

# BASI PSICO-BIOLOGICHE DELLE FUNZIONI CEREBRALI SUPERIORI

**Walter Adriani & Giovanni Laviola**

Reparto di Neuroscienze Comportamentali,  
Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze,  
Istituto Superiore di Sanità, Roma

# Modelli animali ...

La sperimentazione biomedica sull'animale vivente è soggetta a severe limitazioni legislative. In generale, si cerca di favorire lo sviluppo di metodi alternativi (ad esempio, colture cellulari, tessuti e organi isolati).

Lo studio di alcune funzioni che coinvolgono l'intero organismo non può essere in alcun modo ridotto a singole componenti isolate. Un esempio tipico : lo studio del **COMPORTAMENTO**, che richiede la valutazione di condizioni e capacità psicofisiche.

La **PSICOBIOLOGIA** studia le basi biologiche organiche del comportamento (animale e umano), dei suoi disturbi ed alterazioni. La **PSICOFARMACOLOGIA** studia la modulazione del comportamento da parte di sostanze psicotrope o psicoattive, e i meccanismi d'azione.

# Modelli animali di disturbi neuro-psichiatrici

La disciplina delle NEUROSCIENZE COMPORTAMENTALI si occupa di generare modelli animali per studiare la fisiopatologia de:

- OMEOSTASI (disturbi alimentari, cicli circadiani e sonno-veglia)
  - EMOZIONI (ansia, panico, disturbi affettivi e della socialità)
- APPRENDIMENTO e MEMORIA (funzioni cognitive e attenzionali)
  - MOTIVAZIONE (depressione, sindromi maniacali e bipolari)

In tutti questi casi ci si chiede:

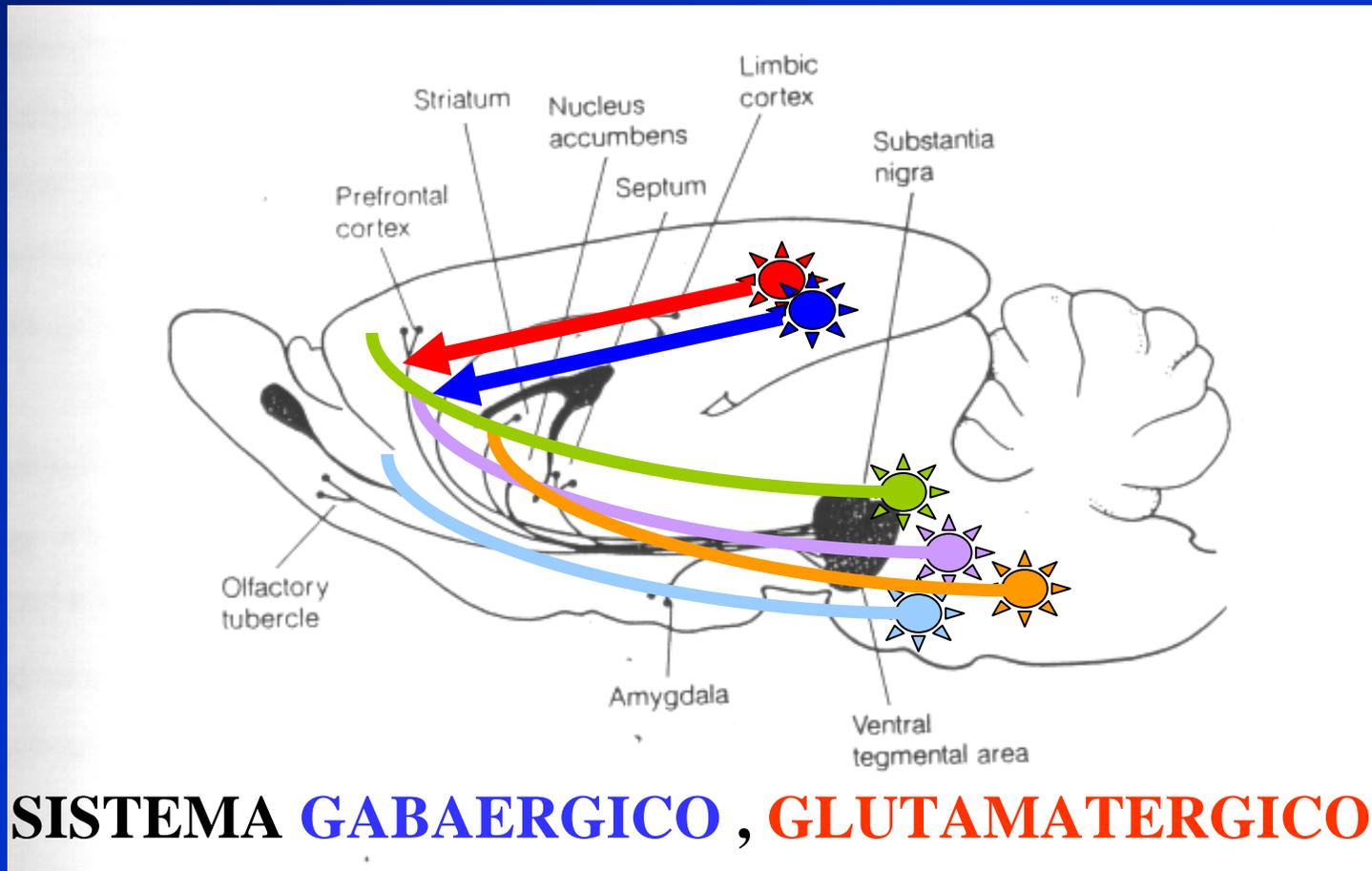
- Quali aree cerebrali, quali circuiti di neurotrasmissione sono coinvolti
- Quali meccanismi di disregolazione generano un disturbo patologico, e quali classi di farmaci possono essere usati per curarlo ?

