



Carocci
Manuali

Manuale di neuropsichiatria infantile

Una prospettiva psicoeducativa

Nuova edizione

Franco Fabbro

Le strutture e le funzioni del cervello

Il cervello umano è formato da 86 miliardi di cellule nervose (*neuroni*), di cui circa 25 si trovano nella corteccia cerebrale e più di 60 miliardi nel cervelletto. Il cervello è un sistema complesso che ha lo scopo di integrare le attività dell'organismo e di armonizzarle con le richieste dell'ambiente. Il sistema nervoso è composto dal sistema nervoso centrale, dal sistema nervoso periferico, dal sistema nervoso autonomo e dal sistema nervoso disposto lungo le pareti del tubo digerente (sistema nervoso enterico). I neuroni del sistema nervoso non lavorano mai isolati ma formano "assemblée" chiamate circuiti neuronali. Alcuni circuiti neuronali sono determinati geneticamente, mentre la maggioranza (soprattutto quelli corticali) si formano in base all'apprendimento. Una delle scoperte fondamentali della fisiologia del secolo scorso è che i neuroni elaborano e scambiano informazioni mediante la generazione di segnali elettrici. Ogni neurone riceve informazioni da alcune migliaia di altri neuroni e ne può influenzare altrettanti.

1. Le principali strutture del sistema nervoso

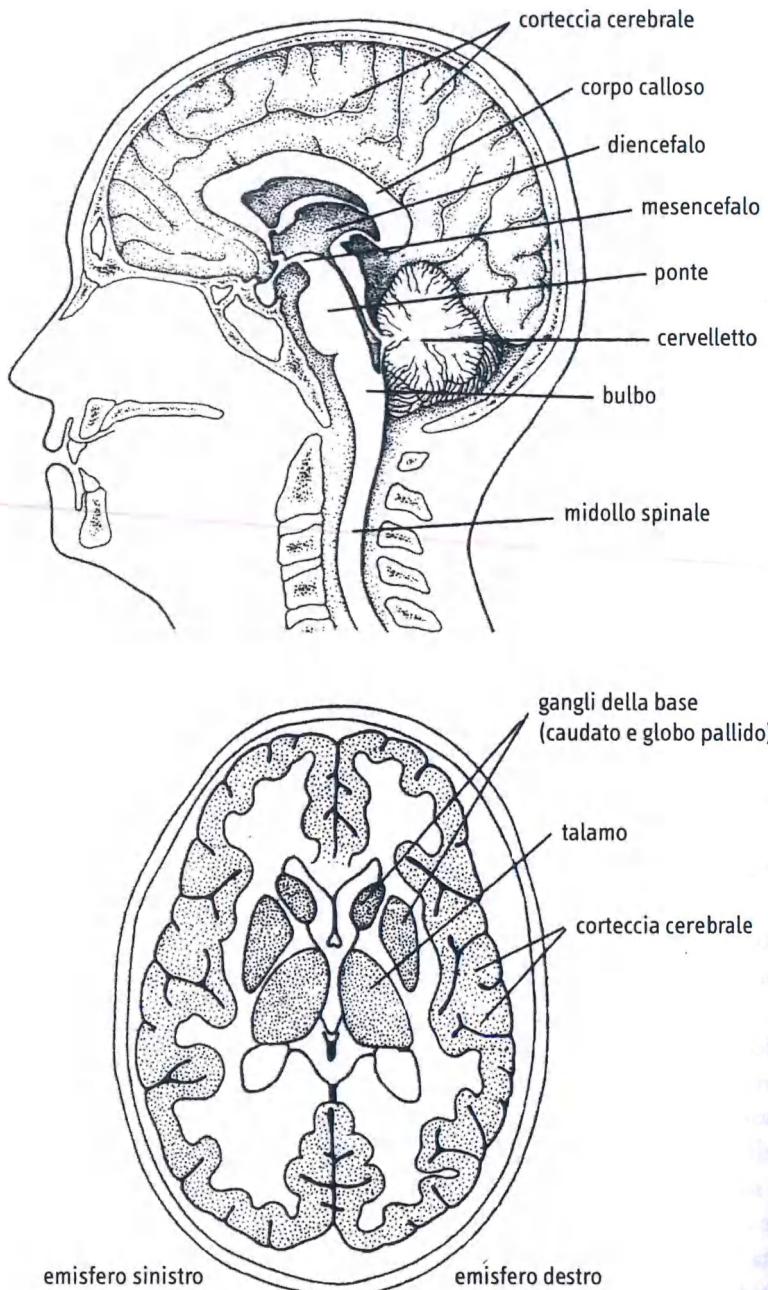
Il sistema nervoso centrale può essere schematicamente suddiviso in cinque sezioni: 1. il midollo spinale; 2. il tronco dell'encefalo; 3. i gangli della base (GB); 4. il sistema viscerale-emotivo; 5. il sistema somatico-cognitivo.

Il midollo spinale è una formazione cilindrica di tessuto nervoso ospitata dentro la colonna vertebrale (FIG. 1). Se viene sezionato si può riconoscere una sostanza bianca, composta da fibre nervose che salgono o discendono dal cervello. Questa porzione del midollo spinale appare bianca perché queste fibre sono avvolte da cellule isolanti mieliniche, di colore bianco. Nella porzione centrale si trova una struttura di sostanza grigia che ha la forma della lettera "H". Questa struttura grigia è formata dai corpi cellulari dei neuroni del midollo spinale e viene suddivisa nelle corna anteriori (contenenti neuroni motori) e nelle corna posteriori (contenenti neuroni sensoriali). Dalle corna anteriori si originano le fibre nervose motorie che controllano i muscoli degli arti e del tronco, mentre alle corna posteriori giungono le fibre nervose che raccolgono le informazioni sensoriali del corpo. Il midollo spinale è il

Il sistema nervoso centrale

Il midollo spinale

FIGURA 1 Rappresentazione delle principali strutture del cervello umano



Le principali strutture del cervello umano sono: il midollo spinale, il tronco dell'encefalo (bulbo, p mesencefalo), il cervelletto, il talamo, i gangli della base e la corteccia degli emisferi cerebrali.

primo centro d'integrazione dell'attività sensori-motoria del corpo e nello stesso tempo un sistema che regola il transito delle informazioni motorie (discendenti) e sensoriali (ascendenti).

Il tronco dell'encefalo costituisce la struttura di collegamento fra il midollo spinale e il cervello (FIG. 1). Si tratta di una struttura che regola le funzioni vitali dell'organismo. Da un punto di vista anatomico si possono distinguere tre strutture: il midollo allungato (bulbo), il ponte e il mesencefalo. Il midollo spinale termina nel **bulbo**. Questa struttura contiene fasci di fibre nervose discendenti e ascendenti, alcuni nuclei dei nervi cranici e la formazione reticolare, un insieme di circa 100 piccoli nuclei che sono coinvolti nella regolazione del ritmo sonno-veglia, dell'attenzione, del tono muscolare e nel controllo di numerosi riflessi cardiaci, circolatori e respiratori. Il **ponte**, che è situato sopra il bulbo, ospita numerosi tratti di fibre nervose discendenti e ascendenti, una parte dei nuclei dei nervi cranici, una parte della formazione reticolare e numerosi nuclei che mettono in collegamento la corteccia cerebrale con il cervelletto. Il **mesencefalo** confina inferiormente con il ponte e superiormente con il diencefalo (talamo e ipotalamo). È composto da una porzione dorsale (verso la nuca) e una porzione ventrale (verso il collo). Nella porzione dorsale si trovano centri importanti delle funzioni uditive (collicoli inferiori) e visive (collicoli superiori). Nella porzione ventrale, oltre alle fibre nervose ascendenti e discendenti, si trovano alcuni nervi cranici, una parte della sostanza reticolare e tre grossi nuclei: il nucleo rosso (un'importante struttura implicata nel controllo sensori-motorio), la sostanza nera (che interviene nel circuito dei gangli della base) e la sostanza grigia periacquedutale (*Periacqueductal Gray Matter, PAG*). La PAG costituisce una delle strutture più antiche d'integrazione e di espressione delle emozioni.

Il tronco
dell'encefalo

I **gangli della base** (*Basal Ganglia, BG*) si trovano in una posizione centrale dell'encefalo (FIG. 1) e sono coinvolti nella regolazione di comportamenti istintuali-motori, nell'apprendimento e nell'esecuzione di procedure. I gangli della base sono composti da una serie di nuclei: il corpo caudato, il nucleo *accumbens*, il *putamen*, il globo pallido, la sostanza nera e l'area tegmentale ventrale (VTA). Gli studi di neuroanatomia e neurofisiologia hanno mostrato che i gangli della base formano con il talamo e la corteccia cerebrale una serie di circuiti nervosi coinvolti nella regolazione delle funzioni motorie, affettive e cognitive.

