZAZIONE ACUSTICA NEL BARBAGIANNI
 I rapaci notturni cacciano con l'udito e localizzano la preda con una precisione di 2° , che vuol dire che le loro cellule acustiche binaurali lavorano con la precisione di 5 microsecondi nel determinare il tempo d'arrivo del suono all'uno o all'altro orecchio. Se tenete presente che un potenziale di azione dura 1 millisecondo, i circuiti acustici dei rapaci notturni sono un esempio fantastico di specializzazione e di come con piccole modificazioni, (un recettore sinaptico un po' diverso, un canale ionico un pochino diverso rispetto alle altre cellule nervose) si ottiene una precisione temporale assente in altre cellule nervose.

Il barbagianni localizza dunque con l'udito ed è in grado con estrema precisione di dire se la sua preda si trova dritto davanti a sé o deviato di 2° verso sinistra. La mappa acustica dello spazio è in registro con la mappa visiva, ovviamente, perché le due mappe devono dire la stessa cosa, il topo è nello stesso posto, sia che sia localizzato con la vista che con l'udito (Fig. 13).

Fig. 13 Periodo critico per lo sviluppo della mappa acustica nel mesencefalo del barbagianni.

Se nei barbagianni giovani si provoca una deviazione laterale del campo visivo mediante prismi ottici, si assiste ad un riassetamento della mappa acustica nel mesencefalo il cui effetto è quello di rimettere in registro le due mappe. Il riassetamento è dovuto allo spostamento della preferenza dei singoli neuroni acustici del mesencefalo per la differenza di tempo interaurale (ITD)



che corrisponde al ritardo con cui un suono arriva ad un orecchio rispetto all'altro. I diversi valori di ITD corrispondono a differenti direzioni di provenienza del suono, per cui uno spostamento della ITD corrisponde ad uno spostamento della mappa acustica. Nel grafico l'entità dello spostamento di ITD viene riportato in funzione dell'età a cui sono stati applicati gli occhiali prismatici al barbagianni. E' evidente che con il raggiungimento della maturità sessuale il riassetamento della mappa acustica non avviene più.

Molti anni fa è stato effettuato un interessante esperimento: sono stati allevati dei barbagianni con degli occhialini prismatici che spostano il campo visivo, quindi il povero barbagianni sperimenta questa strana situazione: normalmente vede e sente squittire il topo nella stessa locazione, con i prismi lo vede in un posto e lo sente squittire in un altro. Questo è terribile per un cacciatore che caccia con l'udito e infatti i circuiti acustici si adattano, si modificano, e rapidamente la mappa acustica si sposta e si mette di nuovo in registro su quella visiva. A questo punto, sospiro di sollievo, il barbagianni vede e sente il topo nella stessa posizione e non ha più questa allucinazione polisensoriale. Questo adattamento, che è fondamentale per il barbagianni, avviene però solo entro un determinato periodo critico; con la maturità sessuale i circuiti acustici perdono la capacità di rispondere allo spostamento della mappa visiva con un riaggiustamento della mappa acustica (Fig. 14).

Questo è un altro esempio chiaro di periodo critico che ha un confine abbastanza netto. E' interessante notare che la capacità di localizzare la direzione di provenienza di un suono, non sul piano orizzontale, che viene fatta con la differenza di tempo di arrivo fra le due orecchie e coinvolge i circuiti di cui abbiamo parlato sopra, ma sul piano verticale che viene fatta con la trasformazione in frequenza fatta dalle pieghe del

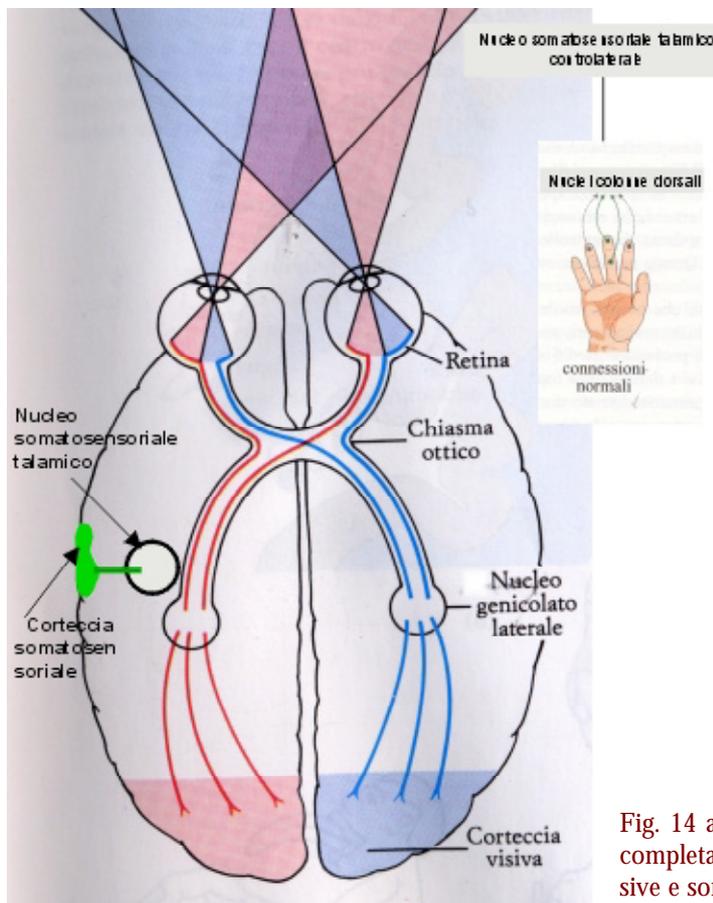


Fig. 14 a Schema che illustra la completa separazione delle vie visive e somatosensoriali.

padiglione auricolare, rimane plastica per tutta la vita non solo nel barbagianni ma anche nell'uomo. Ciò è stato provato tre anni fa in modo molto semplice: prima si allenano dei soggetti a localizzare la direzione di provenienza di un suono e si misura la loro accuratezza nel compito. A questo punto ai soggetti vengono "cambiate le orecchie", mettendo un plastico che cambia le pieghe del padiglione auricolare. Il risultato è catastrofico: nei primi 10 giorni il povero soggetto non capisce più se il suono è in alto, sul piano orizzontale o in basso. Con il tempo, però, impara a usare le sue orecchie nuove e dopo 3 settimane è di nuovo bravissimo a localizzare la direzione di provenienza del suono. Quando gli tolgono le orecchie nuove non è che deve ricominciare daccapo, la mappa vecchia c'è sempre, è immediatamente capace di riusare le sue orecchie vecchie.

Allora questo cosa ci suggerisce? Che durante lo sviluppo noi impariamo a usare i nostri circuiti sensoriali, impariamo a usarli adattandoci alle loro caratteristiche. Se pensate quanto cresce la testa di un bambino, le orecchie si allontanano. Se la specificazione della differenza interaurale fosse genetica, dovrei avere un patrimonio genetico enorme, perché ogni cinque giorni dovrei riaggiornarlo. Invece no, lascio che la specificazione genetica mi faccia le vie iniziali e poi le raffino con l'esperienza e

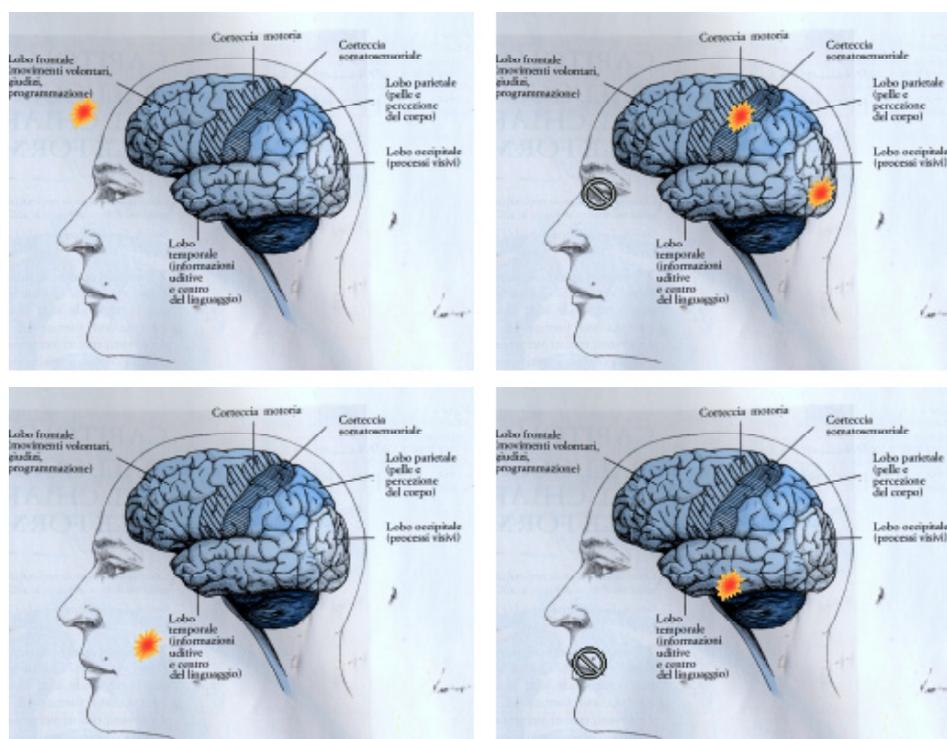


Fig. 14b. Schema che illustra l'attivazione delle aree visiva e somatosensoriale in soggetti normali (a sinistra) e ciechi dalla nascita (a destra) durante l'esecuzione di compiti tattili semplici (in alto a sinistra o in basso a destra) o di lettura, di parole scritte nei soggetti vedenti (in basso a sinistra) o di Braille in soggetti non vedenti (in alto a destra). In quest'ultimo caso si attiva anche la corteccia visiva.

imparo ogni volta a usare la nuova distanza interaurale finché non si stabilizza a quella dell'adulto.

Ovviamente nell'uomo i periodi critici nell'acustico sono attualmente molto studiati in relazione agli impianti cocleari. Voi sapete che ci sono delle sordità congenite che ora sono curabili con degli impianti cocleari, perché quello che manca sono solo i recettori dell'orecchio interno, quindi le cellule che trasducono il suono, ma il nervo acustico è intatto. Se possiamo stimolare le fibre del nervo acustico elettricamente, queste trasmettono il loro segnale alla corteccia acustica. L'impianto cocleare ha un microfono che cattura i suoni, un trasduttore che scompone in frequenze il suono e invia ad ogni pezzettino della coclea, che è organizzata in maniera topografica in funzione della frequenza, un segnale elettrico. Questi soggetti imparano ad usare questo grossolano orecchio interno e anche impiantati a 4-5 anni, imparano a parlare. Quindi questi sono soggetti che non hanno mai avuto un'esperienza acustica in vita loro perché non hanno le cellule trasduttrici, improvvisamente confrontati con un ambiente acustico, imparano ad usare il loro sistema sensoriale anche in maniera abbastanza sofisticata. Anche in questo caso sembra esserci un periodo critico: infatti, se l'impianto viene fatto nell'adulto il linguaggio non si sviluppa bene e anche la

capacità di usare l'udito è molto peggiore. Oltre che un grande successo della tecnica riabilitativa, questo è anche un bell'esempio, come la cataratta nel visivo, di quanto un sistema sensoriale è disposto ad aspettare l'informazione propria (visiva o acustica) prima di chiudere il suo periodo critico e non essere più disponibile alla stimolazione.

Plasticità crossmodale

MA COSA SUCCEDDE SE L'INFORMAZIONE SENSORIALE PROPRIA CONTINUA A MANCARE?

La risposta a questa domanda è venuta da esperimenti recenti in soggetti ciechi dalla nascita. In Fig. 14 a sono riportate le normali vie somatosensoriali e visive. Le informazioni tattili arrivano alla corteccia somatosensoriale tramite il nucleo ventrobasale del talamo, l'informazione visiva arriva alla corteccia visiva tramite il nucleo genicolato laterale del talamo: due vie completamente separate. Infatti, (Fig. 14 b) se un soggetto normale esegue un compito tattile si attiva la corteccia somatosensoriale, se invece svolge un compito visivo si attiva la corteccia visiva. Se un soggetto cieco dalla nascita esegue un compito tattile banale, come far scivolare un dito lungo una superficie utilizza la corteccia somatosensoriale primaria, che infatti si attiva normalmente. Quando però il soggetto cieco svolge un compito tattile complesso come la lettura in Braille, utilizza, in aggiunta alla corteccia somatosensoriale, anche la corteccia visiva. Quindi questo spazio corticale che teoricamente è silente, perché non c'è un ingresso visivo, non è inutilizzato ma sembrerebbe essere usato da ingressi tattili. Si potrebbe obiettare che questo è un epifenomeno, la corteccia visiva si attiva durante la lettura in Braille ma la sua attivazione non ha alcun ruolo funzionale. Per rispondere a questa obiezione gli sperimentatori hanno compiuto un altro esperimento che è quello di disturbare l'attività della corteccia visiva durante la lettura in Braille nei soggetti ciechi. Il disturbo si può fare con una stimolazione transcranica magnetica che genera delle piccole correnti all'interno della corteccia, disturbando l'attività dei neuroni. Se si applica la stimolazione transcranica magnetica alla corteccia visiva di un soggetto normale mentre legge in Braille, le prestazioni del soggetto rimangono normali mentre se la stimolazione si applica alla corteccia somatosensoriale il soggetto comincia a sbagliare. Al contrario, se si disturba l'attività della corteccia visiva dei soggetti ciechi mentre leggono il Braille i soggetti sbagliano. Quindi l'attivazione della corteccia visiva primaria durante la lettura in Braille dei soggetti ciechi non è un epifenomeno, è effettivamente utile allo svolgimento del compito. E' come se la corteccia visiva primaria, privata del suo normale ingresso, abbia accettato un ingresso somatosensoriale che è in grado di utilizzare i circuiti della corteccia "non più" visiva per consentire lo svolgimento di compiti impegnativi tattili. Più recentemente è stato anche dimostrato un utilizzo dello spazio della corteccia visiva da parte dell'ingresso acustico nei ciechi nati.

Quindi, se manca l'esperienza propria ad un certo punto i circuiti cambiano modalità, possono da visivi diventare somatosensoriali o acustici. Questi dati potrebbero anche spiegare la vecchia nozione, non provata scientificamente, che le persone cieche dalla nascita hanno un tatto più sensibile e un udito più capace di localizzare i suoni in periferia.

PERIODI CRITICI NELLO SVILUPPO DEL CANTO DEGLI UCCELLI

Periodi critici ovviamente esistono anche per funzioni superiori come lo sviluppo del linguaggio e lo sviluppo del canto degli uccelli, che sono due funzioni strettamente affini. Lo sviluppo del canto degli uccelli è un bell'esempio di iniziale specificazione genetica e di successivo intervento dell'esperienza. Un uccellino appena uscito dall'uovo preferisce già il canto del conspecifico a quello di un uccello di un'altra specie. In seguito, sarà in grado di imparare canti dei conspecifici, ad esempio se è un bengalino di Sunset Beach può imparare il canto dei bengalini di Berkeley, ma non può imparare il canto dell'usignolo. Quindi ci sono dei vincoli agli effetti dell'esperienza, chiaramente.

D'altra parte, se manca l'esperienza, non impara a cantare. E' ormai è noto che se un uccellino non ascolta il canto dei suoi conspecifici in un periodo critico, che varia da specie a specie, non sviluppa un canto normale. In particolare, un uccellino deve ascoltare il canto del suo conspecifico per formare quello che si chiama il "templato", il modello da imitare, e poi deve provare lui stesso a riprodurre il templato. Se non può ascoltare se stesso mentre prova, non svilupperà un canto normale. Quindi entrambe le funzioni hanno un periodo critico: l'ascolto del canto dei conspecifici per memorizzare il modello da riprodurre e la prova di riproduzione del templato per fare i circuiti dell'emissione motoria.

COSA SI PUÒ DIRE PER L'UOMO?

La maggior parte degli studi sui periodi critici del linguaggio sono costituiti dall'osservazione di pazienti con lesioni cerebrali o da studi dell'apprendimento della seconda lingua. In Fig. 15a è mostrata la distribuzione dell'attività cerebrale nelle aree del linguaggio in un soggetto che ha appreso una seconda lingua dopo l'infanzia. In particolare, il soggetto aveva come lingua materna l'inglese e come seconda lingua il francese, appreso a scuola intorno ai 15-16 anni. Come si può osservare, quando questo soggetto parla in inglese si attiva l'area motoria del linguaggio, l'area di Broca. Quando parla in francese, si attiva sempre l'area di Broca, ma l'attività si concentra in una suddivisione diversa da quella attiva durante l'eloquio in inglese: parlare le due lingue recluta due diversi gruppi di cellule nervose nell'area di Broca.

In Fig. 15 b sono mostrati i dati per un soggetto che è bilingue, ha cioè due lingue materne: il turco e l'inglese. E' evidente che sia quando parla in turco che quando parla in inglese si attivano le stesse suddivisioni nell'area di Broca. Quindi il bilingue, che ha appreso entrambe le lingue durante l'infanzia, utilizza gli stessi circuiti nell'area di Broca per entrambe le lingue; quelli come noi che la seconda lingua l'hanno presumibilmente imparata da grandicelli utilizzano circuiti diversi e questa diversità è visibile con la risonanza magnetica funzionale. I dati disponibili in letteratura indicano che il periodo critico per il linguaggio è molto lungo: ancora intorno ai 6 o 7 anni si può avere un bilinguismo quasi perfetto, mentre dopo l'adolescenza la seconda lingua rimane una seconda lingua.

Questo è quindi il messaggio di questa prima parte: è importante allenare il cervello mentre è giovane.

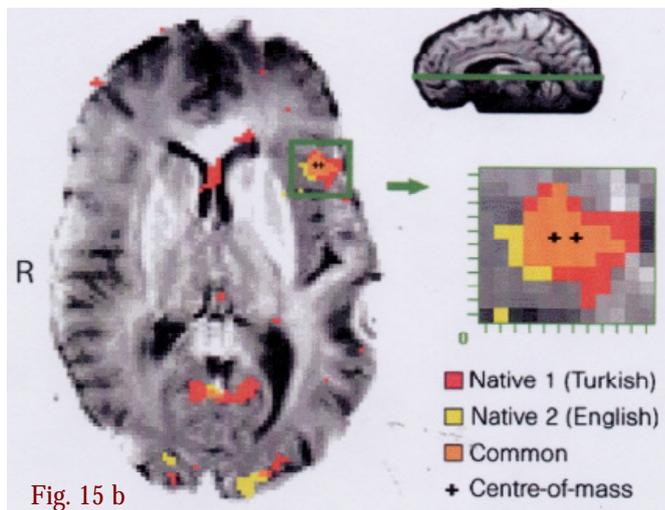
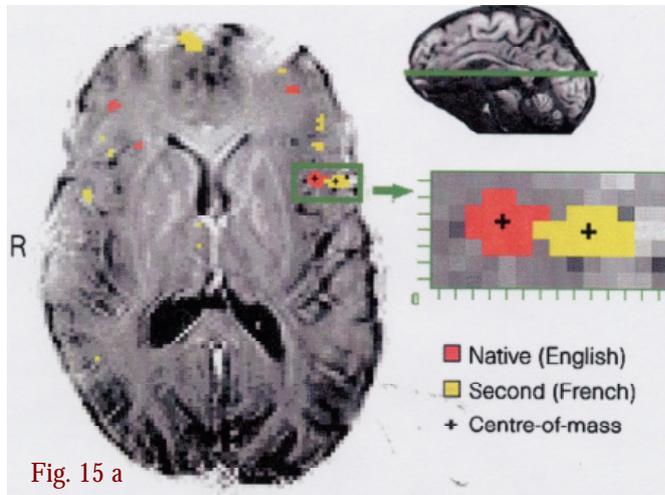


Fig. 15 Attivazione dell'area di Broca durante l'eloquio nella prima e nella seconda lingua (15 a) o nelle due "prime lingue" (15 b)

Plasticità corticale nell'adulto

Ma cosa rimane di modificabile nel cervello adulto una volta che i circuiti si sono completati e sono maturati? L'esperienza non ha più nessun ruolo? Ovviamente no, altrimenti noi non saremmo in grado di imparare cose nuove. Infatti c'è plasticità anche nel cervello adulto ed è osservabile sia per in seguito ad aumento dell'attività cerebrale, come accade durante un apprendimento, sia per riduzione dell'attività, come può accadere in seguito a lesioni periferiche o centrali.

I fenomeni di apprendimento e memoria possono essere raggruppati in due grandi suddivisioni, alla cui base ci sono circuiti cerebrali diversi. La memoria cosiddetta "dichiarativa" o "esplicita", che corrisponde alla memorizzazione cosciente ed esplicitabile di fatti, di parole o di luoghi, fa riferimento a circuiti dell'ippocampo e ai circuiti corticali collegati. La memoria cosiddetta "implicita", di cui un esempio è

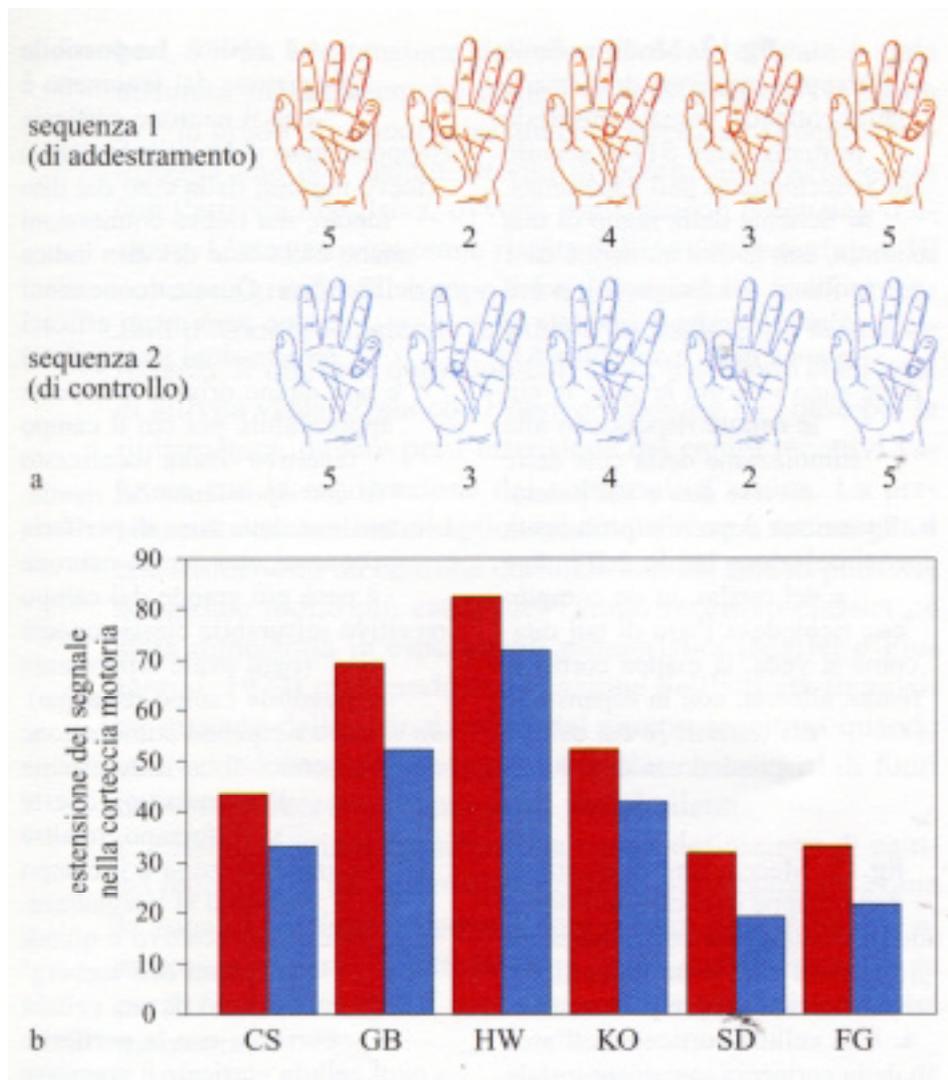


Fig. 16 Plasticità per la corteccia motoria dell'uomo adulto

La capacità di eseguire un compito motorio complesso, com'è il muovere in sequenza rapida le dita della mano migliora sia in termini di velocità che di accuratezza se il soggetto compie sedute quotidiane di allenamento. In A sono indicate due sequenze di movimento delle dita: la sequenza 1 che è quella su cui i soggetti si allenano, e la sequenza 2 che è invece la sequenza di controllo. Prima dell'allenamento, entrambe le sequenze attivavano un'estensione paragonabile nella corteccia motoria primaria, misurata con la risonanza magnetica funzionale (fMRI). In B è mostrato che, alla fine del periodo di allenamento, quando i soggetti hanno migliorato la loro capacità di eseguire la sequenza 1 ma non la sequenza 2, l'estensione di corteccia motoria primaria attivata dalla sequenza 1 è più grande di quella attivata dalla sequenza 2 in tutti i soggetti.



Fig 17 L'effetto della ripetuta pratica di sequenze motorie è ben evidente nella maggiore estensione della mappa della mano sinistra in violinisti che hanno iniziato la pratica in età infantile, rispetto a soggetti di controllo o ad altri violinisti che hanno iniziato la pratica in età più tarda.

apprendere un'abilità (imparare a pattinare, a suonare la chitarra, a lavorare all'uncinetto), non fa riferimento ai circuiti dell'ippocampo ma a circuiti corticali o cerebellari o dei nuclei della base.

PER ENTRAMBI I TIPI DI MEMORIA CI SONO EVIDENZE DI PLASTICITÀ NEL CERVELLO ADULTO In Fig. 16 è mostrato un esempio di plasticità nella corteccia motoria di soggetti adulti che hanno imparato ad eseguire una particolare sequenza motoria con le dita della mano sinistra che consiste nella flessione in sequenza delle dita 5, 2, 4, 3 e di nuovo 5. Immaginate di dovere svolgere voi questo compito: con la pratica diventate sempre più rapidi nell'eseguirlo, come quando si impara a suonare la chitarra e la mano sinistra viene usata per premere le corde sul manico. Quando dopo settimane di allenamento si va a vedere con la risonanza magnetica l'estensione della corteccia motoria attivata quando il soggetto esegue la sequenza per cui ha fatto pratica si osserva in tutti i soggetti che l'esecuzione della sequenza appresa recluta più cellule della corteccia motoria dell'esecuzione di una sequenza su cui il soggetto non si è esercitato. Se ne deduce che l'apprendimento ha modificato la mappa somatotopica della corteccia motoria, determinando un maggior reclutamento di neuroni nell'esecuzione della sequenza appresa.

Come può avvenire questo maggior reclutamento? Non sembrano crearsi nuove connessioni, ma si ritiene che cambi l'efficacia sinaptica di quelle già esistenti con le stesse regole che abbiamo visto al lavoro durante lo sviluppo. La ripetuta coattivazione

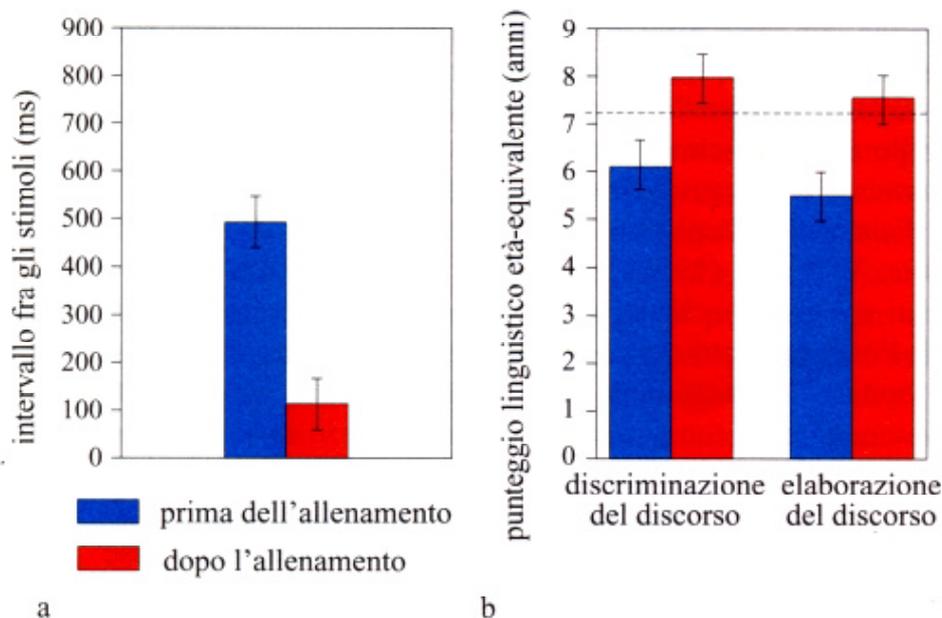


Fig. 18 Risultati dello studio condotto in un gruppo di bambini con disturbi del linguaggio legati alla difficoltà di discriminare suoni di breve durata. In A è mostrato il miglioramento nella capacità di discriminare tale tipo di suoni in seguito all'allenamento. All'inizio (barre scure) i bambini riescono a discriminare solo stimoli ben spazati fra di loro (intervallo fra gli stimoli intorno a 500 msec). Alla fine dell'allenamento i bambini sono in grado di discriminare tra stimoli che distano tra loro solo 100 millisecondi. In B è mostrato l'effetto che questo miglioramento nella capacità di discriminare stimoli acustici produce sulle capacità linguistiche dei bambini. Prima dell'allenamento i bambini erano al di sotto del punteggio tipico della loro età anagrafica (7 anni) ma dopo l'allenamento lo raggiungono o addirittura lo superano

di gruppi di neuroni impegnati dalla pratica dell'apprendimento determina un rafforzamento dell'efficacia delle loro connessioni a livello corticale, in base al principio di Hebb.

Ovviamente ci sono i periodi critici anche qui, infatti se io inizio a suonare uno strumento a corda entro i 10 anni (Fig. 17), la modificazione della mappa della mano è molto più grande che se inizio a suonarla a 15 anni. Questo è ovvio. Il periodo critico è un concetto da cui non si sfugge. Però anche in questi soggetti che hanno iniziato più tardivamente vedo delle modificazioni corticali che corrispondono ad un effettivo miglioramento nelle capacità di suonare lo strumento.

Dati recenti indicano che è possibile sfruttare l'effetto dell'apprendimento nell'indurre plasticità nei circuiti corticali anche per migliorare funzioni piuttosto elevate come il linguaggio.

In Fig. 18 è mostrato il risultato di un esperimento effettuato con un gruppo di bambini che hanno difficoltà di apprendimento del linguaggio alla cui base c'è un problema sensoriale. Infatti questi bambini hanno difficoltà a discriminare i suoni di breve

durata. Quindi per loro “ba” e “da” sono la stessa cosa perché non riescono a discriminare il breve suono della consonante, “b” e “d” sono lo stesso suono. Nell’esperimento di cui parliamo questi bambini sono stati sottoposti ad un programma di apprendimento percettivo acustico mediante l’uso di giochi intensivi in cui, con dei premi come dolcini o altro, venivano motivati a discriminare suoni di breve durata e presentati con un intervallo di tempo fra l’uno e l’altro sempre più breve. Il risultato è molto chiaro: mentre prima avevano bisogno che i due suoni fossero distanziati di quasi mezzo secondo per poterli discriminare, dopo l’allenamento già con 100 millisecondi di differenza li discriminano bene. In parallelo, le loro capacità linguistiche migliorano vistosamente: la linea tratteggiata in Fig. 18 indica il livello che questi bambini dovrebbero avere sia per la discriminazione del discorso che per l’elaborazione in base alla loro età cronologica. E’ evidente che dopo l’allenamento il loro punteggio linguistico raggiunge livelli normali. Quindi un apprendimento su un compito acustico abbastanza semplificato migliora le capacità linguistiche.

