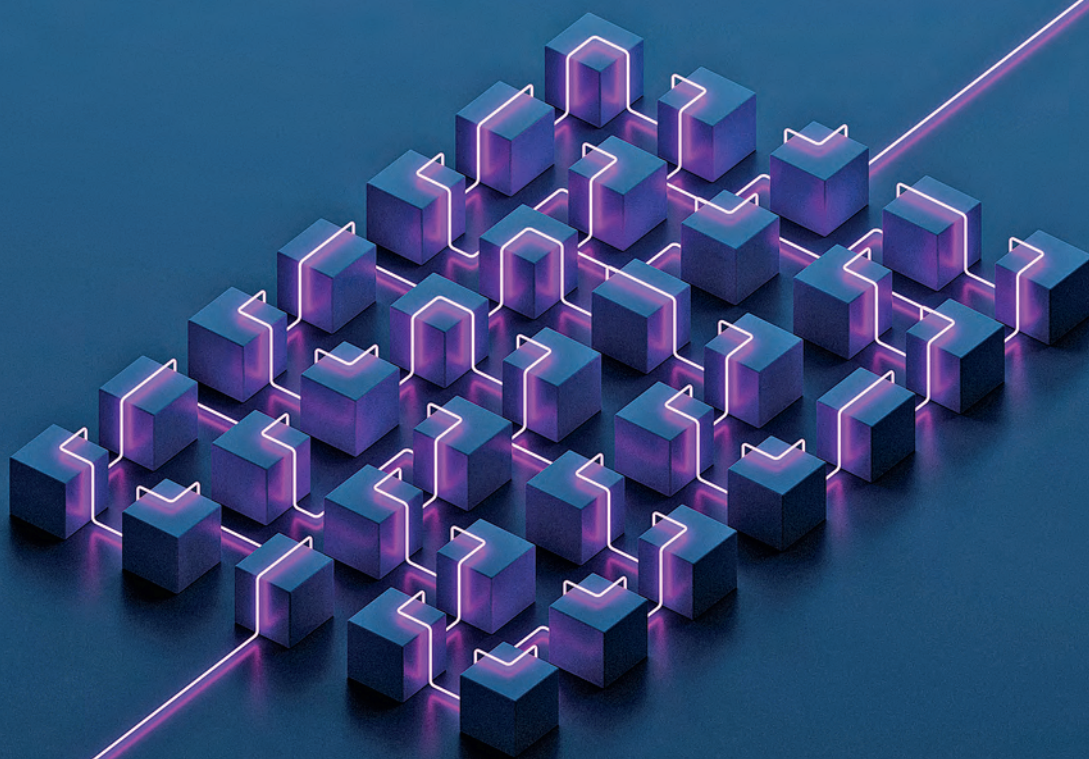


Eric R. Kandel John D. Koester Sarah H. Mack  
Steven A. Siegelbaum

# Principi di neuroscienze

Quinta edizione italiana condotta sulla sesta edizione americana

A cura di Luciano Fadiga e Alessandro D'Ausilio



**cea**  
casa editrice ambrosiana

Eric R. Kandel John D. Koester Sarah H. Mack  
Steven A. Siegelbaum

# Principi di neuroscienze

**Quinta edizione italiana condotta sulla sesta edizione americana**

A cura di Luciano Fadiga e Alessandro D'Ausilio

## **Se vuoi accedere alle risorse online riservate**

1. Vai su **my.zanichelli.it**
2. Clicca su *Registrati*.
3. Scegli *Studente*.
4. Segui i passaggi richiesti per la registrazione.
5. Riceverai un'email: clicca sul link per completare la registrazione.
6. Cerca il tuo codice di attivazione stampato in verticale sul bollino argentato in questa pagina.
7. Inseriscilo nella tua area personale su **my.zanichelli.it**

Se sei già registrato, per accedere ai contenuti riservati ti serve solo il codice di attivazione.

Original edition: *Principles of Neural Science*, 6th Edition  
Copyright © 2021 by McGraw Hill. All rights reserved.

Italian edition: *Principi di neuroscienze* – Quinta edizione italiana condotta sulla sesta edizione americana.  
Copyright © 2023 CEA – Casa Editrice Ambrosiana

© 2023 CEA – Casa Editrice Ambrosiana, viale Romagna 5, 20089 Rozzano (MI) [99982]  
CEA – Casa Editrice Ambrosiana è un marchio editoriale di Zanichelli editore S.p.A.

*Traduzione delle parti aggiunte o modificate rispetto alla precedente edizione:* Andrea Casarotto (capp. 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 41, 42, 57, apertura parte 9), Elisa Dolfini (5, 6, 7, 27, 28, 29, 40, 51, 58, 59, apertura parte 2, 5 e 6), Marco Emanuele (capp. 8, 9, 10, 11, 12, 13, 36, 37, 38, 39, 48, 49, 50, 54, 55, 62, apertura parte 3), Giovanni Nazzaro (capp. 14, 15, 16, 17, 30, 31, 32, 52, 53, 56, 61, apertura parte 4 e 8), Francesco Torricelli (1, 2, 3, 4, 33, 34, 35, 43, 44, 45, 46, 47, 60, 63, 64, apertura parte 1 e 7)  
*Traduzione della precedente edizione:* Giuseppe Spidaliere

*Revisione:* Luciano Fadiga e Alessandro D'Ausilio

#### Diritti riservati

I diritti di pubblicazione, riproduzione, comunicazione, distribuzione, trascrizione, traduzione, noleggio, prestito, esecuzione, elaborazione in qualsiasi forma o opera, di memorizzazione anche digitale e di adattamento totale o parziale su supporti di qualsiasi tipo e con qualsiasi mezzo (comprese le copie digitali e fotostatiche), sono riservati per tutti i paesi. L'acquisto della presente copia dell'opera non implica il trasferimento dei suddetti diritti né li esaurisce.

#### Fotocopie e permessi di riproduzione

Le fotocopie per uso personale (cioè privato e individuale, con esclusione quindi di strumenti di uso collettivo) possono essere effettuate, nei limiti del 15% di ciascun volume, dietro pagamento alla S.I.A.E. del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Tali fotocopie possono essere effettuate negli esercizi commerciali convenzionati S.I.A.E. o con altre modalità indicate da S.I.A.E.

Per le riproduzioni ad uso non personale (ad esempio: professionale, economico, commerciale, strumenti di studio collettivi, come dispense e simili) l'editore potrà concedere a pagamento l'autorizzazione a riprodurre un numero di pagine non superiore al 15% delle pagine del presente volume.

Le richieste vanno inoltrate a:  
Centro Licenze e Autorizzazioni per le Riproduzioni Editoriali (CLEARedi),  
Corso di Porta Romana 108, 20122 Milano  
e-mail: [autorizzazioni@clearedi.org](mailto:autorizzazioni@clearedi.org) e sito web: [www.clearedi.org](http://www.clearedi.org)

L'autorizzazione non è concessa per un limitato numero di opere di carattere didattico riprodotte nell'elenco che si trova all'indirizzo [www.zanichelli.it/chi-siamo/fotocopie-e-permessi](http://www.zanichelli.it/chi-siamo/fotocopie-e-permessi)

L'editore, per quanto di propria spettanza, considera rare le opere fuori del proprio catalogo editoriale. La loro fotocopia per i soli esemplari esistenti nelle biblioteche è consentita, anche oltre il limite del 15%, non essendo concorrenziale all'opera. Non possono considerarsi rare le opere di cui esiste, nel catalogo dell'editore, una successiva edizione, né le opere presenti in cataloghi di altri editori o le opere antologiche. Nei contratti di cessione è esclusa, per biblioteche, istituti di istruzione, musei e archivi, la facoltà di cui all'art. 71-ter legge diritto d'autore. Per permessi di riproduzione, diversi dalle fotocopie, rivolgersi a [segreteria\\_cea@ceaedizioni.it](mailto:segreteria_cea@ceaedizioni.it)

#### Licenze per riassunto, citazione e riproduzione parziale a uso didattico con mezzi digitali

La citazione, la riproduzione e il riassunto, se fatti con mezzi digitali, sono consentiti (art. 70 bis legge sul diritto d'autore), limitatamente a brani o parti di opera, a) esclusivamente per finalità illustrative a uso didattico, nei limiti di quanto giustificato dallo scopo non commerciale perseguito. (La finalità illustrativa si consegue con esempi, chiarimenti, commenti, spiegazioni, domande, nel corso di una lezione); b) sotto la responsabilità di un istituto di istruzione, nei suoi locali o in altro luogo o in un ambiente elettronico sicuro, accessibili solo al personale docente di tale istituto e agli alunni o studenti iscritti al corso di studi in cui le parti di opere sono utilizzate; c) a condizione che, per i materiali educativi, non siano disponibili sul mercato licenze volontarie che autorizzano tali usi.

Zanichelli offre al mercato due tipi di licenze di durata limitata all'anno accademico in cui le licenze sono concesse:

A) licenze gratuite per la riproduzione, citazione o riassunto di una parte di opera non superiore al 5%. Non è consentito superare tale limite del 5% attraverso una pluralità di licenze gratuite.

B) licenze a pagamento per la riproduzione, citazione, riassunto parziale ma superiore al 5% e comunque inferiore al 40% dell'opera.

Per usufruire di tali licenze occorre seguire le istruzioni su [www.zanichelli.it/licenzeeducative](http://www.zanichelli.it/licenzeeducative)

L'autorizzazione è strettamente riservata all'istituto educativo licenziatario e non è trasferibile in alcun modo e a qualsiasi titolo.

#### Garanzie relative alle risorse digitali

Le risorse digitali di questo volume sono riservate a chi acquista un volume nuovo: vedi anche al sito [www.zanichelli.it/contatti/acquisti-e-recesso](http://www.zanichelli.it/contatti/acquisti-e-recesso) le voci *Informazioni generali su risorse collegate a libri cartacei e Risorse digitali e libri non nuovi*.

Zanichelli garantisce direttamente all'acquirente la piena funzionalità di tali risorse.

In caso di malfunzionamento rivolgersi a [assistenza@zanichelli.it](mailto:assistenza@zanichelli.it)

La garanzia di aggiornamento è limitata alla correzione degli errori e all'eliminazione di malfunzionamenti presenti al momento della creazione dell'opera. Zanichelli garantisce inoltre che le risorse digitali di questo volume sotto il suo controllo saranno accessibili, a partire dall'acquisto, per tutta la durata della normale utilizzazione didattica dell'opera.

Passato questo periodo, alcune o tutte le risorse potrebbero non essere più accessibili o disponibili: per maggiori informazioni, leggi [my.zanichelli.it/fuoricatalogo](http://my.zanichelli.it/fuoricatalogo)

#### Soluzioni degli esercizi e altri svolgimenti di compiti assegnati

Le soluzioni degli esercizi, compresi i passaggi che portano ai risultati e gli altri svolgimenti di compiti assegnati, sono tutelate dalla legge sul diritto d'autore in quanto elaborazioni di esercizi a loro volta considerati opere creative tutelate, e pertanto non possono essere diffuse, comunicate a terzi e/o utilizzate economicamente, se non a fini esclusivi di attività didattica.

#### Diritto di TDM

L'estrazione di dati da questa opera o da parti di essa e le attività connesse non sono consentite, salvi i casi di utilizzazioni libere ammessi dalla legge. L'editore può concedere una licenza. La richiesta va indirizzata a [tdm@zanichelli.it](mailto:tdm@zanichelli.it)

*Realizzazione editoriale:* Epitesto, Milano

*Copertina:*

– *progetto grafico:* Anchora, Milano

– *realizzazione:* Falcinelli & Co., Roma

– *immagine di copertina:* © Jorg Greuel/Getty Images

Prima edizione italiana: aprile 1988

Seconda edizione italiana: marzo 1994

Terza edizione italiana: luglio 2003

Quarta edizione italiana: gennaio 2015

Quinta edizione italiana: giugno 2023

#### Ristampa: prima tiratura

5    4    3    2    1                    2023    2024    2025    2026    2027

Realizzare un libro è un'operazione complessa, che richiede numerosi controlli: sul testo, sulle immagini e sulle relazioni che si stabiliscono tra loro. L'esperienza suggerisce che è praticamente impossibile pubblicare un libro privo di errori. Saremo quindi grati ai lettori che vorranno segnalarceli.

Per segnalazioni o suggerimenti relativi a questo libro rivolgersi a: [segreteria\\_cea@ceaedizioni.it](mailto:segreteria_cea@ceaedizioni.it)

Per comunicazioni di tipo commerciale rivolgersi a: [universita@zanichelli.it](mailto:universita@zanichelli.it)

Stampa:

per conto di Zanichelli editore S.p.A.  
Via Irnerio 34, 40126 Bologna



# Indice dei capitoli

## Parte I

### Uno sguardo generale

|  |     |
|--|-----|
| 1 Cervello e comportamento   | 5   |
| 2 Geni e comportamento   | 23  |
| 3 Cellule nervose, circuiti nervosi e comportamento                        | 51  |
| 4 Le basi neuroanatomiche del comportamento                                | 67  |
| 5 Le basi computazionali dei circuiti nervosi che mediano il comportamento | 89  |
| 6 Neuroimmagini e comportamento  | 102 |

## Parte II

### Biologia cellulare e molecolare delle cellule del sistema nervoso

|   |     |
|---|-----|
| 7 Le cellule del sistema nervoso  | 123 |
| 8 I canali ionici   | 153 |
| 9 Il potenziale di membrana e le proprietà elettriche passive del neurone | 177 |
| 10 I segnali propagati: il potenziale d'azione                            | 197 |

## Parte III

### La trasmissione sinaptica

|   |     |
|---|-----|
| 11 Una panoramica sui meccanismi della trasmissione sinaptica       | 225 |
| 12 La trasmissione sinaptica diretta nella giunzione neuromuscolare | 237 |

|   |     |
|---|-----|
| 13 I meccanismi di integrazione sinaptica nel sistema nervoso centrale    | 255 |
| 14 Trasmissione sinaptica ed eccitabilità neuronale: i secondi messaggeri | 281 |
| 15 La liberazione dei neurotrasmettitori                                  | 303 |
| 16 I neurotrasmettitori   | 336 |

## Parte IV

### La percezione

|   |     |
|---|-----|
| 17 La codifica sensoriale   | 361 |
| 18 I recettori del sistema somatosensoriale                           | 383 |
| 19 Il tatto   | 409 |
| 20 Il dolore  | 443 |
| 21 La natura costruttiva dell'analisi visiva                          | 469 |
| 22 Analisi visiva di primo livello: la retina                         | 493 |
| 23 Analisi visiva di livello intermedio e primitive visive            | 517 |
| 24 Analisi visive di livello superiore: dalla visione alla cognizione | 535 |
| 25 Analisi visiva per l'attenzione e l'attività motoria               | 553 |
| 26 L'elaborazione uditiva della coclea                                | 569 |
| 27 Il sistema vestibolare   | 597 |
| 28 L'analisi dell'elaborazione uditiva nel sistema nervoso centrale   | 617 |
| 29 I sensi chimici: olfatto e gusto                                   | 645 |

**Parte V****Il movimento**

|  |     |
|--|-----|
| 30 Principi del controllo sensorimotorio             | 673 |
| 31 Le unità motrici e l'azione dei muscoli           | 697 |
| 32 L'integrazione sensorimotoria nel midollo spinale | 721 |
| 33 La locomozione                                    | 741 |
| 34 Il movimento volontario: le cortecce motorie      | 771 |
| 35 Il controllo dello sguardo                        | 815 |
| 36 La postura  | 837 |
| 37 Il cervelletto                                    | 862 |
| 38 I nuclei della base                               | 884 |
| 39 Le interfacce cervello-macchina                   | 903 |

**Parte VI****La biologia delle emozioni, della motivazione e l'omeostasi**

|   |      |
|---|------|
| 40 Il tronco dell'encefalo  | 927  |
| 41 L'ipotalamo: il controllo autonomico, ormonale e comportamentale | 953  |
| 42 Le emozioni  | 985  |
| 43 Motivazione, gratificazione e stati di farmacodipendenza         | 1004 |
| 44 Sonno e veglia   | 1019 |

**Parte VII****Sviluppo del sistema nervoso e origini del comportamento**

|  |      |
|--|------|
| 45 Il modellamento del sistema nervoso                           | 1043 |
| 46 Differenziazione e sopravvivenza delle cellule nervose        | 1065 |
| 47 L'accrescimento degli assoni e la guida verso i loro bersagli | 1089 |

|   |      |
|---|------|
| 48 La formazione e l'eliminazione delle sinapsi | 1114 |
|---|------|

|  |      |
|--|------|
| 49 Esperienze sensoriali e fine regolazione delle connessioni sinaptiche | 1142 |
|--|------|

|   |      |
|---|------|
| 50 La riparazione delle lesioni cerebrali | 1165 |
|---|------|

|   |      |
|---|------|
| 51 La differenziazione sessuale del sistema nervoso | 1187 |
|---|------|

**Parte VIII****Apprendimento, memoria, linguaggio e cognizione**

|                            |      |
|----------------------------|------|
| 52 Apprendimento e memoria | 1215 |
|----------------------------|------|

|   |      |
|---|------|
| 53 Memoria implicita e basi biologiche dell'individualità | 1235 |
|---|------|

|  |      |
|--|------|
| 54 L'ippocampo e le basi nervose della conservazione della memoria esplicita | 1260 |
|--|------|

|                  |      |
|------------------|------|
| 55 Il linguaggio | 1289 |
|------------------|------|

|                                     |      |
|-------------------------------------|------|
| 56 Processo decisionale e coscienza | 1309 |
|-------------------------------------|------|

**Parte IX****Malattie del sistema nervoso**

|   |      |
|---|------|
| 57 Disturbi del nervo periferico e dell'unità motoria | 1339 |
|---|------|

|                                    |      |
|------------------------------------|------|
| 58 Accessi epilettici ed epilessia | 1363 |
|------------------------------------|------|

|   |      |
|---|------|
| 59 Turbe dei processi mentali consci e inconsci | 1387 |
|---|------|

|   |      |
|---|------|
| 60 Disturbi del pensiero e della volontà nella schizofrenia | 1401 |
|---|------|

|                                  |      |
|----------------------------------|------|
| 61 Disturbi dell'umore e d'ansia | 1413 |
|----------------------------------|------|

|  |      |
|--|------|
| 62 Disordini della cognizione sociale: il disturbo dello spettro autistico | 1433 |
|--|------|

|   |      |
|---|------|
| 63 Meccanismi genetici nelle malattie neurodegenerative del sistema nervoso | 1452 |
|---|------|

|                                  |      |
|----------------------------------|------|
| 64 L'invecchiamento del cervello | 1468 |
|----------------------------------|------|

# Indice generale

## Parte I

### Uno sguardo generale

#### 1 Cervello e comportamento

Sono stati proposti due modi alternativi di concepire le relazioni esistenti fra cervello e comportamento

Il cervello possiede regioni funzionalmente distinte

Le prove della localizzazione cerebrale delle facoltà cognitive risalgono agli studi sulle alterazioni del linguaggio

I processi mentali sono il prodotto di interazioni che si stabiliscono fra unità elementari di analisi localizzate nel cervello

#### 2 Geni e comportamento

La comprensione della genetica molecolare e dell'ereditarietà è essenziale per lo studio del comportamento umano

La comprensione della struttura e della funzione del genoma è in evoluzione

La relazione fra genotipo e fenotipo è sovente complessa

I geni vengono conservati attraverso l'evoluzione

La regolazione genetica del comportamento può essere studiata su modelli animali

Studi delle sindromi genetiche nell'Uomo hanno fornito le prime intuizioni in merito alle basi del comportamento sociale

Le malattie psichiatriche coinvolgono caratteristiche multigeniche

Prospettive sulle basi genetiche dei disturbi neuropsichiatrici

Glossario

#### 3 Cellule nervose, circuiti nervosi e comportamento

Nel sistema nervoso sono presenti due classi di cellule

Ogni cellula nervosa entra a far parte di un circuito che media specifici comportamenti

Tutti i neuroni impiegano gli stessi meccanismi per inviare i propri messaggi

Le principali differenze tra le cellule nervose riguardano il corredo molecolare

Il circuito riflesso è un punto di partenza per comprendere l'architettura nervosa del comportamento

I circuiti nervosi possono essere modificati dall'esperienza

#### 4 Le basi neuroanatomiche del comportamento

I circuiti locali svolgono computazioni nervose specifiche che sono coordinate per mediare comportamenti complessi

I circuiti di elaborazione delle informazioni sensoriali vengono illustrati prendendo come esempio il sistema somatosensoriale

Il talamo è una stazione di collegamento essenziale fra i recettori sensoriali e la corteccia cerebrale

La corteccia cerebrale è la sede dove viene raggiunto il livello più elevato di elaborazione delle informazioni sensoriali

Il movimento volontario è mediato da connessioni dirette fra la corteccia cerebrale e il midollo spinale

La motivazione, le emozioni e la memoria sono influenzate da sistemi modulatori cerebrali