# Modelli animali : regole auree

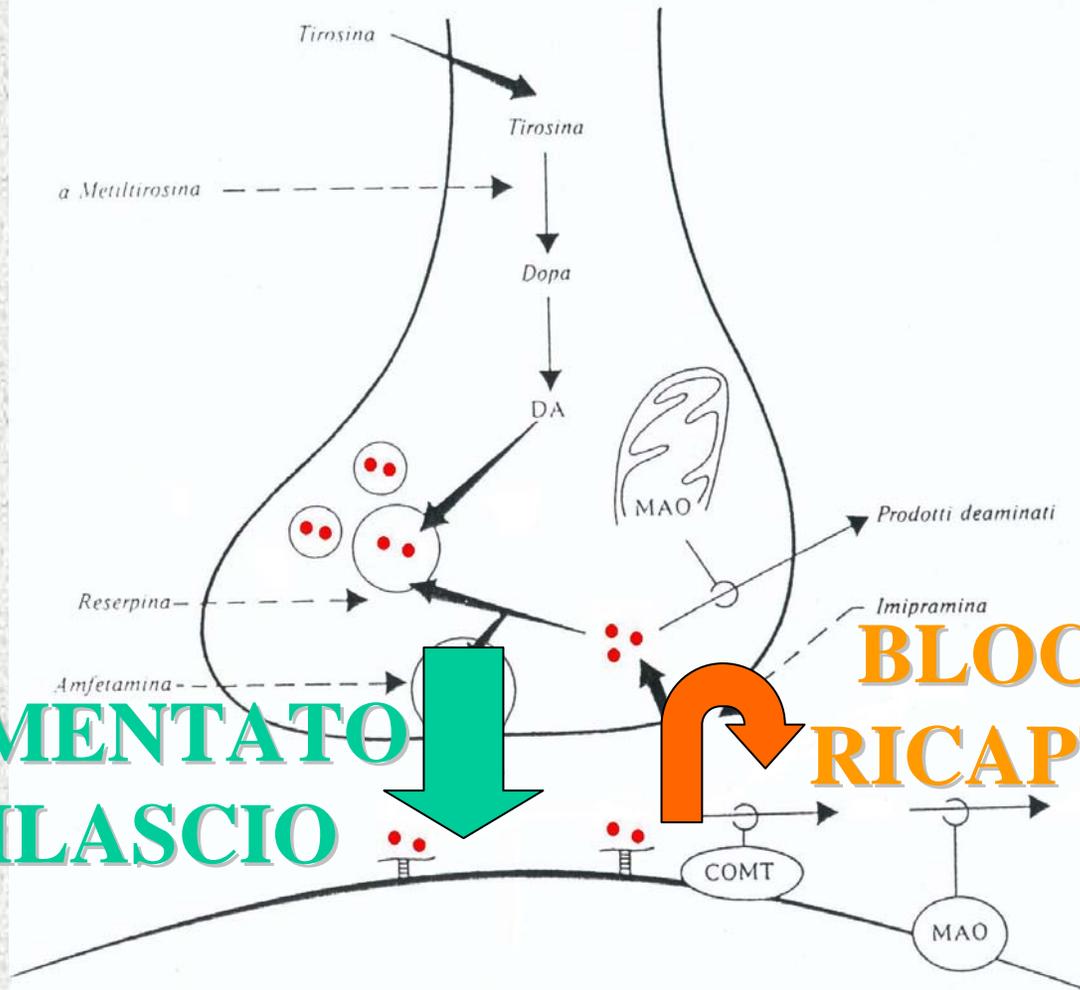
La bontà dei modelli animali viene saggiata dalla VALIDAZIONE

- **FACE VALIDITY.** Il modello animale riproduce il disturbo umano per quanto riguarda le manifestazioni fenomenologiche : i sintomi sono misurabili e di entità comparabile
- **CONSTRUCT VALIDITY.** Il modello riproduce le cause organiche che generano il disturbo nell'uomo : un meccanismo neurobiologico o molecolare è alterato in maniera analoga
- **PREDICTIVE VALIDITY.** Che un dato farmaco funzioni nel modello animale predice la probabilità che abbia effetti terapeutici nell'uomo.

