

NEUROSCIENZE

## Il caso clinico di Anna O. in un contesto di neurocircuiti studiati con neuroimmagine

Prato, 15 novembre 2016



### **Premessa Storica e Culturale**

Nella traiettoria evolutiva che ha condotto alla definizione come un' entità neuropsichiatrica, **la sindrome da conversione** (*conversion syndrome*) ha avuto varie denominazioni, dalla originale isteria (*hysteria*) della medicina ippocratica (Hurst LC: Freud and the great neurosis: discussion paper. J R Soc Med 1983; 76:57–61) e degli anni di Charcot (Charcot JM: Leçons du mardi à la Salpêtrière: policliniques, 1887–1888. Paris, Bureaux du Progrès Médical, 1887) e Janet (Janet P: The major symptoms of hysteria; fifteen lectures given in the Medical School of Harvard University. New York, Macmillan, 1907) a cavallo dei secoli 19 e 20, alla isteria da conversione (*conversion hysteria*) di Freud (Breuer J, Freud S: Studies on hysteria. London, Hogarth Press, 1956), fino all' attuale termine di *Functional Neurological Disorder* (FND) (DSM 5.0 APA 2013) . Quest' ultimo termine e' tratto dal Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) (Stone J, LaFrance WC Jr, Levenson JL, et al: Issues for DSM-5: Conversion disorder. Am J Psychiatry 2010; 167:626– 627). Bisogna precisare che FND e sindrome da conversione si usano come sinonimi nella letteratura neuropsichiatrica attuale. Nell' ontologia propria del termine “*isteria da conversione*”, Freud

rispecchiava principalmente la natura patogenetica della condizione patologica, vale a dire il concetto meccanicistico che *l'idea affettiva si converte in un fenomeno fisico*.

***Perche' lo studio di FND o sindrome da conversione e' importante attualmente e perche' merita una particolare attenzione la rielaborazione del caso di Anna O.?***

FND e' tuttora nel limite fra psichiatria e neurologia, in una zona poco definita delle neuroscienze. Anche se esiste un dibattito riguardo l'incidenza e la prevalenza del FND, si e' documentato che da 30 a 60% di nuovi pazienti in cliniche neurologiche presentano dei sintomi non interpretabili. Questa e' una prevalenza alta (Carson AJ, Ringbauer B, Stone J, McKenzie L, Warlow C, Sharpe M (2000); *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 68 (2): 207–10; Carson AJ, Best S, Postma K, et al: The outcome of neurology outpatients with medically unexplained symptoms: a prospective cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:897–900). Inoltre, si e' documentato che negli Stati Uniti l'incidenza di nuovi casi diagnosticati e' 22 per 100.000 persone annualmente (Stefánsson JG, Messina JA, Meyerowitz S (1976). "Hysterical neurosis, conversion type: clinical and epidemiological considerations". *Acta Psychiatr Scand.* 53 (2): 119–38) e si stima che nella popolazione generale siano tra 0.11% e 0.5% di soggetti con FND (Tollison, C. David; Satterthwaite, John R.; Tollison, Joseph W. (2002-01-01); Lippincott Williams & Wilkins). L'enorme sviluppo della tecnologia medica in generale e dei calcolatori in particolare, ha cambiato il nostro modo di percepire la natura ed ha influenzato profondamente il modo con il quale pensiamo e ci comportiamo. In questo, relativamente recente cambio del paradigma scientifico e culturale (*paradigm shift*) e' riapparsa concretamente la possibilita' di investigare la psiche ed in particolare l'inconscio applicando tecnologie nuove, specialmente la neuroimmagine, e nello stesso tempo sviluppare ulteriormente delle tecnologie gia' esistenti, come ad esempio la elettroencefalografia (EEG). Il caso di Anna O. come presentato da Joseph Breuer (Breuer J, Freud S: *Studies on hysteria*. London, Hogarth Press, 1956), e' uno dei casi meglio descritti nella storia della neuropsichiatria seguendo una metodologia medica tradizionale che inizia dall'analisi con una precisa e dettagliata descrizione della fenomenologia della paziente basata su anamnesi, esame neurologico ed valutazione psichiatrica, cercando di formulare una interpretazione patogenetica e, possibilmente, anche eziologica della condizione patologica. Una volta acquisita una chiara e comprensiva immagine clinica della paziente Breuer ha applicato il trattamento catartico sotto ipnosi ed ha valutato e descritto in dettaglio le manifestazioni fenomenologiche della paziente come funzione del tempo. Dopo i due anni del decorso e risoluzione della sintomatologia della sua paziente, Breuer ha identificato dei fattori patogenetici della condizione patologica ed ha concluso che il metodo terapeutico applicato, cioe' il metodo catartico, e' efficace. La ricchezza nei dettagli e la chiarezza della descrizione dei sintomi ed anche della loro evoluzione temporale, fa il caso di Anna O. un'ottimo esempio per la interpretazione dei sintomi in un relazione alle ipotesi attuali che fanno riferimento ai neurocircuiti coinvolti. E' intuitivo che casi di FND possono correntemente essere studiati usando metodi di neuroimmagine (An Integrative Neurocircuit Perspective on Psychogenic Nonepileptic Seizures and Functional Movement Disorders: Neural Functional Unawareness; David Perez et al.; *Clinical EEG and Neuroscience* 1-12 @ EEG and Clinical Neuroscience Society (ECNS) 2014 (Review)).