Il sistema nervoso periferico è anatomicamente distinto dal sistema nervoso centrale

5

6

8

14

18

23

23

24

27

28

30

42

44

47

48

51

52

56

58

63

64

65

67

69

69

75

77

82

82

85

|   |     |  |  |
|---|-----|--|--|
| La memoria è un comportamento complesso mediato da strutture diverse da quelle coinvolte nella percezione o nel movimento   | 86  |  |  |
| <b>5 Le basi computazionali dei circuiti nervosi che mediano il comportamento</b>   | 89  |  |  |
| I modelli di attivazione nervosa codificano l'informazione  | 90  |  |  |
| La struttura dei circuiti nervosi fornisce una base logica per l'elaborazione dell'informazione   | 93  |  |  |
| L'apprendimento e la memoria dipendono dalla plasticità sinaptica   | 98  |  |  |
| <b>6 Neuroimmagini e comportamento</b>  | 102 |  |  |
| Gli esperimenti di MRI funzionale misurano l'attività neurovascolare  | 103 |  |  |
| I dati di MRI funzionale possono essere analizzati in molti modi  | 107 |  |  |
| Gli studi di MRI funzionale hanno portato a risultati fondamentali  | 110 |  |  |
| Gli studi di MRI funzionale richiedono interpretazioni prudenti   | 113 |  |  |
| I progressi futuri dipendono dagli avanzamenti tecnologici e concettuali  | 115 |  |  |
| <b>Parte II</b>   |     |  |  |
| <b>Biologia cellulare e molecolare delle cellule del sistema nervoso</b>  |     |  |  |
| <b>7 Le cellule del sistema nervoso</b>   | 123 |  |  |
| I neuroni e la glia possiedono molte caratteristiche strutturali e molecolari in comune   | 124 |  |  |
| Il citoscheletro determina la forma delle cellule   | 127 |  |  |
| Gli aggregati di proteine e gli organuli cellulari sono trasportati attivamente lungo gli assoni e i dendriti   | 132 |  |  |
| La sintesi delle proteine nei neuroni è analoga a quella che ha luogo in altre cellule secretorie   | 136 |  |  |
| La membrana superficiale e le sostanze di origine extracellulare vengono riciclate nella cellula  | 139 |  |  |
| Le cellule gliali svolgono diversi ruoli nelle funzioni nervose   | 139 |  |  |
| Il plesso coroideo e le cellule ependimali producono il fluido cerebrospinale   | 148 |  |  |
| <b>8 I canali ionici</b>  | 153 |  |  |
| I canali ionici sono proteine che attraversano la membrana della cellula da parte a parte   | 154 |  |  |
| I canali ionici di tutte le cellule hanno numerose caratteristiche funzionali in comune   | 157 |  |  |
| La struttura dei canali ionici può essere desunta da ricerche di tipo biofisico, biochimico e di biologia molecolare  | 161 |  |  |
| <b>9 Il potenziale di membrana e le proprietà elettriche passive del neurone</b>  | 177 |  |  |
| Il potenziale di membrana di riposo dipende dalla separazione delle cariche elettriche presenti ai capi della membrana cellulare  | 177 |  |  |
| Il potenziale di membrana di riposo è determinato sia dai canali ionici passivi sia da quelli ad apertura variabile   | 178 |  |  |
| L'equilibrio dei flussi ionici presente nella membrana a riposo scompare nel corso del potenziale d'azione  | 185 |  |  |
| L'equazione di Goldman permette di esprimere in termini quantitativi il contributo dei diversi ioni al potenziale di membrana di riposo                                 | 185 |  |  |
| Le proprietà funzionali del neurone possono essere rappresentate mediante un modello di circuito elettrico equivalente  | 186 |  |  |
| Le proprietà elettriche passive del neurone influenzano i segnali elettrici   | 189 |  |  |
| <b>10 I segnali propagati: il potenziale d'azione</b>   | 197 |  |  |
| L'insorgenza del potenziale d'azione è dovuta a flussi ionici che attraversano canali voltaggio-dipendenti  | 198 |  |  |
| I meccanismi che regolano l'apertura dei canali voltaggio-dipendenti sono stati desunti da misure elettrofisiologiche   | 206 |  |  |
| La selettività dei canali sodio voltaggio-dipendenti dipende dalla dimensione, dalla quantità di carica elettrica e dall'energia di idratazione di questa specie ionica | 209 |  |  |
| Ogni neurone dispone di una ricca varietà di canali voltaggio-dipendenti che incrementano la sua capacità di trasmettere segnali  | 210 |  |  |
| L'apertura dei canali ionici può essere controllata dal calcio intracellulare   | 214 |  |  |
| Tipi diversi di neuroni mostrano caratteristiche di eccitabilità differenti   | 214 |  |  |
| Le caratteristiche di eccitabilità variano nelle diverse regioni di un neurone  | 216 |  |  |
| L'eccitabilità neuronale è soggetta a plasticità  | 218 |  |  |
| <b>Parte III</b>  |     |  |  |
| <b>La trasmissione sinaptica</b>  |     |  |  |
| <b>11 Una panoramica sui meccanismi della trasmissione sinaptica</b>  | 225 |  |  |
| Le sinapsi sono perlopiù elettriche o chimiche  | 225 |  |  |
| Le sinapsi elettriche assicurano una rapida trasmissione dei segnali  | 227 |  |  |
| Le sinapsi chimiche fungono da amplificatori dei segnali  | 232 |  |  |
| <b>12 La trasmissione sinaptica diretta nella giunzione neuromuscolare</b>  | 237 |  |  |
| La giunzione neuromuscolare possiede strutture presinaptiche e postsinaptiche specializzate   | 237 |  |  |

|  |     |  |     |
|--|-----|--|-----|
| Singoli canali-recettori per l'ACh conducono correnti del tipo tutto-o-nulla   | 242 | La liberazione dei neurotrasmettitori è innescata dall'ingresso di calcio  | 306 |
| Il canale-recettore per l'acetilcolina ha caratteristiche specifiche che lo differenziano dai canali voltaggio-dipendenti responsabili del potenziale d'azione muscolare | 245 | I neurotrasmettitori vengono liberati in pacchetti unitari detti quanti  | 310 |
| Appendice – La corrente di placca si può calcolare a partire da un modello di circuito equivalente   | 251 | I neurotrasmettitori sono custoditi e liberati dalle vescicole sinaptiche  | 314 |
| <b>13 I meccanismi di integrazione sinaptica nel sistema nervoso centrale</b>  | 255 | L'esocitosi delle vescicole sinaptiche comporta l'intervento di complessi meccanismi proteici ben conservatisi nel corso dell'evoluzione     | 319 |
| I neuroni del sistema nervoso centrale ricevono segnali sia eccitatori sia inibitori   | 257 | La modulazione della liberazione dei neurotrasmettitori sta alla base della plasticità sinaptica   | 328 |
| Le sinapsi eccitatorie e inibitorie hanno una morfologia ultrastrutturale diversa e insistono su regioni distinte del neurone postsinaptico                              | 257 | <b>16 I neurotrasmettitori</b>   | 336 |
| L'attività sinaptica eccitatoria è mediata da canali-recettori ionotropici per il glutammato permeabili ai cationi   | 258 | Per entrare nel novero dei neurotrasmettitori, i messaggeri chimici devono soddisfare quattro criteri  | 336 |
| L'attività sinaptica inibitoria rapida è mediata da canali-recettori ionotropici per il GABA e la glicina permeabili agli ioni cloro                                     | 268 | Soltanto poche sostanze di basso peso molecolare fungono da neurotrasmettitori   | 338 |
| Nel sistema nervoso centrale alcune attività sinaptiche sono mediate da altri tipi di recettori ionotropici  | 272 | I neurotrasmettitori a basso peso molecolare sono assunti con meccanismi attivi dalle vescicole  | 342 |
| Sia i segnali eccitatori sia quelli inibitori vengono integrati dai neuroni in un'unica risposta   | 272 | Numerosi peptidi neuroattivi possono fungere da neurotrasmettitori   | 345 |
| <b>14 Trasmissione sinaptica ed eccitabilità neuronale: i secondi messaggeri</b>   | 281 | I neurotrasmettitori di natura peptidica e quelli costituiti da sostanze di basso peso molecolare sono diversi sotto molti aspetti           | 348 |
| La via di secondo messaggero meglio conosciuta è quella dell'AMP ciclico. Essa comporta una serie di reazioni a cascata che nascono da recettori accoppiati a proteine G | 282 | I neurotrasmettitori di natura peptidica e quelli costituiti da sostanze di basso peso molecolare possono essere liberati contemporaneamente | 348 |
| Tutte le vie di secondo messaggero attivate da recettori accoppiati a proteine G seguono una logica molecolare comune  | 283 | La trasmissione sinaptica ha termine con l'allontanamento del neurotrasmettitore dalla fessura sinaptica                                     | 349 |
| I recettori delle tirosina chinasi costituiscono la seconda più importante classe di recettori metabotropici   | 288 | <b>Parte IV</b>  |     |
| Diverse classi di metaboliti possono fungere da messaggeri transcellulari  | 289 | <b>La percezione</b>   |     |
| Le attività fisiologiche dei recettori metabotropici differiscono dalle attività fisiologiche dei recettori ionotropici  | 291 | <b>17 La codifica sensoriale</b>   | 361 |
| I secondi messaggeri possono conferire alla trasmissione sinaptica effetti di lunga durata   | 296 | La psicofisica studia le relazioni che intercorrono fra le sensazioni e le proprietà fisiche degli stimoli                                   | 363 |
| I modulatori possono influenzare le funzioni di un circuito modificandone l'eccitabilità intrinseca o la forza di connessione sinaptica                                  | 298 | Gli stimoli sono rappresentati nel sistema nervoso attraverso modelli di scarica neuronale   | 364 |
| <b>15 La liberazione dei neurotrasmettitori</b>  | 303 | I circuiti del sistema nervoso centrale affinano le informazioni sensoriali  | 374 |
| La liberazione dei neurotrasmettitori è regolata dalla depolarizzazione delle terminazioni presinaptiche   | 303 | <b>18 I recettori del sistema somatosensoriale</b>   | 383 |
|  |     | I neuroni gangliari delle radici dorsali sono le cellule sensoriali recettive primarie del sistema somatosensoriale                          | 384 |
|  |     | Le fibre somatosensoriali periferiche conducono i potenziali d'azione a velocità diverse   | 385 |
|  |     | Il sistema somatosensoriale impiega diversi recettori specializzati  | 388 |
|  |     | Il potenziale d'azione codifica la trasmissione di informazioni somatosensoriali al cervello   | 400 |



|   |     |   |     |
|---|-----|---|-----|
| <b>19 Il tatto</b>  | 409 | <b>22 Analisi visiva di primo livello: la retina</b>  | 493 |
| Il tatto attivo e il tatto passivo hanno obiettivi distinti   | 410 | Lo strato dei fotorecettori campiona l'immagine visiva  | 493 |
| Nella mano sono presenti quattro tipi di meccanocettori   | 411 | Il meccanismo di fototrasduzione collega l'assorbimento di un fotone con una variazione della conduttanza di membrana                             | 499 |
| Le informazioni tattili vengono elaborate dalle regioni del sistema nervoso centrale devolute al tatto  | 425 | Le cellule gangliari trasmettono al cervello le immagini sotto forma di segnali nervosi   | 502 |
| Lungo le vie del sistema nervoso centrale le informazioni concernenti il tatto diventano sempre più astratte da una stazione sinaptica alla successiva              | 433 | Il segnale d'uscita retinico viene modellato da una rete di interneuroni  | 507 |
| Le lesioni delle aree somatosensoriali cerebrali provocano l'insorgenza di deficit specifici di natura tattile  | 436 | La sensibilità della retina si adatta alle condizioni dell'illuminazione  | 512 |
| <b>20 Il dolore</b>   | 443 | <b>23 Analisi visiva di livello intermedio e primitive visive</b>   | 517 |
| Gli agenti lesivi per i tessuti attivano i nocicettori termici, meccanici e polimodali  | 444 | La presenza di modelli interni della struttura geometrica degli oggetti indirizza il cervello ad analizzarne le forme                             | 519 |
| I segnali provenienti dai nocicettori vengono trasmessi a neuroni del corno dorsale del midollo spinale   | 447 | La percezione del senso di profondità consente la separazione degli oggetti dallo sfondo  | 523 |
| L'iperalgnesia può essere di origine sia periferica sia centrale  | 451 | Una serie di assunzioni sui movimenti locali permette di definire la traiettoria degli oggetti e le loro forme                                    | 524 |
| Le informazioni nocicettive vengono ritrasmesse dal midollo spinale all'encefalo attraverso quattro vie ascendenti principali                                       | 455 | Il contesto dello scenario determina la percezione degli stimoli visivi   | 528 |
| Le informazioni nocicettive vengono ritrasmesse alla corteccia cerebrale da alcuni nuclei talamici di ritrasmissione  | 457 | Le connessioni corticali, l'architettura funzionale dei circuiti e la percezione sono strettamente connesse                                       | 530 |
| La sensazione di dolore si genera ed è controllata da meccanismi corticali  | 459 | <b>24 Analisi visive di livello superiore: dalla visione alla cognizione</b>  | 535 |
| Nel controllo endogeno del dolore sono implicati peptidi oppioidi   | 461 | Le analisi visive di livello superiore sono tese al riconoscimento degli oggetti  | 535 |
| <b>21 La natura costruttiva dell'analisi visiva</b>   | 469 | La corteccia temporale inferiore è il centro primario per il riconoscimento degli oggetti   | 535 |
| La percezione visiva è un processo costruttivo  | 469 | Il riconoscimento degli oggetti si basa sulla costanza percettiva   | 541 |
| L'elaborazione visiva è mediata dalla via genicolo-striata  | 472 | La percezione della categoria alla quale appartengono i singoli oggetti contribuisce a semplificare il comportamento                              | 543 |
| Le forme, i colori, il movimento e il senso della profondità vengono analizzati in aree diverse della corteccia cerebrale   | 476 | La memoria visiva è parte attiva delle analisi visive di ordine superiore   | 544 |
| La struttura dei campi recettivi dei neuroni, nelle stazioni successive della via visiva, suggerisce quale sia il modo con cui il cervello analizza le forme visive | 479 | Il richiamo associativo di memorie visive dipende dall'attivazione, in senso discendente, dei neuroni corticali che analizzano gli stimoli visivi | 549 |
| La corteccia visiva è organizzata in colonne di neuroni specializzati   | 481 | <b>25 Analisi visiva per l'attenzione e l'attività motoria</b>  | 553 |
| L'informazione nervosa viene trasformata all'interno dei circuiti cerebrali   | 484 | Il cervello compensa i movimenti oculari al fine di creare una rappresentazione stabile del mondo visivo  | 553 |
| L'informazione visiva è rappresentata da codici neuronali diversi   | 489 | L'indagine visiva è guidata dai circuiti dell'attenzione e della vigilanza  | 558 |
|   |     | Il lobo parietale trasmette informazioni visive al sistema motorio  | 564 |

|  |     |   |     |
|--|-----|---|-----|
| <b>26 L'elaborazione uditiva della coclea</b>  | 569 | <b>Parte V</b>  |     |
| L'orecchio comprende tre parti funzionalmente distinte   | 569 | <b>Il movimento</b>   |     |
| La funzione uditiva ha inizio con la cattura dell'energia sonora da parte dell'orecchio  | 570 | <b>30 Principi del controllo sensorimotorio</b>   | 673 |
| L'apparato idrodinamico e meccanico della coclea trasmette stimoli meccanici alle cellule recettrici                                   | 573 | Il controllo del movimento pone delle sfide al sistema nervoso  | 673 |
| Le cellule ciliate trasformano l'energia meccanica in segnali nervosi  | 578 | Le azioni possono essere controllate volontariamente, ritmicamente o tramite i riflessi   | 675 |
| Meccanismi a feedback dinamici determinano la sensibilità delle cellule ciliate  | 583 | I comandi motori derivano da una gerarchia di processi sensorimotori  | 675 |
| Le cellule ciliate impiegano particolari sinapsi a nastro  | 588 | I segnali motori sono sottoposti a controlli a feedforward e a feedback   | 676 |
| Il flusso delle informazioni uditive prende inizio dal nervo cocleare  | 591 | I piani motori traducono gli obiettivi di un compito in movimenti diretti a uno scopo   | 684 |
| La perdita neurosensoriale dell'udito è un disturbo assai diffuso ma trattabile  | 593 | Diversi processi contribuiscono all'apprendimento motorio   | 688 |
| <b>27 Il sistema vestibolare</b>   | 597 | <b>31 Le unità motrici e l'azione dei muscoli</b>   | 697 |
| Il labirinto vestibolare dell'orecchio interno contiene cinque organi recettoriali   | 598 | L'unità motrice è l'unità elementare del controllo motorio  | 697 |
| I nuclei vestibolari centrali integrano segnali vestibolari, visivi, propriocettivi e motori   | 603 | La forza muscolare dipende dalla struttura del muscolo  | 706 |
| I riflessi vestibolo-oculari stabilizzano gli occhi quando si muove il capo  | 606 | I diversi tipi di movimento richiedono strategie di attivazione diverse   | 713 |
| Alcune sindromi cliniche forniscono un contributo alla comprensione delle funzioni vestibolari normali                                 | 613 | <b>32 L'integrazione sensorimotoria nel midollo spinale</b>   | 721 |
| <b>28 L'analisi dell'elaborazione uditiva nel sistema nervoso centrale</b>   | 617 | Le vie riflesse del midollo spinale generano contrazioni coordinate di gruppi muscolari   | 721 |
| Il suono fornisce diversi tipi di informazioni agli animali con capacità uditiva   | 617 | Le reti nervose del midollo spinale contribuiscono alla coordinazione delle risposte riflesse   | 722 |
| La rappresentazione nervosa del suono nella via centrale prende inizio nei nuclei cocleari   | 619 | I feedback sensoriali e i comandi motori discendenti interagiscono a livello di neuroni spinali comuni per generare i movimenti volontari | 732 |
| Nei mammiferi, il complesso olivare superiore contiene circuiti diversi per rilevare le differenze interaurali di tempo e di intensità | 623 | Una parte dei comandi motori discendenti deputati al controllo dei movimenti volontari è trasmessa da interneuroni spinali                | 737 |
| I segnali efferenti convergono nel collicolo inferiore   | 629 | I riflessi propriocettivi svolgono un importante ruolo funzionale nella regolazione dei movimenti volontari e automatici                  | 738 |
| Il collicolo inferiore trasmette informazioni uditive alla corteccia cerebrale   | 629 | Le vie riflesse spinali vanno incontro a cambiamenti di lunga durata  | 738 |
| La corteccia cerebrale forma rappresentazioni sonore complesse   | 635 | Le lesioni del sistema nervoso centrale provocano alterazioni caratteristiche delle risposte riflesse                                     | 738 |
| <b>29 I sensi chimici: olfatto e gusto</b>   | 645 | <b>33 La locomozione</b>  | 741 |
| Un'ampia famiglia di recettori dà origine al senso dell'olfatto  | 645 | La locomozione richiede la produzione di uno schema preciso e coordinato di attivazioni muscolari   | 744 |
| Le informazioni olfattive vengono trasformate lungo le vie che portano al cervello   | 649 | Lo schema motorio del cammino viene organizzato a livello spinale   | 747 |
| Le sostanze odoranti risvegliano specifici comportamenti innati  | 653 | La locomozione è modulata da segnali somatosensoriali afferenti provenienti dagli arti in movimento                                       | 754 |
| Il sistema del gusto   | 658 |   |     |