Il sistema viscerale-emotivo, detto anche **sistema limbico**, è composto dalle più antiche strutture del cervello dei mammiferi, quali: l'amigdala, l'ippocampo, l'area del setto, l'area preottica e l'ipotalamo. Si tratta di strutture coinvolte nella regolazione delle emozioni e nei comportamenti prosociali primari (allevamento e cura della prole, vocalizzazioni, comportamenti di gioco e competizione). Inoltre, il sistema limbico regola le funzioni dell'ipotalamo, una struttura essenziale per la vita poiché coinvolta nel controllo del sistema nervoso autonomo (visceri), del sistema endocrino (ipofisi) e dell'o-

Sistema
viscerale-emotivo

meostasi (equilibrio idro-salino e temperatura del corpo). È inoltre coinvolto nella regolazione dei comportamenti istintivi (alimentazione, sessualità, reazioni di lotta e fuga).

Sistema somatico-cognitivo

Il sistema somatico-cognitivo comprende il talamo e la corteccia cerebrale, strutture coinvolte nell'elaborazione della percezione, della coscienza, della memoria, delle emozioni e del movimento volontario. Il **talamo** è composto da un insieme di nuclei situati sopra il mesencefalo. I nuclei talamici ricevono informazioni dai sistemi sensoriali e da altre strutture del cervello (corteccia, gangli della base e cervelletto); dopo aver rielaborato le informazioni vengono rinviate a diverse aree corticali. Il talamo è composto da quattro gruppi di nuclei: 1. i nuclei del gruppo anteriore (AD), del gruppo mediale (il nucleo dorsale mediale, MD) e il nucleo laterale dorsale (LD) sono stazioni del sistema limbico; 2. i nuclei del gruppo laterale (nucleo posterolaterale, VPL; nucleo posteromediale, VPM; nucleo ventrale anteriore, VA) sono una stazione delle vie sensori-motorie; 3. i nuclei del gruppo posteriore (nucleo genicolato mediale, MG; nucleo genicolato laterale, LG; Pulvinar, P; nucleo laterale posteriore, LP) sono stazioni delle vie visive e uditive; 5. infine i nuclei intralaminari sono coinvolti nella regolazione del ciclo sonno-veglia e del livello di coscienza (FIG. 2).

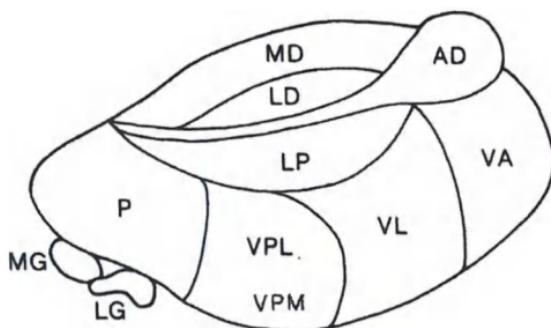
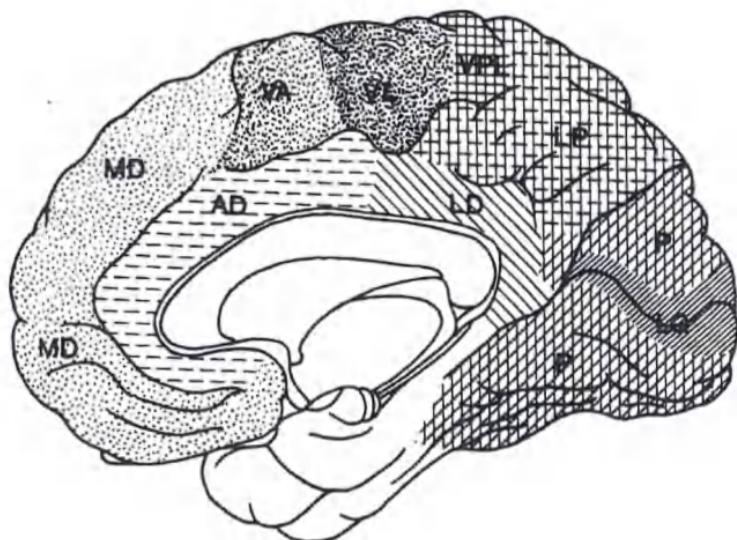
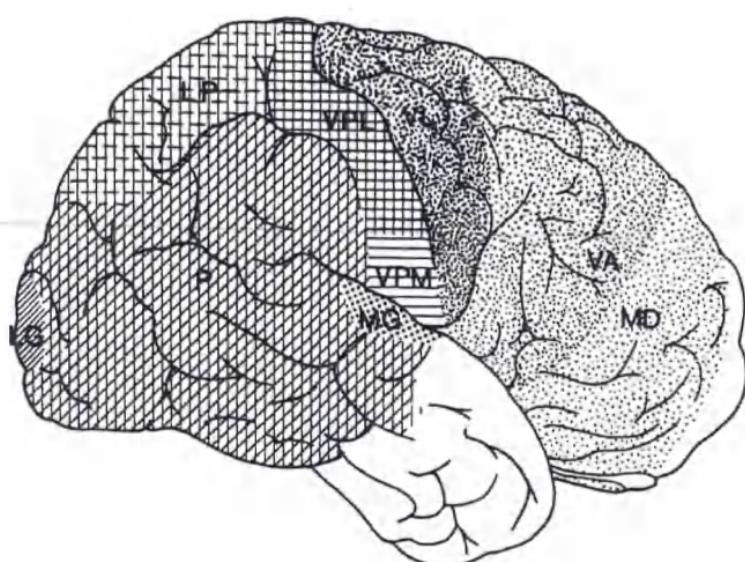
La **corteccia cerebrale umana** è stata suddivisa in quattro lobi: il lobo frontale, il lobo parietale (posti rispettivamente davanti e dietro la scissura di Rolando), il lobo temporale (posto sotto la scissura di Silvio) e il lobo occipitale. Nell'uomo la corteccia cerebrale è stata suddivisa dall'anatomico tedesco Korbinian Brodmann (1868-1918) in una serie di aree definite mediante la sigla BA (*Brodmann Area*) seguita da un numero. Le aree corticali sono state suddivise in aree primarie (aree somatosensoriali: BA 1, 2, 3; aree motorie: BA 4, 6; aree visive: BA 17, 18; aree acustiche: BA 41, 42) e in aree associative (secondarie e terziarie) (FIG. 3).

Sistema nervoso autonomo

Il sistema nervoso autonomo è formato dal sistema nervoso simpatico e dal sistema nervoso parasimpatico. Entrambi possiedono due tipi di neuroni: il primo neurone (pregangliare) di entrambi i sistemi libera come neurotrasmettore l'acetilcolina; il secondo neurone del simpatico libera noradrenalinina, mentre quello del parasimpatico libera acetilcolina. L'attività fisiologica del simpatico e del parasimpatico è generalmente in equilibrio.

