

**Cotrufo 25/04/2007**

***Preistoria e storia dello sviluppo del sistema nervoso; il tempo regola lo sviluppo spaziale, l'esperienza trasforma, attraverso l'attivazione delle reti neurali, il repertorio organizzativo potenziale in capacità funzionali del sistema nervoso. Ricadute neurobiologiche sulla fisiopatologia generale dei disturbi del sistema nervoso e dei suoi collegamenti con i recettori e gli effettori.***

Che significa preistoria e storia del SN? Significa che c'è un periodo nello sviluppo del SN che è preistorico perché prescinde, in larghissima misura almeno, dall'esperienza; la preistoria è la neurobiologia dello sviluppo prima dell'inizio della storia dell'individuo; ovviamente esiste anche una neurobiologia della storia; naturalmente i fenomeni neurobiologici del periodo storico sono dei fenomeni diversi da quelli del periodo preistorico.

L'insieme della storia e della preistoria fa di noi esseri che hanno un sistema nervoso dotato di specificità, complessità e di unicità, nel senso che io cercherò di dimostrarvi che attraverso questo percorso, prima preistorico e poi storico, esseri unici, ovvero ognuno di noi con il suo SN diventa un essere unico ed irripetibile, cioè un vero individuo.

Questo lo dobbiamo spiegare attraverso quello che abbiamo imparato dalla neurobiologia dello sviluppo. La seconda parte di questa lezione servirà a dirvi quanto queste informazioni in generale, siano rilevanti per le ricadute che hanno sulla fisiopatologia dei disturbi del SN. Dobbiamo imparare attraverso questo corso a riconoscere i disturbi del SN.

Che cosa è fondamentale nello sviluppo preistorico del SN?

Quello che è molto importante d'aver capito di embriologia dello sviluppo del SN è che il tempo regola lo sviluppo spaziale del SN. Questo accade perché c'è una sequenza di avvenimenti dalla placca neurale e allo sviluppo del cervello umano che è cadenzato dal tempo, difatti questa è un'osservazione certa, empirica che è stata fatta: tutte le cellule che nascono nello stesso tempo vanno a finire durante lo sviluppo spaziale, nelle stesse regioni del cervello. Quindi è uno sviluppo spaziale enorme, voi lo sapete che non esiste un SN che abbia la dimensione del cervello umano e non esiste niente in natura, niente che abbia la complessità del cervello umano.

La corteccia cerebrale ha uno sviluppo enorme, ed è per questo motivo che per essere contenuta all'interno del cranio che non ha una capacità enorme, è tutta piena di plicature, perché piegando "le pagine" si riesce ad occupare meno spazio.

I numeri sono dei numeri spaventosi: alla fine dello sviluppo il cervello umano contiene circa 100 miliardi di neuroni, e questi sono comunicanti tra di loro attraverso 500 mila miliardi di sinapsi che sono collegamenti funzionali, una media di 5 mila sinapsi per neurone; a questo dobbiamo aggiungere anche tutte le cellule gangliari che sono almeno altrettante e che partecipano naturalmente alla funzione fisiologica e alla patologia del SN.

Quindi è uno sviluppo spaziale enorme che è un contenere un numero enorme di elementi connessi fra di loro, ed è il tempo che regola tutta questa spazialità.

Quindi il tempo regola lo sviluppo spaziale per questo motivo, perché è stato dimostrato che tutte le cellule che nascono in un determinato tempo raggiungono la stessa connessione nello sviluppo spaziale, per cui ce ne saranno alcune che andranno tutte a

confluire nel talamo,altre che vanno a confluire nel lobo frontale etc. Però naturalmente,questo che è legato a che cosa?Che cosa può sottendere questo comportamento temporale?

Risposta Aronne: "regolazione dell'espressione genica?" Sì,senz'altro,ma questo è vero ma è un pò vago.

In realtà, ci sono proprio delle proteine sintetizzate,ma evidentemente a tempo,che promuovono la migrazione di una cellula verso una data direzione;un poco come se fossero dei binari proteici che compaiono e scompaiono perché ne nascono altri e allora in sequenza,come ad una stazione,ci sarà un treno che andrà in una certa direzione perché lo scambio sta in quella posizione a quell'ora,ma mezz'ora dopo lo scambio sarà in un'altra posizione e allora i treni andranno in un'altra direzione.

Una volta che hanno raggiunto la loro destinazione queste cellule non hanno ancora una loro caratterizzazione,non hanno ancora una loro funzione,non hanno ancora niente!Hanno solo una loro spazialità!

A questo punto devono intervenire dei fattori che incominciano a permettere una *connettività* e questa è possibile solo se in primo luogo si sviluppano dei prolungamenti,perché naturalmente ogni singolo neurone voi lo dovete conoscere come un elaboratore centrale di segnali con un polo che è un polo recettivo ed un altro che è efferente ed esecutivo.

Questo è lo schema generale portante di tutto il SN,perché voi lo dovete immaginare come un elaboratore centrale che ha un polo per gli input ed uno per gli output;l'elaboratore fa il grosso perché trasforma l'input in un output adeguato,che poi esprime il livello del SN perché esprimerà la capacità elaborativa quindi se volete,in termini generali "l'intelligenza" di quel cervello,sarà la qualità dell'output ad esprimerla e questo perché tu puoi elaborare l'input in maniera molto variabile a seconda del cervello che hai.

Questa è un'altra fase fondamentale che prevede che questi prolungamenti viaggino in una maniera specifica per creare i prolungamenti,cioè l'assone deve viaggiare anche per metri,e deve viaggiare guidato per non sbagliare strada,perché se sbaglia strada l'Homunculus di Penfield,cioè la rappresentazione corticale dell'emisoma per il movimento,sarebbe completamente alterata cioè la mano non troverebbe più la rappresentazione corticale della mano se i neuroni corticali della mano sbagliassero strada con gli assoni e invece di andarsi a collegare con motoneuroni spinali della porzione inferiore del midollo cervicale,che innerva la mano,e andassero a collegarsi sempre a motoneuroni ma del nervo ipoglosso ad esempio che innerva la lingua,il cervello penserebbe di muovere la mano e invece muoverebbe la lingua,quindi ci sarebbero dei gravissimi disordini nell'organizzazione del movimento.

