

Lezione 1

Contenuti

- Neuroscienze Cognitive **Cognitive Neuroscience**: the biology of the mind
Gazzaniga

Storia delle Neuroscienze

La parola neuroscienze e' un neologismo (1972) da uno scienziato studioso della mielina. Fonda un istituto al MIT.

Studia le basi neurobiologiche delle funzioni mentali.

E' un approccio altamente multidisciplinare basato sulle nuove tecnologie.

L'interesse per il cervello risale alla civiltà egizia.

Successivamente i Greci discutono dell'anima:

- Platone -> anima *immortale* -> anima razionale collocata nel **cervello**
- Aristotele -> anima *sostanzialistica* -> anima collocata nel **cuore** -> vasi sanguigni come nervi

Avevano capito che il l'*anima* era alla base del movimento e del pensiero

Dopo Cristo lo scienziato ellenista Galeno scopre i nervi attraverso esperimenti sugli animali.

Inoltre scopre la *corteccia* cerebrale conandone il nome stesso.

Purtroppo localizza l'anima nel pneuma (fluido) all'interno dei ventricoli cerebrali.

Concezione sopravvissuta fino al 1800.

Le prime **illustrazioni** anatomiche compaiono con Leonardo Da Vinci.

Galvani scopre la natura **elettrica** non del cervello (non si sa come mai) ma dei nervi (per caso).

Franz Joseph Gall:

Frenologia - Cervello alla base delle **attitudini** psicologiche.

Ogni capacità trova la sua localizzazione in parti specifiche del cervello (*localizzazione-ismo*). Il cervello secondo lui sono 35 organi messi assieme.

Le parti più usate si ingrandiscono, modificando il cranio.

Osservando la forma del cranio e' possibile dedurre la personalità.

Considerata scientifica fino al nazismo.

In Italia la frenologia viene personificata da Cesare Lombroso.

Sulla base di queste teorie vengono creati i *manicomi criminali*.

Si nasce delinquenti e questi vengono riconosciuti da tratti cranici (Stigmata Atavistiche, che definiscono diverse *specie* umane).

Lezione 2

Localizzazionismo e antilocalizzazionismo

Antilocalizzazionismo - Cervello come unita' indivisa o Campo Aggregato

- Flourens:
Effettuando lesioni ad aree diverse nei cervelli dei piccioni non si osservano modificazioni comportamentali.

Flourens utilizzo' un metodo sbagliato:

I comportamenti del piccione sono molto semplici ed istintivi, l'unico modo per modificarle sarebbe rimuovere parti massicce della corteccia o intaccare selettivamente quella motoria

- Lashley:
Studia i ratti nei labirinti e la loro capacita' di apprendimento al suo interno. Il comportamento si modifica non in base alla posizione del tessuto rimosso ma dalla quantita'.
Secondo lui le parti del cervello partecipano equamente ad ogni capacita':
Equipotenzialita'

I risultati che ha ottenuto sono dovuti al fatto che il circuito della memoria sia ampiamente distribuito nel cervello.

Paradigma

Ripetute esposizioni ad un labirinto.

Variabili indipendenti:

1. Difficolta' del labirinto 2. Zona dell'ablazione 3. Quantita' dell'ablazione

Evidentemente Lashley non ha intaccato la regione *paraippocampale*, altrimenti si sarebbe accorto che li' si trova la capacita' di orientamento spaziale.

Localizzazionismo

- Jackson (inizio del '900)
Inizia ad intuire le prime mappe somatotopiche e motorie (*homunculus motorio*)
Studia i pazienti epilettici (attivita' elettrica parossistica (molto alta) che parte da un focolare e si diffonde a regioni limitrofe)

La *marcia Jacksoniana* e' il nome che e' stato dato alla diffusione progressiva dell'attivita' elettrica nel cervello e quindi nel corpo durante un attacco epilettico

Si rende quindi conto che il cervello e' localizzato, ma anche che esiste una complessita' che fa in modo che alle stesse lesioni possano corrispondere diversi stimoli

