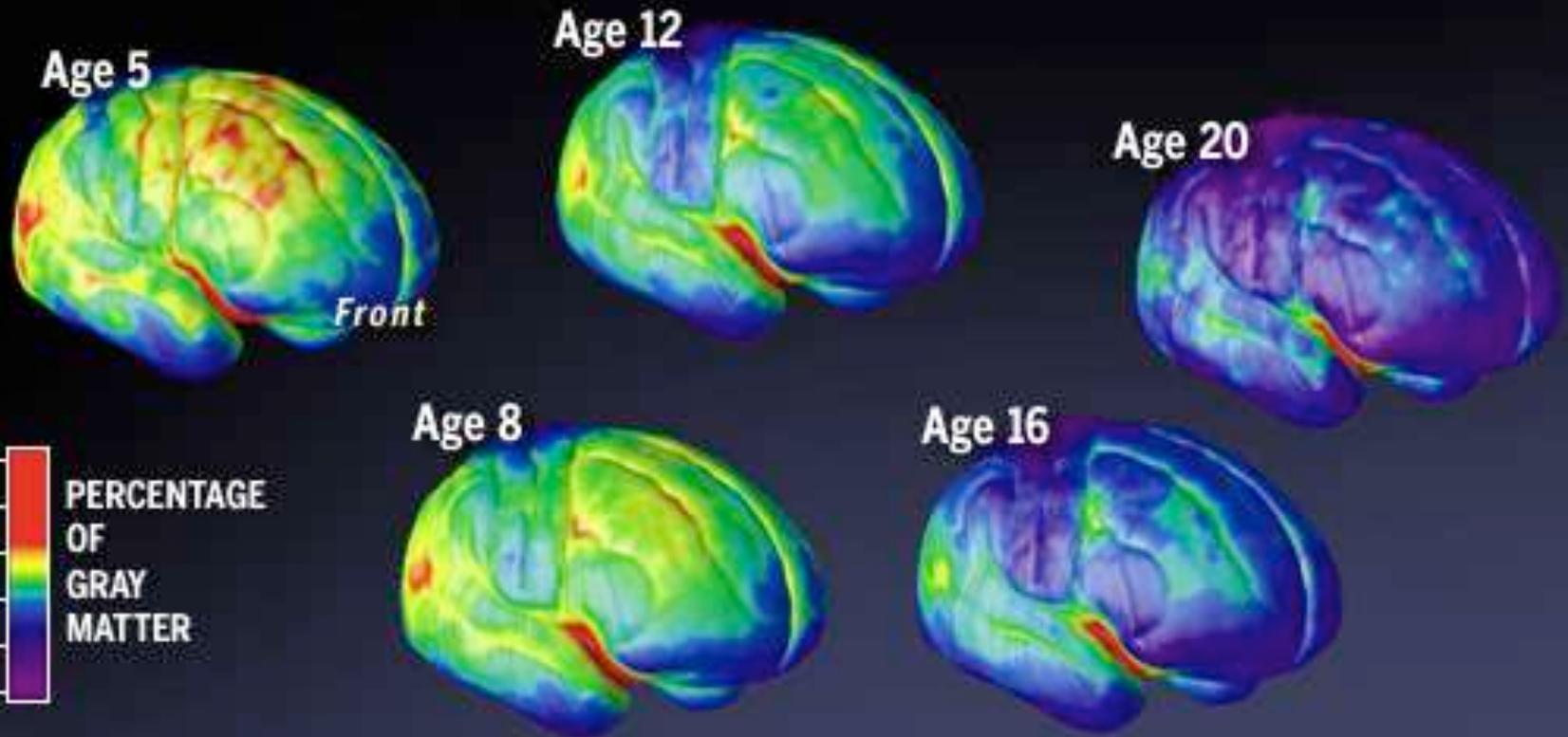


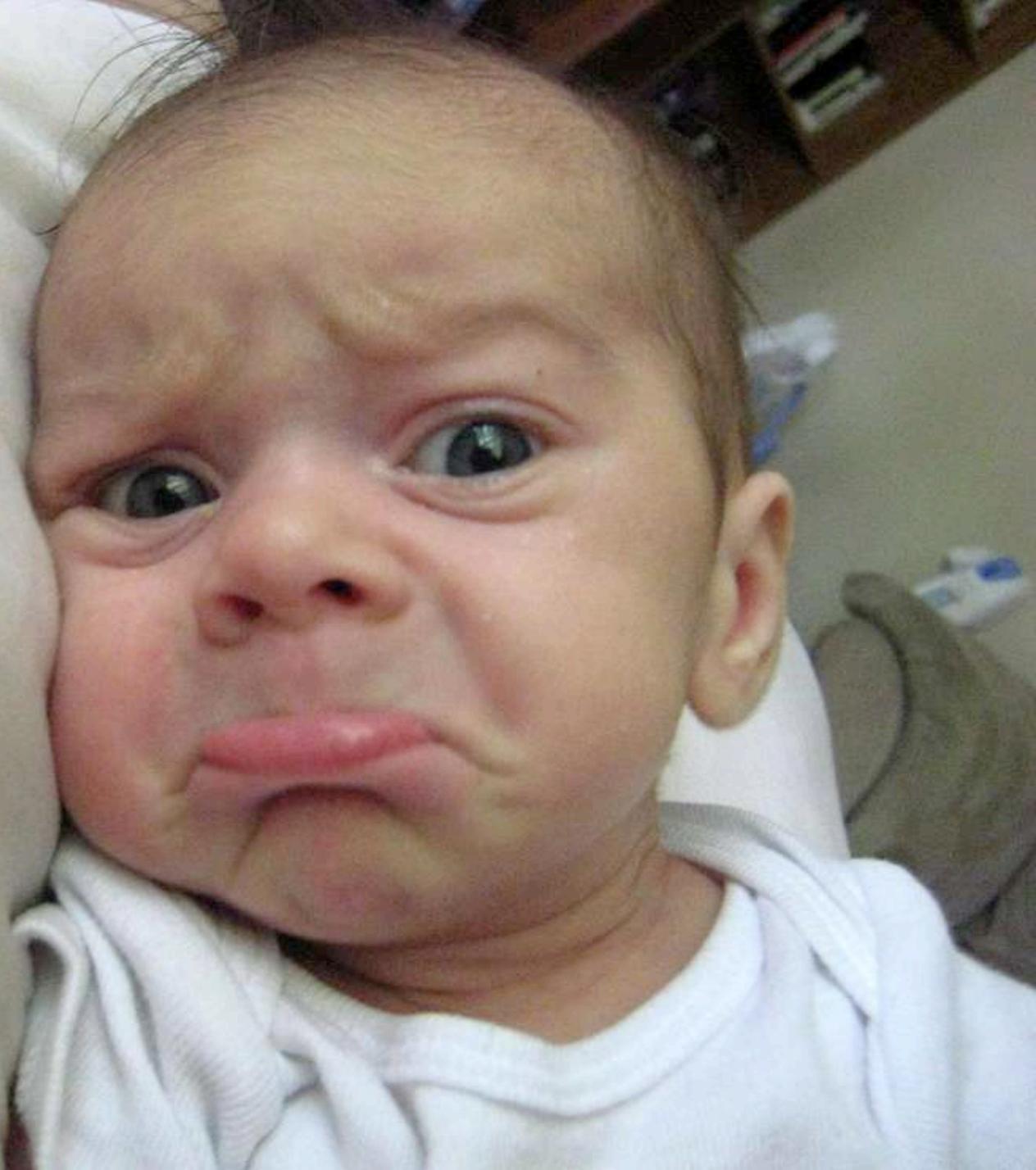
2 - Addiction, un approccio neurobiologico

2b - IL cervello plastico

Influenza delle sostanze nella maturazione cerebrale



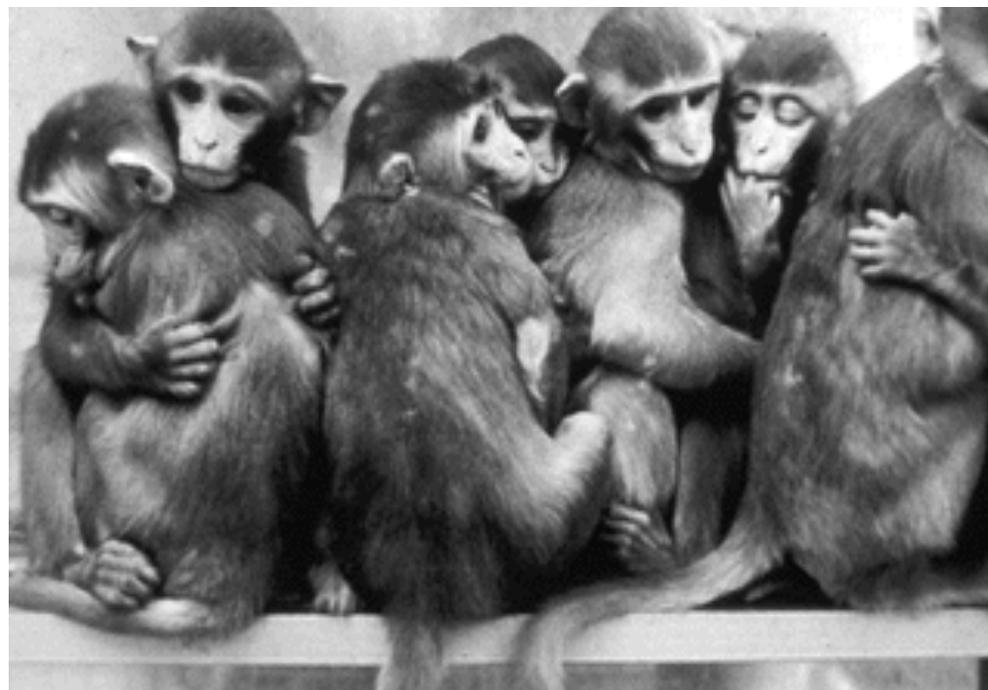
**Plasticità nella
prima infanzia
Interazione fra
ereditarietà e
fattori acquisiti**