***Presentazione del caso clinico di Anna O. dal Dr. Joseph Breuer*** (Sigmund Freud and Joseph Breuer: *Studies on hysteria*. Penguin Classics/Penguin Books, 2004)

*Anamnesi* Il soggetto Anna O. era una persona completamente sana sia cognitivamente che emozionalmente prima della manifestazione dei primi sintomi. Aveva una leggera eredita' di neuropatia ed alcuni casi di psicosi erano successi solo in relativi distanti. Una cosa importante e' che Anna O. *si trovava spesso in uno stato oniroide (day dreaming) durante la sua quotidianita'*.

*Sintomatologia* Nei due anni trascorsi dall'apparizione dei primi sintomi di Anna O. fino alla loro completa risoluzione (Giugno 1880 – Giugno 1882) sono state osservate le seguenti caratteristiche fenomenologiche cardinali:

L'esistenza di un secondo stato di coscienza era un elemento cardinale il quale inizialmente sembrava come una assenza passeggera o stato oniroide temporaneo, pero' eventualmente si e' strutturato come uno stato di doppia coscienza.

Specifici sintomi sono stati come segue, vale a dire disturbi della funzione del linguaggio a livello di produzione, con paraphasie e perdita della capacita' di esprimersi nella lingua natia (cioe' in Tedesco) che pero' si e' sostituita con la capacita' di esprimersi in eccellente Inglese, paralisi del braccio destro con

eventuale perdita della sensibilità somatosensoriale (anesthesia). Altri sintomi transitori sono apparsi come disturbi visivi e uditori, allucinazioni visive, delle contratture muscolari, tosse e disturbi della nutrizione.

**Patogenesi** Questa condizione sembra dovuta a due fattori principali, cioè al surplus di vivacità (energia vitale) del soggetto e la sua tendenza a trovarsi in uno stato oniroide (day dreaming) nella sua vita quotidiana.

**Descrizione del metodo terapeutico applicato ("catarsi")** Durante ipnosi, i sintomi della condizione della paziente sono stati discussi tra il terapeuta e la paziente. Come risultato, i sintomi sono stati eliminati.

### **Fra arte e scienza**

Anche se il metodo di Breuer, che è stato usato eventualmente anche da Freud nei suoi studi clinici, è efficace nel risolvere i sintomi isterici, la questione dei suoi fondamenti scientifici rimane aperta. E questo è principalmente perché non è stato chiarito il suo meccanismo d'azione. Freud stesso ha affermato che i casi da lui illustrati sembrano come "delle novelle", vale a dire tra arte e scienza riflettendo l'essenza della natura della medicina (Sigmund Freud and Joseph Breuer: *Studies on hysteria*. Penguin Classics/Penguin Books, 2004).

**Il modello dei sistemi biologici e dei neurocircuiti come endofenotipi nelle neuroscienze del comportamento e la loro importanza nella Psichiatria contemporanea** Nel paradigma delle neuroscienze del comportamento attuali, i sistemi biologici che nel cervello sono rappresentati dai neurocircuiti sono considerati come l'endofenotipo, espressione intermedia tra il genoma ed il comportamento (Gottesman II, Gould TD: *The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions*. *Am J Psychiatry* 2003; 160:636–645)(Hyman SE, Nestler EJ: *The Molecular Foundations of Psychiatry*. Washington, American Psychiatric Press, 1993)(Breiter HC, Gasic GP, Makris N: *Imaging the neural systems for motivated behavior and their dysfunction in neuropsychiatric illness*; in Deiboeck TS, Kersh JY (eds): *Complex Systems Science in Biomedicine*. Heidelberg, Springer, 2006)(Towards Conceptualizing a Neural Systems-Based Anatomy of Attention- Deficit/Hyperactivity

### **Systems biology/neurocircuitry acts as an interface between the behavior/environment and genome/epigenome**

Disorder; Nikos Makris, Joseph Biederman, Michael C. Monuteaux, Larry J. Seidman; *Dev Neurosci* 2009;31:36–49).