L’effetto della pratica e dell’esercizio di una funzione si vede anche a livello di strutture come l’ippocampo. Recentemente è stato condotto un esperimento su un gruppo di persone che esercitano una particolare funzione che è la navigazione spaziale, ovvero la capacità di formare mappe mentali di luoghi e di essere in grado di utilizzarle per muoversi da un posto ad un altro. Sono stati presi in esame alcuni tassisti di una grande città, Londra, i quali chiaramente hanno una mappa spaziale della città molto precisa perché nel momento in cui voi siete a Grosvenor Square e chiedete al tassista di portarvi da Harrods non è che il tassista consulti la mappa cartacea, ma mentalmente traccia la via che vi porta da Grosvenor ad Elephant and Castle, sensi vietati compresi. Cosa si attiva nel nostro cervello quando mentalmente percorriamo una strada per recarci in un determinato posto? Si attiva l’ippocampo. Ebbene, nei tassisti, che del loro ippocampo fanno un uso abbastanza notevole, l’ippocampo posteriore si espande rispetto ai soggetti normali, a spese dell’ippocampo anteriore e questo è stato preso come ulteriore prova che l’esperienza rinforza le connessioni al punto che la struttura si espande. Il prof. Maffei dice spesso che il cervello è un po’ come un muscolo, che se è ben esercitato è un bel muscolone tonico, altrimenti rimane un po’ flaccidino. Così è per le nostre funzioni cerebrali, se le esercitiamo non solo si sviluppano bene ma si possono potenziare anche in soggetti adulti e si mantengono meglio durante l’invecchiamento.

L’ultima cosa che vorrei sottolineare è proprio questa: l’importanza di uno “stile di vita” ricco di attività, anche fisica, e di esercizio delle funzioni cerebrali nel favorire mantenimento delle capacità cognitive. Le osservazioni iniziali sugli effetti benefici di uno stile di vita “ricco” (definito in laboratorio come “esposizione ad ambiente arricchito”) risalgono a molti decenni fa ma solo recentemente sono state riprese in maniera sistematica e gli effetti dell’ambiente arricchito collegati con il fenomeno della neurogenesi nell’adulto. Il dogma era che le cellule nervose vengono tutte generate nella fase proliferativa embrionale con l’eccezione di un paio di strutture che sono appunto l’ippocampo e in parte il cervelletto, che hanno una zona germinativa più tardiva perinatale, quindi nell’adulto non vengono generate nuove cellule nervose.

Invece ora è chiaro che nell'ippocampo adulto ci sono cellule pronte a duplicarsi, pronte a diventare nuovi neuroni. In particolare la presenza di neuroni nuovi, generati nell'adulto, è stata dimostrata in una suddivisione dell'ippocampo che è il "giro dentato". In un recente esperimento hanno cercato di vedere se lo stile di vita da "patata bollita", sedentario, oppure uno stile di vita un pochino più ricco di stimolazioni potesse influenzare la generazione di nuove cellule nel giro dentato ma soprattutto il comportamento esplorativo. Il roditore ha una grande capacità di orientamento spaziale perché è un esploratore, cerca il cibo e poi deve tornare alla tana, quindi deve mantenere in memoria dov'è la sua posizione attuale rispetto alla sua tana e l'ippocampo è ovviamente importante per questo. I gruppi sperimentali che sono stati confrontati sono un gruppo di normali topolini che vivono in una normale gabbia di laboratorio, senza possibilità di esplorare nuove cose ed un gruppo di topolini tenuti in una gabbia un po' più grande, con la possibilità di compiere esercizio fisico e con oggetti da esplorare che vengono cambiati ogni giorno. Questi topini sono stati confrontati poi nella risoluzione di un problema di navigazione spaziale che è il "labirinto d'acqua di Morris". In questo test gli animali vengono posti in una vasca circolare piena di acqua resa opaca in cui c'è una piattaforma sommersa e il topino deve imparare dov'è la piattaforma sommersa, su cui può salire per uscire dall'acqua, sfruttando gli stimoli esterni come punti di riferimento per farsi una mappa della vasca in modo da sapere in quale punto dirigersi per trovare la piattaforma. Il risultato è che i topi esposti ad ambiente arricchito imparano prima a trovare la piattaforma rispetto ai topi sedentari. In correlazione con questo effetto sulla memoria spaziale, l'esposizione ad ambiente arricchito determina una maggior presenza di cellule neuronali di nuova generazione nei topi arricchiti che nei topi non arricchiti. Anche topini anziani che mostrano deterioramento delle facoltà di memoria proprio come noi beneficiano dell'esposizione ad ambiente arricchito. Il vecchio concetto dei nostri nonni che fare dell'esercizio fisico, rimanere attivi e curiosi, leggere, interessarsi anche in vecchiaia può essere utile, sembra proprio vero.

Concludiamo quindi con il secondo messaggio: non solo è importante allenare il cervello quando siamo giovani, ma è importante continuare a mantenerlo allenato anche quando giovani non siamo più.

Fattori genetici nello sviluppo del Sistema Nervoso Centrale

YURI BOZZI

ISTITUTO DI NEUROSCIENZE DEL CNR, PISA

Lo sviluppo embrionale del sistema nervoso centrale dei Vertebrati rappresenta uno dei capitoli più affascinanti della biologia dello sviluppo. Numerosi studi, condotti a partire dagli inizi del secolo scorso, hanno permesso di capire che le principali fasi di questo processo sono strettamente controllate da fattori genetici, conservati in tutta la scala evolutiva. In questo articolo descriverò in modo schematico le fasi salienti dello sviluppo embrionale del sistema nervoso centrale, ed analizzerò in dettaglio l'azione specifica di alcuni geni fondamentali per lo sviluppo del cervello e di altre strutture nervose.

Lo sviluppo embrionale del sistema nervoso

Analizzando lo sviluppo embrionale del cervello umano, l'aspetto più evidente è sicuramente il notevole aumento delle dimensioni che si verifica durante i nove mesi

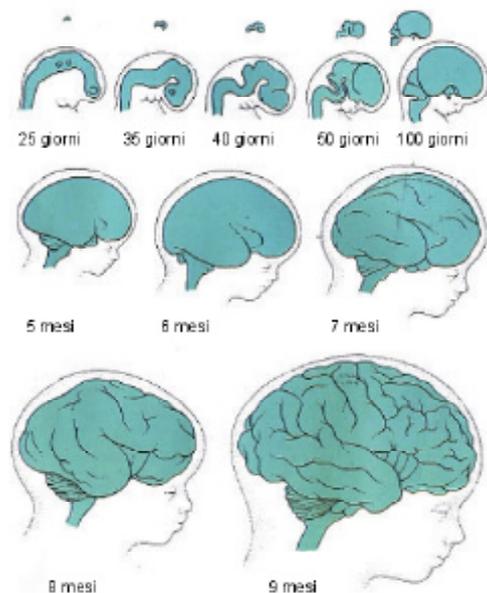


Figura 1. Sviluppo embrionale del cervello umano. Le prime fasi, rappresentate nella prima riga in alto, sono riprodotte a maggiore ingrandimento nella seconda riga per chiarezza. Si osservi il notevole aumento di dimensione degli emisferi cerebrali nel corso dei 9 mesi di gestazione.

di gestazione (Figura 1). Questo aumento di dimensioni dipende essenzialmente dall'accrescimento degli emisferi cerebrali. Il notevole sviluppo degli emisferi cerebrali, e l'estrema specializzazione delle funzioni delle diverse aree cerebrali presenti nei due emisferi, è in effetti una peculiarità dei Mammiferi, e dei Primati in particolare, Uomo incluso. In quale modo si formano gli emisferi cerebrali? In quale modo essi si suddividono, dando origine a differenti regioni selettivamente destinate a controllare funzioni ben precise, quali la vista, l'udito, il tatto, il gusto, l'olfatto, il movimento? In quale modo, all'interno degli emisferi cerebrali, miliardi di cellule nervose si connettono in maniera estremamente ordinata, permettendo la comunicazione tra regioni diverse del sistema nervoso, anche distanti tra loro?

Si ritiene attualmente che questi delicati processi siano strettamente controllati da fattori genetici, che agiscono durante

le varie fasi dello sviluppo embrionale del sistema nervoso. Le fasi principali dello sviluppo del sistema nervoso sono essenzialmente quattro, tutte estremamente conservate durante l'evoluzione dei Vertebrati, dai Pesci all'Uomo:

- 1) Induzione neurale.
- 2) Suddivisione del sistema nervoso in regioni principali.
- 3) Proliferazione, migrazione e differenziamento delle cellule nervose.
- 4) Crescita dei prolungamenti e formazione dei contatti tra cellule nervose.

Il primo abbozzo di sistema nervoso si forma poco dopo la fecondazione, quando l'embrione è ancora costituito da tre principali strati di cellule ("foglietti": ectoderma, mesoderma, endoderma). In questa fase, una serie precisa di segnali scambiati fra questi foglietti portano alla formazione del "tubo neurale". Successivamente, il tubo neurale si vescicola, dando origine prima a tre poi a cinque vescicole, già determinate a formare tutte le strutture del sistema nervoso centrale, dagli emisferi cerebrali al midollo spinale. Parallelamente, le cellule nervose (neuroni) proliferano e migrano fino a trovare la loro zona definitiva di ubicazione, dove si differenziano, cioè acquisiscono determinate proprietà morfologiche e funzionali. Successivamente, i neuroni estendono i loro prolungamenti, i cosiddetti "assoni", in modo da stabilire contatti tra loro. Inizialmente, questi contatti ("sinapsi") tra i vari neuroni vengono generati in largo eccesso. L'ultima fase dello sviluppo embrionale, di fondamentale importanza per l'acquisizione di una corretta funzione del sistema nervoso, è infine rappresentata dalla selezione di queste sinapsi, al fine di ottenere una precisa rete di connessioni tra le varie aree del sistema nervoso. Vediamo adesso un po' più in dettaglio queste diverse fasi dello sviluppo embrionale del sistema nervoso.

Induzione neurale. L'induzione neurale è un concetto molto vecchio nella biologia dello sviluppo. Nel 1924, Spemann e Mangold dimostrarono per la prima volta che nell'embrione di Anfibia, poco dopo la fecondazione, i territori che daranno origine al sistema nervoso centrale sono determinati. I due scienziati trapiantarono infatti da un embrione a un altro, in posizione simmetricamente opposta a quella di origine, una piccola regione del mesoderma dorsale (chiamata poi "organizzatore di Spemann"), ed osservarono che la regione trapiantata era in grado di indurre, a partire dal neuroectoderma, la formazione di un secondo sistema nervoso completo, simmetrico a quello che si formava normalmente. Studi molto recenti hanno poi confermato questi esperimenti, ed hanno permesso di cominciare ad individuare i geni che codificano per le molecole coinvolte nei fenomeni di induzione neurale. Attualmente si ritiene che i geni "*noggin*" e "*chordin*" siano due dei più importanti fattori che regolano questo processo.

Suddivisione del sistema nervoso in regioni principali. Il primo abbozzo di sistema nervoso è costituito da tre vescicole, in posizione cefalica, che daranno origine al cervello vero e proprio, e dal tubo neurale, in posizione caudale, che darà origine al midollo spinale. La più anteriore delle tre vescicole, il *prosencefalo*, darà origine agli emisferi cerebrali e alle aree sottocorticali; la seconda, il *mesencefalo*, darà origine alle parti posteriori del

cervello; dalla terza, il *romboencefalo*, si svilupperanno il ponte, il cervelletto ed il midollo allungato. Successivamente, queste tre vescicole si differenziano in cinque vescicole principali. Il prosencefalo si suddivide infatti in *telencefalo* (che darà origine agli emisferi cerebrali) e *diencefalo* (dal quale si svilupperanno gli occhi e le aree sottocorticali del talamo e dei gangli della base). Il romboencefalo pure si suddivide in due vescicole, dette *metencefalo* e *mielencefalo*, dal quale si formeranno rispettivamente ponte/cervelletto e midollo allungato. Come vedremo nei paragrafi successivi, si cominciano a conoscere in dettaglio i geni che regolano questa fase dello sviluppo del sistema nervoso.

Proliferazione, migrazione e differenziamento dei neuroni. Mentre il sistema nervoso si suddivide nelle sue principali strutture, descritte sopra, i neuroni proliferano, migrano verso la loro sede definitiva ed acquisiscono proprietà morfologiche e funzionali ben precise. Questi processi hanno caratteristiche distinte nelle diverse regioni del sistema nervoso, ed è estremamente difficile descriverli e riassumerli in poche righe. Tuttavia, numerosi studi dimostrano che lo sviluppo della corteccia cerebrale dei Mammiferi “riassume” perfettamente la successione degli eventi di proliferazione, migrazione e differenziamento neuronale, e per questo motivo rappresenta un ottimo esempio per descrivere questi processi. La corteccia cerebrale si forma inizialmente come uno strato di neuroni in attiva proliferazione. Da questo strato proliferativo, le cellule migrano poi lentamente fino ad assumere la loro posizione finale; prima si formano gli strati più esterni, poi quelli interni; parallelamente a questo processo di migrazione, le cellule si differenziano nei diversi tipi neuronali che andranno a formare la corteccia cerebrale dell'animale adulto.

Crescita degli assoni e formazione delle sinapsi. Verso la fine dello sviluppo embrionale, i neuroni estendono i loro prolungamenti, chiamati assoni, verso i loro bersagli specifici, rappresentati da altri neuroni o da tessuti non nervosi (quali ad esempio i muscoli). La crescita degli assoni, e la successiva formazione delle sinapsi durante lo sviluppo embrionale è un fenomeno estremamente importante per l'acquisizione delle proprietà funzionali del sistema nervoso maturo. Uno degli esempi più studiati di formazione delle sinapsi è rappresentato dalla “sinapsi neuromuscolare”, cioè la giunzione tra nervo e muscolo. Questa sinapsi si forma inizialmente con un gran numero di terminazioni nervose sul muscolo, estremamente ramificate ma non funzionanti. Lentamente, durante lo sviluppo embrionale, queste terminazioni diventano molto meno ramificate, e diventano attive grazie alla comparsa, sul muscolo, di specifici recettori di membrana sensibili agli impulsi trasmessi dal nervo stesso.

Modelli animali per lo studio del sistema nervoso

Tutte le varie fasi dello sviluppo del sistema nervoso sopra descritte sono strettamente regolate da fattori genetici. In quale modo si può studiare, in laboratorio, la funzione di questi geni? L'utilizzo degli animali transgenici, reso possibile dal notevole sviluppo delle tecnologie dell'ingegneria genetica negli ultimi venti anni, rappresenta probabil-

mente il più potente strumento per l'analisi della funzione di un gene *in vivo*, ovvero direttamente nell'animale. Le moderne biotecnologie permettono infatti di creare animali (principalmente topi) geneticamente modificati nei quali un gene viene prodotto in eccesso (topi *transgenici*) oppure totalmente eliminato (topi *knock-out*). Con il termine di topo *transgenico* si intende tipicamente un topo che porta, nel proprio patrimonio genetico, numerose copie di un determinato gene (che può essere sia di topo che di un'altra specie). Un topo transgenico può essere ottenuto in laboratorio iniettando il DNA codificante il gene di interesse direttamente all'interno di un uovo fecondato *in vitro* (Figura 2a). Questo DNA si andrà ad integrare nel genoma dell'embrione e sarà presente in tutte le cellule del topo transgenico che si svilupperà dall'embrione. In questo modo, è possibile studiare, *in vivo*, l'effetto della sovrapproduzione di un determinato gene. Un altro aspetto molto interessante di questa tecnica è rappresentato dalla possibilità di modificare il gene di interesse in modo che, una volta iniettato nell'embrione, sia attivo solo in alcune cellule (per esempio, nel cervello); in questo modo, è possibile studiare la funzione del gene stesso solo in alcuni organi e non in altri. Infine, è anche possibile iniettare un gene codificante per una proteina fluorescente oppure facilmente identificabile grazie ad una reazione enzimatica, in modo da poter studiare in dettaglio la localizzazione della proteina stessa, identificando con precisione le cellule nelle quali essa agisce.

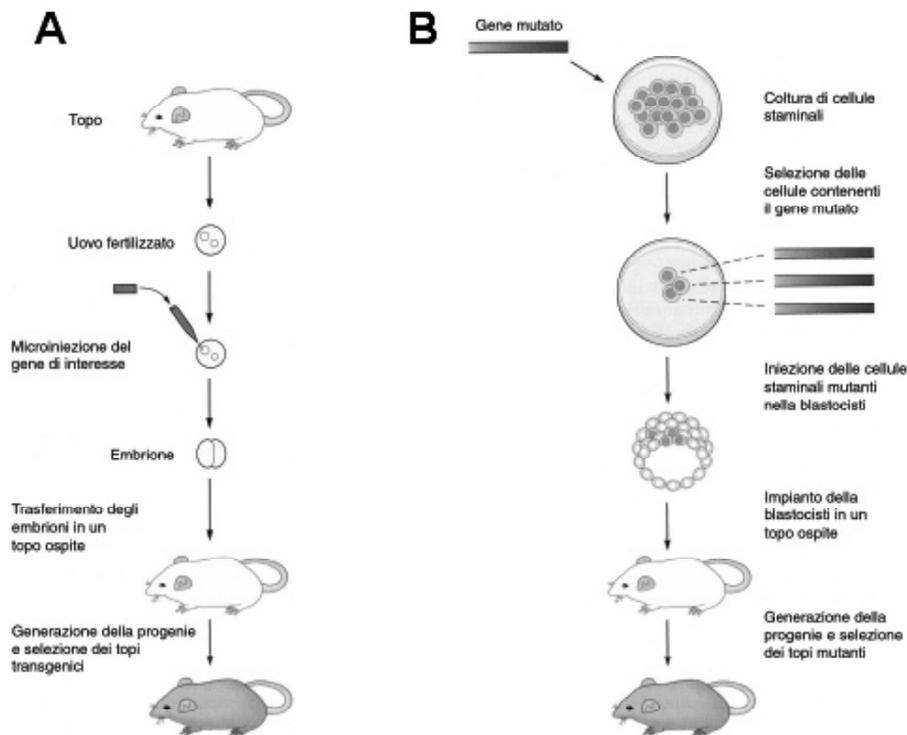


Figura 2. Rappresentazione schematica delle procedure utilizzate per ottenere topi transgenici (A) e "knock-out" (B).

Con il termine di topo “*knock-out*” si intende invece un topo nel quale entrambe le copie di un determinato gene vengono mutate in modo da rendere il gene stesso completamente inattivo. Il gene viene inizialmente mutato in laboratorio, e in seguito viene introdotto in cellule embrionali totipotenti, nelle quali il gene mutato si integra nella posizione corrispondente al gene non mutato, rimpiazzandolo completamente. Il gene mutato, inattivo, si integra quindi nel genoma nella esatta posizione in cui normalmente è funzionante; per questo motivo questa tecnica prende anche il nome di “mutagenesi bersagliata”. Le cellule totipotenti che hanno integrato il gene mutato vengono poi selezionate e trapiantate in un embrione di topo ai primi stadi di sviluppo. Queste cellule totipotenti portanti la mutazione andranno a formare tutte le cellule del corpo dell’animale, comprese le cellule germinali. In questo modo la mutazione potrà essere trasmessa alla progenie (Figura 2b).

I geni che controllano la formazione delle aree cerebrali

Gli studi condotti da molti laboratori negli ultimi quindici anni hanno permesso di individuare un gran numero di geni coinvolti nelle varie fasi dello sviluppo del sistema nervoso centrale. In questo capitolo mi soffermerò solo su alcuni di questi, tutti appartenenti ad una “famiglia” di geni che svolgono un ruolo chiave nella determinazione e nella specificazione delle differenti aree del sistema nervoso centrale, ed in particolare del cervello. Come già brevemente descritto, la specificazione delle differenti aree del cervello è un fenomeno chiaramente controllato da fattori genetici. Un classico esperimento di una decina di anni fa aiuta a capire questo aspetto. Gli autori dello studio utilizzarono un topo transgenico in grado di produrre, nelle parti anteriori degli emisferi del cervello embrionale, una proteina normalmente non presente nel cervello del topo (la beta-galattosidasi batterica, “LacZ”). La presenza di questa proteina può essere rivelata grazie ad una reazione enzimatica che colora di blu le cellule che la producono. Trapiantando la corteccia cerebrale embrionale anteriore nella zona posteriore e lasciando poi sviluppare l’animale, gli autori dello studio osservarono che nel cervello del topo adulto la colorazione blu era presente nella parte posteriore degli emisferi cerebrali (Figura 3). Questo esperimento dimostra che un gene attivo nella corteccia anteriore durante lo sviluppo embrionale continua ad essere attivo, dopo il trapianto nella zona posteriore, anche nel cervello adulto. In altre parole, le cellule che derivano dalla corteccia anteriore, anche se trapiantate in un’altra regione della corteccia cerebrale, mantengono le loro proprietà genetiche, che non vengono influenzate dal cambiamento di posizione. Ne deriva che durante fasi precise dello sviluppo embrionale, le proprietà delle diverse aree del cervello sono essenzialmente specificate da fattori genetici.

a) I GENI CONTENENTI “HOMEBOX”

Quali sono i geni coinvolti in questi fenomeni di specificazione territoriale nel cervello? Fino a circa quindici anni fa, non si sapeva ancora quali potessero essere i geni coinvolti nello sviluppo del sistema nervoso centrale dei Vertebrati. Tuttavia, suggerimenti interessanti derivavano da studi di genetica condotti sul moscerino della

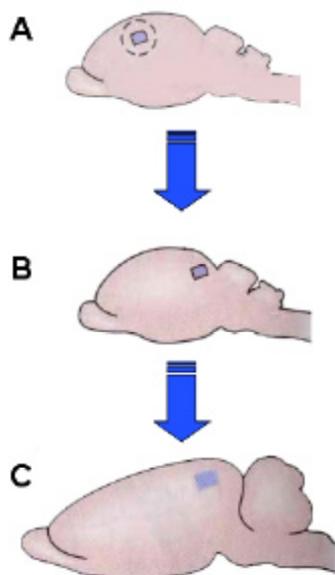


Figura 3. Le proprietà delle aree cerebrali, stabilite geneticamente, non vengono influenzate da fattori esterni. Gli autori di questo studio hanno utilizzato un topo transgenico che esprime il gene LacZ (indicato in blu) nella corteccia cerebrale anteriore dell'embrione (A). Il trapianto di quest'area nella corteccia visiva (B) non altera il destino di queste cellule: nell'animale adulto, la corteccia visiva continua ad esprimere il gene LacZ (C).

frutta, *Drosophila melanogaster*. Da tempo infatti erano stati individuati in *Drosophila* i cosiddetti "geni omeotici", responsabili della specificazione delle differenti aree del corpo. Con il termine di "mutazione omeotica" si intende semplicemente la formazione di una parte del corpo al posto di un'altra. Uno degli esempi più noti è la mutazione del gene "antennapedia" in *Drosophila*, che determina la crescita di un paio di zampe al posto delle antenne.

Che cosa sono i geni omeotici? I geni omeotici codificano per fattori di trascrizione, cioè proteine coinvolte nella "trascrizione" del DNA. Come è noto, la produzione di una proteina a partire dalla sequenza di DNA di un gene richiede essenzialmente una fase di "trascrizione" (la produzione dell'RNA messaggero -mRNA- a partire dal DNA), che avviene nel nucleo della cellula, seguita dalla fase di "traduzione" (la produzione della proteina a partire dal mRNA), che avviene a livello dei ribosomi, nel citoplasma. La trascrizione di un gene viene svolta direttamente dall'enzima "RNA Polimerasi", la cui azione è modulata da proteine regolatorie dette appunto "fattori di trascrizione". I fattori di trascrizione contengono due regioni principali: il "dominio di legame al DNA" permette al fattore di trascrizione di legarsi a specifiche sequenze di DNA vicine al punto di inizio di un gene, mentre il "dominio di attivazione della trascrizione" permette l'interazione del fattore di trascrizione con la RNA Polimerasi. In pratica, i fattori di trascrizione si legano al DNA in una posizione molto vicina all'inizio di un gene e modulano l'azione della RNA Polimerasi, attivando o bloccando la trascrizione del gene stesso. I fattori di trascrizione sono fondamentali per determinare il destino e la funzione di tutte le cellule di un organismo. Come è noto, infatti, tutte le cellule di un organismo pluricellulare contengono esattamente lo stesso patrimonio genetico. Le cellule del cuore, però, sono assai diverse da quelle del cervello, e questo dipende dal fatto che in ciascun organo (e nelle varie parti di un organo) ciascuna cellula "esprime" un particolare gruppo di geni. Ciascuna cellula è unica proprio in base a come viene regolata -attraverso l'azione dei fattori di trascrizione- la trascrizione dei suoi geni. Questo principio è valido anche per la regolazione delle diverse fasi dello sviluppo embrionale di organo. In altre parole, gli stessi geni all'interno di una cellula possono essere regolati in maniera differente man mano che lo sviluppo embrionale procede,

permettendo così l'acquisizione di caratteristiche funzionali sempre più specializzate da parte della cellula stessa. Si capisce bene quindi che i fattori di trascrizione giocano un ruolo cruciale nel regolare lo sviluppo embrionale: più precoce è la loro azione, e maggiori saranno le funzioni che essi andranno a controllare. Ad esempio, un fattore di trascrizione attivo in una regione del cervello durante fasi molto precoci di sviluppo regolerà in modo determinante sia la struttura che la funzione di quella zona del cervello, e mutazioni a carico di questo gene avranno probabilmente effetti devastanti (incompatibili con la vita) sullo sviluppo del cervello.

Nel sistema nervoso, i geni "capo-regolatori", in grado cioè di specificare una determinata struttura e funzione, non sono molto numerosi. Tra questi, i geni omeotici sono stati tra i primi ad essere scoperti. Come detto all'inizio della relazione, in *Drosophila* i geni omeotici sono responsabili della specificazione delle differenti aree del corpo. Nei Vertebrati, gli omologhi dei geni omeotici, i geni *Hox*, scoperti circa quindici anni fa, sono invece responsabili della specificazione dei diversi segmenti dell'asse antero-posteriore del corpo (midollo spinale, nervi, vertebre, muscoli intercostali). In base alla precisa combinazione dei geni *Hox* nei differenti segmenti dell'asse antero-posteriore, le varie strutture (dal midollo allungato sino alla fine del midollo spinale) acquisiscono proprietà strutturali e funzionali ben precise. I geni *Hox*, come i loro omologhi in *Drosophila*, sono fattori di trascrizione appartenenti alla grande famiglia dei "geni contenenti homeobox", che deriva il nome dal loro specifico dominio di legame al DNA: l'*homeobox*, appunto.

b) I GENI *EMX* E *OTX* E LA FORMAZIONE DELLA CORTECCIA CEREBRALE

Attorno al 1990, quindi, si cominciava a capire che i geni *Hox* dei Vertebrati determinano la struttura e la funzione della parte caudale del sistema nervoso (midollo allungato e midollo spinale). Non c'era però nessuno studio che dimostrasse l'esistenza di geni responsabili della specificazione della parte anteriore del sistema nervoso, ed in particolare del cervello. La scoperta dell'esistenza di geni di questo tipo si deve al lavoro di due scienziati italiani, Edoardo Boncinelli e Antonio Simeone, che nel 1992 dimostrarono che nel topo esistono quattro geni, denominati rispettivamente *Otx1*, *Otx2*, *Emx1* ed *Emx2*, che sono attivi nella parte più cefalica del sistema nervoso centrale in sviluppo (gli *Otx* nel mesencefalo, nel diencefalo e nel telencefalo; gli *Emx* principalmente nel telencefalo) e controllano la formazione delle diverse strutture cerebrali. I geni *Otx* ed *Emx* (che sono presenti anche nell'uomo) sono gli omologhi dei geni *Orthodenticle* ed *Empty Spiracles*, che in *Drosophila* controllano l'identità di alcune parti della testa. Come gli *Hox*, anche gli *Otx* e gli *Emx* sono fattori trascrizionali contenenti homeobox. Qual è la loro funzione? Lo studio delle mutazioni di questi geni, condotto sia nel topo che nell'uomo, ha permesso di capire che essi sono fondamentali per lo sviluppo di alcune aree del cervello, in particolare della corteccia cerebrale. Ad esempio, il gruppo di Boncinelli ha recentemente dimostrato che nei topi "knock-out" per il gene *Emx2*, nei quali *Emx2* non è attivo, le aree visive della corteccia, localizzate nella porzione occipitale (posteriore) degli emisferi cerebrali, si restringono (Figura 4). Questo significa che *Emx2* è implicato nella specificazione di

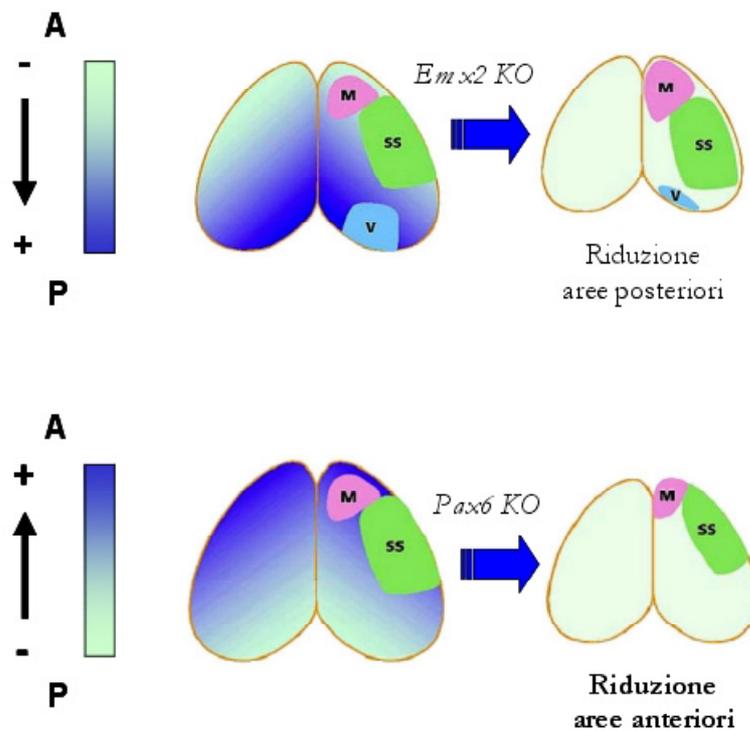


Figura 4. Effetto del “knock-out” dei geni *Emx2* e *Pax6* sulla espansione delle aree cerebrali nel topo. A sinistra sono schematizzati i gradienti di espressione dei geni *Emx2* (in alto) e *Pax6* (in basso) lungo l’asse antero-posteriore (A, P) degli emisferi cerebrali. Abbreviazioni: M, area motoria; SS, area somatosensoriale; V, area visiva.

queste aree. L’importanza di questo gene nella formazione degli emisferi cerebrali è confermata anche dalla scoperta, sempre del gruppo di Boncinelli, che nell’uomo alcune mutazioni nel gene *Emx2* sono la causa di una grave malformazione del cervello, chiamata schizencefalia, caratterizzata da malformazioni degli emisferi cerebrali e grave ritardo mentale. Il gruppo di Antonio Simeone ha inoltre dimostrato che nei topi “knock-out” per il gene *Otx1* si verifica una fortissima riduzione dello spessore della corteccia cerebrale, accompagnata dalla comparsa di crisi epilettiche. Questi tre esempi dimostrano chiaramente come i geni *Emx* e *Otx* siano cruciali per lo sviluppo delle proprietà morfologiche e funzionali della corteccia cerebrale.

c) IL GENE *PAX6*: FORMAZIONE DELL’OCCHIO E DELLA CORTECCIA CEREBRALE

Tra i geni contenenti homeobox coinvolti nello sviluppo del sistema nervoso, il gene *Pax6* rappresenta un altro esempio estremamente interessante. Nell’uomo la mutazione di questo gene causa una patologia, conosciuta col nome di “aniridia”, caratterizzata dalla perdita dell’iride e da malformazioni della corteccia cerebrale. Studi condotti sia in *Drosophila* che nel topo hanno confermato che *Pax6* è un gene importante per lo sviluppo di alcune strutture del sistema nervoso centrale anteriore, quali l’occhio e gli

emisferi cerebrali. Ad esempio, sovraesprimendo *Pax6* (sia di mosca che di Vertebrato) in un embrione di *Drosophila*, si ottiene una mosca adulta con occhi ectopici, cioè occhi normali formati in posizioni del corpo diverse da quelle in cui l'occhio si forma normalmente. Questo dimostra che *Pax6* è sufficiente per formare un occhio correttamente costruito. Inoltre, *Pax6* è anche necessario per la formazione dell'occhio, perché in topi "knock-out" per *Pax6*, gli occhi sono di dimensioni ridotte se non del tutto assenti.