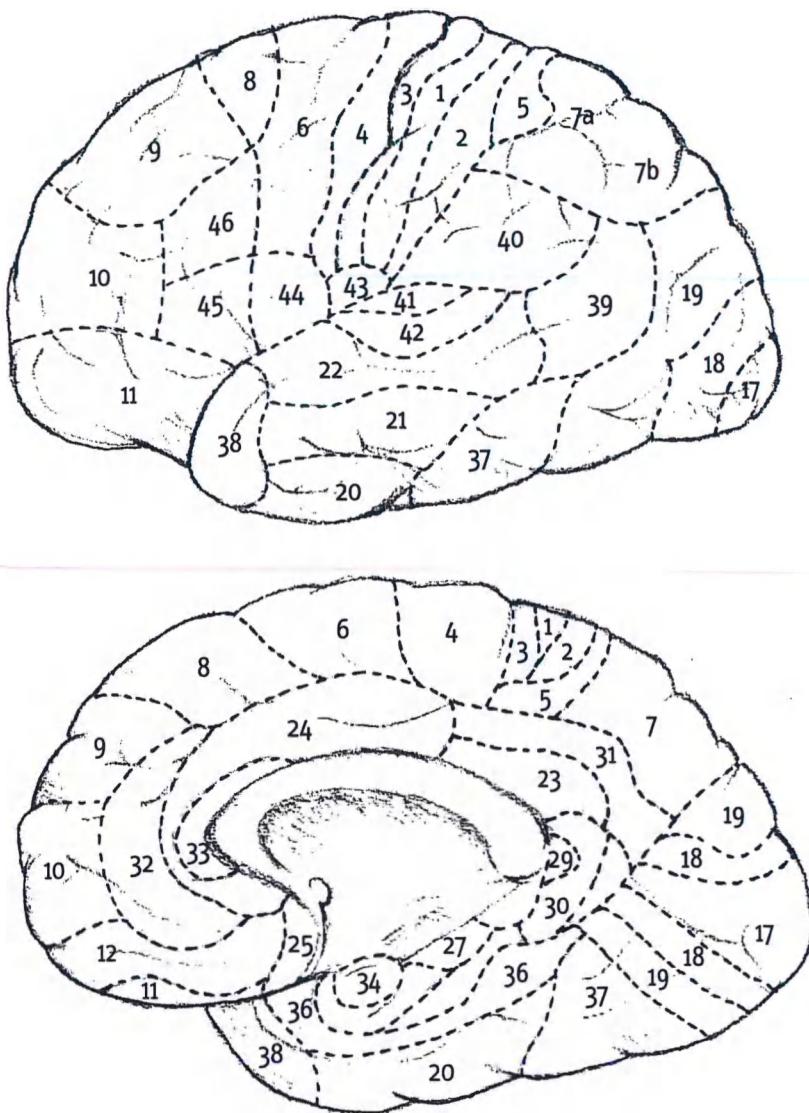
Il **sistema simpatico** viene attivato nelle situazioni di emergenza. Di fronte a una condizione di pericolo l'attivazione del simpatico determina la dilatazione delle pupille, la dilatazione dei vasi sanguigni dei muscoli scheletrici e dei vasi del cuore, la costrizione dei vasi sanguigni della pelle e dell'intestino (con interruzioni delle funzioni digestive e vegetative), la dilatazione dei bronchi, l'aumento della frequenza respiratoria e cardiaca. Inoltre, l'attivazione del sistema simpatico determina la liberazione nel circolo sanguigno, da parte della midollare del surrene, di adrenalina e noradrenalinina, neurotrasmettitori che regolano lo stato di allerta. Durante tale condizione vengono

2 Nuclei del talamo e aree di proiezione delle informazioni talamiche



renti nuclei del talamo proiettano in maniera ordinata a delimitate aree corticali. Nuclei del talamo riportati nella figura: nucleo anteriore dorsale (AD), nucleo mediale dorsale (MD), nucleo laterale dorsale (LD), nucleo ventrale anteriore (VA), nucleo ventrale laterale (VL), nucleo ventrale posterolaterale (VPL), nucleo ventrale posteromediale (VPM), nucleo laterale posteriore (LP), nucleo genicolato laterale (LG), nucleo genicolato laterale (MG), nucleo genicolato laterale (LG), Pulvinar (P).

FIGURA 3 Superficie laterale (sopra) e mediale (sotto) della corteccia cerebrale



I numeri si riferiscono alla classificazione delle aree cerebrali proposte da Brodmann.

liberati anche altri ormoni collegati allo stress che rendono disponibili fonti di energia facilmente utilizzabili (ad esempio il glucosio), mentre vengono inibiti i processi immunitari e di riparazione dei tessuti.

Il sistema parasimpatico si attiva durante la rigenerazione e la ricostruzione di riserve metaboliche o di altro genere e ha la funzione di regolare il riposo e la digestione. La sua attivazione determina una riduzione del diametro

pupillare, un aumento dell'attività peristaltica dell'intestino, una riduzione della frequenza respiratoria e cardiaca. Provoca inoltre una dilatazione dei vasi sanguigni nella pelle e nell'intestino. Favorisce i processi immunitari e la riparazione dei tessuti.

2. Il funzionamento dei neuroni

La caratteristica principale dei neuroni è che sono cellule eccitabili elettricamente. Presentano un'ampia variabilità morfologica e funzionale che ha permesso di identificare più di 100 tipi differenti. I **neuroni**, come tutte le cellule dell'organismo umano, presentano una membrana plasmatica, un nucleo e il citoplasma. All'interno del corpo cellulare si trovano gli organi responsabili della sintesi delle proteine (apparato del Golgi) responsabili del funzionamento del neurone e i sistemi per la produzione dell'energia (mitocondri). La forma dei neuroni è determinata da tre tipi di strutture che compongono il citoscheletro: i microtubuli, i neurofilamenti e i microfilamenti. I microtubuli sono i filamenti di maggior diametro (25 nm), responsabili del trasporto di enzimi, neurotrasmettitori e altre macromolecole. I neurofilamenti (10 nm) e i microfilamenti (3-7 nm) costituiscono l'impalcatura (itoscheletro) del neurone.

Le funzioni di sostegno, isolamento e regolazione dei neuroni del sistema nervoso centrale (encefalo e midollo spinale) e del sistema nervoso periferico (nervi sensoriali e motori) sono svolte dalle *cellule gliali*. Gli assoni dei neuroni sensoriali e motori del sistema nervoso periferico sono avvolti dalle **cellule di Schwann**. Esse isolano l'assone e aumentano la velocità di conduzione nervosa, perché l'impulso elettrico salta negli spazi non mielinizzati (*nodi di Ravier*) che si trovano, lungo l'assone, tra una cellula di Schwann e quella successiva. Invece, l'isolamento delle cellule nervose nel sistema nervoso centrale è svolto dagli **oligodendrociti**. Diversamente dalle cellule di Schwann che isolano un solo assone, gli oligodendrociti avvolgono fino a 30 neuroni diversi. Queste cellule hanno anche funzioni metaboliche e di regolazione della liberazione e del riassorbimento dei neurotrasmettitori.

L'eccitabilità dei neuroni è determinata dalla generazione di una differenza di potenziale elettrico tra l'interno e l'esterno della cellula. Questo potenziale dipende dal fatto che alcune macromolecole e alcuni ioni presentano una diversa concentrazione tra l'interno e l'esterno della cellula. Tale differenza viene realizzata da due gruppi di proteine che si trovano all'interno della membrana citoplasmatica: i *canali di diffusione* (i *canali ionici*) e i *trasportatori attivi* (la *pompa sodio-potassio*). Se s'inserisce un microelettrodo all'interno di un neurone umano si registra una differenza di potenziale tra l'interno e l'esterno della cellula di -65 mV. Questa differenza di potenziale si realizza perché all'interno della cellula vi è una maggiore concentrazione di anioni organici (A^-) e ioni potassio (K^+); mentre all'esterno è più alta la concentrazione di sodio (Na^+), calcio (Ca^{++}) e cloro (Cl^-).

Cellule della glia

Eccitabilità
dei neuroni

Gli ioni positivi (cationi: K^+ , Na^+ , Ca^{++}) e negativi (anioni: Cl^-) possono attraversare la membrana plasmatica soltanto attraverso i **canali ionici**. Si tratta di aperture selettive che lasciano passare, senza spesa di energia, solo un tipo di ione. Il passaggio dello ione è regolato da alcune variabili, quali:

- a) le differenze di potenziale elettrico;
- b) le differenze di concentrazione dello ione (tra fuori e dentro);
- c) i neurotrasmettitori;
- d) le forze meccaniche (stiramento, pressione).

Potenziale di riposo

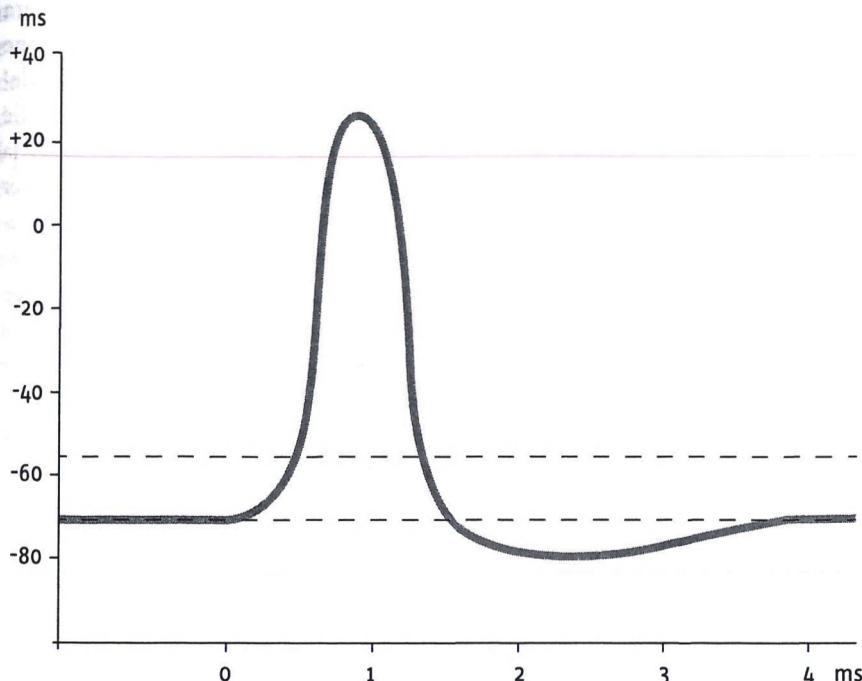
Il potenziale di riposo dei neuroni è mantenuto a -65 mV non soltanto dal funzionamento dei canali ionici ma anche da un trasportatore attivo, la **pompa sodio-potassio**, una proteina che trasporta, contro il gradiente elettrochimico, 2 ioni K^+ all'interno per ogni 3 ioni Na^+ spostati all'esterno del neurone. Si tratta di un trasporto attivo perché per funzionare necessita dell'energia che proviene dall'idrolisi dell'adenosintrifosfato, la principale fonte di energia biologica dell'organismo. È stato calcolato che la pompa sodio-potassio consuma circa il 40% dell'energia totale del cervello.