Inoltre si accorge che c'e' una dissociazione tra comportamento volontario e involontario (un paziente che prova a grattarsi non riesce a farlo, ma se gli prude puo' grattarsi involontariamente)

- Fritsch & Hitzig (1870)
Stimolano elettricamente porzioni della corteccia motoria di soldati feriti e poi di cani, accorgendosi che:
provocano contrazioni motorie **specifiche**
- Penfield & Rasmussen (1950)
Nobel - Costruiscono i primi homunculus attraverso esperimenti neurochirurgici

Neurologi

Dal 1850 alla Seconda Guerra Mondiale si localizza in Europa.

- Paul Broca - 1861
Un paziente con una cancrena alla gamba non riesce ad articolare il linguaggio, a causa di una lesione all'area di Broca - *Afasia*

L'area di Broca gestisce la programmazione fono-motoria, ed e' un'area della corteccia premotoria.

Broca si rende conto che il linguaggio e' una funzione complessa, dato che i pazienti comprendono tutto, nonostante non riescano a parlare.
- Wernicke - 1876
Scopre che una lesione nell'*area di Wernicke* non riesce piu' a comprendere o a rappresentare semanticamente il linguaggio.

- Purkinje - (si pronuncia a caso)
Descrive la prima cellula nervosa

Oltre alle cellule nervose scopre:

1. Plasma
2. Ghiandole sudoripare
3. Movimenti della pupilla in funzione della luce
4. Impronta digitale
5. Effetti dell'oppio
6. Tuboli seminiferi nei testicoli

Insomma e' un figo e alla Proverbio piace

- Brodmann - 1909

Struttura citoarchitettonica del cervello - 52 aree di Brodmann

Attraverso la colorazione di Nissl e un microscopio scopre che le strutture di diverse aree sono diverse tra di loro.

(Vanno sapute tutte le aree di Brodmann con tutte le funzioni :)

La divisione attuale non e' citoarchitettonica ma **funzionale**

- Golgi

Colorazione attraverso l'argento (diventa nero)

Golgi non comprese il meccanismo della trasmissione nervosa.

Lo scopre invece Cajal

- Cajal

Ruba a Golgi l'idea di colorazione di Golgi e scopre la trasmissione elettrica tra i neuroni.

- Sherrington

Scopre le **sinapsi** e da' loro il nome

Scopre anche l'**arco riflesso**

- Monakow

Fonda il concetto di **Diaschisi**: *Riduzione nella funzionalita' di una regione del cervello in seguito all'interruzione di una via remota afferente.*

1. Diaschisi Corticospinale: Lesione alla corteccia, riduzione della funzionalita' della neuroni della fascia spinale
2. Diaschisi Commissurale
3. Diaschisi Associativa

Figure folkloristiche

- Goltz - 1881

Anti-localizzazionista Rimuove quasi meta' cervello ad un cane senza osservare 'effetti'.

- Head - 1904

Si seziona il nervo radiale da solo

Figure chiave

- Thorndike

Condizionamento Operante Si rende conto dell'importanza dell'ambiente nella modulazione del comportamento

- Watson
Esperimenti sul piccolo Albert.
Forza delle **associazioni**
- Miller
Modello della memoria di lavoro (*Il magico numero 7 + o - 2*)
- Chomsky
Grammatica universale
1. Struttura superficiale del linguaggio 2. Struttura profonda
Basi biologiche nella comunicazione
Trova molte somiglianze nella struttura profonda delle varie lingue.

Lezione 3

La nascita delle Neuroscienze Cognitive

Le neuroscienze assorbono influenze dalla psicologia cognitiva, e grazie alle nuove tecnologie iniziano le prime scoperte.

- Carmel Conference - 1985
Viene coniato il nome Neuroscienze Cognitive
Intervento dell'informatica ->
Connessionismo:
Approccio che tenta di simulare la mente.
Non produce conoscenza.

Intervento dell'ingegneria Utilizza l'IA per risolvere problemi del mondo.