I problemi di personalità ed il conseguente rischio di uso di droghe sono frutto sia di fattori neurobiologici innati (predisposizione genetica) sia di fattori acquisiti (esperienze nell'attaccamento primario bambino-genitori, stili familiari, eventi avversi, ecc)

Figura in alto: normale attaccamento madre-bambino

Figura in basso: piccoli cui è stato impedito il rapporto con la madre, che cercano affetto dai pari



Eredità e fattori acquisiti: lo studio Bennett

Più di 100 macachi vengono suddivisi in due gruppi, sulla base del corredo genetico favorevole o sfavorevole al ricambio della serotonina (quindi con normale o deficitaria produzione di serotonina cerebrale)

Macachi con deficit di serotonina al termine dello svezzamento

Macachi con normali livelli di serotonina al termine dello svezzamento

Metà allevati regolarmente dalla madre

Metà cresciuti soli con i coetanei

Metà allevati regolarmente dalla madre

Metà cresciuti soli con i coetanei

Dopo sei mesi il livello di serotonina era:



molto basso nei macachi con gene sfavorevole posti a contatto solo con i propri pari



più elevato nei macachi con gene favorevole a contatto solo con i propri pari



sorprendentemente non vi era nessuna differenza nelle due sottopopolazioni genetiche allevate nella piena e protratta disponibilità di cure materne

L'esperienza relazionale dunque interagisce con il genotipo, verosimilmente attraverso la sintesi delle proteine che modulano l'espressività dei geni (funzione trascrittiva).

Siamo di fronte ad una prova delle interazioni geni/ambiente tanto nella genesi del comportamento sociale quanto nella modulazione della sintesi dei neurotrasmettitori

Al crescere del punteggio di PBI (percezione delle cure genitoriali ricevute nell'infanzia) il rischio connesso al genotipo diviene sempre meno significativo



**Plasticità in
adolescenza**

**La maturazione
del cervello
emozionale**





La storia del Talidomide

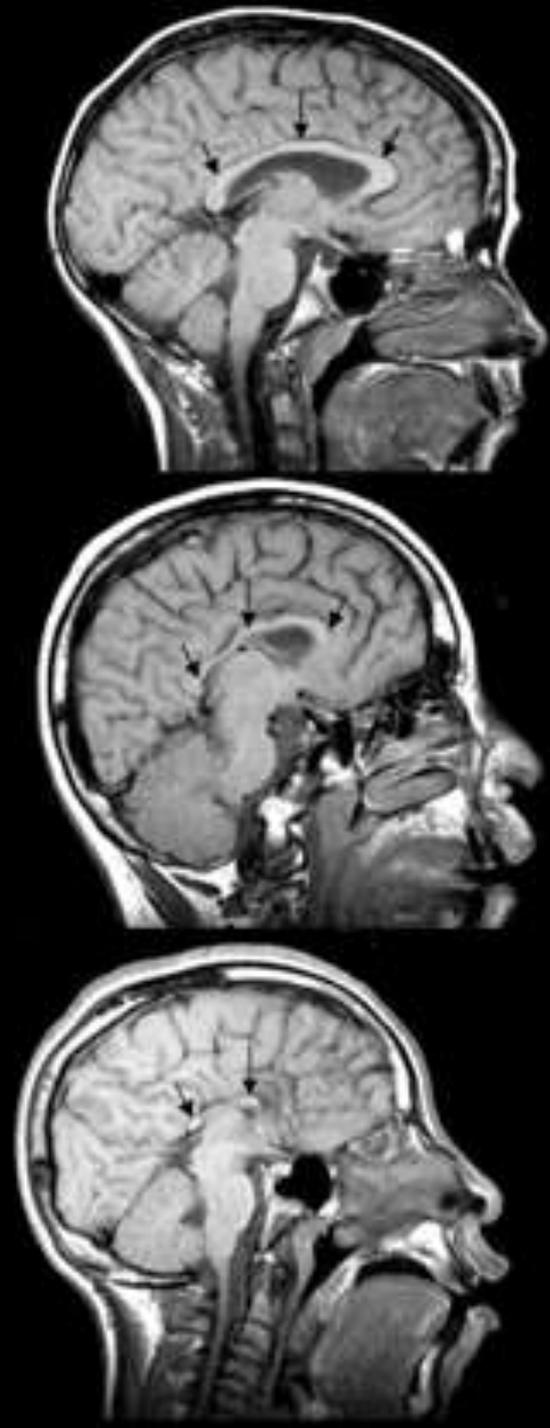
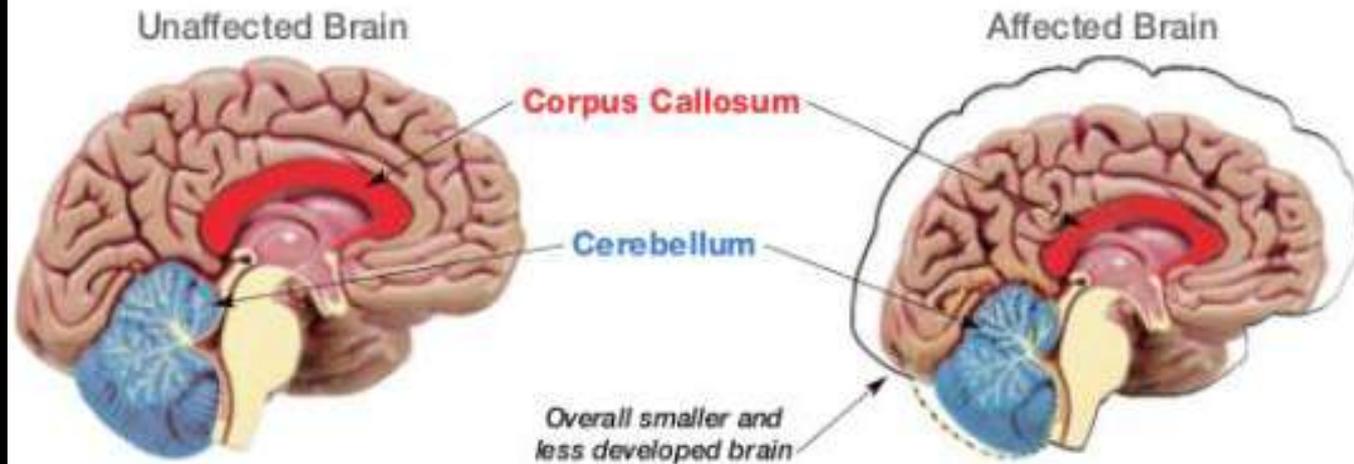
Sedativo ipnotico commercializzato negli anni '50. Molto apprezzato per la sua assoluta sicurezza negli adulti, veniva quindi consigliato anche in gravidanza. Ritirato nel 1961, dopo che più di 10.000 bambini erano nati con gravissime deformità (assenza di tutti o di alcuni arti)



La storia della “sindrome feto alcolica”

L'uso di alcol in gravidanza altera radicalmente lo sviluppo del cervello e di vari altri organi del corpo (a seconda del periodo di gravidanza colpisce gli organi che in quel momento si stanno differenziando)

