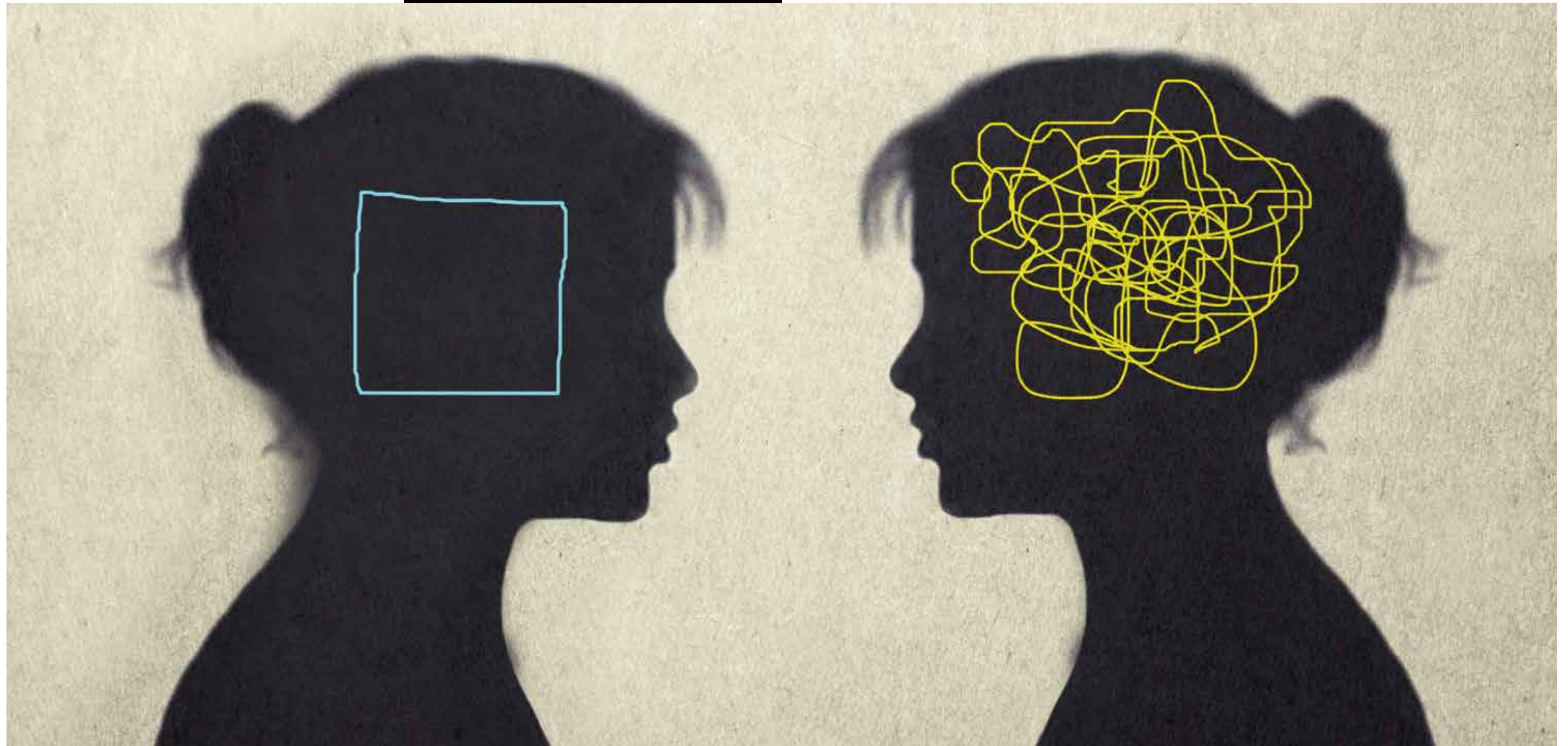


L'equilibrio perfetto

Da tempo i ricercatori pensano che molte malattie neurologiche e psichiatriche dipendano da una ridotta attività del cervello. Ma spesso è l'esatto contrario