Le varie funzioni cognitive, come il linguaggio, l'attenzione, la memoria, la funzione esecutiva, l'abilità visuospatiale oppure affettive, come la paura o la gioia ed anche le funzioni autonome, come la termoregolazione o la regolazione della pressione sanguigna, vengono prodotte e processate da neurocircuiti specifici.

Questo concetto sta rivoluzionando la definizione di malattia mentale e di conseguenza la Psichiatria contemporanea. In effetti, stiamo affrontando le malattie mentali come malattie del cervello ed in particolare di neurocircuiti specifici per determinate funzioni. Questi circuiti cerebrali e funzioni o domini comportamentali possono essere alterati in diversi disordini psichiatrici. Per esempio la funzione o dominio di attenzione è alterato nel disturbo depressivo maggiore, la schizofrenia ed il disturbo bipolare. In base a questi concetti si è formulato il modello RDoC (Research Domain Criteria) che rappresenta un nuovo paradigma nella psichiatria attuale. A scopo illustrativo segue un esempio del modello RDoC.

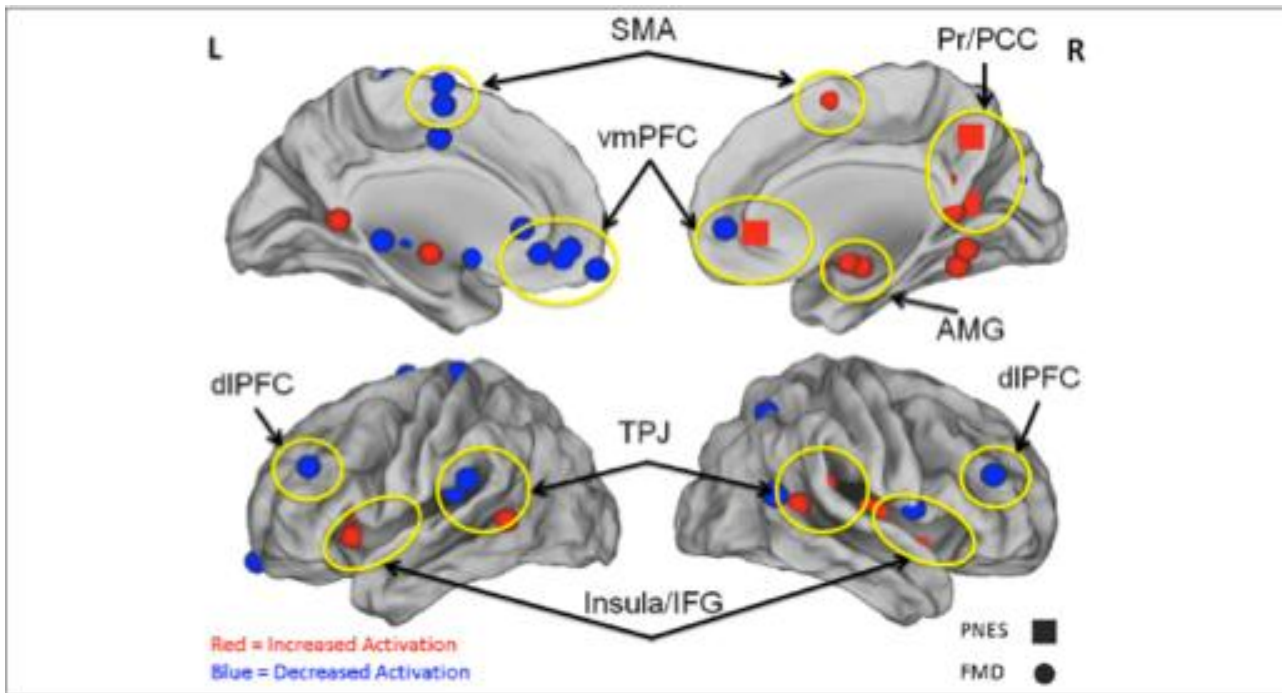
Domain: Cognitive Systems Construct: Attention				<< back to matrix overview ( <a href="http://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/matrix_old.shtml#table_cognitiveSystems">http://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/matrix_old.shtml#table_cognitiveSystems</a> )			
----- Units of Analysis -----							
Genes	Molecules	Cells	Circuits	Physiology	Behavior	Self-Reports	Paradigms
Dopamine receptor genes (e.g., D4, D5); DAT1; Serotonin receptor gene	<b>Implementation:</b> GABA, glut  <b>Control:</b> Glut, Serotonin; dopamine; histamine; Acetylcholine	Parvalbumin-positive interneurons	<b>Implementation:</b> TRN; pulvinar; local circuit interactions <b>Control:</b> ascending/descending information pathways; amygdala (vigilance);  <b>Attentional systems:</b> dorsal attention network (superior parietal lobe, frontal eye fields, DLPFC); ventral attention network (temporal parietal junction (TPJ), VIFC, insula); basal forebrain limbic system  Balance between task positive network (TPN) vs DMN	<b>fMRI</b> Sensory areas from peripheral to central. <b>ERP-- Auditory:</b> processing negativity; P1, N1, N2; P300; neural oscillations. <b>Visual:</b> N2pc; Selection modulations of sensory ERP components; negativity (SN); P300; slow waves; neural oscillations <b>Peripheral physiology</b> both modalities: Heart rate deceleration; Pupil dilation;	Spatial attention; Object/feature attention; ANT task; Distractibility; Attentional lapses (e.g., RT variability) vs sustained attn; Psychophysics		dichotic listening, visual search, spatial and non-spatial cuing paradigms, dual task paradigms, attentional blink and psychological refractory period paradigm; inter-modal selective attention; blocked channel-selection tasks; distraction paradigms (capture); time-series of response times to extract variability and frequency domain analyses <i>(target detection tasks in the absence of competition are considered measures of sustained attention and not selective or divided attention, which are subsumed under cog control)</i>