|  |     |   |     |
|--|-----|---|-----|
| Per iniziare il cammino e per controllarne l'adattamento alle condizioni ambientali sono necessari segnali provenienti da strutture sovraspinali               | 757 | Il controllo della postura dipende dal compito richiesto  | 852 |
| Il controllo visivo della locomozione coinvolge la corteccia motoria   | 762 | Il controllo della postura è distribuito in tutta l'estensione del sistema nervoso  | 854 |
| La pianificazione della locomozione coinvolge la corteccia parietale posteriore  | 762 | <b>37 Il cervelletto</b>  | 862 |
| Il cervelletto regola le caratteristiche temporali e l'intensità dei segnali discendenti   | 763 | Le lesioni cerebellari causano sintomi e segni caratteristici   | 862 |
| I gangli della base modificano i circuiti corticali e nel tronco dell'encefalo   | 765 | Il cervelletto controlla il movimento indirettamente attraverso altre strutture cerebrali   | 864 |
| Le neuroscienze computazionali possono fornire interpretazioni dei circuiti locomotori   | 766 | La corteccia cerebellare comprende unità funzionali ripetute formate dallo stesso microcircuito di base   | 871 |
| Il controllo neuronale della locomozione umana è simile a quello che si osserva nei quadrupedi   | 766 | Si ritiene che il cervelletto sia responsabile di numerose funzioni di elaborazione generali  | 875 |
| <b>34 Il movimento volontario: le corteccie motorie</b>  | 771 | Il cervelletto partecipa all'apprendimento motorio  | 876 |
| Il movimento volontario rappresenta la manifestazione fisica di un'intenzione di agire   | 771 | <b>38 I nuclei della base</b>   | 884 |
| La corteccia parietale fornisce informazioni in merito all'ambiente e al corpo per stimarne le condizioni al fine di programmare ed eseguire le azioni motorie | 779 | I nuclei della base comprendono tre principali nuclei di input, due nuclei di output e un nucleo intrinseco   | 884 |
| La corteccia premotoria supporta la selezione e la pianificazione dei movimenti  | 783 | La circuiteria intrinseca dei nuclei della base regola l'interazione fra i loro diversi elementi  | 887 |
| La corteccia motoria primaria svolge un importante ruolo nell'esecuzione motoria   | 795 | Le connessioni dei nuclei della base con strutture esterne sono caratterizzate dalla presenza di circuiti ricorrenti                                  | 888 |
| <b>35 Il controllo dello sguardo</b>   | 815 | Le informazioni elaborate dai nuclei della base forniscono ulteriori indizi sulla loro funzione all'interno del cervello                              | 889 |
| Il globo oculare viene fatto ruotare da sei muscoli estrinseci dell'occhio   | 815 | Nel corso dell'evoluzione dei vertebrati, i nuclei della base sono rimasti molto conservati   | 891 |
| Sei sistemi neuronali di controllo mantengono la fovea sul bersaglio visivo  | 818 | La selezione del comportamento e delle informazioni è un tema ricorrente nella letteratura relativa ai nuclei della base                              | 892 |
| I circuiti motori che controllano i movimenti saccadici si trovano nel tronco dell'encefalo  | 822 | L'apprendimento per rinforzo è una proprietà intrinseca di un'architettura finalizzata alla selezione   | 895 |
| I movimenti saccadici sono controllati dalla corteccia cerebrale per mezzo del collicolo superiore   | 825 | La selezione del comportamento nei nuclei della base avviene in base al controllo volontario e al controllo automatico                                | 897 |
| Il sistema del movimento di inseguimento lento provvede a mantenere sulla fovea l'immagine degli oggetti in movimento  | 832 | I disturbi dei nuclei della base potrebbero originare da alterazioni dei meccanismi di selezione  | 897 |
| Il sistema del movimento di vergenza allinea gli occhi per consentire la fissazione degli oggetti a seconda della loro distanza dall'osservatore               | 833 | <b>39 Le interfacce cervello-macchina</b>   | 903 |
| <b>36 La postura</b>   | 837 | Le BMI permettono di ripristinare abilità perdute attraverso la misurazione e la modulazione dell'attività neuronale                                  | 903 |
| L'equilibrio e l'orientamento posturale sono alla base del controllo della postura   | 837 | Le BMI decodificano i movimenti attraverso l'attività di un elevato numero di neuroni   | 907 |
| Le risposte posturali e gli aggiustamenti posturali anticipatori utilizzano sinergie e strategie stereotipate  | 840 | L'incremento delle prestazioni e delle capacità delle BMI motorie e dedicate alla comunicazione permette la traslazione clinica di questi dispositivi | 911 |
| Le informazioni somatosensoriali, vestibolari e visive devono essere integrate e interpretate per garantire il mantenimento della postura                      | 846 | Durante l'utilizzo di una BMI è possibile somministrare feedback sensoriali mediante stimolazione corticale   | 917 |

|  |     |  |      |
|--|-----|--|------|
| Le BMI possono essere utilizzate nella ricerca neuroscientifica di base  | 918 | Molte altre aree cerebrali contribuiscono all'elaborazione emotiva   | 996  |
| Le BMI pongono nuovi problemi etici  | 919 | Le tecniche di neuroimaging funzionale stanno contribuendo alla comprensione delle emozioni nell'Uomo                                      | 999  |
| <b>Parte VI</b>  |     | <b>43 Motivazione, gratificazione e stati di farmacodipendenza</b>   |      |
| <b>La biologia delle emozioni, della motivazione e l'omeostasi</b>   |     |  |      |
| <b>40 Il tronco dell'encefalo</b>  |     | 1004   |      |
| I nervi cranici sono funzionalmente omologhi ai nervi spinali  | 927 | Gli stati motivazionali influenzano il comportamento finalizzato   | 1004 |
| L'organizzazione dei nuclei dei nervi cranici segue la stessa organizzazione di base delle aree sensoriali e motorie del midollo spinale                                     | 927 | La farmacodipendenza rappresenta uno stato patologico di gratificazione  | 1008 |
| Aggregati di neuroni della formazione reticolare del tronco dell'encefalo coordinano riflessi e comportamenti semplici che sono necessari per l'omeostasi e la sopravvivenza | 931 | <b>44 Sonno e veglia</b>   |      |
| I neuroni monoaminergici nel tronco dell'encefalo modulano le funzioni sensoriali, motorie autonome e comportamentali  | 937 | Il sonno è costituito da periodi REM e non-REM che si alternano fra loro   | 1019 |
| <b>41 L'ipotalamo: il controllo autonomico, ormonale e comportamentale</b>   |     | Il sistema attivante ascendente promuove la veglia   | 1021 |
| L'omeostasi mantiene i parametri fisiologici all'interno di un ristretto intervallo e questo è fondamentale per la sopravvivenza   | 953 | Il sonno è regolato da influenze omeostatiche e circadiane   | 1026 |
| L'ipotalamo coordina la regolazione omeostatica  | 954 | Il sonno si modifica con l'età   | 1030 |
| Il sistema nervoso autonomo collega il cervello alle risposte fisiologiche   | 955 | La compromissione dei circuiti di controllo del sonno contribuisce a numerosi disturbi del sonno   | 1031 |
| Le informazioni sensoriali viscerali sono ritrasmesse al tronco dell'encefalo e alle strutture cerebrali superiori   | 956 | Il sonno possiede numerose funzioni  | 1035 |
| Il controllo centrale della funzione autonoma può coinvolgere la sostanza grigia periacqueduttale, la corteccia prefrontale mediale e l'amigdala                             | 966 | <b>Parte VII</b>   |      |
| Il sistema neuroendocrino connette il cervello alle risposte fisiologiche attraverso gli ormoni  | 966 | <b>Sviluppo del sistema nervoso e origini del comportamento</b>  |      |
| Sistemi ipotalamici dedicati controllano specifici parametri omeostatici   | 967 | <b>45 Il modellamento del sistema nervoso</b>  |      |
| Le regioni sessuali dimorfiche nell'ipotalamo controllano il sesso, l'aggressività e la genitorialità  | 970 | Il tubo neurale origina dall'ectoderma   | 1043 |
| <b>42 Le emozioni</b>  |     | Il destino delle cellule nervose viene promosso da segnali di secrezione   | 1045 |
| Le moderne ricerche sui circuiti nervosi alla base delle emozioni sono cominciate verso la fine del XIX secolo   | 985 | Il modellamento rostrocaudale del tubo neurale si realizza attraverso gradienti di molecole-segnale e centri organizzativi secondari       | 1048 |
| L'amigdala è implicata sia nella paura appresa sia in quella innata  | 987 | Il modellamento dorsoventrale del tubo neurale si realizza per il tramite di meccanismi simili che operano a livelli rostrocaudali diversi | 1052 |
| Le risposte emotive possono essere modulate attraverso l'estinzione e la regolazione   | 991 | Le diverse sottoclassi neuronali vengono determinate da segnali locali   | 1055 |
| Le emozioni possono influenzare i processi cognitivi   | 995 | Lo sviluppo del prosencefalo viene modellato da influenze intrinseche ed estrinseche   | 1059 |
|  |     | <b>46 Differenziazione e sopravvivenza delle cellule nervose</b>   |      |
|  |     | La proliferazione di cellule progenitrici del sistema nervoso implica divisioni cellulari simmetriche e asimmetriche                       | 1065 |
|  |     | Le cellule gliali radiali fungono da cellule progenitrici del sistema nervoso e da impalcature strutturali                                 | 1066 |



|   |      |  |      |
|---|------|--|------|
| La generazione dei neuroni e delle cellule gliali è regolata da segnali Delta-Notch e da fattori di trascrizione con un dominio basico adiacente a un motivo elica-ansa-elica | 1066 | La riorganizzazione dei circuiti visivi nel corso dei periodi critici comporta la modifica delle connessioni sinaptiche              | 1149 |
| Gli strati della corteccia cerebrale si formano attraverso l'aggiunta sequenziale di neuroni neonati  | 1070 | L'attività nervosa spontanea indipendente dall'esperienza favorisce il riarrangiamento precoce dei circuiti nervosi                  | 1155 |
| I neuroni migrano per lunghe distanze dal proprio sito di origine alla posizione finale   | 1070 | La fine regolazione delle connessioni a seconda dell'attività nervosa è una caratteristica generale dei circuiti cerebrali           | 1156 |
| L'espansione della corteccia cerebrale negli esseri umani trova le proprie basi in innovazioni strutturali e molecolari   | 1077 | Periodi critici possono ricomparire anche nell'età adulta  | 1159 |
| Il fenotipo del neurotrasmettitore neuronale è determinato da programmi intrinseci e fattori estrinseci   | 1077 | <b>50 La riparazione delle lesioni cerebrali</b>   | 1165 |
| La sopravvivenza dei neuroni viene regolata da segnali neurotrofici provenienti dalle cellule bersaglio   | 1081 | Le lesioni degli assoni si ripercuotono sui neuroni e sulle cellule circostanti  | 1166 |
| <b>47 L'accrescimento degli assoni e la guida verso i loro bersagli</b>   | 1089 | Dopo una lesione, le capacità rigenerative degli assoni del sistema nervoso centrale sono modeste                                    | 1169 |
| Le differenze tra gli assoni e i dendriti cominciano a comparire nelle prime fasi dello sviluppo  | 1089 | La rigenerazione dei neuroni del sistema nervoso centrale che hanno subito una lesione può essere promossa da interventi terapeutici | 1171 |
| I dendriti vengono modellati da fattori intrinseci ed estrinseci  | 1091 | Nel sistema nervoso centrale lesionato alcuni neuroni vanno incontro a morte ma altri se ne possono formare                          | 1177 |
| Il cono di accrescimento è sia un trasduttore sensoriale sia una struttura motoria  | 1094 | Interventi terapeutici possono mantenere in vita o sostituire i neuroni del sistema nervoso centrale lesionati                       | 1180 |
| Gli assoni vengono guidati verso i loro bersagli da segnali molecolari  | 1100 | <b>51 La differenziazione sessuale del sistema nervoso</b>   | 1187 |
| L'accrescimento degli assoni delle cellule gangliari retiniche viene indirizzato mediante una serie di fasi distinte  | 1103 | Le differenze fisiche tra maschi e femmine sono determinate da geni e da ormoni  | 1188 |
| Gli assoni di alcuni neuroni spinali sono guidati attraverso la linea mediana   | 1109 | La differenziazione sessuale del sistema nervoso genera comportamenti sessualmente dimorfici   | 1192 |
| <b>48 La formazione e l'eliminazione delle sinapsi</b>  | 1114 | I segnali ambientali regolano i comportamenti sessualmente dimorfici   | 1198 |
| Il riconoscimento dei bersagli sinaptici è estremamente specifico   | 1115 | Il cervello umano è sessualmente dimorfico   | 1203 |
| I principi che governano la differenziazione delle sinapsi sono ben evidenti a livello della giunzione neuromuscolare   | 1122 | <b>Parte VIII</b>  |      |
| Le sinapsi del sistema nervoso e le giunzioni muscolari si sviluppano in modo simile  | 1130 | <b>Apprendimento, memoria, linguaggio e cognizione</b>   |      |
| Dopo la nascita alcune sinapsi vengono eliminate  | 1136 | <b>52 Apprendimento e memoria</b>  | 1215 |
| Le cellule gliali favoriscono la formazione e l'eliminazione delle sinapsi  | 1138 | La memoria a breve termine e la memoria a lungo termine comportano l'intervento di circuiti nervosi diversi                          | 1216 |
| <b>49 Esperienze sensoriali e fine regolazione delle connessioni sinaptiche</b>   | 1142 | Il lobo temporale mediale svolge un ruolo fondamentale nella formazione di memorie episodiche a lungo termine                        | 1219 |
| Nell'Uomo, lo sviluppo delle funzioni mentali viene influenzato dalle esperienze precoci  | 1143 | La memoria implicita supporta un'ampia gamma di comportamenti negli esseri umani e negli animali                                     | 1225 |
| Lo sviluppo dei circuiti binoculari nella corteccia visiva dipende dall'attività nervosa del periodo postnatale   | 1145 | Gli errori e i difetti di memoria fanno luce sui meccanismi dei normali processi mnestici  | 1231 |

|   |      |   |      |
|---|------|---|------|
| <b>53 Memoria implicita e basi biologiche dell'individualità</b>  | 1235 | L'accumulo di evidenze fino al raggiungimento di un valore soglia spiega il bilanciamento tra velocità e accuratezza di una decisione                             | 1317 |
| La conservazione delle tracce di memoria implicita dipende da modificazioni dell'efficacia della trasmissione sinaptica                     | 1236 | I neuroni delle corteccie associative parietali e prefrontali rappresentano la componente decisionale   | 1319 |
| L'immagazzinamento a lungo termine delle memorie implicite comporta dei cambiamenti a livello delle sinapsi mediati dalla via cAMP-PKA-CREB | 1243 | Il processo decisionale percettivo può essere preso a modello dei processi di ragionamento basato sull'accumulo di evidenze                                       | 1323 |
| Anche nel Moscerino la via cAMP-PKA-CREB è coinvolta nel condizionamento classico di risposte difensive a una minaccia                      | 1252 | Le decisioni riguardo a una preferenza si basano su informazioni relative al valore   | 1325 |
| Nei mammiferi l'amigdala è coinvolta nella formazione di memorie connesse all'apprendimento delle minacce                                   | 1252 | I processi decisionali offrono una cornice di riferimento per la comprensione dei processi di pensiero, degli stati di conoscenza e degli stati di consapevolezza | 1326 |
| Le variazioni strutturali indotte dall'apprendimento nel cervello contribuiscono alle basi biologiche dell'individualità                    | 1256 | La coscienza può essere compresa attraverso la lente del processo decisionale   | 1329 |
| <b>54 L'ippocampo e le basi nervose della conservazione della memoria esplicita</b>   | 1260 |   |      |
| Nei mammiferi la memoria esplicita si basa su varie forme di plasticità sinaptica che hanno luogo nell'ippocampo                            | 1260 |   |      |
| La conservazione della memoria esplicita dipende anche dalla depressione a lungo termine della trasmissione sinaptica                       | 1275 |   |      |
| La memoria è conservata all'interno di popolazioni di cellule   | 1277 |   |      |
| Aspetti diversi della memoria esplicita sono elaborati in regioni specifiche dell'ippocampo   | 1277 |   |      |
| Nell'ippocampo è presente una mappa spaziale del mondo esterno  | 1280 |   |      |
| I disturbi della memoria autobiografica dipendono da alterazioni funzionali dell'ippocampo  | 1285 |   |      |
| <b>55 Il linguaggio</b>   | 1289 |   |      |
| Il linguaggio possiede molti livelli strutturali: fonemi, morfemi, parole e frasi   | 1290 |   |      |
| L'apprendimento del linguaggio nei bambini segue uno schema universale  | 1291 |   |      |
| Studi recenti hanno permesso di sviluppare un nuovo modello per le basi nervose del linguaggio  | 1297 |   |      |
| Lo studio delle afasie ha fornito informazioni importanti sull'analisi del linguaggio   | 1300 |   |      |
| <b>56 Processo decisionale e coscienza</b>  | 1309 |   |      |
| Le discriminazioni percettive richiedono una regola decisionale   | 1310 |   |      |
| I neuroni delle aree sensoriali della corteccia forniscono informazioni rumorose al processo decisionale                                    | 1314 |   |      |
|   |      |   |      |
|   |      | <b>Parte IX</b>   |      |
|   |      | <b>Malattie del sistema nervoso</b>   |      |
|   |      | <b>57 Disturbi del nervo periferico e dell'unità motoria</b>  | 1339 |
|   |      | È possibile distinguere clinicamente le malattie dei nervi periferici, della giunzione neuromuscolare e del muscolo   | 1340 |
|   |      | Sono numerose le patologie che interessano i motoneuroni e i nervi periferici   | 1343 |
|   |      | I disturbi della trasmissione sinaptica nella giunzione neuromuscolare hanno molteplici cause   | 1350 |
|   |      | Le malattie del muscolo scheletrico possono essere ereditarie o acquisite   | 1354 |
|   |      | <b>58 Accessi epilettici ed epilessia</b>   | 1363 |
|   |      | La classificazione degli accessi epilettici e delle epilessie è importante per l'identificazione della loro patogenesi e per il loro trattamento                  | 1364 |
|   |      | L'elettroencefalogramma riflette l'attività di popolazioni di neuroni corticali   | 1366 |
|   |      | L'accesso epilettico a esordio focale origina da un piccolo gruppo di neuroni   | 1368 |
|   |      | L'esordio degli accessi epilettici generalizzati viene scatenato dall'attivazione di circuiti talamocorticali   | 1374 |
|   |      | La localizzazione del focolaio dell'accesso epilettico è di fondamentale importanza per la terapia chirurgica dell'epilessia                                      | 1378 |
|   |      | Gli accessi epilettici prolungati possono provocare lesioni cerebrali   | 1380 |
|   |      | I fattori che conducono all'insorgenza dell'epilessia sono ancora poco conosciuti   | 1381 |

|  |      |  |      |
|--|------|--|------|
| <b>59 Turbe dei processi mentali consci e inconsci</b>   | 1387 | Alcune sindromi genetiche rare hanno permesso di ottenere le prime informazioni sulle basi biologiche del disturbo dello spettro autistico                     | 1440 |
| I processi cognitivi consci e inconsci possiedono distinti correlati neurali   | 1388 | Le complesse basi genetiche delle forme più comuni di disturbo dello spettro autistico stanno cominciando a essere comprese                                    | 1443 |
| Le differenze tra i processi percettivi consci e inconsci si accentuano in seguito a lesioni cerebrali   | 1389 | La genetica e la neuropatologia stanno mettendo in luce i meccanismi nervosi alla base del disturbo dello spettro autistico                                    | 1446 |
| Il controllo delle nostre azioni è prevalentemente inconscio   | 1393 | Recenti sviluppi nelle scienze di base e traslazionali hanno indicato la strada per comprendere a fondo la fisiopatologia del disturbo dello spettro autistico | 1448 |
| Il richiamo cosciente dei ricordi è un processo creativo   | 1395 |  |      |
| È necessario accompagnare le osservazioni sul comportamento con i resoconti soggettivi   | 1396 |  |      |
| <b>60 Disturbi del pensiero e della volontà nella schizofrenia</b>   | 1401 | <b>63 Meccanismi genetici nelle malattie neurodegenerative del sistema nervoso</b>   | 1452 |
| La schizofrenia è caratterizzata da disabilità cognitiva e da sintomi da deficit e psicotici   | 1401 | Il morbo di Huntington comporta una degenerazione dello striato  | 1453 |
| Il rischio per la schizofrenia è altamente influenzato da fattori genetici   | 1403 | L'atrofia muscolare bulbospinale è causata da una disfunzione del recettore per gli androgeni  | 1454 |
| La schizofrenia è caratterizzata da alterazioni strutturali e funzionali del cervello  | 1405 | Le atassie spinocerebellari ereditarie condividono sintomi simili ma presentano eziologie diverse  | 1454 |
| I farmaci antipsicotici agiscono sui sistemi cerebrali dopaminergici   | 1409 | La malattia di Parkinson è una malattia degenerativa comune negli anziani  | 1456 |
| <b>61 Disturbi dell'umore e d'ansia</b>  | 1413 | Lesioni a carico di geni espressi in ogni parte dell'organismo danno origine a perdite neuronali selettive   | 1458 |
| I disturbi dell'umore possono essere suddivisi in due classi generali: depressione unipolare e disturbo bipolare   | 1413 | I modelli animali rappresentano strumenti proficui per lo studio delle malattie neurodegenerative  | 1459 |
| I disturbi d'ansia comportano una significativa disregolazione del circuito della paura  | 1416 | La patogenesi delle malattie neurodegenerative segue diverse vie   | 1462 |
| Fattori di rischio genetici e ambientali contribuiscono all'insorgenza dei disturbi dell'umore e dei disturbi d'ansia  | 1418 | La comprensione delle dinamiche molecolari delle malattie neurodegenerative suggerisce approcci di intervento terapeutico                                      | 1464 |
| La depressione e lo stress condividono meccanismi nervosi sovrapponibili   | 1419 |  |      |
| Disfunzioni a carico delle strutture cerebrali e dei circuiti implicati nei disturbi dell'umore e nei disturbi d'ansia possono essere identificati grazie alle neuroimmagini | 1420 | <b>64 L'invecchiamento del cervello</b>  | 1468 |
| Esistono trattamenti efficaci per la depressione maggiore e i disturbi d'ansia   | 1423 | La struttura e la funzione del cervello cambiano con l'età   | 1469 |
| <b>62 Disordini della cognizione sociale: il disturbo dello spettro autistico</b>  | 1433 | In una frazione sostanziale di persone anziane il declino cognitivo risulta significativo e debilitante  | 1472 |
| Il disturbo dello spettro autistico comprende diversi fenotipi con caratteristiche comportamentali in comune   | 1434 | La malattia di Alzheimer è la causa più comune di demenza  | 1473 |
| I fenotipi del disturbo dello spettro autistico presentano anche specifiche alterazioni cognitive in comune  | 1434 | Nella malattia di Alzheimer il cervello viene alterato dall'atrofia e dalla presenza di placche amiloidi e matasse neurofibrillari                             | 1474 |
| Alcuni fattori di rischio genetici aumentano il rischio di sviluppare il disordine dello spettro autistico   | 1439 | La malattia di Alzheimer oggi può essere ben diagnosticata, ma le terapie disponibili non sono soddisfacenti   | 1481 |
|  |      | <b>Indice analitico</b>  | 1487 |

# Prefazione

Come nelle edizioni precedenti, l'obiettivo di questa quinta edizione italiana di *Principi di neuroscienze* (condotta sulla sesta americana) è quello di fornire ai lettori una panoramica su come i geni, le molecole, i neuroni e le reti che essi formano danno origine al comportamento. Con la crescita esponenziale della ricerca neuroscientifica nei 40 anni trascorsi dalla prima edizione di questo libro, una sfida sempre più grande è quella di fornire una panoramica completa del campo, pur rimanendo fedeli all'obiettivo originale della prima edizione: privilegiare la trasmissione dei principi di base rispetto a una conoscenza enciclopedica dettagliata.

