# Sezione 7

# NICOTINA

# 2.7.1 Uso di nicotina in gravidanza e alterazioni cerebrali nel bambino

Giuseppe Cuoghi[1], Franco Alessandrini[2], Giada Zoccatelli[2]

[1] Unità di Neuroscienze, Dipartimento delle Dipendenze, ULSS 20 Verona
[2] Servizio di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

## 1. Introduzione

Il fumo in gravidanza

L'esposizione prenatale alla nicotina attraverso il fumo materno ("Maternal Smoking during Pregnancy o MSDP") è stata descritta come "la più diffusa minaccia alla salute dei bambini nel mondo" (Levin ED & Slotkin TA 1998). Da studi epidemiologici, recentemente promossi dal Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA, 2012), risulta che in America il 21,8% delle donne fumi in gravidanza. In Italia circa il 30% delle donne non riesce ad abbandonare la sigaretta quando è incinta, nonostante siano ormai conosciuti i danni che questo comportamento può arrecare alla salute della madre e soprattutto del feto (Ministero della Salute, 2009). Di seguito sono elencati i principali rischi associabili all'esposizione al fumo in gravidanza.

I danni del fumo sul feto

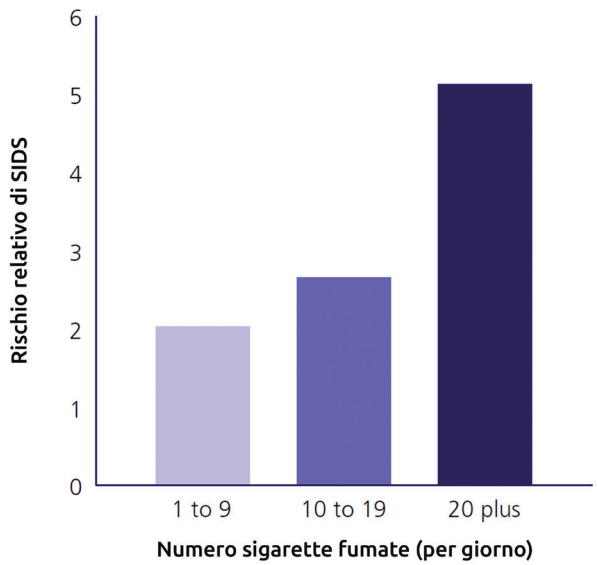
1. Complicazioni nel decorso della gravidanza. Maggiore frequenza di distacco e rottura di placenta, placenta previa, gravidanza ectopica e parto prematuro, aborto spontaneo e mortalità perinatale (Poswillo D et al., 1992; Naeye RL, 1980; Saraiya M et al., 1998; Williams MA et al.,1991).
2. Ridotta crescita del feto e basso peso alla nascita. E' accertato che il basso peso alla nascita (<2.500 grammi) aumenta il rischio di mortalità infantile. E' altrettanto ben documentato che il fumo attivo della madre rappresenta uno dei maggiori fattori di rischio per il ridotto peso alla nascita del bambino. Si stima che il neonato di madre che ha fumato durante la gravidanza presenti un rischio doppio di nascere sotto peso (riduzione in peso di 150-200 grammi) rispetto ai nati da madri non fumatrici. Ogni anno in Italia nascono oltre 2.000 bambini di basso peso, il 7,9% del totale è da addebitare per esposizione a fumo passivo della madre in gravidanza (Forastiere F et al., 2002). Il ridotto peso alla nascita è causato principalmente dalla ipossiemia fetale per combinazione di due effetti:
   - il monossido di carbonio, trasportato dai globuli rossi materni, attraversa la barriera placentare e si lega all'emoglobina del feto, riducendo la disponibilità totale di ossigeno di cui il feto ha gran bisogno per l'intensa fase di crescita cui è soggetto;
   - la nicotina, che è un vasocostrittore, compromette la circolazione uteroplacentare, riducendo ulteriormente l'apporto di ossigeno.

   Questi due fenomeni fanno sì che venga fornito meno sangue ossigenato alla placenta, ostacolando la normale crescita fetale, talvolta in modo incompatibile con la stessa al punto da essere causa di aborto spontaneo.
   Alcuni studi hanno mostrato che il fumo in gravidanza può essere anche alla base di

un maggior rischio di malformazioni nel nascituro (Mainous AG & Hueston WJ, 1994; Mitchell EA et al., 2002; Hruba D & Kachlik P, 2000).

3. Sindrome della morte improvvisa infantile (SIDS - Sudden Infant Death Syndrome), conosciuta comunemente come "morte in culla", colpisce lattanti nel primo anno di vita (picco a 2-4 mesi) apparentemente sani. È una causa di morte frequente in questa fascia di età, con un'incidenza che oscilla tra 1,0 e 2,3 per mille. La posizione supina durante il sonno, il bambino troppo coperto ed il fumo della madre durante e dopo la gravidanza, sono stati identificati come fattori di rischio di SIDS evitabili più importanti. In particolare quasi il 17 % delle morti in culla è attribuibile al fumo attivo della madre del neonato (Forastiere F et al., 2002).
4. Disturbi respiratori ed otorinolaringoiatrici nei bambini. L'esposizione del bambino al fumo passivo può avvenire per passaggio transplacentare nella circolazione fetale; il 21,3% dei bambini che soffrono nei primi due anni di vita di infezioni respiratorie acute, il 9,1% dei casi pediatrici di asma bronchiale, 48.000 bambini con sintomi respiratori cronici, e 64.000 bambini con infezioni dell'orecchio medio, devono la propria malattia al fumo di sigarette dei propri genitori (Werler MM, 1997; Lodrup Carlsen KC al., 1997; Cunningham J al., 1994; Pueyo V et al., 2011).
5. Maggior rischio di dipendenza da nicotina in età adulta: secondo uno studio condotto dai ricercatori dell'Academy of Finland di Helsinki (Chistyakov V et al., 2010) le donne che fumano in gravidanza rischiano di predisporre i bambini a sviluppare una dipendenza da sigarette una volta cresciuti.

Figura 1 - Numero di sigarette fumate dalla madre e rischio di SIDS. Fonte: British Medical Association, 2004.




Associazione tra il fumo in gravidanza ed i disturbi dello spettro autistico

Una recente ricerca (2012) mostra che le donne che fumano in gravidanza hanno più probabilità di avere non solo bambini con disabilità intellettuale, ma è stata trovata anche un'alta associazione con i disturbi dello spettro autistico (ASDs), come ad esempio il Disturbo di Asperger (Kalkbrenner A et al., 2012). Amy Kalkbrenner e colleghi hanno effettuato uno studio di coorte confrontando i dati inerenti le madri fumatrici americane, con i certificati di nascita di migliaia di bambini provenienti da 11 stati, in un database di bambini con diagnosi di autismo. Dei 633.989 bambini nati nel 1992, 1994, 1996 e 1998, il 13% aveva

madri che fumavano in gravidanza e di questi, 3.315 (11%) sono stati diagnosticati come aventi un disturbo dello spettro autistico all'età di 8 anni. Secondo gli autori questi risultati rivelano un'alta associazione tra il fumo prenatale e alcuni tipi di autismo.

Meccanismi d'azione

La nicotina è la principale componente psicoattiva delle sigarette. L'esposizione prenatale alla nicotina può influire negativamente sullo sviluppo cerebrale del feto attraverso meccanismi diretti ed indiretti.
I potenziali meccanismi indiretti includono:

- malnutrizione materna e del feto indotta dal fumo,
- ipossia causata dall'aumento di carbossiemoglobina ed alla vasocostrizione,
- riduzione del flusso sanguigno che giunge alla placenta con conseguente ipertrofia della placenta e la diminuzione del trasporto trans-placentale di nutrienti che arrivano al feto.

Studi preclinici su modelli animali hanno dimostrato gli effetti diretti dell'esposizione fetale alla nicotina sullo sviluppo del cervello evidenziando come essa sia un neuro-teratogeno che bersaglia molti sistemi neurochimici. La nicotina si lega ai recettori nicotinici per l'acetilcolina (nAChRs) che diventano disponibili durante lo sviluppo embrionale, già prima della neurulazione (differenziazione del sistema nervoso). L'acetilcolina (ACh) gioca un ruolo cruciale nello sviluppo e nella maturazione cerebrale promuovendo dapprima la divisone cellulare, in seguito fungendo da interruttore per il passaggio dalla replicazione alla differenziazione cellulare. La stimolazione dei recettori nAChRs da parte della nicotina durante la gravidanza interferisce con lo sviluppo del cervello del feto, alterando gli effetti tropici dell'Acetilcolina. Queste conseguenze sulla neurogenesi sembrano essere particolarmente selettive per particolari regioni del cervello.
Sono stati dimostrati mutamenti anche in altri sistemi di monoamine a seguito dell'esposizione prenatale alla nicotina. La sintesi ed il turn-over della dopamina e della serotonina risultano molto ridotti nel prosencefalo e nel tronco cerebrale del nascituro. Sono evidenti anche una deplezione di dopamina nello striato e nell'Area Tegmentale Ventrale (VTA) ed una riduzione dei recettori D2 per la dopamina, sempre a livello dello striato.

## 2. Evidenze dalle Neuroimmagini

Principali effetti sul cervello del feto associabili all'esposizione alla nicotina

Sono pochi gli studi che hanno valutato nell'uomo la relazione tra la MSDP e lo sviluppo cerebrale nel feto, attraverso le neuroimmagini. Bublitz e colleghi della Brown University hanno effettuato una revisione della letteratura al fine di sintetizzare i risultati degli studi su madri con MSDP e gli effetti sullo sviluppo del cervello dei nascituri (Bublitz MH et al., 2012). Emerge che la MSDP è associata nella prole, a un ridotto volume del cervelletto e del corpo calloso, ad un aumento della risposta a stimoli uditivi nel tronco encefalico e alla mancanza di coordinamento tra le regioni del cervello durante l'elaborazione dell'informazione uditiva. I risultati del piccolo campione di studi condotti sull'uomo, hanno mostrato gli effetti dannosi della nicotina sullo sviluppo del feto, in particolare sulla struttura e il funzionamento cerebrale, evidenziando il potenziale collegamento tra gli effetti della MSDP e i deficit cognitivi e neuro- comportamentali ad essa associati.

Nicotina in gravidanza e misura della circonferenza della testa alla nascita

È stata segnalata frequentemente, nei neonati esposti in utero alla nicotina materna, una minore circonferenza della testa, che rifletterebbe indirettamente una riduzione del volume cerebrale (Källén K., 2000). Roza e colleghi hanno investigato l'associazione tra il fumo materno, valutato attraverso un questionario apposito, e le caratteristiche dello sviluppo cranico fetale in 7042 donne in gravidanza. La circonferenza della testa del feto, il diametro biparietale, il diametro transcerebellare e il diametro atriale dei ventricoli laterali, sono stati misurati ripetutamente con gli ultrasuoni. Se le madri continuavano a fumare durante la gravidanza, la circonferenza della testa del feto mostrava una riduzione nella crescita di 0,13 mm a settimana rispetto a quelli delle madri non fumatrici. Gli autori hanno trovato lo stesso pattern di minore sviluppo anche per gli altri parametri misurati, suggerendo che l'esposizione alla nicotina in gravidanza sia associabile ad una minore crescita cerebrale nel nascituro, con verosimili conseguenze cognitive negative (Roza SJ et al., 2007).

Figura 2 - Misura del rischio causato del fumo materno (ORs 95%CI) in relazione alla circonferenza della testa aspettata nel feto alla nascita, calcolata in base all'età di gestazione. La stratificazione è stata fatta per anno di nascita, età materna e livello d'istruzione. Svezia 1983-1996. Fonte: Källén, 2000.

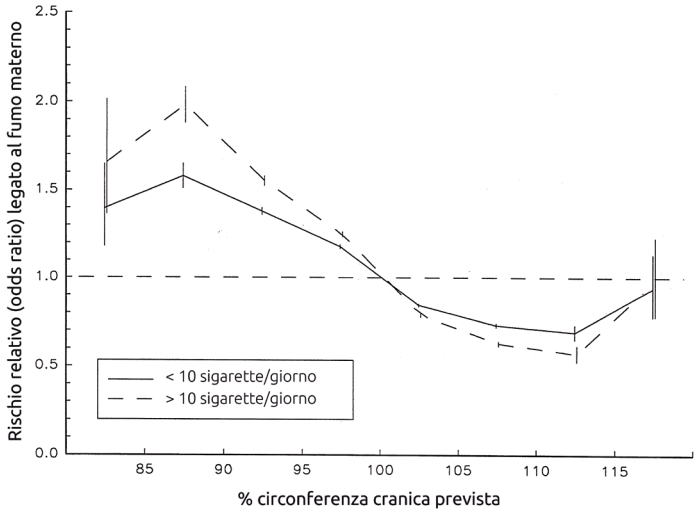
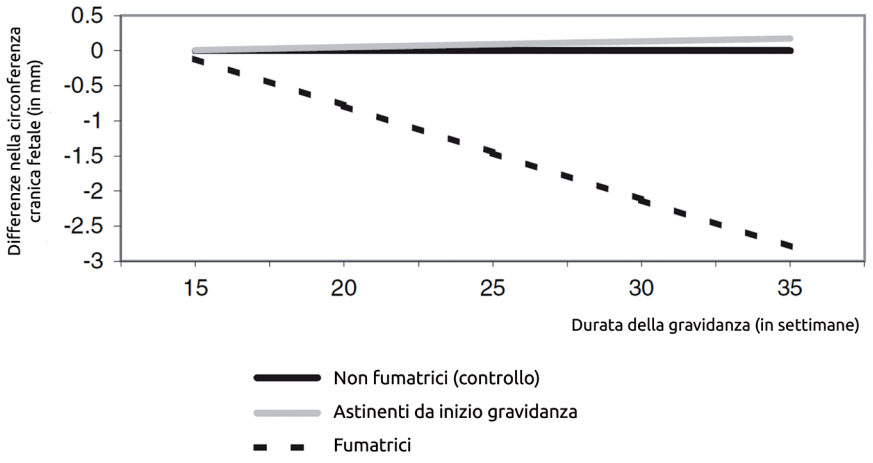



Figura 3 - Differenze stimate nella circonferenza della testa fetale provocate dal fumo materno in gravidanza, rispetto ai feti non esposti alla nicotina. I valori sono basati sui modelli lineari misti, aggiustati per l'età materna, l'indice di massa corporea, l'altezza, il livello di educazione, l'etnia ed il genere del feto. Fonte: Roza SJ et al., 2007.



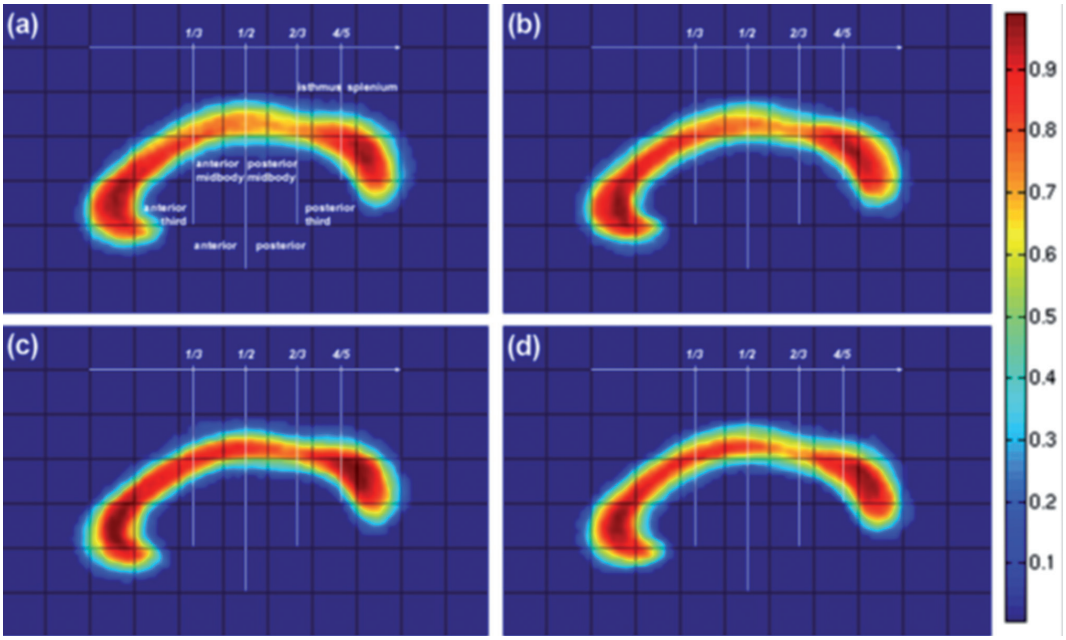
Fumo materno in gravidanza e volumi cerebrali regionali ridotti nei neonati

L'esposizione prenatale alla nicotina provoca modulazione incrementale dei recettori colinergici nicotinici nel cervello in via di sviluppo, abbreviando così la fase proliferativa della neurogenesi e rendendo possibile un inizio più precoce della differenziazione neurale, che può risultare in un ridotto volume cerebrale. Un recente studio di Risonanza Magnetica su neonati di Ekblad e colleghi (2010) fornisce forti evidenze di un legame tra il fumo materno durante la gravidanza ed il danno al sistema nervoso centrale, nelle regioni frontali e cerebellari. I ricercatori hanno misurato, con indagine ad ultrasuoni, la circonferenza della testa di 232 nascituri, durante tutto il periodo gestazionale, effettuando una risonanza magnetica 2 anni dopo la nascita. Gli autori hanno trovato che il volume del lobo frontale e del cervelletto risultavano significativamente ridotti nei neonati esposti alla nicotina rispetto a quelli le cui madri non avevano fumato in gravidanza (Ekblad M et al., 2010), mentre non è stata trovata differenza tra i volumi di altre parti del cervello. Questi dati sono consistenti con il sempre maggior numero di evidenze che indicano un'elevata frequenza di compromissione postnatale dei lobi frontali e del cervelletto e delle relative funzioni quali la regolazione delle emozioni, il controllo degli impulsi e l'attenzione. Di fatto molti bambini esposti al fumo di sigaretta in gravidanza mostrano minori risorse attentive e iperattività (ADHD), così come scarse performance scolastiche. Dal momento che in letteratura è stato riportato un legame tra l'ADHD ed il ridotto volume totale del cervello, del cervelletto ed una minore crescita nel sistema ventricolare laterale (Castellanos FX et al., 1996), gli autori speculano che le riduzioni di volume cerebrale associabili all'esposizione prenatale alla nicotina siano da considerare come il correlato neurale che lega il fumo in gravidanza ai deficit neurocomportamentali degli adolescenti.

Riduzione del volume del corpo calloso nei soggetti femmina esposti alla nicotina in gravidanza

Il corpo calloso (CC) è un tratto di fibre bianche che connette i due emisferi cerebrali e che va a costituire il tetto dei ventricoli laterali. Nonostante il CC sia già completamente formato fin dalla nascita, molti assoni continuano a passare attraverso questa struttura, formando nuove connessioni fino almeno alla terza decade di vita.
Una significativa riduzione nel volume di tutto il CC, è stata riportata da Paus T et al. (2008) in un gruppo di 146 adolescenti (dai 12 ai 18 anni) esposti alla nicotina in utero, in confronto ad un gruppo di controllo (154 soggetti non esposti). Utilizzando immagini di risonanza magnetica pesate in T1 i ricercatori hanno misurato una dimensione significativamente minore del CC in particolare nelle femmine, in cui la riduzione era più pronunciata nel terzo posteriore del CC (istmo e splenio). Il terzo posteriore del CC contiene principalmente fibre interemisferiche che vanno a costituire parte delle vie visive ventrale e dorsale, e la dimensione ridotta del CC potrebbe essere conseguenza delle anomalie in questi fasci interemisferici.
Gli autori suggeriscono quindi che l'esposizione intrauterina alla nicotina potrebbe influenzare la dimensione del CC causando un minor numero di connessioni inter-emisferiche e che, questo potrebbe portare ad una compromissione nel processamento degli stimoli visivi (Paus T et al., 2008).

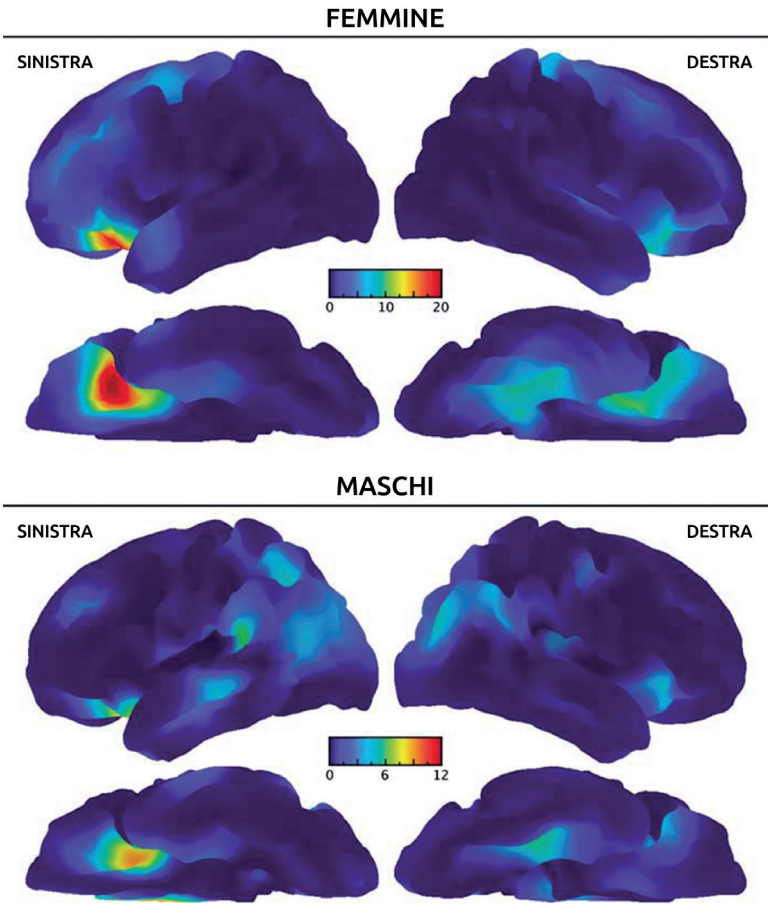
Figura 4 - Mappe statistiche del corpo calloso: (a) adolescenti di sesso femminile, non esposte al fumo materno durante la gravidanza, (b) adolescenti maschi non esposti, (c) adolescenti di sesso femminile, esposte; (d) adolescenti di sesso maschile esposti. La scala indica la probabilità di trovare, in ciascun voxel, tessuto di sostanza bianca appartenente al corpo calloso per un dato gruppo di soggetti. Fonte: Paus T et al., 2008.




