

Sistemi di memoria

Psicobiologia della memoria

Sistemi di memoria

La memoria è il risultato di un processo di apprendimento, con cui si acquisiscono nuove informazioni. Le tracce di memoria, una volta acquisite, vanno incontro ad un processo di consolidamento, che genera progressivamente una traccia più stabile e robusta; tali tracce vengono immagazzinate in maniera più o meno duratura e possono essere poi recuperate, per un loro successivo utilizzo.

A questo processo, che conduce alla formazione di tracce di **memoria a lungo termine**, recuperabili anche a distanza di anni dal loro immagazzinamento, si affiancano i processi della **memoria di lavoro**, termine con il quale si raggruppano i processi associati al mantenimento dell'informazione per tempi che vanno da qualche secondo a qualche minuto e che serve a trattenere in memoria informazioni e ad eseguire su di esse operazioni mentali.

I risultati delle ricerche neuropsicologiche e psicobiologiche hanno portato alla proposta dell' esistenza di **sistemi di memoria multipli e dissociabili.**

Un sistema di memoria è un insieme di processi portati avanti in aree cerebrali specifiche che permettono di immagazzinare o richiamare uno specifico tipo di informazione mnestica. Il suo operare può essere dissociato da quello di un diverso sistema sulla base di evidenze neuropsicologiche concordanti, ad esempio sulla base degli effetti di lesioni cerebrali selettive.

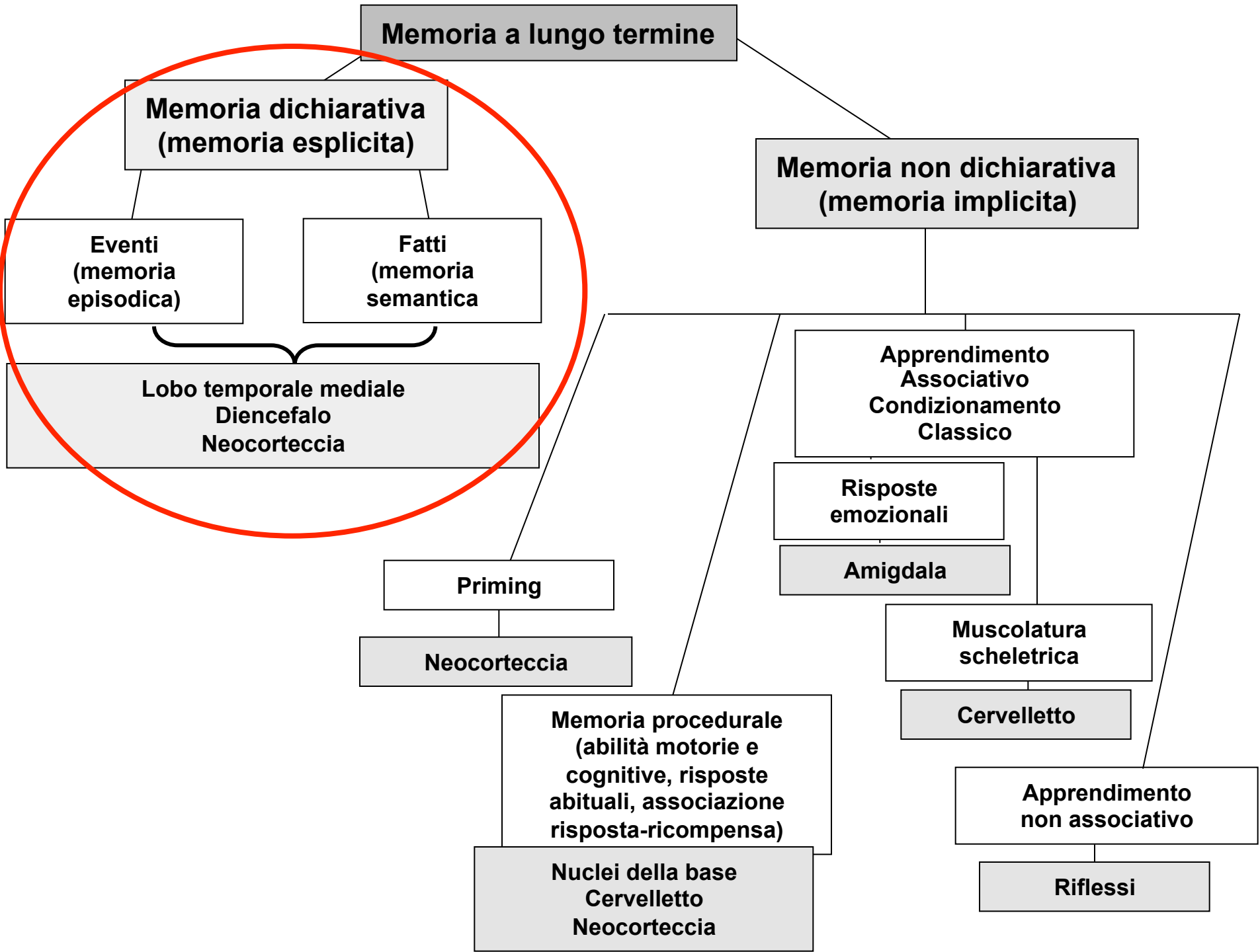
Metodi di indagine:

Studi su pazienti

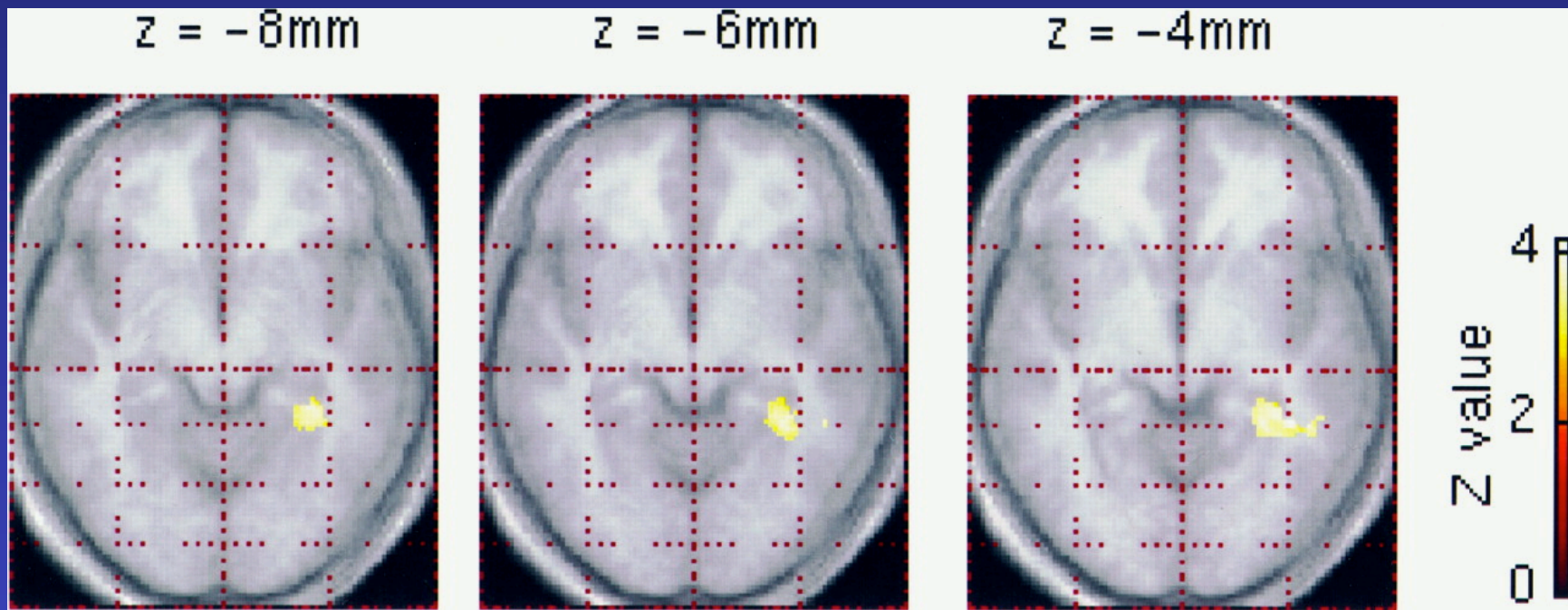
Studi di neuroimmagine

STM

Modelli animali: lesioni, neuroimmagine, PE, registrazione dell' attività di singole cellule



La memoria dichiarativa e l'ippocampo



HM, dati su pazienti

Imaging (figura in diapositiva) Attivazione ippocampale in un compito di navigazione mentale

Cosa accade nell'ippocampo mentre impariamo un nuovo percorso?

Different theoretical perspectives on anatomy of LTM

- **Squire:** MTL memory system is a functional unit that mediates declarative memory
 - Mediates both episodic and semantic memory
 - No real functional distinctions among MTL structures
- **Cohen & Eichenbaum:** There are functional distinctions between components of MTL
 - Parahippocampal region (including TE and perirhinal cortex) – representation of isolated items
 - Hippocampus – relational representations – processing of relationships among multiple items – can support context-rich episodic memory
- **Aggleton & Brown:** There are two independent long term memory systems:
 - Perirhinal–medial dorsal thalamic system – recognition based on familiarity
 - Hippocampal–anterior thalamic system – episodic memory based on recollection (supports recall and recognition)
 - These systems interact, but also can mediate individual functions

Le differenti strutture del lobo temporale mediale non hanno ruoli completamente equivalenti. Ad esempio, anche se l'ippocampo svolge un ruolo nel riconoscimento visivo degli oggetti, il ruolo predominante sembra essere svolto dalle aree corticali circostanti ed in particolare dalla corteccia peririnale (Mishkin e Murray, 1994; Murray e Bussey, 1999).

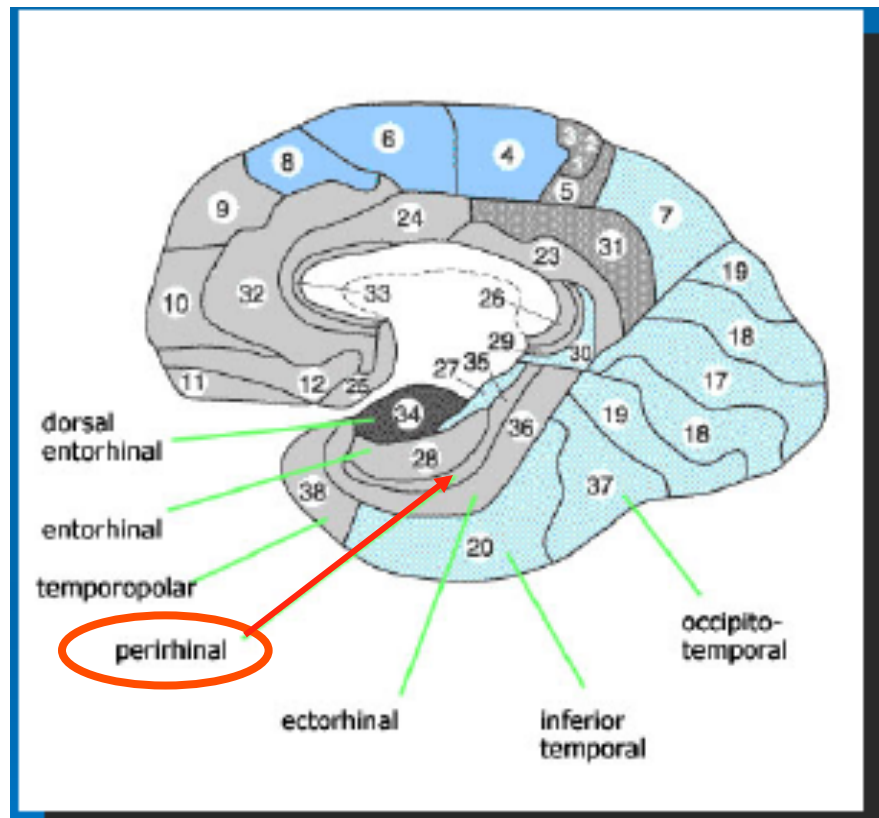
Viceversa, il ruolo dominante nell'acquisizione delle relazioni spaziali fra oggetti in un ambiente e nella formazione di una mappa spaziale, quale quella che dobbiamo formarci per decidere il percorso da compiere per recarci da un punto ad un altro di una città, è svolto dall'ippocampo (Maguire et al., 1996).