L' introduzione di questi nuovi concetti hanno influenzato profondamente anche il campo psicoanalitico ed hanno contribuito nella fondazione della Neuropsicoanalisi (Jaak Panksepp and Mark Solms; Trends in Cognitive Sciences; 2012). In breve, la neuropsicoanalisi e' nata negli anni 1990 per riconciliare la prospettiva psicoanalitica con quella neuroscientifica nello studio della mente. Si considera necessario di basarsi su circuiti neuronali i quali processano eventi mentali soggettivi come intenzionalita' o agentivita' (self-agency) (Jaak Panksepp and Mark Solms; Trends in Cognitive Sciences; 2012).

### Studi attuali in soggetti diagnosticati con FDN (sindrome da conversione) e uso di neuroimmagine

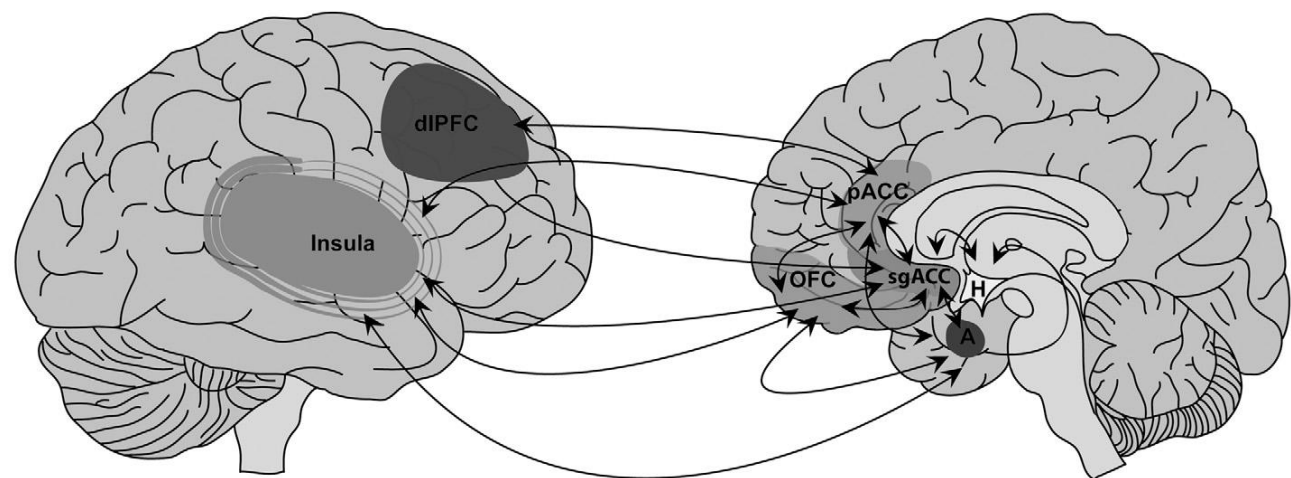
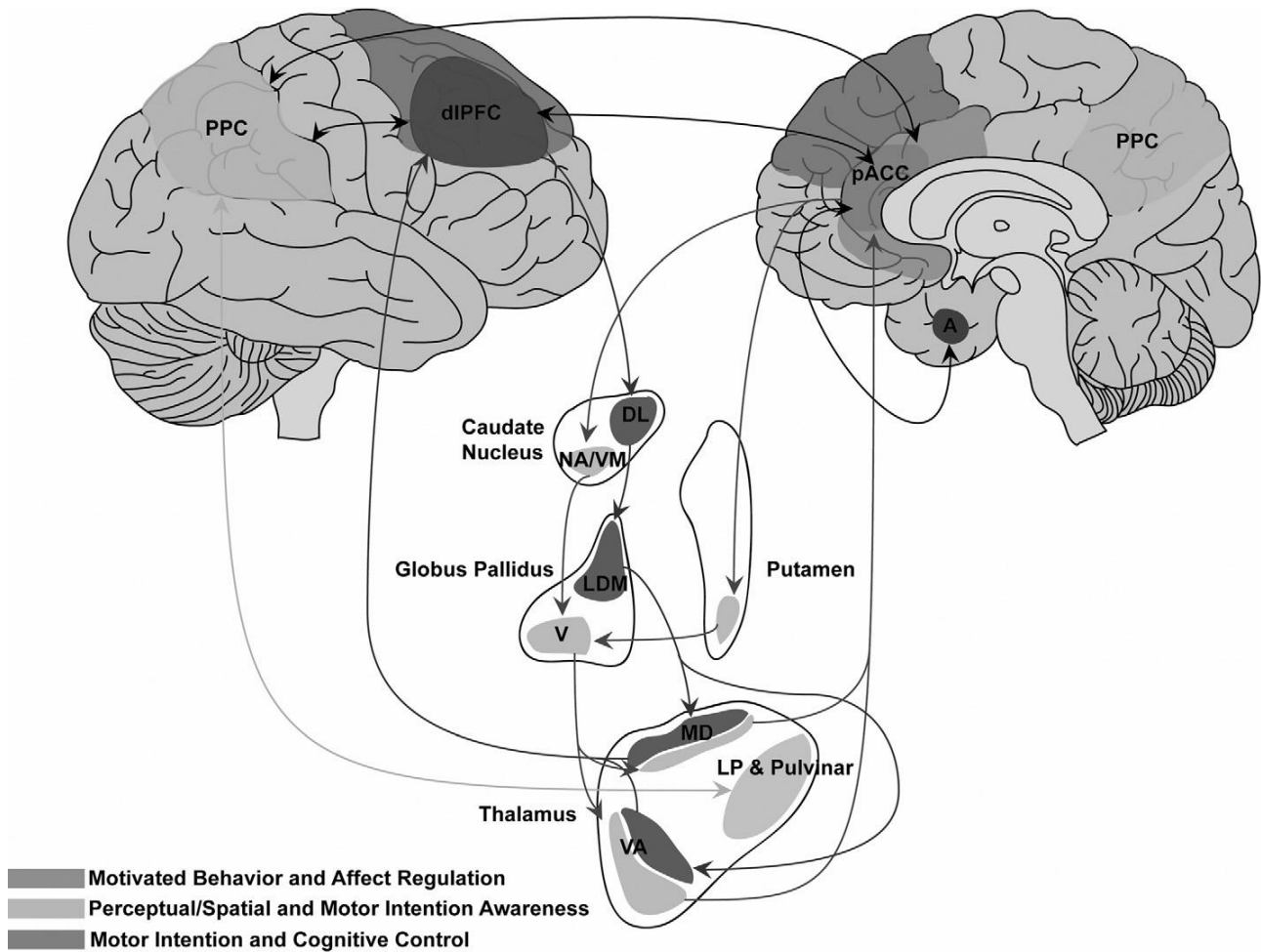
Il caso di Anna O. pare un caso esemplare per tracciare un *trait d' union* tra il pensiero psicoanalitico tradizionale e la visione moderna basata sul modello dei neurocircuiti. Possiamo illustrare questo indirizzo di indagine utilizzando lavori pubblicati recentemente che hanno investigato due gruppi di sintomi in soggetti diagnosticati con FDN (sindrome da conversione), specificamente la disturbi funzionali motori e somatosensoriali unilaterali.

