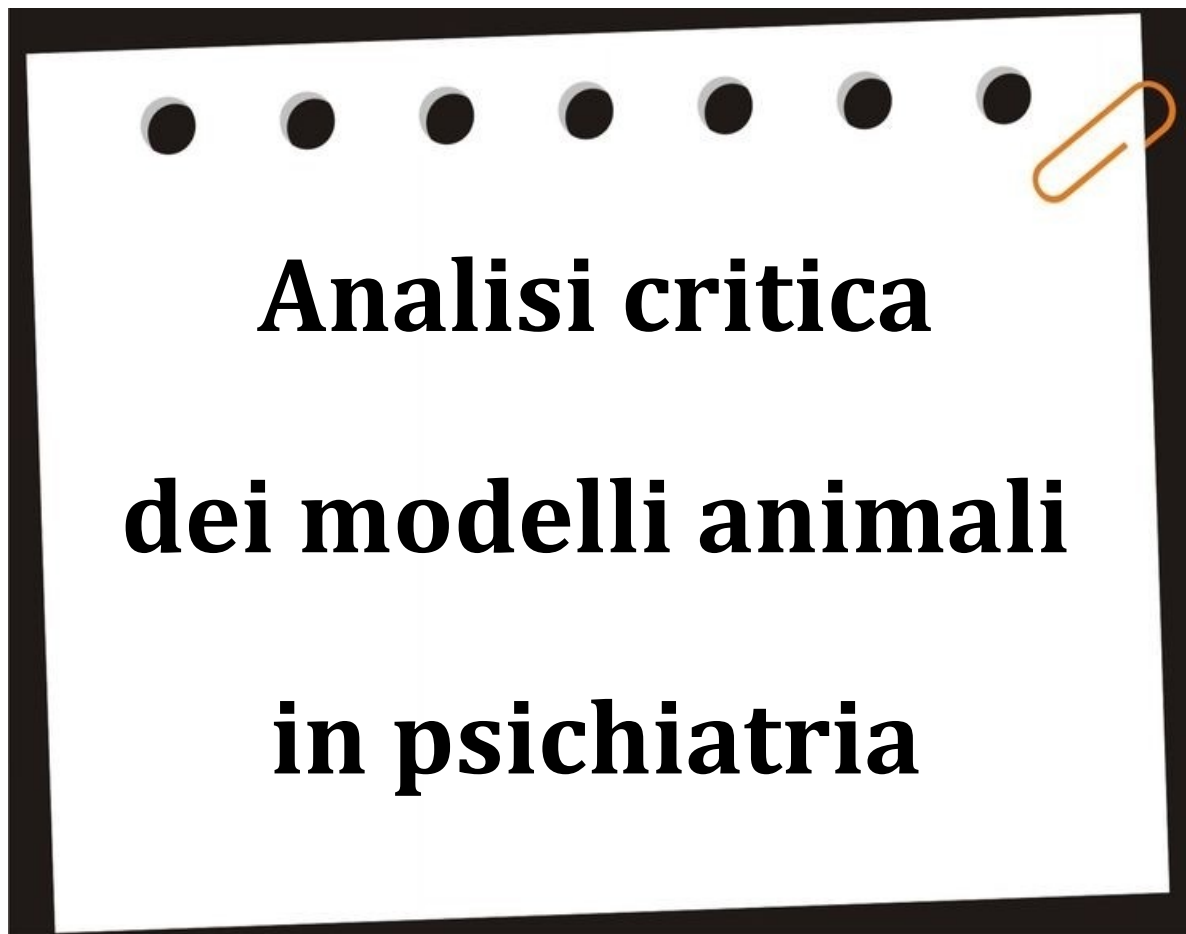




I Quaderni di OSA



www.oltrelasperimentazioneanimale.eu

Email: oltrelasperimentazioneanimale@gmail.com

 Osa Oltre La Sperimentazione Animale

ANALISI CRITICA DEI MODELLI ANIMALI IN PSICHIATRIA

In campo psichiatrico gli animali sono utilizzati sia nella ricerca di base, sia nella ricerca applicata.

RICERCA DI BASE

In psichiatria per comprendere la malattia è indispensabile il colloquio, è quindi attraverso il linguaggio che il paziente ci può fornire gli elementi per formulare una diagnosi. È pertanto impossibile ottenere elementi utili dalla sperimentazione animale, poiché non condividiamo il linguaggio.

I ricercatori possono riprodurre negli animali grossolani modelli di un sintomo, ma non di una malattia che è la somma di più sintomi. Ciò ha portato alcuni autori a considerare uno stesso modello sperimentale utile per studiare patologie differenti.

Ad esempio Martin Selingman osservò che sottoponendo a scariche elettriche ripetute alcuni cani che non erano in grado di evitarle, questi, ad un certo punto: *“rinunciavano ad ogni tentativo di evitare lo shock elettrico e diventavano apatici ed impotenti”* (Sadock H.I., 1993). Selingman ritenne il suo modello valido per le ricerche sulla Depressione.

Invece altri autori, quali Liddell e Masserman, pensavano che un animale sottoposto a ripetuti stimoli nocivi, quali lo shock elettrico di Selingman, potesse diventare nevrotico e pertanto essere utile per studiare i Disturbi d'Ansia (Sanavio E., 1981).