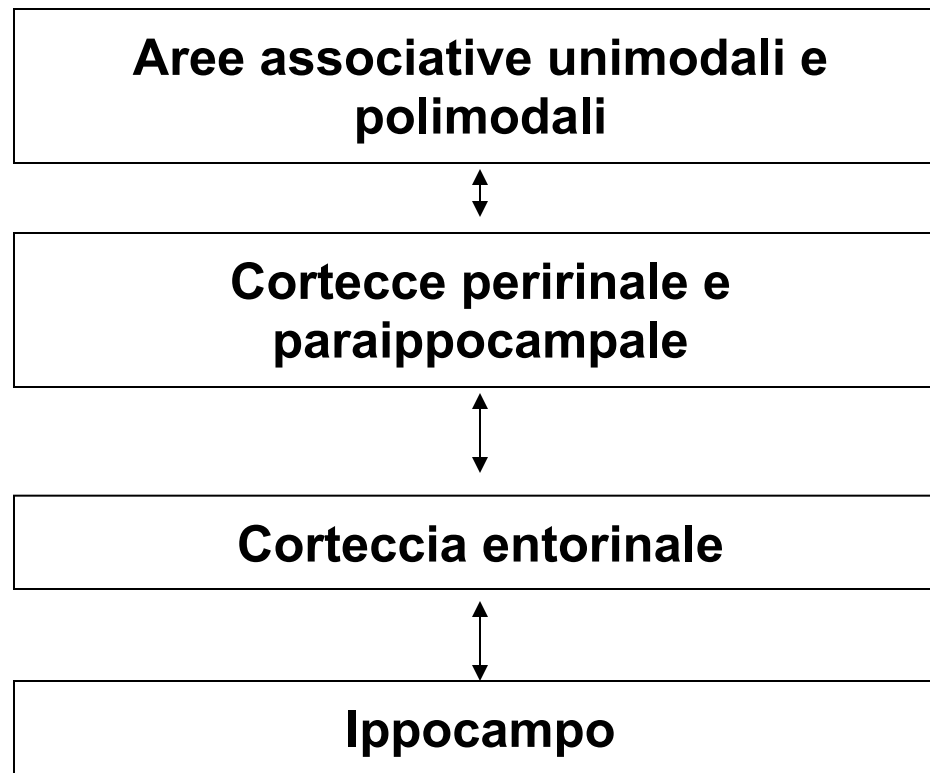
Danni alla memoria dichiarativa si osservano anche in seguito a lesioni diencefaliche (sindrome di Korsakoff).

Lesioni alle aree associative prefrontali causano la cosiddetta amnesia della fonte, ovvero l'incapacità di ricordare quando e dove un nuovo fatto è stato appreso. In effetti, la corteccia prefrontale si attiva durante la codifica ed il recupero di memorie episodiche e la stimolazione transcranica magnetica, che ne disturba transientemente la funzione, disturba la prestazione di soggetti impegnati in compiti di memoria episodica (Sandrini et al., 2003).

Ippocampo, lobo temporale mediale e specializzazioni nel sistema di memoria: le cortecce peririnali

Cortecce peririnali cruciali per la memoria di riconoscimento visiva (Mishkin, Murray, Bussey)



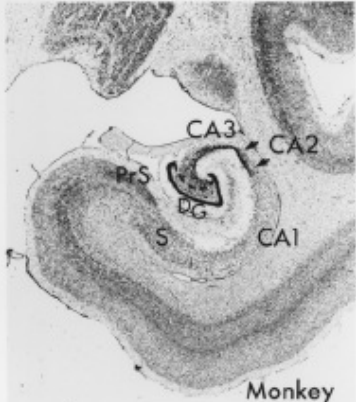
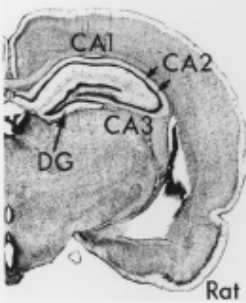


Flusso delle informazioni fra la neocorteccia e la formazione ippocampale (Eichenbaum, 2000). Tale schema è valido sia per i primati che per i roditori.

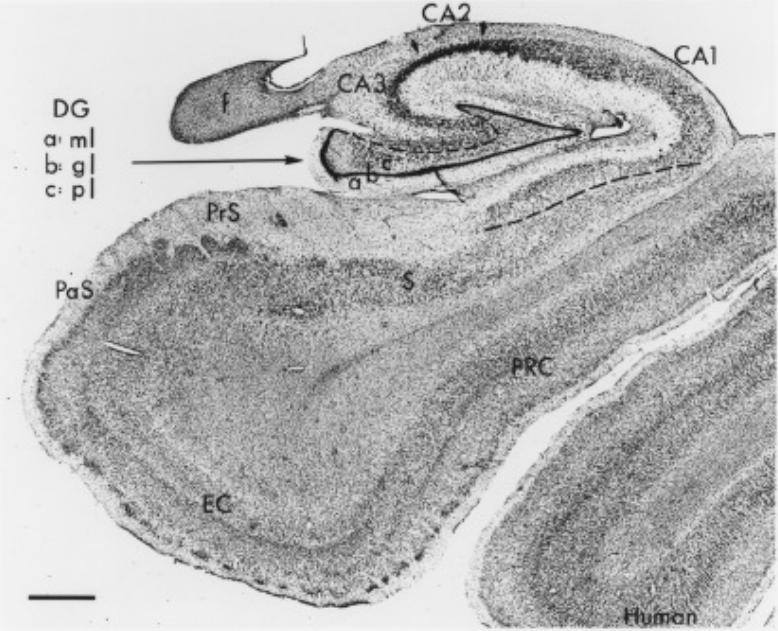
L'ippocampo riceve informazioni dalla maggior parte delle aree associative neocorticali. Tali informazioni giungono attraverso le altre strutture del lobo temporale mediale, la corteccia peririnale e la corteccia paraippocampale, che a loro volta proiettano alla corteccia entorinale.

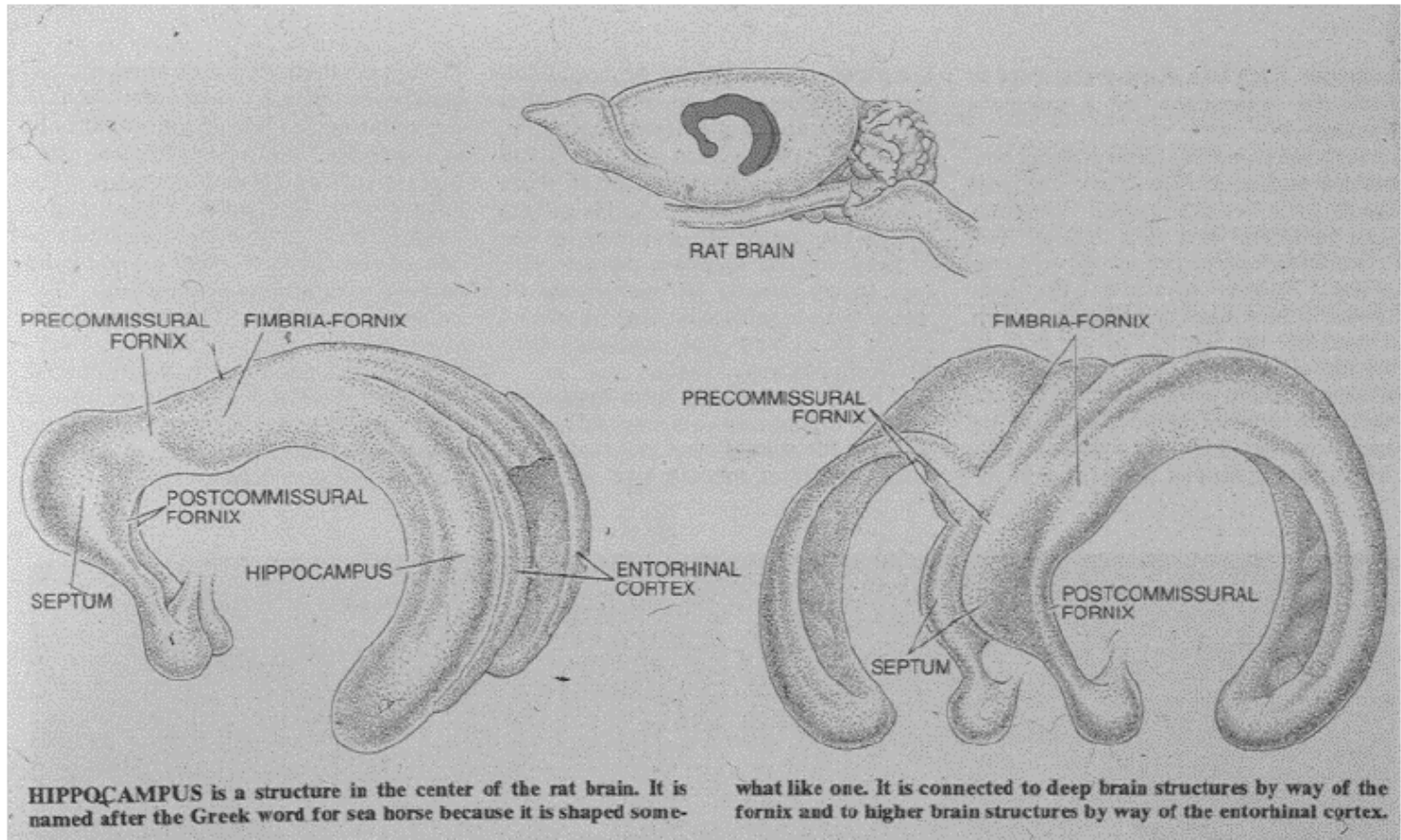
La corteccia entorinale invia queste informazioni ai diversi circuiti ippocampali. Dopo essere state elaborate nell'ippocampo, le informazioni vengono ritrasmesse, tramite la corteccia entorinale, alle aree neocorticali. La corteccia entorinale è quindi sia il principale ingresso che la principale uscita dell'ippocampo.