Quindi ci deve essere questa specificità,e di nuovo che cosa regola questa specificità?Il tempo,come per i binari che devono seguire le cellule della placca neurale verso la loro destinazione finale,il tempo regola ugualmente la costruzione di binari che servono per i prolungamenti assonali anche a grande distanza attraverso le proteine,che poi sono le CAM cioè le Cell Adesion Molecules che servono proprio per far aderire con correnti cellulari posizionate lungo un percorso.

Per quanto riguarda l'albero dendritico la situazione è un poco più articolata e più complessa,perché si è visto che non è soltanto il tempo durante lo sviluppo che regola le arborizzazioni dendritiche ma c'è anche *l'esperienza*. Cioè lì entriamo in una fase che è quella dell'interazione tra preistoria e storia del SN;quindi l'esperienza modifica lo sviluppo dell'arborizzazione dell'albero dendritico( polo recettivo dei neuroni).

Voi sapete che noi abbiamo circuiti neuronali,per esempio il circuito del movimento,è un circuito complesso in cui la parte esecutiva del movimento,parte dalla corteccia motoria attraverso i motoneuroni spinali arriva alle fibre muscolari. Questo circuito è un circuito colinergico cioè utilizza acetilcolina come neurotrasmettitore.

Che cosa da' questa caratteristica di diventare colinergici a questi neuroni motori?È una caratteristica che dipende dall'esperienza,cioè dal collegamento che è stato fatto?Oppure prescinde da questo collegamento?

È una caratteristica che prescinde dal collegamento che è stato fatto,ma è anche una caratteristica che entro certi limiti può variare se si modificano i contatti.

Cioè, verosimilmente ci sono dei segnali che cominciano già a modificare l'espressione di alcuni geni fondamentali ad esempio quelli che servono per la sintesi degli enzimi necessari per la biosintesi dell'acetilcolina nei neuroni colinergici;così come la biosintesi delle subunità recettoriali per i recettori dell'acetilcolina, e durante lo sviluppo,man mano che si affinano questi due elementi che poi verranno in contatto tra loro,si liberano delle sostanze che andranno a determinare la caratterizzazione specifica di quale o quali neurotrasmettitori verranno utilizzati lungo quella via. Questo perché a valle della migrazione neuronale,dello sviluppo dei prolungamenti c'è ovviamente la formazione di questi contatti che si chiamano sinapsi.

Se dei neuroni in questa fase dello sviluppo rimangono privi di contatti, questi neuroni risulteranno inutili ed entreranno in apoptosi che porta ad un notevolissimo rimaneggiamento dei neuroni che sono stati prodotti durante lo sviluppo. Quindi comincia ad esserci un momento che è estremamente critico in cui se c'è un fattore patologico che perturba questo sviluppo nel senso di, ad esempio far sbagliare strada a dei neuroni per cui raggiungono una stazione priva di collegamenti o impossibilitata ai collegamenti,oppure bloccano il prolungamento assonale o altro,che gli impedisca la formazione di sinapsi funzionali, il risultato è che un circuito non si forma e se,verosimilmente per la funzione era essenziale quel circuito,la funzione sarà perturbata in quell'individuo che nascerà.

Ovviamente in queste fasi ci sono tantissime possibilità di patologie perché è chiaro che se interviene un fattore patologico che può essere una patologia genetica che porta alla mancata espressione di proteine critiche per lo sviluppo oppure un fattore che interviene per impedire il corretto sviluppo temporale,tu puoi avere come conseguenza dei gravi deficit neurologici nel neonato.

Questo ve lo devo ancora dimostrare ma ve lo stavo introducendo;questo è lo sviluppo spaziale regolato dal tempo,perché è nel corso dei mesi di gestazione che si arriva a questo sviluppo spaziale enorme,e questo può essere perturbato da una variazione temporale nel corso dello sviluppo. Questi sono i fattori che regolano lo sviluppo durante la preistoria e poi ci sono i fattori che intervengono durante la storia che è la parte finale in cui l'attività raffina la topografia tra le varie aree e i circuiti;perché una volta che è finito questo percorso preistorico, intervengono nuove modificazioni che l'esperienza induce.

Una volta che si entra nella fase storica del proprio sviluppo ,si arriva alla maturazione delle varie aree corticali con delle loro caratterizzazioni estreme. C'è un esempio che io faccio tutti gli anni per far capire questo punto:il cervello umano ha la caratteristica di essere dotato di un linguaggio molto raffinato per la comunicazione e naturalmente per la comunicazione sia in uscita che in entrata cioè noi riusciamo non solo ad esprimerci ma anche a capire gli altri nella loro espressione e i meccanismi di espressione sono molto variabili però sono *codificati*,nel senso che ad esempio noi quando nasciamo non abbiamo alcuna predestinazione a fare della lingua italiana la nostra lingua madre perché se un cinese ci rapisce appena noi nasciamo e ci porta in Cina la nostra lingua madre sarà il cinese e non l'italiano;però una volta che abbiamo acquisito l'italiano o il cinese saremo diventati italiani o cinesi,perché questi linguaggi ci caratterizzano,caratterizzano il nostro cervello in maniera non soltanto del tipo di suoni che emettiamo ma proprio per il nostro modo diverso di essere,e tutto questo ha un tempo per realizzarsi!Ed è per questo che noi parliamo di lingua madre e di altre lingue invece acquisite che sono completamente diversamente caratterizzanti:la lingua madre è quella lingua che tu apprendi e che ti

caratterizza in modo indelebile, che tu impari ad usare nella maniera più raffinata. Le altre lingue tu le puoi imparare, ma non diventeranno mai caratterizzanti come la tua lingua madre. Ma se tu non impari proprio a parlare perché non è stato un cinese a rapirti ma è stato un lupo e ti ha portato nella giungla e tu sei cresciuto fra lupi e non tra umani, tu naturalmente imparerai ad esprimerti come un lupo sul piano dei suoni e quindi con una limitazione enorme, ma non riuscirai mai più ad imparare una lingua umana come si può imparare il cinese a 20 anni, se vai in Cina e sei italiano impari il cinese, se vai in Inghilterra l'inglese etc. Se tu invece hai imparato soltanto ad abbaiare non imparerai mai a parlare; questo accade perché il tempo per lo sviluppo storico è un tempo limitato così come è un tempo limitato quello per lo sviluppo preistorico.

