

**NEUROBIOLOGIA DEI PROCESSI COGNITIVI
LEGATI ALLA MEMORIA**

MARCELLO ANDRIOLA

www.psicolab.net

Abstract:

Dai tempi antichi l'Uomo cerca scoprire il segreto del "luogo della memoria", perché? Forse perché siamo un po' quello che ricordiamo. Se di qualsiasi esperienza non rimane traccia nei nostri ricordi, quell'esperienza è come non fosse mai esistita. Perciò è importante che dalla memoria a breve termine, le esperienze, per essere ricordate, passino alla memoria a lungo termine. Forse per questo motivo l'Homo sapiens ha cominciato a rappresentare le cose, e più usava la rappresentazione, più si accumulavano le nozioni. Da qui nasce la memoria esterna, non in competizione alla memoria interna, ma progredisce in parallelo. Le neuroscienze cercano di definire il "luogo della memoria" con i mezzi che la scienza mette a disposizione (TAC, FMRI ecc.) e l'informatica cerca di allargare in modo esponenziale (tramite le scienze computazionali) la capacità di accumulare informazioni nel minor spazio possibile col minor consumo d'energia possibile. Nel futuro dell'informatica ci saranno le nanotecnologie che apriranno nuove frontiere e nelle neuroscienze lo sviluppo di nuove tecniche d'indagine neurobiologiche e fisiologiche, consentiranno di scoprire cosa accade all'interno dell'Uomo perché questo possa essere utile per capire come migliorare la qualità della vita di milioni di persone che soffrono di numerose patologie neurologiche. (Morbo di Alzheimer, corea di Huntington, morbo di Parkinson, sindrome di Korsakov, ecc.)

Key Words:

Memoria, memoria a breve,
memoria a lungo termine, l'ippocampo,
Aplysia, localizzazione della memoria,
ri-consolidamento, recettori NMDA,
protein-chinasi.

Neurobiologia dei processi cognitivi legati alla memoria	1
Introduzione	4
1.1 Neuropsicologia e processi cognitivi della memoria	9
1.2 Memoria umana	11
1.3 Memoria dichiarativa	14
1.4 Memoria implicita	15
1.5 Memoria di lavoro	16
1.6 Il cervello che si autoripara	18
2.1 Disturbi della memoria	19
2.2 La misurazione della memoria	20
2.3 Biologia della memoria: dalla registrazione dell'informazione al ri-consolidamento	22
2.4 L'elettroshock e il consolidamento della memoria	26
2.5 Gli esperimenti su <i>Aplysia californica</i>	28
2.6 Ippocampo e memoria umana	36
3.1 Corteccia cerebrale e memoria	38
3.2 Il ri-consolidamento	40
3.3 Il ruolo del sonno nel formare i ricordi	41
3.4 Nuove sul consolidamento della memoria durante il sonno	42
3.5 Differenze individuali della memoria nel cervello	43
3.6 Memoria esplicita e memoria implicita: gli elementi comuni	44
3.7 Differenze individuali della memoria nel cervello	45
Bibliografia	47

INTRODUZIONE

Si può definire la memoria come quel processo mentale mediante il quale parti della nostra esperienza vengono ritenute, immagazzinate e rievocate. I fisiologi descrivono due forme di memoria, con meccanismi di funzionamento distinti e interessanti diverse zone del cervello. Si tratta in realtà di due fasi del processo di apprendimento: la memoria *a breve termine* (o memoria primaria) e la memoria *a lungo termine* (o memoria secondaria). Delle moltissime informazioni registrate dalla memoria a breve termine soltanto alcune vengono fissate da quella a lungo termine. Questo sembra avere una comprensibile ragione nel fatto che è del tutto inutile affollare con informazioni necessarie solo nel breve periodo strutture nervose che hanno ovviamente un limite di capacità d'immagazzinamento.

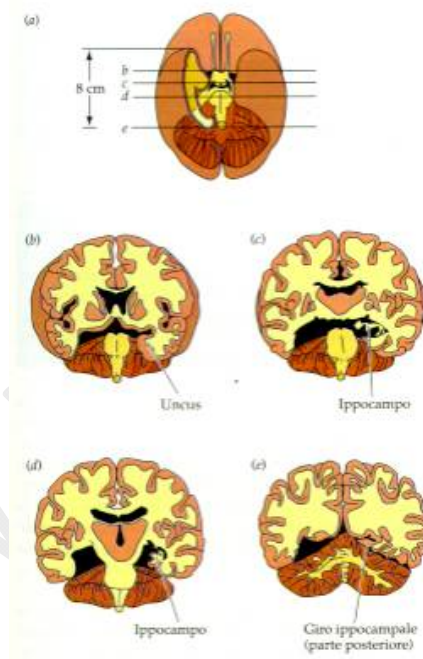


FIGURA1. IPOCAMPO E CORTECCIA TEMPORALE.

La memoria a breve termine rappresenta pertanto qualcosa di labile e l'informazione in essa contenuta viene perduta nell'arco di minuti o di ore a meno di non essere trasferita in quella a lungo termine: l'informazione viene mantenuta nella memoria a breve termine il tempo occorrente per elaborarla. Sostanze che interferiscono con l'attività elettrica del cervello, o l'elettroshock, oppure i traumi cranici provocano tutti la

perdita delle informazioni memorizzate di recente attraverso una disorganizzazione o sospensione dell'attività elettrica della corteccia cerebrale.

La memoria a breve termine comporta cambiamenti transitori delle proprietà elettriche cerebrali e la formazione di «circuiti riverberanti», lungo i quali continuano a rincorrersi i segnali. Le nuove informazioni, in altre parole, comporterebbero una *modulazione reversibile* dell'attività bioelettrica dei neuroni e delle sinapsi, dove queste cellule entrano in contatto l'una con l'altra. L'*ippocampo*, è coinvolto in qualche modo nel processo di memorizzazione delle informazioni e nel loro trasferimento nella memoria a lungo termine. Anche in questo caso, come spesso avviene per le funzioni cerebrali, è difficile distinguere l'importanza relativa di una particolare zona o di uno specifico raggruppamento di cellule nervose da quella dei centri nervosi cui queste cellule inviano le loro fibre. L'*ippocampo*, p. es., proietta i suoi prolungamenti verso il talamo, cioè al di fuori della corteccia e ciò significa che entrambi i centri nervosi sono parte di un circuito essenziale per le funzioni mnestiche. È nozione comune, in ogni caso, che, una volta consolidate, le informazioni della memoria a lungo termine sono quanto di più duraturo esista nelle strutture biologiche di una persona.



FIGURA 2. DONALD O. HEBB (1904-1985) E LE TEORIE "HEBBIANE".

Determinando vere e proprie alterazioni strutturali nella corteccia cerebrale dei lobi temporali e, quindi delle modificazioni permanenti delle sue prestazioni funzionali. In altre parole, diversamente da quanto accade per la memoria a breve termine connessa a modificazioni *dinamiche*, quella a lungo termine dipende da altre di

natura *plastica*. Resta comunque aperta la controversia, in corso sin dai primi anni quaranta, circa il carattere delle modificazioni in questione e in particolare se queste siano localizzabili o meno. Secondo Donald Hebb (1949), esiste una particolare classe di neuroni connessi da sinapsi modificabili dall'esperienza (il neurone pre-sinaptico A e neurone post-sinaptico B si modificano se A partecipa all'eccitazione di B), teoria confermata dagli studi del neurochirurgo Wilder Penfield sui pazienti operati per epilessie gravi. (M. R. Rosenzweig, A. L. Leiman, S. M. Breedlove, 2001) Una teoria affatto diversa, di Karl Lashley, suggerisce invece che i circuiti della memoria non sono localizzati, e quindi identificabili, e che l'immagazzinamento dell'informazione è piuttosto una proprietà «molare» della massa dei neuroni della corteccia cerebrale, una funzione d'insieme, insomma, e non parcellare.

Per Lashley, olistico convinto, era il cervello -o meglio la corteccia- nel suo insieme a codificare le memorie: praticando lesioni in diverse aree corticali dimostrò che gli effetti non dipendevano dalla sede ma dall'estensione della lesione.

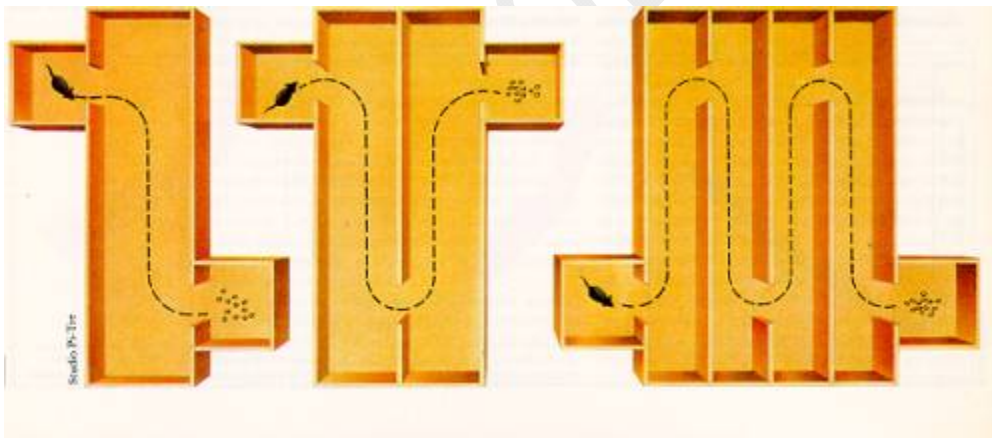
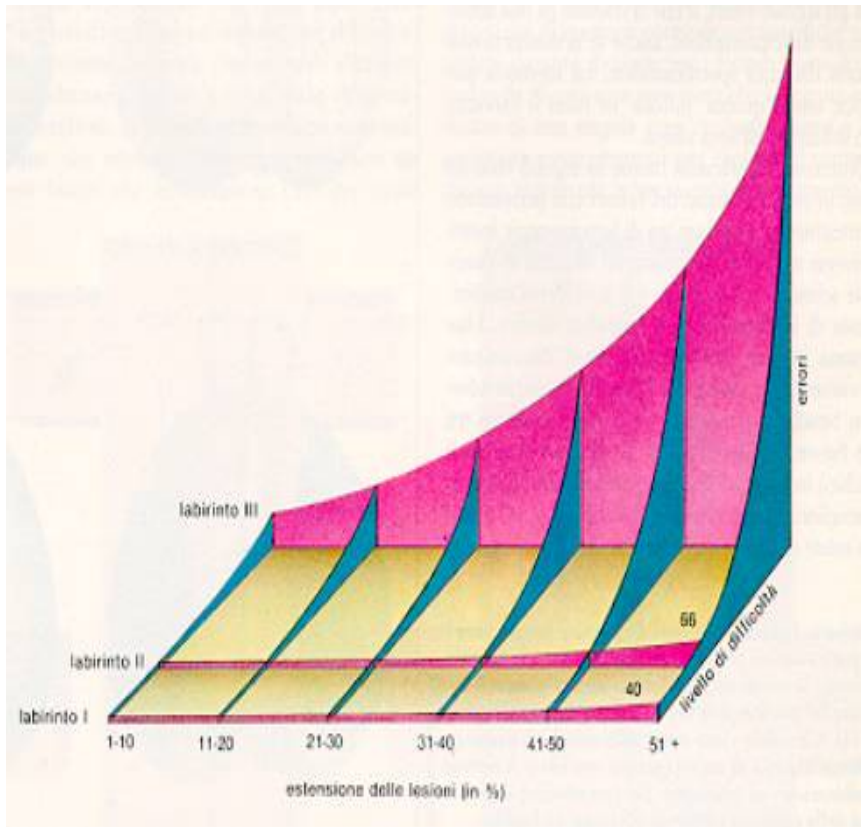


FIGURA 3. IL TEST, LE LESIONI E LE PRESTAZIONI DEI RATTI NELL'ESPERIMENTO DI LASHLEY.

Nel cervello esiste una certa ridondanza circuitale, che cioè le informazioni vengano trattate contemporaneamente lungo molteplici vie nervose, in parallelo. In effetti, è ormai ben chiaro che nel sistema nervoso l'elaborazione dell'informazione avviene non in serie, ma in parallelo, cioè lungo vie nervose diverse che, tra l'altro, sono diffusamente distribuite al suo interno. Il ruolo delle sinapsi e, più genericamente, dei fenomeni elettrochimici nella memoria è dimostrato, tra l'altro, dall'effetto che sulla memorizzazione hanno i

farmaci che bloccano la produzione di proteine, alterando la probabilità di usare certi canali invece di altri. I dati attualmente in possesso indicano che i farmaci che favoriscono la sintesi proteica migliorano in genere anche l'apprendimento, mentre quelli che la bloccano non hanno effetto sulla memoria a breve termine e ostacolano quella a lungo termine. (M. R. Rosenzweig, A. L. Leiman, S. M. Breedlove, 2001)



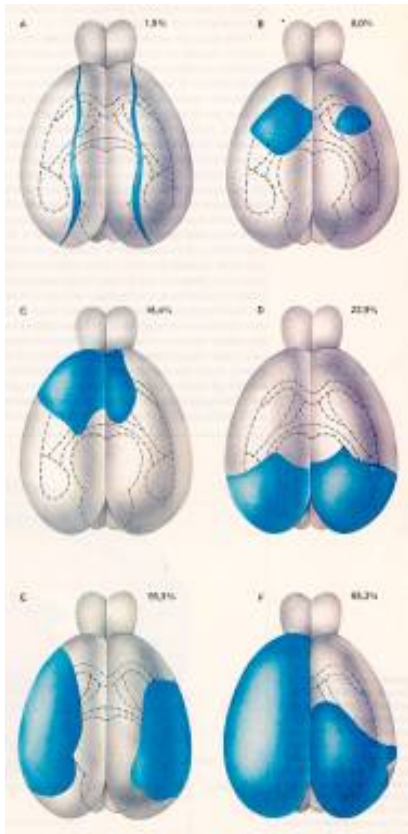


FIGURA 4. IL TEST MESSO A PUNTO DA LASHLEY ERA COSTITUITO DA TRE LABIRINTI DI CRESCENTE COMPLESSITÀ: IL NUMERO DI ERRORI COMMESSI DAGLI ANIMALI ERA PROPORZIONALE ALL'ESTENSIONE DELLA LESIONE E ALLA DIFFICOLTÀ DEL COMPITO: CIÒ AVREBBE INDICATO CHE IL CERVELLO ERA REGOLATO DA UN PRINCIPIO DI "AZIONE DI MASSA" E NON DA SPECIFICHE LOCALIZZAZIONI DELLE FUNZIONI. IN REALTÀ, IL TEST DI LASHLEY MISURAVA SOPRATTUTTO VARIABILI PERCETTIVE CENESTESICHE PIÙ CHE VERE E PROPRIE MEMORIE.