di TOBIAS BAST

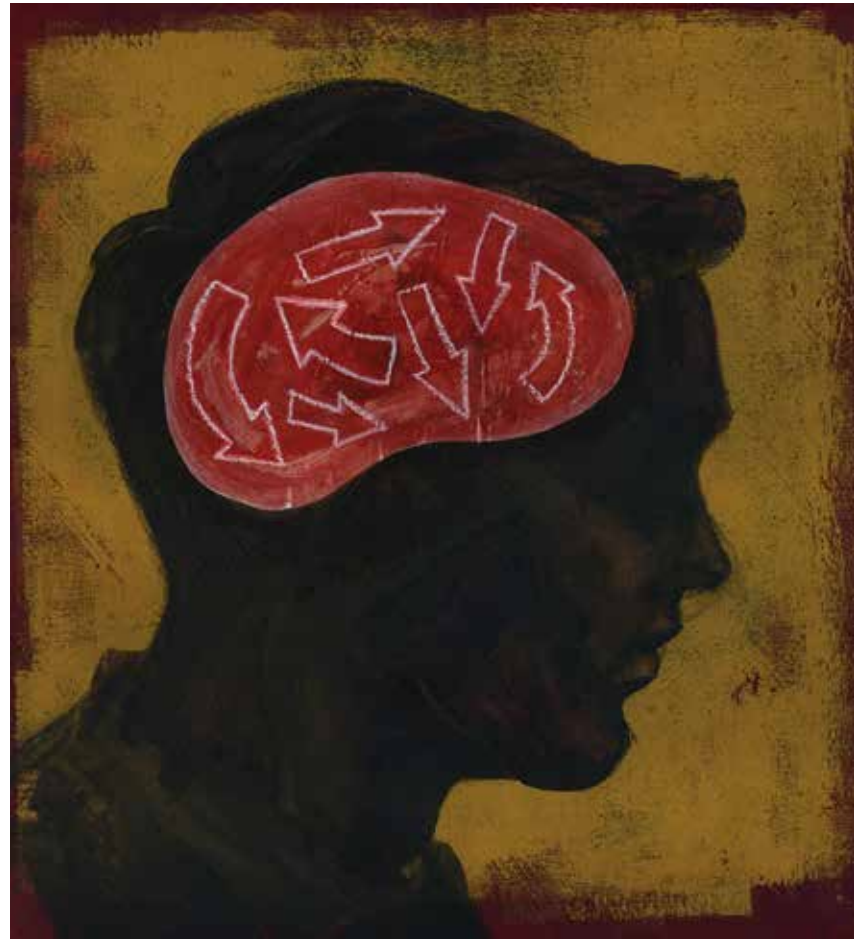


Sicuramente vi sarà già capitato: una persona si avvicina a voi, vi saluta amichevolmente ma non vi viene assolutamente in mente chi è. Oppure cercate di concentrarvi su un articolo di giornale ma i vostri pensieri non smettono di vagare. Spesso spieghiamo questi vuoti di memoria temporanei e queste distrazioni occasionali con espressioni come «il mio cervello sta ancora dormendo» oppure «la mia materia grigia deve ancora scaldarsi». Quando il nostro organo della mente non funziona bene come vorremmo, tendiamo a presumere che sia giù di giri.

Ma le cose stanno davvero così? A dire il vero i neuroscienziati danno ormai per scontato che alcuni disturbi cognitivi, dell'attenzione e della memoria derivino da una minore attività di particolari aree cerebrali; e che quindi dovremmo stimolare queste regioni per ristabilire le loro funzioni. Eppure, recenti ricerche condotte su pazienti con malattie neurologiche e psichiatriche hanno indicato che spesso succede l'esatto contrario: sono i meccanismi di inibizione neuronale che non funzionano correttamente. In particolare in alcuni centri cerebrali, come la corteccia prefrontale e l'ippocampo, le cellule nervose scaricano in modo meno controllato.

Che il troppo stropia lo dimostra il caso limite di un attacco epilettico. In questo caso, un gran numero di neuroni scarica all'unisono. Le conseguenze sono talvolta drammatiche: i muscoli si contraggono, e alcune persone perdono addirittura la coscienza. Esiste tutta una gamma di antiepilettici, di quei farmaci, cioè, che dovrebbero proteggere da queste crisi. Secondo il loro tipo, rinforzano l'interazione inibitoria tra le cellule nervose, affinché non propaghino oltre gli impulsi; oppure smorzano l'eccitazione neuronale sia chiudendo particolari canali nella membrana cellulare sia ostacolando l'apertura.