# IL CERVELLO E LE FUNZIONI SUPERIORI



**SISTEMA COLINERGICO , NORADRENERGICO**  
**SISTEMA DOPAMINERGICO , SEROTONERGICO**

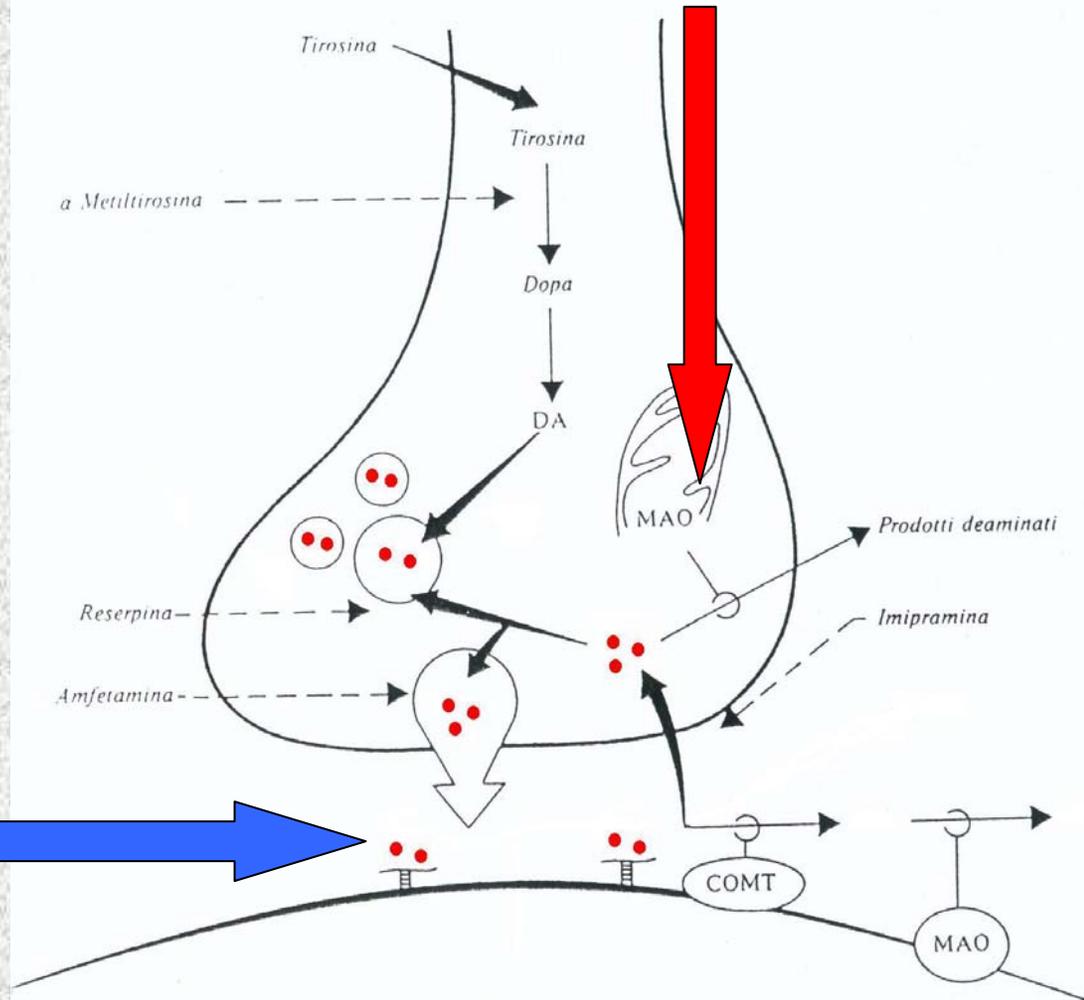


**AUMENTATO  
RILASCIO**

**BLOCCO della  
RICAPTAZIONE**

# Aumento del metabolismo energetico: acidi grassi OMEGA-3 , CANNABINOIDI ?

**AZIONE DIRETTA  
SUL RECETTORE**





# multi CHOICE REACTION TIME TEST

Per eseguire il test, gli animali devono avere intatte molte funzioni :

**INIBIZIONE** della risposta fino a quando non compare lo stimolo ...  
in caso di disturbo compaiono risposte **PREMATURE**

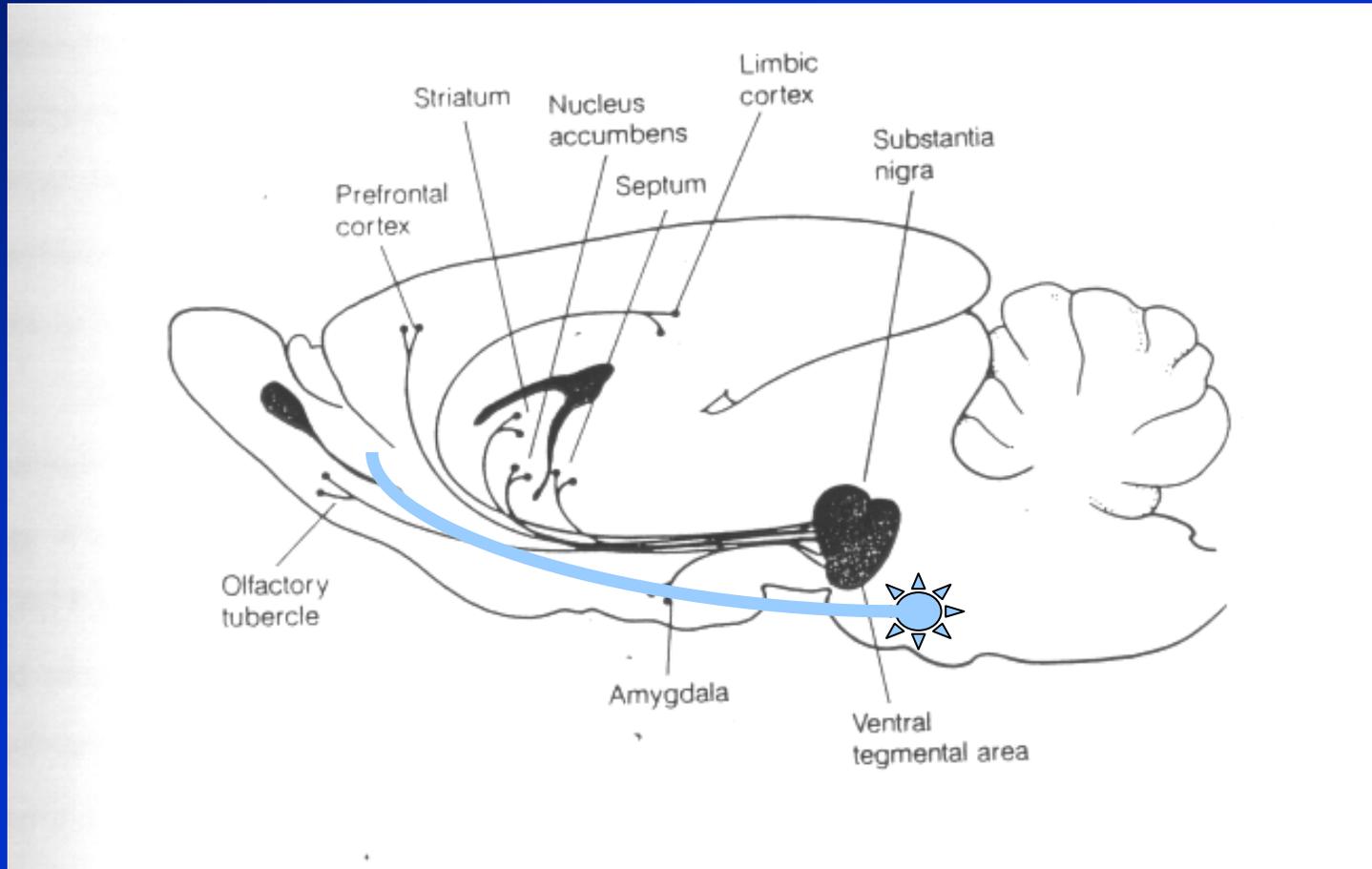
**ATTENZIONE** alla comparsa dello stimolo e risposta diretta verso lo  
stimolo ... in caso di disturbo compaiono risposte **INCORRETTE**

