

Scienze NEUROLOGIA

Mistero CERVELLO

Malattie senza farmaci. E interrogativi senza risposta su neuroni, masse oscure, funzioni... Ecco perché l'organo principe è un rebus. Da sciogliere

DI GIOVANNI SABATO

Era il 1949 quando John Cade scoprì le proprietà sedative del litio. «E fu l'inizio di un'età dell'oro della psicofarmacologia»: parola del direttore del National Institute of Mental Health statunitense, Thomas Insel. Perché a partire da quel momento, in dieci anni, nacquero i capofila degli psicofarmaci attuali: antidepressivi, ansiolitici, stabilizzatori dell'umore, antipsicotici per gli schizofrenici. Per le cure mentali fu una rivoluzione. I malati poterono lasciare i manicomi. Un'età dell'oro, appunto. Poi più niente, o quasi.

Gli psicofarmaci oggi non sono molto migliori di quelli di cinquant'anni fa. E le malattie neurologiche restano pressoché prive di terapie. Parkinson, Alzheimer, Sclerosi: nessuno sa veramente come affrontarle. Giacché il cervello è oggi il più grande mistero della medicina, arduo da curare perché è ostico da indagare.

Ma la "questione neurologica" è così urgente che lo stesso presidente Obama, nei giorni scorsi ha posto la mappatura del cervello umano come obiettivo scientifico prioritario per i prossimi 10 anni. Nella speranza che uno sforzo unitario sotto l'ombrello federale permetta di trovare il bandolo di una ma-

tassa inestricabile. Alla quale la Bibbia della scienza americana "Science" ha dedicato un numero speciale.

TROPPO DIFFICILE

Perché la mente sia così ostica da curare è il primo dei grandi misteri del cervello individuati da "Science". Perché proprio la sua unicità ne fa l'organo umano più arduo da studiare. e sul quale è praticamente impossibile sperimentare. Di norma non si possono prelevare biopsie, e comunque un grumo di neuroni dice poco su come funzionano le reti di circuiti che scorrono dentro e sotto la corteccia. Le indagini sono per lo più indirette, con tecniche di visualizzazione come la risonanza magnetica o con test psicologici. In questo buio sarebbero essenziali i modelli animali. Ma nessuno ha un cervello come il nostro: alcuni centri nervosi hanno equivalenti in topi o scimmie, altri no. Così, in realtà non abbiamo veri modelli di una malattia. E per questo molte industrie stanno abbandonando il settore. Forse a torto, proprio ora che

Sette giorni sette

Del pianeta cervello si parlerà dall'11 al 17 marzo nella Settimana mondiale del cervello, curata in Italia dalla Società italiana di neurologia, con conferenze, incontri con le scuole, visite a ospedali e laboratori, per informare un pubblico di ogni età su come i neurologi cercano di decifrare il nostro organo più misterioso. Si spazia dai trattamenti precoci per migliorare il decorso del Parkinson e di altre malattie neurologiche a come le neuroscienze cambiano i concetti di responsabilità e giustizia, dall'empatia spiccata nei vegetariani a come le esperienze e l'allenamento mentale possono plasmare il cervello e renderlo più resistente (il programma è su www.neuro.it).

una schiera di nuove tecniche - dalla genomica che rivela nuovi bersagli per i farmaci, alle cellule staminali che ricreano in vitro neuroni malati - sta finalmente liberando l'immaginazione dalla lunga prigionia.

