

# WHAT'S IN OUR BRAIN?

## CURATORI

*Mauro Ceroni, professore associato, Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento, Università degli Studi di Pavia. Direttore dell'Unità operativa di Neurologia generale, Ospedale Mondino di Pavia*

*Sergio Martinoia, professore ordinario, Dipartimento di Informatica, Bioingegneria, Robotica e Ingegneria dei Sistemi (DIBRIS), Università degli studi di Genova*

*Samir Suweis, ricercatore, Dipartimento di Fisica e Astronomia, Università degli Studi di Padova*

## CON IL CONTRIBUTO DI

*Chiara Arcaro, tecnico di Neurofisiopatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona*

*Lamberto Ballan, ricercatore, Dipartimento di Matematica, Università degli Studi di Padova*

*Ettore Barbagallo, ricercatore, Dipartimento di Filosofia, Technische Universität Kaiserslautern*

*Tommaso Bellini, professore ordinario, Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano*

*Marco Bersanelli, professore ordinario, Dipartimento di Fisica, Università degli Studi di Milano e Direttore Scientifico di Associazione Euresis*

*Paolo Cappelletti, STMicroelectronics e presidente di Associazione Euresis*

*Benedetta Cappellini, fisico, Associazione Euresis*

*Matteo Gizzi, medico specializzando in neurologia, Azienda Ospedaliera di Padova*

*Giulia Losi, medico chirurgo, U.O. Pronto Soccorso Ospedale G. da Saliceto, Piacenza*

*Francesco Mambretti, dottorando in fisica, Università degli Studi di Milano*

*Paolo Massobrio, ricercatore, Dipartimento di Informatica, Bioingegneria, Robotica, Ingegneria dei Sistemi (DIBRIS), Università degli Studi di Genova*

*Nicola Sabatini, Camplus College Lambrate*

*Elio Sindoni, presidente Fondazione CEUR*

## COORDINAMENTO

*Benedetta Cappellini, Nicola Sabatini*

## CON LA COLLABORAZIONE DI

*Marta Aliani, Alice Boscolo, Bianca Ferrarese, Stefano Terzi, Lorenza Vannucci, medici specializzandi, Azienda Ospedaliera di Padova*

*Laura Bernardi, medico, Policlinico Universitario, Padova*

*Mario Boioli, fisico, Associazione Euresis*

*Moreno Bolzon, medico, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona*

*Marco Boscolo Anzoletti, ingegnere Informatico*

*Elena Colusso, assegnista di ricerca, Dipartimento di Ingegneria dei Materiali, Università di Padova*

*Monica Frega, ricercatore, dipartimento di Neurofisiologia Clinica, Università di Twente (NL)*

*Annamaria Naggi, chimico, direttore presso Istituto di Ricerche Chimiche e Biochimiche G. Ronzoni, Milano*

*Tullio Mambriella, docente di Scienze*

*Piero Morandini, ricercatore, Dipartimento di Scienze e Politiche Ambientali, Università degli Studi di Milano*

*Annamaria Naggi, chimico, direttore presso Istituto di Ricerche Chimiche e Biochimiche G. Ronzoni, Milano*

*Daniele Poli, post-doc in bioingegneria, Centro di ricerca Interdipartimentale "E. Piaggio", Università di Pisa*

*Giovanni Tempra, biologo, Associazione Euresis*

*Michela Faccioli, Alessandra Fagnani, Matteo Farè, Margherita Gianino, Federico Lucchi, Maddalena Matone, Marco Toti, Marta Soddu, Francesca Vigliani, Francesca Vitale, Chiara Zuliani, studenti di medicina, Università degli Studi di Milano*

*Marco Scipione, studente di ingegneria dell'Automazione, Politecnico di Milano*

*Michele Paravano, studente di Ingegneria Biomedica, Politecnico di Torino*

*Andrea Caprotti, studente di Fisica, Università degli Studi di Milano*

*Lucia Mambretti, Katia Zavatta, studentesse di Matematica, Università degli Studi di Milano*

## SI RINGRAZIANO

*Stefano Bolge, disegnatore progettista*

*Alberto Dalli, agronomo, Agri-cultura*

*Danilo Demarchi, professore associato, Dipartimento di Elettronica e Telecomunicazioni, Politecnico di Torino*

*Paolo Musso, professore associato di Filosofia della Scienza presso l'Università dell'Insubria di Varese*

*Abuduwaili Tuoheti, borsista, Dipartimento di Elettronica e Telecomunicazioni, Politecnico di Torino*

*Stefano Vassanelli, professore associato di Neurofisiologia, Università degli Studi di Padova*

## PROGETTO ARCHITETTONICO

*Martina Valcamonica, Emanuele Tagliabue, architetti*

## PROGETTO GRAFICO

*Sara Mulone, creative designer*

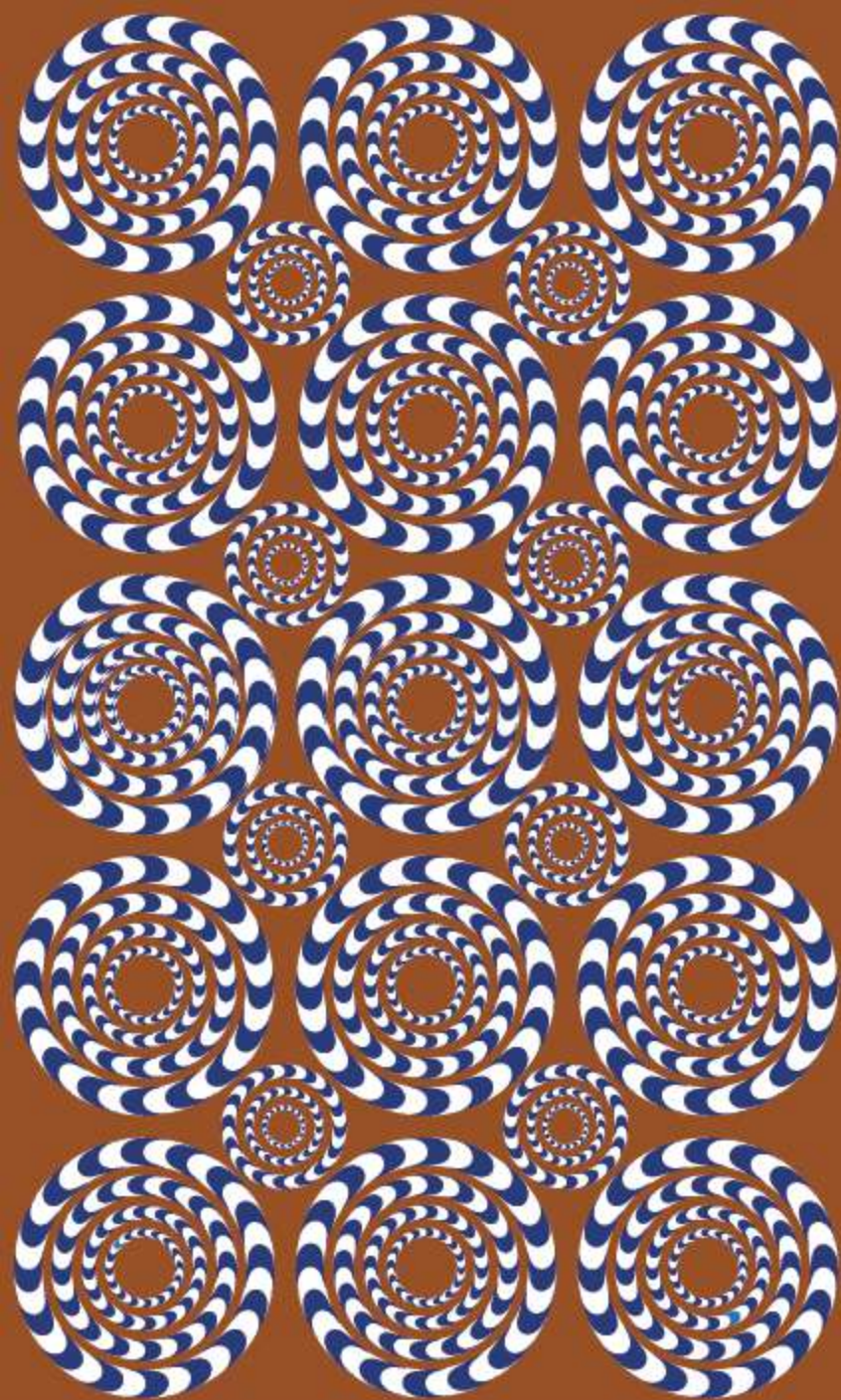
*L'arena "What's in our brain?"*

*è stata realizzata grazie alla collaborazione fra Associazione Euresis e Camplus College*



# SOLO DA SENSATO APPRENDE

DANTE, PAR IV, V. 41





## SOLO DA SENSATO APPRENDE IN CHE SENSO?

### Sensazione...

La sensibilità è la capacità del Sistema Nervoso di rilevare uno stimolo. Da sempre ci è stato insegnato che il corpo umano possiede 5 sensi, in realtà i neurologi ne individuano molti di più. Se siamo attenti infatti ci rendiamo conto che esistono altre sensazioni oltre a quelle principali: basti pensare al dolore o alla percezione della temperatura attraverso la pelle.

Vista, tatto, udito, olfatto, gusto sono i cinque tipi di sensibilità specifiche principali che ci permettono di rapportarci con il mondo esterno e che corrispondono a organi e apparati specifici. Esiste poi una sensibilità generale che si avvale di recettori che possono localizzarsi a livello superficiale o profondo, tramite i quali visceri, pelle, muscoli, articolazioni prendono contatto con il mondo esterno. Stimoli esterni - quali per esempio quelli di pressione, temperatura, dolore - attivano, tramite questi recettori, sistemi afferenti che trasportano il segnale verso il sistema nervoso centrale.

### ... e percezione

Una volta che il segnale arriva nel sistema nervoso centrale, viene codificato dalle reti

neurali corticali e quindi percepito, ossia prendiamo coscienza di quel determinato stimolo. La percezione presuppone non soltanto un sistema di trasmissione (afferenza) integro, ma anche funzioni complesse e selettive come ad esempio l'attenzione o la memoria.

Una volta che uno stimolo viene percepito in tutte le sue componenti, si attiva una risposta del sistema efferente, motorio, che porterà il segnale dal sistema nervoso centrale verso la periferia del nostro corpo, attraverso le vie piramidali ed extrapiramidali.

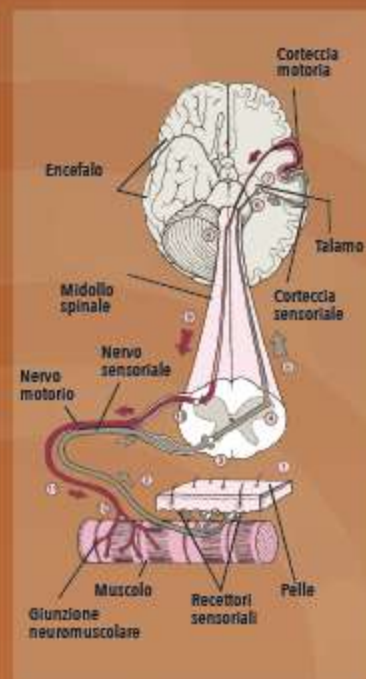
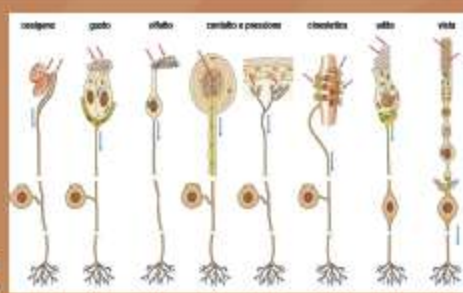
### MODALITÀ DI SENSO

Vista
Udito
Olfatto
Gusto
Tensione dei muscoli
Pressione Arteriosa
Pressione venosa Centrale
Concentrazione di Ossigeno nel sangue

### ORGANI DI SENSO

Occhio
Orecchio (Organo del Corti)
Mucosa olfattiva
Gemme Gustative
Organi Tendine del Golgi
Recettori di stiramento del seno carotideo e dell'arco aortico
Recettori di stiramento nelle pareti delle grosse vene e degli atri GIORNI Carotidei e Aortici

Principali recettori somatici generali



Percorso del segnale dai recettori periferici fino all'attivazione delle vie motorie efferenti  
Manuale MSD versione per i pazienti, © 2019 Merck Sharp & Dohme Corp., una consociata di Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA



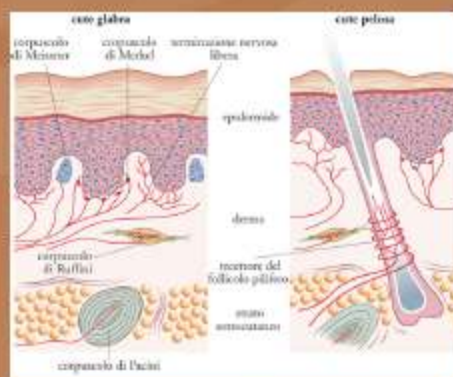
SOLO DA SENTATO APPRENDE

# “IL TATTO È IL SENSO DELL'AVVENTURA”

Modello 3D di Homunculus sensitivo

FABRICE HADJADJ

La cute è fornita di una varietà di recettori sensitivi atti a rilevare stimoli meccanici, termici, dolorifici provenienti dalla superficie corporea.



I meccanocettori della cute comprendono i corpuscoli di Pacini (recettori ad adattamento rapido per vibrazioni e sensibilità tattile rapida), dischi di Merkel e terminazioni di Ruffini (deputati a rilevare le deformazioni meccaniche persistenti e le pressioni), corpuscoli di Meissner (per identificare oggetti in movimento)

Il sistema somatosensitivo è costituito da una successione di tre neuroni che conducono lo stimolo in modo ortodromico (corrispondente al percorso più breve), dalla periferia al sistema nervoso centrale - nell'area somatosensitiva primaria -.

