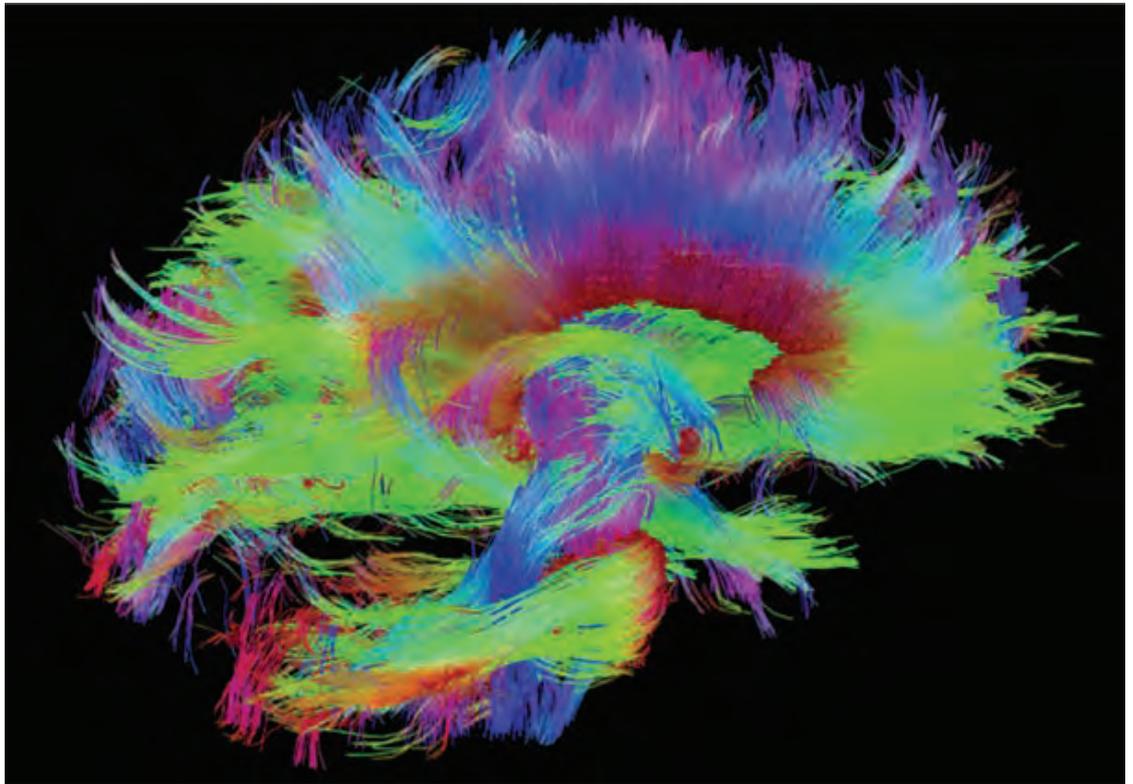


Parte I



Parte I

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

Pagina precedente

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



Uno sguardo generale

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

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

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

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

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

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

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

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

Cervello e comportamento

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Il cervello possiede regioni funzionalmente distinte

