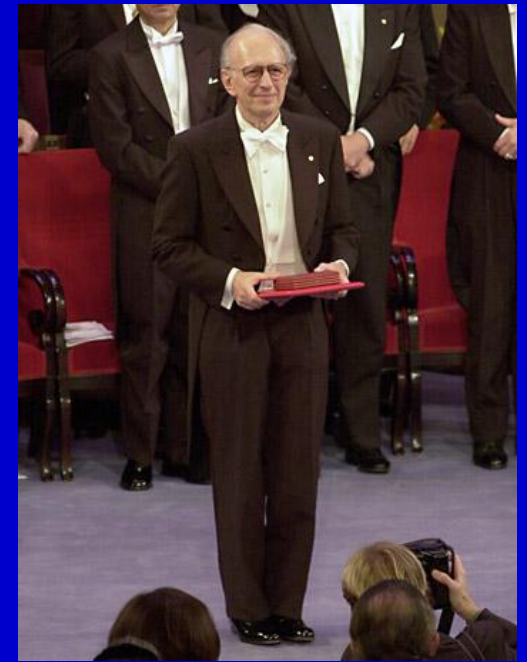


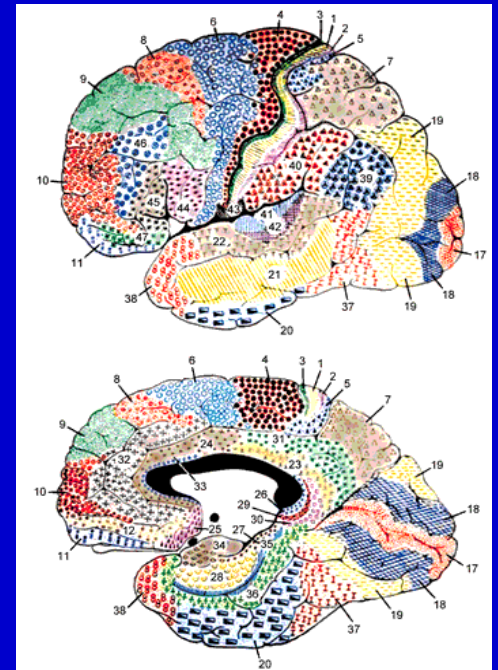


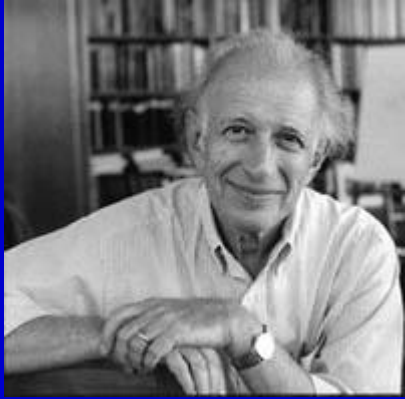
Le tesi di Eric R. Kandel



Corso:
Neuropsicologia
IRPPI

Stefano Martellotti





UN NUOVO CONTESTO INTELLETTUALE PER LA PSICHIATRIA

Predominio della psicoanalisi nella psichiatria americana della prima metà del novecento.

In seguito, declino lento e inesorabile a causa delle resistenze del mondo psicoanalitico ad entrare (*tornare?*) nell'alveo della biologia e della ricerca scientifica.

CRISI DELLA PSICOANALISI: LE MOTIVAZIONI

- **Metodologiche:** ruolo centrale libere associazioni e interpretazioni.
- **Assenza verifica sperimentale:** è stata più incline a produrre idee che a sottoporle a verifica (*single-case e resoconti soggettivi analisi*)
- **Il problema “istituzionale”:** molteplicità e isolamento dei diversi istituti psicoanalitici

ALLA RICERCA DI UN INDIRIZZO COMUNE

L'obiettivo è di raggiungere una cornice intellettuale e scientifica unitaria per la psichiatria e le neuroscienze.

Il percorso necessario può essere tracciato a partire da una serie di punti fermi raggiunti dalla biologia molecolare e dalle neuroscienze.

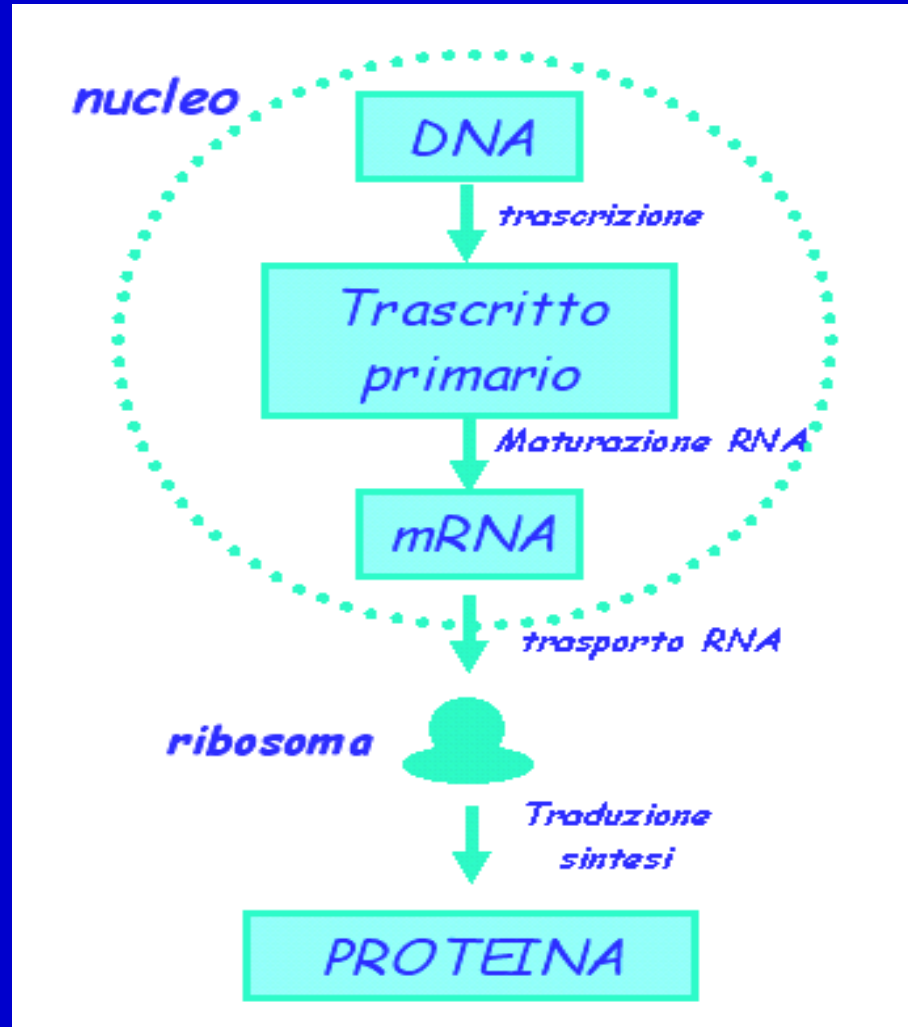
I PRINCIPIO.