Intanto i neuroscienziati hanno compreso che un sano funzionamento cerebrale dipende da un fine e concertato gioco alternato della trasmissione dei segnali eccitatori e di quelli inibitori. I neuroni comunicano liberando mo-



NELLE PERSONE AFFETTE DA MALATTIE NEUROLOGICHE O PSICHIATRICHE I MECCANISMI DI INIBIZIONE NEURONALE NON FUNZIONANO IN MODO CORRETTO

lecole segnale. Questi neurotrasmettitori si legano a recettori sulle altre cellule nervose, e quindi gli ioni fluiscono attraverso i canali nei loro rivestimenti di membrana: così varia lo stato delle cariche elettriche nella membrana. Ciò può scatenare il cosiddetto potenziale d'azione, che avvia un'ondata eccitatoria, che a sua volta si trasmette mediante i neurotrasmettitori ad altre cellule nervose. Al contrario un segnale inibitorio – di regola prodotto dal messaggero acido gamma-amminobutirrico (GABA) – modifica la differenza di potenziale, e a quel punto un potenziale d'azione si può scatenare solamente con difficoltà (*si veda il box a fronte*).

Oltre a ostacolare le crisi epilettiche, l'inibizione neuronale contribuisce a modellare l'attività del nostro cervello, per esempio affinando la reazione delle cellule nervose, affinché non scarichino

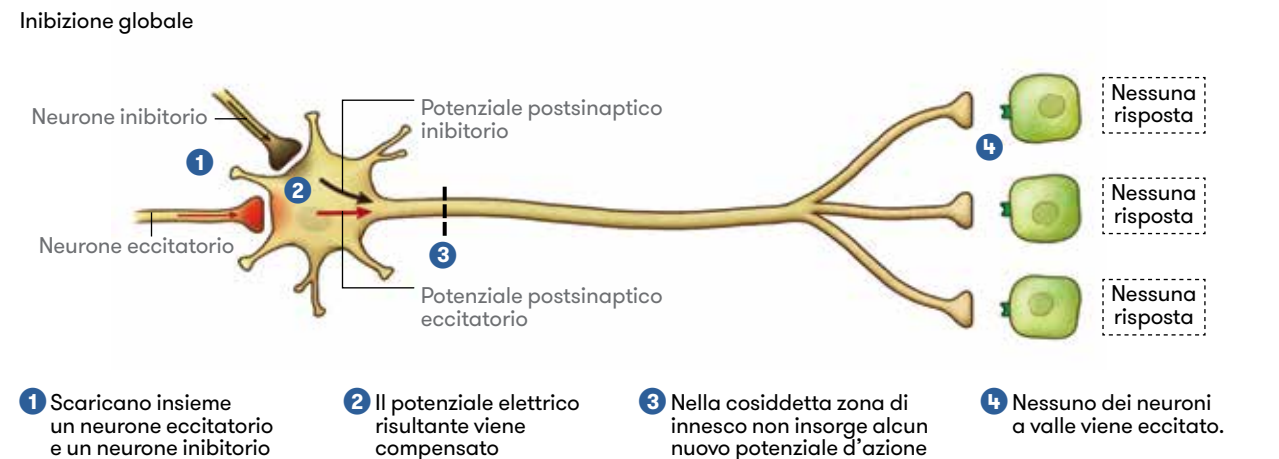
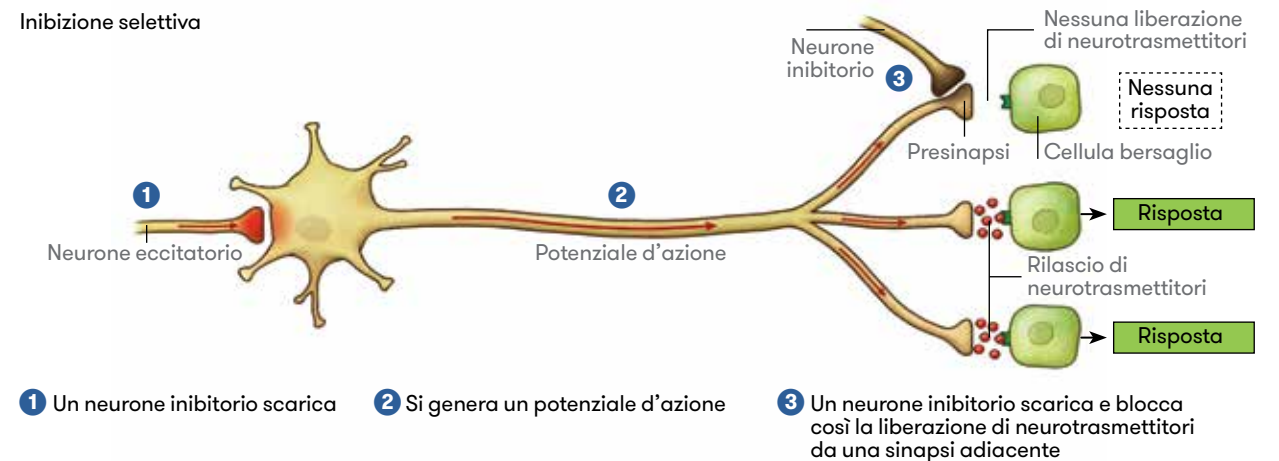
L'AUTORE
Tobias Bast