Minore spessore corticale in adolescenti esposti alla nicotina in utero

Toro e colleghi (2008) hanno confrontato, attraverso immagini di risonanza magnetica pesate in T1, lo spessore corticale in 155 soggetti adolescenti che erano stati esposti alla nicotina in utero e di 159 soggetti le cui madri non avevano fumato in gravidanza (Toro R. et al., 2008). Lo spessore corticale, misurato dagli studi di risonanza volumetrica, riflette il volume di vari componenti cellulari tra cui la corteccia cerebrale. Nell'analisi è stato riscontrato che la corteccia orbito-frontale (OFC), la corteccia prefrontale mediale e la corteccia paraippocampale del gruppo esposto, erano più sottili di quelle del gruppo non esposto, con differenze che risultavano significative nelle femmine. L'assottigliamento massimo è stato trovato ai vertici che costituiscono la OFC laterale sinistra. Gli autori ipotizzano che questo assottigliamento nella OFC possa riflettere la disregolazione dei sistemi serotoninergici e colinergici indotta dalla nicotina, con successiva diminuzione della crescita neurale (dendritica) e gliale, un effetto che può persistere molto oltre il periodo fetale, modificando l'intero percorso di maturazione neurale durante l'infanzia e l'adolescenza.
Questa specificità regionale degli effetti dell'esposizione prenatale alla nicotina sulla OFC e sulla corteccia prefrontale mediale sono consistenti con l'alta concentrazione di recettori nicotinici che si trovano in queste regioni. La OFC e la corteccia prefrontale giocano un ruolo importante nell'interazione e nel comportamento sociale, ed il loro coinvolgimento potrebbe spiegare l'alta frequenza di problemi sociali e comportamentali spesso riscontrati in adolescenti che hanno sofferto di questa esposizione.

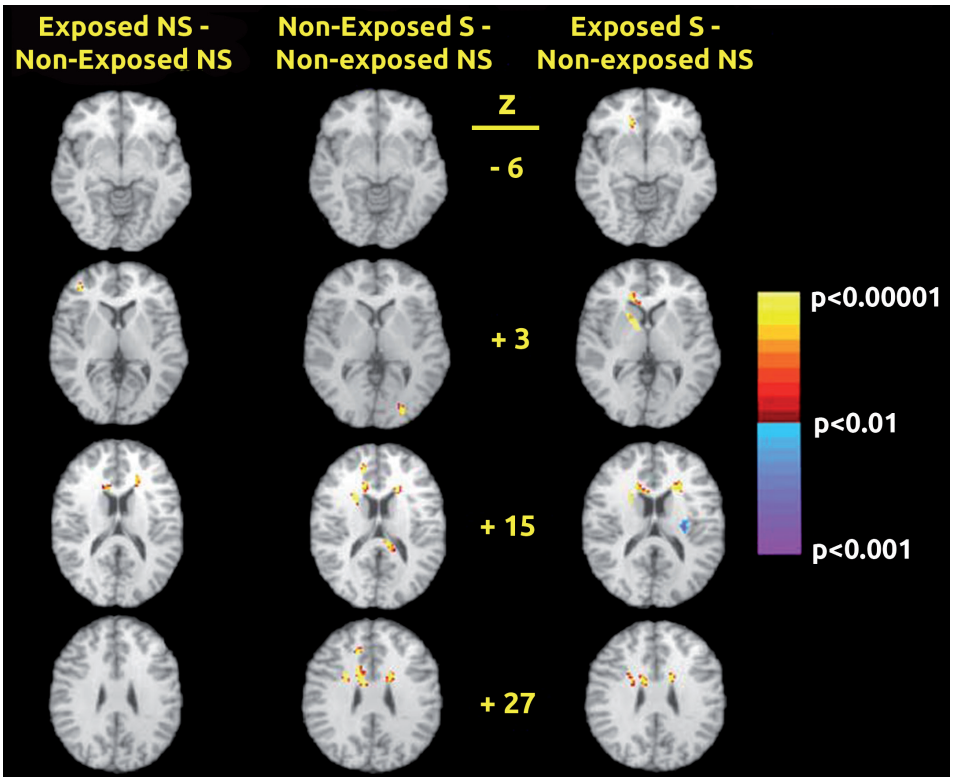
Figura 5 - Mappe statistiche sullo spessore corticale in soggetti con esposizione prenatale al fumo di sigaretta . L'analisi della varianza dell'effetto di esposizione nelle femmine (in alto) e nei maschi (in basso) è codificata a colori, ed è proiettata su una superficie corticale media laterale(sopra) e ventrale (sotto). Le differenze di spessore corticale nei gruppi esposti e non esposti risultano significative nel gruppo di sesso femminile. Fonte: Toro R et al., 2008.




L'esposizione prenatale alla nicotina modula lo sviluppo microstrutturale della sostanza bianca

L'anisotropia frazionaria (FA) è una misura quantitativa, che si ottiene dalla tecnica del tensore di diffusione (DTI). Essa stima la diffusione anisotropica delle molecole di acqua nelle fibre nervose ed è in grado di fornire informazioni relative allo sviluppo e all'integrità anatomo-strutturale della microstruttura cellulare, nei soggetti esposti in utero alla nicotina.
I cambiamenti di FA durante la crescita vanno nella direzione di un aumento dovuto alla maturazione nella densità di fibre, nel loro diametro, nella coerenza di direzione e nella mielinizzazione. Di conseguenza la FA entro i tratti della sostanza bianca, aumenta con l'età dall'infanzia all'adolescenza, e correla con le abilità cognitive. In uno studio di Jacobsen e colleghi (2007), i ricercatori hanno stimato l'integrità della microstruttura cellulare misurando la FA in un gruppo di 67 adolescenti fumatori e non fumatori, alcuni esposti alla nicotina in utero, altri no. I gruppi non differivano per età, educazione, QI, né per altre variabili. Gli autori hanno trovato che l'esposizione prenatale al fumo di sigaretta materna era associata ad un aumento di FA nella sostanza bianca corticale anteriore, che è probabilmente particolarmente vulnerabile alla distruzione della segnalazione colinergica indotta dalla nicotina presente nel fumo di tabacco. Questo aumento significativo della FA nelle regioni di sostanza bianca, principalmente nelle aree corticali e subcorticali anteriori, suggerisce, secondo gli autori, che la maturazione della sostanza bianca venga potenzialmente danneggiata dall'esposizione in utero alla nicotina.

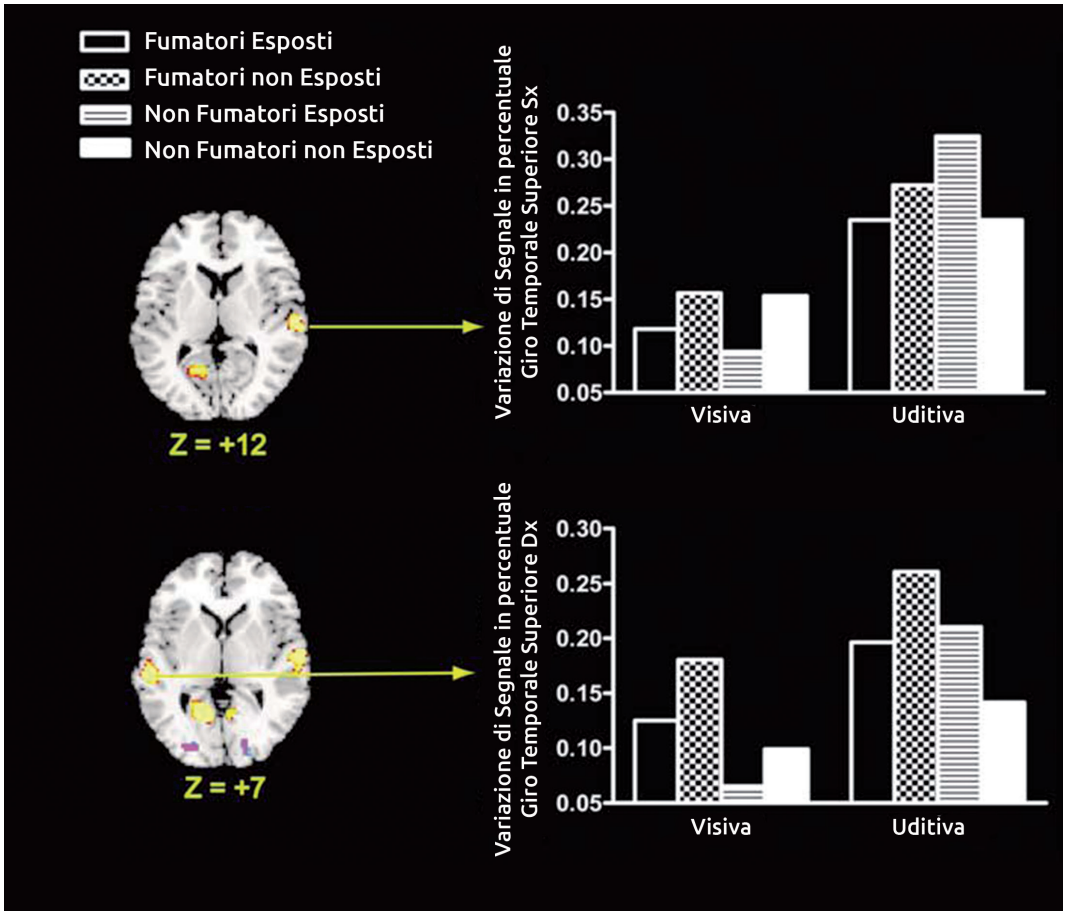
Figura 6 - La figura mostra i risultati relativi ad analisi ANOVA per misure ripetute mediante statistica voxelwise, che illustra gli effetti dell'esposizione prenatale e adolescenziale al fumo di sigaretta, sulla FA dei fasci di sostanza bianca. (A sinistra) Risultato del confronto tra soggetti adolescenti non fumatori con esposizione prenatale al fumo materno (Exposed NS) e non fumatori senza esposizione prenatale (Non-Exposed NS). (Al centro) I risultati del confronto tra soggetti adolescenti fumatori senza esposizione prenatale al fumo (Non-Exposed S) e adolescenti non fumatori senza esposizione prenatale (non-exposed NS). (A destra) Risultati del confronto tra adolescenti fumatori con esposizione prenatale al fumo (Exposed S) e soggetti non fumatori. Fonte: Jacobsen LK et al., 2007.




Effetti genere-specifici della nicotina in gravidanza sull'attenzione visiva e uditiva

In un altro studio dello stesso gruppo di ricerca stati stimati gli effetti dell'esposizione prenatale al fumo di sigaretta sull'attenzione verbale e visiva, mediante uno studio di fMRI, in un gruppo di 92 adolescenti con esposizione prenatale alla nicotina (Jacobsen LK et al., 2007). Il gruppo di controllo era costituito da 89 adolescenti le cui madri non avevano fumato durante la gravidanza. In un compito di attenzione selettiva e divisa gli autori hanno trovato che l'accuratezza nella performance è stata trovata essere peggiore nei soggetti con madri che avevano fumato durante la gravidanza. L'attivazione nel giro temporale superiore destro e nel giro linguale alla risonanza magnetica funzionale è stata trovata essere significativamente superiore durante le prove verbali nel gruppo di soggetti esposti. Una intatta trasmissione colinergica corticale è necessaria per le normali prestazioni attentive. Se la trasmissione colinergica è maggiore vengono migliorate la selettività dei processi percettivi e l'efficacia delle regioni del cervello che sostengono i processi corticali superiori, un effetto associato con la ridotta attivazione delle arre che mediano i processi corticali più alti. In sostanza questi risultati suggeriscono, secondo gli autori, una perdita di efficienza nelle regioni corticali che sottostanno all'attenzione verbale, identificate nelle aree che mostravano, durante il compito, una maggiore attivazione fMRI. Risulta pertanto evidente la maggiore vulnerabilità dei circuiti neurali che promuovono l'attenzione verbale e visiva sia nei maschi che nelle femmine, causata dall'esposizione alla nicotina durante le sviluppo prenatale.

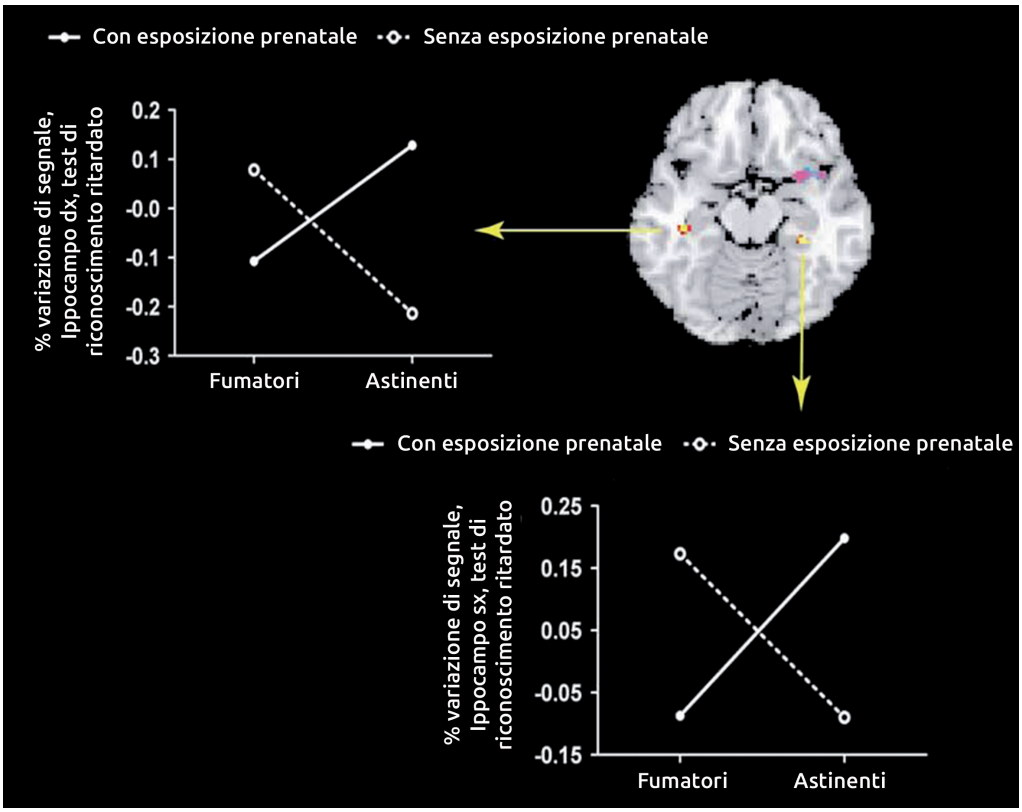
Figura 7 - (A sinistra) Effetto dell'esposizione prenatale al fumo materno sull'attivazione del giro temporale superiore destro e sinistro (BA 41/42;BA 42) durante l'esecuzione di un compito di attenzione selettiva. Il lato destro del cervello è sul lato sinistro di queste immagini per convenzione radiologica. (A destra) Grafici di variazione percentuale media del segnale del giro temporale superiore di destra e di sinistra per ciascun gruppo durante il compito di attenzione selettiva uditiva e visiva. Fonte: Jacobsen LK et al., 2007.




L'esposizione prenatale alla nicotina fa emergere deficit visuo-spaziali in soggetti adolescenti in astinenza

L'ippocampo ed il giro paraippocampale costituiscono insieme il lobo temporale mediale. L'ippocampo è una componente essenziale del sistema deputato alla memoria. È necessario per la sintesi delle informazioni acquisite così come per il processo di recupero delle stesse, e potrebbe essere coinvolto nelle abilità di apprendimento visuo-spaziale. In uno studio di Jacobsen LK e colleghi del 2006 è stata utilizzata la fMRI per valutare la memoria visuo-spaziale durante l'astinenza da nicotina in adolescenti fumatori con e senza esposizione prenatale. I 35 adolescenti con esposizione alla nicotina in utero presentavano deficit nell'apprendimento visuo-spaziale che correlava con il periodo di astinenza da nicotina, rispetto ai 26 adolescenti del gruppo di controllo. Tra i giovani fumatori che avevano subito esposizione alla nicotina in utero, l'astinenza da nicotina era associata ad una maggiore attivazione del giro paraippocampale sinistro nella prima fase di riconoscimento dello stimolo visuo-spaziale, e da un'aumentata attivazione dell'ippocampo bilateralmente, nella fase di riconoscimento più avanzata. Questi dati suggeriscono alterazioni nell'architettura ippocampale nei soggetti con esposizione prenatale al fumo materno di sigaretta, e concomitanti deficit nella memoria visuo-spaziale (Jacobsen LK et al., 2006).

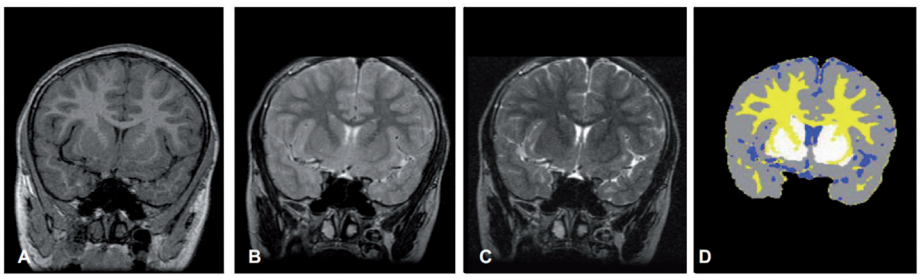
Figura 8 - Effetti d'interazione della condizione di esposizione prenatale sull'attivazione dell'ippocampo destro e sinistro in un compito di riconoscimento ritardato di stimoli visuospaziali durante l'astinenza in ragazzi adolescenti. Le immagini sono rappresentate, per convenzione radiologica, con il lato destro del cervello sul lato sinistro della figura. Le zone di maggiore attività rispetto ai controlli sono rappresentate in rosso/giallo. Le zone con il pattern opposto sono di colore blu/porpora. I grafici mostrano la percentuale media di variazione dell'attivazione nei voxel degli ippocampi destro e sinistro. Fonte: Jacobsen LK et al., 2006.




Studio di MRI volumetrica indica minore volume di sostanza grigia nei bambini esposti in utero alla nicotina

In una recente ricerca di Rivkin e colleghi (Rivkin MJ et al., 2008) sono state effettuate acquisizioni di risonanza magnetica pesate in T1 e successivamente in T2 per ottenere la volumetria dell'encefalo di 35 bambini, 14 dei quali con esposizione intrauterina a sostanze (età media 12,3 anni). L'analisi di regressione corretta per le caratteristiche demografiche ha rivelato che i bambini con esposizione prenatale alla nicotina mostrano una significativa riduzione della materia grigia corticale e del volume parenchimale totale in età scolare.

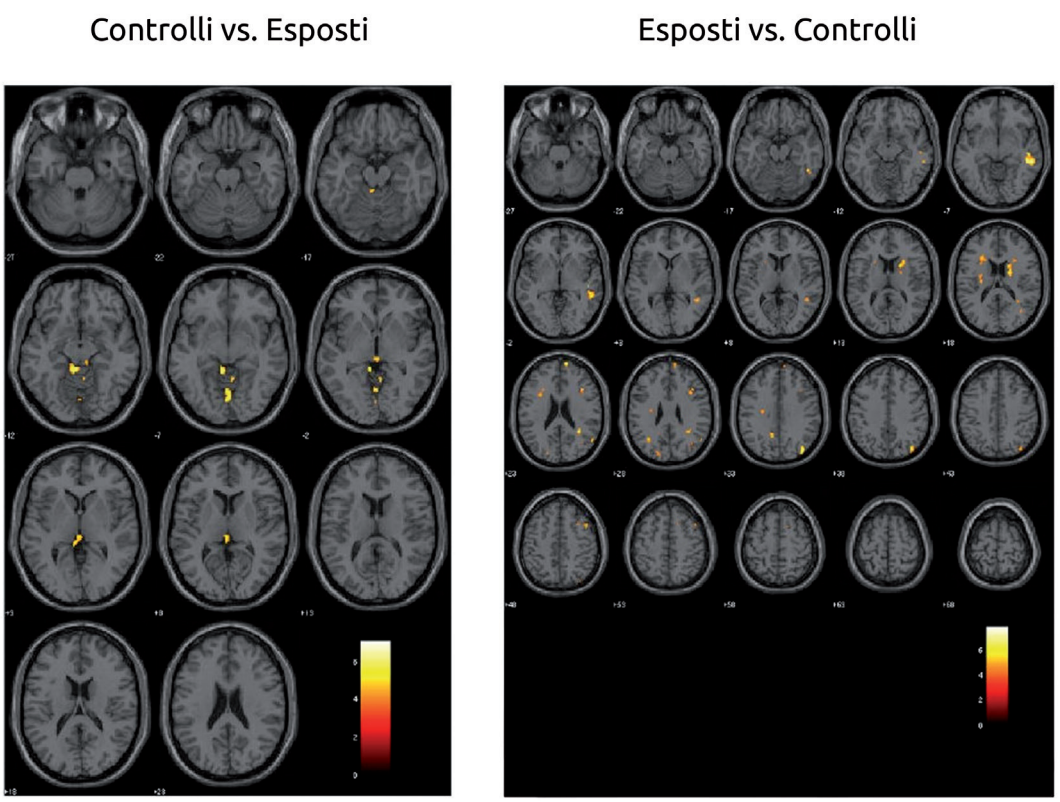
Figura 9 - Esempio di segmentazione del tessuto cerebrale. (A) Immagine coronale rappresentativa di un singolo individuo pesata in T1. (B e C) Immagini della stessa sezione di A, pesata in T2, effettuata con due differenti tempi di eco (TE): TE 14 millisecondi (B) e TE 84 millisecondi (C). (D) La segmentazione risultante dalla elaborazione delle precedenti immagini, da cui si può evidenziare la Sostanza Grigia Corticale (in grigio), la sostanza Bianca (in giallo), la Sostanza Grigia Subcorticale (in bianco) ed il liquido Cerebrospinale (in blu). Fonte: Rivkin MJ et al., 2008.