**Tutte le funzioni della mente
riflettono funzioni del cervello**

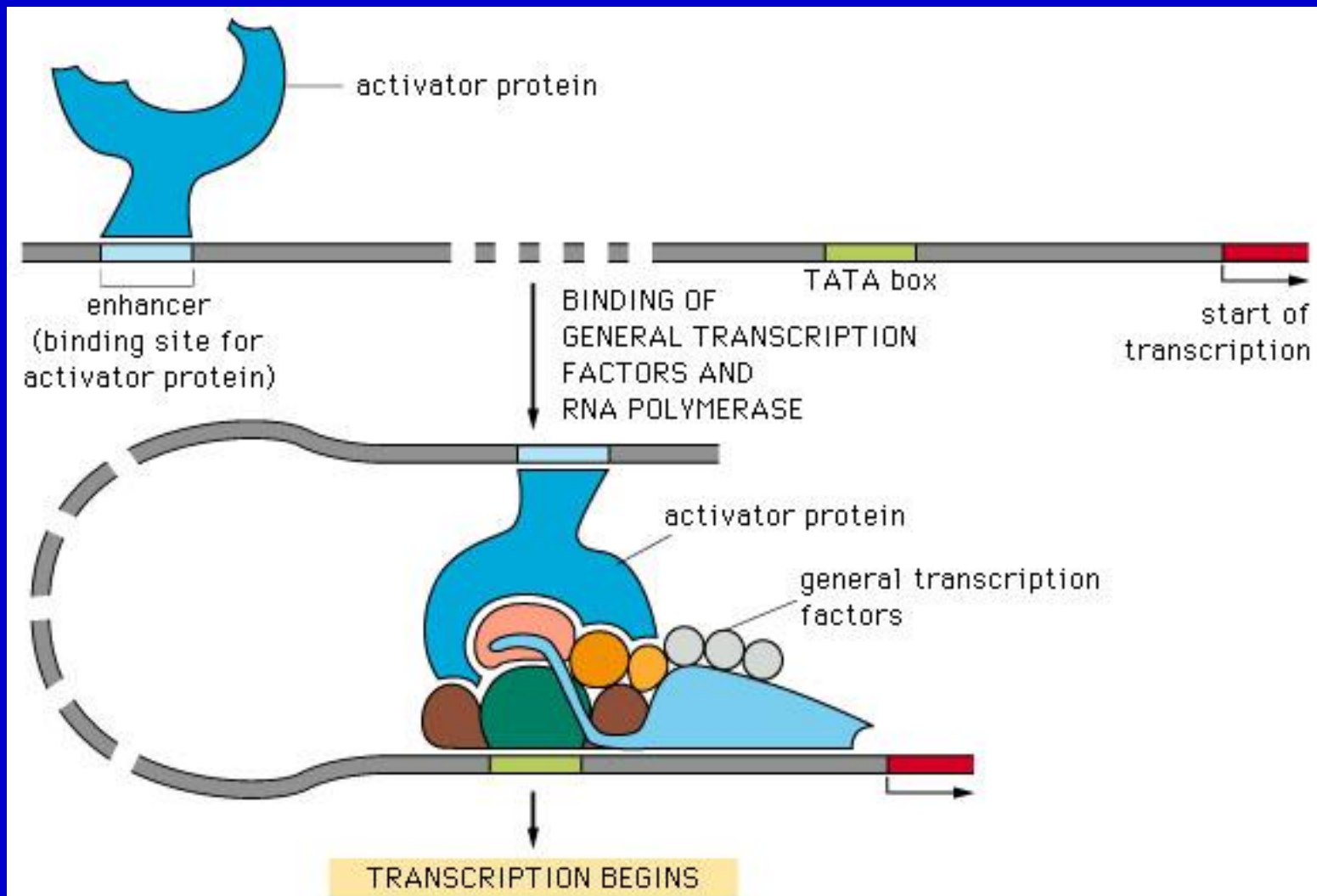
**Tutte le funzioni psichiche e comportamentali
sono l'espressione di funzioni cerebrali.**

**La materia organica che compone il cervello si
sviluppa e si organizza a partire dai geni
deputati alla formazione e all'espressione
funzionale delle cellule nervose e di quelle di
supporto (glia).**

Trascrizione e traduzione



REGOLAZIONE DELLA TRASCRIZIONE



II PRINCIPIO.

I GENI CONTRIBUISCONO AMPIAMENTE AL FUNZIONAMENTO MENTALE E POSSONO CONTRIBUIRE ALL'INSORGERE DEI DISTURBI MENTALI

- **I geni e il loro prodotti**, le proteine, sono importanti determinanti degli **schemi di interconnessione** tra i neuroni e delle loro specifiche funzioni.
- I geni (la combinazione tra geni) esercitano un **controllo significativo sul comportamento**.

III PRINCIPIO.

Anche il comportamento può modificare l'espressione genica

- L'apprendimento, incluso l'apprendimento che induce una disfunzione comportamentale, si traduce in un'alterazione dell'espressione genica
- Pertanto, tutta la “*cultura*” si esprime, in ultima analisi, sotto forma di “*natura*”

IV PRINCIPIO.

**MODIFICAZIONI DELL'ESPRESSIONE
GENICA INDOTTE**

**DALL'APPRENDIMENTO PRODUCONO
CAMBIAMENTI NEGLI SCHEMI DI
CONNESSIONE NEURONALE**

**Questi cambiamenti non solo contribuiscono
a formare le basi biologiche
dell'**individualità** ...**

**... ma probabilmente sono responsabili
dell'**insorgenza e del persistere di anomalie
comportamentali** indotte da circostanze
sociali**

V PRINCIPIO.

LA PSICOTERAPIA E LA TERAPIA FARMACOLOGICA POSSONO INDURRE ALTERAZIONI SIMILI NELL'ESPRESSIONE GENICA E MODIFICAZIONI STRUTTURALI NEL CERVELLO

- Se sono efficaci nel produrre cambiamenti **stabili** nel comportamento, è probabile che ciò avvenga mediante una **modificazione nell'espressione genica**.
- L'espressione genica, a sua volta, **agendo sull'efficacia delle connessioni sinaptiche, riscrive i percorsi anatomici delle interconnessioni tra neuroni.**

AREE DI INCONTRO TRA BIOLOGIA E PSICOANALISI

1. **Natura processi mentali inconsci**
2. **La causalità psichica**
3. **Rapporto tra causalità psichica e psicopatologia**
4. **Rapporto tra esperienze precoci e predisposizione al disturbo mentale**
5. **La relazione tra preconscious, inconscio e corteccia prefrontale**
6. **Orientamento sessuale**
7. **Psicoterapia e modificazioni strutturali del cervello**
8. **Psicofarmacologia come complemento alla psicoanalisi**

1. I PROCESSI MENTALI INCONSCI

1954: Brenda Milner e H.M.

Memoria procedurale e inconscio

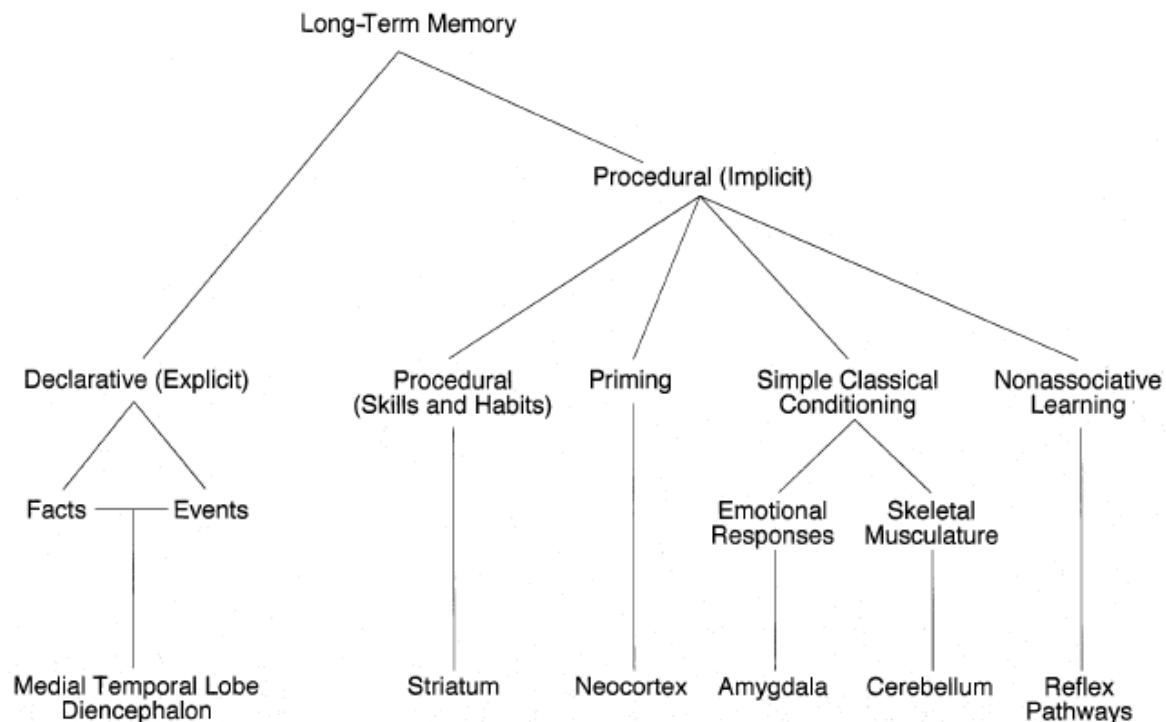
Tre accezioni per il termine inconscio:

1. **Rimosso o dinamico**
2. **Abitudini, abilità motorie e percettive (non è rimosso; è una parte inconscia dell'Io)**
3. **Inconscio preconsciouso**

Le tecniche di imaging ci permetteranno di identificare sistemi sottesi alla prima e alla terza forma di memoria inconscia.