1.1 NEUROPSICOLOGIA E PROCESSI COGNITIVI DELLA MEMORIA

La neuropsicologia studia il funzionamento dei diversi processi mentali utilizzando metodiche di ricerca proprie delle scienze sperimentali. Le basi teoriche e sperimentali di questa disciplina iniziarono a formarsi negli ultimi decenni del 1800. Esempi classici sono le scoperte di Broca e di Wernicke che localizzarono aree cerebrali deputate a diverse funzioni del linguaggio e dimostrarono come diverse lesioni di suddette aree potesse provocare diversi tipi di afasia. Con il passare del tempo e grazie allo sforzo di diversi ricercatori vennero progressivamente definite specifiche sedi cerebrali deputate ad altrettante abilità cognitive. Un forte impulso alle ricerche cognitive si ebbe nel novecento con le scoperte inerenti i programmi per computers, i sistemi di analisi e le teorie matematiche della comunicazione. L'avvento del computer, in particolare, ha sollevato interrogativi riguardo al come gli organismi ricevono l'informazione (percezione) e come questa viene esaminata prima di eseguire una risposta adeguata (cognizione). I programmi per computers hanno fornito forti similitudini con i processi cognitivi. Infatti questi programmi dicono alla macchina come eseguire determinate procedure, come combinare diverse informazioni in base a criteri predefiniti, se e come immagazzinare alcune informazioni nuove o rievocare delle altre già memorizzate. Questo approccio meccanicistico ha spronato diversi psicologi a spiegare le operazioni del pensiero utilizzando schemi e simboli. In questo modo si sono definiti diversi modelli che permettono di schematizzare come il flusso delle informazioni, provenienti dall'ambiente esterno, venga trattato dagli apparati percettivi e cognitivi. Un tipico schema può essere il seguente:

1. Immagazzinamento iconico o ecoico: se consideriamo il sistema visivo, l'immagine iconica é ciò che si presenta ad un singolo sguardo. L'immagazzinamento iconico in una serie di

successivi sguardi che rappresentano diverse porzioni di un unico oggetto esterno. La medesima cosa avviene per l'udito con formazioni di codici detti ecoici.

2. Le diverse informazioni possono essere a questo punto associate ad altre esperienze e possono permettere il riconoscimento di una certa immagine o suono.

3. Memoria a breve termine: permette di trattenere e combinare diverse informazioni che via via si susseguono permettendo di cancellarne alcune o immagazzinare nella memoria a lungo termine altre. Essa ha una capacità limitata: circa 8 items.

4. Memoria a lungo termine: permette di immagazzinare per lungo tempo ed eventualmente ripescare diverse informazioni.

Divenne sempre più evidente, tuttavia, che il cervello poteva avere diversi linguaggi per trattare le informazioni. Utilizzando il precedente schema si poteva infatti ipotizzare come potesse esservi un linguaggio visivo con proprie leggi, associazioni e memoria ed un linguaggio uditivo con leggi, associazioni e memoria propri. Furono ricerche condotte su soggetti epilettici (trattati chirurgicamente con commissurotomia, cioè tagliando il corpo calloso che è la sede dove passano le connessioni nervose tra i due emisferi cerebrali) che convalidarono l'ipotesi delle diverse sedi cerebrali dei due sistemi. In questo modo si evidenziò come l'emisfero destro si occupasse delle informazioni spaziali e visive, mentre l'emisfero sinistro fosse deputato agli apprendimenti verbali, al linguaggio ed alla memoria (Rizzolati, Pizzamiglio, 1990).

Lo sviluppo delle conoscenze si è vertiginosamente accresciuto soprattutto per l'utilizzo di tecniche volte a convalidare ipotesi costruite in laboratorio da verificare attraverso tests su soggetti normali o utilizzando come campo sperimentale le lesioni neurologiche presenti in certi gruppi di pazienti. Oltre ai tradizionali strumenti della diagnostica per immagini, sino

alla Tomografia assiale Computerizzata, c'è stata la possibilità di studiare la perfusione ematica di determinati distretti cerebrali (SPECT: Tomografia ad Emissione di Fotone Singolo) o di studiare l'attività metabolica cerebrale (PET: Tomografia ad Emissione di Positroni). L'utilizzo della risonanza magnetica cerebrale ha permesso, in seguito, di studiare strutture cerebrali ad un livello sia macroscopico che microscopico. La possibilità, più recente, di poter costruire in vivo immagini tridimensionali ha potenziato l'utilizzo clinico e di ricerca della risonanza magnetica. Infine un ulteriore sviluppo tecnico ha permesso di utilizzare lo stesso strumento per ottenere immagini "dinamiche" dell'attività corticale derivabili dal flusso ematico cerebrale.

1.2 MEMORIA UMANA

Da tempo ormai la memoria umana non è considerata una funzione unica, ma un insieme di sistemi con scopi, modalità di codifica e di elaborazione del materiale del tutto differenti. In particolare, nell'ambito della memoria a lungo termine, cioè di quel sistema di memoria che consente un immagazzinamento stabile dei ricordi e del loro recupero anche dopo molti anni, si distinguono una memoria esplicita ed una memoria implicita o, secondo la terminologia usata da Cohen e Squire (1980), una memoria dichiarativa ed una memoria procedurale. Senza addentrarsi in sottigliezze terminologiche (ché in effetti i termini di memoria esplicita e di memoria dichiarativa non sono del tutto sovrapponibili, così come non sono sovrapponibili quelli di memoria procedurale e di memoria implicita) si può definire come memoria dichiarativa o esplicita quel tipo di memorizzazione che più comunemente si associa alla nozione comune del ricordare, che viene esaminata dai test convenzionali di memoria e che di regola è persa nei pazienti amnesici, mentre con il termine di memoria implicita o procedurale si indicano tutti quei processi di memorizzazione

che vengono rilevati e misurati attraverso variazioni del modo con cui viene eseguita un'operazione cognitiva. Con il termine di memoria episodica ci si riferisce alla memoria per gli eventi passati della vita di un individuo, o, più in generale, ai ricordi dotati di una precisa connotazione spazio-temporale riferiti alla vita del soggetto. La memoria semantica si riferisce invece alla nostra conoscenza del mondo, e cioè al significato delle parole e dei concetti, ai fatti e alle regole. Ad esempio il fatto che Cristoforo Colombo abbia scoperto l'America nel 1492 è una nozione di pertinenza della memoria semantica, ma, se io riuscissi a ricordare in quale occasione o circostanza ho appreso questa nozione, mostrerei un ottimo funzionamento della mia memoria episodica. Se si chiede ad un amnesico di esercitarsi in un compito motorio-percettivo (ad esempio comporre un puzzle) e gli si richiede a distanza di qualche minuto o di qualche giorno di ripetere lo stesso esercizio, si noterà che il compito viene svolto la seconda volta più rapidamente e con meno errori, anche se il paziente non ricorda per nulla la circostanza di essere stato in precedenza sottoposto allo stesso test. Similmente, se uno stimolo capace di produrre una risposta riflessa (ad esempio uno sbuffo d'aria sulla cornea) viene fatto precedere da uno stimolo neutro (ad esempio una luce), l'amnesico, come il soggetto normale, apprenderà dopo poche prove ad associare i due stimoli ed ammiccherà alla stimolazione luminosa, senza attendere lo sbuffo d'aria e lo stesso farà il giorno successivo, anche se non rammenta di aver effettuato la stessa prova il giorno precedente. Il condizionamento classico e la memoria per le abilità motorie e percettive sono state tra le prime forme di apprendimento la cui integrità è stata studiata e dimostrata negli amnesici (Parkin 1982). Un altro apprendimento che si riscontra intatto nell'amnesia è quello che dimostra il fenomeno del "priming" e cioè per mezzo della facilitazione dovuta alla precedente presentazione dello stesso materiale (Shimamura 1986).

Se, ad esempio, si presenta ad un amnesico una lista di parole e gli si chiede, a distanza di tempo, di completare una lista di frammenti di parole, alcune delle quali sono tratti dalle parole che aveva esaminato in precedenza, si noterà che il numero di volte che egli completerà i frammenti con parole presenti nella lista studiata in precedenza è significativamente maggiore del caso e ciò non è diverso per gli amnesici e per i soggetti di controllo. Negli ultimi anni gli studi neuropsicologici sono stati essenzialmente indirizzati a descrivere lo spettro delle abilità residue e compromesse nella cosiddetta amnesia organica, cioè nei deficit mnestici che seguono lesioni diencefaliche e ippocampali. Per entrambe le sedi di lesione il deficit mnestico può essere definito come un disturbo selettivo che riguarda la memoria episodica e risparmia la memoria semantica e tutte le memorie procedurali. Solo da poco più di un decennio sono stati descritti deficit selettivi di memoria semantica (De Renzi, Liotti e Nichelli 1987) ed è stato sempre più evidenziato come il sistema motorio possa essere responsabile di molti tipi di apprendimento procedurale (Mishkin e coll., 1984). Tuttavia, mentre il ruolo dei gangli della base nel controllo del movimento appare incontestabile, i dati legati a i tests neuropsicologici su un loro ruolo specifico nell'apprendimento non sono stati sempre univoci. In particolare lo studio di pazienti parkinsoniani (pazienti, quindi, con un deficit nei circuiti nigro-striatali dovuto a carenza di dopamina), fu dimostrato un deficit di apprendimento procedurale in una prova di "pursuit tracking", nel corso della quale il soggetto doveva inseguire con uno stilo una mira che si spostava su un piano circolare. In questo compito, che è tipicamente appreso e ritenuto da un grave amnesico (Corkin 1968), i parkinsoniani mostravano un grave deficit di apprendimento (Flowers 1978), anche se tale deficit scompare quando vengono informati della natura ripetitiva del compito (Day e Marsden 1982).

1.3 MEMORIA DICHIARATIVA

Dalle osservazioni cliniche é stata formulata un'importante distinzione nelle sindromi che presentano un deficit della memoria dichiarativa: si sono così distinte un'amnesia anterograda ed una amnesia retrograda. L'amnesia anterograda consiste nella difficoltà di memorizzare nuove informazioni dopo che l'inizio del disturbo amnesico. L'amnesia retrograda, invece, consiste nella perdita delle informazioni o alla perdita dell'accesso alle medesime che costituivano il patrimonio di dati appreso prima dell'esordio del disturbo amnesico. All'interno dell'amnesia retrograda si sono distinti specifici deficit di categorie semantiche che riguardano gli animali (Hart e Gordon 1992) o frutti e ortaggi (Farah e Wallace 1992). Benché possano esservi diverse forme di deficit cognitivo legate a lesioni in diverse sedi cerebrali, il nucleo sintomatologico della sindrome amnesica appare simile nonostante le diverse sedi anatomiche danneggiate. L'apparente unitarietà della sindrome amnesica é stata messa in luce attraverso la PET (tomografia ad emissione di positroni) eseguita su diversi pazienti con amnesia globale, con diverse cause eziologiche e con lesioni cerebrali in sedi diverse. In tutti i pazienti si é evidenziato un diminuito metabolismo nella corteccia basale frontale, nell'ippocampo, nel talamo e nel giro cingolato (Fazio e coll. 1992). Così la memoria dichiarativa appare compromessa se avviene una lesione in qualsiasi sede del circuito formato delle suddette sedi cerebrali.

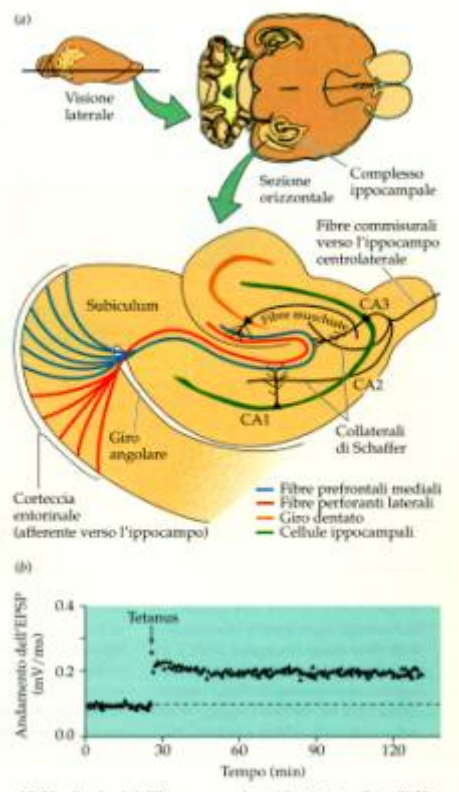


FIGURA 5. CIRCUITI DELL'IPPOCAMPO.

Diverse ricerche ed osservazioni fatte su esseri umani, ratti e scimmie hanno evidenziato come l'ippocampo abbia una funzione di collegamento tra diverse sedi neocorticali deputate alla funzione cognitiva della memoria dichiarativa (Eichenbaum 1992). L'esistenza di un attivatore multiregionale risulterebbe importante per le funzioni di riconoscimento e di accesso alla memoria.

1.4 MEMORIA IMPLICITA

Uno studio eseguito con PET ha cercato di evidenziare le differenti attivazioni anatomiche, in soggetti normali, per compiti di memoria esplicita (recupero di parole apprese) e di memoria implicita (completamento di parole). Il test sulla memoria esplicita ha evidenziato un'attivazione destra sia ippocampale che della corteccia prefrontale mentre il test sulla memoria implicita ha messo in evidenza una disattivazione della corteccia occipitale destra.

Il consistente coinvolgimento dell'emisfero destro in due compiti dove erano usate parole (si ricorda come le competenze linguistiche appartengano essenzialmente a sedi dell'emisfero sinistro) é stato interpretato come un esito della scansione visuo-percettiva delle parole stesse (Mair e coll. 1979). Un altro dato degno di interesse é legato all'osservazione che il priming fosse associato ad una disattivazione piuttosto che ad un'attivazione. Questo suggerisce come l'apprendimento possa richiedere una diminuzione dell'attività di elaborazione dei dati per poter ripetere lo stimolo da apprendere. L'idea che un sistema di memoria sia caratterizzato da una diminuzione di attività cerebrale potrebbe essere un importante stimolo nella ricerca neuroscientifica sull'apprendimento. Per quanto riguarda l'aspetto di memoria implicita costituito dalle abilità percettivo-motorie vi sono altri dati provenienti dall'uso della PET. Sono state, infatti, esaminate le regioni cerebrali di soggetti normali che eseguivano un compito di "pursuit tracking" rotatorio di una traccia in diverse prove. L'esecuzione del movimento era associata ad un'attivazione corticale, nigro-striatale e cerebellare. L'apprendimento era legato ad un'attivazione della corteccia motoria primaria, all'area motoria supplementare ed al pulvinar controlaterali alla mano usata per eseguire il compito richiesto (Grafton e coll. 1992). Questi dati suggeriscono come i gangli della base ed il cervelletto siano importanti nella formazione e, forse, nella precoce espressione delle nuove abilità motorie apprese, ma la memoria a lungo termine che sottende all'abilità motoria acquisita risiede nella corteccia.