Brain Structures Most Sensitive to Prenatal Alcohol Exposure



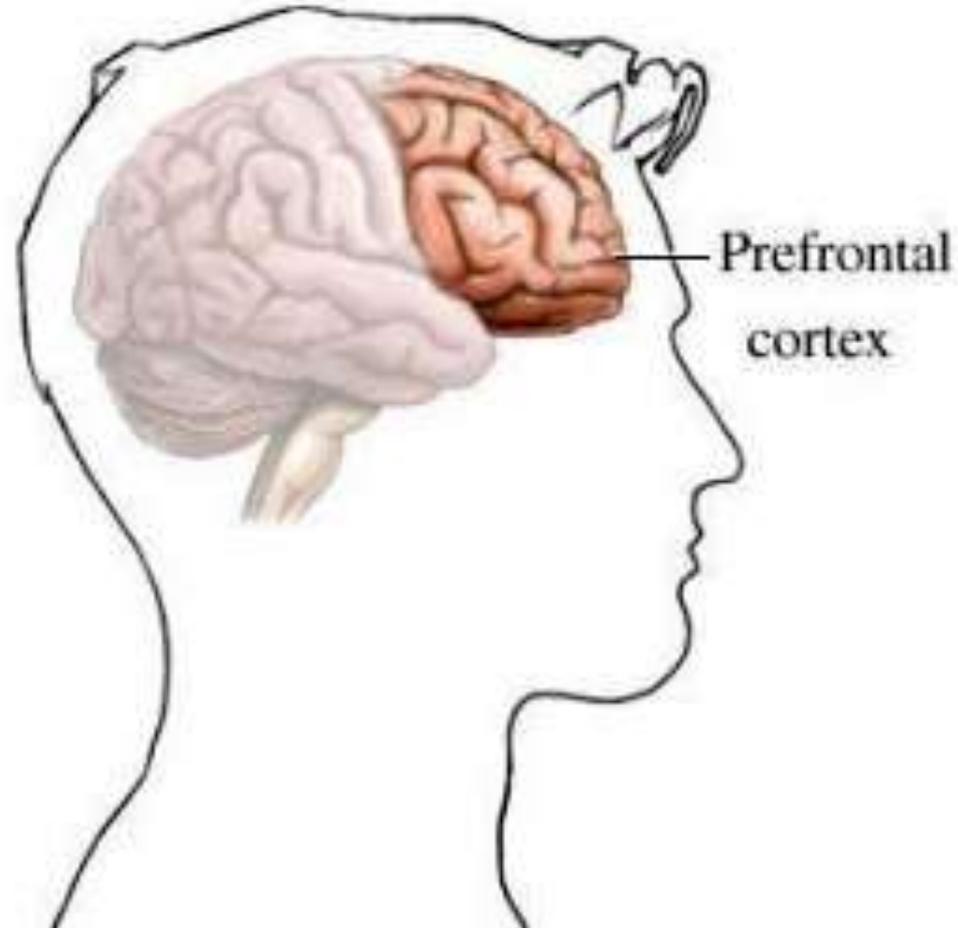
Cos'hanno in comune queste due storie?

Insegnano che le conseguenze di alcune sostanze su un organo che si sta ancora sviluppando sono estremamente più gravi del danno su un organo adulto, perché non si limitano a “danneggiarlo” (cosa che sarebbe almeno in parte reversibile), ma ne possono cambiare, per sempre e irrimediabilmente, il destino.

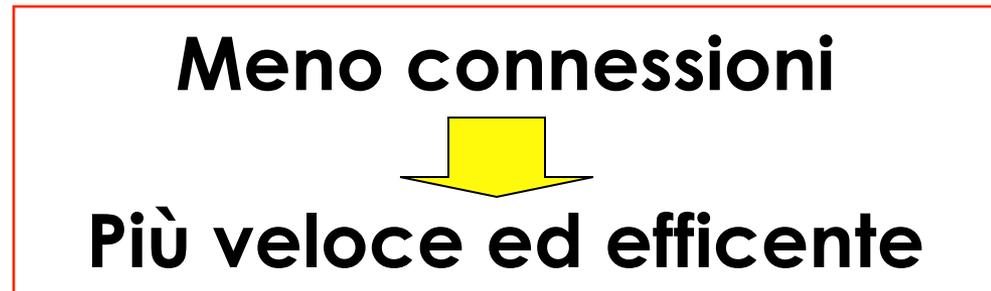


Cosa si sta sviluppando in adolescenza?

L'area prefrontale del cervello è l'ultima a svilupparsi, si completa verso i 24 anni. E' quindi ancora suscettibile a "sbandare" nella strada della maturazione, diventando, e restando per sempre, qualcosa di "cresciuto male", inadeguato ad una vita adulta piena e soddisfacente

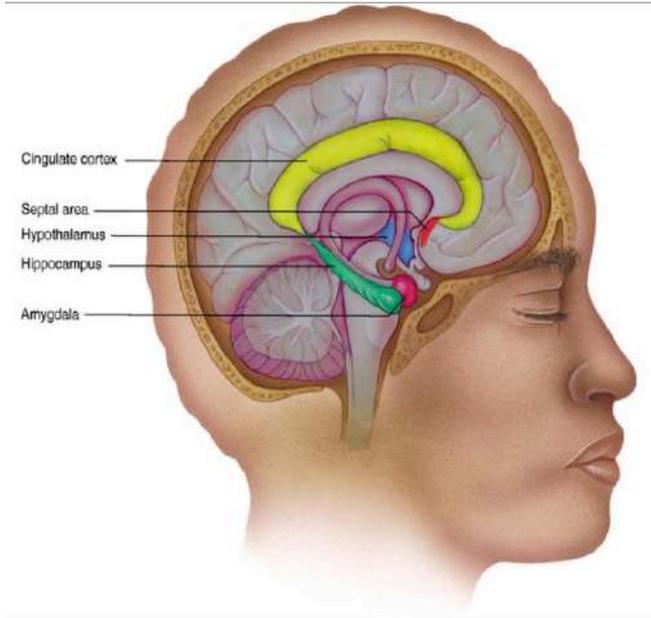


Maturazione del cervello in adolescenza



Le diverse aree però non maturano contemporaneamente

Sistema Limbico



(“dà fuoco alle passioni”)

Emozioni, eccitazione,
desiderio

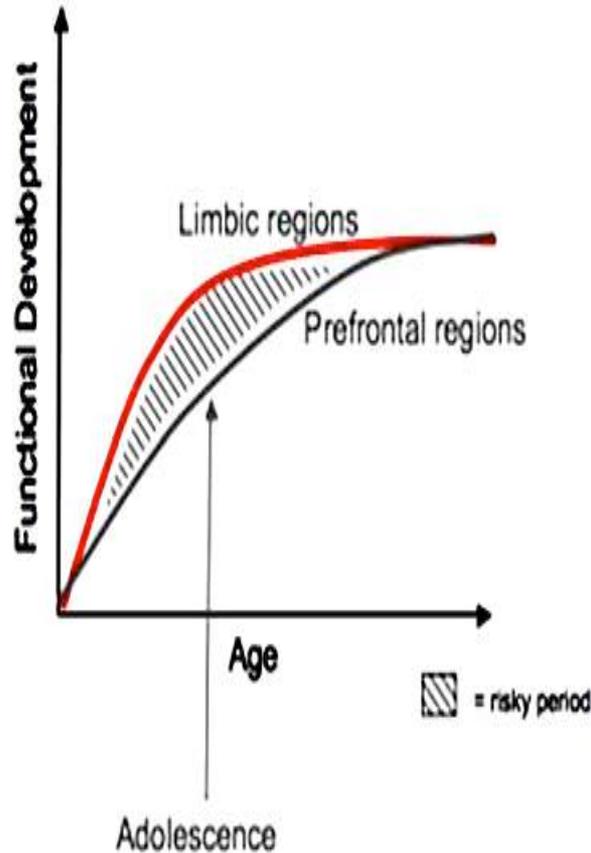
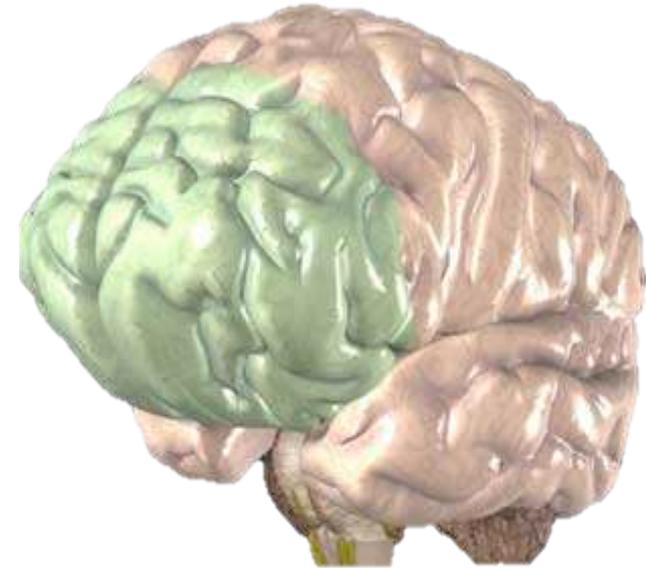
Comportamenti a rischio

Maturazione differente

nei due sessi perché

influenzata dagli ormoni

Corteccia prefrontale (PFC)