PERCHÉ COSÌ GRANDE

A che ci serve un chilo e mezzo di cervello, il triplo di un gorilla o uno

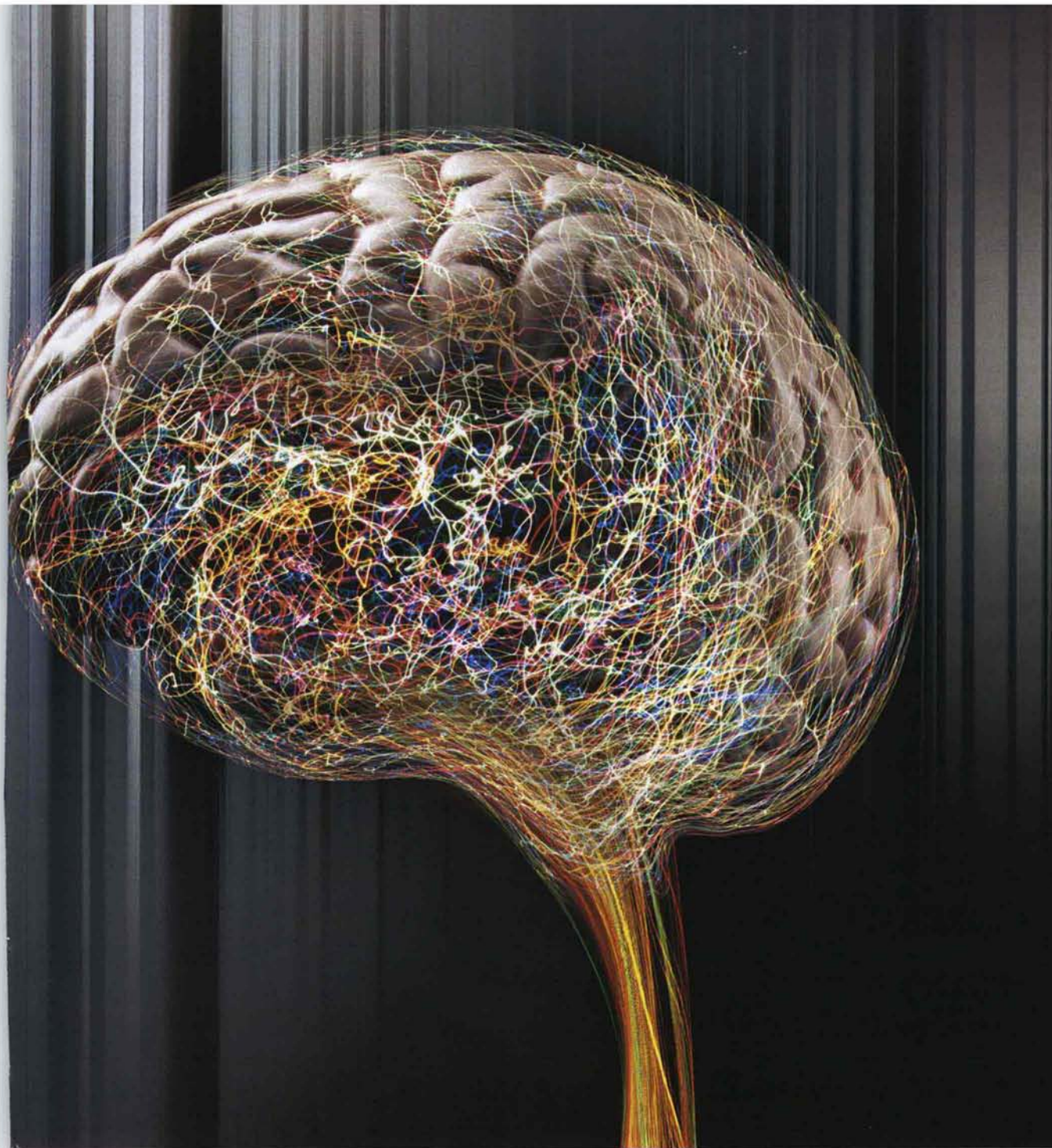


Foto: J.Lund - Gallerystock.com / Contrasto

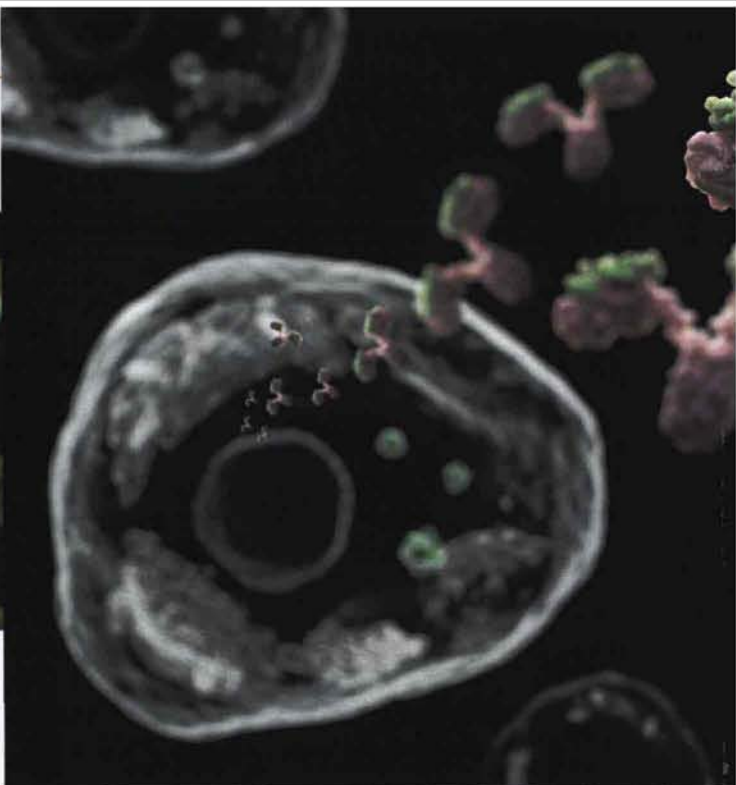
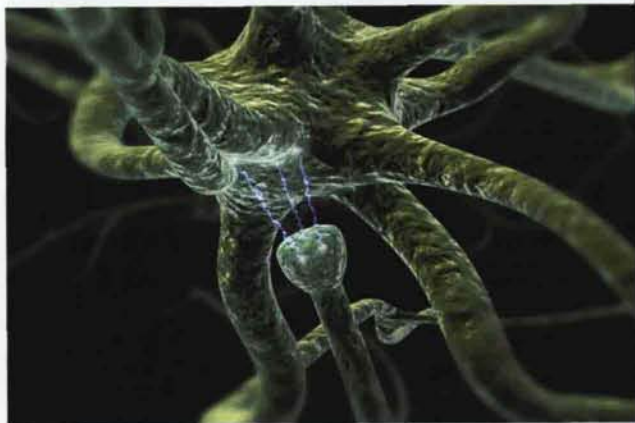
scimpanzé? Nel senso comune più materia grigia vuol dire più intelligenza, ma per gli scienziati la faccenda è più complicata. Da una ventina d'anni l'idea più in voga è quella del "cervello sociale", formulata dallo psicologo di Oxford Robin Dunbar, secondo cui il cervello sarebbe cresciuto per gestire la fitta rete di relazioni sociali che carat-

terizzano la vita dei primati, e soprattutto dell'uomo: tener traccia di chi è chi, chi ci ha fatto cosa, che relazioni hanno gli altri, cosa attendersi da ciascuno. La capacità di elaborazione imporrebbe un limite al numero di consimili con cui si hanno rapporti significativi, che per noi umani oscilla sui 150, è il "numero di Dunbar", che egli spie-

ga nel libro "Di quanti amici abbiamo bisogno?" (Raffaello Cortina, 2011).

Dunbar cita a sostegno parecchie osservazioni negli animali e nell'uomo, persino sugli amici di Facebook. E un fatto altrimenti strano: il cervello, il 2 per cento della massa corporea, consuma il 20 per cento dell'energia a riposo; e molti circuiti sono più at- ▶

Scienze



GRAPHIC DELL'AZIONE DELLE SINAPSI. A DESTRA: L'AZIONE DEGLI ANTICORPI SULLE CELLULE

tivi mentre non facciamo niente che non quando leggiamo o ragioniamo, e si attivano ancor più durante attività sociali. La nostra prima preoccupazione, insomma, sembra quella di monitorare di continuo l'ambiente sociale. E le altre specie senza questa esigenza lo avrebbero tenuto piccolo per risparmiare energia.

Ci sono però dati in controtendenza: gli oranghi dal grande cervello vivono in gruppi piccoli, e l'opposto vale per iene e pipistrelli. C'è quindi chi propone alternative più articolate, che includono fra i motori dell'evoluzione anche capacità pratiche, come produrre strumenti e procurarsi il cibo, o culturali, come trasmettere le conoscenze ai figli.