Deficit nei processi inibitori di adolescenti esposti a nicotina in utero; uno studio di fMRI

È stato dimostrato che i ragazzi che hanno subito esposizione alla nicotina durante la gravidanza esibiscono elevati livelli di comportamento problematico collegati a deficit nei processi inibitori (Wakschlag LS et al., 2006). Una ricerca di Bennett DS et al. (2009) ha confrontato le prestazioni di 18 adolescenti, 7 esposti alla nicotina in utero e 11 non esposti, in un compito di inibizione della risposta (go/no-go) durante uno studio di MRI funzionale (fMRI). Gli autori hanno trovato una maggiore attivazione, nei soggetti con esposizione prenatale, in un insieme di regioni relativamente più vasto e differente, rispetto ai ragazzi non esposti. Le zone iperattivate comprendevano le regioni frontali sinistra, occipitali destra, temporali e parietali bilaterali, mentre nei soggetti non esposti a nicotina prenatale l'attivazione comprendeva il cervelletto, che ulteriori studi hanno dimostrato essere importante per l'attenzione e per la preparazione motoria. La maggior variabilità ed estensione delle regioni attivate negli adolescenti che avevano subito esposizione intrauterina alla nicotina suggerisce, secondo gli autori, che la funzionalità del loro cervello sia caratterizzata da un inefficiente reclutamento delle regioni preposte al controllo dell'inibizione (Bennett DS et al., 2009).

Figura 10 - Risultato delle analisi di fMRI dell'intero cervello del gruppo di adolescenti, sovrapposte ad immagini anatomiche. Differenze di attivazione significative sono mostrate nell'inibizione della risposta durante il compito GO NO-GO. Le immagini sono orientate secondo convenzione radiologica. Fonte: Bennett DS et al., 2009.



## 3. Conclusioni

Dagli studi di neuroimaging risulta che l'esposizione intrauterina alla nicotina è associata ad un alto numero di deficit neurocognitivi nel nascituro, tra cui deficit nella memoria verbale e visiva, compromissione dell'apprendimento verbale, inattenzione e impulsività. Da ricerche effettuate con la MRI su bambini esposti alla nicotina in utero, è stato riportato che l'esposizione prenatale è associata ad una significativa riduzione della sostanza bianca corticale, del volume totale del parenchima cerebrale, e del volume della testa del neonato. L'esposizione intrauterina al fumo di sigaretta è associata anche ad una peggiore capacità di controllare gli impulsi, a prestazioni di working memory ridotte, al peggioramento in alcuni compiti di performance visuo-percettiva, e, infine, ad un minore QI nel periodo dell'infanzia e dell'adolescenza.

## Bibliografia

1. (SAMHSA), S. A. (2012). Substance Use during Pregnancy Varies by Race and Ethnicity. Rockville: SAMHSA.
2. Armstrong, B., McDonald, A., & Sloan, M. (1992). Cigarette, alcohol and coffee consumption and spontaneous abortion. American Journal of Public Health 82, 85-7.
3. Bennett, D., Mohamed, F., Carmody, D., Bendersky, M., & al., e. (2009). Response inhibition among early adolescents prenatally exposed to tobacco: An fMRI study. Neurotoxicology and Teratology 31, 283–290.
4. British, M. A. (2004). Smoking and reproductive life: The impact of smoking on sexual, reproductive and child health. London: BMA House www.bma.org.uk.
5. Bublitz , M. H., & Stroud, L. R. (April 2012). Maternal Smoking During Pregnancy and Offspring brain structure and function: review and agenda for future research. Nicotine & tobacco research, 388-397.
6. Castellanos, F. X., Giedd, J. N., Marsh, W. L., Hamburger, S. D., Vaituzis, A. C., & Dickstein, D. P. (1996). Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. Archives of General Psychiatry, 53, 607–616.
7. Chistyakov, V., Patkina, N., Tammimäki, A., & al., e. (2010). Nicotine exposure throughout early development promotes nicotine self-administration in adolescent mice and induces long-lasting behavioural changes. Eur J Pharmacol, 640, 87-93.
8. Cornelius, M., & Day, N. (2000). The Effects of Tobacco Use During and After Pregnancy on Exposed Children. Alcohol Research & Health, 242-249.
9. Cunningham, J., & al., e. (1994). Maternal smoking during pregnancy as a predictor of lung function in children. American Journal of Epidemiology 139, 1139-52.
10. Daling, J., Weiss, N., & Spadoni, L. (1987). Cigarette smoking and primary tubal infertility. In M. Rosenberg, Smoking and reproductive health. Littleton: PSG Publishing.
11. Ekblad, M., Korkeila, J., & Parkkola, R. (2010). Maternal smoking during pregnancy and regional brain volumes in preterm infants. J Pediatr, 185-190.
12. Forastiere, F., Lo Presti, E., Agabiti, N., Rapiti, E., & Perucci, C. A. (2002, gen-feb). Impatto sanitario dell'esposizione a fumo ambientale in Italia. Epidemiol Prev., pp. 18-29.
13. Hruba, D., & Kachlik, P. (2000). Influence of maternal active and passive smoking during pregnancy on birth weight in newborns. Central European Journal of Public Health 8, 249-52.
14. Jacobsen, L., Picciotto, M., Heath, C., & al., e. (2007). Prenatal and Adolescent Exposure to Tobacco Smoke Modulates the Development of White Matter Microstructure. The Journal of Neuroscience, 13491–13498.
15. Jacobsen, L., Slotkin, T., & al., e. (2007). Gender-Specific Effects of Prenatal and Adolescent Exposure to Tobacco Smoke on Auditory and Visual Attention. Neuropsychopharmacology, 2453–2464.
16. Jacobsen, L., Slotkin, T., Westerveld, M., & al., e. (2006). Visuospatial Memory Deficits Emerging During Nicotine Withdrawal in Adolescents with Prenatal Exposure to Active Maternal Smoking. Neuropsychopharmacology, 1550–1561.
17. Kalkbrenner, A. E., Braun, J. M., Durkin, M. S., Maenner, M. J., Cunniff, C., Lee, L., et al. (2012). Maternal Smoking during Pregnancy and the Prevalence of Autism Spectrum Disorders, Using Data from the Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network. Environmental Health Perspectives.
18. Källén, K. (2000). Maternal smoking during pregnancy and infant head circumference at birth. Early Hum Dev., 197-204.
19. Kleinman, J., & al., e. (1988). The effects of maternal smoking on fetal and infant mortality. Am J Epidiol 127, 274-82.
20. Kline, J., & al., e. (1995). Cigarette smoking and spontaneous abortion of known karyotype. Precise data but uncertain inferences. Am J Epidemiol 141, 417-27.
21. Levin , E. D., & Slotkin , T. A. (1998). Developmental neurotoxicity of nicotine. In C. L. Slikker W, Handbook of Developmental Neurotoxicology (pp. 587–615 ). San Diego Academic Press.
22. Lodrup Carlsen, K., & al., e. (1997). In utero exposure to cigarette smoking influences lung function at birth. European Respiratory Journal 10, 1774-9.
23. Mainous, A., & Hueston, W. (1994). The effect of smoking cessation during pregnancy on preterm delivery and low birthweight. Journal of Family Practice 38(3), 262-6.

24. Ministero, d. S. (2009). ATTIVITA' PER LA PREVENZIONE DEL TABAGISMO. Roma.
25. Mitchell, E., & al., e. (1991). Results from the first year of the New Zealand cot death study. New Zealand Medical Journal 104, 71-6.
26. Mitchell, E., & al., e. (2002). Smoking, nicotine and tar and the risk of small for gestational age babies. Acta Paediatr 91(3), 263-4.
27. Naeye, R. (1980). Abruptio placentae and placenta previa: frequency, perinatal mortality, and cigarette smoking. Obstet Gynecol 55, 701-4.
28. Paus, T., Nawazkhan, I., Leonard, G., Perron, M., & al., e. (2008). Corpus callosum in adolescent offspring exposed prenatally to maternal cigarette smoking. NeuroImage, 435–441.
29. 29. Poswillo, D., & Alberman, E. (1992). Effects of smoking on the fetus, neonate, and child. Oxford: Oxford University Press.
30. Pueyo, V., & al., e. (2011). Effects of smoking during pregnancy on the optic nerve neurodevelopment. Early Human Development 87, 331–334.
31. Rivkin, M., Davis, P., Lemaster, J., & al., e. (2008). Volumetric MRI Study of Brain in Children With Intrauterine Exposure to Cocaine, Alcohol, Tobacco, and Marijuana. Pediatrics, 741-750.
32. Roza, S. J., Verburg, B. O., Jaddoe, V., Hofman, A., Mackenbach, J. P., Steegers, E., et al. (2007). Effects of maternal smoking in pregnancy on prenatal brain development. The Generation R Study. European Journal of Neuroscience, 611–617.
33. Saraiya, M., & al., e. (1998). Cigarette smoking as a risk factor for ectopic pregnancy. Am J Obstet Gynecol 178, 493-8.
34. Toro, R., Leonard, G., Lerner, J., Lerner, R., & al., e. (2008). Prenatal Exposure to Maternal Cigarette Smoking and the Adolescent Cerebral Cortex. Neuropsychopharmacology, 1019–1027.
35. Wakschlag, L. S., Pickett, K. E., Kasza, K. E., & Loeber, R. (2006). Is prenatal smoking associated with a developmental pattern of conduct problems in young boys? Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 461–467.
36. Werler, M. (1997). Teratology 55. Teratogen update: smoking and reproductive outcomes, 382-8.
37. Williams, M., Mittendorf, R., Lieberman, E., Monson, R., Schoenbaum, S., & Genest, D. (1991). Cigarette smoking during pregnancy in relation to placenta previa. Am J Obstet Gynecol 165, 28-32.

# 2.7.2 Adolescenti e nicotina: le evidenze scientifiche dei danni cerebrali dalle neuroimmagini

Giuseppe Cuoghi[1], Franco Alessandrini[2], Giada Zoccatelli[2], Giovanni Serpelloni[3]

[1] Unità di Neuroscienze, Dipartimento delle Dipendenze, ULSS 20 Verona
[2] Servizio di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
[3] Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri

## 1. Introduzione

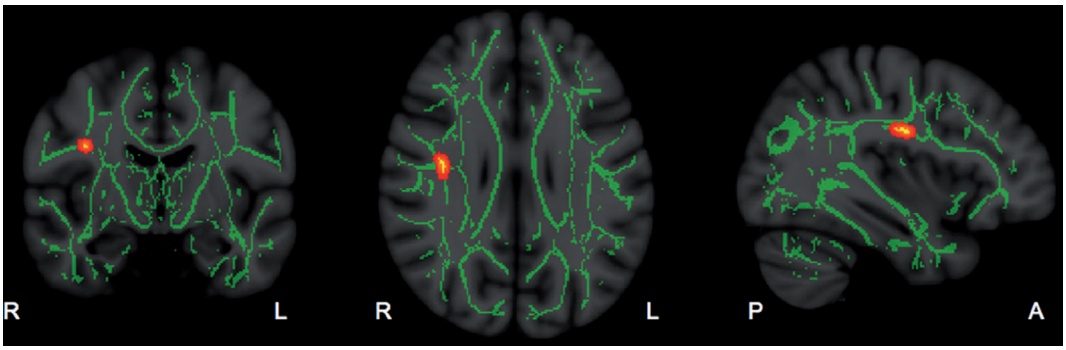
Nonostante sia evidente come i disturbi correlati all'assunzione di sostanze psicoattive insorgano prevalentemente durante l'adolescenza, sono scarsi ancora gli studi che indagano i correlati neurobiologici dell'esposizione precoce a tali sostanze sullo sviluppo del cervello. Molte importanti ricerche hanno dimostrato che la maturazione cerebrale, in particolare l'organizzazione micro-strutturale della sostanza bianca, procede dinamicamente durante l'adolescenza (Chambers RA & MN Potenza, 2003; Giedd JN, 2006; Giorgio A et al., 2008; Spear LP, 2000). La sostanza grigia subisce un importante processo di specializzazione in questo periodo, subendo un assottigliamento funzionale e la perdita delle connessioni meno utilizzate, particolarmente nelle aree prefrontali (Lenroot RK & Giedd JN, 2006). Dal momento che la maturazione del cervello continua fino ad oltre i vent'anni (Ashtari M, et al., 2007; Qiu D et al., 2008), l'uso di sostanze durante questo periodo critico può avere effetti specifici sullo sviluppo e sull'organizzazione neuronale.
Anche l'abitudine al fumo di sigaretta inizia in adolescenza, spesso prima dell'utilizzo di altre sostanze: secondo l'indagine effettuata dall'Istituto Superiore di Sanità nel 2011, il 18,8% dei ragazzi dai 15 ai 24 anni fuma abitualmente, e la maggior parte degli adulti tabagisti ha iniziato proprio in adolescenza.

Alterazioni microstrutturali nella sostanza bianca associabili all'uso di nicotina in adolescenza e alla differenze di genere

Uno studio del 2010 (Thatcher DL et al., 2010) ha analizzato le alterazioni microstrutturali nella sostanza bianca, associate all'esposizione al fumo di sigaretta nell'adolescenza, utilizzando la tecnica di Diffusion Tensor Imaging (DTI - Tensore di Diffusione). Il DTI fornisce misure quantitative della diffusione dell'acqua tra i tessuti e permette di valutare l'integrità delle fibre in esame. L'indice di direzionalità della diffusione dell'acqua (Anisotropia Frazionaria – FA) aumenta con l'aumentare dell'età nei bambini e negli adolescenti lungo i fasci di sostanza bianca (Barnea-Goraly N, et al., 2005), e correla con lo sviluppo delle abilità cognitive (Mabbott DJ et al., 2006). Gli autori hanno esaminato la microstruttura della sostanza bianca in un gruppo di 22 adolescenti fumatori (di età dai 14 ai 18 anni), che erano entrati in trattamento per disintossicarsi e in 12 adolescenti sani come gruppo di controllo. Il primo risultato importante è stato rilevare valori significativamente più bassi in questi soggetti, rispetto ai controlli, nell'indice di Anisotropia Frazionaria (FA) all'interno del fascicolo longitudinale superiore. Un secondo aspetto interessante riguarda la differenza di genere tra gli adolescenti: nei soggetti maschi con Disturbo da Uso di Sostanze (SUD) e dipendenza da nicotina, l'FA era più alta che nelle femmine, mentre i controlli maschi mostravano un pattern inverso rispetto al gruppo di controllo femminile.
Questi risultati mostrano una significativa diminuzione dell'integrità della sostanza bianca

nelle regioni del fascicolo longitudinale superiore nella corteccia associativa e suggeriscono come la maturazione della sostanza bianca sia particolarmente vulnerabile agli effetti distruttivi della nicotina in adolescenza, a causa degli importanti cambiamenti evolutivi che avvengono in questo periodo nella sostanza bianca corticale e sottocorticale (Giedd JN et al., 1999; Barnea-Goraly N et al., 2005; Ashtari M et al., 2007). La distruzione del normale sviluppo della sostanza bianca causata dall'esposizione a sostanze potrebbe inoltre essere più severa nelle femmine che nei maschi.

Figura 1 - Variazioni significative nell'indice di Anisotropia Frazionaria nel fascicolo longitudinale superiore destro. Fonte: Thatcher DL et al., 2010.




Minore attivazione dello striato ventrale durante l'anticipazione di una ricompensa negli adolescenti fumatori

Gli autori di un interessante studio con Risonanza Magnetica funzionale pubblicato sull'American Journal of Psychiatry (Peters J, et al., 2011) hanno indagato i possibili meccanismi neurali sottostanti la maggior vulnerabilità degli adolescenti, rispetto agli adulti, nei confronti della dipendenza da nicotina e delle dipendenze in generale. È stato somministrato, a 43 adolescenti fumatori e ad altrettanti soggetti di controllo, un compito per valutare gli effetti delle ricompense sui tempi di reazione (Monetary Incentive Delay Task), per identificare i cambiamenti di attivazione neurale associati alla capacità di ricompensa/previsione di perdita, ricompensa/capacità di anticipazione, ricompensa/notifica della perdita. Gli autori hanno inoltre somministrato un test di differimento della gratificazione, che consisteva nella scelta tra una piccola ricompensa immediata rispetto ad una probabile gratificazione più grande, posticipata nel tempo. Ai partecipanti sono inoltre stati valutati i tratti di personalità attraverso il Temperament and Character Inventory (TCI) e l'impulsività con la Substance Use Risk Profile Scale.
Il gruppo degli adolescenti fumatori ha mostrato punteggi più alti nel tratto temperamentale di Novelty Seeking ed una minore capacità di differire la gratificazione. I risultati hanno inoltre mostrato nel gruppo di adolescenti tabagisti una riduzione significativa dell'attività dello striato ventrale sia nella prospettiva e anticipazione della perdita che del guadagno, e questa ridotta attività era significativamente correlata con la frequenza e con il numero di sigarette fumate.

Figura 2 - Punteggi nel tratto di Novelty Seeking (sinistra) e nel differimento della ricompensa (destra) ottenuti dagli adolescenti fumatori (in rosso) e nel gruppo di controllo (in blu). Fonte: Peters J et al., 2011.

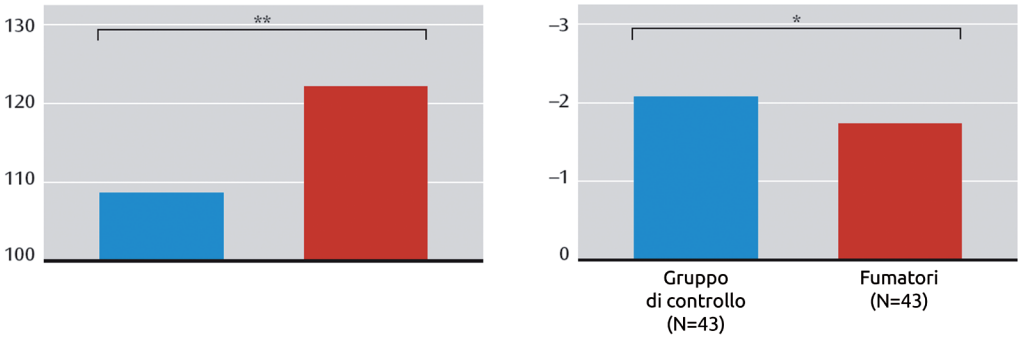
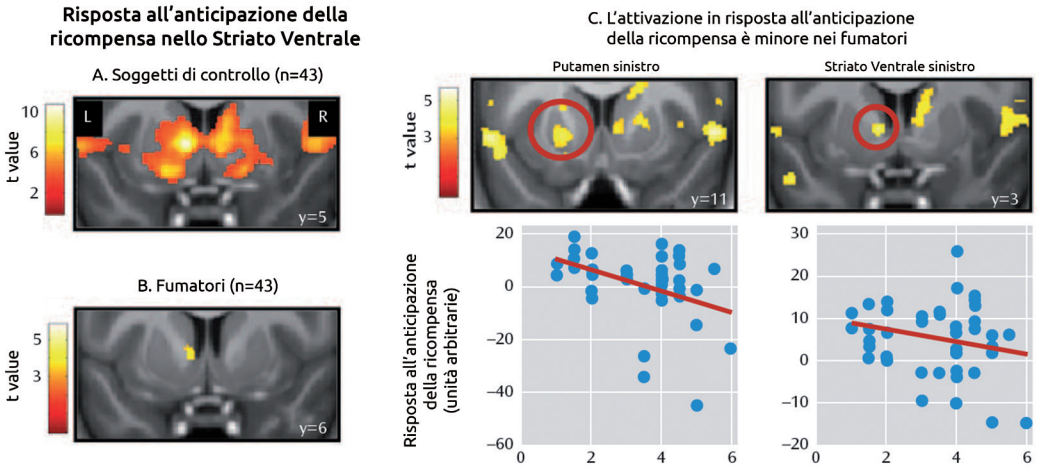



Figura 3 - Risposta anticipatoria alla ricompensa nello striato di adolescenti fumatori e soggetti di controllo a) Attivazione fMRI è risultata maggiore in risposta all'anticipazione di una ricompensa piuttosto che in risposta a nessuna ricompensa. b) Sia i soggetti di controllo (A) che gli adolescenti fumatori (B), hanno mostrato un'attivazione nello striato ventrale in risposta ad un'anticipazione della ricompensa. Nel confronto con i soggetti di controllo, gli adolescenti fumatori hanno mostrato una minore attività legata alla ricompensa nello striato (C), incluso il putamen sinistro e lo striato ventrale sinistro. Nei soggetti fumatori l'attività cerebrale legata alla gratificazione era negativamente correlata con la frequenza di sigarette fumate nel putamen sinistro (r=–0.41, p=0.004), e la correlazione è risultata quasi significativa (r=–0.23, p=0.07) anche nello striato ventrale Sx. * p<0.05. **p<0.005. Fonte: Peters J et al., 2011.