È professore associato alla School of Psychology dell'Università di Nottingham, nel Regno Unito, dove indaga i fondamenti neurali di funzioni cognitive come la memoria e l'attenzione.

Il pedale del freno neuronale.
Come le cellule nervose si inibiscono a vicenda

Nel sistema nervoso sono presenti neuroni inibitori ed eccitatori. I primi modificano, con la loro attività, il potenziale elettrico di una cellula nervosa a valle, così che quest'ultima è eccitabile più difficilmente o per nulla. In base al tipo di collegamento tra i neuroni, gli effetti sul comportamento della rete possono essere molto diversi.

Nel caso dell'inibizione selettiva (*in alto*), un neurone inibitore si attacca a una ramificazione assonale di un neurone presinaptico. In questo caso è inibita una cellula bersaglio soltanto. Nel caso dell'inibizione globale (*in basso*) invece nessuno dei neuroni a valle riceve segnali in ingresso.



I neuroscienziati hanno ormai compreso che un sano funzionamento cerebrale dipende da un fine e concertato gioco alternato della trasmissione dei segnali eccitatori e di quelli inibitori

in modo incontrollato, ma rispondano in modo dosato a stimoli molto specifici. Inoltre, le cellule inibitorie coordinano l'attività neuronale all'interno di una regione cerebrale, come pure tra aree differenti. Ciò potrebbe contribuire, per esempio, a formare associazioni tra i neuroni che collaborano in un particolare compito.

NEURONI SFRENATI

Esperimenti con animali e ricerche sul cervello umano *post mortem* suggeriscono che, in molte malattie psichiatriche e neurologiche, come la schizofrenia e l'Alzheimer, ma anche nella vecchiaia, questi freni neuronali incorporati non funzionano correttamente.