Più o meno è stato calcolato questo tempo in base alle esperienze umane realmente vissute da alcune persone, effettivamente il bambino dei lupi è realmente esistito ed è quello poi che ha ispirato il libro della giungla, e questo bambino al contrario di quello della favola è stato recuperato dalla società umana a 14 anni e inserito in un monastero in India dove però non ha mai imparato a parlare ed è morto a circa 30 anni e i comportamenti umani non li ha mai acquisiti per cui evidentemente non c'è possibilità, superati i 14 anni di acquisire una lingua madre umana, molto articolata. Qual è l'insegnamento di questo?

È che noi dobbiamo sempre in clinica, non soltanto in clinica neurologica ma in clinica generale, tener presente che un certo difetto può essere dovuto ad una patologia che può essere un virus, un disordine genetico o altro ma può anche essere dovuto ad una carenza di esperienza: se un bambino che vive in un ambiente in cui non si parla, non imparerà a parlare, in maniera meno grave un bambino poco stimolato è un bambino che svilupperà capacità inferiori rispetto ad un bambino molto stimolato. E la compensazione della carenza di stimoli non è una compensazione che si può fare all'infinito, cioè se tu prendi un bambino che cresce tra le pecore anche se ha una famiglia, e che passa tutta la giornata con le pecore, torna alla sera nell'ovile, mangia dorme e il giorno dopo la stessa cosa, e lo prendi a 20 anni e lo porti in quest'aula questo bambino certamente non potrà imparare la medicina; questa si chiama *pseudoinufficienza mentale*, ed è molto importante averla conosciuta e riconosciuta perché entro certi limiti se tu fai una diagnosi di pseudoinufficienza mentale, tu puoi risolvere o attutire il problema deficitario di quel bambino. Questo per distinguerlo dalle insufficienze mentali geneticamente determinate, o conseguenti a sindromi ischemica e ipossica perinatale in cui invece non è una pseudoinufficienza ma è una insufficienza vera!

Il problema è che se non ci sta l'esperienza durante lo sviluppo storico del SN si è visto che cambia radicalmente l'organizzazione circuitale. Se voi vedete, questa è l'immagine delle vie visive, questi sono i due globi oculari, e queste sono le vie visive che vanno al nucleo genicolato laterale, di sinistra e di destra e questa è la corteccia occipitale che è la corteccia visiva. Si è visto che durante lo sviluppo storico regolare, sano, si ha un'organizzazione nella corteccia visiva, per cui si hanno delle colonne alternate in cui è rappresentato ciò che proviene dall'occhio destro e da quello sinistro in maniera sovrapponibile. Se invece ad un animale d'esperimento, il ratto, voi cucite le palpebre affinché un occhio solo non veda si hanno delle modificazioni molto importanti a livello della corteccia visiva, perché le colonne, saranno delle colonne in cui l'occhio chiuso sarà pochissimo rappresentato, e l'occhio aperto invece avrà una rappresentazione compensatoria molto maggiore.

Questo accade per *deprivazione sensoriale* cioè per perdita di esperienza e di attività di una via ottica rispetto all'altra. Se voi guardate in questa parte dell'immagine vedete che tutto ciò avviene perché si ha una progressiva perdita dei contatti sinaptici lungo le sinapsi provenienti dall'occhio che è stato chiuso; da ciò si evince che l'esperienza è fondamentale non solo per l'attivazione ma anche per il mantenimento del circuito. Così come per converso, esiste durante lo sviluppo una notevole plasticità perché, se voi guardate questa

FIGURA, qui c'è l'occhio, questa è la via visiva, questo è il corpo genicolato laterale che è una stazione prima di andare alla corteccia visiva, e questo è il collicolo superiore che è una stazione ottica non cosciente. Dall'altra parte vedete che qui c'è la coclea che serve per l'udito, qui c'è il collicolo inferiore dove gli impulsi uditivi vanno, qui c'è il corpo genicolato mediale che porta gli impulsi uditivi alla corteccia uditiva. Se voi prendete un animale e gli togliete il collicolo inferiore, succede che la coclea non avrà più recettori nel collicolo inferiore, però l'occhio oltre a mandare oltre a mandare le sue terminazioni assionali al corpo genicolato laterale come accade fisiologicamente le manderà anche al corpo genicolato mediale che in genere riceve dal collicolo inferiore; il risultato è che il corpo genicolato mediale manderà delle terminazioni nervose alla corteccia uditiva, così come il corpo genicolato laterale alla corteccia visiva; vale a dire che l'occhio diventerà un sensore non solo per la corteccia visiva ma anche per la corteccia uditiva e questo è un esempio di grande plasticità.

Questo per farvi capire che nello sviluppo del SN quella neurobiologia che è interamente legata all'espressione genica e ai fenomeni epigenetici ma strettamente biologici, sono una parte fondamentale ma non sono tutto, c'è molto che può essere modificato con l'esperienza che viene fatta a sviluppo preistorico terminato.

È chiaro che a lezione si esagera sempre un po', nel senso che oggi vi darò l'impressione che c'è un tempo in cui lo sviluppo preistorico è terminato e comincia lo sviluppo storico, ma non è esattamente così cioè in realtà accade che c'è un momento in cui continua lo sviluppo preistorico ed già cominciato lo sviluppo storico e che dura un dato tempo, perché noi consideriamo che lo sviluppo in termini biologici di un uomo, vale a dire quello che prescinde dall'esperienza finisce intorno ai 16-18 anni, quello che prescinde dall'esperienza, però ormai la storia è cominciata già da un po' di tempo quindi c'è un lungo periodo di overlapping tra lo sviluppo preistorico e quello storico. Però è importante che voi lo sappiate.

Può capitare nell'incontro tra culture che voi sentiate parlare di nevrosi e che si dica che tutto dipende dalla esperienza e c'è una straordinaria differenza tra una patologia che dipende dalla esperienza (per esempio negativa) e una patologia che dipende invece da un virus o da un gene; questo non necessariamente è così perché per il cervello, l'esperienza può modificare proprio l'organizzazione circuitale del SN.