La caratteristica del sistema somatosensitivo è che ogni stimolo in cui ci imbattiamo rimane distinto durante il percorso che

porta alla sua trasduzione, percezione e codifica finale. Infatti la rappresentazione topografica dei diversi distretti corporei ha una sua precisa localizzazione in tale sistema; per esempio la sensibilità degli arti inferiori viaggia nella porzione più mediale del midollo spinale mentre tronco e arti superiori si localizzano nelle porzioni via via più laterali.

La rappresentazione in corteccia dei diversi distretti segue una distribuzione fedele

alla densità recettoriale e quindi alla finezza di ciò che viene percepito: più i recettori periferici sono densi e la sensibilità è fine e acuta, più la rappresentazione corticale è estesa. Ecco che il volto o la mano avranno uno spazio corticale maggiore degli arti inferiori o del tronco e si viene a formare il cosiddetto "homunculus" sensitivo, il cui nome deriva appunto dalla sproporzione, rispetto alle dimensioni reali, con cui sono rappresentati i diversi distretti corporei.

## HOMUCULUS SENSITIVO

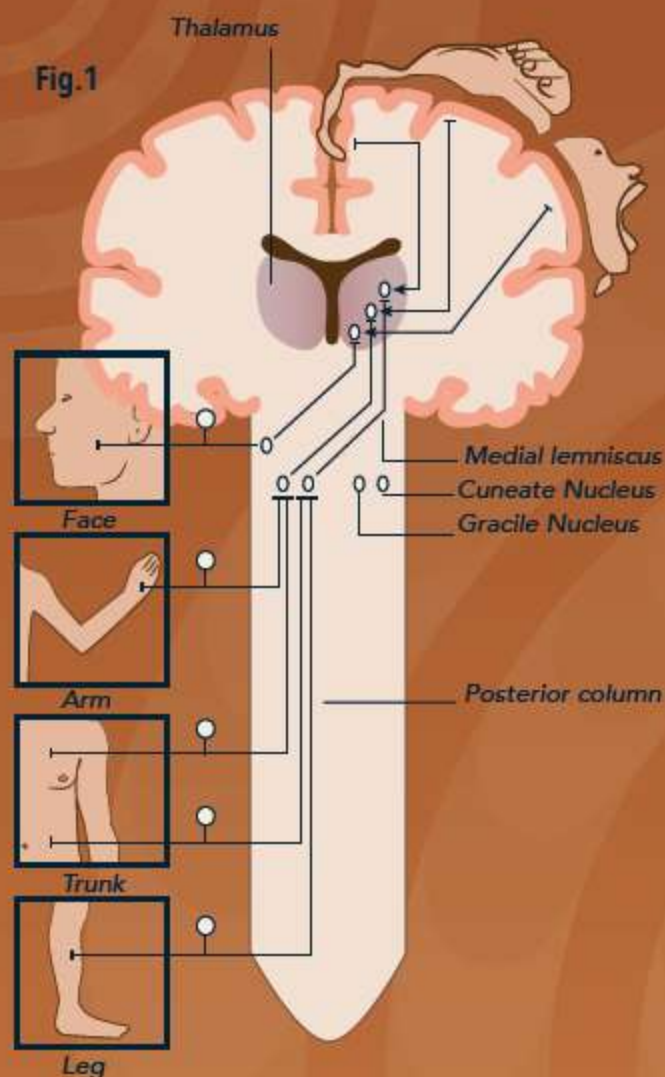
L'homunculus sensitivo nella sua rappresentazione corticale: le dimensioni differenti delle varie parti del corpo rispecchiano la quantità di unità sensoriali da cui sono rispettivamente innervate



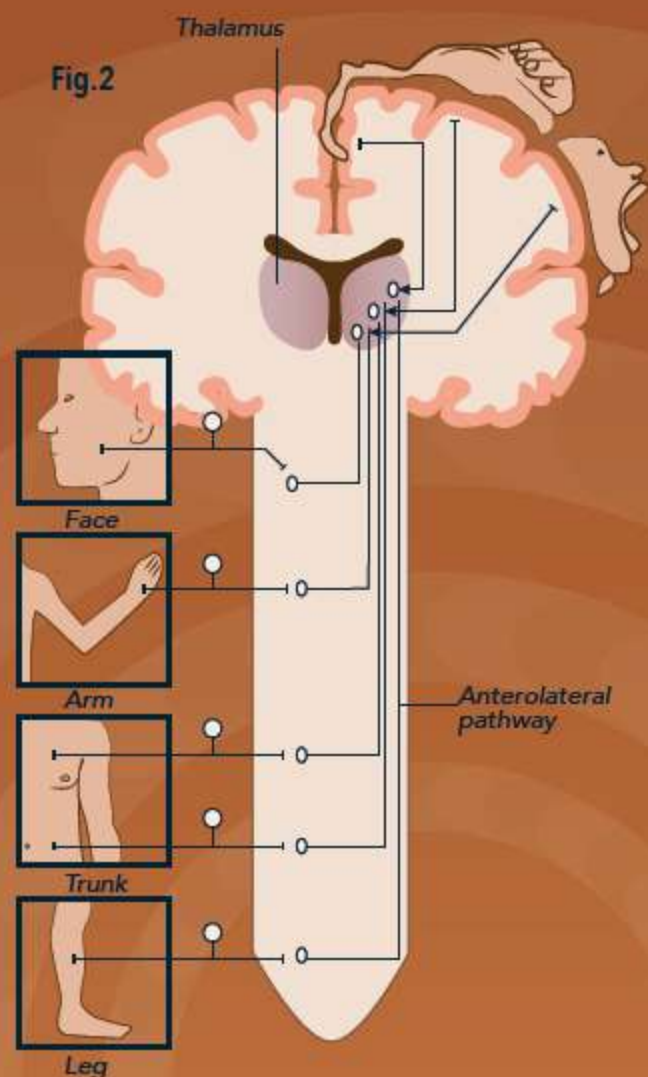
SOLO DA SENSATO APPRENDE  
**LE DUE VIE**

La sensibilità tattile può essere distinta in due categorie.

1. Le fibre nervose che trasportano la sensibilità tattile **discriminativa e propriocettiva** (via dei cordoni posteriori) entrano nel midollo spinale e ascendono fino al bulbo (midollo allungato) dove incrociano nel fascio chiamato lemnisco mediale e proiettano al talamo; dal talamo le fibre terminano nella corteccia somatosensitiva.



2. Le fibre che trasmettono le informazioni **termiche-dolorifiche** (via anterolaterale) una volta entrate nel midollo incrociano subito e ascendono fino al talamo; dal talamo proiettano alla corteccia somatosensitiva primaria e ad altre aree sensitive secondarie. *Le due vie, come si può vedere, rimangono separate lungo tutto l'intero tragitto. Entrambe, attraverso il talamo, il vero centro regolatore di tutti gli stimoli sensitivi, portano le informazioni alla corteccia sensitiva, ove è rappresentato l'homunculus.*



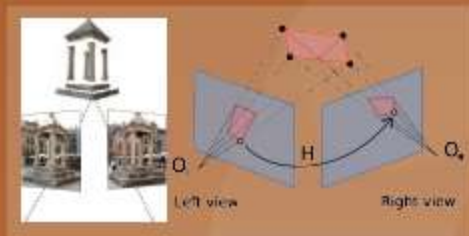
Rappresentazione schematica  
della via dei cordoni posteriori (Fig.1)  
e della via anterolaterale (Fig.2)



## SOLO DA SENSATO APPRENDE PUNTI DI VISTA

Esempio di illusioni ottiche che si possono creare con la fotografia ingannando le costanti percettive di grandezza e profondità

Caratteristica del nostro sistema visivo è la **visione stereoscopica** o binoculare, che ci permette di ottenere una visione tridimensionale della realtà circostante. Se proviamo ad osservare un oggetto con un occhio e poi con l'altro, ci accorgiamo che esso ci appare diverso. Data una particolare scena, sulla retina di ciascun occhio si formano due diverse immagini: la percezione della profondità e delle relazioni geometriche tra gli oggetti che abbiamo di fronte è fornita dal processo di "triangolazione" tra di esse.



La percezione della profondità si ottiene grazie alla visione binoculare/stereoscopica

La camera di Ames è stata inventata dall'oftalmologo e psicologo Adelbert Ames Jr nel 1946.

Si tratta di una camera con il pavimento, il soffitto e la parete di fondo trapezoidali. L'osservatore vede la camera con un solo occhio attraverso una fessura aperta sulla parete anteriore (foro stenopeico) e la percepisce come una stanza a forma di

parallelepipedo. La stanza di Ames, però, ha una forma distorta in modo tale da creare un'illusione ottica di alterazione della prospettiva per effetto della quale una persona sembra avere dimensioni diffe-

renti a seconda della sua posizione nella stanza perché l'illusione porta a credere che i due individui si trovino alla stessa profondità di campo.

Naturalmente occorre osservare la stanza da uno spioncino perché la visione sia monoculare, altrimenti la visione stereoscopica può svelare l'inganno.

L'effetto è stato sfruttato anche nel cinema, come nella famosa scena di Gandalf e Bilbo a casa Baggins ne "Il Signore degli Anelli".

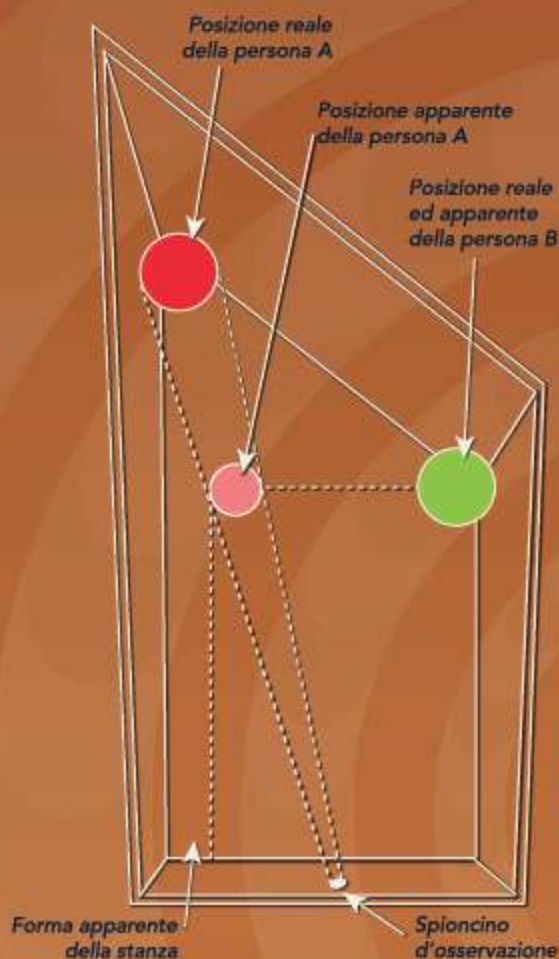


Illustrazione che esemplifica il principio della camera

**Schema planimetrico della camera di Ames con gli effetti di riduzione prospettica.**

La persona sulla destra (B) appare ad un angolo di visuale molto maggiore, ma il fatto che essa sembri essere alla stessa profondità di campo della figura a sinistra (A) la rende di aspetto molto più grande



SOLO DA SENSATO APPRENDE

# “ADEQUATIO REI ET INTELLECTUS”

Esempio di optical-art che sfrutta accostamenti di forme e colori per ingannare occhio e cervello

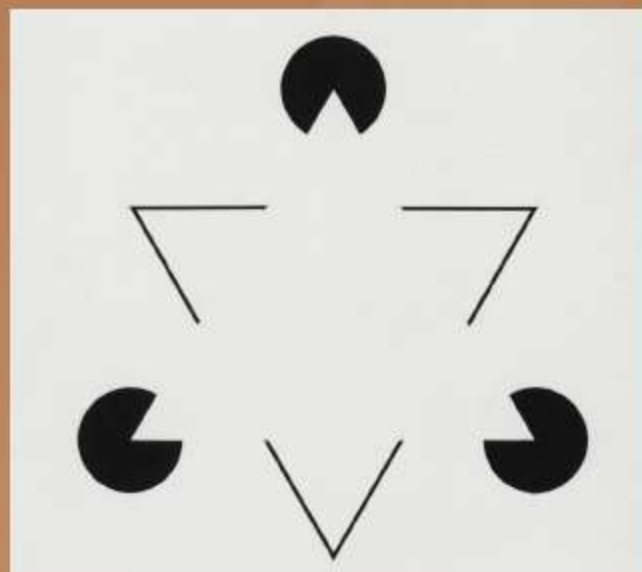
S.TOMMASO D'AQUINO

La percezione non è solo la ricezione passiva di segnali sensoriali, ma anche elaborazione del soggetto. Dipende da complesse funzioni del sistema nervoso, ma soggettivamente sembra per lo più senza sforzo perché questa elaborazione avviene al di fuori della consapevolezza cosciente.

Percepire vuol dire interpretare il mondo e i segnali che da esso provengono e tale interpretare ha sempre al contempo una

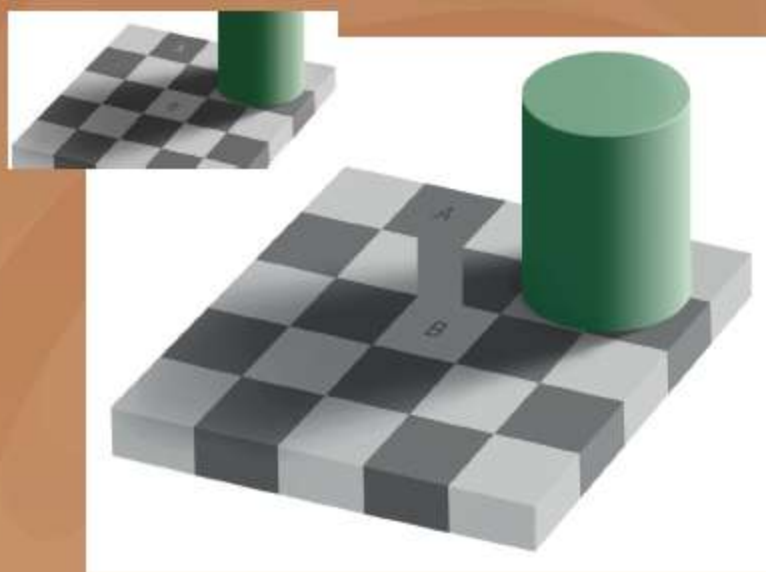
dimensione di passività e una dimensione di attività del soggetto. Questo intrecciarsi inestricabile di passività e attività, che fa sì che noi non saremo mai garantiti dalla possibilità di errore e di illusione, è alla radice del modo con cui noi entriamo in rapporto col mondo e facciamo esperienza di esso. L'interpretazione della realtà, sebbene implichi un'attività del soggetto, non è però arbitraria. Il cervello elabora ed

interpreta i dati in base a certe strutture (della realtà e del cervello stesso) e a certi criteri che ultimamente si possono ricondurre alla storia e alle esperienze passate del soggetto e quindi ad una familiarità già data con la realtà. L'aspetto soggettivo implicato in ogni sensazione/percezione/conoscenza è proprio l'emblema dell'unità profonda e inscindibile tra oggetto e soggetto, tra conosciuto e conoscente.



