

## **Ruolo della stimolazione sonora nella riprogrammazione delle connessioni cerebrali**

Role of sound stimulation in reprogramming brain connectivity.

Chaudhury S(1), Nag TC, Jain S, Wadhwa S. J Biosci. 2013 Sep;38(3):605-14.

### **Introduzione.**

Il suono, a intensità ottimali per un breve periodo di tempo, potrebbe agire come stimolo uditivo per stimolare diverse funzioni cerebrali. *Gottlieb* ha stabilito che gli stimoli uditivi hanno un ruolo determinante nel modellare l'apprendimento percettivo negli uccelli. Sempre negli uccelli, ha dimostrato che la stimolazione uditiva modifica le preferenze visive.

Sono state anche dimostrate alterazioni morfologiche e biochimiche nelle vie uditive dei polli in seguito a stimolazione sonora prenatale. Vengono poi sono riportati diversi altri esempi per introdurre che la review si occuperà del ruolo della stimolazione uditiva come stimolo sensoriale nella modulazione di varie funzioni cerebrali, soprattutto apprendimento e memoria, durante il periodo prenatale negli uccelli. Questi ultimi costituiscono un buon modello per funzioni simili nel cervello dei mammiferi.

### **Fattori ambientali come stimolo per lo sviluppo cerebrale.**

Lo sviluppo cerebrale è un fenomeno complesso che comprende l'interazione fra i geni e l'ambiente. Ogni alterazione o manipolazione di questa interazione può portare a modificazioni dei circuiti neurali.

Più precocemente vengono indotte le modificazioni esperienza-dipendenti della connettività neurale più saranno influenti nel successivo sviluppo. Ciò può condurre ad una plasticità a lungo termine che consente una fine sintonizzazione adattativa anche quando gli animali sono esposti a condizioni avverse come per esempio lo stress.

*Cancedda e colleghi* e *Sale e colleghi*, in lavori del 2004, hanno dimostrato che l'arricchimento sonoro ambientale provoca un aumento nei livelli della neurotrofina BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) nella corteccia visiva, la quale ha un ruolo fondamentale nella plasticità neuronale durante lo sviluppo. Inoltre l'arricchimento sonoro ambientale nelle prime fasi della vita è in grado di ridurre i livelli di corticosterone sierico e quindi di attenuare l'ansia e l'irritabilità nei ratti (*Ma et al.* 2011). Prosegue poi l'enunciazione di lavori sull'impatto dell'arricchimento ambientale, sottolineando l'importanza giocata dagli stimoli sonori ambientali positivi sul pattern di sviluppo di diverse regioni cerebrali correlate all'apprendimento ed alla memoria. La sempre maggiore comprensione di questi meccanismi, concludono, dovrebbe chiarire anche il ruolo giocato dai fattori ambientali nel plasmare la risposta comportamentale individuale.

### **Suono come stimolo sensoriale.**

È stato dimostrato che il suono ha effetti fisiologici sulla pressione sanguigna, sul ritmo cardiaco e sulla connettività neurale (*Knight e Rickard* 2001). In pazienti affetti da sindrome dello spettro autistico, in seguito a stimolazione sonora, è stato visto un aumento dell'emoglobina ossigenata a livello della rete vascolare delle cortecce temporali e prefrontali (*Funabiki et al.* 2012).

È stato proposto che l'ascolto di musica faciliti la neurogenesi a livello ippocampale, la rigenerazione e la riparazione dei nervi attraverso la modulazione della secrezione di ormoni steroidei grazie, essenzialmente, alla plasticità cerebrale.

In un lavoro del 2003, *Ziabreva* e colleghi hanno mostrato come la vocalizzazione materna sia in grado di modificare l'esperienza emotiva avversa nell'*Octodon degus* - il ratto dalla coda a

spazzola. Perciò c'è la possibilità che la stimolazione uditiva possa influenzare la plasticità neurale durante il periodo pre- e peri-natale.

Oltre alla via uditiva, la stimolazione sonora ha profondi effetti anche su altre regioni cerebrali durante la vita adulta, fra cui l'attivazione di segnali emotivi a livello dell'amigdala (*Wallentin et al. 2011*), attraverso la modificazione della neurogenesi ippocampale (*Jáuregui-Huerta et al. 2011*) e la riduzione della correlazione al rumore nella corteccia prefrontale dei ratti (*Ghim et al. 2011*). Anche questo paragrafo viene concluso sottolineando la necessità di ulteriori studi per fornire chiare evidenze sperimentali dei meccanismi di queste manipolazioni.