Dire che una malattia è legata all'esperienza e in qualche modo riguarda solo l'evoluzione ma non ne riconosci l'anatomia patologica o la biologia patologica, mentre invece è una patologia organica quella che riguarda le molecole o addirittura l'istologia, a mio avviso è una grande sciocchezza, perché a mio avviso non esiste una differenza qualitativa tra organicità e funzionalità in quanto esiste anche l'organicità dell'ansia, esiste anche l'organicità della felicità.

Ovviamente è un'organicità troppo piccola per essere vista al microscopio, troppo piccola per essere vista alla risonanza magnetica, però è un'organicità e queste ne sono le dimostrazioni: la plasticità che attraverso la funzione il SN è capace di sviluppare; la sua capacità di modificarsi.

Ci sono delle componenti che sono molto più definite del SN e sono un po' più semplici, anche un po' meno plastiche se voi volete, tipo per esempio il riflesso monosinaptico che avete studiato in fisiologia. La plasticità è propria delle organizzazioni più complesse per cui il SN di un individuo certamente può arrivare a delle capacità che sono molto in funzione di come è cresciuto nel tempo quell'individuo. Cioè il genio, come il folle e come lo scemo non sono innati soltanto, ma sono in parte innati, per lo sviluppo preistorico che hanno avuto ma in parte sono diventati pazzi, geni o scemi. Questo è un punto importante per capire i disordini del sistema nervoso.

Un breve cenno conclusivo del discorso per ricordare la teoria di Edelman che è stato un genio ha vinto 2 premi nobel. Edelman ha capito che c'è una grandissima somiglianza tra sviluppo della capacità immunologica dell'individuo e sviluppo del SN. Voi sapete che il nostro sistema immunitario (SI), È dotato di una parte fissa e da un parte variabile, la parte variabile è quella che viene sintetizzata in base all'antigene con cui ci siamo incontrati, quindi storia, esperienza; però di parti variabili non se ne possono sintetizzare all'infinito, sono comunque geneticamente definite, sono finite, limitate. Noi abbiamo una memoria immunologica che in parte dipende dall'esperienza antigenica che abbiamo fatto, ma in parte dipende dalla memoria genica per la sintesi degli anticorpi e quindi è la combinazione di entrambe, e in questo modo siamo arrivati immunologicamente alla vostra età ad esempio; quindi in parte storica e in parte preistorica.

Noi pure possiamo memorizzare in maniera finita non infinita, possiamo sviluppare le nostre capacità intellettive in modo finito non infinito perché c'è un limite biologico alla nostra potenzialità però se noi raggiungeremo questo limite massimo o rimarremo molto al di sotto di questo limite, dipende tutto dall'esperienza che abbiamo fatto; e allora in conclusione spero che abbiate fatto molta esperienza, e questo è il tempo giusto per imparare la medicina, perché se io pretendessi da non medico di imparare la medicina alla mia età sarei un pessimo studente, sicuro! Perché ormai sono troppo vecchio per poter avere la capacità ancora di trasformare la mia potenzialità in capacità, adesso non è più tempo; io posso soltanto ogni anno diventare più bravo nelle cose che già so fare, ma non posso imparare a fare niente di nuovo, questa è la vera verità. E quindi dobbiamo darci sotto con i nostri bambini, perché sono loro che hanno gli anni in cui il massimo di capacità può essere sviluppato se noi facciamo fare molte esperienze cognitive utili a questi bambini. Edelman dice che noi abbiamo un repertorio primario, che è quello che deriva dallo sviluppo preistorico, quello che io chiamo sviluppo preistorico, prettamente neurobiologico, ma poi tutto questo repertorio primario che vediamo qui rappresentato come un circuito, attraverso l'esperienza verrà trasformato in repertorio secondario che poi è quello attuale, quello che fa di me la persona che sono e di ciascuno di voi le persone che siete; e questo repertorio secondario in base all'esperienza, trasformerà il repertorio primario fortificando una parte di circuiti che sono stati potenziati dall'esperienza e invece eliminando quella parte di circuiti che l'esperienza non ha attivato. Questo è quello che alla fine ci rende unici ed irripetibili; questo perché noi abbiamo un numero tale di possibilità di collegamenti nei circuiti nel sistema nervoso che è molto difficile, tenendo presente che anche nella parte neurobiologica dello sviluppo, possa non esserci mai neanche una piccola variazione individuale che porti già il repertorio primario mio ad essere già enormemente diverso da quello di ognuno di voi; sempre umani siamo però con delle differenze; 500 mila miliardi di sinapsi sono un numero spaventoso; la differenza con il fegato, la milza, i polmoni è che in ciascun circuito si fanno delle cose diverse, non è che tutti i neuroni fanno la stessa cosa come invece accade per gli epatociti, le cellule polmonari etc. Quindi tutto questo si traduce nello sviluppo di un individuo; se poi a questo aggiungete tutte le modificazioni che intervengono durante lo sviluppo storico, che ovviamente trasforma enormemente un repertorio primario... e allora io credo che ognuno di voi avrà la sensazione che per forza di cose siamo tutti simili tra di noi ma nessuno di noi è identico ad un altro; quindi lo sviluppo del sistema nervoso è quello che può permetterci di concludere che è nel sistema nervoso la unicità e irripetibilità di ciascuno di noi.

Questo ovviamente rende particolarmente complessa la clinica del sistema nervoso perché noi se in medicina dobbiamo sempre tenere presente che è una persona quella che abbiamo d'avanti e del cui fegato ci dobbiamo occupare, per cui ogni persona è ogni malato è diverso da un altro malato, in neurologia questa diversità diventa acuita

enormemente. Questo rende complessa ma anche affascinante la clinica delle malattie del sistema nervoso. Forse avrei dovuto dirvi qualcosa in più sulla specificità e sulla complessità.

Cosa s'intende per *specificità* acquisita del SN?