mantenimento della **MOTIVAZIONE** che spinga ad eseguire  
correttamente il test ... in caso di disturbo compaiono **OMISSIONI**

**MEMORIA PROCEDURALE** che consenta di eseguire correttamente  
il test ... in caso di disturbo compaiono **PERSEVERAZIONI**

**FILTRO** degli stimoli estranei al test ... in caso di disturbo una  
difficoltà generale compare solo sotto **CONDIZIONI DI STRESS**

# IL CERVELLO E LE FUNZIONI SUPERIORI



**SISTEMA COLINERGICO**

# multi CHOICE REACTION TIME TEST

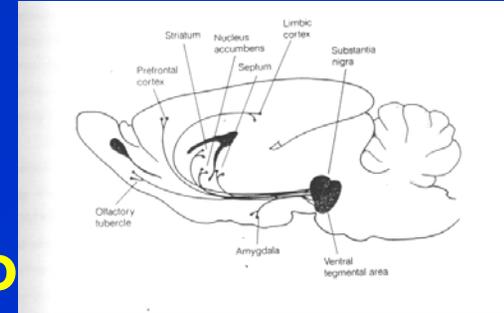
**INIBIZIONE** della risposta fino a quando non compare lo stimolo ... in caso di disturbo compaiono risposte **PREMATURE**

in caso di lesione, compaiono risposte **INCORRETTE** ... pertanto, il sistema colinergico modula la **ATTENZIONE** alla comparsa dello stimolo e la corretta direzione della risposta verso lo stimolo

mantenimento della **MOTIVAZIONE** che spinga ad eseguire correttamente il test ... in caso di disturbo compaiono **OMISSIONI** ; **MEMORIA PROCEDURALE** che consenta di eseguire correttamente il test ... in caso di disturbo compaiono **PERSEVERAZIONI**

**FILTRO** degli stimoli estranei al test ... in caso di disturbo una difficoltà generale compare solo sotto **CONDIZIONI DI STRESS**

|                      |  |
|----------------------|--|
| <b>Trasmittitore</b> | <b>ACETILCOLINA (ACh)</b>  |
| <b>Origine</b>       | <b>Nucleo Basale Magnocellulare</b>  |
| <b>Target</b>        | <b>Setto</b>   |
| <b>Ruolo</b>         | <b><u>Amplifica il segnale nervoso</u></b>   |
| <b>Deficit</b>       | <b>Riduzione del segnale nervoso</b>   |
| <b>Conseguenza</b>   | <b>Mancanza di accuratezza<br/>(riduzione della quantità e della qualità delle informazioni)</b> |



