

**Basi neurobiologiche di schizofrenia,
disturbi affettivi, disturbi d'ansia,
autismo, disturbi da stress e abuso di
sostanze**

www.fisiokinesiterapia.biz

Notizie utili

- Testo consigliato: Carlson N., *Fondamenti di Psicologia Fisiologica*, V edizione, ed. it. a cura di L. Petrosini, L. De Gennaro e C. Guariglia, Casa Editrice Piccin 2003.



Schizofrenia

Sintomi della schizofrenia : i sintomi positivi includono i comportamenti insoliti (allucinazioni sensoriali, pensieri deliranti compreso il senso di persecuzione, perdita dell'esame di realtà), i sintomi negativi l'assenza di comportamenti normali. **Cause:** la schizofrenia è in parte ereditaria, sebbene non tutti i casi sono spiegati in termini ereditari e alcuni portatori di geni collegati alla schizofrenia non sviluppano la malattia. **Ipotesi dopaminergica sui sintomi positivi:** gli antagonisti della dopamina alleviano i sintomi positivi della schizofrenia, mentre gli agonisti della dopamina possono indurre sintomi positivi. Si pensa quindi che i sintomi positivi siano prodotti dall'iperattività dei sistemi dopaminergici che rinforzerebbero (circuiti della gratificazione iperattivi) tali prodotti mentali anormali. **Ipotesi della lesione cerebrale sui sintomi negativi:** lesioni della corteccia frontale, temporale-mediale e del diencefalo sono associate a sintomi negativi della schizofrenia. **Cause genetiche:** la presenza di alcuni elementi genetici mutati è un fattore di rischio della schizofrenia. I gemelli monozigoti (identico codice genetico) hanno più probabilità di sviluppare entrambi la malattia di gemelli eterozigoti (codice genetico uguale solo in parte). **Cause ambientali:** sono fattori di rischio non strettamente genetici della schizofrenia la stagione di nascita, le epidemie virali durante la gravidanza, la densità di popolazione e lo stress prenatale. Questi effetti darebbero luogo ad anomalie nello sviluppo cerebrale pre-natale o perinatale che influenzerebbe comportamenti e mimica facciale nei bambini che molti anni dopo svilupperanno la schizofrenia. In alcuni casi, solo uno di due gemelli monozigoti (identico codice genetico) sviluppa la schizofrenia. Esso può presentare dimensioni maggiori del terzo ventricolo e di quello laterale come anche una minore dimensione dell'ippocampo.

Disturbi affettivi maggiori (disturbo bipolare e depressione unipolare)

I disturbi affettivi maggiori: sono caratterizzati da emozioni e sentimenti infondati-irrealistici come anche da pensieri ad essi collegati. Essi includono il disturbo bipolare (cicli di mania-euforia-iperattività e depressione) e la depressione unipolare (solo depressione). **Cause di disturbo bipolare e depressione:** sono in parte ereditarie, sebbene non tutti i casi sono spiegabili in termini ereditari e alcuni portatori di geni collegati ai disturbi affettivi non sviluppano la malattia. **Ipotesi monoaminergica della depressione:** la ridotta disponibilità di noradrenalina e serotonina (monoamine) induce la depressione. La reserpina è un farmaco che svuota le vescicole sinaptiche di noradrenalina e serotonina, riducendo la disponibilità di questi neurotrasmettitori e inducendo la depressione. Gli inibitori della MAO (bloccano gli enzimi che distruggono noradrenalina e serotonina) sono farmaci che aumentano la disponibilità di noradrenalina e serotonina nello spazio sinaptico, alleviando i sintomi della depressione. I triciclici sono farmaci che impediscono il riassorbimento pre-sinaptico di noradrenalina e serotonina, aumentando la disponibilità dei neurotrasmettitori nello spazio sinaptico e alleviando la depressione. Il fluoxetina (prozac) è un farmaco che impedisce il riassorbimento pre-sinaptico di serotonina, aumentando la disponibilità di serotonina nello spazio sinaptico e alleviando la depressione. Un basso livello di serotonina nel liquido cerebrospinale aumenta le probabilità di tentativi di suicidio. Farmaci che facilitano l'eliminazione di precursori della serotonina ostacolano l'effetto degli antidepressivi. **Altre terapie della depressione:** elettroshock e deprivazione di sonno (effetto temporaneo). Va notato che le terapie antidepressive sopprimono il sonno REM. Le depressioni stagionali migliorano all'esposizione di luce intensa, suggerendo la relazione tra depressione e ritmi biologici regolati dalla luce. **Terapie del disturbo bipolare:** somministrazione di sali di litio, che stabilizzano la trasmissione sinaptica (specialmente quella serotoninergica) e interferiscono con la produzione di secondi messaggeri che sarebbero implicati nella malattia. **Correlati anatomo-fisiologici della depressione:** anomalie di corteccia prefrontale dorsolaterale, gangli della base e cervelletto. La depressione si correla inoltre ad una ridotta attività di corteccia prefrontale dorsolaterale e orbitofrontale come anche del talamo. **Correlati anatomo-fisiologici del disturbo bipolare:** anomalie di cervelletto e (forse) di corteccia temporale.

Disturbi d'ansia e disturbo ossessivo-compulsivo

I disturbi d'ansia: sono caratterizzati da paura e ansie infondate-irrealistiche. **Attacchi di panico:** sono caratterizzati da intensa attività del sistema nervoso autonomo (attività vegetativa) e sensazione di stare per morire. Spesso si associa la paura ad uscire in luoghi aperti (agorafobia). Il disturbo è in parte ereditario. **Fattori scatenanti l'attacco di panico:** sostanze stimolanti il sistema nervoso autonomo quali caffeina, iombina, lattato (endovena) e anidride carbonica (inalazione). **Terapia dei disturbi d'ansia:** una specifica benzodiazepina (valium), che suggerisce la relazione tra il panico e i livelli di agonisti/antagonisti endogeni che agiscono sui recettori di quella benzodiazepina.

Il disturbo ossessivo-compulsivo (DOC): è caratterizzato da pensieri ricorrenti e indesiderati (ossessioni) e da comportamenti ricorrenti e incontrollabili (compulsioni) tra i quali quelli legati alla pulizia e all'evitamento di pericoli potenziali. Si tratta quindi di esagerazioni di comportamenti specie-specifici auto-protettivi che con modalità normali sono utili alla sopravvivenza.

Ereditarietà: ha una base ereditaria e risulta correlato alla sindrome di Tourette, un disturbo neurologico caratterizzato da tic e strane vocalizzazioni. **Concause ambientali:** il disturbo ossessivo-compulsivo può essere indotto da un danno cerebrale alla nascita, encefalite e trauma cranico, specie se vi è un coinvolgimento dei gangli della base. **Correlati anatomo-fisiologici:** le persone con disturbo ossessivo-compulsivo tendono a presentare un'iperattività della corteccia prefrontale e del giro del cingolo anteriore, strutture che sono implicate nelle reazioni attenzionali ed emozionali come anche nella verifica di elementi di novità nell'ambiente e nella verifica della correttezza del comportamento rispetto ai piani. La distruzione del fascio del cingolo, che connette il giro del cingolo al lobo temporale anteriore, riduce i sintomi di disturbo ossessivo-compulsivo. **Ipotesi**

serotonergica di disturbo ossessivo-compulsivo: un'aumentata attività del sistema serotonergico è in grado di alleviare i sintomi di disturbo ossessivo-compulsivo. Il farmaco clomipramina, che inibisce la ricaptazione presinaptica della serotonina (aumentando la disponibilità di serotonina nello spazio sinaptico), riduce i comportamenti specie-specifici abnormi. Questo farmaco è efficace per due sintomi di disturbo ossessivo-compulsivo dell'uomo quali la tricotillomania (strapparsi i capelli) e l'oncofagia (mangiarsi le unghie).

Disturbo da stress

Il disturbo da stress: le reazioni emotive agli stimoli avversivi possono danneggiare la salute individuale. La risposta di stress (“reazione di attacco o fuga”) è utile a breve termine per fronteggiare gli stimoli avversivi, ma diviene dannosa a lungo termine. Questa risposta include l’incremento dell’attività del ramo simpatico del sistema nervoso autonomo e l’aumentata secrezione di alcuni ormoni surrenali: adrenalina, noradrenalina e glucocorticoidi (cortisone endogeno). Un ruolo centrale per la risposta di stress è giocato dall’asse ipotalamo-ipofisi-surrente, che è attivato dall’amigdala e inibito dall’ippocampo. Adrenalina e noradrenalina possono produrre ipertensione arteriosa. L’esposizione prolungata al cortisone endogeno può produrre ipertensione arteriosa, danno al tessuto muscolare, infertilità, inibizione o blocco della crescita, inibizione della risposta infiammatoria e immunodepressione. Inoltre, essa può danneggiare l’ippocampo (che dovrebbe inibire l’asse ipotalamo-ipofisi-surrente). **Cause del disturbo da stress:** dipendono in parte da fattori ereditari, accertati per le persone che soffrono di ipertensione arteriosa e rischio cardiovascolare. Tale rischio dipende dalle caratteristiche di personalità, cioè dal modo in cui la persona riesce a gestire le situazioni stressanti. Innesti di tessuto ipotalamico di ratti geneticamente predisposti al rischio cardiovascolare aumenta nei ratti riceventi la pressione arteriosa. Fattori post-natali (non genetici) come la rimozione del surrene nella madre gravida possono influire fortemente sulla risposta da stress nell’adulto. **Risposte di gestione della situazione stressante (coping):** i comportamenti che riescono a risolvere la situazione stressante (evitamento e depotenziamento dell’agente stressante) causano il rilascio di “tranquillanti” endogeni (benzodiazepine) da parte di neuroni cerebrali. **Disturbo post-traumatico da stress:** è un disturbo psicologico causato dall’esposizione a una situazione di estremo pericolo e stress. I sintomi includono sogni o ricordi ricorrenti. I sintomi possono interferire con le attività sociali e indurre sensazione di non avere speranza. **Correlati anatomico-fisiologici:** studi funzionali di neuroimmagine hanno rilevato un incremento dell’attività della corteccia prefrontale e dell’amigdala, quando i pazienti ripensano agli eventi che hanno indotto il disturbo di cui soffrono. **Psiconeuroimmunologia:** indaga le interazioni tra comportamento e sistema immunitario, mediate dal sistema nervoso. Il sistema immunitario è costituito da diversi tipi di leucociti, che producono risposte aspecifiche e specifiche ai microorganismi invasori. **Le difese immunitarie aspecifiche:** includono la risposta infiammatoria, l’effetto antivirale dell’interferone e l’azione delle cellule natural killer contro i virus e le cellule neoplastiche. **Le difese immunitarie specifiche:** sono a mediazione chimica e cellulo-mediate. Le risposte a mediazione chimica sono dovute ai linfociti B, che rilasciano anticorpi che si legano agli antigeni sulla superficie dei microorganismi, uccidendoli direttamente o rendendoli un facile bersaglio per altri leucociti. Le risposte cellulo-mediate sono dovute ai linfociti T, i cui anticorpi restano attaccati alla membrana cellulare. **Stress, sistema immunitario e malattia:** è stato dimostrato che un’ampia varietà di situazione stressanti può aumentare la suscettibilità individuale a contrarre malattie infettive. Il meccanismo più importante tramite cui lo stress compromette la funzione immunitaria è l’incremento dei livelli ematici di glucocorticoidi. Inoltre, anche gli impulsi nervosi che raggiungono il midollo osseo, i linfonodi e il timo possono giocare un ruolo. Mentre gli oppioidi endogeni sembrano ridurre sensibilmente l’attività delle cellule natural killer.

Disturbo autistico

Il disturbo autistico: si verifica in 3-5 bambini su 10.000. E' caratterizzato da relazioni sociali, abilità comunicative e capacità immaginative scarse o assenti, insieme alla presenza di movimenti ripetitivi non finalizzati. Sebbene i pazienti sono generalmente, ma non sempre, ritardati, essi possono avere qualche dote particolare, isolata. **Il deficit cognitivo più importante:** è l'incapacità di immaginare cosa fanno o pensano gli altri di un certo evento (percezione o predizione del loro esame di realtà) o come si sentano (empatia). **Cause genetiche ereditarie:** lo studio sui gemelli omozigoti ed eterozigoti mostra che l'autismo e' in parte ereditario (maggiore probabilità che entrambi i gemelli sviluppino la malattia in caso di gemelli omozigoti). L'autismo è spesso associato alla Sindrome di Tourette (come il disturbo ossessivo-compulsivo) e può essere causata da una fenilchetonuria non trattata (disturbo genetico caratterizzato dall'assenza di un enzima che converte l'aminoacido fenilalanina in tirosina; causa un danno cerebrale). Una mutazione del gene Hoxa-1, che controlla lo sviluppo di parti del tronco dell'encefalo, causa anomalie evolutive simili a quelle osservate in alcuni pazienti autistici. Più raramente l'autismo è associato con idrocefalo (patologica espansione dei ventricoli cerebrali). **Cause prenatali:** l'autismo può essere provocato da eventi che interferiscono con lo sviluppo prenatale (farmaco talomide, infezione di rosolia). Il periodo maggiormente critico è compreso tra 20 3 24 giorni di gestazione. **Caratteristiche anatomo-fisiologiche dell'autismo:** le indagini di risonanza magnetica suggeriscono l'associazione tra autismo e anomalie a carico del lobo temporale mediale, tronco encefalico e cervelletto.

Abuso di sostanze: concetti generali

Dipendenza psicologica da sostanze: si manifesta come un bisogno irrefrenabile di assumere una sostanza che da sensazioni piacevoli o abolisce sensazioni spiacevoli. **Dipendenza fisica:** si manifesta con disturbi fisici quando si interrompe l'assunzione regolare della sostanza. Non tutte le sostanze che inducono dipendenza psicologica fanno sviluppare una dipendenza fisica. Per esempio, l'eroina induce dipendenza psicologica e fisica. Al contrario, la cocaina induce dipendenza psicologica ma non dipendenza fisica. **Sostanze che inducono dipendenza:** sostanze vegetali o di sintesi che inducono dipendenza in alcuni individui esposti, i quali non possono interrompere di assumerla regolarmente. Non tutte le sostanze che inducono dipendenza provocano una intossicazione, ad es. caffè e tè. **Assuefazione:** induce tolleranza (riduzione della sensibilità) agli effetti della sostanza a seguito dell'assunzione regolare. L'assuefazione spinge ad aumentare progressivamente la dose assunta per poterne risperimentare gli effetti. **Sintomi di astinenza:** si sviluppano se si interrompe l'assunzione della sostanza che ha indotto dipendenza fisica (sono opposti a quelli primariamente indotti dalla sostanza: l'eroina induce euforia, rilassamento e costipazione; l'astinenza disforia, crampi e diarrea). **La causa della tossicodipendenza:** sta nella capacità della sostanza di "rinforzare" il comportamento di assunzione, usando gli stessi meccanismi fisiologici per cui si diventa dipendenti da una sostanza utile per l'organismo (cibo, acqua etc. che da sensazioni positive o abolisce sensazioni negative) che viene poi regolarmente ricercata e assunta. **Il rinforzo positivo:** si verifica quando, in una certa situazione, un comportamento è seguito da uno stimolo appetitivo (una gratificazione che rinforza appunto comportamenti di avvicinamento e consumazione). Il rinforzo positivo induce a ripetere il comportamento di assunzione (o altri comportamenti) generando la dipendenza da quella sostanza. Maggiore è la capacità di rinforzo positivo dello stimolo, più velocemente insorgerà la dipendenza. **Il rinforzo negativo:** si verifica quando un comportamento è seguito da riduzione o interruzione di uno stimolo spiacevole (avversivo). Esso induce all'assunzione di sostanze (o altri comportamenti) che riducano infelicità, ansia e sensazioni spiacevoli, compresi la sostanza che ha indotto i sintomi di astinenza. E' però il rinforzo positivo induce per primo la dipendenza psicologica alla sostanza. **Rinforzo, dipendenza e dopamina:** tutte le sostanze che inducono dipendenza stimolano il rilascio di dopamina nel nucleo accumbens dei gangli della base, che gioca un ruolo importante nel rinforzo. **Correlati neurobiologici della dipendenza:** uno studio PET ha dimostrato che il desiderio intenso di cocaina aumenta il flusso di sangue (segno di attività neurale) in corteccia prefrontale dorsolaterale, amigdala e cervelletto. Il cervello di individui con storia di abuso di cocaina mostra un incremento della densità dopaminergici D3 nel nucleo accumbens dei gangli della base. Il desiderio di cocaina può essere associato all'incremento della densità dei recettori dopaminergici D3 specialmente nel nucleo accumbens.