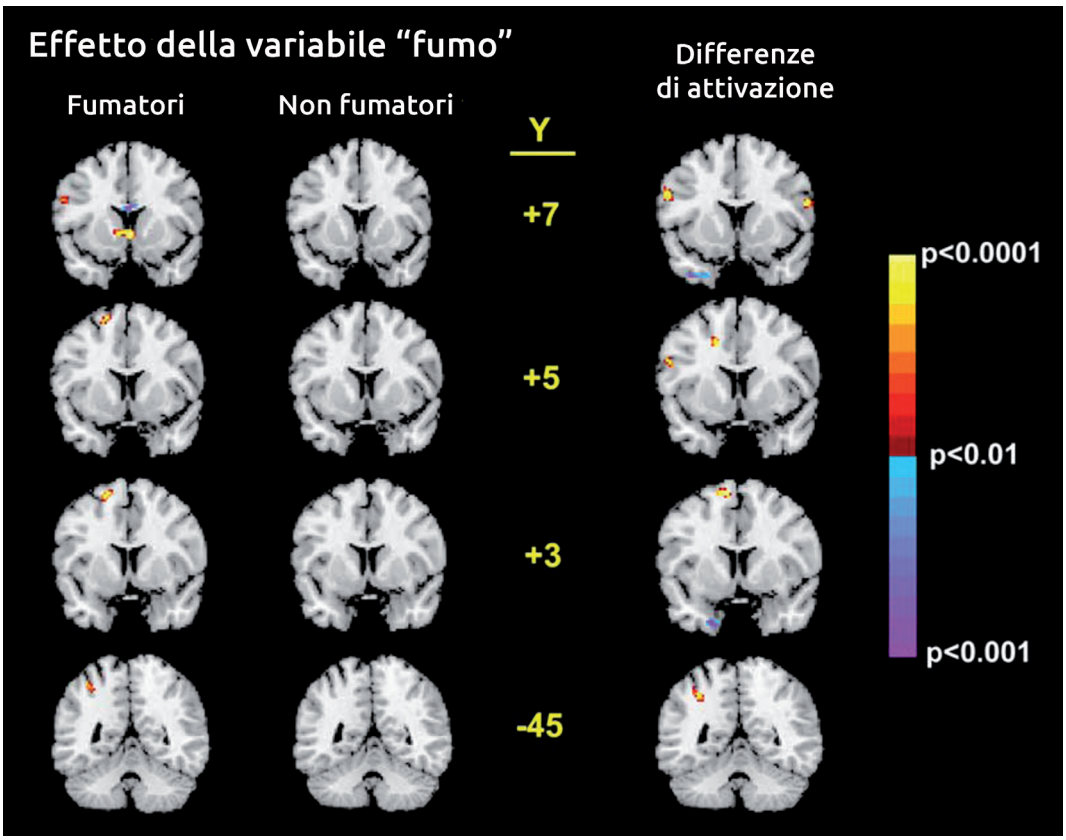



L'astinenza ed il suo impatto sui circuiti neurali della Working Memory di adolescenti fumatori

Un altro studio effettuato dallo stesso gruppo di ricerca ha indagato l'effetto dell'astinenza dalle sigarette sulla memoria di lavoro in 55 adolescenti fumatori utilizzando la risonanza magnetica funzionale mentre i soggetti eseguivano un compito di working memory verbale (Jacobsen L.K. et al., 2007). Il gruppo di controllo era costituito da 38 soggetti sani di pari età. Anche in questo caso i soggetti venivano esaminati durante un periodo in cui potevano fumare liberamente e anche dopo 24 ore di astinenza dal tabacco. Il compito a cui i soggetti erano sottoposti era un n-back uditivo che consiste nell'ascoltare sequenze di stimoli e nel segnalare ogni volta se ciò che si sta percependo in un dato istante è identico oppure no a ciò che si è percepito n volte prima. Il compito parte da n=1 e, se non ci sono errori sistematici, il valore di n cresce progressivamente, aumentando così il carico sulla memoria di lavoro.

Le performance in questo compito di massivo coinvolgimento della working memory (WM) sono risultate essere associate ad una maggiore attivazione delle componenti neurali del circuito della WM verbale nei soggetti fumatori in astinenza rispetto ai controlli, inclusi la corteccia prefrontale ventrolaterale sinistra ed il lobo parietale inferiore sinistro. Durante l'astinenza dalla nicotina gli adolescenti che fumavano non hanno mostrato un'adeguata connettività funzionale nel circuito neurale della WM, ed è stata trovata una maggiore capacità di esecuzione del compito negli adolescenti non fumatori.
L'astinenza dal fumo negli adolescenti fumatori è associata quindi ad una riduzione di efficienza nelle performance di memoria di lavoro (Working Memory) unitamente ad alterazioni nella coordinazione funzionale tra le componenti neurali del circuito ad essa preposto. Queste alterazioni possono derivare dagli effetti dell'esposizione dei sistemi catecolaminergici alla nicotina durante il periodo dell'adolescenza.

Figura 4 - Risultati dell'ANOVA voxel-wise (compito 2-back). Le immagini sono mostrate per convenzione radiologica, con il lato destro del cervello sul lato sinistro della figura. Nei due pannelli a sinistra sono presentate le diverse attivazioni nei due gruppi. A destra sono mostrate le regioni in cui l'attivazione, negli adolescenti tabagisti in l'astinenza, era significativamente minore rispetto al gruppo di non fumatori, durante un compito di memoria di lavoro. Fonte: Jacobsen LK et al., 2007.

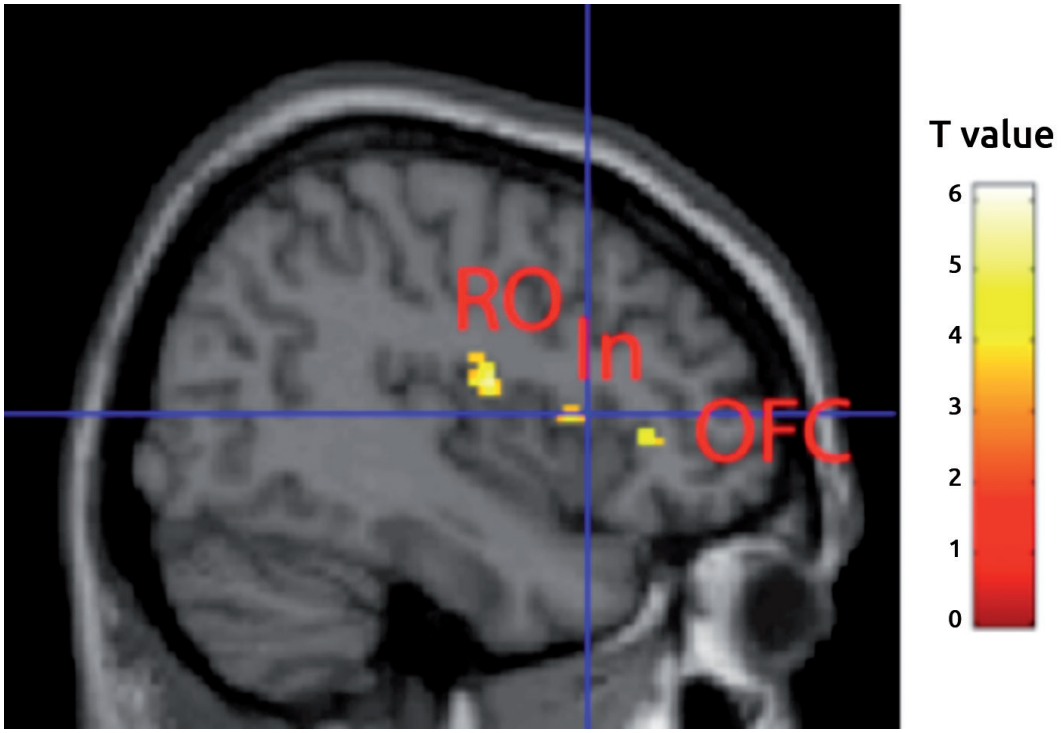



Minore attivazione cerebrale in risposta a rinforzi naturali negli adolescenti tabagisti

La nicotina agisce sui circuiti limbici mesocorticali del cervello causando un rilascio di dopamina. Da molte ricerche emerge che i ripetuti innalzamenti di dopamina nel cervello dei tabagisti fanno sì che essi diventino meno sensibili ai rinforzi naturali. Un recente studio pubblicato su Nicotine & Tobacco Research (Rubinstein M et al., 2011) ha voluto indagare se anche gli adolescenti con bassa esposizione alla nicotina risultassero presentare una minore attivazione nel circuito mesocorticale quando esposti ad una gratificazione naturale. 12 adolescenti fumatori di età compresa tra i 13 ed i 17 anni (da 1 a 5 sigarette fumate

al giorno) e 12 controlli non fumatori di pari età sono stati sottoposti ad una Risonanza Magnetica funzionale mentre venivano mostrate loro immagini di cibi gradevoli e di stimoli neutri. Le immagini che rappresentano qualcosa di appetibile dovrebbero causare un notevole rilascio di dopamina, e di conseguenza una marcata attivazione, soprattutto nei circuiti della gratificazione.
Le immagini di cibi gradevoli hanno elicitato una maggiore attivazione di molte aree di questi circuiti, tra cui l'insula, le regioni frontali inferiori e l'opercolo rolandico nei soggetti non fumatori rispetto ai ragazzi che fumavano. Questo supporta l'ipotesi che gli adolescenti, anche se fumano poche sigarette, mostrano una minore sensibilità al rinforzo naturale del cibo. Questo significa che anche basse quantità di nicotina possono influenzare molto precocemente il cervello nelle sue traiettorie di sviluppo e maturazione.

Figura 5 - Mappa statistica che mostra, negli adolescenti non fumatori rispetto ai fumatori, una maggiore attivazione BOLD (Blood Oxigenation Level Dependent). RO = Opercolo Rolandico; In = Insula; OFC = Corteccia orbito frontale. Fonte: Rubinstein M et al., 2011.




## 2. Conclusioni

Il sempre più frequente utilizzo del tabacco da parte degli adolescenti rappresenta un problema di sanità pubblica mondiale di grande portata. In questa fascia di età, infatti, si iniziano a fumare sigarette e si instaurano la cronicità e la dipendenza da nicotina in milioni di individui, che saranno un onere sempre più alto a carico delle risorse dell'assistenza sanitaria e sulla società in generale. La dipendenza da nicotina può essere individuata anche negli adolescenti che fumano solo occasionalmente (DiFranza J et al, 2008, 2002, 2000) ed è possibile riflettere su quanto sia cruciale questo periodo dello sviluppo nell'instaurarsi di dipendenze che possono prolungarsi anche per tutta la vita. Il cervello dell'adolescente non è ancora completamente formato e specializzato (Giedd, 2006; Serpelloni G et al., 2010) ed i risultati degli studi effettuati con le neuroimmagini mostrano "in vivo" la violen-

ta compromissione causata, durante questo periodo critico dello sviluppo, dalla nicotina e da tutte le altre droghe sul cervello ancora in via di sviluppo.

## Bibliografia

1. Ashtari, M., Cervellione, K. L., Hasan, K. M., McIlree, C., Wu, J., Kester, H., et al. (2007). White matter development during late adolescence in healthy males: a cross-sectional diffusion imaging study. Neuroimage, 501-510.
2. Barnea-Goraly, N., Menon, V., Eckert, M., Tamm, L., Bammer, R., Karchemskiy, A., et al. (2005). White matter development during childhood and adolescence: a cross-sectional diffusion tensor imaging study. Cereb. Cortex, 1848–1854.
3. Chambers , R. A., & Potenza, M. N. (2003). Neurodevelopment, Impulsivity, and Adolescent Gambling. Journal of Gambling Studies, 53-84.
4. DiFranza, J. R. (2008). Hooked from the First Cigarette. Scientific American Magazine, 689-98.
5. DiFranza, J. R., Rigotti, N. A., McNeill, A. D., Ockene, J. K., Savageau, J. A., St Cyr, D., et al. (2000). Initial symptoms of nicotine dependence in adolescents. Tobacco Control, 9:313–319.
6. DiFranza, J. R., Savageau, J. A., Rigotti, N. A., Fletcher, K., Ockene, J. k., McNeill, A. D., et al. (2002). Development of symptoms of tobacco dependence in youths: 30 month follow up data from the DANDY study. Tobacco Control, 11:228–235.
7. Giedd, J. N. (2006). Structural Magnetic Resonance Imaging of the Adolescent Brain. Adolescent Brain Development: Vulnerabilities and Opportunities, 77–85.
8. Giorgio, A., Watkins, K. E., Douaud, G., James, A. C., James, S., De Stefano, N., et al. (2008). Changes in white matter microstructure during adolescence. NeuroImage, 52–61.
9. Jacobsen, L. K., Mencl, W. E., Constable, R. T., Westerveld, M., & Pugh, K. R. (2007). Impact of smoking abstinence on working memory neurocircuitry in adolescent daily tobacco smokers. Psychopharmacology, 557–566.
10. Jacobsen, L. K., Picciotto, M. R., Heath, C. J., Frost, S. J., Tsou, K. A., Dwan, R. A., et al. (2007). Prenatal and Adolescent Exposure to Tobacco Smoke Modulates the Development of White Matter Microstructure. The Journal of Neuroscience, 13491–13498.
11. Jacobsen, L. K., Slotkin, T. A., Mencl, W. E., Frost, S. J., & Pugh, K. R. (2007). Gender-Specific Effects of Prenatal and Adolescent Exposure to Tobacco Smoke on Auditory and Visual Attention. Neuropsychopharmacology, 2453–2464.
12. Jacobsen, L. K., Slotkin, T. A., Westerveld, M., Mencl, W. E., & Pugh, K. R. (2006). Visuospatial Memory Deficits Emerging During Nicotine Withdrawal in Adolescents with Prenatal Exposure to Active Maternal Smoking. Neuropsychopharmacology, 1550–1561.
13. Lenroot, R. K., & Giedd, J. N. (2006). Brain development in children and adolescents: Insights from anatomical magnetic resonance imaging. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 718–729.
14. Mabbott, D. J., Noseworthy, M., Bouffet, E., Laughlin, S., & Rockel, C. (2006). White matter growth as a mechanism of cognitive development in children. NeuroImage, 936 –946.
15. Peters, J., Bromberg, U., Schneider, S., Brassen, S., Menz, M., Banaschewski, T., et al. (2011). Lower Ventral Striatal Activation During Reward Anticipation in Adolescent Smokers. Am J Psychiatry, 540–549.
16. Qiu, D., Tan, L. H., Zhou, K., & Khong, P. L. (2008). Diffusion tensor imaging of normal white matter maturation from late childhood to young adulthood: voxel-wise evaluation of mean diffusivity, fractional anisotropy, radial and axial diffusivity, and correlation with reading development. Neuroimage, 223-232.
17. Rubinstein, M. L., Luks, T. L., Dryden, W. Y., Rait, M. A., & Simpson, G. V. (2011). Adolescent Smokers Show Decreased Brain Responses to Pleasurable Food Images Compared With Nonsmokers. Nicotine & Tobacco Research, 751–755.
18. Serpelloni , G., Bricolo , F., & Gomma , M. (2010). Elementi di Neuroscienze e Dipendenze 2° edizione. Verona: Dipartimento delle Dipendenze.
19. Spear, L. P. (2000). The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 417–463.
20. Thatcher, D. L., Pajtek, S., Chung, T., Terwilliger, R. A., & Clark, D. B. (2010). Gender differences in the relationship between white matter organization and adolescent substance use disorders. Drug and Alcohol Dependence, 55–61.

# 2.7.3 Consumo di nicotina negli adulti: aree e funzionalità cerebrali compromesse dalla nicotina

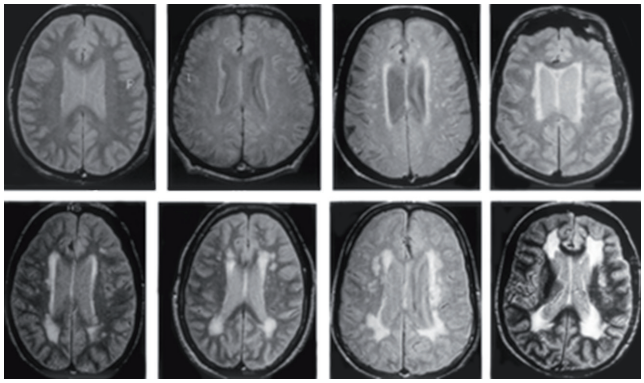
Giuseppe Cuoghi[1], Franco Alessandrini[2], Giada Zoccatelli[2]

[1] Unità di Neuroscienze, Dipartimento delle Dipendenze, ULSS 20 Verona
[2] Servizio di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

## 1. Introduzione

La gamma di approcci di neuroimaging utilizzati nella ricerca sulla dipendenza da nicotina è vasta, con l'utilizzo di quasi tutte le modalità di imaging: l'imaging strutturale, quello funzionale con esposizione a stimoli correlati alla nicotina unitamente alla misurazione di molte variabili dipendenti (ad esempio, il flusso ematico regionale (perfusione cerebrale), il segnale BOLD, la forza di legame recettoriale, e la connettività).
Le ricerche di neuroimaging hanno tipicamente analizzato gli effetti a lungo termine causati dalla nicotina, confrontando i fumatori con i non fumatori in studi di tipo cross-sezionale, e si sono focalizzate principalmente su soggetti adulti e anziani. Nel corso dell'ultimo decennio, questi studi hanno identificato tra i gruppi differenze sia strutturali che funzionali. Anche se questi risultati non esprimono nulla di definitivo sulle modifiche a lungo termine che sono causate dall'uso di tabacco, possono però suggerire che alcune regioni cerebrali sono verosimilmente candidate ad essere in qualche modo associate con il fumo, come aree che esprimono un fattore di rischio neurobiologico oppure come aree potenzialmente alterabili dall'uso cronico.
Un vasto numero di articoli su modelli animali ha già dimostrato che la nicotina diminuisce il numero di cellule cerebrali e aumenta i marcatori di apoptosi (morte cellulare) (Xu Z.et al., 2001; Chen W.J. et al., 2003). Nell'uomo, la maggior parte delle ricerche sono state di tipo trasversale, centrate sulle differenze di volume o densità nei tessuti neurali tra i fumatori e i non fumatori. Il fumo di sigaretta è stato associato ad atrofia cerebrale generalizzata e alterazioni della sostanza bianca frontale e parietale (Di Fein G.S. et al., 2002; Gazdzinski S. et al., 2005).

Figura 1 - Esempi di singole fette da scansioni complete che sono state usate dai neuroradiologi per classificare la compromissione della sostanza bianca. Fonte: Manolio TA et al., 1994.



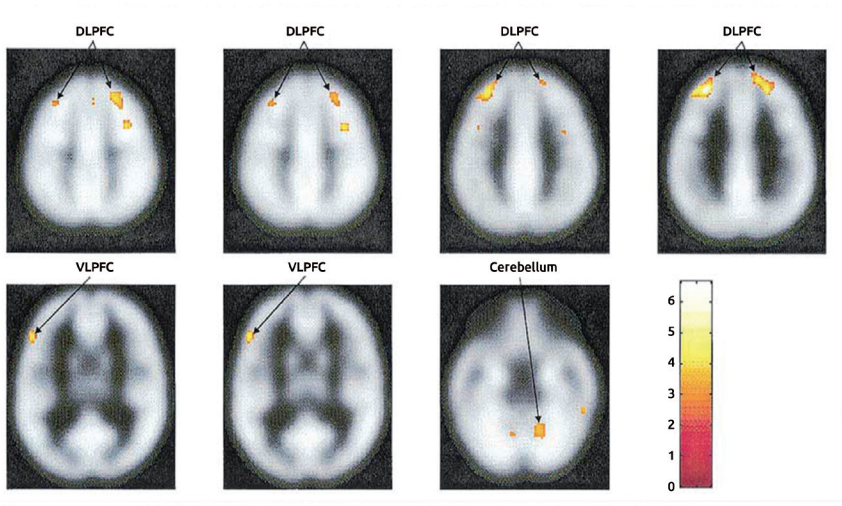
Il fumo di sigaretta peggiora il normale processo di invecchiamento cerebrale

Ricerche effettuate su soggetti adulti con Tomografia Computerizzata (TC) indicano che la storia di fumo cronico è associata con un aumento anomalo dell'atrofia cerebrale globale con l'avanzare dell'età (Hayee A et al., 2003). Questi primi studi effettuati con CT avevano valutato i volumi dell'intero cervello e non consideravano le principali suddivisioni anatomiche (esempio, sostanza grigia frontale, sostanza bianca). Uno studio dello stesso periodo effettuato con RM ha indagato l'atrofia cerebrale globale in soggetti anziani durante un intervallo temporale di 5 anni, trovando che una maggior quantità di sigarette fumate all'anno era associata ad un maggiore volume ventricolare e ad un allargamento solcale nelle donne (Longstreth WT et al., 2000).

Alterazioni nel volume cerebrale regionale e nella densità corticale associate alla nicotina

Evidenze convergenti puntano a differenze funzionali tra fumatori e non fumatori in specifiche regioni cerebrali, in particolare la corteccia prefrontale laterale (PFL), la corteccia cingolata anteriore, lo striato ventrale ed il talamo. Una ricerca di Brody e colleghi effettuata con Risonanza Magnetica ha effettuato misurazioni di morphometry voxel-based (VBM) per analizzare i volumi cerebrali regionali e la densità di sostanza grigia corticale in queste regioni in un gruppo di 19 fumatori (età 39.5 ±10.3). Le differenze sono state confrontate con i dati ricavati da un gruppo di controllo di 17 soggetti non fumatori di età confrontabile. I tabagisti hanno evidenziato un volume più piccolo e una minore densità tissutale rispetto ai non fumatori, nelle regioni frontali bilaterali, aree coinvolte nelle funzioni esecutive. Nei soggetti fumatori è stato inoltre riportato un volume minore nella corteccia cingolata anteriore sinistra ed una più bassa densità di sostanza grigia nel cervelletto. La densità neurale nella corteccia frontale è risultata inversamente correlata alla quantità di sigarette fumate per anno (Brody AL et al., 2004).

Figura 2 - Risultati di VBM che mostrano le regioni con minore densità corticale nei soggetti fumatori rispetto ai non fumatori. DLPFC, corteccia prefrontale dorsolaterale; VLPFC, corteccia prefrontale ventrolaterale. Fonte: Brody AL et al., 2004.