Come è stato detto il potenziale di riposo di un neurone è solitamente di -65 mV; tuttavia, può variare in seguito a stimolazioni elettriche, chimiche e meccaniche che modificano il funzionamento dei canali ionici e dei trasportatori attivi; queste continue variazioni vengono chiamate *potenziali elettrottonici* della cellula. Se il potenziale aumenta la negatività (ad esempio -70 mV) si dice che il neurone si è iperpolarizzato. Se invece il potenziale diminuisce (ad esempio -60 mV) si dice che il neurone si è depolarizzato, cioè è diventato più eccitabile. Quando la differenza di potenziale raggiunge, nel **segmento iniziale di un neurone**, un valore intorno a -55 mV, il neurone presenta una improvvisa apertura dei canali al sodio che determinano una brusca depolarizzazione del neurone ($+30$ mV). Dopo questa prima fase i canali del Na^+ voltaggio-dipendenti si chiudono, e si aprono i canali del K^+ ; l'uscita dalla cellula dello ione K^+ determina il ritorno al potenziale di riposo di -65 mV. Raggiunto questo potenziale i canali al potassio ritornano alla usuale permeabilità della condizione di riposo. Questa brusca variazione del potenziale elettrico, presente solo nei neuroni, si chiama potenziale d'azione (in inglese *spike*) (FIG. 4).

Potenziale d'azione

Il potenziale d'azione presenta alcune caratteristiche tipiche.

1. È un *fenomeno tutto-o-nulla*, cioè presenta sempre la stessa variazione di potenziale (di circa 80 mV) e la stessa durata (1 ms).
2. *Corre lungo l'assone* fino alle sinapsi. La velocità di conduzione nelle fibre nervose varia da 0,5 m/s, nelle fibre più piccole che non sono rivestite dalla guaina mielinica, alla velocità di 100 m/s nelle fibre mieliniche più grosse (dei neuroni motori e sensoriali). Nelle fibre mieliniche il potenziale d'azione salta da un nodo di Ranvier a quello successivo (conduzione saltatoria). Ciò aumenta la velocità di conduzione e permette un risparmio di energia.

FIGURA 4 Rappresentazione grafica del potenziale d'azione

Il potenziale d'azione (*spike*) di un neurone è rappresentato da una brusca depolarizzazione (dovuta all'entrata nel neurone degli ioni Na^+) seguito da una fase di ripolarizzazione del potenziale elettrico (dovuta all'uscita di ioni K^+ dalle cellule). La durata del potenziale d'azione è intorno a 1 ms.

3. Viene condotto lungo l'assone *senza decremento*; cioè mantiene sempre la stessa ampiezza (diversamente dai potenziali elettrottonici locali che originano prevalentemente nei dendriti e nel corpo cellulare).
4. Dopo il passaggio di un potenziale d'azione c'è un periodo inferiore a 1 ms in cui l'assone non è più eccitabile (*periodo refrattario*). Sommando la durata dei potenziali d'azione e del periodo refrattario possiamo risalire al numero massimo di *spike* che un neurone può generare (circa 500 al secondo).

3. La fisiologia delle sinapsi

I neuroni comunicano ampiamente tra di loro; i punti in cui si mettono in contatto sono stati chiamati sinapsi. Sono state descritte due tipi di sinapsi: elettriche e chimiche. Le sinapsi elettriche sono formate da insiemi di canali ionici che attraversano le membrane dei due neuroni in comunicazione, definiti *giunzioni comunicanti*. Esse trasmettono sia correnti depolarizzanti che iperpolarizzanti; la trasmissione delle sinapsi elettriche è di tipo elettrottoni-

Sinapsi chimiche
ed elettriche

co ed è istantanea. Nel cervello dei mammiferi le sinapsi elettriche intervengono nella generazione di oscillazioni ad ampia frequenza. Nelle **sinapsi chimiche** non vi è contatto tra le cellule, poiché sono separate da una fessura sinaptica larga 20-40 nm. La comunicazione avviene mediante la diffusione di un neurotrasmettore. L'arrivo del potenziale d'azione presinaptico determina l'entrata dello ione Ca^{++} all'interno della sinapsi, la fusione delle vescicole contenenti il neurotrasmettore con la membrana presinaptica e la sua liberazione nella fessura sinaptica. Infine, le molecole liberate dopo aver attraversato la fessura sinaptica si legano al loro recettore. Le sinapsi chimiche presentano, quindi, due caratteristiche generali: un ritardo nella trasmissione del segnale (che oscilla da 0,3 ms a parecchi ms) e la proprietà dell'amplificazione, ovvero attraverso la liberazione di una sola vescicola sinaptica vengono immesse nella fessura sinaptica migliaia di molecole di neurotrasmettore.

Anche in assenza di potenziali d'azione la sinapsi libera continuamente pacchetti unitari (quanti) di neurotrasmettitori. Questa liberazione, che dipende dalla fusione casuale di una vescicola di neurotrasmettore (con liberazione di alcune migliaia di molecole di neurotrasmettore), determina la formazione di *potenziali in miniatura* di circa 0,5 mV di ampiezza. L'arrivo del potenziale d'azione nella sinapsi determina, invece, l'entrata del Ca^{++} e la fusione di circa 150 vescicole nella membrana presinaptica, con la successiva liberazione nella fessura sinaptica di centinaia di migliaia di molecole di neurotrasmettore.

Recettori ionotropici e metabotropici

L'azione fisiologica del neurotrasmettore non dipende dalla sua struttura chimica ma dalle proprietà dei *recettori* con cui si lega. I recettori sono proteine, situate nella membrana cellulare postsinaptica, che si legano selettivamente a un determinato neurotrasmettore, determinando in alcuni casi l'apertura di canali ionici e in altri casi attivando secondi messaggeri e complesse reazioni biochimiche. Sono stati identificati due tipi generali di recettori: ionotropici e metabotropici. I *recettori ionotropici* (recettore-canale) si legano a un neurotrasmettore specifico e determinano l'apertura di un canale; essi mediane le reazioni nervose più veloci, come i riflessi. Invece, i *recettori metabotropici* si legano al neurotrasmettore e stimolano la formazione di secondi messaggeri (piccoli metaboliti diffusibili) in grado di attivare complessi processi biochimici; essi sono responsabili di reazioni fisiologiche e comportamentali di più lunga durata.

La **sinapsi ionotropica** più semplice è quella *neuromuscolare*, che collega gli assoni dei neuroni motori ai muscoli. La zona di contatto tra la terminazione assonica e la membrana muscolare è detta *placca motrice*. L'arrivo del potenziale d'azione all'estremità dell'assone provoca la liberazione del neurotrasmettore acetilcolina (ACh). L'acetilcolina liberata diffonde nella fessura sinaptica e si lega al recettore nicotinico dell'acetilcolina. Il recettore attivato apre il canale per gli ioni Na^+ , K^+ e Ca^{++} , generando un **potenziale**

postsinaptico eccitatorio (*Excitatory Postsynaptic Potential, EPSP*) detto *potenziale di placca*. Questo EPSP è un potenziale elettrotonico sufficientemente ampio da aprire i canali selettivi per l'entrata del Na^+ e l'uscita del K^+ , e generare un *potenziale d'azione muscolare*, responsabile della contrazione dei muscoli. Una volta terminata la sua azione l'acetilcolina viene disattivata dall'enzima acetilcolinesterasi.