È specifico un circuito che ha una funzione specifica, tipo quelle lateralizzate degli emisferi cerebrali, tipo quella del cervelletto che serve da servomeccanismo per il movimento, cioè specifici, non fanno altro. La specificità è alla base della nostra abilità soprattutto; noi siamo in grado di analizzare finemente i dettagli di un'immagine visiva se l'immagine visiva noi la guardiamo, cioè se io ti guardo negli occhi io posso arrivare a guardare i dettagli dei tuoi occhi, ma se io mi metto così (immaginate che il prof guardi d'avanti a sé e lo studente sia alla sua sinistra), io ti vedo che stai là (alla sua sinistra) ma non saprei proprio dire quali sono i dettagli non solo dei tuoi occhi ma anche del tuo viso. La spiegazione di questo è che se io mi giro tu sei comunque nel mio campo visivo ma io ti guardo con la periferia della mia retina, mentre se io mi metto di fronte a te ti guardo con la mia macula. La cosa importante è sapere che la visione maculare è responsabile della visione dettagliata e ciò che rende la macula capace di vedere nel dettaglio è la sua ampia rappresentazione a livello corticale. La capacità della macula è una capacità di risoluzione, cioè di vedere due punti distinti, cioè io tanto meglio ti analizzo quanto più piccoli sono i campi di un mio unico neurone perché la mia capacità di risoluzione aumenta enormemente e vedo come distinti due punti che in realtà sono vicinissimi tra di loro. La macula ha una capacità di analisi perché ha una densità recettoriale enorme e ha dei collegamenti con una parte molto più ampia della corteccia visiva, e allora tutto quello che cade nella mia macula viene analizzato da migliaia o milioni di neuroni invece quello che cade nella parte periferica della retina viene analizzato da decine o centinaia di neuroni.

La stessa cosa perché il tatto, la capacità di riconoscere gli oggetti attraverso il tatto è precipua delle dita della mano e non di quelle del piede, perché le dita, i nostri polpastrelli hanno una rappresentazione corticale che è decine, centinaia di volte superiore a quella della pianta del piede, questo è il motivo o per lo meno il come è così. Sul polpastrello delle dita il campo recettivo di un neurone nella corteccia somatosensitiva è di 1 mm quadrato; questo significa che se io tocco qualcosa io riesco a cogliere tutte le differenze a distanza di un millimetro l'una dall'altra dell'oggetto che io tocco. Invece in altre parti del corpo, ad esempio sulla pianta del piede, io riesco a distinguere due punti che però sono distanti centimetri tra loro, il campo recettivo è di centimetri quadrati. E la complessità? Abbiamo visto per la specificità che è rappresentata da un neurone corticale che analizza un punto del campo visivo, un neurone corticale che analizza un punto del campo somatosensitivo, un neurone corticale che innerva un motoneurone spinale etc.

La *complessità* invece è quella delle aree associative cioè quelle stazioni cerebrali che non hanno una funzione specifica; per esempio il linguaggio è assicurato da aree che non hanno una funzione specifica. Io analizzo la nostra comunicazione verbale addirittura con entrambi gli emisferi cerebrali; c'è una parte in cui analizzo il suono, in cui decodifico il simbolo del vocabolo, una parte in cui capisco il valore semantico, cioè il significato di un'espressione, un'altra parte ancora in cui decodifico il contenuto emozionale di quello che si sta dicendo e poi tutta una parte associativa in cui io in base a ciò che ho sentito e a come l'ho sentito decido il mio comportamento di risposta: cosa dirò, cosa non dirò, oppure se me ne scapperò... E qui non c'è specificità, qui c'è solo complessità, e sono tutte le aree associative. Naturalmente però le aree associative hanno anche loro una funzione basata sui circuiti che vengono costruiti e quindi sempre in collegamento con i recettori e alla fine sempre in collegamento con degli effettori; quindi sono circuiti che sono molto complessi, che non hanno specificità ma che vengono comunque inseriti in circuiti che possono ottenere tutte le possibili informazioni perché ovviamente il lobo frontale che è quello associativo per eccellenza, deve essere informato di tutto quello che accade dentro di me

cioè a livello ad esempio viscerale, endocrino, fuori di me per tutte le mie possibili sensorialità, per elaborare una risposta che sarà poi quella veramente caratteristica della mia individualità.

## MECCANISMI GENERALI DI PATOLOGIA DEL SISTEMA NERVOSO

1. Disordini della connettività circuitale
2. Disordini della conduzione del potenziale d'azione
3. Disordini dell'eccitabilità
4. Disordini della trasmissione sinaptica e della neurotrasmissione
5. Disordini dell'accoppiamento eccitazione contrazione
6. Disordini dell'integrità del sarcolemma nell'esercizio muscolare
7. Alterazione del circolo liquorale (non trattati dal prof)

Questi derivano dalle nostre conoscenze sull'organizzazione del sistema nervoso. Abbiamo parlato finora di sviluppo di circuiti, le reti neurali che sono una base fondamentale per il funzionamento del sistema nervoso. Il meccanismo più frequentemente in causa nella patologia del sistema nervoso è una

## ALTERAZIONE DELLA CONNETTIVITA' CIRCUITALE

Se tu hai una lesione meccanica del midollo spinale a livello cervicale diventi paraplegico e tetraplegico a seconda di dove è avvenuta questa lesione. Questo accade perché c'è una interruzione della connettività circuitale tra i neuroni della corteccia motoria e i motoneuroni spinali. Questo è l'esempio più banale ma ovviamente non è l'unico.

Se tu hai una morte, che può essere per necrosi o per apoptosi di neuroni perché hai avuto una emorragia cerebrale o hai avuto un'ischemia cerebrale o hai avuto il virus dell'Herpes Simplex, degenerazione per proteinosi di neuroni specifici cerebrali, in ogni caso se hai la perdita di elementi neuronali inseriti in un circuito, quel circuito non funzionerà più, e di conseguenza il meccanismo fondamentale sarà quello della perdita della connettività circuitale. Quali sono le conseguenze di questo?

Nel caso che vi ho fatto della paraplegia da sezione del midollo spinale è chiaro che la conseguenza sarà la perdita della funzione; cioè tu non avrai più la funzione agli arti inferiori o a tutti e 4 gli arti (dipende sempre dalla sede della lesione). Ma secondo voi per perdita della connettività circuitale si ha sempre la perdita della funzione? Cioè se tu hai la perdita di un neurone lungo una rete neurale, avrai sempre perdita della funzione?

La risposta è NO, non necessariamente!

Ci può essere una capacità vicariante se c'è ridondanza, ma non è questa la cosa importante.