I modelli sperimentali per i disturbi psichici umani consistono nell'indurre negli animali modificazioni comportamentali agendo sull'ambiente, oppure somministrando sostanze chimiche. Così gli animali sono stati posti in gabbie con il pavimento elettrificato oppure riscaldato, sono stati affamati o assetati, sono stati resi ciechi cucendo le palpebre oppure togliendogli i bulbi oculari, sono stati tagliati i baffi ai gatti, i piccoli (di varie specie) sono stati tolti alle madri e posti in luoghi bui ed isolati da qualsiasi stimolo sonoro, altri animali sono stati costretti a nuotare fino allo sfinimento.

Analizzando queste ricerche risultano assolutamente condivisibili le dichiarazioni degli psicologi Drewett e Kani secondo cui: *“...sarebbe curioso sostenere che sarebbe stato impossibile effettuare ricerche importanti su soggetti umani; come potrebbe un metodo terapeutico studiato nei cani e nei ratti e non dimostrato su volontari umani essere applicato all'uomo? Piuttosto si potrebbe affermare che lo sviluppo di terapie comportamentali sarebbe stato più rapido se la maggior parte della ricerca essenziale fosse stata effettuata su volontari umani anziché sugli animali (ad esempio si sarebbe spiegata in anticipo l'importanza dell'immaginazione)”* (Drewett R., 1981).

Analizziamo ora i diversi modelli sperimentali partendo dalla Schizofrenia.

Per porre diagnosi bisogna che siano soddisfatti alcuni criteri elencati nei manuali diagnostici. Tra questi il più utilizzato è il DSM-V (American Psychiatric Association, 2015) dove, per porre diagnosi di Schizofrenia devono essere presenti almeno due dei seguenti sintomi: deliri, allucinazioni, elquio disorganizzato, comportamento grossolanamente disorganizzato o catatonico, sintomi negativi, vale a dire appiattimento dell'affettività, alogia, abulia. Contemporaneamente deve verificarsi uno scadimento delle funzioni sociali/lavorative. Ad eccezione dell'abulia e in parte dell'appiattimento affettivo, nessuno di questi sintomi può essere indagato attraverso gli animali. Il delirio è una falsa credenza basata su una deduzione non corretta concernente la realtà esterna, sostenuta nonostante prove e l'opinione unanime contrarie. È quindi evidente come un delirio può essere comunicato solo



attraverso le parole, pertanto non è mai possibile affermare che un animale delira. Ragionamento analogo vale per le allucinazioni, che sono percezioni sensoriali in assenza di stimolazione esterna dell'organo sensoriale in questione. Qualsiasi tipo d'allucinazione, visiva, uditiva, olfattiva, può essere comunicata solo attraverso il linguaggio. Anche gli animali potrebbero percepire allucinazioni ed anzi è molto probabile che ciò avvenga, ma non potremmo mai essere sicuri del momento in cui accade questo fenomeno psicopatologico.

Riguardo al comportamento disorganizzato, ritengo sia valutabile solo nelle specie più evolute come cani, gatti e primati non umani. Questo sintomo, però, è comune a molte altre patologie, non solo psichiatriche, come ad esempio nelle demenze. Inoltre nei modelli animali è indotto dalla somministrazione di sostanze, oppure da danni al cervello provocati dagli sperimentatori e queste due condizioni, per i manuali diagnostici, escludono proprio la possibilità di porre diagnosi di Schizofrenia. L'appiattimento dell'affettività non è valutabile per quanto riguarda la componente idetica, ma solo per quella comportamentale e può essere associato all'apatia. Questi due sintomi, però, sono comuni anche nei Disturbi Affettivi e in particolare nella Depressione. Così la somministrazione di sostanze differenti, come la Reserpina, provocano gli stessi sintomi, ma non sono considerate utili per le ricerche sulla Schizofrenia.

Infine, mi sembra evidente che anche lo scadimento delle funzioni sociali e lavorative non possano essere valutate negli animali. La complessità del comportamento umano e delle relazioni interpersonali non è assolutamente paragonabile a quello degli animali, tanto meno dei roditori. Anche in questo caso l'assunzione di moltissime sostanze è in grado di interferire con i comportamenti degli esseri viventi (umani o animali). Non per questo motivo sono in grado di provocare la Schizofrenia: nessun essere umano è diventato schizofrenico solo perché ha assunto Anfetamine.

L'evidente impossibilità di ricreare negli animali i sintomi tipici della Schizofrenia, non impedisce ad alcuni studiosi di affermare l'utilità della prosecuzione delle ricerche, anche in assenza di giustificazioni razionali.

Così Jay Weiss e Clinton Kilts affermano che: *“come minimo, si può asserire che l'incapacità dei modelli animali di includere gli elementi del linguaggio, imprescindibili per l'espressione e la valutazione della Schizofrenia, rappresentano un enorme ostacolo per la realizzazione di un modello. Ciò nonostante - continuano Weiss e Kilts in maniera totalmente non consequenziale rispetto alla prima parte della loro affermazione - i potenziali vantaggi per la comprensione della neurobiologia e il miglioramento del trattamento che potrebbero derivare dallo studio di modelli validi di un disturbo così frequente e invalidante come la Schizofrenia, hanno condotto alla formulazione di diversi modelli animali”* (Weiss J.M., 2000).