Gli effetti neurobiologici delle principali sostanze da abuso

Gli oppiacei (oppio, morfina, eroina): producono analgesia (riduzione del dolore), ipotermia, sedazione (riduzione dell'ansia) e una piacevole sensazione di rilassamento ed euforia, i quali rappresentano rinforzi negativi e positivi al comportamento di assunzione che stabilisce la dipendenza. I recettori per gli oppioidi nella sostanza grigia periacquedottale del tronco encefalo sono responsabili dell'analgesia; quelli dell'area preottica (ipotalamo) dell'ipotermia; quelli della formazione reticolare mesencefalica della sedazione; quelli dell'area tegmentale ventrale del mesencefalo e del nucleo accumbens dei gangli della base spiegano almeno in parte gli effetti di rinforzo. **La cocaina:** induce vigilanza, attivazione, euforia (rinforzo positivo-dipendenza). Essa inibisce la ricaptazione della dopamina da parte dei bottoni terminali, aumentando la disponibilità di dopamina nello spazio sinaptico. **L'anfetamina:** produce effetti mentali simili a quelli della cocaina. Oltre ad inibire la ricaptazione della dopamina, l'anfetamina ne aumenta il rilascio dai bottoni terminali allo spazio sinaptico. **Gli effetti di rinforzo di cocaina e anfetamina:** sono mediati dall'incremento della dopamina nel nucleo accumbens dei gangli della base. **Effetti psicotici di cocaina e anfetamina:** l'assunzione prolungata di cocaina e anfetamina può indurre sintomi di schizofrenia di tipo paranoide. **La nicotina:** induce una forte dipendenza psicologica senza intossicazione. Essa stimola il rilascio di dopamina da parte dei neuroni mesolimbici. Le iniezioni di nicotina nell'area tegmentale ventrale del mesencefalo producono rinforzo. **L'alcol e i barbiturici:** hanno effetti simili. L'alcol produce rinforzo positivo (sensazioni piacevoli) e negativo (azione ansiolitica) mediante il rilascio di dopamina nel nucleo accumbens. L'effetto di sonnolenza e oblio mentale sarebbe indotto dall'azione antagonista indiretta dei recettori NMDA per il glutammato (coinvolti nel potenziamento sinaptico per apprendimento) e da quella agonista indiretta dei recettori GABA_A (funzione inibitoria). **Alcol, fattori ereditari e personalità:** la dipendenza all'alcol (e alla nicotina) è influenzata da fattori ereditari. Un tipo di alcolismo è associato alla personalità antisociale e tendente alla ricerca del piacere ("bevitori costanti"), un altro tipo è associato alla personalità ansiosa e repressa ("bevitori da party"). **La cannabis (marijuana):** il suo principio attivo (tetraidrocannabinolo, THC) stimola i recettori il cui ligando naturale è l'anandamide un lipide simile ad alcuni lipidi della cioccolata. Tale principio attivo aumenta il rilascio di dopamina nel nucleo accumbens. **Terapie contro l'abuso di sostanze:** alcune rimuovono gli effetti di rinforzo positivo. Si sostituisce la dipendenza da *eroina* con quella da metadone, un oppiaceo che non produce per via orale effetti euforizzanti. Le gomme da masticare e i cerotti transdermici contenenti nicotina combattono la dipendenza dei fumatori togliendo rinforzo positivo dato dall'atto di *fumare*. Gli antagonisti del recettore dopaminergico D₃ combattono la dipendenza da *cocaina* (l'attività dei neuroni dopaminergici del nucleo accumbens è associata alle sensazioni di gratificazione, che hanno effetto di rinforzo positivo). Si stanno studiando anticorpi per immunizzare le persone che abusano di cocaina. Il naltrexone e gli agonisti serotoninergici riducono il desiderio di *alcol*.

Claudio Babiloni, Neurofisiologia

La schizofrenia

- **Sintomi della schizofrenia** : i sintomi positivi includono i comportamenti insoliti (allucinazioni sensoriali di oggetti o eventi che non esistono, pensieri deliranti compreso il senso di persecuzione, perdita dell'esame di realtà), i sintomi negativi includono l'assenza di comportamenti normali
- **Cause**: la schizofrenia è in parte ereditaria, sebbene non tutti i casi sono spiegati in termini ereditari e alcuni portatori di geni collegati alla schizofrenia non sviluppano la malattia

Tabella 15.1

Sintomi positivi e negativi di schizofrenia

Positivi	Negativi
Allucinazioni	Appiattimento delle risposte emotive
Disturbi del pensiero	Povertà dell'eloquio
Deliri di persecuzione di grandezza di controllo	Mancanza di iniziativa e perseveranza Anedonia (incapacità di provare piacere) Ritiro sociale

Le cause genetiche della schizofrenia

- **Cause genetiche:** la presenza di alcuni elementi genetici mutati è un fattore di rischio della schizofrenia. I gemelli monozigoti (identico codice genetico) hanno più probabilità di sviluppare entrambi la malattia di gemelli eterozigoti (codice genetico uguale solo in parte)

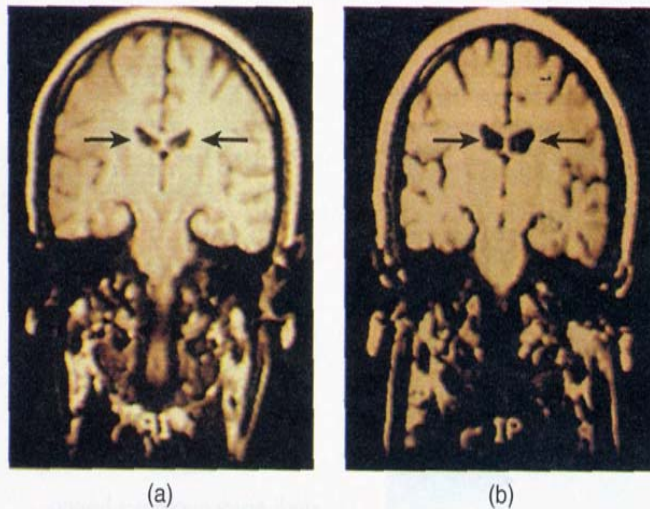


FIGURA 15.6

RM del cervello di gemelli discordanti per il tratto della schizofrenia. Le frecce indicano i ventricoli laterali. (a) Gemello normale. (b) Gemello schizofrenico.

(Cortesia di D. R. Weinberger, National Institute of Mental Health, Saint Elizabeth's Hospital, Washington, D.C.)

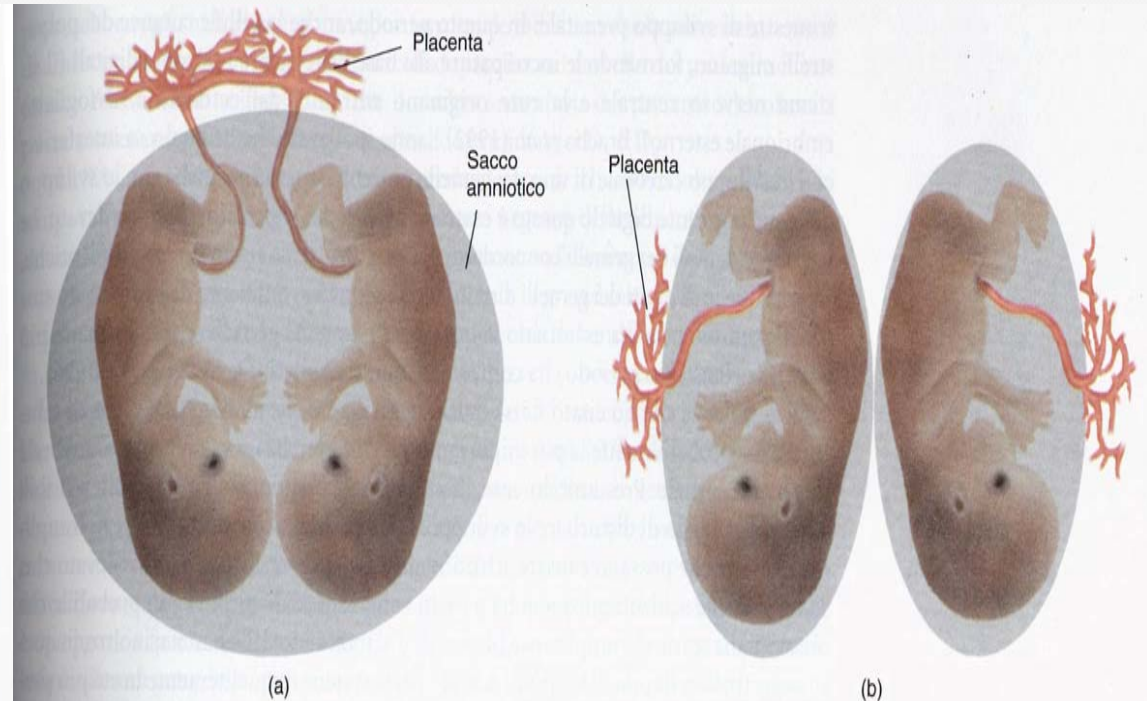


FIGURA 15.7

Gemelli monozigoti. (a) Gemelli monocoriali, che condividono la stessa placenta. (b) Gemelli bicoriali, ciascuno con la propria placenta.

Le cause ambientali della schizofrenia

■ Cause ambientali:

sono fattori di rischio non strettamente genetici della schizofrenia la stagione di nascita, le epidemie virali durante la gravidanza, la densità di popolazione e lo stress prenatale. Questi effetti darebbero luogo ad anomalie nello sviluppo cerebrale pre-natale o perinatale che influenzerebbe comportamenti e mimica facciale nei bambini che molti anni dopo svilupperanno la schizofrenia. In alcuni casi, solo uno di due gemelli monozigoti (identico codice genetico) sviluppa la schizofrenia. Esso può presentare dimensioni maggiori del terzo ventricolo e di quello laterale come anche una minore dimensione dell'ippocampo

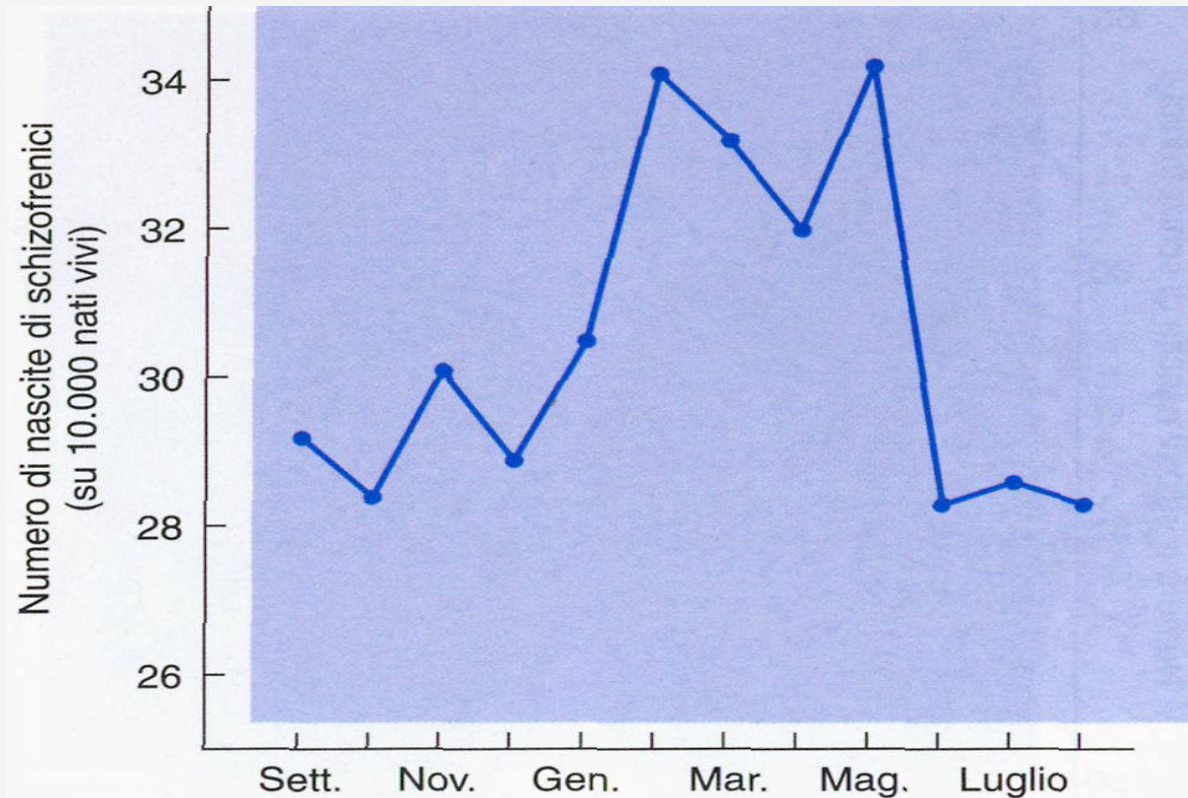


FIGURA 15.4

Effetto stagionale. Il grafico mostra il numero di nascite di schizofrenici su 10.000 nati vivi.

(Basata sui dati di Kendell, R. E., and Adams, W. British Journal of Psychiatry, 1991, 158, 758-763.)

La schizofrenia è correlata ad alterazione del sistema dopaminergico (sistema della gratificazione, del rinforzo)

- **Ipotesi dopaminergica sui sintomi positivi:** gli antagonisti della dopamina alleviano i sintomi positivi della schizofrenia, mentre gli agonisti della dopamina possono indurre sintomi positivi. Si pensa quindi che i sintomi positivi siano prodotti dall'iperattività dei sistemi dopaminergici che rinforzerebbero (circuiti della gratificazione iperattivi) tali prodotti mentali anormali

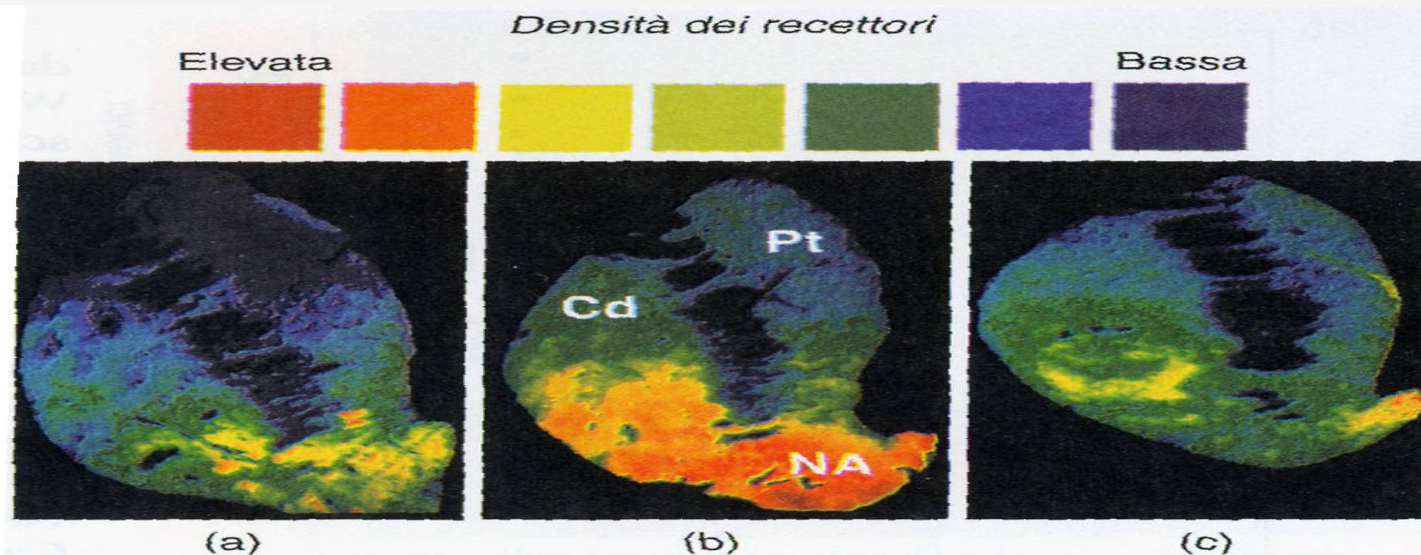


FIGURA 15.2

Immagini pseudocolorate della concentrazione di legame con i recettori D_3 , nello striato umano. (a) Soggetto di controllo. (b) Paziente schizofrenico non sottoposto a terapia farmacologica. (c) Paziente schizofrenico in trattamento con un farmaco antipsicotico. Cd = nucleo caudato; Pt = putamen; NA = nucleo accumbens.