Infine, studi condotti sempre sui topi "knock-out" per *Pax6* dimostrano che questo gene è importante anche per la determinazione delle aree anteriori della corteccia cerebrale. In questo topo mutante, infatti, le parti anteriori della corteccia cerebrale corrispondenti alle aree somato-sensoriali e motorie (responsabili del tatto e dell'esecuzione del movimento) hanno dimensioni estremamente ridotte (Figura 4). Questo esempio, insieme a quello sopra descritto a proposito del gene *Emx2*, illustra chiaramente come durante lo sviluppo embrionale del sistema nervoso centrale geni diversi possono cooperare per specificare la struttura e la funzione di una determinata struttura. Infatti, *Emx2* è normalmente molto espresso nelle aree posteriori della corteccia cerebrale, mentre *Pax6* è molto espresso nelle aree anteriori. Gli effetti del "knock-out" di questi due geni sono praticamente speculari, come abbiamo già visto (Figura 4). Probabilmente, uno dei fattori importanti per la creazione delle aree della corteccia cerebrale è proprio la corretta proporzione di questi due geni, presenti ciascuno in quantità variabili (secondo un gradiente) dalle zone anteriori alle zone posteriori.

Considerazioni riassuntive

Come abbiamo visto in precedenza, tutte le fasi dello sviluppo embrionale del sistema nervoso centrale, dalla formazione precoce del tubo neurale fino alla comparsa di contatti sinaptici funzionanti tra i vari neuroni, sono geneticamente predeterminate. I principali geni che regolano lo sviluppo del sistema nervoso sono conservati durante l'evoluzione, dalla *Drosophila* all'uomo. Tra questi, i geni codificanti per fattori di trascrizione contenenti "homeobox" svolgono un ruolo molto importante. Questi geni agiscono in stretta cooperazione gli uni con gli altri, regolando in modo preciso la struttura e la funzione delle diverse regioni del sistema nervoso. Infine, mutazioni che colpiscono i geni homeobox possono essere (se non letali) causa di gravi malformazioni e/o disfunzioni del sistema nervoso adulto.

Ci si può chiedere quindi in che modo l'ambiente e l'esperienza possano modificare, durante la vita adulta, la struttura e la funzione del cervello, che sono così strettamente codificate da fattori genetici durante lo sviluppo. E inoltre: l'ambiente e l'esperienza sono importanti per un corretto funzionamento del cervello adulto? Questi argomenti sono stati trattati nell'intervento di N. Berardi.

Lettere consigliate

Edoardo Boncinelli *La formazione della corteccia cerebrale* In: *Biologia dello Sviluppo*, QUADERNI DE LE SCIENZE, Agosto 2002.

Vania Broccoli, Antonello Mallamaci, Edoardo Boncinelli. *Geni e cervello*. In: *Biologia dello Sviluppo*, QUADERNI DE LE SCIENZE, Agosto 2002
Lamberto Maffeti, Adriana Fiorentini *Arte e cervello* Zanichelli editore, 1995

La comunicazione intercellulare nel sistema nervoso centrale e i meccanismi a secondo messaggero

ANDREA MORIONDO

DIPARTIMENTO DI BIOLOGIA DELL'UNIVERSITÀ DI FERRARA

L'argomento di questa lezione è incentrato sulle comunicazioni che esistono a livello del sistema nervoso centrale, e principalmente quelle comunicazioni che sfruttano quei processi cellulari indicati come meccanismi a secondo messaggero.

Chiediamoci innanzitutto: perché deve esistere una struttura specializzata per permettere alle cellule del sistema nervoso centrale di comunicare tra loro? Questa domanda, che ai giorni nostri può apparire banale, non lo era ai tempi in cui i neuroanatomici dell'Ottocento iniziarono a fare delle sezioni istologiche di cervello e a studiarne la morfologia. Le colorazioni istologiche dell'epoca, infatti, conferivano al tessuto un

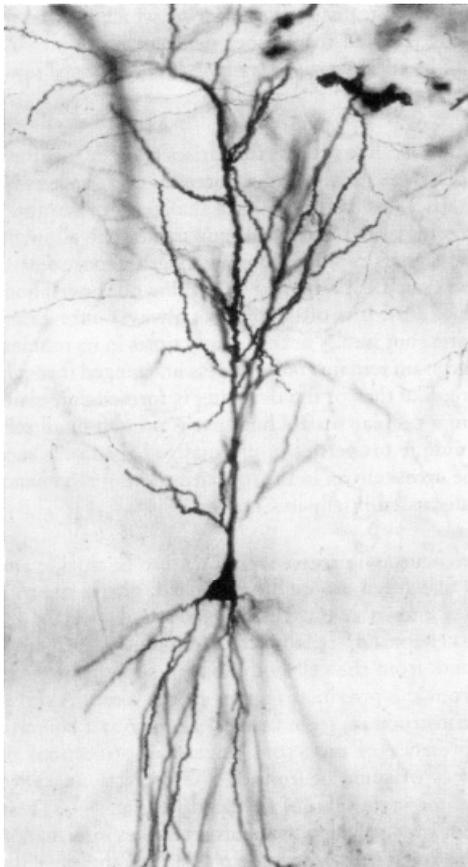


Fig. 1 Ramón Y Cajal, utilizzando il metodo di Golgi, scopre che le cellule sono evidenziate individualmente.

aspetto amorfo, esso appariva piuttosto come un sincizio, molto simile a quello muscolare. Però, grazie al metodo istologico dell'impregnazione argentea messo a punto da Camillo Golgi nel 1873 (in Fig. 1 si può vedere il risultato di tale metodica su di un preparato di cervelletto), si cominciarono ad evidenziare strutture cellulari abbastanza definite nell'ambito della massa amorfa del tessuto nervoso. Lo scienziato spagnolo Ramón y Cajal, sfruttando in modo magistrale la tecnica di Golgi, iniziò un'indagine estensiva sul sistema nervoso centrale e periferico. Grazie al suo studio prese sempre più consistenza l'idea che le cellule nervose fossero delle unità morfologicamente e funzionalmente distinte, e che, pertanto, dovessero utilizzare un meccanismo particolare per poter comunicare tra loro. Inizialmente la struttura di comunicazione che Cajal indicava come "articolazione" (e che fu poi designata da Sherrington con il termine "sinapsi"), venne considerata come una struttura puramente "anatomica". Le sinapsi erano generalmente considerate un luogo di comunicazione immediata tra cellule adiacenti, una specie

di contatto particolarmente intimo che permetteva il passaggio diretto del segnale da una cellula nervosa all'altra. L'idea di una sinapsi diversa e di una trasmissione complessa basata sull'uso di una sostanza chimica che agisse da tramite per il passaggio del segnale nervoso tra cellule distinte era abbastanza lontana. Era noto che il sistema nervoso comunicava e funzionava attraverso segnali elettrici, e appariva difficile pensare ad un processo di trasmissione complesso in grado di integrare i segnali elettrici e quelli chimici.

Nel 1921 Otto Loewi eseguì un celebre esperimento sulla stimolazione vagale del cuore (secondo la "leggenda", l'idea di questo esperimento gli venne in sogno), e dimostrò in modo convincente che le cellule nervose secernono sostanze chimiche che agiscono da trasmettitori o mediatori nel passaggio transcellulare dell'informazione. Come sappiamo, il cuore riceve l'innervazione attraverso il nervo vago che controlla la frequenza del battito cardiaco (innervazione parasimpatica): stimolando tale nervo la frequenza del battito cardiaco diminuisce. Loewi fece questo esperimento: preparò un cuore con l'innervazione vagale intatta ed un cuore senza nervo vago, li mise in soluzione salina in due contenitori comunicanti tra loro e registrò la frequenza di contrazione di entrambi i cuori. Poi stimolò il nervo vago del primo cuore (Fig. 2). La frequenza del battito del primo cuore diminuì dal suo livello basale, e, cosa inaspettata, diminuì dopo poco tempo anche la frequenza del battito del secondo cuore. Come

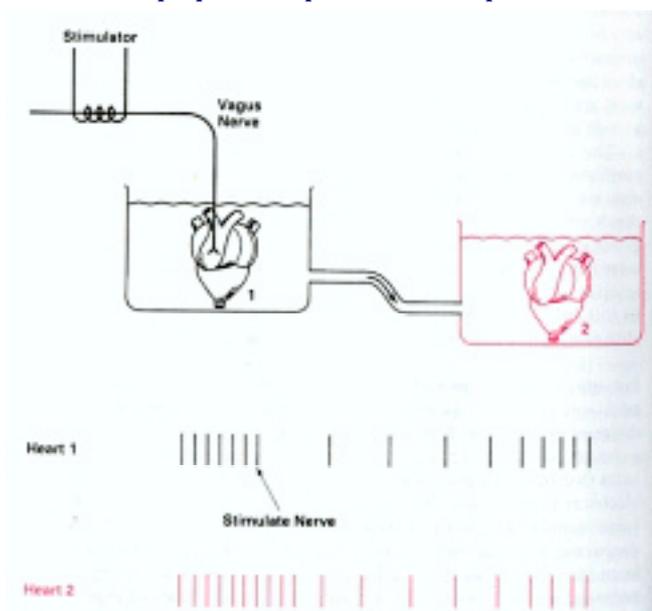
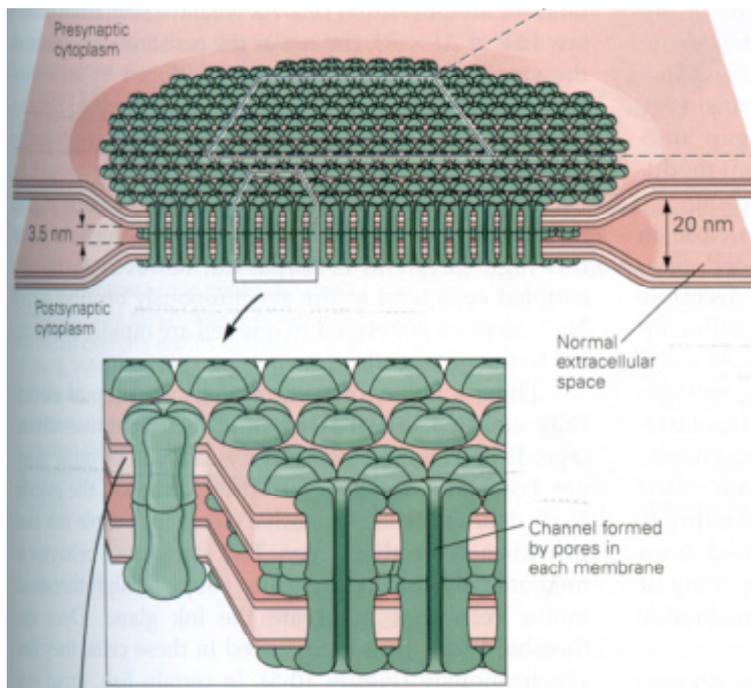


Fig. 2 Schema dell'esperimento di Otto Loewi del 1921: il cuore con l'innervazione vagale intatta induce il rallentamento del battito del secondo cuore, privo di innervazione vagale, ma immerso nello stesso bagno del primo. Le tracce in basso mostrano i singoli battiti dei due cuori con delle linee verticali.

Loewi suppose, doveva esserci quindi un messaggio, ovviamente non di tipo elettrico, che passava da un cuore all'altro. Sulla scorta di esperimenti di questo tipo, fatti da Loewi e da altri studiosi, si cominciò a pensare che la sinapsi potesse avere una natura diversa da quella puramente elettrica e si ipotizzò il concetto di sinapsi chimica. L'agente chimico responsabile dell'effetto della stimolazione vagale sul cuore (che Loewi aveva indicato come *Vagus-stoff* - "sostanza vagale"), fu poi identificato con l'acetilcolina, una molecola che ha il ruolo di neurotrasmettitore in molte sinapsi chimiche.

Come ora sappiamo bene, in realtà nel sistema nervoso

centrale esistono due tipi di sinapsi. La sinapsi elettrica, funzionalmente più semplice, rappresenta una via di comunicazione diretta tra due cellule adiacenti, e corrisponde in un certo senso al concetto primitivo di meccanismo di trasmissione ipotizzato nell'Ottocento, anche se, a differenza di quanto ritenevano gli antichi sostenitori della trasmissione elettrica, essa non si risolve in un semplice contatto intimo tra cellule nervose vicine. Morfologicamente le sinapsi elettriche appaiono come una zona di comunicazione simmetrica formata da proteine specifiche (Fig. 3) presenti nella membrana di entrambe le cellule impegnate nel contatto, che vanno a costituire una giunzione detta "giunzione comunicante" (o, in inglese, "gap junction" per la presenza di un sottilissimo spazio tra una cellula e l'altra di 3,5 nm - 1 nm è un miliardesimo di metro - che permetteva ai primi microscopisti elettronici di differenziare queste strutture da altri tipi di giunzioni in cui lo spazio intercellulare era completamente obliterato). Il termine *gap-junction*, seppure giustificato storicamente, è però in qualche modo fuorviante. Lo stretto spazio di queste giunzioni (*gap* in inglese vuol dire spazio, intervallo) è infatti attraversato da veri e propri canali di comunicazione intercellulari che si costituiscono per la giustapposizione "in registro" di due semi-canali presenti nelle due membrane che vengono a contatto. Questi semicanali sono formati dall'assemblaggio delle connesine (sei per ogni semicanale) che si dispongono circolarmente a delimitare un poro centrale. Attraverso il canale intercellulare formato



da queste proteine si ha il passaggio di ioni che mediano il trasporto di carica elettrica, e anche di piccole molecole fino all'incirca alle dimensioni del glucosio. Quindi nella sinapsi elettrica c'è il passaggio non solo di elettricità ma anche di metaboliti, per cui le cellule connesse attraverso questo tipo di giunzioni costituiscono un sincizio sia dal punto di vi-

Fig. 3 Schema di una *gap junction*: si osservano le membrane di due cellule contigue attraversate dalle proteine che servono da mediatori del contatto sinaptico. Nel dettaglio la struttura a "emicanale" che le connessioni formano tra le cellule adiacenti.

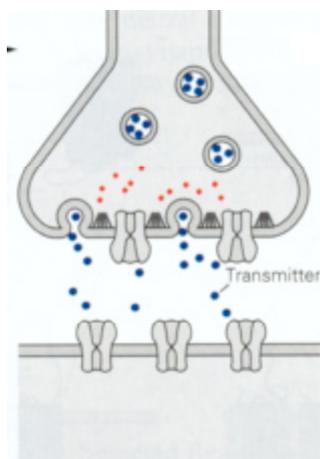


Fig. 4 La terminazione della cellula presinaptica presenta al suo interno delle strutture particolari, dette vescicole, che contengono il mediatore chimico che verrà rilasciato nello spazio sinaptico ed andrà a legarsi ai propri recettori presenti nella membrana postsinaptica.

sta funzionale (per la trasmissione del segnale elettrico), sia dal punto di vista metabolico.

Per quanto riguarda le sinapsi chimiche, la struttura è differente (Fig. 4): innanzitutto non esiste la simmetria presente nelle sinapsi elettriche, né dal punto di vista morfologico né da quello funzionale, (la trasmissione della sinapsi elettrica è normalmente bidirezionale: per la legge di Ohm, a seconda della differenza di potenziale applicata tra una cellula e l'altra, la corrente può fluire dalla cellula A alla B o viceversa). Nella sinapsi chimica invece la direzione del flusso dell'informazione è unidirezionale, va da una cellula (indicata come presinaptica) all'altra (cellula postsinaptica); e vi è anche una forte asimmetria a livello morfologico, poiché all'interno della terminazione vi sono molte piccole vescicole (nelle quali è accumulato il trasmettitore chimico). Inoltre la membrana presinaptica presenta delle strutture particolari, visibili in microscopia ottica e in microscopia elettronica classica come addensamenti, mentre la membrana postsinaptica può presentare delle invaginazioni, che permettono di aumentare la superficie sinaptica, ed altre specializzazioni anatomiche. Punto fon-

damentale, inoltre, è che la trasmissione del messaggio avviene tramite il rilascio di un mediatore chimico, un neurotrasmettitore. Di conseguenza ci sarà un sistema che permetterà al neurotrasmettitore di essere secreto dalla membrana presinaptica, ed un insieme di strutture proteiche sulla membrana postsinaptica (i "recettori" sinaptici) che dovranno riconoscere questo neurotrasmettitore e generare il segnale elettrico nella cellula postsinaptica. Come esempio di funzionamento di una sinapsi elettrica prendiamo in considerazione un particolare sistema di neuroni che nell'*Aplysia* (un nudibranchio marino) controlla la ghiandola dell'inchiostro. I neuroni di questo sistema sono "accoppiati" tra di loro da sinapsi elettriche (Fig. 5). Le sinapsi elettriche consentono ad un gruppo di cellule collegate tra loro di rispondere in maniera sincrona, perché attraverso di esse si realizza una comunicazione immediata e senza ritardi di trasmissione. Stimolando sufficientemente la coda dell'*Aplysia*, viene rilasciato il nero dalla ghiandola dell'inchiostro perché i tre neuroni che presiedono al rilascio del nero sono collegati tramite sinapsi elettriche e rispondono simultaneamente; se non lo facessero l'inchiostro non verrebbe rilasciato in maniera efficace. Se si registra la corrente o il potenziale delle cellule in questione (Fig. 6), si può osservare che le sinapsi elettriche riescono a far passare una certa quantità di corrente (secondo la legge di Ohm) in modo da ricalcare fedelmente lo stimolo iniziale. Le sinapsi elettriche non esistono solo tra neuroni, ma anche tra strutture di tipo diverso, particolarmente importanti quelle presenti nel cuore. E' proprio attraverso un sistema altamente

complesso ed integrato di sinapsi elettriche che l'onda di eccitazione diffonde negli atri e nei ventricoli rendendo possibile la contrazione efficace e coordinata delle fibre muscolari cardiache. Un'altra funzione importante delle sinapsi elettriche è la capacità che esse hanno di realizzare una media spaziale dei segnali elettrici generati dalle cellule comunicanti. In questo modo è possibile ridurre il "rumore" intrinseco ai meccanismi di produzione e trasmissione dei segnali elettrici nelle cellule nervose, e questo rende ragione della presenza di sinapsi elettriche ad alcuni livelli dei sistemi sensoriali, come per esempio nella retina, dove il problema del rapporto segnale-

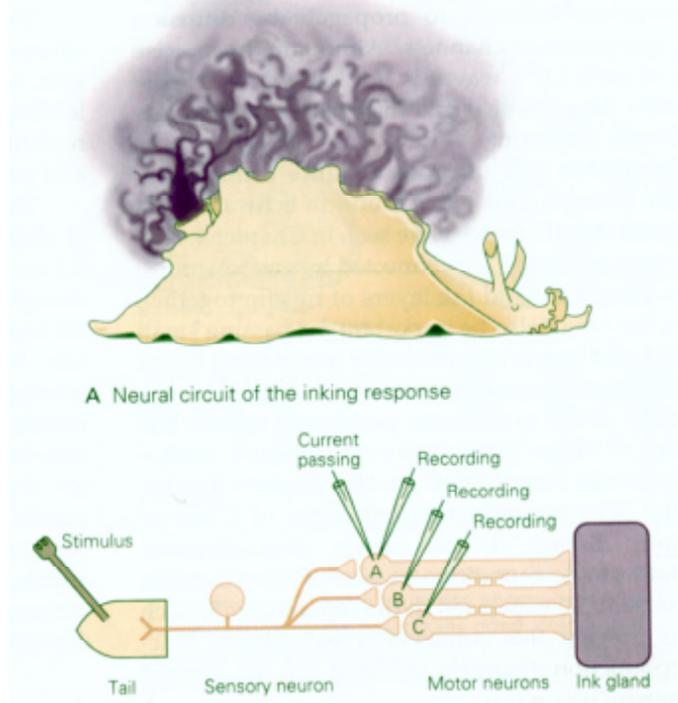


Fig. 5 Un esempio molto studiato è la scarica del "nero" da parte del mollusco marino *Aplysia*.

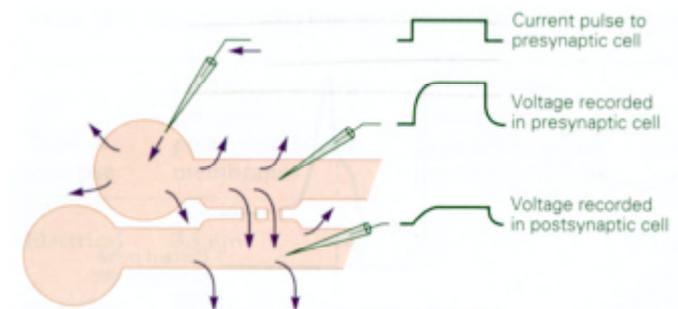


Fig. 6 La trasmissione del segnale nella sinapsi elettrica è puramente passiva. La corrente si trasmette per via elettrotonica secondo la legge di Ohm.

rumore assume un particolare rilievo per l'elevatissima sensibilità dei meccanismi di trasduzione sensoriale.

La sinapsi chimica invece è ben differente nel suo funzionamento dalla sinapsi elettrica sotto molteplici aspetti. Dal momento che il neurotrasmettore è contenuto all'interno di vescicole in una certa quantità fissa, non si può avere una gradazione continua del suo rilascio e quindi del segnale trasmesso. Si tratta di un sistema a funzionamento "discreto", a "quanti" (con il termine "quanto di neurotrasmettore" si intende la quantità di neurotrasmettore contenuto all'interno di una singola vescicola, ovvero il pacchetto minimo di neurotrasmettore che può essere liberato in condizioni fisiologiche); il rilascio

di una singola vescicola di neurotrasmettitore produce infatti sulla cellula postsinaptica una risposta elettrica “elementare”, detta potenziale in miniatura (questo fenomeno ricorda la teoria quantistica della luce, poiché anche gli elementi della luce, i fotoni, hanno una energia definita e non divisibile in sottounità). Se lo stimolo che arriva alla sinapsi è sufficientemente forte da fare rilasciare più vescicole, si avranno risposte che sono multipli della risposta in miniatura, ma non si avranno mai effetti che corrispondono a frazioni di quanto. Se si effettuano diverse registrazioni del potenziale di membrana postsinaptico in seguito ad uno stimolo presinaptico, e poi si conta quante volte si è avuta una registrazione di una certa ampiezza, si nota che la distribuzione ha diversi picchi dalla distribuzione caratteristica (Fig. 7): avremo una grande quantità di risposte elettriche elementari in risposta al rilascio di un solo quanto e poi via via multipli di due, tre, quattro volte questo livello. Per ragioni statistiche e per meccanismi specifici del fenomeno sinaptico, questo aspetto quantale del processo di trasmissione appare in modo chiaro solo quando sono coinvolti segnali piccoli (qualcosa del genere accade anche per la luce ed altri fenomeni elettromagnetici). Oltre alla unidirezionalità, un'altra delle caratteristiche importanti che differenzia le sinapsi chimiche da quelle elettriche è la varietà delle risposte postsinaptiche che le prime rendono possibili. Mentre nelle sinapsi elettriche il segnale elettrico mantiene la sua polarità nel passaggio da una cellula all'altra, proprio per il carattere diretto del processo di comunicazione, nelle sinapsi chimiche la risposta della cellula postsinaptica può consistere in una modificazione del potenziale di membrana dello stesso segno, o di segno opposto, rispetto al segnale presinaptico, in rapporto al tipo di messaggeri e di recettori sinaptici implicati nella trasmissione. Le sinapsi in cui la trasmissione avviene senza cambiamento di segno vengono indicate come sinapsi eccitatorie: questo perché il segnale nervoso presinaptico, che è di solito un impulso depolarizzante, produce nella cellula postsinaptica una depolarizzazione che tende a provocare in essa un aumento della eccitabilità elettrica. Le sinapsi chimiche in cui la trasmissione sinaptica avviene con cambiamento di segno sono dette invece sinapsi inibitorie.

E' verosimile che una delle spinte evolutive che hanno portato il sistema nervoso ad evolvere sinapsi di tipo chimico (molto più complesse e costose metabolicamente di quelle elettriche) sia stata proprio l'aumento dei “gradi di libertà” che queste permettevano alla trasmissione intercellulare, ed in particolare la possibilità di generare, oltre ai fenomeni eccitatori, anche fenomeni postsinaptici inibitori. E' difficile pensare come anche un circuito nervoso elementare possa funzionare senza sinapsi inibitorie. Immaginiamo, tanto per fare un esempio immediatamente intuitivo, che in seguito ad uno stimolo doloroso (per esempio il contatto della mano con una fiamma o con oggetto rovente) si inneschi il riflesso che porta alla contrazione dei muscoli flessori delle articolazioni dell'arto superiore secondo un meccanismo apparentemente finalizzato all'allontanamento della mano dalla fonte del dolore. Se nel circuito riflesso responsabile, all'eccitazione dei motoneuroni responsabili della contrazione dei muscoli flessori (resa possibile da sinapsi chimiche di tipo eccitatorio) non si accompagnasse una inibizione dei motoneuroni che innervano i muscoli

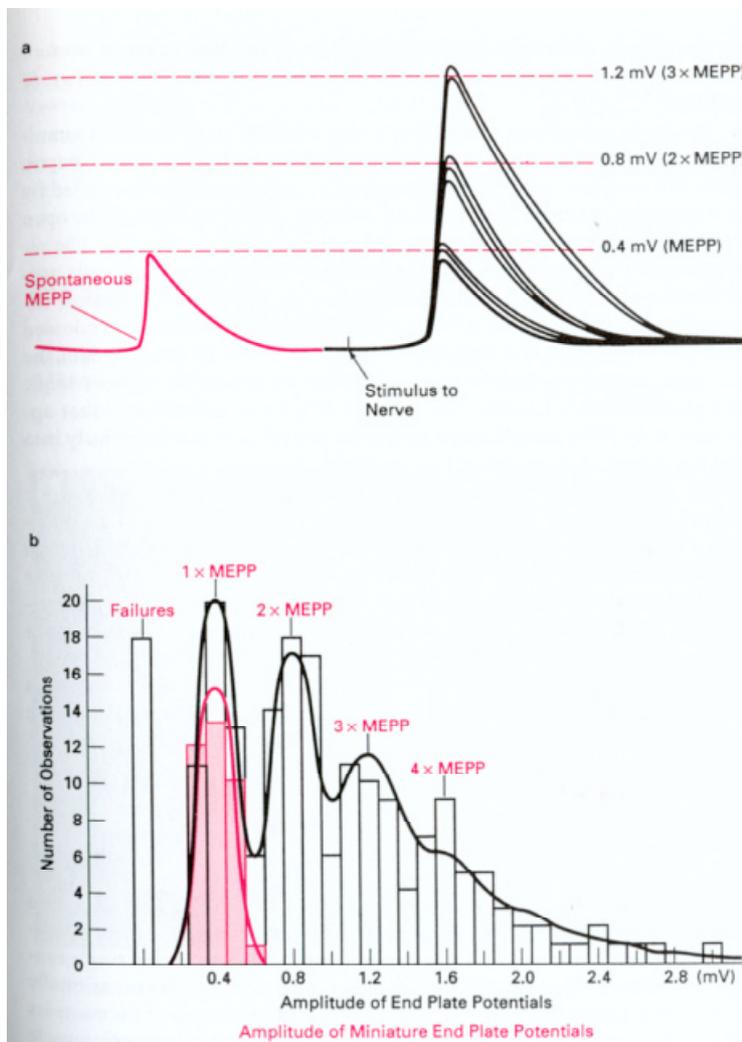


Fig. 7 La trasmissione elettrica è mediata dal rilascio quantale di neurotrasmettitore e dà origine a risposte elettriche post-sinaptiche di ampiezza multipla rispetto ad un'ampiezza minima di base (0.4 mV) corrispondente al rilascio di un solo quanto di neurotrasmettitore (MEPP = MEPP= Miniature Excitatory Post-synaptic Potential).

inibizione è stato centrale nelle ricerche condotte tra Ottocento e Novecento da Sherrington, il grande scienziato inglese a cui si deve, come abbiamo già ricordato, anche il termine di "sinapsi". Però, in assenza del paradigma concettuale rappresentato dalla sinapsi chimica, per spiegare il processo dell'inibizione si elaboravano ipotesi che a noi ora sembrano poco giustificabili, come per esempio, quella che attribuiva l'inibizione ad una specie di affaticamento della sinapsi (inibizione di Wedensky). L'idea di un intermediario chimico nel processo di trasmissione costituì da questo punto di vista una vera rivoluzione semplificatrice (un *breakthrough* come dicono gli

antagonisti estensori, allora il movimento potrebbe risultare inefficace e non coordinato. Abbiamo voluto ricorrere ad un esempio antropocentrico, ma ovviamente nei circuiti nervosi l'inibizione (e le sinapsi chimiche che la rendono possibile) sono comparse molto prima dell'*Homo sapiens* e, come vedremo, operano in modo completamente efficiente anche in invertebrati dal sistema nervoso abbastanza rudimentale. Lo studio storico delle neuroscienze mette in rilievo la difficoltà che hanno avuto gli studiosi a concepire un meccanismo che rendesse possibile l'inibizione nel sistema nervoso. Il concetto di

inglesi) perché era facile concepire come sostanze chimiche diverse potessero produrre effetti diversi sulle cellule post-sinaptiche e quindi rendere ragione sia dell'eccitazione che dell'inibizione sinaptica.

In effetti con le sinapsi chimiche sono possibili non solo l'eccitazione e l'inibizione, ma anche una serie di azioni postsinaptiche di varia complessità e "finezza" funzionale che contribuiscono a spiegare le straordinarie capacità operative del sistema nervoso, ed anche quelle capacità plastiche che sono alla base di processi di adattamento nei circuiti nervosi in risposta a circostanze ambientali altamente variabili.

Queste considerazioni ci portano ad allargare il concetto di sinapsi chimica e ad introdurre uno dei temi principali di questa lezione, quello dei sistemi a secondo messaggero. Le sinapsi chimiche di cui abbiamo parlato finora sono in realtà solo uno dei tipi di quelle strutture di comunicazione interneuronale basate sull'intervento di un trasmettitore o messaggero chimico. Esse sono storicamente importanti perché rappresentano i primi tipi di sinapsi chimiche di cui è stato individuato con sicurezza il funzionamento, ed è per questo che ad esse si fa di solito riferimento quando si parla in generale di trasmissione chimica. Nella terminologia moderna esse vengono indicate come sinapsi veloci, proprio perché sono caratterizzate da una grande rapidità nel processo di trasmissione (con ritardi al millisecondo) che contrasta con le proprietà di un altro tipo di sinapsi (sinapsi lente) in cui la trasmissione avviene con tempi significativamente meno veloci.

Le sinapsi veloci sono caratterizzate dalla esistenza di un contatto morfologico intimo tra membrana pre- e post-sinaptica (lo spazio sinaptico è dell'ordine delle decine di nanometri), ed inoltre dalla presenza sulla membrana postsinaptica di recettori per il neurotrasmettitore che sono allo stesso tempo anche canali ionici di membrana capaci di far passare le particelle cariche elettricamente (ioni) attraverso la membrana. Questo contribuisce a rendere rapido il meccanismo di generazione del segnale elettrico nella cellula postsinaptica (questi "recettori-canale" vengono indicati ora correntemente come recettori "ionotropici").

Il secondo tipo di sinapsi chimica è la cosiddetta "sinapsi lenta": Nelle sinapsi lente non c'è un contatto intimo tra membrana pre- e post-sinaptica, e questo è uno degli elementi che spiega la lentezza del processo di trasmissione tipica di queste strutture. Inoltre, il recettore per il neurotrasmettitore ed il canale ionico, la struttura che lascia transitare gli ioni ed è quindi responsabile della generazione del segnale post-sinaptico, sono due proteine distinte e sono collegate tra loro attraverso un complesso sistema molecolare, indicato come "sistema a secondo messaggero", il cui funzionamento è responsabile di un ulteriore ritardo del processo di trasmissione. Su questi meccanismi ci soffermeremo a lungo per l'importanza che assumono nella fisiologia nervosa (e più generale nel funzionamento di importanti processi biologici). Nella terminologia moderna i recettori sinaptici dei sistemi a secondo messaggero sono indicati come recettori "metabotropici", per distinguerli dai recettori-canale delle sinapsi veloci indicati, come abbiamo visto sopra, con il termine di recettori ionotropici (Fig. 8).

Nell'ambito dei sistemi a secondo messaggero abbiamo due grandi categorie: la prima categoria sfrutta le cosiddette G proteine, ed è quella maggiormente conosciuta e

diffusa, la seconda sfrutta i recettori a tirosinchinasi, che agiscono attaccando dei gruppi fosfato a diverse proteine (nel nostro caso sono canali ionici) in siti particolari, cioè sull'aminoacido tirosina.