1.5 MEMORIA DI LAVORO

La memoria di lavoro si riferisce ad un sistema che comprende una componente esecutiva che guida comportamenti direzionati a scopi specifici e all'utilizzo della memoria a breve termine. I ricercatori evidenziarono come vi fosse un rapido decadimento di un breve span di

informazioni se il soggetto non poteva ripetere mentalmente i dati forniti. Inoltre si evidenziarono dati denominati "recency and primary effect" che furono interpretati come diverse abilità mnestiche (memoria a breve termine e a lungo termine). Se ad un gruppo di soggetti normali, infatti, si richiede di rievocare liberamente una lista di parole, si nota come essi ricordino meglio le ultime parole della lista presentata (effetto eventi recenti: recency). L'effetto più scadente di memorizzazione riguarda le parole in mezzo alla lista, mentre le prime due o tre (in particolare la prima) sono facilmente memorizzate (Effetto di prima posizione: primacy) (Vallar 1990).

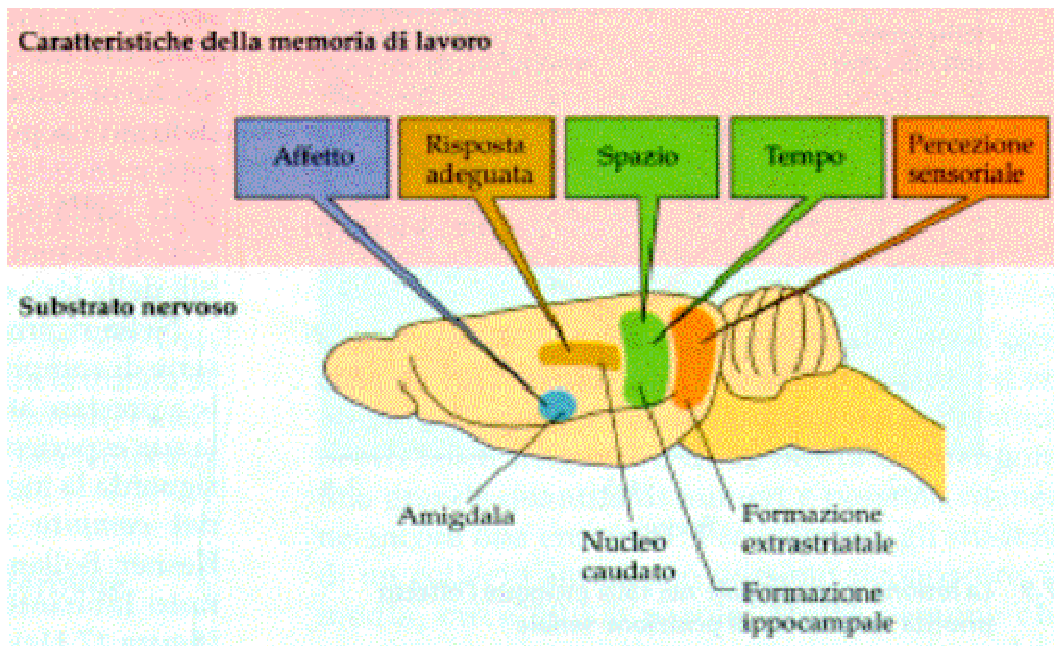


FIGURA 6. CARATTERISTICHE DELLA MEMORIA DI LAVORO.

Attualmente si suppone che la componente esecutiva sia costituita da un circuito fronto-neostriatale. Un deficit nella valutazione di sequenze di due toni è stato osservato in pazienti con Korsakow (Maudell e coll. 1991). Questa difficoltà, in una valutazione che non richiede un'abilità mnemonica, è stata osservata in pazienti con lesioni dei lobi frontali. Per quanto

riguarda la memoria a breve termine è stato osservato come una possibile sede di immagazzinamento, per informazioni uditive, sia localizzabile nel giro temporale superiore destro (Zatorre e Sampson 1991). Infine, uno studio longitudinale ha messo in luce uno sproporzionato deterioramento della memoria a breve termine in pazienti con morbo di Alzheimer (Baddley e coll. 1991)

1.6 IL CERVELLO CHE SI AUTORIPARA

Sebbene l'abilità degli astrociti di produrre MT sia nota da decenni, si riteneva finora che il loro compito fosse quello di proteggere gli astrociti mentre questi ultimi cercano di riparare i danni agli altri neuroni. Un gruppo di ricercatori ha scoperto un modo nuovo e completamente inaspettato con cui il cervello argina i danni ai nervi: sono le cellule note come astrociti a rilasciare proteine di protezione dei neuroni vicini. Gli astrociti rappresentano cellule di supporto con varie funzioni: uno dei loro ruoli è quello di "soccorrere" i nervi danneggiati durante un trauma cerebrale e di formare tessuto cicatriziale nell'area danneggiata. Roger Chung e colleghi del Menzies research Institute dell'Università della Tasmania, in Australia, hanno trovato un altro trucco per svolgere il loro compito. Dopo che è stato prodotto un danno al tessuto, gli astrociti producono in sovrappiù una proteina chiamata metallotioneina (MT) e la secernono verso i nervi circostanti; la MT è una proteina che neutralizza radicali liberi e ioni metallici e di conseguenza previene il danno cellulare che tali molecole possono provocare. Sebbene l'abilità degli astrociti di produrre MT sia nota da decenni, si riteneva finora che il loro compito fosse quello di proteggere gli astrociti: questi ultimi cercano invece di riparare i danni agli altri neuroni. Chung e colleghi hanno dimostrato che la MT era presente nel fluido esterno in seguito a un danno provocato a un cervello di ratto. Inoltre, con l'aiuto di una proteina MT fluorescente, hanno osservato che le MT prodotte dagli astrociti possono essere trasportate all'esterno della cellula e successivamente assorbite dai nervi circostanti, e che il livello di MT è correlato con la riuscita della riparazione dei neuroni. Sebbene l'esatto ruolo fisiologico svolto dalle MT nel promuovere la riparazione debba ancora essere identificato, questo inatteso ruolo per la proteina potrebbe aprire la strada a nuove strategie terapeutiche per il trattamento dei traumi cranici. Con la parte anestetzata, un gruppo di pazienti non ricorda di essersi visto in fotografia.

2.1 DISTURBI DELLA MEMORIA

La memoria conosce diverse forme di deterioramento, più o meno permanente e in qualche caso gravemente progressivo, legate a cause affatto diverse, p. es. ad una semplice intossicazione acuta da alcool, all'invecchiamento cerebrale oppure a lesioni irreversibili e progressive del sistema nervoso.

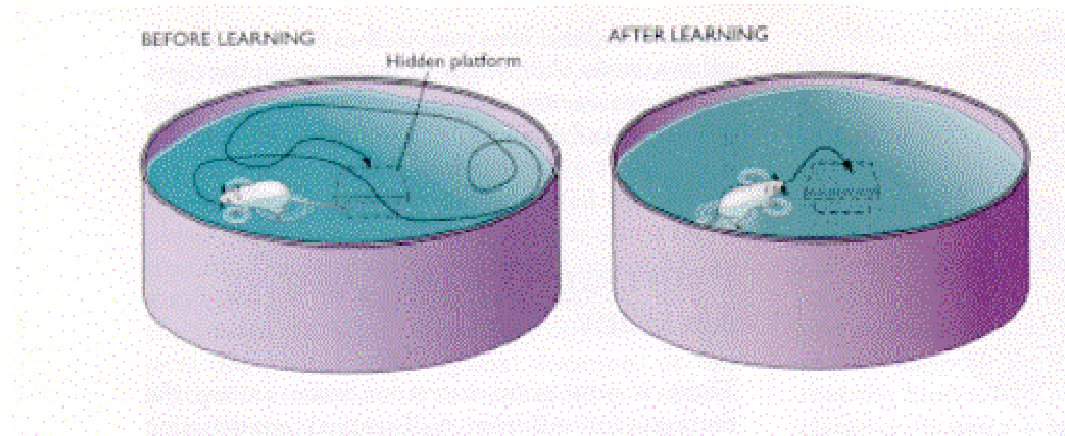


FIGURA 7. WATER MAZE DI MORRIS.

Una certa smemoratezza è legata all'invecchiamento del cervello ed è esemplificata dalla difficoltà degli anziani, specie al di sopra dei 70 anni, nel fissare nuove informazioni. Un'amnesia per molti versi simile a quella delle persone che hanno subito un'asportazione bilaterale dell'ippocampo si ha nella sindrome di Korsakov, malattia spesso connessa all'abuso di bevande alcoliche e a carenze nutrizionali. In questo caso non solo le nuove informazioni vengono registrate solo temporaneamente giacché l'immagazzinamento non va al di là di pochi minuti, ma coesiste anche un difetto nel richiamo di informazioni formatesi giorni, settimane o anche anni prima. Nella malattia di Alzheimer, che rappresenta la principale causa di demenza negli anziani, la comparsa graduale di un disturbo della memoria è il fenomeno più importante e precoce. I piccoli avvenimenti quotidiani non vengono più ricordati, sfuggono i nomi usati più raramente e così pure i termini che risalgono a un periodo precedente dell'esistenza. Vengono pure dimenticati gli impegni e si tende a collocare e cercare gli oggetti nei posti sbagliati. Spesso le persone ripetono più volte le stesse domande, avendo dimenticato i termini della discussione in corso.

2.2 LA MISURAZIONE DELLA MEMORIA

La psicologia scientifica ha individuato quattro meccanismi fondamentali per cercare di misurare la durata, la capacità, i contenuti della memoria: la *rievocazione* (cioè la capacità di richiamare alla mente informazioni specifiche), la *reintegrazione* (richiamare un ricordo attraverso un dato che gli è connesso), il *riconoscimento* (ritrovare un dato già mandato in memoria confuso tra altri dati nuovi), il *riapprendimento* (cioè la riutilizzazione di materiale già appreso ed il suo ripetuto). Uno studio comparato di queste forme di utilizzo della memoria ha messo in luce come il riconoscimento sia di gran lunga il metodo più efficace e la rievocazione quello meno efficace, mentre a livello intermedio si situano rievocazione e riapprendimento: la cosa non stupisce in quanto è appunto attraverso continui fenomeni di riconoscimento che la memoria opera nella vita quotidiana, ed è a questo livello che soprattutto ci serve, mentre è piuttosto raro il fatto di dover ricordare cose di qualsivoglia ordine senza punti di riferimento, senza agganci di un qualche tipo. In realtà queste quattro forme di memoria mettono in gioco processi mentali differenti i quali, se pur ritrovano una loro unità nell'atto dell'immagazzinare e del richiamare, implicano l'intervento di operazioni mentali che non sono le stesse (attenzione, organizzazione dei dati, associazione, collegamento con l'esperienza, utilizzo, ecc.). La psicologia contemporanea cerca di costruire un modello sufficientemente integrato di come funziona il processo della memoria. Già lo psicologo e filosofo americano W. James (1895) aveva notato che i pensieri possano lasciar più o meno traccia. Questa idea di James si ritrova oggi nella distinzione utilizzata dalla psicologia, tra una memoria a breve termine ed una memoria a lungo termine. La *memoria a breve termine* è contraddistinta da tre aspetti fondamentali: è di brevissima durata; ha una capacità limitata; è un materiale sempre presente alla coscienza. Una forma particolare di memoria a breve termine è la memoria *iconica*, cioè la capacità di ricordare immagini visive in modo fotografico. In generale, però, l'uomo per fissare materiali visivi più a lungo ed in maggior quantità, tende a trasformarli da semplici immagini o forme visive ad *immagini dotate di significato* concettuale, procedimento caratteristico della memoria a lungo termine che si definisce perciò anche *memoria semantica*. La *memoria a lungo termine*, infatti, quella comunemente utilizzata nella vita quotidiana, consiste nella fissazione e nell'immagazzinamento nel nostro «deposito» mentale di materiali attraverso operazioni mentali di apprendimento, elaborazione, trasformazione ed organizzazione secondo schemi opportuni, in modo che essi permangano per un lungo periodo, onde poter essere utilizzati o come ricordi evocati o anche

come supporto non cosciente dell'esperienza. La memoria a lungo termine è molto ampia, praticamente senza limiti di capacità. Procedendo sull'idea di uomo come elaboratore di informazioni, su modelli cibernetici e sulla simulazione con i computers, la psicologia sta mettendo a punto modelli generali del processo di memoria che ne collegano vari livelli interpretandoli in modo più complesso e dinamico. Atkinson e Shiffrin (1968) propongono un modello che parte dalla memoria di dati visivi, che sono a tutt'oggi quelli su cui si dispone di maggiori dati. Come si vede sono ipotizzati tre livelli: uno di *registrazione sensoriale*, uno di *deposito a breve termine*, uno di *deposito a lungo termine*. Questa organizzazione del materiale (in base a sistemi di significato, di importanza, di somiglianza, ecc.) entro schemi che servono a stabilirne la loro collocazione in depositi funzionali sia alla memorizzazione che al successivo richiamo (come è funzionalmente organizzato, p. es., un moderno grande deposito di merci), già proposta dall'inglese Bartlett (1932) e particolarmente studiata dalle moderne neuro scienze, dimostra che le informazioni non «si accumulano» ma «si depositano» attraverso nella memoria complesse operazioni di elaborazione mentale in cui sono impegnati vari processi cognitivi. Tra i fattori che incidono sulla memorizzazione vi sono: quelli legati all'*apprendimento* (non basta vedere o sentire qualcosa ma bisogna impararla); quelli legati all'*uso* ed alla pratica (si parla in questo caso di «superapprendimento»); quelli legati all'*organizzazione* del materiale, che può essere già in parte presente nella informazione in arrivo, o consapevolmente effettuata alla ricezione, o, ancora, può formarsi nella nostra mente anche senza che ne siamo coscienti.

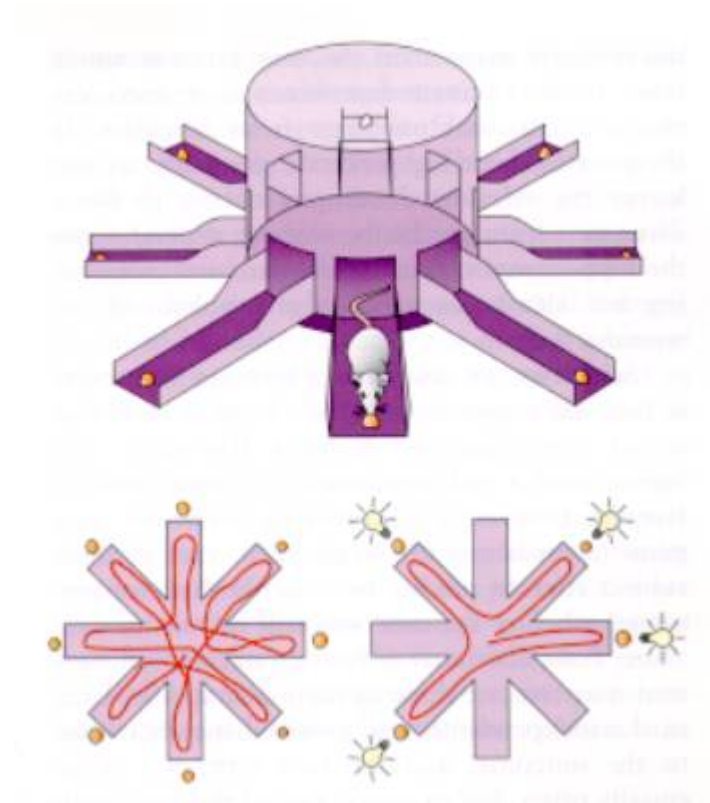


FIGURA 8. LABIRINTO RADIALE DI OLTON.