{Da Gurevich, E. V., Bordelon, Y., Shapiro, R. M., Arnold, S. E., Gur, R. E., and Joyce, J. N. Archives of General Psychiatry, 1997, 54, 225-232.}

La schizofrenia è correlata a lesioni cerebrali

- **Ipotesi della lesione cerebrale sui sintomi negativi:** lesioni della corteccia frontale, temporale-mediale e del diencefalo sono associati a sintomi negativi della schizofrenia

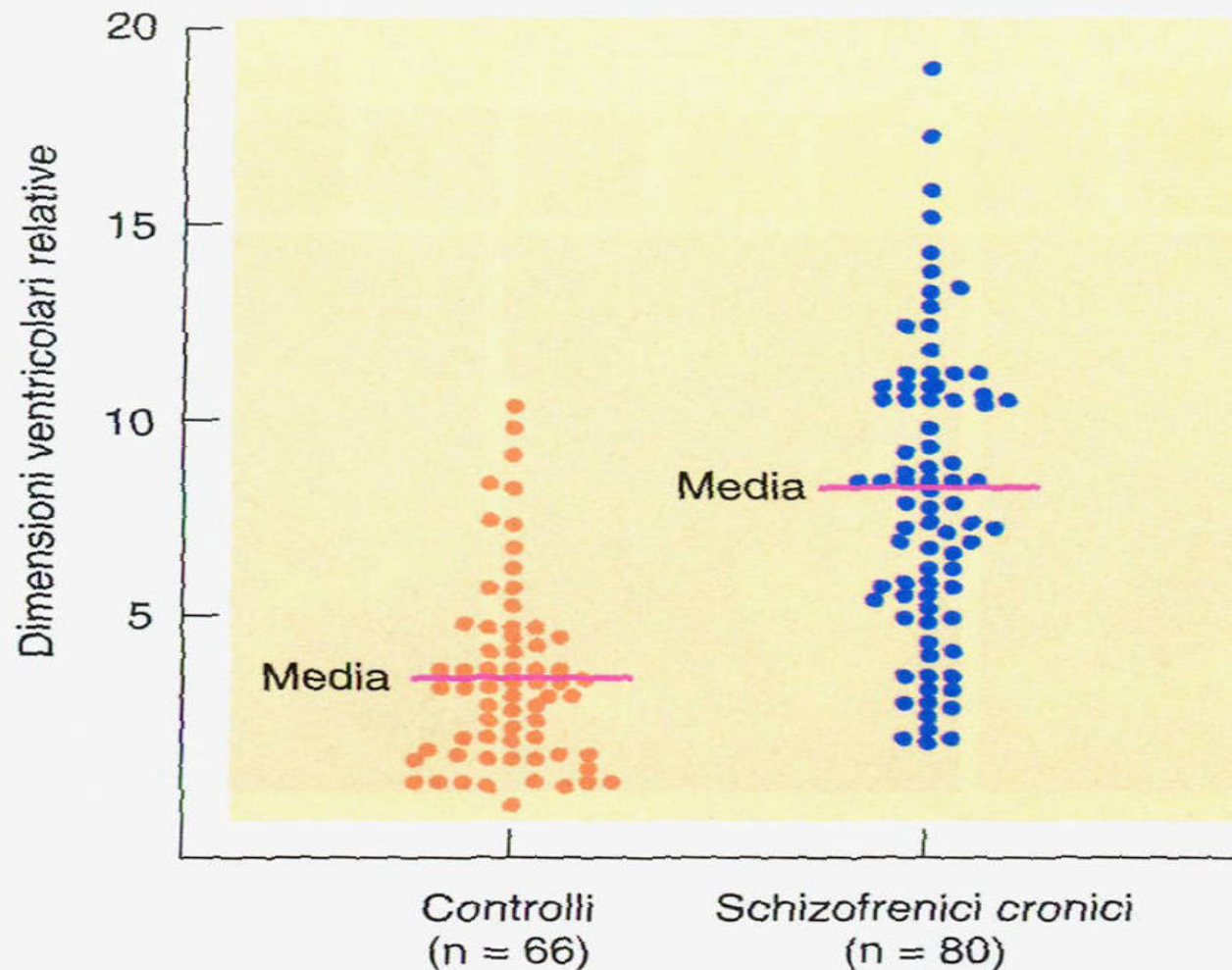


FIGURA 15.3

Dimensioni ventricolari relative in pazienti schizofrenici e soggetti di controllo.

(Da Weinberger, D. R., and Wyatt, R. J., in *Schizophrenia as a Brain Disease*, edited by F. A. Henn and H. A. Nasrallah. New York: Oxford University Press, 1982. Ristampata con permesso.)

Disturbi affettivi maggiori: disturbo bipolare e depressione unipolare)

- **I disturbi affettivi maggiori:** sono caratterizzati da emozioni e sentimenti infondati-irrealistici come anche da pensieri ad essi collegati. Essi includono il disturbo bipolare (cicli di mania-euforia-iperattività e depressione) e la depressione unipolare (solo depressione). Nella depressione vi è il disturbo del sonno, più superficiale (aumento dello stadio 1 e riduzione degli stadi a sonno lento 3 e 4) e con risvegli frequenti. Aumenta anche la frequenza di brevi stadi di sonno REM (sogni vividi)
- **Cause di disturbo bipolare e depressione:** sono in parte ereditarie, sebbene non tutti i casi sono spiegabili in termini ereditari e alcuni portatori di geni collegati ai disturbi affettivi non sviluppano la malattia

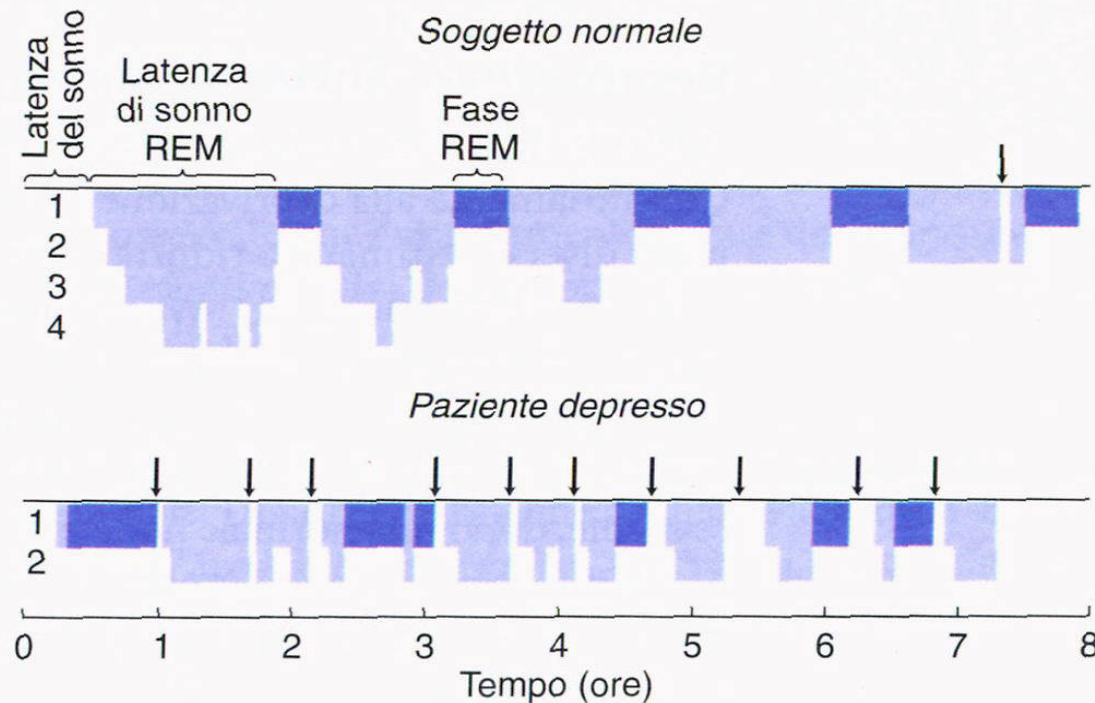


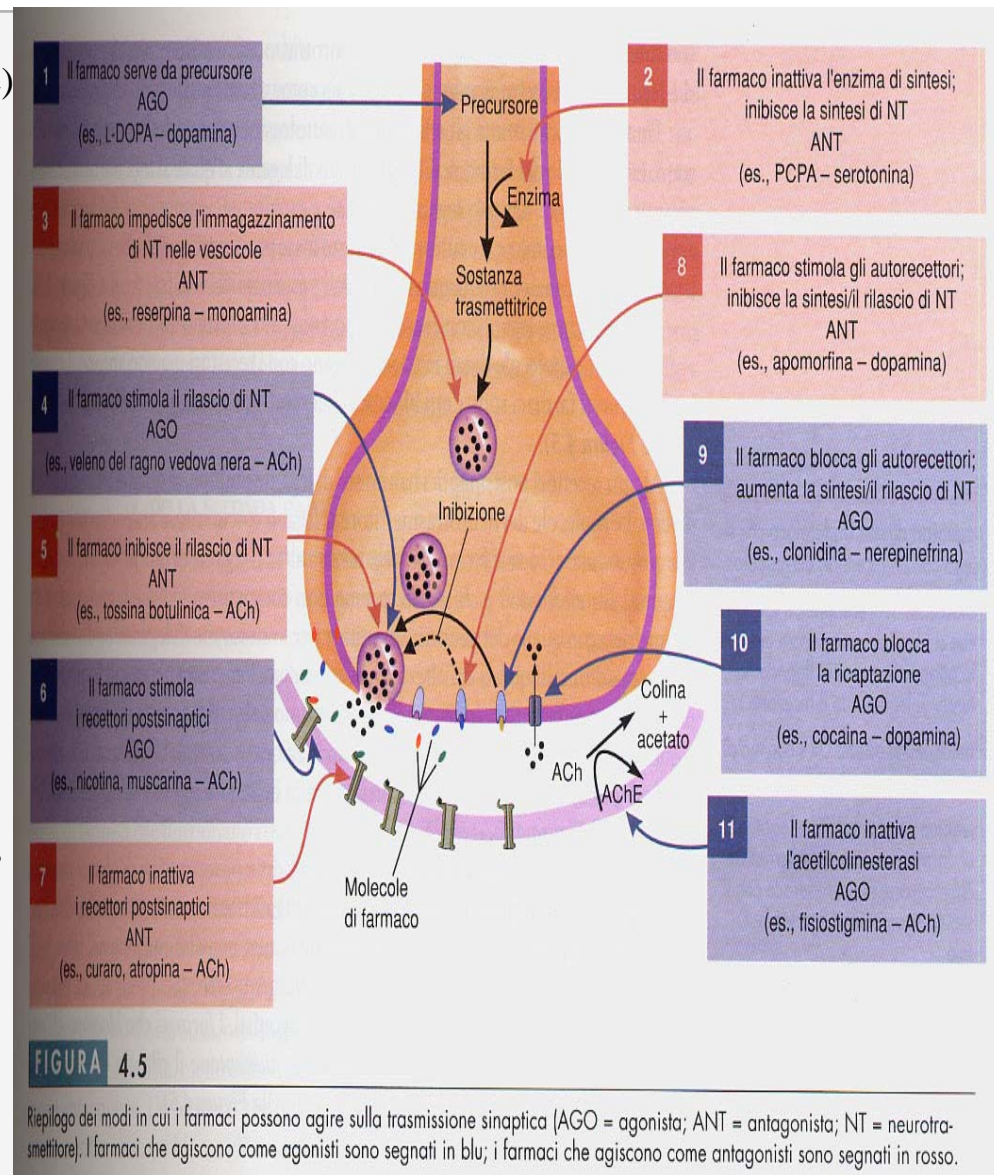
FIGURA 15.11

Diversità del *pattern* degli stadi del sonno, in un soggetto normale e in un paziente con depressione maggiore. Nota la riduzione di latenza del sonno e latenza del sonno REM, nonché la riduzione del sonno ad onde lente (stadi 3 e 4), oltre alla generale frammentazione del sonno, nel paziente depresso.

(Da Gillin, J. C., and Borbély, A. A. Trends in Neurosciences, 1985, 8, 537-542. Ristampata con permesso.)

Ipotesi monoaminergica della depressione

- **Ipotesi monoaminergica:** la ridotta disponibilità di noradrenalina e serotonina (monoamine) induce la depressione
- **La reserpina:** è un farmaco che svuota le vescicole sinaptiche di noradrenalina e serotonina, riducendo la disponibilità di questi neurotrasmettitori e inducendo la depressione
- **Gli inibitori della MAO:** (bloccano gli enzimi che distruggono noradrenalina e serotonina) sono farmaci che aumentano la disponibilità di noradrenalina e serotonina nello spazio sinaptico, alleviando i sintomi della depressione
- **I triciclici:** impediscono il riassorbimento pre-sinaptico di noradrenalina e serotonina, aumentando la disponibilità dei neurotrasmettitori e alleviando la depressione. Il fluoxetina (prozac) è un farmaco che impedisce il riassorbimento pre-sinaptico di serotonina, aumentando la disponibilità di serotonina nello spazio sinaptico e alleviando la depressione. Un basso livello di serotonina nel liquido cerebrospinale aumenta la probabilità di tentativi di suicidio. Farmaci che facilitano l'eliminazione di precursori della serotonina ostacolano l'effetto degli antidepressivi



Altre terapie della depressione

- **Terapia elettroconvulsiva (TEC):** anche nota come elettroshock consiste nell'applicare un breve shock elettrico sulla fronte del paziente depresso. Si produce una breve crisi epilettica. Gli effetti secondari sono una perdita di memoria degli eventi che hanno preceduto di qualche giorno la terapia
- **Deprivazione di sonno:** le terapie antidepressive sopprimono il sonno REM. Un efficace trattamento antidepressivo è la deprivazione di sonno totale o quella selettiva del sonno REM. Gli effetti terapeutici sono di breve durata e si verificano solo in una parte dei pazienti
- **Esposizione alla luce intensa:** le depressioni stagionali migliorano all'esposizione di luce intensa, suggerendo la relazione tra depressione e ritmi biologici regolati dalla luce

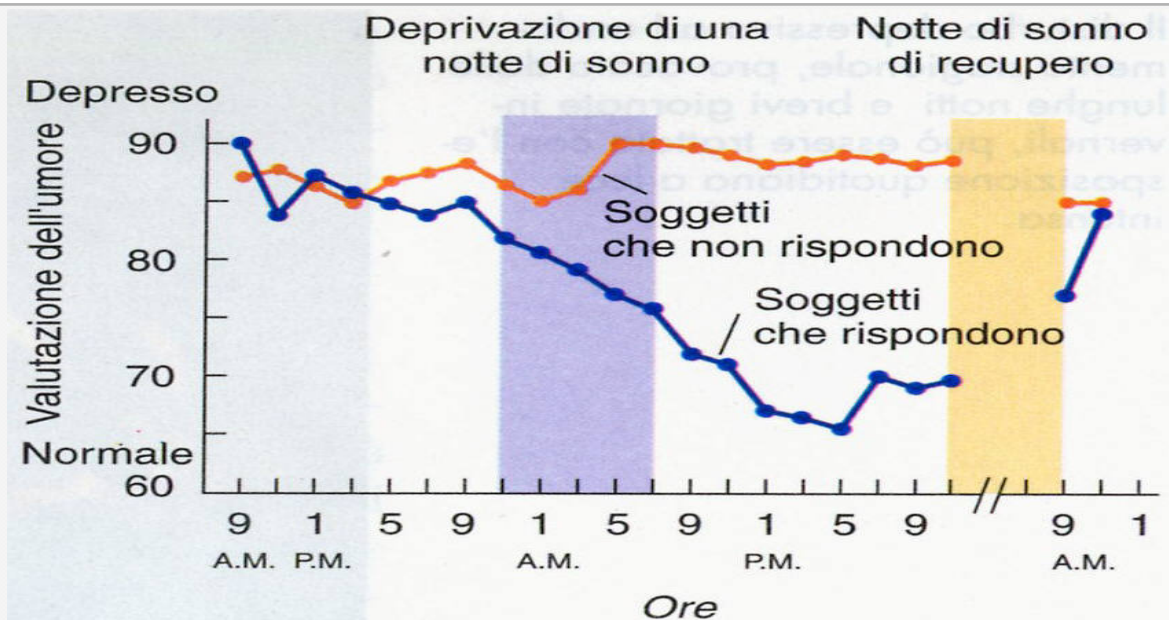


FIGURA 15.13

Autovalutazione media dell'umore di pazienti che rispondono o meno alla deprivazione di una notte di sonno, in funzione del momento del giorno.

(Da Wu, J. C., and Bunney, W. E. American Journal of Psychiatry, Vol. 147, pp. 14-21, 1990. Copyright 1990, the American Psychiatric Association. Ristampata con permesso.)

Terapia del disturbo bipolare

- **Terapia del disturbo bipolare:** somministrazione di sali di litio, che stabilizzano la trasmissione sinaptica (specialmente quella serotoninergica) e interferiscono con la produzione di secondi messaggeri che sarebbero implicati nella malattia

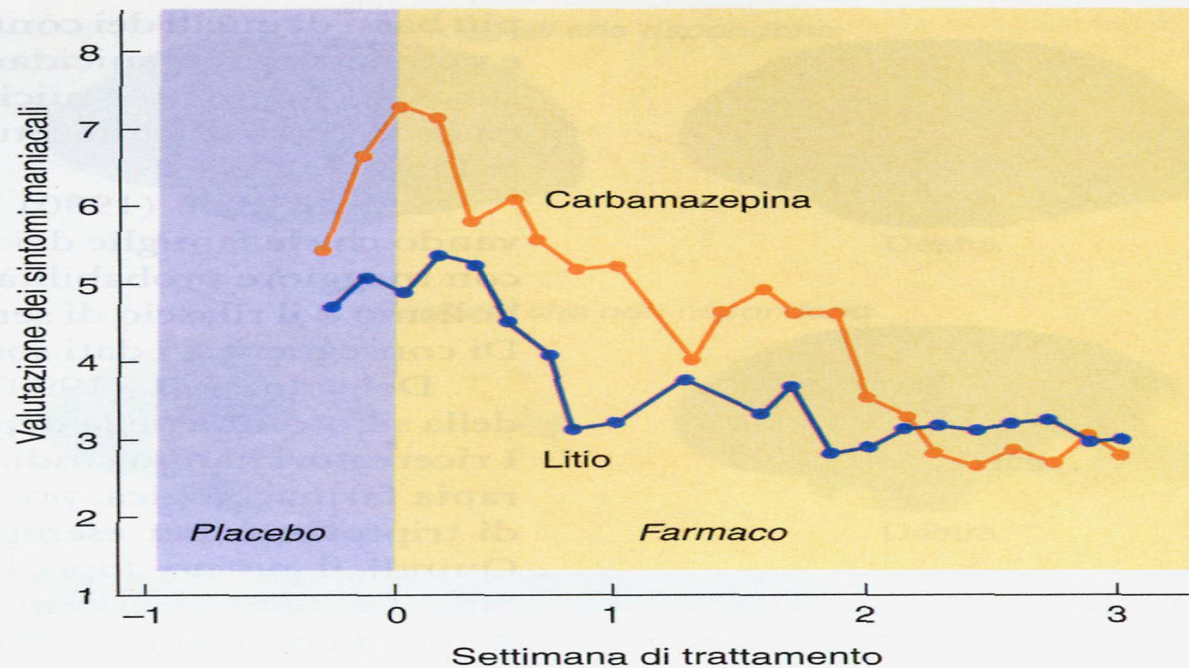


FIGURA 15.9

Effetti del carbonato di litio e della carbamazepina sui sintomi maniacali, in pazienti con disturbo bipolare.