Abbiamo fatto riferimento ai sistemi a secondo messaggero parlando di sinapsi, ma in realtà i secondi messaggeri non sono un'invenzione delle cellule nervose. Essi sono un meccanismo cellulare antico quanto le cellule e sono implicati in una straordinaria varietà di processi biologici. Per esempio, si basano su sistemi a secondo messaggero la chemiotassi e fototassi batterica, il metabolismo del glucosio nelle cellule epatiche e muscolari (è qui che furono scoperti per la prima volta da Sutherland oltre 30 anni fa), l'azione di molti ormoni non steroidei. L'ormone antidiuretico, ad esempio, secreto dalla neuroipofisi, regola il riassorbimento di acqua dal tubulo collettore del rene tramite un sistema a secondo messaggero, e lo stesso sistema metabolico intracellulare

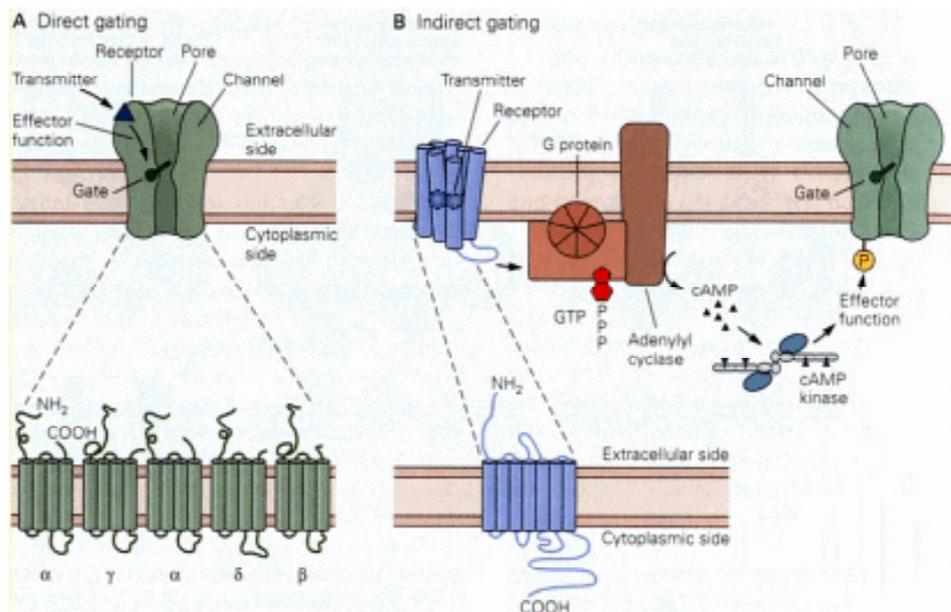


Fig. 8 A livello della membrana post-sinaptica i recettori si dividono in: recettori-canale nelle sinapsi cosiddette "veloci" e recettori accoppiati a G-proteine nelle sinapsi cosiddette "lente". viene utilizzato da una sostanza chimica che "attrae" un batterio. Anche il senso dell'olfatto, discendente "contemporaneo" dell'ancestrale sistema di chemoccezione batterico, si avvale dei sistemi a G proteina. Meccanismi a secondo messaggero sono implicati anche nell'azione patogena di alcuni batteri (colera, pertosse).

Un aspetto fondamentale dei sistemi a secondo messaggero, comune a tutti, è la loro peculiare abilità di amplificare lo stimolo di partenza, una caratteristica legata alla natura dei processi biochimici implicati nel funzionamento di questi sistemi. Questa caratteristica è ampiamente sfruttata nella fototrasduzione, il meccanismo iniziale della visione, nel quale si richiede una sensibilità che può essere estremamente elevata. E' proprio per le caratteristiche di amplificazione molecolare insite nei meccanismi a secondo messaggero che i bastoncelli della retina di diversi animali, uomo compreso,

arrivano a rispondere ad un singolo fotone di luce con un'efficienza ben superiore a quella dei moderni fotomoltiplicatori (come ha detto il Prof. Piccolino precedenza). Nei bastoncelli di rospo e di salamandra, con una strumentazione opportuna, è possibile registrare la risposta ad un singolo fotone di luce che ha un'ampiezza di circa 1 mV, largamente superiore al "rumore" elettrico di base della membrana di queste cellule. Il meccanismo di amplificazione si svolge quasi per intero sulla membrana dei dischi, che si trovano nel segmento esterno dei bastoncelli (Fig. 9). Questa grande amplificazione dipende essenzialmente dal fatto che, in seguito all'assorbimento di un fotone da parte di una molecola di pigmento visivo (rodopsina), si attiva un processo a secondo messaggero (indicato come "cascata" biochimica della fototrasduzione), che porta all'idrolisi di circa un milione di molecole di uno specifico metabolita cellulare, il guanosin monofosfato ciclico (GMP ciclico). Questa sostanza controlla lo stato funzionale dei canali ionici disposti sulla membrana cellulare e la variazione della sua concentrazione produce quindi il segnale elettrico nei bastoncelli che viene poi trasmesso ai centri visivi attraverso le complesse vie nervose della retina. Lo schema di un meccanismo a secondo messaggero è comune, indipendentemente dal tipo specifico di sistema che poi considereremo (Fig. 10). Tutto inizia con un segnale, nel nostro caso (neuroni) un segnale esterno (di solito un neurotrasmettitore, ma può trattarsi anche di un altro tipo di molecola chimica e addirittura, come abbiamo visto

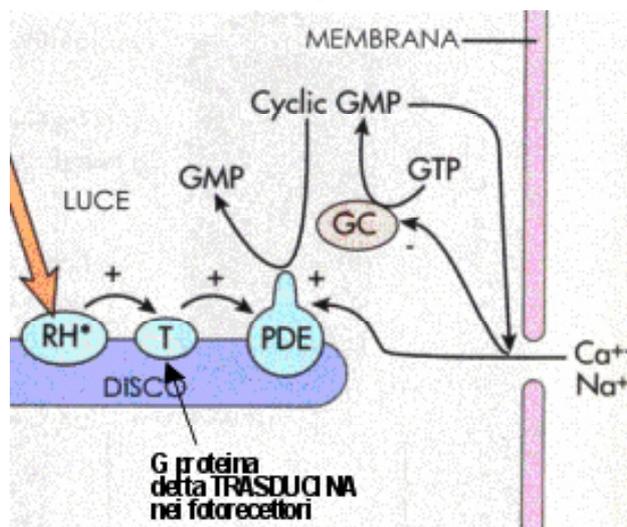


Fig. 9 Amplificazione del segnale. L'amplificazione del segnale 1 rodopsina attivata (Rh*) da 1 fotone di luce attiva 100 transducine in 0.1 sec., le quali attivano 100 fosfodiesterasi (PDE), che idrolizzano 1 milione di molecole di cGMP a GMP, causando la chiusura di 250 canali ionici, che porta ad una diminuzione della corrente di buio di 1 pA. Grazie a questa amplificazione del segnale il bastoncello è capace di "vedere" il singolo fotone di luce.

nel caso del bastoncello, di un fotone). Il segnale agisce su di una molecola specifica, il "recettore", il quale, attraverso un trasduttore, attiva un bersaglio (o effetto) primario. L'effetto primario svolge il suo compito e produce un secondo messaggero, il quale può eventualmente agire su di un effetto secondario che trasmetta il segnale al proprio bersaglio.

Ci sono tre grandi sistemi a secondo messaggero per quanto riguarda le sinapsi: il primo è un sistema detto ad AMP ciclico. L'AMP ciclico è un derivato dell'ATP, che è l'unità di scambio energetico delle cellule. L'ATP è una molecola lineare, l'AMP ciclico è invece una moleco-

la circolare, per cui c'è bisogno di un enzima che si occupi di rendere circolare questa molecola. L'ATP in formato circolare è il segnale vero e proprio. Non è un caso che il substrato di partenza sia l'ATP, composto ubiquitario ed abbondante in qualsiasi cellula, ed in particolar modo nelle cellule nervose, dato il loro elevato bisogno di energia metabolica (si consideri che, in stato di riposo, il consumo di ossigeno del cervello equivale praticamente a quello di tutta la massa muscolare di un uomo di 70 Kg di peso).

Il secondo sistema sfrutta altre molecole di membrana, gli inositoli fosfati, ed è tipico di sistemi a secondo messaggero in cui il neurotrasmettitore è l'acetilcolina. Questo sistema agisce attraverso recettori accoppiati ad un tipo di G proteina diverso dal sistema ad AMP ciclico e dà origine, attraverso un enzima di cui parleremo, a due secondi messaggeri, l'inositolo trifosfato e il diacilglicerolo. Ognuno di essi ha una sua specificità di azione sull'effettore secondario per cui, a seconda del tipo di cellula, può essere attiva una sola via, oppure entrambe.

Il terzo dei questi sistemi a secondo messaggero, che è poco implicato nei meccanismi di trasmissione sinaptica, ma è particolarmente importante nei processi infiammatori tissutali, è mediato dall'istamina che, attraverso il proprio recettore ed un terzo tipo di effettore primario (fosfolipasi A₂, PLA₂), sintetizza l'acido arachidonico. L'acido arachidonico è un secondo messaggero atipico perché in realtà funziona da substrato per tre vie metaboliche diverse che danno origine a differenti composti che a vario livello ritroviamo nei processi infiammatori cellulari.

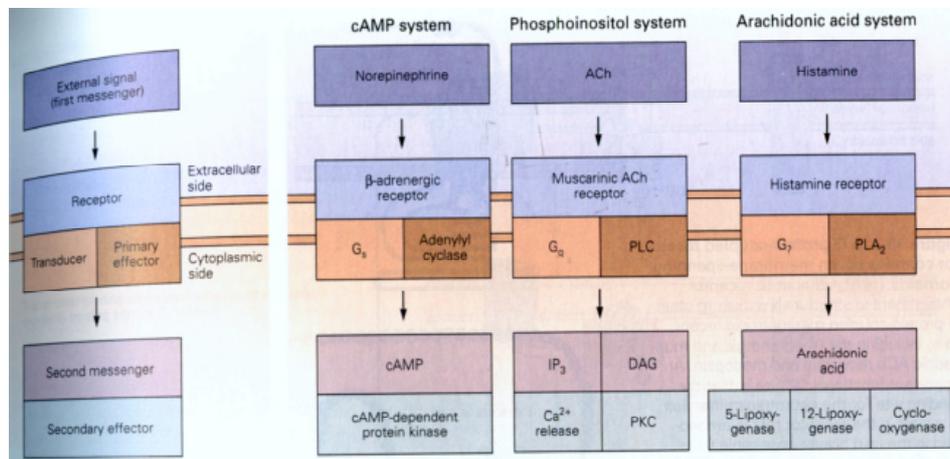


Fig. 10 Tre grandi vie di trasduzione coinvolgono G-proteine attraverso uno schema comune. Passiamo ora ad una descrizione dettagliata di come avviene il trasporto dell'informazione attraverso le G proteine, dal recettore all'effettore.

La via dell'AMP ciclico

Nella via dell'AMP ciclico l'effettore primario è l'adenilato ciclasi, l'enzima che rende circolare la molecola di ATP. Nello stato di quiete la G proteina è formata da tre

subunità, una principale detta alfa e due subunità accessorie che la tengono attaccata alla membrana (beta e gamma, Fig. 11), dal momento che tutto il meccanismo è confinato alla membrana plasmatica. Dobbiamo pensare che in un piccolo spazio circolare attorno al recettore vi sia tutto il “macchinario” molecolare implicato in questo processo. Se così non fosse, se cioè la G proteina dovesse diffondere su distanze più grandi per portare il messaggio, il tempo impiegato sarebbe troppo lungo per una risposta coerente da parte della cellula.

Nel suo stato basale la G proteina è nella sua forma inattiva, legata al GDP. Il GDP è analogo all'ATP (o meglio, alla versione a due fosfati di questo nucleotide, l'ADP o adenosin-di-fosfato), e al posto dell'adenosina ha una guanosina legata a due gruppi fosfato. Quando il recettore si lega al suo ligando, cioè quando il messaggio viene recepito dalla cellula, il recettore cambia conformazione, la proteina si modifica leggermente e questo cambio conformazionale provoca l'esposizione del sito di legame per la G proteina. La G proteina si lega al recettore e viene attivata, ovvero scambia il suo GDP per il GTP (la forma con tre gruppi fosfati, Fig. 12) e si lega quindi al GTP (il termine G proteina deriva dal fatto che questa proteina venne identificata inizialmente per la sua capacità di legare il GTP quando il sistema veniva attivato in seguito all'azione della molecola segnale). L'attivazione della G proteina comporta il distacco della subunità alfa dalle subunità beta e gamma, che sono quelle che la tenevano ancorata alla membrana. La G proteina così attivata è libera di andare verso il suo bersaglio, che in questo caso è l'adenilato ciclasi: la G proteina si complessa con l'adenilato ciclasi e la attiva a sua volta (Fig. 13). L'attivazione consiste in un cambiamento conformazionale: l'attivazione dell'adenilato ciclasi porta all'esposizione sulla superficie della proteina di un sito che catalizza la reazione tramite la quale l'ATP viene trasformato in AMP ciclico.

Per il corretto funzionamento del sistema a G proteine è necessario che il processo biochimico sia attivato, ma è altrettanto importante che, ad un certo punto, esso venga interrotto. L'adenilato ciclasi non può produrre AMP ciclico indefinitamente dopo che è stata attivata, deve esistere un sistema per farne cessare la produzione. Lo

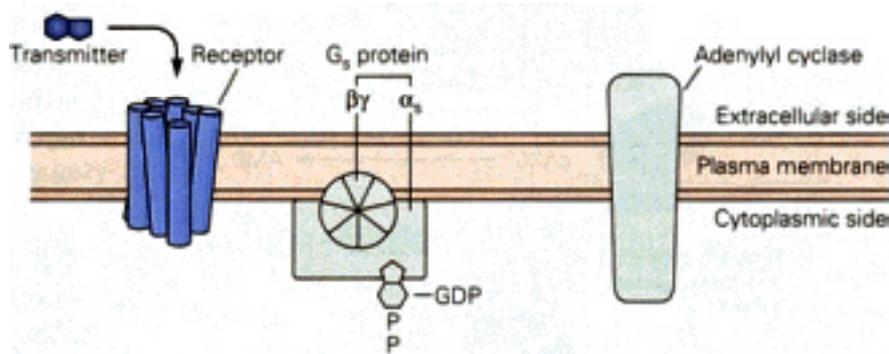


Fig. 11 La via dell' *AMP ciclico*. Stato iniziale: il recettore è libero, la G proteina è nella forma eterotrimerica e legata al GDP, quindi *inattiva*. Il ligando si è complessato al recettore, ed il cambiamento conformazionale ha portato ad esporre il sito di legame per la G proteina.

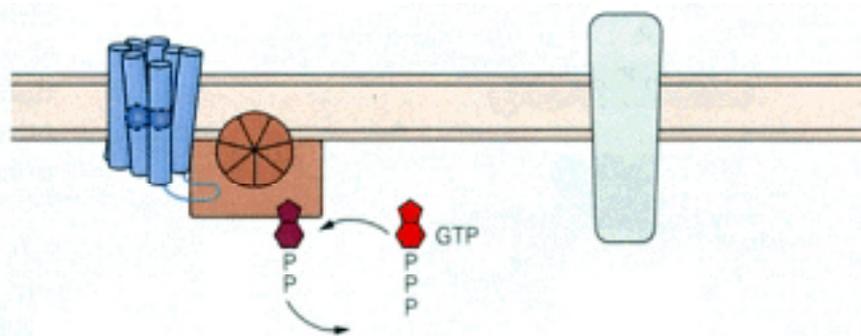


Fig. 12 Con uno spostamento confinato alla membrana, la G proteina si associa al recettore, e scambia GDP per GTP. Lo scambio tra GDP e GTP provoca la dissociazione della sub-unità α dalle sub-unità $\beta\gamma$ e γ . In questo modo la G proteina è attiva.

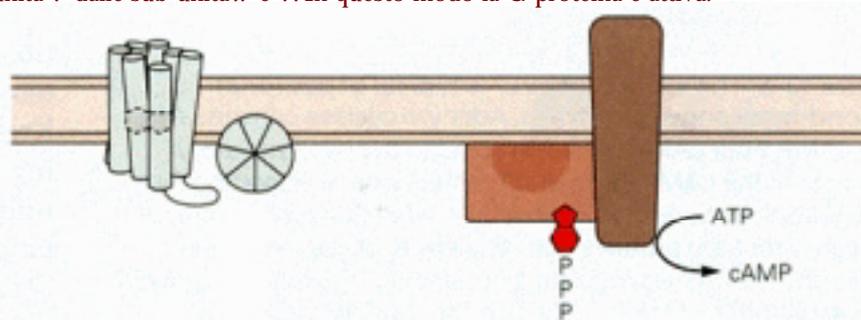


Fig. 13 La sub-unità α si lega all'adenilato ciclasi, attivandola. L'attività di idrolisi del GTP propria della sub-unità α fa sì che dopo un breve lasso di tempo il GTP sia trasformato in GDP, e la G proteina così inattivata si complessa con le altre due sub-unità, pronta per ricominciare il ciclo.

“spegnimento” del segnale è dovuto all'azione della subunità alfa della G proteina stessa perché questa proteina possiede una lenta attività di idrolisi dei fosfati, per cui il GTP legato alla subunità alfa lentamente (con tempi si solito dell'ordine delle decine di millisecondi, ma a volte anche di decine di secondi, come in alcune cellule che utilizzano sistemi in cui il secondo messaggero è il cAMP) viene idrolizzato e ritorna a essere GDP; a questo punto la proteina G ritorna nello stato inattivo, si ricomplexa con le due subunità beta e gamma e rimane in uno stato quiescente in attesa di compiere un nuovo ciclo.

La protein chinasi A (PKA) è l'effettore secondario della via dell'AMP ciclico. Due regioni della proteina svolgono un ruolo attivo nell'espletare la funzione a cui questo enzima è deputato, ovvero catalizzano reazioni di fosforilazione (cioè aggiunta di un gruppo fosfato a proteine bersaglio), e due subunità fanno da “tappo” a questi siti attivi, bloccandone la funzione fino a quando non vengono rimosse. L'aumento dell'AMP ciclico attiva la PKA perché, legandosi ai suoi siti di legame che sono esposti sulla proteina, fa sì che questi due tappi vengano rimossi; a questo punto l'esposizione dei due siti attivi attiva la funzione della PKA (Fig. 14).

La difficoltà di seguire nei dettagli il funzionamento di questa complessa “industria” molecolare non deve farci perdere di vista il punto fondamentale che questa serie di

processi rende possibile: un elevato grado di amplificazione del segnale. Inoltre, un meccanismo così articolato ed integrato si presta ad azioni di controllo e di modulazione che ne aumentano la plasticità funzionale e rendono quindi i processi in cui sono implicati i secondi messaggeri particolarmente appropriati alle prestazioni complesse e altamente adattative richieste dalla fisiologia cellulare.

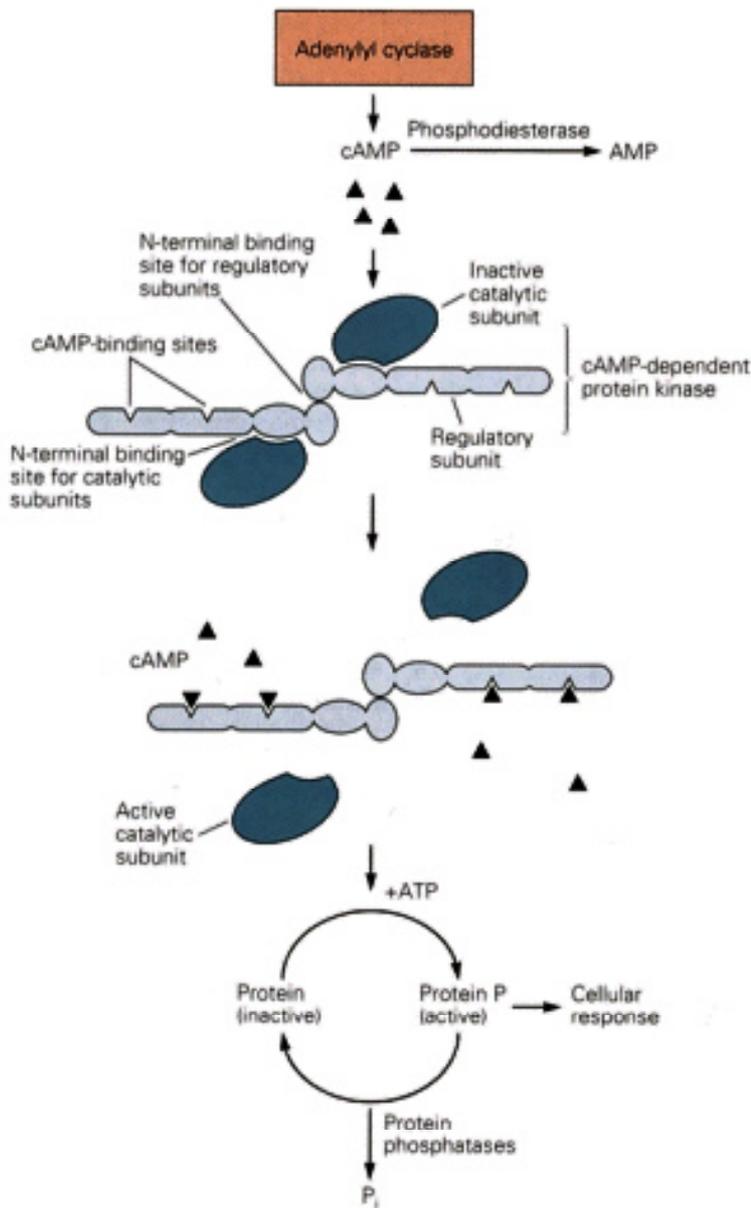


Fig. 14 In figura è mostrato il meccanismo di attivazione della PKA da parte dell'AMP ciclico.

La via degli inositoli fosfati

La seconda via dei sistemi a secondo messaggero è un po' più complicata dal punto di vista degli effettori e dei secondi messaggeri perché questi ultimi sono due, non uno solo come nel caso della via a AMP ciclico. Entrambi i messaggeri di questa seconda via derivano dal fosfatidil-inositolo-difosfato (PIP₂), che è uno dei lipidi più comuni sulle membrane plasmatiche. La cellula come sempre trova i suoi substrati nelle immediatez-

ze, in modo da minimizzare la possibilità di una carenza di materiali necessari al funzionamento di questi complessi meccanismi. La molecola del PIP_2 è abbastanza complessa poiché, come accade per altri fosfolipidi di membrana, possiede due code lipidiche e una testa polare. Essa può venire scissa in due punti diversi da due enzimi distinti: uno di questi è la fosfolipasi C (il nome di questa fosfolipasi deriva dal nome del legame che viene idrolizzato) e l'altra è la fosfolipasi A2 (che come vedremo è impegnata nella terza delle vie a secondo messaggero). I prodotti della reazione di idrolisi catalizzata dalla fosfolipasi C sono l'inositolo trifosfato (IP_3) e il diacilglicerolo (DAG).

IP_3

Vediamo la via dell' IP_3 (Fig. 15): lo schema iniziale segue un motivo comune: il ligando (neurotrasmettitore) si lega al proprio recettore, questo attiva una G proteina e la G proteina va ad attivare un enzima (in questo caso la fosfolipasi C) che, come l'adenilato ciclasi, è una proteina di membrana, per cui il meccanismo è anche questa volta confinato alla membrana. La fosfolipasi C si trova praticamente immersa nel suo substrato ed idrolizza il PIP_2 producendo l' IP_3 e il diacil glicerolo. L' IP_3 abbandona la membrana e diffonde nel citoplasma, andandosi a legare a propri recettori presenti sul reticolo endoplasmatico. Questo funziona da riserva di calcio: il calcio è tenuto a bassissima concentrazione nel citoplasma della cellula (circa 10^{-7} M), perché è un forte segnale metabolico ed è opportuno che, in stato di quiete, la sua concentrazione sia molto inferiore a quella in grado di attivare le vie metaboliche. Nel reticolo endoplasmatico invece vi è una concentrazione molto elevata (si può arrivare alle millimoli, 10^{-3} M), ed il calcio può fuoriuscire dal reticolo attraverso dei recettori, che sono dei canali speciali, sensibili all'azione dell'inositolo trifosfato. Per questo, quando la fosfolipasi C idrolizza il fosfatidil inositolo difosfato creando l' IP_3 , questo va a legarsi ai suoi recettori sul reticolo endoplasmatico ed il calcio viene liberato. Il segnale,

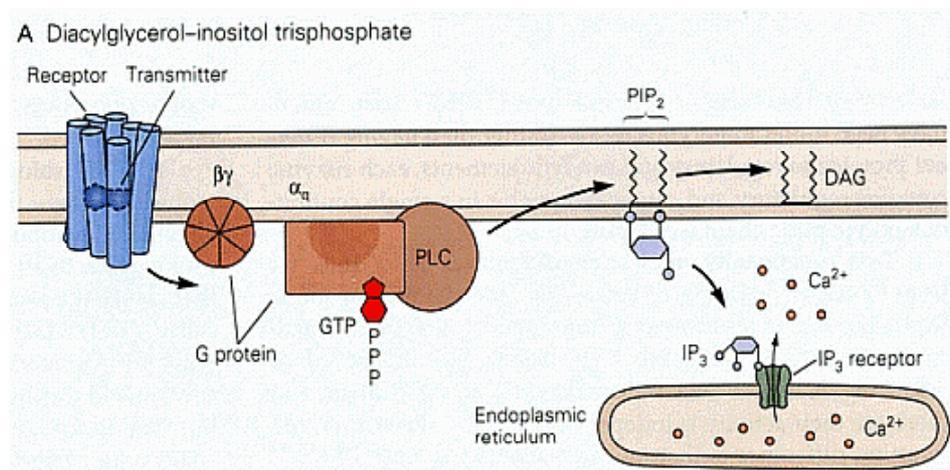


Fig. 15 La via dell'inositolo 1,4,5 trisfosfato (IP_3). Questa via viene attivata dall'azione della fosfolipasi C (PLC)

rappresentato in questo caso dall'aumento della concentrazione citoplasmatica di calcio, agisce come secondo effettore su proteine sensibili all'aumento di calcio, quali possono essere la calmodulina o la protein-fosfatasi 2B.

DAG

Vediamo ora la seconda catena di eventi originata dall'azione della fosfolipasi C: quella del diacilglicerolo (Fig. 16). Il DAG è il punto di ancoraggio in membrana per l'altro effettore secondario di questa via, la proteinchinasi C (PKC). Come la PKA, anche la PKC ha una subunità catalitica e una di controllo, regolatrice, che agisce sui siti attivi della proteina. Esistono diverse isoforme di PKC, cioè lievi varianti della stessa proteina. La PKC agisce a livello della membrana plasmatica, e viene attivata da un aumento di calcio citoplasmatico (questo vale per alcune isoforme, mentre altre sono costitutivamente attive). Di per sé tale aumento non è sufficiente comunque a causarne la piena attivazione, perché la PKC svolga pienamente la sua azione deve essere presente il diacilglicerolo, che ancora l'enzima alla membrana plasmatica.

La via dell'acido arachidonico

La terza delle vie a secondo messaggero, quella dell'acido arachidonico (Fig. 17), è ancora più complessa. In questo caso la subunità alfa della G proteina, una volta innescata dal recettore specifico, attiva la fosfolipasi A2, che è l'altra lipasi in grado di idrolizzare il fosfatidil inositolo difosfato, dando origine in questo caso ad una molecola diversa, l'acido arachidonico (AA). Questo lipide complesso rappresenta il substrato di tre enzimi, due lipossigenasi e una ciclossigenasi, che danno origine a

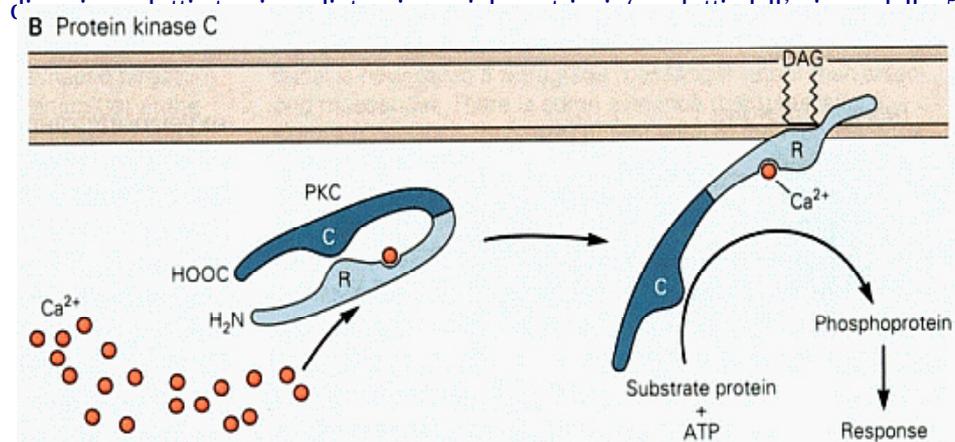


Fig. 16 La via del *diacilglicerolo* (DAG). Questa via viene attivata dall'azione della fosfolipasi C (PLC)

lipossigenasi) e prostaglandine (derivate dall'azione della ciclossigenasi), che sono originariamente mediatori di processi infiammatori.

La differenza di questa via rispetto alle prime due è che, mentre in quelle l'aumento di AMP ciclico (il secondo messaggero della prima via), o l'aumento di calcio e la produzione di diacilglicerolo (messaggeri intracellulari della seconda via) sono

direttamente responsabili dell'azione sull'effettore, in questo caso l'AA serve da substrato ad altri enzimi, cioè ad enzimi che sono di per sé attivi, ma non in grado di funzionare per mancanza del substrato specifico: è un caso singolare di controllo di un processo metabolico tramite il controllo della disponibilità di substrato (Fig. 17). Passando dalla teoria agli esempi pratici, cerchiamo di individuare esempi di segnalazione nel sistema nervoso centrale che utilizzano queste vie a secondo messaggero. Prima di fare questo, però, bisogna richiamare alcuni aspetti di neurofisiologia, soprattutto per quanto riguarda i recettori per il glutammato (un neurotrasmettitore molto diffuso nel sistema nervoso centrale e normalmente responsabile di processi di eccitazione dei neuroni). Come avviene per altri importanti neurotrasmettitori, anche per il glutammato i recettori sinaptici si distinguono in recettori ionotropici e recettori metabotropici.

