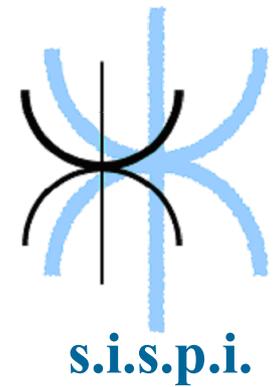


**scuola internazionale di specializzazione  
con la procedura immaginativa**

---



**12 febbraio 2017**

# ***Fisiologia e patologia della coscienza meccanismi molecolari dei disturbi dissociativi***

***Riccardo Fesce (Univ. Insubria e SISPI)***



---

***centro di ricerca in neuroscienze  
università dell'insubria - varese***



coscienza

(!!)

*... dissociazione...?*

aspetti problematici

1) coscienza = principio soggettivo

→ impossibilità di invadere sperimentalmente la soggettività

→ fenomenologia e introspezione

→ individuazione dei vari aspetti, dei processi e dei meccanismi

2) terminologia

→ tutti hanno più o meno chiaro che cosa si intenda per coscienza

→ ma la coscienza si sviluppa lungo diversi “assi”, per i quali non abbiamo neppure parole del tutto appropriate e specifiche

## “assi” della coscienza

- 1) **“presenza”**: attenzione, reattività agli stimoli  
allerta → veglia vigile → fantasticheria → dormiveglia → sonno  
→ meditazione profonda (*aspetto legato a **oggetto** di coscienza*)
- 2) **intensità / lucidità** dell'attività mentale,  
attiva concentrazione → rilassamento mentale → obnubilamento →  
→ confusione mentale → “perdita della coscienza” → coma (*EEG*)
- 3) **accessibilità** di attività e contenuti mentali (*aspetti psicodinamici “topici”*)
- 4) **attenzione selettiva** come meccanismo di accesso alla coscienza
- 5) consapevolezza **implicita / esplicita**: inquadramento cognitivo e  
possibilità di esplicitazione verbale dei contenuti psichici  
→ ruolo di capacità simbolica, pensiero astratto, **linguaggio**  
→ spesso forme “alte” di coscienza hanno connotazione di  
*indefinitezza, evanescenza e trascendenza*
- 6) **coscienza di sé e identità**, “percezione di esserci”  
→ percezione della **proprietà** del proprio corpo  
delle proprie sensazioni, esperienze, emozioni  
→ percezione di essere **agente** dei propri pensieri e atti
- 7) **giudizio di realtà**, distinzione interno/esterno

- come funzionano i circuiti nervosi?

ogni neurone è come una piccolissima batteria

(le pile AA creano 1,5 V di differenza di potenziale;  
un neurone, piccolo com'è, crea poco meno di 0,1 mV,  
cioè 1/15 di una pila AA)

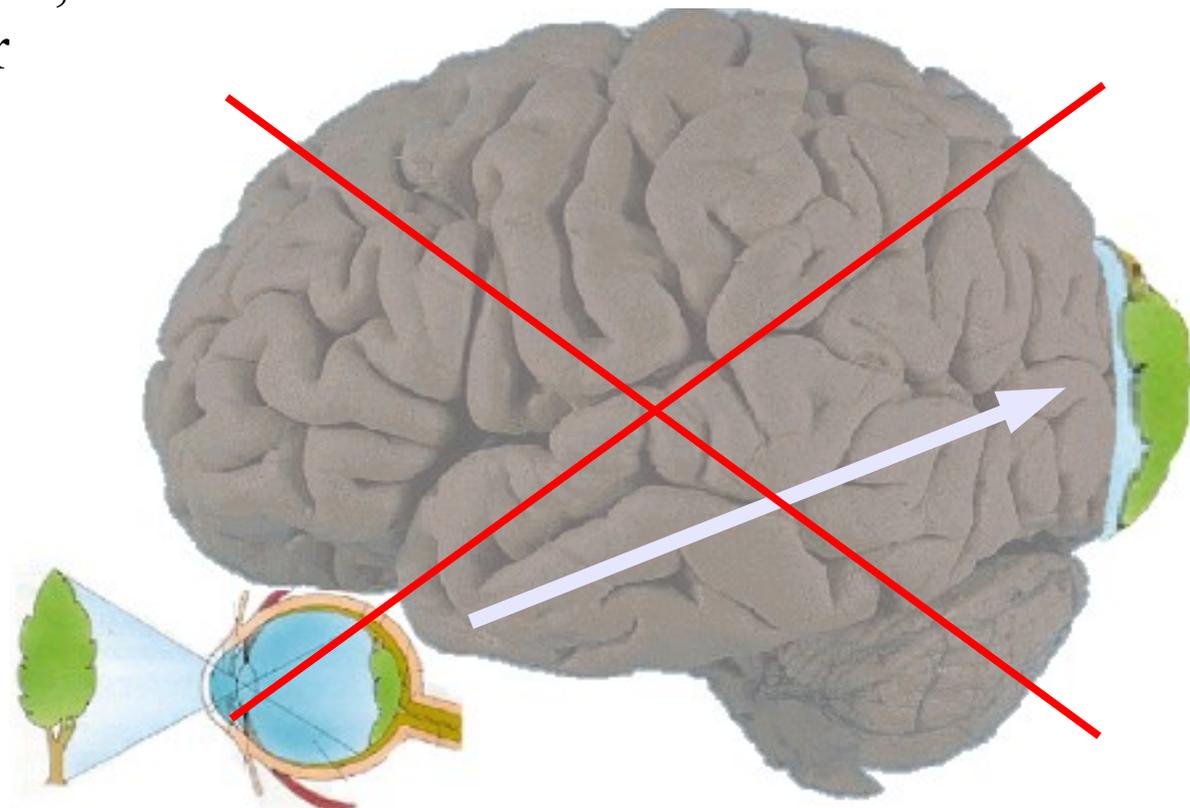
che genera un continuo segnale elettrico,  
fatto di impulsi a cadenza variabile.

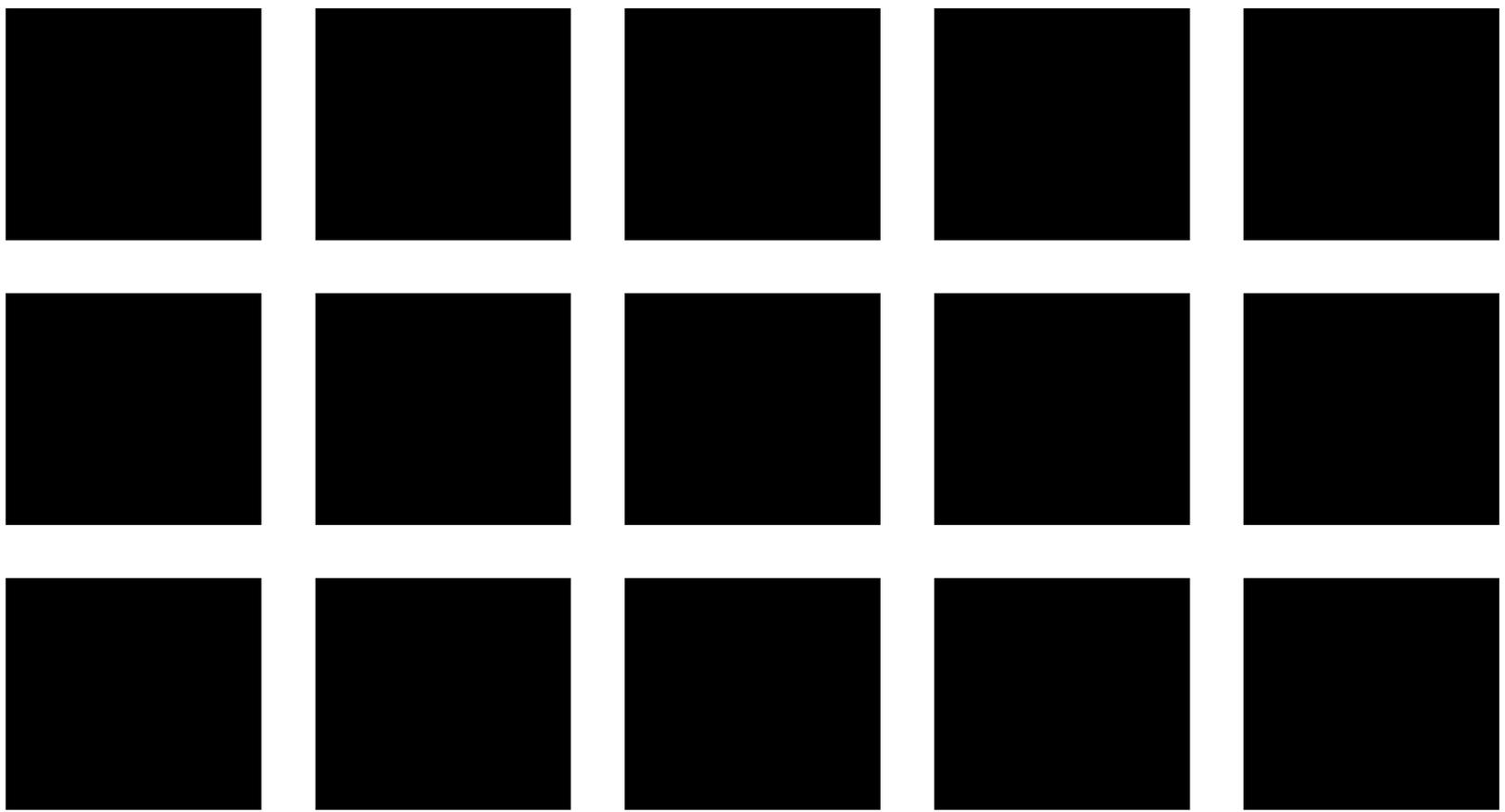
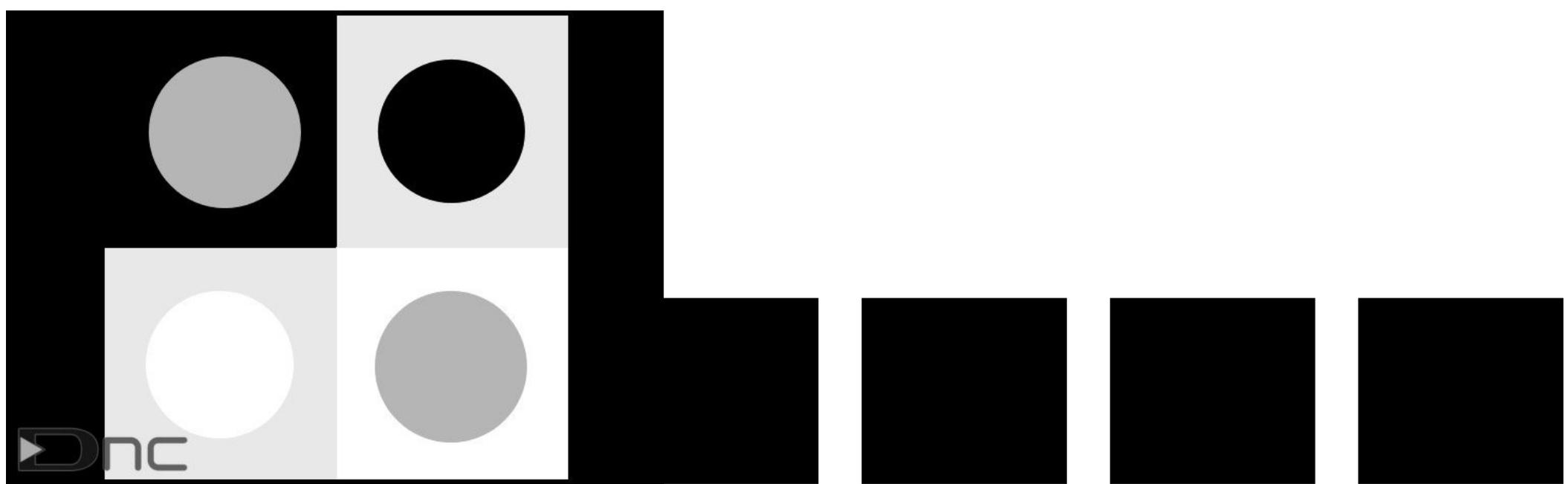
il *ritmo della sua attività* dipende dalla integrazione  
di tutti i segnali (fino a diverse migliaia)  
che in ogni istante gli arrivano da altri neuroni  
(un neurone non è *acceso* o *spento*  
piuttosto, in ogni momento *suona una sua melodia*)

- che informazioni ci danno i nostri organi di senso?
- e che cosa ne *percepriamo*? “pattern”, oggetti, relazioni?

nessun dato sensoriale viene “riprodotto” nel cervello.