Insomma, prima si afferma che esistono degli enormi ostacoli oggettivi per la realizzazione di un valido modello animale per la Schizofrenia e subito dopo si aggiunge che i potenziali vantaggi fanno proseguire su questa strada.

L'impossibilità di ottenere dati scientificamente validi per la comprensione della Schizofrenia attraverso i modelli animali è stata bene riassunta da Nancy Andreasen, considerata uno dei massimi esperti al mondo su questa patologia: *“Un aspetto fondamentale del problema è rappresentato dalla mancanza di modelli animali. Molti sintomi della Schizofrenia rappresentano alterazioni delle funzioni cognitive e comportamentali che si verificano solamente negli esseri umani, almeno ad un livello elevato di sviluppo. Poiché solo gli esseri umani sono dotati di linguaggio, non è possibile avere modelli animali per il disturbo del pensiero formale. Analogamente, anche per le allucinazioni uditive, che di solito comportano un contenuto verbale, non esistono modelli. L'ipervigilanza indotta*

dalle Anfetamine costituisce un modello poco valido per lo studio delle complesse aberrazioni del pensiero deduttivo che caratterizzano il pensiero delirante dei pazienti schizofrenici. Anche i modelli animali utilizzati dalle case farmaceutiche per testare l'efficacia terapeutica degli antipsicotici (ad esempio, catalessia, stereotipia, comportamento rotatorio) non sono validi" (Andreasen N. C., 1998). È curioso constatare come i modelli animali per le ricerche sulla Schizofrenia, come già ricordato, utilizzino sostanze chimiche come le Anfetamine o distruzioni del sistema nervoso centrale come l'ippocampo (Schmajuk N.A., 1987). I manuali diagnostici stabiliscono, invece, che per porre diagnosi di Schizofrenia bisogna verificare che il paziente non abbia assunto sostanze in grado di modificare la percezione e/o il comportamento e, inoltre, non esistano condizioni mediche (ad esempio traumi cranici) in grado di giustificare la sintomatologia. La validità, quindi, dei modelli animali per quanto riguarda la Schizofrenia è smentita dagli stessi manuali diagnostici.

Molte delle considerazioni sulle ricerche riguardanti la Schizofrenia, valgono anche per i Disturbi Affettivi (Depressione e Mania). Anche in questo caso si somministrano agli animali sostanze in grado di provocare la comparsa di sintomi simili a quelli umani. I Disturbi Affettivi, però, consistono nella contemporanea presenza di più sintomi, di cui quelli idetici sono i più significativi per giungere a una diagnosi corretta.

Nel caso della Depressione si somministra agli animali la Reserpina, una sostanza in grado di produrre inibizione dell'attività motoria, perdita di peso, modificazione della condotta alimentare e sessuale e ipotermia. Questi sintomi, però, non sono assolutamente un indice di Depressione negli esseri umani, ma, al massimo, l'equivalente di alcuni aspetti comportamentali e organici della Depressione. È invece impossibile ricreare negli animali da laboratorio sintomi quali: pensieri di morte, ridotta capacità a pensare e concentrarsi, sintomi di autosvalutazione o di colpa, tristezza, crisi di pianto, senso di vuoto, visione negativa del futuro, fino ad arrivare ai deliri di rovina e di negazione. Pertanto, l'uso della Reserpina non è assolutamente in grado di creare un modello sperimentale simile alla Depressione umana, al limite possono essere indagate in maniera molto grossolana delle modificazioni somatiche e comportamentali da somministrazione di Reserpina. Comunque resta irrisolto il problema delle differenze tra gli esseri umani e gli animali. A volte vengono usate anche altre sostanze, come la Tetrabenazina, che induce rigidità muscolare e blefaroptosi, oppure il Triptofano o il 5-idrossitriptofano che sono dei precursori del neurotrasmettitore Serotonina. Le osservazioni sull'artificialità di questi modelli sperimentali che richiedono la somministrazione di sostanze, rimangono identiche a quelle per la Reserpina.

Discorso a parte deve essere fatto per i modelli comportamentali della Depressione. In questo caso agli animali non è somministrata una sostanza, ma essi sono posti in condizioni sperimentali particolari, fisicamente o psicologicamente traumatiche, tali da provocare modificazioni che i ricercatori interpretano come segni di Depressione. All'inizio degli anni '60, presso l'Università del Wisconsin, Harry Harlow scoprì che i piccoli di scimmia rhesus separati dalle loro madri mostravano una risposta di disperazione ritenuta da lui analoga ad alcune forme di Depressione umana (Harlow H.F., 1962). Alcuni anni dopo, Seligman e Maier osservarono che cani e ratti cui erano state somministrate scariche elettriche senza possibilità di fuga, non riuscivano ad apprendere adeguate risposte alla fuga in una situazione in cui questa era possibile (Seligman M.E.P., 1967).