Tutte le moderne ricerche sull'oblio, mettono in luce due ordini di fattori. Uno è costituito dal *decadimento*, cioè dalla dissoluzione dei ricordi provocata sia dal tempo che dal non uso; l'altro è l'*interferenza* di altro materiale. Tutta la teoria freudiana della rimozione, è basata su fattori di quest'ordine; anche all'esperienza comune del resto, ed alla ricerca empirica, è noto che l'evocazione di ricordi spiacevoli può essere difficoltosa o addirittura quasi impossibile. D'altro canto, il forte contenuto emotivo di un evento può far sì che esso venga più facilmente mnemonizzato, sia che questo contenuto emotivo sia piacevole che spiacevole.

2.3 BIOLOGIA DELLA MEMORIA: DALLA REGISTRAZIONE DELL'INFORMAZIONE AL RI-CONSOLIDAMENTO

Semon (1903) intendeva unificare il campo dell'eredità con quello della memoria: entrambi sarebbero dipesi da una memoria responsabile della trasmissione dell'informazione di generazione in generazione (la memoria genetica) oppure della trasmissione dei ricordi. Tre diversi stadi: la "scrittura" nelle trame nervose (engrafia), la traccia mnemonica o "engramma" e la rievocazione o "ecforia". H. Ebbinghaus e il metodo del risparmio. Nel

1873 aveva sostenuto una tesi di filosofia su E. von Hartmann e l'inconscio che indicava, ben prima di Sigmund Freud, una dimensione inconscia della memoria: il metodo di Ebbinghaus dimostrava che nel ri-apprendimento si verificava un risparmio e che ciò che veniva "trattenuto in memoria" era indipendente dallo sforzo di rievocazione cosciente.

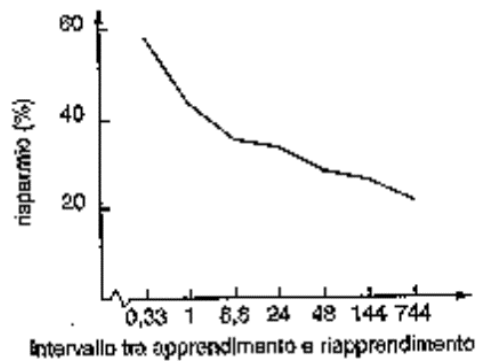


FIGURA 9. INTERVALLO TRA APPRENDIMENTO E RI-APPRENDIMENTO.

Ebbinghaus: 1. Il metodo del risparmio 2. L'interferenza. La memoria verbale

3 5 6

2 4 7 5

3 6 9 5 7

8 1 0 2 4 8

5 0 1 3 5 6 7

4 3 5 1 0 4 9 7

8 1 0 6 5 7 0 6 4

9 3 0 5 4 3 2 8 7 6

4 8 9 6 3 1 8 1 5 3 9

Dopo aver sentito leggere una serie di numeri si è in grado di ripeterne 6-7.

Nel modello di Hebb i cambiamenti si verificano se i due input (SC e SNC) coincidono. Il consolidamento e l'interferenza. Il classico modello della memoria teorizzato da Hebb implica che la memoria breve si trasformi in memoria a lungo termine grazie a un processo di consolidamento. La memoria a breve termine o "di lavoro" comporta modifiche dell'attività bioelettrica delle sinapsi.

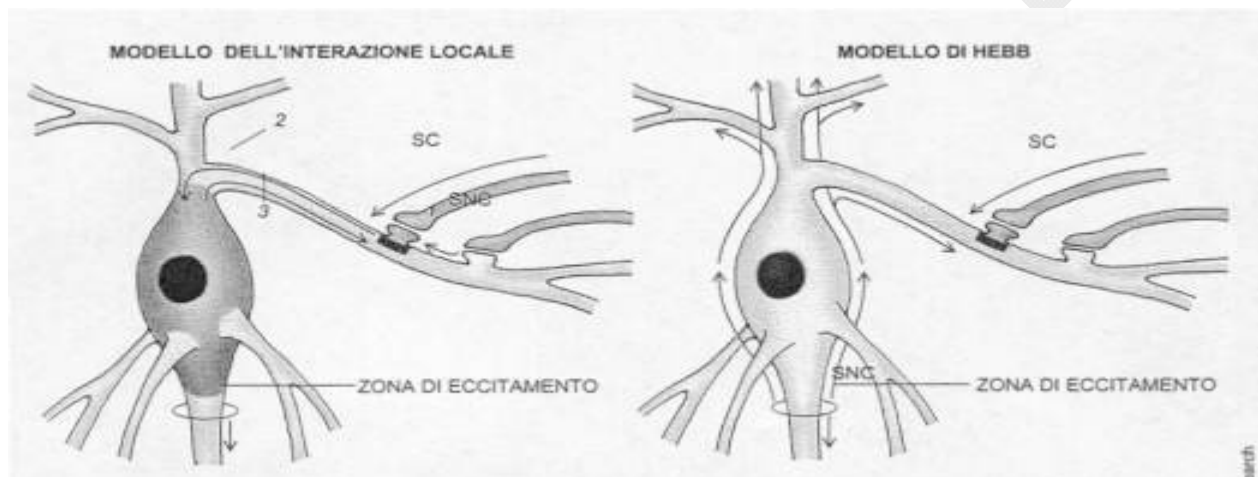


FIGURA 10. NEL MODELLO DELL'INTERAZIONE LOCALE STIMOLO CONDIZIONATO E NON CONDIZIONATO SONO ASSOCIATI DA SINAPSI ADIACENTI. L'ECCITAZIONE VA E RITORNA DAL SOMA (RIVERBERAZIONE).

Questa memoria è fragile e diversi trattamenti fisici possono indurre amnesia. Come le informazioni vengano custodite nel sistema nervoso, un aspetto chiave della memoria e dell'apprendimento, è uno degli argomenti più dibattuti nel campo delle neuroscienze. Una nuova ricerca condotta alla Brown University di Providence e alla Duke University di Durham, pubblicata sulla rivista "Science", rivela importanti dettagli sui cambiamenti cellulari che si verificano quando le esperienze si trasformano in ricordi. Questo processo è chiamato potenziamento a lungo termine (LTP). Quando avviene la LTP nell'ippocampo, due regioni ricurve che fiancheggiano il centro del cervello, si verificano alcuni cambiamenti nelle sinapsi: le connessioni fra i neuroni diventano più forti in seguito a una ripetuta stimolazione. La maggior robustezza sinaptica può durare per alcune ore, o persino giorni, e si ritiene che costituisca la base cellulare della memoria.

I recettori AMPA sulla membrana dei neuroni che ricevono le informazioni, noti come cellule post-sinaptiche, agiscono come porte che si aprono in risposta ai messaggi chimici provenienti dai neuroni vicini. Durante la LTP,

compaiono altri recettori AMPA che aumentano la forza sinaptica. Ma da dove provengono questi recettori extra? Il neurobiologo Michael Ehlers e colleghi hanno ipotizzato che gli endosomi, compartimenti legati alla membrana all'interno dei neuroni, possano custodire una riserva di questi recettori. Per mettere alla prova la teoria, rivelatasi esatta, gli scienziati hanno iniettato proteine mutanti nei neuroni ippocampali di alcuni topi. Quando i neuroni sono stimolati, i recettori aggiuntivi abbandonano gli endosomi e raggiungono la membrana plasmatica per migliorare la capacità di ricezione delle informazioni che costituiscono i ricordi.

Effetti del blocco dei recettori AMPA

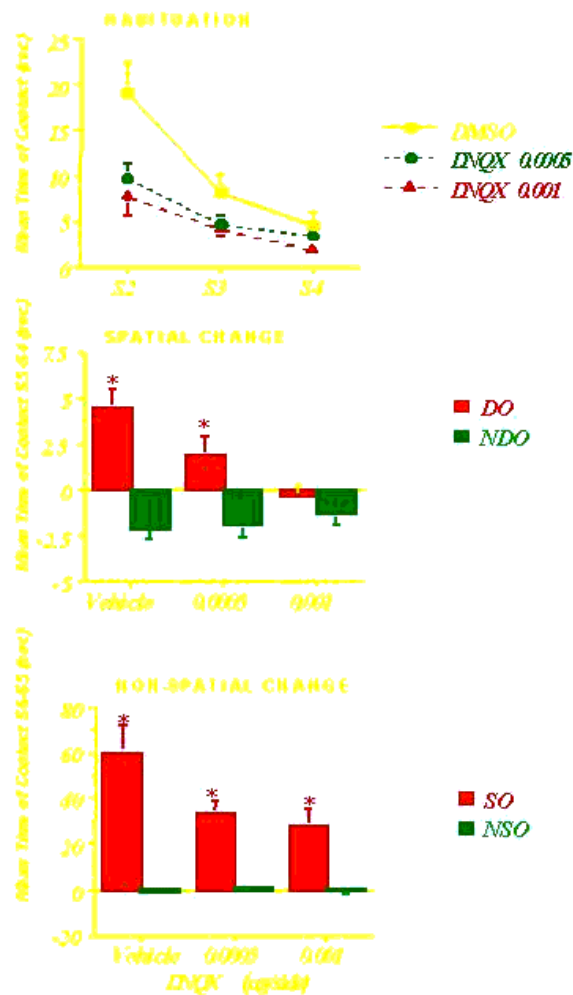


FIGURA 11. EFFETTI DEL BLOCCO DEI RECETTORI AMPA

2.4 L'ELETTROSHOCK E IL CONSOLIDAMENTO DELLA MEMORIA.

Duncan e McGaugh, attraverso una serie di ricerche, hanno indicato che se una memoria a breve termine non è stata ancora consolidata, alcuni trattamenti fisici come l'elettroshock (ECS) hanno l'effetto di bloccare il consolidamento, purché l'ECS venga somministrato subito dopo l'esperienza. Quando la memoria a breve termine è già stata consolidata, l'ECS sarebbe inefficace: in realtà il consolidamento non è stabile e negli ultimi anni si è visto che la memoria è soggetta a continui rimaneggiamenti, così da essere ri-consolidata.

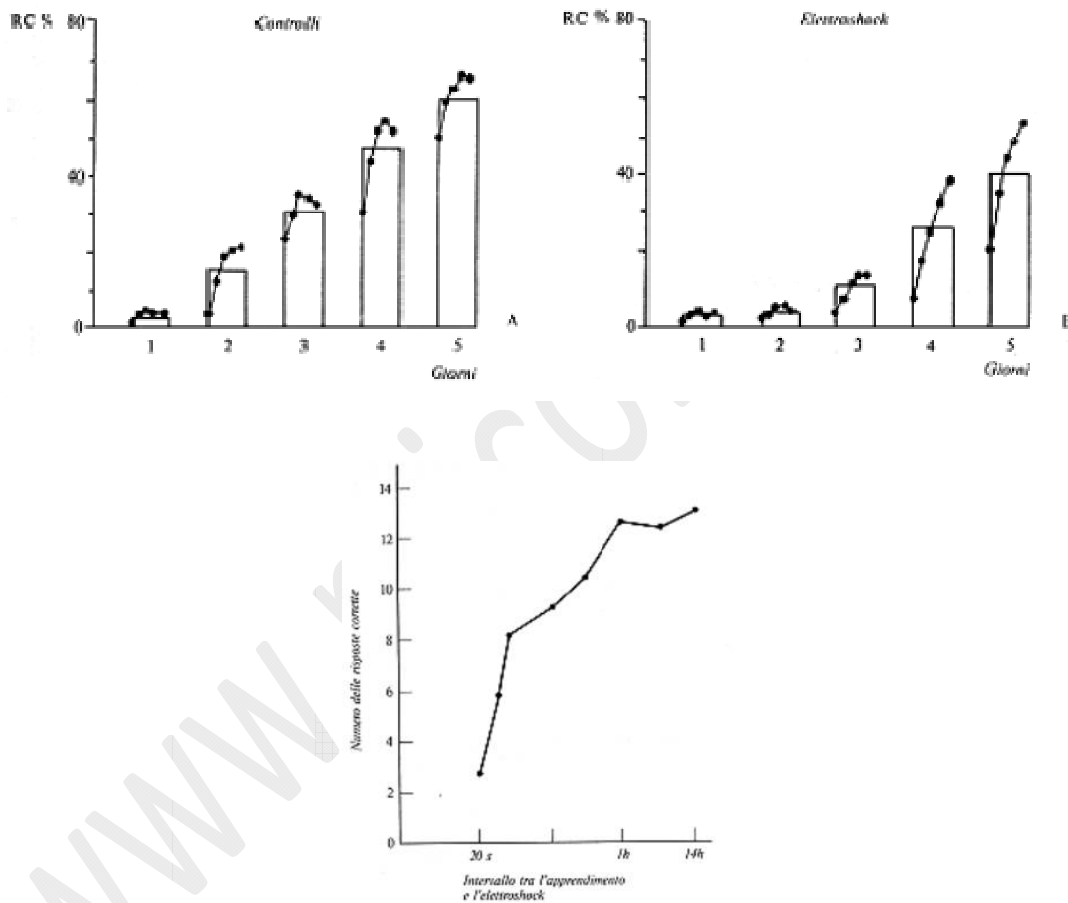


FIGURA 12. DIAGRAMMA DEL RICONSOLIDAMENTO.

Il consolidamento della memoria, come ipotizzò Donald Hebb, dipende dalla stabilizzazione delle sinapsi o dalla formazione di nuove sinapsi. I trattamenti che interferiscono con la sintesi proteica bloccano il consolidamento, cioè la formazione di memorie "a lungo termine".

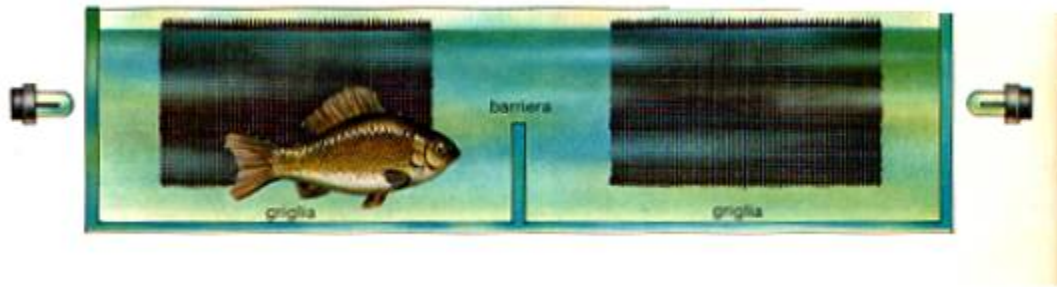


FIGURA 13. IL TEST UTILIZZATO PER STUDIARE IL CONSOLIDAMENTO DELLA MEMORIA NEL PESCE *CARASSIUS AURATUS*, IL COMUNE PESCE ROSSO.