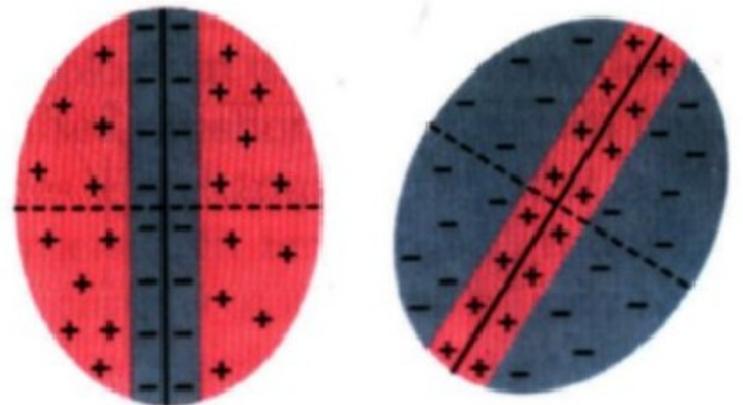
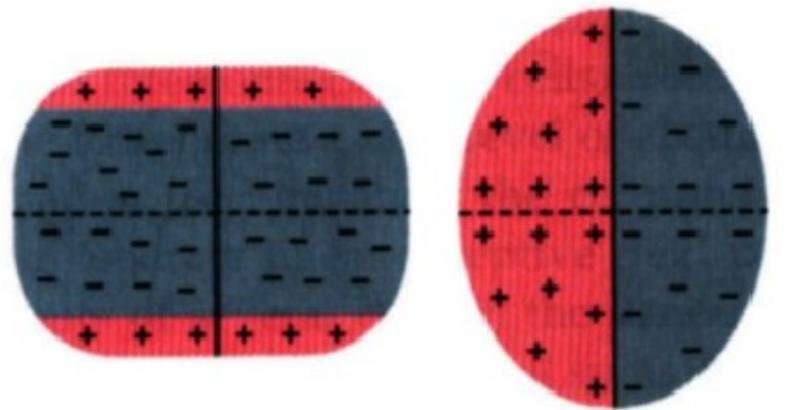
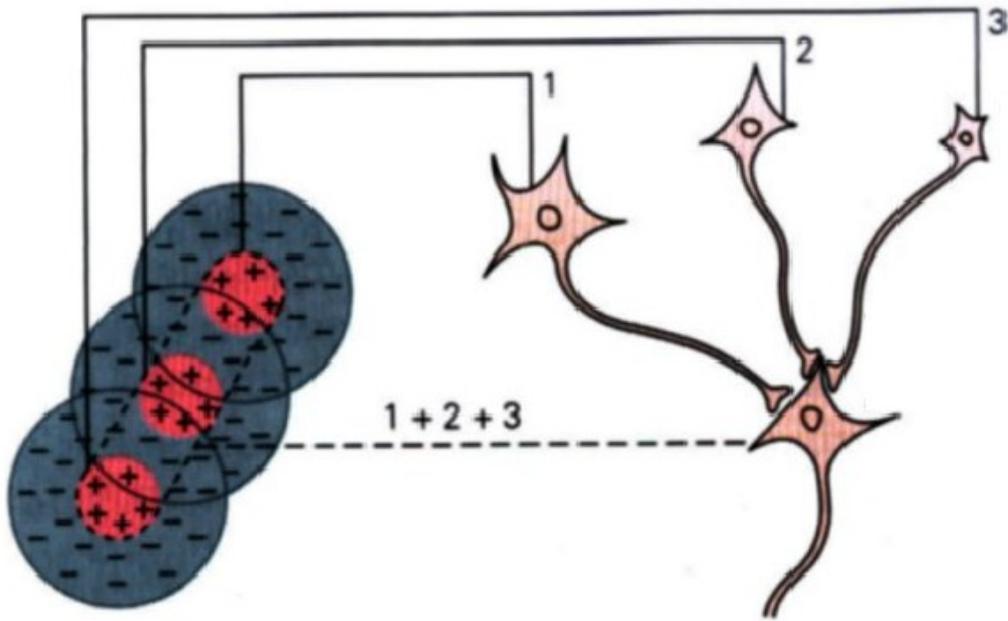
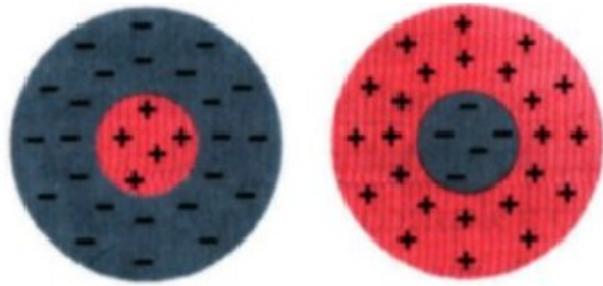
non c'è, come ingenuamente si può pensare,  
un'immagine di ciò che vediamo,  
proiettata sul fondo della testa,  
così che un osservatore inter  
comodamente seduto  
nel cervello  
possa esaminarla...



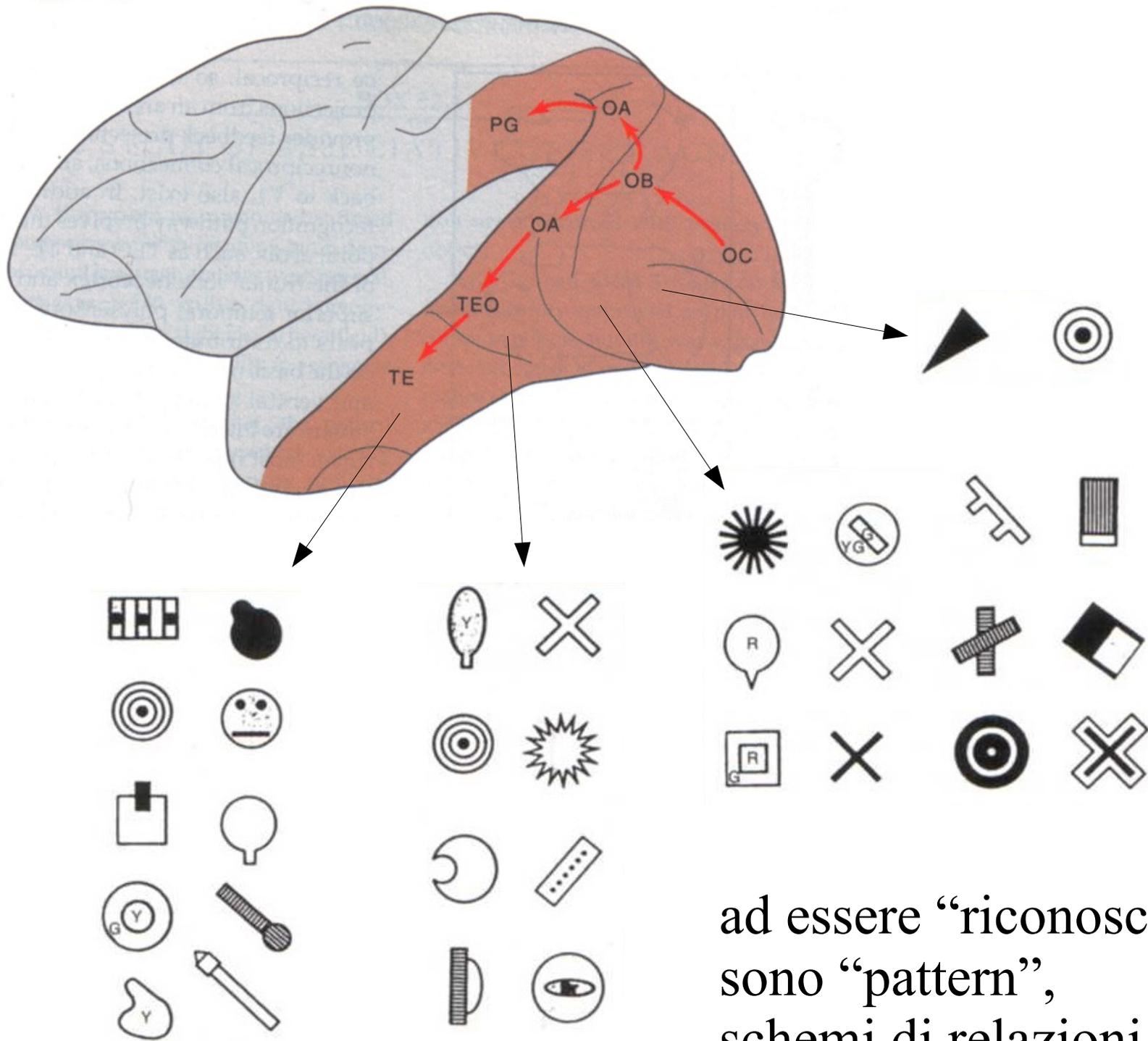


qual è il vantaggio?

- invarianza
- riconoscimento
  - perché non riconosco “dati elementari”
  - ma *relazioni*,
  - *schemi* di relazioni
- schemi che vengono tradotti nelle “musiche” che in ogni momento neuroni e circuiti nervosi “suonano”