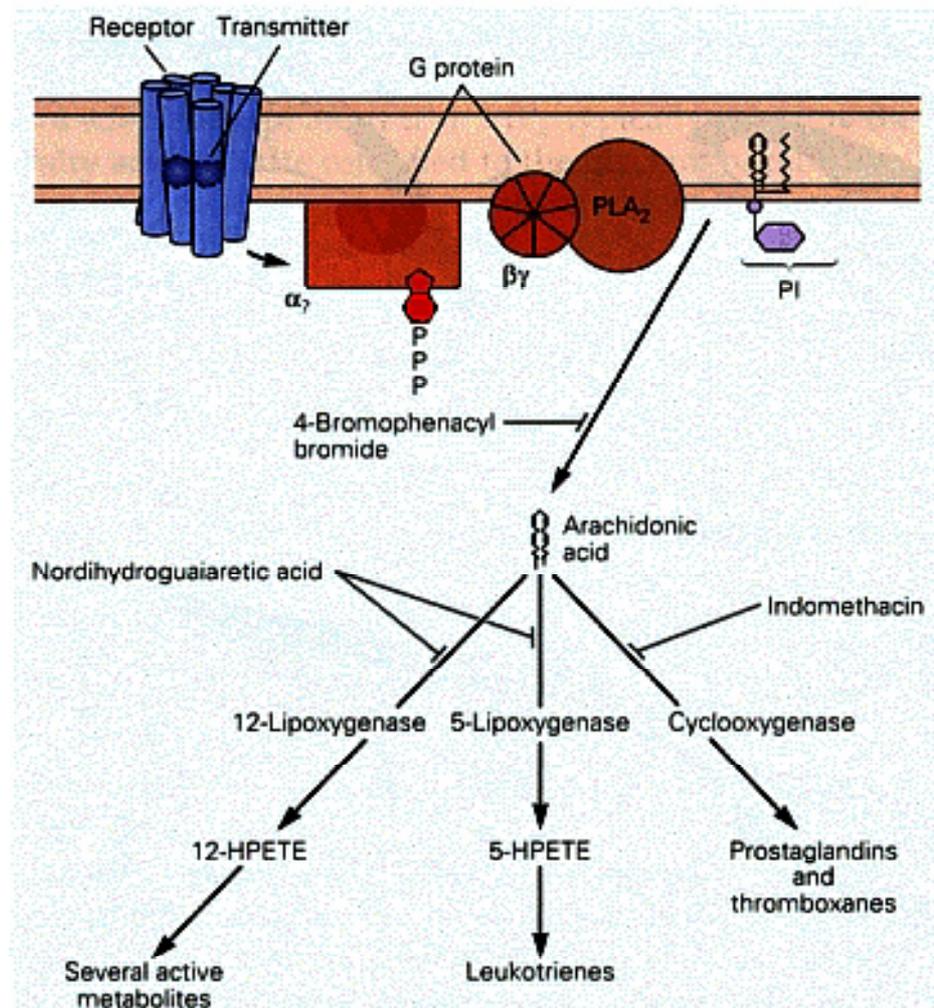


Fig. 17 La via dell'acido arachidonico. Questa via viene attivata dall'azione della fosfolipasi A₂

I recettori ionotropici sono, come abbiamo detto, recettori-canali, essi stessi sono allo stesso tempo recettori per il trasmettitore e canali di passaggio degli ioni (Fig. 18). I recettori ionotropici per il glutammato vengono divisi in due principali categorie farmacologiche, indicate come recettori NMDA (acronimo di N-Metil-D-Aspartato, una sostanza chimica esogena che è un forte stimolante di questi recettori) e recettori non-NMDA. I recettori NMDA possiedono una peculiarità: sono bloccati dal magnesio extracellulare in modo voltaggio dipendente (il blocco aumenta se il potenziale di membrana è iperpolarizzato, come accade nei neuroni a riposo). Perché il canale si apra non basta che il glutammato si leghi al sito recettoriale, ma è anche necessario che il potenziale di membrana diventi sufficientemente depolarizzato, in modo tale che il magnesio venga espulso dal canale. Inoltre, un'altra peculiarità dei canali NMDA è la loro elevata permeabilità al calcio, caratteristica normalmente non presente nei canali non-NMDA. Questa è una importantissima differenza che, come vedremo in seguito, ha un rilevante ruolo funzionale. I recettori non NMDA non sono bloccati dal magnesio e non hanno di solito una elevata permeabilità al calcio. La seconda categoria di recettori per il glutammato comprende i recettori di tipo metabotropico (Fig. 19). Con questo termine si designano, come abbiamo già detto, generalmente i recettori legati alle vie a secondo messaggero. Vedremo qui di seguito come la presenza di recettori metabotropici per il glutammato in un particolare tipo cellulare della retina abbia un fondamentale ruolo nel processo di trasmissione del segnale visivo.

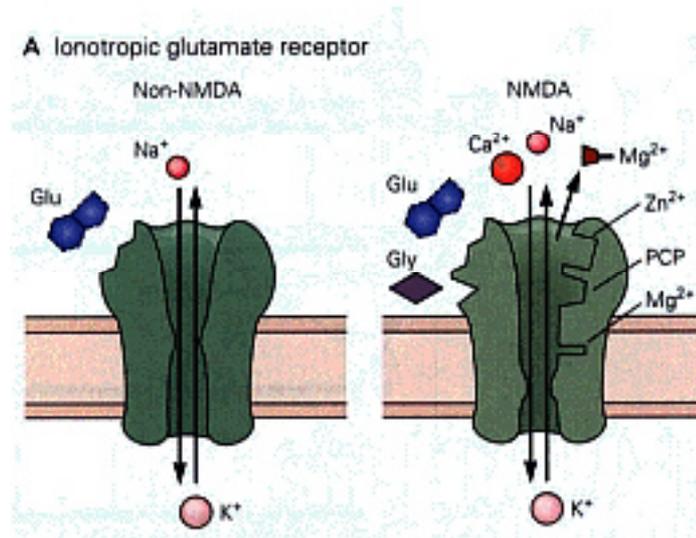


Fig. 18 Recettori per il glutammato. Due categorie: ionotropici, e metabotropici. Non-NMDA NMDA: bloccati dal Mg^{2+} , conducono ioni (Na^+ , K^+ e Ca^{2+}) solo se depolarizzati.

Iniziamo proprio da questi recettori, ed andiamo a vedere il loro ruolo funzionale nella retina. La retina dei vertebrati è organizzata a strati: partendo dallo strato più esterno (cioè più lontano dal centro dell'occhio) e seguendo il percorso del segnale visivo, troviamo prima lo strato dei fotorecettori, poi lo strato delle cellule orizzontali e bipolari, ed infine lo strato delle cellule amacrine e ganglionari. Prendiamo in esame il primo

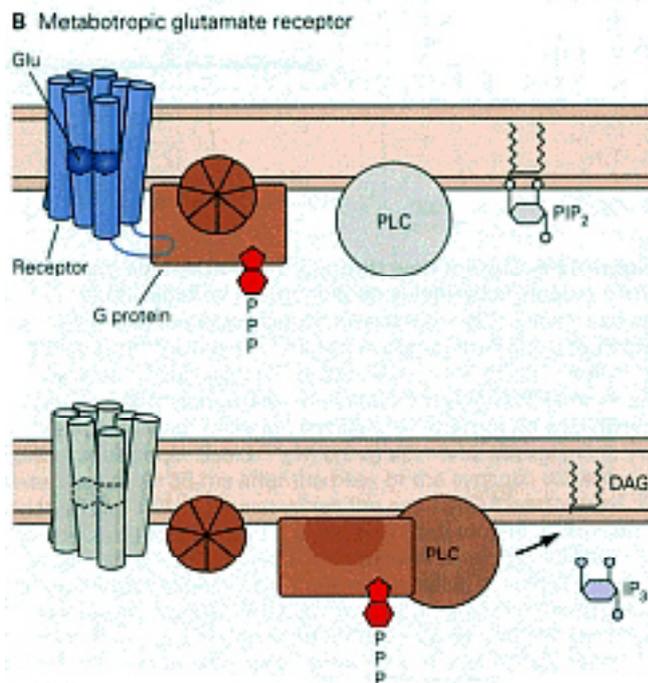


Fig. 19 Componenti molecolari dei recettori metabotropici per il glutammato.

stadio sinaptico della retina (che corrisponde morfologicamente allo strato plessiforme esterno, il luogo in cui si stabilisce il contatto sinaptico tra fotorecettori e cellule di secondo ordine), e consideriamo in particolare la sinapsi esistente tra un fotorecettore, una cellula orizzontale ed una cellula bipolare di un tipo particolare detto "ON" (o "depolarizzante" per il segno della risposta che esso produce allo stimolo luminoso, Fig. 20). L'organizzazione della sinapsi tra questi tre tipi di cellule è molto parti-

colare. Gli elementi postsinaptici si invaginano abbastanza profondamente nella terminazione del fotorecettore, e si dispongono di solito in una caratteristica struttura a "triade": al centro dell'invaginazione si trova la protrusione del processo della cellula bipolare. Ai lati di questa si trovano le espansioni delle due cellule orizzontali (una per lato).

Cerchiamo ora di vedere le caratteristiche di funzionamento di questa sinapsi. Al buio il potenziale di membrana dei coni (o dei bastoncelli) è di circa -40 mV. Questo valore viene considerato come "depolarizzato" (cioè relativamente positivo), prendendo come riferimento il valore medio del potenziale di riposo di una cellula nervosa tipica, che è di circa -70 mV. In risposta ad uno stimolo luminoso il fotorecettore si "iperpolarizza", raggiungendo il valore di circa -70 mV quando la luce è intensa. Questo tipo di comportamento in risposta ad uno stimolo è peculiare, in quanto coni e bastoncelli si comportano in modo esattamente opposto ad altre cellule nervose, che in presenza di uno stimolo normalmente si depolarizzano generando di solito un impulso "positivo" di durata breve -1 millisecondo circa $-$ e di ampiezza costante ed indipendente dallo stimolo (la risposta dei coni e bastoncelli, e di altre cellule nervose retiniche, oltre ad essere di segno opposto rispetto all'impulso nervoso tipico, è anche di ampiezza variabile in rapporto all'intensità dello stimolo. Inoltre essa dura nel tempo quanto lo stimolo, anche se in presenza di illuminazioni prolungate vi è un parziale recupero rispetto al livello di iperpolarizzazione iniziale).

La trasmissione tra fotorecettori e cellule di secondo ordine è di tipo chimico, ed il fotorecettore rilascia un solo tipo di neurotrasmettitore, il glutammato. Se si registra il potenziale di membrana di tutti e tre i tipi cellulari coinvolti in questa sinapsi durante la risposta ad uno stimolo luminoso, si nota come il potenziale di membrana del fotorecettore diventi più negativo, così come quello delle cellule orizzontali (e anche

di un tipo di cellula bipolare indicato come cellula "OFF" o "iperpolarizzante" che non consideriamo qui per brevità), mentre il potenziale di membrana della cellula bipolare ON diventa più positivo. Come fa quindi uno stesso stimolo, che induce il rilascio di un solo tipo di neurotrasmettitore dalla terminazione dei fotorecettori, a provocare due risposte di segno opposto sui diversi tipi di cellule postsinaptiche? La risposta a questo quesito si trova nel diverso tipo di recettori per il glutammato che sono presenti sulla membrana plasmatica delle due diverse cellule postsinaptiche. Infatti, mentre sulle cellule orizzontali vi sono canali ionotropici per il glutammato, su quella bipolare ON ci sono canali di tipo metabotropico (Fig. 21).

Consideriamo innanzitutto la trasmissione tra fotorecettore e cellula orizzontale che implica recettori ionotropici ed è più semplice nel suo funzionamento. Il glutammato, agendo su questi recettori, tende a indurre una depolarizzazione della membrana delle cellule orizzontali a seguito dell'apertura di canali che lasciano passare ioni sodio e ioni potassio. Da questo punto di

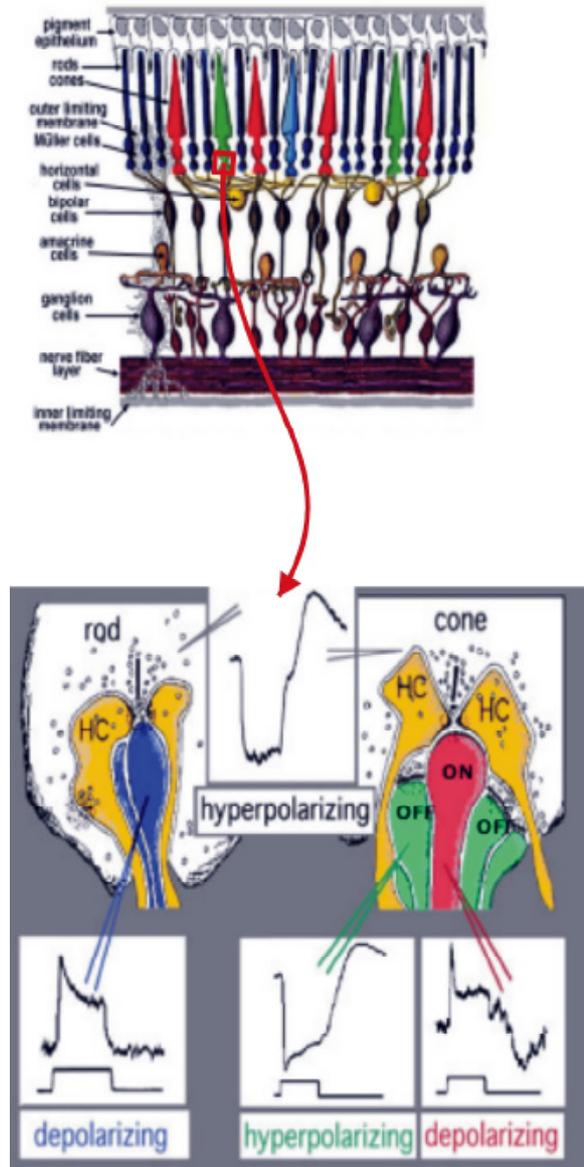


Fig. 20 Schema della retina di vertebrato e dettaglio del primo contatto sinaptico tra fotorecettori, cellule orizzontali e cellule bipolari.

vista potrebbe sembrare sorprendente il fatto che la risposta alla luce delle cellule orizzontali sia invece una iperpolarizzazione. Il paradosso si spiega considerando che il glutammato viene normalmente liberato dai fotorecettori in modo massiccio in condizioni di buio. Quando la membrana del fotorecettore si iperpolarizza in risposta allo stimolo luminoso, diminuisce la liberazione di glutammato e la membrana della cellula orizzontale si iperpolarizza di conseguenza. Il fatto che il fotorecettore liberi glutammato prevalentemente al buio è in accordo con la fisiologia generale delle sinapsi chimiche, secondo cui la terminazione sinaptica libera il neurotrasmettitore quando la sua membrana è depolarizzata. E' in condizioni di buio che la membrana dei fotorecettori è relativamente depolarizzata, a differenza di quanto accade, come abbiamo già visto, per le cellule nervose ordinarie.

La trasmissione tra fotorecettore e cellula bipolare di tipo ON avviene attraverso un meccanismo più complesso che rende ragione dell'inversione di polarità della risposta postsinaptica rispetto al segnale presinaptico (la cellula bipolare ON si depolarizza in risposta allo stimolo luminoso). Al buio, il glutammato, liberato dai coni e dai bastoncelli, agisce su recettori di tipo metabotropico accoppiati ad una specifica proteina G. L'attivazione della proteina G attiva un enzima, la fosfodiesterasi, in grado di idrolizzare il GMP ciclico a GMP lineare e di abbassarne la concentrazione citoplasmatica. Il GMP ciclico mantiene aperti dei canali ionici specifici presenti sulla membrana cellulare che fanno transitare ioni sodio e potassio, e tendono a mantenere la membrana in uno stato di depolarizzazione. In assenza di luce la concentrazione di GMP ciclico della cellula è bassa a causa dell'elevato stato di attivazione della fosfodiesterasi. In presenza di luce, diminuisce (come abbiamo già notato sopra) la liberazione di glutammato. Quindi lo stato di attivazione della fosfodiesterasi diminuisce, ed aumenta di conseguenza la concentrazione di GMP ciclico intracellulare. I canali di membrana si aprono e la cellula si depolarizza.

Ecco quindi come l'attivazione di un tipo di recettore per il glutammato accoppiato ad una G proteina porta ad una inver-

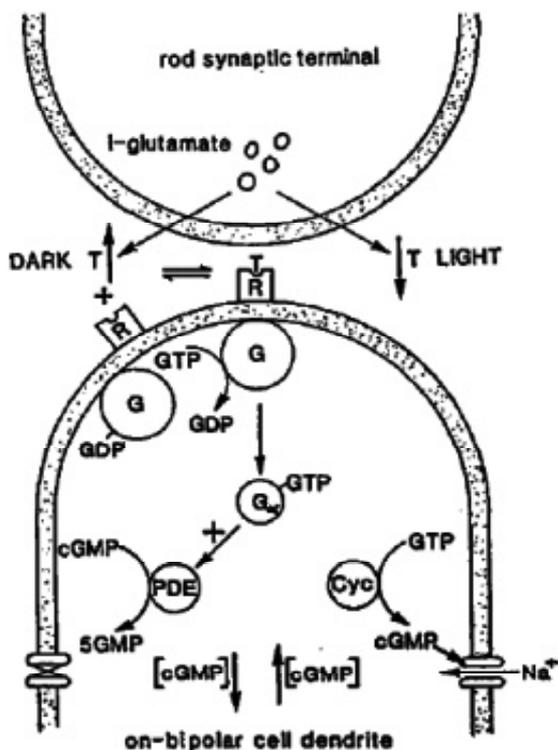


Fig. 21 Meccanismo a secondo messaggero operante nelle cellule bipolari ON della retina di vertebrato

sione del segno della risposta. Questo fenomeno è fondamentale per il processo visivo, ma sulla sua importanza non possiamo qui soffermarci. Dal momento che utilizza recettori metabotropici, la sinapsi tra fotorecettori e cellule bipolari ON rientra nell'ambito delle sinapsi caratterizzate da grande amplificazione e da trasmissione lenta. Per quanto riguarda il tempo di trasmissione bisogna notare però che in questa particolare "sinapsi lenta" esso è, sorprendentemente, piuttosto rapido. Questo è spiegabile con il fatto che il GMP ciclico agisce direttamente sul canale e non, come di solito avviene nei sistemi basati sull'AMP ciclico, in cui il nucleotide ciclico modifica il canale indirettamente attraverso una reazione di fosforilazione. Nel processo visivo un meccanismo analogo è implicato nel processo della fototrasduzione, come abbiamo già accennato.

Per considerare un ulteriore aspetto di processo sinaptico in cui sono coinvolti sistemi a secondo messaggero, ci spostiamo ora dai meccanismi visivi ad alcuni meccanismi neurali che sono alla base dei processi di memoria e di apprendimento nei quali il ruolo dei sistemi a secondo messaggero è fondamentale. Prima però ritorniamo all'*Aplysia*, il cui contributo alla scoperta dei meccanismi cellulari alla base dei fenomeni di apprendimento è stato decisivo. (*En passant* ricordo come all'epoca in cui furono pubblicati i primi studi sull'apprendimento e sulla memoria dell'*Aplysia* i quotidiani li riportavano parlando con una certa ironia di "memoria di lumaca").

Il primo dei meccanismi elementari di memoria studiati nell'*Aplysia* è quello della "facilitazione", il processo per cui questo mollusco "apprende" a ritirare le branchie in modo particolarmente pronto in rapporto a stimoli nocivi ripetuti. Anche qui un ruolo determinante viene svolto da meccanismi a secondo messaggero.

L'esperimento è molto semplice e riguarda un ganglio nervoso in cui convergono fibre sensoriali provenienti dal sifone e dalla coda, e fibre motorie dirette ai muscoli retrattori delle branchie (Fig. 22). Toccando il sifone del mollusco questi ritrae le branchie; se però quasi simultaneamente si tocca il sifone e gli si somministra uno stimolo nocivo sulla coda, le branchie vengono ritratte con un po' più di forza. Se si continua a fare questa doppia stimolazione per un po' di tempo, basterà appena sfiorare il sifone di *Aplysia* perché ritragga le branchie come se le fosse stato dato anche lo stimolo nocivo alla coda: questo fenomeno si chiama facilitazione.

Si tratta di un apprendimento che è dato da una sinapsi un po' particolare, in cui vi è una cellula sensoriale proveniente dal sifone che si connette con un motoneurone del muscolo retrattore delle branchie ed un interneurone facilitatorio che stabilisce contatti con lo stesso motoneurone, e riceve a sua volta una sinapsi da un neurone sensoriale della coda. La stimolazione normale dal sifone alle branchie avviene attraverso la via diretta, con rilascio classico di neurotrasmettitore, il neurotrasmettitore si lega al proprio recettore, depolarizza la membrana postinaptica, questa depolarizzazione comanda i muscoli delle branchie e le branchie si ritirano. Se però simultaneamente si stimola anche la coda (e non si lascia passare molto tempo tra uno stimolo e il successivo), si attiva simultaneamente anche la via indiretta, che utilizza un mediatore diverso, la serotonina (indicata come 5HT), la serotonina agisce su due tipi di recettori diversi, ed è questo meccanismo che determina l'attivazione dell'altra

sinapsi; quindi non è una sinapsi che facilita se stessa, è una sinapsi che va a facilitare un'altra via di trasmissione (facilitazione eterologa).

La serotonina agisce sul suo recettore attraverso una G proteina e utilizza la via dell'AMP ciclico, per cui fa aumentare la concentrazione di AMP ciclico all'interno della cellula; l'AMP ciclico va ad agire sulla proteinchinasi A. Una proteinchinasi,

come la quella di tipo C, attacca gruppi fosfato ad altre proteine, e può agire attraverso vie diverse. La prima di queste vie è costituita da canali al potassio e porta all'inattivazione funzionale di questi canali. Normalmente quando i canali al potassio si aprono, il potassio tende ad uscire dalla cellula secondo il proprio gradiente elettrochimico. La cellula tende quindi a mantenere il suo potenziale negativo all'interno, e questo processo di "stabilizzazione" si oppone ad azioni depolarizzanti di qualsiasi tipo. Quando i canali potassio tendono a chiudersi (per l'azione della PKA) la cellula si depolarizza più facilmente e questo meccanismo porta ad una facilitazione della trasmissione sinaptica.

La seconda via di fosforilazione mediata dalla PKA in questa sinapsi interviene nel complesso meccanismo di ricircolo delle vescicole sinaptiche che contengono il neurotrasmettitore, rendendo disponibile una maggiore quantità di vescicole per l'esocitosi.

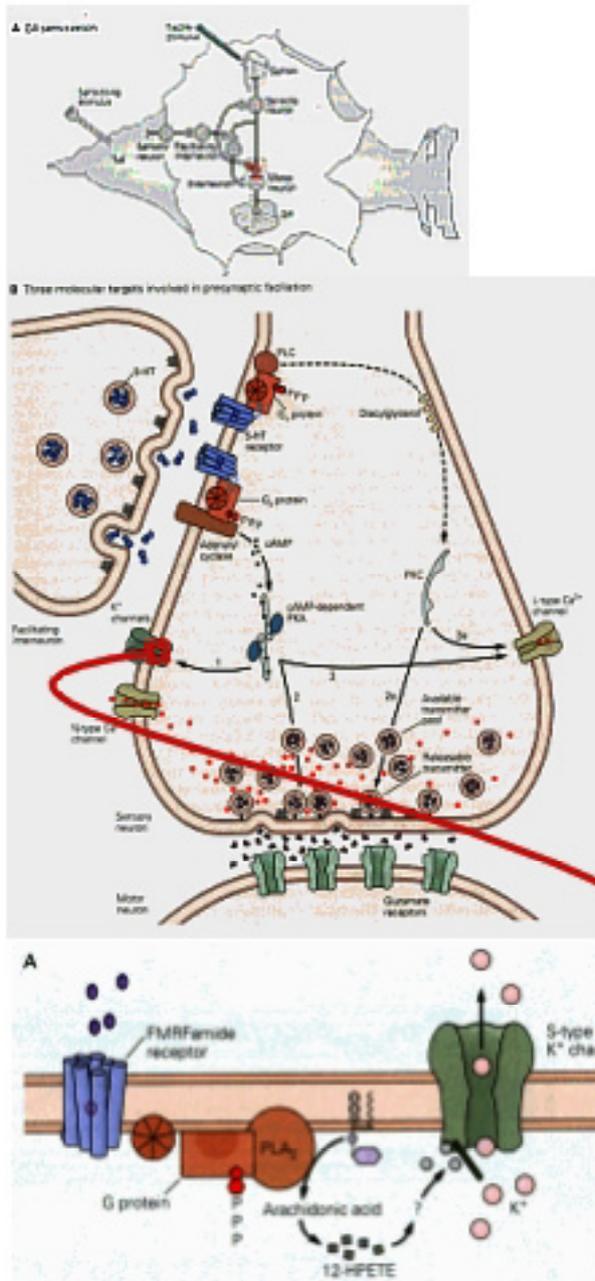


Fig. 22 Meccanismo di facilitazione in *Aplysia*.

La terza azione è diretta ai canali calcio, perché l'esocitosi di neurotrasmettitore si ha solo quando il calcio entra in cellula. Questi canali sono sensibili al voltaggio, si aprono quando la membrana si depolarizza, fanno entrare il calcio e il calcio fa liberare le vescicole. La fosforilazione di questi canali porta ad una maggiore apertura degli stessi, per cui in tre modi diversi l'azione complessiva è quella di aumentare la sensibilità della sinapsi diretta tra neurone sensoriale del sifone e motoneurone delle branchie e aumentare la quantità di neurotrasmettitore che viene rilasciato.

Un altro meccanismo implicato nel processo di facilitazione nell'*Aplysia* opera attraverso un secondo recettore per la serotonina, questa volta legato alla fosfolipasi C (quindi via degli inositoli fosfati). Esso agisce attraverso la PKC sui canali calcio, contemporaneamente da due fronti, e sulle vescicole sinaptiche, e diventa particolarmente efficace in presenza di stimoli ripetuti o prolungati. Per questa azione di rinforzo, in presenza di una stimolazione appropriata sul sifone, si genera una risposta molto intensa, se confrontata con la risposta di controllo. In questo caso nell'*Aplysia* si può notare come due vie di comunicazione a secondo messaggero interagiscono nella stessa cellula, la via dell'AMP ciclico e la via della fosfolipasi C, per cui le due vie non sono mutuamente esclusive (questo accade anche in altre sinapsi).

Nel caso della facilitazione dell'*Aplysia* la situazione comunque è temporanea, in quanto il rinforzo sinaptico non è permanente come può essere ad esempio la nostra memoria a lungo termine. E' un fenomeno che tende ad esaurirsi nel tempo, e questo accade quando per un certo periodo non si stimola in maniera nociva la coda. L'*Aplysia* tende a riprendere allora il comportamento normale. Ciò si verifica perché i canali potassio sono anche substrati finali di una terza via a secondo messaggero, quella della fosfolipasi A2, ad opera di un altro tipo di recettore. Questo recettore (recettore detto alla FMRF-amide dal tipo di trasmettitore che lo attiva, un piccolo peptide a quattro amminoacidi) agisce attraverso la fosfolipasi A2 e produce acido arachidonico. Uno degli intermedi dell'acido arachidonico (nella via della 12-lipossigenasi) va ad agire sul canale potassio, riattivandolo.

Abbiamo detto che il canale potassio si oppone alla depolarizzazione della membrana per cui, riaprendo di nuovo questi canali, si frena l'attività della sinapsi. In un solo ganglio di un mollusco marino, dunque, ci sono tutte e tre le vie a secondo messaggero che abbiamo visto in precedenza, e tutte e tre collaborano per modulare l'efficacia della trasmissione sinaptica.

Passiamo ora ad esaminare un processo simile in quanto a funzione ma differente per modalità di realizzazione che avviene a livello della struttura cerebrale dei vertebrati, uomo compreso, deputata ai compiti di apprendimento a breve e lungo termine: l'ippocampo (una delle zone più antiche evolutivamente del cervello). Il processo di apprendimento necessita di una modificazione plastica delle sinapsi presenti tra i neuroni dell'ippocampo ed è chiamato potenziamento a lungo termine (LTP da "Long Term Potentiation", Fig. 23). Vedremo che tale processo implicherà il coinvolgimento di recettori sia ionotropici che metabotropici, meccanismi a secondo messaggero e sintesi genica, cioè di una batteria di processi cellulari necessari a portare delle

modifiche costitutive alle sinapsi, instaurando la cosiddetta “memoria a lungo termine”.

In una sinapsi si trovano recettori ionotropici non-NMDA (AMPA/Kainato), e dei recettori NMDA (quelli che lasciano passare il calcio all'interno della cellula solo se il blocco da magnesio viene rimosso da una depolarizzazione della membrana). Per depolarizzare sufficientemente la regione sinaptica e permettere ai canali NMDA di condurre ioni, occorre un'attivazione prolungata attraverso altri recettori depolarizzanti non bloccati dal magnesio. Questi sono di solito i recettori AMPA/Kainato. La depolarizzazione prodotta dall'attivazione di questi recettori (che si aprono non appena il glutammato si lega) produce lo sblocco dei recettori NMDA e diventa particolarmente efficace in presenza di una stimolazione ripetuta e prolungata (un tetano). Se alla terminazione presinaptica arriva un treno di impulsi a frequenza elevata, vi sarà un continuo rilascio di neurotrasmettitore, tale per cui il potenziale di membrana non farà a tempo a tornare al livello di riposo prima che arrivi lo stimolo successivo. Si mantiene allora mediamente ad un livello abbastanza depolarizzato, per cui alla fine il magnesio viene espulso dal canale NMDA. Questo canale lascia passare sodio, potassio, e soprattutto calcio.

Il calcio che entra in cellula agisce su tre effettori diversi: una è la tirosinchinasi, che abbiamo visto precedentemente essere una delle categorie di sistemi a secondo messaggero, Fyn. L'altra via è quella della PKC, che opera qui non attraverso una G proteina, ma attraverso un'altra proteina che lega il calcio (e poi attraverso altre chinasi che agiscono a livello dei canali AMPA), aumentandone l'attività. In questo modo la terminazione tende a mantenersi sempre più depolarizzata, e di conseguenza entra ancora più calcio (si mette in azione quindi un meccanismo a feedback positivo che tende a rinforzare il processo di potenziamento sinaptico).

Nell'ambito di questa complessa serie di meccanismi, molto probabilmente avviene che si rendano disponibili per la membrana altri canali che si trovano all'interno di piccole estroflessioni dette spine sinaptiche, verosimilmente in vescicole che aspettano di fondersi alla membrana per esporre questi canali, per cui l'effetto complessivo è un aumento dell'attività dei canali che già esistono e forse un aumento del numero di canali disponibili sulla membrana.

Alcuni Autori ritengono (e in questo senso è infranto il dogma dell'informazione, che vuole che l'informazione vada solo dalla cellula presinaptica alla postsinaptica e non viceversa) che a seguito dell'aumento del calcio nella cellula postsinaptica si generi un secondo messaggero, l'ossido di azoto (NO), che, essendo facilmente diffusibile attraverso le membrane plasmatiche, vada ad agire sulla membrana presinaptica in qualche modo incrementando l'attività di esocitosi di neurotrasmettitore.

Abbiamo detto che questo è un meccanismo di memoria a breve termine, minuti. Se invece si vuole andare avanti e mantenere la memoria di un evento per maggior tempo o indefinitamente, c'è bisogno di una modificazione strutturale della sinapsi. Questo fenomeno, però, ha bisogno di nuova sintesi proteica e di conseguenza coinvolge il nucleo della cellula per la trascrizione genica, e porta alla sintesi di nuove proteine. Il processo richiede un lasso di tempo molto più grande. Se la stimolazione sinaptica è

mantenuta per un tempo sufficiente, il segnale arriva all'adenilato ciclasi, ma questo non è più un meccanismo di pura diffusione di membrana, è qualcosa che coinvolge il citoplasma, per cui se la stimolazione viene mantenuta sufficientemente a lungo, il calcio, agendo sulla calmodulina come effettore, arriva ad attivare potentemente l'adenilato ciclasi. Questo enzima produce AMP ciclico che a sua volta agisce su una chinasi specifica. Questa chinasi a sua volta attiva una serie di eventi che in ultima analisi portano ad una modificazione dei processi di trascrizione genica. Vengono

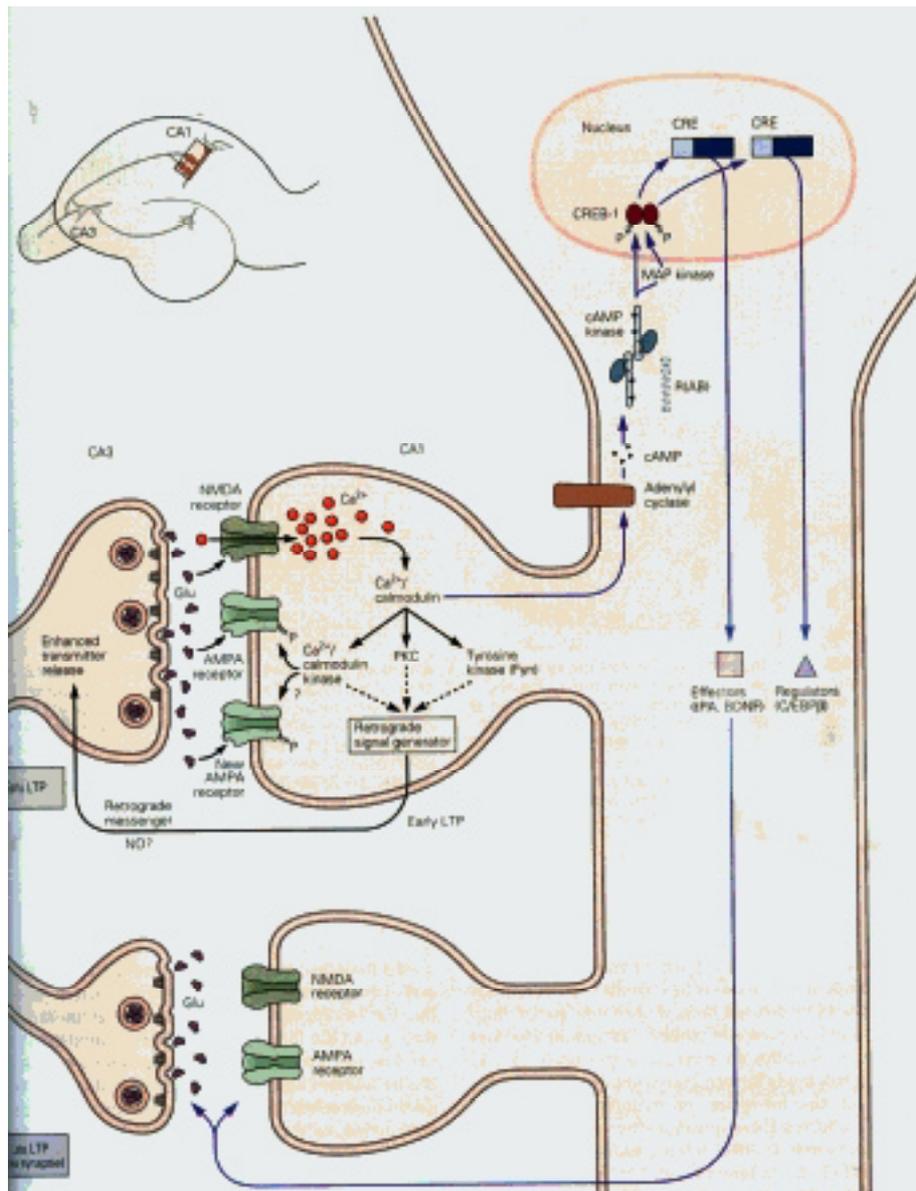


Fig. 23 Long Term Potentiation (LTP).

sintetizzati quindi nuovi costituenti proteici che permettono di formare delle sinapsi accessorie, che vanno a rinforzare la sinapsi già esistente. Questo rinforzo sinaptico è uno dei meccanismi alla base della memoria a lungo termine.