#### Sviluppo delle vie uditive e stimolazione sonora negli uccelli.

Nei polli, il sistema uditivo diviene funzionante prima della nascita, perciò sono in grado di percepire suoni esterni durante il periodo prenatale. Diversi studi mostrano che le vie uditive dei polli sono plastiche e vanno incontro a modificazione in relazione alla stimolazione sonora prenatale.

La stimolazione uditiva prenatale sotto forma di suoni specie-specifici o sotto forma di stimolazione musicale aumenta la dimensione dei neuroni e il volume dei nuclei uditivi truncali così come del *nidopallidum mediorostrale* e dell'*iperpallium ventrale*. Inoltre a livello dei nuclei uditivi truncali è stato osservato un significativo aumento dell'espressione di varie proteine sinaptiche (*Alladi et al. 2002*) e del gene precoce *c-fos* (*Alladi et al. 2005*) in seguito a stimolazione acustica prenatale.

Ancora, studi comportamentali hanno mostrato un'augmentata preferenza da parte dei polli neonati verso la voce della loro madre anche quando stimolati con altri suoni specie-specifici o suoni complessi come la musica del sitar.

#### **Importanza del suono negli umani.**

La capacità di udire è una funzione importante di per sé, oltre a costituire un fattore fondamentale per la capacità di parlare, e sviluppare abilità comunicative.

Negli umani, la capacità di udire inizia in utero nel terzo trimestre quando vi è un aumento dell'attività cerebrale corticale in risposta a suoni specie-specifici.

Gli studi menzionati nella review indicano una risposta preferenziale a suoni che compaiono in epoca prenatale e suggeriscono l'influenza positiva degli stimoli sonori pre- e postnatali nel dar forma al comportamento sociale ed emotivo attraverso la modulazione del sistema uditivo.

Vengono poi segnalati alcuni studi già noti sul fatto che l'attività musicale sia in grado di modificare l'attività di scarica neuronale e aumentare l'abilità corticale nel sviluppare funzioni come il ragionamento spaziale.

Il training musicale negli adulti umani provoca plasticità funzionale a livello ippocampale (*Herdener et al. 2010*). La dissertazione prosegue quindi sull'effetto positivo della musica nell'apprendimento, in particolare dell'aritmetica, in caso di ritardo mentale, ma anche in persone anziane e in pazienti con Alzheimer.

Conclude sottolineando l'importanza di alcune caratteristiche che deve avere lo stimolo musicale, quali il livello di pressione sonora, la larghezza della banda, l'intensità e la frequenza, per ottenere i risultati preannunciati.

#### **L'ippocampo e la sua connessione con le vie uditive.**

L'ippocampo aviario è omologo a quello dei mammiferi sulla base della topografia, delle origini di sviluppo e nel suo ruolo nell'elaborazione della memoria spaziale.

Nei ratti, un danno del sistema vestibolare ha un impatto a lungo termine sulla funzione elettrofisiologica e neurochimica dell'ippocampo (*Smith et al. 2005*).

### Alterazione delle vie molecolari in seguito a stimolazione sonora.

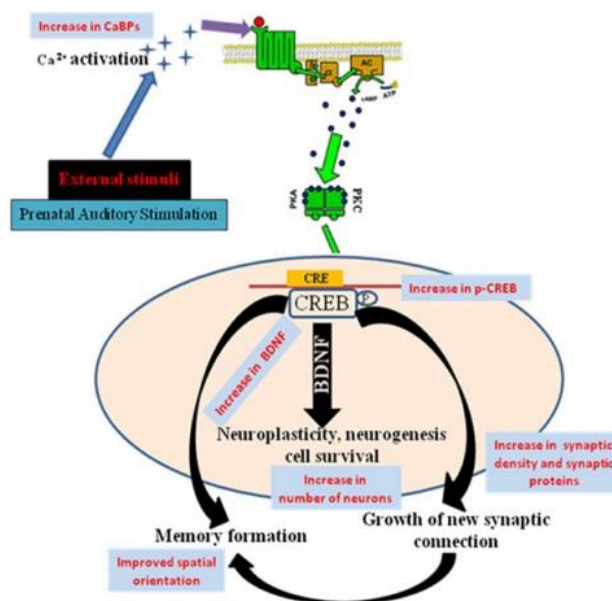
L'esposizione alla musica migliora l'apprendimento della 'prova del labirinto' nei ratti adulti e nei topi. Nel periodo perinatale, incrementa le performance di apprendimento alterando il segnale BDNF/TrkB nel topo. Si riscontra un significativo aumento dell'espressione della neurotrofina BDNF e dei livelli dell'mRNA della TrkB nella corteccia prefrontale, nell'amigdala e nell'ippocampo di topi e ratti.