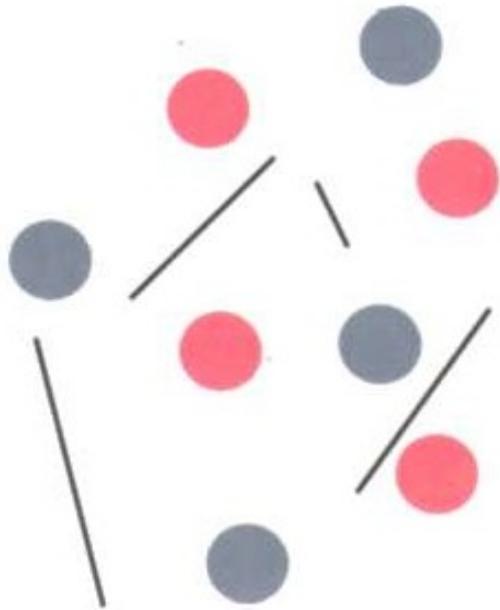


A

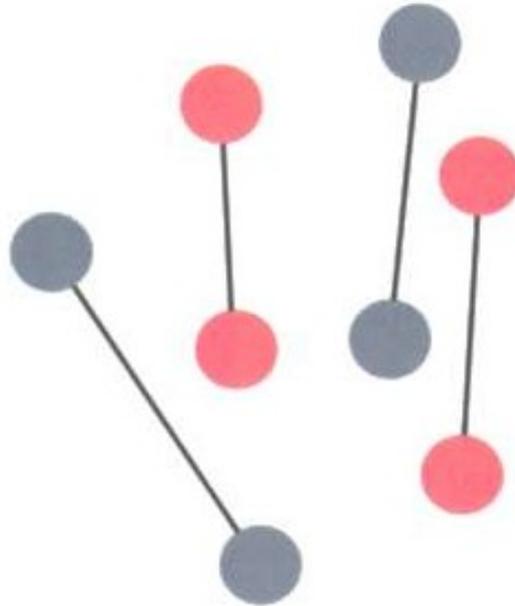


ad essere “riconosciuti”  
sono “pattern”,  
schemi di relazioni

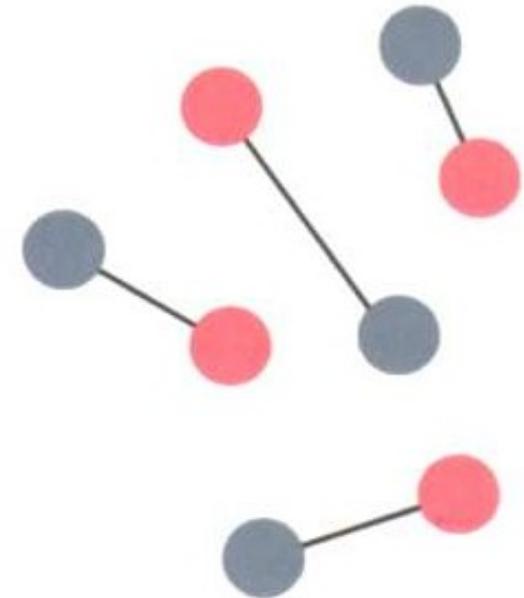
Random



Single



Mixed



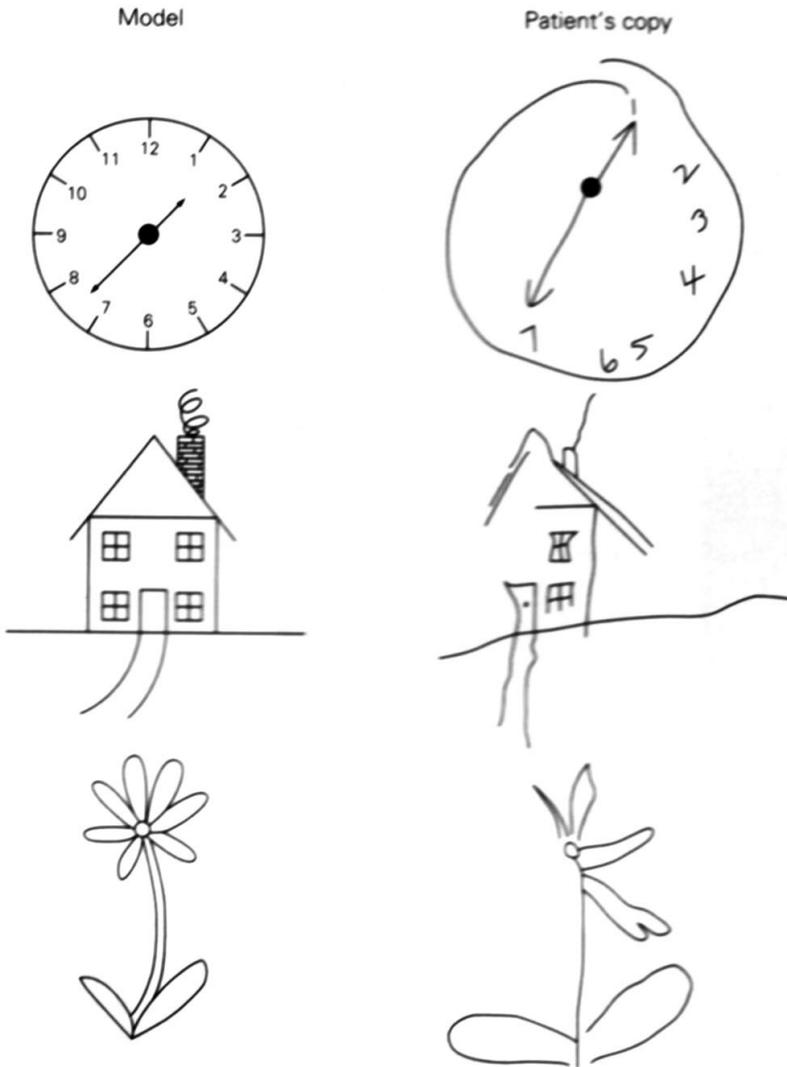
- molteplicità
- relazioni spaziali
- cardinalità
- ordinalità
  
- *matematica*

- ordine
- periodicità
- relazioni geometriche
  
- idea di *SPAZIO*

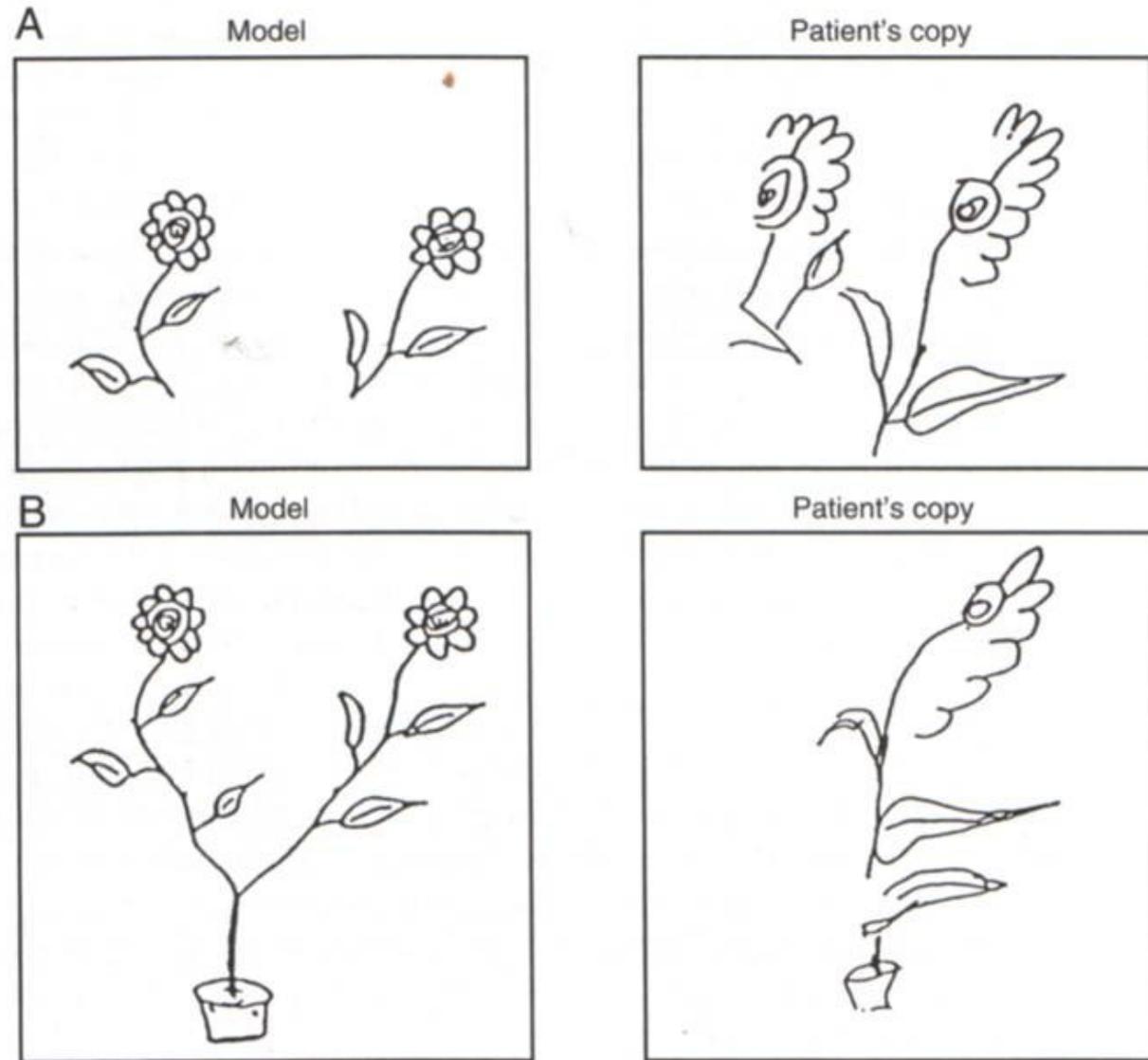
# spatial neglect

costruzione dello spazio

importanza della simultaneità



**Figure 20-12** The three drawings on the right were made from the models on the left by patients with unilateral visual neglect following lesion of the right posterior parietal cortex. (From Bloom and Lazerson 1988.)



**FIGURE 53.4** A test for object-centered neglect. When asked to copy the two drawings on the left, a patient made the two copies on the right. Detail is omitted from the left half of each object rather than from the left half of the drawing as a whole. From Marshall and Halligan.<sup>34</sup>

- *mille* circuiti neuronali semplici predisposti per rilevare specifiche relazioni
  - l'attività di ognuno di essi
    - “propone” il *riconoscimento* di una *relazione*
  - *NOTA*: c'è aspetto **attivo** – si tratta di una **risonanza** tra informazione in arrivo e immaginazione
- circuiti neuronali più “elevati” rilevano *schemi di relazioni*
  - l'attività di ognuno di essi
    - “propone” il *riconoscimento* di uno *schema*
- e via così fino a tutte le possibili *letture* dei dati sensoriali

## l'elaborazione (*interpretazione*) dei dati sensoriali

- dati sensoriali → relazioni
- neuroni e circuiti neuronali riconoscono *relazioni* e configurazioni di relazioni, non *oggetti*
  - il riconoscimento è processo attivo di confronto con schemi interiori (immaginazione)
- la rappresentazione *interna* dell'oggetto è *interpretazione* di costellazioni e configurazioni di relazioni
- è una interpretazione intrinsecamente generica, astratta
  - intrinsecamente “concettuale”:  
rappresentazione di un oggetto astratto,  
non della istanza specifica che viene percepita

neurologia :

- i circuiti neurali non rilevano “dati”
- i circuiti neuronali “riconoscono” relazioni

filosofia :

- concetto



oggetto

insieme (schema)  
di relazioni  
(interne e con  
l'esterno)

attualizzazione  
specificata  
di uno schema  
di relazioni

## *i due emisferi*

- l'insieme delle relazioni spaziali e temporali permette una rappresentazione “pittorica” (diretta, olistica, intuitiva) dell'oggetto o dell'evento (*emisfero destro*)
- l'insieme delle relazioni geometriche e strutturali permette una rappresentazione “astratta” (formale, descrittiva, logico-analitica) dell'oggetto o dell'evento (*emisfero sinistro*)

accanto a tutto ciò :

- *rilevanza affettiva*
  - il riconoscimento (tentativo) di ogni schema è associato a una possibile *colorazione emotiva*
- *contestualizzazione*
  - riconoscimento, attribuzione di significato e rilevanza vitale → influenzati da contesto (ruolo dell'ippocampo)
- *plasticità*
  - i circuiti si modificano in funzione dell'attività
- *apprendimento*
  - si “impara” a riconoscere sempre nuovi schemi e ad ognuno di essi viene associata una possibile rilevanza / colorazione affettiva

## *comportamento*

- il riconoscimento di *oggetti* e l'individuazione della loro localizzazione (rispetto testa, occhi, mani) si accompagna alla proposta di interazioni motorie (*relazioni comportamentali*)
- regioni premotorie: attivazione di circuiti
  - che programmano movimenti (neuroni *canonici*)
  - che programmano *azioni* (neuroni *specchio*)

## *comportamento*

- tra i mille programmi motori attivati dai mille stimoli esterni, la selezione è sulla base
  - della rilevanza emotiva/vitale (*bottom-up*)
  - della attinenza al comportamento in atto (*top-down*)
- la selezione non è cognitiva, è guidata dai nuclei della base che *apprendono* sulla base della esperienza il “risultato” (successo, gratificazione risultante) delle relazioni comportamentali sperimentate (*euristiche*)

comportamento “spontaneo”  
(“*pilota automatico*”)

riconoscimento di pattern:  
“risonanza” tra attività prodotta dall'input sensoriale  
e attività corrispondente a una rappresentazione interna

*(aree sensoriali)*



**ATTRIBUZIONE DI SIGNIFICATO**

*(aree associative)*

*(corteccia temporale)*

**RICONOSCIMENTO DI  
OGGETTI**

*(corteccia parietale)*

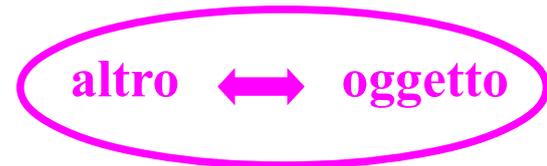
**RICONOSCIMENTO DI  
RELAZIONI SPAZIALI**