Il concetto è che voi sapete innanzitutto che esistono due tipi di neuroni, quelle eccitatori e quelli inibitori, ora se i neuroni i cui assoni vengono tagliati o eliminati sono inibitori, il risultato della perdita della connettività di questi neuroni nel circuito sarà una disinibizione di quelli a valle, e cosa succederà su quelli a valle ancora?

Questi verranno disinibiti quindi eccitati. Ma se questi stessi erano eccitatori allora tu avrai una eccitazione come conseguenza, ma se questi neuroni eccitati sono inibitori tu avrai un potenziamento dell'inibizione. Quindi quando tu dici perdita della connettività circuitale non significa per forza che tu avrai perdita della funzione come nel caso della paraplegia ma potrà anche essere un'esaltazione della funzione per disinibizione.

*ESEMPIO :*



Nel morbo di Parkinson avremo la perdita della connettività tra i neuroni della sostanza nigra a livello del mesencefalo e il nucleo striato, il corpo striato. La conseguenza di questo è che queste persone non riescono più a stare a riposo, cioè mentre io riesco a mettere a riposo la mia muscolatura e a stare fermo, queste persone non riescono più a stare ferme, tranne quando dormono. Questa è iperattività; il loro tono muscolare diventa enormemente maggiore di quello di una persona sana e questo è un aumento della funzione; poi però diventano bradi/acinetici ma questo può essere una componente invece di riduzione di attività.

I neuroni nigro-striatali sono dei neuroni dopaminergici inibitori, per cui nel morbo di Parkinson tutta la sintomatologia deriva da questa disinibizione del nucleo striato. Allora il concetto è che la perdita della connettività circuitale avrà degli effetti che dipendono da quali neuroni sono stati disconnessi, non è necessariamente a senso unico una perdita della funzione.

## DISORDINI DELLA CONDUZIONE DEL POTENZIALE D'AZIONE

È fondamentale non solo avere una rete neurale, ma anche avere una rete neurale funzionante. Questo significa che il potenziale d'azione che è il mezzo di comunicazione tra i neuroni lungo le reti deve essere condotto fino all'estrema periferia e cioè fino alle presinapsi per stabilire la comunicazione con il compartimento postsinaptico. Questa è la conduzione dei potenziali d'azione. La conduzione nel nostro sistema nervoso è quasi esclusivamente mielinica, cioè gli assoni sono per la stragrande maggioranza rivestiti da questa membrana disidratata e quindi isolante che è la mielina, che ha una serie di funzioni molto importanti.

Se noi abbiamo un circuito i cui assoni sono mielinizzati, e questi assoni vengono demielinizzati da un agente patogeno come ad esempio autoanticorpi che distruggono il rivestimento mielinico il risultato sarà che pur essendo integra la rete neurale, la funzione verrà alterata come se fosse interrotta. Questo perché il potenziale d'azione si arresta lì dove si perde il rivestimento di mielina. Basta che 2 internodi contigui siano demielinizzati perché il potenziale d'azione si ferma. (l'assone è rivestito di mielina tranne che a livello dei nodi di Ranvier e lo spazio tra due nodi di Ranvier è detto internodo). Dal punto di vista funzionale è come se fosse stato tagliato l'assone. Questo è tipico di alcune malattie come la sclerosi multipla. Il terzo meccanismo è rappresentato dai

## DISORDINI DELLA ECCITABILITÀ NEURONALE E MUSCOLARE

Tutte le cellule hanno una carica elettrica, anche gli eritrociti. I neuroni, le fibre muscolari, le fibrocellule del muscolo liscio, il miocardio oltre ad essere carichi elettricamente come le altre cellule sono anche capaci di depolarizzarsi; questa è la vera differenza rispetto alle cellule non eccitabili, quindi non è la carica elettrica che distingue le cellule eccitabili da quelle non eccitabili ma sono eccitabili quelle cellule (il prof dice "cariche" e non cellule ma credo si sbagli) che possono modificare il proprio potenziale di membrana.

Alla base di queste modificazioni del potenziale di membrana ci sono dei canali che hanno delle porte regolate che possono essere regolate a seconda della posizione o da un potenziale o da una sostanza chimica come un neurotrasmettitore. I canali hanno la funzione di modificare molto rapidamente e in maniera importante il passaggio degli ioni

attraverso le membrane. L'eccitazione è legata alla apertura dei canali per il sodio perché se il potenziale di riposo della membrana è un potenziale negativo è perché c'è una grande quantità di sodio al di fuori, una grande quantità di potassio al di dentro, un certo equilibrio tra i cloruri ma sicuramente il cloro è un po' più rappresentato dentro che non fuori e la spiegazione della negatività interna rispetto all'esterno in condizioni di riposo, dipende interamente dalla permeabilità al potassio che è maggiore di quella per il sodio; allora cariche positive ne escono continuamente più di quante non entrino e questo negativizza l'interno rispetto all'esterno.

Quando arriva un stimolo adeguato si aprono i canali del sodio, questo che è un catione monovalente entra rapidamente dentro depolarizza la membrana che addirittura positivizza il suo interno rispetto all'esterno. Questa è l'eccitazione che caratterizza il potenziale d'azione. Dopo si aprono i canali per il potassio, questo fuoriesce, cariche positive che escono e questo ripolarizza e anzi c'è un certo momento in cui si ha una iperpolarizzazione per fuoriuscita di cariche positive molto in più di quanto non sia durante la condizione di riposo.

Se questo è il discorso dei potenziali d'azione basato sui canali, c'è un discorso analogo per i potenziali graduati, che però è meno importante da tener presente. I potenziali d'azione sono quelli degli assoni e delle fibrocellule muscolari, i potenziali graduati sono quelli invece delle sinapsi cioè quelli della parte recettoriale dei neuroni o delle fibre muscolari, la parte definita di membrana post-sinaptiche; è lì che si fa un gioco di canali che permette di depolarizzare un po', iperpolarizzare un po', in questa maniera graduando lo stato di eccitabilità dei neuroni. Questo significa che i neuroni così come anche le fibre muscolari sono tanto più eccitabili quanto più il potenziale di membrana è più vicino allo zero, cioè è minore.