(Adattata da Feldman, R. S., Meyer, J. S., and Quenzer, L. F. Principles of Neuropsychopharmacology. Sunderland, MA: Sinauer Associates, 1997. Ripresa da Post et al., 1984.)

I disturbi affettivi maggiori sono correlati ad anomalie anatomo-fisiologiche

- **Correlati anatomo-fisiologici della depressione:** anomalie di corteccia prefrontale dorsolaterale, gangli della base e cervelletto. La depressione si correla inoltre ad una ridotta attività di corteccia prefrontale dorsolaterale e orbitofrontale come anche del talamo. I pazienti con più ridotta attività prefrontale rispondono meglio alla terapia elettroconvulsiva (TEC)
- **Correlati anatomo-fisiologici del disturbo bipolare:** anomalie di cervelletto e (forse) di corteccia temporale

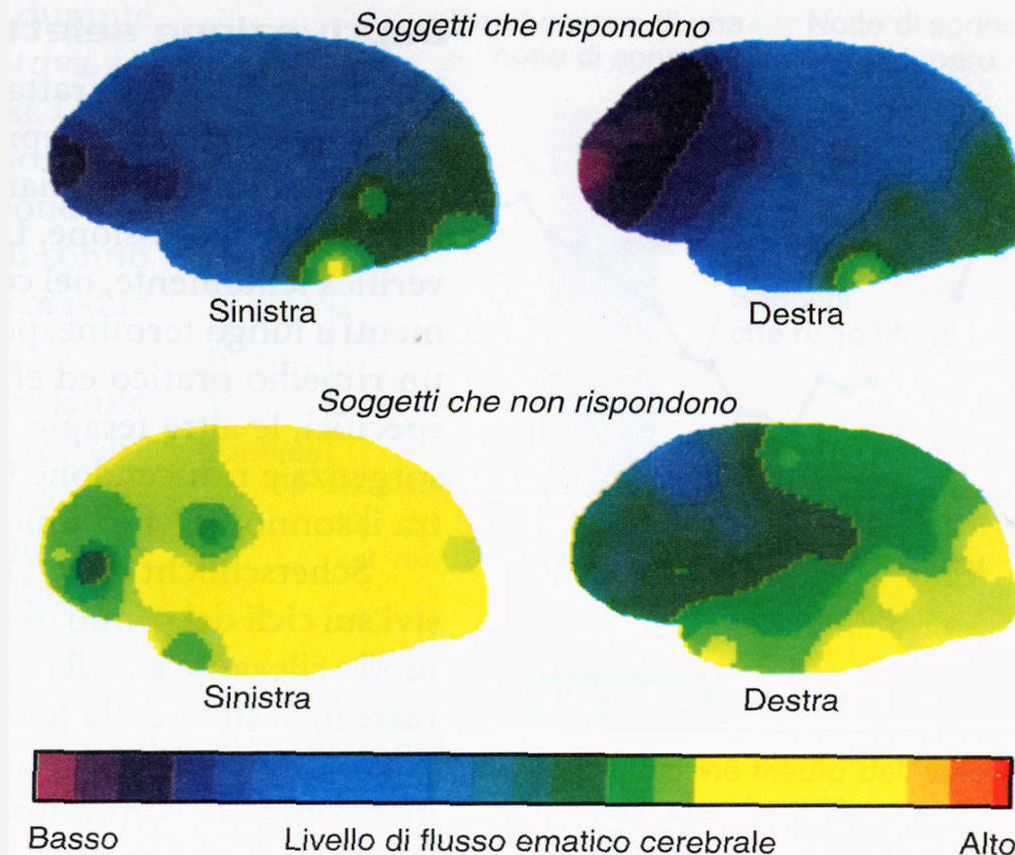


FIGURA 15.10

Modificazioni medie del flusso ematico cerebrale dopo TEC bilaterale. Le riduzioni più significative si osservano a livello della corteccia prefrontale dei soggetti i cui sintomi sono migliorati, dopo la TEC.

(Da Nobler, M. S., Sackeim, H. A., Prohovnik, I., Moeller, J. R., Mukherjee, S., Schnur, D. B., Prudic, J., and Devanand, D. P. Archives of General Psychiatry, 1994, 51, 884-897.)

Disturbi d'ansia

- **I disturbi d'ansia:** sono caratterizzati da tensione, paura e ansie infondate-irrealistiche
- **Attacchi di panico:** sono caratterizzati da intensa attività del sistema nervoso autonomo (dispnea, irregolarità del battito cardiaco e altri segni vegetativi) paura di stare per morire o dell'imminenza di un evento disastroso. La persona è in continua vigilanza per un pericolo. Il disturbo è in parte ereditario
- **Ansia anticipatoria:** paura di sviluppare un attacco di panico. Spesso si associa la paura ad uscire di casa e di stare in luoghi aperti (agorafobia)
- **Fattori scatenanti l'attacco di panico:** sostanze stimolanti il sistema nervoso autonomo quali caffeina, iombina, lattato (endovena) e anidride carbonica (inalazione)
- **Terapia dei disturbi d'ansia:** una specifica benzodiazepina (valium), che suggerisce la relazione tra il panico e i livelli di agonisti/antagonisti endogeni che agiscono sui recettori di quella benzodiazepina

Disturbi da stress

■ Il disturbo da

stress: le reazioni emotive agli stimoli avversivi (stressor) possono danneggiare la salute individuale

■ La risposta di stress:

(“reazione di attacco o fuga”) è utile a breve termine per fronteggiare gli stimoli avversivi, ma diviene dannosa a lungo termine. Questa risposta include l’incremento dell’attività del ramo simpatico del sistema nervoso autonomo e l’aumentata secrezione di alcuni ormoni surrenali: adrenalina, noradrenalina e glucocorticoidi (cortisone endogeno). Un ruolo centrale per la risposta di stress è giocato dall’asse ipotalamo-ipofisi-surrente, che è attivato dall’amigdala e inibito dall’ippocampo.

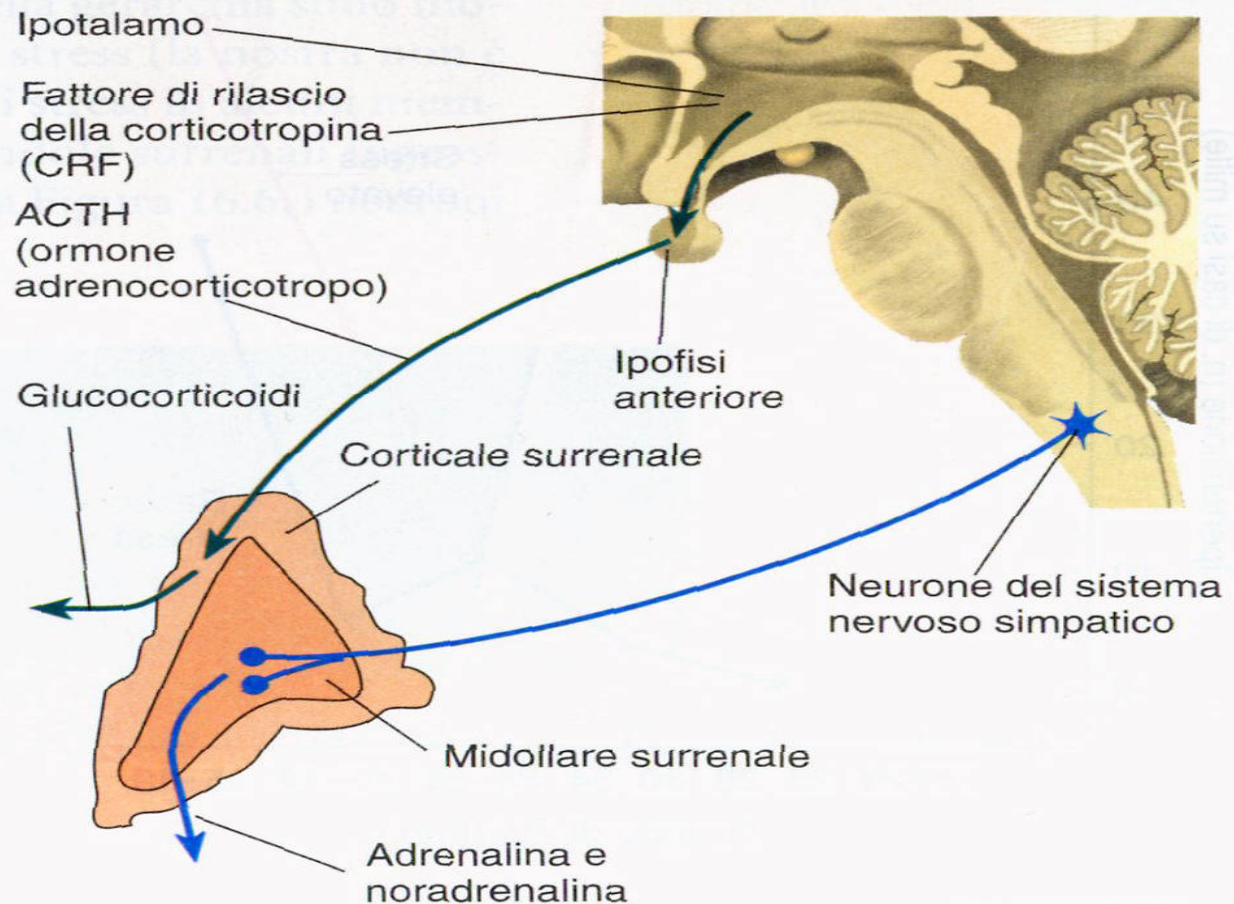


FIGURA 16.3

Controllo della secrezione di glucocorticoidi da parte della corticale surrenale e di catecolamine da parte della midollare surrenale.

Disturbi da stress

- **L'esposizione prolungata ad adrenalina e noradrenalina:** può produrre ipertensione arteriosa
- **L'esposizione prolungata al cortisone endogeno:** può produrre ipertensione arteriosa, danno al tessuto muscolare, infertilità, inibizione o blocco della crescita, inibizione della risposta infiammatoria e immunodepressione. Inoltre, essa può danneggiare l'ippocampo (che dovrebbe inibire l'asse ipotalamo-ipofisurrente)

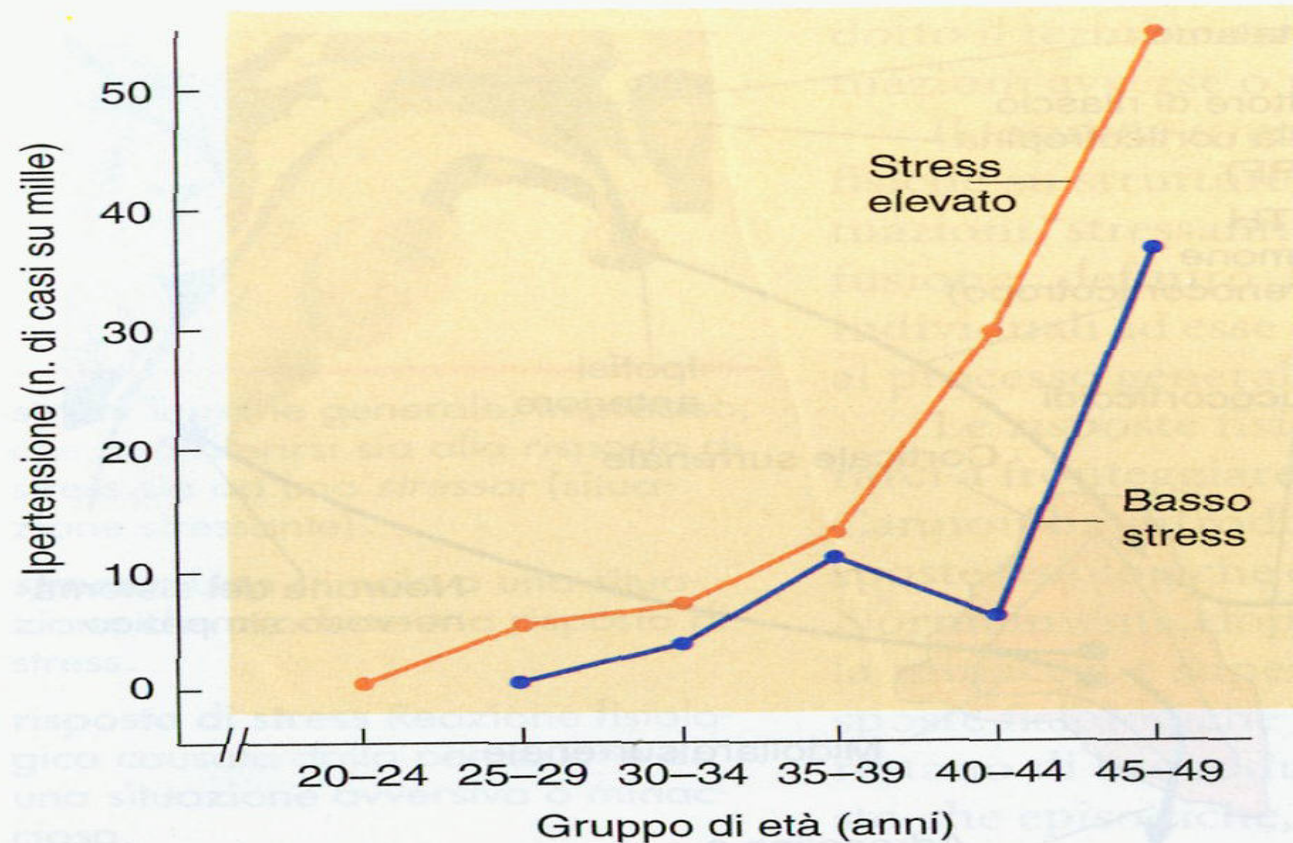


FIGURA 16.4

Incidenza di ipertensione in varie fasce d'età di controllori di volo, in aeroporti che comportano stress lavorativo elevato e basso.

(Basata sui dati di Cobb and Rose, 1973.)

Cause del disturbo da stress

- **Cause del disturbo da stress:** dipendono in parte da fattori ereditari, accertati per le persone che soffrono di ipertensione arteriosa e rischio cardiovascolare. Tale rischio dipende dalle caratteristiche di personalità, cioè dal modo in cui la persona riesce a gestire le situazioni stressanti. Innesti di tessuto ipotalamico di ratti geneticamente predisposti al rischio cardiovascolare aumenta nei ratti riceventi la pressione arteriosa. Fattori post-natali (non genetici) come la rimozione del surrene nella madre gravida possono influire fortemente sulla risposta da stress nell'adulto

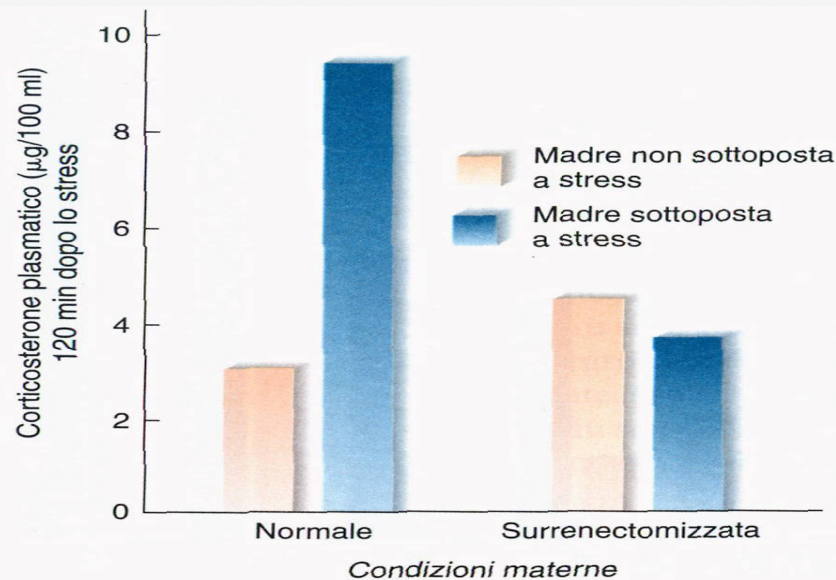


FIGURA 16.7

Effetti dello stress prenatale e del livello di glucocorticoidi sulla risposta di stress di ratti adulti. La surrenectomia della madre, prima di sottoporla alla situazione stressante, previene lo sviluppo di una risposta di stress particolarmente intensa nella prole, in età adulta. (Adattata da Barbazanges, A., Piazza, P. V., Le Moal, M., and Maccari, S. *Journal of Neuroscience*, 1996, 16, 3943–3949.)