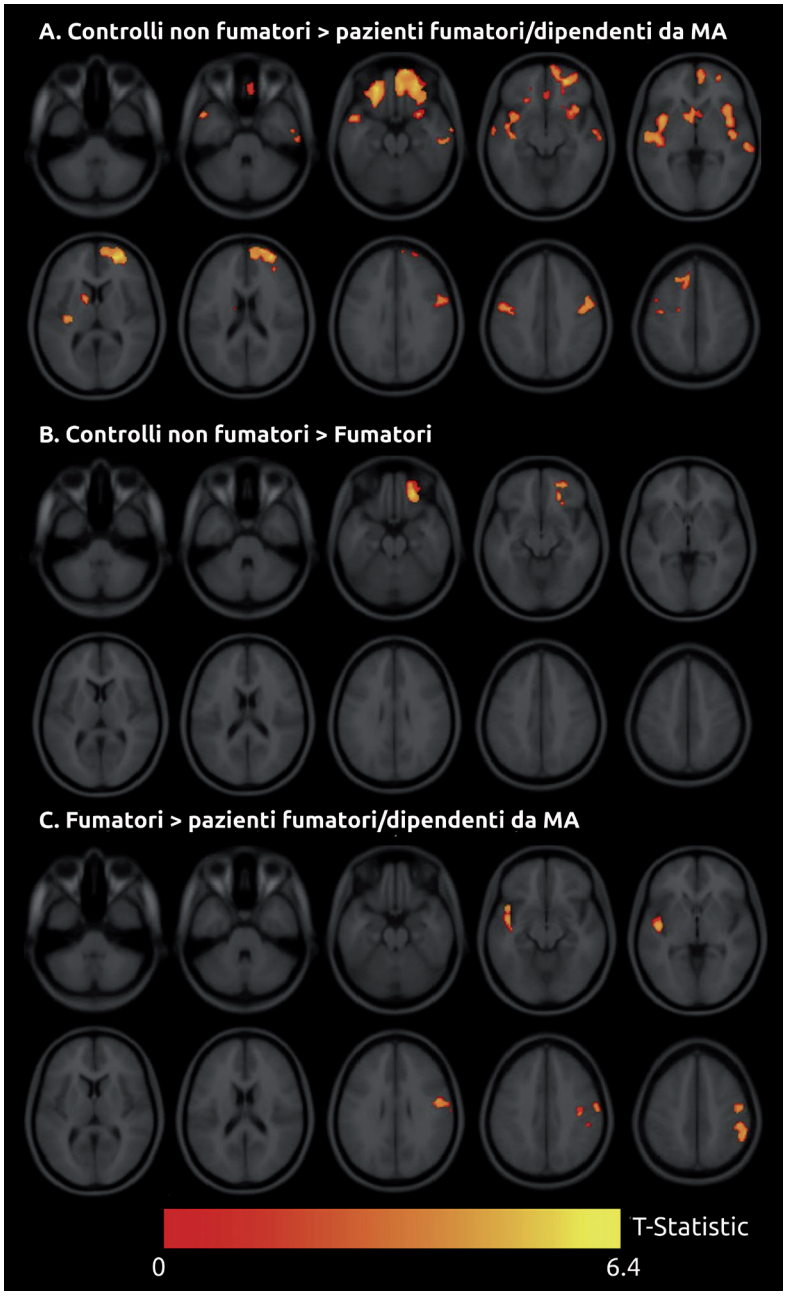



Alterazioni alla sostanza grigia orbitofrontale attribuibili al tabacco

Morales A.M. e colleghi, in uno studio del 2012, hanno voluto indagare le alterazioni cerebrali indotte dal fumo in un gruppo di 25 adulti fumatori, confrontandole con i volumi di sostanza grigia di 39 fumatori dipendenti da metanfetamina e di 18 soggetti di controllo sani di pari caratteristiche socio-demografiche. Utilizzando la voxel-based morphometry, i ricercatori hanno riscontrato, sia nei soggetti fumatori/dipendenti da MA che nei tabagisti,

un minore volume di sostanza grigia nella corteccia orbitofrontale e nel Nucleo Caudato rispetto ai non fumatori. Secondo gli autori, i deficit di sostanza grigia orbitofrontale e del caudato, presenti nei soggetti fumatori/dipendenti da MA, potrebbero essere in parte attribuibili al fumo di sigaretta assunto prima della dipendenza da metanfetamine. (Morales AM et al., 2012).

Figura 3 - Differenze tra gruppi nel volume di sostanza grigia. Mappe statistiche che mostrano le regioni in cui (A) i controlli sani hanno un volume maggiore rispetto ai pazienti fumatori/dipendenti da MA e (B) rispetto ai tabagisti. (C) Regioni in cui i fumatori hanno volume maggiore rispetto al gruppo di fumatori/dipendenti da MA. Fonte: Morales et al., 2012.

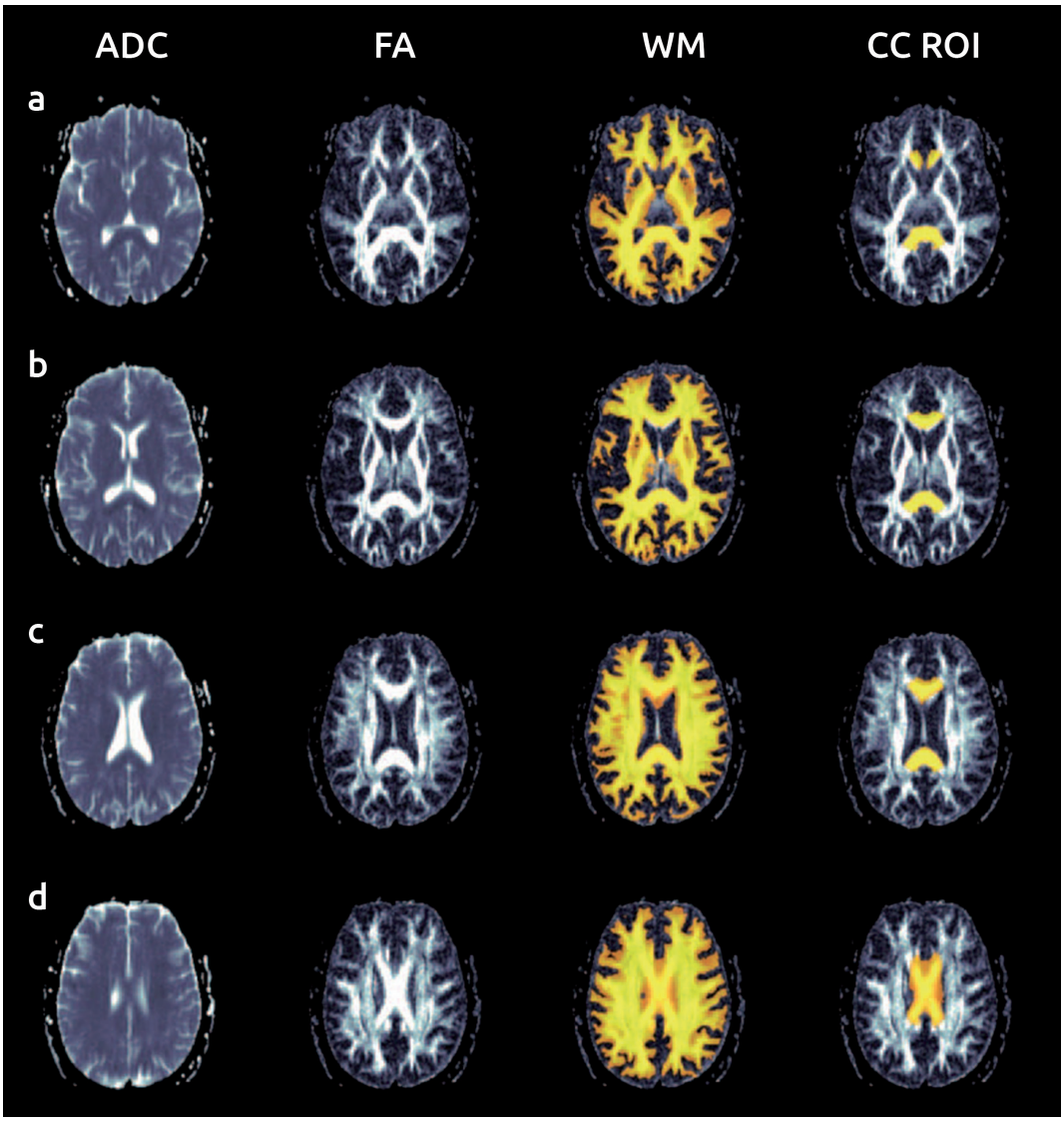



Una ricerca basata sulla RM ha utilizzato il Tensore di Diffusione (DTI) e la VBM per stimare rispettivamente l'integrità microstrutturale e la morfologia del corpo calloso in un gruppo di 10 adulti fumatori di età media 38,5 ±14,2 (Paul RH et al., 2008). Il gruppo di controllo era costituito da 10 soggetti confrontabile per caratteristiche socio-anagrafiche. Contra-

Alterazioni microstrutturali nella sostanza bianca associabili all'uso di nicotina in età adulta

riamente alle aspettative, i fumatori hanno mostrato una più alta anisotropia frazionaria (FA; alti valori di FA sono considerati riflettere una maggiore integrità microstrutturale) nel corpo e nello splenio del corpo calloso rispetto ai soggetti non fumatori. Non sono state osservate differenze di FA nel ginocchio del corpo calloso né differenze di volume di sostanza bianca tra i due gruppi. Tuttavia i fumatori con alti livelli di dipendenza da nicotina (valutati dai punteggi del Fagerstrom Test for Nicotine Dependence) hanno mostrato livelli di FA significativamente più bassi rispetto ai soggetti che fumavano poco ed ai controlli non fumatori.

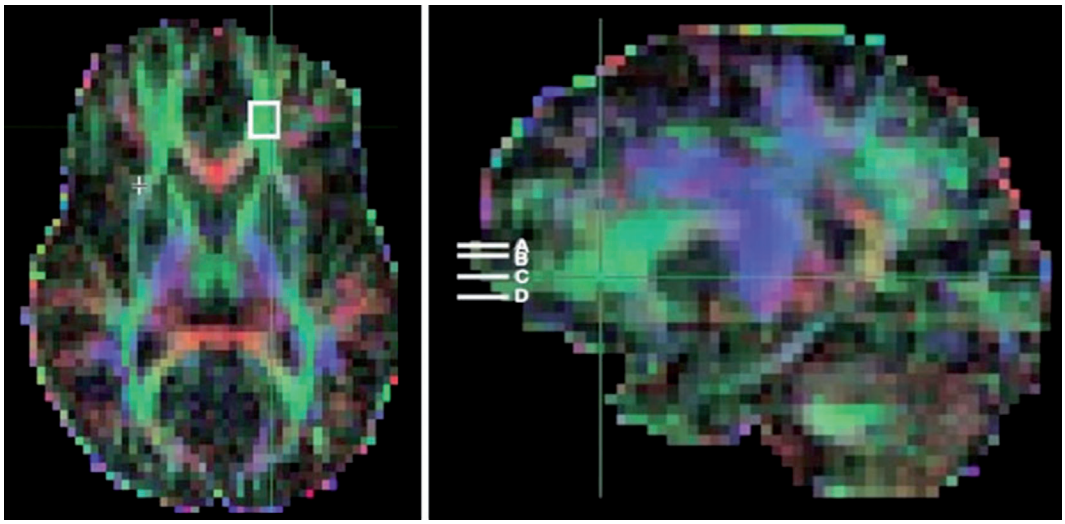
Figura 4 - Una serie di immagini di un soggetto rappresentativo. La prima colonna mostra le mappe del coefficiente di diffusione apparente (ADC); la seconda colonna mostra le mappe di anisotropia frazionaria (FA); le colonne 3 e 4 mostrano le mappe di FA con la sostanza bianca (WM) e le regioni d'interesse del corpo calloso colorate in giallo (CC ROI). Fonte: Paul RH et al., 2008.




Hudkins M e colleghi hanno da poco pubblicato i risultati di uno studio in cui hanno indagato l'integrità microcellulare della sostanza bianca in 18 adulti fumatori (33,7 ±7,9 anni di età) e in 18 soggetti di controllo non fumatori confrontabili per età e genere (Hudkins et al., 2012). Gli autori hanno misurato l'anisotropia frazionaria (FA - indice della diffusione delle molecole d'acqua all'interno delle fibre nervose che riflette la loro integrità anatomo-

strutturale), nel corpo calloso, nella sostanza bianca frontale, nella corona radiata, nella capsula interna, nel giro del cingolo e nelle fibre della via perforante dell'ippocampo. I soggetti fumatori hanno mostrato valori più alti di FA rispetto ai controlli (dal 4,3 al 21,1%). Questa differenza è risultata significativa nella sostanza bianca prefrontale destra, nel cingolo e nel ginocchio del corpo calloso. Il valore di FA in parecchie regioni correlava negativamente con la dipendenza da nicotina valutata attraverso il Fagerström Test for Nicotine Dependence. Secondo gli autori questi risultati, congiuntamente a dati provenienti da altri studi, suggeriscono un modello di alterazione delle traiettorie di maturazione cerebrale in cui la FA risulterebbe più alta in adolescenza dopo esposizione alla nicotina, per ridursi poi progressivamente nell'età adulta a causa del fumo cronico, rispetto ai non fumatori.

Figura 5 - Mappa colorata di anisotropia frazionaria (FA) dell'intero cervello ricavata da un soggetto partecipante. (sinistra - sezione assiale) Il rettangolo bianco nella sostanza bianca prefrontale sinistra (PFWM) indica i confini entro cui la FA è stata campionata ed elaborata. (destra - sezione parasagittale) Sono mostrati i 4 livelli in cui è stata campionata la FA e da cui è stato ricavato il valore medio. Fonte: Hudkins M et al., 2012.




La compromissione cerebrale indotta dalla nicotina raddoppia la probabilità di demenza e di Alzheimer

Un altro studio ha utilizzato l'Imaging con Tensore di Diffusione (DTI) per valutare le variazioni microstrutturali nella sostanza bianca cerebrale in un gruppo di 75 fumatori dai 50 agli 80 anni (Gons RA et al., 2011). Gli autori hanno voluto indagare la relazione esistente tra la condizione di tabagismo, i parametri DTI e la performance ad una batteria di test neuropsicologici, utilizzando come gruppo di controllo 149 soggetti non fumatori e 275 ex-fumatori. Tutti gli individui sono stati sottoposti ad una risonanza magnetica di 1,5 Tesla con l'utilizzo di una sequenza di DTI per la misurazione degli indici di anisotropia frazionaria (FA) e di diffusività media delle molecole d'acqua. I soggetti con dipendenza da nicotina hanno mostrato valori di diffusività media significativamente maggiori sia nella sostanza bianca integra che nei tratti di sostanza bianca con micro-lesioni. Il fumo di sigaretta era associato anche a prestazioni peggiori ai test neurocognitivi rispetto ai soggetti non fumatori. Inoltre, negli ex-fumatori la durata dell'astinenza era positivamente correlata con valori minori di diffusività media e con valori più alti di FA, indici di una maggiore integrità microstrutturale. I valori di FA e di diffusività media nella sostanza bianca dei soggetti che avevano smesso di fumare da più di 20 anni erano comparabili con quelli di chi non aveva mai fumato. Secondo gli autori, questi dati indicano che la dipendenza da nicotina colpisce l'integrità microstruttarale della sostanza bianca cerebrale, compromettendo significativa-

mente le capacità cognitive. Il fumo di sigaretta raddoppierebbe in questo modo, secondo Gons e colleghi, il rischio di demenza e di Alzheimer. È importante sottolineare però che da questo studio emerge che smettere di fumare sembra ripristinare, dopo lungo tempo, l'integrità strutturale.

Figura 6 - La relazione tra la sospensione dal fumo e la diffusività media nella sostanza bianca cerebrale aggiustata per età, sesso, fattori di rischio cardiovascolare, numero di pacchetti fumati/anno, assunzione di alcol e scolarità. I non fumatori sono presi come gruppo di referenza. Fonte: Gons RA et al., 2011.

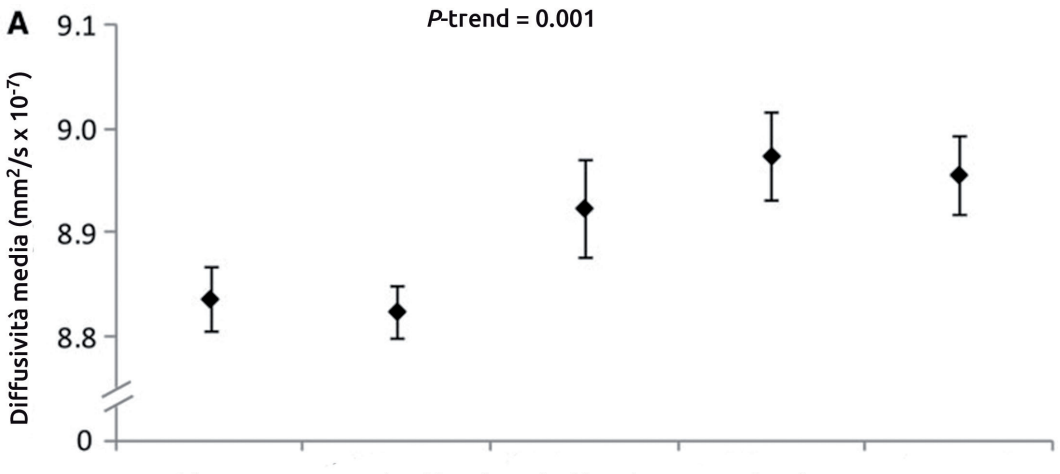
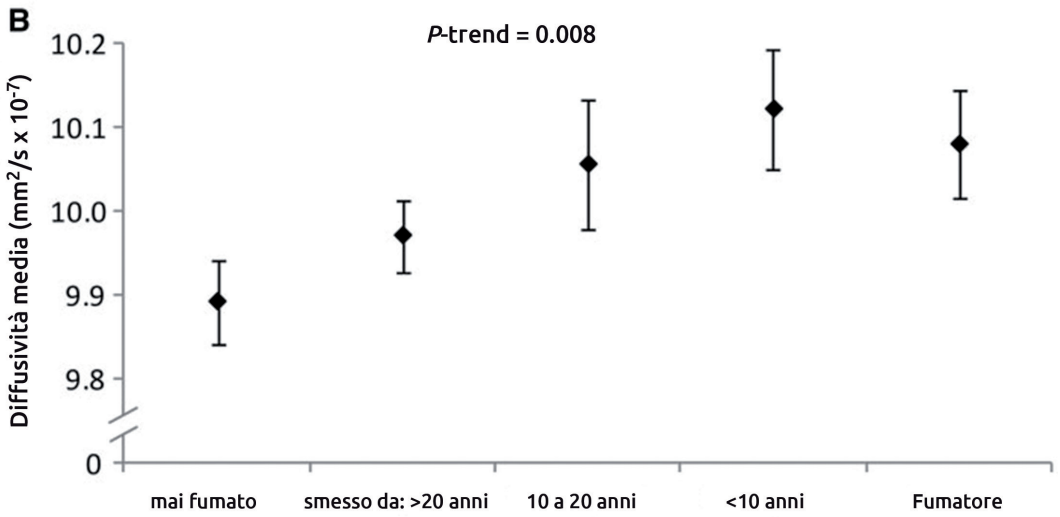



Figura 7 - L'associazione tra la sospensione dal fumo (in anni) e la cognizione, aggiustata per età, sesso, fattori di rischio cardiovascolare, numero di pacchetti fumati/anno, assunzione di alcol, scolarità e sintomi depressivi. Fonte: Gons RA et al., 2011.

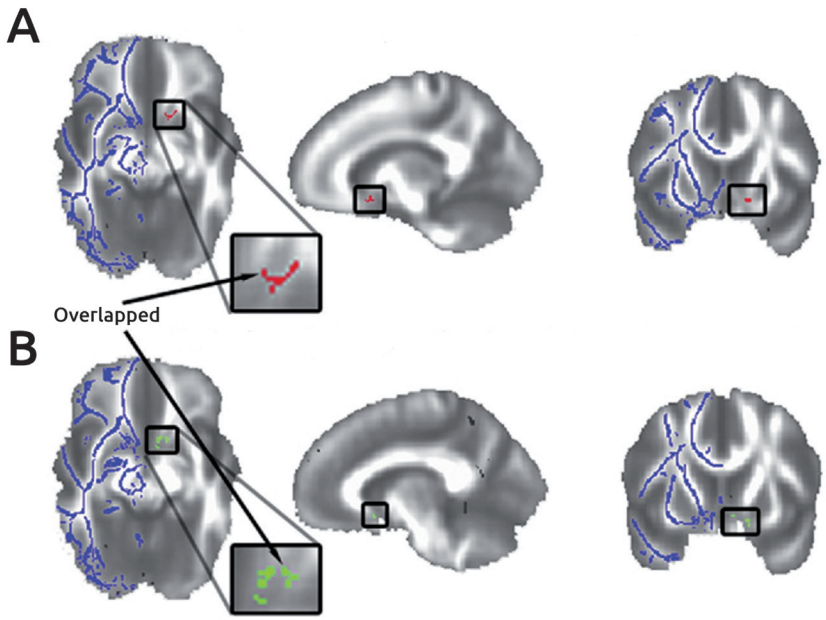



Congruenza anatomica nella compromissione della sostanza bianca tra la dipendenza da sigarette e la schizofrenia

Un interessante ricerca DTI effettuata nel 2010 da Zhang X e colleghi ha voluto indagare i fattori neurobiologici che potrebbero essere alla base dell'alta comorbidità tra dipendenza da nicotina e schizofrenia (Zhang X et al., 2010). Gli autori hanno voluto determinare se il vizio del fumo e la schizofrenia fossero associati ad anomalie simili nella sostanza bianca cerebrale, tali da potersi definire biomarkers per la comorbidità. I ricercatori hanno pertanto esaminato l'integrità della sostanza bianca attraverso la rilevazione dell'indice di anisotropia frazionaria (FA) in 46 pazienti schizofrenici (32 fumatori e 14 non fumatori;) ed in

69 soggetti di controllo (48 fumatori e 21 non fumatori) dai 30 ai 40 anni di età. Sono stati trovati alcuni pattern di compromissione comuni e distinti tra le due categorie psichiatriche. In particolare, il valore di anisotropia frazionaria significativamente basso a livello della radiazione talamica anteriore sinistra / braccio anteriore della capsula interna in entrambi i disturbi rappresenterebbe, secondo gli autori, una congruenza anatomica degna di rilievo che potrebbe essere deputata a biomarker per l'alta comorbidità di fumatori tra i pazienti schizofrenici.