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

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

Box 1.1 Termini neuroanatomici di orientamento spaziale

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

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

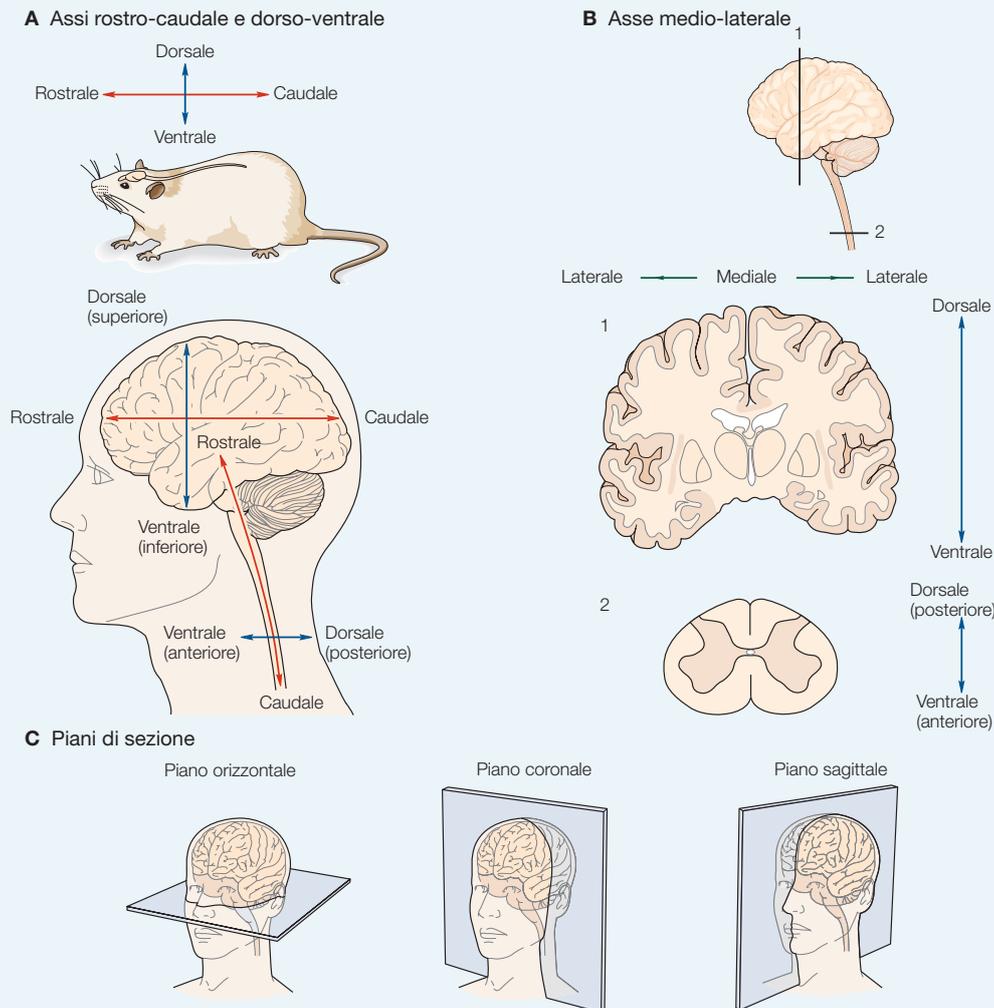


Figura 1.2 Il sistema nervoso centrale è descritto attraverso tre assi maggiori. (Modificata, con autorizzazione, da Martin, 2003.)