SISTEMI DELLA MEMORIA ESPLICITA E PROCEDURALE

FIGURE 1. A Taxonomy of the Declarative and Procedural Memory Systems^a



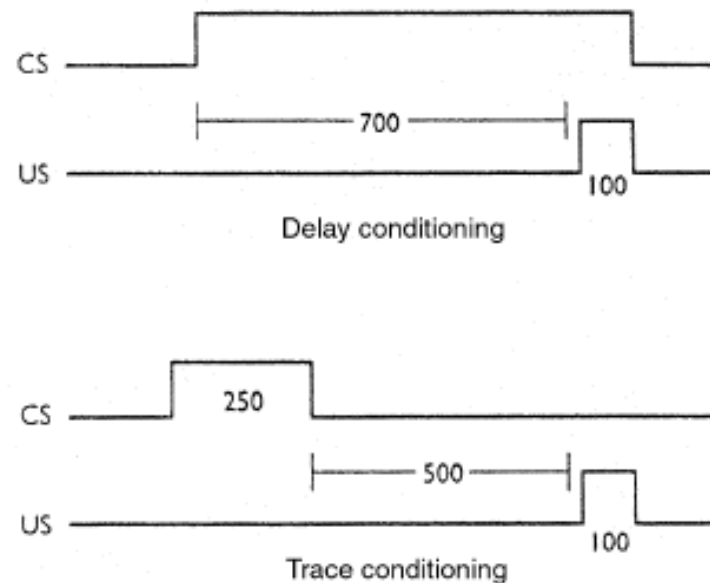
^a This taxonomy lists the brain structures and connections thought to be especially important for each kind of declarative and nondeclarative memory (8; figure reprinted by permission of Cell Press).

2. DETERMINISMO PSICHICO

- Lapsus, associazioni, battute, sogni, sintomi nevrotici ... non sono mai casuali, ma determinati da uno o più eventi mentali
- Nella mente (come in natura), nulla avviene per caso o in modo slegato.
- Ogni evento psichico è determinato dagli eventi che lo hanno preceduto
- Condizionamento classico per *“dare senso”* agli eventi dell’ambiente
- Condizionamento differito e condizionamento di traccia

DUE TIPI DI CONDIZINAMENTO, DUE FORME DI MEMORIA

FIGURE 2. The Different Temporal Relationships Between the Conditioned Stimulus (CS) and the Unconditioned Stimulus (US) for Delay Conditioning and Trace Conditioning^a



^a During delay conditioning, a tone conditioned stimulus is presented and remains on until a 100-msec air puff to the eye (the unconditioned stimulus) is presented, and both stimuli terminate together. The word "delay" refers to the interval between the onset of the conditioned stimulus and the onset of the unconditioned stimulus (in this example, about 700 msec). During trace conditioning, the presentation of the conditioned stimulus and the presentation of the unconditioned stimulus are separated by an interval (in this example, 500 msec) during which no stimulus is present (48; figure reprinted by permission of the American Association for the Advancement of Science).

3. CAUSALITÀ PSICHICA E PSICOPATOLOGIA

Condizionamento difensivo

– ansia segnale –
-PTSD-



*“E’ abbastanza chiaro che, in condizioni naturali, l’animale risponderà non solo agli stimoli che gli procurano di per sé un beneficio o un danno immediati, **ma anche ad altri agenti chimici o fisici***

... che si limitano a segnalare l’approssimarsi di questi stimoli; per quanto non sia il vedere o il sentire il predatore che può far male agli animali più piccoli, ma i suoi artigli e le sue zampe”

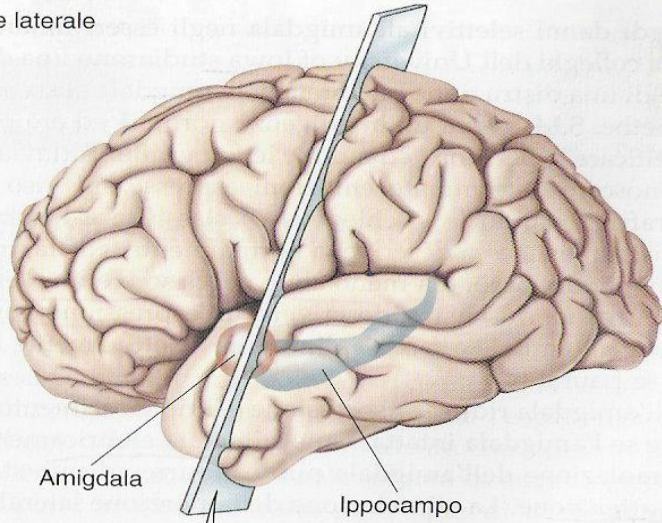
[Pavlov, 1927]

3. CAUSALITÀ PSICHICA E PSICOPATOLOGIA II

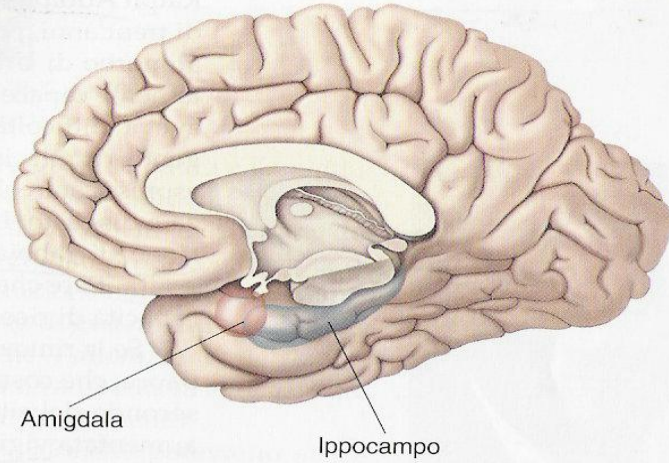
Siccome **gli stimoli dolorosi** si associano spesso a **stimoli neutri, simbolici o reali**, Freud ipotizzò che un *ripetuto accoppiamento* tra stimoli neutri e dolorosi potesse far percepire lo stimolo neutro come minaccioso (Freud, 1926).