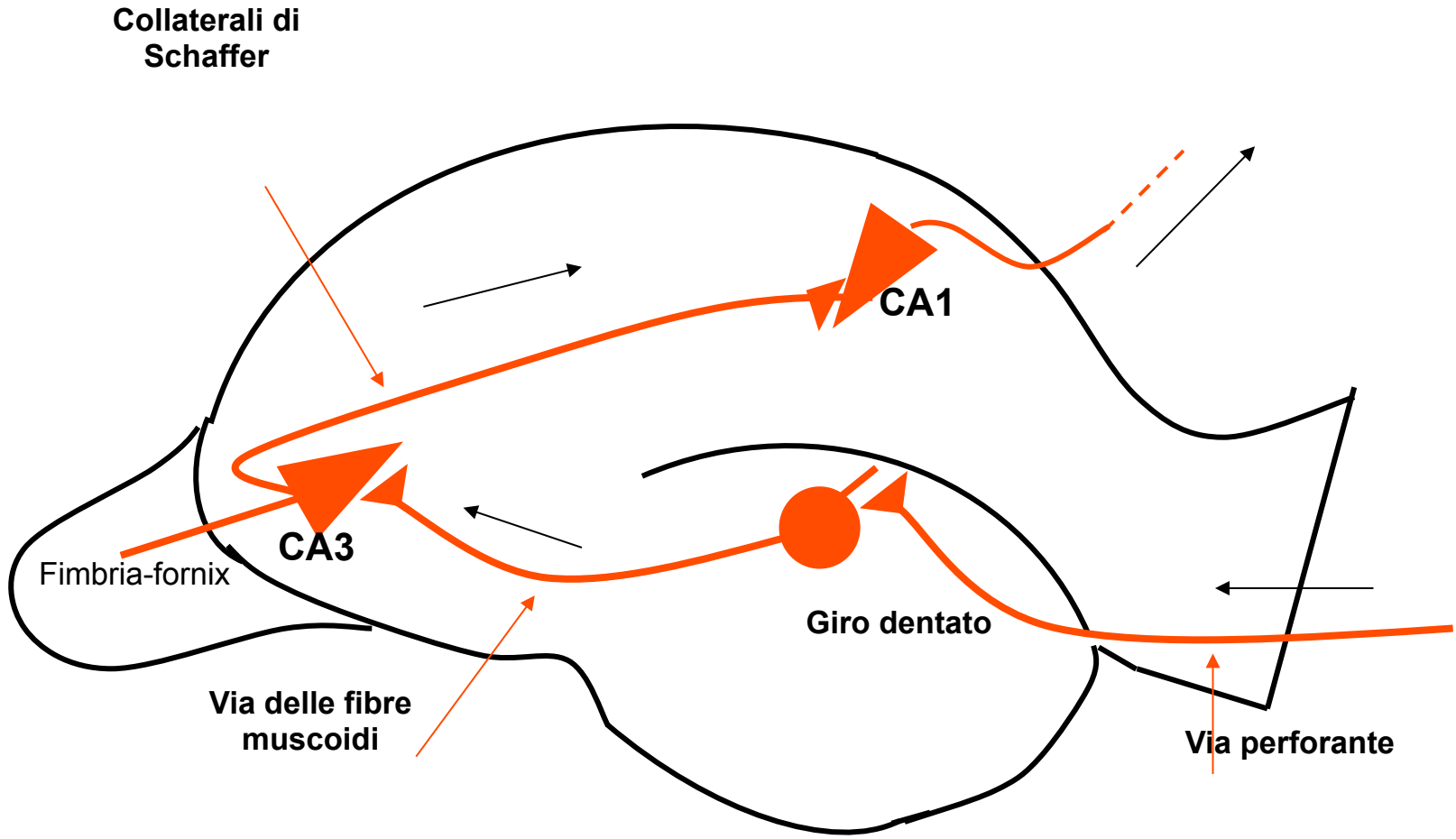
Rodent and Primate Hippocampus



Human Hippocampus







Collaterali di Schaffer

CA1

CA3

Fimbria-fornix

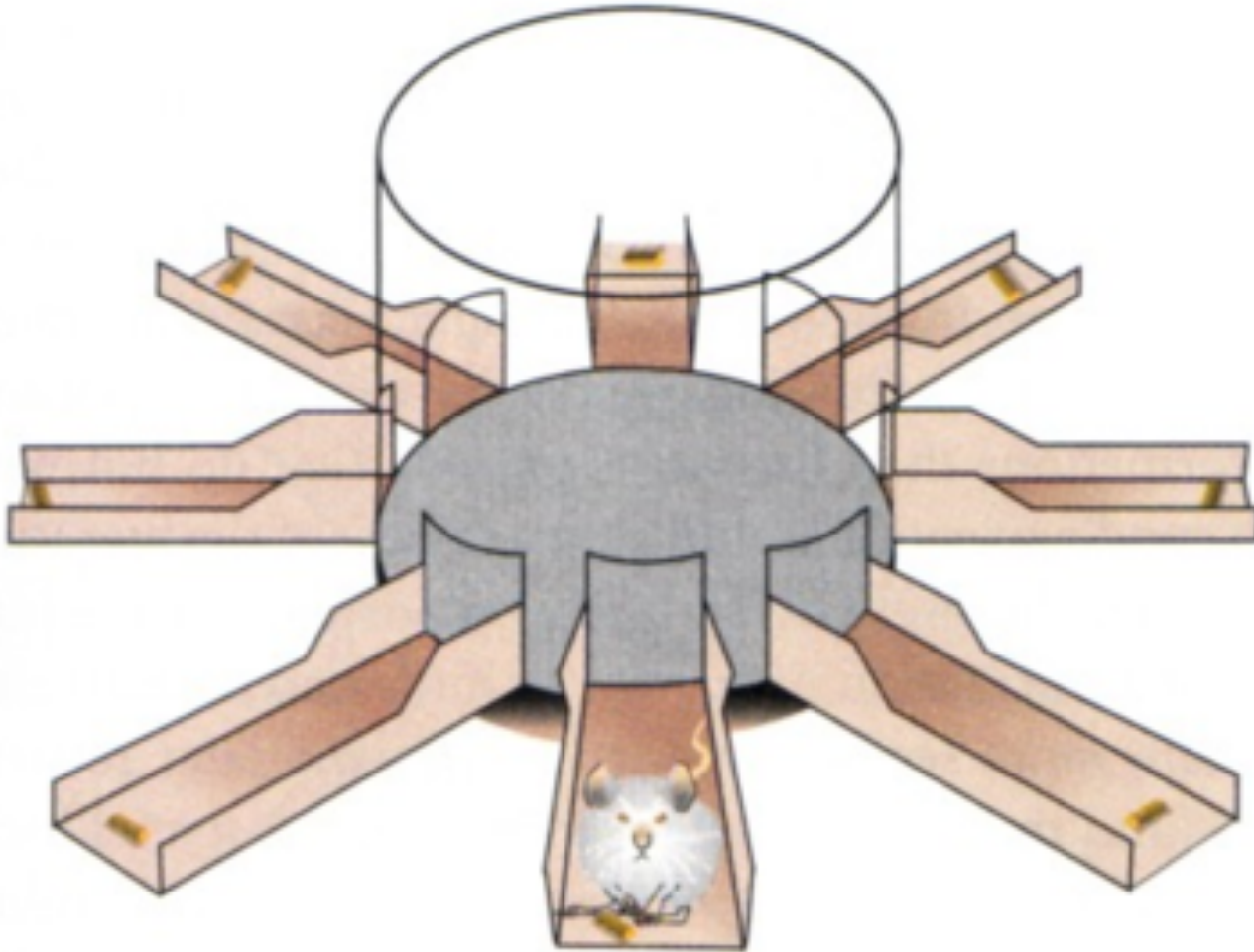
Giro dentato

Via delle fibre muscoidi

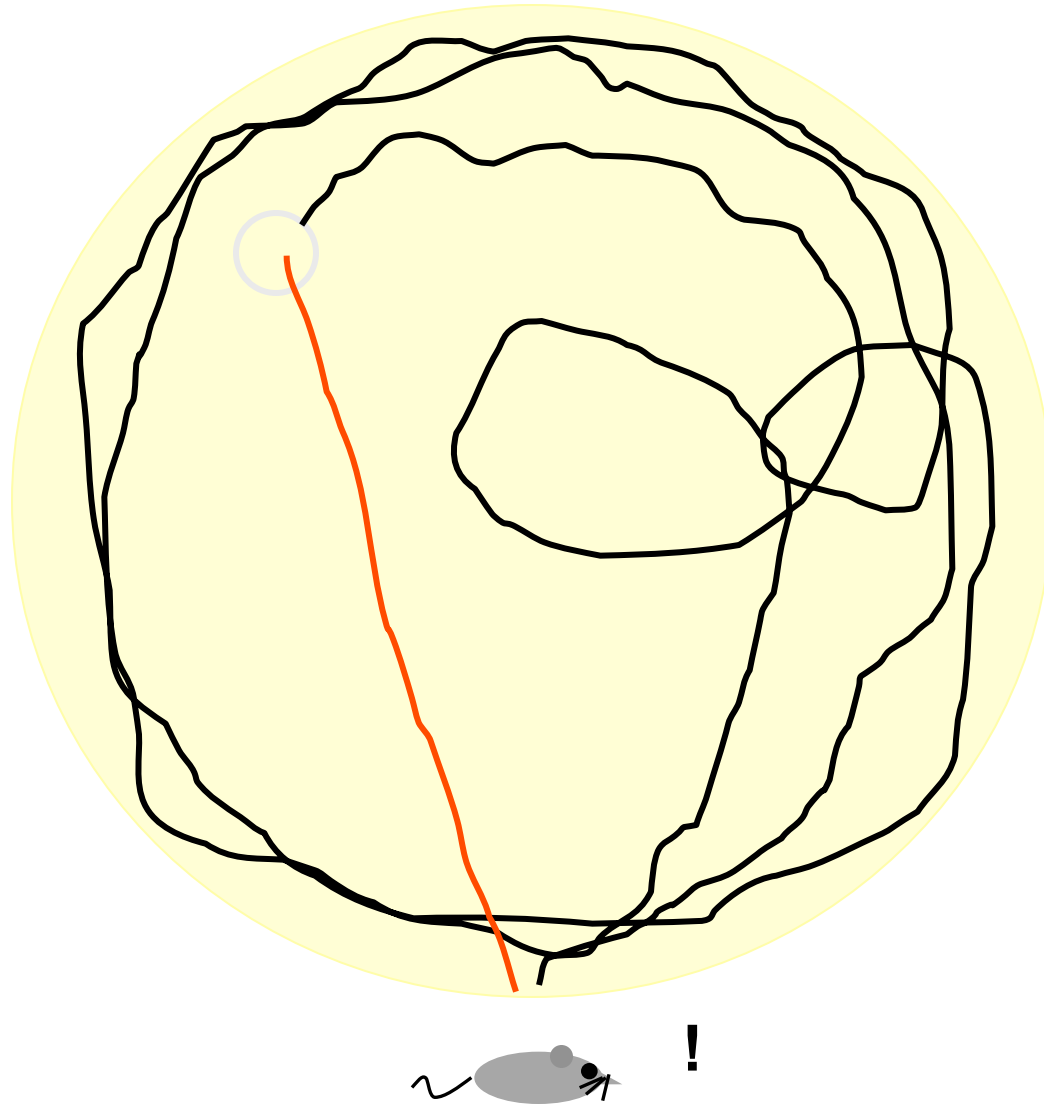
Via perforante

Circuito trisinaptico dell'ippocampo. L'informazione dalla corteccia entorinale entra attraverso la via perforante. Le fibre della via perforante formano connessioni sinaptiche eccitatorie sulle cellule dei granuli del giro dentato. Queste ultime danno origine alla via delle fibre muscoidi, che forma connessioni sinaptiche eccitatorie sulle cellule piramidali del campo CA3. Le cellule piramidali del CA3 proiettano alle cellule piramidali del campo CA1 attraverso le collaterali di Schaffer, che formano connessioni eccitatorie. Le cellule del campo CA1 riproiettano alla corteccia entorinale.