L'esposizione alla musica durante la gestazione provoca un aumento della neurogenesi nell'ippocampo e migliora le capacità di apprendimento spaziale nei ratti neonati, mentre l'esposizione a rumore causa ritardo di crescita, diminuzione della neurogenesi nell'ippocampo e difficoltà nelle abilità di apprendimento spaziale nei ratti neonati. La stimolazione sonora durante il periodo prenatale porta ad un aumento delle Proteine Leganti il Calcio nell'ippocampo del pollo, il quale potrebbe stimolare la via di segnale Calcio-dipendente importante per la plasticità neuronale e per avviare l'iniziale sviluppo delle funzioni ippocampali, sempre nei polli. Infatti, l'attivazione di questa via fa aumentare l'espressione e la fosforilazione proteica del fattore di trascrizione CREB (cAMP response element-binding) che porta ad un aumento dell'espressione del BDNF, un cambiamento che potrebbe favorire la sopravvivenza neuronale, la crescita dendritica e la plasticità sinaptica nell'ippocampo dei polli.

La stimolazione sonora prenatale provoca altresì un aumento della densità sinaptica e delle proteine sinaptiche nell'ippocampo dei polli, il che, probabilmente, conduce ad un aumento della plasticità nei gruppi di animali stimolati, evenienza che potrebbe influenzare la connettività a lungo termine.

La stimolazione sonora prenatale favorisce anche l'apprendimento spaziale e le preferenze percettive nei polli neonati.

Perciò, nei polli, la stimolazione sonora può innescare la via di segnale Calcio-dipendente, la quale a sua volta può innescare connessioni dirette ed indirette nella via uditiva del cervello aviario. Ciò può condurre all'attivazione di neuroni ippocampali, che sono connessi alla via uditiva e potrebbero avere un ruolo cruciale nell'influenzare le funzioni ippocampali come l'apprendimento e la memoria.



### Ruolo della stimolazione sonora in varie patologie ed effetto della stimolazione sonora (rumore).

La musica ha effetti benefici sulla nausea, l'ansia e la depressione, l'ischemia cerebrale e sulla percezione del dolore. Ha una positiva influenza sui disturbi dello spettro autistico.

È stata introdotta come trattamento per i disturbi comportamentali causati dall'Alzheimer, dalla demenza senile e dai disturbi schizofrenici. Aumenta la coordinazione motoria nei pazienti col Parkinson.

Nei ratti modello di trauma cerebrale, l'ambiente arricchito in combinazione alla stimolazione sonora conduce ad un miglior recupero rispetto ai ratti esposti soltanto all'ambiente arricchito e/o alle cure standard. L'esperienza musicale altera i mediatori neurochimici: endorfine, endocannabinoidi, dopamina e ossido nitrico.

Riassumendo, la stimolazione uditiva nel range dell'udibile può far emergere cambiamenti positivi in pazienti affetti da diversi disturbi cerebrali.

D'altro canto, il suono inteso come rumore ha effetti nocivi sulla connettività cerebrale, il che conduce a diverse condizioni patologiche. Il rumore riduce l'attività ippocampale, aumenta il livello di corticosterone e, a lungo termine, riduce la proliferazione delle cellule ippocampali; causa un indebolimento della memoria spaziale, probabilmente distruggendo i recettori NMDA.

### **Conclusioni**

La stimolazione uditiva sotto forma di voce materna o musica, può innescare meccanismi di funzionalità cerebrale fra cui l'apprendimento e la memoria. D'altra parte, il suono può avere un effetto dannoso se ad alto volume o sotto forma di stimolo spiacevole, per esempio un forte rumore.

È importante comprendere la natura della stimolazione sonora associandola ai periodi critici di sviluppo, durante i quali il suono influenza la struttura e la funzione cerebrale in varie specie: poiché la stimolazione sonora può modificare la connettività neurale nelle fasi precoci della vita e quindi incrementare le funzioni cognitive superiori oppure riparare connessioni danneggiate come accade in vari disturbi neurologici e condizioni patologiche.