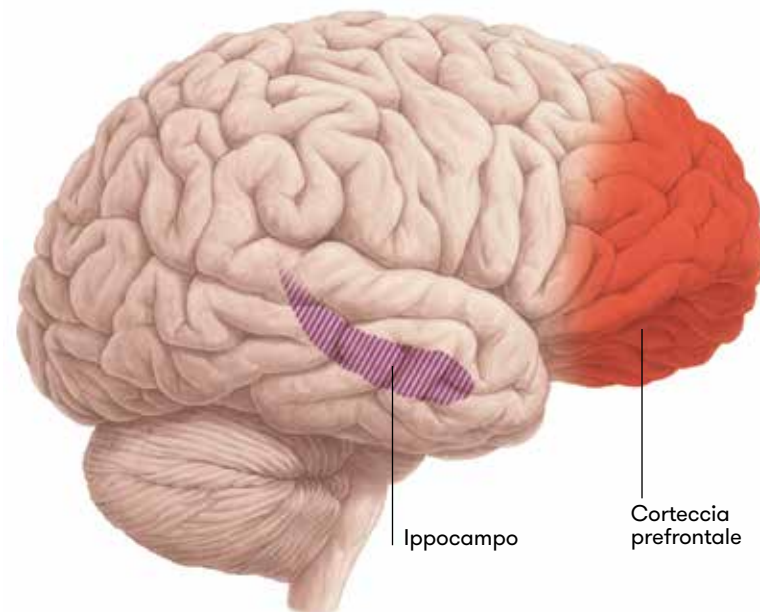
I ricercatori hanno fra l'altro scoperto in questi cervelli un numero minore di cellule nervose inibitorie funzionanti nella corteccia prefrontale, situata nella parte anteriore del cervello, oltre che nell'ippocampo (*si veda l'illustrazione a destra*). La prima struttura è importante per coordinare funzioni cognitive complesse, aiutandoci a focalizzare l'attenzione, per esempio su un libro, su un film o su un discorso. L'ippocampo, situato invece nel lobo temporale, è un'importante centro della memoria. Vi ricorriamo tra l'altro per tenere a mente eventi e luoghi della vita quotidiana: per esempio, che cosa abbiamo fatto nel nostro ultimo compleanno o dove abbiamo parcheggiato l'automobile.

Che la schizofrenia sia concomitante a un aumento di attività nel cervello lo ha scoperto nel 1992 con i colleghi Peter Liddle, psichiatra dell'Università di Nottingham. Impiegando la tomografia a emissione di positroni, un dispositivo che individua regioni nel cervello dove il metabolismo è più intenso, i ricercatori hanno misurato l'attività cerebrale di 30 pazienti con schizofrenia. E hanno dimostrato che il lobo temporale, in particolare l'ippocampo, era tanto più attivo quanto più il soggetto soffriva di un distacco dalla realtà.

Negli anni successivi, numerosi ricercatori hanno confermato questo risultato grazie a dispositivi più moderni

Reazione a catena nel cervello

Diverse malattie psichiatriche sono concomitanti con un'inibizione neuronale insufficiente nella corteccia prefrontale e nell'ippocampo. Includono tra l'altro la schizofrenia, il morbo di Alzheimer, l'autismo, la depressione e anche il disturbo bipolare. Entrambe queste regioni cerebrali sono collegate a numerose altre aree, che di conseguenza si attivano esageratamente e quindi funzionano in modo difettoso.



Una eccitazione troppo elevata può rivelarsi persino fatale per le cellule nervose

di *imaging* del cervello. E dai primi anni di questo secolo diversi studi hanno dimostrato – tra gli altri quelli della neuroscienziata Reisa Sperling e del suo team alla Harvard University – che anche i pazienti con il morbo di Alzheimer, pure a un primo stadio della malattia, mostravano un aumento dell'attività cerebrale nell'ippocampo.

Un'eccitazione troppo elevata può essere fatale per le cellule nervose, come ha riscontrato nel 2013 il gruppo di Scott Schobel, alla Columbia University di New York: nei topi, i cui neuroni dell'ippocampo scaricavano più a lungo e con impeto eccezionale, morivano numerose cellule nervose, e di conseguenza questa regione cerebrale si riduceva.

Yousun Koh (cortesia «Cehrin & Ceiste»)



QUANDO I NEURONI REAGISCONO ANCHE A STIMOLI IRRILEVANTI FACCIAMO FATICA A RIMANERE CONCENTRATI E A RIEVOCARE RICORDI DEL PASSATO

Molti ricercatori ritengono che le aree siano così attive nei pazienti perché il cervello cerca di compensare il declino mentale. Tuttavia gli studi indicano che i disturbi dell'attenzione e della memoria insorgono da un'attività senza freni. Perciò i nostri pensieri possono focalizzarsi soltanto quando specifiche cellule nervose nel lobo frontale rispondono esclusivamente a stimoli specifici, ma non a stimoli irrilevanti. Oppure preserviamo il contenuto della memoria solo quando l'ippocampo reagisce a frammenti di memoria specifici. Se l'inibizione neuronale non funziona a dovere, i neuroni reagiscono anche a stimoli trascurabili. E noi faticiamo a concentrarci e a rievocare i ricordi.

lolly/Stock

Nel 2004 lo psichiatra Jason Tregellas e il suo team all'Università del Colorado a Denver hanno fatto svolgere a un gruppo di pazienti con schizofrenia alcuni test per la memoria e per l'attenzione. Ed è emerso che maggiore era l'attività dell'ippocampo, peggiore era il risultato nei soggetti colpiti.