Il triangolo di Kanizsa

Osservando l'immagine percepiamo due triangoli equilateri. Nella realtà la figura è composta solo da 3 forme a V e 3 forme che sembrano Pac-Man



Scacchiera di Adelson

La nota illusione ottica si basa sul fatto che il nostro cervello percepisce il colore in base al contesto e ai colori che lo circondano. A e B hanno lo stesso colore, ma noi percepiamo il quadrato A più scuro perché è circondato da colori chiari, mentre B ci sembra più chiaro perché circondato da colori scuri.



SOLO DA SENSATO APPRENDE

# LA PLASTICITÀ RIGUARDA ME E TE QUI E ORA

Le sinapsi che comunicano tra un neurone e l'altro non sono fisse, ma cambiano continuamente per numero e intensità: si rafforzano o s'indeboliscono, vengono rimosse o si formano ex novo.

Le sinapsi si modificano di continuo in base alle sollecitazioni ambientali e alle azioni che noi compiamo.

Quanto più le sinapsi si rafforzano, tanto più si consolidano certe abitudini relative alle nostre attività motorie o percettive. Basti pensare ad un violinista che si esercita per anni: i movimenti delle dita della mano sinistra rafforzano o generano nuove sinapsi; oppure ad un sommelier che ha educato il suo senso del gusto e il suo ol-

fatto (percezione) attraverso numerose degustazioni.

Il nostro cervello si modifica in base alle nostre esperienze e quindi al tipo di rapporto che instauriamo con la realtà. Lentamente si genera in noi una storia di abitudini non solo motorie ma anche percettive che sta alla base della nostra familiarità con la realtà.

**"Il cervello: se lo coltivi funziona.  
Se lo lasci andare e lo metti in  
pensione si indebolisce."**

Rita Levi Montalcini

**"What fires together,  
wires together."**

Donald O. Hebb



IT DOES  
MATTER **NOT**  
HOW SLOWLY  
YOU GO

AS LONG AS  
YOU DO **NOT**  
STOP

## SOLO DA SENSA TO APPRENDE RECUPERARE È POSSIBILE

I meccanismi della plasticità neurale entrano anche in gioco a seguito di danni cerebrali e stanno alla base dei processi di recupero funzionale, ossia:

- *riorganizzazione* della funzione nella sede originaria;
- *spostamento* di una data funzione in una nuova area cerebrale;
- *trasferimento* della funzione compromessa in un'area cerebrale controlaterale;
- *sostituzione* del deficit con l'apprendimento di strategie comportamentali.

Le fasi della plasticità sinaptica in questo campo del recupero funzionale sono:

- *sprouting dendritico*, che consiste nel creare strutture ramificate nei neuroni adiacenti;
- *rigenerazione assonale*, cioè la parziale o totale ricrescita degli assoni dei neuroni danneggiati (relativamente facile da ottenersi in soggetti particolarmente giovani, più raramente in soggetti adulti);
- *supersensibilità postsinaptica*, una situazione in cui aumenta l'accuratezza della trasmissione nervosa e si affina la selettività di trasmissione;
- *svelamento di sinapsi latenti*, che consiste nell'attivazione di sinapsi da sempre esistenti, ma fino ad allora inutilizzate.

Queste proprietà del nostro sistema nervoso centrale di potersi riorganizzare e modellarsi in base all'esperienza rendono possibile - attraverso esercizi studiati appositamente per stimolare i centri nervosi danneggiati - il recupero post traumatico di abilità motorie e cognitive.

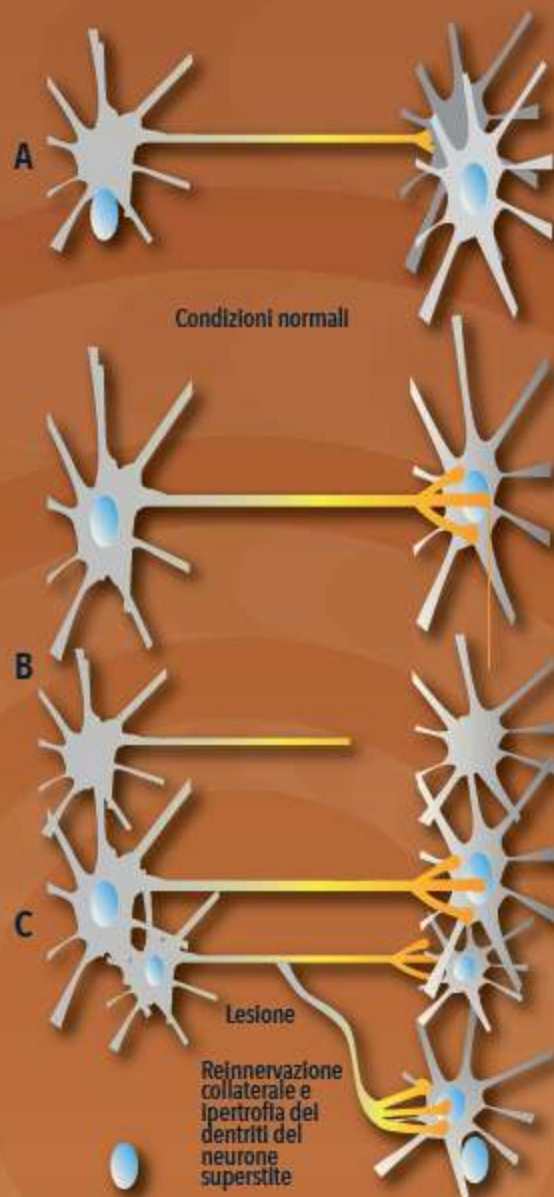
### Fenomeni di plasticità nell'adulto

Il neurone è in grado di reinnervare altre terminazioni dopo un danno e di cambiare la sua stessa struttura per favorire questo processo.

A. Condizioni normali.

B,C. Lesione assonale e successiva reinnervazione

© Atene di plasticità neurale, P. Strazi, F. Benedetti, F. Rossi, F. Tompa



# DENTRO IL CERVELLO



DENTRO IL CERVELLO

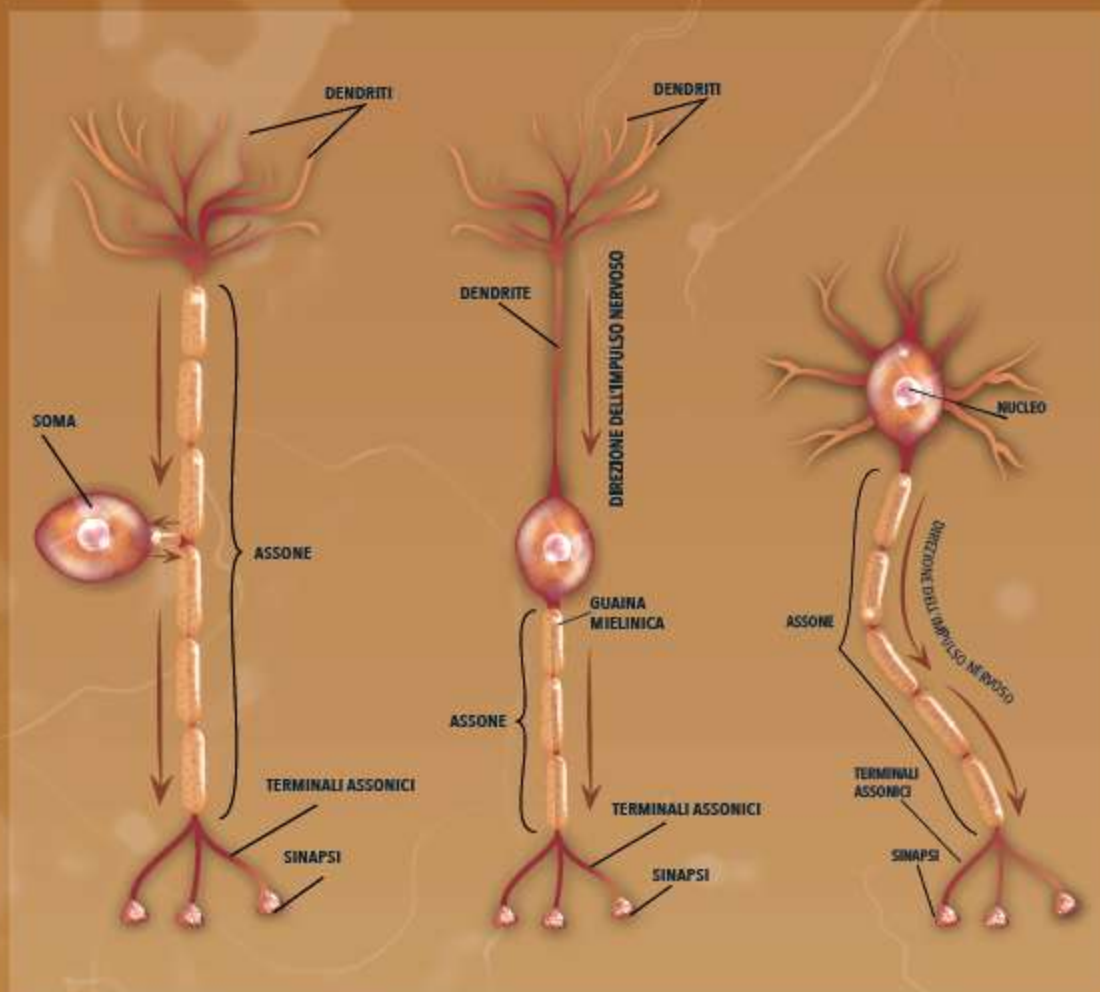
# IL NEURONE

Vetrino originale del neurone ottenuto tramite la colorazione cromoargentica di Golgi

Il neurone è la cellula che costituisce l'unità funzionale del cervello. Fino al 1873 i metodi istologici classici al microscopio mostravano i nuclei dei neuroni e in parte il corpo cellulare ma poi c'era la grande nebbia: nessuno aveva idea di come fosse fatto il tessuto cerebrale.

In quell'anno Camillo Golgi mise a punto la reazione nera o impregnazione cromoargentica, rendendo visibile per la prima volta la struttura microscopica del cervello. In una lettera ad un amico scrisse: "Sono felice di aver trovato una nuova reazione per dimostrare anche agli orbi le strutture dello stroma interstiziale della corteccia cerebrale" 16 febbraio 1873.

Il neurone è costituito dal corpo cellulare, da una serie di prolungamenti brevi e ramificati, i dendriti, e da un prolungamento singolo chiamato assone. I corpi cellulari dei neuroni variano da pochi micron (millesimo di millimetro) a 100 micron. I neuroni presentano un'estrema variabilità di lunghezza (gli assoni variano da pochi micron fino a 1 m) e di forma, adattandosi alla funzione cui presiedono.



Neurone sensitivo  
Neurone unipolare

Neuroni della retina,  
epitelio mucosa olfattiva  
Neurone Bipolare

Neurone motorio  
Neurone multipolare



WHAT'S IN OUR BRAIN?

DENTRO IL CERVELLO

# COMUNICAZIONE TRA NEURONI

A.L. Hodgkin, vincitore del Premio Nobel per la Fisiologia e la Medicina nel 1962 per aver contribuito alla scoperta del meccanismo del potenziale d'azione

1 Una cellula eccitabile

Il neurone ha sulla membrana cellulare minuscole pompe proteiche che scambiano 3 ioni sodio interni ( $\text{Na}^+$ ) con 2 ioni potassio esterni ( $\text{K}^+$ ) consumando energia. L'interno del neurone è quindi ricco di potassio, mentre l'esterno è ricco di sodio.

L'azione della pompa implica l'accumulo di cariche negative all'interno, per questo il neurone ha un potenziale (detto di riposo) intorno a  $-70$  mV, che spinge gli ioni positivi come  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  ad entrare, mentre respinge gli ioni negativi come il cloruro ( $\text{Cl}^-$ ). Lo squilibrio di cariche e di concentrazioni, insieme alla presenza di canali specifici per gli ioni  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ , rende il neurone una cellula eccitabile, capace di trasmettere impulsi di tipo elettrico.

tenziale interno fino a  $+30$  mV in pochi millisecondi. La variazione si propaga a tutti i punti della membrana cellulare del neurone in modo progressivo, spostandosi quindi lungo l'assone fino alla sua estremità. Quando il potenziale è diventato positivo e non attira più il sodio, i canali del sodio si chiudono e questo smet-

te di entrare. Si aprono quindi quelli del potassio, che incomincia a uscire perché sospinto dalla concentrazione e dalla carica, facendo tornare il potenziale a valori negativi lievemente maggiori rispetto al potenziale di riposo. Il tutto avviene in un paio di millisecondi (ms).