Inoltre, il piacere del suono è legato alle emozioni: potrebbe essere un fattore da utilizzare efficacemente per il trattamento delle patologie secondarie in molte condizioni psichiatriche.

L'effetto della stimolazione sonora potrebbe essere associato all'aumento dell'espressione di molte vie neurochimiche cerebrali. Prima fra tutte, la via della neurotrofina BDNF/tirosin-kinasi.

## Nota di approfondimento sul BDNF (BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR)

Numerosi studi hanno ormai dimostrato la necessaria presenza di BDNF per la funzionalità del cervello adulto.

**BDNF** è una neurotrofina, una proteina coinvolta nella sopravvivenza e nel differenziamento neuronale, nella plasticità sinaptica, nella formazione delle sinapsi e nella neurogenesi del cervello adulto. A questa famiglia di proteine appartengono oltre a BDNF anche NGF (nerve growth factor), NT3 e NT4 (neurotrophins 3 e 4).

Pertanto BDNF come le altre neurotrofine influenza le fasi di sviluppo e maturazione del sistema nervoso centrale.

Numerosi sono gli effetti conosciuti di BDNF sui neuroni:

- Regola il numero delle sinapsi: attraverso la promozione della sinaptogenesi, la stabilizzazione delle sinapsi esistenti e influenzando lo sviluppo delle nuove, BDNF regola la presenza delle sinapsi dei neuroni.
- Regola la dinamica delle vescicole sinaptiche: è stato osservato che nell'ippocampo una riduzione dei livelli di BDNF riduce il numero delle vescicole sinaptiche.
- Regola la trasmissione sinaptica: gli stessi studi riportano che la riduzione delle vescicole sinaptiche in ippocampo altera la trasmissione stessa.
- Promuove la formazione del complesso SNARE: BDNF determina la formazione del complesso SNARE (solubile N-ethylmaleimide-sensitive fusion protein-attachment protein receptor) composto da proteine attaccate alla membrana cellulare che favoriscono la formazione delle vescicole contenenti i neurotrasmettitori e la loro esocitosi.
- Regola la produzione di recettori: a livello post sinaptico BDNF è necessario per controllare l'espressione dei recettori per i neurotrasmettitori.
- Controlla la formazione dei circuiti nervosi: le neurotrofine regolano la formazione, la maturazione e la preservazione dei circuiti nervosi attraverso vari meccanismi.
- Sviluppa la plasticità neuronale: attraverso le neurotrofine ed in particolare BDNF i neuroni sono in grado di sviluppare variazioni persistenti alle risposte che fanno seguito agli stimoli sinaptici ai quali sono sottoposti; questo processo è definito plasticità neuronale ed è alla base di fenomeni quali apprendimento e memoria. Questa capacità viene determinata attraverso variazioni dell'ampiezza del potenziale postsinaptico in risposta ad uno stimolo costante.
- Risposta agli insulti neuronali: gli insulti cerebrali rappresentano qualunque evento che può compromettere la funzionalità dei neuroni come i traumi cranici, l'ischemia, il coma ipoglicemico, neurotossine e altri; in risposta a questi eventi i neuroni incrementano i livelli di BDNF che esercita pertanto un effetto neuroprotettivo.

Il fatto che BDNF svolga un ruolo importante nella funzionalità dei neuroni implica che alterazioni della sua espressione siano correlate a varie patologie del sistema nervoso, in particolare vi sono dati sperimentali che dimostrano una sua implicazione in: epilessia, depressione, morbo di Alzheimer e morbo di Parkinson. In ratti modello animale di epilessia è stato descritto un aumento dell'mRNA e della proteina di BDNF nelle aree interessate dallo stato epilettico e questo lascia ipotizzare che BDNF potrebbe avere un ruolo neuroprotettivo in risposta allo stimolo lesivo.

Inoltre gli stessi studi rivelano che in analisi post-mortem di persone affette dalla patologia di Alzheimer si osserva una diminuzione dei livelli di BDNF in ippocampo e in corteccia parietale. Sempre gli stessi studi affermano che forme di polimorfismo del gene di BDNF producono nei soggetti portatori alterazioni della memoria e che anche le persone affette dal morbo di Parkinson presentano una ridotta espressione di BDNF in particolari aree cerebrali.