Da allora in poi Harlow, Seligman e molti altri ricercatori hanno compiuto esperimenti sempre più complessi e crudeli, aumentando così l'artificialità della situazione, ma non l'utilità nella comprensione della malattia. Tra i tanti possiamo ricordare quelli in cui Harlow separava scimmie rhesus dalla madre durante le prime settimane di vita. Poiché, in questo periodo la scimmia dipende

dalla madre per cibo e protezione ed anche per il calore fisico e la sicurezza emotiva, Harlow sostituì la madre con un surrogato di filo di ferro o di stoffa. Il piccolo dimostrò di preferire il surrogato rivestito di stoffa, che gli dava il conforto da contatto, rispetto al surrogato di filo metallico, che dava cibo ma non conforto. (Kaplan H.I., 1993).

Harlow “scoprì” ciò che chiunque si occupa di violenze sui minori conosce da sempre. I bambini e ancora di più i neonati, anche se maltrattati e respinti dai genitori, cercano comunque un contatto affettivo e anche fisico con questi ultimi. Harlow non ha fatto altro che confermare quanto già ampiamente dimostrato e conosciuto negli esseri umani.

Sempre Harlow inventò un altro apparecchio per studiare la Depressione che chiamò “pozzo della disperazione”. Consisteva in una camera verticale in acciaio inossidabile in cui i lati declinavano verso il basso formando un pavimento arrotondato. Harlow tenne delle giovani scimmie nel “pozzo della disperazione” per quarantacinque giorni ininterrottamente. Alla fine il ricercatore concluse che l’isolamento aveva provocato negli animali: *“un comportamento psicopatologico persistente, di natura depressiva”* (Singer P., 1991).

Dal punto di vista scientifico i sintomi prodotti non sono assolutamente corrispondenti a quelli umani. Il comportamento depressivo è prodotto in una percentuale molto maggiore negli animali rispetto a quella presente nella popolazione generale e questo risulta facilmente intuibile poiché la quantità di stress cui sono sottoposti gli animali è notevole. Inoltre, non sempre negli uomini è presente un evento stressante e comunque non così forte come negli animali. Anzi, se seguiamo sempre i criteri diagnostici dei manuali ci accorgiamo che questi modelli sperimentali non sono assolutamente riferibili alla Depressione. Questa patologia, infatti, si manifesta molto spesso senza una causa scatenante evidente. Quando invece questa è presente, soprattutto se molto traumatica, dobbiamo porre altre diagnosi, come quelle di Disturbo dell’Adattamento con Umore Depresso oppure Disturbo Post-Traumatico da Stress o Disturbo Acuto da Stress.

Infine, questi sintomi indotti artificialmente negli animali regrediscono rapidamente se reintrodotti in un ambiente normale. Questo non avviene negli esseri umani, non solo nei casi di Sindrome Depressiva, ma anche quando è presente una reazione depressiva ad un evento traumatico.

L’artificiosità della vita del laboratorio rende, inoltre, inutilizzabili le osservazioni anche se riferite alle stesse specie animali, ma in condizioni di libertà. Sono quindi condivisibili le parole di Stefano Govoni, secondo cui: *“è evidente, a questo punto, l’inadeguatezza dei modelli sperimentali animali, soprattutto nel caso dell’animale allevato per la sperimentazione, che vive in un ambiente molto povero di stimoli, senza esercitare quelle attività (ricerca del cibo, procreazione, dominio di un territorio) proprie dell’animale libero e quindi non sottoposto ad una pressione ambientale selettiva”*. E lo stesso Govoni propone altri percorsi di ricerca: *“Un aspetto da sottolineare delle nuove indagini è l’apertura a tutta una serie di modelli di studio che vanno ben oltre i classici roditori da laboratorio e che spaziano dalle colture cellulari e degli organismi inferiori - come alcuni insetti che possono essere più facilmente manipolati geneticamente - all’osservazione di specie animali nel loro ambiente naturale, per meglio valutare l’impatto di quest’ultimo in una situazione lontana dall’artificiosità del laboratorio”*. (Govoni S., 1996).

La mancanza dei più elementari criteri di scientificità dei modelli animali, per quanto riguarda le patologie psichiatriche, è stata persino riconosciuta da uno dei più famosi studiosi, Steven Maier, già precedentemente ricordato per le sue ricerche sull’impotenza appresa. Alle fine della sua carriera, infatti, Maier affermò che: *“Si può sostenere che non c’è sufficiente accordo sulle caratteristiche, la neurobiologia, l’induzione e la prevenzione/cura della depressione, perché si possa dare significato*

ad un paragone del genere... Sembra perciò improbabile che il senso di impotenza appresa possa in qualunque modo costituire un modello della depressione” (Maier S., 1984).

L'altra faccia dei Disturbi Affettivi, è rappresentata dalla Mania, ossia da quella condizione di umore eccessivamente euforico, durante la quale le persone perdono la capacità di porsi in maniera critica ed equilibrata nei confronti della realtà. La conseguenza è una serie di sintomi quali: autostima ipertrofica o grandiosa, diminuito bisogno di sonno, maggiore loquacità, fuga delle idee o pensieri che si succedono rapidamente, distraibilità, aumento dell'attività finalizzata, agitazione psicomotoria, eccessivo coinvolgimento in attività ludiche che hanno un potenziale di conseguenze dannose, fino ad arrivare ai deliri di onnipotenza. Anche nella Mania, quindi, la quasi totalità dei sintomi, essendo di tipo idetico, non è valutabile o, più verosimilmente, non si verifica negli animali.