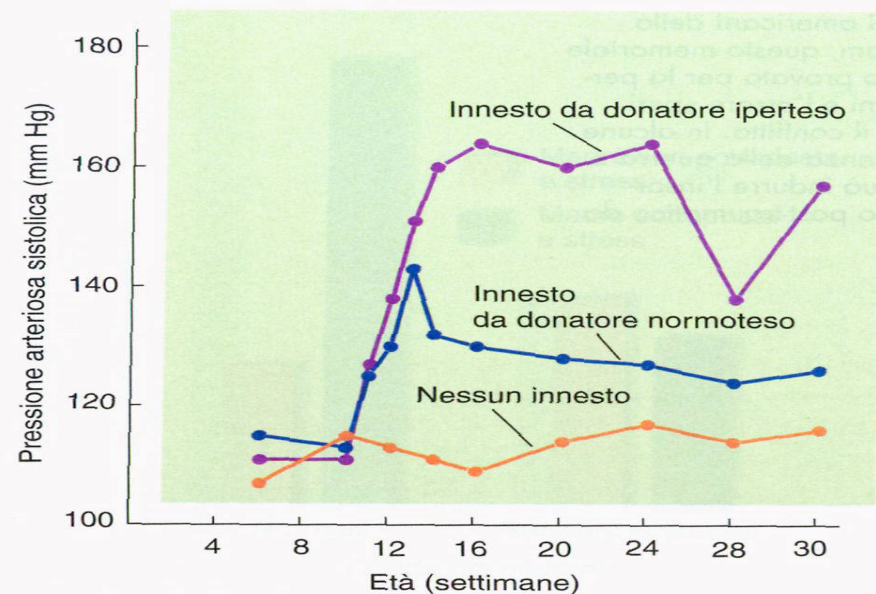


FIGURA 16.8

Pressione arteriosa sistolica in ratti normali, ratti con innesti di tessuto ipotalamico da donatori normali e ratti con innesti di tessuto ipotalamico da donatori geneticamente ipertesi. (Adattata da Eilam, R., Malach, R., Bergmann, F., and Segal, M. *Journal of Neuroscience*, 1991, 11, 401–411.)

Gestione della situazione stressante

■ Risposte di gestione della situazione stressante

(coping): i comportamenti che riescono a risolvere la situazione stressante (evitamento e depotenziamento dell'agente stressante) causano il rilascio di "tranquillanti" endogeni (benzodiazepine) da parte di neuroni cerebrali

■ Disturbo post-traumatico

da stress: è un disturbo psicologico causato dall'esposizione a una situazione di estremo pericolo e stress. I sintomi includono sogni o ricordi ricorrenti. I sintomi possono interferire con le attività sociali e indurre sensazione di non avere speranza

■ Correlati anatomo-

fisiologici: vi è un incremento dell'attività della corteccia prefrontale e dell'amigdala, quando i pazienti ripensano agli eventi che hanno indotto il disturbo di cui soffrono

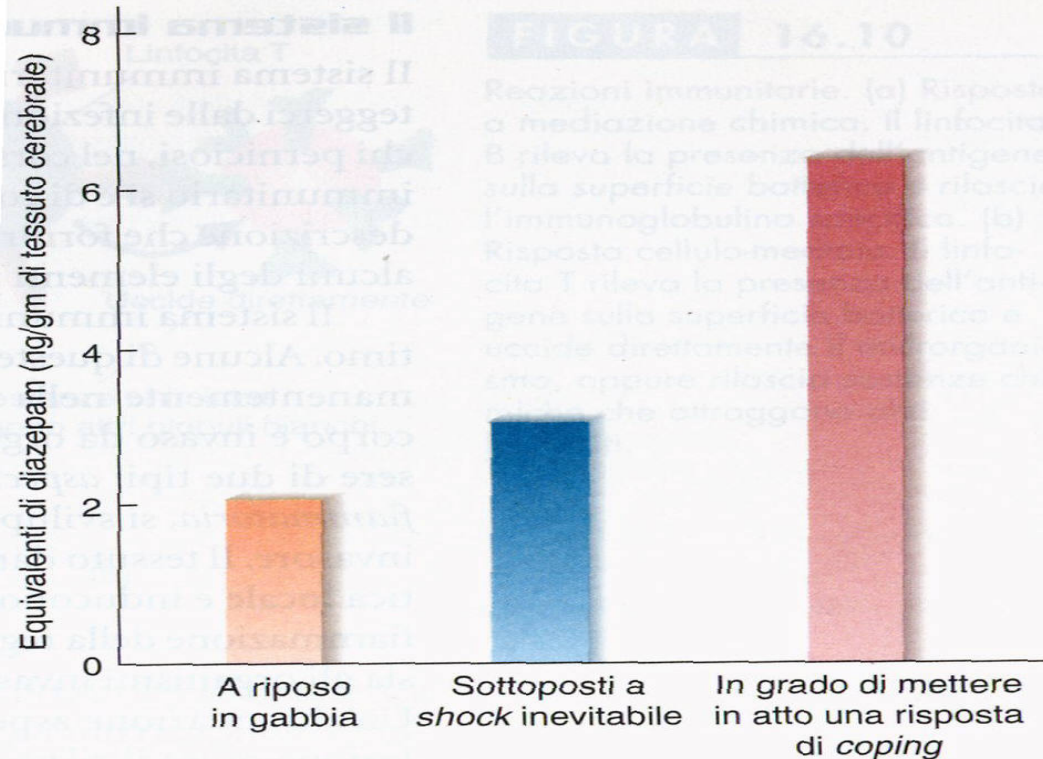


FIGURA 16.9

Livelli medi di agonisti dei recettori delle benzodiazepine endogene in ratti di controllo normali, ratti in grado di mettere in atto una risposta di coping e ratti sottoposti a shock elettrico inevitabile.

(Adattata da Drugan, R. C., Basile, A. S., Ha, J.-H., and Ferland, R. J. Brain Research, 1994, 661, 127-136.)

Psiconeuroimmunologia: studia la relazione tra comportamento e risposta neuroimmunitaria

- **Il sistema immunitario:** è costituito da diversi tipi di leucociti che contrastano i microorganismi invasori
- **Le difese immunitarie aspecifiche:** includono la risposta infiammatoria, l'effetto antivirale dell'interferone e l'azione delle cellule natural killer contro i virus e le cellule neoplastiche
- **Le difese immunitarie specifiche:** sono a mediazione chimica e cellulo-mediate. Le risposte a mediazione chimica sono dovute ai linfociti B, che rilasciano anticorpi che si legano agli antigeni sulla superficie dei microorganismi, uccidendoli direttamente o rendendoli un facile bersaglio per altri leucociti. Le risposte cellulo-mediate sono dovute ai linfociti T, i cui anticorpi restano attaccati alla membrana cellulare

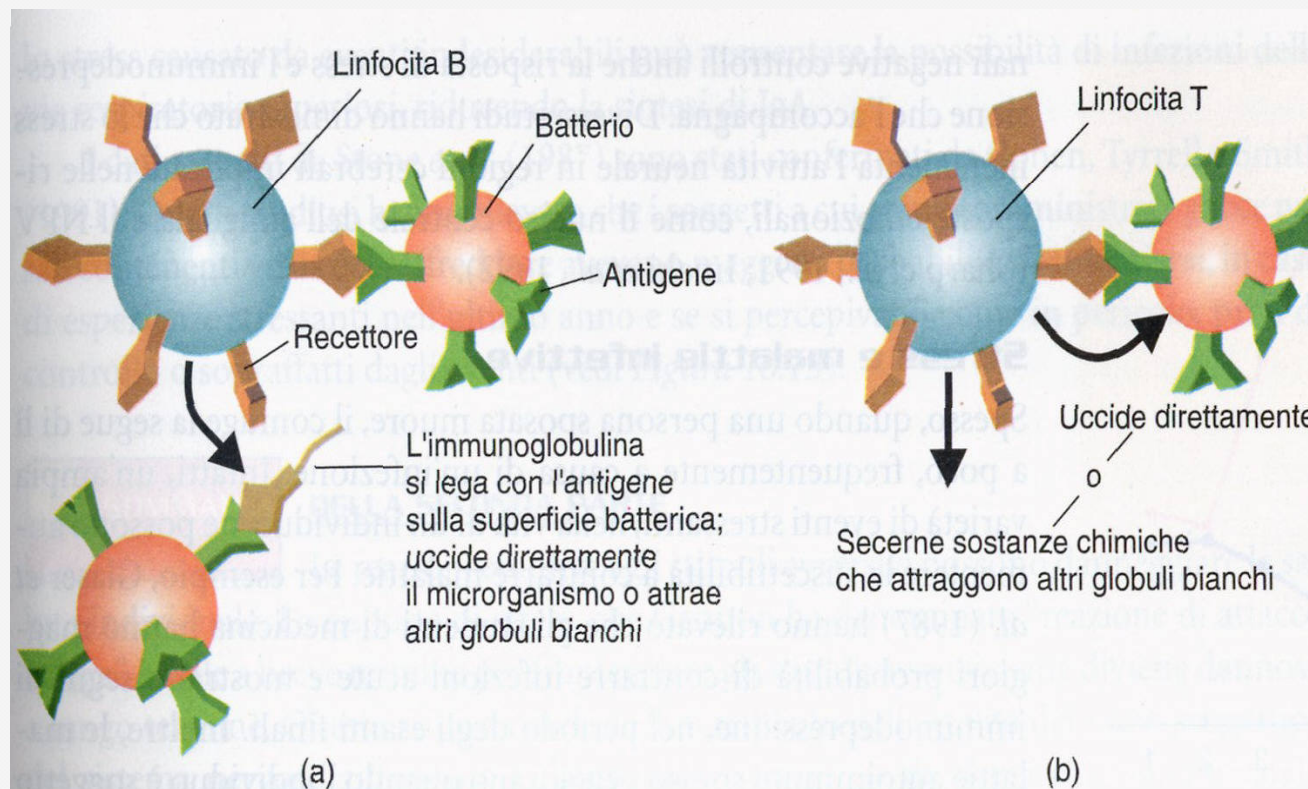


FIGURA 16.10

Reazioni immunitarie. (a) Risposta a mediazione chimica. Il linfocita B rileva la presenza dell'antigene sulla superficie batterica e rilascia l'immunoglobulina specifica. (b) Risposta cellulo-mediata. Il linfocita T rileva la presenza dell'antigene sulla superficie batterica e uccide direttamente il microrganismo, oppure rilascia sostanze chimiche che attraggono altri leucociti.

Gli eventi stressanti riducono le difese immunitarie e predispongono alla malattia

■ **Stress, sistema immunitario e malattia:** è stato dimostrato che un'ampia varietà di situazione stressanti può aumentare la suscettibilità individuale a contrarre malattie infettive. Il meccanismo più importante tramite cui lo stress compromette la funzione immunitaria è l'incremento dei livelli ematici di glucocorticoidi. Inoltre, anche gli impulsi nervosi che raggiungono il midollo osseo, i linfonodi e il timo possono giocare un ruolo. Mentre gli oppioidi endogeni sembrano ridurre sensibilmente l'attività delle cellule natural killer

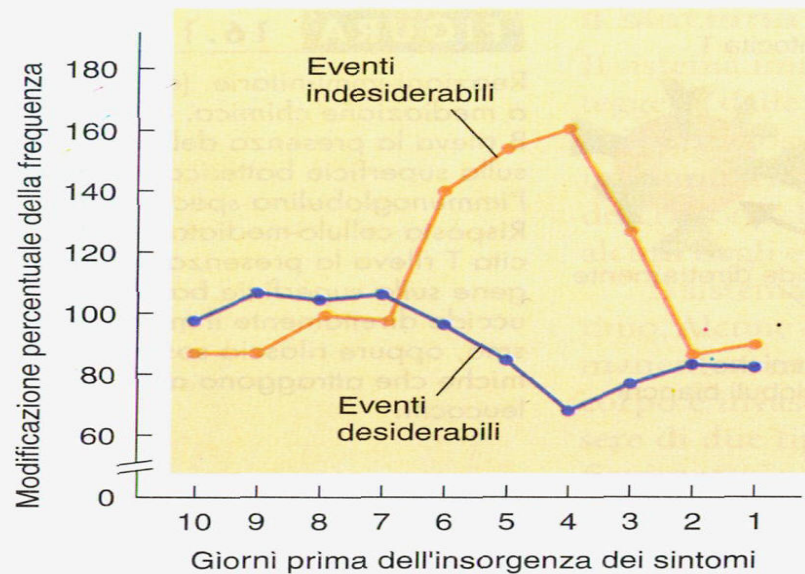


FIGURA 16.12

Cambiamento percentuale medio della frequenza di eventi desiderabili e indesiderabili, durante il periodo di 10 giorni precedente all'insorgenza di sintomi di infezione delle vie respiratorie superiori.

(Basata sui dati di Stone, A. A., Reed, B. R., and Neale, J. M. *Journal of Human Stress*, 1987, 13, 70-74.)

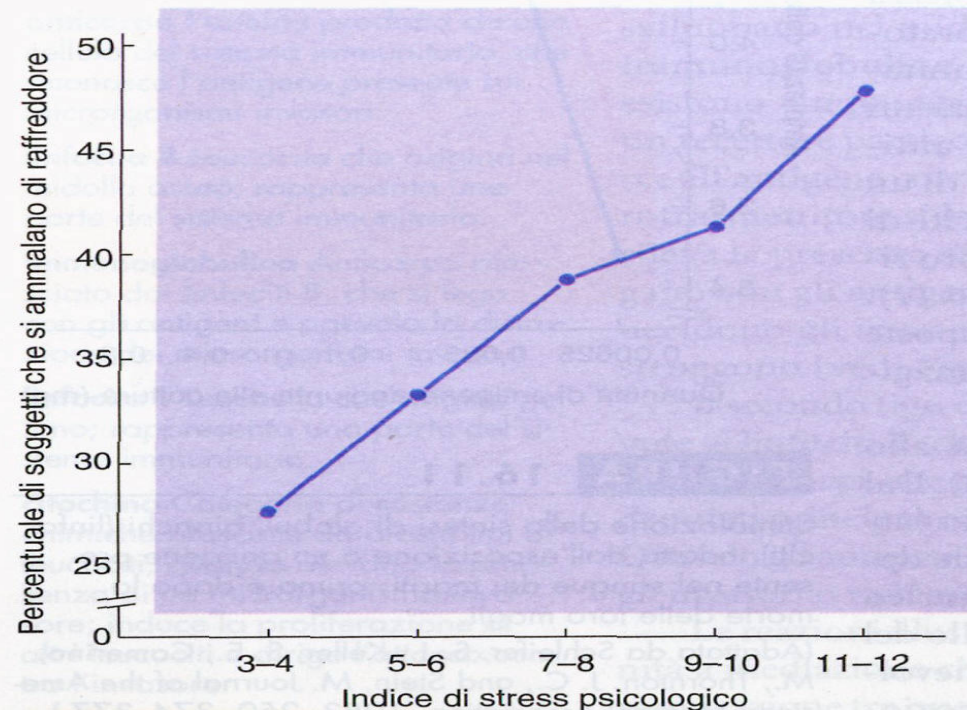


FIGURA 16.13

Percentuale di soggetti con raffreddore, in funzione dell'indice di stress psicologico.

(Adattata da Cohen, S., Tyrrell, D. A. J., and Smith, A. P. *New England Journal of Medicine*, 1991, 325, 606-612.)

Il disturbo ossessivo-compulsivo è una esagerazione patologica di un “istinto” di protezione e cura

■ **Disturbo ossessivo-compulsivo (DOC):** è caratterizzato da pensieri ricorrenti e indesiderati (ossessioni) e da comportamenti ricorrenti e incontrollabili (compulsioni) tra i quali quelli legati alla pulizia e all’evitamento di pericoli potenziali. Si tratta quindi di esagerazioni di comportamenti specie-specifici auto-protettivi che con modalità normali sono utili alla sopravvivenza

Tabella 15.3 Ossessioni e compulsioni riportate da bambini e adolescenti

Sintomi maggiori che si presentano	Percentuale di soggetti che riporta il sintomo, al primo colloquio
<i>Ossessione</i>	
Preoccupazione o disgusto per i rifiuti e le secrezioni corporee (urina, feci, saliva), lo sporco, i germi, le tossine ambientali, etc.	43
Paura che possa accadere qualcosa di terribile (incendio, morte/malattia di una persona amata, di sé stessi o di altri)	24
Preoccupazione o bisogno di simmetria, ordine o esattezza	17
Scrupolosità (pregare eccessivamente o avere preoccupazioni religiose eccessive, rispetto all’ambiente di vita del paziente)	13
Numeri fortunati/sfortunati	18
Pensieri, immagini o impulsi sessuali proibiti o perversi	14
Suoni, parole o musiche intrusive e prive di significato	11
<i>Compulsione</i>	
Lavarsi le mani o i denti, farsi la doccia o il bagno, o occuparsi in generale della propria igiene personale in modo eccessivo e ritualizzato	85
Eseguire rituali ripetitivi (oltrepassare avanti e indietro la soglia di una porta, salire e scendere una rampa di scale, etc.)	51
Controllare porte, serrature, resistenze del forno, elettrodomestici, freni della macchina, etc.	46
Pulire e altri rituali per rimuovere il contatto con elementi “contaminanti”	23
Toccare	20
Ordinare/organizzare	17
Prendere speciali precauzioni per prevenire danni a sé stessi o agli altri (per esempio, appendere i vestiti in un certo modo)	16
Contare	18
Raccogliere/collezionare	11
Eseguire rituali diversi (per esempio, leccare, sputare, abbinare i vestiti in un certo modo)	26

Fonte: Da Rapoport, J. L. *Journd of the American Medical Association*, 1983, 260, 2888–2890.