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

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

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

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

Box 1.2 Organizzazione anatomica del sistema nervoso centrale

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

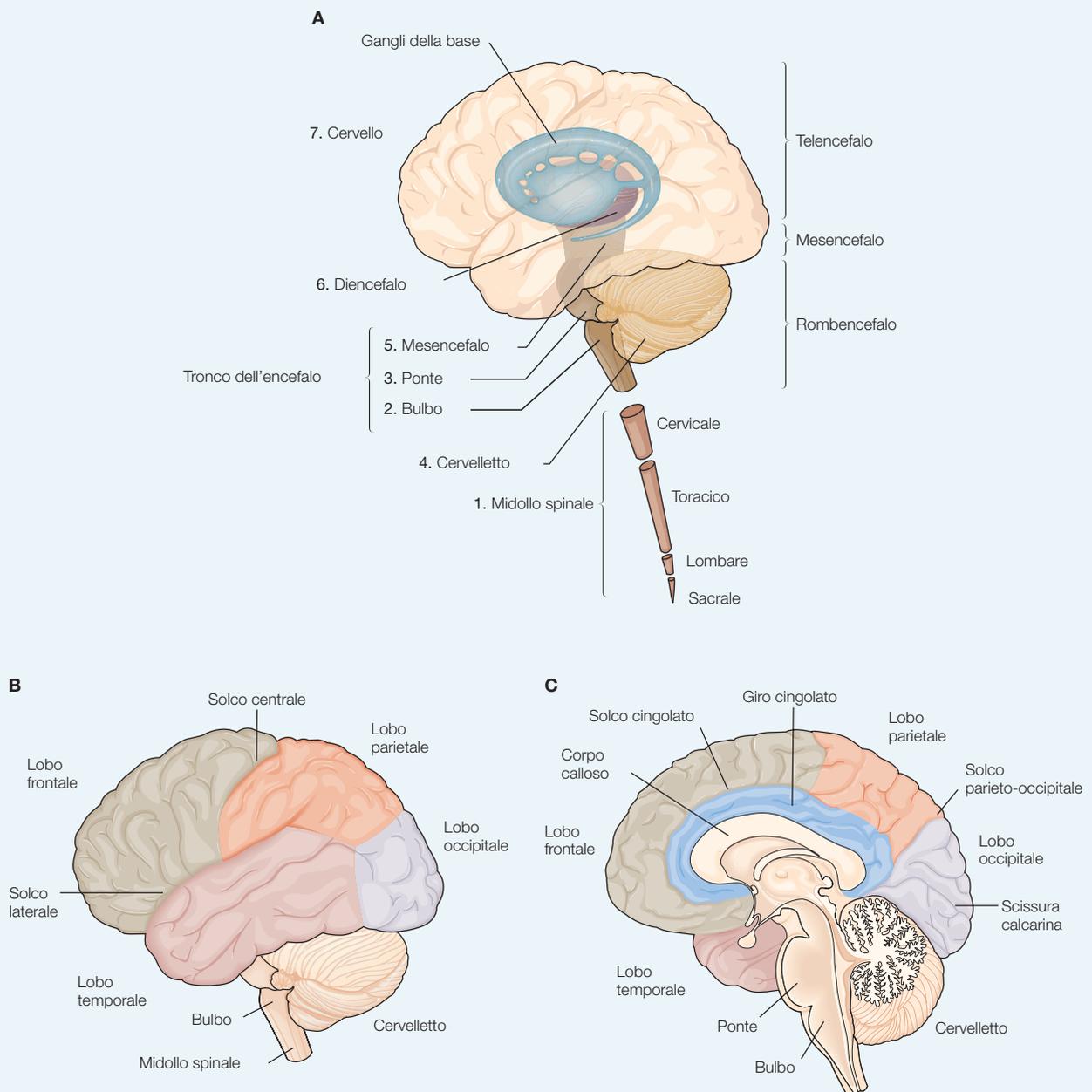


Figura 1.3 Suddivisioni del sistema nervoso centrale.

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

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

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

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

(continua)

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

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

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

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

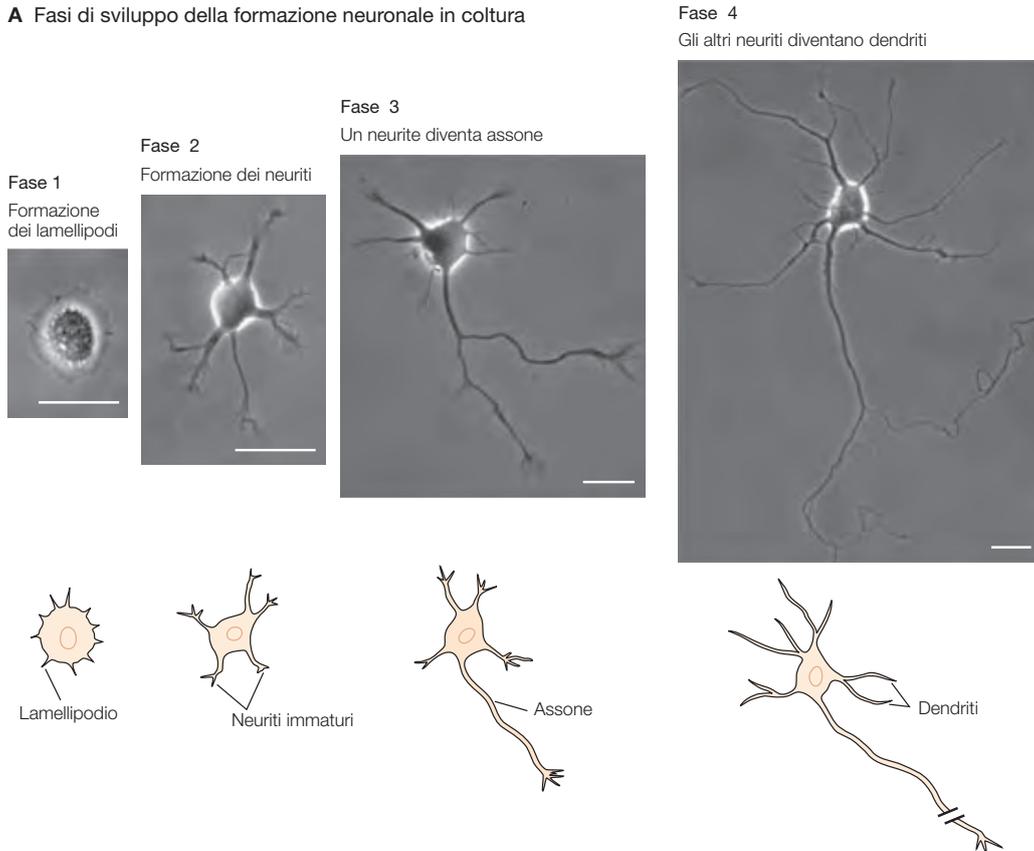
ignorare molti bersagli neuronali prima di terminare nella regione corretta per riconoscere i propri bersagli sinaptici. Dopo aver considerato le strategie attraverso cui l'assone supera tali difficoltà, illustreremo infine le caratteristiche generali della guida assonale esaminando lo sviluppo di due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