Riassumendo, i punti fondamentali sono che il sistema nervoso centrale ha bisogno delle sinapsi perché è formato da cellule distinte, non è un sincizio come il muscolo; abbiamo parlato di sinapsi elettriche e sinapsi chimiche; le sinapsi elettriche sono bidirezionali, quelle chimiche monodirezionali. Le sinapsi chimiche possono essere veloci o lente; quelle veloci sono basate su recettori-canali (recettori ionotropici), cioè su strutture nelle quali il riconoscimento del trasmettitore chimico e il passaggio di ioni avvengono nella stessa proteina. Le sinapsi lente sono quelle che coinvolgono sistemi a secondo messaggero, e sono basate su recettori di tipo metabotropico. I secondi messaggeri non sono, come abbiamo detto, una peculiarità dei neuroni, ma esistono anche in organismi monocellulari. La chemiotassi batterica implica meccanismi a secondo messaggero; un recettore per un certo tipo di sostanza chimica esposto sulla membrana, quando interagisce con il ligando specifico, attiva un sistema a secondo messaggero e fa sì che il batterio si indirizzi in quella direzione. I sistemi a secondo messaggero sono quindi molto antichi, e le cellule nervose utilizzano questi meccanismi in rapporto alle loro specifiche esigenze funzionali.

Avvicinandoci alla fine della nostra esposizione sarebbe forse opportuno fare alcune considerazioni utili ad inquadrare il significato dei sistemi a secondo messaggero nell'ambito della fisiologia del sistema nervoso. Abbiamo già detto come questi sistemi siano caratterizzati dalla possibilità di grande amplificazione del segnale (dall'azione di un singolo ligando esterno si può arrivare alla modificazione della concentrazione di molte migliaia di molecole cellulari). Un'altra caratteristica è certo la complessità. Si tratta di una complessità che da una parte può sconcertare e dall'altra avvicina la fisiologia dei meccanismi sinaptici alle complesse reti enzimatiche che caratterizzano gli importanti sistemi biochimici del metabolismo cellulare. Ci sono enzimi diversi e diverse isoforme dello stesso enzima caratterizzate da proprietà specifiche (alcune sono tipiche della membrana altre dell'ambiente intracellulare, alcune sono costituzionalmente attive, altre hanno bisogno di essere attivate, a volte attraverso azioni multiple). I diversi sistemi a secondo messaggero possono interagire tra di loro e quasi sempre controllano o sono controllati dal calcio intracellulare attraverso vari tipi di processi. Tutto questo aumenta la complessità, ma aumenta anche la potenzialità e la plasticità funzionale. Solo chi pensasse che il sistema nervoso svolga funzioni semplici potrebbe ritenere che i meccanismi che operano al suo interno siano semplici. Pensate anche ad organismi elementari come l'*Aplysia* o altri invertebrati il cui sistema nervoso è composto da un numero abbastanza modesto di neuroni. Se questi neuroni comunicassero solo attraverso sinapsi eccitatorie, se non esistessero meccanismi di inibizione, di facilitazione, di abitudine, di potenziamento a tempo breve o lungo, e tanti altri ancora, pensate che queste creature marine sopravviverebbero a lungo? E che dire poi di animali più complessi nelle loro prestazioni funzionali?

Un tempo non molto lontano neurofisiologia e biochimica apparivano come territori disciplinari abbastanza separati. I neurofisiologi studiavano soprattutto i segnali

elettrici e i biochimici le loro molecole. E' difficile immaginare però che il cervello sia fatto di circuiti in cui i segnali elettrici fluiscono da un luogo all'altro lungo la membrana delle fibre nervose senza produrre altro che segnali elettrici, senza intervenire su aspetti delicati della fisiologia interna della cellula, senza poter modificare il funzionamento di questi stessi circuiti in modo più o meno complesso e duraturo, senza influire sul metabolismo o anche sull'espressione genica. E' difficile immaginare che un cervello così fatto sia capace di quelle elevate prestazioni che caratterizzano questo organo che Cajal chiamava *obra maestra de la vita* e considerava l'espressione più elevata della fisiologia di *Homo sapiens*. E' necessario dunque che segnali elettrici, molecole chimiche, enzimi, siano in grado di interagire in modo altamente integrato e con grandi potenzialità funzionali. E questo è proprio quello che viene reso possibile, attraverso modalità che cominciamo ora a intravedere, attraverso quei complessi meccanismi di cui abbiamo dato qualche indicazione in questa lezione. Allontanando un po' lo sguardo da queste complesse vie in cui interagiscono e si intersecano segnali elettrici e chimici, possiamo anche dimenticare le varie proteinchinasi, i tanti nucleotidi ciclici e i lipidi di membrana dai nomi più o meno complessi, possiamo non ricordare i vari tipi di recettori e di canali, ma dobbiamo tenere ben in mente che tutto questo (e molto altro ancora) è necessario alla complessità delle prestazioni funzionali del sistema nervoso.

Pochi decenni fa gli studiosi della fisiologia del sistema nervoso credevano di aver acquisito in modo stabile alcune sicure nozioni del funzionamento dei circuiti nervosi. Le sinapsi erano solo eccitatorie o inibitorie, pochi erano i neurotrasmettitori e pochi e ben identificati i recettori sinaptici, la trasmissione avveniva in modo ben definito e con poca variabilità. Ora che aumenta il livello analitico dei mezzi di indagine, ora che convergono nello studio del sistema nervoso discipline o metodiche diverse (oltre all'elettrofisiologia, la biochimica e la biologia molecolare, la farmacologia, la cristallografia e molte altre) la semplicità sembra frantumarsi in una sorprendente complessità e varietà. Ma questa è una caratteristica delle epoche di grande progresso scientifico, delle epoche in qualche modo rivoluzionarie in cui nuove ed insospettite vedute si aprono allo sguardo dello scienziato, mettendo in crisi nozioni cristallizzate dal tempo. Ci verrebbe da pensare a quanto nel 1625 scriveva Federico Cesi, allievo di Galilei e fondatore dell'Accademia dei Lincei, in margine ad uno studio sulla struttura microscopica delle api (*Apiarum*), nel quale gli era apparsa per la prima volta la straordinaria ricchezza delle minuta anatomia di un organismo animale:

Se discerni col microscopio queste strutture sottili, devi concludere che ne esistono altre ancora più minute, tali da sfuggire ed eludere ogni acume degli strumenti da noi costruiti.

La Natura nella Mente

Esperimenti e giochi sulla percezione e sulle arti

BIANCA ISOLANI
SCIENTIARS MULTIMEDIA



Natura, arte e piacere

Anche utilizzando quanto spiegato dai relatori precedenti, farò un discorso sui rapporti che intercorrono fra ambiente esterno e mente, cioè di come le “cose della natura” arrivano nella mente e di come la mente le elabora, analizzando una “uscita” particolare, la trasposizione nelle arti. Questo è il modo per cercare di comprendere come l'artista ha elaborato la natura nella mente e che cosa in realtà vuole trasmettere.

A parte alcuni meritori studi come quelli di Lamberto Maffei e della relatrice che avete ascoltato, Adriana Fiorentini, che insieme hanno scritto un ottimo libro intitolato *Arte e cervello*, il rapporto Scienza/Arte è stato in genere trascurato, tant'è vero che spesso si parla di “cultura e scienza” come se fossero due cose

M. Zucca *La Natura nella Mente*. 2002

scisse, invece noi cerchiamo di unire questi aspetti e un ottimo esempio sono proprio diversi articoli pubblicati su *NATURALMENTE*, o su *LE SCIENZE NATURALI NELLA SCUOLA*. Tre sono le domande principali da porsi: che cosa il mondo dice ai sensi? Che cosa i sensi dicono al cervello? Che cosa il cervello dice che i sensi gli dicono? Sappiamo che tutto ciò che noi cerchiamo di captare dall'ambiente ci serve per dare un significato alle cose, avete visto che in realtà le informazioni ci giungono già selettivamente, la mente ne fa una ulteriore selezione. Perché vogliamo dare un significato alle cose? Il primo motivo è la necessità: alimentazione, lotta, fuga, rapporti vari con gli altri ecc., il secondo, ma assolutamente fondamentale, è il piacere. Occorre quindi sempre ricordarsi che, del cervello, vengono usate anche la zona limbica e l'ipotalamo laterale, in cui esso trova sede. Per es. noi teniamo sempre gli occhi aperti, è chiaro che, se non avessimo il piacere di vedere a prescindere dalla necessità, quando l'ambiente è sicuro, dovremmo tenerli chiusi. E il significato dell'arte qual è? Anch'essa evidentemente procura piacere, persino quando la produzione artistica è volutamente “brutta”, come

molti quadri del pittore contemporaneo Bacon. Anche la scienza procura piacere, come ben sappiamo noi tutti. La scienza e l'arte quali altre somiglianze hanno? Entrambe si basano sulla ricerca e sulla trasmissione del significato delle cose, la scienza del significato oggettivo, l'arte del significato che, da personale, diventa spesso anche oggettivo o addirittura universale (si parla infatti di Arte come linguaggio universale).

Cervello e poesia

Ora facciamo un discorso sul linguaggio, così ci riallacciamo alla relazione di linguistica, che avete ascoltato precedentemente: si tratta di una disciplina che spesso viene poco considerata a livello scientifico. Facciamo una lettura di due brani di poesia, io faccio nella mia mente una trasduzione di quel che vedo sulla pagina del libro, e mentre parlo dò quindi particolari inflessioni, e voi nella vostra mente fate una trasduzione fra quello che udite e quello che immaginate. Col termine trasduzione si intende la "traduzione mentale" da una percezione sensoriale all'altra (es. gusto rotondo, colore caldo, calice amaro ecc.).

Questi sono i versi iniziali della poesia "Merigiare" di Eugenio Montale (1896-1981):

*Merigiare pallido e assorto
presso un rovente muro d'orto,
ascoltare tra i pruni e gli sterpi
schiochi di merli, frusci di serpi...*

Voi dite che i primi due versi vi fanno pensare alla campagna assolata nell'estate. C'è anche qualche notazione psicologica? *Pallido e assorto* potrebbe riferirsi al poeta che sta lì, ma per trasposizione anche al pomeriggio, potrebbe esserci il sole, ma un po' coperto.

Lungo un rovente muro d'orto vi dà una sensazione non solo visiva, ma anche tattile e di tempo: infatti vi ha fatto immediatamente pensare all'estate.

Ascoltare tra i pruni e gli sterpi schiochi di merli, frusci di serpi sono versi che contengono parole onomatopeiche, è come se ascoltassimo dei suoni, quindi se noi facessimo una PET, come ci è stato mostrato in una precedente relazione, vedremmo in funzione varie zone cerebrali, perché è interessata la zona visiva, quella uditiva, tattile, della memoria, oltre naturalmente a varie zone associative e alla zona limbica.



M. Zucca L'organo del pensiero. 2002

C'è un problema: la parola "frusci" non è esatta, avrebbe dovuto essere "fruscii", ma il poeta ha scritto frusci perché è più poetico, e allora noi lo accettiamo. Perché lo accettiamo? Perché suona bene con la rima, mentre "frusci" avrebbe spostato l'attenzione sul rumore e non sulla serpe, inoltre il verso avrebbe perso di musicalità. Quindi ritorna quel discorso sull'area di Broca e le altre aree che non sappiamo bene dove sono collocate, che sono deputate a verificare l'esattezza del discorso. A voi "frusci" era sembrato esatto, ma ci avreste messo lo stesso tempo, come ha detto ieri il relatore, anche ad arrivare alla conclusione che c'era un errore. L'averlo considerato esatto potrebbe essere dovuto al famoso "effetto alone", per cui, solo per il fatto che una persona è qua in qualità di relatore, se non dice proprio delle inesattezze terribili, gli uditori pensano che tutto sommato dica il giusto e magari ritengono di sbagliare loro stessi, se pensano diversamente. Il tutto è ovviamente accentuato dall'autorità di chi ha scritto i brani che vengono letti: in questo caso si tratta di un poeta famosissimo. Comunque, in generale, i fenomeni artistici che non passano il vaglio e non piacciono evidentemente "urtano" la sensibilità di qualche zona cerebrale, che in qualche modo li considera errati, magari perché talvolta precorrono troppo i tempi e la mente non ha sufficienti punti di aggancio nella memoria, per valutarli positivamente. Per es: l'oggi celeberrimo pittore olandese Vincent VanGogh (1853-1890) ha venduto un solo quadro nella sua vita... al fratello!

Questi sono i versi finali della poesia "L'invetriata", di Dino Campana (1885-1932), anch'egli era assai poco considerato in vita, mentre oggi è divenuto abbastanza famoso, anche per un recente film, *Un viaggio chiamato amore*, sulla sua passione per Sibilla Aleramo.

Le stelle sono bottoni di madreperla e la sera si veste di velluto

... .. ma c'è,

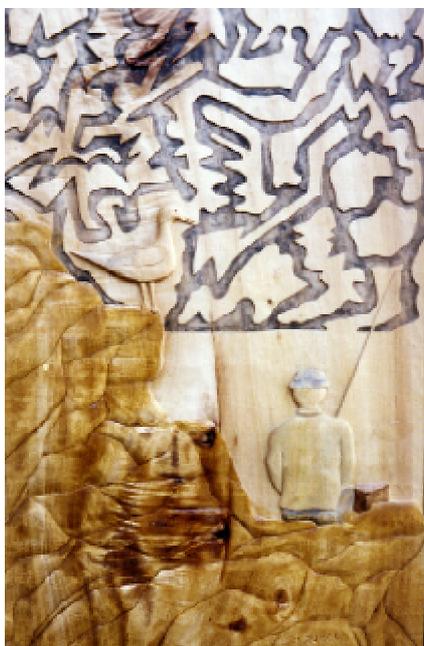
nel cuore della sera c'è, sempre una piaga rossa languente.

Perché non dà fastidio che il poeta abbia scritto perentoriamente "le stelle sono bottoni di madreperla"? Non sono certamente bottoni, in più non sono percepite come rotonde, perché noi le vediamo brillare. Subito dopo c'è la parola "velluto" che dà una sensazione di tessuto morbido al tatto e scuro (siamo di sera). Chiaramente si tratta di una metafora. *Nel cuore della sera* ..: l'immagine può evocare il tramonto oppure il tramonto dell'uomo e la piaga dell'uomo, la malinconia per "l'ora che volge al desio", la fine del giorno o, per trasposizione, la fine della vita, comunque spesso segnata dal dolore. Questa è una nota psicologica, per cui noi abbiamo una poesia che è basata sicuramente sulle zone visivo-psichiche, con forti riferimenti alle zone della memoria e associative. La precedente poesia suscitava sensazioni visive e anche uditive, però era meno psicologica, in questa c'è un discorso psicologico forte.

La natura è stata interpretata dalla mente dei due poeti, e "restituita" colorata dalle loro valenze psicologiche espresse in versi.

Cervello e pittura

All'inizio di questo lavoro c'è la foto di un bassorilievo di legno dipinto eseguito su mia commissione dall'artista Michele Zucca, di Brescia. Sono infatti una grande



M. Zucca Libera associazione di pensieri. 2002

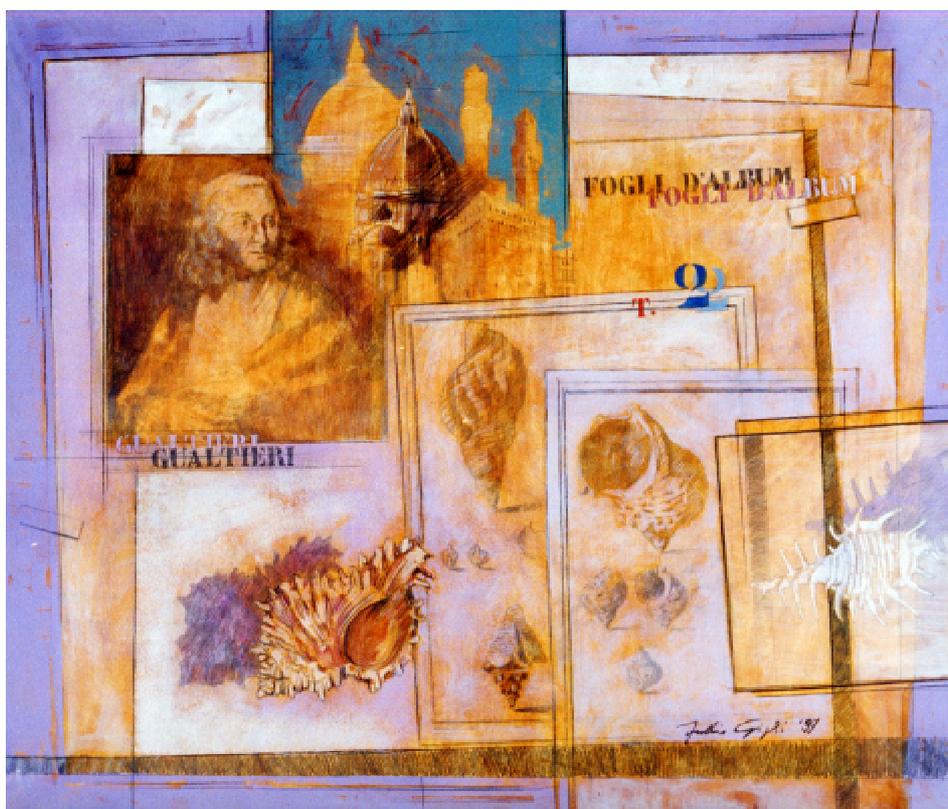
fautrice del valore didattico della pittura, che per secoli è stata utilizzata, basti pensare alle pitture egiziane, intercalate dal testo scritto in geroglifici, o ai dipinti nelle chiese, indispensabili per spiegare i concetti religiosi a popolazioni analfabete.

Secondo voi che cosa vuole significare il bassorilievo? Emozioni che scaturiscono dalla natura: dai sensi al cervello. Potrebbe essere interpretato così?

Questo era il concetto che desideravo che il pittore mettesse in evidenza, intitolandolo *La natura della mente*. Naturalmente abbiamo parlato a lungo. Il bassorilievo, la cui immagine è collocata all'inizio di questo lavoro, fa parte di una sequenza costituita da tre opere di cui Zucca mi ha mandato le foto, che io vi faccio vedere assolutamente in anteprima e che sono qui riprodotte.

Io lavoravo molto con un altro pittore di Livorno che purtroppo è morto, Fulvio Gigli, che ha tenuto anche dei corsi per noi, dopo che

lo ebbi convinto che secondo me bisognava mettere assieme “natura e pittura”, biologia e pittura, come si faceva fino al 1800 (cosa che ora non si fa quasi più). Inizialmente mi aveva detto che la problematica non lo interessava affatto, poiché a suo parere il pittore doveva essere libero da qualsiasi committenza. Poi ci ha tenuto delle bellissime lezioni, di cui i colleghi livornesi qui presenti sono testimoni, facendo notevoli integrazioni tra arte e cervello, che si era accuratamente studiato appassionandosi alle diverse problematiche, e ha anche eseguito appositamente delle opere. Per es. “La collezione di conchiglie di Niccolò Gualtieri” è stata dipinta per la sezione omonima, che si trova a Calci, al Museo di Storia Naturale dell’Università degli Studi di Pisa. La sezione si riferisce alla bella collezione settecentesca del medico fiorentino Gualtieri (che aveva fatto eseguire anche apprezzatissime riproduzioni delle sue conchiglie), ed è stata progettata a cura mia e di B. Manachini, corredandola da appositi pannelli. Il pittore David Giroladini, che era stato allievo di Gigli, ne ha proseguito l’opera col dipinto “Ex libris, vivum”, riprendendo un auspicio di Gualtieri che le illustrazioni e le descrizioni dovessero essere tali da dare l’idea dell’animale vivo, cosa che per gli animali marini era assolutamente impossibile ai suoi tempi, poiché la loro anatomia e fisiologia erano pressoché sconosciute. L’ambiente e gli organismi terrestri sono stati invece sempre meglio studiati e anche nella pittura rinascimentale si possono trovare raffigurazioni di grande valore su molte specie botaniche (anche se il concetto di specie, come sappiamo, è posteriore). Oggi voi andrete a vedere, al Museo Giovanni Fattori (senz’altro, con Amedeo Modigliani, il più noto pittore livornese) un tipo di



F. Gigli La collezione Gualtieri 1997

pittura della fine del 1800 che viene detta “naturalismo”, che a me piace. Gigli invece non l'apprezzava molto e faceva notare che, all'inverso di quanto viene ritenuto, anziché essere una copia della natura, come talvolta la definivano gli stessi artisti, in un certo senso è un falso perché è una pittura più costruita cerebralmente che non le altre. La mostra si intitola “Pittura dei campi. Egisto Ferroni e il naturalismo europeo” e voi sarete accompagnati da uno dei due curatori, Vincenzo Farinella.

Per comprendere come è costruito “il naturalismo” bisogna partire da “illusione ottiche”, in realtà, come già scriveva il poeta latino Tito Lucrezio Caro (I secolo a.C.), illusioni non degli occhi, ma della mente. In questo lavoro, per questioni di spazio, non vengono riprodotte, ma si trovano in qualsiasi testo di psicologia. Notissima è l'illusione ottica che tra due segmenti uguali, ma delimitati il primo da angoli convergenti, il secondo da angoli divergenti, il primo segmento appare più piccolo. Si comprende l'illusione se usiamo questi segmenti per disegnare gli spigoli di due palazzi adiacenti. Il segmento con gli angoli divergenti appare in prospettiva il più lontano. Ma la mente “sa” che gli spigoli del palazzo debbono essere uguali e quindi lo ingrandisce convenientemente. In un foglio con due figure umane uguali, la figura posta più in alto viene recepita come più grande di quanto sia in realtà. Il meccanismo mentale è analogo. L'uomo in alto viene recepito nella rappresentazione su un foglio come più



D. Giroladini *Ex libris, vivum*. 2002

lontano. Se sembra uguale, per la mente ciò vuol dire che l'uomo è più grande di quanto direbbero gli occhi, e quindi ne fa un ingrandimento... ..

Dalle relazioni precedenti sappiamo che questo meccanismo impedisce alla gazzella di farsi mangiare dal leone, che potrebbe essere ritenuto troppo piccolo per risultare pericoloso.

Nelle pitture medievali le figure umane, vicine o lontane, venivano rappresentate nelle stesse dimensioni, perché la mente "sapeva" che così era in realtà e ti avvisava dell'"errore" fatto dagli occhi. Le figure di Dio e dei santi erano invece assai più grandi di quelle delle persone normali. Anche in questo caso c'era un avviso concettuale: guarda che non si tratta di uomini come te!

Notate che tutte queste relazioni occhi/mente sono state scoperte prima dai pittori, poi sono state studiate scientificamente nel 1900, soprattutto nella scuola della Gestalt, che ha analizzato parecchie pitture, anche confrontandole con le fotografie. Il pittore olandese Maurits C. Escher (1898-1972) ha realizzato diverse opere su questi argomenti. Dai relatori precedenti più volte è stato toccato anche l'argomento, sperimentato nella vita di tutti i giorni, che gli stimoli persistenti a un certo punto non vengono più elaborati. Per es. le cose che non si muovono dopo un po' non si vedono più (questo lo "sanno" molti animali, che usano la tanatosi come strategia per sfuggire ai nemici). Lo possiamo verificare molto semplicemente: se voi chiudete alternativamente gli occhi, vedete la punta del naso, che quindi entra, pur sfocata, nel campo

visivo. Ma normalmente non la “vediamo”, perché evidentemente non ci interessa più; anche i vestiti che abbiamo addosso noi non li sentiamo più, perché non ci interessa come informazione. E anche il pittore, come noi, sceglie l'informazione, un pittore sceglie delle informazioni pittoriche.

Tutto ciò è importantissimo, perché una fotografia non può mai essere uguale ad una pittura. La pittura naturalistica, che sembra quella più fotografica, in realtà è una pittura estremamente studiata, come appunto vedrete oggi.

Paesaggio con la luna: perché spesso si dice “Ma che luna grande c'è stasera”? La fotografia ti fa vedere una luna piccola, però in realtà un pittore non naturalista non farebbe mai la luna piccola, ma la ingrandirebbe, arrivando addirittura all'esasperazione, per es. i pittori giapponesi fanno le lune enormi perché nella loro cultura la luna ha un'enorme importanza. Quindi il pittore ti dà molte più informazioni che possono esserti utili di quanto te ne dà una fotografia.

Un'altra cosa ancora, sapete bene che il pittore naturalista dà una pennellata, poi si allontana, poi si riavvicina ecc.. Guardate ora una normale fotografia: la classica fotografia ha un fuoco mediano, tutto il resto si vede sfocato, e quando si vuole andare a vedere i particolari fini nella zona di sfocatura non ci si può riuscire. Un pittore invece, tranne quelli che fanno prove diverse di pittura naturalistica (ce ne è uno per es. qui a Livorno, Renzo Corcos, che sfuoca il dipinto ai lati, riprendendo il metodo fotografico di proposito), in realtà quel discorso non lo fa, vuole che chi guarda il centro del quadro possa poi vedere altrettanto bene tutti gli altri settori del quadro, settori che sono stati tutti messi a fuoco da lui mano mano. Ecco perché una pittura che sembra naturalista o verista, come molti quadri dell'americano Edward Hopper (1892-1967), ti danno una sensazione di straniamento: tu sai che il quadro è una superficie piatta come una fotografia, ti immagneresti quindi le sfocature ai lati, metti a fuoco ogni punto, e ogni punto in un certo senso era già a fuoco. Si arriva ad una pittura che viene detta “iperrealismo”.

Si analizzano ora tipiche fotografie di paesaggi toscani: campi, pioppi, porte di casolari. Cosa potrebbero farne i pittori di immagini di questo tipo? Potrebbero avere attenzione soprattutto per i contorni e questa è la cosa che probabilmente, dal punto di vista evolutivo, è venuta prima. E' stato detto anche nelle precedenti relazioni che all'occhio interessa estrapolare la figura dallo sfondo, quindi la prima cosa che si vuole mettere a fuoco sono i contorni. Anche nella pittura questa attenzione è venuta per prima, basta guardare le pitture rupestri. Questa attenzione appare in molti quadri di Carrà e di De Chirico (innovatori dell'arte italiana nei primi decenni del 1900), dove i contorni delle figure sono molto netti, oppure appunto nella pittura che vedrete oggi, dove ogni quadro ha sicuramente un disegno sottostante, che poi viene colorato, come fa il bambino, per cui il colore è un'aggiunta. Anche nell'evoluzione abbiamo visto che il colore è un'aggiunta, molti organismi primitivi hanno occhi in cui le retine possiedono recettori capaci di trasmettere solo in “bianco e nero”.

I “macchiaioli”, tipici rappresentanti della pittura toscana dell'ottocento, che avete visto a Rosignano e che hanno avuto molti contatti con gli impressionisti francesi, usano invece il meccanismo evolutivamente posteriore: quello del colore. Nei



Pittura di E. Ferroni utilizzata come manifesto della Mostra *Pittura dei campi*, Livorno, 2002

macchiaioli un colore è affiancato ad un altro, per cui l'idea dell'oggetto è data dalle contrapposizioni, dalle "macchie" dei colori.

La zona cerebrale soprattutto usata in pittura è ovviamente la zona visiva e visivo-psichica, e d'ora in avanti (se la cosa vi sembra interessante) quando andate a vedere una mostra di pittura, potete cercare di rendervi conto da che cosa il pittore è stimolato. La zona visiva è suddivisibile in tre parti, di cui una è utilizzata per la forma dinamica, un'area molto più grande per l'abbinamento colore e forma con colore, infine un'area per il movimento.

Guardando diversi quadri del francese Renoir (1841-1919), si vede che il pittore è particolarmente stimolato dalla forma dinamica e che vuole darvi l'idea del movimento attraverso la forma dinamica. Un pittore futurista livornese contemporaneo, Osvaldo Peruzzi, mostra invece una sensibilità diversa, proponendo una New York insolita, dove sono messi in evidenza i colori e il mare, dando risalto al fatto che si tratta di una città di mare e ciò si percepisce già dai colori del grande sfondo. Sicuramente questo pittore è stimolato dalle forme statiche, dai colori e dai ricordi dell'atmosfera della sua città, che è chiaramente un'atmosfera marina.

Il quadro del pittore contemporaneo Emilio Isgrò, che fa parte della Galleria di Arte Moderna di Livorno, è tecnicamente riproducibile a piacere da chiunque. Si tratta infatti di un grande rettangolo rosso uniforme, che porta in basso la scritta *Alma (a sinistra) corre nel rosso vestita di rosso*. La scritta è sbavata a sinistra, in modo da dare l'idea di una scrittura in movimento (o di Alma in

movimento?). Cosa vuol dire questo quadro? Si tratta di un quadro il cui significato sta tutto nel concetto che vuole trasmettere: quando un individuo ha il colore dello sfondo, si confonde con esso e tu non lo vedi, e qui il discorso è anche scientifico, perché abbiamo visto che ci devono essere dei contorni, qualche cosa che contrasti, in modo da evidenziare il rapporto figura/sfondo. Se questo non succede, avviene come per gli animali mimetici, che confondendosi con lo sfondo, non vengono visti dai predatori. Ma non è certo stato dipinto per questo. Questo quadro, che non è certamente “bello”, è un quadro che va analizzato a livello intellettuale. Può essere una metafora? Alma non si vede affatto e ciò vuol dire che è perfettamente integrata, questo dipinto può dunque essere una metafora del conformismo, se tu sei un conformista ti confondi con l’ambiente, è come se non esistessi. Io uso molto questo quadro con gli studenti o nelle conferenze, dove in genere risulta al suo apparire deriso e poi molto apprezzato. Non so se il pittore aveva questa intenzione metaforica, ma io sono del parere espresso da Troisi nel film *Il postino*: “L’arte non è di chi la fa, ma di chi la usa”!