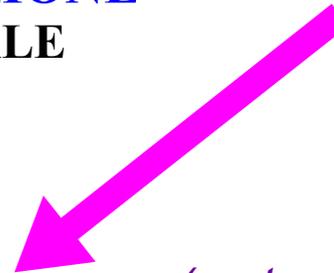
*(corteccia parietale)*



**PROPOSTA DI **RELAZIONE**  
COMPORIMENTALE**



**SCHEMA (motorio)  
COMPORIMENTALE**



*(corteccia frontale premotoria)  
“neuroni specchio”*



localizzazione  
e "mappatura"



stimoli  
oggetti  
immagini  
azioni altrui

proposta di  
programmi  
motori

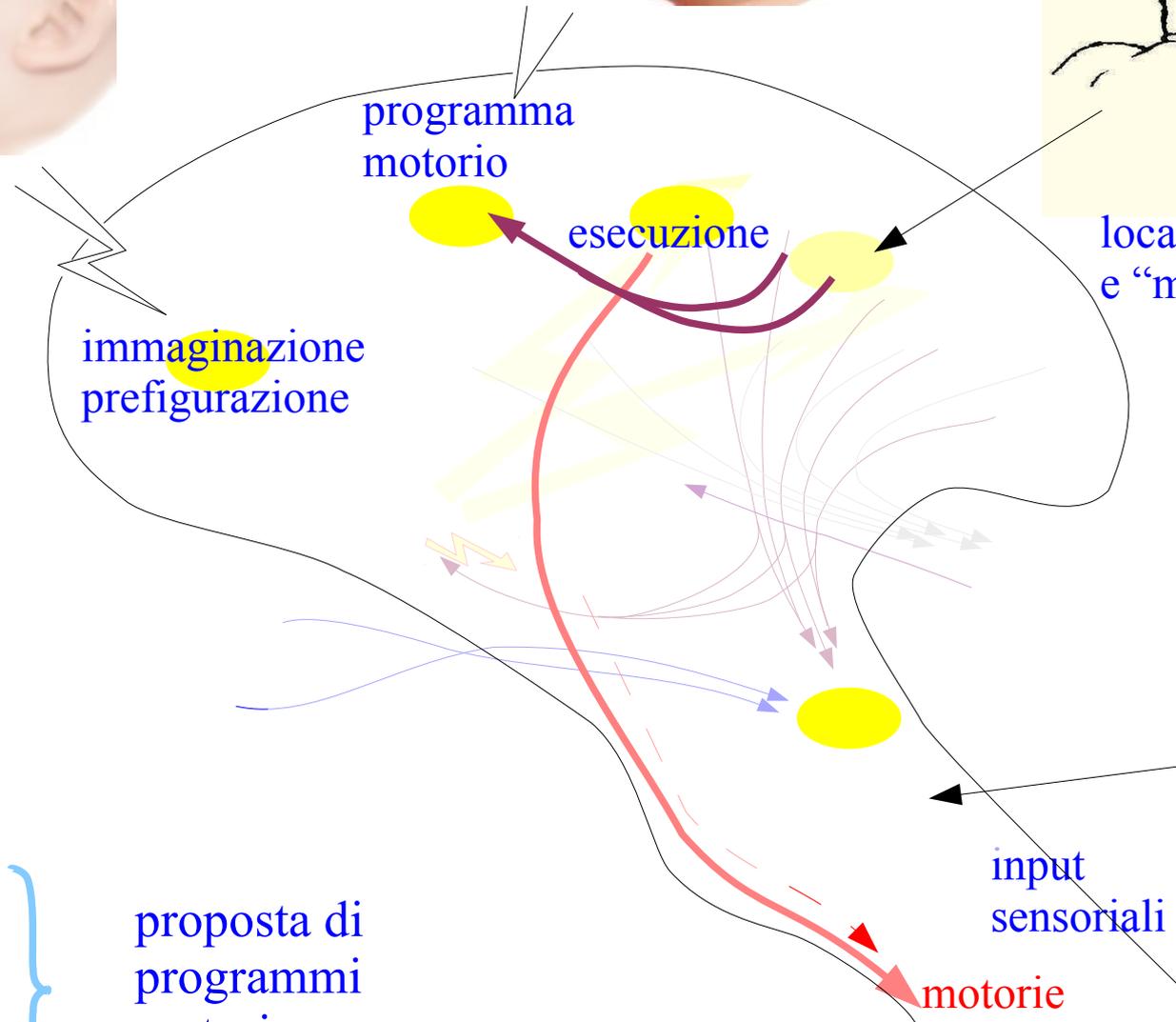
immaginazione  
prefigurazione

programma  
motorio

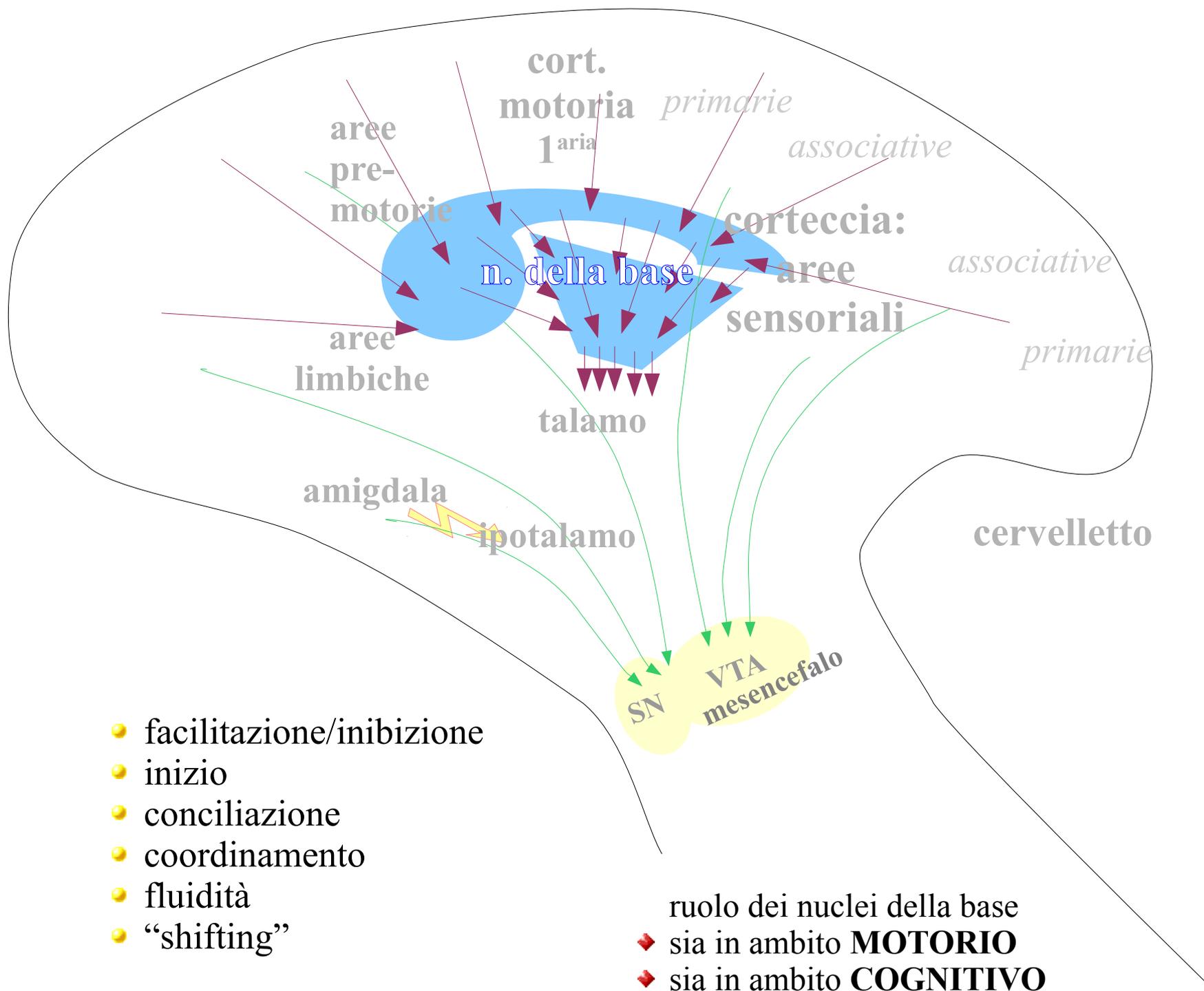
esecuzione

input  
sensoriali

motorie

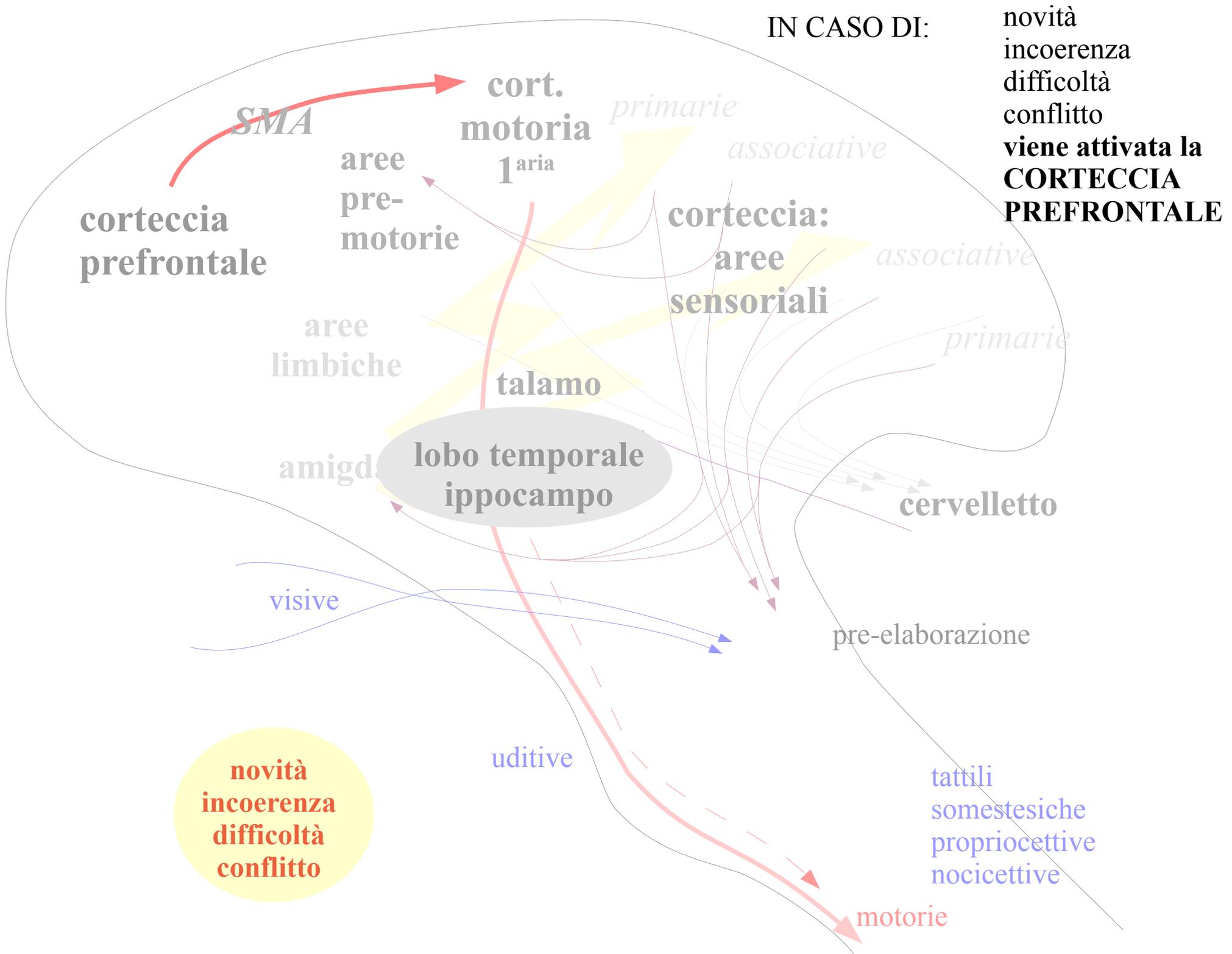


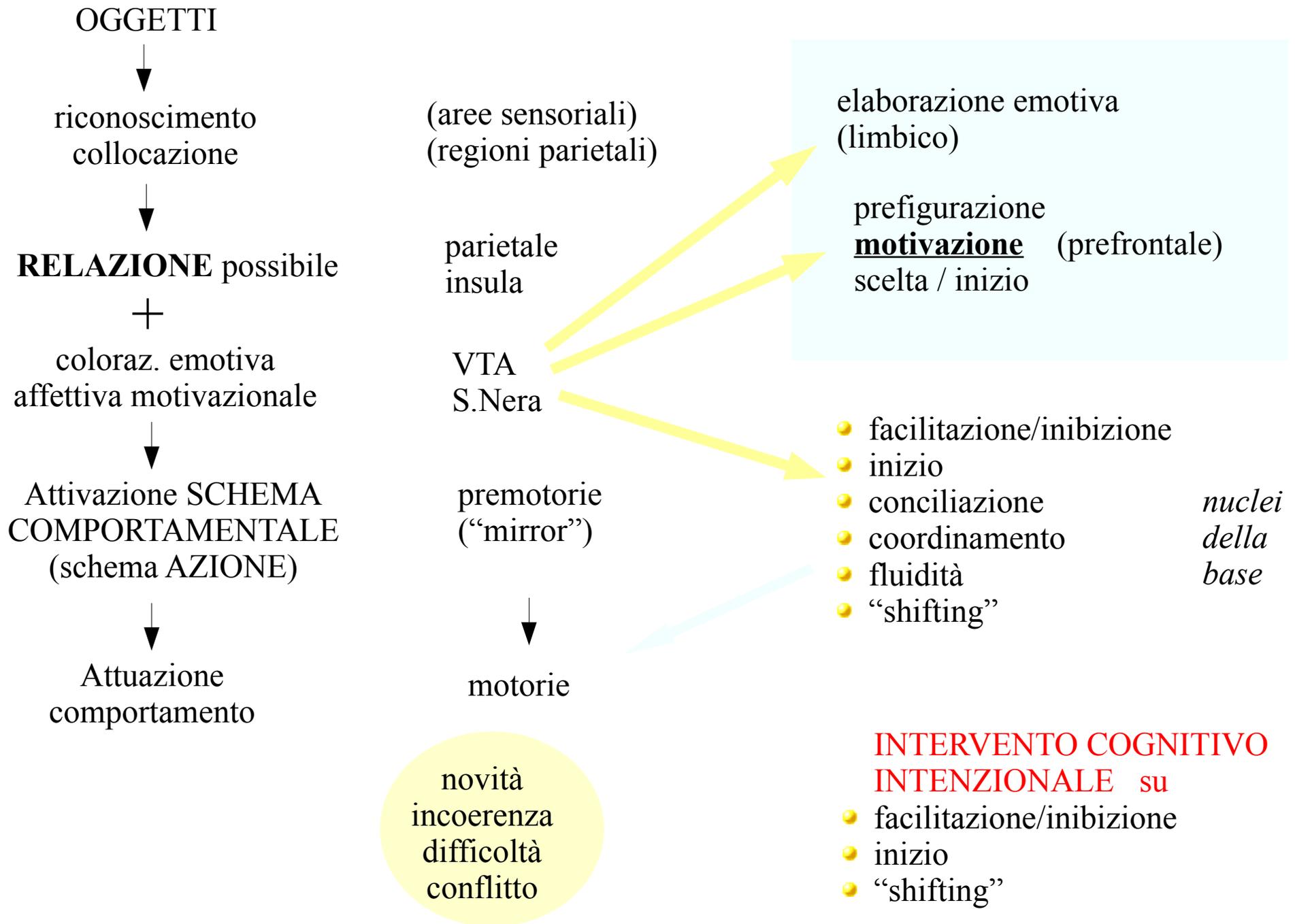
# il ruolo dei nuclei della base: i vari programmi motori vengono SELEZIONATI / CONCILIATI



- facilitazione/inibizione
- inizio
- conciliazione
- coordinamento
- fluidità
- “shifting”

ruolo dei nuclei della base  
◆ sia in ambito **MOTORIO**  
◆ sia in ambito **COGNITIVO**



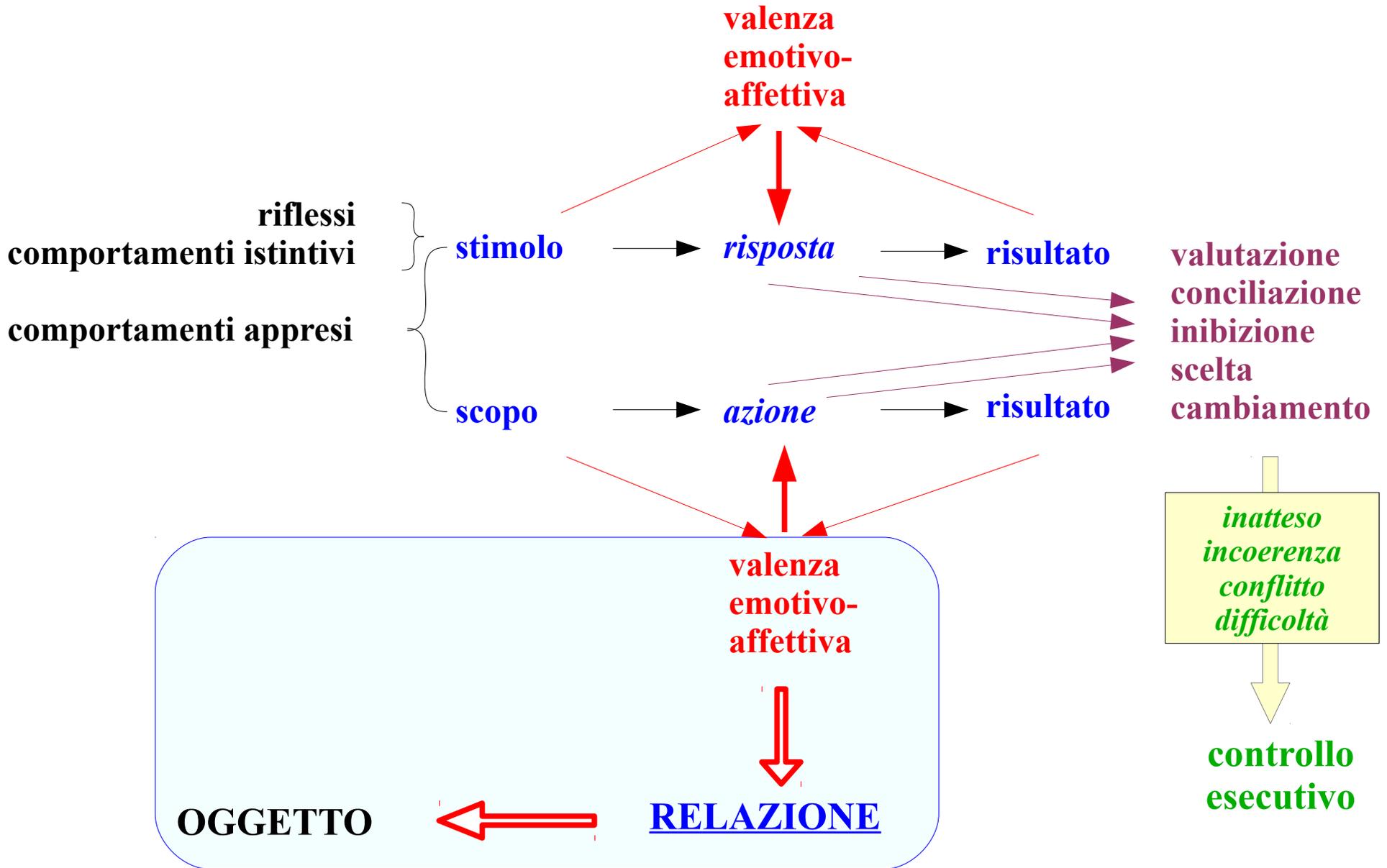


## *comportamento*

- a fronte di novità, difficoltà, errore, insuccesso, si genera una reazione di allerta:
  - attivazione di aree di elaborazione emotiva (“limbiche”, corteccia cingolata anteriore)
  - attivazione di regioni prefrontali di controllo logico razionale consapevole
- il sistema della “memoria di lavoro” (attività razionale cosciente) elabora strategie comportamentali alternative
- !! questo vale non solo per il comportamento motorio ma anche per il comportamento cognitivo (flusso del pensiero, immaginazione)

## *in sintesi*

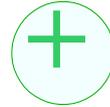
- il cervello non lavora su “dati” ma su *relazioni*