Facciamo dei numeri per capirci meglio: se il mio potenziale di riposo è  $-80\text{mV}$  e la soglia per l'eccitazione, cioè per far partire un potenziale d'azione è  $-40$  io ho bisogno che vengano aperti tanti canali per il sodio da fare scendere il potenziale da  $-80$  a  $-40$  per far partire il potenziale d'azione; se invece il mio potenziale d'azione è meno  $60$  io ho bisogno della apertura della metà dei canali del sodio per raggiungere la soglia del potenziale d'azione. Quindi qual è il neurone più eccitabile? Quello che sta a  $-60$ . E ancora di più se sta a  $-50$ .

Che cosa regola lo stato dell'eccitabilità dei neuroni?

Il gioco di tutte le sinapsi eccitatorie ed inibitorie sull'albero dendritico dei neuroni. Questo perché le sinapsi inibitorie iperpolarizzano, per cui se io ho una scarica neuronale di tipo inibitorio il mio potenziale di membrana diventerà più negativo quindi quel neurone diventa meno eccitabile, se invece arrivano impulsi eccitatori il mio potenziale diventerà meno negativo e quindi più eccitabile. Molte patologie del SN sono legate ad un disordine dell'eccitabilità e alcune di queste sono sicuramente delle "canalopatie", cioè delle patologie geneticamente determinate dei canali. Ci sono patologie cardiache legate a canalopatie, ci sono patologie cerebrali come alcune forme di epilessia, ci sono alcune patologie muscolari come le miotonie che sono canalopatie. Naturalmente noi possiamo avere dei disordini dell'eccitabilità anche non legate a patologie primarie dei canali; perché se pensate al sistema GABAergico è quello inibitorio per eccellenza del nostro cervello e io ho una patologia che può essere geneticamente determinata o autoimmune che riduce la mia capacità di sintesi di GABA attraverso la glutammico decarbossilasi, il risultato sarà che ho avrò una inibizione; posso avere epilessia farmaco resistente per inibizione da difetto di GABA quindi funzionalità dei neuroni GABAergici. Quindi in questo caso la patologia non sarà primariamente una canalopatia ma soltanto secondariamente, perché ovviamente la carenza di GABA avrà come conseguenza una ridotta attività dei canali del cloro perché il GABA agisce attraverso dei recettori che modificano la permeabilità per gli ioni cloro, quindi mancanza di GABA  $\rightarrow$  mancata apertura

dei canali per il cloro->mancata entrata del cloro all'interno e quindi mancata iperpolarizzazione quindi ipereccitabilità e quindi epilessia!

## DISORDINI DELLA TRASMISSIONE SINAPTICA E DELLA NEUROTRASMISSIONE

Noi possiamo avere patologia che sono legate primariamente a un disturbo della neuro trasmissione, a parte l'esempio che vi ho appena fatto riguardo al deficit di glutammico decarbossilasi che porta a un deficit GABAergico, ci sono patologie muscolari anzi della giunzione neuromuscolare che sono specificamente legate a un disturbo della neurotrasmissione. Se una persona subisce un avvelenamento da tossina botulinica, può andare incontro a morte come tutti sapete; con la tossina botulinica si muore per paralisi flaccida perché questa blocca la liberazione di acetilcolina a livello della giunzione neuromuscolare quindi molto in periferia; la blocca perché interferisce con il meccanismo della neurotrasmissione. Questo è il classico esempio di patologia riconducibile a un disordine della neurotrasmissione a livello presinaptico, non del neurone!

C'è una malattia che si chiama miastenia gravis che porta ad una grande stancabilità della persona; questa è dovuta alla produzione di autoanticorpi contro il recettore dell'acetilcolina cioè il recettore nicotinico; in questo caso l'acetilcolina viene liberata, a differenza di quanto accade nel botulismo, però trova dei recettori che sono parzialmente occupati da autoanticorpi contro il recettore, contro una delle subunità del recettore oppure contro altre componenti del sistema recettoriale; il risultato è che la giunzione va in contro ad esauribilità e questo dà conto della riduzione della resistenza fisica all'esercizio; ce ne sono altre di patologie ma queste sono le vere patologie legate a disordini della neurotrasmissione.

I meccanismi generali delle patologie del sistema nervoso non li trovate sui libri però se per caso li trovate potete trovare che per esempio il Morbo di Parkinson è una patologia legata a un deficit di dopamina... Non è così! È una malattia neurodegenerativa legata alla morte dei neuroni, di conseguenza ovviamente c'è un deficit di dopamina ma è a valle. Mentre invece nel botulismo non è che muoiano i motoneuroni e quindi non producono più acetilcolina ma viene bloccato il meccanismo di liberazione di questa perciò è una malattia riconducibile a un disordine della neurotrasmissione mentre il morbo di parkinson no, perché questo è riconducibile a un disordine della connettività circuitale perché la rete è interrotta per questa componente nigrostriatale.

*Il Prof commenta delle slide:*

Questo è il caso della degenerazione del morbo di Alzheimer legato alla proteinosi ed è la più frequente malattia con/da demenza. Questa connessione sinaptica per la proteinosi va incontro a degenerazione e quindi alla perdita della connettività tra questi neuroni nella corteccia cerebrale, essenzialmente nella corteccie associative. Questo è l'esempio dell'interruzione della conduzione dei potenziali d'azione per demielinizzazione, quindi la conduzione si ferma là dove l'assone non è più rivestito; questa è la sequenza di avvenimenti ionici che stanno alla base del potenziale d'azione: la depolarizzazione è un evento legato al sodio, la ripolarizzazione è un evento legato al potassio, la iperpolarizzazione è un evento legato al sodio e al potassio insieme. Voi sapete perché c'è un periodo refrattario in cui non c'è attività? Perché da un punto di vista elettrico hai una

iperpolarizzazione qui che è legata essenzialmente all'accumulo di potassio fuori e se non lo ricompartimentalizzando mandando fuori più sodio la membrana non è eccitabile; cioè se il potenziale elettrico è ugualmente negativo ma la negatività è dovuta non alla presenza di potassio dentro e sodio fuori ma all'incontrario, la membrana non è eccitabile perché l'apertura dei canali per il sodio non porterà ad una depolarizzazione.