I principali neurotrasmettitori del sistema nervoso centrale che si legano a recettori ionotropici sono: il glutammato, l'acido gamma-aminobutirrico (GABA) e la glicina. Il principale neurotrasmettore eccitatorio del sistema nervoso centrale è il glutammato. Questo neurotrasmettore si lega a un recettore ionotropico: il *recettore N-metil-D-aspartato (NMDA)*. L'attivazione di questo recettore depolarizza il neurone postsinaptico generando un potenziale elettrotonico che dipende dall'apertura di canali al Na^+ , K^+ , Ca^{++} . I recettori NMDA sono gli unici che permettono l'entrata di Ca^{++} postsinaptico; l'eccesso di attivazione di questi recettori può determinare un sovraccarico di Ca^{++} che può rivelarsi tossico per i neuroni (eccitotossicità da glutammato). I principali neurotrasmettitori inibitori del sistema nervoso centrale sono il GABA e la glicina. Quando ognuno di questi due neurotrasmettitori si lega al proprio recettore ionotropico attiva un canale che permette l'entrata di Cl^- nella cellula provocando un **potenziale postsinaptico inibitorio (Inhibitory Postsynaptic Potential, IPSP)**, che iperpolarizza la cellula.

Tutti i neuroni, in ogni momento, effettuano un'integrazione dei segnali elettrici, eccitatori (EPSP) e inibitori (IPSP), generati dalle migliaia di terminazioni sinaptiche con cui sono in contatto. I potenziali sinaptici vengono sommati algebricamente nel segmento iniziale dell'assone, in base a parametri temporali (serie di potenziali sinaptici che si succedono velocemente) e spaziali (vicinanza della sinapsi al segmento iniziale). Se nella zona d'innesto il potenziale si porta da una condizione di riposo (-65 mV) a una condizione di iperpolarizzazione (-70 mV), si può dire che il neurone ha ridotto la sua eccitabilità. Invece, la riduzione del potenziale elettrico del neurone determina un aumento della sua eccitabilità. Quando la depolarizzazione raggiunge, nel segmento iniziale (ricco di canali Na^+ voltaggio-dipendenti), la soglia critica di -55 mV , si origina un nuovo potenziale d'azione. Quindi, in ogni momento il neurone esegue un'integrazione dei segnali elettrici eccitatori e inibitori il cui risultato permette di generare o di non generare un potenziale d'azione.

Mentre l'azione dei recettori ionotropici è locale ed è simile a quella di un interruttore (attiva il neurone oppure lo inibisce), quella dei **recettori metabotropici**, poiché determinano l'attivazione di secondi messaggeri (proteine G, AMPc), che a loro volta possono attivare canali ionici o complesse reazioni biochimiche (fosforilasi, derepressione di segmenti di DNA), è un'attività di tipo modulatorio che si protrae maggiormente nel tempo. La famiglia dei recettori metabotropici comprende i recettori α e β adrenergici;

Neurotrasmettitori eccitatori e inibitori

Integrazione dei segnali EPSP e IPSP

i recettori B dell'acido gamma-aminobutirrico (**GABA_B**); i recettori muscarinici dell'acetilcolina; tutti i recettori della dopamina; alcuni recettori non NMDA del glutammato e i recettori dei neuropeptidi. I recettori metabotropici intervengono dunque nella regolazione dei riflessi, dell'attenzione, delle emozioni, e sono alla base dell'apprendimento e della memoria. La diversità d'azione dei due tipi di recettori (ionotropici e metabotropici) è esemplificata dalla diversa azione dell'acetilcolina a livello del primo neurone rispetto al secondo neurone del parasimpatico. Entrambi i neuroni liberano acetilcolina, ma nel primo caso il neurotrasmettore si lega a un recettore ionotropico nicotinico determinando un rapido EPSP sul secondo neurone. Invece, nel caso del secondo neurone del parasimpatico l'acetilcolina si lega a dei recettori metabotropici muscarinici, i quali provocano con più lentezza un EPSP (dopo circa 100 ms) il quale, tuttavia, permane per alcuni secondi.

Tipi di sinapsi

Le sinapsi presenti nel sistema nervoso possono trovarsi sia sui dendriti (*assodendritiche*), sia sul corpo cellulare (*asso-somatiche*) e anche sugli assoni (*assossaloniche*). La funzione principale delle sinapsi asso-assoniche è quella di controllare l'entrata dello ione Ca⁺⁺ nel neurone presinaptico aumentando (facilitazione presinaptica) o riducendo (inibizione presinaptica) la libera-
zione del neurotrasmettore. Le sinapsi asso-assoniche si trovano, in genere, nei gangli sensoriali delle radici dorsali; le altre sinapsi (asso-dendritiche e asso-somatiche) sono, invece, presenti in tutto il sistema nervoso.

4. I neurotrasmettitori

La trasmissione chimica coinvolge più di 100 neurotrasmettitori suddivisi in due gruppi, i neurotrasmettitori a basso peso molecolare e i peptidi neuroattivi, che presentano un alto peso molecolare (TAB. 2). Un neurone può liberare un neurotrasmettore a basso peso molecolare oppure due o più tipi (una piccola molecola e un polipeptide). I **neurotrasmettitori a basso peso molecolare** sono concentrati in piccole vescicole sinaptiche (0,5 nm di diametro) e sono coinvolti nella trasmissione sinaptica veloce. I più noti sono l'acetilcolina, le amine biogene (dopamina, noradrenalina, adrenalina, serotonina, istamina, melatonina), gli aminoacidi (glutammato, GABA, glicina e aspartato) e altri (monossido d'azoto, adenosina, endocannabinoidi).

I **peptidi neuroattivi** (neuropeptidi) sono molecole formate da una catena da 3-15 aminoacidi che derivano da precursori peptidici composti da centinaia di aminoacidi. La trasmissione mediata dai neuropeptidi è più lenta, copre un'area molto vasta, diffondendosi nei neuroni circostanti, e ha una durata più lunga di quella dei piccoli neurotrasmettitori. I neuropeptidi più noti sono: la vasopressina, l'ossitocina, l'ormone rilasciante gonadotropina (GRH), l'ormone rilasciante la tireotropina (TRH), l'ormone rilasciante la corticotropina (CRH), la β-endorfina, l'encefalina, la colecistochinina, il

TABELLA 2 Principali neurotrasmettitori

A basso peso molecolare	Neuropeptidi
Acetilcolina	Ormoni ipotalamici: TSH (liberante la tireotropina)
Amine biogene:	CRF (liberante la corticotropina)
Dopamina	GH (liberante ormone della crescita)
Noradrenalina	GRH (liberante le gonadotropine)
Adrenalina	Somatostatina
Serotoninina	
Istamina	Ormoni adenoipofisi: ACTH (adenocorticotropo)
Aminoacidi:	β -endorfina
GABA	Prolattina
Glutammato	Ormone luteinizzante
Glicina	Ormone della crescita
Aspartato	Tireotropina
Endocannabinoidi	Ormoni della neuroipofisi:
Ossido nitrico	Vasopressina
Monossido di carbonio	Ossitocina
Adenosina	
ATP	Peptidi gastrointestinali: Colecistochinina
	Sostanza P
	Metionin-encefalina
	Leucin-encefalina
	Peptide intestinale vasoattivo
	Insulina
	Glucagone

neuropeptide Y, la neurotensina, la somatostatina, la sostanza P, il peptide intestinale vasoattivo. In genere, i neurotrasmettitori che si legano ai recettori ionotropici sono molecole a basso peso molecolare (come glutammato, GABA, glicina, acetilcolina); mentre gli altri si legano prevalentemente a recettori metabotropici.

L'**acetilcolina** è stato il primo neurotrasmettore a essere identificato, nei primi due decenni del secolo scorso. Si tratta di un neurotrasmettore molto diffuso a livello del sistema nervoso centrale, del sistema nervoso autonomo (sinapsi dei gangli autonomi e sinapsi parasimpatiche postgangliari) e a livello delle sinapsi neuromuscolari. Nel sistema nervoso centrale sono presenti due principali sistemi che liberano acetilcolina:

1. il *complesso del prosencefalo basale*, composto dai nuclei del setto mediale, che inviano fibre colinergiche all'ippocampo, e dal nucleo basale di Meynert, che fornisce alla corteccia la maggior parte dell'innervazione colinergica;
2. il *complesso colinergico ponto-mesencefalico*, formato da un insieme di neuroni del ponte e del tegmento del mesencefalo che liberano acetilcolina nel talamo dorsale e nel telencefalo.