Pianificazione, organizza-
zione, perseveranza

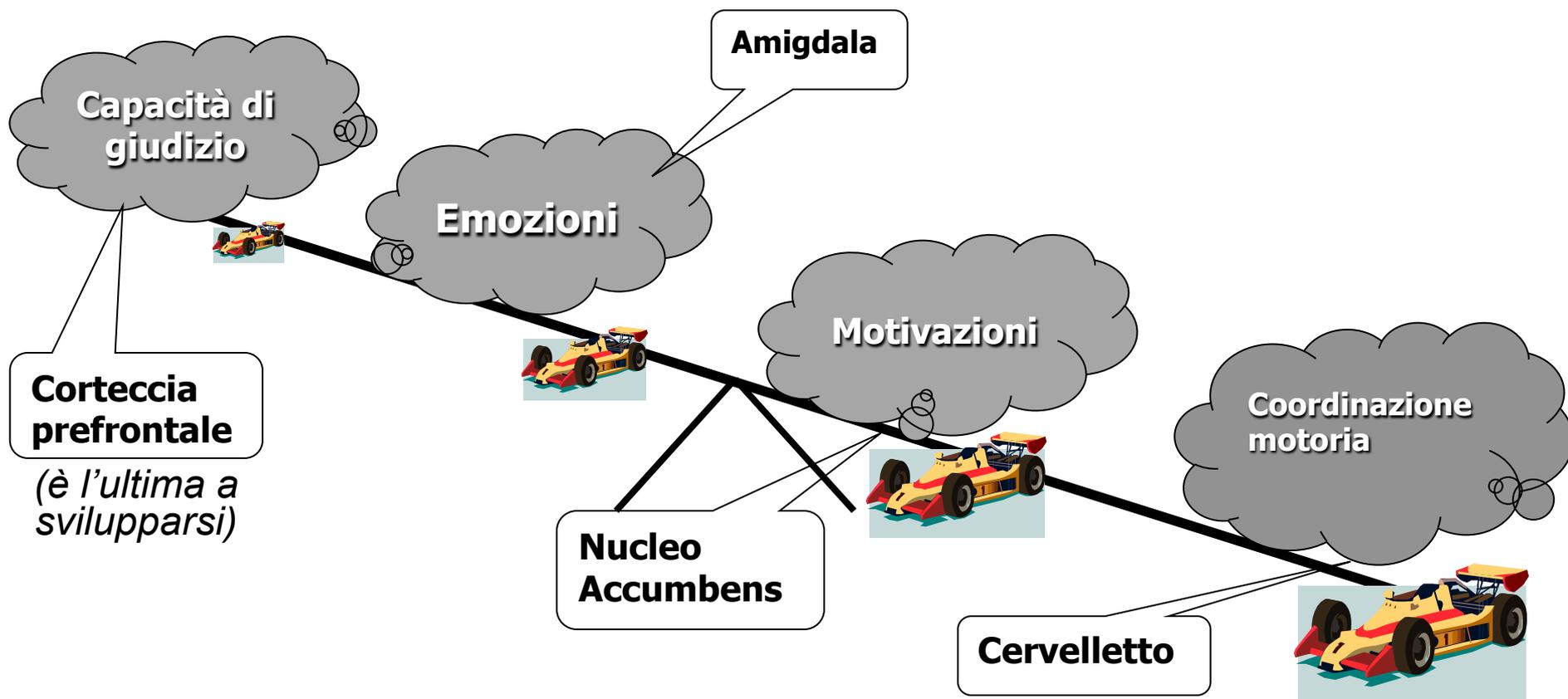
Controllo degli impulsi

Capacità di auto-
valutazione

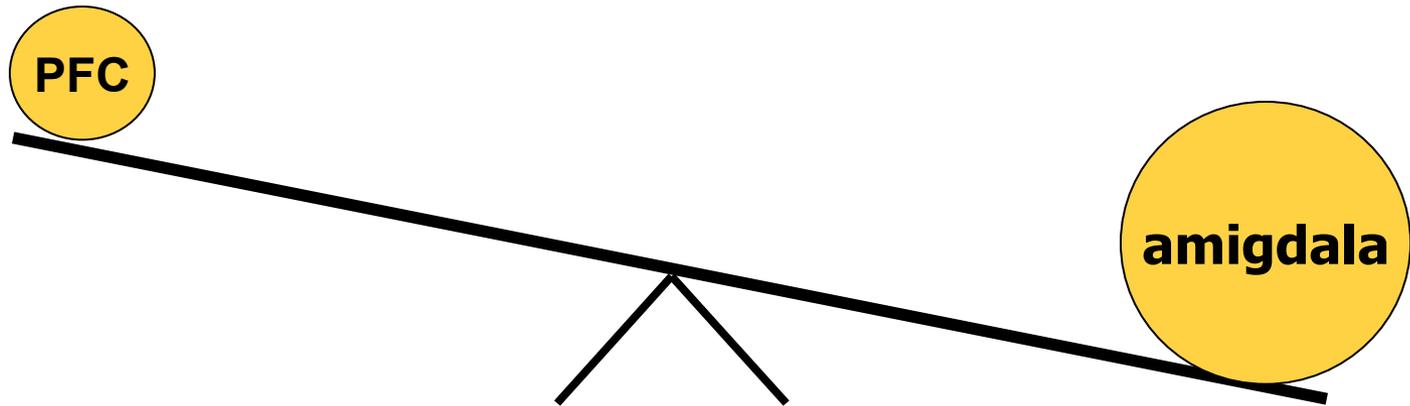
Problem solving, pensiero
critico e proiettato al
futuro

Capacità di giudizio, di
imparare dall'esperienza e
dagli errori

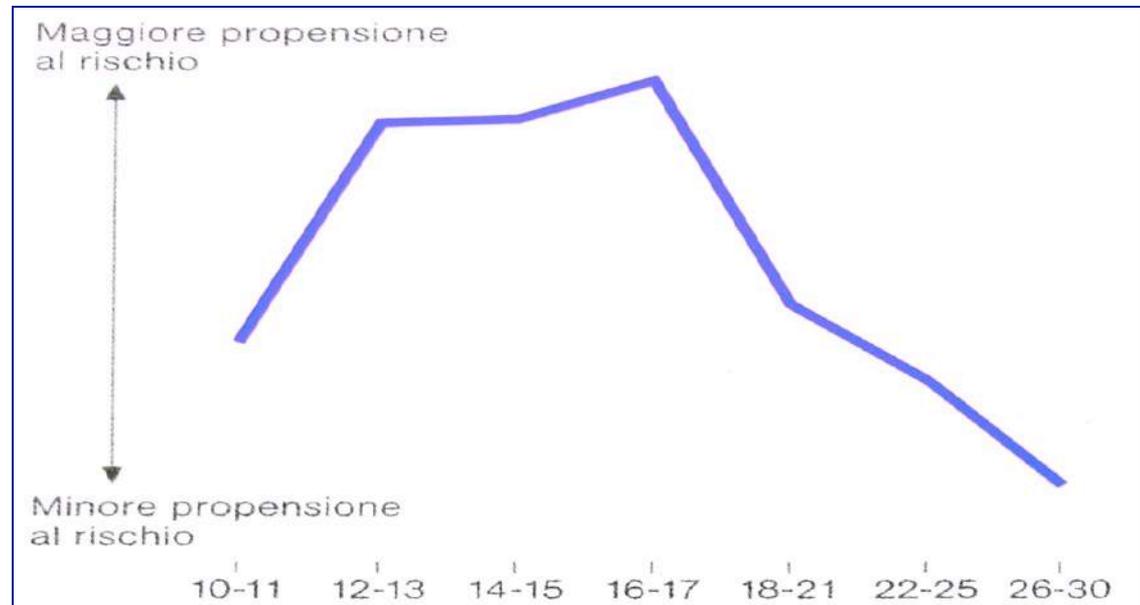
La maturazione neuronale procede dalla parte posteriore a quella anteriore del cervello



Bilancia decisionale in adolescenza



I teenagers sono perfettamente in grado di capire che i comportamenti a rischio, come fumare, o avere rapporti sessuali non protetti, hanno conseguenze gravi, ma questo influenza poco le loro decisioni, perchè tendono a dare più importanza al piacere provato che ai possibili costi.



Che emozione vedete?

Paura? Stupore? Rabbia?