## Nicotina

**Attiva: i recettori colinergici “nicotinici”**

**Produce: Rilassatezza muscolare e nervosa, Calo dello stress**

**Astinenza: Dipendenza psicologica, Irritabilità elevata**

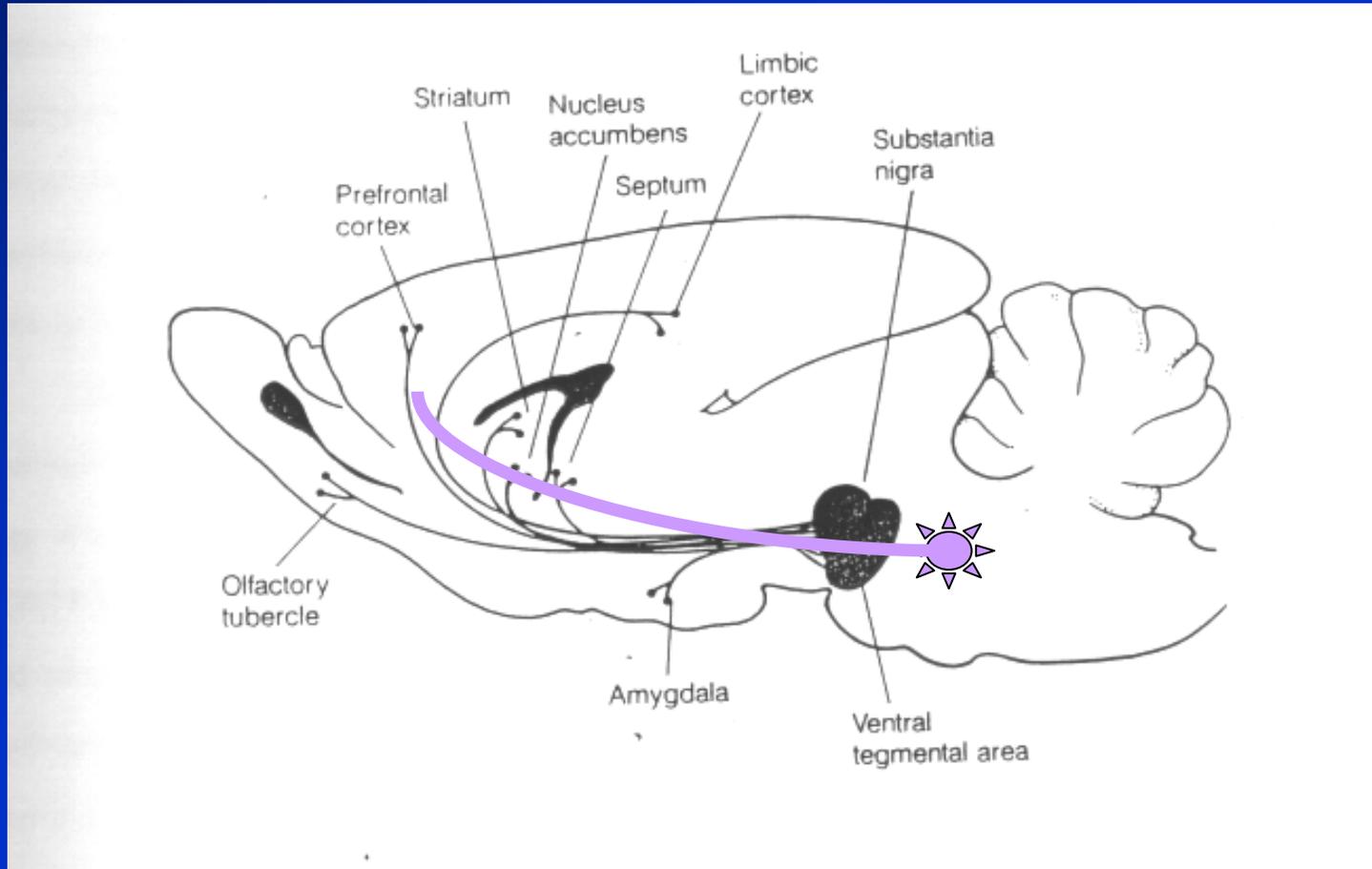
## Muscarina

**Attiva: i recettori colinergici “muscarinici”**

**Produce: perdita di contatto con realtà, allucinazioni, delirio**

**Esempio: “Trip” da fungo *A. muscaria***

# IL CERVELLO E LE FUNZIONI SUPERIORI



**SISTEMA NORADRENERGICO**

# multi CHOICE REACTION TIME TEST

**INIBIZIONE** della risposta fino a quando non compare lo stimolo ... in caso di disturbo compaiono risposte **PREMATURE**

**ATTENZIONE** alla comparsa dello stimolo e risposta diretta verso lo stimolo ... in caso di disturbo compaiono risposte **INCORRETTE**

mantenimento della **MOTIVAZIONE** che spinga ad eseguire correttamente il test ... in caso di disturbo compaiono **OMISSIONI** ; **MEMORIA PROCEDURALE** che consenta di eseguire correttamente il test ... in caso di disturbo compaiono **PERSEVERAZIONI**

in caso di lesione, una difficoltà generale compare solo sotto **CONDIZIONI DI STRESS** ... il sistema noradrenergico esercita la funzione di **FILTRO** degli stimoli estranei al test

**Trasmittitore**                    **NORADRENALINA (NA)**

**Origine**                    **Locus Coeruleus**

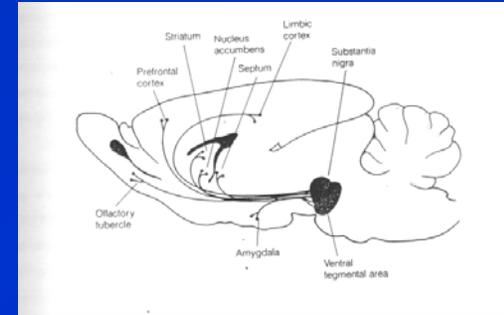
**Target**                    **Corteccia prefrontale**