Personaggi

- Desimone - Neurofisiologia
- Leone - TMS
- Naatanen - MEG
- Hubel&Wiesel - Nobel per scoperte sulla corteccia visiva
- Tulving - Memoria episodica
- Damasio - Anomia e corteccia pre-frontale medio-ventrale(vmPFC) sensazioni fisiche associate alle emozioni
- Ungerlieder - Via ventrale e dorsale
- Milner - Amnesia e legame con la corteccia mediale dell'ippocampo
- Warrington - Agnosia
- Rafal - Sindrome di Balint
- Robertson - Asimmetrie emisferiche

- Goldman-Rakic - Corteccia prefrontale

Gli Italiani

- Rizzolatti - Neuroni Specchio - Studia con metodo neurofisiologico
- Berlucchi - Procedura chirurgica per pazienti epilettici - Sezione del corpo calloso
-> Consente inoltre di osservare gli emisferi separati
- Maffei - Funzioni della corteccia visiva
- Bisiach - Scopre una particolare disfunzione del sistema parietale che impedisce la rappresentazione immaginativa dello spazio visivo di sinistra

Differenza tra

- **Neuropsicologia / Neurofisiologia**
- Neuropsicologo Clinico / Neurologo

Metodi

- Neurofisiologia
Mette in relazione parametri fisiologici con stati mentali ed emotivi
 1. EEG *spettro e tracciato* - riflette lo stato di *arousal*
 2. EP, MEP e ERP - potenziali evocati correlati ad eventi sono basati sull'EEG
La differenza tra potenziali evocati e potenziali correlati ad eventi e' principalmente storica, la seconda denominazione e' utilizzata per riferirsi a studi cognitivisti
 3. EKG - Elettrocardiogramma
 4. Frequenza respiratoria
 5. Risposta elettrodermica o Riflesso Psicogalvanico (SCR *skin conductive response*)
 6. Mobilita' Gastrointestinale
 7. MEG - Magnetoencefalografia

Esempi

- a. Esperimento della musica atonale (abbassamento del battito e aumento della pressione - *bradycardia*)
 - b. Effetti della frustrazione e dell'apprezzamento sui pattern cardiaci
 - c. Presentazione di immagini *emotive*
- Tecniche di osservazione del comportamento
Studio delle differenze emisferiche attraverso le differenze comportamentali bilaterali.

Presentazione Tachistoscopica

Per ottenere informazioni su un singolo emisfero nel caso della corteccia visiva, e prevenire lo spostamento dell'informazione bisogna:

1. Tenere fermo completamente il soggetto
2. Misurare i movimenti oculari

3. Fare in modo che il target non vada in fovea
Si puo' usare con stimoli visivi, tattili o uditivi.

Misuro:

1. Velocita' di risposta
2. % di risposte corrette o *hits* (errore *alfa* o 0 o *accuratezza*)
3. % di falsi allarmi (errore *beta* o 1)

Esempi:

1. Esperimento coi tempi di reazione nell'**analisi di categorie** di stimoli diversi (presentati contemporaneamente nei due campi visivi)
2. **Paradigma di Posner** - 1967 Soggetto osserva due stimoli e li identifica come uguali o diverse sulla base di 4 condizioni:
 1. Stessa lettera
 2. Stessa lettera ma forma diversa (M m)
 3. Stessa categoria (consonanti o vocali)
 4. Diverse categorie
3. **Priming** Facilitazione del riconoscimento
Completamento di parole previa rappresentazione consapevole o no di immagine o parola correlata porta a una diminuzione del tempo di reazione
Da informazioni sulla rappresentazione semantica interna
4. **Test di Stroop**
Il lettore esperto legge automaticamente
Parola rosso scritta in verde da' una reazione piu' lenta per la categorizzazione del colore della lettera rispetto a rosso scritto in rosso
I pazienti con lesioni alla corteccia prefrontale falliscono nel compito (mancanza di controllo dell'inibizione)
5. **Paradigma di Sternberg** - 1966
Il compito di riconoscimento rallenta proporzionalmente al numero di item presentati assieme al target
Indica che lo scanning della memoria di lavoro e' seriale
6. **Riconoscimento di una lettera in una parola**
L'accuratezza diminuisce nel momento in cui la parola non ha senso.
Quindi il cervello rappresenta la parola come un item unico.
Se volessimo utilizzare questo paradigma nelle neuroscienze cognitive dovremmo osservare una zona specifica e notare se si attiva maggiormente alla presentazione di una parola con o senza senso.