Conc. (mM)	Int.	Est.
Sodio ( $\text{Na}^+$ )	10	145
Potassio ( $\text{K}^+$ )	140	5



Membrana semi-permeabile

Potenziale interno:  $-70$  mV

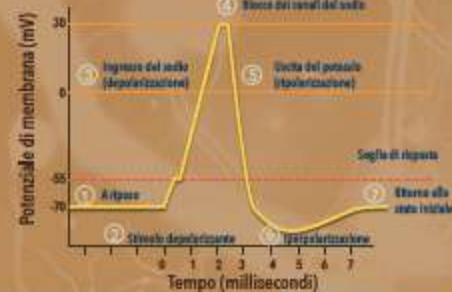
2 Dallo stimolo chimico all'impulso elettrico

Quando il potenziale di riposo del neurone si innalza di oltre  $15$  mV (passa da  $-70$  a  $-55$  mV) per uno stimolo chimico o elettrico, si genera un potenziale d'azione, cioè una rapida inversione di potenziale scatenata dalla cellula stessa. Tale inversione è causata dall'apertura di canali che fanno entrare ioni sodio all'interno della cellula i quali localmente innalzano il po-



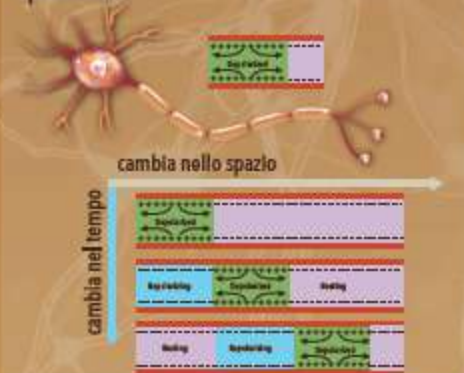
Il neurone a riposo e la pompa sodio/potassio

Potenziale d'azione



Le fasi del potenziale d'azione nella cellula nervosa

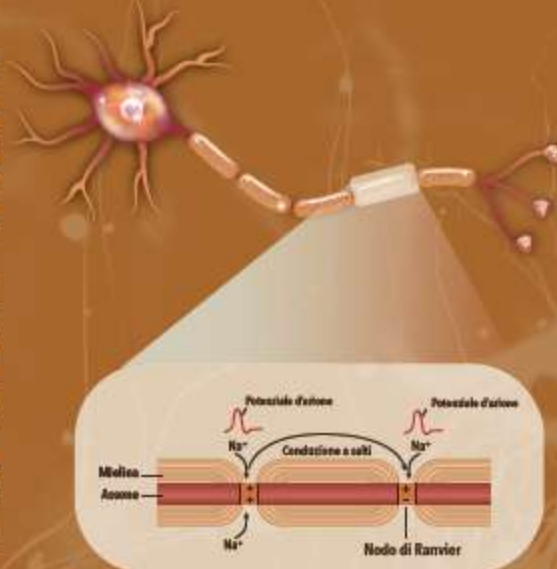
Il potenziale



La riduzione del potenziale d'azione nei neuroni

3 Mielina: il mantello isolante del neurone. I neuroni periferici, come ad esempio i motoneuroni, hanno assoni ricoperti da una guaina isolante di mielina interrotta a intervalli regolari. Gli ioni passano solo nei punti in cui l'assone è "nudo" (nodi di Ranvier), dove si verifica il potenziale d'azione (potenziale saltatorio). La presenza della guaina isolante accelera la trasmissione dell'impulso e fa risparmiare energia: la velocità di propagazione del potenziale d'azione è di pochi metri al secondo nell'assone senza mielina e raggiunge i 70 metri al secondo (m/s) in quello ricoperto.

N.B. è importante non immaginare tale trasmissione come una corrente elettrica continua lungo un conduttore metallico, dove gli elettroni si muovono da un'estremità all'altra del cavo.



Il rivestimento elettrico del neurone non solo la conduttività saltatoria, sclerotinola

4 La trasmissione dell'impulso da una cellula all'altra: la sinapsi.

L'impulso viaggia lungo l'assone, ma non supera la membrana che delimita ogni neurone. Come fa quindi a passare alla cellula successiva, ad esempio un altro neurone o una cellula muscolare?

La sinapsi è il punto di connessione tra due cellule che scambiano segnali utilizzando sostanze chimiche dette neurotrasmettitori. Tali sostanze sono rilasciate dalla parte terminale del neurone che porta il segnale, detto pre-sinaptico, e agiscono sulla cellula che deve ricevere il segnale, detta post-sinaptica. I neurotrasmettitori sono immagazzinati dentro vescicole nell'assone del neurone pre-sinaptico. L'arrivo del potenziale d'azione provoca il rilascio del neurotrasmettitore nello spazio intersinaptico e la sua interazione con la membrana post-sinaptica. Il neurotrasmettitore si lega ai recettori della membrana post-sinaptica, propagando così il segnale. Esistono decine di neurotrasmettitori e relativi recettori che possono attivare o inibire le risposte della cellula postsinaptica.

Il potenziale d'azione si propaga in ogni direzione e obbedisce alla legge del "tutto o nulla" e si può considerare di tipo

digitale; la trasmissione sinaptica avviene in una sola direzione ed è di tipo analogico.

Tuttavia, la comunicazione neuronale nel cervello non avviene solo attraverso potenziali d'azione e sinapsi: vi sono varie ulteriori modalità, tra cui trasmettitori ad azione lenta, microvescicole, esosomi, il cui significato fisiologico resta ancora da scoprire.



La sinapsi



DENTRO IL CERVELLO

# LA FORMA DEL CERVELLO

Il sistema nervoso dell'uomo è diviso in due parti:

**Sistema Nervoso Centrale (SNC):** è costituito dall'**encefalo**, contenuto nel cranio, e dal **midollo spinale**, contenuto nel canale vertebrale. La sua funzione è quella di ricevere i vari stimoli provenienti dall'esterno, analizzarli, elaborarli e generare risposte appropriate, e mantenere la vitalità dell'organismo (funzioni vegetative).

**Sistema Nervoso Periferico (SNP):** è costituito dai nervi, che contengono **assoni sensitivi (afferenti)** che conducono l'informazione dalla periferia al SNC, **assoni motori (efferenti)** deputati alla trasmissione del segnale dal SNC alla periferia, e assoni di tipo vegetativo che assicurano le funzioni vitali.

**Il Sistema Nervoso Centrale: il nostro quartier generale**

L'encefalo pesa fino a 1,4 Kg e si compone del **cervello**, del **tronco encefalico** (che connette l'encefalo con il midollo spinale) e del **cervelletto** (annesso alla parte posteriore del tronco encefalico).

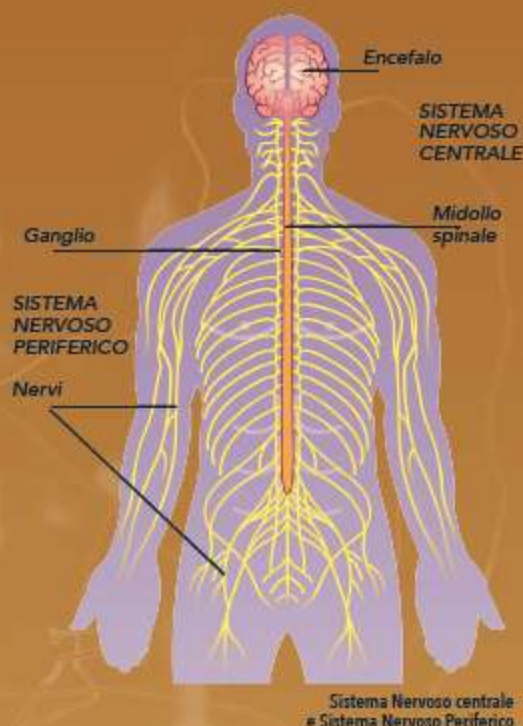
Sia l'encefalo che il midollo spinale galleggiano nel **liquido cerebrospinale** conte-

nuto tra le meningi e la superficie del SNC. Nel SNC distinguiamo la **sostanza grigia**, costituita dai corpi cellulari e dai dendriti, e la **sostanza bianca** costituita da assoni ricoperti di mielina. La sostanza grigia rappresenta i centri di controllo e di elaborazione, la sostanza bianca assicura le

connessioni tra tutti i centri.

Il SNC comprende circa 120 miliardi di neuroni (ognuno dei quali arriva a sviluppare fino a 5000-10000 connessioni sinaptiche) che costituiscono una rete di complessità difficile da immaginare.

## IL SISTEMA NERVOSO



L'encefalo è racchiuso nella scatola cranica. In sezione coronale (in alto a destra) si possono apprezzare la sostanza grigia all'esterno e la sostanza bianca all'interno.



DENTRO IL CERVELLO

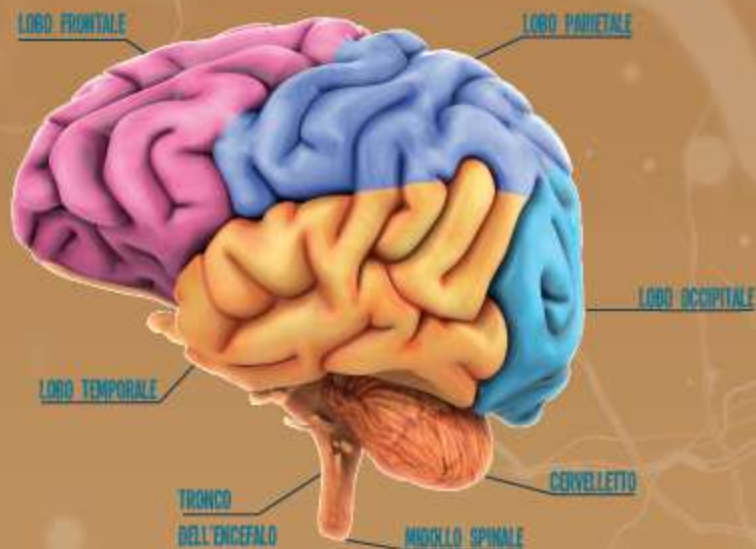
# UN CERVELLO VARIEGATO

La parte più esterna del cervello è la corteccia cerebrale formata da uno strato laminare di sostanza grigia spesso dal 2 ai 4 mm, contenente i corpi dei neuroni. La natura, per aumentare la superficie della corteccia mantenendo fisso il volume, ha creato solchi e avvallamenti, visibili in superficie. Esistono due cortecce nel sistema SNC, quella cerebrale e quella cerebellare. Le cortecce sono sede delle elaborazioni più complesse e la sostanza bianca sottostante ad esse conduce input e output ad esse. La corteccia cerebrale comprende 30 miliardi di neuroni, quella cerebellare, deputata essenzialmente al controllo motorio, ne conta 50 miliardi.

La corteccia cerebrale gioca un ruolo fondamentale nelle funzioni mentali cognitive complesse, quali il pensiero, la memoria, l'attenzione, il linguaggio. Inoltre è la sede della consapevolezza delle informazioni sensoriali provenienti dalla periferia, nonché dell'elaborazione dei comandi motori volontari.

Gli emisferi cerebrali si presentano come due formazioni simmetriche. In generale, possiamo affermare che le funzioni sensitive e motorie di un emicorpo sono sotto il controllo dell'emisfero controlaterale anche se questo, per quanto riguarda le funzioni motorie, è vero soprattutto per gli arti, in particolare le mani, per assicurare la completa indipendenza di uso. Il controllo motorio centrale del tronco e degli sfinteri è invece bilaterale.

## Interfaccia cervello macchina



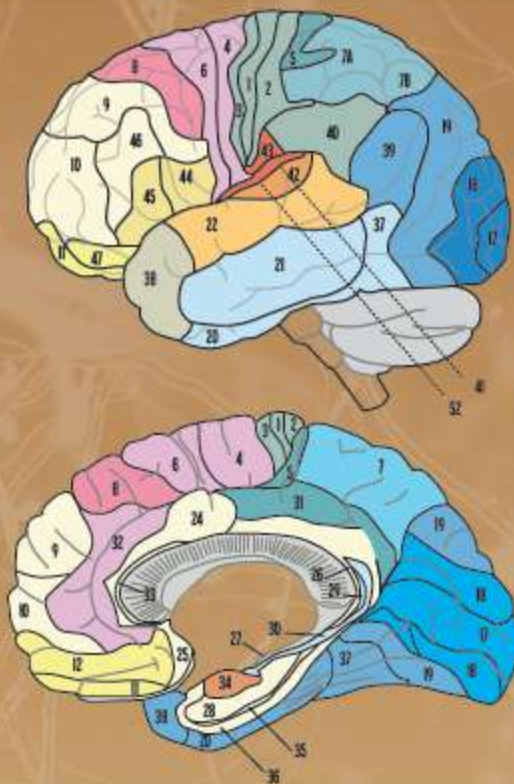
**Lobi frontali.** Contengono l'area motoria primaria, sono la sede del ragionamento astratto e logico, contengono la abilità sociali, la definizione delle mete e i propositi.

**Lobi parietali.** Contengono l'area somatosensoriale primaria, sono importanti per il linguaggio e per l'interpretazione di oggetti complessi.

**Lobi temporali.** Sono rilevanti per il linguaggio, il controllo emotivo, la memoria dei fatti recenti, la esperienza sensoriale-motoria.

**Lobi occipitali.** Sono sede della visione in tutta la sua complessità.

## Decodifica del segnale neuronale



Ad esempio:

**Area 1,2,3 - Corteccia somatosensoriale primaria:** ci permette di riconoscere gli stimoli cutanei e la posizione dei nostri arti nello spazio

**Area 4 - Area motoria primaria:** permette il movimento volontario

**Area 6 - Corteccia pre-motoria:** contiene schemi motori complessi

**Area 17 - Corteccia visiva primaria (V1):** riceve tutte le informazioni visive e le invia alle aree specializzate per il riconoscimento delle forme, dei colori, del movimento, della profondità di campo

**Area 39 - Area di Wernicke:** comprensione del linguaggio parlato

**Area 44,45 - Area di Broca:** produzione del linguaggio parlato.

Tuttavia, esistono funzioni che per la loro natura unica non simmetrica richiedono un'unica localizzazione corticale (area) cerebrale. Per esempio il linguaggio secondo tutte le sue modalità, comprensione, espressione, lettura, scrittura, è localizzato nell'emisfero sinistro. L'emisfero destro permette il riconoscimento dei volti, l'orientamento nello spazio, la consapevolezza del corpo nello spazio.

La corteccia cerebrale può essere suddivisa in lobi, separati in genere da solchi cerebrali, che sono sede di diverse funzioni. Ad esempio la vita emotiva dipende dalle parti più antiche del cervello, in particola-

re le parti più interne dei lobi temporali. Essi hanno connessioni con tutte le parti del sistema nervoso e sono anche sede della memoria dei fatti recenti e dell'apprendimento verbale.