**Ruolo**                    **Seleziona il segnale nervoso**

**Deficit**                    **Incapacità di selezione segnali**

**Conseguenza**            **Distraibilità in condizioni di stress**

**(riduzione della capacità di filtro selettivo sulle informazioni)**



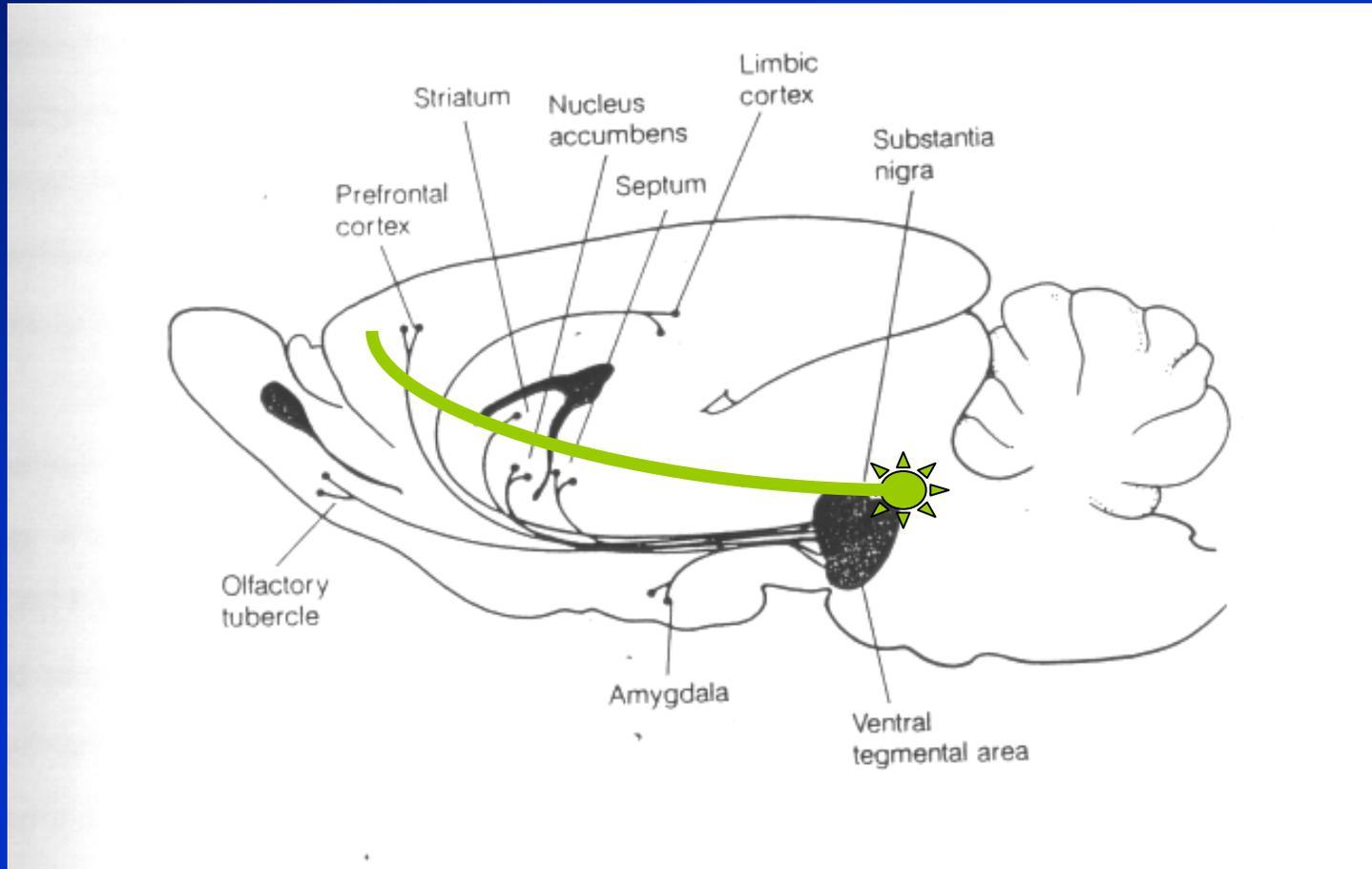
### **Scopolamina**

**Blocca: i recettori noradrenergici (interrompe le comunicazioni fra corteccia e sottocorteccia)**

**Conseguenza: Svegli e reattivi, ma con mancanza di “controllo cosciente” e di “memoria”**

**Effetto: Si obbedisce agli ordini, si risponde (siero della verità)**

# IL CERVELLO E LE FUNZIONI SUPERIORI



**SISTEMA SEROTONERGICO**

# multi CHOICE REACTION TIME TEST

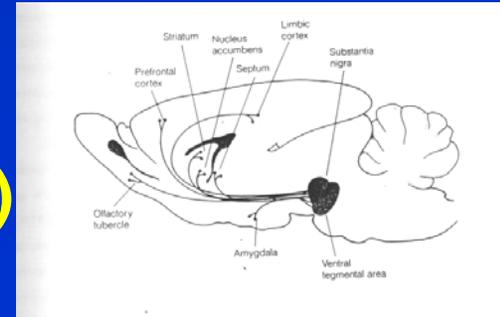
in caso di lesione, compaiono risposte **PREMATURE** ... il sistema serotonergico presiede alla **INIBIZIONE** della risposta ed al mantenimento della “attesa” fino a quando non compare lo stimolo

**ATTENZIONE** alla comparsa dello stimolo e risposta diretta verso lo stimolo ... in caso di disturbo compaiono risposte **INCORRETTE**

mantenimento della **MOTIVAZIONE** che spinga ad eseguire correttamente il test ... in caso di disturbo compaiono **OMISSIONI** ; **MEMORIA PROCEDURALE** che consenta di eseguire correttamente il test ... in caso di disturbo compaiono **PERSEVERAZIONI**

**FILTRO** degli stimoli estranei al test ... in caso di disturbo una difficoltà generale compare solo sotto **CONDIZIONI DI STRESS**

**Trasmittitore**            **SEROTONINA (5-HT)**  
**Origine**                **Nucleo del Rafe**  
**Target**                 **Corteccia prefrontale**  
**Ruolo**                 **Controlla la risposta (STOP/GO)**  
**Deficit**                **Incapacità di bloccare risposte**  
                              **Incapacità di “saper aspettare”**



**Conseguenza**            **Impulsività, impazienza, disinibizione**  
**(mancanza di self-control, comportamenti rischiosi/azzardati)**