Cause, correlati anatomo-fisiologici e associazione con altre malattie del disturbo ossessivo-compulsivo

- **Ereditarietà:** ha una base ereditaria
- **Concause ambientali:** il disturbo ossessivo-compulsivo può essere indotto da un danno cerebrale alla nascita, encefalite e trauma cranico, specie se vi è un coinvolgimento dei gangli della base
- **Correlati anatomo-fisiologici:** le persone con disturbo ossessivo-compulsivo tendono a presentare un'iperattività della corteccia prefrontale e del giro del cingolo anteriore, strutture che sono implicate nelle reazioni attenzionali ed emozionali come anche nella verifica di elementi di novità nell'ambiente e nella verifica della correttezza del comportamento rispetto ai piani. La distruzione del fascio del cingolo, che connette il giro del cingolo al lobo temporale anteriore, riduce i sintomi di disturbo ossessivo-compulsivo
- **Associazione con altre malattie:** il disturbo ossessivo-compulsivo risulta a volte correlato alla sindrome di Tourette, un disturbo neurologico caratterizzato da tic, strane vocalizzazioni involontarie e dalla pronuncia e ripetizione compulsiva di oscenità. Si può anche associare alla corea di Sydenham, una malattia autoimmune in cui il sistema immunitario attacca parti del cervello, inclusi i gangli della base. Ciò produce movimenti involontari e, spesso, i sintomi del disturbo ossessivo-compulsivo

Ipotesi serotoninergica del disturbo ossessivo-compulsivo

■ Sistema serotoninergico e disturbo ossessivo-compulsivo:

un'aumentata attività del sistema serotoninergico è in grado di alleviare i sintomi di disturbo ossessivo-compulsivo

■ Il farmaco

clomipramina: inibisce la ricaptazione presinaptica della serotonina (aumentando la disponibilità di serotonina nello spazio sinaptico) e riduce i comportamenti specie-specifici abnormi. Questo farmaco è efficace per due sintomi di disturbo ossessivo-compulsivo dell'uomo quali la tricotillomania (strapparsi i capelli) e l'oncofagia (mangiarsi le unghie)

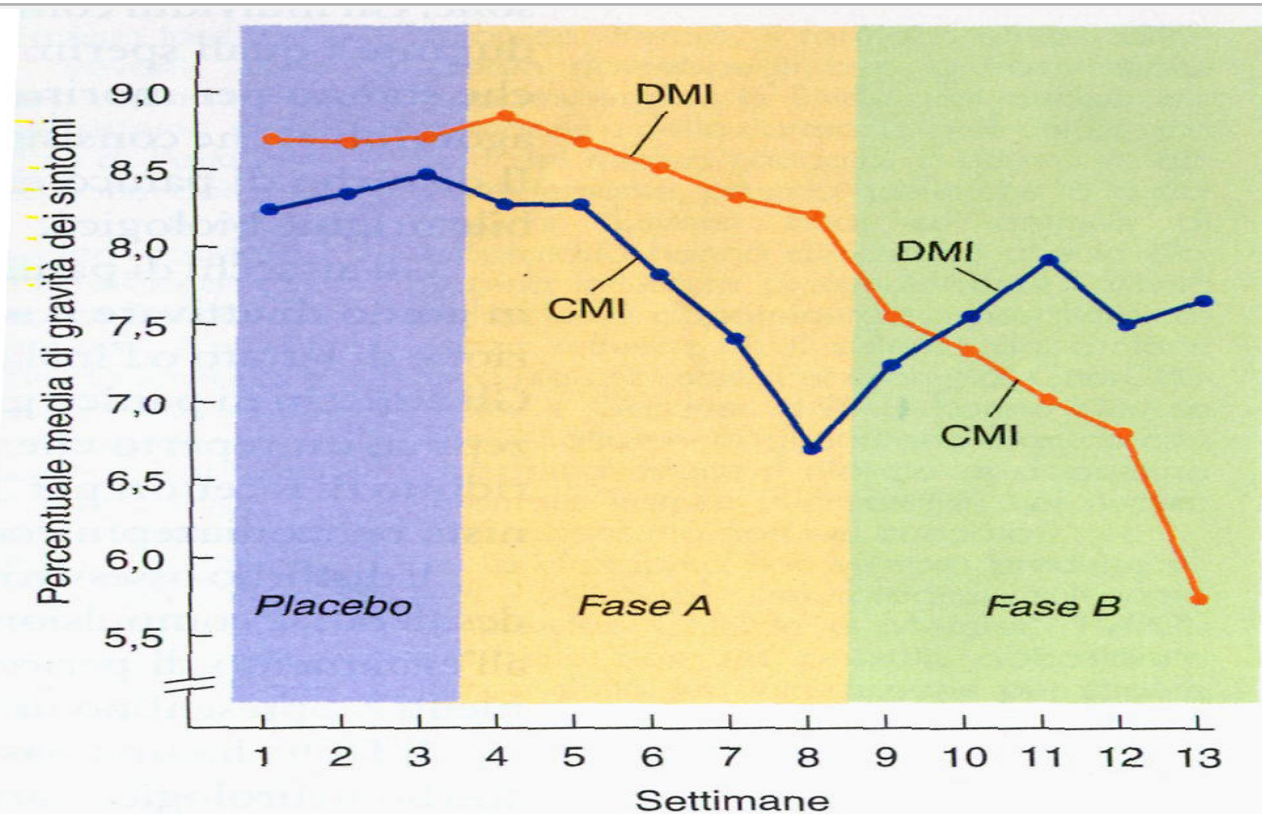


FIGURA 15.14

Valutazione media della gravità dei sintomi di pazienti con disturbo ossessivo-compulsivo, trattati con desipramina (DMI) o clomipramina (CMI).

(Da Leonard, H. L., Swedo, S. E., Rapoport, J. L., Koby, E. V., Lenane, M. C., Cheslow, D. L., and Hamburger, S. D. Archives of General Psychiatry, 1989, 46, 1088-1092. Copyright 1989, American Medical Association.)

Il disturbo autistico colpisce la voglia di comunicare e la percezione cognitiva ed emotiva dell'altro

■ Il disturbo

autistico: si verifica in 3-5 bambini su 10.000. E' caratterizzato da relazioni sociali, abilità comunicative e capacità immaginative scarse o assenti, insieme alla presenza di movimenti ripetitivi non finalizzati. Sebbene i pazienti sono generalmente, ma non sempre, ritardati, essi possono avere qualche dote particolare, isolata

■ Il deficit cognitivo

più importante: è l'incapacità di immaginare cosa fanno o pensano gli altri di un certo evento (percezione o predizione del loro esame di realtà) o come si sentano (empatia)

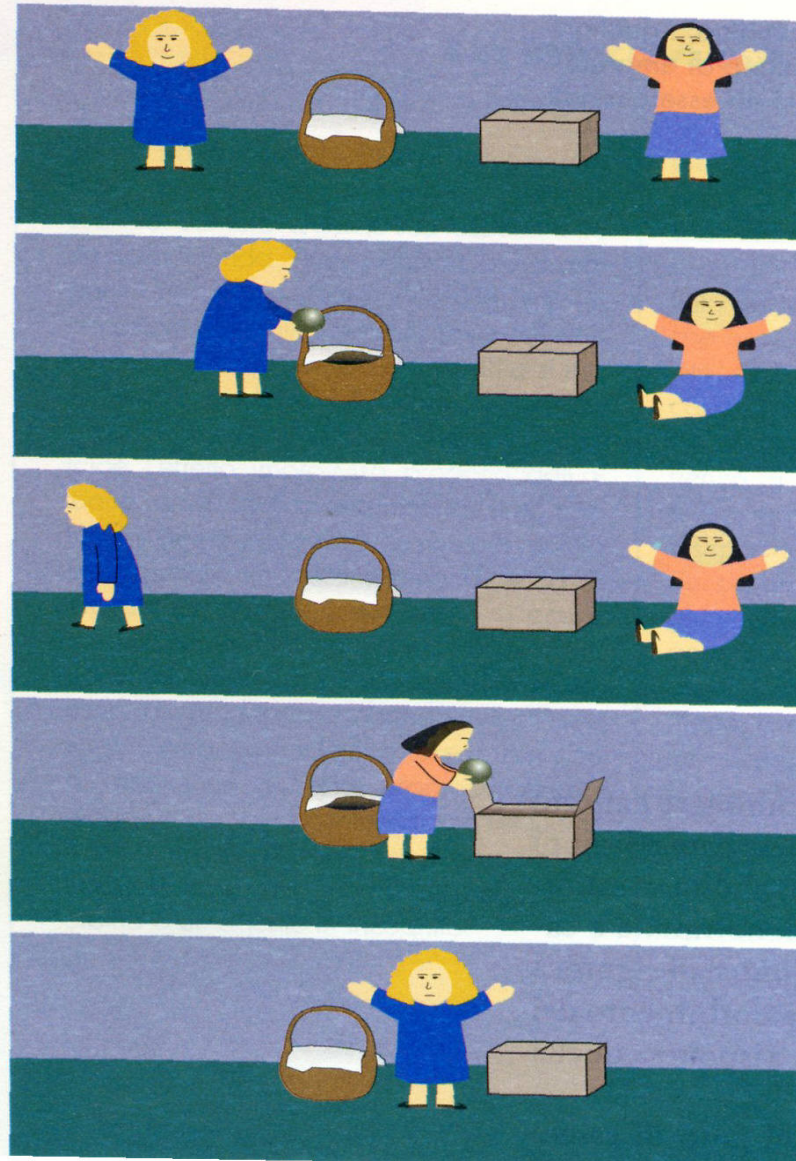


FIGURA 16.1

Test di abilità di comprensione di quanto potrebbe pensare un'altra persona, designato per la popolazione pediatrica. Sally ha una biglia; la mette in un cestino e lascia la stanza. Anne tira fuori la biglia dal cestino e la mette nella scatola. Sally ritorna e desidera giocare con la sua biglia. Dove la cercherà? I bambini autistici rispondono con maggiore probabilità: "Nella scatola".

(Adattata da Frith, U., Morton, J., and Leslie, A. M. Trends in Neuroscience, 1991, 14, 433-438.)

Le cause del disturbo autistico

- **Cause genetiche ereditarie:** lo studio sui gemelli omozigoti ed eterozigoti mostra che l'autismo è in parte ereditario (maggiore probabilità che entrambi i gemelli sviluppino la malattia in caso di gemelli omozigoti). L'autismo è spesso associato alla Sindrome di Tourette (come il disturbo ossessivo-compulsivo) e può essere causata da una fenilchetonuria non trattata (disturbo genetico caratterizzato dall'assenza di un enzima che converte l'aminoacido fenilalanina in tirosina; causa un danno cerebrale). Una mutazione del gene Hoxa-1, che controlla lo sviluppo di parti del tronco dell'encefalo, causa anomalie evolutive simili a quelle osservate in alcuni pazienti autistici. Più raramente l'autismo è associato con idrocefalo (patologica espansione dei ventricoli cerebrali)
- **Cause prenatali:** l'autismo può essere provocato da eventi che interferiscono con lo sviluppo prenatale (farmaco talomide, infezione di rosolia). Il periodo maggiormente critico è compreso tra 20 3 24 giorni di gestazione

Il disturbo autistico è correlato ad alterazioni cerebrali macroscopiche

- **Caratteristiche anatomico-fisiologiche dell'autismo:** le indagini di risonanza magnetica suggeriscono l'associazione tra autismo e anomalie a carico del lobo temporale mediale, tronco encefalico e cervelletto

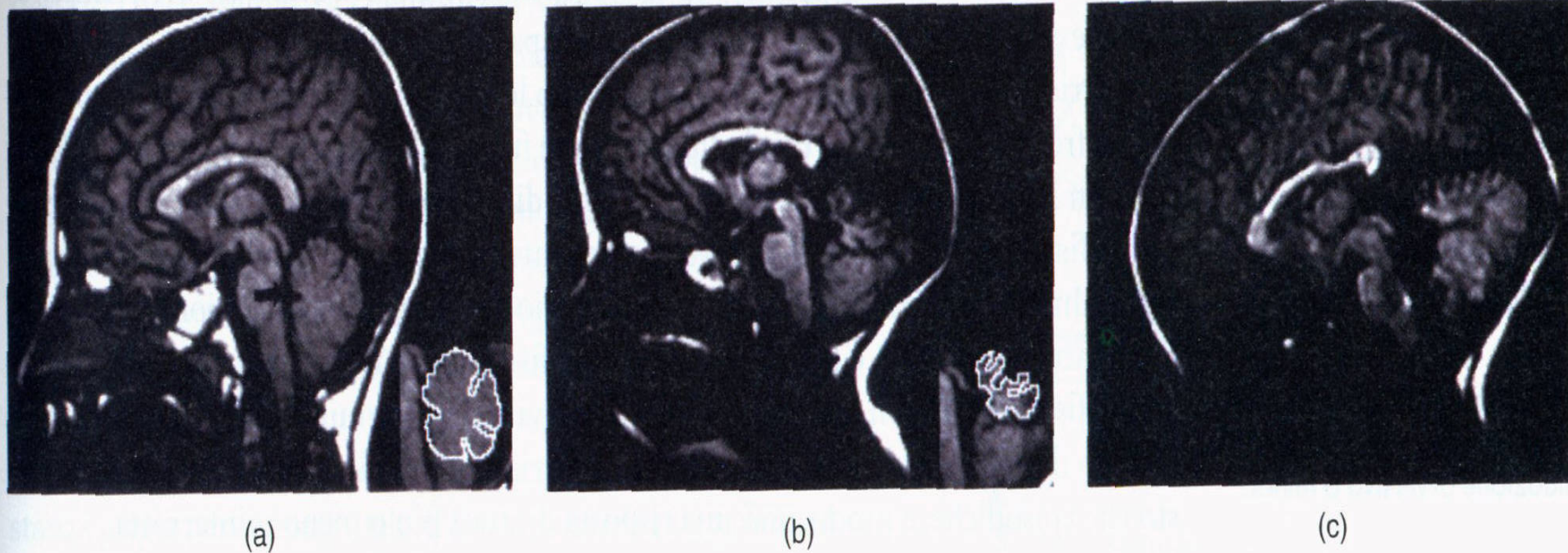


FIGURA 16.2

Scansioni di risonanza magnetica mediosagittale. Il verme del cervelletto è visibile nell'angolo inferiore destro di ciascuna immagine, evidenziato in bianco. (a) RM di un bambino normale. (b) e (c) RM di due bambini con sindrome di Joubert, che mostrano anche sintomi di autismo. Nell'immagine (c), il verme del cervelletto è completamente assente.

(Da Holroyd, S., Reiss, A. L., and Bryan, R. N. *Biological Psychiatry*, 1991, 29, 287-294. Ristampata con permesso.)