Nonostante ciò, diversi ricercatori continuano a somministrare Anfetamine nel tentativo di creare modelli sperimentali per la Mania. Queste sostanze producono stereotipia, ritiro sociale, aggressività, aumento dell'attività motoria e ipervigilanza. Mancano, ovviamente, tutti i sintomi legati all'ideazione. Inoltre i disturbi maniacali sono ciclici e ricorrenti. Invece i comportamenti simil-maniacali indotti negli animali sono persistenti fino a quando somministriamo le Anfetamine. Inoltre, questi modelli sperimentali sono considerati validi sia per le ricerche sulla Mania che sulle psicosi schizofreniche, pur essendo queste due forme patologiche completamente differenti, sia da un punto di vista sintomatologico, che nosografico, che farmacoterapeutico. Anche in questo caso, come per la Schizofrenia, per porre diagnosi di Episodio Maniacale bisogna escludere l'assunzione di sostanze psicoattive, come sono proprio le Anfetamine.

Passiamo ora alle Nevrosi o Disturbi d'Ansia. Per queste patologie sono stati creati moltissimi modelli sperimentali, il primo dei quali, quello di Pavlov è diventato celeberrimo. Il metodo classico consiste nel sottoporre un animale, relegato in uno spazio limitato, sotto l'influenza di una forte pulsione come la fame, ad uno stimolo ambivalente. L'esperimento più famoso è quello di Pavlov "cerchio-ellisse". I cani erano addestrati a riconoscere un cerchio e un'ellisse. Inoltre il cerchio era stato condizionato come stimolo positivo all'accesso al cibo e l'ellisse come stimolo negativo al cibo. In un secondo momento la forma dell'ellisse fu modificata per gradi, finché fu quasi indistinguibile dal cerchio. La risposta dell'animale divenne ambivalente e di conseguenza erano evocate simultaneamente tendenze opposte che generavano un'ansia crescente (Sanavio E., 1981).

Una variante al metodo classico è quella con stimoli nocivi che consiste nel sottoporre l'animale, costretto in uno spazio limitato, ad un gran numero di stimoli nocivi deboli (di solito scariche elettriche) o ad un minore numero di stimoli nocivi più forti, come nelle ricerche di Liddell e Masserman (Sanavio E., 1981). A seconda dei ricercatori, le scariche elettriche potevano essere somministrate attraverso il pavimento elettrificato della gabbia, oppure attraverso elettrodi direttamente impiantati nel cranio dell'animale.

Un altro modello sperimentale famoso è quello dell'impotenza appresa, sviluppato da Martin Seligman già precedentemente citato. Consisteva nel sottoporre alcuni cani ad una serie di scariche elettriche che non potevano evitare. Alla fine i cani rinunciavano ad ogni tentativo di evitare lo shock elettrico e diventavano apatici ed impotenti (Kaplan H.I., 1993). Questo modello sperimentale viene considerato valido da alcuni per le ricerche sulla Depressione, da altri per quelle sull'Ansia.

Variazioni del paradigma originario comprendono scariche, variabili e casuali, alla coda e alle zampe senza possibilità di fuga e comportamento di disperazione, come si osserva nel test che consiste nel nuotare fino allo sfinimento (Goodwin F.K., 1994). Anche il modello dell'impotenza appresa è ritenuto valido da alcuni ricercatori per i Disturbi d'Ansia, mentre per altri per i Disturbi Affettivi.

Qualunque sia il modello sperimentale utilizzato, il grado di stress provocato nell'animale è molto elevato e per nulla corrispondente alle situazioni che normalmente provocano i Disturbi d'Ansia negli esseri umani. Come nei modelli sperimentali per la Depressione, anche in questo caso la situazione che si viene a creare assomiglia molto di più a tutti quei casi di reazioni patologiche ad eventi ambientali stressanti o traumatici. Così lo psichiatra Dallas Pratt ritiene che: *“di certo questi esperimenti contribuiscono poco o punto alla comprensione della complessità dell'ansia o degli stati depressivi negli esseri umani. Se mai, questi cani torturati e terrorizzati sembrano soffrire di una reazione traumatica simile allo ‘shock da granata’ dei soldati”* (*Alternatives to pain in experimentation on animals, 1980*).

RICERCA APPLICATA

Ogni farmaco, prima di essere immesso sul mercato, deve superare un lungo iter che comprende come punto centrale la sperimentazione animale per selezionare le molecole che possiedono un'attività terapeutica e non sono tossiche. Tutti i dati che si ottengono con gli animali devono però essere confermati sui nostri simili e quindi, dopo la sperimentazione animale, la legge impone anche quella umana. Quasi mai però i dati ottenuti in laboratorio sono confermati; così farmaci che sembravano terapeutici negli animali sono inefficaci sugli esseri umani e altri efficaci manifestano gravi effetti collaterali.