L'amigdala coordina il flusso di informazioni tra le aree del **talamo** e della **corteccia cerebrale** che elaborano i segnali **sensoriali** e le aree implicate **nell'espressione della paura** (**ipotalamo**, aree associative limbiche e prefrontali)...(Le Doux, 1996)

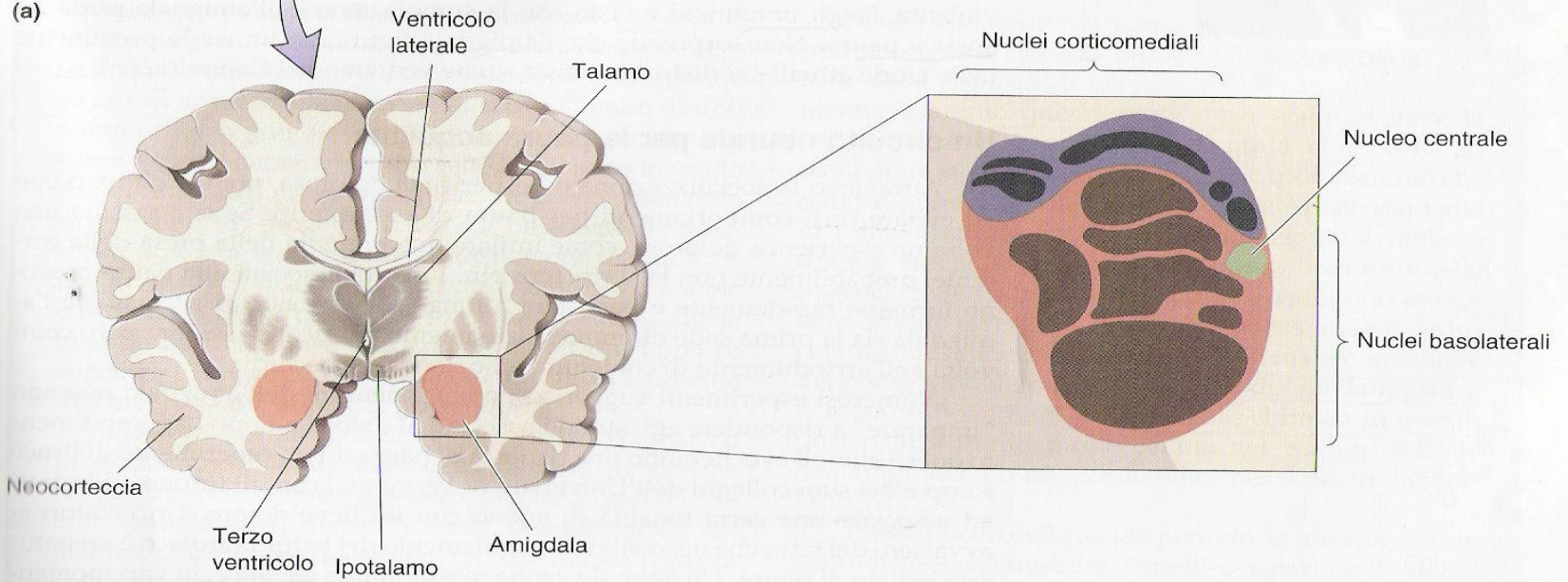
Visione laterale



Visione mediale



(a)



(b)

AMIGDALA

NEUROFISIOLOGIA DELLA PAURA CONDIZIONATA

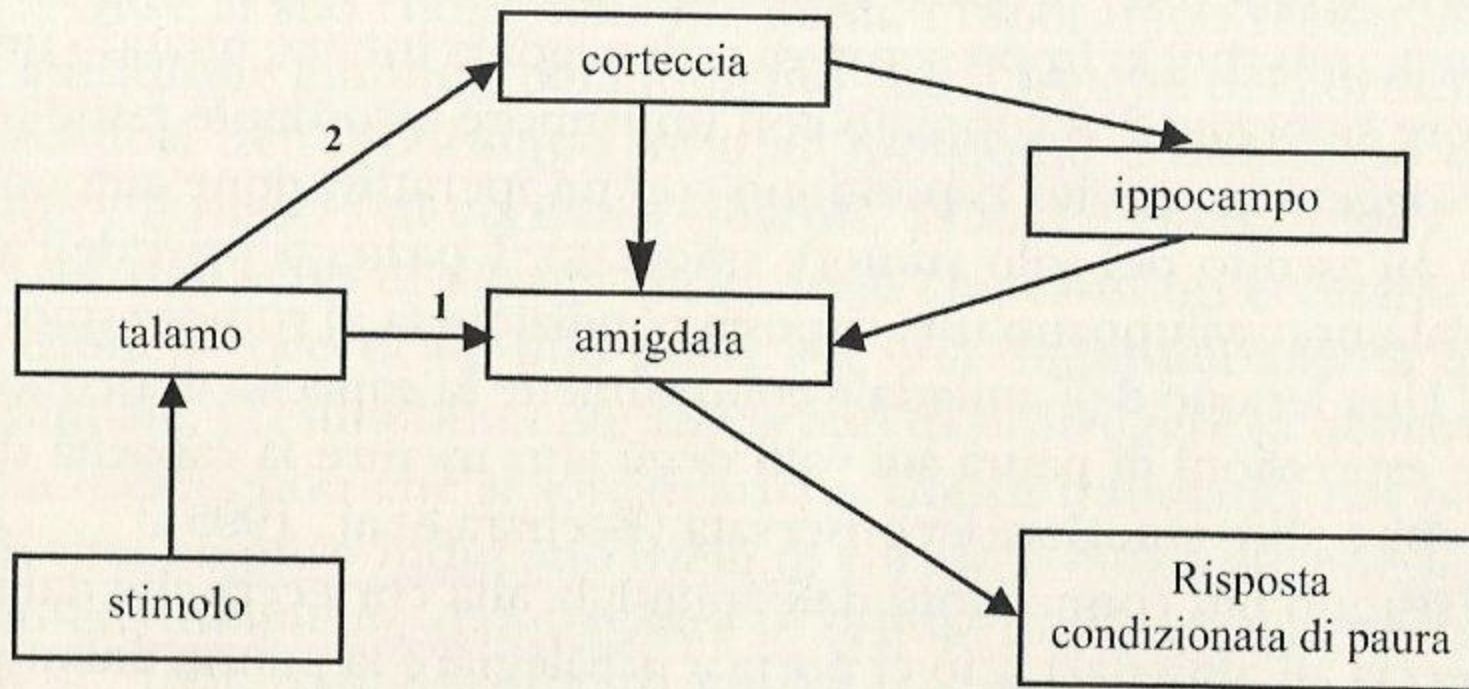
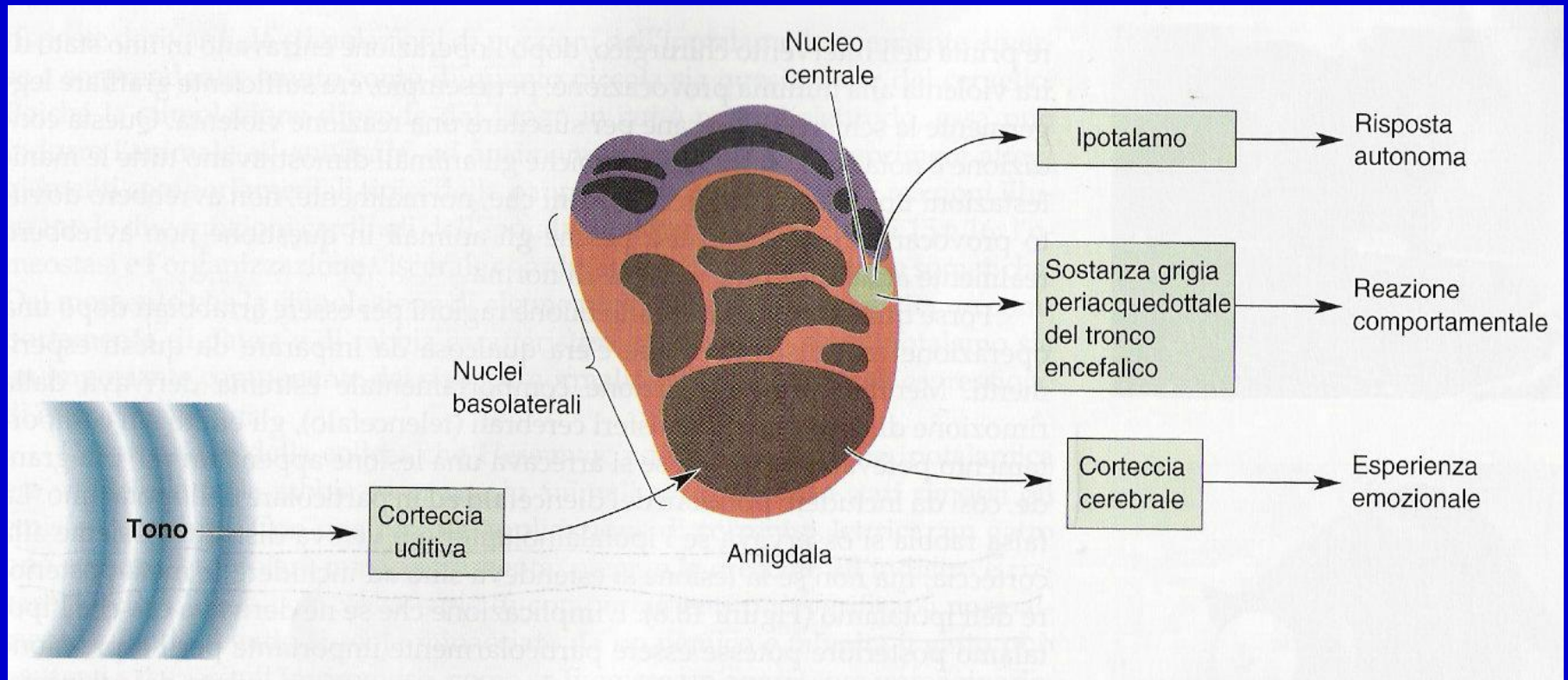