Che sia una relazione causale lo suggeriscono alcune ricerche con i ratti, che ho condotto personalmente con i colleghi dell'Università di Nottingham, nel Regno Unito. Abbiamo iniettato nel cervello degli animali una sostanza che bloccava i recettori del GABA, il neurotrasmettitore inibitore. In alcuni animali abbiamo trattato in questo modo la corteccia prefrontale; in altri l'ippocampo.

Abbiamo poi introdotto sottili elettrodi nella rispettiva area e misurato l'attività neuronale. In effetti, le cellule nervose di entrambe le regioni erano state inibite dalla sostanza: sparavano in maniera amplificata i cosiddetti *burst*, pacchetti di numerose scariche rapide e in successione. Queste raffiche svolgono un ruolo particolare nella trasmissione dei segnali neuronali, perché scatenano una risposta più affidabile nelle cellule riceventi rispetto a scariche singole, isolate.

Come ha scoperto con un test Marie Pezze, che fa parte del nostro team, una minore inibizione nella corteccia prefrontale del ratto aveva alterato l'attenzione nella corteccia prefrontale; gli animali stavano davanti a una pare-

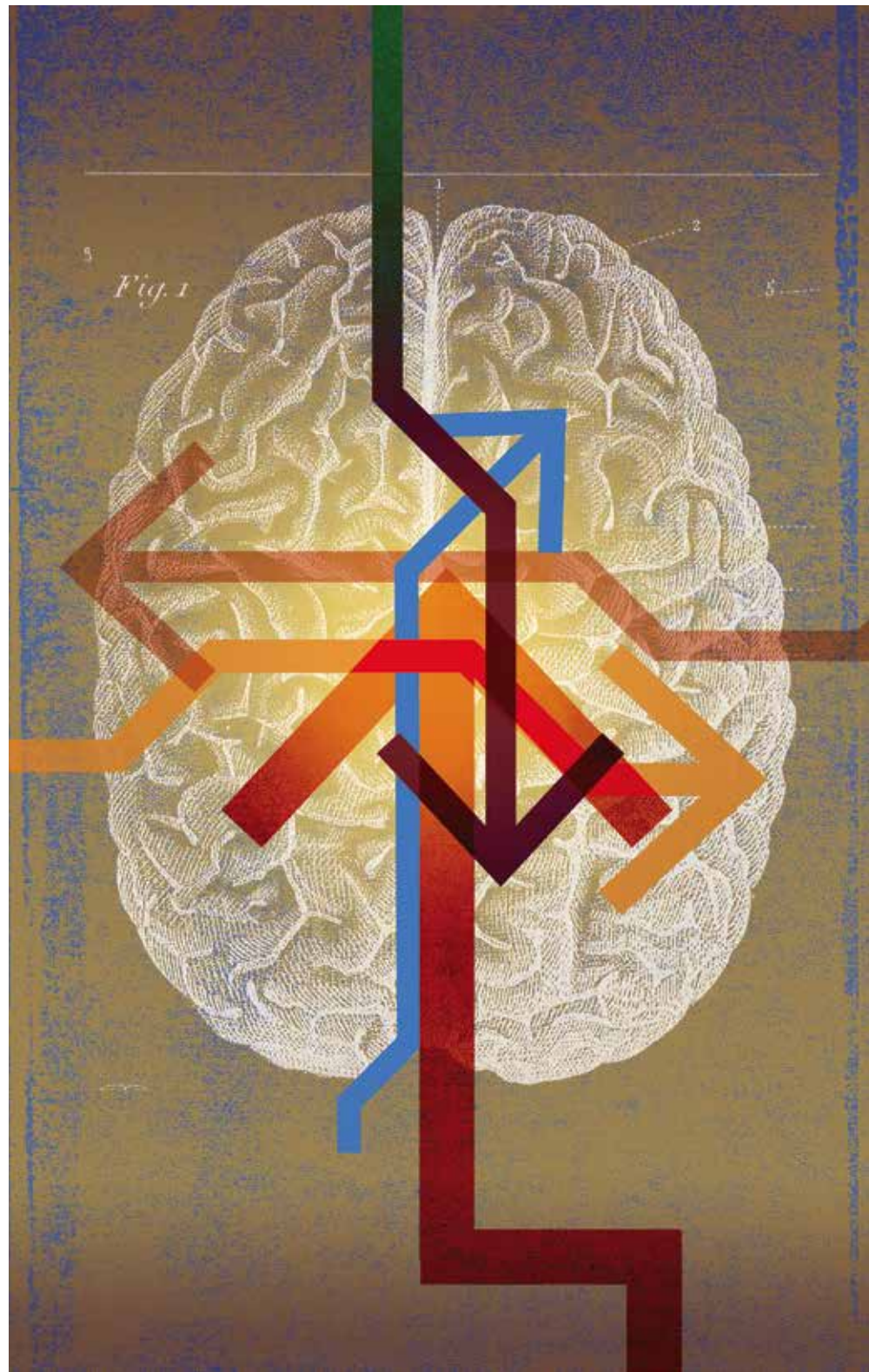
te costellata da una fila di cinque portelli, e non appena si accendeva una luce per mezzo secondo in uno dei pertugi i roditori dovevano inserire il muso. Se la loro reazione era pronta, ricevevano uno zuccherino per ricompensa. I ratti, la cui corteccia prefrontale era inibita, commettevano più errori: o sfuggiva loro il lampo di luce oppure infilavano il muso nell'apertura sbagliata.