La scoperta dei primi psicofarmaci (Antidepressivi Triciclici, Neurolettici butirrofenonici e fenotiazinici e Ansiolitici benzodiazepinici) è stata casuale, come affermato anche da Turan Itil del Dipartimento di Psichiatria del New York Medical College (*Itil T.M., 1983*). La Clozapina, uno dei neurolettici più efficaci, era stata ritirata dal commercio perché aveva causato agranulocitosi e morte di diversi pazienti. Tale effetto collaterale non si era verificato negli animali. Successivamente gli studi sugli esseri umani hanno provato che ripetuti prelievi ematici nelle prime settimane di terapia evidenziano il danno midollare quando non è ancora diventato irreversibile e quindi, sospendendo la somministrazione del farmaco, non subentrano gravi conseguenze. Solo dopo tali scoperte, impossibili sugli animali, la Clozapina è stata reintrodotta in commercio (*McKenna P.J., 1993*).

Rimanendo sempre nella classe degli antipsicotici, la Clorpromazina sugli esseri umani ha provocato diversi casi di tossicità epatica e a carico del sistema emopoietico, causando agranulocitosi (*Ben-Yehuda A., 1990*). Questi gravi effetti collaterali non si erano verificati nel ratto (*Castro-e-Silva Junior O., 1989*) e nelle specie animali impiegate nelle ricerche pre-cliniche, tanto che si è giunti alla conclusione che non esiste un modello sperimentale animale per l'epatotossicità della Clorpromazina (*Mullock B.M., 1983*).

È infine curioso ricordare che una delle caratteristiche principali della Clorpromazina è la sua attività sedativa, ma tale effetto non era stato riscontrato nella maggior parte degli esperimenti sugli animali (*Caldwell A., 1970*).

Sugli antidepressivi, Sitaram e Gershon affermano che: *“...quasi tutti i progressi significativi nel campo degli antidepressivi a partire dalla scoperta dell'Iproniazide e dell'Imipramina fino alla seconda generazione di antidepressivi introdotti di recente sono il risultato di acute osservazioni cliniche o scoperte casuali”* (*Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 1983*).

Sempre rimanendo nella classe degli antidepressivi, esistono diversi esempi di gravi effetti collaterali per gli esseri umani, non previsti nelle ricerche sugli animali.

La Zimelidina era stata commercializzata all'inizio degli anni '80. Nel 1982 furono segnalati 7 decessi e 300 casi di effetti collaterali di cui 60 gravi. Furono documentati casi di convulsioni, danni epatici, febbre, emicranie, neuropatia e paralisi e 8 casi di Sindrome di Guillan-Barré. L'anno successivo fu ritirato dal commercio. Nessun effetto tossico era stato evidenziato nei ratti e nei cani, nonostante fossero state somministrate dosi di 5 volte superiori rispetto a quelle considerate terapeutiche (*Mann R.D., 1982*). La Mianserina, un altro antidepressivo, ha provocato in centinaia di pazienti gravi effetti collaterali a carico del sistema emopoietico che non si erano manifestati negli animali da esperimento (*Clink H.M., 1983*).

I primi farmaci antidepressivi, ossia gli Inibitori delle Monoamminossidasi, furono scoperti casualmente nel 1962. Inizialmente l'Iproniazide era impiegata nella tubercolosi. Alcuni medici notarono che aveva anche effetti positivi sull'umore ed iniziarono ad utilizzarla anche nei casi di depressione. La sperimentazione sugli animali dimostrò l'innocuità dell'Iproniazide ma, negli esseri umani, provocò numerosi decessi a causa per suo potere epatotossico (*Boyer J., 1978*). Al contrario, negli animali da esperimento risulta teratogena, mentre nelle donne gravide non provoca malformazioni fetali, anche se ne è sconsigliato l'utilizzo (*Am. Rev. Respir. Dis., 1980*). Infine la Nomifensina aveva dimostrato nei ratti, nei cani, nei conigli e nelle scimmie una bassissima tossicità e quindi era stata autorizzata la commercializzazione. Negli esseri umani provocò gravi effetti collaterali a livello epatico e anemia e per questo motivo fu ritirata dal commercio dopo pochi mesi (*Barnard N., 1997*).

Per quanto riguarda i tranquillanti e gli ansiolitici, il primo esempio è il Talidomide, commercializzato alla fine degli anni '50 e considerato sicuro anche per le donne gravide. Nacquero però 10.000 bambini focomelici e si registrarono numerosi casi di neurite multipla tossica irreversibile accompagnata spesso da gravi parestesie (*Sjostrom H., 1973*). Così i ricercatori cercarono di verificare il rischio teratogeno negli animali da laboratorio, ma: *"In circa 10 ceppi di ratti, 15 ceppi di topi, 11 razze di conigli, 2 razze di cani, 3 ceppi di criceti, 8 specie di primati e in altre specie diversissime tra loro quali i gatti, gli armadilli, le cavie, i suini e i furetti in cui si è testato il Talidomide gli effetti teratogeni sono stati indotti solo occasionalmente"* (*Hawkins D.F. (Ed.), 1983*). Non è invece stato possibile verificare alcun rischio di parestesie o neurite nei roditori (*Sjostrom H., 1973*).

Alcuni affermano che l'esempio del Talidomide dimostrerebbe la validità della sperimentazione animale, poiché sarebbero stati compiuti pochi esperimenti prima della commercializzazione della sostanza. In realtà nemmeno gli studi successivi sono stati in grado di riprodurre negli animali i danni provocati nei feti.