Il sistema modulatore colinergico interviene nella regolazione della vigilanza, nell'orientamento, nella regolazione dei processi sensoriali (complesso colinergico punto-mesencefalico) e nelle funzioni cognitive (come l'apprendimento e la memoria) (complesso del prosencefalo basale). Inoltre, è coinvolto nella regolazione del ciclo sonno-veglia (desincronizzando il tracciato dell'encefalogramma, EEG, all'inizio del sonno REM), nel comportamento alimentare e sessuale.

La **dopamina** è un neurotrasmettore che nonostante sia liberato da meno dell'1% dei neuroni cerebrali riveste una grande importanza perché interviene in numerose funzioni (motorie, psichiche e comportamentali). Sono state descritte tre principali vie dopaminergiche.

1. Il *tratto nigro-striatale* raccoglie circa il 70% delle cellule dopaminergiche. I corpi cellulari originano nella sostanza nera del mesencefalo e proiettano le loro fibre ai nuclei caudato, *putamen* e globo pallido. Queste fibre sono coinvolte nella regolazione dell'iniziativa motoria, emozionale e cognitiva.
2. La *via mesolimbica* origina dall'area tegmentale ventrale del tronco dell'encefalo e innerva il tubercolo olfattorio, il *nucleo accumbens*, il setto, l'amigdala e le adiacenti strutture corticali (frontale mediale, anteriore del cingolo, entorinale, perientorinale e piriforme). Questo fascio di fibre è coinvolto nell'eccitazione, nei sistemi del piacere e della ricompensa inferiore.
3. La *via tubero-infundibolare* origina nei nuclei arcuato e periventricolare dell'ipotalamo e si dirige alla ghiandola ipofisi. La dopamina rilasciata dai neuroni di questa via regola – con modalità inibitorie – la secrezione di prolattina.

Una volta liberata nello spazio sinaptico la dopamina si lega a differenti tipi di recettori metabotropici. La dopamina viene disattivata mediante ricaptazione o degradazione attraverso una via catabolica che utilizza la monoamino-ossidasi (MAO).

Numerose patologie sono collegate a una disfunzione dei sistemi dopaminerigici. La malattia più nota dovuta a una carente liberazione di dopamine, per una degenerazione dei neuroni della sostanza nera, è il morbo di Parkinson. Questa malattia è caratterizzata da tremore a riposo, rigidità muscolare, bradicinesia, disturbi posturali e cognitivi. Una seconda patologia associata a una disfunzione del sistema di trasmissione dopamericano è la schizofrenia. I primi tipi di antipsicotici sintetizzati, la *clorpromazina* e l'*aloperidolo*, esercitano la loro azione bloccando specificatamente i recettori per la dopamine; mentre gli antipsicotici più recenti, il *risperidone*, l'*olanzapina*, e il *clozapina*, esercitano la loro azione bloccando sia i recettori della dopamine sia i recettori di tipo due della serotonina.

La cocaina, una delle droghe più utilizzate nel mondo occidentale, agisce direttamente sui neuroni che dall'area tegmentale ventrale si mettono in contatto con il nucleo *accumbens* bloccando la ricaptazione della dopamine (e in misura meno estesa della noradrenalina e della serotonina). Anche la dipendenza dalla nicotina e dall'eroina sembra essere legata all'attivazione della via dopamericana mesolimbica. Gli oppiacei e l'eroina aumentano la liberazione di dopamine nel nucleo *accumbens* riducendo l'attività dei neuroni GABA-ergici che inibiscono l'attività del nucleo tegmentale ventrale. La nicotina, legandosi a specifici recettori dei neuroni dell'area tegmentale ventrale, ne aumenta l'attività, provocando la liberazione di dopamine a livello del nucleo *accumbens*.

La **noradrenalina** è stato uno dei primi neurotrasmettitori studiati. Essa è correlata con le funzioni fisiologiche di risposta allo stress. Queste risposte sono mediate dalla secrezione di corticosteroidi a livello della corticale del surrene e dalla liberazione di adrenalina a livello della midollare del surrene in modo da preparare l'animale alla fuga o alla lotta. La noradrenalina è quindi coinvolta in una varietà di funzioni fisiologiche che riguardano la regolazione della pressione sanguigna, del ciclo sonno-veglia, dell'allerta, del dolore e in numerosi processi cognitivi. La liberazione di noradrenalina a livello corticale svolge una funzione fondamentale dando risalto agli stimoli che vengono "innalzati" rispetto al rumore di fondo. L'**adrenalina** viene prodotta a livello della midollare del surrene e a livello del sistema nervoso centrale in pochi nuclei del tronco dell'encefalo. La degradazione della noradrenalina (e dell'adrenalina) avviene mediante una rapida ricaptazione del neurotrasmettore, oppure mediante un catabolismo mediato da due enzimi principali, la monoamino-ossidasi (MAO) e la catecol-O-metiltransferasi (COMT). Il *locus coeruleus* è un piccolo nucleo composto da circa 20.000 neuroni che innerva in maniera diffusa il cervello e il midollo spinale. Questo nucleo è attivato dall'ipotalamo (mediante il fattore di rilascio della corticotropina o CRF) durante situazioni di stress fisico e psichico. Dal *locus coeruleus* partono due principali fasci di fibre:

Malattie da carenza
o eccesso
di dopamine

Dipendenza
da sostanze
psicoattive

Reazione di allarme

1. il *fascio dorsale* che innerva l'amigdala, il tubercolo olfattivo, il setto, la *stria terminalis*, l'ippocampo, l'abenula, l'ipotalamo, il talamo ventrale e anteriore e l'intera neocorteccia;
2. il *fascicolo ventrale* le cui proiezioni discendenti innervano il cervelletto, il bulbo e il midollo spinale.

A livello globale la liberazione di noradrenalina determina una desincronizzazione dell'EEG.

Condizioni psicopatologiche correlate ad alterata liberazione di noradrenalina

La noradrenalina sembra implicata in numerose patologie psichiatriche. Situazioni di stress, ansia e gli attacchi di panico sono correlati con un' aumentata attivazione del *locus coeruleus* e con una maggiore liberazione di noradrenalina. Le benzodiazepine, che riducono i livelli di ansia, riducono anche la frequenza di scarica del *locus coeruleus*. Il deficit di attenzione/ iperattività (ADHD) sembra essere correlato a una disfunzione del *locus coeruleus* che produce deficit di vigilanza e di attenzione sostenuta. Per questo motivo i bambini con gravi condizioni di ADHD vengono trattati con alcuni tipi di psicostimolanti (come il *metilfenidato*) in grado di migliorare il quadro clinico. La diminuzione di noradrenalina è stata associata a quadri di perseverazione. Le *anfetamine* sono sostanze psicostimolanti che hanno sostanzialmente gli stessi effetti psicologici e comportamentali della cocaina; esse determinano una maggiore permanenza della noradrenalina, della dopamina e, in minor misura, della serotonina nello spazio sinaptico attraverso l'inibizione della ricaptazione di questi neurotrasmettitori.

La **serotonin**a è il neurotrasmettitore *5-idrossitriptamina* (5-HT). La 5-HT deriva dall'aminoacido triptofano, che è un elemento essenziale della dieta, reperibile nei carboidrati, nel formaggio e nella carne. Circa l'1% del triptofano assunto con la dieta viene trasformato in serotoninina. La serotoninina è un neurotrasmettitore diffuso sia nel sistema nervoso centrale (cervello) sia nel sistema nervoso enterico. Una volta liberato il neurotrasmettitore si attacca ai suoi recettori e l'effetto neurofisiologico dipende dal tipo di recettore. Per la serotoninina sono stati descritti numerosi recettori ($5\text{-HT}_{1A/F}$; $5\text{-HT}_{2A/2C}$; $5\text{-HT}_{3/7}$) con diversa funzione e distribuzione nel cervello. La serotoninina dopo essere stata liberata viene rimossa dallo spazio sinaptico attraverso processi di ricaptazione da parte dei neuroni serotonnergici (per essere immagazzinata nelle vescicole sinaptiche), oppure viene degradata dall'enzima monoammino-ossidasi (MAO).

Nel cervello umano la serotoninina viene prodotta in una catena di nove nuclei di neuroni che si trovano nel tronco dell'encefalo e vengono denominati *nuclei del rafe*. Da questi nuclei partono cinque principali fasci di fibre nervose:
1. La *via mesostriatale* dai nuclei del *rafe* raggiunge e innerva i gangli della base, intervenendo nella modulazione del movimento;

2. la *via mesolimbica* si dirige invece verso l'ipotalamo e il sistema limbico, ed è coinvolta nella regolazione delle emozioni;
3. la *via mediale* si dirige verso le cellule dopaminergiche della sostanza nera del mesencefalo, influenzando le attività motorie, cognitive ed emozionali del sistema caudato-putaminale;
4. la *via bulbo-spinale* è coinvolta nella regolazione del dolore;
5. l'ultima via proietta direttamente al *locus coeruleus* e interviene nella regolazione di alcuni aspetti del sonno.