Lezione 4

Metodi di neuroimmagine

La risoluzione temporale interessante per lo scienziato neurocognitivo e' il *millisecondo*

La risoluzione spaziale interessante e' quella dell'organo intero

Metodi Neurofisiologici

-> Risoluzione temporale ottima

- **Imaging Ottico** Vengono proiettati fasci di luce quasi infrarosso sulla testa di una persona mentre questa e' impegnata in un compito e si osservano i fasci di luce in uscita. Zone piu' attive diffondono di piu' la luce.

Funziona perche' zone piu' attive hanno piu' sangue che diffonde meglio la luce.
Invasivita' nulla.

Le tecniche migliori per lo scienziato neurocognitivo sono:

- **Elettro-Encefalografia (EEG)**
Misura i potenziali piu' elettrici spontanei del cervello che derivano degli scambi post-sinaptici
Risoluzione temporale al millisecondo
Risoluzione spaziale modesta, va combinata con altro (meg?)
- **MEG**
Rileva i potenziali magnetici. Risoluzione temporale eccellente (millisecondi)
Invasivita' nulla.
Ottima risoluzione spaziale.

-> Risoluzione temporale modesta.

- **TMS** Perturbazione dell'attivita' neuronale. Permette di osservare le funzioni dell'area eccitata/inibita.
- **Risonanza magnetica funzionale (fMRI)**
Visualizza l'anatomia dell'organo.
Non e' invasiva ma e' molto rumorosa.
Se e' funzionale non vediamo solo la fotografia ma anche lo stato di attivazione dell'organo.
Risoluzione spaziale a livello dell'organo (non della cellula) Perde in risoluzione spaziale, a causa della lentezza del movimento del sangue. E' sui 5 secondi, considerata comunque *buona*

Pet (tomografia ad emissione di positroni)

Risoluzione temporale *bassa*

Invasività media, poiché vengono iniettati isotopi.
Molto poco usato nella sperimentazione rispetto all'fMRI

-> Risoluzione temporale nulla.

Metodi Neuropsicologici

- Lesioni spontanee
- Lesioni indotte

Metodo Invasivi

- Test di Wada
Iniezione di un anestetico ad un paziente sveglio.
Produce l'inattivazione transitoria unilaterale di un emisfero.
Viene applicato su pazienti ai quali va asportato un pezzo di corteccia per malattie (epilessia)
Permette di valutare i danni successivi alla rimozione, determinando la posizione di determinate funzioni come il linguaggio.
Risoluzione spaziale a livello emisferico
- Terapia Elettroconvulsivante (TEC, elettroshock)
Perturbazione molto intensa e prolungata delle regioni del cervello.
Provoca amnesia, utilizzata per migliorare forti disturbi di personalità causati da traumi o eventi.
Provoca danni gravi alla corteccia.
Può essere anche unilaterale

- Ablazioni, lesioni e sezioni

Lesione

Utilizzata negli anni '60 per comprendere le funzioni di aree specifiche.
Ad esempio è servita per scoprire il ruolo dell'ipotalamo nella gestione dell'appetito. Ci si trovano infatti il centro della sazietà (centro ventro mediale dell'ipotalamo) e della fame (parte laterale dell'ipotalamo).

Ablazione

Utilizzata per trattare epilessia, la può attenuare ma ci sono conseguenze ad esempio:

Paziente HM - amnesia dopo ablazione nell'ippocampo e nella corteccia temporale mediale e amigdala,

Paziente JW - commissurotomia parziale o totale del corpo calloso, l'attacco epilettico coinvolge solo un emisfero e il paziente non perde conoscenza.