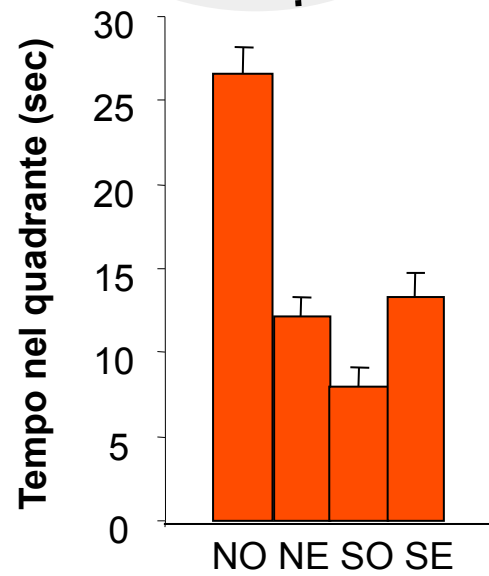
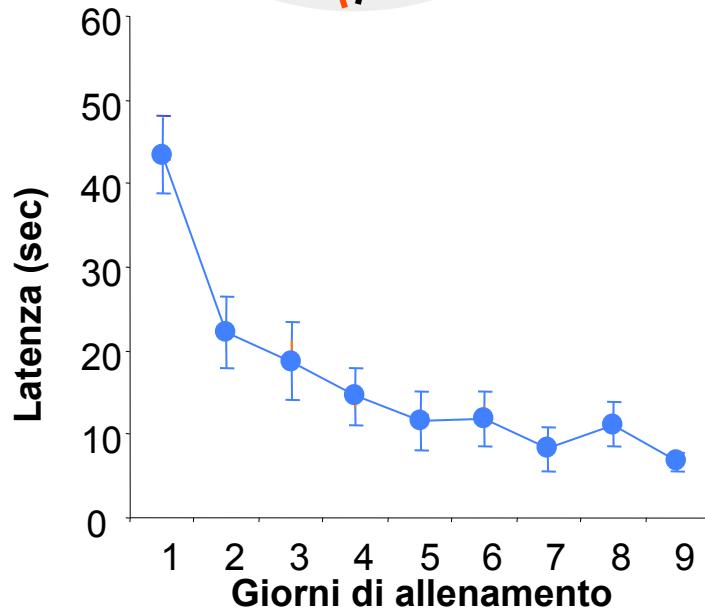
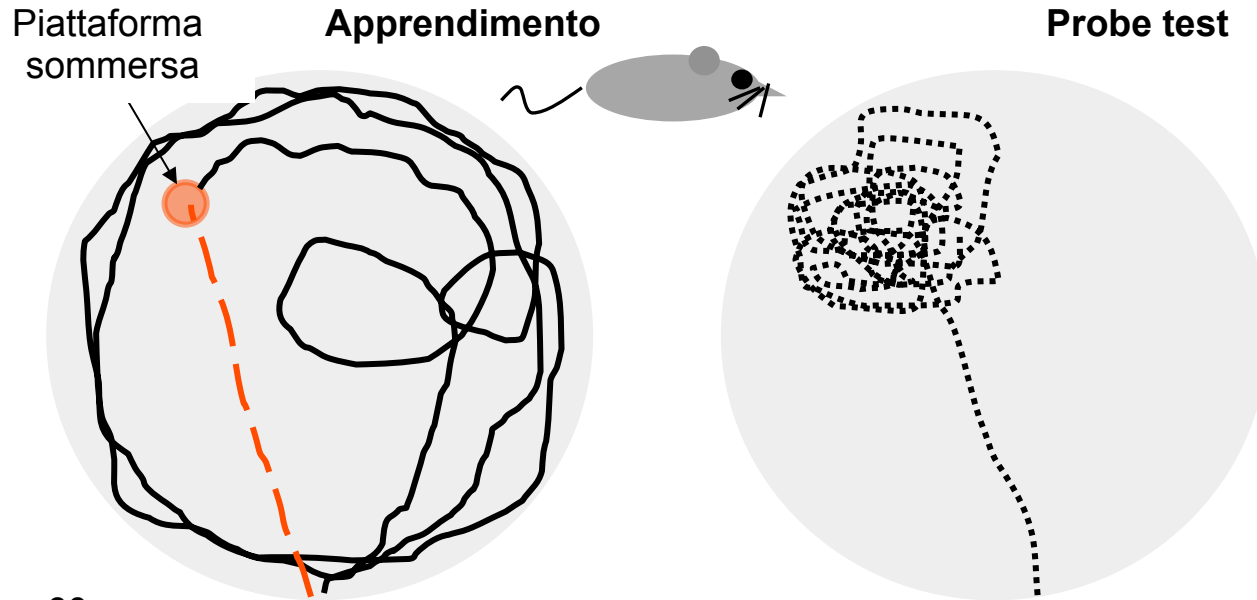
Un modello di memoria dichiarativa: la memoria spaziale nei roditori



Un modello di memoria dichiarativa: la memoria spaziale nei roditori



La memoria spaziale nei roditori



E' sufficiente lesionare l'ippocampo per avere deficit di memoria dichiarativa.

Questo è stato osservato, ad esempio, nel paziente R.B., in cui un'ischemia aveva causato la perdita selettiva dei neuroni del campo CA1 dell'ippocampo; R.B. mostrava una amnesia anterograda come H.M. ed una amnesia retrograda meno grave di H.M.

Per la memoria spaziale, si ritiene che cellule specializzate, dette “place cells” dell’ippocampo formino “campi di posizione” che corrispondono a precise locazioni dell’individuo nello spazio, determinando la memorizzazione di una mappa spaziale.

Il ruolo dominante nell' acquisizione delle relazioni spaziali fra oggetti in un ambiente e nella formazione di una mappa spaziale, quale quella che dobbiamo formarci per decidere il percorso da compiere per recarsi da un punto ad un altro di una città, è svolto dall' ippocampo destro; in particolare, l' ippocampo destro si attiva mentre i soggetti sono impegnati in compiti di navigazione spaziale (Maguire 1996).

L' ippocampo sinistro si attiva invece fortemente in compiti che impegnano la memoria verbale a lungo termine (Maguire 1996).

Formazione di una traccia di memoria

LTP ed LTD ippocampali

Induzione (NMDAR) (passo 1)

Prime modifiche non a lungo termine (passo 2)

Mantenimento (consolidamento) (passi 3 e 4)

Relazione fra plasticità sinaptica ippocampale e formazione/ consolidamento di una traccia di memoria

Teoricamente, quello che si vorrebbe ottenere è una serie di evidenze che indicano che:

1. manipolazioni farmacologiche o genetiche che interferiscono con l' induzione o il mantenimento di LTP danneggiano le prestazioni in compiti di memoria spaziale e impediscono la formazione dei campi di posizione delle cellule ippocampali
2. l' apprendimento spaziale induce cambiamenti dell' efficacia sinaptica nell' ippocampo
3. la saturazione della plasticità sinaptica nell' ippocampo dovrebbe occludere nuovi apprendimenti

La prima evidenza è di tipo correlativo, le seconde due sono più di tipo causale.

Gli esperimenti volti a investigare il ruolo di LTP nella memoria spaziale hanno in massima parte ottenuto evidenze correlative, ovvero hanno investigato la presenza di correlazione fra difetti nell' induzione o nel mantenimento di LTP e difetti nella memoria spaziale.

Es.: Esperimenti in soggetti in cui il gene per il recettore NMDA era stato deletato soltanto nel campo CA1

Analoghi risultati sono stati ottenuti con la manipolazione genetica di una proteina necessaria per l' induzione di LTP, la protein chinasi CaMKII: in questo caso, dato che la mutazione poteva essere annullata, si è anche avuto il controllo che, una volta annullata, LTP e memoria spaziale tornavano normali.

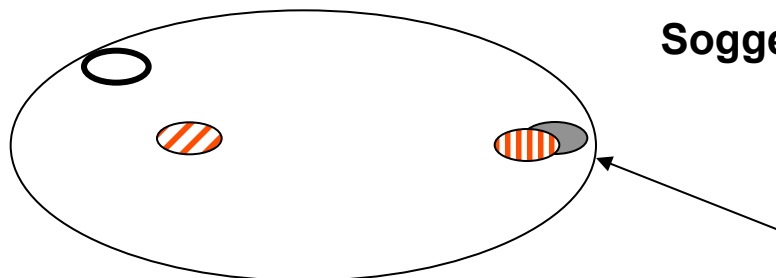
Quindi, in assenza di recettori NMDA o di CaMKII LTP non viene indotto e non inizia nemmeno la formazione di una traccia di memoria spaziale a lungo termine.

Trattamenti farmacologici che lasciano intatta la fase precoce di LTP ma interferiscono invece con la fase tardiva, come il blocco della sintesi proteica di cui abbiamo già parlato, lasciano la memoria a breve termine intatta ma impediscono la formazione di una traccia a lungo termine.

Effetti di un deficit di recettori NMDA sulla formazione di una mappa spaziale stabile

Esplorazione

Soggetto normale



Ri-esplorazione

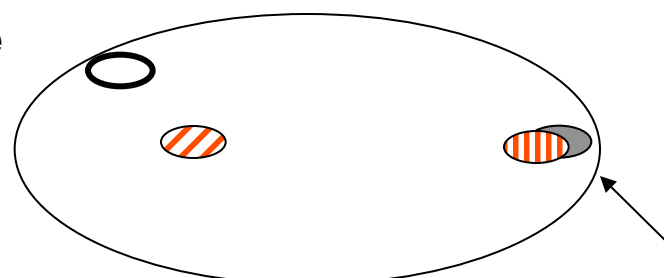


Fig. 7a. I campi recettivi di place cells diverse, sviluppati durante 10 minuti di esplorazione il giorno prima in un soggetto wild type, sono sempre presenti e stabili. Cellule con campi recettivi sovrapposti, indicate dalla freccia, scaricano sincronicamente. L'animale ricorda di aver già visitato questo ambiente e ne possiede una mappa spaziale.