All'inizio del XX secolo il neurologo Korbinian Brodmann studiò la citoarchitettura della corteccia cerebrale su base esclusivamente morfologica ed istologica, e distinse 52 aree morfologicamente diverse. Le scoperte sulle funzioni corticali confermarono la presenza nella maggior parte dei casi di una corrispondenza tra le aree morfologiche e le diverse funzioni.

DENTRO IL CERVELLO

# CONNESSIONI IN MOVIMENTO

I terminali assonici di neuroni motori sono connessi alle fibre muscolari e formano la cosiddetta giunzione neuromuscolare

La capacità di movimento rappresenta la caratteristica distintiva della vita animale rispetto a quella vegetale.

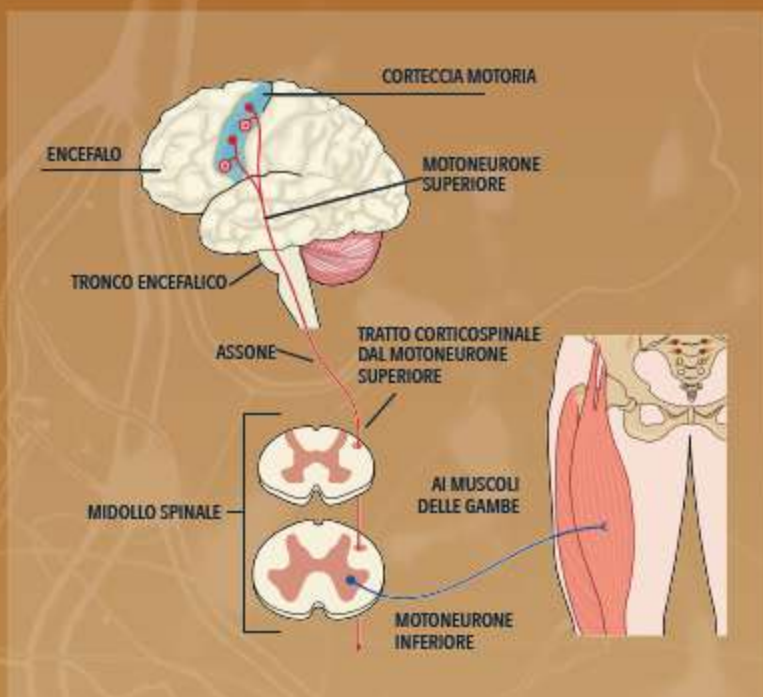
La contrazione dei muscoli permette i movimenti del nostro corpo ed è sotto il controllo del cervello.

È esperienza quotidiana poter muovere ogni muscolo a nostro piacimento. Il sistema nervoso (insieme di neuroni connessi tra loro, che presiedono una funzione) che controlla il movimento volontario

si chiama Sistema Piramidale. Il corpo cellulare del motoneurone centrale si trova nell'area di Brodmann 4. Gli assoni dei motoneuroni centrali lasciano la corteccia formando il fascio piramidale e raggiungono i motoneuroni periferici cui sono destinati. Questi ultimi, situati nei nuclei motori dei nervi cranici e nelle corna anteriori del midollo spinale, mandano i loro assoni ai muscoli di pertinenza e rappresentano l'effettore ultimo e unico

di ogni movimento.

L'area motoria primaria contiene una rappresentazione dei muscoli denominata *homunculus motorio*: la rappresentazione dei vari muscoli appare grottesca e sproporzionata poiché la loro dimensione dipende dalla finezza e precisione dei movimenti: faccia, occhi, lingua e mani appaiono di dimensioni molto maggiori del tronco e delle gambe.



## HOMUCULUS MOTORIO

L'*homunculus motorio* nella sua rappresentazione corticale: le dimensioni differenti delle varie parti del corpo rispecchiano la quantità di neuroni da cui sono rispettivamente innervate





I circuiti cerebellari

DENTRO IL CERVELLO

# MOVIMENTO VOLONTARIO E INVOLONTARIO

Se pensiamo alla differenza tra l'azione cosciente di afferrare una tazza di caffè e l'atto della respirazione, che normalmente avviene senza che ce ne accorgiamo, è facile capire che molti movimenti sono automatici e involontari. E, forse sorprendentemente, è involontaria la stragrande maggioranza del repertorio di attività muscolare compiuta dai nostri 640 muscoli. La malattia di Parkinson ci ha permesso di capire come funziona un secondo sistema motorio detto Sistema Extrapiramidale. Esso ha sede principalmente nei nuclei grigi che stanno al centro del cervello e ha connessione con ogni parte del cervello: comanda l'espressione del nostro volto, regola la stazione eretta e la deambulazione, determina il nostro gesticolare mentre parliamo in pubblico, ci permette di fare rapidamente movimenti opposti. Quando non funziona diventiamo goffi, lenti, i nostri muscoli sono rigidi, ogni movimento richiede fatica e concentrazione, facilmente ci blocciamo, camminiamo flessi in avanti, a piccoli passi. Noi manteniamo un controllo cosciente su ogni gesto che compiamo, ma i meccanismi che permettono a questo movimento di essere fluido, veloce, preciso, armonioso, elegante, sono inconsci, automatici.

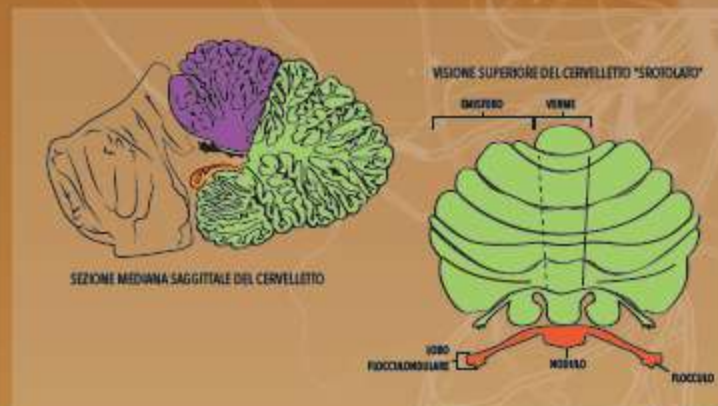
Il cervelletto (sistema cerebellare) rappresenta il terzo protagonista del movimento. Pur avendo un volume dieci volte più piccolo rispetto al cervello, il cervelletto contiene quasi la metà dei neuroni del SNC (circa 50 miliardi). Da un punto di vista strutturale, è costituito da unità estremamente regolari ripetute in serie, ciascuna contenente lo stesso microcircuito di base. Le sue funzioni principali si esplicano nel mantenimento della stazione eretta, nella coordinazione dei movimenti e nell'apprendimento motorio. Il cervelletto infatti è in grado di comparare le informazioni interne sull'intenzione/inizio del movimento con i segnali provenienti dall'esterno riguardanti l'effettiva



I nuclei della base rappresentati in due sezioni coronali ed in sezione sagittale

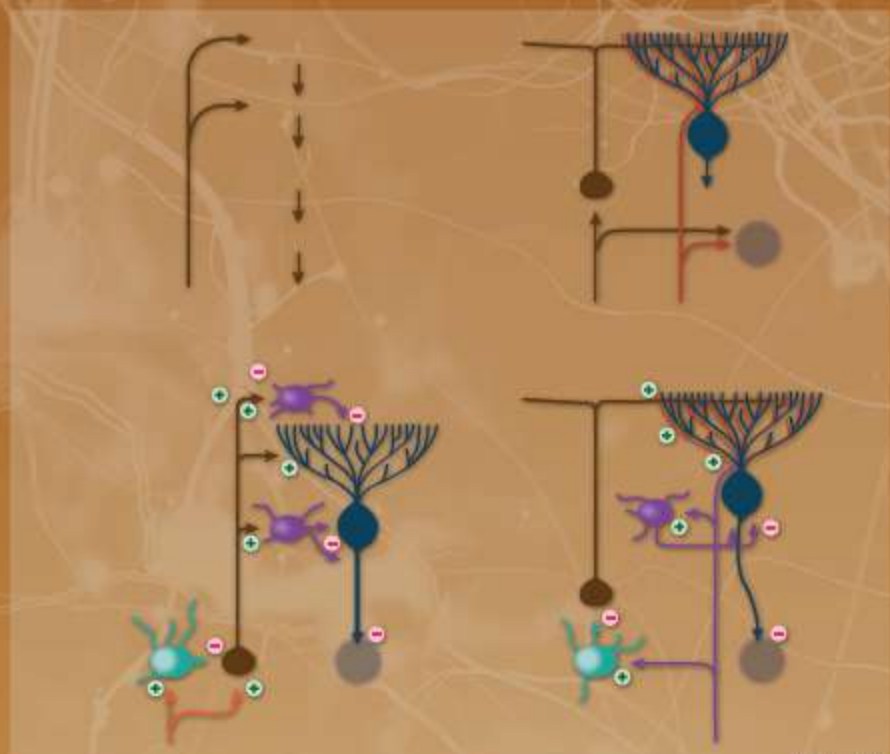
■ Striatum — striato  
■ STN — substantia nigra  
■ GPe — Globo pallido esterno  
■ GPi + SNr — Globo pallido interno + sostanza nera reticolata  
■ SNc — substantia nigra compacta

azione in atto per eventualmente correggerla e renderla più accurata. Il cervelletto permette l'apprendimento motorio: la ripetizione di un movimento modifica i circuiti cerebellari e il movimento diventa nel tempo più preciso e fluido. L'attività sportiva, la capacità di suonare uno strumento sono esempi di movimenti che richiedono un alto livello di coordinazione, successione e precisione che avvengono con l'acquisizione inconscia di schemi motori cerebellari.



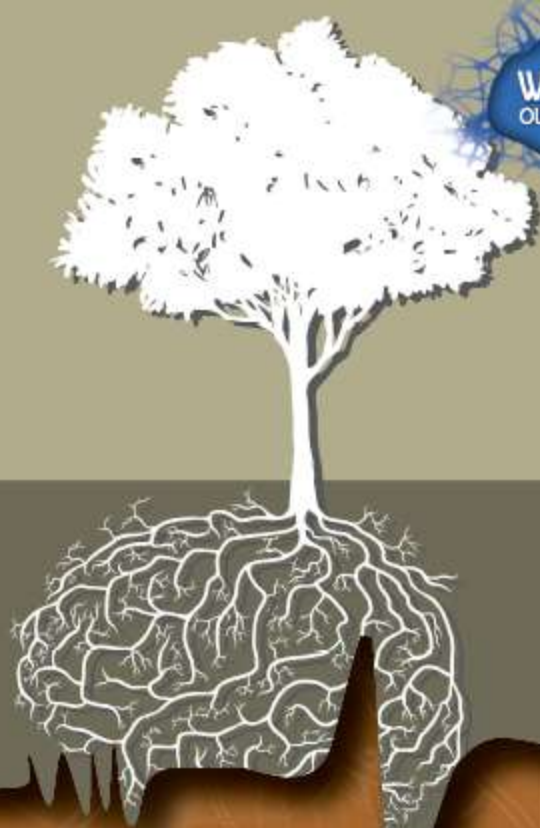
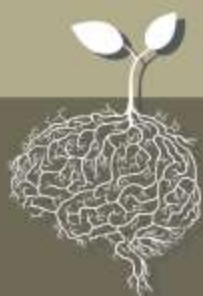
Il cervelletto

Qualsiasi movimento volontario dunque, è tale solamente in una minima parte, quella legata all'intenzione, alla scelta iniziale, all'inizio del movimento. Tutto il resto, a partire dallo schema motorio del gesto, fino all'aggiustamento che l'azione subisce in risposta agli stimoli esterni, avviene a livello inconscio e tale deve rimanere per essere fluido e preciso.



I circuiti cerebellari





DENTRO IL CERVELLO

## CERVELLO DINAMICO



Alla nascita il cervello è in gran parte definito nella sua forma e complessità di connessioni. Il suo sviluppo embrionale è strettamente controllato dal DNA cellulare e assicura la costanza delle caratteristiche fondamentali della nostra specie. Tuttavia è come una macchina dalle incredibili potenzialità, ma senza capacità in atto. Possiamo dire con certezza che il neonato distingue sì e no tra luce e tenebre, sente solo i suoni forti, non percepisce il tatto, si muove in modo scoordinato, sente bene il dolore, la fame, la sete. Tutte le capacità del nostro cervello devono

essere lentamente apprese attraverso una costante stimolazione. Gli stimoli adeguati assicurano lo sviluppo della capacità cerebrali e la crescita armoniosa della personalità. Questa meravigliosa capacità di apprendere del cervello si chiama plasticità cerebrale.

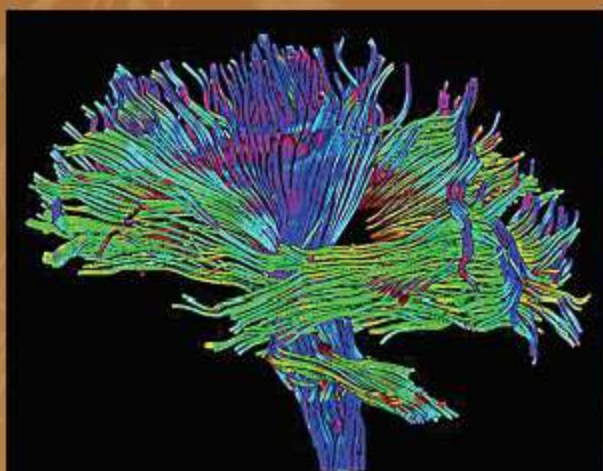
Alla base della nostra capacità di apprendimento sta la modifica per brevi e lunghi periodi delle connessioni tra neuroni (plasticità sinaptica). Attraverso la cosiddetta long-term potentiation (LTP), la costante stimolazione di un circuito neuronale genera cambiamenti a livello mo-

lecolare e strutturale all'interno dei neuroni, rendendone sempre più facile e veloce l'attivazione.

Questi cambiamenti sono cruciali nei processi dello sviluppo e spiegano come l'esercizio e la ripetizione siano alla base di ogni apprendimento.

Tra le funzioni cerebrali in cui la plasticità assume più importanza si trova sicuramente la memoria.