- la esistenza, classificazione, interpretazione di un *oggetto* nasce dall'esame di relazioni tra i suoi elementi, con il proprio corpo e con la realtà circostante
- l'oggetto è percepito in *relazione* con il proprio corpo e altri oggetti e gli viene attribuita valenza emotiva e vitale sulla base delle possibili *relazioni* con esso
- valenza emotiva viene ugualmente compresa e attribuita nell'esame delle *relazioni* di altri *soggetti* con l'oggetto
- la valenza emotiva delle possibili relazioni con gli stimoli e oggetti (*qui e ora*) guida un comportamento spontaneo (di cui *si può* avere consapevolezza)
- ... e costituisce il meccanismo di *selezione “bottom-up”* dell'attenzione cosciente



## *psicodinamica*

- dal lavoro di *Melanie Klein* nella teoria psicodinamica è divenuto centrale il concetto di “oggetto parziale” (il seno materno, il viso e il sorriso...) cui viene attribuito valore affettivo e gratificazionale
- l'oggetto parziale può essere quindi “buono” o “cattivo”
- compito del cervello (della psiche) nel suo sviluppo è riuscire a integrare gli oggetti parziali in oggetti integri
- l'oggetto parziale è buono o cattivo in funzione della *relazione* che si instaura (gratificante o frustrante)
- la valenza emotiva e vitale *dipende dalla relazione* e viene “trasferita” sull'oggetto (parziale)
- l'integrazione dell'oggetto è in processo faticoso, che richiede la corretta ri-attribuzione delle *diverse valenze* emotive alle *diverse relazioni* con uno stesso oggetto