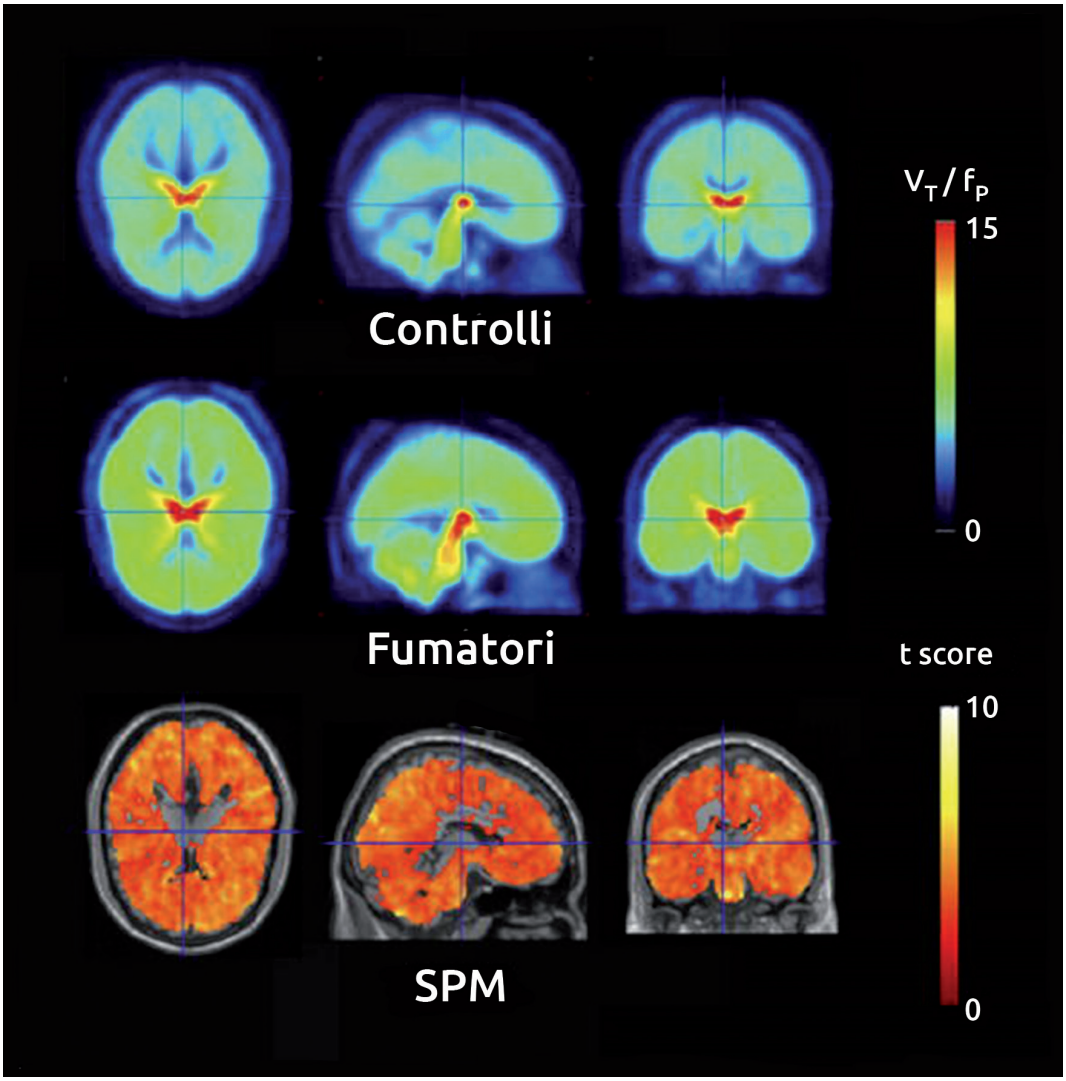
Figura 8 - (A) Significativo effetto principale della schizofrenia (SZ) a livello della radiazione talamica anteriore sinistra / braccio anteriore della capsula interna, a seguito di analisi DTI dell'intero cervello. (B) Significativo effetto principale del fumo (SK) a livello della radiazione talamica anteriore sinistra / braccio anteriore della capsula interna, a seguito di analisi DTI dell'intero cervello. Le frecce indicano le fibre compromesse in entrambi i disturbi (volume=14 mm3). Fonte: Zhang X et al., 2010.




Differenze nella densità dei recettori nicotinici tra fumatori e non fumatori

È stato anche dimostrato che il cervello dei tabagisti differisce da quello di chi non fuma nella distribuzione dei recettori per la nicotina. Tra coloro che non fumano è stato trovato che il recettore colinergico nicotinico (nAChR) α4β2 ha un'alta densità nel talamo, seguito dal mesencefalo, dal ponte e dalla corteccia cerebrale (Kimes et al., 2003).
Un confronto effettuato tra soggetti non fumatori e fumatori da poco in astinenza utilizzando la SPECT mostra che i tabagisti hanno la più alta densità di recettori colinergici α4β2 per la nicotina nella corteccia cerebrale e nello striato (Staleyetal., 2006). L'upregulation dei recettori α4β2 nei fumatori è stata recentemente confermata da uno studio PET (Mukhin AG et al., 2008) effettuato su 6 adulti fumatori (33 ±8 anni) e 10 non fumatori di età confrontabile. Utilizzando un radioligando specifico per il recettore nicotinico (2FA), gli autori hanno riscontrato una maggiore densità recettoriale nell'intero cervello dei tabagisti rispetto ai controlli, eccetto che nel talamo. I valori erano più alti dal 25 al 200% nella corteccia frontale, nel mesencefalo, nel putamen, nel ponte, nel cervelletto e nel corpo calloso.

Figura 9 - Confronto tra mappe statistiche (SPM) di fumatori e non fumatori (controlli). Tutti le immagini mostrano aree del cervello in cui la densità recettoriale (VT/fP) è risultata maggiore nei tabagisti rispetto ai controlli. Non sono state trovate, all'opposto, aree in cui vi era un maggior numero di recettori nicotinici nei non fumatori rispetto ai soggetti fumatori. Fonte: Mukhin AG et al., 2008.

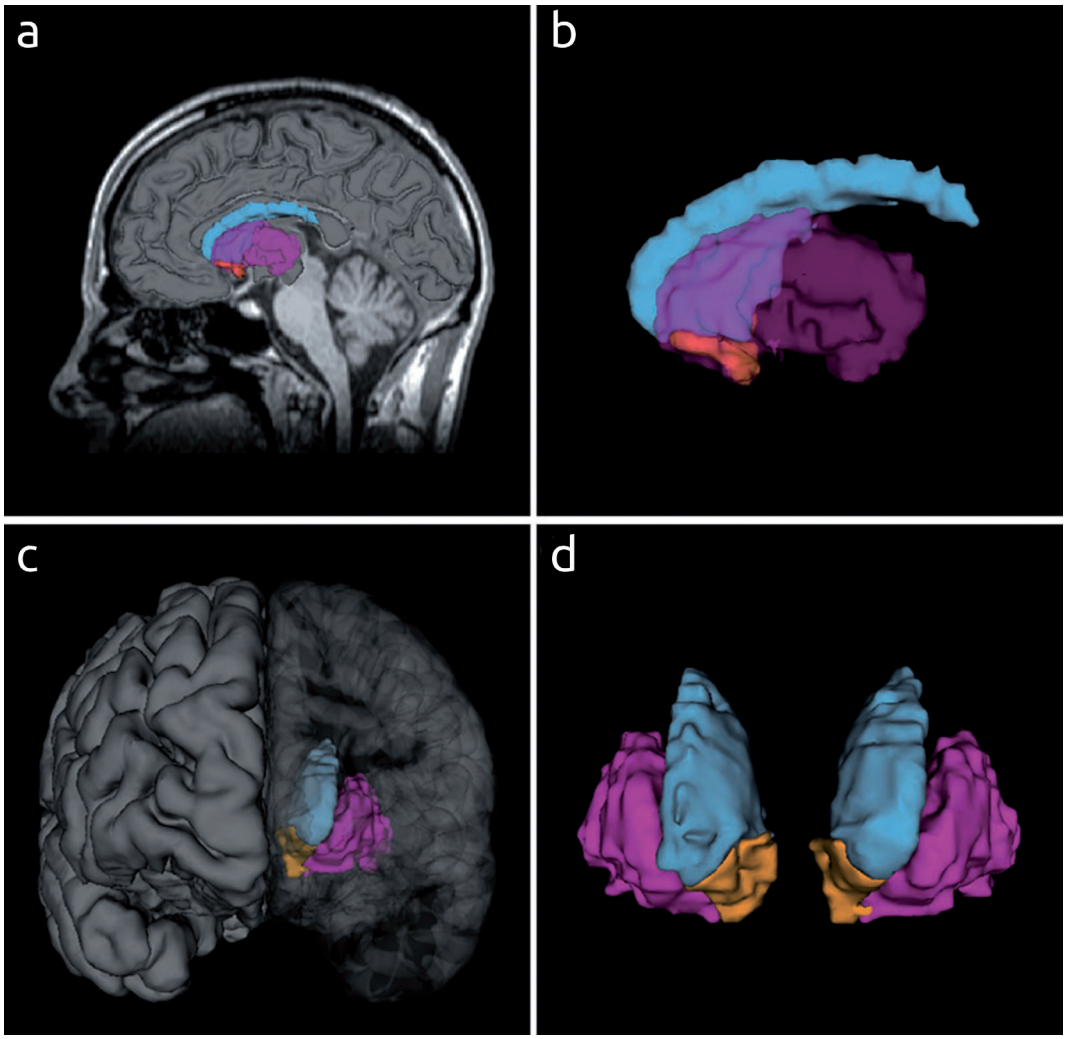



Alterazioni nei volumi delle strutture sottocorticali correlano con il numero di sigarette fumate lifetime

In uno studio longitudinale, alcuni ricercatori australiani hanno studiato l'associazione esistente tra volume cerebrale dei nuclei della base (striato, caudato, putamen e accumbens), il consumo di tabacco e l'età di inizio uso in un ampio campione di adulti e anziani tabagisti (Das D. et al., 2011). Molte ricerche hanno dimostrato che i fumatori hanno un volume cerebrale ridotto e/o con una più bassa densità di materia grigia corticale rispetto ai non fumatori. Gli autori di questo studio hanno voluto indagare le differenze nelle strutture sottocorticali che sono ancora poco studiate e che, a causa dell'elevata concentrazione di recettori nicotinici, risultano un potenziale bersaglio per la nicotina. Inoltre, lo striato rappresenta una componente essenziale del circuito cerebrale della ricompensa coinvolto nella dipendenza. Sono stati misurati con Risonanza Magnetica i volumi cerebrali di 315 partecipanti, di età compresa tra i 64 e i 70 anni. Il maggiore consumo di sigarette (misurato in pacchetti per anno) durante il corso della vita è stato associato con minori volumi della superficie del nucleo accumbens e un maggior volume del putamen, specialmente a sinistra. Il volume maggiore del putamen è stato anche associato ad una più giovane età

d'inizio del consumo di tabacco. Questi cambiamenti potrebbero indicare fattori predisponenti per la dipendenza da nicotina, o un effetto dell'esposizione cronica a questa sostanza, o una combinazione di entrambi.

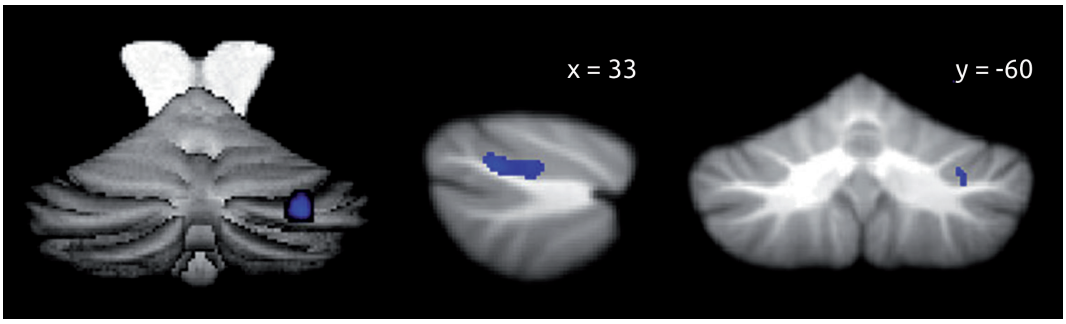
Figura 10 - Modello tridimensionale del cervello che mostra la posizione dei nuclei dello striato. (a) Vista sagittale sovrapposta ad un'immagine di risonanza magnetica della testa (c) vista anteriore. (b, d) Immagini ingrandite che mostrano solamente le strutture striatali in sezione sagittale (b) e anteriore (d). Il caudato è indicato in blu, il putamen in rosa, il nucleo accumbens in giallo. Fonte: Das D. et al., 2011.




Alterazione nel volume cerebellare associate alla dipendenza da nicotina

Kühn S e colleghi (2011) si sono focalizzati sulla misurazione del volume del cervelletto in un gruppo di 33 fumatori, utilizzando un approccio voxel-based morphometry, confrontandolo con quello di 22 soggetti che non avevano mai fumato (controlli). L'età media degli adulti fumatori era di 33,5 ±12 anni, ed il numero di sigarette fumate quotidianamente era mediamente di 15,8 ±7,1. A tutti i soggetti è stata somministrata anche la Fagerstrom Scale il cui punteggio si è visto correlare negativamente con il volume della sostanza grigia. Gli autori hanno trovato che, rispetto ai non fumatori, i soggetti dipendenti da nicotina mostravano una significativa riduzione della sostanza grigia nel cervelletto destro. Questi dati supportano l'opinione, secondo i ricercatori, che il cervelletto potrebbe essere sostanzialmente coinvolto nei meccanismi più profondi della dipendenza (Kuhn S et al., 2011).

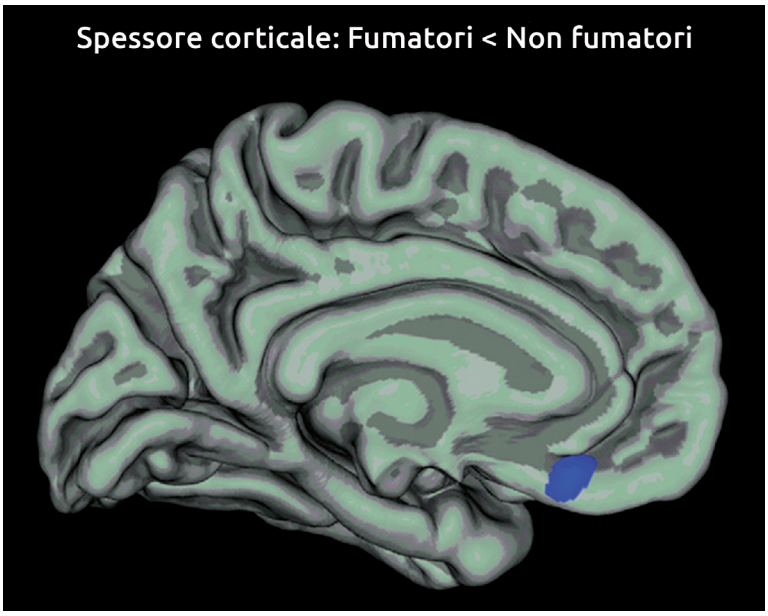
Figura 11 - Cluster significativi in cui vi è riduzione di volume della sostanza grigia cerebellare destra nei fumatori in confronto ai non fumatori. Fonte: Kuhn S et al., 2011.




Deficit nello spessore corticale frontale nei soggetti fumatori

Il gruppo di ricerca di Kühn S (2010) ha effettuato anche scansioni di risonanza magnetica ad alta risoluzione in 22 soggetti dipendenti da nicotina ed in 21 non fumatori, con l'intento di misurare e confrontare lo spessore corticale nelle regioni frontali (Kühn S et al., 2010). I ricercatori hanno potuto dimostrare che nei fumatori vi è un significativo assottigliamento della corteccia mediale orbito frontale sinistra (mOFC) che correla negativamente con la quantità di sigarette consumate/giorno e con la durata della dipendenza. Questa alterazione strutturale dose-dipendente nel cervello dei tabagisti, potrebbe implicare disfunzioni nei processi di ricompensa, nel controllo degli impulsi e nei circuiti di decision-making.

Figura 12 - Rappresentazione della zona di significativa riduzione dello spessore corticale nella corteccia orbitofrontale mediale sinistra nei fumatori rispetto ai soggetti di controllo. Fonte: Kuhn S et al., 2010.

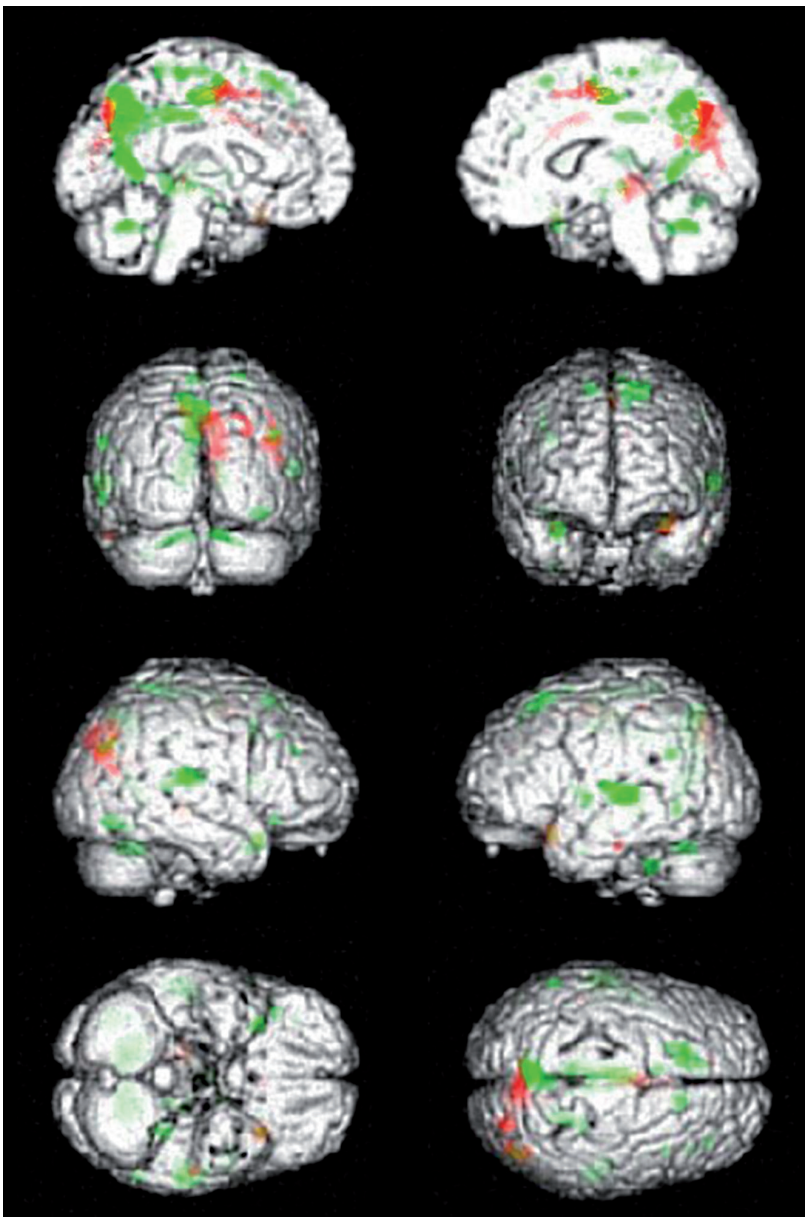



Alterazioni nel volume e nella densità corticale associabili alla dipendenza da nicotina

Gallinat J. e colleghi (2006) hanno utilizzato una sequenza volumetrica e analisi voxel-based morphometry, per quantificare le differenze strutturali tra un gruppo di 22 soggetti fumatori adulti (età 30,8 ±7,5) ed un gruppo di soggetti di controllo non fumatori di pari età (Gallinat J et al., 2006). Gli autori hanno osservato volumi di materia grigia significativamente più piccoli e minore densità corticale nelle regioni frontali (cingolato anteriore, corteccia prefrontale ed orbitofrontale), nel lobo occipitale e nel temporale, incluso il giro

paraippocampale dei soggetti fumatori rispetto ai controlli. Differenze tra i due gruppi nel volume e nella densità di sostanza grigia sono state trovate anche in altre regioni, tra cui il talamo, il cervelletto e la substantia nigra. La quantità di sigarette fumate nel corso della vita è risultata essere inversamente correlata con i volumi del lobo frontale, temporale e del cervelletto e queste alterazioni potrebbero spiegare in parte, secondo gli autori, le frequenti disfunzioni cognitive che vengono riportate dai consumatori cronici di sigarette.

Figura 13 - Regioni cerebrali in cui sono stati trovati un minor volume (in rosso) ed una minore densità della sostanza grigia (in verde) nel gruppo dei fumatori rispetto ai controlli.Fonte: Gallinat J et al., 2006.