Ho scelto due lavori rappresentativi del gruppo di David Perez come segue. Nel primo lavoro utilizzando risonanza magnetica funzionale (fMRI) Perez et al. hanno studiato la connettivita' funzionale in pazienti con crisi convulsive psicogeniche non-epiletiche (psychogenic nonepileptic seizures (PNES)) o disturbi funzionali motori (functional movement disorders (FMD)) (An Integrative Neurocircuit Perspective on Psychogenic Nonepileptic Seizures and Functional Movement Disorders: Neural Functional Unawareness; David Perez et al.; *Clinical EEG and Neuroscience* 1-12 @ EEG and Clinical Neuroscience Society (ECNS) 2014 (Review)).



Riportano alterazioni funzionali in regioni importanti per processamento di emozioni, regulation, and awareness (perigenual anterior cingulate cortex/ventromedial prefrontal cortex [vmPFC], insula, amygdala [AMG]), controllo cognitivo (dorsolateral prefrontal cortex [dIPFC], dorsal anterior cingulate cortex, inferior frontal gyrus [IFG]), self-referential processing (temporoparietal junction [TPJ]/posterior cingulate cortex [PCC]/precuneus [Pr]), and motor planning (supplementary motor area [SMA]). **Particolarmente importanti sembrano i neurocircuiti che coinvolgono il giro del cingolo anteriore, l' insula, l' amygdala e la corteccia dorsolaterale prefrontale.**

Questi neurocircuiti vengono elaborati ulteriormente nel successivo lavoro come si vede nelle figure allegate (Motor and Somatosensory Conversion Disorder: A Functional Unawareness Syndrome? David L. Perez, M.D. Arthur J. Barsky, M.D. Kirk Daffner, M.D. David A. Silbersweig, M.D. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 24:2, Spring 2012)



Dysfunction in the perigenual anterior cingulate cortex (pACC) and its subcortical connections (including reciprocal cingulate–amygdalar connections) results preferentially in impaired motivated behavior, motor control, and/or affect regulation. Dysfunction in posterior parietal cortex (PCC) and its subcortical connections results preferentially in impaired spatial and perceptual awareness, including aberrant forward modeling, motor intention awareness, and/or self-agency. Reciprocal cortico–cortical connections among the pACC, PCC, and the dorsolateral prefrontal cortex (dIPFC) facilitate interactions between awareness and intentional, cognitive control circuits. VM: ventromedial; DL: dorsolateral; NA: nucleus accumbens; VA: ventral anterior; LP: lateral posterior; MD: mediodorsal; LDM: lateral dorsomedial; V: ventral; A: amygdala.

**Reciprocal connections are outlined among the perigenual anterior cingulate cortex (pACC), subgenual ACC (sgACC), orbitofrontal cortex (OFC), dorsolateral prefrontal cortex (dIPFC), insula, amygdala (A), and hypothalamus (H). Parallel ACC, dIPFC and OFC prefrontal-subcortical pathways**

**(not shown) also require more exploration in the context of studies probing affective regulation in patients with functional neurological disorder (FND).**

### ***Conclusione***

Il caso clinico di Anna O. in cui il metodo catartico fu applicato efficacemente nel trattamento delle sindromi da conversione, oltre al valore storico offre una descrizione fenomenologica di formidabile ricchezza e che puo' servire come substrato per testare delle ipotesi di studi utilizzando metodi attuali di neuroimaging.

Una parte che ancora manca e' la comprensione dei meccanismi neurobiologici che governano questo disturbo e rimane anche da chiarire il meccanismo d' azione del trattamento psicoterapeutico.

Un' approccio di ricerca come quello adottato in questo studio e che ha come scopo la identificazione dei neurocircuiti che stanno alla base di sintomi specifici nei disturbi neurologici funzionali (FND) potrebbe condurre verso una più precisa definizione dell' endofenotipo (biomarker) della sindrome da conversione e di conseguenza creare il ponte necessario tra il fenotipo comportamentale ed il genotipo di FND.

Nikos Makris, MD, PhD

Associate Professor of Psychiatry & Neurology, Harvard Medical School