La cosa interessante è che una lesione oppure un'inibizione artificiale della corteccia prefrontale – ossia il trattamento esattamente contrario a quello svolto da noi – produceva disturbi dell'attenzione simili. Quanto all'attività cerebrale, talvolta meno significa di più, ma anche il troppo poco non è ammesso. Evidentemente, l'attenzione richiede una dose specifica di scariche neurali.

NON SEMPRE TROPPO È BENE

Un'attività neuronale coordinata in modo preciso è indispensabile quando riconosciamo un particolare luogo. Se, per esempio, attraversando una città sconosciuta ci ritroviamo d'improvviso davanti alla stazione, dove eravamo giunti due ore prima, nel nostro ippocampo si attivano speciali cellule nervose. Questi neuroni dei luoghi (*place cell*) sono sempre attivi in una particolare posizione dello spazio e creano pertanto una mappa neurale del mondo esterno. Ma quando diversi neuroni dei luoghi scaricano in modo incontrollato – magari perché i meccanismi di inibizione neuronale sono alterati – succede che confondiamo un luogo per un altro.

Lo aveva dimostrato nel 2017 Stephanie McGarrity, del nostro team, anche nei ratti. Aveva collocato gli animali in una vasca in cui nuotavano alla ricerca di un fondo dove toccare, e in un punto della vasca era nascosta, sotto il pelo d'acqua, una piccola piattaforma, che loro dovevano scoprire. Il giochetto è stato ripetuto per diversi giorni, anche se ogni giorno veniva cambiata la posizione al piedistallo. Così, nei primi attraversamenti di prova, i roditori dovevano memorizzare la nuova posizione – un



Roy Scott/Stock

po' come noi dobbiamo memorizzare dove abbiamo parcheggiato la macchina – per non dover fare ogni volta una nuova ricerca nei turni successivi. Per orientarsi, usavano diversi punti di riferimento, disposti intorno alla vasca.

I ratti, il cui ippocampo era stato in precedenza inibito con bloccanti dei recettori del GABA, avevano difficoltà a ritrovare il nuovo luogo della piattaforma. Si comportavano in modo simile agli animali i cui neuroni dell'ippocampo erano stati eliminati con un veleno per cellule. Evidentemente, anche per la memoria dei luoghi un'attività neuronale eccessiva, oppure troppo scarsa, era ugualmente disastrosa.