valenza  
emotivo-  
affettiva



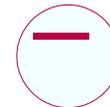
RELAZIONE



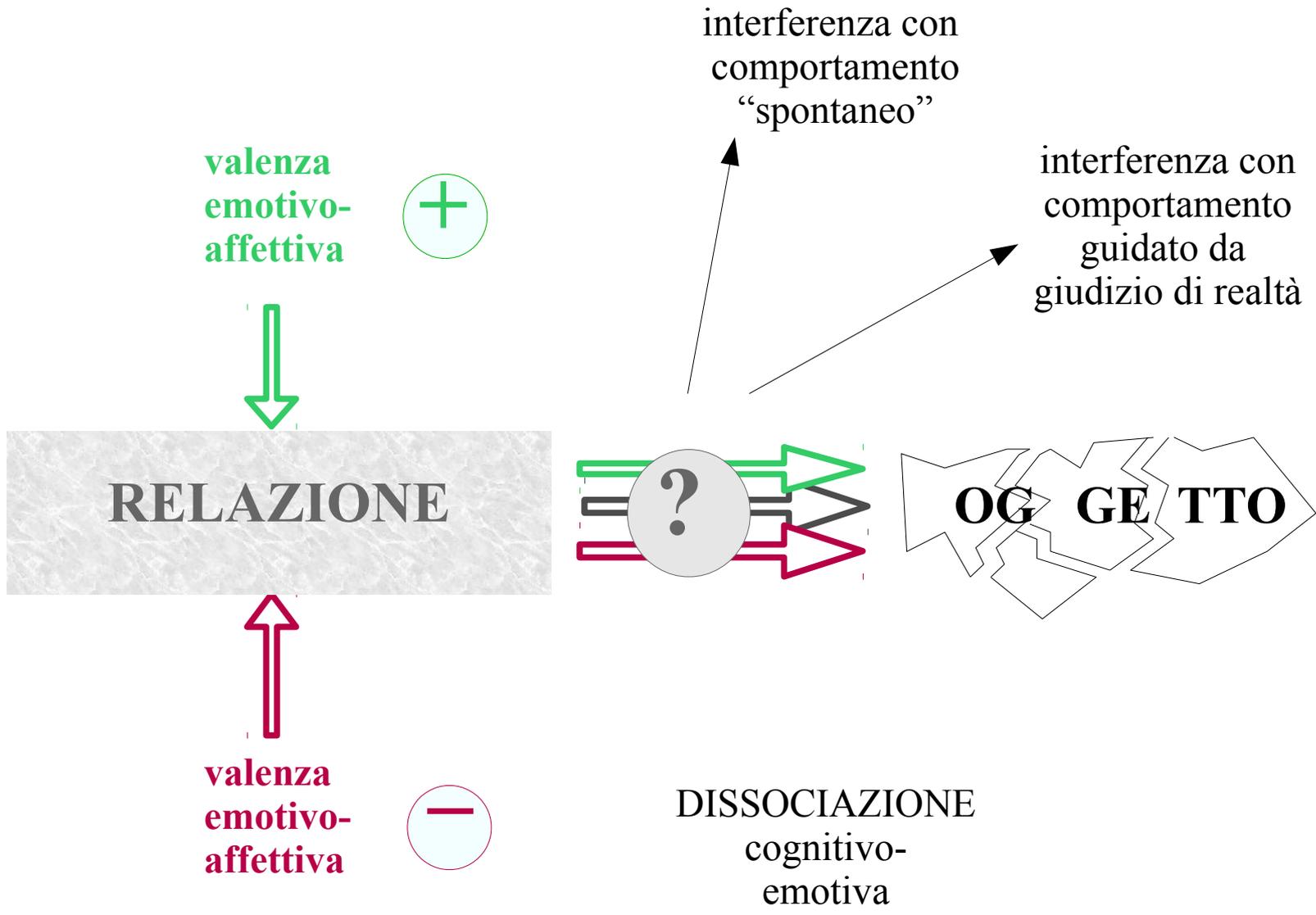
RELAZIONE



valenza  
emotivo-  
affettiva



**OGGETTO**



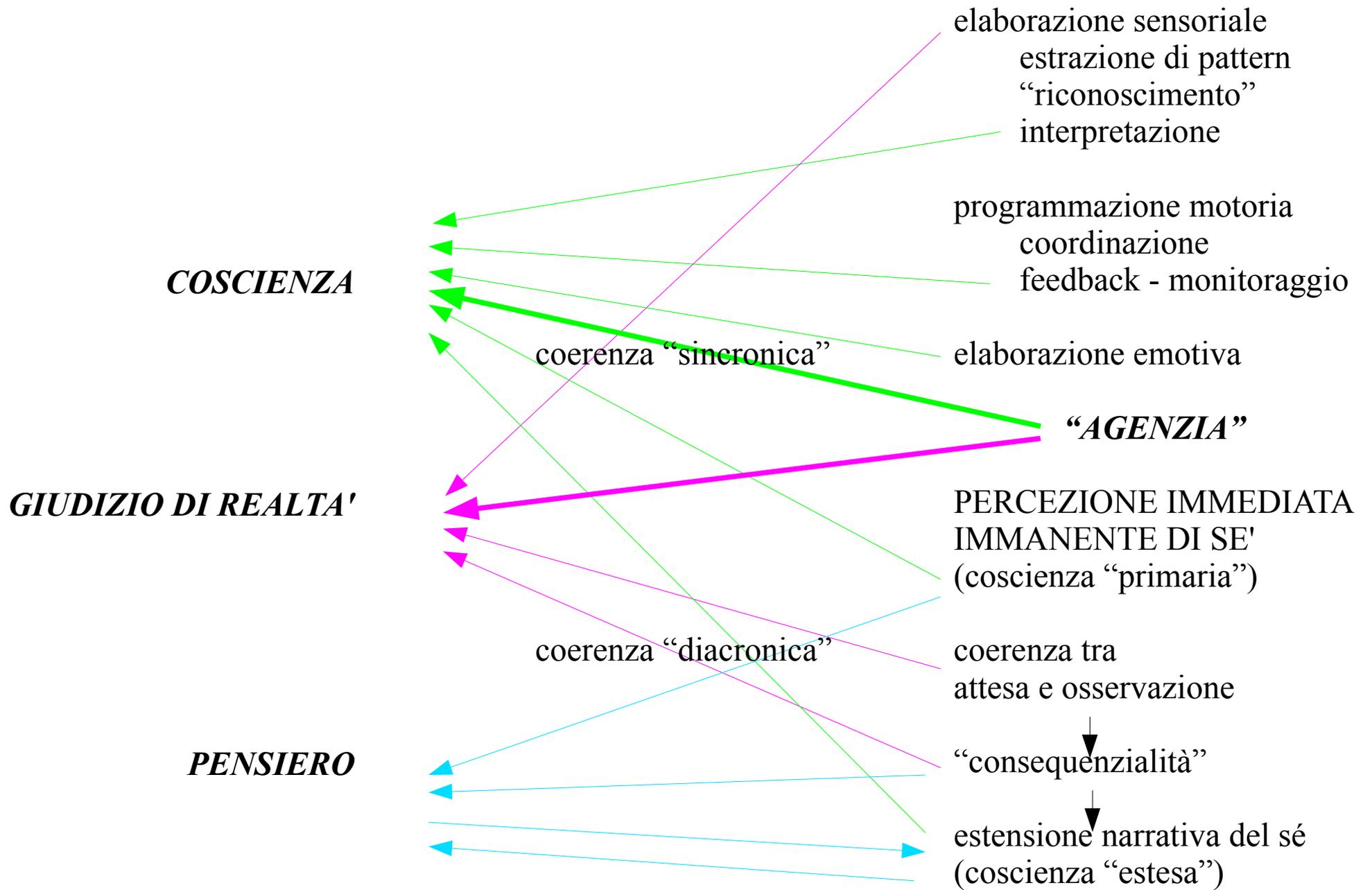
## *coscienza “primaria” e “estesa”*

- l'animale che ha un cervello dovrebbe avere simili capacità
- ovviamente la chiarezza, complessità e coerenza dell'immagine di sé e della realtà dovrà essere ridotta
- ma, specialmente in animali evoluti, chiaramente deve esserci una forma di coscienza in termini di:
  - percezione del proprio corpo, della posizione
  - percezione di dolore e emozioni
  - percezione di una “proprietà” delle proprie azioni
- una forma di coscienza (più o meno sommaria)  
di essere *qui ed ora*, provare sensazioni, emozioni, agire  
(*coscienza primaria*)

## *coscienza “primaria” e “estesa”*

*che c'è in più nell'essere umano?*

- la gestione organica del **tempo**: riordinare gli eventi in sequenze temporali e causali, su diverse scale temporali
- la capacità di manipolare il tempo come fosse uno spazio, nel quale ci si può muovere avanti e indietro
- la capacità di prefigurare grazie a queste strategie complesse su diverse scale temporali
- la cognizione della persistenza degli oggetti (>18-24 mesi), e la cognizione della realtà e di sé non solo **qui e ora**, ma
- la cognizione della realtà come un qualcosa che evolve nel tempo, con relazioni causali anche su tempi molto lunghi
- la cognizione di sé come essere unitario e persistente nel tempo (diacronico), come soggetto di una **storia**
- in altre parole la capacità di **narrare una storia** su di sé e sulla realtà (**coscienza estesa**)



# *Schizofrenia*

Indica la frammentazione mentale, la separazione (incoerenza, mancanza di consequenzialità, contraddizione) della sfera cognitiva rispetto a volizione, comportamento, emozione.

*da non confondere con le "personalità multiple": è una scissione, non è duplicità*

il decorso è caratterizzato da:

episodi psicotici

delirio, "delusions" (convinzioni assurde)

allucinazioni

pensiero incoerente

disturbi della memoria

confusione mentale

**SINTOMI POSITIVI**

rispondono molto bene  
a farmaci e trattamenti

prodromi (fase che precede il primo episodio psicotico) e fasi intercorrenti

inadeguatezza e isolamento sociale

idee strane

trascuratezza

piattezza affettiva

**SINTOMI NEGATIVI**

quanto più evidenti e dominanti,  
tanto più **NEGATIVA** la prognosi

sono presenti alterazioni patologiche riscontrabili in buona parte dei casi:

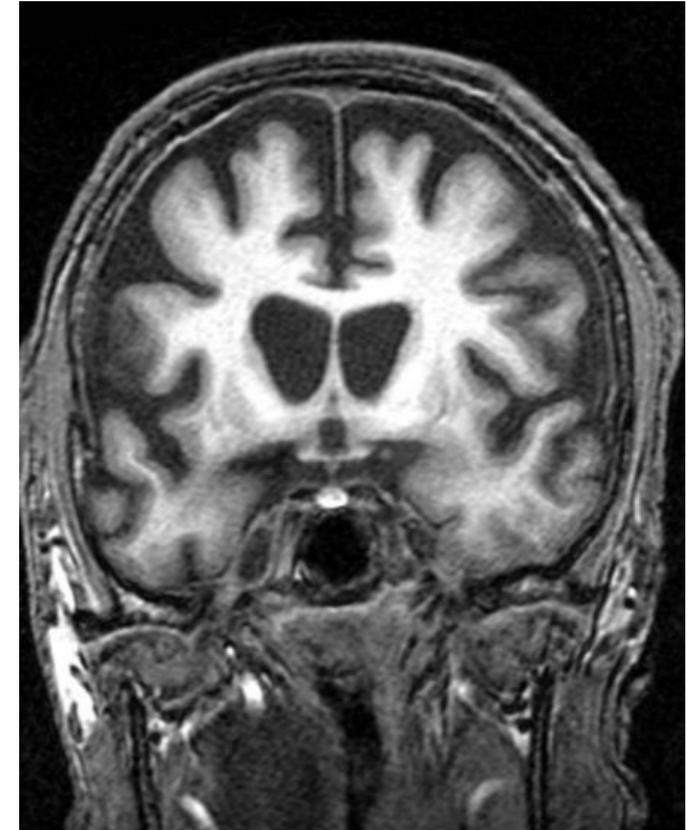
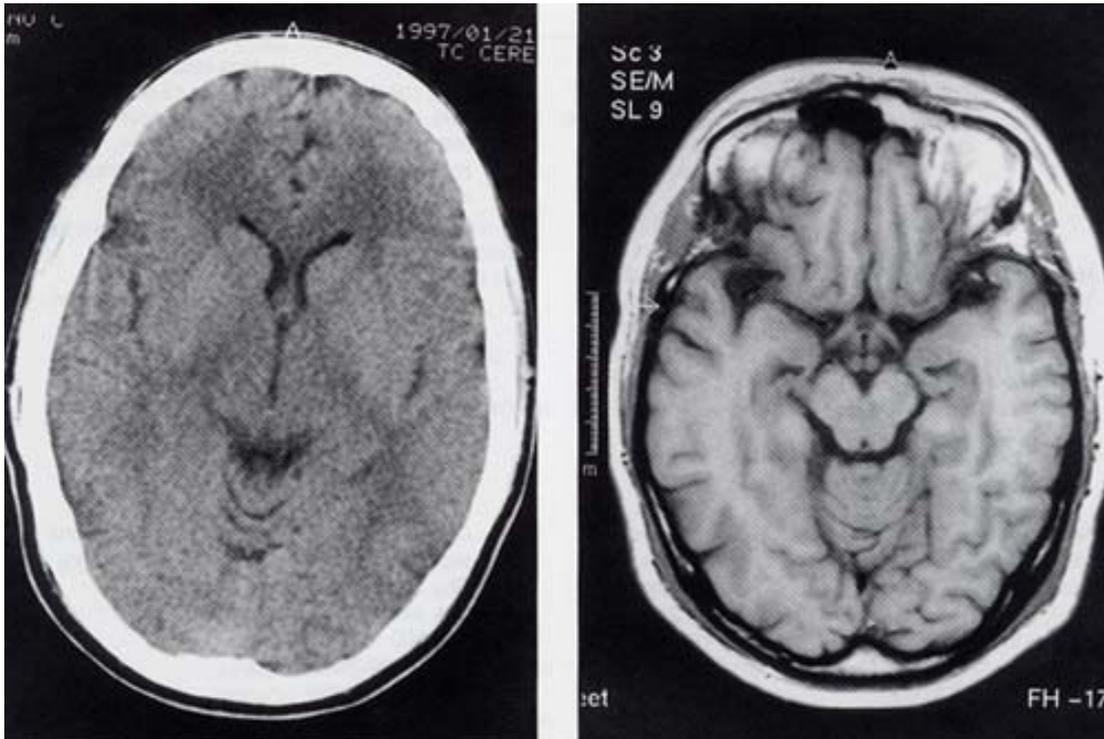
- ◆ ridotto flusso ematico a globus pallidus e lobi frontali
- ◆ ridotto spessore della corteccia temporale mediale e dell'ippocampo
- ◆ aumento del volume dei ventricoli (III e laterali) e della larghezza dei solchi corticali
- ◆ pochi neuroni positivi per NO-sintetasi nella placca subcorticale (apparente disturbo della migrazione, più profonda)