Figura 3. *Il sistema della «paura condizionata»*

PAURA ACQUISITA: dallo stimolo alla risposta – reazione - esperienza



3.: CAUSALITÀ PSICOLOGICA E PSICOPATOLOGIA

Quindi, sia Pavlov che Freud ritengono che sia biologicamente adattivo il possesso dell'abilità di rispondere difensivamente ai segnali di pericolo prima che il pericolo reale si presenti.

L'ansia anticipatoria, o “segnale”, prepara l'individuo per la risposta attacco-fuga se il segnale proviene dall'ambiente.

Freud suggerisce che le difese psichiche rispondano ad un pericolo interno sostituendolo con uno stimolo esterno.

4. ESPERIENZE PRECOCI E PREDISPOSIZIONE ALLA PSICOPATOLOGIA

- Si ritiene che **la sicurezza del legame** di attaccamento tra madre e bambino favorisca lo sviluppo **dell'autostima e la sicurezza di base** negli altri; al contrario, si pensa che un **attaccamento insicuro favorisca l'ansia**.
- Una delle iniziali idee chiave emersa dalle ricerche sullo sviluppo, tanto in quelle neurobiologiche quanto in quelle cognitive, è che la formazione di queste rappresentazioni interne può essere indotta soltanto in precoci e circoscritti periodi critici della vita infantile.

4. ESPERIENZE PRECOCI E PREDISPOSIZIONE ALLA PSICOPATOLOGIA II

- Il lavoro di **Anna Freud, Spitz e Harlow** fu esteso in maniera decisiva da **John Bowlby**. Egli iniziò a concepire l'interazione tra bambino e caregiver in termini biologici.
- **Bowlby formulò che l'idea il bambino inerme mantenga una vicinanza con il suo caretaker in virtù di un sistema costituito da schemi di risposta emotivi e comportamentali che chiamò sistema attaccamento.**
- **Concepì il sistema attaccamento come un sistema innato e motivazionale, molto simile a fame e sete, che organizza i processi di memoria del neonato e lo spinge alla **ricerca della prossimità** e della comunicazione con la madre.**

4. ESPERIENZE PRECOCI E PREDISPOSIZIONE ALLA PSICOPATOLOGIA III

Levine e i suoi colleghi (1957, 1962, 1967) furono i primi a portare l'analisi ad un livello molecolare studiando come **diversi gradi di attaccamento infantile** influenzino **la successiva capacità di rispondere allo stress.**

Levine quindi pose la domanda: *può la risposta allo stress del sistema **ipotalo-ipofisi-surrene** venire **modulata** dall'esperienze con conseguenze a lungo termine?*

4. ESPERIENZE PRECOCI E PREDISPOSIZIONE ALLA PSICOPATOLOGIA IV

Gli studi di Charles Nemeroff (1996, '98) e Paul Plotsky (1993) rilevarono che esperienze di vita avverse e precoci determinano un incremento dell'espressione del CRF, l'ormone rilasciato dall'ipotalamo per avviare la risposta HPA (Ratti)

5. ESPERIENZE PRECOCI E

PREDISPOSIZIONE ALLA PSICOPATOLOGIA

V

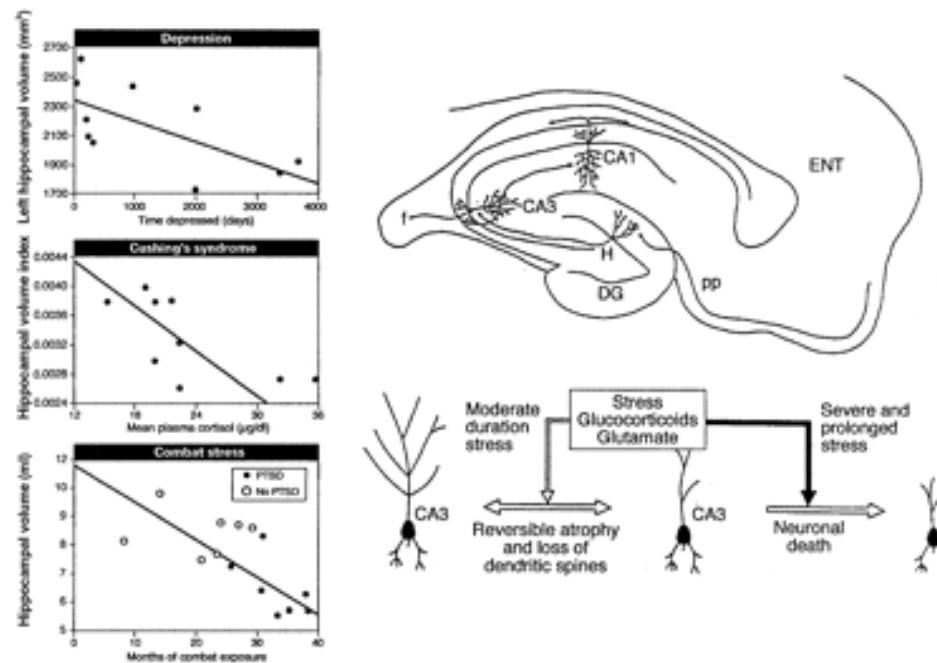
I pazienti con sindrome di **Cushing** producono ormoni **glucocorticoidi** in eccesso a causa di un tumore surrenale, ipofisario o nella parte dell'ipotalamo che controlla l'ipofisi.

Starkman ed i suoi colleghi (1992) hanno studiato questi pazienti scoprendo che quelli che sono affetti da questa sindrome da oltre un anno presentano un'atrofia selettiva dell'ippocampo ed una concomitante perdita della memoria.

Si ritiene che un'atrofia ed una perdita di memoria simili si verifichino nello stress post-traumatico.²⁷

LESIONI IPPOCAMPALI E ALTERAZIONE DELLE PERFORMANCES COGNITIVE

FIGURE 3. Schematic Summary of Actions of Adrenal Steroids That Affect Hippocampal Function and Alter Cognitive Performance^a



^a Left: Do stress-induced glucocorticoids cause brain atrophy? Relation between hippocampal volume and (top) duration of depression among individuals with a history of major depression, (middle) extent of cortisol hypersecretion among patients with Cushing's syndrome, and (bottom) duration of combat exposure among veterans with or without a history of PTSD. Cortisol is another term for the human glucocorticoid hydrocortisone (78; figure reprinted by permission of the American Association for the Advancement of Science). Right: (top): Hippocampal circuitry is diagrammed showing some of the main connections between entorhinal cortex (ENT), Ammon's horn (H), and dentate gyrus (DG). I= fornix; pp=perforant pathway; CA1 and CA3 are subregions of the hippocampus. (bottom): Moderate-duration stress, acting through both glucocorticoids and excitatory amino acids (especially glutamate), causes reversible atrophy of apical dendrites of CA3 pyramidal neurons; severe and prolonged stress causes pyramidal cell loss that is especially apparent in CA3, but spreads to CA1 as well. The mechanistic relationship between reversible atrophy and permanent neuron loss is not presently known, although both glucocorticoids and excitatory amino acids are involved (77; figure reprinted by permission of Current Biology Publications).