COSA CI RENDE UNICI

In che modo i geni e le esperienze rendono ciascun cervello unico? Un punto fermo c'è: per quasi ogni aspetto, dall'intelligenza all'estroversione al rischio di malattie, geni ed esperienze hanno entrambi un ruolo. «La sfida fra eredità e ambiente si è chiusa in pareggio», dice "Science". Ma in che modo i due motori cospirino a plasmare la nostra mente resta da chiarire.

Le interazioni sono complicate. Un esempio è l'intelligenza: le differenze dipendono al 20 per cento dai geni nei bambini, ma fino all'80 negli anziani, come se l'influsso genetico iniziale si autoalimentasse attraverso l'ambiente, con la scelta di attività che sviluppano o meno l'intelletto.

Palestre cognitive

Ogni cervello ha in sé una scorta di cellule nervose pronte a entrare in funzione per ridare smalto alla memoria e alle funzioni cognitive complesse appannate dall'invecchiamento, se opportunamente stimolate. E ogni cervello funziona come un muscolo: più lo si usa, meglio rende. Ma, proprio come un muscolo, se non lo si sfrutta appieno prima o poi inevitabilmente si lascia andare e perde anche le capacità di recupero. Per questo bisogna puntare tutto il training e, perché no, su vere e proprie palestre cognitive. Partendo da questi presupposti, i neurologi del Centro di eccellenza sull'invecchiamento e dell'Università d'Annunzio di Chieti guidati da Stefano Sensi hanno condotto un esperimento, coinvolgendo trenta ultrasessantacinquenni sani in una serie di test capaci di misurare cosa succedeva nel loro cervello mentre, nell'arco di sei mesi, partecipavano regolarmente a una palestra cognitiva, sudoku, cruciverba, crucipuzzle, stimolazione aerobica sensoriale con musica specifica e altri stimoli. Ciò che è emerso (ed è stato pubblicato su "PLoS One") è che la stimolazione ha avuto un effetto misurabile non solo attraverso i test, ma anche con la risonanza, perché gli strati di corteccia cerebrale che normalmente si assottigliano con l'andare degli anni, in queste persone erano rimasti più integri.

A questo punto gli studi continuano anche in collaborazione con l'Università californiana di Irvine; e si cercano volontari: per partecipare si può scrivere a: ssensi@uci.edu.

Agnese Codignola

«Forse c'è chi è propenso a leggere libri e chi a lobotomizzarsi alla tv», azzarda il genetista comportamentale Robert Plomin del Kings College London. Inoltre l'IQ sembra legato a dimensioni e vivacità di alcuni centri cerebrali, ma in persone con pari punteggio queste aree sono sviluppate in modi diversi: i vari cervelli trovano vie distinte per la stessa meta.

A complicare tutto si aggiunge il caso. Si è scoperto che anche due gemelli, cresciuti nello stesso utero con genomi identici, sono un po' diversi nei meccanismi che

accendono e spengono i geni a seconda delle situazioni (le cosiddette modifiche epigenetiche). Questi meccanismi sono poco precisi, e generano una variabilità che porta genomi uguali, per puro caso, a funzionare diversamente.

Insomma, il rebus è più che intricato anche perché caratteri complessi come emozioni e comportamenti sono influenzati da migliaia di geni.

RICORDI FUTURI

Fra ciò che ci rende unici ci sono i ricordi. «È sempre stata l'area di studio



Dormo poco e non mi ricordo niente

Invecchiando dormiamo peggio, e ricordiamo peggio. E non si tratta di eventi separati ma di fenomeni interconnessi, collegati al deterioramento delle aree del cervello che ci permettono di consolidare ricordi recenti immagazzinandoli nella memoria a lungo termine. Un contributo importante per capire questi meccanismi arriva da un gruppo di neurologi dell'Università di Berkeley coordinati da Bryce Mander. Che hanno chiesto di memorizzare una serie di coppie di vocaboli a un gruppo di giovani sotto i vent'anni e a uno di persone tra i 60 e i 70. Tutti hanno poi dovuto ripetere le parole dapprima dieci minuti dopo averle memorizzate, e in seguito il giorno successivo. Prevedibilmente i più giovani hanno fornito prestazioni migliori. Ma i ricercatori hanno registrato anche

l'attività cerebrale di tutti durante la notte e la verifica mattutina, potendo così vedere non solo che l'attività cerebrale legata al sonno profondo era inferiore nei soggetti più anziani, ma che questa riduzione andava di pari passo con una performance peggiore. Chi aveva ottenuto risultati peggiori nel test, insomma, registrava anche i livelli più bassi di onde cerebrali legate al sonno profondo, oltre a mostrare una diminuzione di materia grigia nella corteccia mediana prefrontale, un'area cerebrale importante per la conservazione a lungo termine dei ricordi. L'ipotesi, presentata dai ricercatori su "Nature Neuroscience", è che sia proprio il deterioramento cerebrale a compromettere il sonno profondo, essenziale per il consolidamento dei ricordi.