Uno dei più grandi successi delle neuroscienze, negli ultimi 75 anni, è stato il chiarimento delle funzioni biologiche ed elettrofisiologiche delle cellule nervose, dagli studi iniziali di Hodgkin, Huxley e Katz sul potenziale d'azione e sulla trasmissione sinaptica fino alla moderna comprensione delle basi biofisiche, genetiche e molecolari di questi processi fondamentali. Le prime tre parti del libro delineano questi importanti risultati.

I primi sei capitoli della Parte I forniscono una panoramica dei grandi temi delle neuroscienze, tra cui l'organizzazione anatomica del sistema nervoso e le basi genetiche delle funzioni e del comportamento nel sistema nervoso. Abbiamo aggiunto un nuovo capitolo (Capitolo 5) per introdurre i principi in base ai quali i neuroni partecipano a circuiti che eseguono computazioni specifiche di rilevanza comportamentale. Concludiamo considerando, nel Capitolo 6, come l'applicazione delle moderne tecniche di imaging del cervello umano costituisca un ponte tra neuroscienze e psicologia. Le due parti successive del libro si concentrano sulle proprietà di base delle cellule nervose, tra cui la generazione e la conduzione del potenziale d'azione (Parte II) e i meccanismi elettrofisiologici e molecolari della trasmissione sinaptica (Parte III).

Si considera poi come l'attività dei neuroni del sistema nervoso periferico e centrale dia origine alla sensazione e al movimento. Nella Parte IV, discutiamo i vari aspetti della percezione sensoriale, compreso il modo in cui le informazioni provenienti dagli organi sensoriali primari vengono trasmesse al sistema nervoso centrale e successivamente elaborate dalle

regioni cerebrali per generare una percezione sensoriale. Nella Parte V, consideriamo i meccanismi neurali alla base del movimento, iniziando con una visione d'insieme e proseguendo con una trattazione che spazia dalle proprietà delle fibre muscolari scheletriche all'analisi di come i comandi motori emessi dal midollo spinale derivino dall'attività della corteccia motoria e del cervelletto. Aggiungiamo anche una nuova trattazione che affronta il modo in cui i nuclei della base regolano la selezione delle azioni motorie e innescano l'apprendimento per rinforzo (Capitolo 38).

Nelle ultime parti del libro, ci rivolgiamo ai processi cognitivi di livello superiore, iniziando nella Parte VI con una discussione dei meccanismi neurali con cui le aree sottocorticali mediano i meccanismi di controllo omeostatico, le emozioni e la motivazione, e l'influenza di questi processi sulle operazioni cognitive corticali, come i sentimenti, il processo decisionale e l'attenzione. Nella Parte VII consideriamo lo sviluppo del sistema nervoso, dalla differenziazione embrionale e dalla costituzione delle connessioni sinaptiche al loro perfezionamento in base all'esperienza, fino alla sostituzione dei neuroni persi a causa di lesioni o malattie. Poiché l'apprendimento e la memoria possono essere considerati una continuazione dello sviluppo sinaptico, trattiamo la memoria, insieme al linguaggio, e includiamo un nuovo capitolo sul processo decisionale e la coscienza (Capitolo 56) nella Parte VIII. Infine, nella Parte IX, affrontiamo i meccanismi neurali alla base delle malattie del sistema nervoso.

Dall'ultima edizione di questo libro, il campo delle neuroscienze ha continuato a evolversi rapidamente e ciò si riflette nelle modifiche apportate in questa edizione. Il continuo sviluppo di nuove tecniche elettrofisiologiche e di imaging al microscopio ottico ha permesso di registrare simultaneamente l'attività di grandi popolazioni di neuroni in animali svegli. Questi grandi insiemi di dati hanno portato a nuovi approcci computazionali e teorici per comprendere come l'attività di popolazioni di neuroni produca comportamenti specifici. Le tecniche di imaging al microscopio ottico che utilizzano sensori di calcio geneticamente codificati ci permettono di registrare l'attività di centinaia o migliaia di classi di neuroni con



una risoluzione subcellulare mentre un animale si impegna in determinati comportamenti. Allo stesso tempo, lo sviluppo di canali ionici e pompe ioniche attivati dalla luce e geneticamente codificati (optogenetica) o di recettori geneticamente ingegnerizzati attivati da ligandi sintetici (chemogenetica o farmacogenetica) può essere utilizzato per attivare o silenziare selettivamente popolazioni geneticamente definite di neuroni per esaminare il loro ruolo causale in tali comportamenti. Oltre a includere questo materiale nei capitoli di tutto il libro, affrontiamo alcuni di questi sviluppi nel nuovo Capitolo 5, che considera sia le nuove tecnologie sperimentali sia i principi computazionali con cui i circuiti nervosi danno origine al comportamento.

Negli ultimi 20 anni si è assistito a un'espansione di nuove tecnologie che consentono registrazioni non invasive e invasive del cervello umano. Questi studi hanno ridotto il divario tra le neuroscienze e la psicologia, come dimostra l'ampliamento della discussione sulle diverse forme di memoria umana nel Capitolo 52. I metodi di imaging cerebrale non invasivo hanno permesso agli scienziati di identificare le aree cerebrali dell'Uomo che si attivano durante gli atti cognitivi. Come discusso in un nuovo capitolo sull'interfaccia cervello-macchina (Capitolo 39), l'impianto di elettrodi nel cervello dei pazienti permette di effettuare registrazioni elettrofisiologiche e stimolazioni neurali locali, con la prospettiva di ripristinare alcune funzioni a individui con danni al sistema nervoso centrale o periferico.

La comprensione dei meccanismi neurali di base e di ordine superiore è fondamentale non solo per la comprensione del normale funzionamento del cervello, ma anche per la comprensione di una serie di disturbi neurologici e psichiatrici ereditari e acquisiti. Grazie al moderno sequenziamento

genetico, è ormai chiaro che le mutazioni ereditarie o spontanee nei geni espressi dai neuroni contribuiscono alle malattie cerebrali. Allo stesso tempo, è anche chiaro che i fattori ambientali interagiscono con i meccanismi genetici di base per influenzare la progressione della malattia. Il libro si conclude con una nuova sezione, la Parte IX, che presenta i principi neuroscientifici alla base dei disturbi del sistema nervoso. Nelle edizioni precedenti, molti di questi capitoli erano sparsi nel libro. Tuttavia, ora li abbiamo raggruppati in una parte a sé stante, in base alla crescente consapevolezza che le cause di quelle che sembrano essere malattie separate, tra cui le malattie neurodegenerative, come quelle di Parkinson e di Alzheimer, e i disturbi del neurosviluppo, come la schizofrenia e l'autismo, condividono alcuni principi comuni. Infine, questi capitoli sottolineano la tradizione storica di come gli studi sulle malattie neurologiche forniscano approfondimenti sulle normali funzioni cerebrali, tra cui la memoria e la coscienza.

Nella stesura di quest'ultima edizione, la nostra speranza e il nostro obiettivo è che i lettori possano apprezzare i risultati ottenuti dalle neuroscienze moderne e le sfide che attendono le future generazioni di neuroscienziati. Sottolineando il modo in cui i neuroscienziati del passato hanno ideato approcci sperimentali per risolvere le questioni e le controversie fondamentali del campo, ci auguriamo che questo libro di testo incoraggi i lettori a pensare in modo critico e a non esimersi dal mettere in discussione le conoscenze acquisite, perché ogni verità conquistata con fatica probabilmente porterà a nuove e forse più profonde domande. Ci auguriamo quindi che questa nuova edizione di *Principi di neuroscienze* fornisca alla prossima generazione di neuroscienziati le basi e le motivazioni per formulare e indagare su queste domande.

# Ringraziamenti

**S**iamo stati molto fortunati ad aver avuto l'assistenza grafico-editoriale di Howard P. Beckman, scomparso subito dopo aver terminato il suo lavoro su questa edizione. Dopo essersi laureato alla San Francisco State University nel 1968, Howard ha iniziato la sua brillante carriera come redattore scientifico. Nel 1997 si è laureato in legge alla John F. Kennedy University e ha iniziato una carriera parallela nel campo del diritto ambientale. Howard è parte integrante di *Principles of Neural Science* fin dalla terza edizione. Pur non avendo una formazione scientifica, il suo pensiero logico e il suo approccio rigoroso hanno contribuito a garantire al libro uno stile espositivo unitario. La richiesta di Howard di chiarezza nella scrittura ha avuto un impatto incommensurabile su ogni edizione di questo libro e mancherà molto a tutti coloro che hanno lavorato con lui nel corso degli anni.

Abbiamo un enorme debito di gratitudine nei confronti di Pauline Henick, che ha abilmente gestito il progetto editoriale con grande attenzione, acuta intelligenza e massima diligenza. Pauline è riuscita, con buon umore e comprensione, a mantenere curatori e autori del libro in carreggiata con i loro capitoli in alcune circostanze molto difficili. La pubblicazione tempestiva del libro non sarebbe stata possibile senza il suo contributo decisivo.

Desideriamo inoltre ringraziare Jan Troutt di Troutt Visual Services per il suo valido apporto tecnico e artistico alle illustrazioni. Apprezziamo la competenza artistica e l'occhio attento di Mariah Widman, che ci ha aiutato nella preparazione delle figure.

Siamo grati ai colleghi di McGraw Hill – Michael Weitz, Kim Davis, Jeffrey Herzich e Becky Hainz-Baxter – per il loro

prezioso aiuto nella produzione di questa edizione. Anupriya Tyagi, Cenveo Publisher Services, ha svolto un lavoro eccezionale di supervisione della composizione del libro, per il quale siamo molto grati.

Molti altri colleghi hanno affiancato i curatori con una lettura critica di alcuni capitoli e hanno aiutato gli autori nelle fasi di ricerca e stesura dei testi. Desideriamo riconoscere il contributo di Katherine W. Eyring al Capitolo 15; di Jeffrey L. Noebels, MD, PhD, al Capitolo 58; e di Gabriel Vazquez Velez, PhD, Maxime William C. Rousseaux, PhD, e Vicky Brandt al Capitolo 63.

Desideriamo inoltre riconoscere l'importante ruolo degli autori dei capitoli delle precedenti edizioni di *Principles of Neural Science*, i cui contributi passati continuano a riflettersi in alcuni capitoli della presente edizione. Tra questi figurano Cori Bargmann, Uta Frith, James Gordon, A.J. Hudspeth, Conrad Gilliam, James E. Goldman, Thomas M. Jessell (deceduto), Jane M. Macpherson, James H. Schwartz (deceduto), Thomas Thach (deceduto) e Stephen Warren.

Siamo particolarmente grati ai curatori delle diverse sezioni del libro – Thomas D. Albright, Randy M. Bruno, Thomas M. Jessell (deceduto), C. Daniel Salzman, Joshua R. Sanes, Michael N. Shadlen, Daniel M. Wolpert e Huda Y. Zoghbi – che hanno svolto un ruolo fondamentale nel pianificare l'organizzazione generale delle loro sezioni e nel lavorare con gli autori per dare forma ai capitoli. Soprattutto, il debito più grande lo abbiamo con gli autori che hanno contribuito a questa edizione.

Infine, ringraziamo le nostre famiglie per il loro sostegno e la loro pazienza durante il processo editoriale.

# Collaboratori

## Laurence F. Abbott, PhD

William Bloor Professor of Theoretical Neuroscience

Co-Director, Center for Theoretical Neuroscience

Zuckerman Mind Brain Behavior Institute  
Department of Neuroscience, and  
Department of Physiology and Cellular Biophysics

Columbia University College of Physicians and Surgeons

## Ralph Adolphs, PhD

Bren Professor of Psychology, Neuroscience, and Biology

Division of Humanities and Social Sciences  
California Institute of Technology

## Thomas D. Albright, PhD

Professor and Conrad T. Prebys Chair  
The Salk Institute for Biological Studies

## David G. Amaral, PhD

Distinguished Professor

Department of Psychiatry and Behavioral Sciences

The MIND Institute

University of California, Davis

## Dora Angelaki, PhD

Center for Neural Science  
New York University

## Cornelia I. Bargmann, PhD

The Rockefeller University

## Ben A. Barres, MD, PhD<sup>†</sup>

Professor and Chair, Department of Neurobiology

Stanford University School of Medicine

## Allan I. Basbaum, PhD, FRS

Professor and Chair

Department of Anatomy

University California San Francisco

## Amy J. Bastian, PhD

Professor of Neuroscience, Neurology, and Physical Medicine and Rehabilitation

Department of Neuroscience

Johns Hopkins University

Director of the Motion Analysis Laboratory

Kennedy Krieger Institute

## Bruce P. Bean, PhD

Department of Neurobiology

Harvard Medical School

## Robert H. Brown, Jr, DPhil, MD

Professor of Neurology

Director, Program in Neurotherapeutics

University of Massachusetts Medical School

## Randy M. Bruno, PhD

Associate Professor

Kavli Institute for Brain Science

Mortimer B. Zuckerman Mind Brain

Behavior Institute

Department of Neuroscience

Columbia University

## Linda B. Buck, PhD

Professor of Basic Sciences

Fred Hutchinson Cancer Research Center

Affiliate Professor of Physiology and

Biophysics

University of Washington

## Stephen C. Cannon, MD, PhD

Professor and Chair of Physiology

Interim Chair of Molecular and Medical Pharmacology

David Geffen School of Medicine

University of California, Los Angeles

## David E. Clapham, MD, PhD

Aldo R. Castañeda Professor of

Cardiovascular Research, Emeritus

Professor of Neurobiology, Emeritus

Harvard Medical School

Vice President and Chief Scientific Officer

Howard Hughes Medical Institute

## Rui M. Costa, DVM, PhD

Professor of Neuroscience and Neurology

Director/CEO Zuckerman Mind Brain

Behavior Institute

Columbia University

## Aniruddha Das, PhD

Associate Professor

Department of Neuroscience

Mortimer B. Zuckerman Mind Brain

Behavior Institute

Columbia University

## J. David Dickman, PhD

Vivian L. Smith Endowed Chair of

Neuroscience

Department of Neuroscience

Baylor College of Medicine

## Trevor Drew, PhD

Professor

Groupe de Recherche sur le Système

Nerveux Central (GRSNC)

Department of Neurosciences

Université de Montréal

**Gammon M. Earhart, PT, PhD,**  
**FAPTA**  
 Professor of Physical Therapy,  
 Neuroscience, and Neurology  
 Washington University in St. Louis

**Joel K. Elmquist, DVM, PhD**  
 Professor, Departments of Internal  
 Medicine and Pharmacology  
 Director, Center for Hypothalamic  
 Research  
 Carl H. Westcott Distinguished Chair in  
 Medical Research  
 Maclin Family Professor in Medical Science  
 The University of Texas Southwestern  
 Medical Center

**Roger M. Enoka, PhD**  
 Professor  
 Department of Integrative Physiology  
 University of Colorado

**Gerald D. Fischbach, MD**  
 Distinguished Scientist and Fellow,  
 Simons Foundation  
 Executive Vice President for Health and  
 Biomedical Sciences, Emeritus  
 Columbia University

**Winrich Freiwald, PhD**  
 Laboratory of Neural Systems  
 The Rockefeller University

**Christopher D. Frith, PhD,**  
**FMedSci, FRS, FBA**  
 Emeritus Professor of Neuropsychology,  
 Wellcome Centre for Human  
 Neuroimaging  
 University College London  
 Honorary Research Fellow  
 Institute of Philosophy  
 School of Advanced Study  
 University of London

**Daniel Gardner, PhD**  
 Professor of Physiology and Biophysics  
 Departments of Physiology and Biophysics,  
 Neurology, and Neuroscience  
 Weill Cornell Medical College

**Esther P. Gardner, PhD**  
 Professor of Neuroscience and Physiology  
 Department of Neuroscience and  
 Physiology  
 Member, NYU Neuroscience Institute  
 New York University Grossman School of  
 Medicine

**Charles D. Gilbert, MD, PhD**  
 Arthur and Janet Ross Professor  
 Head, Laboratory of Neurobiology  
 The Rockefeller University

**T. Conrad Gilliam, PhD**  
 Marjorie I. and Bernard A. Mitchel  
 Distinguished Service Professor of  
 Human Genetics  
 Dean for Basic Science  
 Biological Sciences Division and Pritzker  
 School of Medicine  
 The University of Chicago

**Michael E. Goldberg, MD**  
 David Mahoney Professor of Brain and  
 Behavior  
 Departments of Neuroscience, Neurology,  
 Psychiatry, and Ophthalmology  
 Columbia University Vagelos College of  
 Physicians and Surgeons  
 Zuckerman Mind Brain Behavior Institute

**Joshua A. Gordon, MD, PhD**  
 Director, National Institute of Mental  
 Health

**David M. Holtzman, MD**  
 Department of Neurology, Hope Center for  
 Neurological Disorders  
 Knight Alzheimer's Disease Research Center  
 Washington University School of Medicine

**Fay B. Horak, PhD, PT**  
 Professor of Neurology  
 Oregon Health and Science University

**John P. Horn, PhD**  
 Professor of Neurobiology  
 Associate Dean for Graduate Studies  
 Department of Neurobiology  
 University of Pittsburgh School of Medicine

**Steven E. Hyman, MD**  
 Stanley Center for Psychiatric Research  
 Broad Institute of MIT and Harvard  
 University  
 Department of Stem Cell and Regenerative  
 Biology  
 Harvard University

**Jonathan A. Javitch, MD, PhD**  
 Lieber Professor of Experimental  
 Therapeutics in Psychiatry  
 Professor of Pharmacology  
 Columbia University Vagelos College of  
 Physicians and Surgeons  
 Chief, Division of Molecular Therapeutics  
 New York State Psychiatric Institute

**Thomas M. Jessell, PhD<sup>†</sup>**  
 Professor (Retired)  
 Department of Neuroscience and  
 Biochemistry and Biophysics  
 Columbia University

**John Kalaska, PhD**  
 Professeur Titulaire  
 Département de Neurosciences  
 Faculté de Médecine  
 l'Université de Montréal

**Eric R. Kandel, MD**  
 University Professor  
 Kavli Professor and Director, Kavli Institute  
 for Brain Science  
 Co-Director, Mortimer B. Zuckerman  
 Mind Brain Behavior Institute  
 Senior Investigator, Howard Hughes  
 Medical Institute  
 Department of Neuroscience  
 Columbia University

**Ole Kiehn, MD, PhD**  
 Professor, Department of Neuroscience  
 University of Copenhagen  
 Professor, Department of Neuroscience  
 Karolinska Institutet  
 Stockholm, Sweden

**John D. Koester, PhD**  
 Professor Emeritus of Clinical  
 Neuroscience  
 Vagelos College of Physicians and Surgeons  
 Columbia University

**Patricia K. Kuhl, PhD**  
 The Bezos Family Foundation  
 Endowed Chair in Early Childhood  
 Learning  
 Co-Director, Institute for Learning and  
 Brain Sciences  
 Professor, Speech and Hearing Sciences  
 University of Washington

**Joseph E. LeDoux, PhD**  
 Henry and Lucy Moses Professor of Science  
 Professor of Neural Science and Psychology  
 Professor of Psychiatry and Child and  
 Adolescent Psychiatry  
 NYU Langone Medical School  
 Director of the Emotional Brain Institute  
 New York University and Nathan Kline  
 Institute