Provoca sindrome da disconnessione emisferica, osservata attraverso la *presentazione tachistoscopica*, esperimento su JW su zampa di gallina e paesaggio innevato)

- Esame anatomo-patologico post-mortem
Si mette l'animale in particolari condizioni e poi si osserva l'effetto sui tessuti dopo che l'animale e' stato sacrificato.

Esempi:

Esperimenti di Hubel e Wiesel - 1977

Le ipercolonne nelle aree visive in animali normali sono simili tra loro.

Ma se dopo pochi giorni di vita un gatto viene privato della sensibilita' della vista da un occhio, due settimane prima del sacrificio dell'animale si inietta un isotopo radioattivo, e dopo la morte si osserva al microscopio la struttura citoarchitettica dell'area visiva, si osserva che *le ipercolonne dell'occhio privato sono molto piu' sottili e piccole, mentre quelle dell'occhio sano sono piu' grosse e spesse*

Cio' che non e' stato stimolato non si e' sviluppato.

Questo avviene solo in una finestra critica dello sviluppo, nel cervello adulto c'e' deprivazione delle cellule neuronali ma non un annullamento totale come nel neonato.

- Registrazione neurofisiologica

Da cellula singola o multiple

1. Mappatura retinotopica e tonotopica

Macaco istruito a fissare il centro con del succo di frutta.

Flash di luce presentati nel campo visivo destro o sinistro osservando la scarica di cellule nella corteccia visiva in base al rapporto tra il suo campo recettivo e la posizione dello stimolo.

Attraverso questo metodo sono state mappati i campi recettivi dei neuroni visivi e uditivi.

L'osservazione della scarica della cellula bersaglio viene osservata attraverso un microelettrodo oppure con marker radioattivi

La mappa retinotopica e' organizzata incrociata rispetto al campo visivo

La mappa tonotopica e' organizzata in modo tale che neuroni vicini rispondono a frequenze vicine.

2. Neuroni specchio

Scimmia utilizzata per un esperimento su una corteccia motoria scarica nella corteccia frontale inferiore mentre lo sperimentatore esegue il gesto dell'ingestione ma non ad altri gesti.

- Manipolazioni genetiche

1. Danno all'NMDA

Vengono danneggiati selettivamente dei geni che mappano proteine specifiche. Animali a cui mancano le cellule contenenti i geni del recettore NMDA non hanno capacita' di apprendimento delle condizioni aversive del proprio

ambiente.

2. Esperimento di Tonegawa

Topi in una bacinella piena d'acqua devono trovare una pedana.

I topi privati di NMDA nuotano a caso dimenticandosi dove fosse la pedana.

Negli esseri umani

Si osserva come persone con alleli diversi abbiano diversi comportamenti.

3. Gene COMT nella scelta di possibilita' rischiose o avventurose

4. Gene DRD4 correla all'impulsivita'

5. Gene OXTR (ossitocina) codifica l'attaccamento

Alti livelli di ossitocina codificano protettivita'. Paradigma:

Presentazione di immagini di facce di bambini con diverse espressioni emotive.

Si registrano i potenziali evocati visivi di mamme con figli e di gruppi di controllo.

Le donne in generale differiscono nella risposta in modo correlato al gene OXTR, a prescindere dal numero o dall'assenza di figli.

- Optogenetica

Si stimola con fibre ottiche una certa regione del cervello e si manipola la risposta elettrica nei neuroni illuminandoli di luce blu.

Vengono prodotte manipolazioni geniche attraverso virus innocui che modificano i neuroni facendogli produrre delle proteine appartenenti ad alghe che sono canali ionici che si aprono quando vengono illuminate di luce blu.

1. Studio sull'amigdala

Stimolando l'amigdala si inibisce il comportamento esplorativo.

Esperimento dei topi nella scatola, stanno sempre ai bordi se l'amigdala e' attiva