Soggetto con delezione dei recettori NMDA nell'ippocampo

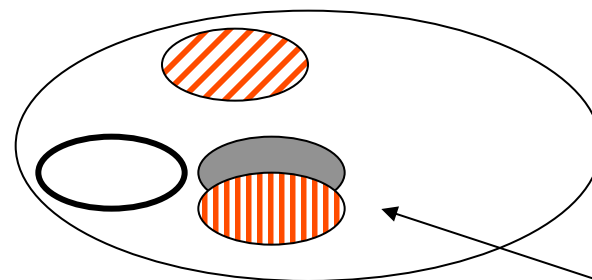
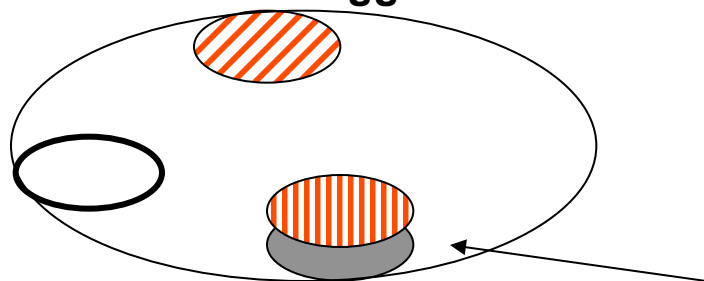
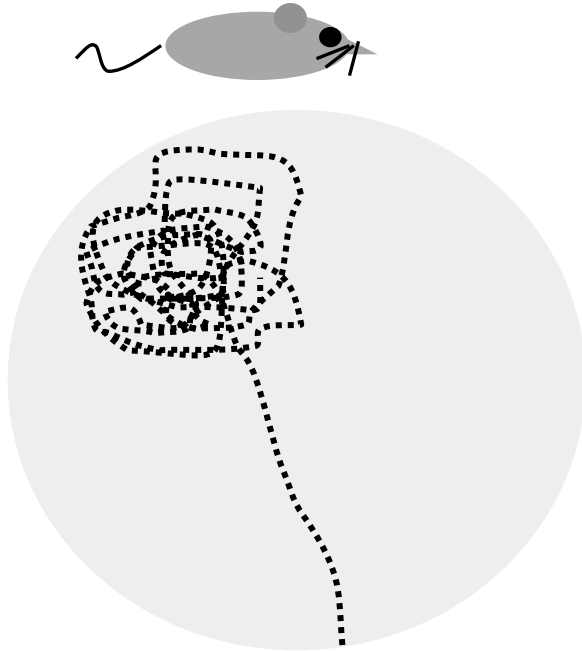


Fig. 7b. I campi recettivi di place cells diverse, sviluppati durante 10 minuti di esplorazione in soggetti con delezione dei recettori NMDA nel campo CA1 dell'ippocampo sono più grandi del normale. Il giorno dopo mostrano tracce di instabilità, ovvero si sono spostati. Cellule con campi recettivi sovrapposti, indicate dalla freccia, NON scaricano sincronicamente. E' come se l'animale entrasse in un ambiente nuovo, mai visitato prima.

La memoria spaziale è deficitaria in soggetti deficitari del recettore NMDA nel campo CA1 dell'ippocampo

Soggetto normale



Soggetto senza recettori NMDA nel CA1

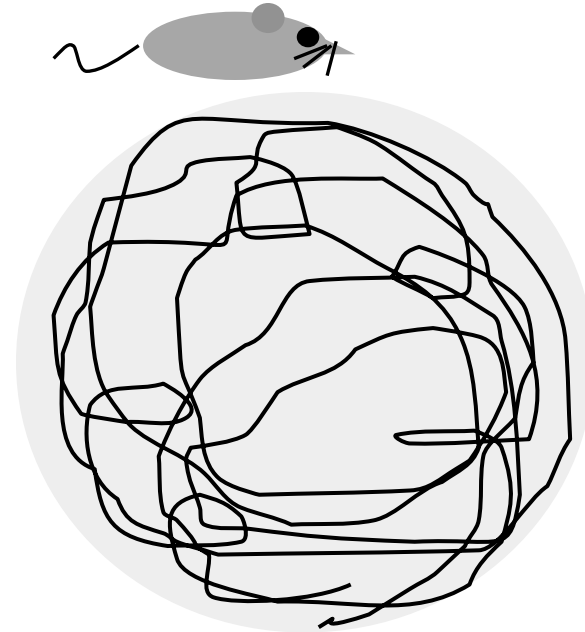


Fig. 8. Soggetti normali (a sinistra) imparano la posizione della piattaforma e, quando essa viene rimossa nel probe test, alla fine dell'apprendimento, la cercano attivamente, esplorando la posizione in cui si trovava, che era nel quadrante in alto a sinistra (la linea tratteggiata indica il percorso compiuto dall'animale). Soggetti con delezione del recettore NMDA nel campo CA1 invece non ricordano dove era la piattaforma e cercano su tutta la superficie della piscina.

Per evidenze più causali, bisogna rifarsi al lavoro di Bruce McNaughton e Carol Barnes. Questi studiosi avevano usato un protocollo di stimolazione elettrica massiva delle vie afferenti all'ippocampo per saturare l'induzione di LTP: in altre parole, inducevano artificialmente un LTP saturante alle sinapsi ippocampali ed avevano osservato che l'apprendimento spaziale veniva danneggiato.

Con approcci analoghi a quelli descritti per LTP ippocampale e memoria spaziale, è stato suggerito che la presenza di plasticità sinaptica in strutture cerebrali facenti parte di un sistema di memoria sia elemento cruciale nella formazione delle tracce di memoria relative.

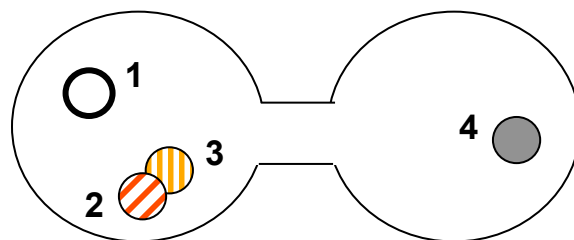
Anzi, in alcuni casi si è raggiunto un livello di evidenze causali più elevato di quello raggiunto per la relazione LTP nell'ippocampo e memoria spaziale

Consolidamento di una traccia di memoria

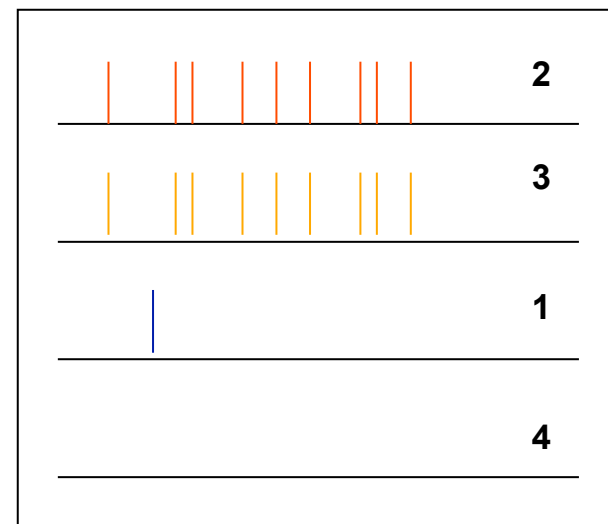
Consolidamento “locale” e consolidamento “ di sistema”

Fig. 4. In alto a sinistra, schema dell'area esplorata dal roditore. Viene mostrata la locazione all'interno dell'arena dei campi di posizione di quattro cellule di posizione ippocampali diverse, sviluppati durante 10 minuti di esplorazione. Ad ogni cellula viene assegnato un numero di riferimento mostrato accanto alla posizione del suo campo recettivo. A destra viene mostrata l'attività di ciascuna di queste cellule mentre l'animale esplora; si vede bene che le cellule 2 e 3, che hanno campi sovrapposti, sono attive insieme (ogni barretta verticale è un potenziale d'azione). In basso viene mostrata la registrazione dell'attività delle stesse quattro cellule durante l'episodio di sonno successivo all'esplorazione. Le cellule 2 e 3 si riattivavano insieme durante il sonno ad onde lente, le cellule 1 e 4 no. Questa figura fa riferimento all'esperimento di Wilson e McNaughton, 1995).

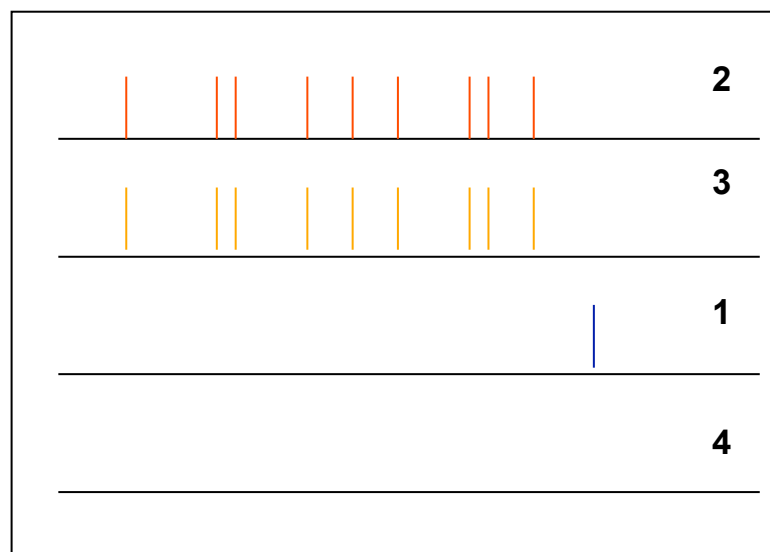
Arena di esplorazione



Fase 1: esplorazione



Fase 2: sonno a onde lente



Il sito finale delle tracce di memoria a lungo termine di tipo dichiarativo non è l'ippocampo ma la neocorteccia.

Il trasferimento di informazione dall'ippocampo alla corteccia è progressivo, e le memorie dichiarative diventano "indipendenti" dall'ippocampo solo dopo molti mesi o addirittura anni nell'uomo.

Long term declarative memory traces migrate or are copied with time from hippocampus to their final storage site, the cortex. (HM)



Different storage sites for semantic and episodic memories

Memory traces migration: evidence from activation studies during recall

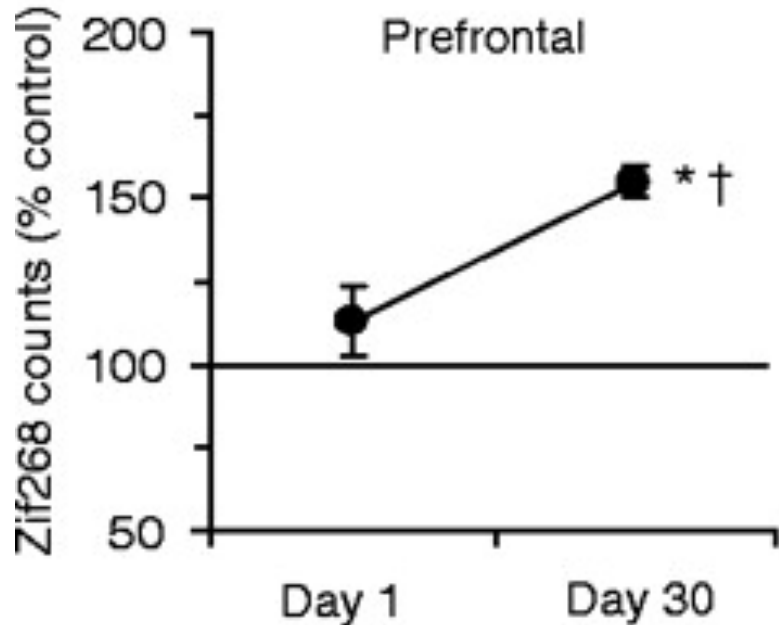


Fig. 1. Cortical reorganization during **remote spatial memory processing**. Zif268 counts relative to paired controls in the prefrontal cortices after testing for recent (day 1) or remote (day 30) memory retention.