5: l'inconscio preconsciouso e la corteccia prefrontale

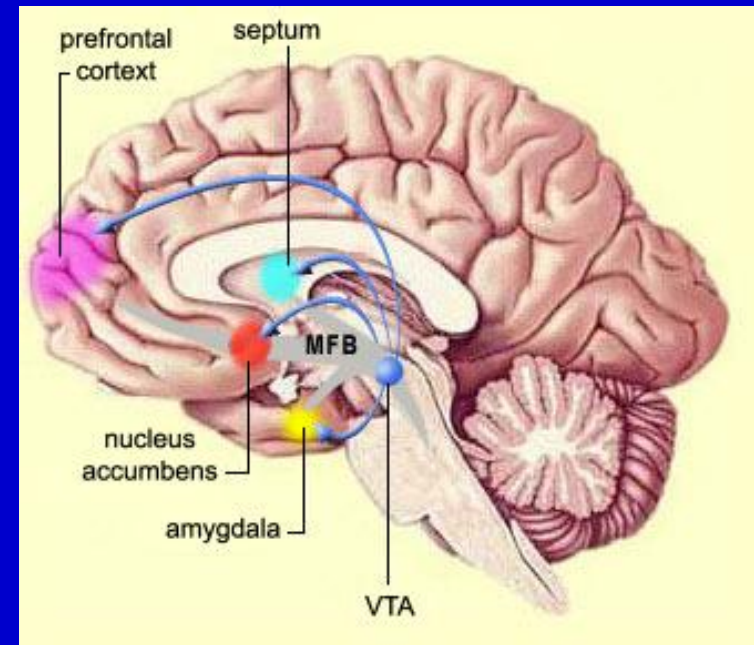
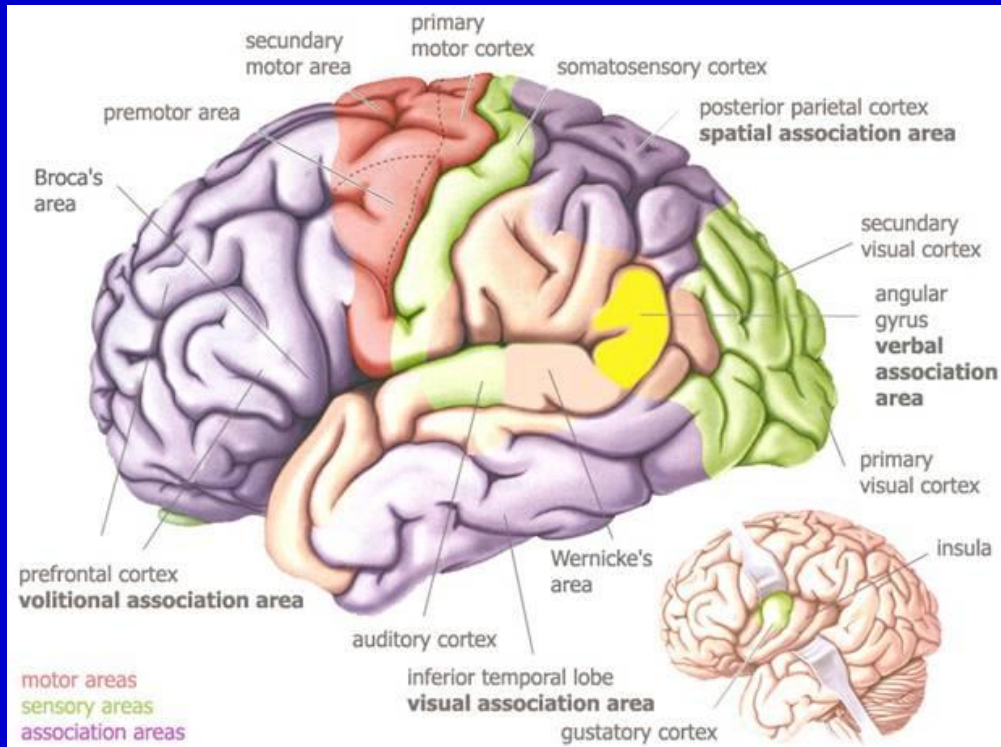
Una delle funzioni della corteccia prefrontale è di portare alla consapevolezza una grande varietà di conoscenze esplicite.

La corteccia associativa prefrontale ha due funzioni principali: a) integrare le informazioni sensoriali e

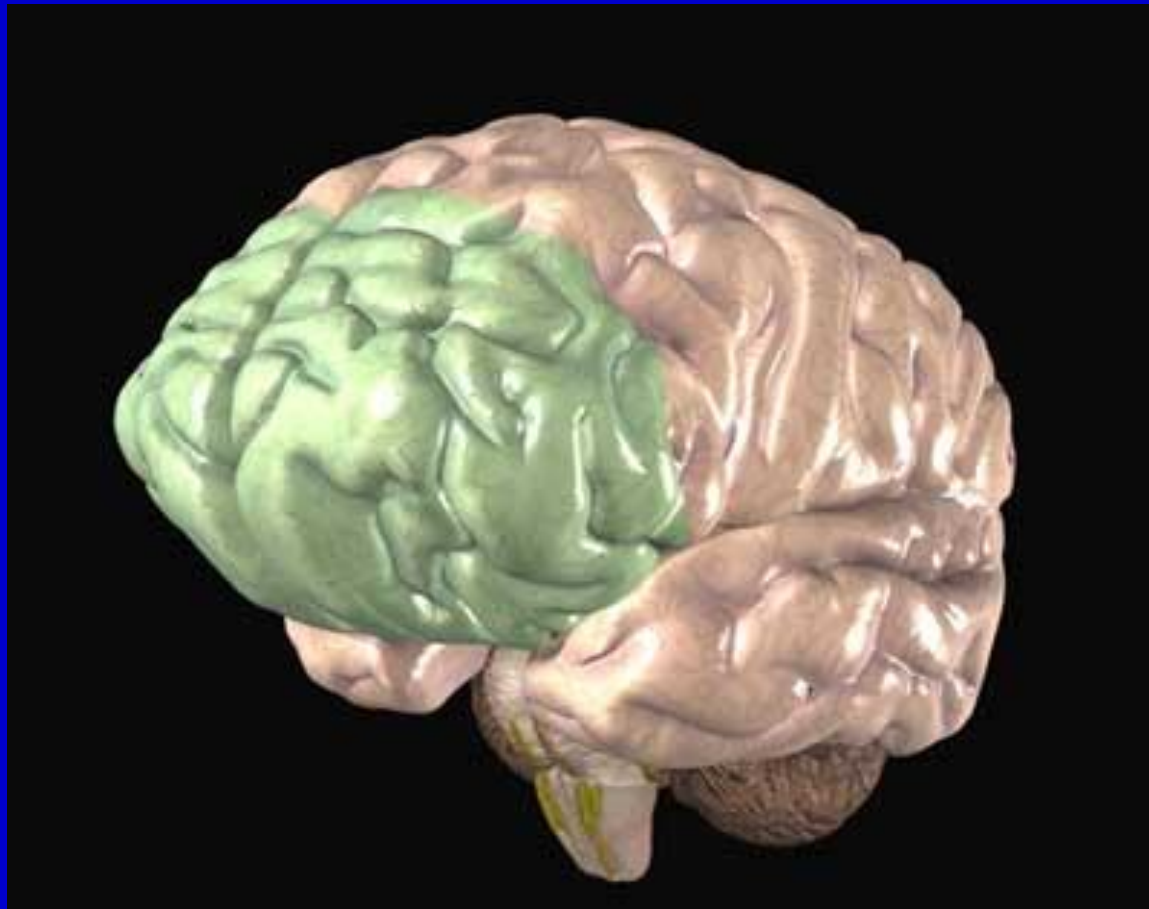
b) inserirle nelle operazioni di pianificazione del movimento.