La somministrazione di un antibiotico a largo spettro come la puromicina -che blocca la sintesi proteica e quindi la formazione di nuove sinapsi- interferisce negativamente col consolidamento di un'esperienza. Quando la somministrazione della puromicina avviene un'ora dopo l'esperienza, essa non è più efficace in quanto la memoria a breve termine è già stata consolidata grazie alla formazione di nuove sinapsi. L'imprinting come modello di memoria.



FIGURA 14. I PULCINI SI IMPRINTANO A UNO STIMOLO INTERMITTENTE, PIÙ "DOSABILE" RISPETTO A UNO STIMOLO NATURALE.

Nell'archistriato dei pulcini imprintati si verifica un aumento della sintesi proteica, simile a quello che caratterizza altre forme di esperienza. Il consolidamento viene modulato da una serie di fattori, ad esempio l'emozione. Alcuni mediatori nervosi o modulatori come le endorfine intervengono in questo processo.

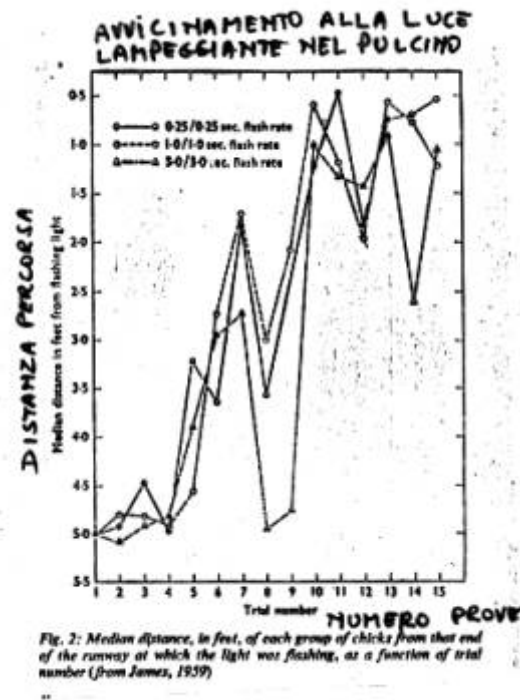


FIGURA 15. LA CURVA DELL'IMPRINTING È SIMILE A QUELLA DELL'APPRENDIMENTO.

2.5 GLI ESPERIMENTI SU APLYSIA CALIFORNICA

Premiato per le ricerche iniziate quarant'anni fa che hanno svelato i meccanismi fondamentali della memoria, Kandel, psichiatra convertitosi alle neuroscienze, svolge ancora studi all'avanguardia nella sua disciplina. La lumaca di mare *Aplysia californica* ricorda vagamente una melanzana.

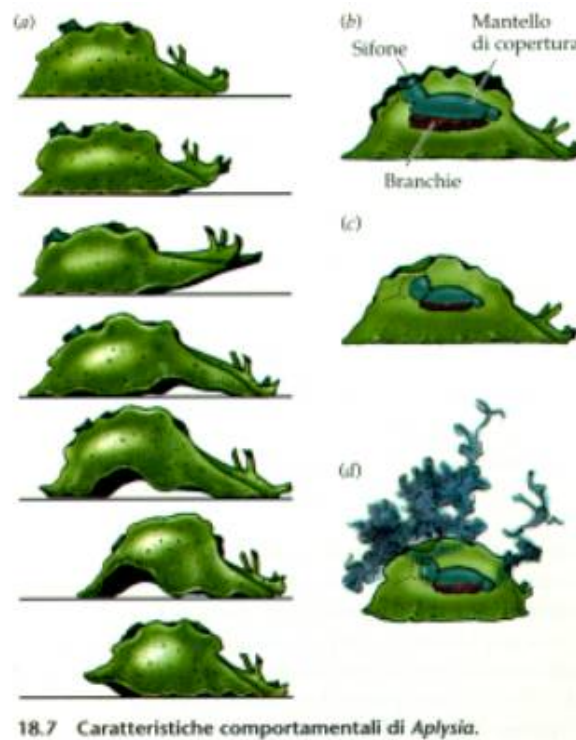


FIGURA 16. IL DESTINO DI UN ANIMALE FINO A POCO TEMPO FA SCONOSCIUTO AI PIÙ, CON IL SUO CONTRIBUTO E. KANDEL HA RESO FAMOSO ALLE CRONACHE L'ESISTENZA DI QUESTO MOLLUSCO.

È di grosse dimensioni (una trentina di centimetri di lunghezza per tre chili di peso), e ha un colore violaceo, che dipende dalla dieta ricca di alghe. Se infastidite uno di questi molluschi, emetterà «un fluido rosso porpora che - osservò Charles Darwin - colora l'acqua in un raggio di quasi mezzo metro». Difficile definirla un gioiello dei mari. Eppure, quando cinquant'anni fa il neuroscienziato Eric R. Kandel guardò questa specie di lumaca vide la semplicità formale di una gemma, e su di essa fondò le neuroscienze moderne. Grazie all'*Aplysia*, Kandel scoprì che il nostro apprendimento avviene non già modificando i neuroni, bensì rinforzando le sinapsi - ovvero le connessioni fra i neuroni - oppure costruendone di nuove. La scoperta era rivoluzionaria, ma Kandel andò oltre, arrivando a chiarire i più intricati meccanismi di questo processo vitale. Per esempio il fatto che il rimodellamento delle sinapsi dipende da variazioni dell'espressione genica. I geni infatti, oltre a stabilire il colore dei nostri capelli, modificano incessantemente il nostro cervello in risposta alle esperienze. Queste scoperte, che nel 2000 gli sono valse il premio Nobel per la fisiologia o la medicina, condiviso con Arvid Carlsson dell'Università di Goteborg e con Paul Greengard della Rockefeller University, sono l'ossatura della concezione

connessionista delle neuroscienze. Vale a dire, il cervello sarebbe un organo estremamente plastico, definito dalla trama di connessioni fra i neuroni e fra le regioni del cervello. Se la sua carriera ha contribuito a definire i fondamenti delle neuroscienze del XX secolo (e del XXI), la sua vita riflette alcuni grandi sommovimenti del Novecento. Psichiatra prima che neuroscienziato, Kandel si rivolse a questa nuova disciplina alla ricerca di spiegazioni fisiche del comportamento umano.

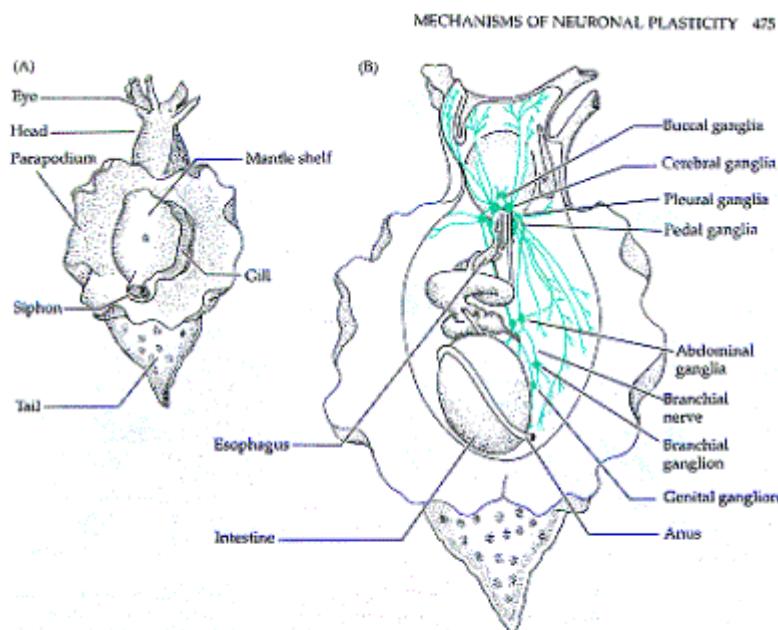
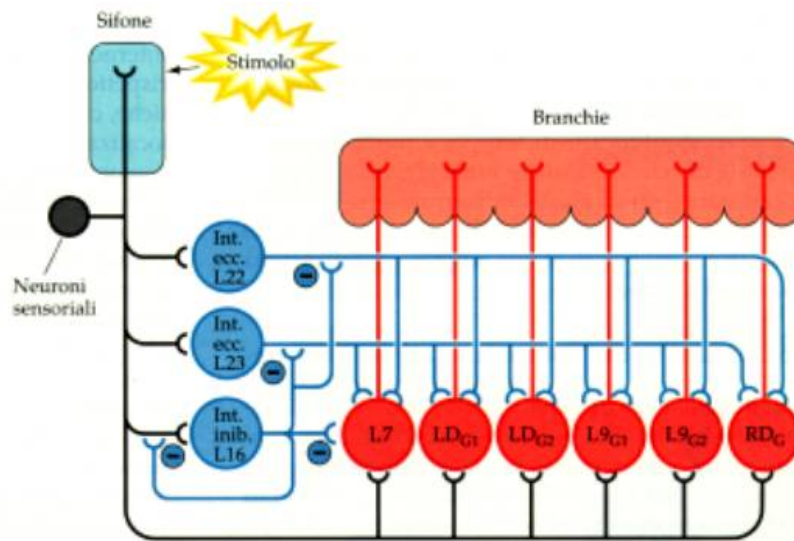


FIGURE 9. The nervous system of *Aplysia*. (A) Dorsal view. The parapodia have been peeled back to partially expose the mantle, gill, and siphon. (B) Plan of the nervous system of the animal in relation to internal body organs. Four of the major ganglia form a ring around the esophagus. The fifth, the abdominal ganglion, is located near the digestive system. (After E. Kandel, 1976, *Cellular Basis of Behavior*, W. H. Freeman, San Francisco.)

FIGURA 17. IL SISTEMA NERVOSO DELL'ALPYSIA

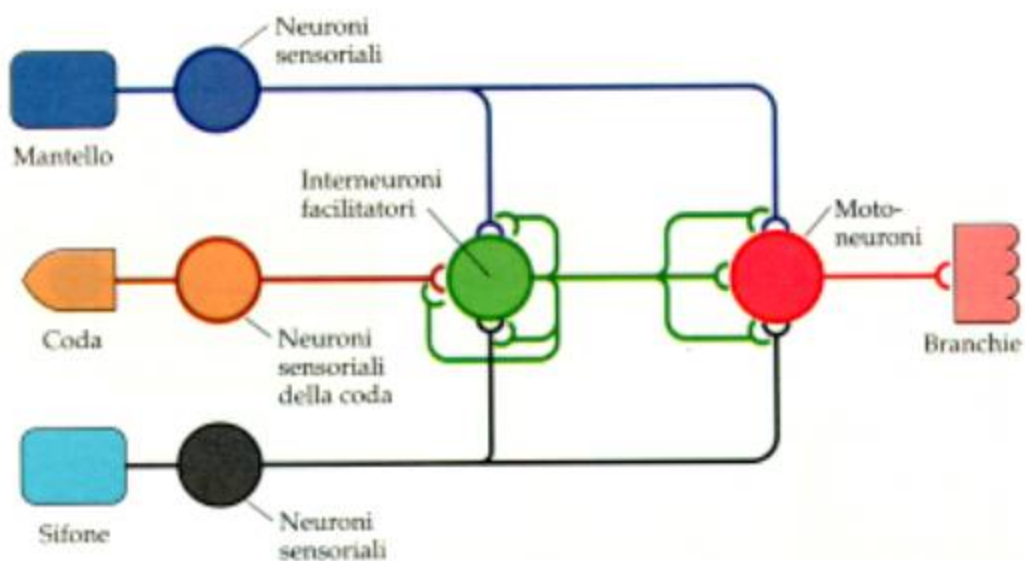
Fu così che, in fuga dal nazismo e da quello sconquasso generale che fu la seconda guerra mondiale, giunse negli Stati Uniti, la sua nuova patria. Il potere dei ricordi di quegli anni fu all'origine della sua fascinazione per la memoria. Kandel era convinto che decifrare la costruzione dei ricordi sarebbe stata la chiave per capire la nostra essenza. «Siamo ciò che siamo in virtù di ciò che abbiamo imparato e che ricordiamo», osserva. Un'affermazione di cui ha dimostrato non solo la verità, ma anche i meccanismi.



18.9 Neuroni del ganglio addominale di *Aplysia* che controllano il riflesso di ritiro delle branchie

FIGURA 18. TRA I NEURONI SENSORIALI E QUELLI MOTORI DELL'APLYSIA SONO INTERPOSTI INTERNEURONI FACILITANTI O INIBITORI.

Lo studio dell'assuefazione dell'*Aplysia* ha fornito importanti notizie sul processo di memorizzazione. L'*Aplysia* si abitua a uno stimolo ripetuto, un sottile getto d'acqua: l'abituazione è evidente in quanto il riflesso di retrazione della branchia diminuisce col tempo. Ciò si accompagna a modifiche neurochimiche a livello delle sinapsi.



Nel riflesso di retrazione della branca e del sifone di *Aplysia* possono intervenire, nel corso dell'assuefazione o della sensibilizzazione, interneuroni che emettono sinapsi che esercitano un effetto inibente o facilitante. Questi cambiamenti sinaptici sono alla base delle forme più semplici di esperienza.