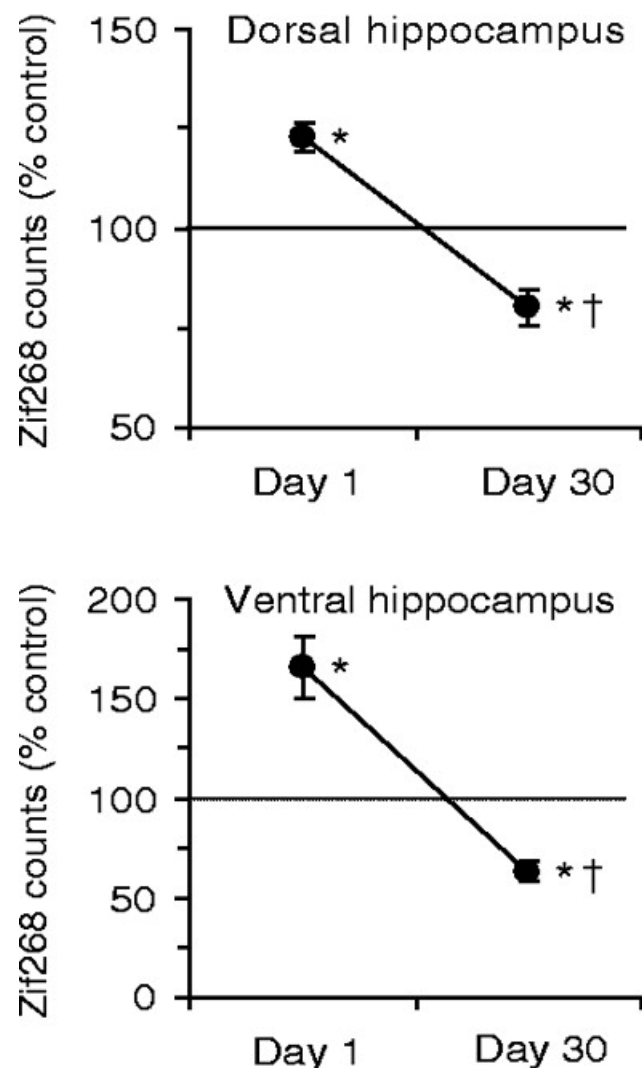


Fig. 2. Time-limited role of hippocampus in remote spatial memory storage and retrieval. **(A)** Zif268 counts relative to controls in dorsal (top) and ventral (bottom) hippocampus after testing for recent (day 1) versus remote (day 30) memory retention. Zif268 expression was elevated in these structures after testing recent memory but, in contrast, was decreased below control levels after testing remote memory.

Lo studio dei fattori attraverso cui
l'esperienza conduce alla formazione di
una traccia stabile di memoria

Fattori cruciali per la formazione ed il consolidamento di una traccia di memoria

NMDAR

ERK, CREB, CBP

Fattori neurotrofici

Sviluppo di modelli di deficit cognitivi nell' uomo
su base genetica

L'acquisizione di abilità motorie e percettive, l'acquisizione di regole e procedure, e il condizionamento sono tutte forme di **memoria non dichiarativa**. Ad esempio, imparare ad andare in bicicletta richiede tempo: una volta appresa, tale abilità non è esplicitabile in parole ma si manifesta nell'atto di andare in bicicletta.

Forme diverse di memoria non dichiarativa coinvolgono regioni cerebrali diverse. Ad esempio, **memorie emotive** come quelle che si formano con il condizionamento alla paura (fear conditioning) coinvolgono **l'amigdala** (Le Doux, 2003).

L'apprendimento di **abilità motorie** coinvolge **i nuclei della base, il cervelletto e la corteccia motoria** (Karni et al., 1995; Grafton et al., 1995; Sanes JN, Donoghue JP.2000); il cervelletto (Graftman et al., 1992; Leggio MG, Neri P, Graziano A, Mandolesi L, Molinari M, Petrosini L..) è anche coinvolto in alcune forme di memoria procedurale.

Il condizionamento classico, introdotto da Pavlov, sembra coinvolgere cambiamenti nei circuiti neurali del cervelletto, dell' amigdala, della corteccia.

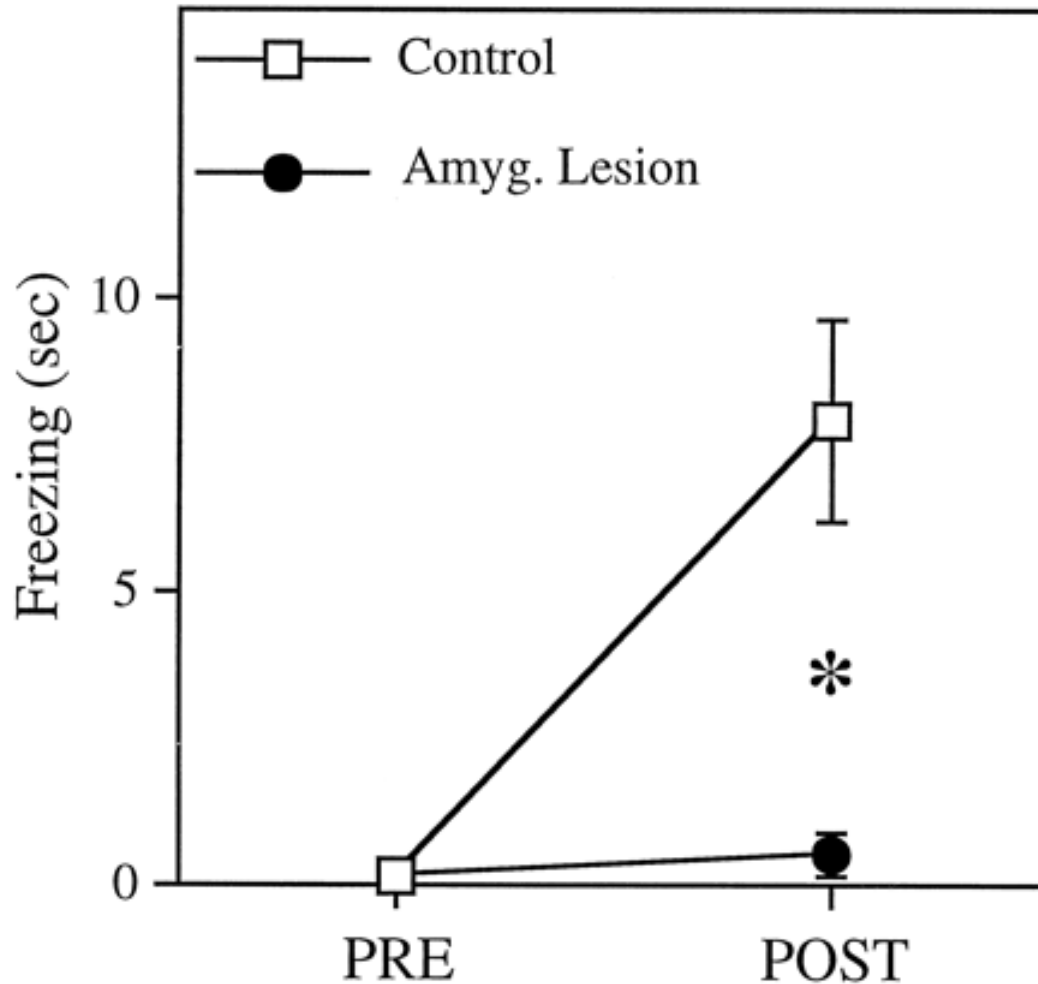
Memoria implicita: la memoria emotiva

Struttura cruciale: amigdala

Test: condizionamento alla paura (cued o contextual)

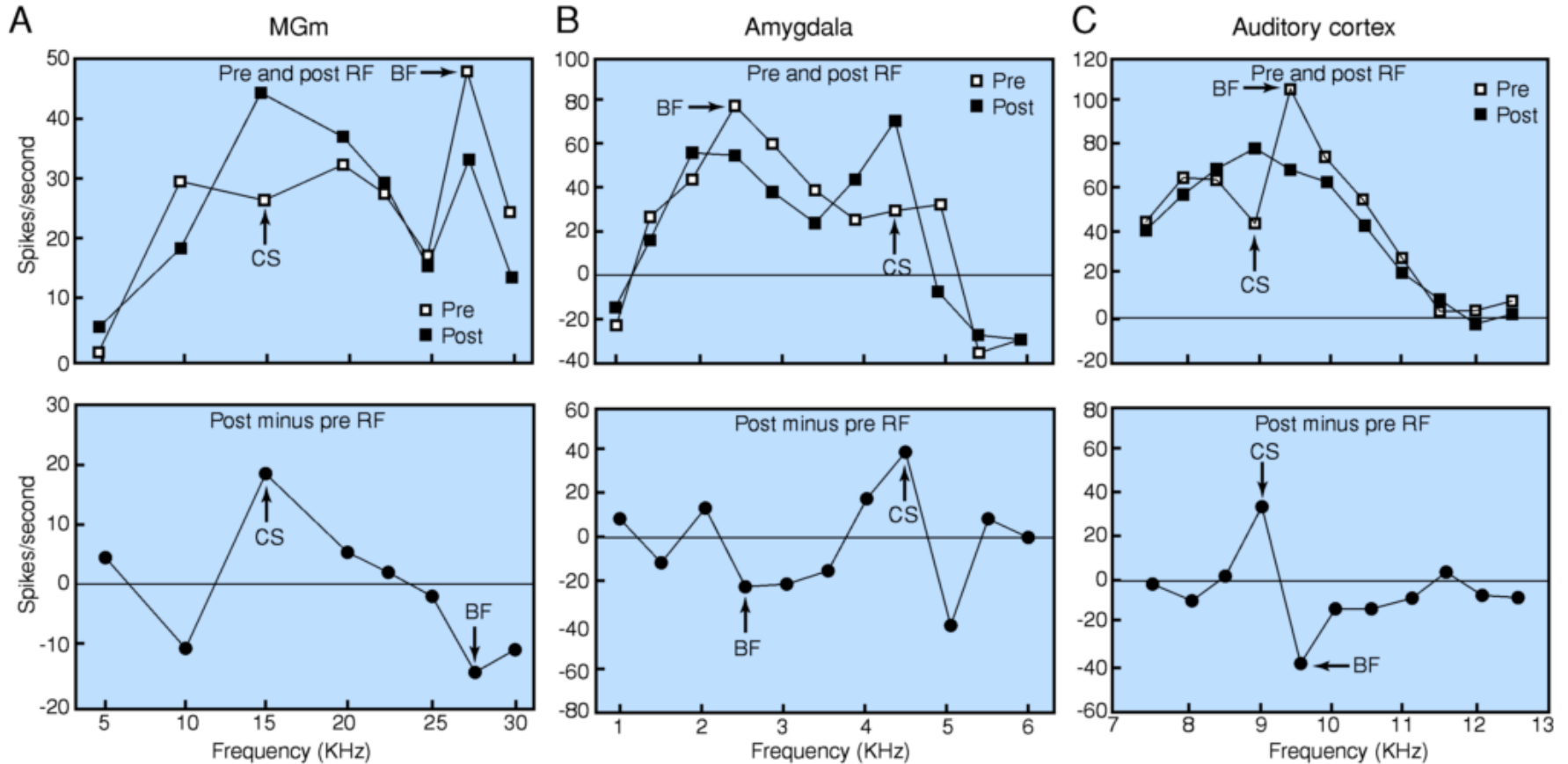
La formazione di una traccia di memoria in seguito a condizionamento alla paura determina un cospicuo potenziamento della risposta alla frequenza acustica dello stimolo condizionato nell' amigdala.