**Stephen G. Lisberger, PhD**  
 Department of Neurobiology  
 Duke University School of Medicine



**Attila Losonczy, MD, PhD**  
 Professor, Department of Neuroscience  
 Mortimer B. Zuckerman Mind Brain  
 Behavior Institute  
 Kavli-Simons Fellow  
 Kavli Institute for Brain Science  
 Columbia University

**Bradford B. Lowell, MD, PhD**  
 Professor, Division of Endocrinology,  
 Diabetes, and Metabolism  
 Department of Medicine  
 Beth Israel Deaconess Medical Center  
 Program in Neuroscience  
 Harvard Medical School

**Geoffrey A. Manley, PhD**  
 Professor (Retired), Cochlear and Auditory  
 Brainstem Physiology  
 Department of Neuroscience  
 School of Medicine and Health Sciences  
 Cluster of Excellence "Hearing4all"  
 Research Centre Neurosensory Science  
 Carl von Ossietzky University  
 Oldenburg, Germany

**Eve Marder, PhD**  
 Victor and Gwendolyn Beinfeld University  
 Professor  
 Volen Center and Biology Department  
 Brandeis University

**Pascal Martin, PhD**  
 CNRS Research Director  
 Laboratoire Physico-Chimie Curie  
 Institut Curie, PSL Research University  
 Sorbonne Université  
 Paris, France

**Markus Meister, PhD**  
 Professor of Biology  
 Division of Biology and Biological  
 Engineering  
 California Institute of Technology

**Edvard I. Moser, PhD**  
 Kavli Institute for Systems Neuroscience  
 Norwegian University of Science and  
 Technology  
 Trondheim, Norway

**May-Britt Moser, PhD**  
 Kavli Institute for Systems Neuroscience  
 Norwegian University of Science and  
 Technology  
 Trondheim, Norway

**Eric J. Nestler, MD, PhD**  
 Nash Family Professor of Neuroscience  
 Director, Friedman Brain Institute  
 Dean for Academic and Scientific Affairs  
 Icahn School of Medicine at Mount Sinai

**Jens Bo Nielsen, MD, PhD**  
 Professor, Department of Neuroscience  
 University of Copenhagen  
 The Elsass Foundation  
 Denmark

**Donata Oertel, PhD<sup>†</sup>**  
 Professor of Neurophysiology  
 Department of Neuroscience  
 University of Wisconsin

**Franck Polleux, PhD**  
 Professor, Columbia University  
 Department of Neuroscience  
 Mortimer B. Zuckerman Mind Brain  
 Behavior Institute  
 Kavli Institute for Brain Science

**Peter Redgrave, PhD**  
 University Professor, Emeritus  
 Department of Psychology  
 University of Sheffield  
 United Kingdom

**Lewis P. Rowland, MD<sup>†</sup>**  
 Professor of Neurology and Chair Emeritus  
 Department of Neurology  
 Columbia University

**C. Daniel Salzman, MD, PhD**  
 Professor, Departments of Neuroscience  
 and Psychiatry  
 Investigator, Mortimer B. Zuckerman Mind  
 Brain Behavior Institute  
 Investigator, Kavli Institute for Brain  
 Science  
 Columbia University

**Joshua R. Sanes, PhD**  
 Jeff C. Tarr Professor of Molecular and  
 Cellular Biology  
 Paul J. Finnegan Family Director, Center  
 for Brain Science  
 Harvard University

**Clifford B. Saper, MD, PhD**  
 James Jackson Putnam Professor of  
 Neurology and Neuroscience  
 Harvard Medical School  
 Chairman, Department of Neurology  
 Beth Israel Deaconess Medical Center  
 Editor-in-Chief, *Annals of Neurology*

**Nathaniel B. Sawtell, PhD**  
 Associate Professor  
 Zuckerman Mind Brain Behavior Institute  
 Department of Neuroscience  
 Columbia University

**Thomas E. Scammell, MD**  
 Professor of Neurology  
 Beth Israel Deaconess Medical Center  
 Harvard Medical School

**Daniel L. Schacter, PhD**  
 William R. Kenan, Jr. Professor  
 Department of Psychology, Harvard  
 University

**Kristin Scott, PhD**  
 Professor  
 University of California, Berkeley  
 Department of Molecular and Cell Biology

**Stephen H. Scott, PhD**  
 Professor and GSK Chair in Neuroscience  
 Centre for Neuroscience Studies  
 Department of Biomedical and Molecular  
 Sciences  
 Department of Medicine  
 Queen's University  
 Kingston, Canada

**Michael N. Shadlen, MD, PhD**  
 Howard Hughes Medical Institute  
 Kavli Institute of Brain Science  
 Department of Neuroscience  
 Zuckerman Mind Brain Behavior Institute  
 Columbia University Irving Medical Center  
 Columbia University

**Nirao M. Shah, MBBS, PhD**  
 Department of Psychiatry and Behavioral  
 Sciences  
 Department of Neurobiology  
 Stanford University

**Krishna V. Shenoy, PhD**  
 Investigator, Howard Hughes Medical  
 Institute  
 Hong Seh and Vivian W. M. Lim Professor  
 Departments of Electrical Engineering,  
 Bioengineering, and Neurobiology  
 Wu Tsai Neurosciences Institute and  
 Bio-X Institute  
 Stanford University

**Daphna Shohamy, PhD**  
 Professor, Department of Psychology  
 Zuckerman Mind Brain Behavior Institute  
 Kavli Institute for Brain Science  
 Columbia University

**Steven A. Siegelbaum, PhD**  
 Chair, Department of Neuroscience  
 Gerald D. Fischbach, MD, Professor of  
 Neuroscience  
 Professor of Pharmacology  
 Columbia University

**Matthew W. State, MD, PhD**  
 Oberndorf Family Distinguished Professor  
 and Chair  
 Department of Psychiatry and Behavioral  
 Sciences  
 Weill Institute for Neurosciences  
 University of California, San Francisco

**Beth Stevens, PhD**  
 Boston Children's Hospital  
 Broad Institute of Harvard and MIT  
 Howard Hughes Medical Institute

**Thomas C. Südhof, MD**  
 Avram Goldstein Professor in the School of  
 Medicine  
 Departments of Molecular and Cellular  
 Physiology and of Neurosurgery  
 Howard Hughes Medical Institute  
 Stanford University

**David Sulzer, PhD**  
 Professor, Departments of Psychiatry,  
 Neurology, and Pharmacology  
 School of the Arts  
 Columbia University  
 Division of Molecular Therapeutics  
 New York State Psychiatric Institute

**Larry W. Swanson, PhD**  
 Department of Biological Sciences  
 University of Southern California

**Carol A. Tamminga, MD**  
 Professor and Chairman  
 Department of Psychiatry  
 UT Southwestern Medical School

**Marc Tessier-Lavigne, PhD**  
 President, Stanford University  
 Bing Presidential Professor  
 Department of Biology  
 Stanford University

**Richard W. Tsien, DPhil**  
 Druckenmiller Professor of Neuroscience  
 Chair, Department of Physiology and  
 Neuroscience  
 Director, NYU Neuroscience Institute  
 New York University Medical Center  
 George D. Smith Professor Emeritus  
 Stanford University School of Medicine

**Nicholas B. Turk-Browne, PhD**  
 Professor, Department of Psychology  
 Yale University

**Anthony D. Wagner, PhD**  
 Professor, Department of Psychology  
 Wu Tsai Neurosciences Institute  
 Stanford University

**Mark F. Walker, MD**  
 Associate Professor of Neurology  
 Case Western Reserve University  
 Staff Neurologist, VA Northeast Ohio  
 Healthcare System

**Xiaoqin Wang, PhD**  
 Professor  
 Laboratory of Auditory Neurophysiology  
 Department of Biomedical Engineering  
 Johns Hopkins University

**Gary L. Westbrook, MD**  
 Senior Scientist, Vollum Institute  
 Dixon Professor of Neurology  
 Oregon Health and Science University

**Daniel M. Wolpert, PhD, FMed-  
 Sci, FRS**  
 Department of Neuroscience  
 Mortimer B. Zuckerman Mind Brain  
 Behavior Institute  
 Columbia University

**Robert H. Wurtz, PhD**  
 Distinguished Investigator Emeritus  
 Laboratory of Sensorimotor Research  
 National Eye Institute  
 National Institutes of Health

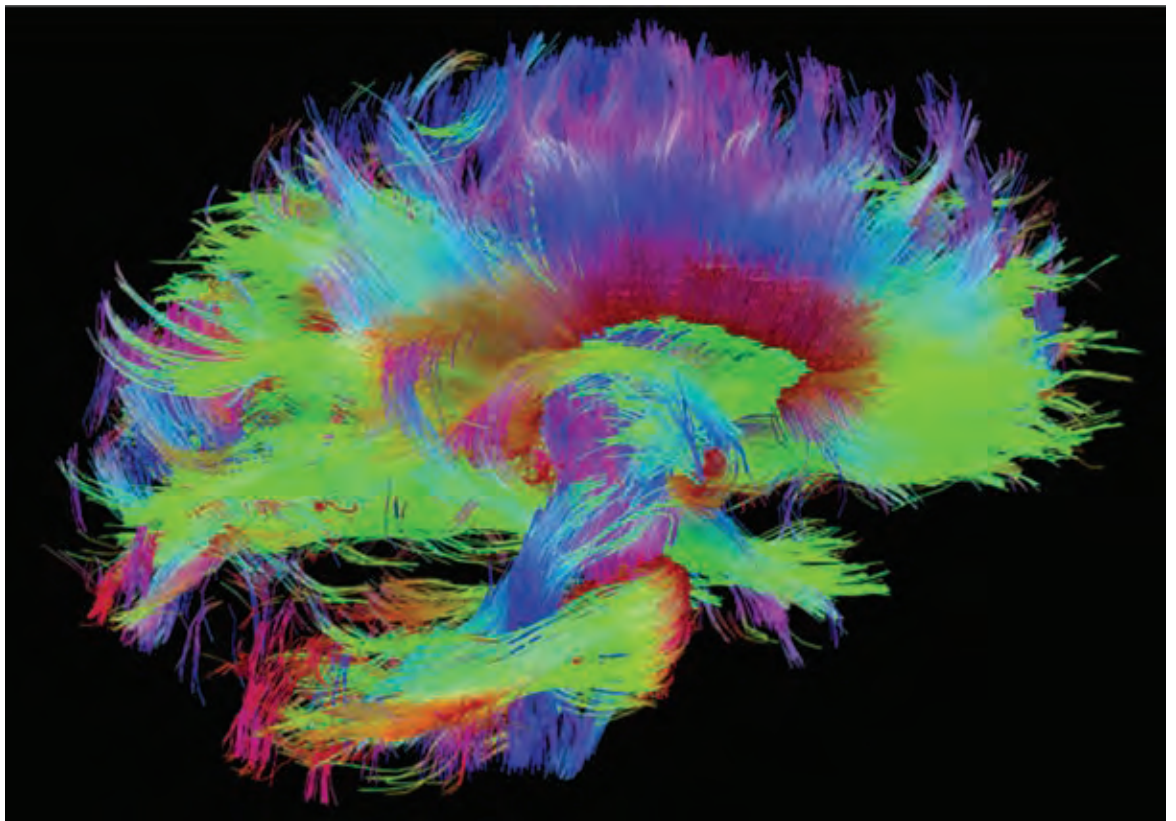
**Byron M. Yu, PhD**  
 Department of Electrical and Computer  
 Engineering  
 Department of Biomedical Engineering  
 Neuroscience Institute  
 Carnegie Mellon University

**Rafael Yuste, MD, PhD**  
 Columbia University  
 Professor of Biological Sciences  
 Director, Neurotechnology Center  
 Co-Director, Kavli Institute of Brain  
 Sciences  
 Ikerbasque Research Professor  
 Donostia International Physics Center  
 (DIPC)

**Huda Y. Zoghbi, MD**  
 Investigator, Howard Hughes Medical  
 Institute  
 Professor, Baylor College of Medicine  
 Director, Jan and Dan Duncan  
 Neurological Research Institute  
 Texas Children's Hospital

**Charles Zuker, PhD**  
 Departments of Neuroscience, and  
 Biochemistry and Molecular Biophysics  
 Columbia University  
 Howard Hughes Medical Institute

# Parte I



---

## Parte I

---

- Capitolo 1** Cervello e comportamento
- Capitolo 2** Geni e comportamento
- Capitolo 3** Cellule nervose, circuiti nervosi e comportamento
- Capitolo 4** Le basi neuroanatomiche del comportamento
- Capitolo 5** Le basi computazionali dei circuiti nervosi che mediano il comportamento
- Capitolo 6** Neuroimmagini e comportamento

### ***Pagina precedente***

Architettura delle fibre di sostanza bianca del cervello umano in cui è possibile osservare i fasci del corpo calloso e del tronco dell'encefalo. L'immagine è stata costruita a partire da dati di risonanza magnetica (RM) raccolti mediante la tecnica a spettro di diffusione (DSI, *Diffusion Spectrum Imaging*). Questa tecnica utilizza la quantità e la direzione preferenziale di diffusione delle molecole d'acqua per esaltare il contrasto nelle immagini di RM al fine di rivelare i fasci di assoni presenti all'interno dei tratti di fibre nervose. Il colore in cui sono riprodotte le fibre rispecchia la loro direzione: il decorso lungo gli assi trasversale, sagittale e longitudinale è raffigurato, rispettivamente, in rosso, verde e blu (il codice RGB – *red-green-blue* – rappresenta gli assi cartesiani *xyz*). (Dai dati del *Connectome Scanner*. Riproduzione autorizzata da USC Laboratory of Neuro Imaging e Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging. Consortium of the Human Connectome Project – [www.humanconnectomeproject.org](http://www.humanconnectomeproject.org).)





# Uno sguardo generale

Nella seconda metà del XX secolo, l'interesse principale dei biologi era rivolto allo studio dei problemi genetici. In questo primo scorcio del XXI secolo, l'attenzione si è spostata sullo studio delle neuroscienze e, in particolare, su quello della biologia della mente. Attualmente cerchiamo di comprendere i processi che ci permettono di percepire, agire, apprendere e ricordare. Come può il cervello, che è un organo relativamente piccolo (pesa soltanto circa un chilo e mezzo), riuscire a concepire l'infinito, a scoprire sempre nuove nozioni ed essere l'artefice dell'incredibile varietà individuale dei pensieri, dei sentimenti e delle azioni umane? In che modo capacità mentali così straordinarie sono distribuite all'interno di quest'organo? Qual è il rapporto che lega l'organizzazione anatomica e la fisiologia cellulare di una certa regione al suo ruolo mentale specifico? In che modo i geni contribuiscono all'espressione dei diversi comportamenti e come i processi dello sviluppo e dell'apprendimento arrivano a regolare l'espressione genica a livello delle cellule nervose? E come possono le diverse esperienze modificare il modo con cui il cervello si comporta davanti a eventi successivi e fino a che punto questo processo è inconscio? E, infine, quali sono i fondamenti nervosi delle malattie neurologiche e psichiatriche? In questa parte introduttiva dei *Principi di Neuroscienze* inizieremo ad affrontare questi problemi descrivendo come le neuroscienze moderne tentino di legare la logica computazionale della disposizione dei circuiti nervosi con le diverse espressioni mentali, cioè in che modo all'interno di particolari circuiti le attività delle diverse cellule nervose mediano processi mentali complessi.

Nel corso delle ultime decadi, importanti progressi tecnologici hanno aperto nuovi orizzonti allo studio scientifico del cervello. Oggi è ormai possibile collegare la dinamica cellulare che lega le connessioni fra diversi circuiti nervosi alle rappresentazioni cerebrali di particolari azioni percettive e motorie e correlare questi meccanismi interni con comportamenti direttamente osservabili. Le nuove tecniche di visualizzazione funzionale ci permettono di vedere il cervello umano in funzione, di identificare quali sono le regioni specifiche dell'encefalo associate con particolari modalità di pensiero e di sentimenti e di mettere in evidenza le loro modalità di connessione.

Nella prima parte di questo libro cercheremo di determinare in che misura è possibile localizzare le funzioni mentali in particolari regioni cerebrali. Prenderemo altresì in esame fino a che punto tali funzioni possano venire attribuite alle proprietà di singole cellule nervose, ai loro componenti molecolari e alle loro connessioni sinaptiche. Nelle ultime parti del volume esamineremo nei particolari i meccanismi alla base delle funzioni affettive e cognitive cerebrali, quali la percezione, l'azione, le motivazioni, le emozioni, l'apprendimento e la memoria.

Il cervello dell'Uomo è costituito da una rete formata da più di 80 miliardi di singole cellule nervose interconnesse fra loro in complessi sistemi rappresentati da circuiti nervosi, che costruiscono le nostre percezioni del mondo esterno, richiamano la nostra attenzione, guidano le nostre decisioni e compiono le nostre azioni. Perciò, il primo passo necessario per comprendere i meccanismi mentali è quello di sapere in che modo i neuroni si organizzino in circuiti capaci di generare segnali e in che modo comunichino fra loro attraverso la trasmissione sinaptica. Una delle idee di fondo che cercheremo di sviluppare in questo libro è che la specificità delle singole connessioni sinaptiche, formatesi nel corso dello sviluppo e plasmate attraverso l'esperienza, sta alla base del comportamento. Dovremo inoltre arrivare

a capire i fattori determinanti del comportamento, siano essi innati o ambientali, in cui i geni codificano proteine che controllano le fasi iniziali di sviluppo dei circuiti nervosi; in seguito, tali circuiti possono andare incontro a ulteriori modifiche, dovute a cambiamenti – dipendenti dall'esperienza – nell'espressione genica.

Attraverso l'applicazione di moderne tecniche di biologia cellulare e molecolare, di neuroimmagini, di modelli teorici e di osservazioni cliniche allo studio dei processi cognitivi, delle emozioni e del comportamento, sta emergendo una nuova scienza: la scienza della mente. Le neuroscienze sono arrivate a rafforzare l'idea, proposta per primo da Ippocrate più di duemila anni fa, che lo studio appropriato della mente deve cominciare dallo studio del cervello. La psicologia cognitiva e le teorie psicoanalitiche hanno messo l'accento sulla varietà e sulla complessità delle esperienze mentali dell'Uomo. Queste discipline escono oggi arricchite dalle scoperte neuroscientifiche sulle funzioni cerebrali. Il compito che ci si prospetta davanti è quello di realizzare uno studio dei processi mentali, solidamente legato alle neuroscienze sperimentali, che tenga interamente conto delle domande che concernono il modo con cui hanno origine le rappresentazioni interne e i diversi stati mentali.

Il nostro obiettivo non si limita semplicemente a esporre i fatti, ma ambisce a fornire i principi organizzativi, funzionali e computazionali del cervello. I principi delle neuroscienze non riducono la complessità del pensiero umano a un insieme di molecole o di formule matematiche. Di fronte alla complessità del cervello, su cui si basano la mente e il comportamento, essi permettono piuttosto di riconoscere e apprezzare bellezza ed eleganza Darwiniane. Ci si potrebbe chiedere se un'idea scaturita dall'esame dettagliato di un meccanismo nervoso di base possa condurre a intuizioni atte a comprendere funzioni cerebrali più complesse. Può l'organizzazione di un semplice riflesso spiegare un movimento volontario della mano? I meccanismi che guidano la formazione dei circuiti nervosi nel midollo spinale in via di sviluppo possono aiutare a comprendere quali siano quelli coinvolti nel memorizzare un evento? I processi nervosi che ci svegliano dallo stato di sonno sono forse simili a quelli che permettono a un processo inconscio di emergere alla nostra consapevolezza conscia? Il nostro auspicio è che i lettori siano catturati dall'approfondimento di questi principi. Non v'è dubbio, tuttavia, che si tratti di un lavoro in continua evoluzione.

*Parte a cura di Eric R. Kandel e Michael N. Shadlen*

# Cervello e comportamento

- 
- Sono stati proposti due modi alternativi di concepire le relazioni esistenti fra cervello e comportamento
  - Il cervello possiede regioni funzionalmente distinte
  - Le prove della localizzazione cerebrale delle facoltà cognitive risalgono agli studi sulle alterazioni del linguaggio
  - I processi mentali sono il prodotto di interazioni che si stabiliscono fra unità elementari di analisi localizzate nel cervello
- 

**P**robabilmente l'ultima frontiera delle scienze biologiche, la sfida finale, consiste nella comprensione delle basi biologiche su cui si posano lo stato di coscienza e i processi mentali che ci mettono in grado di percepire, di agire, di apprendere e di ricordare. Negli ultimi decenni, il considerevole livello di unitarietà raggiunto nella visione dei problemi biologici ci ha messo nelle condizioni di affrontare questa formidabile sfida. La conoscenza delle tecniche di sequenziamento dei geni e la capacità di risalire alle sequenze amminoacidiche partendo dalle proteine codificate dai geni hanno messo in evidenza una somiglianza imprevista fra le proteine del sistema nervoso e quelle appartenenti alle altre parti dell'organismo. È stato perciò possibile delineare un piano unitario delle funzioni cellulari che riunisce concettualmente in un unico schema tutta la biologia cellulare, ivi compresa la neurobiologia cellulare.