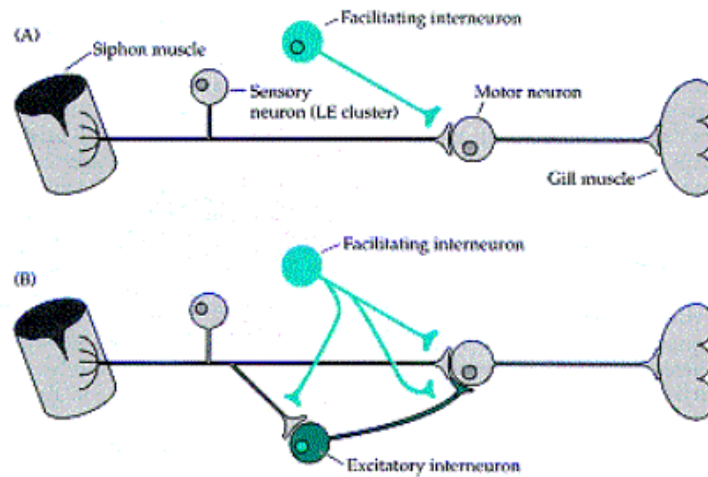
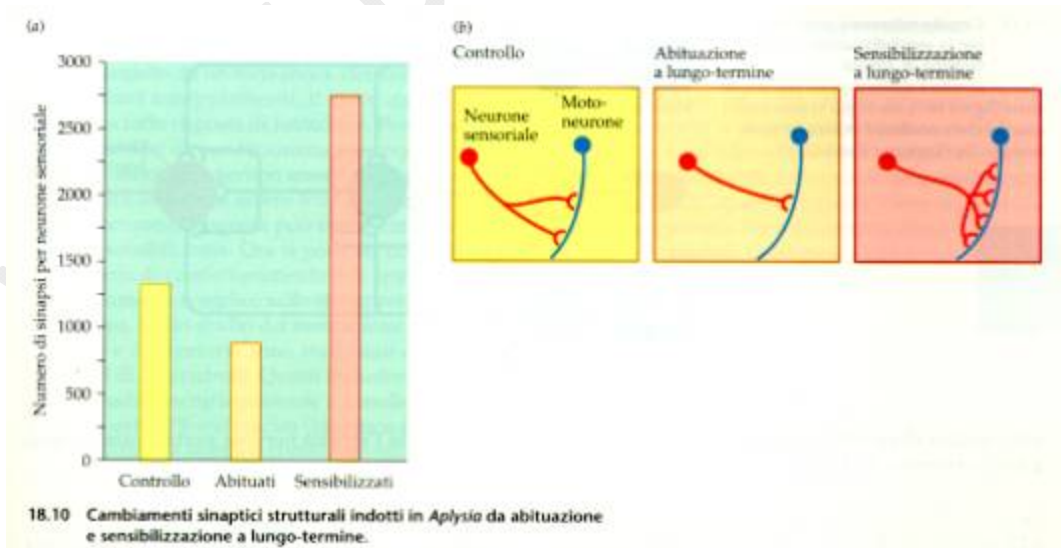


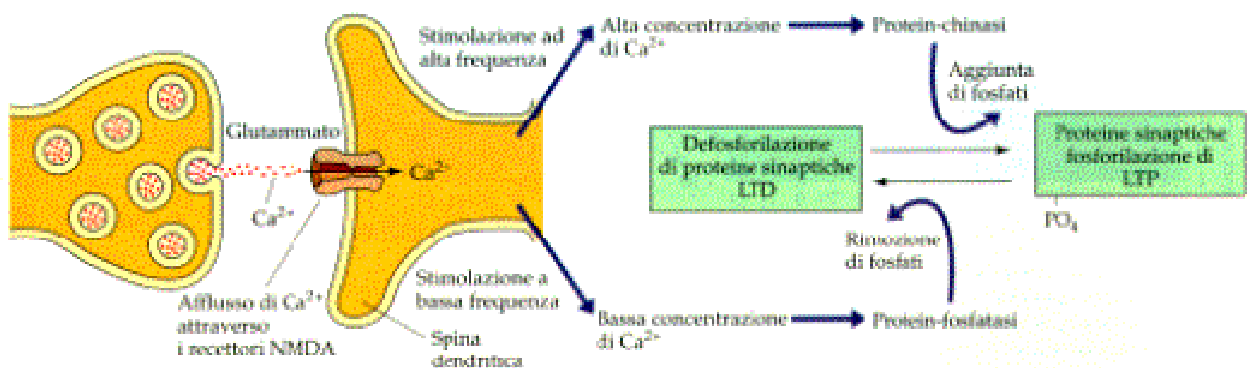
FIGURE 11. Schematic neural circuit of the gill and siphon withdrawal reflex. (A) Direct monosynaptic connections are made between sensory neurons in the LE cluster and the motor neurons that retract the gill and siphon. Facilitating interneurons, whose somata are located in other ganglia, release facilitating transmitter in the vicinity of the sensory neuron synapses in the abdominal ganglion. (B) Sensory neurons from the siphon and mantle also synapse onto interneurons that excite the motor neurons, forming a polysynaptic reflex. Facilitating interneurons can influence the strength of these synapses. Thus, the polysynaptic reflex sometimes plays an important role in behavioral habituation and sensitization.



18.10 Cambiamenti sinaptici strutturali indotti in *Aplysia* da abitudine e sensibilizzazione a lungo termine.

FIGURA 19. MODIFICHE SINAPTICHE NEL CORSO DELL'ABITUAZIONE E SENSIBILIZZAZIONE A LUNGO TERMINE.

Il calcio che entra attraverso i recettori NMDA attiva le protein-chinasi. Ciò può causare l'LTP (1) modificando l'efficacia dei recettori postsinaptici AMPA esistenti (2) o stimolando l'espressione di nuovi recettori. La protein-chinasi è una famiglia di enzimi caratterizzati dalla proprietà di catalizzare il trasferimento di un gruppo fosfato dall'ATP a una proteina ricevente. Nelle Chinasi sono sempre presenti un dominio catalitico e un dominio di riconoscimento. Il dominio catalitico è una sequenza di ca. 250 aminoacidi ed è conservato quasi identico in tutti i membri della famiglia. Il dominio di riconoscimento è costituito da una o più sequenze aggiuntive il cui scopo è quello di aumentare l'affinità tra la proteina Chinasi e il substrato proteico da fosforilare. Le proteine Chinasi operano in associazione con le proteine fosfatasi, le quali rimuovono invece il fosfato dalla proteina. L'introduzione, ovvero l'eliminazione, di un gruppo fosforico nei siti opportuni di una proteina ne altera la struttura allosterica, variandone l'attività. Nelle cellule eucariote, il meccanismo della fosforilazione reversibile è lo strumento principale per il controllo dell'attività delle proteine. Si stima infatti che siano oltre un migliaio le proteine soggette a questa forma di regolazione, modulata da circa un centinaio di Chinasi differenti.



18.18 Un modello di induzione di LTP ed LTD

La stimolazione ad alta frequenza causa la fosforilazione di una proteina sinaptica e la

FIGURA 10. UN MODELLO DI INDUZIONE DI LTP E LTD.

Non di tutte le proteine Chinasi si conosce l'esatto ruolo metabolico, tuttavia confrontando il numero di differenze nella sequenza di aminoacidi del dominio di riconoscimento è possibile identificare alcune sottofamiglie di proteine Chinasi la cui funzione è simile. Le principali sottofamiglie sono quattro: le proteine Chinasi specifiche per la tirosina, le serina - treonina chinasi, le MAP chinasi, le chinasi dipendenti da ciclina. Le proteine Chinasi specifiche per la tirosina appartengono alla classe delle proteine recettoriali e si distinguono in recettori tirosina chinasi e in recettori associati alla tirosina chinasi. In questi ultimi la tirosina Chinasi non appartiene al gruppo proteico del recettore ma è soltanto a esso associata. I recettori tirosina Chinasi sono proteine transmembrana il cui ligando è rappresentato da fattori di crescita, ivi compresi quelli dell'epidermide (EGF), dei fibroblasti (FGF), dei nervi (NGF), degli epatociti (HGF), degli endoteli vascolari (VEGF), quelli derivati dalle piastrine (PDGF), il fattore di crescita 1 similinsulinico (IGF-1) e il fattore che stimola la formazione di colonie da parte dei macrofagi (M-CSF); oppure da ormoni, come p. es. l'insulina.

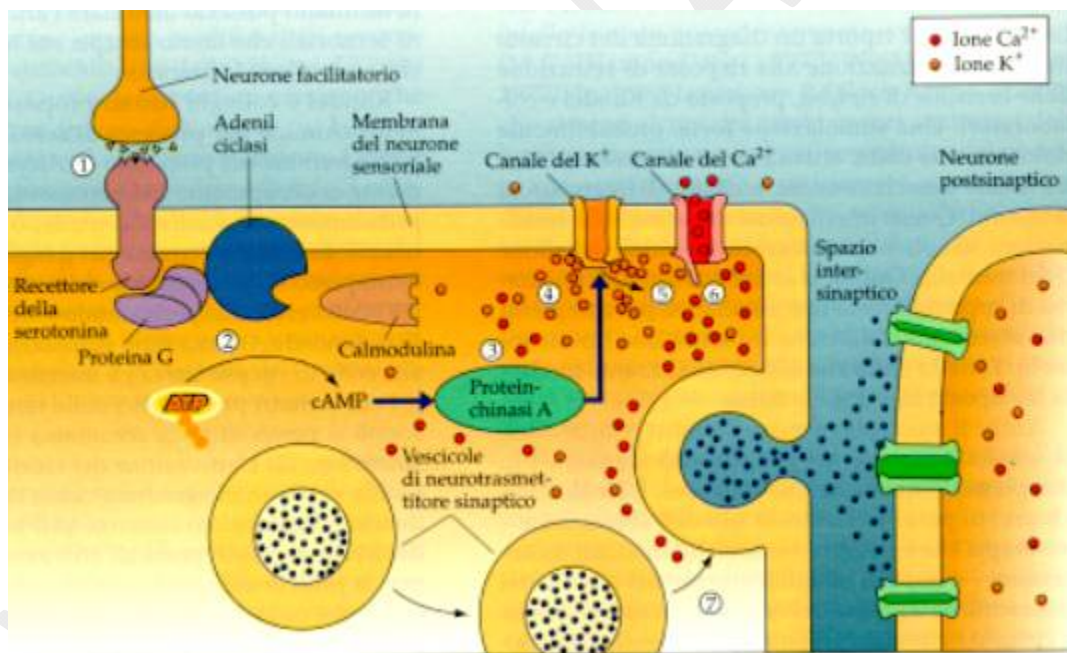


FIGURA 11. LA CASCATA DI EVENTI INDOTTA DALL'ATTIVAZIONE DI UN NEURONE FACILITATORIO.

I recettori tirosina Chinasi trasferiscono un gruppo fosfato dall'ATP non solo ad altre specifiche proteine ma anche a proprie catene laterali su selezionati residui di tirosina. L'autofosforilazione del recettore fornisce un

punto d'attracco a proteine dotate di un particolare dominio non catalitico (SH2), innescando in tal modo il processo di trasferimento di informazione dall'esterno all'interno della cellula (*processo di trasduzione*). La sottofamiglia delle serina-treonina Chinasi comprende un gran numero di proteine Chinasi e fra le più significative ricordiamo la protein chinasi A (Chinasi dipendenti da AMP ciclico), la protein chinasi G (Chinasi dipendenti da GMP ciclico; GTP), la protein chinasi C (Calcio) e le Chinasi dipendenti da calmodulina. Le MAP chinasi (proteine Chinasi attivate da mitogeno) svolgono la propria azione quando abbiano fosforilati due residui altamente specifici: uno di treonina e una di tirosina, separati nella proteina da un singolo aminoacido. Una volta attivate le MAP chinasi fosforilano altre proteine che a loro volta trasmettono un segnale che regola l'attività di specifici geni correlati con la divisione cellulare (mitosi). Le proteine Chinasi dipendenti dalla ciclina (Cdk) sono anch'esse coinvolte nei sistemi di controllo del ciclo cellulare. La loro attività enzimatica è particolarmente complessa e il loro ruolo è quello di un vero e proprio integratore di informazione. La Cdk esplica la propria attività enzimatica se sono soddisfatte contemporaneamente tre condizioni: a) che la Cdk abbia legato una ciclina; b) che una specifica Chinasi abbia aggiunto alla Cdk un gruppo fosforico ad una particolare treonina; c) che una specifica fosfatasi abbia rimosso un gruppo fosforico da una particolare tirosina. Con questo sistema le Cdk possono controllare l'attività di diverse componenti cellulari coinvolte nella regolazione della mitosi, attivandosi solo nel caso in cui l'informazione risulta totalmente coerente. L'azione delle Chinasi, sempre in equilibrio con le fosfatasi, organizzata in complesse reti di vie e di segnali, è di fondamentale importanza per il coordinamento, l'integrazione e l'amplificazione dell'informazione in ingresso e consente alla cellula eucariote di rispondere agli stimoli dell'ambiente extracellulare in maniera coerente e adeguata.

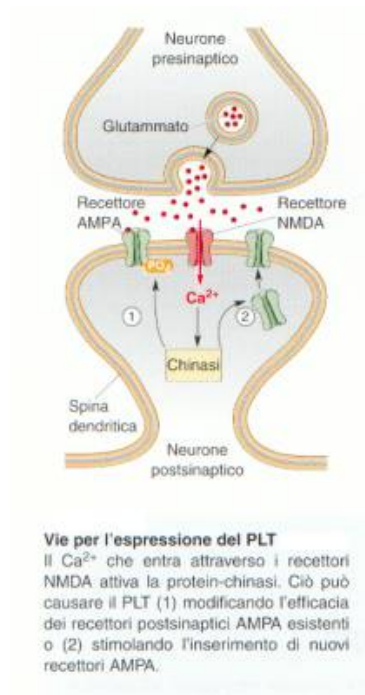


FIGURA 12. POTENZIAMENTO A LUNGO TERMINE O "LTP".

2.6 IPPOCAMPO E MEMORIA UMANA.

- L'accumbens è coinvolto nel processamento dell'informazione spaziale, anche in assenza di rinforzi.
- I recettori AMPA e NMDA (bloccati con diversi antagonisti) modulano differenti aspetti del processamento dell'informazione spaziale.

Lo striato ventrale è un'interfaccia tra le funzioni cognitive e la loro espressione comportamentale e gioca un ruolo critico nelle memorie e comportamenti ricorrenti.

La ripartizione appena presentata, particolarmente utile per la sperimentazione, non trova facile riscontro nella nostra vita quotidiana, in cui processi corrispondenti alle varie modalità di formazione ed utilizzo delle memorie coesistono e talora si intrecciano in maniera inestricabile. Si pensi a ciò che accade quando si studia una lingua. I movimenti fonoarticolatori che consentono l'esatta pronuncia e prosodia, appartengono alla memoria procedurale che, insieme con la memoria associativa senso-motoria, interviene nel supportare anche l'apprendimento per imitazione delle strutture sintattiche, inizialmente ricavate dalle regole

grammaticali apprese mediante la memoria dichiarativa semantica che è, naturalmente, la base per apprendere il nuovo vocabolario. Nelle fasi di studio avanzate, quando si vive nel paese in cui è parlata la lingua che si sta imparando, l'apprendimento è influenzato da varie interazioni; si pensi al caso in cui, il ripetersi di alcune esperienze delle quali si parla, vede la memoria episodica (dichiarativa) ripetutamente associata ad alcune espressioni (memoria semantica, dichiarativa, rinforzata da memoria associativa, non dichiarativa) che hanno prodotto suggestione (memoria impressiva, non dichiarativa) o che contribuiscono a creare abitudine (memoria non associativa, non dichiarativa).

Indipendentemente dal tipo, sembra che tutte le memorie attraversino fasi simili nel passare dalla prima risposta neuronica alla registrazione durevole. I singoli passi del processo si svolgono come un *continuum*, e la misura sperimentale della loro durata presenta difficoltà dovute alla variabilità determinata dal compito, dalle circostanze (influenza sullo stato di attivazione del sistema nervoso), dalla intensità della traccia iniziale e dell'individuo in esame.

E' difficile prevedere generalizzando se un'esperienza diventerà una memoria stabile, perché ciò dipende da fattori che possono variare da caso a caso. Ad esempio, fare la conoscenza di una persona corrisponde spesso al formarsi di un'impronta funzionale specifica che codifica il viso e il nome e, magari, altri particolari; se questa traccia è destinata a costituire una memoria di lungo termine, diventerà più stabile mediante un processo definito consolidamento.