Nel sistema nervoso centrale la serotonina interviene nella regolazione della dopamina e della noradrenalina. Studi di neurofisiologia hanno evidenziato che la serotonina interviene nella regolazione dei livelli di vigilanza e nell'attivazione del sonno paradosso. I neuroni serotonergici del *rafe* sono, infatti, attivi durante la veglia, mentre la loro attività diminuisce durante il sonno a onde lente, per diventare completamente silente durante il sonno REM. L'incremento di serotonina è stato inoltre correlato con l'eccitazione sessuale e con la regolazione del livello di ansia (mediante inibizione del *locus coeruleus*). Inoltre, la serotonina è coinvolta nella regolazione del tono dell'umore e dell'appetito (recettori 5-HT_1). Si è riscontrato che l'incremento dei livelli cerebrali di triptofano, e quindi di serotonina, si associa a un miglioramento del tono dell'umore, a una diminuzione dell'ansia e a un aumento della sonnolenza. Le situazioni di stress tendono a ridurre la concentrazione di triptofano ematico e di conseguenza riducono la concentrazione di serotonina a livello cerebrale. A livello del sistema entérico la serotonina interviene nella regolazione della peristalsi e del vomito. Numerosi farmaci e sostanze psicoattive agiscono a livello dei recettori della serotonina. Di questi farmaci quelli più conosciuti appartengono alla categoria degli antidepressivi. Il primo tipo di farmaci antidepressivi, gli inibitori delle monoamino-ossidasi (I-MAO), aumentano la quantità di serotonina inibendone la degradazione a livello neuronale. Il secondo tipo di antidepressivi, detti "triciclici" (ad esempio l'*imipramina*), impediscono la ricaptazione della serotonina e della noradrenalina a livello dello spazio sinaptico. L'ultima generazione di farmaci antidepressivi (*fluoxetina, sertralina*) impediscono la ricaptazione selettiva della serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI*). Anche i più recenti farmaci antiemicranici agiscono come agonisti a livello dei recettori 5-HT_1 della serotonina (*sumatriptan*). Infine, numerose sostanze psicoattive esercitano la loro azione interferendo con alcuni recettori della serotonina. Di questi la principale è la *dietilamide dell'acido lisergico* (LSD-25), un agonista della serotonina che si lega sul recettore 5-HT_{2A} . Un meccanismo d'azione simile ma meno selettivo è presente in altre sostanze psicoattive quali la *psilocibina*, la *psilocina* e la *dimetiltriptamina*. Invece la *3,4-metilendiossitemilanfetamina* (MDMA) determina uno svuotamento delle vescicole sinaptiche della serotonina e delle altre amine (dopamina e noradrenalina).

Regolazioni
di vigilanza, sonno
e tono dell'umore

Farmaci e sostanze
psicoattive correlati
alla serotonina

Ketamina

Il **glutammato** è il neurotrasmettore eccitatorio più diffuso nel sistema nervoso centrale. Sono stati descritti numerosi recettori del glutammato, il più noto è il recettore N-metil-D-aspartato (NMDA). Due sostanze sono in grado di bloccare l'attività del recettore per il glutammato NMDA: la *fenciclidina* (PCP), nota anche come "polvere d'angelo", e la ketamina. L'assunzione di una di queste sostanze è in grado di produrre l'intera gamma delle manifestazioni cliniche della schizofrenia, per questo motivo è stata avanzata l'ipotesi che la schizofrenia possa essere causata da un accumulo di sostanze chimiche che danneggiano i recettori NMDA. Numerosi studi hanno evidenziato che i recettori NMDA del glutammato hanno un ruolo critico nello sviluppo del cervello, nell'apprendimento, nella memoria, nella elaborazione dei segnali nervosi e nelle attività di selezione e filtrazione degli stimoli. Visto il ruolo critico che i recettori NMDA hanno nell'amplificazione selettiva degli stimoli nervosi, si è riscontrato che essi sono coinvolti anche nei processi cognitivi che facilitano la concentrazione e l'attenzione.

Circa il 30% dei neuroni del cervello rilascia come neurotrasmettore il **GABA**; inoltre, quasi tutti i neuroni possiedono dei recettori per questo neurotrasmettore. Il GABA è il principale neurotrasmettore inibitorio. Ciò significa che quando viene rilasciato e si lega al suo recettore, si aprono, nel neurone postsinaptico, i canali per l'entrata dello ione negativo cloro; in seguito a ciò il neurone aumenta il suo potenziale negativo riducendo la sua eccitabilità. Il GABA viene sintetizzato prevalentemente mediante una decarbossillazione dell'aminoacido glutammato, mentre viene degradato dalla GABA transaminasi. Questo importante neurotrasmettore inibitore è coinvolto in numerose malattie neurologiche e psichiatriche quali: l'epilessia, il morbo di Parkinson, la corea di Huntington, la nevrosi d'ansia e gli attacchi di panico. Numerosi interneuroni, sia dei gangli della base sia dell'ippocampo, utilizzano il GABA come neurotrasmettore. Gli interneuroni dell'ippocampo sembrano formare dei grandi circuiti che sono implicati nella generazione dei ritmi *theta* del cervello. Questi ritmi cerebrali lenti (4-9 Hz), identificati mediante elettroencefalografia, sembrano essere associati con le funzioni di apprendimento e memoria. Il danneggiamento di questi circuiti sembra essere coinvolto nella genesi delle crisi convulsive che caratterizzano l'epilessia del lobo temporale.

Benzodiazepine
e barbiturici

Le *benzodiazepine* (ad esempio il *diazepam*) sono farmaci sedativi molto conosciuti, la cui azione si esplica legandosi ai recettori GABA_A. Questi farmaci esercitano un'azione ansiolitica, un rilassamento muscolare e presentano effetti cognitivi (riduzione delle abilità mnestiche). I *barbiturici* amplificano l'attività del GABA aprendo direttamente i canali degli ioni cloro o legandosi al recettore GABA_A. Anche l'alcol esercita la sua funzione inibitoria sul cervello potenziando l'azione del recettore GABA_A.

Gli **endocannabinoidi** sono due piccole molecole lipidiche: l'*anandamide* (dalla parola sanscrita *ananda* che significa "stato di grazia") e l'*arachidonilglicerolo* che si legano allo stesso recettore del principio attivo della *Cannabis sativa*, il Δ^9 -*tetraidrocannabinolo* (THC). Il THC assunto sotto forma di *marijuana* o *hashish* a dosi basse produce euforia, sensazioni di calma e rilassamento, diminuzione del dolore, aumento dell'ilarità e stordimento. Mentre a livello cognitivo si assiste a una diminuzione del controllo motorio e delle capacità attentive, mnestiche e critiche. Alte dosi di *cannabis* possono produrre significative alterazioni della personalità e allucinazioni. I recettori degli endocannabinoidi sono situati in numerose strutture del cervello, tra cui numerose aree della neocorteccia e dell'ipotalamo (responsabili della riduzione delle attività critiche e della memoria), nei gangli della base e nel cervelletto (responsabili dei deficit motori); nell'amigdala (riduzione dell'ansia e della paura), nell'ipotalamo (aumento dell'appetito e del desiderio sessuale) e infine nel tronco dell'encefalo (riduzione del riflesso del vomito e del dolore).

Gli endocannabinoidi presentano due tipi di recettori: i recettori CB₁ si trovano nel cervello, mentre i recettori CB₂ si trovano prevalentemente nei tessuti del sistema immunitario. Gli endocannabinoidi sono neurotrasmettitori completamente diversi da quelli fino a ora descritti. Essi vengono rilasciati dai neuroni postsinaptici e si legano al recettore CB₁, che si trova sul neurone presinaptico. Sono quindi detti messaggeri retrogradi e vengono rilasciati quando il neurone postsinaptico è sottoposto a un regime di alta attivazione. Essi sono sintetizzati nel neurone; poiché sono piccoli e permeabili si diffondono rapidamente attraverso la membrana della cellula di origine e si portano alle cellule vicine. Legandosi al recettore CB₁ del neurone presinaptico essi inibiscono il rilascio di glutammato, GABA, acetilcolina, dopamina, norepinefrina o serotonina.