Il verificarsi occasionale di un effetto collaterale in qualche specie, razza o ceppo di animali non è condizione sufficiente per evitare la commercializzazione di un nuovo farmaco. Infatti, se avvenisse ciò, nessuna nuova sostanza potrebbe essere somministrata agli esseri umani, poiché nessuna è esente da effetti collaterali in almeno una specie o una razza o un ceppo di animali.

Rimanendo nel campo dei tranquillanti, possiamo anche ricordare il caso degli Ansiolitici benzodiazepinici (Lorazepam, Diazepam, eccetera). Dopo gli esperimenti sugli animali, i ricercatori giunsero alla conclusione che questa classe di farmaci non poteva dare dipendenza e assuefazione negli esseri umani. In realtà le benzodiazepine provocano dipendenza anche a dosi terapeutiche, tanto da ritenere che nella sola Gran Bretagna esistano 500.000 persone che presentano questo problema (*Marks J., 1989*).

Risulta ancora dibattuta l'origine di tale dipendenza. Alcuni ricercatori ritengono sia fisica, altri psichica. Comunque, se la prima ipotesi fosse quella corretta, ancora una volta gli animali avrebbero dimostrato di comportarsi in maniera differente rispetto agli esseri umani. Se invece la dipendenza fosse psichica, non sarebbe possibile indagare tale sintomo negli animali, poiché il loro mondo psichico è meno complesso se paragonato ai nostri simili e comunque non esistono gli strumenti di ricerca idonei ad indagarlo.

Discorso a parte deve essere fatto per quanto riguarda gli effetti teratogeni ed embriotossici degli psicofarmaci. Analogo ragionamento può in ogni caso essere valido per qualsiasi altra classe di farmaci.

Dopo il disastro del Talidomide ogni nuova sostanza, prima di essere commercializzata, deve essere sperimentata sugli animali, anche per valutare la capacità di provocare malformazioni congenite o risultare tossica per l'embrione. Molti psicofarmaci non hanno mostrato né teratogenicità, né embriotossicità, eppure le stesse industrie farmaceutiche ne sconsigliano l'uso in gravidanza. Prendiamo ad esempio la Paroxetina nel cui foglietto illustrativo leggiamo: *“Nonostante gli studi negli animali non abbiano dimostrato alcun effetto teratogeno od embriotossico selettivo, la sicurezza della Paroxetina nella donna in gravidanza non è stata stabilita; pertanto il prodotto non dovrebbe essere utilizzato durante la gravidanza o l'allattamento se non nei casi in cui il potenziale beneficio superi il possibile rischio...”*.

Quindi nel caso degli studi sugli animali per la valutazione dei potenziali teratogeni ed embriotossici nei farmaci le stesse industrie farmaceutiche ammettono di non fidarsi.

La Commissione per l'efficacia e per la sicurezza dei farmaci della Comunità Europea ha stilato un elenco di farmaci per i quali sono stati segnalati casi di tossicità riproduttiva negli animali, ma non negli esseri umani.

Per le Benzodiazepine sono: Camazepam, Clorazepato dipotassico, Flurazepam, Halazepam, Medazepam, Nordiazepam e Pinazepam; per gli Antidepressivi: Maprotilina e Melitracene; per i Neurolettici: Sulpiride e Levomepromazina (Bonati M., 1994).

Secondo il dottor Hawkins, Professore di Ostetricia e Ginecologia: *“Sembra che la stragrande maggioranza degli studi perinatali a carattere tossicologico sia intesa a conferire tutela medico-legale alle case farmaceutiche e protezione politica agli enti di regolamentazione ufficiali, anziché fornire informazioni che potrebbero essere importanti per la terapeutica negli esseri umani”* (D.F. Hawkins (Ed.), 1983).

La potenziale tossicità dei farmaci per decenni è stata valutata mediante il test della Lethal Dose 50 (Dose Letale 50) che consisteva nel somministrare dosi crescenti della sostanza in studio fino a determinare la morte del 50% degli animali utilizzati. Quanto più il valore è alto, tanto più la sostanza dovrebbe essere sicura, quanto più è basso, tanto maggiore dovrebbe essere la sua tossicità. Attualmente si preferisce il Test della Fixed Dose nel quale la dose da somministrare agli animali è fissata a priori.

Ogni test per avere un valore scientifico deve essere standardizzato, ossia applicato sempre alla stessa maniera e nelle stesse condizioni, ma nel caso della LD50 ciò non avviene. Così per ogni farmaco sono stati utilizzati animali differenti e in numero differente. In alcuni casi è indicata una specie, in altri due, in altri ancora tre o quattro, ma, a volte non ne è indicata nessuna.

Non esiste inoltre una sola molecola in cui due specie differenti possiedono lo stesso valore. Anzi, a volte una specie presenta valori anche di decine di volte superiori ad un'altra. Ad esempio, il

neurolettico Tioridazina: nel ratto l'LD50 è di 1060, ma se utilizziamo il coniglio, l'LD50 diminuisce a 26.

Nel caso dell'ansiolitico Clobazam, specie filogeneticamente affini possiedono LD50 molto differenti (ratto 6000 e cavia 109) e, al contrario, specie filogeneticamente tra loro più lontane possiedono LD50 più simili (coniglio 320 e cavia 109).