Come elemento degno di nota, abbiamo riscontrato che gli animali con un ippocampo disinibito avevano anche problemi nei test di attenzione appena descritti. E tutto ciò nonostante quest'area cerebrale non contribuisca di per sé all'attenzione. Infatti, lesioni all'ippocampo non influenzano la prestazione degli animali in questo né in altri test simili. Probabilmente un ippocampo oltremodo attivo ostacola la corteccia prefrontale, mentre questa dirige l'attenzione. In definitiva, entrambe le regioni sono strettamente collegate.

Se le cellule nervose nel lobo frontale scaricano senza essere inibite, ciò pregiudica, oltre all'attenzione, altre funzioni cognitive, come ha scoperto il neurobiologo del comportamento Stan Floresco, insieme al suo team all'Università della British Columbia a Vancouver, in Canada. Per esempio, la memoria di lavoro che ci permette di avere a portata di mente informazioni, come un numero di telefono, per breve tempo. Inoltre, ne soffre la flessibilità mentale, che ci permette di adattare il nostro comportamento a una nuova situazione, per esempio quando un europeo continentale deve guidare un'auto in Gran Bretagna, che ha la circolazione a sinistra.

Floresco e colleghi hanno inoltre scoperto che una disinibizione della corteccia prefrontale altera caratteristiche della memoria dei luoghi, che normalmente non dipendono da questa regione cerebrale. Viceversa, sembra inoltre che

Nel cervello l'eccitazione e l'inibizione devono avere il giusto equilibrio, affinché la nostra mente sia efficiente

il lobo frontale possa indurre l'ippocampo in errore, quando scarica senza freni.

Ma che cosa possiamo fare contro la disinibizione causata dall'età e dalle malattie nelle aree cerebrali? Una possibile strada sono i farmaci sviluppati in origine per il trattamento delle crisi epilettiche. Di regola, essi influenzano solo marginalmente le normali scariche neuronali; arginano però un'attività elevata in modo patologico.

UN MEZZO PER DISINIBIRE IL CERVELLO

Michaela Gallagher, neuroscienziata della Johns Hopkins University di Baltimora, e suoi colleghi, per esempio, hanno somministrato a ratti anziani e con problemi di memoria un antiepilettico, il Levetiracetam. Questo farmaco ha normalizzato l'attività neuronale nell'ippocampo e ha poi rinforzato le capacità di memoria dei roditori. I primi risultati con un piccolo gruppo di persone anziane puntano nella stessa direzione: in un ampio studio clinico si sta indagando se il farmaco può fermare il deterioramento della memoria nei prodromi del morbo di Alzheimer.

Una cosa è certa: nel nostro organo della mente l'eccitazione e l'inibizione devono bilanciarsi, affinché la mente sia efficiente. È una grande sfida per gli scienziati comprendere con più esattezza come l'attività neuronale in diverse regioni del cervello guidi i processi mentali e i comportamenti. Uno strumento fino a ieri consueto erano gli studi basati su lesioni e disattivazioni. Ma alcune funzioni cerebrali sono alterate da una scarica neuronale fuori controllo di particolari regioni, come pure dalla loro inattività.

Tutto ciò è rilevante anche per il potenziamento cognitivo, vale a dire il miglioramento delle capacità mentali per mezzo di farmaci o procedure come la stimolazione magnetica transcranica: rinforzare l'attività cerebrale dopo essersi concentrati a lungo non servirà a molto. Come spesso nella vita, è piuttosto una questione di trovare la giusta via di mezzo. ■

LETTURE

Bast T. e altri, *Cognitive Deficits Caused by Prefrontal and Hippocampal Neural Disinhibition*, in «British Journal of Pharmacology», Vol. 174, pp. 3211-3225, 2017.

Haberman R.P. e altri, *Targeting Neural Hyperactivity as a Treatment To Stem Progression of Late-Onset Alzheimer's Disease*, in «Neurotherapeutics», Vol. 14, pp. 662-676, 2017.

McGarrity S. e altri, *Hippocampal Neural Disinhibition Causes Attentional and Memory Deficits*, in «Cerebral Cortex», Vol. 27, pp. 4447-4462, 2017.

Pezze M. e altri, *Too Little or Too Much: Hypoactivation and Disinhibition of Prefrontal Cortex Cause Attentional Deficits*, in «Journal of Neuroscience», Vol. 34, pp. 7931-7946, 2014.