L'abuso di sostanze: concetti generali (I)

- **Disturbo ossessivo-compulsivo (DOC):** è caratterizzato da pensieri ricorrenti e indesiderati
- **Dipendenza psicologica da sostanze:** si manifesta come un bisogno irrefrenabile di assumere una sostanza che da sensazioni piacevoli o abolisce sensazioni spiacevoli
- **Dipendenza fisica:** si manifesta con disturbi fisici quando si interrompe l'assunzione regolare della sostanza. Non tutte le sostanze che inducono dipendenza psicologica fanno sviluppare una dipendenza fisica. Per esempio, l'eroina induce dipendenza psicologica e fisica. Al contrario, la cocaina induce dipendenza psicologica ma non dipendenza fisica
- **Sostanze che inducono dipendenza:** sostanze vegetali o di sintesi che inducono dipendenza in alcuni individui esposti, i quali non possono interrompere di assumerla regolarmente. Non tutte le sostanze che inducono dipendenza provocano una intossicazione, ad es. caffè e tè
- **Assuefazione:** induce tolleranza (riduzione della sensibilità) agli effetti della sostanza a seguito dell'assunzione regolare. L'assuefazione spinge ad aumentare progressivamente la dose assunta per poterne risperimentare gli effetti
- **Sintomi di astinenza:** si sviluppano se si interrompe l'assunzione della sostanza che ha indotto dipendenza fisica (sono opposti a quelli primariamente indotti dalla sostanza: l'eroina induce euforia, rilassamento e costipazione; l'astinenza disforia, crampi e diarrea)

L'abuso di sostanze: concetti generali (II)

- **La causa della tossicodipendenza:** sta nella capacità della sostanza di “rinforzare” il comportamento di assunzione, usando gli stessi meccanismi fisiologici per cui si diventa dipendenti da una sostanza utile per l'organismo (cibo, acqua etc. che da sensazioni positive o abolisce sensazioni negative) che viene poi regolarmente ricercata e assunta
- **Il rinforzo positivo:** si verifica quando, in una certa situazione, un comportamento è seguito da uno stimolo appetitivo (una gratificazione che rinforza appunto comportamenti di avvicinamento e consumazione). Il rinforzo positivo induce a ripetere il comportamento di assunzione (o altri comportamenti) generando la dipendenza da quella sostanza. Maggiore è la capacità di rinforzo positivo dello stimolo, più velocemente insorgerà la dipendenza
- **Il rinforzo negativo:** si verifica quando un comportamento è seguito da riduzione o interruzione di uno stimolo spiacevole (avversivo). Esso induce all'assunzione di sostanze (o altri comportamenti) che riducano infelicità, ansia e sensazioni spiacevoli, compresi la sostanza che ha indotto i sintomi di astinenza. E' però il rinforzo positivo induce per primo la dipendenza psicologica alla sostanza

Il rinforzo e la dipendenza sono correlati all'attività di neuroni dopaminergici del nucleo accumbens

- **Rinforzo, dipendenza e dopamina:** tutte le sostanze che inducono dipendenza stimolano il rilascio di dopamina nel nucleo accumbens dei gangli della base, che gioca un ruolo importante nel rinforzo
- **Correlati neurobiologici della dipendenza:** uno studio PET ha dimostrato che il desiderio intenso di cocaina aumenta il flusso di sangue (segno di attività neurale) in corteccia prefrontale dorsolaterale, amigdala e cervelletto. Il cervello di individui con storia di abuso di cocaina mostra un incremento della densità dopaminergici D3 nel nucleo accumbens dei gangli della base. Il desiderio di cocaina può essere associato all'incremento della densità dei recettori dopaminergici D3 specialmente nel nucleo accumbens

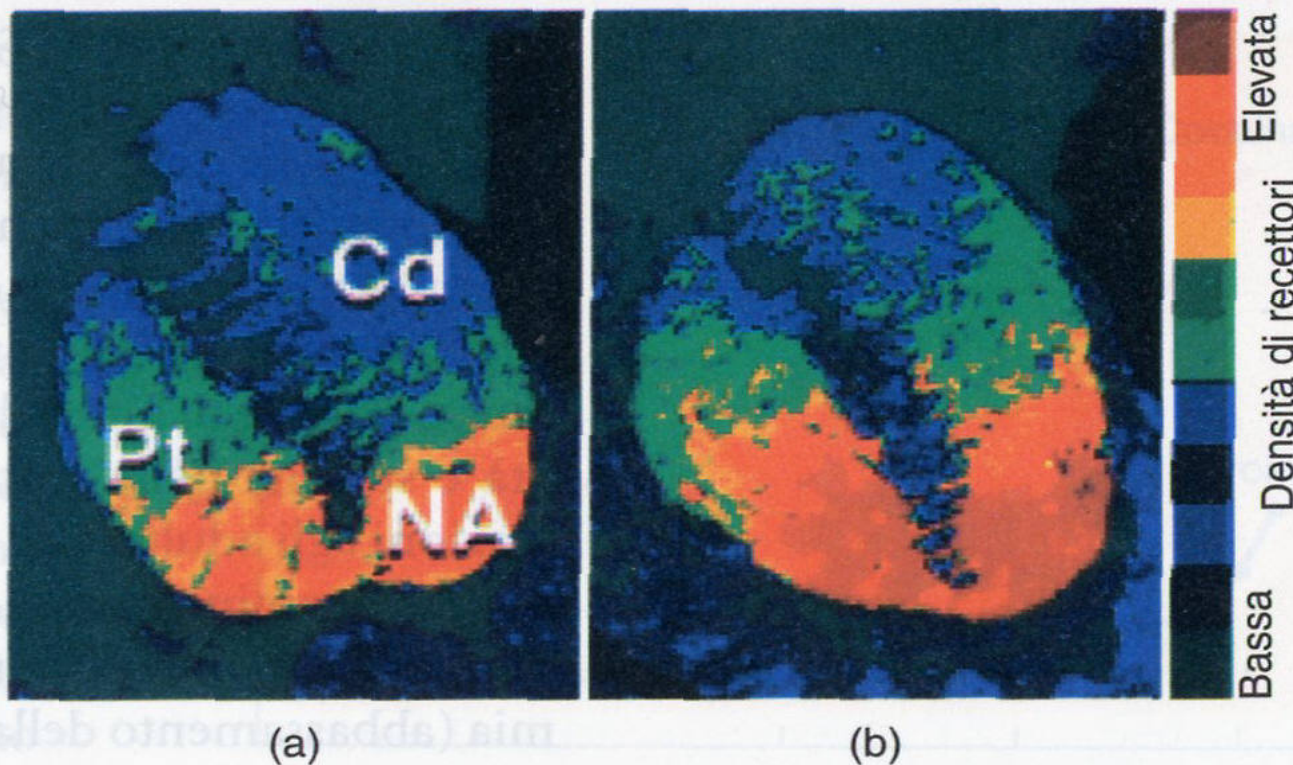


FIGURA 16.14

Concentrazione di recettori dopaminergici D₃ nello striato ventrale umano, misurato dal legame del 7-OH-DPAT. (a) Autoradiografia dello striato ventrale di un soggetto di controllo. (b) Autoradiografia dello striato ventrale di un soggetto deceduto per overdose di cocaina. Cd = nucleo caudato; Pt = putamen; NA = nucleo accumbens. Nota l'incremento della concentrazione di recettori D₃, nel nucleo accumbens del soggetto cocainomane.

(Da Staley, J. K., and Mash, D. C. Journal of Neuroscience, 1996, 16, 6100-6106.)

Gli oppiacei (oppio, morfina, eroina)

- **Gli oppiacei (oppio, morfina, eroina):** producono analgesia (riduzione del dolore), ipotermia, sedazione (riduzione dell'ansia) e una piacevole sensazione di rilassamento ed euforia, i quali rappresentano rinforzi negativi e positivi al comportamento di assunzione che stabilisce la dipendenza. I recettori per gli oppioidi (=oppiacei endogeni) nella sostanza grigia periacquedottale del tronco encefalo sono responsabili dell'analgesia; quelli dell'area preottica (ipotalamo) dell'ipotermia; quelli della formazione reticolare mesencefalica della sedazione; quelli dell'area tegmentale ventrale del mesencefalo e del nucleo accumbens dei gangli della base spiegano almeno in parte gli effetti di rinforzo

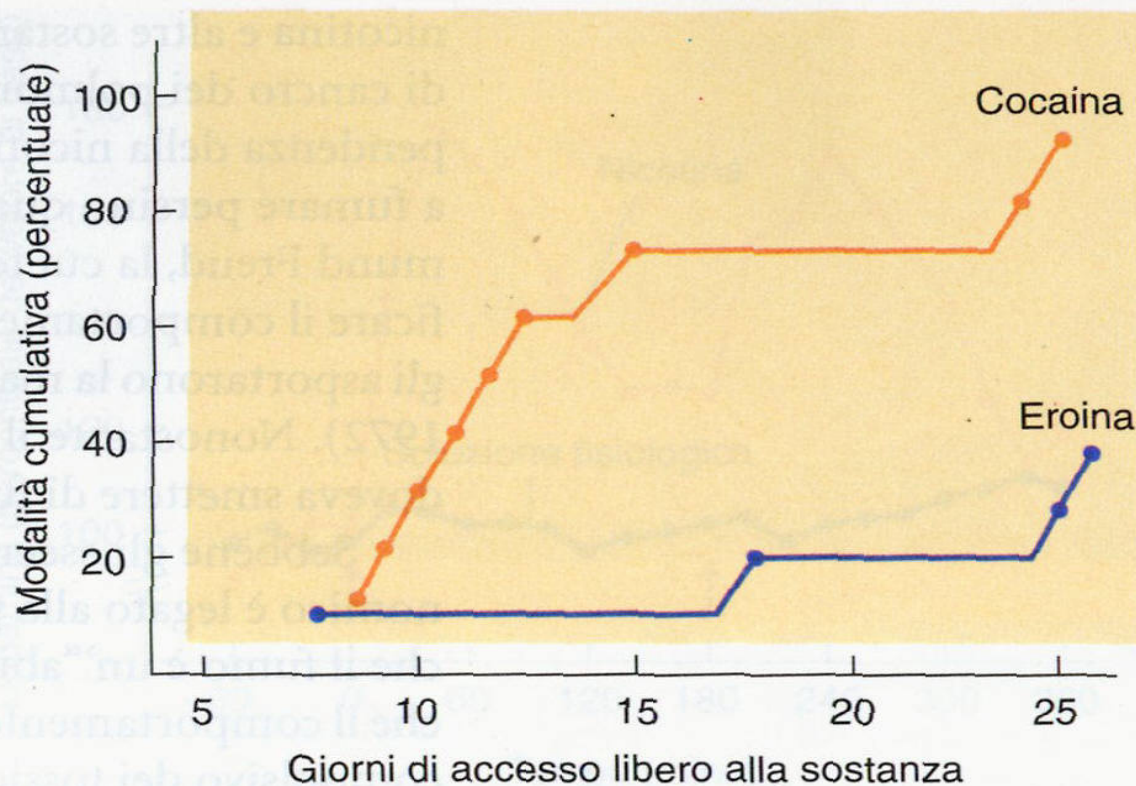


FIGURA 16.15

Decessi cumulativi in gruppi di ratti che si autosomministrano cocaina o eroina.

(Adattata da Bozarth, M. A., and Wise, R. A. *Journal of the American Medical Association*, 1985, 254, 81-83. Ristampata con permesso.)

Sostanze da abuso stimolanti: cocaina e anfetamina

- **Cocaina:** induce vigilanza, attivazione, euforia (rinforzo positivo-dipendenza). Essa inibisce la ricaptazione della dopamina da parte dei bottoni terminali, aumentando la disponibilità di dopamina nello spazio sinaptico
- **L'anfetamina:** produce effetti mentali simili a quelli della cocaina. Oltre ad inibire la ricaptazione della dopamina, l'anfetamina ne aumenta il rilascio dai bottoni terminali allo spazio sinaptico
- **Gli effetti di rinforzo di cocaina e anfetamina:** sono mediati dall'incremento della dopamina nel nucleo accumbens dei gangli della base
- **Effetti psicotici di cocaina e anfetamina:** l'assunzione prolungata di cocaina e anfetamina può indurre sintomi di schizofrenia di tipo paranoide

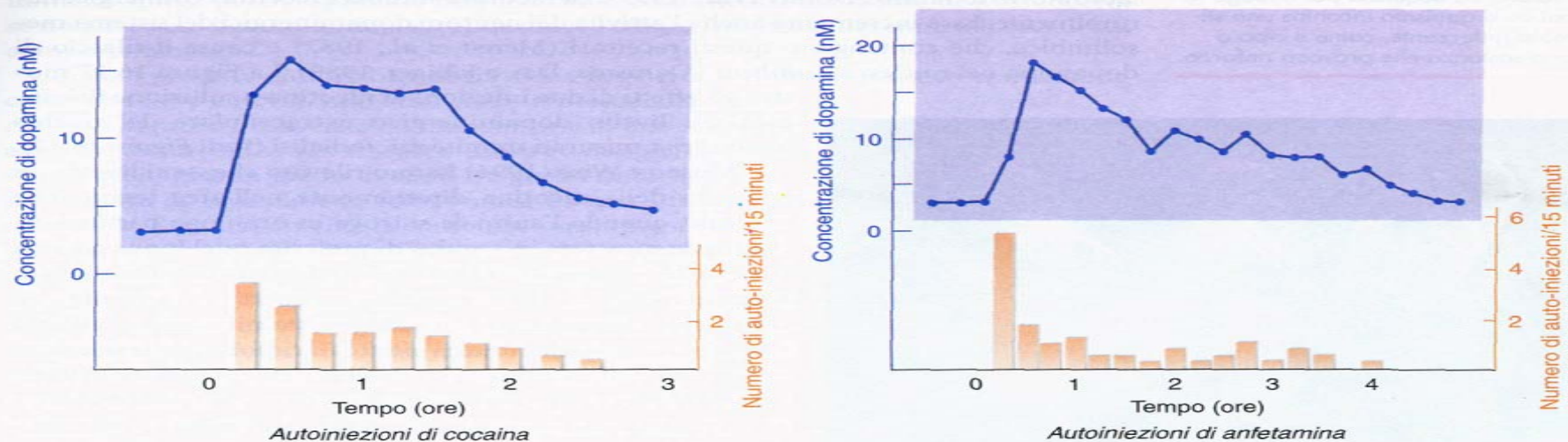


FIGURA 16.16

Concentrazione di dopamina nel nucleo *accumbens* di ratti, misurata tramite microdialisi, durante l'autosomministrazione endovenosa di cocaina o amfetamina.

(Adattata da Di Ciano, P., Coury, A., Depoortere, R. Y., Egilmez, Y., Lane, J. D., Emmett-Oglesby, M. W., Lepiane, F. G., Phillips, A. G., and Blaha, C. D. Behavioural Pharmacology, 1995, 6, 311-322.)

Sostanze da abuso stimolanti: la nicotina

■ **La nicotina:** induce una forte dipendenza psicologica senza intossicazione. Essa stimola il rilascio di dopamina da parte dei neuroni mesolimbici (circuito che parte da nuclei della linea mediana del tronco encefalico –rafe- e arriva all'ippocampo, al nucleo accumbens dei gangli della base e al sistema limbico). Le iniezioni di nicotina nell'area tegmentale ventrale del mesencefalo (tronco encefalo) producono rinforzo

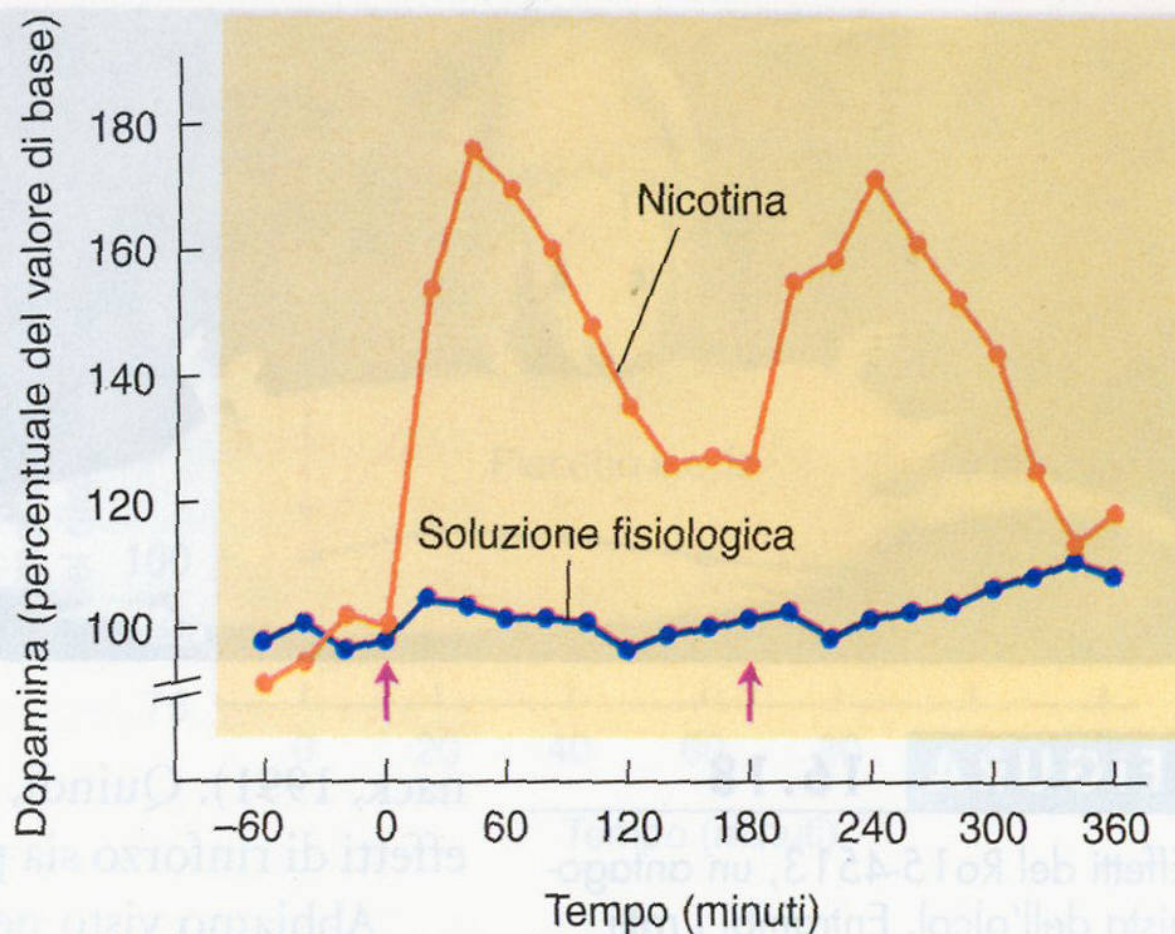


FIGURA 16.17

Modificazione della concentrazione di dopamina nel nucleo accumbens, misurata tramite microdialisi, in risposta a iniezioni di nicotina o soluzione fisiologica. Le frecce indicano il momento delle iniezioni.

(Adattata da Damsma, G., Day, J., and Fibiger, H. C. *European Journal of Pharmacology*, 1989, 168, 363–368. Ristampata con permesso.)