Paola Emilia Cicerone

NON ESISTE NIENTE DI SIMILE IN NATURA. E A RENDERCI UNICI È LA MEMORIA. CHE NELL'UOMO SERVE A PROGETTARE IL FUTURO

più importante: tutto il cervello è memoria», concorda Alfonso Caramazza, un decano della neuropsicologia cognitiva, docente ad Harvard e direttore fino al novembre 2012 del Centro interdipartimentale mente/cervello all'Università di Trento, dove resta ricercatore: «Che non è tanto un mezzo per conoscere il passato quanto per figurarsi il futuro».

Tra i tanti enigmi, il più profondo è come i ricordi vengano recuperati. Che non è come prendere una foto da un cassetto. Ricordare è ricostruire: la memoria di un evento è frammentata in zone diverse del cervello, e recuperarla significa rimetterne insieme i componenti (visioni, odori, suoni...). Resta però da capire come il cervello vada a ripescarli.

Ricordare è rivivere: nel farlo riattiviamo gli stessi meccanismi e circuiti usati per vivere l'esperienza reale, le aree visive per le immagini, quelle motorie per i percorsi e così via. Ma soprattutto, ricordare è riplasmare. Ogni volta che richiamiamo alla mente un ricordo, poi torniamo ad archiviare un po' alterato. Ciò è essenziale per integrare le nuove informazioni nell'architettura delle nostre con-

scenze, ma altera i ricordi vecchi, che perciò non sono sempre affidabili.

LO VOGLIO PIÙ PLASTICO

La capacità del cervello di plasmarsi in risposta all'ambiente è massima nell'infanzia, come sa ogni adulto che studi una lingua. Come mai? E c'è modo di recuperare la plasticità quando serve? Nei topi la capacità di creare nuove connessioni fra i neuroni, cioè imparare, con l'età non scompare nel nulla, ma è bloccata da precisi segnali molecolari. Eliminandoli con manipolazioni genetiche, gli animali acquisiscono una straordinaria capacità di recupero da ictus o cecità temporanea. Resta da capire che guai abbiano in cambio: un cervello troppo pronto a riorganizzarsi per esempio sembra maggiormente colpito da crisi epilettiche.

Meno drasticamente, i freni sembrano allentati anche da certi farmaci, in sperimentazione per il recupero dall'occhio pigro e dall'ictus. Ma anche le esperienze possono fare molto, come mostrano gli studi nei ciechi. «Qui abbiamo i dati più interessanti», dice Caramazza: «Stiamo scoprendo che nei ciechi le aree visive sono usate per elaborare altri stimoli, ma mante-

nendo la loro organizzazione. Una regione che elabora gli stimoli della lettura, per esempio, è attivata da stimoli tattili o uditivi, ma continua a codificare le informazioni secondo i suoi principi, come fossero visive. Studiare la plasticità quindi ci avvicina anche a capire il funzionamento intimo del cervello».

TERRE DI NESSUNO

Ci sono poi una serie di questioni irrisolte sulle quali gli scienziati non hanno ipotesi consolidate. Ad esempio, si sa che nel cervello non ci sono solo neuroni, ma ci sono parecchi altri tipi di cellule nervose. Fra questi gli astrociti, che formano quasi metà del cervello: si sa che partecipano alle attività dei neuroni, intervengono nelle loro comunicazioni e sono danneggiati in varie malattie, ma poco altro. Come, mentre alcune regioni cerebrali sono studiatissime, altre restano tuttora quasi inesplorate. I loro nomi sono poco noti, come habenula o corteccia retrospleniale. Ma a qualcosa dovranno pur servire.