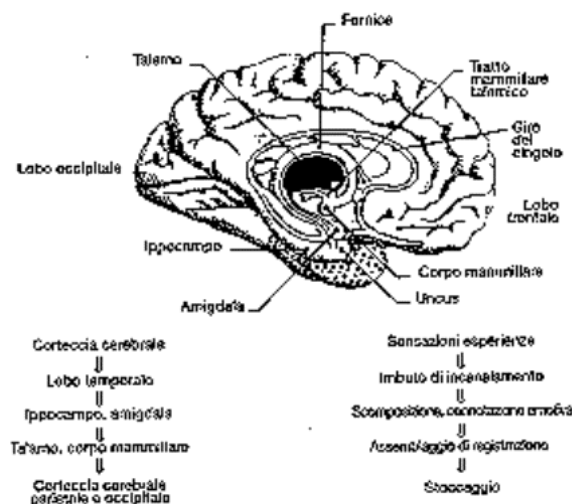


FIGURA 13. LO STRIATO VENTRALE E LA MEMORIA.

Nella psicologia classica una memoria si dice consolidata quando, in assenza di ripetizione mentale, è stabile abbastanza da resistere a percezioni, apprendimenti, pensieri o azioni che entrino in competizione con essa. La ricerca ha accertato che il consolidamento non si limita a stabilizzare o fissare le memorie, ma compie un vero e proprio processo di rinforzo. Numerosi studi hanno dimostrato che stabilizzazione e rinforzo sono due eventi funzionali distinti che hanno luogo in tempi diversi. In particolare, si è osservato che la stabilizzazione avviene col passare del tempo, indipendentemente dallo stato funzionale cerebrale, mentre il rinforzo si verifica primariamente, se non esclusivamente, durante il sonno.

Lo studio del rinforzo durante il sonno ha rivelato che l'encefalo in questa condizione "offline" può recuperare memorie apparentemente perse durante la veglia o produrre un vero apprendimento suppletivo, in entrambi i casi senza bisogno di ulteriore esecuzione. Sono proprio i meccanismi di tali processi ad aver attratto maggiormente l'attenzione dei ricercatori e, pertanto, sono stati oggetto di numerosi studi dei quali si darà conto nelle relazioni che seguiranno.

Ora, concludendo questa scheda introduttiva, vogliamo accennare all'ipotesi dell'omeostasi sinaptica –che consideriamo la più interessante proposta sul ruolo del sonno ad onde lente nell'apprendimento- perché nel corso di questo incontro vi si farà spesso riferimento. I processi plastici che si verificano durante la veglia risultano in un incremento della forza sinaptica in molti circuiti dell'encefalo, secondo l'ipotesi, sostenuta con altri da Giulio Tononi, ex-allievo e collaboratore di Gerald Edelman, il ruolo del sonno sarebbe quello di ridurre la forza sinaptica ad un livello di base energeticamente sostenibile, che fa uso efficiente dello spazio della materia grigia ed è benefico per l'apprendimento e la memoria. Il sonno, in quest'ottica, è il prezzo da pagare per la plasticità, e la sua funzione è la regolazione omeostatica dell'intero peso sinaptico che grava sui neuroni. L'ipotesi, che spiega numerosi elementi emersi dalla sperimentazione, consente di fare previsioni e presenta implicazioni sia per la neurofisiologia del sonno sia per la fisiopatologia dei disturbi dell'umore (Tononi G. & Cirelli C., 2006).

3.1 CORTECCIA CEREBRALE E MEMORIA

I ricordi di tutta la vita sono sepolti nel cervello? "A lungo ho creduto di avere pochi ricordi d'infanzia; intendo quelli anteriori al settimo anno. Ma mi sbagliavo: penso piuttosto di non aver dato l'occasione finora, ai ricordi, di risalire fino a me. Riesaminando i miei ultimi anni al Mont Noir, alcuni almeno ritornano poco a poco visibili,

come fanno gli oggetti di una stanza dalla persiane chiuse nella quale non ci si avventura da molto tempo. Rivedo soprattutto piante e animali, su un piano secondario rivedo alcuni giocattoli, giochi e riti che avvenivano intorno a me, e più vagamente, come nello sfondo, alcune persone”

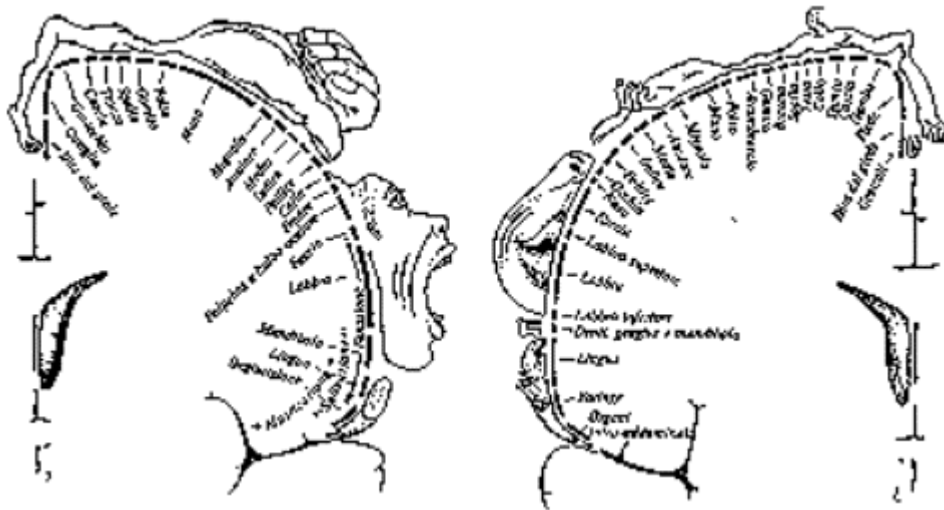


FIGURA 14. W. PENFIELD E LE “MAPPE DELLA MEMORIA” (THE MISTERY OF THE BRAIN, 1986).

Punto 5: “Solo un piccolo barlume di un senso di familiarità e l’impressione che sapessi tutto ciò che stava per accadere nel prossimo futuro”.

Punto 12: “Sì, udivo voci lungo il fiume da qualche parte: una voce di uomo e una voce di donna... Penso che vedevo il fiume”.

Punto 17c: “Oh, avevo lo stesso ricordo, molto, molto familiare, in un ufficio da qualche parte. Riuscivo a vedere le scrivanie. Io ero là, e qualcuno mi stava chiamando...”

Punto 18a: (stimolazione senza preavviso): “Avevo un piccolo ricordo –una scena in un gioco- stavano parlando e io potevo vedere...”

Il numero degli stimoli in grado di innescare una memoria diminuisce col tempo. (Marigold Linton, 1986).

Per quindici anni ha annotato, giorno dopo giorno, la descrizione di almeno un paio di eventi di rilievo: a distanze varie, mesi o anni, ha notato che inizialmente i ricordi sono vivi e non sono necessari molti suggerimenti (*cue*) per rievocarli, ma man mano che il tempo trascorre il numero di *cue* in grado di far ritornare alla mente quell'esperienza si assottiglia sempre più.

I due emisferi e i diversi aspetti della memoria

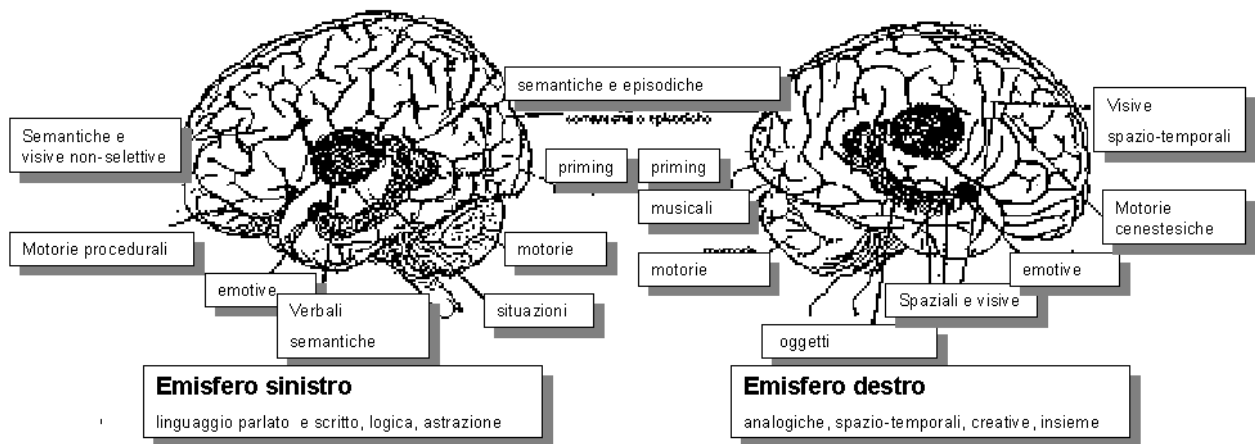


FIGURA 15. QUAL È IL CODICE DEI NEURONI? IL CODICE DELLA MEMORIA?

3.2 IL RI-CONSOLIDAMENTO

Il blocco della sintesi proteica blocca il consolidamento e non ha effetto prima del test. Il blocco della sintesi proteica o una lesione dell'ippocampo induce un blocco della memoria nell'animale riesposto all'esperienza relativa al fear-conditioning. Il ri-consolidamento come mezzo per integrare i nuovi apprendimenti nelle esperienze precedenti. Dimostrata azione del sonno (REM) su memoria dichiarativa. In vari studi è stato rilevato che, dopo intense sessioni di apprendimento procedurale, i fusi del sonno e i rapidi movimenti oculari (REM) sono notevolmente accresciuti, ma fino ad ora non è stato possibile stabilire se tali reperti elettroencefalografici siano da attribuire alle specifiche prove o all'apprendimento in generale. Fogel, Smith e

Cote della Brocke University hanno affrontato il problema studiando i fusi del sonno, i rapidi movimenti oculari, i complessi-K ed altre caratteristiche dell'EEG in 36 volontari divisi in quattro gruppi di nove, tre dei quali sottoposti a prove (*Pursuit Rotor*, *Mirror Tracing*, *Paired Associates*) ed uno di controllo (Fogel S. M. *et al.*, 2007). I risultati ottenuti dai ricercatori canadesi sono davvero interessanti, in particolare per ciò che concerne le differenze fra correlati elettroencefalografici delle fasi del sonno connesse con i due tipi di apprendimento, procedurale e dichiarativo. Dopo il *Pursuit Rotor* si registrava un aumento della durata dello Stadio 2, un'accresciuta frequenza e durata media dei fusi del sonno, e un'accentuazione delle onde sigma di bassa frequenza nelle aree occipitali durante il sonno ad onde lente sincronizzate e nelle aree frontali durante lo Stadio 2 della seconda parte della notte. Questi risultati concordano con quelli degli studi precedenti, dai quali si era dedotto che l'apprendimento delle prove *Pursuit Rotor* è consolidato durante lo Stadio 2, e suggeriscono che, durante tutti gli stadi, la presenza dei fusi del sonno indichi processi di rimodellamento morfo-funzionale basati sulla plasticità cerebrale. L'apprendimento esplicito o dichiarativo conseguente al formarsi di ricordi coscienti, tipico del *Paired Associates*, si accompagnava ad un aumento del ritmo theta nelle regioni centrali del cervello durante il sonno REM. E' questa la prima dimostrazione che l'attività theta del sonno REM si associa al consolidamento della memoria dichiarativa. Fogel, Smith e Cote concludono che il rimodellamento plastico (brain plasticity) cui va incontro il cervello durante il sonno non può essere descritto come un processo unitario, perché è evidente che ai vari tipi di apprendimento corrispondono specifici meccanismi di consolidamento che agiscono in regioni cerebrali diverse, e in periodi e fasi diverse nel corso della notte.

3.3 IL RUOLO DEL SONNO NEL FORMARE I RICORDI

Il ruolo del sonno nel consolidamento delle tracce cellulari e molecolari di un'esperienza è noto da tempo, e più di recente numerose prove sperimentali hanno confermato l'importanza del sonno dopo sedute di apprendimento per il formarsi di memorie stabili nella nostra specie.

Al contrario, se il sonno prima dell'apprendimento sia essenziale o meno per l'iniziale formazione di nuovi ricordi o nuove procedure senso-motorie, è questione dibattuta, soprattutto a causa di dati sperimentali insufficienti. Alla Harvard Medical School di Boston, sotto la guida Matthew Walker, Yoo e collaboratori hanno affrontato questo problema studiando gli effetti della deprivazione di sonno sulla memoria umana (Yoo S. S. *et al.*, 2007).

I risultati di questo studio sono veramente degni di nota per la chiara evidenza con la quale sembrano porre fine alle controversie sorte in passato. Vediamo, in sintesi, gli elementi di maggior rilievo. Una singola notte di privazione del sonno era già sufficiente a produrre una significativa riduzione dell'attività dell'ippocampo durante la codificazione di memorie episodiche; a tale ridotta funzione dei neuroni ippocampali faceva seguito un difetto di ritenzione evidente al *test*.

L'alterazione prodotta nell'ippocampo dalla deprivazione del sonno non si può circoscrivere ad una mera riduzione della prestazione mnemonica, perché è risultata essere parte di uno scompenso regionale più esteso. I ricercatori hanno infatti descritto una modificazione di assetto fisiologico caratterizzata da un diverso *pattern* di connessioni nei circuiti che mediano la reazione elementare di allarme nel tronco encefalico e nel talamo. Un altro dato significativo riguarda il restringimento della base corticale dei processi di codifica: nei soggetti privati di sonno la riuscita dei processi di codifica poteva essere prevista sulla base dell'attività di singole aree corticali. Complessivamente il lavoro dimostra che la precedente deprivazione di sonno, incidendo su varie attività neurali, altera e riduce la capacità di trasformare nuove esperienze in nuove memorie.