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

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

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

A Fasi di sviluppo della formazione neuronale in coltura



B Le chinasi SAD sono necessarie per la polarizzazione dei neuroni

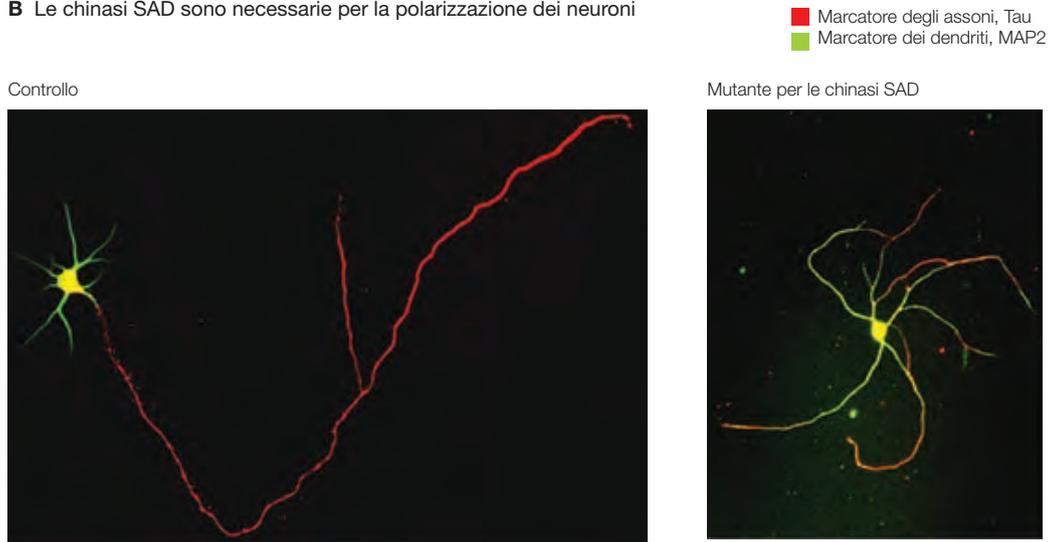


Figura 47.1 La differenziazione degli assoni e dei dendriti contrassegna la comparsa della polarità del neurone.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