Le strutture cerebrali ancora misteriose sono diverse: ad esempio ci sono molecole-segnale che fanno da freno alla rigenerazione del cervello nei ▶

Scienze

mammiferi e glielo impediscono. A che servono? Come funzionano? E soprattutto come possiamo rimuoverle nei malati con lesioni spinali o cerebrali? E poi: il sistema immunitario interagisce in molti modi con quello nervoso, e molte proteine immunitarie agiscono anche nel cervello, ma ben poco si sa di come i due sistemi cooperano e si influenzano l'un l'altro.

Infine, il mistero che ha a che fare con la più umana delle attività cerebrali, l'accumulo di informazione. Che si tratti di percepire, ricordare, ragionare o decidere, il cervello funziona elaborando informazioni. Ma è buio fitto sui modi in cui l'informazione è codificata nella sua attività, nelle successioni spaziali e temporali dei neuroni che si accendono e si spengono. ■



www.ecostampa.it

Salvati dal cavetto

Contro il Parkinson, l'epilessia, il dolore senza rimedio. E oggi anche per ridare la memoria ai malati di Alzheimer. E la promessa degli stimolatori cerebrali

DI AGNESE CODIGNOLA E FEDERICO MERETA



KATHY SANFORD E, A FIANCO, LO SCHEMA DELLO STIMOLATORE CEREBRALE. SOPRA: UNA MALATA DI ALZHEIMER

L'intervento è durato cinque ore, ma Kathy Sanford, la prima malata di Alzheimer americana cui è stato impiantato uno stimolatore cerebrale, ha superato la fase critica e sta bene. Kathy si aggiunge così ai cinque pazienti canadesi operati nei mesi scorsi, che entro il 2015 diventeranno 20, tutti di età compresa tra i 55 e gli 80 anni e con una forma iniziale della malattia, secondo quanto previsto nello studio ADvance. Dal punto di vista tecnico, l'intervento consiste nell'introduzione di elettrodi che vengono regolati da un pacemaker inserito sottocute nella parte alta del petto, vicino alla spalla. Dallo stimolatore, sempre sottocute, partono i sottilissimi fili che giungono a specifiche aree cerebrali della corteccia frontale, e trasmettono scosse elettriche impercettibili al paziente, ma utili per riattivare il metabolismo degli zuccheri e altre vie metaboliche importanti.

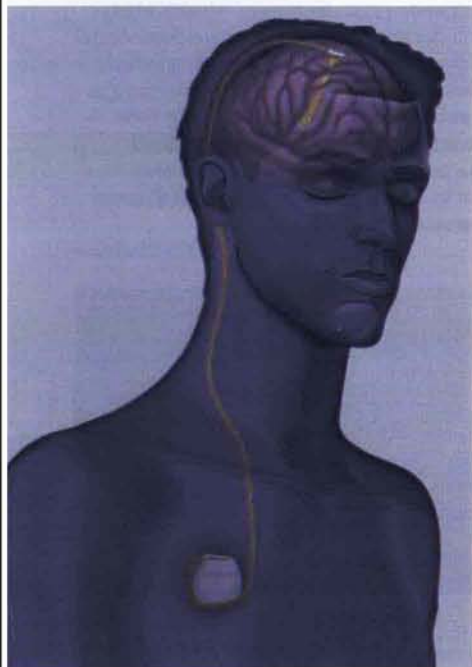
Secondo quanto affermato dai neurologi dell'Ohio State's Wexner Medical Center, che coordina la parte americana dello studio, i primi risultati ottenuti da Kathy Sanford sono incoraggianti sia dal punto di vista clinico sia per quanto riguarda gli effetti su memoria e comportamento, ma ovviamente si tratta di indicazioni ancora molto preliminari. La signora sarà controllata dal punto di vista fisiologico, neurologico e psicologico per non meno di 12 mesi. Se la tecnica dovesse funzionare, il pacemaker potrebbe diventare una valida opzione terapeutica almeno per una parte di pazienti che, secondo le ultime stime, nel 2050 saranno 13.5 milioni. I malati italiani oggi sono circa un milione.