Sostanze da abuso ansiolitiche: alcol e barbiturici, cannabis

- **L'alcol e i barbiturici:** hanno effetti simili. L'alcol produce rinforzo positivo (sensazioni piacevoli) e negativo (azione ansiolitica) mediante il rilascio di dopamina nel nucleo accumbens. L'effetto di sonnolenza e oblio mentale sarebbe indotto dall'azione antagonista indiretta dei recettori NMDA per il glutammato (coinvolti nel potenziamento sinaptico per apprendimento) e da quella agonista indiretta dei recettori GABA_A (funzione inibitoria)
- **Alcol, fattori ereditari e personalità:** la dipendenza all'alcol (e alla nicotina) è influenzata da fattori ereditari. Un tipo di alcolismo è associato alla personalità antisociale e tendente alla ricerca del piacere ("bevitori costanti"), un altro tipo è associato alla personalità ansiosa e repressa ("bevitori da party")

Tabella 16.2

Caratteristiche peculiari dei due tipi di alcolismo

Caratteristica	Tipo di alcolismo	
	bevitore costante	bevitore da party
Età usuale di insorgenza (anni)	Prima dei 25 anni	Dopo i 25 anni
Ricerca spontanea di alcol (incapacità di astenersi)	Frequente	Poco frequente
Risse e arresti in stato di ubriachezza	Frequente	Poco frequente
Dipendenza psicologica (perdita del controllo)	Poco frequente	Frequente
Senso di colpa e paura della dipendenza dall'alcol	Poco frequente	Frequente
Ricerca di novità	Elevata	Bassa
Evitamento del danno	Basso	Elevato
Dipendenza dalla ricompensa	Bassa	Elevata

Fonte: Da Cloninger, C. R. *Science*, 1987, 236, 410–416. Copyright 1987 by the American Association for the Advancement of Science.

Sostanze da abuso ansiolitiche: la cannabis

■ **La cannabis (marijuana):** il suo principio attivo (tetraidrocannabinolo, THC) stimola i recettori il cui ligando naturale è l'anandamide un lipide simile ad alcuni lipidi della cioccolata. Tale principio attivo aumenta il rilascio di dopamina nel nucleo accumbens. Numerosi recettori THC nell'ippocampo spiegano la distraibilità e le basse prestazioni mnestiche di soggetti sotto effetto della cannabis

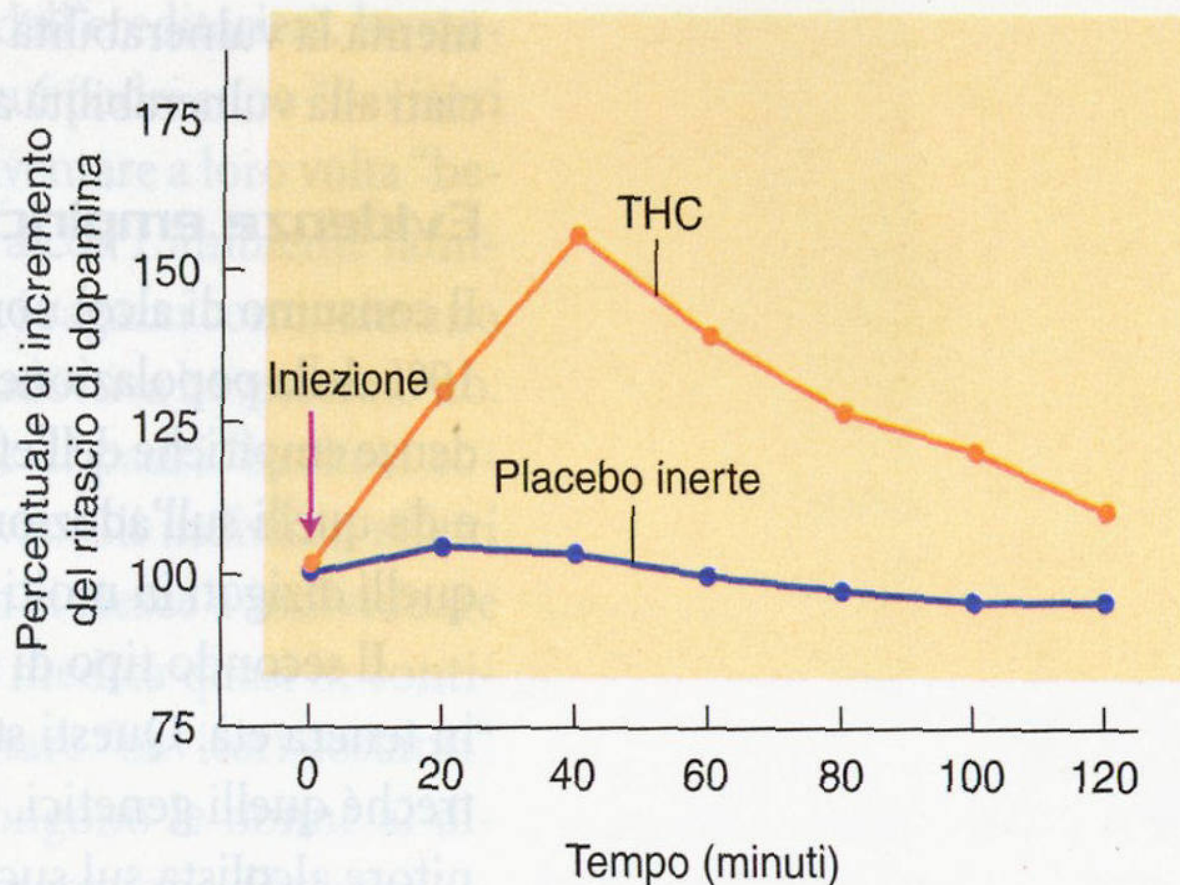


FIGURA 16.19

Modificazione della concentrazione di dopamina nel nucleo accumbens, misurata tramite microdialisi, in risposta a iniezioni di THC o di un placebo inerte. (Adattata da Chen, J., Paredes, W., Li, J., Smith, D., Lowinson, J., and Gardner, E. L. *Psychopharmacology*, 1990, 102, 156-162. Ristampata con permesso.)

Terapie contro l'abuso di sostanze (I)

■ **Meccanismi d'azione:** alcune rimuovono gli effetti di rinforzo positivo. Si sostituisce la dipendenza da *eroina* con quella da metadone, un oppiaceo che non produce per via orale effetti euforizzanti. Le gomme da masticare e i cerotti transdermici contenenti nicotina combattono la dipendenza dei fumatori togliendo rinforzo positivo dato dall'atto di *fumare*. Gli antagonisti del recettore dopaminergico D3 combattono la dipendenza da *cocaina* (l'attività dei neuroni dopaminergici del nucleo accumbens è associata alle sensazioni di gratificazione, che hanno effetto di rinforzo positivo). Si stanno studiando anticorpi per immunizzare le persone che abusano di cocaina.

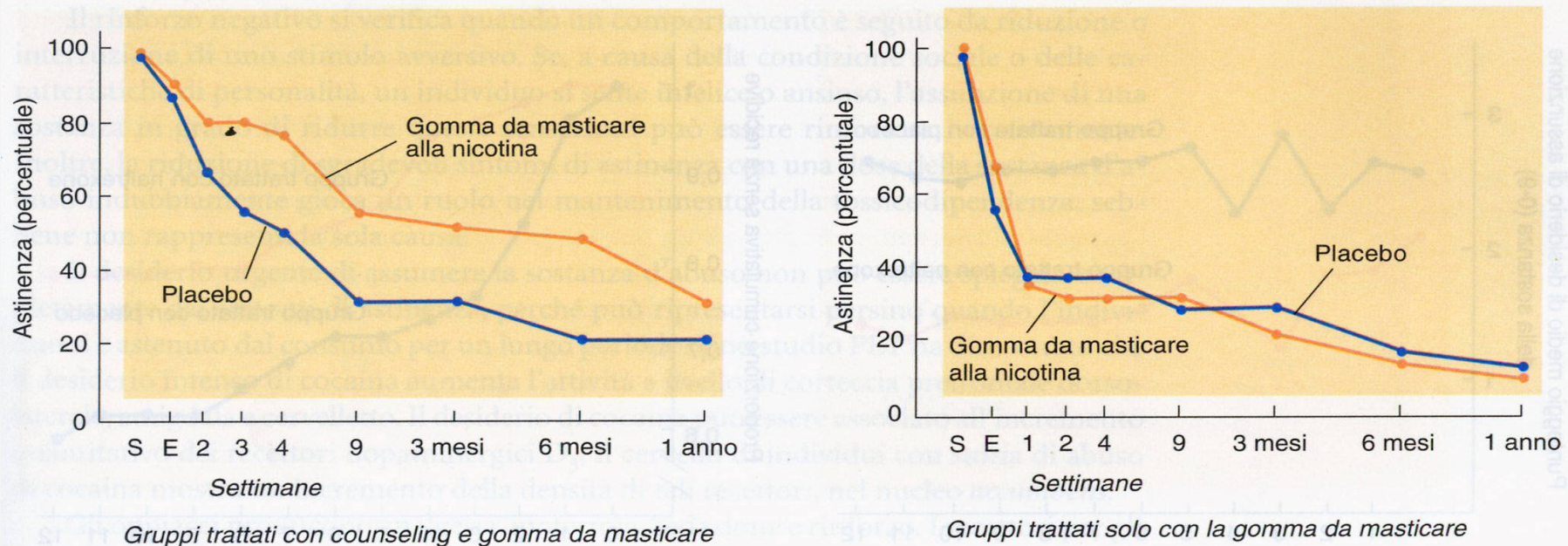


FIGURA 16.20

Percentuale di fumatori che utilizzano gomme da masticare alla nicotina, da sole o in combinazione al *counseling*, che sono riusciti ad astenersi dal fumo. S = start, inizio del trattamento; E = end, fine del trattamento.

(Adattata da Schneider, N. G., and Jarvik, M. E. NIDA Research Monographs, 1985, 53, 83-101.)

Terapie contro l'abuso di sostanze (II)

■ **Meccanismi d'azione:** il naltrexone e gli agonisti serotoninergici riducono il desiderio di *alcol* e fanno aumentare il numero di soggetti che riesce ad astenersi dall'assunzione di alcol per diverse settimane

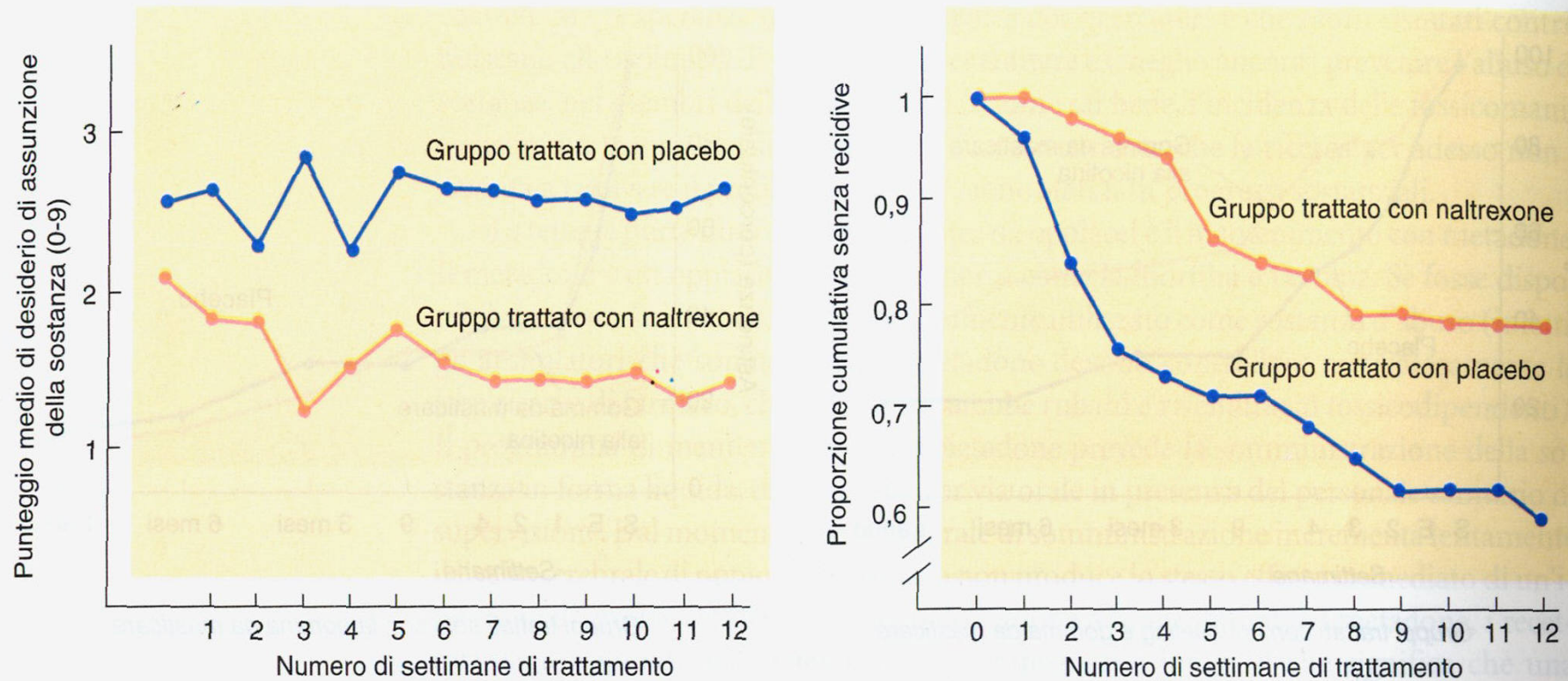


FIGURA 16.21

Punteggio medio di desiderio di assunzione di alcol e proporzione di pazienti che si sono astenuti dal bere, durante il trattamento con naltrexone o placebo.

(Adattata da O'Brien, C. P., Volpicelli, L. A., and Volpicelli, J. R. Alcohol, 1996, 13, 35-39.)

AUTOVALUTAZIONE

SCHIZOFRENIA

Descrizione dei sintomi positivi e di quelli negativi della schizofrenia

Prove a favore di cause genetiche e ambientali

Definizione e principali prove a favore dell'ipotesi dopaminergica della schizofrenia

DISTURBI AFFETTIVI MAGGIORI: DEPRESSIONE E DISTURBO BIPOLARE

Descrizione dei sintomi

Prove a favore di cause genetiche e ambientali

Definizione e principali prove a favore dell'ipotesi monoaminergica (noradrenalina-serotonina) della schizofrenia

Descrizione delle altre terapie della depressione e del disturbo bipolare

Descrizione dei principali correlati anatomico-fisiologici della depressione e del disturbo bipolare

DISTURBI D'ANSIA E DISTURBO OSSESSIVO-COMPULSIVO

Descrizione dei sintomi disturbo d'ansia e dell'attacco di panico

Descrizione dei fattori scatenanti l'attacco di panico e della terapia dei disturbi d'ansia

Descrizione dei sintomi disturbo ossessivo-compulsivo

Discussione delle prove a favore delle cause genetiche e ambientali del disturbo ossessivo-compulsivo

Descrizione dei principali correlati anatomico-fisiologici del disturbo ossessivo-compulsivo

Principali prove a favore dell'ipotesi serotoninergica (noradrenalina-serotonina) del disturbo ossessivo-compulsivo

AUTOVALUTAZIONE

DISTURBO DA STRESS

Descrizione dei sintomi del disturbo da stress e la sua relazione con l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene

Prove a favore di cause genetiche e ambientali del disturbo da stress

Effetti di risposte di gestione della situazione stressante (coping)

Descrizione del disturbo post-traumatico e correlati anatomo-fisiologici del disturbo da stress

Descrizione sommaria delle difese immunitarie aspecifiche e specifiche

Menzionare alcune prove a favore dell'ipotesi di relazioni tra stress, sistema immunitario e malattia

DISTURBO AUTISTICO

Descrizione dei sintomi

Prove a favore di cause genetiche e ambientali

Definizione e principali prove a favore dell'ipotesi monoaminergica (noradrenalina-serotonina) della schizofrenia

Descrizione delle altre terapie della depressione e del disturbo bipolare

Descrizione dei principali correlati anatomo-fisiologici della depressione e del disturbo bipolare

Caratteristiche anatomo-fisiologiche dell'autismo

AUTOVALUTAZIONE

ABUSO DI SOSTANZE: CONCETTI GENERALI

Definizione dei concetti di dipendenza fisica, dipendenza psicologica, assuefazione e sintomi di astinenza

Indicare la principale causa della tossicodipendenza: ruolo del rinforzo positivo (gratificazione) e di quello negativo (eliminazione sintomi di astinenza)

Indicare le relazioni tra rinforzo, dipendenza e dopamina

Menzionare alcuni correlati neurobiologici della dipendenza

GLI EFFETTI NEUROBIOLOGICI DELLE PRINCIPALI SOSTENZE DA ABUSO

Indicare i principali oppiacei, i loro effetti psichici e la sede dei loro recettori

Cocaina e anfetamina: effetti psichici, meccanismo d'azione neurobiologico e tipo di rischio psichiatrico

Nicotina: meccanismo d'azione neurobiologico

Alcol e barbiturici: meccanismi d'azione neurobiologici su sinapsi dopaminergiche e recettori NMDA e GABA

Indicare i due tipi di personalità alcoliste

Cannabis (marijuana): meccanismo d'azione neurobiologico

Indicare le principali terapie contro l'abuso di sostanze quali la nicotina, l'alcol, la cocaina, l'eroina