La differenza tra memoria a lungo e breve termine si fonda essenzialmente sulla stabilità delle alterazioni che avvengono a livello neuronale.



Visione laterale di encefalo, tronco encefalico e cervelletto. Ogni colore rappresenta un fascio di fibre che conducono il segnale nella stessa direzione. È ottenuta tramite una tecnica di risonanza magnetica chiamata DTI (Diffusion Tensor Imaging)

### MEMORIA A BREVE TERMINE

Permette di immagazzinare informazioni per il tempo necessario a svolgere una determinata azione. Se non rielaborate, le informazioni restano per circa 20 secondi

*Esempio:*  
Memoria di lavoro; Ricordare un numero di telefono per riprodurlo sulla tastiera

### MEMORIA A LUNGO TERMINE

Permette di ritenere informazioni per tempi più lunghi. Richiede una costante stimolazione che renda le connessioni tra neuroni più rapide e solide

*Esempio:*  
Memoria dichiarativa: permette di descrivere gli eventi attraverso proposizioni. Si divide in episodica, che si riferisce ad eventi della vita, ed in semantica, di cui fa parte il lessico mentale.  
Memoria procedurale: conservazione di abilità e schemi motori con cui eseguire azioni, come andare in bicicletta.



DENTRO IL CERVELLO

# CERVELLO IN CRESCITA

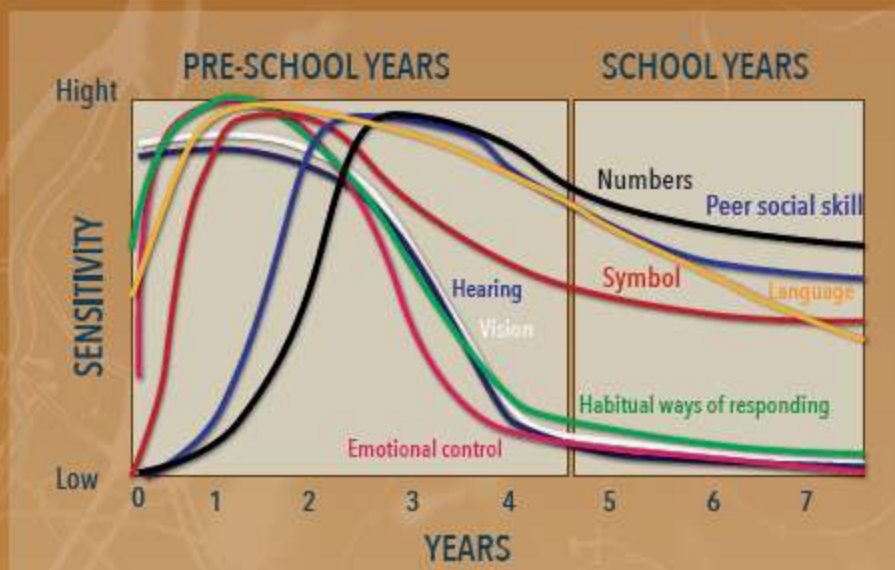


Dopo la nascita i circuiti embrionali, già caratterizzati da connessioni geneticamente determinate, vengono perfezionati e stabilizzati tramite una riorganizzazione delle stesse a partire dalle stimolazioni sensoriali, ovvero dalle esperienze concrete vissute. Esistono periodi di elevata suscettibilità alle modificazioni, noti come **periodi sensibili o critici**, ed è stato dimostrato che la mancanza di alcune esperienze o una loro manifestazione atipica in questi particolari momenti possono avere

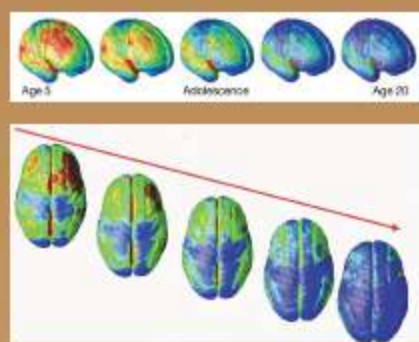
effetti drammatici sullo sviluppo successivo della persona.

Un esempio sono i bambini cresciuti nella foresta e adottati da qualche animale che si rivelano poi inadatti alla vita sociale. Un bambino di 5 anni riesce a imparare rapidamente una seconda lingua, mentre un adolescente di 15 può usare fluentemente una seconda lingua, ma fatterà, o non riuscirà affatto, a liberarsi dell'accento derivato dalla lingua madre. È stato dimostrato che i pazienti con difetti

visivi quali cataratta congenita bilaterale, se non corretti prima dei 10 anni, sviluppano deficit permanenti come riduzione di acuità visiva e imprecisione nella percezione della profondità. Se il vizio refrattivo coinvolge invece solo un occhio, la plasticità cerebrale atta all'ottimizzazione delle funzioni, prevede la totale abolizione della vista dall'occhio deficitario (ambliopia) e la compensazione da parte di quello correttamente funzionante.



Periodi critici dello sviluppo cerebrale

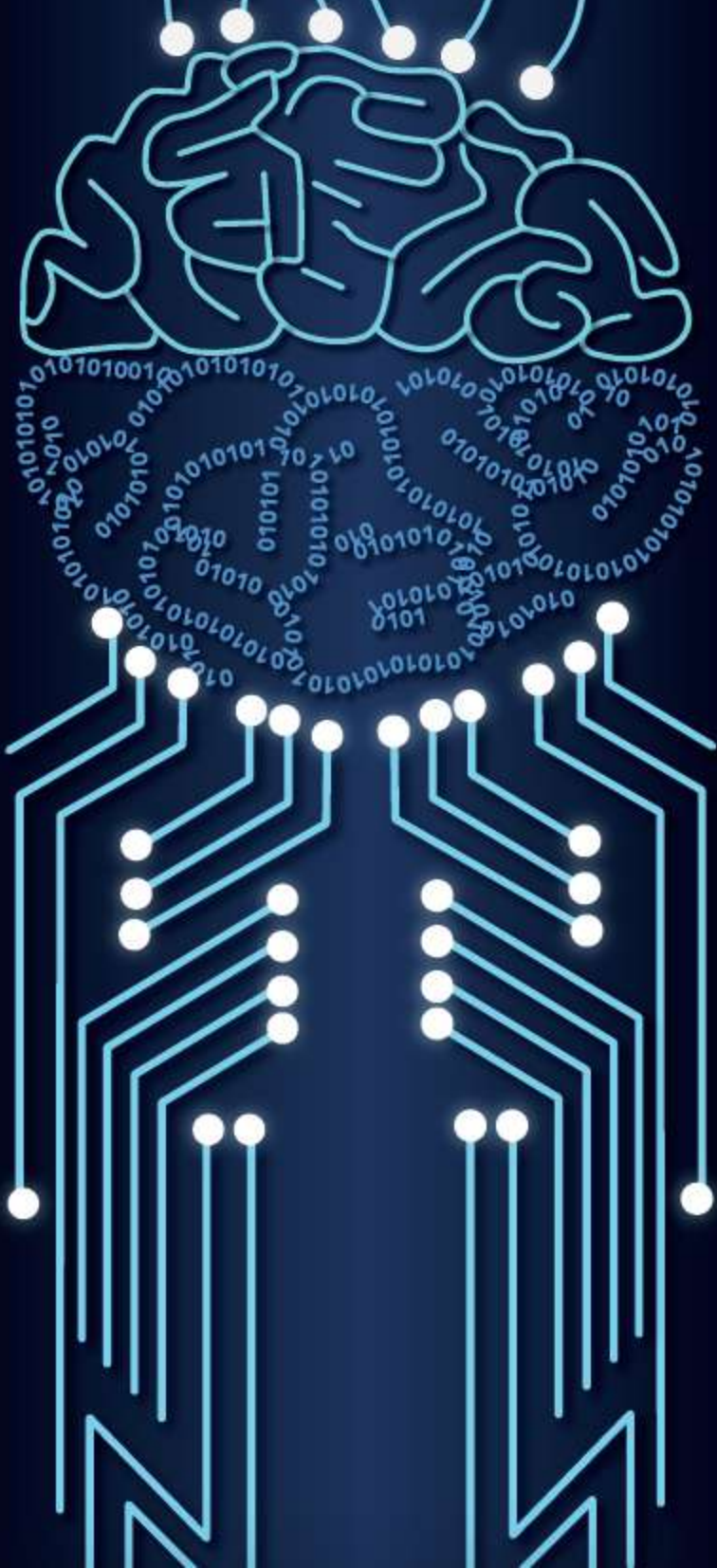


Lo sviluppo corticale durante la crescita segue la sequenza di maturazione funzionale: si inizia dalla corteccia sensorimotoria insieme alle cortecce frontali ed occipitali, per passare poi alle aree di associazione che integrano le informazione multisensoriale, che si sviluppano più tardi.

*(Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. Gogtay N, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004)*

Periodi critici durante lo sviluppo cerebrale precoce. È evidente come i primi 4 anni siano fondamentali per il corretto sviluppo di numerose funzioni cognitive e sensitive

# CAPIRE IL CERVELLO?



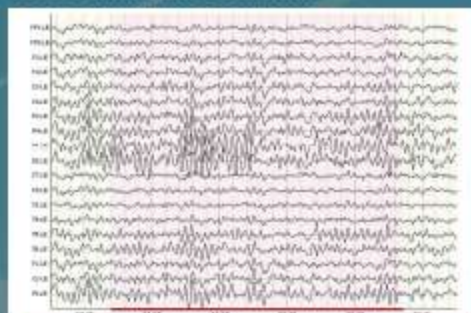
CAPIRE IL CERVELLO?

## ASCOLTARE IL CERVELLO

Paziente sottoposto ad esame  
elettroencefalografico

Ogni nostra azione, pensiero, ricordo o emozione ha un riflesso sull'attività elettrica di gruppi di neuroni del sistema nervoso centrale: è ciò che viene definito "correlato neurale". In particolare, il cervello elabora le informazioni sensoriali e motorie attraverso complesse sequenze di segnali elettrici che possono essere misurati e registrati, permettendoci di provare a caratterizzare "come funziona il cervello".

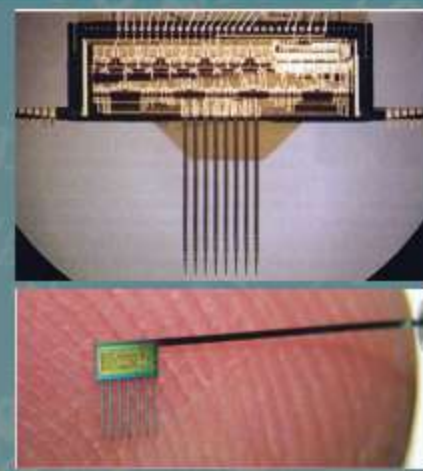
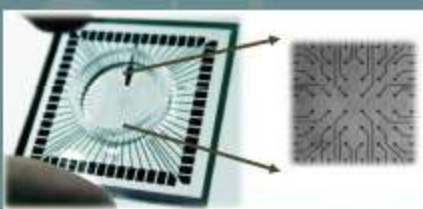
Una delle tecniche più utilizzate per misurare l'attività elettrica del cervello è l'elettroencefalografia (EEG) che permette di monitorare l'attività complessiva della corteccia cerebrale. È una tecnica non invasiva che fa uso di appositi elettrodi di superficie collocati a contatto con lo scalpo del soggetto. I segnali registrati sono suddivisi in bande di frequenza per essere analizzati e studiati.

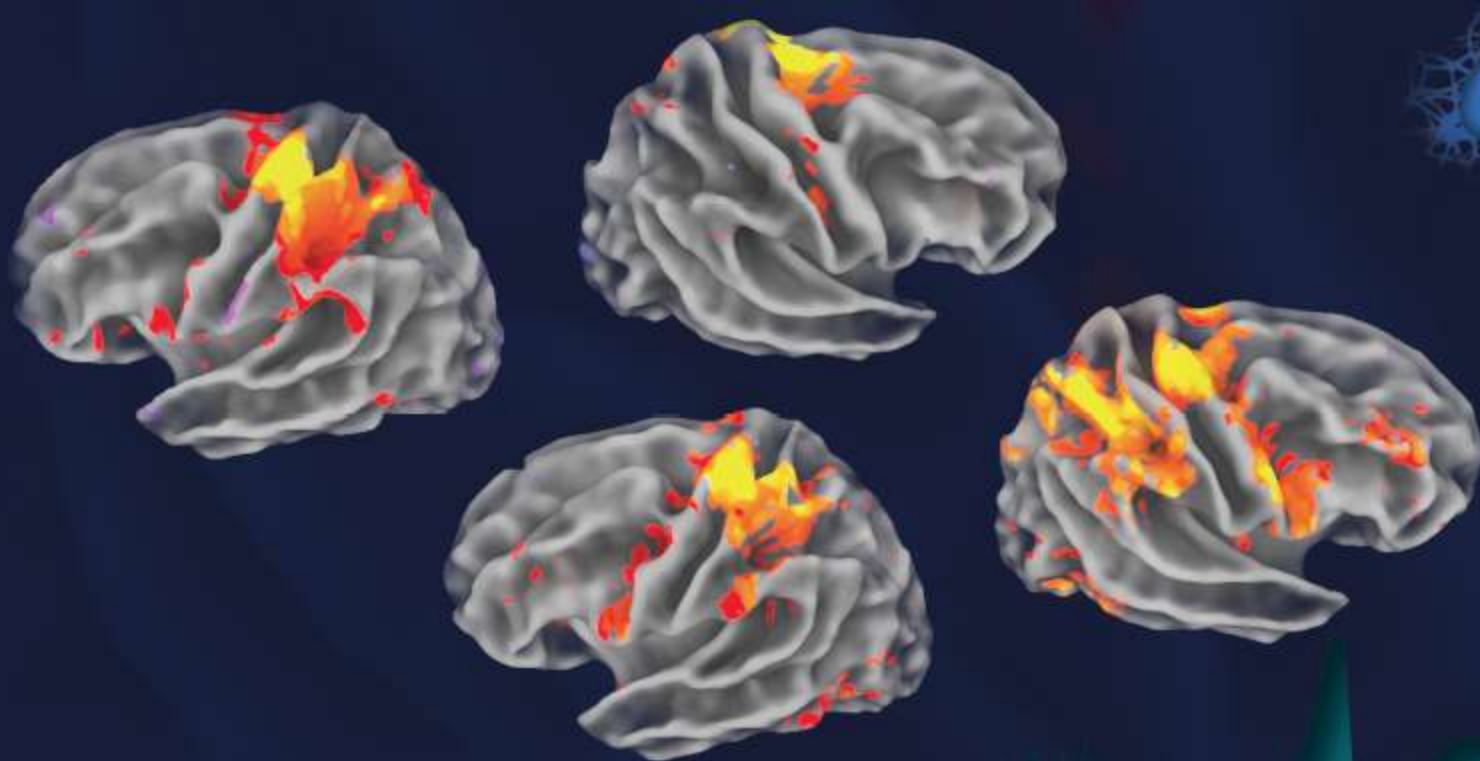
Esempio di tracciato EEG di paziente a riposo  
(occhi chiusi nella zona rossa)Suddivisione del segnale EEG  
in bande di frequenza

I recenti sviluppi tecnologici della microelettronica permettono di realizzare dispositivi in grado di registrare i segnali elettrici direttamente da singoli o piccoli gruppi di neuroni. Questi dispositivi elettronici, chiamati Neurochip o Matrici di Micro Elettrodi, vengono utilizzati sia in vivo che in vitro.