Gli adolescenti tendono a più facilmente a interpretare erroneamente le espressioni emozionali facciali

Vedono rabbia dove c'è paura

Coinvolta l'amigdala

Tendenza a reazioni rapide (attacco-fuga)

Overproduction e Pruning

Lo sviluppo del cervello avviene alternando 2 fasi fondamentali: di crescita (dei neuroni e delle sinapsi) e di “pruning” (“potatura”) delle sinapsi in eccesso

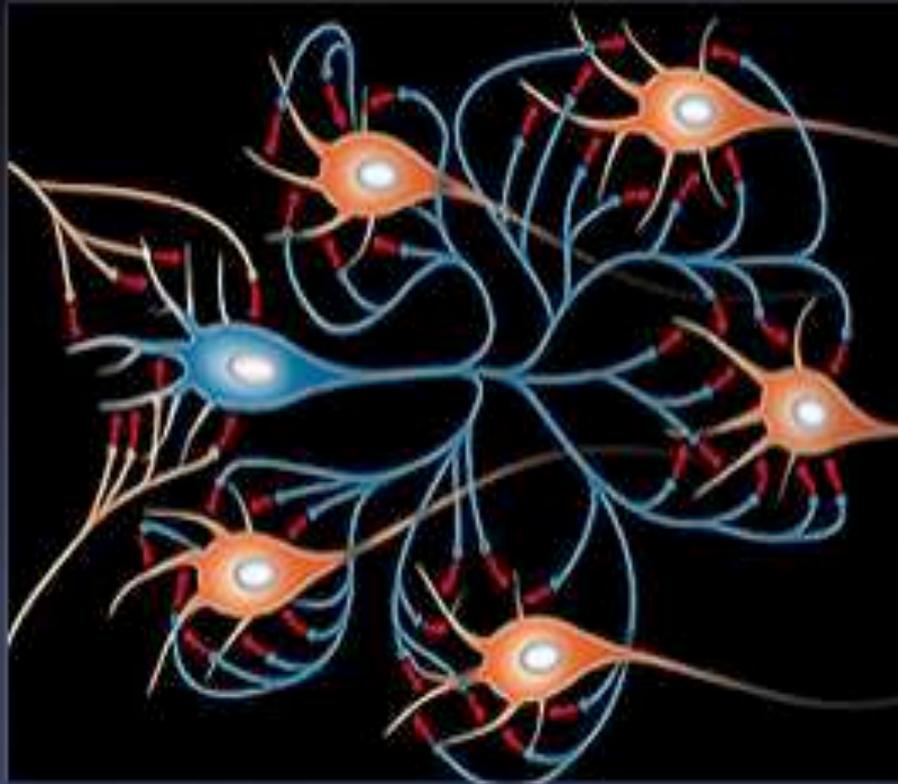
Le fasi di sovrapproduzione (crescita “esuberante” del numero dei neuroni e delle sinapsi) sono tre: in utero, fra 0 e 3 aa, fra 10 e 13 aa. Queste fasi sono seguite da un processo in cui il cervello “pota” le connessioni meno utilizzate e riorganizza, rendendoli più veloci ed efficaci, i suoi percorsi neurali, rendendo più forti ed efficienti le connessioni rimaste. Alla fine il cervello è come un PC più veloce e potente



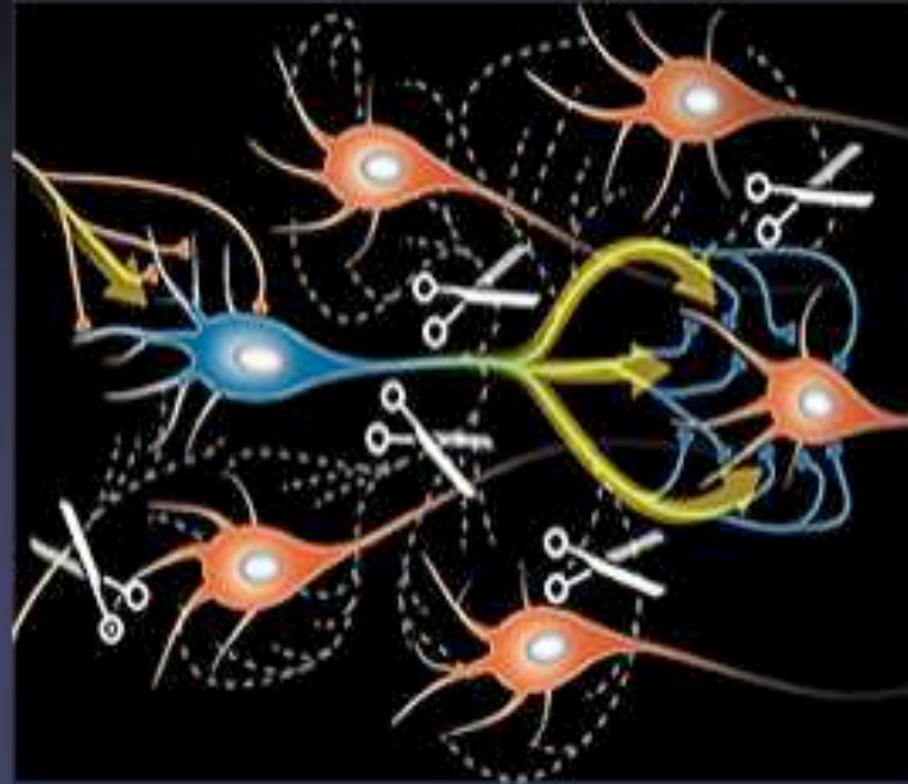
Alla fine dell'infanzia le connessioni possono arrivare a 1.000.000.000.000.000.!!!

Verso gli 11 anni (le ragazze) e i 12,5 (i ragazzi) inizia il percorso di "potatura"

PROLIFERATION



PRUNING



L'apprendimento è un processo di creazione, selezione e rafforzamento delle sinapsi di uso frequente (il cervello scarta le sinapsi non utilizzate, conservando le sinapsi più efficienti e "forti")

Bilancia decisionale alla fine dell'adolescenza

Il “pruning” dei neuroni della corteccia prefrontale (PFC) rende nei giovani adulti quest'area più efficiente e più in grado di controllare razionalmente gli impulsi

Sto progettando il mio futuro. Faccio scelte che mi faranno stare bene

PFC

amigdala

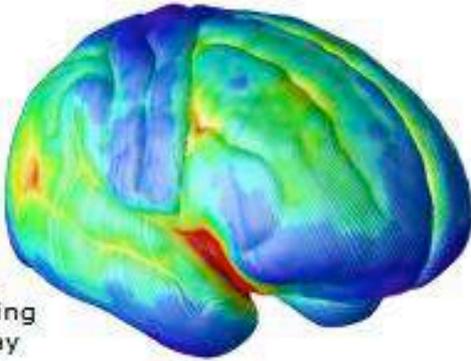
L'abuso di droghe e alcol può impedire questo processo



Droghe e alcol, se usati abitualmente in adolescenza, possono incidere in modo marcato e permanente sulla personalità.

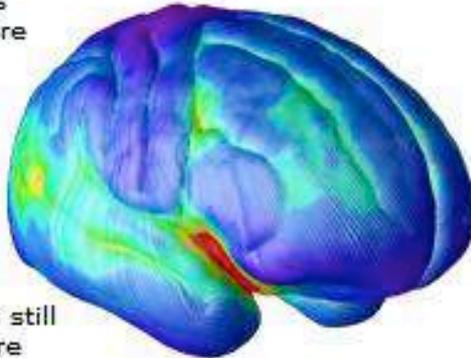
Age 12

During adolescence, the brain is undergoing a lot of changes. Gray matter diminishes as neural connections are pruned.



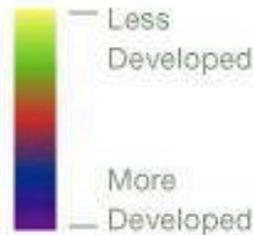
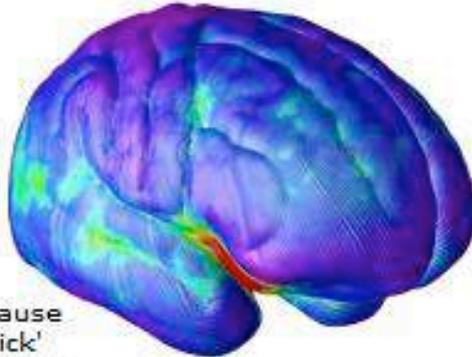
Age 16

Because the brain is still developing, it is more sensitive to drugs.



Age 20

The changes drugs cause are more likely to 'stick' and become hardwired as addiction by adulthood.