Non declarative memory: fear conditioning and amygdala



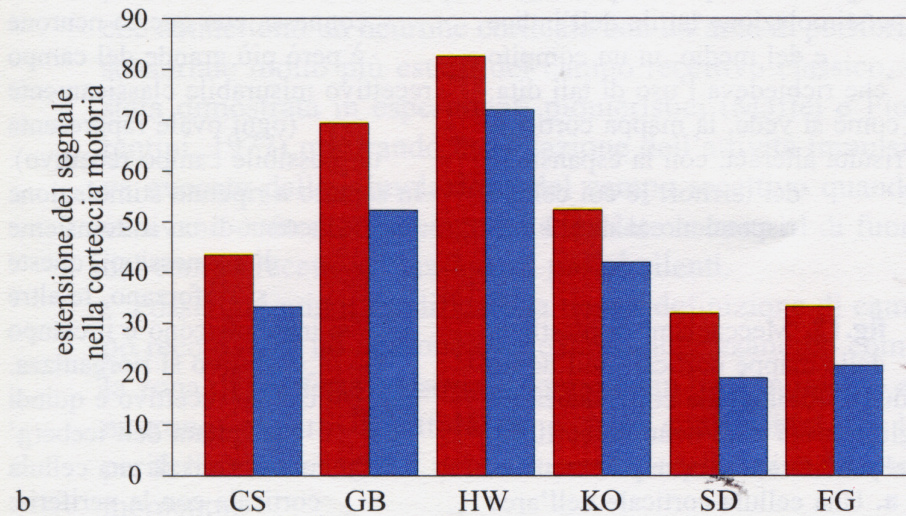
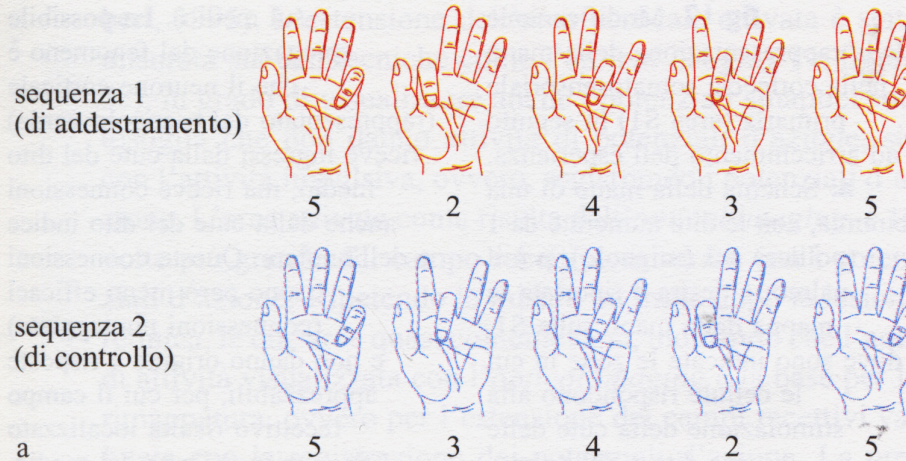
Freezing responses to the 20 sec tone conditioned stimulus (CS) before and after conditioning for control ($n = 14$) and lesion ($n = 11$) groups. After conditioning, control rats exhibited a significant increase in freezing to the CS ($p < 0.001$), whereas amygdala-lesioned animals showed no change.

Fear conditioning and synaptic transmission in the amygdala



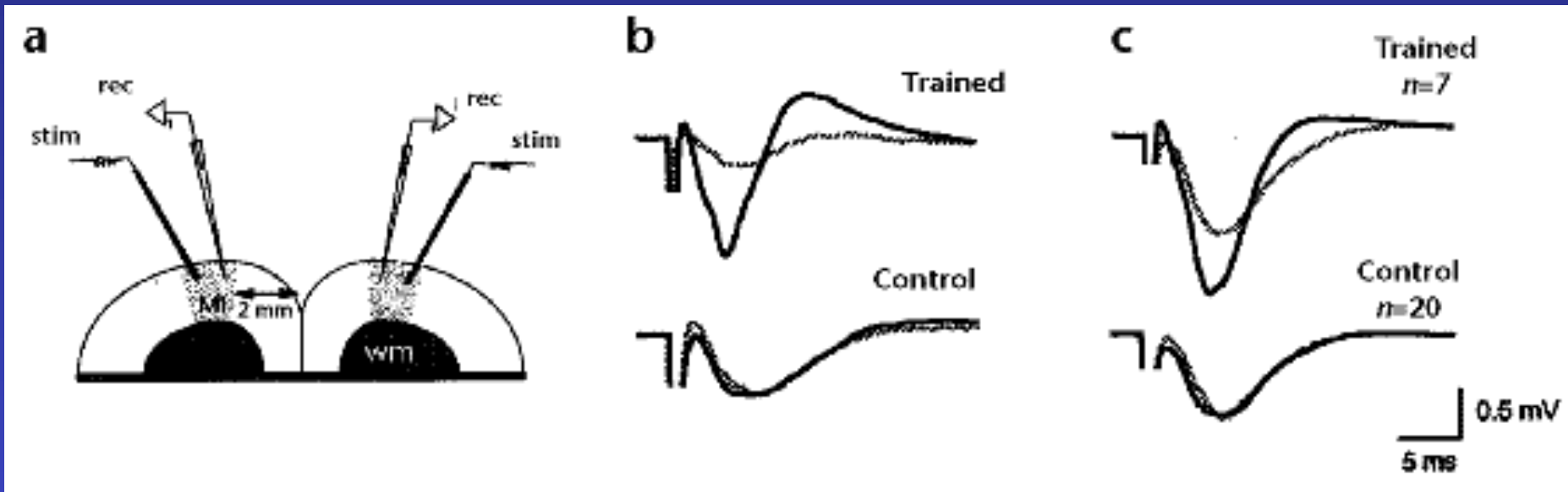
Learning induced modifications of synaptic efficacy

Non declarative memory, motor learning: map changes in motor cortex



Learning induced modifications of synaptic efficacy

Cortical horizontal connections in the primary motor cortex increase their synaptic strength following motor skill learning

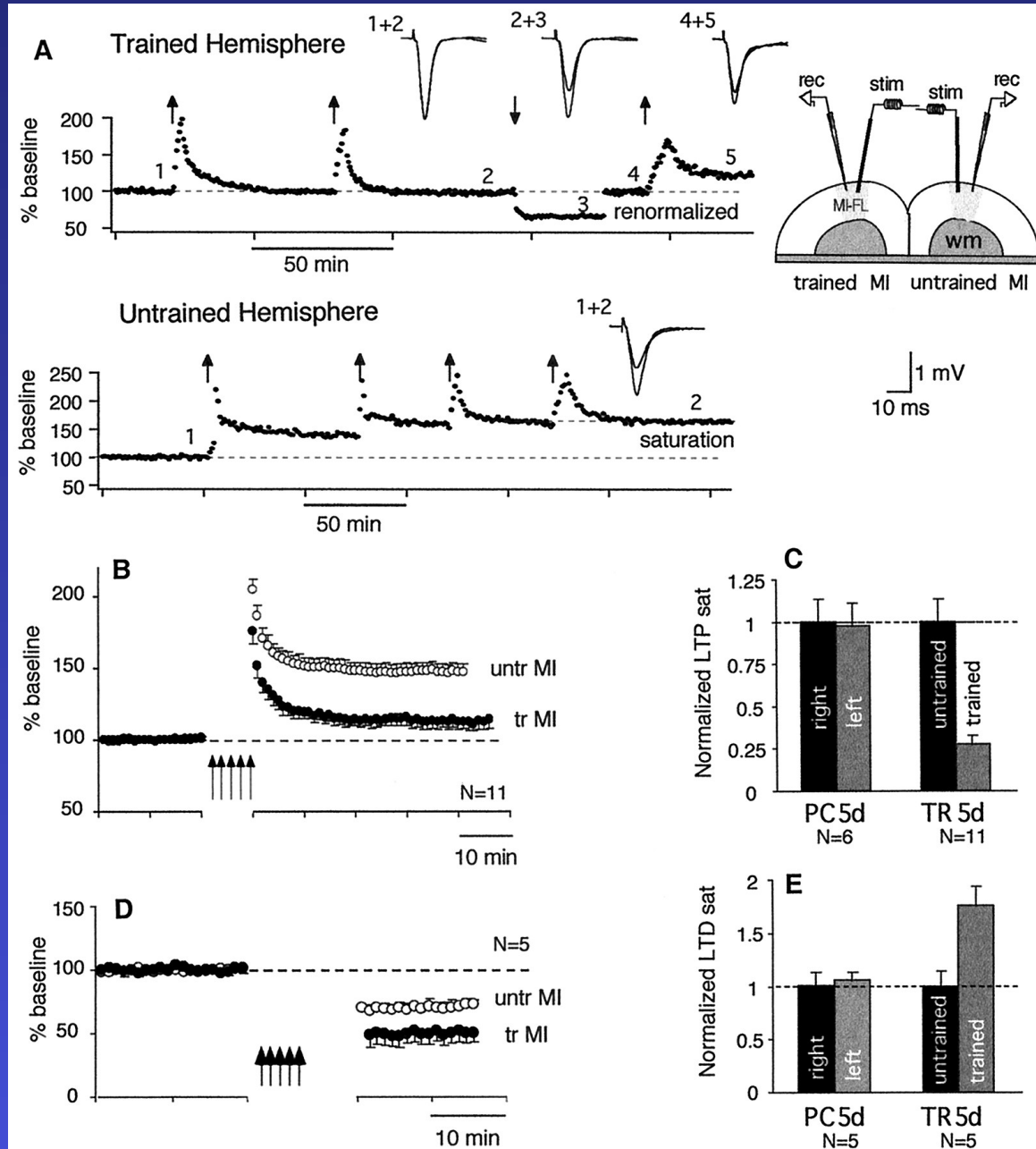


Task: skilled reaching and grasping, one hour a day for 3-5 days. Slices taken 20-45 hours after the last training session. Thick line, left M1 ("trained" M1 in trained rats); hatched line, right M1 (untrained)

Motor learning reduces LTP inducibility in the primary motor cortex

Learning induced modifications of synaptic efficacy

↑ LTD induction
↓ LTP induction



Riout Pedotti et al., 2000

L'acquisizione di regole e procedure (svolta a destra) sembra coinvolgere i nuclei della base.

Anche alcune forme di condizionamento operante sembrano dipendere da circuiti che includono aree corticali ed i nuclei della base (vie cortico striatali).

Il nucleus accumbens potrebbe partecipare a processi di associazione fra azione e ricompensa.