insomma segni di disturbo della organizzazione corticale frontale

# ANOMALIE STRUTTURALI

ALLARGAMENTI DEI VENTRICOLI

ATROFIA CEREBRALE



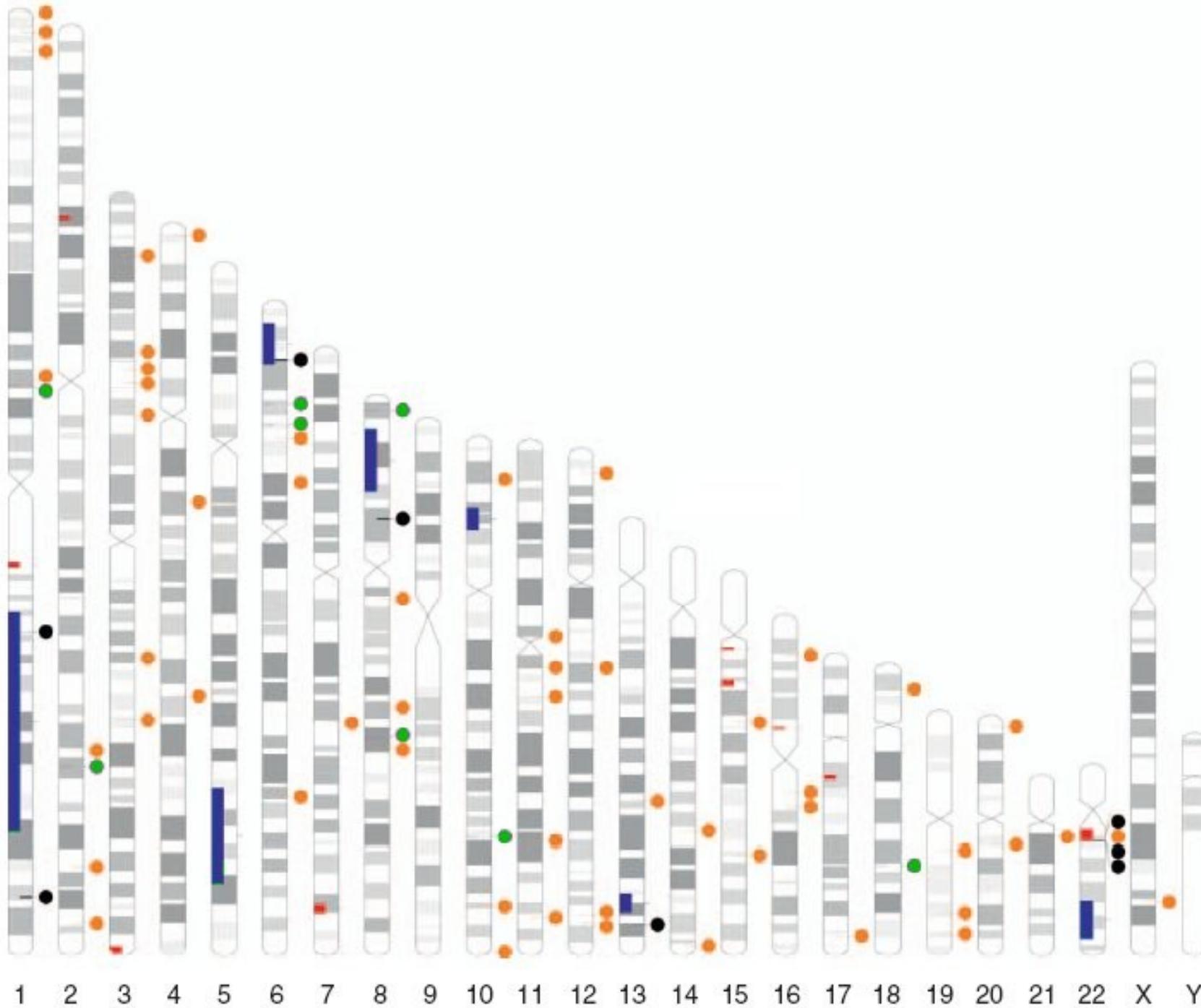
è riconoscibile una predisposizione genetica

grado di parentela	nessuno	3° grado	2° grado		1° grado				•
relazione con soggetto schizofrenico	popolaz.	cugino	zio/nipote	fratellastro	genitore	fratello	figlio	gemello dizigote	gemello omozigote
percentuale di geni condivisi	<b>?</b>	<b>12.5%</b>	<b>25%</b>		<b>50%</b>				<b>100%</b>
probabilità di sviluppare schizofrenia nel corso della vita	<b>1%</b>	<b>2%</b>	<b>2-5%</b>	<b>6%</b>	<b>6%</b>	<b>9%</b>	<b>13%</b>	<b>17%</b>	<b>48%</b>

l'associazione familiare riguarda anche disturbi della personalità che ricordano i sintomi negativi della schizofrenia ("schizofrenia latente", isolamento e disadattamento sociale, trascuratezza, piatezza affettiva)

Frequenza di schizofrenia e patologie collegate in genitori di bambin adottati	genitori biologici		genitori adottivi	
	bambino schizofrenico	bambino controllo	bambino schizofrenico	bambino controllo
schizofrenia cronica	<b>2.9%</b>	<b>0%</b>	1.4%	1.1%
schizofrenia latente	3.5%	1.7%	0%	1.1%
schizofrenia di tipo incerto	<b>7.5%</b>	<b>1.7%</b>	1.4%	3.3%
<b>totale</b>	<b>14.0%</b>	<b>3.4%</b>	2.7%	5.5%