Immaturità emotiva

Scarso controllo della
rabbia

Impulsività

Difficoltà nella memoria

Bassa fiducia in sé
stessi

Bassi risultati scolastici
e professionali

Difficoltà ad affrontare
situazioni complesse

Scarsa tolleranza
allo stress

Emozioni meno
ricche e intense

Difficoltà nel gestire
relazioni affettive

Minori possibilità di
successo nella vita



**Ovvero: come regalarsi una vita più “sfigata”
di quella che ci sarebbe toccata in sorte**

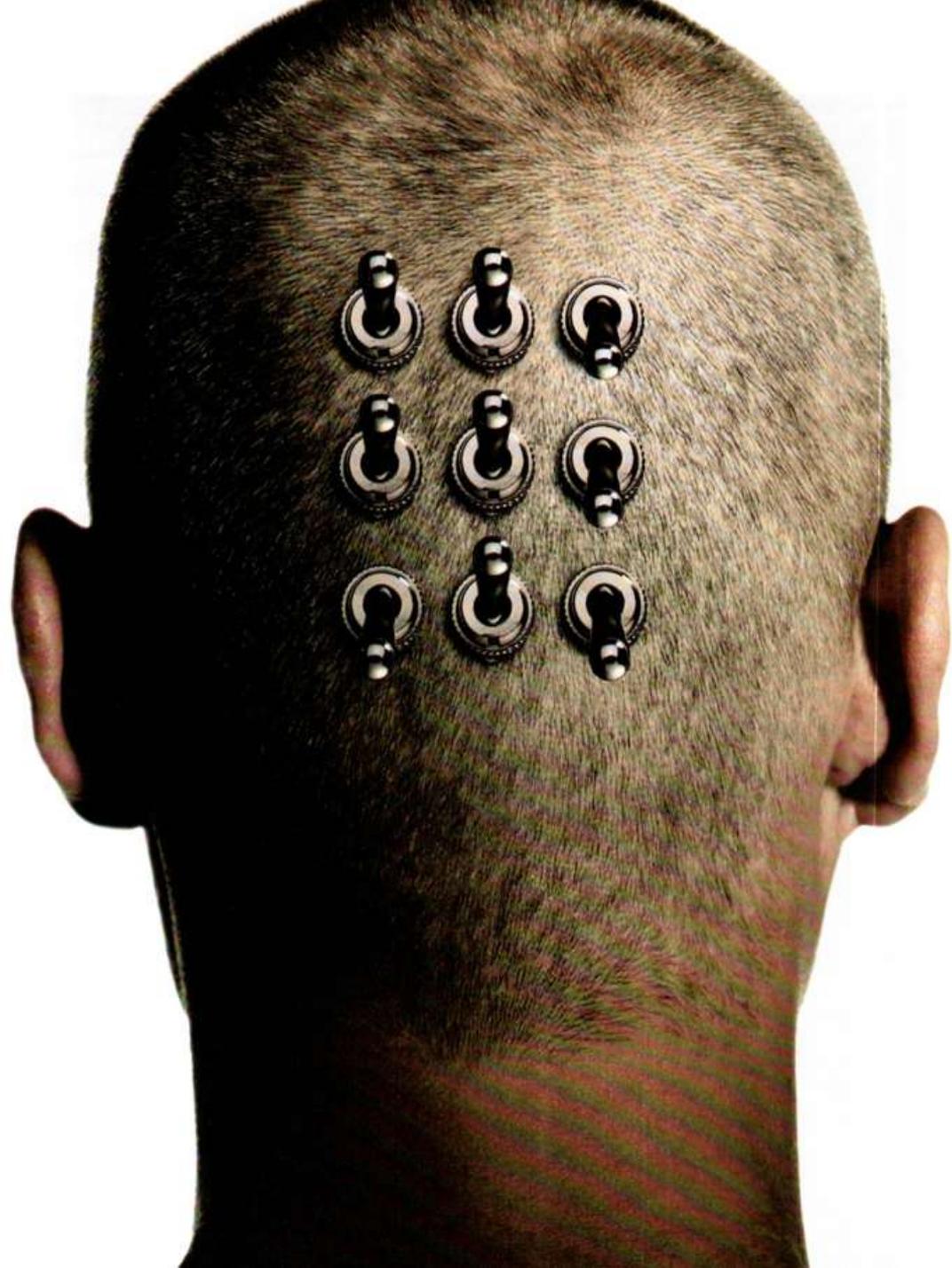
Droghe e adolescenti: il problema delle sostanze facilmente reperibili in famiglia





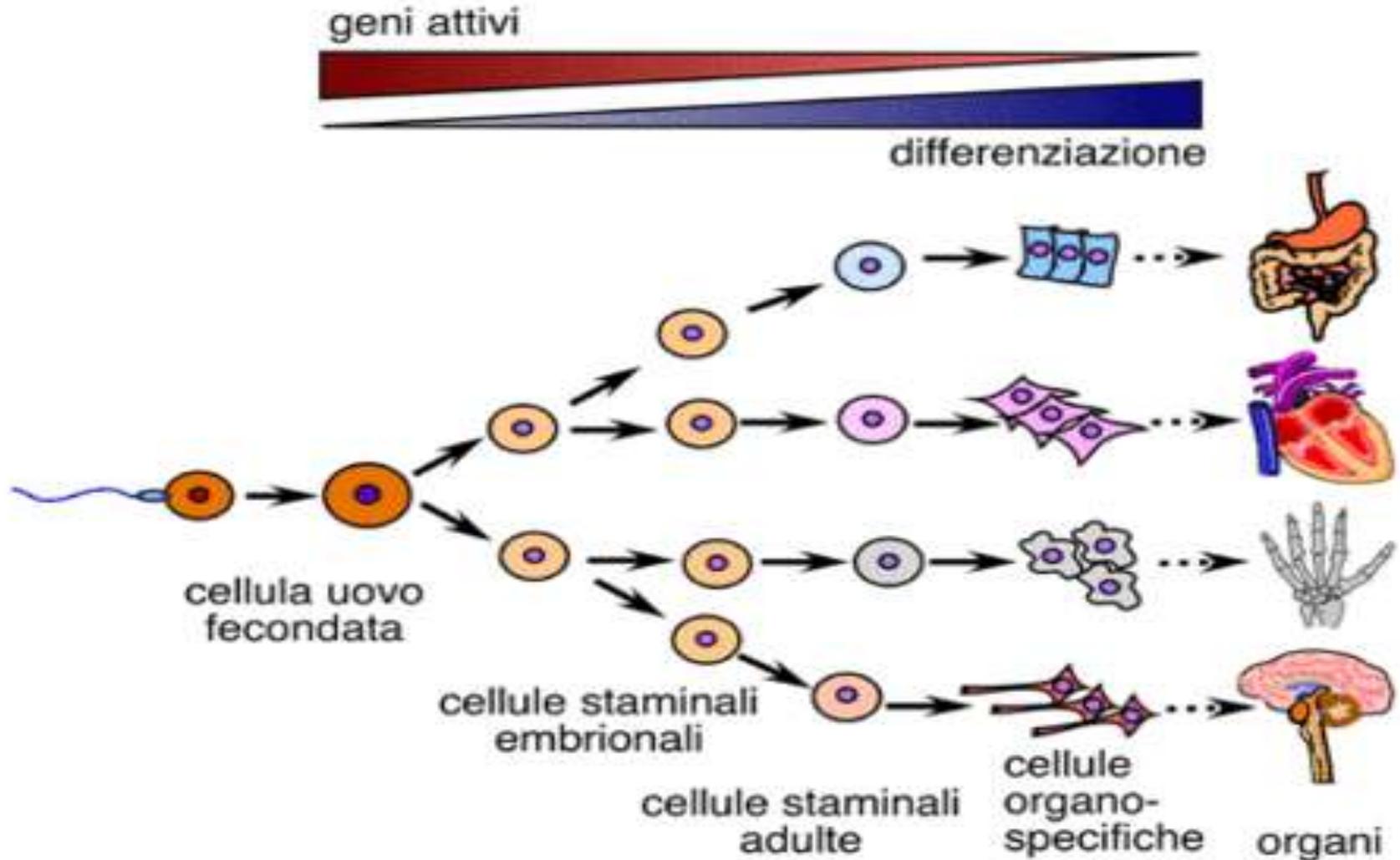
E naturalmente...





**Genetica ed
epigenetica
della
dipendenza**

L'epigenetica spiega come cellule con eguale corredo genetico possano differenziarsi in cellule epatiche, nervose, muscolari, senza poter tornare indietro (come nella dipendenza, è una strada a senso unico)