Il suo coinvolgimento in queste funzioni fa ritenere che essa sia uno dei substrati anatomici della pianificazione a lungo termine delle azioni dirette ad uno scopo e delle capacità di giudizio.

LOBI E CORTECCIA PREFRONTALI



Lobi prefrontali



5. l'inconscio preconscious e la corteccia prefrontale II

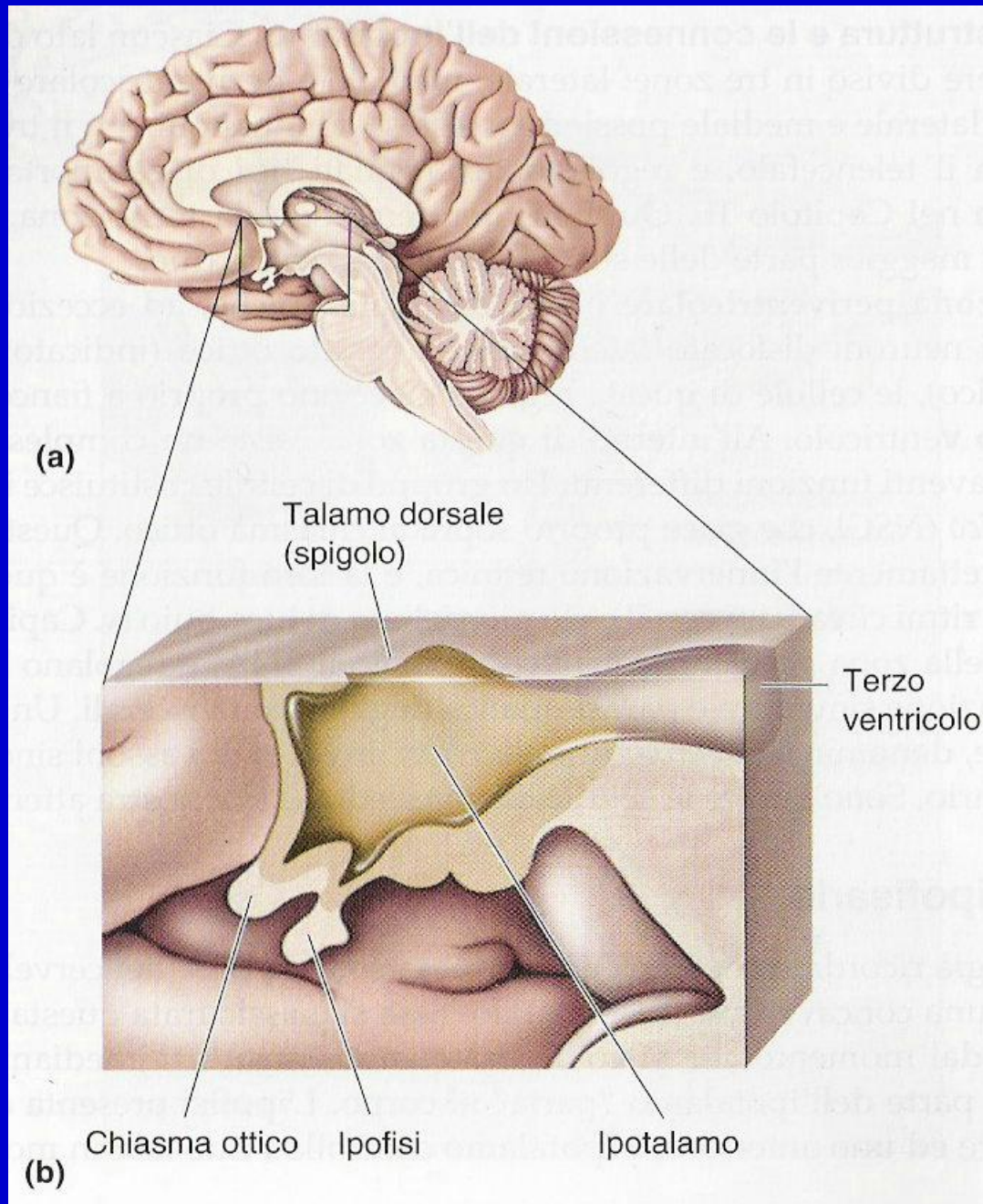
- Lo psicologo cognitivista Alan Baddeley, che sviluppò l'idea di memoria di lavoro, ha suggerito che questo tipo di memoria integri le percezioni momento per momento, le mantenga attive e le combini con le informazioni memorizzate riguardanti esperienze passate, le azioni e le conoscenze.

5. L'INCONSCIO PRECONSCIO E LA CORTECCIA PREFRONTALE III

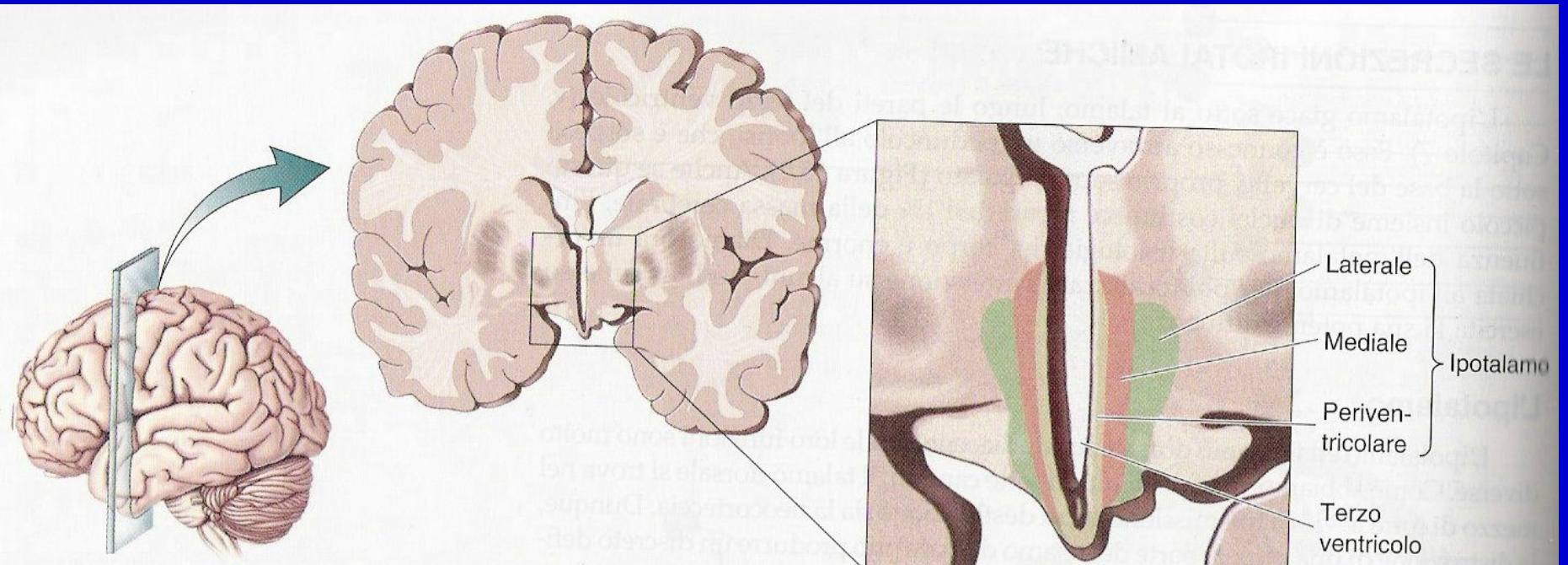
- Studi clinici di pazienti con lesioni suggeriscono che la corteccia prefrontale rappresenti alcuni aspetti della capacità di giudizio etico; governa la nostra abilità di pianificare intelligentemente e responsabilmente.
- Questa regione potrebbe essere coinvolta, come suggerisce Solms, nella coordinazione di funzioni che la psicoanalisi ha attribuito alle funzioni esecutive dell'Io, da un lato, ed al Super-Io, dall'altra.