**In vivo**, i Neurochip vengono impiantati direttamente nel cervello e usati per monitorare (o anche stimolare) l'attività di particolari aree dell'encefalo.

**In vitro**, cellule neuronali di origine umana o animale vengono "coltivate" direttamente su Matrici di Micro Elettrodi rendendo più semplice lo studio sia dell'organizzazione, sia della comunicazione dei neuroni in una rete.

Neurochip impiantabili  
per applicazioni in vivoMatrici di Micro Elettrodi per  
applicazioni in vitro



CAPIRE IL CERVELLO?

# RISONANZA MAGNETICA FUNZIONALE

Esempi di attivazioni corticali durante il movimento della mano

La Risonanza Magnetica funzionale (fMRI) encefalica permette di misurare l'attività di regioni cerebrali (grandi popolazioni di neuroni) in modo non invasivo e indiretto. Un aumento dell'attività elettrica di una popolazione di neuroni, in risposta a stimoli sensoriali, o a compiti motori o cognitivi, porta ad una crescita della richiesta di ossigeno per metabolizzare glucosio (energia). Aumenta così il flusso ematico in prossimità dei neuroni attivi per trasportare emoglobina ossigenata, facendo variare nei capillari encefalici il contenuto di emoglobina ossigenata (ossiemoglobina - HbO<sub>2</sub>) rispetto all'emoglobina de-ossigenata (deossiemoglobina - dHb). Queste variazioni, a causa delle diverse proprietà magnetiche delle due forme di emoglobina, risultano rilevabili come variazione locale del campo magnetico a cui si è sottoposti durante un esame di risonanza magnetica.

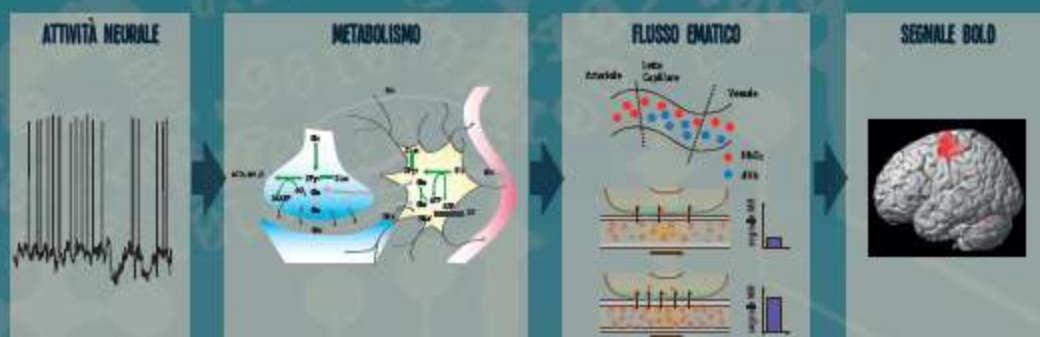
Questo segnale, che prende il nome di BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent), è utilizzato come correlato dell'attività neuronale nel cervello. Dall'analisi del segnale BOLD si ottengono mappe di attivazione cerebrale, visualizzate su scala a colori e sovrapposte ad immagini strutturali del cervello in corrispondenza

delle aree attive.

Le misure di fMRI sono normalmente effettuate in scanner da 1.5-3 Tesla (con un campo magnetico circa 30.000-60.000 volte più intenso di quello terrestre) ma esistono tomografi con campi magnetici fino a 7 Tesla.

La risoluzione spaziale dell'fMRI è dell'ordine di qualche mm (dimensione del pixel circa 2-5 mm), mentre la risoluzione tem-

porale è limitata dalla risposta emodinamica (2-5 secondi). Questa tecnica è utilizzata sia in campo clinico, sia nella ricerca, per poter valutare possibili alterazioni nelle mappe di attivazione, per pianificare al meglio un intervento chirurgico tentando di preservare aree eloquenti (e.g., necessarie per le funzioni motorie o del linguaggio), per verificare gli effetti di un trattamento riabilitativo cognitivo o motorio.



Schema del passaggio dall'attività elettrica dei neuroni al segnale BOLD



Esempio di attivazione in corteccia motoria quando viene eseguito un semplice compito: toccare in sequenza il pollice con le altre dita

CAPIRE IL CERVELLO?

# DIVERTIRSI CON LE INTERFACCE CERVELLO-MACCHINA NON INVASIVE



## VUOI GIOCARE CON NOI?

Utilizzando un semplice dispositivo basato sui segnali EEG dotato di uno o pochi elettrodi è possibile misurare l'attività elettrica del cervello (sotto forma di onde cerebrali) e convertirla in un segnale utile per comandare la velocità di un'automobilina come potremmo fare, certamente in modo più agevole, con un joystick.

### Quale dispositivo utilizziamo?

Il dispositivo utilizzato è il Neurosky® Mindwave Mobile. Questo caschetto è in grado di rilevare le onde cerebrali grazie a un sensore ThinkGear. Il segnale poi viene rielaborato e trasmesso al computer tramite connessione bluetooth.

### Come Funziona?

Collocando il sensore sulla parte sinistra della fronte il dispositivo inizia ad acquisire il segnale prodotto dai nostri neuroni. Uno specifico software associa le variazioni dei segnali registrati ad un di-

verso stato del cervello (concentrazione, rilassamento, etc.). Il valore di "concentrazione" calcolato viene poi tradotto in un segnale elettrico che viene trasmesso alla macchinina per variarne la velocità.

### Come ci si concentra?

Ci sono moltissimi metodi di concentrazione ed ogni persona può trovare tra essi il più consono. Alcuni dei più comuni ed efficaci sono concentrarsi su un punto materiale, risolvere problemi logico-matematici, meditare.

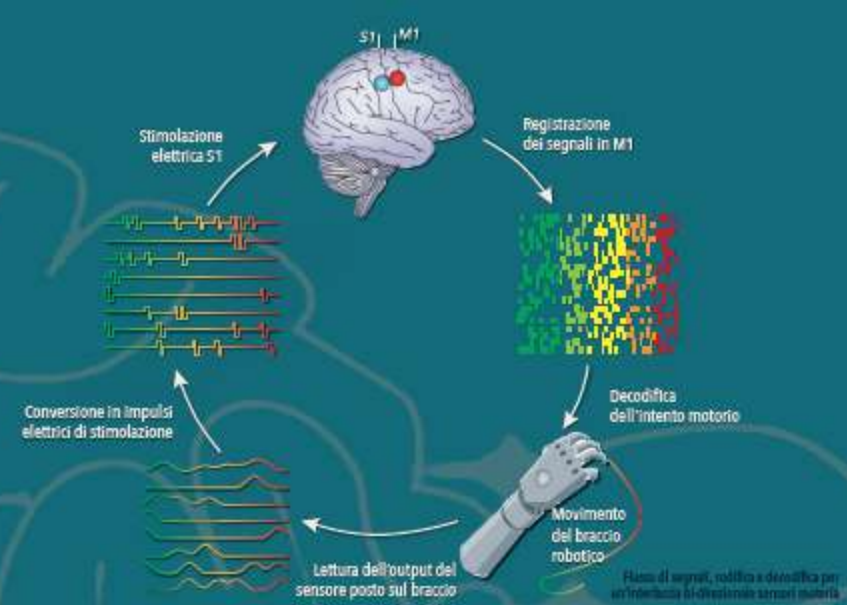
### Che cosa ci dice questo esperimento?

Il nostro cervello si adatta rapidamente ad utilizzare questa interfaccia. Di fatto "impariamo" a modulare il nostro segnale cerebrale! Ovviamente il sistema ha molti limiti e il segnale registrato non va visto come la definizione e misura della concentrazione. Ma è questa capacità di imparare e di adattarsi che è alla base delle più sofisticate Brain Machine Interface.

# METTITI ALLA PROVA!



WHAT'S IN OUR BRAIN?

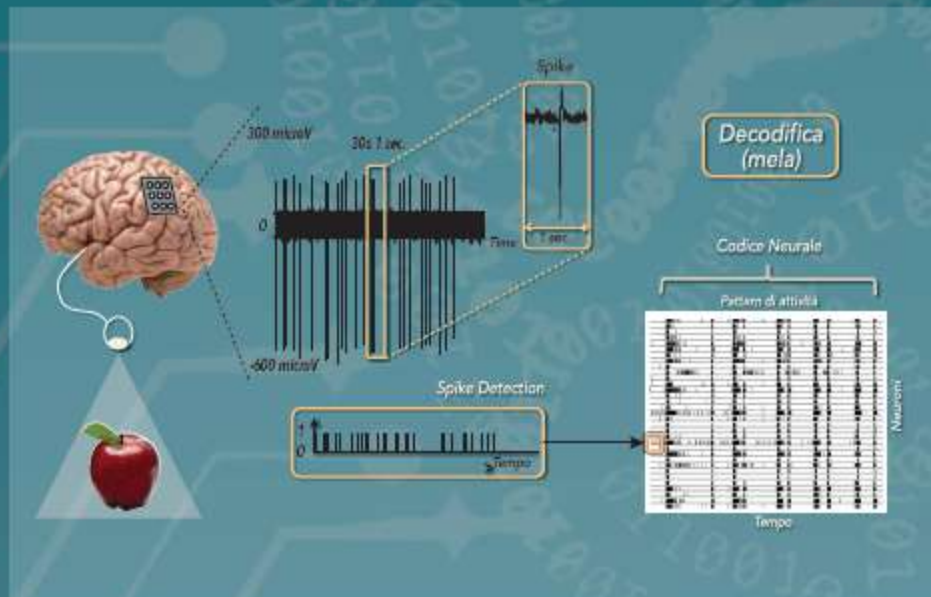


DENTRO IL CERVELLO

# DECODIFICARE I SEGNALI NEURONALI: INTERPRETARLI PER USARLI

Jan Scheuermann, una donna tetraplegica, muove un braccio robotico esterno con i propri impulsi cerebrali

I neuroni comunicano tra loro attraverso rapide variazioni di potenziale (1-2 millisecondi). Questi impulsi elettrici, chiamati **potenziali d'azione** o **spike**, possono essere misurati (per via extracellulare) e poi identificati convertendo il segnale neuronale da analogico (valori continui) a digitale (tempo discreto e valori binari) mediante algoritmi di spike detection. Tale discretizzazione consente una prima traduzione del codice neurale, riducendo la complessità del segnale originario ad una sequenza binaria: 0 in assenza di spike, 1 in caso contrario. Questo processo di semplificazione dell'informazione rappresenta un possibile primo passo per studiare i meccanismi alla base delle funzionalità sensoriali e motorie. Definito il codice binario, è possibile interpretarlo classificando specifiche "mappe" di attività prodotte da una particolare popolazione neuronale (per esempio nella corteccia motoria o visiva) che si attiva congiuntamente come una grande orchestra sinfonica.