- Linkage Peaks
- Candidate Genes
- GWAS results
- CNV
- *de novo* mutations

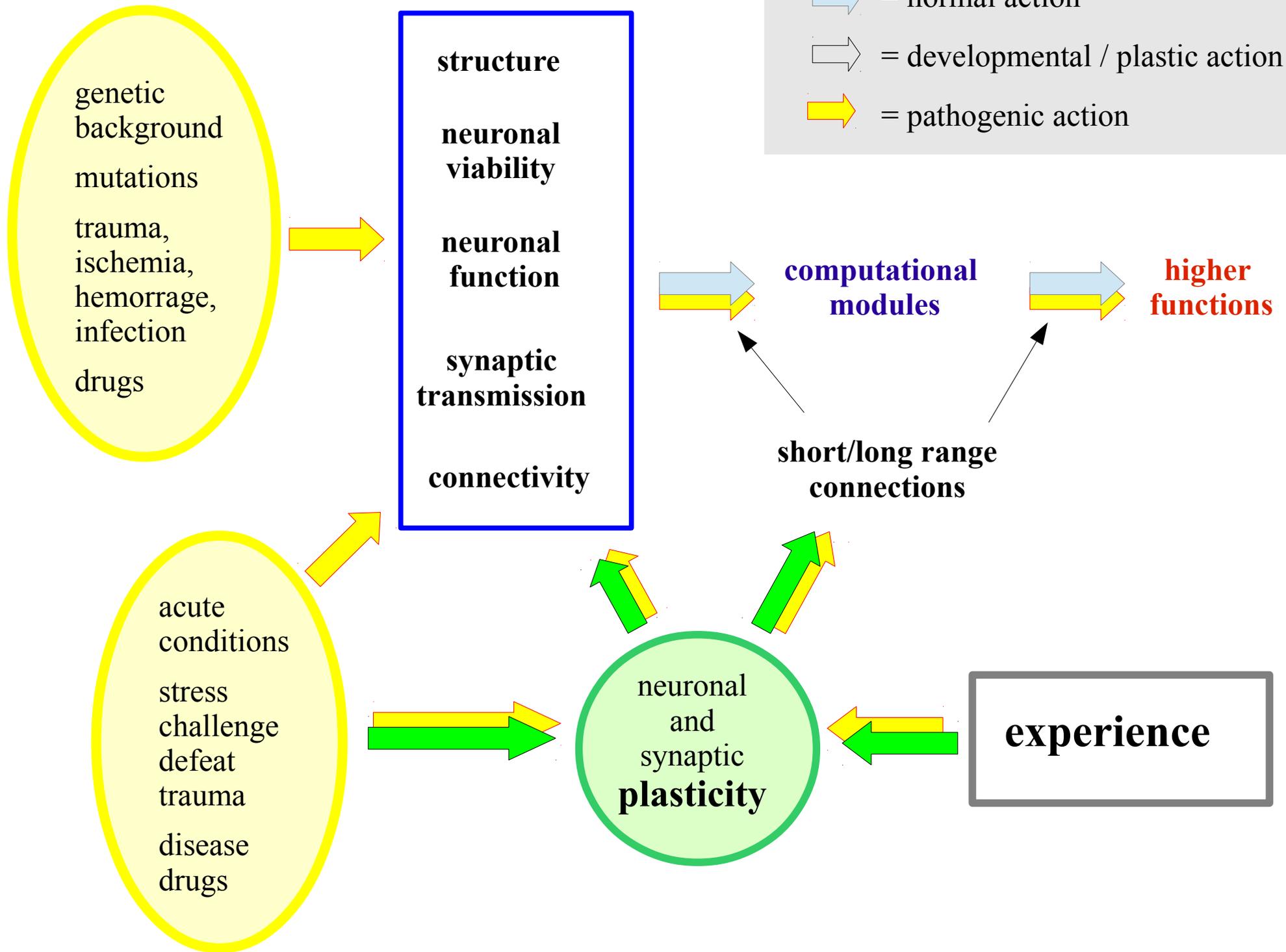


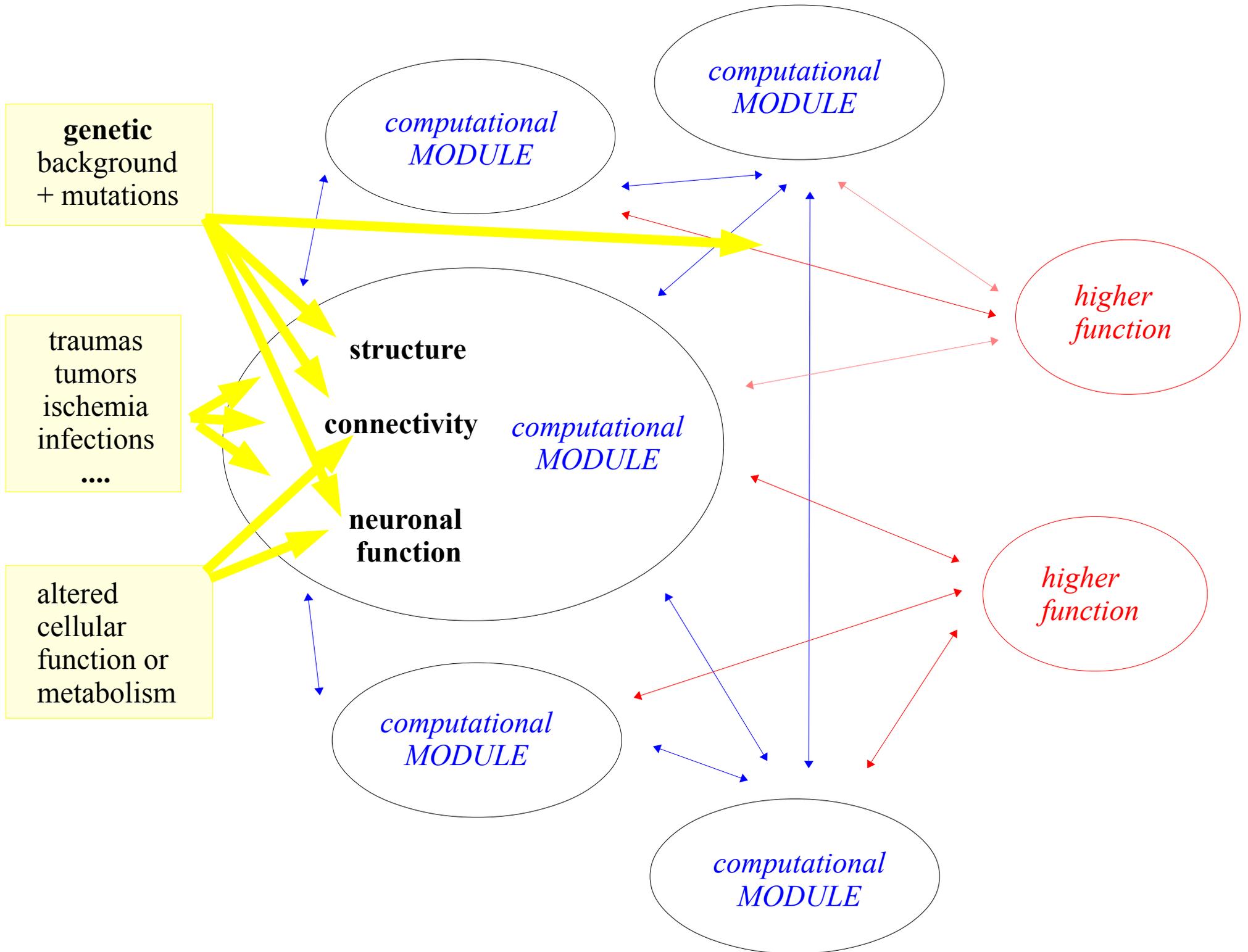
## dissociazione

- tra le sfere emotiva e cognitiva
- dal proprio corpo
- dalla percezione della propria “agenzia” rispetto a
  - la percezione di se stesso (“disembodiment”)
  - le proprie azioni (catatonia, essere comandato/controllato)
  - il linguaggio interiore (sentire voci)
  - i propri pensieri (pensieri intrusivi, voci intrusive)
- dalla coscienza di sé  
e dal proprio Sé

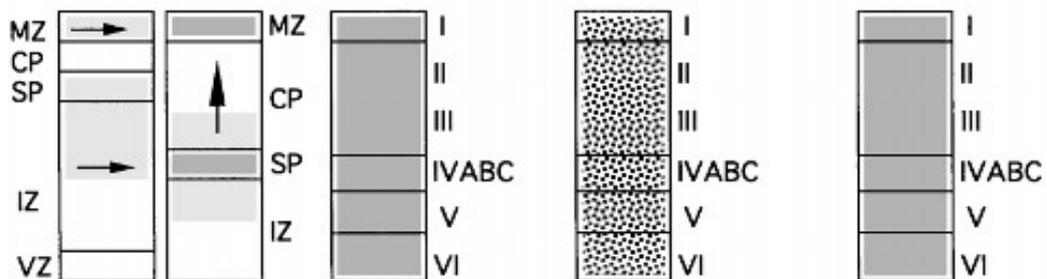
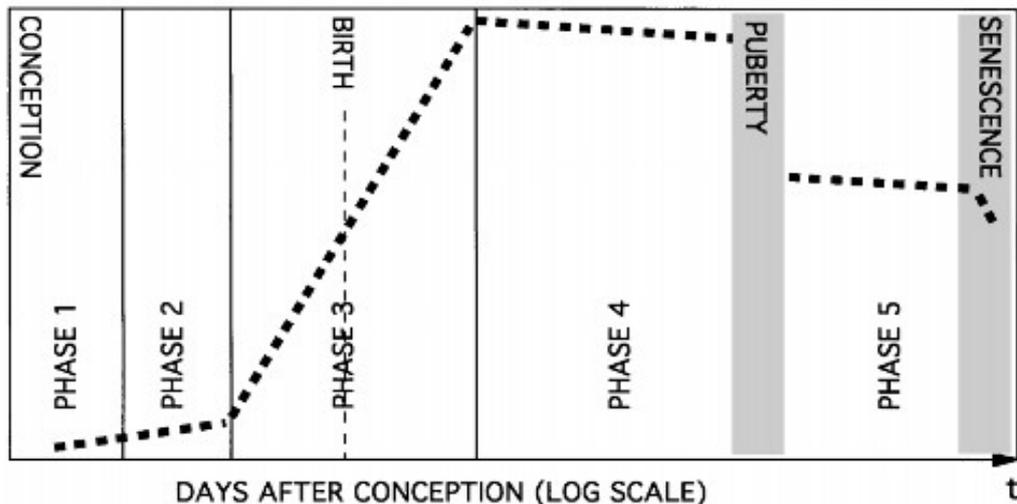
si accompagna in genere a  
paura / fantasia / desiderio / angoscia di

- disintegrazione
- annichilimento
- distruzione





## SYNAPTOGENESIS IN ALL LAYERS OF PRIMARY VISUAL CORTEX



Changes in the relative density of synapses in the human cerebral cortex as a function of days after conception expressed on a log scale on the abscissa ( $t$ ).

Data are from Huttenlocher and Dabholkar (1997). Only phases 3, 4, and 5 are represented here.

— = primary visual cortex,  
 - - - = prefrontal cortex

## SINAPTOGENESI in corteccia

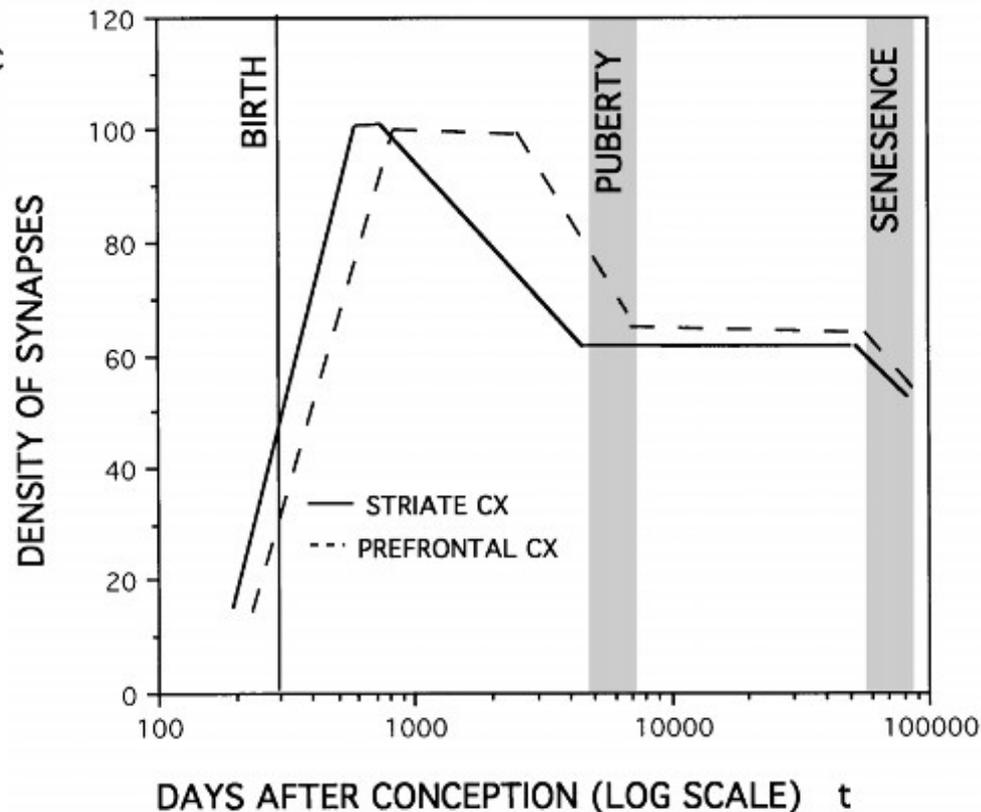
il numero di sinapsi cresce fino a circa 3 anni

poi decresce (PRUNING)

in corteccia visiva (che matura prima) mentre resta alto in corteccia prefrontale (quella incaricata delle funzioni superiori) dove **si riduce IN ADOLESCENZA**)

NB: la **riduzione delle sinapsi (PRUNING)** corrisponde a **MATURAZIONE!!**)

## SYNAPTOGENESIS IN HUMAN CEREBRAL CORTEX



i polimorfismi (SNIP) identificati da GWAS hanno frequenza 20–80% nella popolazione generale e rendono conto di un aumento minimo del rischio.

Molti di questi SNP sono in geni specifici, ma come cambiano la loro funzione? Questo per ora non aiuta a capire la patologia

Le variazioni di numero di copie (CNV) sono estremamente rare, hanno grande effetto

(rischio di SZ aumentato molte volte): forse possono aiutare a capire.

Ma sono molto rare: idee che ne derivino possono essere generalizzate?

Risultato complessivo:

l'ereditarietà della schizofrenia resta in gran parte inspiegata

*“Eccitanti” quanto si voglia, questi risultati illustrano*

*l'enigma della genetica della schizofrenia:*

*le mutazioni de novo non spiegano la familiarità,*

*che è la motivazione stessa di una ipotesi genetica della schizofrenia.*

*E comunque vanno confermati su più larga scala*

# EPIGENETICA della schizofrenia

E' chiaro che l'ambiente gioca un ruolo nel rischio di sviluppare SZ

***La sregolazione epigenetica*** del genoma

e l'insulto diretto al SNC

sono presumibilmente i meccanismi principali  
che mediano gli effetti ambientali prenatali  
(e.g., virus, alcool, carenze nutrizionali)

i fattori postnatali (e.g., stress, urbanizzazione, uso di cannabis)  
possono anch'essi agire sul rischio attraverso un potenziamento  
della vulnerabilità di circuiti cerebrali implicati in SZ

in animali sperimentali:

la cura materna modula l'espressione genica

con il risultato che varia stabilmente

il quadro di espressione del recettore dei glicocorticoidi nell'ippocampo,

si stabilisce una maggiore vulnerabilità allo stress

e una serie di altre caratteristiche comportamentali

nei bambini:

cure materne inadeguate combinate con sovraprotezione (controllo anaffettivo)

aumentano i rischi di depressione, dipendenza, ADHD,

disturbo ossessivo-compulsivo, disordini d'ansia e tratti antisociali nell'adulto.

si riscontra una correlazione lineare negativa tra livelli di CRH

nel liquido cefalorachidiano e i livelli di cura parentale.

buone cure materne correlano con una riduzione dei tratti ansiosi

e ridotta risposta salivare di cortisolo in risposta allo stress.

si accumulano sempre più evidenze a sostegno dell'idea che

**il controllo dinamico della conformazione della cromatina costituisce il link tra *ambiente esterno* e *espressione* e attività *genica***

questo vale non solo per i patogeni ambientali chimici o biologici

ma anche per le esperienze psicosociali