Si potrebbe così concludere con l'opinione di due autori non contrari alla sperimentazione animale: *“Per quanto riguarda i disturbi a carico del S.N.C., i modelli comportamentali negli animali sono spesso scarsamente indicativi dello stato di malattia presente nell'uomo. Inoltre molti di questi modelli sono stati “validati” retrospettivamente, utilizzando farmaci conosciuti ed osservandone l'effetto sul modello animale... Di conseguenza non sorprende per niente che nella maggior parte dei casi, questi modelli siano stati inefficaci per l'identificazione di trattamenti farmacologici realmente innovativi”* (Bellantuono C., 1994).

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

Alternatives to pain in experimentation on animals, New York, Angus Archives, 1980

American Psychiatric Association, Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, V ed., Raffaello Cortina Editore, 2015

Am. Rev. Respir. Dis. vol. 122, p. 65, 1980

Andreasen N. C. e altri, I meccanismi neurali dei fenomeni mentali, in “Schizofrenia. Dalla mente alle molecole”, Andreasen N.C., Centro Scientifico Editore, 1998

Barnard N. e Kaufman S., Scientific American, n. 276, pp. 83-85, febbraio 1997

Bellantuono C. e Tansella M., Gli psicofarmaci nella pratica terapeutica, III ed., Il Pensiero Scientifico, pag. 27, 1994

Ben-Yehuda A. e altri, Israeli Journal of Medical Sciences, vol. 8, pp. 449-45, 26 agosto 1990

Bonati M., Psicofarmaci e gravidanza, in “Gli Psicofarmaci nella pratica terapeutica”, III ed., Il pensiero Scientifico, 1994

Boyer J., in Clinical Pharmacology: Basic Principles in Therapeutics, 2nd ed., Eds. K.L. Melmon & H.F. Morelli, McMillan, 1978

Caldwell A., Origins of Psychopharmacology, Springfield, C. Thomas, 1970

Castro-e-Silva Junior O. e altri, Braz. J. Med. Biol. Res, 22 (3), pp. 351-353, 1989

Clink H.M., British Journal of Clinical Pharmacology, vol. 15, pp. 291-293S, 1983

Drewett R. e Kani W. in Animals in Research, D. Sperlinger, Wiley, 1981

Goodwin F.K. e Jamison K.R., Malattia Maniaco-depressiva vol. II, pag. 371, Mc Graw-Hill Libri Italia SRL, 1994

Govoni S., Biologia dell'invecchiamento e basi biologiche della Depressione, pp. 11-13, tratto da “La Depressione dell'anziano” di Renzo Rozzini e Marco Trabucchi, UTET Periodici, 1996

Hawkins D.F.(Ed.), Drugs and Pregnancy, Human Theratogenesis and related problems, Churchill Livingstone, 1983

- Harlow H.F. e Harlow M.K., Social deprivation in monkeys, *Sci. Am.*, vol. 207, pp. 136-146, 1962
- Kaplan H.I. e Sadock B.J., *Manuale di Psichiatria*, VI ed., pag. 136-138, EdiSES, 1993
- Itil T.M., *Progress in Neurobiology*, vol. 20, pp. 185-249, 1983
- Maier S., *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 8, pp. 434-446, 1984
- Mann R.D., *Modern Drug Use, an Enquire on Historical Principles*, MTP Press Ltd, 1984; B. Blackwell in *Side Effects of Drugs Annual*, vol. 8, ed. Elsevier, 1984; R.C. Heel e altri, *Drugs*, vol. 24, pp. 169-206, 1982
- Marks J., *The Benzodiazepines*, MTP Press 1978 e *Drugs & Therapeutics Bulletins*, vol. 27, pag. 28, 1989
- McKenna P.J. e altri, *The strange story of Clozapine*, *British Journal of Psychiatry*, vol. 162, pp. 32-37, 1993
- Mulloch B.M. e altri, *Biochemical Pharmacology*, vol. 32, pp. 2733-2738, 15 settembre 1983
- Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* vol. 7, pp. 227-228, 1983
- Sadock H.I., *Manuale di Psichiatria*, VI ed., pp. 136-137, EdiSES, 1993
- Sanavio E. a cura di, *Le nevrosi apprese*, p. 41, Franco Angeli Editore, 1981
- Schmajuk N.A., *Schizophrenia Bulletin*, vol. 13, pp. 317-327, 1987
- Seligman M.E.P. e altri, *Failure to escape traumatic shock*, *J. Exper. Psychol.*, vol. 74, pp. 1-9, 1967
- Singern P., *Liberazione Animale*, Mondadori, 1991
- Sjostrom H. e Nilsson R., *Il Talidomide e il potere dell'industria farmaceutica*, pp. XIX e 191-193, ed. Feltrinelli, 1973
- Weiss J.M. e Kilts C.D., *Modelli animali di Depressione e Schizofrenia*, pp. 109-110; in "Psicofarmacologia" di Schatzberg A.F. e Nemeroff C.B., vol. I, Centro Scientifico Editore, 2000.

Il testo è tratto con alcune modifiche dal libro: Sperimentazione animale e psiche, Cagno S., Edizioni Cosmopolis, 2008. Si ringrazia l'editore, Viviana Ribezzo.