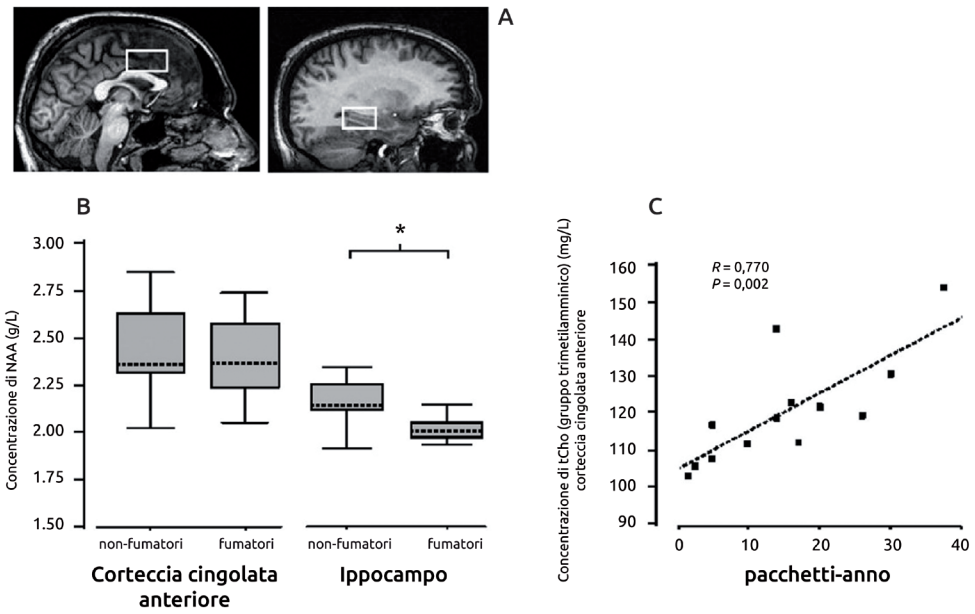


## 2. Biochimica cerebrale

Alterazioni nelle concentrazioni dei metaboliti cerebrali nei circuiti neurali della working memory di adulti fumatori

Vari studi hanno associato l'esposizione cronica al tabacco a ridotte performance in paradigmi cognitivi che richiedono carichi attentivi, di working memory e di memoria verbale (Jacobsen LK et al., 2005). Partendo da questo presupposto Gallinat J. e colleghi (2007) hanno utilizzato la spettroscopia di Risonanza Magnetica ad alto campo (3.0 Tesla) per indagare gli effetti che il fumo di sigaretta può avere sull'integrità neurale delle regioni principalmente deputate a queste funzioni cognitive: l'ippocampo e la corteccia cingolata anteriore (ACC). I ricercatori hanno misurato le concentrazioni dei principali metaboliti cerebrali in 13 fumatori cronici (età 36 ± 9,3) ed in 13 soggetti di controllo non fumatori (36,2 ±11,3). I valori di N-acetylaspartato (NAA) nell'ippocampo sinistro, un marker surrogato dell'integrità neuronale, sono risultati significativamente inferiori nei soggetti dipendenti da nicotina rispetto a gruppo di controllo. Inoltre, la concentrazione totale della colina (tCho) nell'ACC è risultata positivamente correlata con la quantità di sigarette fumate lifetime (pacchetti/anno). Secondo gli autori, questi dati accrescono le evidenze della neurotossicità della nicotina a carico delle regioni deputate alla memoria di lavoro, spiegandone in parte i deficit nei fumatori cronici (Gallinat J et al., 2007).

Figura 14 - (A) Regioni d'interesse dello studio: ippocampo (sinistra) e ACC (destra). (B) I fumatori, rispetto ai controlli, hanno mostrato concentrazione ippocampale di NAA significativamente minore (1.96 ± 0.21 vs. 2.13 ± 0.14 g/L; *t24 = 2.435; P = 0.023; t test) ma non nel cingolato anteriore (2.33 ± 0.21 vs. 2.40 ± 0.24 g/L; t24 = 0.786; P = 0.439; t test). (C) Grafico di dispersione della concentrazione di tCho nella ACC e dei pacchetti fumati/anno nei soggetti fumatori. La significatività rimane dopo la correzione di Bonferroni. Fonte: Gallinat J et al., 2007.




Rispetto ai non fumatori inoltre, i tabagisti mostrano livelli cerebrali più bassi di monoaminossidasi (MAO), un enzima che metabolizza alcuni neurotrasmettitori, tra cui la dopamina e la serotonina (Fowler JS et al., 1996). Si ritiene che questi minori livelli di MAO siano causati dall'esposizione a composti MAO-inibenti presenti nel fumo di sigaretta (Fowler JS et al., 2003), e possano giocare un ruolo importante, sia da soli che in sinergia con la nicotina, nel creare il rinforzo a fumare.

## 3. Flusso sanguigno cerebrale

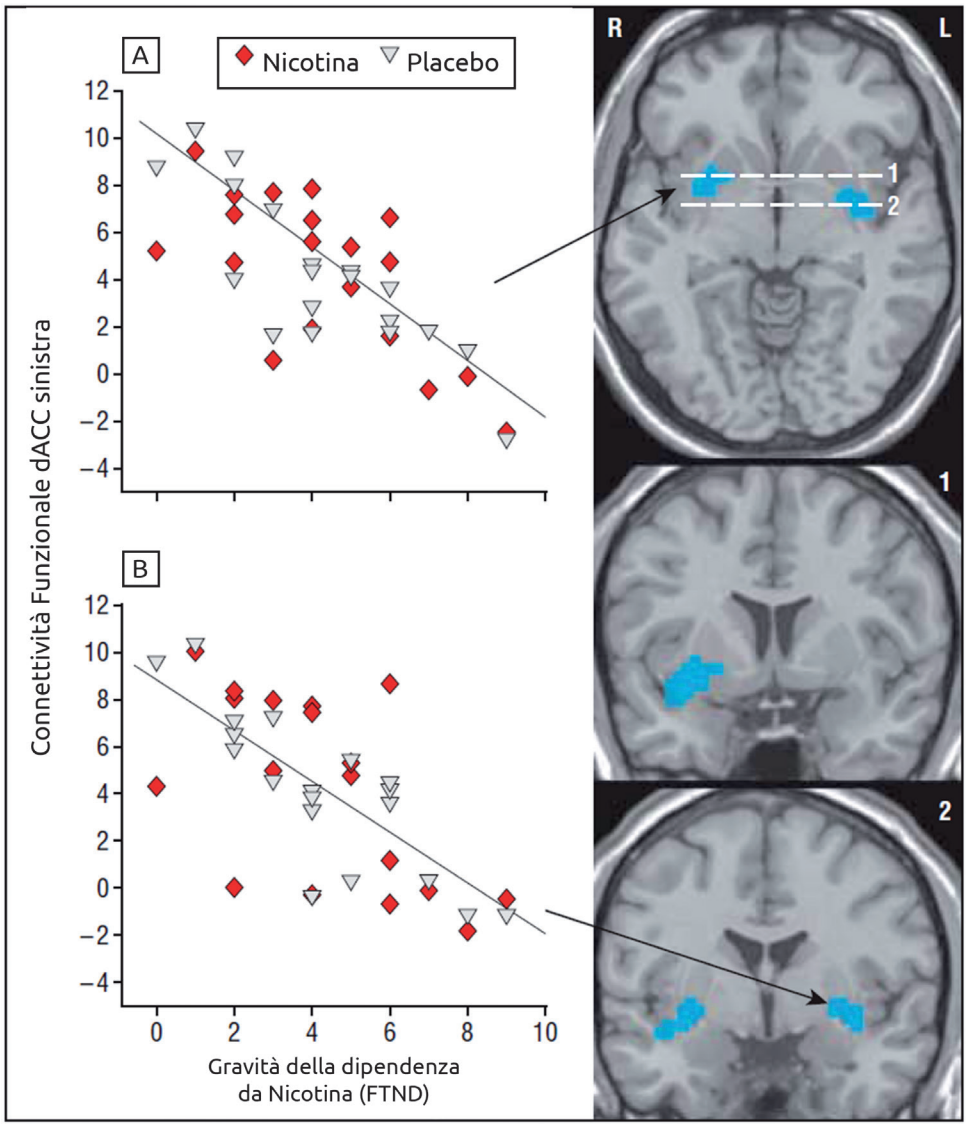
Alterazioni nell'attività cerebrale globale e regionale associate alla somministrazione di nicotina acuta e cronica

La grande maggioranza delle ricerche che hanno utilizzato le neuroimmagini per misurare la perfusione cerebrale ha indagato gli effetti acuti dell'esposizione alla nicotina, piuttosto che le conseguenze dell'uso cronico di sigarette.
I primi studi di neuroimaging che hanno utilizzato la Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) suggeriscono che la somministrazione endovenosa di nicotina sia associata ad una diminuzione dell'attività cerebrale globale (Stapleton JM et al., 2003) e ad un aumento dell'attività in alcune regioni specifiche, prevalentemente nel circuito cortico-basale-ganglio-talamico (Domino EF et al., 2004).
Studi di imaging con risonanza magnetica su animali hanno suggerito che questi cambiamenti di attività vengono mediati principalmente dal recettore nicotinico β2. In effetti, si ritiene che l'aumento di attività locale (in controtendenza ad un decadimento a livello globale) sia dovuto all'alta densità di recettori β2 in queste regioni. Molti studi di neuroimmagine funzionale (PET, SPECT, fMRI) sono stati svolti sui tabagisti cronici e qualche studio di MRI funzionale anche su soggetti non fumatori, per vedere gli effetti acuti della somministrazione di nicotina sull'attivazione cerebrale durante lo svolgimento di un compito cognitivo o dopo la presentazione di immagini con valenza emotiva (Finnerty CE, 2009; Jacobsen LK et al., 2007). Nei fumatori cronici gli studi di neuroimmagine funzionale che hanno indagato le risposte cerebrali al fumo di sigaretta hanno mostrato che la somministrazione in acuto di nicotina è associata con un flusso sanguigno cerebrale globalmente diminuito, e ad un'iperattivazione nelle regioni frontali ed orbitofrontali, dorsolaterali, inferiori e mesiali, nel talamo e nelle regioni del processamento visivo (Rose JE et al., 2007).

Studi di resting state connectivity per identificare i circuiti coinvolti nella dipendenza da nicotina

L'analisi dei cambiamenti di flusso sanguigno da un punto di vista più globale è una linea di lavoro emergente nelle ricerche di fMRI, che implica l'investigazione di pattern di connettività tra differenti regioni cerebrali durante un periodo di riposo (resting state connectivity). Ricerche recenti suggeriscono che anche questa connettività può venire modificata in risposta a somministrazione di nicotina. Uno studio di Hong L.E. e colleghi (2008) ha indagato i circuiti funzionali della corteccia cingolata adottando la tecnica del resting state su 19 soggetti fumatori dai 18 ai 50 anni di età (≥10 sigarette die) la cui dipendenza da nicotina è stata misurata attraverso il Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND). Ai soggetti sono state effettuate scansioni di risonanza magnetica funzionale a 3T per valutare la presenza di variazioni della connettività cerebrale effettiva nello stato di riposo (resting state). In particolare, oggetto di ricerca è stato il determinare i circuiti cerebrali modulati dalla nicotina nella condizione di dipendenza, differenziandoli da quelli su cui agisce la somministrazione in acuto di nicotina. Gli autori hanno potuto individuare circuiti differenti: la gravità della dipendenza da nicotina era associata con la forza del circuito corteccia cingolata anteriore dorsale (dACC)–striatale e non veniva modificata dalla somministrazione in acuto di nicotina. Al contrario, la somministrazione a breve termine di nicotina aumentava i pattern di connettività funzionale del circuito cingolato-neocorticale. Secondo gli autori, la valutazione del Resting State dACC-striatale potrebbe essere utilizzato come biomarker del livello di circuito per valutare la dipendenza da nicotina (Hong L.E. et al., 2009).

Figura 15 - Correlazioni tra i punteggi al Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND) e la connettività funzionale tra la corteccia cingolata anteriore dorsale sinistra (dACC) e lo striato bilaterale. Due cluster distinti (in blu) hanno un significativo effetto principale sul FTND. Fonte: Hong LE et al., 2009.




## 5. Esposizione a stimoli fumo-correlati e compiti comportamentali

I paradigmi di esposizione agli stimoli salienti più frequentemente utilizzati negli studi di neuroimmagine sulla dipendenza da nicotina includono quelli di attivazione in risposta a stimoli correlati al fumo (spesso vengono confrontati con stimoli neutri, o non correlati al fumo), o di presentazione di immagini (facce oppure scene che elicitano specifiche risposte emotive) atte a valutare l'interpretazione della valenza emotiva degli stimoli e la risposta emotiva e comportamentale dei soggetti dipendenti da nicotina.

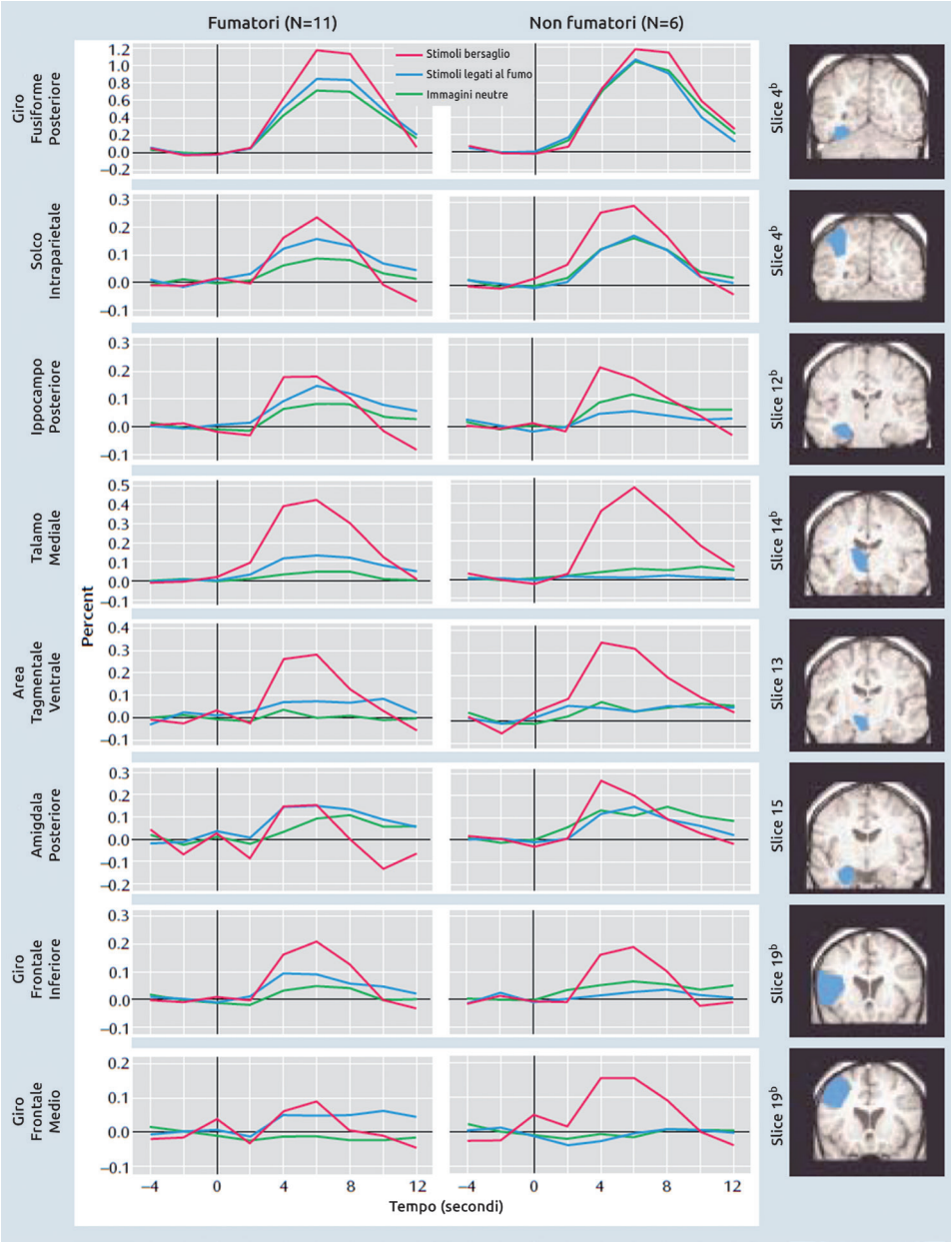
I paradigmi di esposizione a stimoli correlati al fumo sono stati intensivamente studiati utilizzando la fMRI e la PET, sia su fumatori cronici che su fumatori in astinenza. Gli stimoli visivi, olfattivi o di altre modalità sensoriali correlati al fumo, evocano verosimilmente il craving da sigarette (un processo noto come "reattività allo stimolo) e sono spesso associati con le ricadute. L'introduzione degli approcci di neuroimaging funzionale nella ricerca

sulla reattività allo stimolo, hanno reso possibile lo studio approfondito dei circuiti della ricompensa da nicotina, correlando gli indici comportamentali con la morfologia e con la funzionalità del cervello. La stessa cosa è stata possibile nell'indagine degli stati affettivi, dell'attenzione e della memoria di lavoro in soggetti dipendenti da nicotina.

Variazioni nell'attivazione cerebrale in risposta a stimoli fumo-correlati

Due D.L. e colleghi (2002) hanno indagato i substrati neurali che vengono attivati dell'esposizione a stimoli visivi correlati al fumo (fMRI BOLD), in 12 pazienti fumatori (età media 22,7 anni) e in 6 controlli non fumatori (età media 25 anni). Ai fumatori, che erano astinenti da 12 ore, sono state mostrate sequenze di immagini connesse al fumo di sigaretta, immagini neutre e alcune immagini target (fotografie di animali), alla cui comparsa ai soggetti era richiesto di premer un pulsante. Nei soggetti fumatori, il segnale di attivazione era molto amplificato, dopo l'esposizione ad immagini fumo-correlate rispetto alle immagini neutre, in sette regioni in particolare: l'amigdala posterire destra, l'ippocampo posteriore, l'area tegmentale ventrale ed il talamo mediale (circuito della ricompensa mesolimbico), così come nella corteccia prefrontale e parietale bilaterale e nel giro fusiforme destro (centri dell'attenzione visuo-spaziale). Gli autori concludono che le regioni mesolimbiche ed extrastriatali che processano informazioni visive, lavorano in concerto per processare il segnale di potenziale ricompensa elicitato da stimoli visivi correlati al fumo, e che sono più salienti nei fumatori rispetto agli stimoli neutri. Nei soggetti non fumatori non sono state rilevate attivazioni significative (Due DL et al., 2002).

Figura 16 - Risposta emodinamica nelle diverse regioni cerebrali d'interesse in fumatori in astinenza (N=12) ed in controlli non fumatori (N=6) in seguito a esposizione a stimoli fumo-correlati, neutri e target. Fonte: Due DL et al., 2002.




Questi stessi risultati vengono proposti anche da una recentissima revisione della letteratura di Engelmann JM e colleghi (2012), secondo i quali le regioni in cui la differenza di attivazione in risposta a stimoli fumo-correlati rispetto a stimoli neutri in soggetti con dipendenza da nicotina risultano congruenti trasversalmente a tutti gli studi fMRI che hanno utilizzato questo paradigma di ricerca (Engelmann JM et al., 2012).

Figura 17 - Regioni cerebrali in cui il contrasto tra stimolo fumo-correlato>stimolo neutro è risultato consistentemente significativo trasversalmente agli studi fMRI considerati nella metanalisi. La mappa colorata indica le zone in cui è stata trovata attività significativa. Questi dati sono stati ricavati da 12 ricerche in cui ai soggetti tabagisti (n=224) venivano mostrati stimoli fumo-correlati e stimoli neutri durante una scansione di fMRI. ACC=corteccia cingolata anteriore, MeFG=giro frontale mediale, PCC=corteccia cingolata posteriore; PrC=precuneo, CUN=cuneo, LG=giro linguale, SFG=giro frontale superiore; BS=tronco dell'encefalo, ALE=stima della probabilità di attivazione. Fonte: Engelmann JM et al., 2012.

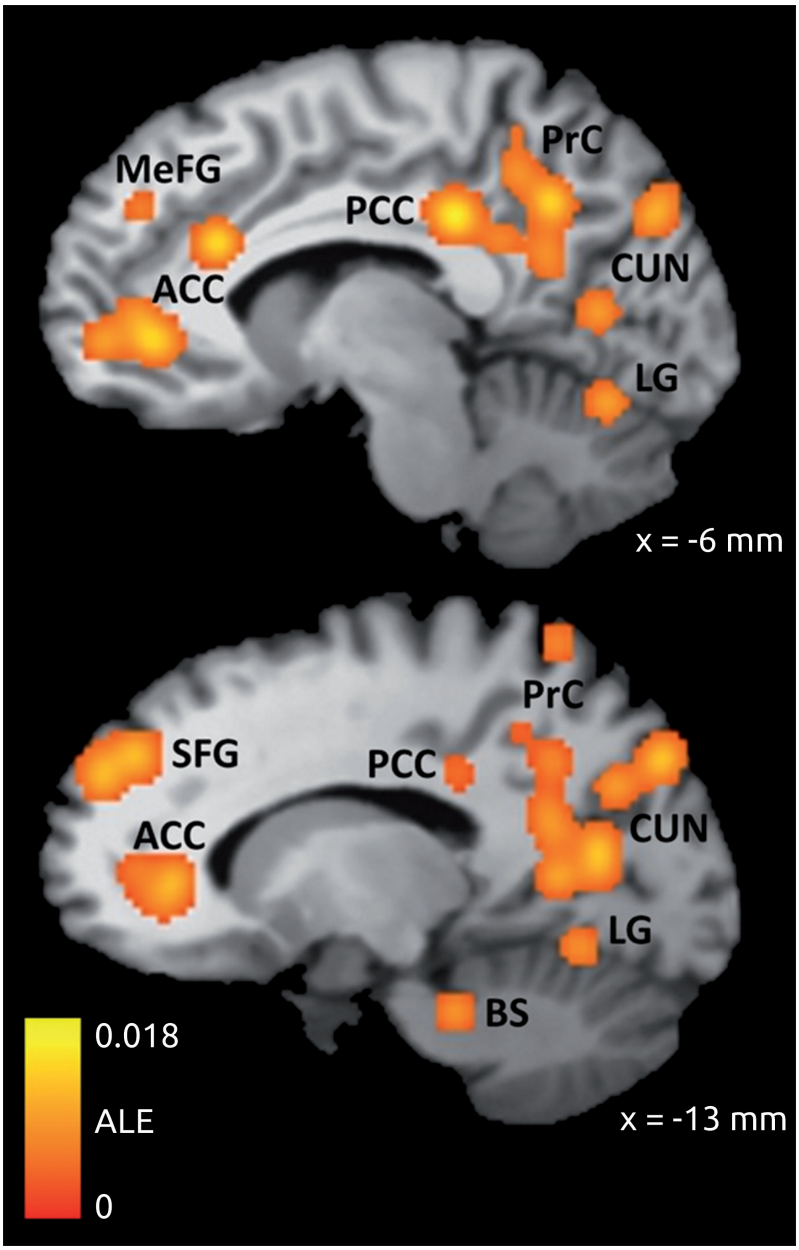
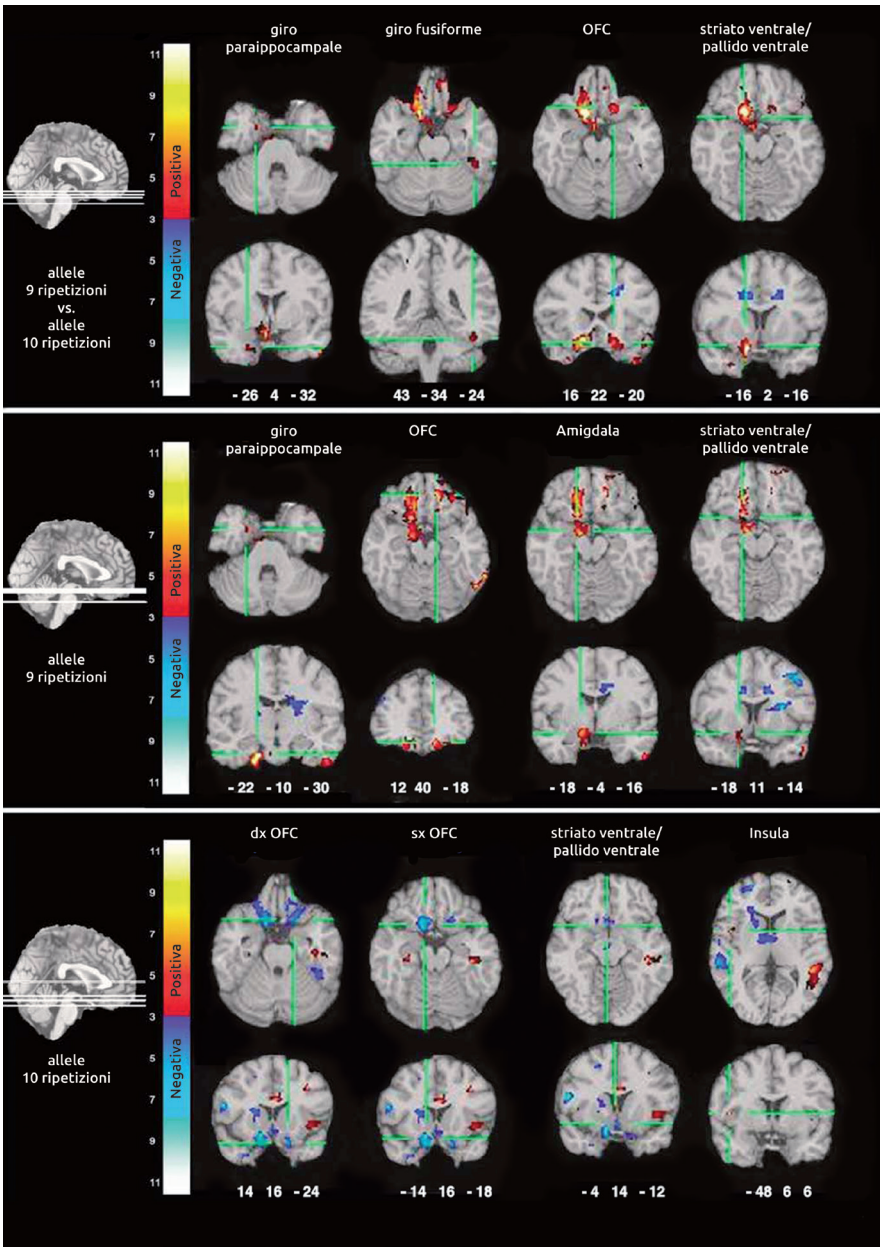


Figura 18 - Lamine del cervello assiali e coronali rappresentative che mostrano la maggiore attività cerebrale in risposta a stimoli fumo-correlati rispetto a stimoli neutri su un campione di 19 soggetti fumatori. Fonte: Franklin TR et al., 2009.