È la prima volta che si ricorre alla stimolazione elettrica profonda per recuperare funzioni perse superiori come la memoria. Anche se, nel mondo, già più di 100 mila persone hanno un pacemaker cere-

brale per sconfiggere i deficit del movimento dati per esempio dal morbo di Parkinson, con un netto miglioramento nel controllo dei tremori, nella rigidità

che blocca i muscoli e nella capacità di articolare le parole. E una diminuzione del ricorso ai farmaci. L'utilità dell'applicazione diretta di stimoli elettrici in alcune aree del cervello per controllare i sintomi della malattia di Parkinson è stata confermata nei mesi scorsi da uno studio coordinato da Frances Weaver, dell'Ospedale Hines in Illinois, apparso su "Neurology". La ricerca ha preso in esame 159 malati, i cui sintomi non venivano più controllati efficacemente con i farmaci, sottoposti alla "stimolazione cerebrale profonda" in due diverse zone cerebrali. In entrambi i gruppi si sono registrati miglioramenti nel

**PACEMAKER CHE
CONTROLLANO
TREMORI,
COMPULSIONI E
METABOLISMO DEGLI
ZUCCHERI**



controllo dei disturbi e un calo nel ricorso ai farmaci per controllare i pesanti disturbi legati alla malattia neurologica pur se in percentuali diverse in base alla localizzazione cerebrale degli elettrodi stimolanti. Il tutto con effetti collaterali che si sono concentrati soprattutto nei primi sei mesi dopo l'intervento. Anche se, avvertono i neurologi, sono pochi i pazienti che possono fare questa cura. In Italia, ad esempio sono meno di 3 mila le persone che vi si sono sottoposte, in centri specializzati.

Ideato in Europa sul finire degli anni Ottanta, il trattamento punta a dare una leggera "scossa" elettrica di piccole aree del cervello responsabili del controllo dei movimenti. La stimolazione avviene mediante sottili elettrodi impiantati nel cervello e collegati ad uno stimolatore posizionato sotto la pelle, generalmente poco al di sotto della clavicola. «Il mec-

canismo è quello di un vero e proprio pacemaker che, al pari dell'omologo cardiaco, sfrutta la caratteristica eccitabilità elettrica di alcune cellule del corpo umano, come appunto quelle nervose», spiega Paolo Maria Rossini, Direttore dell'Istituto di Neurologia dell'Università Cattolica di Roma.

Nel caso del Parkinson gli effetti sono immediati e positivi. «Spesso si ottiene una completa abolizione del tremore, un miglioramento fino al 60-70 per cento di rigidità e lentezza e una riduzione della quantità di farmaci di oltre il 50 per cento», continua Rossini: «E a lungo termine la stimolazione mantiene una certa efficacia, pur non arrestando il processo degenerativo che è alla base di queste malattie».

Relativamente sicura e di una qualche efficacia, la stimolazione cerebrale profonda è allo studio anche per altre patologie. Ad esempio in presenza di circuiti cerebrali che sono diventati patologicamente dominanti e producono sintomi come il comportamento compulsivo: l'inibizione ed il blocco di un nodo del circuito può contribuire a ridurre l'intensità del sintomo. In alcuni casi, quindi, il trattamento può essere indicato anche per forme gravi di epilessia che non rispondono in alcun modo ai farmaci. «Questa tecnica ha due vantaggi: la reversibilità, perché il sistema è controllato telemetricamente dal neurologo che può così regolare i parametri stimolanti e anche spegnere il dispositivo, e la versatilità, perché ogni area del cervello potrebbe essere raggiunta selettivamente dal campo elettrico», conclude Rossini.

Se le malattie neurologiche sembrano rappresentare il futuro delle cure "elettriche" già oggi questi trattamenti possono risultare utili in altre circostanze. Ad esempio, per sedare forti dolori che non rispondono in alcun modo ai farmaci. In questo caso si punta a variare il percorso del dolore attraverso il sistema nervoso e quindi ad alterarne il segnale prima che questo arrivi al cervello e venga decodificato. Si fa attraverso un elettrocatteter, posizionato con un ago nell'area d'origine del dolore, che viene collegato in modo ad un generatore di impulsi, impiantato sotto la pelle nell'area individuata dal paziente. Per il futuro, si punta a strumenti in grado di trasmettere anche i dati a distanza, tenendo sempre in contatto malato e dottore. ■

Foto: T. Fiedek - Corbis