I segnali provenienti da numerosi neuroni (100-1000) sono registrati tramite microelettrodi impiantati

I segnali vengono convertiti in codice binario (sequenza di 0 e 1)

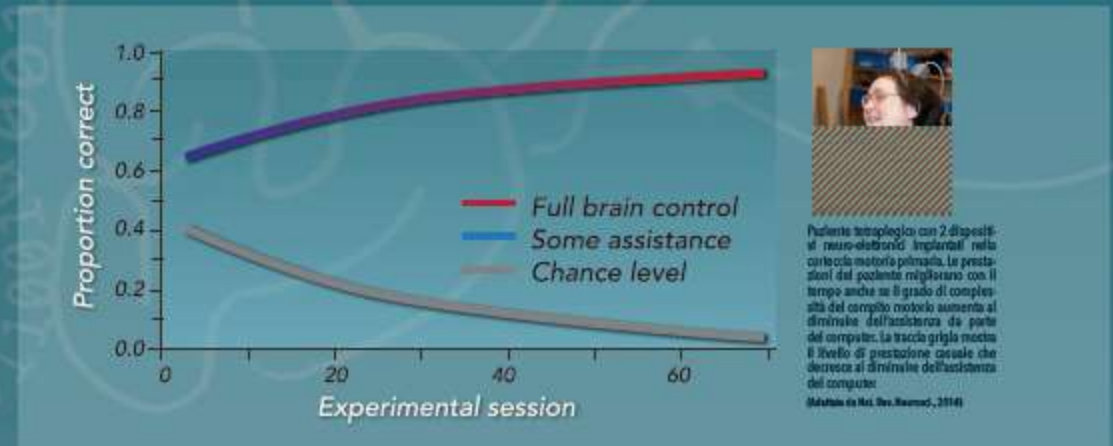
Ogni riga del grafico mostra 60 secondi di attività di uno dei neuroni misurati. L'informazione è quindi estratta attraverso algoritmi specifici di decodifica che "identificano" che lo stesso visivo rappresenta una mela

Adattato da Nat. Rev. Neurosci., 2009

**Interfaccia Cervello Macchina (Brain Machine Interface, BMI)**  
Attraverso la decodifica della "melodia" che viene suonata è possibile interfacciare una specifica popolazione di neuroni a dispositivi artificiali esterni (Brain Machine Interface - BMI) come arti robotici o esoscheletri oppure utilizzare tali segnali per la realizzazione di bypass neuronali. In una BMI progettata per afferrare ogget-

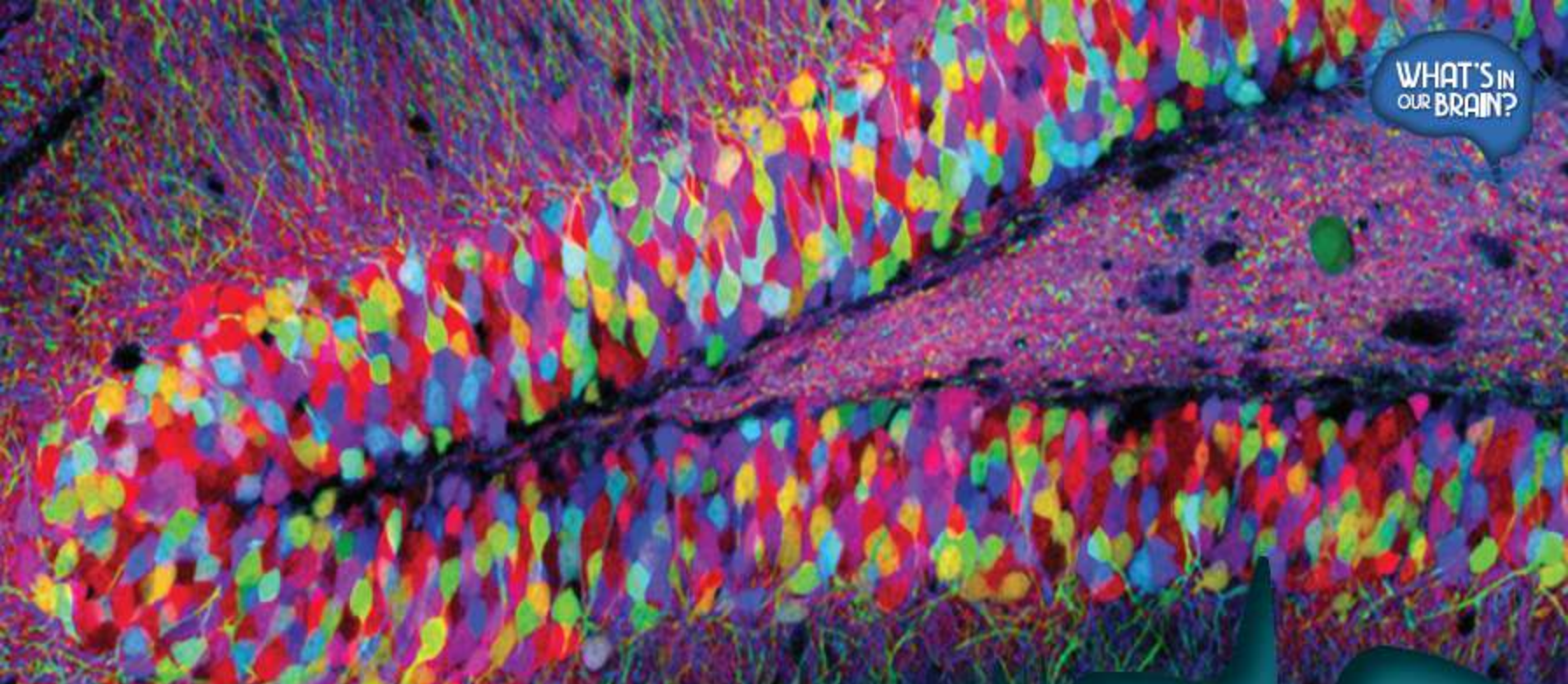
ti, i comandi motori sono estratti dalle aree sensorimotorie corticali, grazie a impianti multi-elettrodo che registrano l'attività elettrica di grandi gruppi di neuroni (M1). Utilizzando specifici algoritmi che processano il segnale, le sequenze di spike vengono convertite in comandi che regolano un manipolatore robotico a diversi gradi di libertà. Il soggetto riceve un feedback di tipo visivo e uno somato-

sensoriale attraverso la micro-stimolazione delle aree corticali sensoriali (S1). Un soggetto tetraplegico può essere così in grado di controllare la posizione e l'orientamento di un arto robotico per afferrare degli oggetti "pensando" il movimento da effettuare. In futuro questa tecnologia potrebbe offrire ai pazienti nuove alternative terapeutiche per il recupero delle funzioni motorie e sensoriali perse.



Paziente tetraplegica con 2 dispositivi neuro-elettrodo impiantati nella corteccia motoria primaria. Le prestazioni del paziente migliorano con il tempo anche se il grado di complessità del compito motorio aumenta al diminuire dell'assistenza da parte del computer. La traccia grigia mostra il livello di prestazione casuale che decresce al diminuire dell'assistenza del computer.

Adattato da Nat. Rev. Neurosci., 2014



CAPIRE IL CERVELLO?

# MODELLI SEMPLICI PER CERVELLI COMPLESSI

Particolare di immagine in fluorescenza dell'ippocampo (giro dentato) secondo la tecnica "rainbow" in cui i neuroni sono tracciati in modalità multicolore.

La grande complessità del cervello umano può essere ridotta "ricreando" in laboratorio **modelli biologici semplificati** di reti neuronali (modelli in vitro) o costruendo **simulazioni computerizzate** dei principali meccanismi cellulari alla base delle funzionalità cerebrali (modelli in silico).

I modelli in vitro sono dei sistemi biologici reali: vengono estratte "parti" del sistema nervoso (dalla singola cellula fino a porzioni di tessuto cerebrale) e studiati in laboratorio. Esempi consolidati sono le colture dissociate di neuroni e le fettine di cervello di ratto/topo. Da alcuni anni è pos-

sibile utilizzare colture di neuroni di origine umana. Cellule (come fibroblasti) ottenute da persone sane o malate vengono riprogrammate in cellule staminali indotte pluripotenti (iPSCs) che possono successivamente essere differenziate in neuroni. A partire da queste tecniche si riescono a "ricostruire" strutture del cervello 3-dimensionali, chiamate **brain organoids**.

Tutti questi modelli sperimentali possono essere accoppiati a Matrici di Micro Elettrodi e permettono di studiare e caratterizzare i meccanismi di comunicazione neuronale in condizioni controllate. I modelli in silico

vengono sviluppati per simulare al computer il comportamento di neuroni, sinapsi e reti di neuroni con lo scopo di supportare l'interpretazione dei dati sperimentali. Esistono modelli che descrivono il funzionamento a livello sub-cellulare (es. i canali di membrana), modelli che tengono conto della morfologia del neurone e di come questa influenzi le proprietà elettriche della cellula, e modelli che descrivono la trasmissione sinaptica. Associando i modelli di singolo neurone con quelli delle sinapsi è possibile sviluppare modelli di reti di neuroni o di ampie porzioni di cervello.

## Modelli in vitro

**A** Cultura di neuroni ippocampali di ratto. Sono visibili i corpi cellulari (arancione) e le arborizzazioni (dendriti e assoni) dei neuroni (verde)

**B** Fettina di ippocampo di ratto accoppiata a matrici di microelettrodi

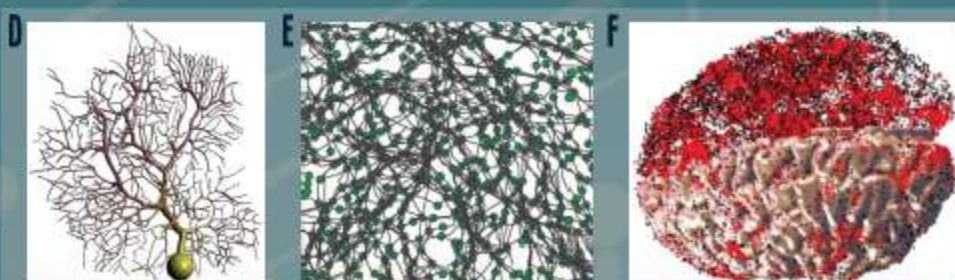
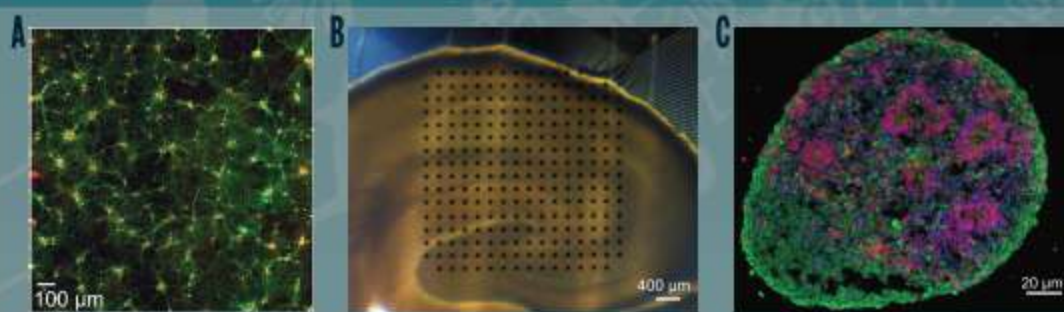
**C** Brain Organoid differenziato da cellule umane staminali indotte pluripotenti (iPSC): sono visibili progenitori neurali proliferanti (viola) e neuroni (verde)  
(Adattato da Marani et al., Cell, 2015)

## Modelli in silico

**D** Modello di una cellula di Purkinje (cervelletto)

**E** Modello di una rete corticale in vitro

**F** Simulazione dell'attività cerebrale: in rosso (nero) attività eccitatoria (inibitoria)





CAPIRE IL CERVELLO?

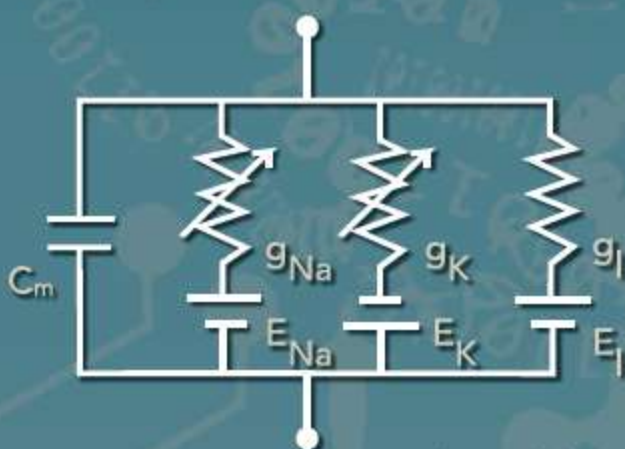
# IL MODELLO DI HODGKIN E HUXLEY

Foto dei fisiologi Alan Lloyd Hodgkin e Andrew Huxley, vincitori del Premio Nobel per la Fisiologia nel 1963 per il modello matematico che descrive il processo di depolarizzazione della membrana neuronale

Per modellizzare il potenziale d'azione, A. L. Hodgkin e A. F. Huxley svilupparono un modello bio-elettrico. Punto di partenza è l'equivalente elettrico della membrana cellulare costituito da un condensatore (per descrivere la separazione di cariche intra- ed extra-cellulare) e da tre rami resistivi (per modellizzare i canali ionici di membrana degli ioni sodio, potassio e canali a-specifici). Tale circuito è regolato dalla seguente equazione di stato:

$$I_{tot} = C_m \frac{dV_m}{dt} + g_{Na} (V_m - E_{Na}) + g_K (V_m - E_K) + g_I (V_m - E_I)$$

Modello di Hodgkin e Huxley



Equivalente circuitale di una membrana neuronale

Hodgkin e Huxley intuirono che le conduttanze dei canali sodio e potassio sono funzioni del potenziale di membrana (canali voltaggio-dipendenti):

$$g_K = \bar{g}_K \cdot n^4 \quad g_{Na} = \bar{g}_{Na} \cdot m^3 h$$

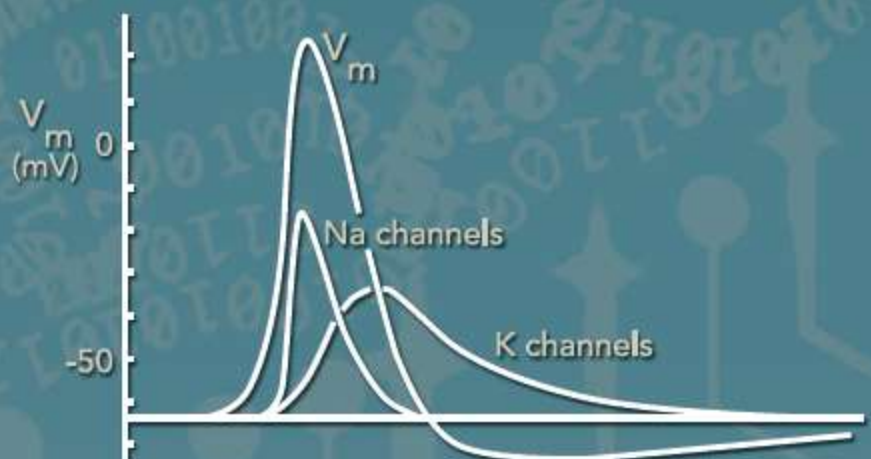
$\bar{g}_K$  e  $\bar{g}_{Na}$  sono le conduttanze massime, mentre le funzioni  $n$ ,  $m$  e  $h$ , rappresentano le frazioni di canali aperti al variare del tempo ( $t$ ) e del potenziale di membrana ( $V_m$ ).

Come esempio, le equazioni relative al canale potassio (le più semplici) sono:

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V_m)(1-n) - \beta_n(V_m)n$$

$$\alpha_n(V_m) = \frac{10 - V_m}{100 \cdot (e^{(10 - V_m)/10} - 1)}$$

$$\beta(V_m) = 0.125 \cdot e^{-V_m/80}$$



Simulazione dell'andamento delle conduttanze sodio e potassio durante un potenziale d'azione