6. ORIENTAMENTO SESSUALE E MOTIVAZIONI (DRIVES) BIOLOGICHE

- Le differenze sessuali nel comportamento devono, almeno in parte, avere un corrispettivo in differenze strutturali del SNC presenti tra i sessi.
- Una possibile sede anatomica di queste differenze è l'**ipotalamo**, area che ha a che fare con il comportamento sessuale così come con una varietà di motivazioni sessuali.



IOTALAMO



6: ORIENTAMENTO SESSUALE E MOTIVAZIONI (DRIVES) BIOLOGICHE II

In questa struttura, ci sono 4 gruppi di neuroni chiamati nuclei interstiziali dell'ipotalamo anteriore (da INAH-1 a INAH-4). Uno di questi nuclei, INAH-3, è 5 volte più grande nel ratto maschio rispetto alla femmina.

Simon LeVay ottenne i cervelli di omosessuali maschi e di maschi ritenuti eterosessuali, tutti deceduti per AIDS, e cervelli di donne.

INAH-3 era da due a tre volte più grandi nei presunti eterosessuali rispetto alle donne.

Nei gay INAH3 era in media della stessa grandezza delle donne.

6: ORIENTAMENTO SESSUALE E MOTIVAZIONI (DRIVES) BIOLOGICHE III

Oltre ai problemi relativi al campione studiato, non è possibile sulla base delle osservazioni di **LeVay** affermare se le differenze riscontrate fossero **presenti alla nascita**, se avessero portato gli uomini a diventare gay **oppure** se il dimorfismo fosse **il risultato delle differenze nel comportamento sessuale**.

La risposta potrebbe provenire da una migliore selezione del campione e dal progresso nelle tecniche di brain imaging

7. EFFETTI DELLA TERAPIA E CAMBIAMENTI STRUTTURALI DEL CERVELLO

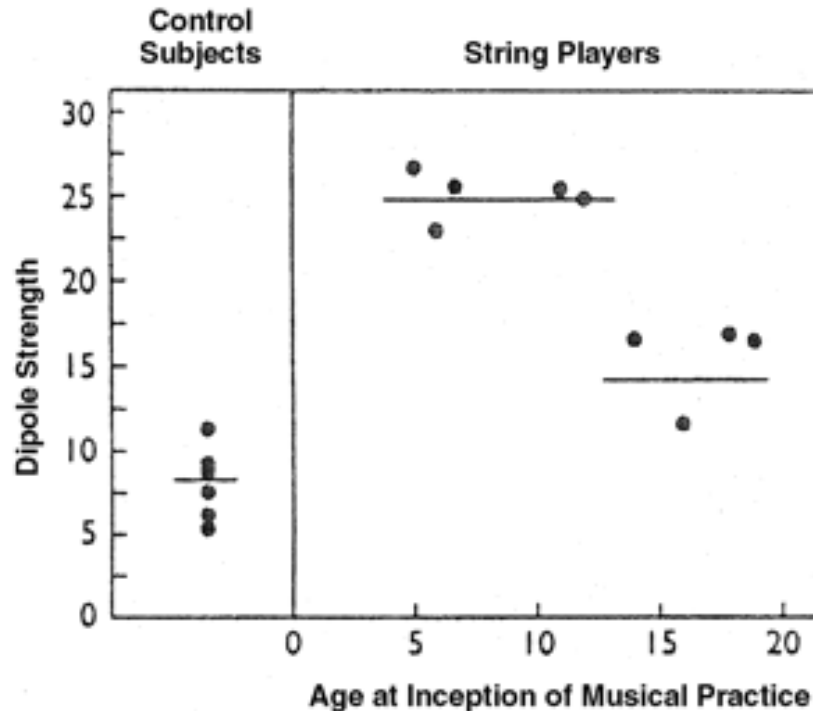
La rappresentazione di parti del corpo nelle aree corticali sensoriali e motorie dipende dal loro uso e, quindi, dalla specifica esperienza dell'individuo. Edward Taub e i suoi colleghi (Elbert et al., 1995) hanno effettuato delle scansioni del cervello di **suonatori di strumenti a corda.**

Durante le performances questi musicisti devono effettuare continuamente movimenti molto abili con la mano. Le **dita della mano sinistra**, dal secondo al quinto, le dita che sono a contatto con le corde, sono **controllate singolarmente** mentre quelle della mano destra, che tengono l'archetto, non esprimono movimenti così differenziati.

7: EFFETTI DELLA TERAPIA E CAMBIAMENTI STRUTTURALI DEL CERVELLO II

- Le *Brain images* di questi musicisti rivelarono che i loro cervelli differivano da quelli dei non musicisti.
- In particolare, la **rappresentazione corticale delle dita della mano sinistra**, ma non di quella destra, **era più grandi nei musicisti.**

FIGURE 4. Larger Size of the Cortical Representation of the Fifth Finger of the Left Hand in String Players Than in Nonmusicians^a



^a The figure shows the size of cortical representations measured by magnetoencephalography as the dipole strength, which is thought to be an index of total neuronal activity. Among string players, those who begin musical practice before age 13 have a larger representation than do those who begin later. Horizontal lines indicate means. (Based on Ebert et al. [116] as modified by Squire and Kandel [31; figure reprinted by permission of Scientific American Inc.])

7. EFFETTI DELLA TERAPIA E CAMBIAMENTI STRUTTURALI DEL CERVELLO IV

Non sappiamo ancora se i cambiamenti strutturali indotti dalla terapia si verificano nelle stesse aree alterate dal disturbo mentale stesso oppure rappresentino delle modificazioni compensatorie indipendenti a carico di altri siti correlati.

7. EFFETTI DELLA TERAPIA E CAMBIAMENTI STRUTTURALI DEL CERVELLO V

Studi sull'alterazione dell'espressione genica effettuati su animali, in rapporto all'apprendimento, sono seguiti da cambiamenti nei pattern di connessione tra cellule nervose, in alcuni casi la crescita e la retrazione delle connessioni sinaptiche.

7. EFFETTI DELLA TERAPIA E CAMBIAMENTI STRUTTURALI DEL CERVELLO VI

Ci troveremo di fronte all'interessante possibilità di diagnosticare una serie di disturbi nevrotici tramite le tecniche di brain imaging, quando queste ultime avranno raggiunto un sufficiente sviluppo tecnologico

- *Esse potrebbero addirittura essere impiegate per monitorare i progressi delle psicoterapie.*

8.

PSICOFARMACOTERAPIA E PSICOANALISI

- Nel 1962, Mortimer Ostow, uno psicoanalista specializzato in neurologia molto interessato ai rapporti tra neurologia e psicoanalisi, mise in rilievo l'utilità dei farmaci nel corso di una psicoanalisi.
- Ostow osservò che uno dei principali effetti degli psicofarmaci è sugli affetti. Questo fatto lo portò a ritenere che gli affetti sono i più importanti determinanti del comportamento e della malattia, più dell'ideazione e dell'interpretazione cosciente.

8.

PSICOFARMACI E PSICOANALISI II

- Questa idea rinforza quella di Sanders, Stern e del Boston Process of Change Study Group circa l'importanza relativa degli affetti inconsci sull'insight cosciente.
- Ciò rappresenta un rinforzo ulteriore all'idea che i cambiamenti nell'inconscio procedurale (*moments of meaning*, for example) sono indici dei progressi terapeutici, indici che il gruppo di Boston considera altrettanto importante dell'insight cosciente.

L'INIZIO DI UN DIALOGO?

- Il punto di vista del New York Psychoanalytic Institute :
- L'esplosione di nuove conoscenze sui numerosi problemi di interesse vitale per la psicoanalisi ha bisogno di essere integrata in modi significativi con i concetti ed i metodi più vecchi.
- Similmente i neuroscienziati che esplorano i complessi problemi della soggettività umana per la prima volta hanno molto da imparare da un secolo di ricerca psicoanalitica.