Il passaggio successivo – e, se vogliamo, quello più stimolante – di questo processo di unificazione della biologia è rappresentato dall'unione tra le ricerche in ambito psicologico, vale a dire gli studi sui processi mentali, e quelle che riguardano le neuroscienze, ovvero i meccanismi del funzionamento cerebrale. Il principio informatore di questo pro-

cesso di unificazione, attraverso il quale mente e corpo non vengono più considerati come entità separate, è la consapevolezza che ogni comportamento rappresenta il risultato di una funzione cerebrale. Ciò che, in generale, noi chiamiamo “la mente” altro non è che una serie di operazioni eseguite dal cervello. Le attività cerebrali non comprendono perciò soltanto comportamenti motori relativamente semplici come camminare, ma anche tutte le complesse attività cognitive che noi tendiamo a mettere in relazione con comportamenti essenzialmente umani, come il pensare, il parlare e, persino, il creare un'opera d'arte. Da ciò discende la concezione che tutti i disturbi del comportamento che caratterizzano le malattie psichiatriche, siano essi disturbi affettivi (dei sentimenti) o della sfera cognitiva (del pensiero), rappresentano alterazioni delle funzioni cerebrali.

In che modo miliardi di singole cellule nervose operano nel cervello per determinare la comparsa di comportamenti e di stati cognitivi e in che modo queste cellule possono essere a loro volta influenzate dalle condizioni dell'ambiente che le circonda, incluso il comportamento di altre persone? La spiegazione del comportamento in termini di attività cerebrale è il principale compito delle neuroscienze e il filo conduttore di questo volume sarà perciò quello di illustrare i progressi delle neuroscienze in quest'ambito.

Le neuroscienze devono affrontare continuamente alcuni problemi di fondo. Da un punto di vista biologico, qual è il livello appropriato di descrizione per comprendere l'elaborazione di un pensiero, il movimento di un arto, o il desiderio di compiere un movimento? Come mai un movimento risulta più o meno uniforme nella sua esecuzione o è prodotto involontariamente in determinate patologie neurologiche? Le risposte a tali domande possono emergere dall'analisi dell'espressione genica nelle cellule nervose, e di come essa regoli le proprietà elettriche dei neuroni. Avremo tuttavia bisogno anche della conoscenza dei circuiti nervosi che includono numerosi neuroni in regioni cerebrali specifiche e di come venga coordinata l'attività di specifici circuiti in molte aree cerebrali.

Esiste forse un livello di descrizione biologica maggiormente adatto? “Dipende”, è la risposta più immediata. Se l’obiettivo è quello di comprendere alcuni disturbi epilettici di origine genetica al fine di curarli, allora il sequenziamento del DNA e la misurazione delle proprietà elettriche di singoli neuroni potrebbero essere sufficienti per giungere a una terapia efficace. Se invece l’interesse verte sulla comprensione dell’apprendimento, della percezione e dei comportamenti di esplorazione spaziale, è allora verosimile che sia richiesta un’analisi dei sistemi di circuiti e di regioni cerebrali.

Lo scopo delle neuroscienze moderne è l’integrazione di tutti questi livelli specializzati in una scienza coerente. Un tale sforzo ci costringe ad affrontare nuove domande. Se i processi mentali possono essere localizzati in particolari regioni cerebrali, qual è la relazione che lega le proprietà anatomiche e fisiologiche di una certa regione con le sue specifiche funzioni? È forse richiesta una tipologia specifica di circuito nervoso per elaborare le informazioni visive, un’altra per analizzare il linguaggio e un’altra ancora per produrre sequenze motorie? O esistono piuttosto principi organizzativi comuni, condivisi da circuiti aventi funzioni diverse? Le computazioni nervose richieste per elaborare le informazioni sono meglio comprensibili come operazioni svolte da singole cellule o da popolazioni di neuroni? Le informazioni sono codificate dall’attività elettrica di singoli neuroni o sono distribuite tra popolazioni cellulari, in modo tale che qualsiasi cellula nervosa non contenga più informazioni di un bit casuale nella memoria di un computer? Come avremo modo di vedere, nelle neuroscienze le domande concernenti i livelli di organizzazione, la specializzazione cellulare e la localizzazione delle funzioni sono ricorrenti.

Per illustrare questi punti prenderemo in esame il modo con cui le neuroscienze moderne affrontano lo studio del linguaggio, un comportamento cognitivo distintivo degli esseri umani. Focalizzeremo largamente la nostra attenzione sulle operazioni svolte dalla corteccia cerebrale, che nell’Uomo è la regione del cervello più altamente sviluppata. Vedremo allora in che modo il cervello è organizzato in singole regioni funzionalmente distinte costituite da grandi popolazioni neuronali, e come l’apparato nervoso relativo a comportamenti altamente complessi possa essere analizzato prendendo in esame l’attività di gruppi specifici di neuroni interconnessi all’interno di regioni cerebrali particolari. Nel terzo capitolo considereremo il funzionamento a livello cellulare del circuito nervoso di un semplice comportamento riflesso, per illustrare in che modo i rapporti specifici fra segnali sensoriali e segnali motori conducano alla comparsa di un movimento.

### Sono stati proposti due modi alternativi di concepire le relazioni esistenti fra cervello e comportamento

Il modo attuale di considerare i rapporti fra cellule nervose, cervello e comportamento è andato via via emergendo nel corso del XX secolo dalla sintesi di cinque discipline sperimentali: l’anatomia, l’embriologia, la fisiologia, la farmacologia e la psicologia.

Nel II secolo, il medico greco Galeno propose la teoria secondo la quale i nervi sono condotti dove scorre, verso la periferia del corpo, un fluido secreto dal cervello e dal midollo spinale. Questa teoria rimase dominante nella medicina del mondo occidentale finché l’introduzione del microscopio non mise in chiaro la vera struttura delle cellule nervose. Tuttavia, solo verso la fine dell’Ottocento lo studio del tessuto nervoso divenne oggetto di ricerche specifiche per merito di un ricercatore italiano, Camillo Golgi, e di uno scienziato spagnolo, Santiago Ramón y Cajal, che fornirono le prime attendibili e dettagliate descrizioni della struttura delle cellule nervose, giungendo però a conclusioni piuttosto diverse tra loro in merito al funzionamento del cervello.

Golgi mise a punto il metodo di impregnazione argentea che permetteva la visualizzazione microscopica della struttura di tutto il neurone. In base a tali studi, egli concluse che i neuroni non sono cellule indipendenti e isolate l’una dall’altra, bensì agiscono insieme costituendo una rete continua di tessuto, o sincizio. Facendo uso della tecnica di Golgi, Ramón y Cajal osservò che i neuroni possiedono tipicamente un corpo cellulare e due principali tipi di appendici (o processi): i dendriti, che si ramificano ampiamente a partire da una delle estremità della cellula, e l’assone, che forma una specie di lungo cavo conduttore all’estremità opposta. Cajal concluse che il sistema nervoso non è un sincizio, ma è costituito da un reticolo di cellule distinte. Nel corso di questi studi, Ramón y Cajal delineò alcuni concetti chiave e fornì buona parte delle prime prove sperimentali della **dottrina del neurone**, il principio secondo il quale i singoli neuroni sono i componenti elementari da cui nascono i messaggi del sistema nervoso.

Intorno al 1920, l’embriologo americano Ross Harrison dimostrò che sia i dendriti sia l’assone sono espansioni che prendono origine dal corpo cellulare e si sviluppano anche *in vitro* da singoli neuroni isolati in coltura. Harrison confermò anche l’ipotesi di Ramón y Cajal che la porzione più prossimale dell’assone dà origine a un’espansione, detta **cono d’emergenza**, che guida l’assone in via di sviluppo verso la propria destinazione (sia essa rappresentata da altre cellule nervose o da elementi muscolari). Entrambe queste scoperte supportarono fortemente la teoria del neurone.

La prova finale definitiva della dottrina del neurone arrivò infine verso la metà degli anni ’50 del secolo scorso, con l’introduzione del microscopio elettronico. In quel periodo, infatti, una fondamentale ricerca di Sanford Palay dimostrò, al di là di ogni dubbio, l’esistenza delle sinapsi, ovvero di regioni specializzate dei neuroni che permettono la trasmissione elettrica o chimica fra essi.

Le ricerche di fisiologia del sistema nervoso ebbero inizio verso la fine del Settecento con la scoperta, da parte del medico e fisico italiano Luigi Galvani, che le cellule muscolari e le cellule nervose sono in grado di generare elettricità. Nel corso del XIX secolo, tre fisiologi tedeschi, Johannes Müller, Emil Du Bois-Reymond e Hermann von Helmholtz, gettarono le basi della moderna elettrofisiologia. Essi riuscirono a misurare la velocità di conduzione dell’attività elettrica lungo l’assone delle cellule nervose, e mostrarono inoltre che

l'attività elettrica di un neurone è in grado di influenzare in maniera prevedibile l'attività di una cellula adiacente.

L'influenza della farmacologia sulle nostre conoscenze del sistema nervoso e del comportamento ha inizio alla fine del XIX secolo, quando Claude Bernard in Francia, Paul Erlich in Germania e John Langley in Inghilterra dimostrarono che i farmaci non agiscono su una cellula in maniera casuale, ma si legano a recettori specifici generalmente localizzati sulla membrana citoplasmatica. Questa nozione portò alla scoperta che le cellule nervose possono comunicare fra loro mediante stimoli chimici.

Le ricerche psicologiche sul comportamento hanno origine con l'inizio della cultura occidentale, dal pensiero degli antichi filosofi greci rivolto allo studio delle cause del comportamento e alle relazioni intercorrenti fra mente e cervello. Nei secoli successivi emersero due correnti principali. Nel XVII secolo Cartesio affermò l'esistenza di una netta distinzione fra corpo e mente. In questa *visione dualistica* le percezioni, il movimento, la memoria, i desideri e le passioni, vale a dire tutto ciò che si può osservare anche negli animali inferiori, provengono dal cervello. Ma la **mente**, vale a dire le funzioni mentali superiori e l'esperienza consapevole, che caratterizzano il comportamento umano, non è rappresentata nel cervello o in qualsiasi altra parte del corpo ma risiede nell'anima, cioè in un'entità spirituale. Cartesio sosteneva che l'anima comunica con il cervello tramite una piccola struttura presente sulla linea mediana, vale a dire la ghiandola pineale. La posizione di Cartesio ha avuto un'influenza minore sulla filosofia moderna o sulle neuroscienze. Di fatto, la premessa alla base delle neuroscienze consiste nel fatto che la mente sia un prodotto del cervello e della sua attività nervosa. Con questo non si intende che lo scopo delle neuroscienze sia quello di sminuire la mente attraverso un approccio riduzionistico ai suoi componenti biologici; si tratta, piuttosto, di comprendere la biologia della mente.

Un primo sforzo di riunire in una visione unitaria concetti biologici e psicologici, nello studio del comportamento, fu tentato agli inizi dell'Ottocento dal medico e neuroanatomico viennese Franz Joseph Gall, che avanzò una concezione radicalmente innovativa del corpo e della mente. Egli affermò che il cervello è la sede della mente e che tutte le funzioni mentali sono racchiuse nel cervello, respingendo perciò l'idea Cartesiana che mente e cervello fossero entità separate. Sostenne inoltre che la corteccia cerebrale non è un organo unitario ma comprende al proprio interno molti organi specializzati diversi, ciascuno dei quali è deputato a controllare una funzione specifica. Gall affermò l'esistenza di almeno 27 regioni diverse della corteccia cerebrale (altre vennero aggiunte in seguito), a ciascuna delle quali corrisponde una particolare facoltà mentale (Figura 1.1). Egli localizzò nella parte anteriore del cervello la sede di processi intellettivi come la capacità di valutare i rapporti di causa-effetto, di eseguire calcoli e di concepire l'ordine delle cose. Altre caratteristiche istintive come l'amore romantico e la combattività furono localizzate da Gall nella parte posteriore del cervello. Perfino ai comportamenti umani più astratti, come la generosità, la riservatezza e lo spirito religioso, fu assegnata una sede cerebrale.



**Figura 1.1** Antica mappa delle localizzazioni funzionali nel cervello. Secondo la teoria frenologica del XIX secolo, caratteristiche complesse del carattere come la combattività, la spiritualità, la speranza e la solerzia sono sotto il controllo di “organi” specializzati, aree specifiche della corteccia cerebrale che si espandono man mano che le proprietà del carattere si sviluppano. Si riteneva che queste espansioni di zone localizzate della corteccia determinassero la comparsa di solchi e rilievi caratteristici sulla superficie del cranio soprastante, dall’esame dei quali era possibile determinare il carattere delle persone. Questa mappa, ripresa da un disegno degli inizi dell’Ottocento, illustra la sede di 42 “organi” intellettuali ed emotivi.

Sebbene la teoria di Gall in merito all’unità tra corpo e mente – nonché la sua idea della localizzazione di determinate funzioni in regioni cerebrali specifiche – si sia dimostrata corretta, l’attuale concezione principale sostiene che numerose funzioni complesse della mente siano più verosimilmente altamente distribuite. Inoltre, il metodo scelto da Gall per identificare le localizzazioni cerebrali era estremamente elementare. Invece di localizzare le funzioni cerebrali sperimentalmente osservando il cervello, per porre in correlazione le alterazioni delle proprietà mentali con le lesioni insorte in particolari regioni a seguito di un tumore o di un ictus, Gall respinse tutte le prove che derivavano dallo studio di lesioni cerebrali messe in evidenza mediante esami clinici o prodotte chirurgicamente negli animali da esperimento. Influenzato dalla credenza popolare che i tratti fisionomici degli individui potessero essere la spia del loro carattere, Gall riteneva che i solchi e i rilievi che appaiono sul cranio di persone altamente dotate di particolari facoltà cognitive potessero indicare la sede cerebrale di quelle stesse facoltà. Egli ipotizzò che le dimensioni di un’area cerebrale fossero in relazione con la rispettiva importanza delle facoltà mentali presenti in quella regione. Di conseguenza, l’esercizio prolungato di una certa facoltà



mentale avrebbe, secondo Gall, determinato un aumento volumetrico della regione cerebrale corrispondente, e questa crescita avrebbe determinato a sua volta una sporgenza sulla superficie soprastante del cranio.

Questa idea insorse in Gall fin da bambino, quando gli parve di osservare che i compagni di scuola più bravi nel memorizzare i compiti scolastici avessero gli occhi sporgenti. Gall arrivò allora alla conclusione che ciò fosse la conseguenza di un particolare sviluppo delle regioni frontali del cervello connesse con la memoria verbale. Egli perfezionò ulteriormente questa teoria quando, da giovane medico, fu assunto in un ricovero per malati mentali a Vienna. Qui egli iniziò una serie di studi su pazienti affetti da monomania, una forma mentale caratterizzata da un interesse morboso verso qualche idea chiave o dal desiderio impellente di impegnarsi in certi comportamenti estremi, come il furto e l'omicidio o l'eroticismo e la religiosità, spinti al massimo grado. Il ragionamento di Gall fu che, siccome questi pazienti apparivano del tutto normali per ciò che riguardava tutti gli altri comportamenti, l'alterazione cerebrale doveva essere strettamente delimitata e poteva di conseguenza essere localizzata esaminando il cranio dei pazienti. Le ricerche di Gall relative alla localizzazione delle funzioni cerebrali nelle diverse parti del cervello diedero origine a una disciplina che cercava di determinare la personalità e il carattere degli individui sulla base della forma dettagliata della loro superficie cranica e che fu in seguito chiamata **frenologia**.

Verso la fine del secondo decennio del XIX secolo, le idee di Gall vennero sottoposte ad analisi sperimentale dal fisiologo francese Pierre Flourens. Utilizzando animali da esperimento, Flourens praticò l'ablazione di alcuni dei centri funzionali identificati da Gall nel cervello e, a propria volta, cercò di stabilire il contributo specifico di questi cosiddetti "organi cerebrali" nel determinare il comportamento. Da queste ricerche Flourens arrivò alla conclusione che le singole regioni cerebrali non possono essere ritenute responsabili dell'espressione di comportamenti specifici, ma che tutte le regioni del sistema nervoso, e in particolare gli emisferi cerebrali del telencefalo, svolgono un proprio ruolo in ogni funzione mentale. Flourens sostenne che ogni parte di ciascun emisfero cerebrale contribuisca a tutte le funzioni che spettano all'emisfero stesso. Una lesione limitata a un'area specifica di un emisfero cerebrale doveva perciò influire allo stesso modo su tutte le funzioni superiori. Flourens scriveva nel 1823: "Tutte le percezioni e tutti gli atti volontari hanno la stessa sede in questi organi (cerebrali); le facoltà di percepire, di concepire o di volere non rappresentano perciò che i diversi aspetti di una facoltà essenzialmente unitaria".

La rapida e quasi generale accettazione di questi concetti (in seguito divenuti noti sotto il nome di **teoria dei campi cerebrali associati**) era basata solo in parte sul lavoro sperimentale di Flourens. Essa rappresentava anche una reazione culturale contro la concezione riduzionistica che la mente umana possa essere un organo biologico, che non vi sia un'anima, che ogni processo mentale possa essere ridotto a una serie di attività che si svolgono all'interno di parti diverse del cervello e che le facoltà mentali possano essere sviluppate

con l'esercizio. Tutte idee, queste, che apparivano inaccettabili alle gerarchie religiose e all'aristocrazia terriera europea dell'epoca.

La teoria dei campi cerebrali associati fu seriamente messa in discussione verso la metà del XIX secolo dall'opera di alcuni neurologi, il francese Paul Pierre Broca, il tedesco Carl Wernicke e l'inglese J. Hughlings Jackson. Per esempio, nel corso dei suoi studi sull'epilessia focale, forma morbosa caratterizzata da convulsioni che prendono inizio in parti determinate del corpo, Jackson dimostrò che singole attività motorie e sensoriali possono essere ascritte a parti diverse della corteccia cerebrale. Gli studi sulle localizzazioni cerebrali di Broca, Wernicke e Jackson furono poi estesi a livello cellulare da Charles Sherrington e da Ramón y Cajal e formulati in un'ipotesi delle funzioni cerebrali detta **connessionismo cellulare**. Secondo questa teoria, i singoli neuroni sono le unità responsabili dei messaggi del sistema nervoso; essi appaiono raggruppati in unità funzionali e sono connessi l'un l'altro in maniera precisa. Le ricerche di Wernicke e quelle del neurologo francese Jules Dejerine dimostrarono che manifestazioni diverse del comportamento sono mediate da regioni cerebrali diverse, interconnesse fra loro.

Le prime prove convincenti sulle localizzazioni cerebrali nacquero dagli studi sui meccanismi cerebrali che danno origine al linguaggio. Tuttavia, prima di prendere in considerazione gli studi clinici e anatomici più importanti, sarà utile dare un breve sguardo alla struttura generale del cervello e alle sue principali regioni anatomiche. A tal fine, occorre definire alcuni termini topografici essenziali utilizzati in neuroanatomia per descrivere le relazioni spaziali tridimensionali tra le porzioni del cervello e del midollo spinale. Questi termini sono introdotti nel **Box 1.1** e nella **Figura 1.2**.