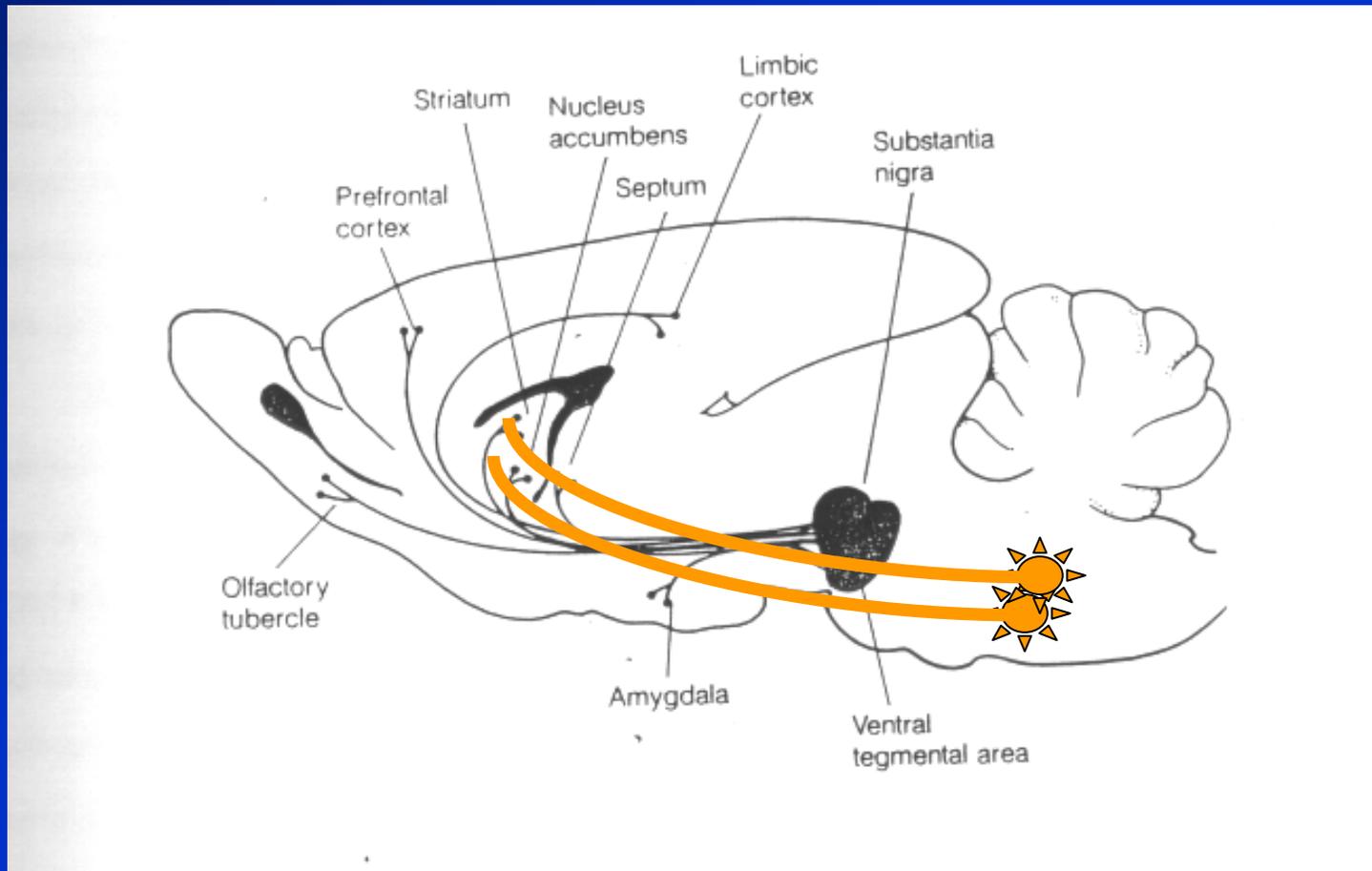
**MDMA (Ecstasy)**

**Attiva: rilascio massiccio di 5-HT**  
**Produce: euforia, empatia, socievolezza**  
**Astinenza: “Down” con disforia, asocialità**  
**Danni neurologici !!!**

**LSD, Mescalina (fungo Peyote)**

**Attiva: recettori serotonergici**  
**Produce: Allucinazioni visive, tattili e uditive**

# IL CERVELLO E LE FUNZIONI SUPERIORI



**SISTEMI DOPAMINERGICI**

# multi CHOICE REACTION TIME TEST

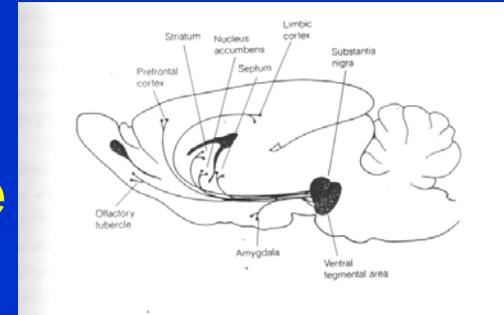
**INIBIZIONE** della risposta fino a quando non compare lo stimolo ... in caso di disturbo compaiono risposte **PREMATURE**

**ATTENZIONE** alla comparsa dello stimolo e risposta diretta verso lo stimolo ... in caso di disturbo compaiono risposte **INCORRETTE**

in caso di lesione, compaiono **OMISSIONI** o **PERSEVERAZIONI** ...  
il sistema dopaminergico contribuisce al mantenimento della  
**MOTIVAZIONE** che spinga ad eseguire correttamente il test, e della  
**MEMORIA PROCEDURALE** che consenta di farlo

**FILTRO** degli stimoli estranei al test ... in caso di disturbo una difficoltà generale compare solo sotto **CONDIZIONI DI STRESS**

**Trasmittitore** DOPAMINA (DA)  
**Origine** Ventral Tegmentum  
**Target** Nucleus Accumbens  
**Ruolo** Assegna un “valore” al segnale  
**Deficit** Incapacità di dare “valori”  
**Conseguenza** Demotivazione, Depressione  
(ricerca di “sensazioni forti” e del “brivido”, uso di droghe)



**Trasmittitore** DOPAMINA (DA) + GLUTAMATO (EAA)  
**Origine** Substantia Nigra + Ippocampo, Amigdala  
**Target** Striato dorsale  
**Ruolo** Associazioni causa-effetto  
(abitudini, strategie, *tic* nervosi)  
**Deficit** Incapacità di essere “flessibili”  
(rigidità, strategie maniacali)  
**Conseguenza** sintomi paranoici / schizofrenici

## Amfetamina

**Attiva: Rilascio massiccio di DA**

**Produce: Euforia, Ipermotivazione, Iperattività**

## Cocaina

**Blocca: Ricaptazione (reuptake) di DA**

**Produce: Resistenza psicofisica allo stress  
Intraprendenza e Determinazione**

**Overdose:** sintomi di schizofrenia paranoide,  
allucinazioni uditive e tattili, manie di grandezza e di  
persecuzione, deliri percettivi e cognitivi

**Astinenza:** apatia, anedonia, aggressività

# USO ed ABUSO delle DROGHE

Le sostanze vengono utilizzate per i loro effetti immediati e POSITIVI sul tono dell'umore, sullo stato emotivo, sulla condizione psichica.

**Le sostanze vengono usate perché ce n'è un "bisogno incontrollabile", nonostante gli effetti possano essere NEGATIVI**

Le condizioni psicofisiche durante l'assenza della sostanza sono normali o solo leggermente alterate, non si ha "bisogno" della sostanza.