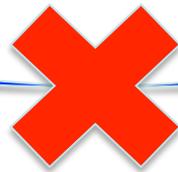
Genetica

Epigenetica

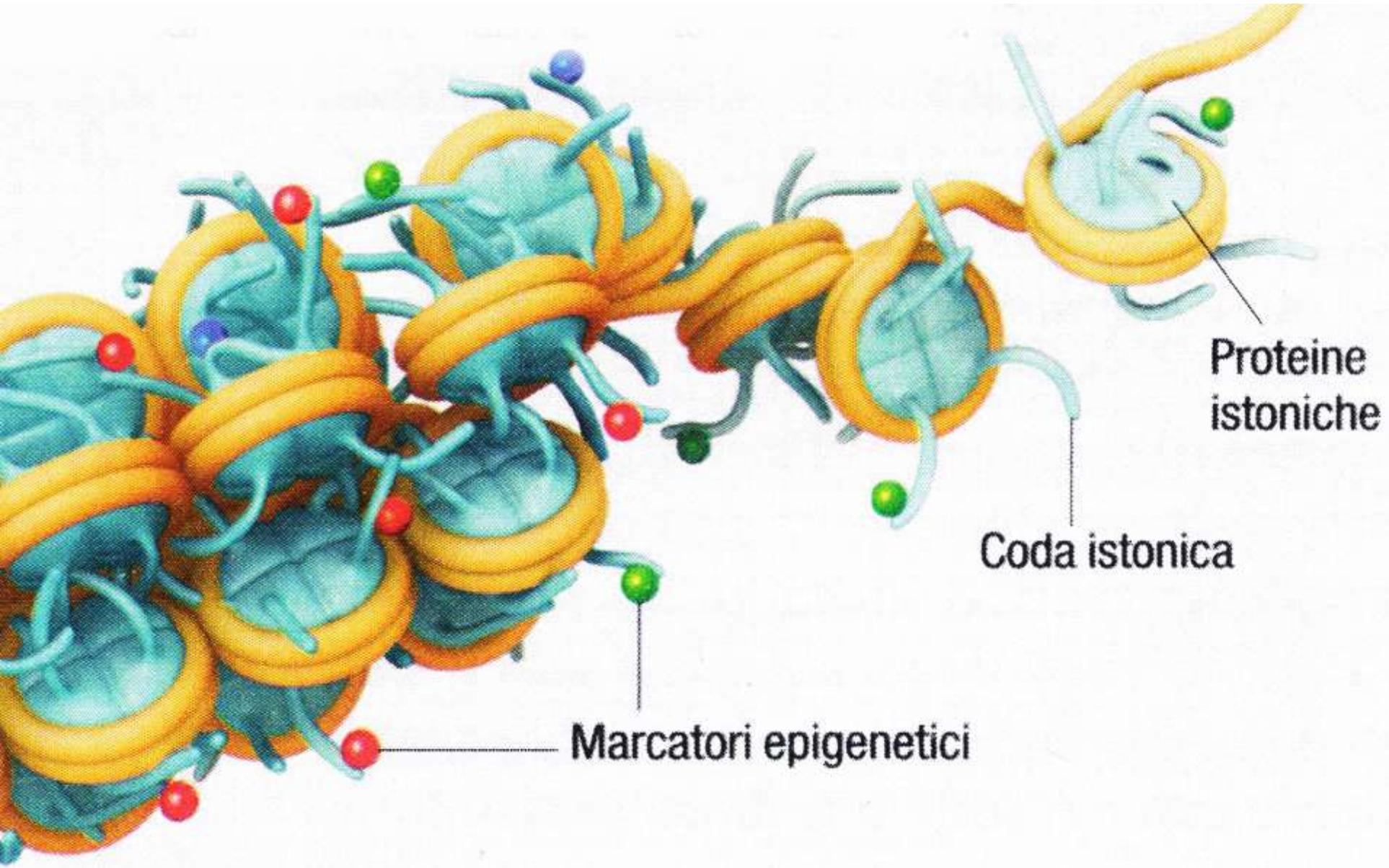


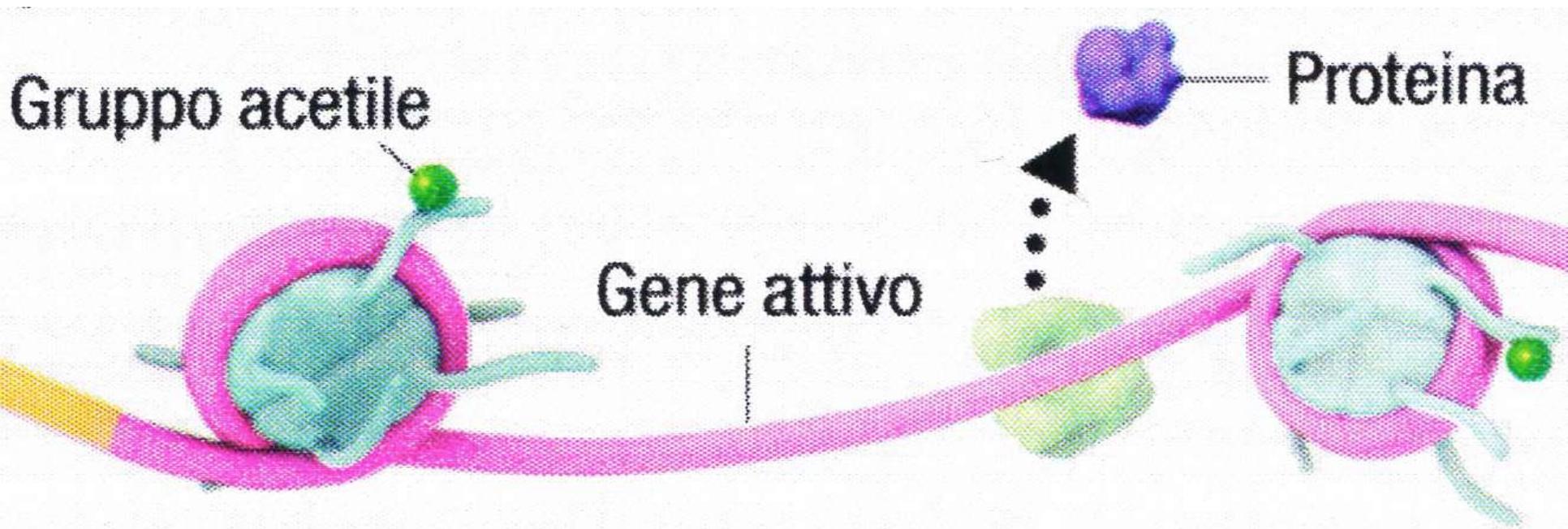
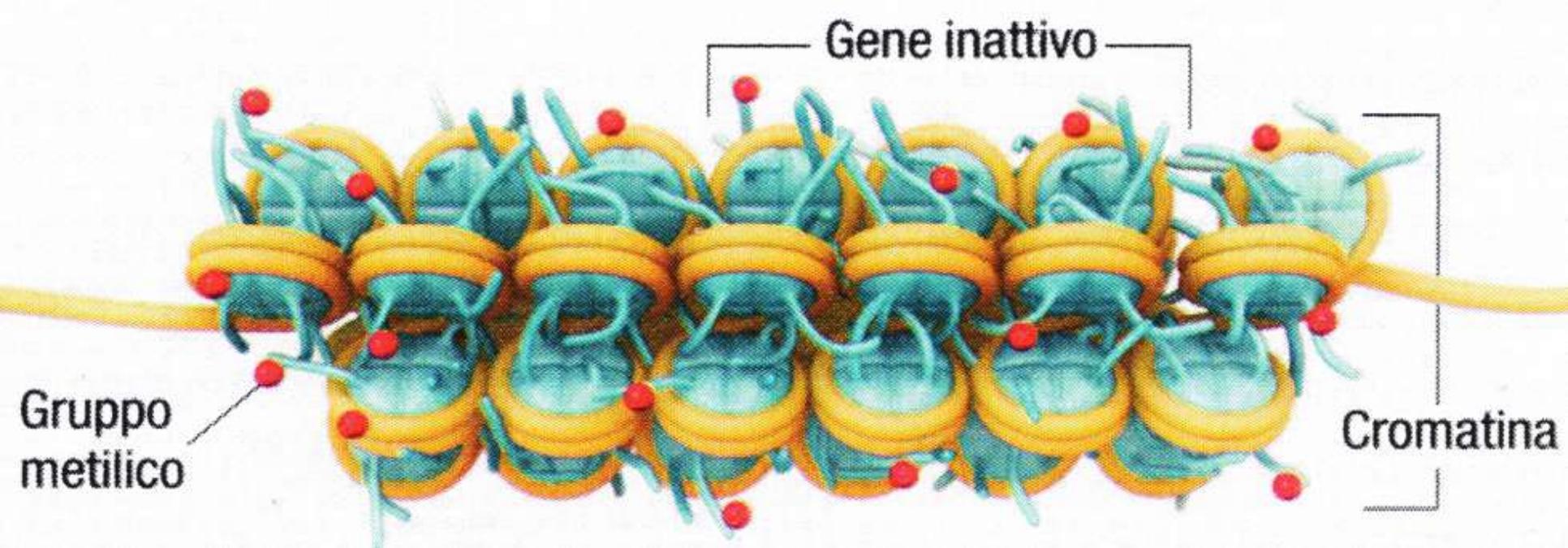
**Soggetto
predisposto al
gioco d'azzardo**