## Il cervello possiede regioni funzionalmente distinte

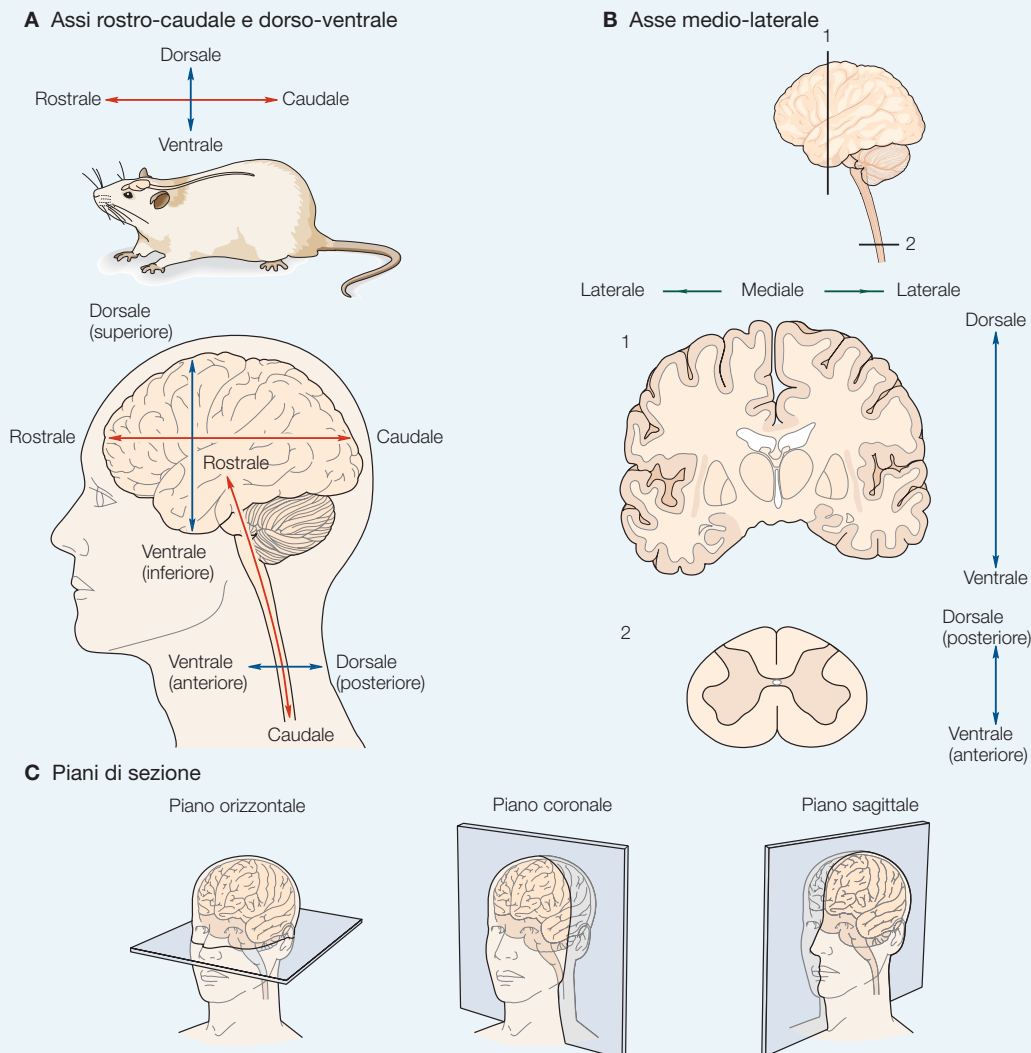
Il sistema nervoso centrale è una struttura bilaterale e perlopiù simmetrica, formata da due parti principali: il midollo spinale e l'encefalo. L'encefalo comprende inoltre sei strutture principali: il bulbo, il ponte, il mesencefalo, il cervelletto, il diencefalo e gli emisferi cerebrali (**Box 1.2** e **Figura 1.3**). Ciascuna di esse comprende a propria volta gruppi diversi di neuroni, caratterizzati da una connettività e da uno sviluppo distinti. In bulbo, ponte, mesencefalo e diencefalo i neuroni sono spesso raggruppati separatamente in agglomerati, chiamati nuclei. La superficie di cervello e cervelletto è formata invece da un foglio largamente ripiegato di neuroni, che prende rispettivamente il nome di corteccia cerebrale e corteccia cerebellare; in esso, le cellule nervose sono organizzate in strati caratterizzati da architetture stereotipate di connettività. Il cervello contiene inoltre alcune strutture situate al di sotto della corteccia (e denominate pertanto sottocorticali), tra cui i gangli della base e l'amigdala (**Figura 1.4**).

Le moderne tecniche di neuroimmagini rendono possibile l'osservazione diretta dell'attività di queste strutture *in vivo* (Capitolo 6). La visualizzazione cerebrale viene usata

### Box 1.1 Termini neuroanatomici di orientamento spaziale

La localizzazione e l'orientamento del sistema nervoso centrale all'interno del corpo sono descritti utilizzando tre assi di riferimento: l'asse rostro-caudale, l'asse dorso-ventrale e quello medio-laterale (Figura 1.2). Questi termini permettono la descrizione neuroanatomica delle relazioni spaziali

tra le parti del cervello e del midollo spinale. Essi facilitano il paragone tra cervelli di individui della stessa specie nel corso dello sviluppo o nel caso di una patologia. Inoltre, facilitano il paragone tra specie animali diverse, per esempio al fine di comprendere l'evoluzione cerebrale.



**Figura 1.2** Il sistema nervoso centrale è descritto attraverso tre assi maggiori. (Modificata, con autorizzazione, da Martin, 2003.)

**A.** *Rostrale* significa in direzione del naso e *caudale* in direzione della coda. *Dorsale* significa in direzione del dorso dell'animale e *ventrale* in direzione del ventre. Nei mammiferi meno evoluti l'orientamento di questi due assi rimane inalterato durante lo sviluppo fino all'età adulta. Negli esseri umani e in altri primati maggiormente evoluti l'asse longitudinale si flette approssimativamente di 110° all'altezza del tronco dell'encefalo. Per via di tale flessione, i medesimi riferimenti spaziali assumono significati diversi a seconda che ci si riferisca a strutture situate al di sopra o al di sotto di essa. Al di sotto della flessione, nel midollo spinale, rostrale significa in direzione del capo, caudale in direzione

del cocchige (l'estremità inferiore della colonna vertebrale), ventrale (anteriore) in direzione del ventre e dorsale (posteriore) in direzione del dorso. Al di sopra di essa, rostrale significa in direzione del naso, caudale in direzione della parte posteriore del capo, ventrale in direzione della mandibola e dorsale in direzione della parte superiore del capo. Il termine *superiore* è spesso utilizzato come sinonimo di dorsale, mentre *inferiore* assume lo stesso significato di ventrale.

**B.** *Mediale* significa in direzione della linea mediana del cervello e *laterale* in direzione opposta.

**C.** Quando i cervelli vengono sezionati per essere analizzati, le sezioni sono tipicamente eseguite su uno di questi piani cardinali: orizzontale, coronale o sagittale.

## Box 1.2 Organizzazione anatomica del sistema nervoso centrale

Il **midollo spinale** rappresenta la parte più caudale del sistema nervoso centrale, riceve e analizza le informazioni sensoriali provenienti dalla cute, dalle articolazioni e dai muscoli degli arti e del tronco e controlla i movimenti degli arti e del tronco. È suddiviso in una regione cervicale, toracica, lombare e sacrale (**Figura 1.3A**).

Il midollo spinale si continua rostralmente nel **tronco dell'encefalo**, che comprende il bulbo, il ponte e il mesencefalo. Il tronco dell'encefalo riceve le informazioni sensoriali che provengono dalla cute e dai muscoli del capo e provvede al controllo dei muscoli della testa. Nel tronco decorrono anche informazioni che provengono dal midollo spinale e proiettano al cervello e viceversa. Il tronco è anche deputato alla regolazione del livello di allerta e di consapevolezza attraverso le strutture della formazione reticolare.

Il tronco dell'encefalo contiene anche numerosi raggruppamenti di cellule nervose che costituiscono i nuclei dei nervi cranici. Alcuni di questi nuclei ricevono informazioni dalla cute e dai muscoli del capo; altri provvedono al controllo motorio dei muscoli della faccia, del collo e degli occhi; altri ancora sono specializzati per l'analisi delle informazioni che provengono da tre organi di senso speciale: l'udito, il senso dell'equilibrio e il gusto.

Il **bulbo** sta direttamente sopra al midollo spinale e comprende numerosi centri responsabili di alcune funzioni viscerali di importanza vitale come la digestione, il respiro e il controllo del ritmo cardiaco.

Il **ponte** è situato cranialmente rispetto al bulbo e trasporta informazioni relative al movimento che provengono dagli emisferi cerebrali e sono destinate al cervelletto.

Il **cervelletto**, localizzato dietro il ponte, modula la forza e l'ampiezza dei movimenti ed è implicato nell'apprendimento di abilità motorie. È connesso funzionalmente alle tre porzioni principali del tronco dell'encefalo: il bulbo, il ponte e il mesencefalo.

Il **mesencefalo** sta rostralmente al ponte e controlla molte funzioni sensoriali e motorie, compresi i movimenti oculari e la coordinazione dei riflessi visivi e uditivi.

Il **diencefalo** è in posizione rostrale rispetto al mesencefalo e contiene due diverse strutture. La prima, il **talamo**, analizza la maggior parte delle informazioni che raggiungono la corteccia cerebrale provenendo dal resto del sistema nervoso. L'altra, l'**ipotalamo**, regola le funzioni del sistema nervoso autonomo, del sistema endocrino e le funzioni viscerali.

Il **cervello** contiene i due emisferi cerebrali, ciascuno dei quali comprende uno strato esterno fortemente convoluto (la **corteccia cerebrale**) e tre strutture localizzate in profondità, che compongono i gangli della base, l'ippocampo e i nuclei dell'amigdala.

I **gangli della base**, che includono il nucleo caudato, il putamen e il globo pallido, regolano l'esecuzione motoria e l'apprendimento di movimenti e comportamenti abituali, due forme di memoria a cui ci si riferisce come memoria implicita; l'**ippocampo** è fondamentale per la conservazione della memoria di persone, luoghi, oggetti ed eventi, una forma di memoria a cui si fa riferimento come esplicita, mentre

i **nuclei dell'amigdala** coordinano le risposte endocrine e quelle del sistema nervoso vegetativo in rapporto con gli stati emotivi, compresa la memoria delle situazioni di pericolo, un'altra forma di memoria implicita.

Ciascun emisfero cerebrale è suddiviso in quattro lobi differenti: frontale, parietale, occipitale e temporale (**Figura 1.3B**). Questi lobi sono associati a funzioni diverse, sebbene le aree corticali siano tutte altamente interconnesse e possano partecipare a un elevato numero di funzioni cerebrali. Il lobo occipitale riceve informazioni visive ed è fondamentale in tutti gli aspetti della visione.

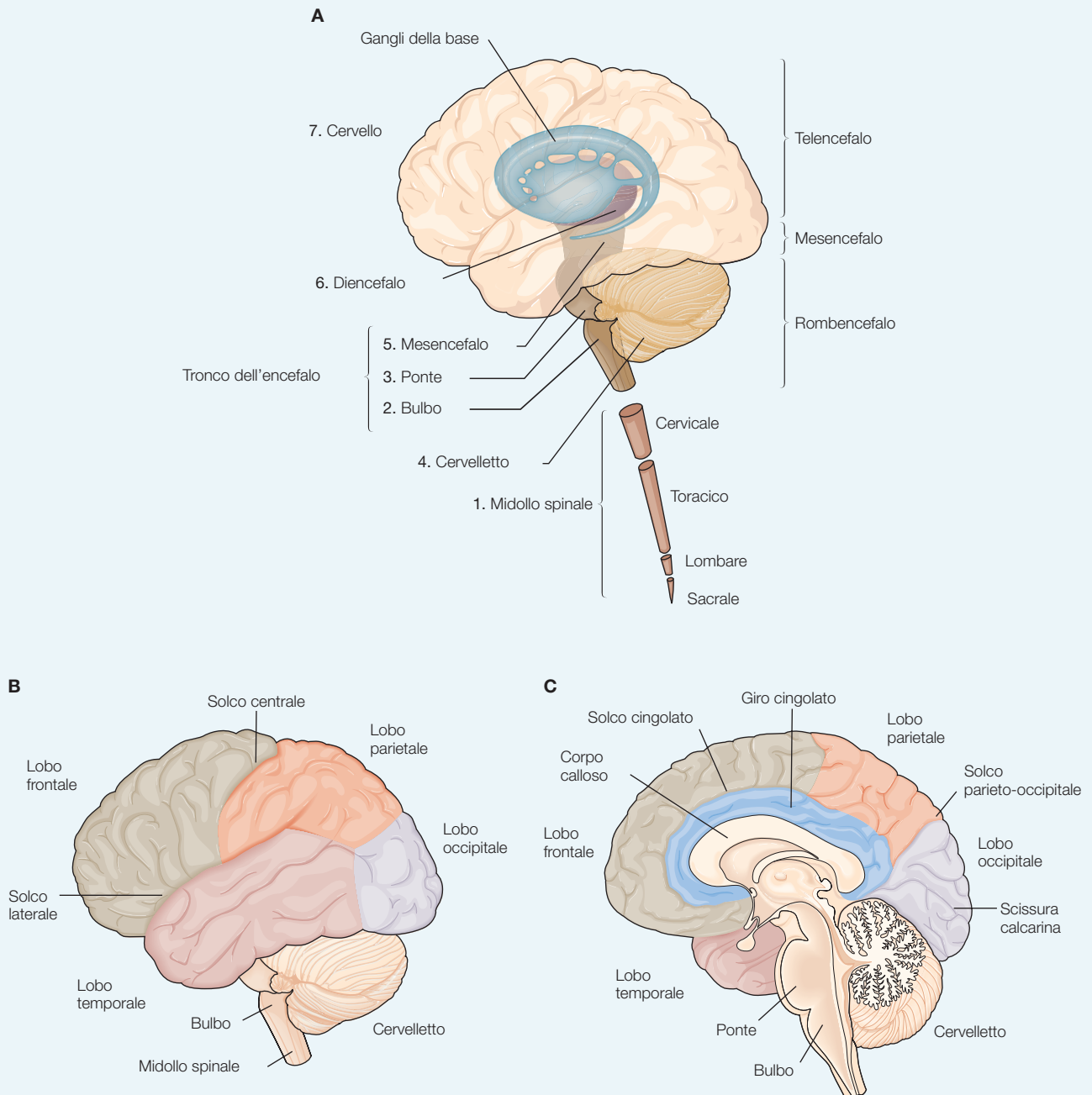
Le informazioni provenienti dal lobo occipitale sono successivamente elaborate attraverso due vie principali. La via dorsale, che connette il lobo occipitale al lobo parietale, è coinvolta nella localizzazione e nella manipolazione di oggetti situati all'interno dello spazio visivo.

La via ventrale, che connette il lobo occipitale al lobo temporale, è coinvolta nell'identificazione degli oggetti, compreso il riconoscimento dei singoli volti. Il lobo temporale è importante anche per l'elaborazione delle informazioni uditive (e, in profondità al di sotto della sua superficie, contiene anche l'ippocampo e l'amigdala). I lobi frontali sono fortemente interconnessi con tutte le aree corticali e sono importanti per l'elaborazione cognitiva più complessa e per la pianificazione motoria.

La corteccia è situata approssimativamente per due terzi della propria superficie all'interno dei solchi, e molti giri sono coperti dai lobi corticali sovrastanti. L'estensione totale della corteccia può essere osservata *post mortem* – per esempio, durante un'autopsia – separando gli emisferi (così da rivelarne la superficie mediale) e sezionando il cervello (**Figura 1.4**). La maggior parte di queste informazioni può essere osservata anche nel cervello *in vivo* mediante le moderne tecniche di neuroimmagini (**Figura 1.5**; Capitolo 6). Queste tecniche offrono anche una visione della sostanza bianca e della sostanza grigia sottocorticale.

Due regioni importanti della corteccia cerebrale, non visibili sulla convessità emisferica, sono le cortecce cingolata e insulare. La corteccia cingolata è situata dorsalmente rispetto al corpo calloso ed è importante per la regolazione degli stati emotivi, per la percezione del dolore e per la cognizione. La corteccia insulare, che giace in profondità tra i lobi frontale, parietale e temporale sovrastanti, riveste un ruolo importante nelle emozioni, nell'omeostasi e nella percezione del gusto. Queste sezioni offrono anche la possibilità di esaminare il **corpo calloso**, l'importante *tratto di fibre* assonali che connette i due emisferi.

Le varie regioni cerebrali descritte poc'anzi sono spesso suddivise in tre regioni più estese: il **rombencefalo** (che comprende il bulbo, il ponte e il cervelletto), il **mesencefalo** (che comprende il tetto, la sostanza nera, la formazione reticolare e la sostanza grigia periacqueduttale) e il **telencefalo** (che comprende il diencefalo e gli emisferi cerebrali). Insieme, il mesencefalo e il rombencefalo (escluso il cervelletto) comprendono le stesse strutture del tronco dell'encefalo. L'organizzazione anatomica del sistema nervoso è descritta in maggior dettaglio nel Capitolo 4.



**Figura 1.3** Suddivisioni del sistema nervoso centrale.

**A.** Il sistema nervoso centrale può venir suddiviso in sette regioni principali: procedendo dalla regione più caudale, il midollo spinale, troviamo poi il tronco dell'encefalo (bulbo, ponte e mesencefalo), il diencefalo (contenente talamo e ipotalamo) e infine il telencefalo o cervello (corteccia cerebrale, sostanza bianca sottostante a essa, nuclei sottocorticali e gangli della base).

**B.** I quattro lobi cerebrali principali prendono il nome dalle ossa craniche che li ricoprono. Questa visione laterale del cervello mostra solamente l'emisfero cerebrale sinistro. Il solco centrale

separa i lobi frontale e parietale. Il solco laterale separa il lobo frontale dal temporale. La corteccia motoria primaria occupa il giro immediatamente rostrale al solco centrale. La corteccia somatosensoriale primaria occupa il giro immediatamente caudale al solco centrale.

**C.** Un'ulteriore suddivisione del cervello è apprezzabile quando gli emisferi sono separati, come in questa visione mediale dell'emisfero destro. Il corpo calloso contiene un grande fascio di assoni che connette i due emisferi. La corteccia cingolata fa parte della corteccia cerebrale che circonda il corpo calloso. La corteccia visiva primaria occupa la scissura calcarina.

(continua)

# L'accrescimento degli assoni e la guida verso i loro bersagli

- 
- **Le differenze tra gli assoni e i dendriti cominciano a comparire nelle prime fasi dello sviluppo**
  - **I dendriti vengono modellati da fattori intrinseci ed estrinseci**
  - **Il cono di accrescimento è sia un trasduttore sensoriale sia una struttura motoria**
  - **Gli assoni vengono guidati verso i loro bersagli da segnali molecolari**
  - **L'accrescimento degli assoni delle cellule gangliari retiniche viene indirizzato mediante una serie di fasi distinte**
  - **Gli assoni di alcuni neuroni spinali sono guidati attraverso la linea mediana**
- 

**N**ei due capitoli precedenti abbiamo visto in che modo i neuroni vengano generati in numero appropriato, nei tempi corretti e nelle sedi più idonee. Queste prime fasi dello sviluppo creano le condizioni affinché si manifestino in seguito altri eventi, che guidano i neuroni nella formazione di connessioni funzionalmente appropriate con le cellule bersaglio. Per formare tali connessioni, i neuroni devono emettere lunghi processi – gli assoni e i dendriti – attraverso i quali possono connettersi alle cellule postsinaptiche e ricevere afferenze sinaptiche da altri neuroni. In questo capitolo esamineremo il modo in cui i neuroni producono assoni e dendriti, nonché come gli assoni vengono guidati verso i propri bersagli.

Cominceremo il capitolo illustrando il modo in cui determinati processi neuronali diventano assoni, mentre altri formano i dendriti. Descriveremo successivamente l'assone in via di accrescimento, che può portarsi a grandi distanze e deve

ignorare molti bersagli neuronali prima di terminare nella regione corretta per riconoscere i propri bersagli sinaptici. Dopo aver considerato le strategie attraverso cui l'assone supera tali difficoltà, illustreremo infine le caratteristiche generali della guida assonale esaminando lo sviluppo di due vie di assoni studiate in modo molto approfondito: la via che convoglia informazioni visive dalla retina al sistema nervoso centrale e la via che ritrasmette informazioni sensoriali cutanee dal midollo spinale al cervello.