I dendriti vengono modellati da fattori intrinseci ed estrinseci

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

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

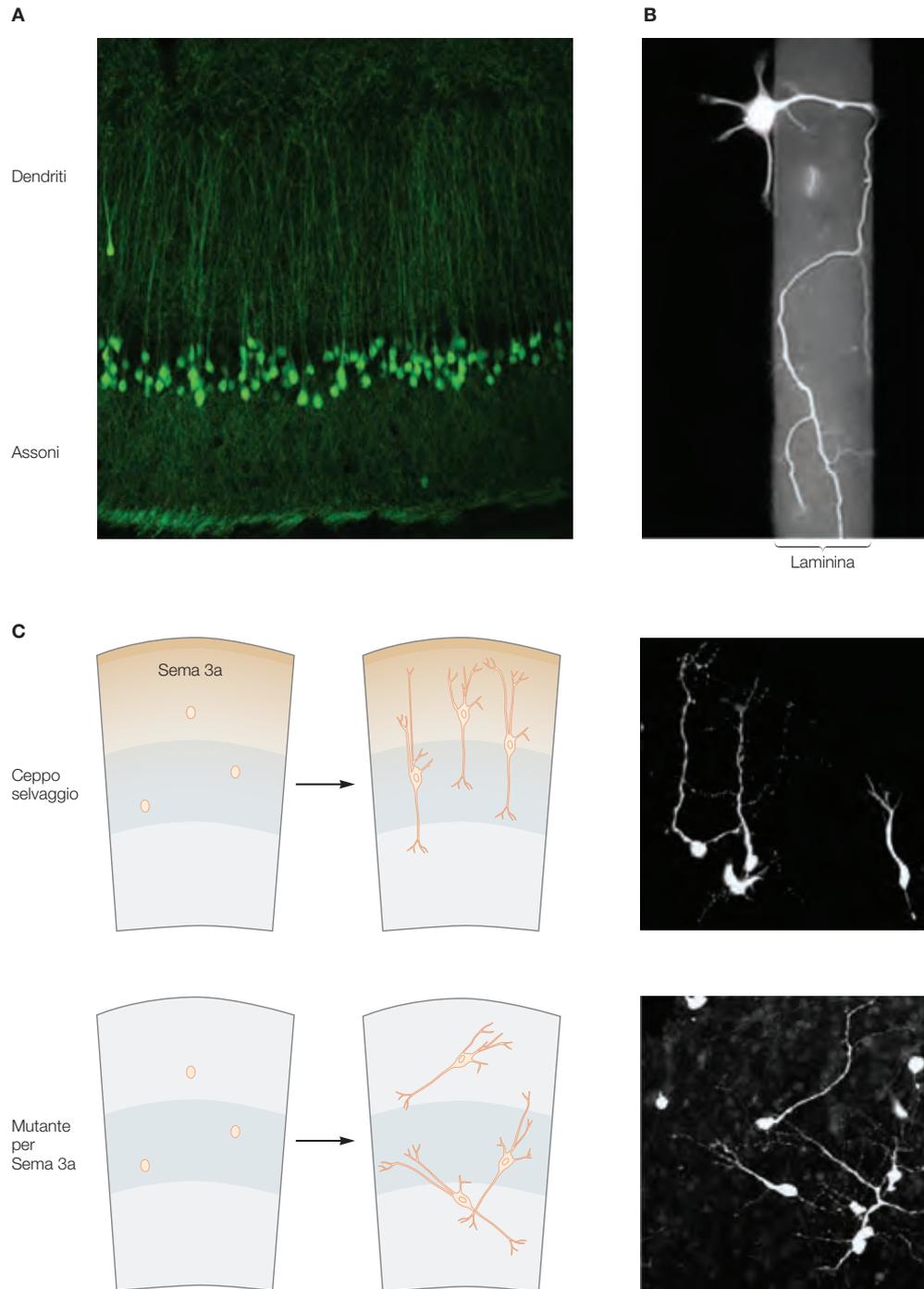


Figura 47.2 Fattori extracellulari determinano se i processi dei neuroni diventeranno assoni o dendriti.

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

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

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

Principi di neuroscienze

Quinta edizione italiana condotta sulla sesta edizione americana

a cura di
Luciano Fadiga e Alessandro D'Ausilio

I curatori

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

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



Risorse online

A questo indirizzo si può accedere al sito di complemento al libro
online.universita.zanichelli.it/kandel5e



Ebook

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



Per l'accesso registrarsi su
my.zanichelli.it

e abilitare le risorse.

Maggiori informazioni nelle pagine iniziali del libro.

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

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

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

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

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

Segue una parte in cui si affronta il complesso tema della percezione sensoriale e di come gli stimoli captati dagli organi periferici vengano trasmessi al sistema nervoso centrale, mentre nella parte quinta si considerano i meccanismi neurali che permettono il movimento, dalle proprietà delle fibre muscolari scheletriche alle modalità con cui sono raggiunte dai comandi motori. Nelle quattro parti successive si analizzano i processi cognitivi di livello superiore, iniziando con il controllo omeostatico, le emozioni e la motivazione, per passare allo sviluppo del sistema nervoso e all'origine del comportamento, fino a una trattazione congiunta di apprendimento, memoria, linguaggio e cognizione, che comprende anche un capitolo sui temi complessi di decisione e coscienza. L'ultima parte affronta i meccanismi neurali alla base delle principali patologie del sistema nervoso, perché malattie che sembravano non correlate, come le malattie neurodegenerative e i disturbi del neurosviluppo, hanno in realtà alcuni principi in comune.

Gli autori

Eric R. Kandel è un neuroscienziato di fama mondiale.

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

Nel 2000 ha ricevuto il premio Nobel per la Medicina.

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

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

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

KANDEL*PRINC NEUROSCIENZE 5E(CEALUMKQ

ISBN 978-88-08-99982-5



9 788808 999825

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