3.4 NUOVE SUL CONSOLIDAMENTO DELLA MEMORIA DURANTE IL SONNO

Appena addormentati, il nostro cervello, staccati i collegamenti con la percezione del mondo circostante, continua ad essere impegnato nell'elaborazione delle ultime esperienze dello stato di veglia. Sebbene la maggior parte dei ricercatori ritenga questi processi encefalici una testimonianza del consolidamento delle tracce mnemoniche operato dallo stato di sonno, non esistono ancora prove sperimentali decisive ed inoppugnabili in tal senso. Un lavoro condotto da Ji e Wilson in cui si dimostra che i *patterns* di scariche correlati ad esperienze dello stato di veglia, sono eseguiti nuovamente nell'ippocampo e nella corteccia cerebrale durante il sonno ad onde lente (SWS). Negli anni recenti, un numero veramente sorprendente di lavori-fotocopia è stato eseguito in tutto il mondo per studiare, mediante tecniche di *neuroimaging* funzionale (fMRI, PET, SPECT), magnetoencefalografia (MEG) e poligrafia bioelettrica convenzionale, i rapporti fra alcune prestazioni mnemoniche, valutate con i tradizionali *tests* accademici, e il sonno REM e non-REM nei suoi principali aspetti quantitativi e qualitativi. Da questi studi non si ricava altro che conferma dei dubbi e delle certezze del passato, e ben poco di nuovo si riesce ad evincere sul significato degli stati

funzionali esaminati. La ricerca di Ji e Wilson, invece, dimostra che il *replay* in SWS degli schemi di accensione dei neuroni nella corteccia cerebrale visiva e nell'ippocampo, è coordinato e segue una modalità di tipo bi-direzionale, secondo il tipico modello di attività rientrante ippocampo-corteccia, che si ritiene alla base del consolidamento delle tracce (Ji D. & Wilson M. A., 2007)

La discussione seguita alla presentazione dei risultati di questa ricerca, ha affrontato numerosi altri aspetti del lavoro che il gruppo sta conducendo in vista della preparazione dell'aggiornamento dal titolo "Sonno e Memoria". (R. Colonna, 2006)

3.5 DIFFERENZE INDIVIDUALI DELLA MEMORIA NEL CERVELLO

Lo studio della memoria mediante immagini funzionali del cervello ha deluso le aspettative di chi credeva di poter rilevare *patterns* di attivazione semplici ed universali per ogni tipo di compito studiato, ma ha alimentato le speranze dei neurofisiologi di comprendere i criteri biologici dell'organizzazione funzionale cerebrale. Fin dagli studi ormai classici su pazienti con cervello diviso, Michael Gazzaniga e la celebre équipe dei suoi collaboratori, erano giunti alla conclusione che non tutti i cervelli presentano lo stesso tipo di organizzazione funzionale dei processi cognitivi; se a questo si aggiunge la facoltà che ha ciascuno di noi di impiegare le proprie risorse psichiche secondo criteri e metodi personali, è possibile spiegarsi almeno una parte delle differenze cerebrali nell'esecuzione di uno stesso compito, rilevate alla Risonanza Magnetica Funzionale (RMF).

Kirchhoff e Buckner hanno studiato l'influenza sulle prestazioni di memoria e sull'attività cerebrale di vari tipi di strategie impiegati per ricordare (Kirchhoff B. A. & Buckner R. L., 2006).

Ai volontari partecipanti all'esperimento, mentre il loro cervello era sottoposto a scansioni di RMF, venivano mostrate coppie di oggetti associati, come ad esempio una banana posta in un veicolo, e si diceva loro che sarebbero stati testati per valutare le loro capacità di ricordare le immagini viste. Al termine si chiedeva ad ognuno quale strategia avesse impiegato per ricordare. I modi di ricordare erano numerosi e vari, così i ricercatori li hanno raggruppati in insiemi concettualmente coerenti.

In una prova di recupero dell'informazione, due tipi di strategie, chiamate "elaborazione verbale" ed "ispezione visiva", risultavano correlati con la prestazione, altri due, detti "immaginazione mentale" e "recupero della memoria", non mostravano correlazione. E' emerso che le persone che usavano il maggior

numero di strategie di codificazione mnemonica, ottenevano i migliori risultati. Un'analisi ulteriore ha mostrato che le strategie di "elaborazione verbale" e "ispezione visiva" miglioravano indipendentemente la prestazione di memoria. Lo studio di comparazione delle strategie mnemoniche adottate con l'*imaging* funzionale, ha rivelato specifici rapporti fra la modalità cognitiva e le aree cerebrali attivate. In particolare, la strategia di elaborazione verbale appariva associata con l'attività di zone della corteccia prefrontale che contribuiscono alle funzioni linguistiche, mentre la strategia di ispezione visiva attivava l'area dell'elaborazione degli oggetti della corteccia extra-striata. Definiti questi rapporti, gli autori hanno cercato di stabilire se l'attività neuronica in tali territori encefalici, durante la codificazione dei ricordi, fosse direttamente correlata con le prestazioni mnemoniche ad un successivo *test*.

La verifica ha dimostrato che il grado di attività nelle specifiche aree impiegate durante la codificazione guidata dalle strategie più efficaci, era strettamente correlato con le risposte esatte.

Questo lavoro, oltre a fornirci informazioni utili per la ricerca volta al fine del miglioramento delle prestazioni di memoria, rappresenta in sé un modello per lo studio mediante neuroimmagine anche di altre funzioni cognitive, in quanto ci ricorda che un compito cognitivo non corrisponde ad un unico substrato neurofunzionale, ma può variare in base al procedimento scelto dalla coscienza dichiarativa. (D. Richmond, 2006)

3.6 MEMORIA ESPLICITA E MEMORIA IMPLICITA: GLI ELEMENTI COMUNI

Se non vi è dubbio che a Daniel Schacter di Harvard si devono i meriti maggiori dell'affermarsi, ben al di là del campo della neuropsicologia, della distinzione fra memoria implicita ed esplicita, gli studiosi che hanno contribuito al progresso delle conoscenze in questo ambito sono così numerosi, che l'elenco dei loro nomi occuperebbe uno spazio maggiore di quello dell'intera nota. Molti fra costoro hanno sviluppato ipotesi, teorie e modelli della memoria umana, in gran parte fondati sui fenomeni dissociativi che dimostrano l'indipendenza fra queste due forme di conservazione e riutilizzo di ciò che si è acquisito. La base neurale della distinzione fra i due tipi di memoria è stata, ed è tuttora, oggetto di studi estesi ed intensi, al contrario, gli elementi comuni sono stati trascurati. Solo pochi studi sono stati dedicati, ad esempio, al tentativo di rispondere all'affascinante interrogativo circa l'esistenza di un substrato neurale identico per il processo di codifica dell'informazione.

Un tentativo degno di nota, per dare risposta a questo interrogativo, è stato compiuto da Nicholas Turk-Browne, Do-Joon Yi e Marvin Chun, (2006) con una ricerca che ha impiegato procedure classiche di neuropsicologia sperimentale e la risonanza magnetica funzionale (FMR o fMRI) per lo studio dei correlati neurali.

In sintesi, i risultati depongono a favore delle seguenti conclusioni:

- memoria implicita ed esplicita sono soggette agli stessi fattori di codificazione,
- memoria implicita ed esplicita si basano su processi percettivi simili,
- memoria implicita ed esplicita si basano su rappresentazioni simili.

Chi scrive nutre notevoli perplessità circa l'oggetto di dimostrazione ed il metodo impiegato, rilevando, ad esempio, che i criteri di distinzione neuropsicologica fra le due forme di memoria non corrispondono a due precisi *patterns* di attivazione noti e chiaramente identificabili mediante un metodo di *imaging* funzionale, perciò risulta aleatorio su questa base definire, per converso, elementi condivisi. Pertanto, si ritiene che sia necessaria ancora molta ricerca per dare risposta a tanti quesiti più elementari sulla neurofisiologia dei sistemi implicati in questi processi mnemonici, perché si abbia una base di conoscenza più ampia e solida, prima di intraprendere studi tanto ambiziosi. (D. Richmond, 2006)

3.7 DIFFERENZE INDIVIDUALI DELLA MEMORIA NEL CERVELLO

Lo studio della memoria mediante immagini funzionali del cervello ha deluso le aspettative di chi credeva di poter rilevare *patterns* di attivazione semplici ed universali per ogni tipo di compito studiato, ma ha alimentato le speranze dei neurofisiologi di comprendere i criteri biologici dell'organizzazione funzionale cerebrale. Fin dagli studi ormai classici su pazienti con cervello diviso, Michael Gazzaniga e la celebre équipe dei suoi collaboratori, erano giunti alla conclusione che non tutti i cervelli presentano lo stesso tipo di organizzazione funzionale dei processi cognitivi; se a questo si aggiunge la facoltà che ha ciascuno di noi di impiegare le proprie risorse psichiche secondo criteri e metodi personali, è possibile spiegarsi almeno una parte delle differenze cerebrali nell'esecuzione di uno stesso compito, rilevate alla Risonanza Magnetica Funzionale (RMF).

Kirchhoff e Buckner hanno studiato l'influenza sulle prestazioni di memoria e sull'attività cerebrale di vari tipi di strategie impiegati per ricordare (Kirchhoff B. A. & Buckner R. L., 2006). Ai volontari partecipanti

all'esperimento, mentre il loro cervello era sottoposto a scansioni di RMF, venivano mostrate coppie di oggetti associati, come ad esempio una banana posta in un veicolo, e si diceva loro che sarebbero stati testati per valutare le loro capacità di ricordare le immagini viste. Al termine si chiedeva ad ognuno quale strategia avesse impiegato per ricordare. I modi di ricordare erano numerosi e vari, così i ricercatori li hanno raggruppati in insiemi concettualmente coerenti.

In una prova di recupero dell'informazione, due tipi di strategie, chiamate "elaborazione verbale" ed "ispezione visiva", risultavano correlati con la prestazione, altri due, detti "immaginazione mentale" e "recupero della memoria", non mostravano correlazione.

E' emerso che le persone che usavano il maggior numero di strategie di codificazione mnemonica, ottenevano i migliori risultati. Un'analisi ulteriore ha mostrato che le strategie di "elaborazione verbale" e "ispezione visiva" miglioravano indipendentemente la prestazione di memoria.

Lo studio di comparazione delle strategie mnemoniche adottate con l'*imaging* funzionale, ha rivelato specifici rapporti fra la modalità cognitiva e le aree cerebrali attivate. In particolare, la strategia di elaborazione verbale appariva associata con l'attività di zone della corteccia prefrontale che contribuiscono alle funzioni linguistiche, mentre la strategia di ispezione visiva attivava l'area dell'elaborazione degli oggetti della corteccia extra-striata. Definiti questi rapporti, gli autori hanno cercato di stabilire se l'attività neuronica in tali territori encefalici, durante la codificazione dei ricordi, fosse direttamente correlata con le prestazioni mnemoniche ad un successivo *test*.

La verifica ha dimostrato che il grado di attività nelle specifiche aree impiegate durante la codificazione guidata dalle strategie più efficaci, era strettamente correlato con le risposte esatte.

Questo lavoro, oltre a fornirci informazioni utili per la ricerca volta al fine del miglioramento delle prestazioni di memoria, rappresenta in sé un modello per lo studio mediante neuroimmagine anche di altre funzioni cognitive, in quanto ci ricorda che un compito cognitivo non corrisponde ad un unico substrato neurofunzionale, ma può variare in base al procedimento scelto dalla coscienza dichiarativa.

BIBLIOGRAFIA

- Agranoff e Klinger, 1964. *Puromicina e consolidamento in Carassius auratus*, Science 146, 952.
- Andriola M., 2003. *"I Fondamenti antropologici della creatività"*, Angelo Pontecorboli Editore, Firenze;
- 2004. *"Motivazione al successo"*, Angelo Pontecorboli Editore, Firenze;
- 2006. *Aggressività umana, risvolti in etologia e in antropologia*, "Antropos & Iatria", Gennaio-marzo, Nova Scripta, Genova.
- 2006. *"Le origini neurobiologiche dell'ansia"*, Angelo Pontecorboli Editore, Firenze.
- 2006. *The anthropological principles of creativity*, "International Journal of Anthropology", Pontecorboli, Florens January-Dicember n. 1-4 pp. 215-220.
- Gennaio- Maggio 2007 *Prime culture della regione mediterranea*, "Ceglie Plurale", Ceglie M. (BR) dal n. 56 al 60.
- 2008. *Quoziente Emotivo (Qe) e Qi*, Psicolab, Laboratorio di Ricerca e Sviluppo in Psicologia, 27.03., www.psicolab.net;
- 2008. *L'Istinto costruttivo: come l'Uomo ha modificato la Natura e se stesso*, Pontecorboli, Firenze, in stampa;
- 2008. *Radiazione di fondo e coscienza, una storia in parallelo*, Pontecorboli, Firenze, in stampa;
- 2008. *Manuale per animatore di comunità*, Pontecorboli, Firenze, in stampa;
- 2008. *Psicodramma in azione: un percorso verso la guarigione*, Pontecorboli, Firenze, in stampa;
- 2008. *Neurofisiologia del sistema fonatorio umano*, Edizioni Altravista, Pavia, in stampa;
- 2008. *Antropologia Cognitiva e Neuroscienze*, "Ceglie Plurale", Ceglie M. (BR) in stampa;
- 2008. *Un approccio alle Neuroscienze*, "Ceglie Plurale", Ceglie M. (BR) in stampa;
- 2008. *Il sacro nell'Antico Egitto*, "Quaderni di Etnologia e Archeologia del Sacro", Alinea Editrice, Firenze, in stampa.
- 2008. *Aggressività e Mobbing*, Laboratorio di Ricerca e Sviluppo in Psicologia, 09.06,

www.psicolab.net.

Fogel S. M. et al., 2007. *Dissociable learning-dependent changes in REM and non-REM sleep in declarative and procedural memory systems*. *Behav. Brain Res.* F. 28.

Gold e van Buskirk, 1975. *adrenalina post-trial ha effetti tempo e dose dipendenti*, *Behavioral Biology* 13, 145.

Ji D. & Wilson M. A., 2007. *Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep*. *Nature Neuroscience* 10, 100-107.

Kandel E. R., J. H. Schwartz, T. M. Jessel 2003. *Principi di Neuroscienze*, Ambrosiana, Milano.

Kandel E., 2008. *Tra biologia e psicanalisi*, "Mente&Cervello", marzo, n. 39.

Kirchhoff B. A. & Buckner R. L., 2006. *Functional-anatomic correlates of individual differences in memory*. *Neuron* 51, 263-274.

LeDoux e Nader, 2002. *Cellular and systems reconsolidation in the hippocampus*. *Neuron* 36:527-38,2002.

Loftus E., 1994. *La memoria incorpora (falsi) dettagli di un evento che viene rievocato da altri*. *Eyewitness testimony*. Cambridge, MA: Harvard University Press.

Martini 1994. *Fondamenti di anatomia e fisiologia*, EdiSes, Napoli.

McGaugh J.L., 1973. *Intensità ECT e intervallo tra ECT e apprendimento, One-trial learning*, *Science* 179, 1343.

Nader, Schafe e LeDoux, 2000. *Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval*, *Nature*, 406.

Penrose, R., 1989. *The Emperor's New Mind*, New York, Oxford Univ. Press.

Rosenzweig M. R., Leiman A. L., Breedlove S. M., 2001. *Psicologia biologica*, Casa Editrice Ambrosiana, Milano

Schwartz W.J., Castellucci V. F., Kandel E. R., 1971. *Functioning of identified neurons and synapses in abdominal ganglion of Aplysia in absence of protein synthesis*, *J. Neurophysiology*, 34, 939-963.

Tononi G. & Cirelli C., 2006. *Sleep function and synaptic homeostasis*. *Sleep Med Rev.* 10, 49-62.

Turk-Browne N., Do-Joon Yi e Marvin Chun, 2006. *Linking Implicit and Explicit Memory: Common*

Encoding Factors and Shared Representations. Neuron 49, 917-927

W.B. Scoville e B. Milner, 1965. *Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 20, 11-21.*

Yoo S. S. *et al.*, 2007. *A deficit to form new human memories without sleep. Nature Neuroscience 10, 385-392.*