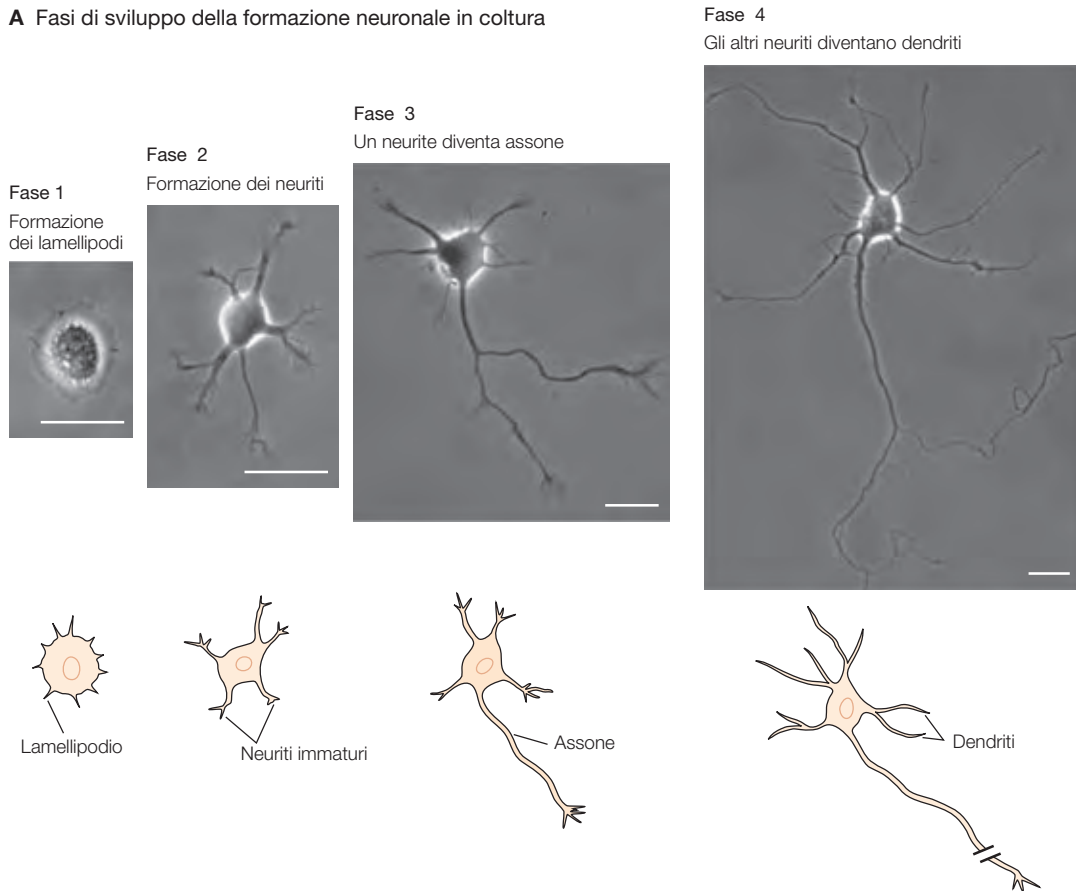
## Le differenze tra gli assoni e i dendriti cominciano a comparire nelle prime fasi dello sviluppo

I processi dei neuroni sono molto diversi per lunghezza, spessore, caratteristiche delle proprie ramificazioni terminali e organizzazione molecolare. Ciononostante, la maggior parte dei processi neuronali rientra in una di due categorie funzionali: gli assoni e i dendriti. Oltre un secolo fa, Santiago Ramón y Cajal ipotizzò che alla base di questa classificazione stia la capacità dei neuroni di trasmettere informazioni in una particolare direzione, ipotesi che egli denominò legge della polarizzazione dinamica. Cajal scrisse che “la trasmissione dell'impulso nervoso avviene sempre dalle ramificazioni dendritiche e dal corpo cellulare all'assone”. Nei decenni precedenti all'applicazione di metodi elettrofisiologici per la verifica di questa ipotesi, questa legge ha fornito un mezzo per analizzare i circuiti nervosi con tecniche istologiche. Anche se sono state trovate delle eccezioni, essa rimane a tutt'oggi un principio basilare che mette in relazione struttura e funzione del sistema nervoso e pone in risalto l'importanza di conoscere in che modo i neuroni acquisiscono la propria forma polarizzata.

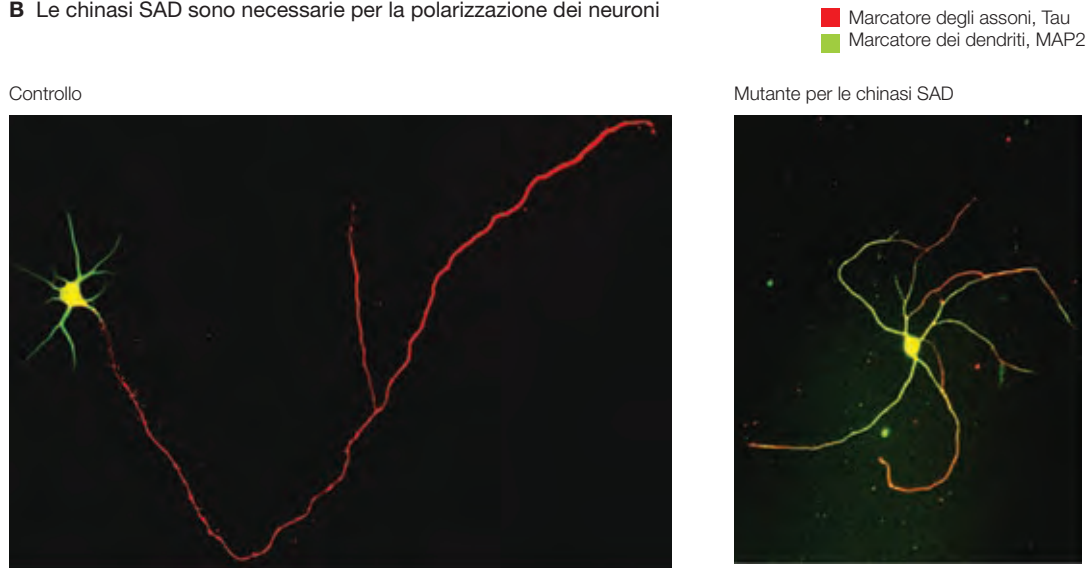
I progressi nel comprendere come avviene la polarizzazione neuronale giungono in gran parte da studi di neuroni provenienti dal cervello di roditori e fatti crescere in coltura. I neuroni dell'ippocampo fatti crescere isolatamente sviluppa-



**A Fasi di sviluppo della formazione neuronale in coltura**



**B Le chinasi SAD sono necessarie per la polarizzazione dei neuroni**



**Figura 47.1** La differenziazione degli assoni e dei dendriti contrassegna la comparsa della polarità del neurone.

**A.** Quattro fasi del processo di polarizzazione di un neurone dell'ippocampo che si sviluppa in coltura. (Modificata, con autorizzazione, da Kaech & Banker, 2006. Copyright © 2007 Springer Nature.)

**B.** I neuroni dell'ippocampo che crescono in coltura posseggono numerosi dendriti di piccola lunghezza e grande diametro che contengono grandi quantità della proteina associata ai microtubuli

MAP2. Posseggono anche un unico assone di grande lunghezza che viene contrassegnato da una forma defosforilata della proteina associata ai microtubuli Tau (*a sinistra*). Un neurone in coltura isolato da un topo mutante manca dell'espressione di un gene della famiglia *Par* (chinasi SAD). Il neurone genera neuriti che esprimono sia Tau sia MAP2, che sono contrassegni tipici, rispettivamente, degli assoni e dei dendriti. La lunghezza e il diametro di questi neuriti sono intermedi fra quelli degli assoni e quelli dei dendriti (*a destra*). (Riproduzione autorizzata da Kishi et al., 2005.)

no processi che assomigliano a quelli che si osservano *in vivo*: un unico lungo assone di forma cilindrica e numerosi dendriti più corti di forma affusolata (Figura 47.1A). A mano a mano che le proteine citoscheletriche e sinaptiche vengono ancorate in modo diverso a tali elementi, gli assoni e i dendriti acquisiscono profili molecolari differenti. Per esempio, una forma particolare della proteina Tau è localizzata negli assoni e la proteina MAP2 nei dendriti (Figura 47.1B).

I neuroni delle colture sono particolarmente utili per le ricerche sullo sviluppo, in quanto inizialmente non presentano alcun ovvio indizio di polarizzazione e acquisiscono le proprie caratteristiche specializzate gradualmente, seguendo una sequenza stereotipata di fasi cellulari. Questa sequenza comincia con l'estensione di numerosi processi molto corti, equivalenti fra loro. Immediatamente in seguito a ciò, un processo si differenzia in assone e i rimanenti acquisiscono le caratteristiche tipiche dei dendriti (Figura 47.1A).

Come avviene tutto questo? In tali modificazioni un ruolo fondamentale è ricoperto dalle proteine del citoscheletro, che assicurano il mantenimento della forma affusolata di questi processi cellulari e il loro accrescimento. Se in un neurite all'inizio della propria formazione vengono destabilizzati i filamenti di actina, il citoscheletro viene riconfigurato in un modo tale da condurre il neurite a divenire l'assone; i neuriti rimanenti reagiscono successivamente diventando dendriti. Se l'assone in via di differenziazione viene rimosso, uno degli altri neuriti assume rapidamente le caratteristiche di un assone. Questa sequenza suggerisce come la specificazione dell'assone rappresenti un evento chiave nella polarizzazione neuronale, e che segnali provenienti dagli assoni neoformati provochino sia la soppressione della genesi di altri assoni sia la formazione dei dendriti.

La natura del segnale proveniente dall'assone che reprime la formazione di altri assoni non è ancora nota, ma alcune informazioni sui segnali che controllano l'organizzazione citoscheletrica sono state ottenute studiando un gruppo di proteine codificate dai geni del complesso *Par*. Come è stato dimostrato per la prima volta nel nematode *Caenorhabditis elegans*, le proteine *Par* sono coinvolte in aspetti diversi della riorganizzazione citoscheletrica, inclusi quelli implicati nella polarizzazione dei processi neuronali. Nei mammiferi, i neuroni prosencefalici sprovvisti dei geni *Par3*, *Par4*, *Par6* o di geni apparentati a *Par1* emettono numerosi processi di lunghezza intermedia tra quella assonale e quella dendritica, e contenenti caratteristiche ascrivibili a entrambe le tipologie (Figura 47.1B).

Anche se i neuroni cresciuti in coltura sono simili a quelli del sistema nervoso centrale, essi sono privi di stimoli e segnali estrinseci fondamentali. I neuroni in coltura assumono disposizioni casuali gli uni rispetto agli altri, mentre in molte regioni del sistema nervoso centrale in via di sviluppo i neuroni si dispongono in modo allineato con i dendriti orientati nella stessa direzione (Figura 47.2A). Mentre i neuroni migrano verso le proprie destinazioni (Capitolo 46), gli assoni e i dendriti crescono sovente come estensioni dei propri processi, rispettivamente, posteriori e anteriori o di guida (facendo riferimento alla direzione di migrazione). Questa differenza nella disposi-

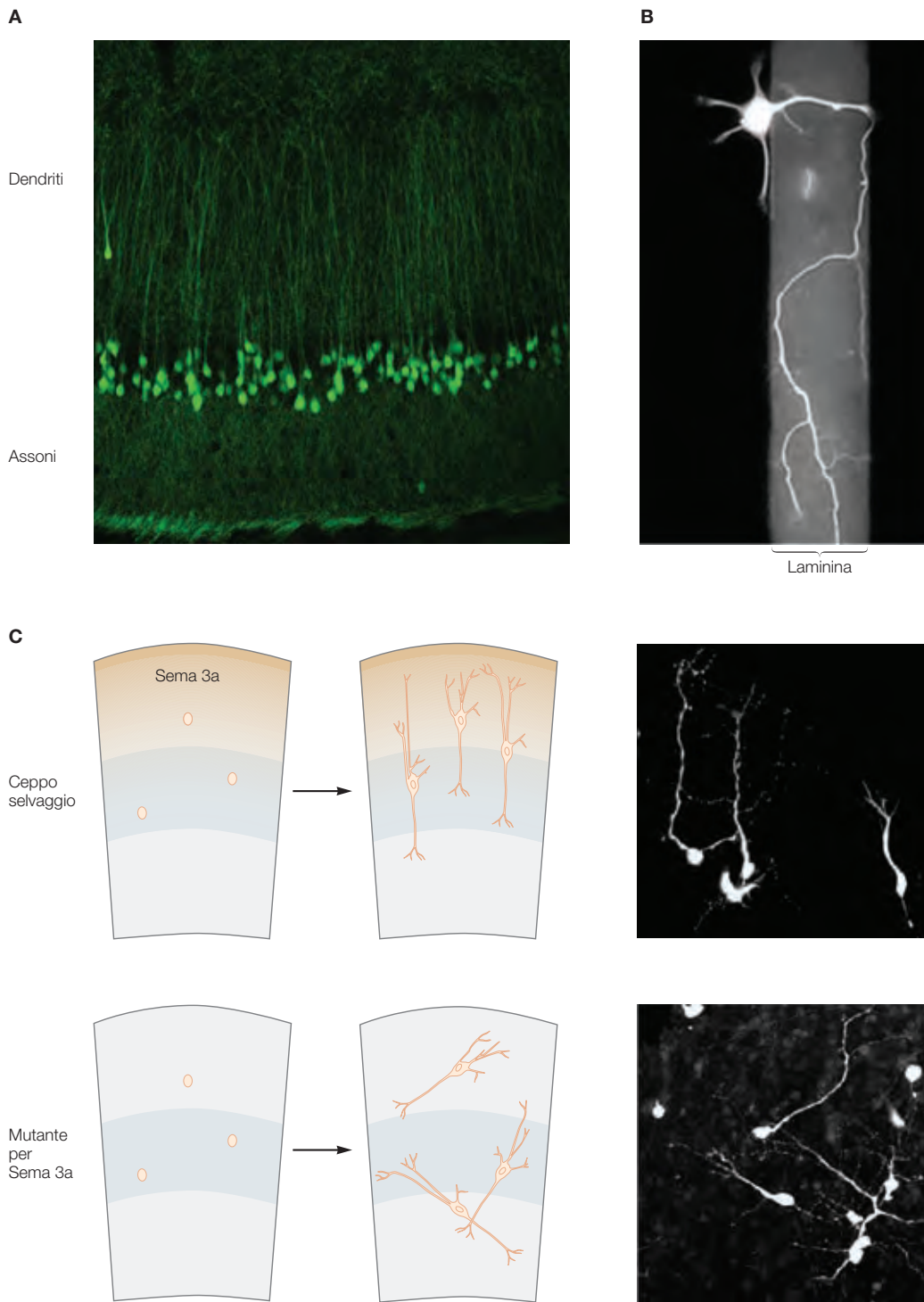
zione tra *in vivo* e *in vitro* implica che i meccanismi responsabili della polarizzazione vengano regolati da segnali estrinseci. Nel sistema nervoso centrale in via di sviluppo, il rilascio locale di semaforine – e di altri fattori che guidano gli assoni, presi in esame successivamente in questo stesso capitolo – può contribuire a orientare i dendriti (Figura 47.2C). Il compito delle proteine appartenenti al complesso *Par* è mettere in connessione questi segnali extracellulari con il dispositivo della cellula che assicura la riorganizzazione del citoscheletro; tale processo si realizza in parte attraverso la regolazione di proteine che modificano le funzioni dell'actina o della tubulina. Infatti, sia la proteina Tau negli assoni sia la proteina MAP2 nei dendriti sono associate ai microtubuli e agiscono su di essi. Anche differenze citoscheletriche contribuiscono ad altri meccanismi che amplificano le differenze tra assoni e dendriti, come per esempio il trasporto molecolare polarizzato e la generazione di un segmento iniziale specializzato negli assoni.

Se per polarizzare i neuroni del sistema nervoso centrale sono necessari segnali locali, in che modo viene allora a formarsi la polarità nel contesto di un ambiente uniforme come un tessuto in coltura? Una possibile spiegazione può consistere nel fatto che modeste variazioni nell'intensità dei segnali all'interno di un neurone o dei segnali provenienti dall'ambiente circostante siano in grado di provocare l'attivazione delle proteine *Par* in una piccola regione neuronale, inducendo il processo cellulare più vicino a differenziarsi in un assone. Se – casualmente – un processo cresce un po' più velocemente dei processi vicini o incontra un ambiente che accelera l'estensione del neurite (Figura 47.2B), le sue possibilità di diventare un assone aumentano in misura considerevole. Presumibilmente, questo processo protoassonale emette segnali che diminuiscono la probabilità degli altri processi di seguirne le orme, forzandoli a diventare dendriti.

## I dendriti vengono modellati da fattori intrinseci ed estrinseci

Una volta avvenuta la polarizzazione, i dendriti crescono e maturano, acquisendo le caratteristiche strutturali che li differenziano dagli assoni. I dendriti formano arborizzazioni ramificate e le loro ramificazioni sono, in generale, più numerose e più vicine al corpo cellulare rispetto a quelle degli assoni. Dalle ramificazioni distali di numerosi dendriti emergono inoltre piccole protrusioni, denominate spine. Infine, alcune ramificazioni dei dendriti si retraggono o vengono "potate", facendo assumere all'arborizzazione la propria forma finale e definitiva (Figura 47.3).

Anche se in molti neuroni le caratteristiche fondamentali della formazione dei dendriti sono simili, si osservano cospicue variazioni nel numero, nella forma e nell'organizzazione delle loro ramificazioni tra le diverse tipologie neuronali. La forma delle arborizzazioni dendritiche rappresenta infatti uno dei principali criteri utilizzati per classificare i neuroni. Le cellule di Purkinje del cervelletto possono essere distinte dalle cellule dei granuli cerebellari, dai motoneuroni del midollo spinale e dai neuroni piramidali dell'ippocampo sempli-



**Figura 47.2** Fattori extracellulari determinano se i processi dei neuroni diventeranno assoni o dendriti.

**A.** *In vivo* i neuroni piramidali della corteccia hanno assoni e dendriti con lo stesso orientamento.

**B.** I neuroni che crescono sulla laminina acquisiscono una polarità. Quando il processo di un neurone corticale nel corso della sua estensione passa da un substrato meno attrattivo alla laminina, esso cresce più rapidamente e di solito diventa un assone. (Riproduzione autorizzata da Paul Letourneau.)

**C.** Nella neocorteccia in via di sviluppo la semaforina 3A (Sema 3A) viene secreta da cellule disposte in prossimità della superficie piaie. La semaforina 3A esercita un'azione di attrazione sui dendriti in via di sviluppo, contribuendo così alla determinazione della polarità e dell'orientamento dei neuroni. L'orientamento in parallelo dei neuroni piramidali corticali viene alterato in un mutante di *Topo* privo di semaforina 3A funzionalmente attiva. (Riproduzione autorizzata da Polleux, Morrow & Ghosh, 2000. Copyright © 2000 Springer Nature.)

# Principi di neuroscienze

**Quinta edizione italiana condotta sulla sesta edizione americana**

a cura di  
**Luciano Fadiga e Alessandro D'Ausilio**

## I curatori

**Luciano Fadiga** è professore ordinario di Fisiologia presso il Dipartimento di Neuroscienze e Riabilitazione dell'Università degli Studi di Ferrara.

**Alessandro D'Ausilio** è professore ordinario di Fisiologia presso il Dipartimento di Neuroscienze e Riabilitazione dell'Università degli Studi di Ferrara.



## Risorse online

A questo indirizzo si può accedere al sito di complemento al libro **[online.universita.zanichelli.it/kandel5e](http://online.universita.zanichelli.it/kandel5e)**



## Ebook

Chi acquista il libro nuovo può accedere gratuitamente all'ebook, seguendo le istruzioni presenti nel sito.



Per l'accesso registrarsi su **[my.zanichelli.it](http://my.zanichelli.it)**

e abilitare le risorse.

Maggiori informazioni nelle pagine iniziali del libro.

L'accesso all'ebook e alle risorse digitali protette è personale, non condivisibile e non cedibile, né autonomamente né con la cessione del libro cartaceo.

A quarant'anni dalla prima edizione, *Principi di neuroscienze* di Kandel *et al.* continua a essere il punto di riferimento indiscusso nella conoscenza della disciplina.

Questa quinta edizione italiana rinnova le caratteristiche che hanno fatto grande quest'opera e le hanno permesso di fornire un quadro completo, ben strutturato e approfondito dei principi di base delle neuroscienze, senza disperdersi in una conoscenza enciclopedica – una sfida ambiziosa se si considera la crescita esponenziale della ricerca negli ultimi anni.

L'opera è suddivisa in nove parti, che guidano nel mondo delle neuroscienze con l'aiuto di un ricco apparato iconografico e una chiarezza espositiva fuori del comune, in grado di trasformare l'esposizione della disciplina in una narrazione coinvolgente.

Le prime tre parti forniscono una panoramica sulle tematiche più rilevanti, tra cui l'organizzazione anatomica del sistema nervoso e le basi genetiche delle sue funzioni e del suo comportamento.

Segue una parte in cui si affronta il complesso tema della percezione sensoriale e di come gli stimoli captati dagli organi periferici vengano trasmessi al sistema nervoso centrale, mentre nella parte quinta si considerano i meccanismi neurali che permettono il movimento, dalle proprietà delle fibre muscolari scheletriche alle modalità con cui sono raggiunte dai comandi motori.

Nelle quattro parti successive si analizzano i processi cognitivi di livello superiore, iniziando con il controllo omeostatico, le emozioni e la motivazione, per passare allo sviluppo del sistema nervoso e all'origine del comportamento, fino a una trattazione congiunta di apprendimento, memoria, linguaggio e cognizione, che comprende anche un capitolo sui temi complessi di decisione e coscienza. L'ultima parte affronta i meccanismi neurali alla base delle principali patologie del sistema nervoso, perché malattie che sembravano non correlate, come le malattie neurodegenerative e i disturbi del neurosviluppo, hanno in realtà alcuni principi in comune.

## Gli autori

**Eric R. Kandel** è un neuroscienziato di fama mondiale.

È professore alla Columbia University e dirige il Kavlin Institute for Brain Science a New York.

Nel 2000 ha ricevuto il premio Nobel per la Medicina.

**John D. Koester** è professore emerito di Neuroscienze cliniche alla Columbia University a New York.

**Sarah H. Mack**<sup>†</sup> ha lavorato come graphic designer per il laboratorio Kandel dal 1989 e ha curato la monumentale iconografia di quest'opera fin dalla terza edizione.

**Steven A. Siegelbaum** è professore di Neuroscienze e di Farmacologia alla Columbia University a New York.

KANDEL\*PRINC NEUROSCIENZE 5E(CEALUMKQ

**ISBN 978-88-08-99982-5**



9 788808 999825

4 5 6 7 8 9 0 1 2 (64A)