Due esperimenti sui noti detti “toccare con mano” o “vedere coi propri occhi”, come dimostrazione di veridicità

1) Si prende una biglia, di quelle con cui giocavamo al circuito da bambini, tra indice e medio, e si fa rotolare su una superficie liscia, premendola in modo omogeneo tra le due dita: si avverte la sensazione che si tratta di un piccolo oggetto sferico. Poi si accavallano le due dita e si ripete l’esperimento. Stavolta i piccoli oggetti sferici sembrano due: eppure gli occhi ci avvertono che si tratta di un’unica biglia! Dovete però incrociare il più possibile le dita e far scorrere la pallina, c’è gente che non riesce a incrociare le dita bene, allora bisogna ripetere. Questo è un esperimento che non può non riuscire, se non riesce è perché le dita non sono state bene accavallate o perché in realtà si preme più su un dito che sull’altro.

Dunque si sentono due biglie e quindi il cervello ci inganna. Perciò, quando uno dice che ha toccato con mano, non è detto che la sua affermazione debba essere recepita come sicura, anche se è in buona fede. La spiegazione sta nel “pregiudizio”: normalmente sensazioni che giungono in contemporanea dalle parti esterne delle dita (ovviamente non accavallate), non possono provenire che da due oggetti diversi. Questo ci ha insegnato l’abitudine che, mai messa in discussione, porta al pregiudizio.

2) Per il secondo esperimento uso un “giocattolo” che occorre comprare in negozi specializzati in articoli didattici. Vi chiamo qui ad uno ad uno, pregandovi di collocarvi ad una distanza dal “giocattolo” stabilita dalla spalliera di una sedia. Allungando la mano, dovete prendere delicatamente tra pollice e indice il piccolo oggetto che vedete (un porcellino), evitando di trasmettere agli altri qualsiasi messaggio con l’espressione del viso. Come potete constatare, il porcellino non c’è! Eppure voi lo avete visto bene, ma non siete riusciti a prenderlo.

Questa è una vera illusione ottica, dovuta alla formazione dell’immagine nel “fuoco” che è esterno al “giocattolo”, costituito da una scatola in cui base e coperchio, all’interno, sono due specchi convessi. Un foro nel coperchio fa sì che l’immagine del porcellino posto all’interno, nel centro della base, si formi all’esterno e si possa anche

fotografare, proprio come succede anche per i miraggi. Il “giocattolo” può essere utilizzato in vario modo, per esempio per far vedere qualcosa che può essere spacciato per magia: si copre il foro con un panno, si toglie rapidamente il panno e... oplà, il porcellino salta fuori dal nulla! Al posto del porcellino, può essere utilizzato un anello... che non si riesce a infilare. Questi esperimenti sembrano giochi, ma ci insegnano cose molto importanti, come del resto avviene anche per molti giochi dei bambini, da secoli o forse da millenni sempre gli stessi.

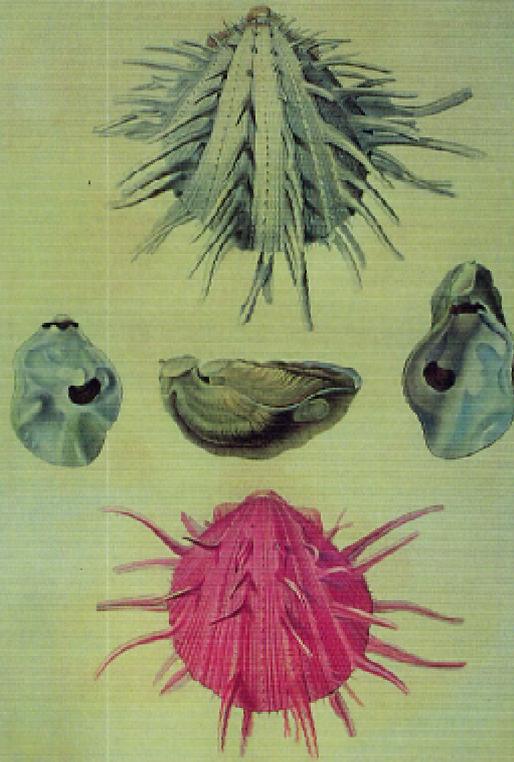
Vi ringrazio per l'attenzione che mi avete dedicato e per la vostra attiva partecipazione. Sono molto contenta di avere contribuito, insieme agli altri relatori, a trattare una tematica vasta ed interdisciplinare che a mio parere sarebbe utile sviluppare anche nelle scuole o in conferenze divulgative.

Pur essendo livornese e pur avendo proposto io stessa Livorno come sede della “1ª Scuola Estiva ANISN”, non ho potuto contribuire, né ad organizzare né a partecipare alle attività esterne, a causa di un lavoro urgente da terminare. Per farmi perdonare, ho portato la pubblicazione del Centro Interuniversitario di Biologia Marina “G. Bacci” di Livorno, *Les coquilles de Lamarck* (in versione francese; quella italiana è esaurita), di cui siamo autori io stessa e Barbara Manachini. Vi troverete tantissime splendide illustrazioni fatte nel 1841 da Chenu, curatore della collezione di conchiglie di Lamarck, posseduta a quel tempo da Benjamin Delessert, il banchiere francese malacologo dilettante che gli aveva commissionato il lavoro.

Dopo aver trovato fortunatamente il libro in una Biblioteca, eravamo andate a Ginevra a vedere “dal vero” la collezione di Lamarck. Pensavamo che avremmo avuto un'emozione incredibile, e infatti, quando siamo entrate nella parte appositamente riservata al Museo di Storia Naturale, così è stato, ma poi, quando abbiamo visto le conchiglie, siamo rimaste un po' deluse. Le riproduzioni sono più belle della realtà, sono “sogni” di conchiglie perfette, quali potrebbero essere nel “mondo delle idee” di Platone. E tuttavia eravamo andate a Ginevra perché appunto le illustrazioni ci erano sembrate un po' irreali e volevamo verificarle rispetto alle vere conchiglie!

C'è un continuo rimando tra natura ed arte, tanto che spesso non riusciamo a capire che cosa “è meglio”. Infatti di un bel paesaggio dipinto diciamo: “splendido, sembra vero!”, mentre di un bel paesaggio naturale diciamo: “splendido, sembra dipinto!”. Quanto abbiamo prima esposto e discusso sembrerebbe confermare che la miglior cosa è ... che natura e arte possano coesistere ed essere ben studiate entrambe!

CONSORZIO PER IL CENTRO INTERUNIVERSITARIO
DI BIOLOGIA MARINA "G. BACCI"
LIVORNO



Le Conchiglie di Lamarck

Bianca Iolani e Barbara Manacchini

Neurogenesi nell'animale adulto e prospettive terapeutiche dell'uso di cellule staminali nelle patologie degenerative del Sistema Nervoso Centrale

OTTORINO BELLUZZI
ISTITUTO DI BIOLOGIA UNIVERSITÀ DI FERRARA

Fino a tempi molto recenti, un dogma centrale della neuroscienze stabiliva che il cervello di mammifero adulto non è più in grado di produrre nuovi neuroni. Per più di 100 anni è stato assunto che la neurogenesi, ovvero la produzione di nuovi neuroni, ha luogo solo durante lo sviluppo embrionale e termina poco dopo la nascita. Ad uno sguardo retrospettivo, è sorprendente osservare come poche idee sul cervello abbiano resistito così a lungo e con così grande successo ad ogni tentativo di messa in discussione. Il sistema nervoso, ci è stato insegnato, assume la sua forma definitiva nella fase embrionale e dalla nascita in poi sostanzialmente non cambia. Le cellule che noi abbiamo alla nascita sono le stesse che ci accompagnano per tutta la vita, a parte quelle che perdiamo nella seconda fase della nostra esistenza e che non vengono più sostituite. Naturalmente questo non vuol dire che il sistema nervoso sia un sistema rigido: al contrario, esso ha una straordinaria plasticità, che però è sostenuta solo dalla capacità dei contatti sinaptici fra neuroni di adattare l'efficienza della trasmissione alle esigenze circuitali. Tuttavia, i "nodi" della rete, i neuroni, -si pensava- non cambiano, rimanendo quelli che sono alla nascita. Questa supposta rigidità del sistema nervoso ha anche dettato le strategie terapeutiche adottate sinora nella cura delle malattie neurodegenerative: se i neuroni persi non possono essere in alcun modo sostituiti le uniche strategie possibili sono di tipo "difensivo", tese a limitare i danni, rallentando per quanto possibile la morte delle cellule nervose.

L'idea dell'assenza di neurogenesi nell'animale adulto nasce dalle osservazioni dei grandi microscopisti della fine dell'Ottocento - inizi del Novecento come Cajal (Ramon y Cajal, 1911), His (His, 1904) e Koelliker (Koelliker, 1896), i quali avevano osservato che nel sistema nervoso, contrariamente a quanto accade a tutti gli altri tessuti, non si osservavano figure mitotiche, indice della presenza di cellule in divisione. E' interessante osservare che questi grandi microscopisti sono stati piuttosto cauti su questo argomento, e non hanno mai affermato che la neurogenesi non fosse possibile nell'adulto, idea che è andata lentamente affermandosi nel tempo. Per la verità non erano mancate osservazioni contrarie, fin dall'inizio. Una di queste è dovuta ad un grandissimo neuroanatomista italiano, Giuseppe Levi (Levi, 1898). Levi è un personaggio straordinario, padre di Natalia Ginzburg, che ne offre un indimenticabile ritratto in "Lessico familiare" e anche uno straordinario scienziato e didatta: tre premi Nobel per la medicina (Salvatore Luria, Renato Dulbecco e Rita Levi Montalcini) furono suoi allievi. Giuseppe Levi nel 1898, all'epoca giovane assistente all'Università di Firenze, osservò che nella cavia, in seguito a lesioni della corteccia era possibile osservare figure mitotiche in piccole cellule nervose. Il dato era abbastanza importan-

Rivista di Patologia nervosa e mentale

DIRETTA DA

E. TANZI

Appuntamento del Ministero e Rettore della Scuola psichiatrica

(FIRENZE)

A. TAMBURINI

(ROMA BRUGIA)

ED

E. MORSELLI

(GENOVA)

Editori: E. LUIGI, GIUSEPPE LEVI

Ufficio di Direzione ed Amministrazione: prof. TANZI, Clinica di San Salvi, Firenze

Vol. III

Firenze, Marzo 1898

fasc. 3

COMUNICAZIONI ORIGINALI

(Clinica psichiatrica di Firenze, diretta dal prof. E. Tanzi).

Sulla cariocinesi delle cellule nervose.

Memoria del dott. Giuseppe Levi, Assistente.

La questione se la cellula nervosa di un animale adulto sia o no capace di proliferare nei processi irritativi e rigenerativi degli organi nervosi, è stata trattata da un numero notevole di ricercatori, ma i risultati sono stati differenti a seconda dell'organo scelto per tale studio e specialmente a seconda dell'animale su cui la ricerca fu eseguita.

Fig. 1 L'articolo con cui il giovane Giuseppe Levi, nel 1898, sosteneva che c'è divisione cellulare delle cellule nervose inseguito a lesione di aree corticali.

che, forse, era solo glia. Si vedrà che solo le moderne tecniche sperimentali consentono di risolvere questo dubbio.

A parte qualche osservazione occasionale, il problema della neurogenesi in organismi adulti viene affrontato in modo sistematico solo a partire dagli inizi degli anni Sessanta, per opera di un giovane ricercatore che lavorava al MIT (*Massachusetts Institute of Technology*), Joseph Altman, sfruttando la tecnica, messa a punto pochi anni prima, della autoradiografia con timidina marcata. La timidina, una delle basi del DNA, è incorporata nella doppia elica delle cellule che si dividono, e pertanto la loro progenie risulta marcata ed è possibile determinare il momento ed il luogo della nascita delle nuove cellule. A partire dal 1961, Altman cominciò a pubblicare una serie di articoli in cui riportava prove sperimentali, ottenute con il metodo dell'autoradiografia con timidina marcata, della produzione di nuovi neuroni in varie regioni del cervello di ratto e gatto adulto (Altman, 1963), che comprendevano nuclei della base (Altman and Bayer, 1978), il giro dentato (Altman and Das, 1965), il bulbo olfattivo (Altman, 1969). Nonostante siano stati pubblicati sulle più prestigiose riviste dell'epoca, questi dati furono ignorati o considerati irrilevanti per più di due decenni. Le ragioni sono diverse. Anzitutto la tecnica della timidina marcata, da sola non consentiva una precisa individuazione del tipo cellulare. In secondo luogo, apparivano del tutto inverosimili le lunghe migrazioni descritte in alcuni casi, ad esempio nel ventricolo laterale fino al bulbo olfattivo. Secondo un ricercatore che ha recentemente ricostruito l'evoluzione

te, e un carteggio testimonia una discussione scientifica tra il giovane Levi ed il grande Cajal, che si conclude con l'osservazione di quest'ultimo, ripetuta anche in uno dei suoi testi classici, che "sfortunatamente (...) nessuno dei metodi usati consente di distinguere con sicurezza cellule della neuroglia in moltiplicazione da piccoli neuroni in fase mitotica" (Ramon y Cajal, 1911).

Questa importante obiezione è un filo rosso che ha accompagnato sino ad oggi le ricerche sulla neurogenesi nell'animale adulto: ogni volta che qualcuno osservava cellule nervose in divisione si è sentito replicare

dell'idea della neurogenesi (Gross, 2000), infine, non fu ininfluente il fatto che Altman fosse un giovane ricercatore, e che non fosse il prodotto di nessuna "scuola" consolidata.

Venendo a tempi più recenti, la prima dimostrazione veramente convincente dell'esistenza di neurogenesi in organismi superiori è stata ottenuta negli uccelli canori. In questi animali, passando dalla stagione invernale al periodo degli accoppiamenti, accanto agli evidenti cambiamenti della livrea che spesso si osservano, intervengono modificazioni estremamente importanti in varie regioni del cervello, ed in particolare in tre centri che prendono il nome di centro vocale superiore, nucleo robusto dell'archistriato e area X, che controllano lo sviluppo e il riconoscimento di nuovi pattern canori. Questi tre centri, nel passaggio dall'inverno alla primavera, e quindi alla stagione degli accoppiamenti, aumentano notevolmente di dimensioni.

Tale aumento è dovuto non solo ad un aumento di dimensioni di ogni singolo neurone che compone questa area, ma anche ad un vero e proprio aumento del numero dei neuroni. Questo è stato dimostrato in modo inequivocabile con un esperimento assai elegante e alquanto difficile per i mezzi dell'epoca (Paton and Nottebohm, 1984): gli animali erano dapprima iniettati con timidina marcata in modo che le nuove cellule fossero positive per la timidina; successivamente venivano effettuate registrazioni elettrofisiologiche dell'attività elettrica da cellule scelte a caso all'interno di una delle aree in cui si supponeva avvenisse la produzione di nuovi neuroni, iniettando dei marcatori attraverso l'elettrodo di registrazione nelle cellule che mostravano l'attività

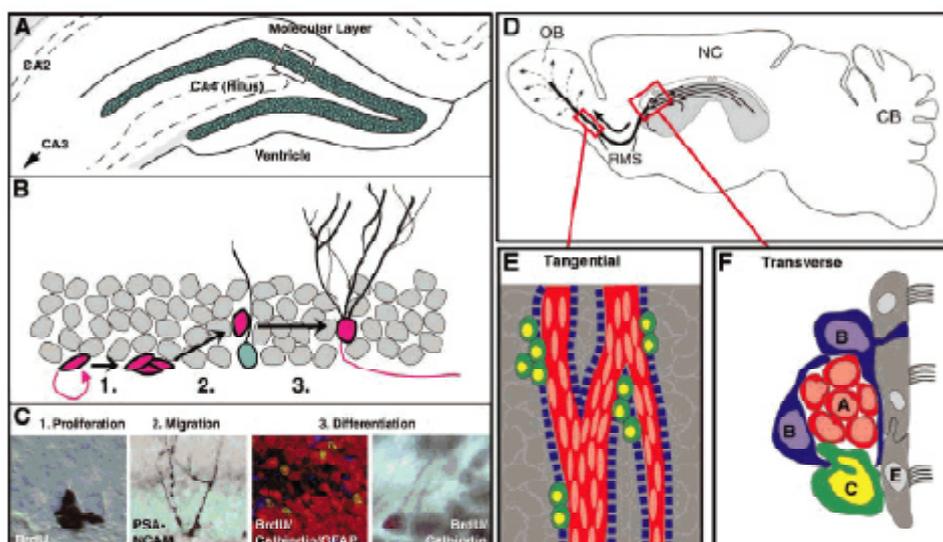


Fig. 2 Nel sistema nervoso centrale di mammifero, si osserva neurogenesi nell'ippocampo (A-C) e nella regione subependimale, o subventricolare anteriore. Nell'ippocampo (A), cellule prodotte nella regione dell'ilo, dopo una breve migrazione e raggiungono il giro dentato, dove si differenziano in cellule dei granuli. Nella regione subependimale (D), le cellule prodotte si impegnano in una complessa rotta migratoria (*rostral migratory stream*) che le porta al bulbo olfattivo. Questa migrazione avviene all'interno di complesse strutture, dette tubi gliali (E, F, spiegazione nel testo).

elettrica tipica delle cellule nervose; infine si procedeva ad una analisi istologica per verificare in quali casi si osservava la doppia marcatura, timidina e la sostanza marcante che era stata iniettata attraverso l'elettrodo. Per dare un'idea della difficoltà di questo esperimento, si pensi che il ricercatore che l'ha condotto, J. Paton, all'epoca un dottorando, è riuscito ad identificare appena quattro cellule con queste caratteristiche in due anni di lavoro. Però l'esperimento fu una vera pietra miliare, perché per la prima volta dimostrava che in organismi superiori come gli uccelli, si osservava nell'adulto la produzione di nuove cellule che erano funzionalmente indistinguibili dalle cellule preesistenti, e che si integravano nella rete nervosa esistente.

Tuttavia, questo ancora non consentiva alcuna estrapolazione circa l'esistenza di neurogenesi in altri organismi superiori, ed in particolare nei mammiferi, che derivano da una linea evolutiva abbastanza lontana da quella degli uccelli. In particolare, i tre centri del canto degli uccelli non hanno corrispettivi nel cervello di mammifero, per cui il dato venne considerato a lungo come una curiosità di scarso interesse per gli studiosi del SNC di mammifero.

Con lo sviluppo di nuove tecniche, come quella della bromo desossiridina (BrdU) (Nowakowski and Hayes, 2000), un analogo della timidina, e –soprattutto– con le moderne tecniche immunoistochimiche, lentamente si sono andati accumulando dati che hanno sempre più confermato l'esistenza di neurogenesi anche nel cervello di mammifero adulto. Oggi noi sappiamo che esistono due aree nel sistema nervoso centrale di mammifero in cui c'è produzione di nuove cellule. Una di queste è l'ippocampo, un centro che ha un ruolo fondamentale nella memoria. Nell'ilo dell'ippocampo (Fig. 2A) c'è una continua produzione di nuove cellule che, dopo una breve migrazione (alcune decine di micron) si inseriscono nel giro dentato, e sviluppano una morfologia ed un profilo immunoistochimico tipici di cellule nervose (cellule dei granuli, Fig. 2B). Pochi mesi fa è uscito un articolo (van Praag et al., 2002) che dimostra come queste cellule siano effettivamente neuroni: grazie a registrazioni elettrofisiologiche, si è riusciti a dimostrare che queste cellule non solo sono in grado di generare potenziali di azione ma anche di stabilire contatti sinaptici con altre cellule dell'ippocampo.

L'altra regione del sistema nervoso centrale che produce cellule anche nel cervello di mammifero adulto è localizzata nella parte anteriore dei ventricoli laterali. Riteniamo che questa regione sia particolarmente interessante per tre motivi. Anzitutto, questa è la zona in cui c'è di gran lunga la maggior produzione di nuove cellule nel sistema nervoso centrale di mammifero, stimata in migliaia di cellule al giorno.

In secondo luogo, mentre la produzione di cellule nell'ippocampo è un fenomeno di interesse strettamente locale, in quanto le cellule prodotte in quel centro rimangono confinate in quell'area, migrando solo di pochi micron, le cellule prodotte in questa regione, detta regione subependimale (SEL) o regione subventricolare, entrano in una rotta migratoria sorprendentemente lunga e complessa, (*rostral migratory stream*, RMS, Fig. 2D), che le porta, dopo un viaggio di circa due settimane nel ratto e un tempo ancora indeterminato nei primati, nel bulbo olfattivo (Altman, 1969). Quindi le cellule prodotte nel SEL non hanno un interesse strettamente locale, ma sono proiettate a

lunga distanza, fino al bulbo olfattivo. Una volta arrivate nel bulbo le cellule cambiano la loro direzione di 90°, orientandosi verso l'esterno, e si disperdono andando ad occupare vari strati del bulbo olfattivo.

La terza ragione per cui la produzione di cellule dal SEL sembra essere molto interessante, sta nel fatto che, secondo alcuni recenti lavori, le cellule prodotte nella regione subventricolare oltre che migrare rostralmente verso il bulbo olfattivo, sembra possano migrare anche trasversalmente, andando a collocarsi in alcune aree della neocorteccia e differenziandosi in neuroni. Si tratterebbe di un dato veramente straordinario, tanto più che l'osservazione sarebbe stata fatta non solo in un roditore (cavia) (Magavi et al., 2000) ma anche in un primate, *Macaca fascicularis* (Gould et al., 1999). Occorre precisare che quest'ultimo lavoro è stato oggetto di varie critiche, anche metodologiche (Nowakowski and Hayes, 2000; Rakic, 2002a), ma il dato resta comunque molto interessante.

L'organizzazione della regione subventricolare anteriore è stata oggetto di numerosi studi, ed appare assai interessante. Come si osserva nella figura 2F, che rappresenta una sezione trasversale di questa regione, la parete del ventricolo è costituita da cellule ependimali (E), a cui sul lato interno è collegato un sistema molto complesso di tubi (mostrati in sezione tangenziale in E e in sezione trasversa in F) le cui pareti sono costituite da cellule gliali, degli astrociti (B) da cui hanno origine i neuroblasti (A), che migrano verso il bulbo olfattivo.

Ancora non sono completamente chiariti i meccanismi molecolari che sono alla base della produzione di nuove cellule. All'origine vi sarebbero delle cellule astrocitarie: queste in condizioni normali, ovvero in presenza di un fattore denominato BMP (*bone morphogenetic factor*), si dividono simmetricamente dando origine ad altre cellule astrocitarie. In determinate condizioni, le cellule ependimali possono produrre una molecola, noggin, che complessa il BMP, sottraendolo quindi dal circolo; quando i livelli di BMP si abbassano, le cellule astrocitarie cessano di dividersi in modo simmetrico e danno origine ad un elemento intermedio, (indicato con C nella figura 2F) da cui poi derivano i neuroblasti e le cellule nervose.

Questo primo dato è piuttosto sorprendente, e mostra come queste ricerche stiano rompendo uno dopo l'altro una serie di schemi consolidati. Finora si era sempre ritenuto che dalle cellule gliali non potessero originare dei neuroni. L'idea era che dalle cellule neuroepiteliali del tubo neurale, in un fase molto precoce, si differenziassero due gruppi: cellule precorritrici delle cellule gliali e cellule precorritrici delle cellule neuronali, senza che, successivamente, ci fosse possibilità di incrocio fra queste due grosse famiglie o rami. I più recenti dati sperimentali, invece, sembrano mostrare che dalle cellule astrocitarie (gliali) possono originare anche dei neuroni, e questo nell'animale adulto.

La regione germinativa localizzata nel SEL è organizzata in un complesso sistema di "tubi gliali", scoperto indipendentemente da due gruppi, quello Alvarez-Buylla e Garcia Verdugo a Yale, e quello di Aldo Fasolo a Torino, e i neuroblasti, viaggiando all'interno di questi tubi, si dirigono verso il bulbo olfattivo. Il bulbo olfattivo è una struttura corticale stratificata. L'input sensoriale è costituito dal nervo olfattivo,

costituito dagli assoni dei neuroni dall'epitelio olfattivo, posto nella cavità nasale. Queste fibre, dopo essere entrate nella cavità cranica attraverso la lamina cribrosa dell'etmoide, entrano in contatto con i dendriti apicali dei neuroni di proiezione (cellule mitrali e a pennacchio) e con un gruppo di interneuroni, le cellule periglomerulari (PG). Sulla base di esperimenti condotti soprattutto con il metodo della timidina marcata e con metodi immunostochimici, sembra che le cellule neogenerate nel bulbo olfattivo si differenzino prevalentemente in interneuroni, le già citate cellule PG e le cellule dei granuli. Il problema che si è posto a questo punto è stato quello di stabilire se le evidenze sperimentali di cui si disponeva erano sufficienti o no per affermare con sicurezza che c'è produzione di nuovi neuroni nel bulbo olfattivo. La questione, che riguarda più in generale la neurogenesi nel SNC di animale adulto, è stata affrontata in un interessante articolo scritto da Pasco Rakic pochi mesi fa su *Nature Reviews in Neuroscience* (Rakic, 2002b). Egli analizza anzitutto le evidenze sperimentali basate sull'uso di timidina marcata e della BrdU, e osserva che queste sostanze non sono marcatori di divisione cellulare, come spesso si assume, ma di sintesi di DNA. Il principio, come sopra accennato, è quello di fornire precursori esogeni del DNA ($^3\text{H-dT}$ o il suo analogo BrdU) e verificare poi la loro incorporazione mediante autoradiografia o metodi immunostochimici. Rakic osserva che ci può essere incorporazione di queste basi non solo in conseguenza della sintesi di nuovo DNA per processi mitotici, ma anche in conseguenza dei normali processi di riparazione del DNA. In questi casi è vero che il numero di basi incorporate è inferiore, ma il rilevamento con metodi immunostochimici della marcatura con la BrdU, il metodo di gran lunga la più usato, non è stechiometrico, e quindi non consente valutazioni di tipo quantitativo. Il metodo della incorporazione di $^3\text{H-dT}$ o di BrdU come indicatore di divisione cellulare -e quindi di produzione di nuove cellule- è esposto ad un ulteriore rischio di errore. Neuroni danneggiati o in fase degenerativa possono attivare delle cicline (proteine associate al ciclo cellulare) ed iniziare una sintesi abortiva di DNA senza che successivamente intervenga una mitosi, come è stato osservato in processi degenerativi (Yang et al., 2001; Neve et al., 2000). In alcuni casi i neuroni diventano tetraploidi, e questo "sbilanciamento genetico" può persistere per diversi mesi prima che la cellula muoia (Yang et al., 2001). Ne consegue che neuroni classificati come neogenerati possono essere in realtà vecchi neuroni che sintetizzano DNA come conseguenza di un processo apoptotico. Tutto questo rende la situazione estremamente difficile da analizzare perché queste cellule risulterebbero fortemente positive per la BrdU o la timidina, e poiché sono neuroni sarebbero positive per tutti i marcatori neuronali (analizzeremo questo punto tra un momento), però non sono cellule neogenerate sono anzi cellule che stanno morendo. Infine, tra le principali fonti di errore dei metodi basati sulla marcatura del DNA con $^3\text{H-dT}$ o con BrdU, va ricordato che in cellule metabolicamente molto attive vi può essere la sintesi di extra-DNA per produrre copie addizionali di alcuni geni allo scopo di potenziare la trascrizione in condizioni che lo richiedano, come è stato dimostrato in alcuni tessuti (Anatskaya et al., 1994). Se non è semplice dimostrare in modo non ambiguo che una cellula è neogenerata usando il metodo della incorporazione di precursori marcati, è meno semplice di

quanto si possa pensare anche dimostrare che una determinata cellula positiva per la BrdU è un neurone. Molti neuroni, come le cellule di Purkinje o le cellule mitrali possono essere identificati con sicurezza, ma non così i piccoli interneuroni, come le cellule dei granuli, che per dimensioni, forma e proprietà tintoriche possono essere facilmente confusi con la glia, e sfortunatamente sono proprio questi piccoli neuroni che si pensa possano essere generati anche nell'adulto. Uno strumento molto utile per il riconoscimento dei neuroni è costituito dalle tecniche immunoistochimiche. In effetti, una delle ragioni che hanno determinato il successo del metodo della BrdU è che può essere facilmente combinato con la determinazione immunoistochimica del tipo cellulare e della natura dei recettori di superficie della cellula marcata. Il problema è che i marker neuronali spesso possono essere ulteriori fonti di errore. Molti marker "neuronali", come la NSE (neuron-specific enolase) o la MAP2 (microtubule-associated protein 2) in realtà marcano anche gli astrociti e gli oligodendrociti (Deloulme et al., 1996; Sensenbrenner et al., 1997). Uno dei marker più usati, il NeuN, non riconosce alcuni elementi sicuramente neuronali, come le cellule di Purkinje o le cellule mitrali, mentre interagisce positivamente con molti elementi sicuramente non neuronali, come cellule di ependimoma (Parker et al., 2001) o del midollo osseo (Lu et al., 2001; Brazelton et al., 2000).

In conclusione, il fatto di vedere cellule BrdU positive esprimere profili immunoistochimici di tipo neuronale non è sufficiente per concludere che si è in presenza di cellule nervose neogenerate. Per poter stabilire con certezza che c'è stata neurogenesi occorre non solo dimostrare senza ambiguità che vi sono cellule neogenerate, ma anche fornire una prova funzionale del fatto che queste cellule sono dei neuroni. In altri termini, occorre dimostrare che queste cellule sono in grado di generare potenziali d'azione, e soprattutto dimostrare che queste cellule si integrano nella rete nervosa esistente. Questa sarebbe la risposta alla vecchia obiezione che Cajal fece a Levi, ricordata sopra. Nessuna delle tecniche analizzate finora è utilizzabile per prove funzionali, perché è possibile riconoscere le cellule marcate con la timidina o con la BrdU solo mediante l'analisi istologica di un preparato fissato, e a quel punto non è più possibile fare uno studio funzionale; per contro, in un preparato vivente è impossibile decidere quali cellule sono neogenerate e quale non lo sono.

Per superare questa empassa, abbiamo pensato di utilizzare il metodo del trasferimento genico mediante retrovirus, cioè provare ad inserire nel genoma di cellule che si stanno dividendo un marcatore vitale che ci consentisse di riconoscere la loro progenie, ovvero le cellule neogenerate in un preparato vivente.

Nel retrovirus che abbiamo usato, sviluppato da Ami Okada della Università di Stanford (Okada et al., 1999), all'interno delle due sequenze dei long-terminal repeats (LTR) è stata inserita la sequenza di un gene che codifica per una particolare proteina, la GFP (green fluorescence protein), estratta da una medusa (è una delle proteine responsabili della fluorescenza di questi animali). Inoltre, per fare in modo che la proteina, una volta prodotta, fosse inserita nella membrana delle cellule in cui viene espressa, è stata ingegnerizzata con l'aggiunta di una sequenza che viene riconosciuta

dai meccanismi della cellula come identificativa delle proteine di membrana (in questo caso è stato usato il *membrane targeted domain* di gap43).

Il gene della GFP, infine, è stato posto sotto il controllo di un complesso di attivazione (CA) costituito dal promotore di un citomegalovirus, particolarmente attivo, e dall'*enhancer* della b-actina (i promotori e gli *enhancer* sono brevi sequenze poste prima delle sequenze che codificano i geni che regolano e influenzano la velocità della trascrizione).

I virus utilizzati sono non replicanti, cioè non sono in grado di riprodursi in quanto il loro genoma non possiede alcuni geni essenziali per la replicazione, come quelli per le proteine del capsido e dell'*enveloppe*. Per la loro produzione, quindi, è stato necessario utilizzare speciali linee cellulari, che includono nel loro genoma i geni per cui i virus sono difettivi (Ory et al., 1996).

Il virus iniettato nella regione del ventricolo laterale mediante apparato stereotassico, inserisce i geni di cui è portatore in cellule che si trovano nella fase M della divisione cellulare, e da quel momento in poi la progenie di queste cellule reca nella sua membrana una proteina che la rende fluorescente. Osservando mediante un microscopio a fluorescenza delle fettine di cervello, è possibile mettere bene in evidenza le cellule neogenerate. Nella figura 3, è mostrata ad un piccolo ingrandimento la regione subventricolare, cioè la regione germinativa posta sulla parete anteriore dei ventricoli laterali. In chiaro sono le cellule neogenerate, prodotte dopo l'iniezione del virus. In basso a destra si osserva l'inizio del *rostral migratory stream* cioè di quella rotta che porta le cellule al bulbo. Tutto questo si osserva ad appena cinque giorni dall'iniezione del virus e, cosa più importante, questa immagine è presa da un preparato perfettamente vitale. Dopo un paio di settimane queste cellule raggiungono il bulbo, sviluppano una evidente arborizzazione dendritica ed acquisiscono la morfologia di alcuni tipici interneuroni bulbari, come la cellula mostrata nella figura 4.