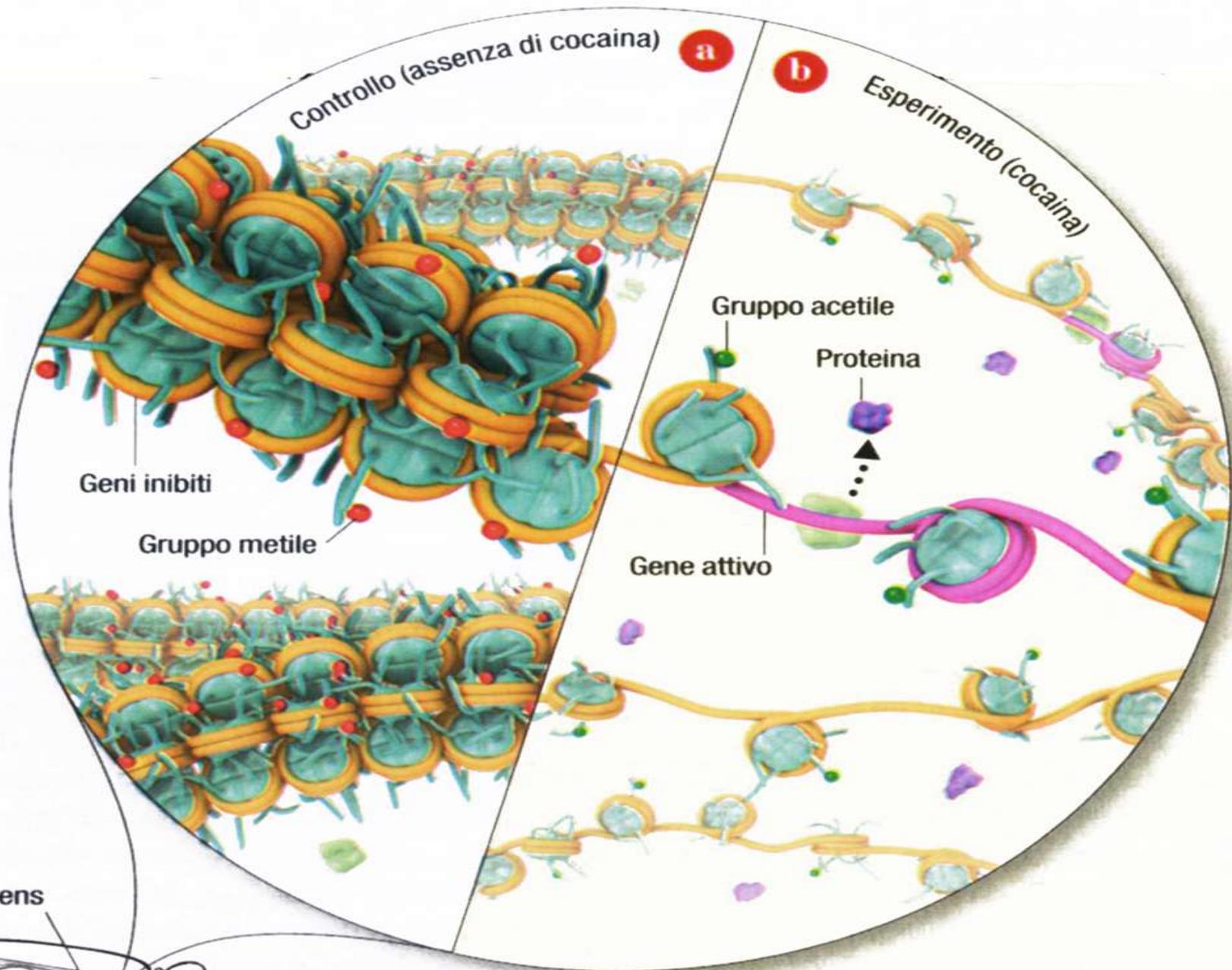
**Soggetto
dipendente dal
gioco d'azzardo**



I marcatori epigenetici si attaccano ai geni, sia sul DNA che sulle proteine istoniche attorno a cui si avvolge. Possono modificare, anche stabilmente, il comportamento del gene senza modificarne la sequenza, attivandolo o disattivandolo







Nucleo accumbens

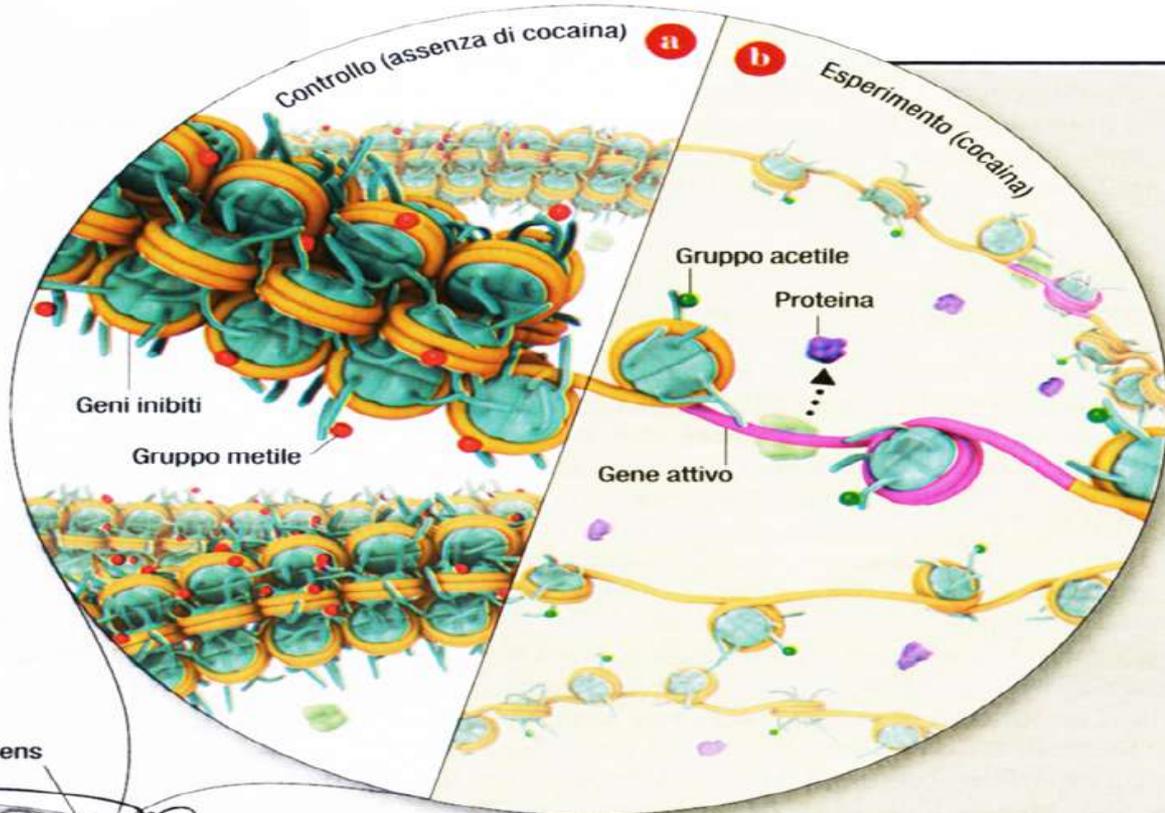


Epigenetica della dipendenza

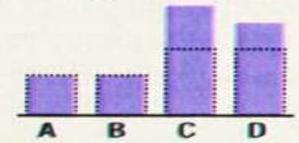
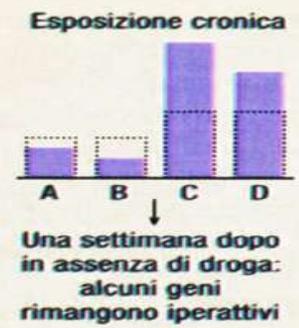
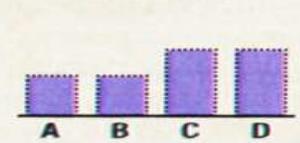
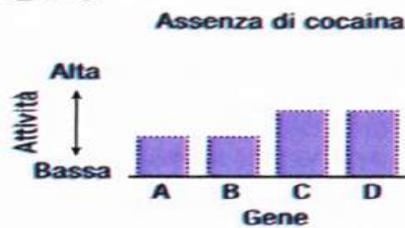
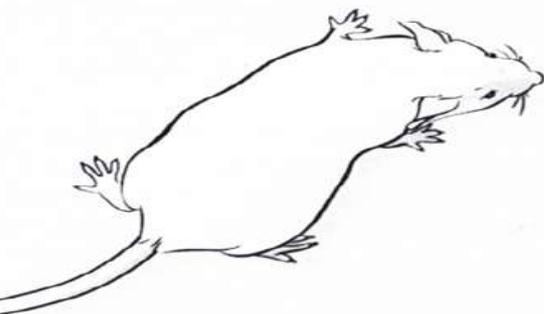
Studi sui topi hanno dimostrato che l'esposizione cronica alla cocaina sposta l'equilibrio dei marcatori epigenetici dei geni nel centro cerebrale della ricompensa. Questo cambiamento rende gli animali più sensibili agli effetti della sostanza e più inclini alla dipendenza.

Che cosa cambia?

Anche una sola dose di cocaina può modificare lo scenario epigenetico nel centro cerebrale della ricompensa. In assenza delle droghe (a), prevalgono i marcatori metilici, quindi si mantiene l'impacchettamento della cromatina e l'inattività dei suoi geni. La cocaina porta a una prevalenza dei gruppi acetile e al rilassamento della cromatina (b). A quel punto diventano attivi molti geni che codificano per proteine implicate nella risposta gratificante alla sostanza.



Nucleo accumbens



Effetti duraturi

L'esposizione iniziale alla cocaina aumenta l'attività di molti geni (rappresentati da B, C e D, a destra), ma l'attività ritorna presto al livello di base. L'esposizione cronica ha effetti più complessi: rende alcuni geni meno sensibili alla sostanza (B, all'estrema destra) e incrementa l'attività di altri geni molto più di prima (C e D), inducendone alcuni a rimanere iperattivi per un tempo insolitamente lungo.

E' l'epigenetica a far si che una volta instaurata la dipendenza non sia più possibile tornare ad un uso controllato, e a rendere sempre più rapida la progressione delle ricadute