## DISORDINI DELL'ACCOPPIAMENTO ECCITAZIONE CONTRAZIONE MUSCOLARE

Questo qui è l'organizzazione nervosa, l'acetilcolina che viene liberata, questa è la membrana postsinaptica della fibra muscolare. Se l'acetilcolina che funziona da eccitazione determina una depolarizzazione sufficiente in questa regione postsinaptica, parte il potenziale d'azione e viaggia lungo il sarcolemma, poi con un periodismo assolutamente regolare, il potenziale d'azione penetra all'interno delle fibre muscolari lungo i tubuli a T, e poi continua su tutta la superficie. Lungo i tubuli a T il potenziale d'azione è adiacente alle cisterne del reticolo sarcoplasmatico; qui lungo i tubuli a T ci sono dei cosiddetti canali per il calcio che si chiamano recettori per la diidropiridina. Questi canali per il calcio, sono voltaggio dipendenti, si aprono per il potenziale d'azione, un po' di calcio entra e trova dei recettori sulla membrana delle cisterne del reticolo e sono i recettori per la rianodina che si aprono, quindi il calcio media l'apertura dei canali per il calcio e allora il mioplasma viene invaso da calcioioni e quando la concentrazione nel mioplasma di calcioioni si modifica di 10 volte cioè da 10 alla meno settima, si passa a 10 alla meno sesta si avrà il fenomeno della contrazione perché il calcio si lega alla troponina C, che poi modifica la sua conformazione e poi attraverso questa cascata di avvenimenti molecolari si ha la contrazione per l'interazione di molecole di actina e molecole di miosina, che portano allo scivolamento reciproco e quindi all'avvicinamento verso il centro dei due dischi zeta del sarcomero etc etc. Poi il calcio viene riportato all'interno delle cisterne con un meccanismo ATP dipendente perché c'è una pompa che funziona attivamente.

Esistono 2 patologie legate ai disordini dell'accoppiamento eccitazione contrazione. Una è la *Paralisi Periodica Ipocaliémica* cioè persone che si paralizzano dopo un pasto molto ricco di carboidrati e un riposo che hanno una riduzione dei canali del calcio voltaggio dipendenti dei tubuli a T; è una malattia genetica. E un'altra che è la *ipertermia maligna* che invece è legata ad una alterazione dei canali per la rianodina cioè quelli delle cisterne che si aprono e rimangono aperti; rimanendo aperti il risultato è che la muscolatura rimane contratta quindi una conseguenza è la paralisi, cioè non ci si muove perché i canali per il calcio non attivano il processo di accoppiamento eccitazione contrazione; l'altra conseguenza invece è uno stato di contrattura somigliante per certi versi al tetano, cioè una contrattura così tenace, non usate il termine spastico perché la spasticità indica una patologia piramidale, quindi una ipercontrattura che poi porta alla produzione di un'enorme quantità di calore, perciò ipertermia; questi soggetti sono ipertermici per questa contrattura muscolare esagerata e persistente, un consumo eccessivo e prolungato di ATP e ad un certo punto la persona muore, perciò maligna; oggi non si muore più se curata in tempo perché esiste un miorelassante che si chiama DALTROLENE che è capace di interrompere questo circuito negativo che è la persistenza del calcio all'interno del mioplasma a concentrazioni che mantengono actina e miosina legati.

## DISORDINI DELL'INTEGRITA' DEL SARCOLEMMA

L'ultimo meccanismo che prendiamo in considerazione è quello delle distrofie muscolari legate ad una fragilità del sarcolemma. Il sarcolemma, cioè la membrana plasmatica del muscolo è fragile, è un doppio foglietto lipidico, non è di per sé assolutamente capace di contenere l'aumento di pressione laterale che si sviluppa durante la contrazione muscolare.

La contrazione muscolare è un accorciamento di fibre, naturalmente il volume non si modifica per cui se si riduce la lunghezza delle fibre aumenta la larghezza di queste per contenere lo stesso volume; questo aumento di larghezza che poi si traduce in quella protuberanza di un muscolo contratto rispetto a quello rilassato, questo determina una pressione sul sarcolemma che il sarcolemma non è in grado di tollerare, perché questo è come una goccia di olio nell'acqua, cioè viene facilmente frantumata.

Che cosa invece lo rende tollerante rispetto a questa pressione da contrazione?

È la presenza di un sistema citoscheletrico intracellulare ed extracellulare. Questo citoscheletro ha questa molecola che si chiama distrofica, che ha dato un pò l'avvio alla conoscenza dei meccanismi molecolari che fanno la nostra fragilità o resistenza all'esercizio fisico, che è collegato attraverso delle proteine di ancoraggio che ancorano il citoscheletro alla proteine extracellulari, molto più resistenti alle forze meccaniche e soprattutto la laminina e poi il collagene della lamina basale.

La stragrande maggioranza delle distrofie muscolari è legata alla fragilità del sarcolemma per perdita di questa capacità del citoscheletro di ancorare, o perché manca la distrofina o perché manca un destroglicano oppure perché manca un sarcoglicano; cioè o perché manca la proteina citoscheletrica o perché mancano le proteine intramembranali di ancoraggio, oppure in ultima analisi perché manca la laminina e cioè la proteina extracellulare che permette di scaricare sulla lamina basale tutta questa forza di pressione laterale che si determina durante la contrazione.

Tenete presente che nel sano la tolleranza del muscolo all'esercizio fisico è limitata, cioè chiunque di noi che non siamo distrofici muscolari se fa un esercizio molto strenuo e prolungato ha rottura di sarcolemma, e questo noi lo misuriamo in clinica con la determinazione del CPK nel siero. Il livello di creatinfosfochinasi nel siero è indice di rottura del sarcolemma delle fibre muscolari ma anche del miocardio, quindi è anche un indice di infarto, durante l'infarto si ha necrosi delle cellule cardiache con fuoriuscita di CPK, la stessa cosa accade nell'infarto del muscolo scheletrico che però è rarissimo. Il CPK aumenta enormemente nel distrofico perché con l'esercizio, anche il più lieve, si ha rottura del sarcolemma, mentre invece noi abbiamo rottura del sarcolemma e non siamo allenati; ma anche un maratoneta nei giorni successivi alla corsa cura una rottura di sarcolemma enorme con aumento del CPK sovrapponibile a quella di un distrofico! La differenza qual è? Che un distrofico per un esercizio lieve come anche qualche passo, ha rottura del sarcolemma, invece un'atleta ce l'ha per un esercizio estremamente strenuo e lungo.