Con questa marcatura, che permetteva di riconoscere le cellule neogenerate in un preparato vitale, è stato finalmente possibile studiare le proprietà funzionali di queste cellule per stabilire in modo non ambiguo la loro appartenenza alla famiglia dei neuroni. In realtà per effettuare registrazioni elettrofisiologiche da queste cellule è stato necessario risolvere un certo numero di problemi tecnici, primo fra tutti quello di vedere contemporaneamente il microelettrodo che va posizionato sulla membrana cellulare e la cellula bersaglio. Infatti, in fluorescenza le cellule GFP positive risultano molto evidenti, appaiono come sospese nel vuoto, ma non si vede il microelettrodo; quando si passa alla illuminazione con luce visibile, si può vedere il microelettrodo, ma le cellule GFP+ si confondono fra le centinaia di altre cellule. Per risolvere questo problema abbiamo lavorato per alcuni mesi, mettendo a punto un sistema di doppia visualizzazione con videomicroscopia ad infrarosso ed epifluorescenza.

Con questo lungo lavoro preliminare si è messo a punto un protocollo sperimentale che ci ha permesso di fare registrazioni sistematiche da queste cellule. Anzitutto abbiamo dimostrato che si tratta veramente di cellule nervose, in grado di generare potenziali d'azione, e questa ha rappresentato la prima dimostrazione funzionale che la regione subependimale del mammifero adulto possiede cellule staminali in grado di

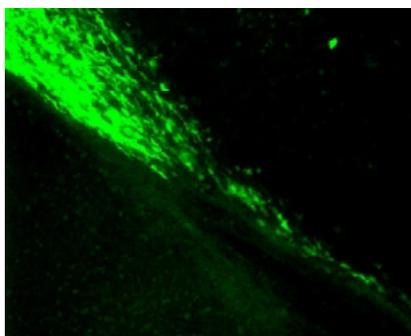


Fig. 3 Cellule neogenerate nella regione subependimale. In basso a destra l'inizio del *rostral migratory stream*.

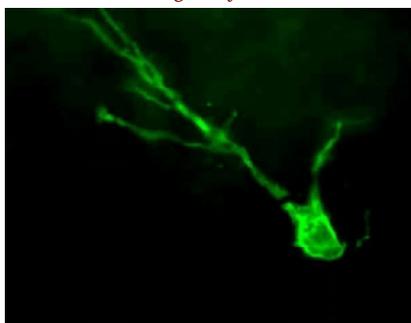


Fig. 4 Cellula neogenerata nel bulbo olfattivo di ratto che mostra la morfologia di uno specifico tipo di interneuroni bulbari (cellule periglomerulari).

ze fluorescenti. Usando un microscopio confocale, uno strumento a scansione laser che permette di ottenere sezioni ottiche estremamente sottili, è stato possibile dimostrare che un certo numero di terminali sinaptici si era formato sui dendriti delle cellule neogenerate.

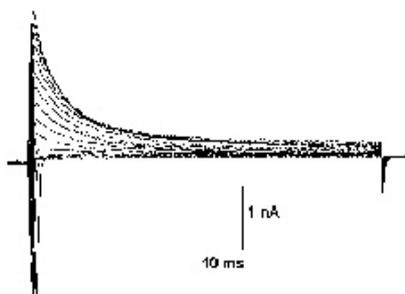


Fig. 5 Registrazione di correnti voltaggio-dipendenti, presenti tipicamente in cellule nervose, da una cellula neogenerata nel bulbo olfattivo

differenziarsi in neuroni. Oltre a queste, sono state fatte registrazioni in condizioni di *voltage-clamp* dimostrando che posseggono correnti sodio e potassio voltaggio-dipendenti (figura 5). Ogni volta è stato necessario fare una verifica per dimostrare che effettivamente le registrazioni erano effettuate da cellule GFP+. Fortunatamente il controllo era reso abbastanza facile dai frammenti di membrana fluorescente che restavano adesi alla punta del micro-elettrodo dopo che questo era stato ritirato, dimostrando che c'era stato contatto con la membrana cellulare. Ottenere la dimostrazione che le cellule neogenerate erano cellule nervose, però, ancora non permetteva di stabilire se queste cellule si erano inserite o meno nella rete sinaptica esistente, e questa in fondo era la questione fondamentale. Anzitutto è stata ottenuta una prova di tipo immunoistochimico, con la dimostrazione che le cellule neogenerate ricevono contatti sinaptici. Sono stati usati dei marcatori contro la sinapsina, una proteina presinaptica che serve sostanzialmente a tenere legate le vescicole al citoscheletro del terminale sinaptico. I marcatori erano costituiti da anticorpi contro la sinapsina coniugati con sostanze fluorescenti. Usando un microscopio confocale, uno strumento a scansione laser che permette di ottenere sezioni ottiche estremamente sottili, è stato possibile dimostrare che un certo numero di terminali sinaptici si era formato sui dendriti delle cellule neogenerate. Poco dopo siamo riusciti anche a dimostrare che questi contatti sinaptici erano funzionanti: stimolando il nervo olfattivo e registrando dalle cellule GFP+, siamo stati in grado di evocare sinapticamente dei potenziali d'azione oppure, in configurazione *voltage-clamp*, delle correnti sinaptiche (Fig. 6). Questa rappresenta la dimostrazione definitiva che cellule derivanti dalla regione germinativa dello strato subependimale possono generare in mammifero adulti neuroni che si integrano nella rete nervosa esistente. Sin qui abbiamo esaminato e discusso alcuni aspetti delle ricerche di base che vengono at-

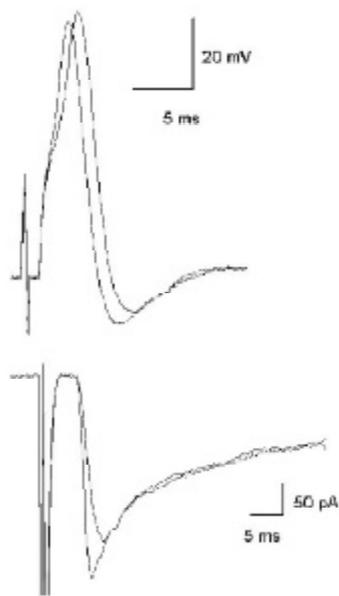


Fig. 6 Potenziali d'azione (in alto) e correnti sinaptiche (in basso) registrati in una cellula bulbare neogenerata in risposta a stimolazione del nervo olfattivo. Questo esperimento dimostra non solo che questa nuova cellula è un neurone, ma anche che si è inserito nella rete nervosa esistente.

tualmente condotte sul tema della neurogenesi e delle cellule staminali nervose in organismo adulto. L'interesse di questo tipo di ricerche risiede, naturalmente, nelle prospettive che esse sembrano aprire nello sviluppo di nuove strategie terapeutiche per la cura delle malattie neurodegenerative, per cui cercheremo di analizzare brevemente i problemi, i risultati sinora ottenuti e proveremo ad immaginare cosa è ragionevole attendersi nel futuro prossimo.

La riparazione di un qualunque tessuto o organo danneggiato, processo essenziale per la sopravvivenza, richiede che le cellule morte siano sostituite da cellule neogenerate, che devono differenziarsi ed organizzarsi secondo lo schema proprio del tessuto in questione. Ne consegue che la riparazione è tanto più facile ed efficace quanto più alto è il *turnover* e quanto più semplice è la struttura che deve essere ricostruita. Ad esempio, un danno alla cute, tessuto ad organizzazione semplice ed ad alto *turnover*, può essere perfettamente risolto in alcuni giorni o poche settimane. Il sistema nervoso centrale di mammifero è senz'altro quello che presenta i maggiori problemi di ricostruzione non tanto per la scarsa capacità di generare nuove cellule, quanto piuttosto per l'enorme complessità della sua struttura. Il problema della scarsa capacità del cervello

di produrre nuove cellule è stato affrontato con il trapianto di tessuti embrionali. Alcuni risultati molto promettenti sono stati ottenuti con trapianti di cellule mesencefaliche fetali in pazienti affetti da morbo di Parkinson. (Bjorklund and Lindvall, 2000) e di cellule striatali fetali in alcuni pazienti affetti da corea di Huntington (Freeman et al., 2001). Tuttavia, l'uso di cellule fetali presenta un certo numero di problemi di ordine tecnico, legati principalmente alla difficoltà di controllare adeguatamente la purezza e la vitalità delle cellule, ma, soprattutto, laceranti problemi di ordine etico. I recenti risultati ottenuti sulle cellule staminali, e sulla capacità del sistema nervoso centrale di produrre cellule staminali neuronali anche nell'età adulta, sembrano ora aprire possibilità del tutto nuove. Queste cellule possono riprodursi in modo molto efficiente, e possono -o si pensa potranno in un futuro molto prossimo- essere "istruite", *in vivo* o *ex vivo*, ad assumere la morfologia desiderata. Tuttavia, questo ancora non è sufficiente a garantire che, una volta trapiantate, esse possano essere incorporate nel tessuto ricevente. Affinché questo avvenga occorre riuscire a controllare la formazione di opportuni contatti sinaptici, in alcuni casi anche a lunghe distanze, e, a volte, la migrazione di queste cellule verso specifiche localizzazioni.

Inoltre, le cellule trapiantate devono in molti casi affrontare le stesse condizioni patologiche che avevano causato la morte dei neuroni che esse dovrebbero sostituire. Semplificando, si può dire che, per quanto riguarda la possibilità di intervenire con cellule staminali nella cura di malattie neurodegenerative si possono dare quattro situazioni, ben schematizzate in una recente rassegna di due brillanti ricercatori italiani (Rossi e Cattaneo, 2002).

1. Malattie demielinizzanti, ovvero dovute a degenerazione delle cellule gliali che producono la guaina mielinica degli assoni, compromettendo con ciò la capacità dei nervi di propagare l'impulso nervoso. In questi casi le cellule trapiantate devono sviluppare il fenotipo specifico delle cellule che producono la mielina (oligodendrociti) ed entrare selettivamente in rapporto con le cellule che hanno perduto la guaina mielinica provvedendo alla sua ricostituzione. Per quanto la sfida possa sembrare ambiziosa, grazie alle buone conoscenze che si hanno delle proprietà degli oligodendrociti si è riusciti a rimielinizzare fibre nervose in diversi modelli sperimentali di questo tipo di malattie, con un parziale recupero della funzione motoria (Jeffery et al., 1999). Tuttavia non si è ancora riusciti a metter a punto adeguati protocolli terapeutici per questo tipo di malattie perché la loro natura diffusa e progressiva fa sì che prima o poi anche le cellule trapiantate vengono ad essere colpite, rendendo necessari trapianti multipli.

2. Malattie dovute a degenerazioni di cellule neuronali paracrine (es. morbo di Parkinson). Nel caso di malattie dovute a morte neuronale, le probabilità di successo di una terapia basata sulla sostituzione di cellule dipende dalla complessità della struttura e dalla precisione con cui si deve ricostruire il quadro delle connessioni. Sinora le strategie di trapianto più efficaci hanno riguardato i cosiddetti sistemi paracrini, in cui le cellule colpite esercitano una azione modulatoria su un determinato circuito-bersaglio mediante la liberazione di molecole diffusibili, e non mediante contatti sinaptici a localizzazione altamente selettiva. In questi casi si può ottenere un buon recupero funzionale anche con una riparazione parziale del circuito. Ad esempio, nel morbo di Parkinson si ha la perdita di neuroni che liberano una sostanza diffusibile, la dopamina, in una certa regione, lo striato. In questo caso, per il recupero funzionale non è necessario ristabilire specifiche interazioni cellula-cellula, con una accurata ricostruzione della originale organizzazione anatomica: neuroni dopaminergici possono essere prelevati da un'altra regione (substantia nigra, ma nel prossimo futuro potrebbero essere cellule staminali opportunamente "istruite"), e impiantate nella regione lesa, dove ristabiliscono i normali livelli di dopamina, con ottimi successi sia nell'animale che nell'uomo (Bjorklund and Lindvall, 2000), (Piccini et al., 1999).

3. Malattie dovute a degenerazione selettiva di alcuni tipi neuronali (es. sclerosi laterale amiotrofica, corea di Huntington, atassia cerebellare). In questi casi la situazione è molto più complessa perché una corretta sostituzione dei neuroni perduti richiede anche la ricostituzione esatta dei loro contatti sinaptici, come nel caso di motoneuroni o di neuroni sensoriali, la cui funzione dipende da una serie di proiezioni organizzate secondo una mappa topografica ben precisa. I trapianti effettuati in modelli animali sperimentali, come un ceppo di topi con degenerazione selettiva delle cellule di

Purkinje, hanno mostrato che cellule cerebellari fetali hanno una buona capacità di integrarsi nel circuito ospite, portando a qualche miglioramento del quadro complessivo, ma una quasi totale incapacità di stabilire le connessioni efferenti (Sotelo and Alvarado-Mallart, 1991). Risultati migliori sono stati ottenuti nella corea di Huntington, grazie alla vicinanza della sede di impianto, lo striato, con la sede in cui le cellule devono inviare le loro proiezioni assoniche, il globo pallido (Bjorklund and Lindvall, 2000; Freeman et al., 2001).

4. Lesioni focalizzate che comportano la degenerazione di tutti i neuroni in una determinata area (es. trauma o ictus). E' chiaramente la situazione più difficile, perché le cellule trapiantate dovrebbero essere in grado di generare diversi fenotipi neuronali, nei corretti rapporti numerici, ricostruire i circuiti locali preesistenti e ristabilire le connessioni, anche a lunga distanza, con i centri con cui devono entrare in rapporto. Ed è proprio quest'ultimo aspetto che crea i problemi maggiori: trapianti di cellule cerebellari embrionali possono sviluppare pattern anatomici molto complessi (Sotelo and Alvarado-Mallart, 1991), e possono essere reinnervati dal tessuto ospite in modo molto selettivo (Rossi et al., 2002), ma non sembrano in grado di stabilire connessioni sinaptiche a lunga distanza.

Qualunque sia l'impiego a cui sono destinate le cellule staminali, il successo del trapianto, e quindi la sopravvivenza delle cellule, l'acquisizione di fenotipi specifici e l'integrazione nella rete nervosa del ricevente dipende da una complessa interazione tra le potenzialità intrinseche dell'elemento donatore e le proprietà dell'ambiente ricevente. Le cellule fetali primarie in genere sono già per così dire "etichettate", per cui una volta trapiantate non fanno altro che completare il loro processo di maturazione secondo lo schema che era stato loro dettato nel tessuto di origine. Per contro, le cellule staminali sono multipotenti, e il loro differenziamento in un tipo cellulare piuttosto che in un altro dipende da informazioni che devono essere fornite dall'esterno. Senza entrare qui nei dettagli, possono essere adottate due diverse strategie. Nella prima, si lascia che le cellule staminali ricevano informazioni direttamente dall'ambiente in cui sono trapiantate. Nella seconda, le cellule possono essere esposte a segnali induttivi *ex vivo* prima del trapianto -o del reimpianto- con lo scopo di migliorare le loro capacità di sopravvivenza e/o di differenziamento.

Fino a che punto sono realmente multipotenti le cellule staminali nervose? Un contributo molto importante in questo campo viene da Angelo Vescovi, un ricercatore italiano che lavora al San Raffaele di Milano e che è uno dei leader in questa ricerca. Coltivando cellule staminali si è trovata una cosa abbastanza stupefacente, che ha smentito, come sempre più spesso accade in queste ricerche, una opinione assai consolidata. Si pensava che le cellule staminali fossero tessuto-specifiche, il cui potenziale differenziativo fosse limitato alla generazione di tipi cellulari maturi del tessuto in cui risiedono. Invece, si è visto che le cellule staminali adulte sono in grado di *transdifferenziarsi*, cioè hanno la capacità di differenziarsi in cellule di tessuti od organi diverse da quelli in cui risiedono. Da articoli decisamente stupefacenti, a partire dal titolo *Turning blood into brain* abbiamo appreso che cellule staminali del midollo osseo possono dare origine addirittura a cellule nervose (Mezey et al., 2000). Ma credo

nessuno si aspettasse i risultati ottenuti con le cellule staminali nervose, che si sono rivelate ancora più plastiche delle cellule staminali del sistema ematopoietico: con un articolo dal titolo simmetrico al precedente *Turning brain into blood* il gruppo di Vescovi ha dimostrato che le cellule staminali nervose possono dare origine ad elementi del sistema ematopoietico (Bjornson et al., 1999), e una recente serie di lavori ha dimostrato che sono in grado di produrre anche cellule epatiche, muscolari, polmonari, intestinali e gastriche (Vescovi et al., 2001). Come dire che da cellule staminali nervose sarebbe possibile, in teoria, andare a ripopolare questi tessuti.

Per concludere, però, credo si debba fare un invito a guardare a questi studi con non più di un moderato ottimismo. Per quanto le cellule staminali si stiano rivelando potenzialmente molto promettenti, probabilmente si stanno creando aspettative eccessive sulle loro possibilità terapeutiche. A chi scrive, l'entusiasmo che circonda attualmente questa ricerca ricorda un po' quello già visto con altri approcci rivoluzionari, teoricamente estremamente potenti ma rivelatisi poi di difficilissima applicazione, come la terapia genica, e sarebbe crudele creare analoghe illusioni, soprattutto nei malati e nei loro cari. E' più realistico pensare che le malattie neurodegenerative potranno essere sconfitte solo adottando un ampio spettro di approcci terapeutici, che probabilmente includeranno le cellule staminali, ma certo anche le classiche strategie neuroprotettive, neurochirurgiche, cognitive e riabilitative.

Bibliografia

- Altman, J. *Autoradiographic investigation on cell proliferation in the brains of rats and cats*. Anat.Rec. 145, 573-591. 1963
- Altman J (1969) *Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. IV. Cell proliferation and migration in the anterior forebrain, with special reference to persisting neurogenesis in the olfactory bulb*. J Comp Neurol 137: 433-458
- Altman J, Bayer SA (1978) *Prenatal development of the cerebellar system in the rat. II. Cytogenesis and histogenesis of the inferior olive, pontine gray, and the precerebellar reticular nuclei*. J Comp Neurol 179: 49-76
- Altman J, Das GD (1965) *Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats*. J Comp Neurol 124: 319-335.
- Anatskaya OV, Vinogradov AE, Kudryavtsev BN (1994) *Hepatocyte polyploidy and metabolism/life-history traits: hypotheses testing*. J Theor Biol 168: 191-199.
- Bjorklund A, Lindvall O (2000) *Self-repair in the brain*. NATURE 405: 892-895.
- Bjornson CR, Rietze RL, Reynolds BA, Magli MC, Vescovi AL (1999) *Turning brain into blood: a hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo*. SCIENCE 283: 534-537.
- Brazelton TR, Rossi FM, Keshet GI, Blau HM (2000) *From marrow to brain: expression of neuronal phenotypes in adult mice*. SCIENCE 290: 1775-1779.
- Deloulme JC, Lucas M, Gaber C, Bouillon P, Keller A, Eclancher F, Sensenbrenner M (1996) *Expression of the neuron-specific enolase gene by rat oligodendroglial cells during their differentiation*. J Neurochem 66: 936-945.
- Freeman TB, Willing A, Zigova T, Sanberg PR, Hauser RA (2001) *Neural transplantation in Parkinson's disease*. Adv Neurol 86: 435-445.
- Gould E, Reeves AJ, Graziano MS, Gross CG (1999) *Neurogenesis in the neocortex of adult primates* SCIENCE 286: 548-552

- Gross CG (2000) *Neurogenesis in the adult brain: death of a dogma* NAT REV NEUROSCI 1: 67-73.
- His W (1904) *Die Entwicklung des menschlichen Gehirns* Leipzig: Hirzel.
- Jeffery ND, Crang AJ, O'leary MT, Hodge SJ, Blakemore WF (1999) *Behavioural consequences of oligodendrocyte progenitor cell transplantation into experimental demyelinating lesions in the rat spinal cord* Eur J Neurosci 11: 1508-1514.
- Koelliker A (1896) *Handbuch der Gewebelehre des Menschen* Leipzig: Engelmann.
- Levi G (1898) *Sulla cariocinesi delle cellule nervose* RIV PATOL NERV MENT 3: 97-113.
- Lu D, Mahmood A, Wang L, Li Y, Lu M, Chopp M (2001) *Adult bone marrow stromal cells administered intravenously to rats after traumatic brain injury migrate into brain and improve neurological outcome* NEUROREPORT 12: 559-563.
- Magavi SS, Leavitt BR, Macklis JD (2000) *Induction of neurogenesis in the neocortex of adult mice* NATURE 405: 951-955.
- Mezey E, Chandross KJ, Harta G, Maki RA, McKercher SR (2000) *Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow* SCIENCE 290: 1779-1782.
- Neve RL, McPhie DL, Chen Y (2000) *Alzheimer's disease: a dysfunction of the amyloid precursor protein(1)* Brain Res 886: 54-66.
- Nowakowski RS, Hayes NL (2000) *New neurons: extraordinary evidence or extraordinary conclusion?* SCIENCE 288: 771a.
- Okada A, Lansford R, Weimann JM, Fraser SE, McConnell SK (1999) *Imaging cells in the developing nervous system with retrovirus expressing modified green fluorescent protein* Exp Neurol 156: 394-406.
- Ory DS, Neugeboren BA, Mulligan RC (1996) *A stable human-derived packaging cell line for production of high titer retrovirus/vesicular stomatitis virus G pseudotypes* Proc Natl Acad Sci U S A 93: 11400-11406.
- Parker JR, Armstrong DL, Strother D, Rudman DM, Dauser RC, Laurent JP, Deyd J, Rouah PE (2001) *Antineuronal nuclei immunohistochemical staining patterns in childhood ependymomas* J Child Neurol 16: 548-552.
- Paton JA, Nottebohm FN (1984) *Neurons generated in the adult brain are recruited into functional circuits* SCIENCE 225: 1046-1048.
- Piccini P, Brooks DJ, Bjorklund A, Gunn RN, Grasby PM, Rimoldi O, Brundin P, Hagell P, Rehncrona S, Widner H, Lindvall O (1999) *Dopamine release from nigral transplants visualized in vivo in a Parkinson's patient* NAT NEUROSCI 2: 1137-1140.
- Rakic P (2002a) *Adult neurogenesis in mammals: an identity crisis* J Neurosci 22: 614-618.
- Rakic P (2002b) *Neurogenesis in adult primate neocortex: an evaluation of the evidence* NAT REV NEUROSCI 3: 65-71.
- Ramon y Cajal S (1911) *Histologie du Système Nerveux de l'Homme et des Vertébrés* Part II. Paris: Maloine.
- Rossi, F. and Cattaneo, E. Neural stem cell therapy for neurological diseases: dreams and reality. Nat.Rev Neurosci. 3: 401-409, 2002.
- Rossi F, Saggiorato C, Strata P (2002) *Target-specific innervation of embryonic cerebellar transplants by regenerating olivocerebellar axons in the adult rat* Exp Neurol 173: 205-212.
- Sensenbrenner M, Lucas M, Deloulme JC (1997) *Expression of two neuronal markers, growth-associated protein 43 and neuron-specific enolase, in rat glial cells* J Mol Med 75: 653-663.

- Sotelo C, Alvarado-Mallart RM (1991) *The reconstruction of cerebellar circuits* Trends Neurosci 14: 350-355.
- van Praag H, Schinder AF, Christie BR, Toni N, Palmer TD, Gage FH (2002) *Functional neurogenesis in the adult hippocampus* NATURE 415: 1030-1034
- Vescovi AL, Galli R, Gritti A (2001) *The neural stem cells and their transdifferentiation capacity* Biomed Pharmacother 55: 201-205
- Yang Y, Geldmacher DS, Herrup K (2001) *DNA replication precedes neuronal cell death in Alzheimer's disease* J Neurosci 21: 2661-2668

Scuola estiva di Livorno

Ultima giornata

ENRICO PAPPALETTERE
DIRETTORE DEL SEMINARIO

L'ultimo giorno del seminario è stato dedicato a un confronto fra i partecipanti (compresi gli organizzatori) sulle implicazioni didattiche dei temi affrontati durante la settimana. Successivamente la discussione ha tentato un consuntivo a caldo di questa prima esperienza di scuola estiva provando poi a immaginare possibili prospettive di sviluppo.

Unanime è stato l'apprezzamento dei partecipanti per l'alto livello qualitativo delle relazioni e per le capacità comunicative dei relatori. Al di là dell'aggiornamento fornito dai contenuti delle relazioni, la discussione ha sottolineato il grande valore del messaggio di rigore scientifico, di antidogmatismo, di processualità della ricerca che i relatori sono riusciti a comunicare, insieme alla passione con cui questi ricercatori vivono il loro lavoro quotidiano. Il potenziale formativo del contatto con questi scienziati è stato individuato in ugual misura nei contenuti proposti e in questo impianto metodologico implicito nel discorso tecnico.

L'interesse dei presenti si è spostato naturalmente verso la possibilità di un utilizzo nella scuola delle tematiche toccate durante il seminario.

Comune è stata la convinzione che solo nella scuola superiore sia possibile pensare a una loro ricaduta didattica. Occorre comunque un lavoro di mediazione, intrinseco del resto alla nostra professionalità di docenti. Ha trovato consensi l'opinione secondo cui più che ai dettagli tecnici e agli approfondimenti (sempre leciti ove possibili e opportuni nei vari contesti) il nostro insegnamento nell'ambito delle neuroscienze debba porre attenzione a costruire grandi idee, a definire un messaggio generale che si radichi certamente nelle conoscenze biologiche dei ragazzi: la lettura che i sensi ci danno del mondo è spesso fallace. D'altra parte il cervello si è evoluto adattivamente. Dove sta la sintesi? Sta nell'idea che il sistema nervoso non "fotografa" la realtà, ma elabora solo le informazioni biologicamente rilevanti. Altrettanto condivisa è la convinzione che l'insegnamento del sistema nervoso sia forse quello più vecchio e stereotipato, anche a causa di una manualistica scolastica che non ha conosciuto le innovazioni e gli aggiornamenti introdotti nella trattazione degli altri apparati e funzioni del corpo umano. Molto accentuato è il taglio anatomico, mentre la fisiologia è limitata agli aspetti della conduzione elettrica dell'impulso nervoso e a una trattazione essenziale delle sinapsi. I temi toccati dal seminario rimangono lontani dai libri di testo e, prima ancora, dall'orizzonte delle conoscenze e della formazione di varie generazioni di insegnanti.

Questa situazione di arretratezza, a fronte della rilevanza strettamente scientifica, ma anche culturale delle moderne neuroscienze, spinge i presenti a formulare ufficialmen-

te la proposta di avviare, in seno all'associazione, un lavoro di aggiornamento scientifico e didattico del modo di proporre ai giovani lo studio del sistema nervoso. Un tale lavoro dovrebbe sfociare in qualche ipotesi di lavoro didattico strutturata e insieme aperta, da proporre alla sperimentazione e alle modifiche di tutti i colleghi interessati.

Nella seconda parte la discussione si è accentrata sulla valutazione a caldo dei diversi aspetti organizzativi di questa prima edizione della scuola estiva, ma soprattutto sulle prospettive future di questa iniziativa.

Comune è stata la constatazione che alcuni aspetti dell'organizzazione non sono stati adeguati al livello qualitativo, sempre elevato e culturalmente omogeneo, del gruppo di relatori chiamato a presentare i temi del seminario.

Punti problematici si sono rivelati la collocazione dell'albergo troppo decentrata rispetto alla sede dei lavori; iniziative di accoglienza nella città di Livorno non sempre soddisfacenti per chi, venendo da lontano, passava l'intera giornata nella città; una adesione alle iniziative ludiche e culturali di contorno talora un po' anarchica; il costo abbastanza elevato del soggiorno per chi ha dovuto servirsi dell'albergo. Il direttore del corso ha ricordato ai colleghi che il lavoro organizzativo di simili iniziative comprende sia quello della costruzione della proposta a livello scientifico (definizione del tema e ricerca dei singoli relatori in continuo feed-back con la definizione del tema, contatti effettivi e personali con i relatori possibili), sia quello logistico, indubbiamente più tipico di un'agenzia specializzata.

In questa prima edizione gli organizzatori si sono accollati per ragioni di risparmio anche il secondo tipo di oneri, facendo del proprio meglio, ma certamente non riuscendo a proporre le soluzioni migliori nel contesto dato.

Da questo punto di vista si pongono due tipi di problemi: trovare un maggior numero di soci disponibili a far parte del gruppo che organizza, in modo da dividere e comunque specializzare i compiti nelle due direzioni; sapere inoltre dal CD nazionale dell'ANISN se non sarebbe possibile un contributo più sostanzioso a questa iniziativa, che si propone come nazionale anche se "appoggiata" a risorse locali.

In caso affermativo lo stesso CD potrebbe eventualmente precisare i capitoli sui quali orientare la maggiore spesa: per i relatori? (non va trascurato il fatto che in questa occasione i relatori non hanno voluto alcun compenso, e i costi per questa voce sono stati solo quelli del rimborso spese per qualche pernottamento e qualche pasto: potrebbe non essere sempre possibile); per integrare le spese alberghiere? per materiali e strumenti? per trasporti, biglietti d'ingresso ... ?

Quanto al futuro è condivisa la consapevolezza della difficoltà di ripetere l'esperienza davvero positiva di quest'anno da un particolare, ma essenziale punto di vista: la disponibilità di un gruppo di esperti davvero culturalmente omogenei e molto integrati rispetto ai sottotemi trattati. Il problema che emerge è appunto quello di valutare se continuare l'esperienza della scuola estiva, se farla altrove o nello stesso posto, se cambiarne la collocazione temporale e la durata, se cambiare il tema.

Quanto al primo punto l'opinione unanime è quella di riprovare, nella convinzione che gli obiettivi fissati in partenza siano stati sostanzialmente raggiunti, nonostante limiti organizzativi, che potranno tuttavia essere via via superati.

Più difficile appare il problema della prossima sede: vi sono buone ragioni che fanno propendere per il cambiamento (diversificazione dell'offerta culturale, valorizzazione di nuove risorse professionali e umane, distribuzione delle responsabilità), ma anche buoni argomenti a favore della ripetizione della scuola estiva a Livorno.

L'argomento principale viene proposto dai colleghi livornesi e in particolare dalla direttrice dell'Acquario Comunale che ha ospitato il seminario: l'Assessorato alla cultura del Comune non solo ha mostrato una positiva accoglienza di questa iniziativa dell'ANISN, ma ha ribadito con convinzione il proprio interesse a consolidare il rapporto di collaborazione già avviato, individuando con maggiore precisione e assunzione di responsabilità gli aspetti sui quali si potrebbe esercitare il ruolo di promozione, facilitazione e accoglienza del Comune nelle prossime edizioni della scuola estiva. In effetti viene assicurato l'interesse del Comune di Livorno ad accogliere la nostra scuola per almeno un triennio.

Di fronte a questa dichiarata volontà politica, l'opinione prevalente dei corsisti è quella di proporre al CD nazionale di indicare ancora Livorno come sede almeno della prossima edizione della scuola estiva.

La collocazione della scuola alla fine di agosto non convince del tutto qualcuno, ma appare abbastanza obbligata, se si pensa ai vari condizionamenti del calendario scolastico: la fine di luglio risulta troppo vicina alla fine degli esami di stato, la prima settimana di settembre (proposta da qualche collega) appare impraticabile perché molte scuole riprendono a pieno ritmo la propria attività a partire dal primo del mese. Delle due possibilità rimane perciò la prima come unica e vera alternativa. La discussione non ha però approfondito la questione, come pure non ha dato seguito alla proposta di un collega di limitare a cinque giorni la durata della "settimana", in considerazione della grande densità di impegni che rendono le giornate molto impegnative, anche se sicuramente interessanti.

Per quanto riguarda il tema del prossimo appuntamento non è stato possibile raggiungere nessuna posizione comune, anche per l'ora ormai tarda. Per la cronaca ci sono stati interventi a favore di un cambiamento, ma senza nessuna indicazione di merito, come pure posizioni favorevoli a una ripresa del tema di quest'anno, curando le implicazioni didattiche e/o quelle etico-filosofiche lasciate fuori questa volta per ragioni di tempo, ma certamente di grande rilevanza nel campo delle neuroscienze.