**In assenza di sostanze si può avere una crisi di astinenza, con umore alterato, emotività turbata, condizioni psichiche instabili**

La scelta di consumare nuovamente una certa sostanza è volontaria e consapevole, e dipende molto dal contesto sociale (party, week-end)

**Il consumo non avviene per scelta, ma sotto la spinta di una esigenza impetuosa, incontrollabile e irrefrenabile**



# Il consumo di droghe nell'animale di laboratorio

Ratti (e scimmie) possono imparare a inserire il muso in un foro / premere una leva per ottenere una iniezione di droga.

Per studiare *se/quanto* un soggetto è motivato ad ottenere la droga, si usa una procedura di “RATIO PROGRESSION”

**All'inizio basta una risposta per ottenere una iniezione**

Poi, serve un numero crescente di risposte (2, 3, 5, 8, ...) per ottenere ogni volta **una** iniezione: solo soggetti motivati saranno disposti a eseguire un numero elevato di risposte, mentre soggetti meno motivati “lasciano perdere”

# IL NOSTRO ESPERIMENTO

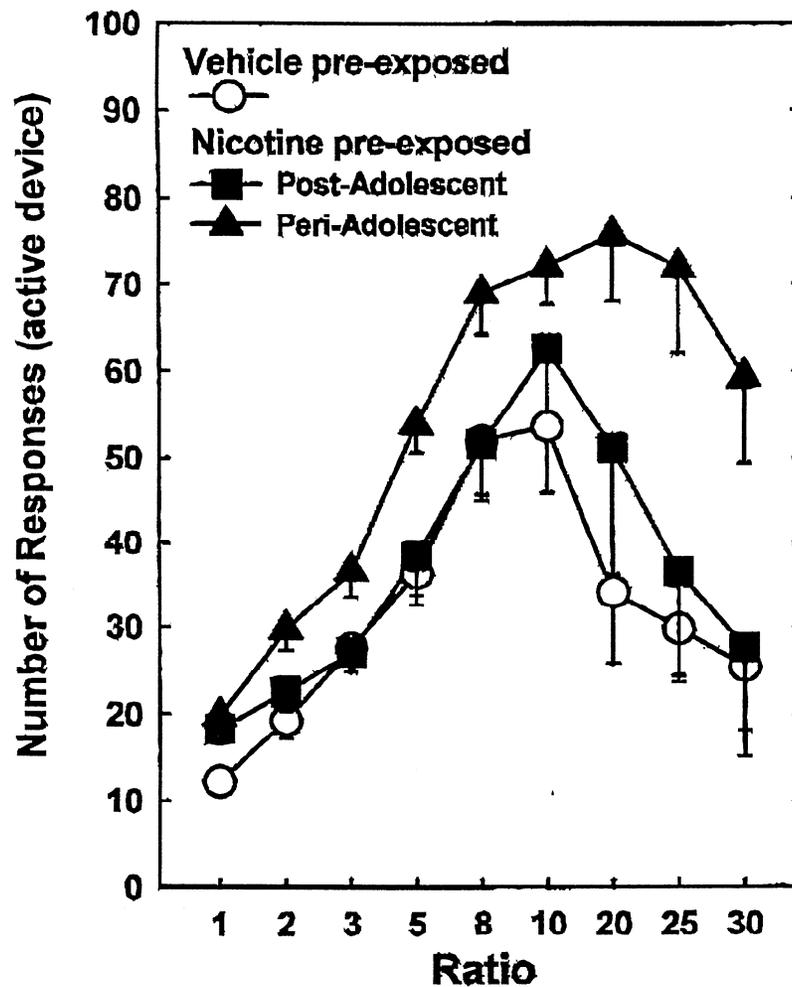
**SCOPO: Confrontare la motivazione verso la nicotina in ratti appartenenti a tre gruppi sperimentali**

PRE-ESPOSTI a nicotina in ADOLESCENZA (35-45 gg)

PRE-ESPOSTI a nicotina ma in età già adulta (oltre 60 gg)

CONTROLLO: pre-esposti a soluzione fisiologica

A distanza di un mese dalla pre-esposizione, gli animali sono stati addestrati a emettere una risposta (inserire il muso in un foro) per ottenere una iniezione endovenosa di **nicotina**. Il numero di risposte necessarie per ogni iniezione cresce ogni 4 giorni.



- 1) Gli animali pre-esposti a nicotina da adolescenti sono più motivati a “lavorare” per ottenere nicotina rispetto ai controlli.
- 2) La pre-esposizione a nicotina in età adulta non ha alcun effetto, quindi il fenomeno è altamente specifico dell’età.

# CONCLUSIONI

L'esposizione a nicotina in età adolescente è un fattore di rischio che aumenta la vulnerabilità di un soggetto a sviluppare dipendenza.

Nell'uomo (dati epidemiologici), questo fenomeno è ben noto e si applica ad ogni tipo di droga d'abuso (alcool, amfetamine, ecc.) !

**Messaggio: il consumo di droghe non è in sé e per sé pericoloso, piuttosto, un contatto precoce nell'adolescenza è molto rischioso.**

La società dovrebbe riuscire a ritardare il più possibile l'età di contatto dei giovani con le droghe. Un individuo che iniziasse a far uso di droghe da adulto avrebbe un basso rischio di dipendenza.

# GRAZIE per L'ATTENZIONE

SONO DISPONIBILI TESI DI LAUREA SPERIMENTALE  
nel nostro lab presso l'Istituto Superiore di Sanità

**Walter ADRIANI**

Telefono 06 4990 3171

Email: **ADRIANI @ ISS.IT**

Per scaricare questa presentazione:

sito: **[www.emmaweb.org/ita](http://www.emmaweb.org/ita)**

pagina: **Fellowship awards for students / post-docs**