I **neuropeptidi** attivi a livello cerebrale sono stati divisi in diverse famiglie: i neuropeptidi che controllano il rilascio di ormoni ipofisari, gli ormoni peptidici dell'adenoipofisi, gli ormoni della neuroipofisi, i peptici gastrointestinali e gli oppioidi. A livello del midollo spinale è stata descritta la presenza delle encefaline, della somatostatina e della sostanza P. Nell'ipotalamo sono presenti: il CRH, il GRH, il TRH, le encefaline, la neurotensina, l'ossitocina, il peptide vasoattivo intestinale, la vasopressina, la somatostatina e la sostanza P. A livello del talamo sono stati identificati la colecistochinina e la sostanza P. Nel globo pallido sono stati identificati: la dinorfina, le encefaline e la sostanza P. Nello striato: la dinorfina, le encefaline, la neurotensina, il neuropeptide Y, la somatostatina e la sostanza P. Nell'amigdala sono presenti i neuropeptidi: la colecistochinina, l'encefalina, la neurotensina, la somatostatina, il peptide vasoattivo intestinale e la sostanza P. Infine nella corteccia cerebrale sono stati riscontrati i seguenti

Cannabis sativa

Messaggeri retrogradi

Comportamento sessuale, alimentare e aggressività

neuropeptidi: il CRH, il neuropeptide P, la somatostatina e il peptide intestinale vasoattivo.

Le strutture cerebrali che presentano una più alta concentrazione di neuropeptidi sono: il complesso amigdala-*stria terminalis* (BST) e i gangli della base. L'amigdala e il nucleo BST sono ricchi di numerosi neuropeptidi (somatostatina, encefalina, sostanza P, neurotensina, colecistochinina e peptide intestinale vasoattivo). Il nucleo BST contiene alte concentrazioni di ormoni sessuali ed è una struttura fondamentale per la differenziazione del comportamento sessuale. Il nucleo BST e l'amigdala sono coinvolti nella regolazione dei comportamenti sessuali, alimentari e aggressivi. I gangli della base sono ricchi di encefaline e sostanza P, somatostatina e neuropeptide Y. Numerosi studi hanno evidenziato che il sistema neuropeptidico dello striato è fortemente influenzato dalle precoci esperienze dell'ambiente sociale in cui gli individui si sviluppano. La depravazione sociale o i traumi subiti durante la prima infanzia determinano un grave depauperamento della concentrazione di neuropeptidi nelle strutture dello striato. A livello comportamentale ciò può causare un più problematico sviluppo motorio, cognitivo e affettivo con la presenza di disturbi dello sviluppo della coordinazione motoria, difficoltà nelle interazioni sociali, deficit nello sviluppo delle funzioni esecutive, assenza del gioco, apatia, difficoltà di apprendimento, movimenti stereotipati.

Ottio

Le **endorfine** sono un gruppo di neuropeptidi con caratteristiche stereochimiche simili alla morfina. La **morfina** venne sintetizzata nel 1805 dal chimico tedesco Friedrich Sertürner (1783-1841) dall'oppio, una resina che si ricava da una specie caratteristica di papavero. Studi di farmacologia hanno evidenziato che la morfina riduce la componente psichica del dolore; la sensazione dolorosa viene ancora avvertita ma non sembra preoccupare più il paziente. Le endorfine sono un insieme di neuropeptidi di cui le più note sono: le encefaline, la dinorfina e la β -endorfina. Derivano da lunghi polipeptidi che vengono successivamente tagliati. Ad esempio, il precursore della β -endorfina è la pro-opiomelanocortina che scindendosi dà luogo sia alla β -endorfina sia all'ormone adrenocorticotropo (ACTH) che a livello della corticale del surrene regola la liberazione di cortisolo in risposta allo stress. L'associazione fra ormoni dello stress ed endorfine può spiegare la caratteristica insensibilità al dolore durante particolari situazioni di emergenza. Subito dopo essere librate e dopo essersi attaccate ai loro recettori (*Mu, Delta, Kappa*) le endorfine vengono rapidamente neutralizzate mediante specifici enzimi che le frammentano negli aminoacidi costitutivi.

Morfina
e farmaci oppiacei

Oltre alla morfina sono stati sintetizzati numerosi farmaci oppiacei (*codeina, pentazocina, metadone*); tutti questi farmaci, come pure l'oppio, esercitano la loro azione sul sistema nervoso centrale perché si legano ai recettori delle endorfine. I recettori per i farmaci oppiacei sono localizzati nelle strutture

del midollo spinale responsabili della trasmissione del dolore, in alcuni nuclei sensoriali dei nervi cranici, nel *locus coeruleus*, nella sostanza grigia peri-acqueduttale, nella formazione reticolare mesencefalica, nell'ipotalamo, talamo, striato, amigdala e in alcune strutture del lobo limbico. I farmaci oppiacei vengono utilizzati per contrastare gli effetti psicoaffettivi del dolore. Nell'ultimo secolo, soprattutto in Occidente, vi è stato un largo abuso per scopi voluttuari di alcuni derivati dell'oppio, in particolare della morfina e dell'eroina.

L'**osso****titocina** è un ormone prodotto dai nuclei sopraottico e paraventricolare dell'ipotalamo e rilasciato dalla neuroipofisi. Come ormone l'osso**titocina** favorisce le contrazioni uterine durante il parto e inoltre induce la produzione di latte. Numerosi neuroni del cervello producono e utilizzano l'osso**titocina** come neurotrasmettore. L'osso**titocina** a livello cerebrale è coinvolta nella regolazione del comportamento sessuale, materno, nelle interazioni sociali e nel dolore. I neuroni che producono osso**titocina** vengono fortemente attivati durante il parto. L'osso**titocina** riveste un ruolo determinante nella formazione e nel consolidamento delle relazioni di attaccamento madre-bambino. Una seconda modalità di liberazione di questo neurormone dipende dalla stimolazione delle mammelle durante l'allattamento. Molti studi sono stati condotti sul ruolo che l'osso**titocina** svolge nella regolazione del comportamento sessuale. L'incremento dei livelli di osso**titocina** rende gli individui sessualmente disponibili e facilita l'attaccamento al partner. L'osso**titocina** appare inoltre svolgere il ruolo di sostanza endogena antidepressiva e antiansia. Bassi livelli plasmatici di osso**titocina** sono stati riscontrati nei bambini affetti da autismo.

Relazioni sociali,
di attaccamento
e sessuali

La **vasopressina** è un piccolo neuropeptide formato da nove aminoacidi che interviene nella regolazione della diuresi, del ritmo circadiano, dell'aggressività, della sessualità e delle relazioni di coppia; inoltre, interviene nell'apprendimento e nella reazione allo stress. Si lega a tre recettori V_{1a}, V_{1b}, e V₂. I primi due sono localizzati prevalentemente nel sistema nervoso, il terzo nel rene. Le strutture cerebrali che producono la vasopressina sono: l'ipotalamo (nuclei sopraottico, soprachiasmatico e paraventricolare), l'amigdala centrale e il nucleo del letto della stria terminale (BST). Le strutture bersaglio sono: il setto laterale, i nuclei del *rafe*, l'area tegmentale ventrale, il *locus coeruleus*, il giro del cingolo e l'ippocampo.

Le **orexine** (o ipocretine) sono neuropeptidi rilasciati dall'ipotalamo responsabili della regolazione del ciclo sonno-veglia e dei comportamenti di ricerca del cibo e del piacere. Deficit della produzione di orexine determinano alterazioni nel mantenimento della veglia, con una alterata regolazione del passaggio dalla veglia al sonno e del comportamento alimentare. La distruzione, attraverso meccanismi autoimmuni, delle orexine determina

la narcolessia, un disturbo molto debilitante, caratterizzato dalla intrusione del sonno REM nella veglia, allucinazioni ipnagogiche e perdita del tono posturale con caduta a terra, scatenato da emozioni, risate o crisi d'ira (CAP. 40).

Letture di approfondimento

- FABBRO F. (2016), *Le neuroscienze. Dalla fisiologia alla clinica*, Carocci, Roma.
- KANDEL E. R. et al. (2015), *Principi di Neuroscienze*, Casa Editrice Ambrosiana, Rozzano (MI).
- LEVITAN I. B., KACZMAREK L. K. (2015), *The Neuron: Cell and Molecular Biology*, Oxford University Press, Oxford.
- NETSTLER E. J., HYMAN S. E., MALENKA R. C. (2008), *Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience*, McGraw-Hill, New York.
- PICKEL V. M., SEGAL M. (2013), *The Synapse: Structure and Function*, Academic Press, New York.