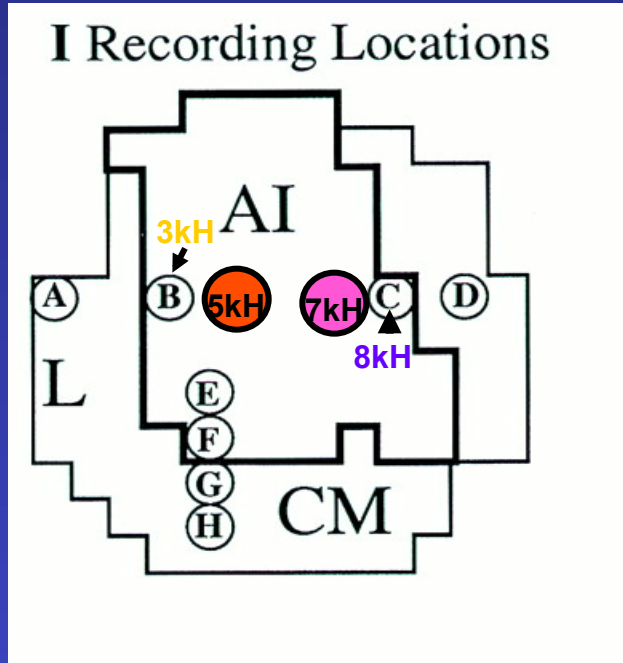
Il ruolo di alcune strutture dello striato si manifesterebbe però anche in compiti di memoria dichiarativa, come la memoria spaziale e la memoria di riconoscimento visiva (Sargolini et al., 2003a; Sargolini et al., 2003b).

Memoria implicita: apprendimenti percettivi

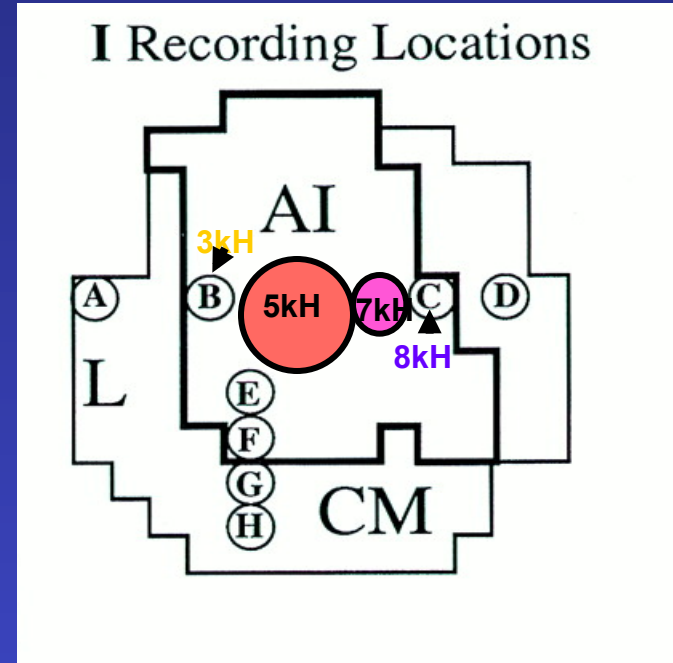
L' apprendimento di abilità percettive, ad esempio visive o acustiche (Fiorentini e Berardi, 1980; Fiorentini e Berardi, 1997; Ohl e Scheich, 2005) correla con cambiamenti nelle corrispondenti aree sensoriali corticali (Li et al., 2004; Recanzone et al., 1993), e coinvolge probabilmente proiezioni dalle aree associative superiori alle aree sensoriali primarie e secondarie, proiezioni dette proiezioni top-down (Gilbert et al., 2001).

Non declarative memory: perceptual learning, changes in cortical maps

Before learning



After learning to discriminate tonal differences around 5kHz



Recanzone et al., 1998

Strong role of cholinergic input to auditory cortex

Il “riconsolidamento”

Per le memorie relative a eventi spiacevoli e che inducono reazioni di paura, se la traccia di memoria, una volta consolidata, viene riattivata (ad esempio, il soggetto è posto di nuovo nel contesto in cui ha subito l'esperienza spiacevole) la traccia ritorna labile e richiede altri fattori, diversi da quelli necessari per il consolidamento iniziale, per mantenersi accessibile ad un ulteriore richiamo.

L' identificazione di meccanismi distinti per il consolidamento ed il riconsolidamento delle tracce di memoria relative ad eventi spiacevoli o paurosi, se confermata, potrebbe fornire nuove opportunità per progettare approcci terapeutici a disturbi nei quali la persistenza intrusiva di tracce di memoria può essere responsabile di comportamenti maladattivi, quali il post traumatic stress disorder o le fobie. Memorie riattivate, che si vorrebbero sopprimere, potrebbero essere manipolate separatamente dalle memorie recenti, senza causare quindi una amnesia globale.

Memoria a breve termine (secondi) \neq memoria a lungo termine (minuti-anni)

Se dobbiamo tenere in mente per breve tempo un'informazione verbale o una configurazione spaziale di uno stimolo visivo utilizziamo una forma di memoria che ha proprietà diverse da quella a lungo termine.

Ha proprietà funzionali diverse:

- saturabile
- utilizza codifiche vicine alle caratteristiche dello stimolo (meno errori quando le parole da ricordare sono fonologicamente dissimili).
- l'analisi neuropsicologica ha permesso di evidenziare deficit selettivi di memoria a breve termine verbale e visuospaziale.

Modello di Baddeley

2 sistemi di memoria a breve termine di struttura simile:

Un magazzino di piccola capacità e un loop di ripasso dell'informazione

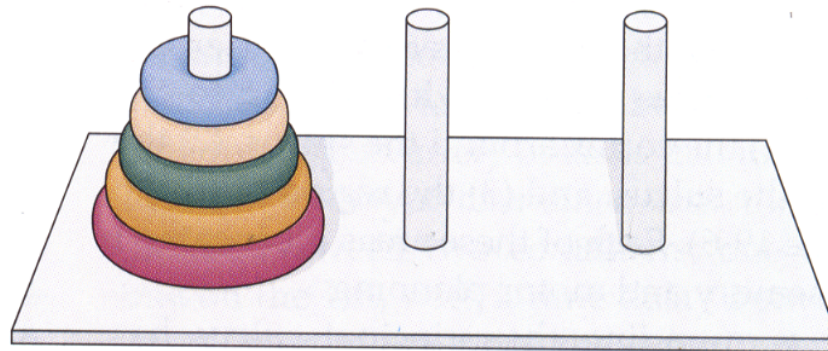
Da qui 21 dicembre

Memoria di lavoro

La memoria a breve termine è utilizzata non solo per mantenere in memoria delle parole o la disposizione di oggetti per un breve periodo ma viene utilizzata in compiti pianificativi suddivisibili in passaggi intermedi il cui risultato di ciascun passaggio deve essere mantenuto in memoria per un breve tempo per poter procedere al passo successivo.

Compiti che testano la memoria di lavoro (un esempio):

Tower of Hanoi



La capacità di svolgere questi compiti è compromessa dalle lesioni della corteccia prefrontale.

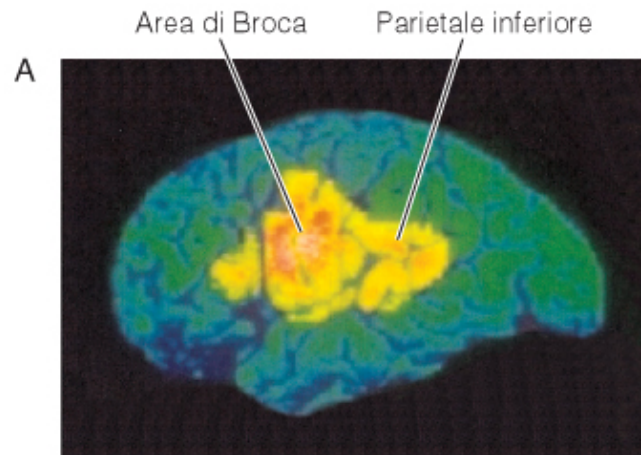
Quali strutture cerebrali sono implicate nella memoria di lavoro?

Per quanto riguarda il circuito fonologico, il magazzino sembra essere localizzabile nella corteccia parietale inferiore sinistra; per la memoria a breve termine visuo spaziale, le strutture interessate sembrano trovarsi nelle aree parieto-temporo-occipitali di destra.

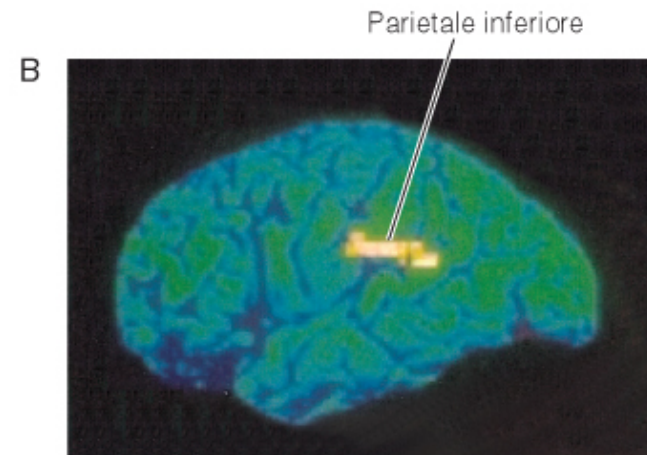
Il correlato neurale dell' esecutivo centrale si trova nella corteccia prefrontale, come abbiamo discusso nella sezione precedente dedicata alla corteccia prefrontale dorsolaterale.

Localizzazione del loop articolatorio per la memoria a breve termine verbale

Compito di memoria verbale (ripetizione silenziosa di serie di parole) rispetto a un compito non verbale



Dalle aree attivate dal compito precedente veniva sottratto un compito che attivava il solo loop articolatorio (giudicare se una parola faceva rima)



La corteccia prefrontale è una corteccia associativa particolarmente sviluppata nell' umano. Durante lo sviluppo questa corteccia va incontro ad uno sviluppo anatomico estremamente lento che la porta ad essere matura solo nell' adulto. La corteccia prefrontale è la regione più ricca in dopamina di tutto il cervello. La dopamina è prodotta dai neuroni dell' area ventro-tegmentale. E' quindi possibile che la funzione dell' area prefrontale coinvolgano l' azione di questo neurotrasmettitore. Si pensa che lo sviluppo alterato di questa area sia alla base di alcuni sintomi di sindromi come la schizofrenia, i deficit attentivi e iperattivi (ADHD).

Quali sono i compiti della corteccia prefrontale?

Per quanto riguarda la parte ventro-laterale (es. corteccia orbitofrontale) abbiamo visto nel primo modulo il suo collegamento con l' amigdala e il suo coinvolgimento con il controllo delle emozioni. La parte dorso-laterale (area 46 e 9 di Brodmann) della corteccia prefrontale è invece coinvolta in compiti in cui si debba ricordare la posizione di un oggetto per un breve periodo di tempo (decine di secondi) e si debba inibire la risposta più ovvia.

Relazione tra i test e e la DL-CPF

I compiti di memoria di lavoro di risposta ritardata e ritrovamento dell' oggetto dipendono dall' integrità della corteccia prefrontale nella sue aree dorso-laterali (DL-CPF). Si distinguono quindi da altre forme di memoria che coinvolgono il lobo temporale (memoria dichiarativa) o forme di apprendimento procedurale.

Evidenze:

Lesioni aree DL-CPF inibiscono i compiti di A non B e ritrovamento dell' oggetto. Lesioni del lobo temporale o della corteccia parietale posteriore non danneggiano questi compiti.

Il raffreddamento della DL-CPF o la TMS impedisce lo svolgimento del compito, dopo che la corteccia torna a temperatura fisiologica lo stesso animale è in grado di svolgere il compito.

Le registrazioni dei neuroni di questa area mostrano una permanenza di attività durante il periodo tra il nascondere l' oggetto in A e in B

Marcatura con il 2-deossiglucosio radioattivo o tecniche di neuroimmagine mostrano quest' area attivata durante il compito.