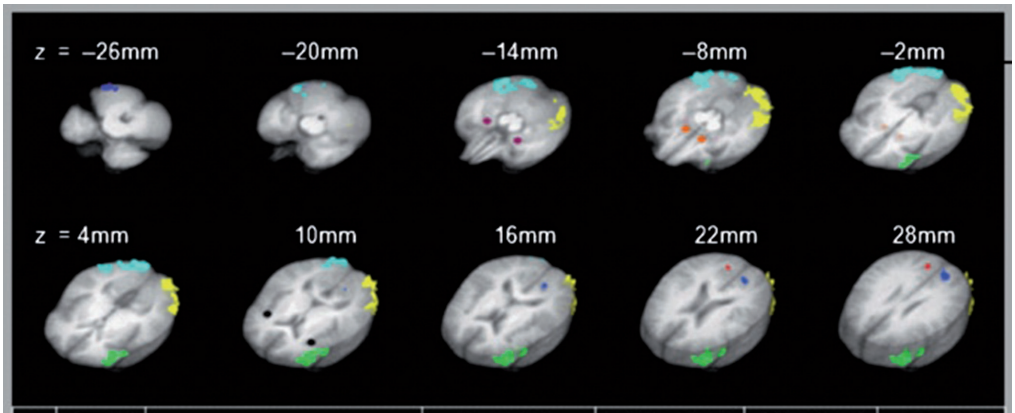



L'attività nel nucleus accumbens in risposta a stimoli salienti correla con il numero di sigarette fumate/ giorno

Un recente studio condotto da Sweet e colleghi ha coinvolto 15 adulti dipendenti da nicotina e li ha indagati utilizzando un paradigma di esposizione a stimoli salienti (Sweet LH et al., 2009) durante una scansione fMRI. Coerentemente con quanto trovato da altri autori, gli stimoli fumo-correlati aumentavano l'attività nella corteccia visiva, nello striato ventrale (incluso il nucleus accumbens) e nel giro frontale inferiore (IFG), causando una de-attivazione nel cuneo bilateralmente e dell'insula. Il nucleus accumbens (NA) sinistro esibiva un livello di attività significativamente maggiore ($t = 2.336$, $p = .035$) mentre l'insula sinistra mostrava tendenzialmente minore attività ($t = -2.029$, $p = .062$) durante la presentazione degli stimoli. L'attività nel nucleus accumbens sinistro e nell'insula sinistra ha mostrato una correlazione con il numero di sigarette fumate/giorno ($r = .611$, $p = .016$). La figura illustra il pattern di attivazione osservato in questi soggetti associato alla presentazione degli stimo-

li correlati al fumo. Questi dati suggeriscono inoltre una lateralizzazione dell'attivazione neurale nei fumatori destrimani, ed una correlazione tra gli indicatori di dipendenza dalla nicotina o di gravità del craving, e l'attivazione del NA.

Figura 19 - Risposte al paradigma di reattività allo stimolo, effetti degli stimoli e relazione con la gravità della dipendenza da nicotina. Mappa statistica dell'analisi voxelwise nel territorio di 6 regioni d'interesse (ROI) legate al compito e 6 regioni d'interesse (ROI) legate allo stimolo. I valori T per il contrasto blood oxygene level dependent (BOLD) sono codificati a colori in accordo alle ROI. Fonte: Sweet LH et al., 2009.




| | Volume mm³ | ROI legate al compito | Center x | y | z | Cue Effect t | p | Cig/Day r | p | FTND r | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 14306 | Corteccia Visiva sx | -33 | -76 | -3 | -0.13 | .899 | -.21 | .462 | -.14 | .616 |
| 2 | 13265 | Corteccia Visiva dx | 36 | -74 | -6 | -0.27 | .790 | -.27 | .338 | -.17 | .557 |
| 3 | 5117 | Frontale inferiore sx | -44 | 34 | 5 | **-3.61** | **.003** | .37 | .174 | .12 | .676 |
| 4 | 1213 | Precuneo sx | -11 | -71 | 24 | **2.24** | **.042** | .34 | .213 | .15 | .591 |
| 5 | 598 | Cavalletto dx | 46 | -66 | -28 | **-2.97** | **.010** | **-.56** | **.031** | **-.49** | **.064** |
| 6 | 303 | Precuneo dx | 14 | -72 | 24 | **2.57** | **.022** | .25 | .379 | .27 | .327 |
| | | **ROI legate allo stimolo** | | | | | | | | | |
| 7 | 515 | Amigdala sx | -23 | -5 | -15 | -0.38 | .707 | .37 | .170 | **.49** | **.067** |
| 8 | 515 | Amigdala dx | 23 | -5 | -15 | -0.71 | .492 | .26 | .342 | .24 | .394 |
| 9 | 515 | Nucleo Accumbens sx | -12 | 8 | -8 | **2.34** | **.035** | **.57** | **.026** | **.55** | **.034** |
| 10 | 515 | Nucleo Accumbens dx | 12 | 8 | -8 | -1.70 | .112 | .37 | .176 | .31 | .269 |
| 11 | 515 | Insula anteriore sx | -33 | 21 | 9 | **-2.03** | **.062** | **.61** | **.016** | .41 | .125 |
| 12 | 515 | Insula anteriore dx | 33 | 21 | 9 | -0.98 | .342 | **.50** | **.060** | .17 | .558 |

L'iperattività cerebrale nei soggetti fumatori in risposta agli stimoli salienti correla con la gravità della dipendenza e con l'intensità del craving

Nei soggetti dipendenti dalla nicotina, gli indizi fumo-correlati elicitano una maggiore attività nelle regioni legate all'attenzione, alla memoria, all'emozione e alla motivazione. Inoltre, quest'attivazione cerebrale indotta dallo stimolo che richiama il fumo viene accompagnata da un maggior craving riferito dal soggetto. Uno studio di Smolka MN e colleghi (Smolka MN et al., 2006) ha voluto investigare se l'attività del cervello elicitata da stimoli fumo-correlati aumentasse con la gravità della dipendenza e con l'intensità del craving riferito. A 10 soggetti fumatori (età media 32 ±5) con diverso livello di dipendenza da nicotina misurata attraverso il Fagerström Test of Nicotine Dependence (FTND) sono stati presentati stimoli visivi fumo-correlati e stimoli neutri durante una sessione di fMRI. Gli autori hanno poi correlato, servendosi della regressione lineare multipla, il livello di ossigenazione nel sangue (BOLD) in risposta agli stimoli con il livello di gravità della dipendenza. Sono stati trovate correlazioni positive significative tra i punteggi al FTND e l'attività cerebrale nelle aree preposte all'attenzione visuospaziale (corteccia cingolata anteriore, corteccia

parietale, giro paraippocampale e cuneo) oltre alle aree motorie primarie, alla corteccia premotoria e all'area supplementare motoria. Questi dati, secondo gli autori, mostrerebbero l'associazione tra la gravità della dipendenza e l'attività cerebrale in regioni coinvolte nell'allocazione dell'attenzione, nella preparazione motoria e nell'immaginazione, che potrebbero riflettere la preparazione del comportamento automatico di assunzione della nicotina.

Figura 20 - Il paradigma sperimentale fMRI con esempi di stimoli neutri e stimoli droga-correlati. Fonte: Smolka MN et al., 2006.

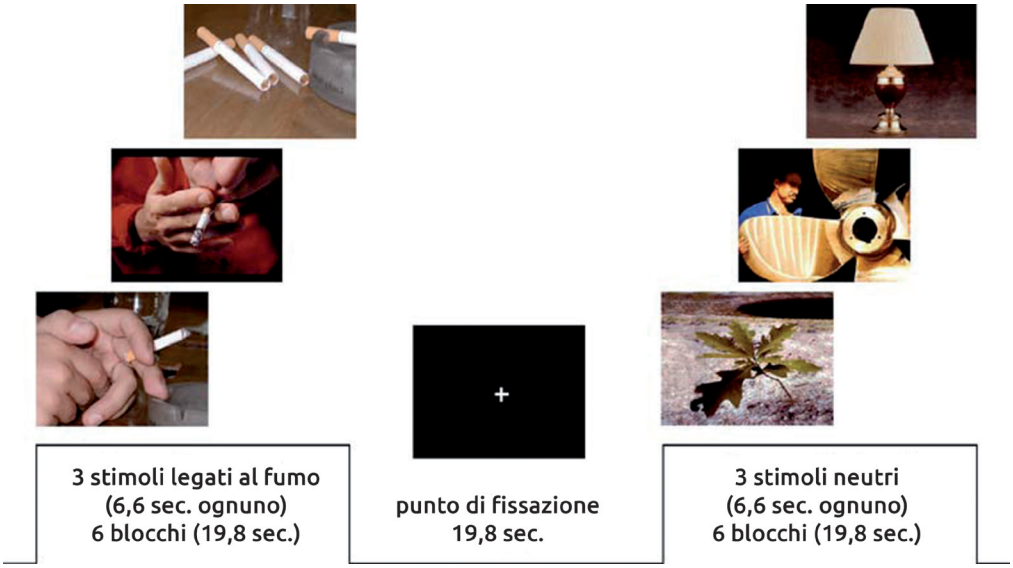
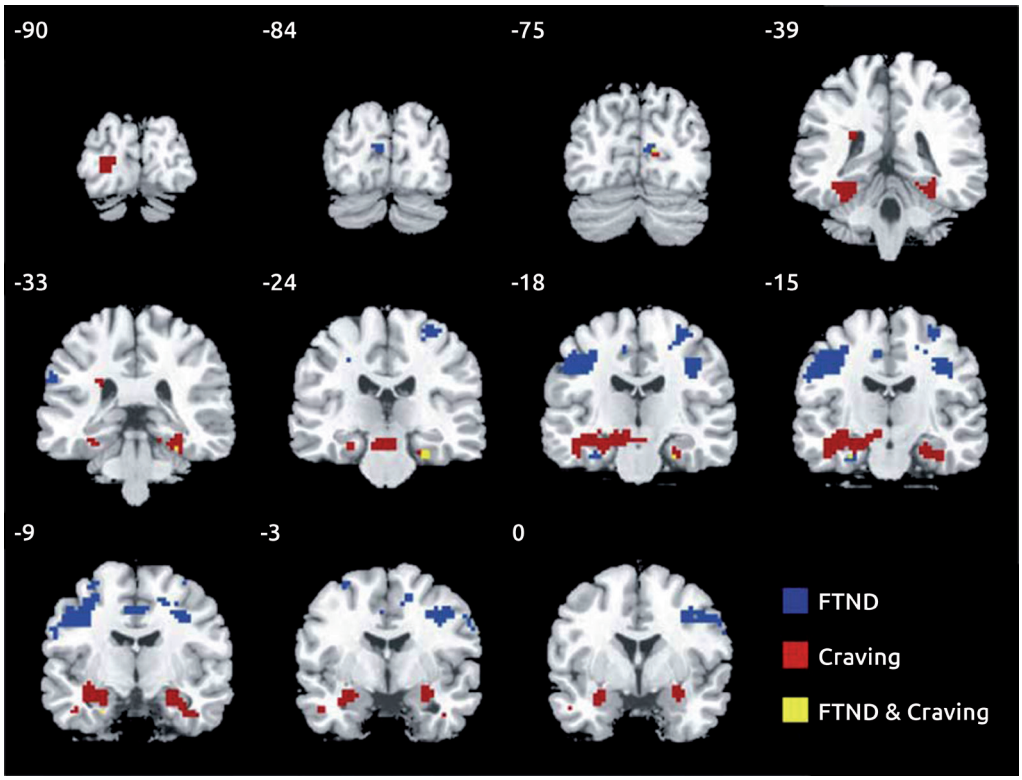



Figura 21 - Mappe parametriche statistiche che mostrano le aree cerebrali in cui le variazioni di segnale BOLD erano associate con la dipendenza da nicotina (FTND), con il craving riferito o con entrambi ($p<0.005$; cluster size≥10 voxels). Fonte: Smolka MN et al., 2006.

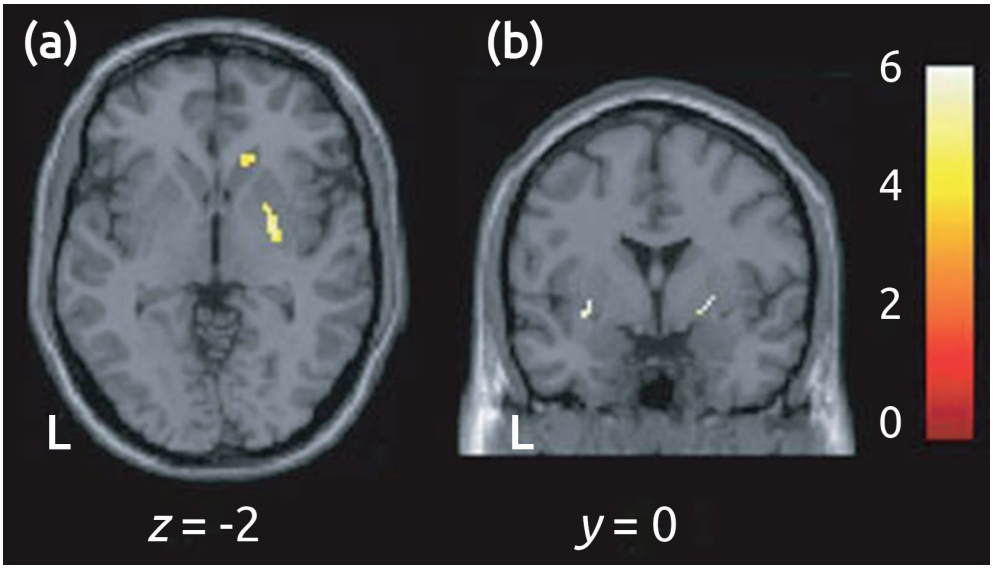


## 6. Effetti diretti della nicotina

Minore potenziale di legame del recettore per la dopamina D2 nello striato dei fumatori

Nonostante la maggior parte degli studi di neuroimaging funzionale pubblicati sulla dipendenza da nicotina implichi la somministrazione di nicotina in qualche sua forma (ad esempio per via endovenosa, attraverso il fumo di sigaretta o i cerotti alla nicotina), è importante fare una distinzione tra gli studi che esaminano gli effetti dell'astinenza da nicotina (in cui cioè i partecipanti devono restare astinenti per 10 ore o più, e hanno quindi alta probabilità di esperire i sintomi di astinenza) e quelli che indagano invece gli effetti diretti della nicotina o del fumo di tabacco. Gli studi in cui è stata somministrata nicotina in modo non invasivo hanno utilizzato una gamma più ampia di paradigmi sia comportamentali che di riposo (resting state). Una ricerca PET di Takahashi H e colleghi (2007) ha utilizzato radioleganti per i recettori D2 della dopamina per indagare l'effetto della nicotina (sotto forma di gomme da masticare) sul rilascio di dopamina in soggetti fumatori e non, e la correlazione con il grado di dipendenza. Questo ed altri studi simili hanno trovato che il fumo diminuisce il potenziale di legame del recettore D2 nello striato, cosa che non si evidenzia nei soggetti che non fumano. Questo porta, secondo gli autori, ad un maggior rilascio di dopamina endogena che aumenta gli effetti rinforzanti della nicotina (Takahashi H et al., 2007).

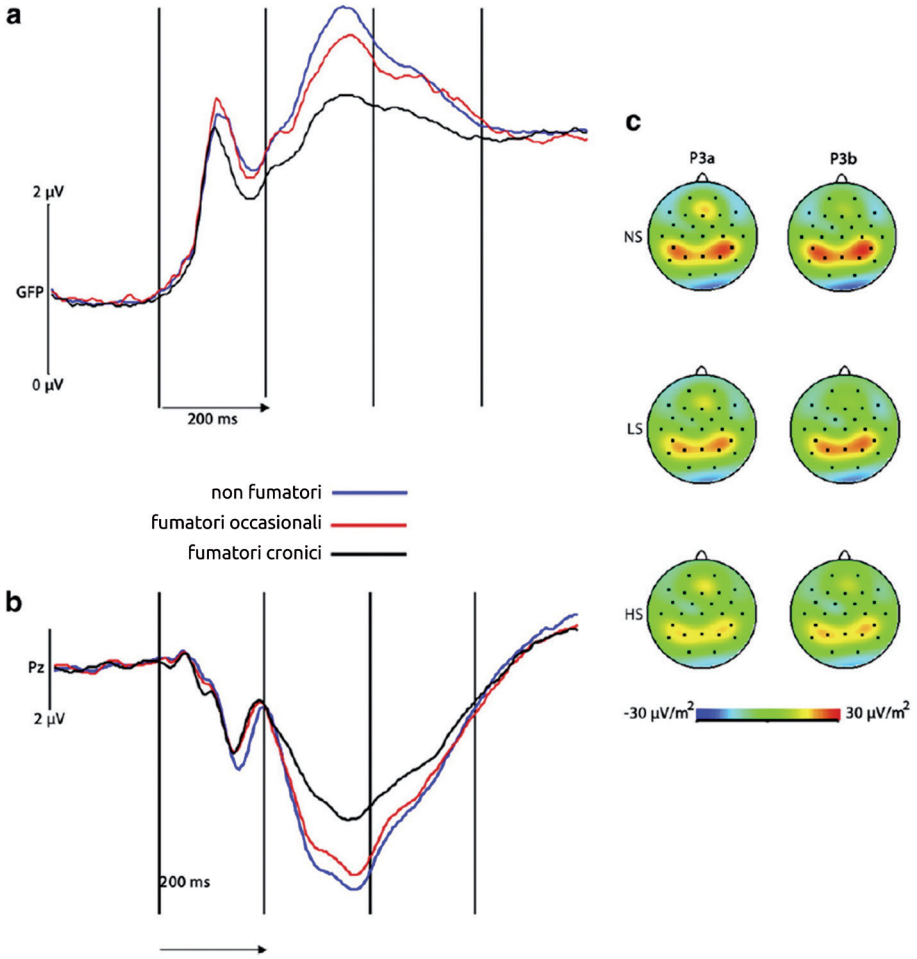
Figura 22 - Differenze di potenziale di legame del recettore D2 nello striato di soggetti fumatori e correlazione con la dipendenza da nicotina. (a) differenze nel caudato ventrale e nel putamen (b) differenze nel putamen ventrale e correlazione alla nicotina al test di Fagerström. Fonte: Takahashi H et al., 2007.




Le onde cerebrali rilevabili all'EEG sono di ampiezza minore durante l'astinenza da nicotina

Una recente ricerca di Mobascher A. e colleghi (2010) ha indagato la componente P300 nei potenziali evocati di soggetti fumatori e non fumatori (Mobascher A et al., 2010). Gli autori hanno reclutato 271 fumatori cronici di età media 40,9 anni, 325 fumatori saltuari di età media 35,7 e 722 soggetti di controllo non fumatori di pari età. Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad elettroencefalografia ed a misurazione dell'onda P300 poche ore dopo l'ultima sigaretta nei fumatori. Nei fumatori cronici è stata misurata una P300 significativamente ridotta rispetto ai non fumatori ed ai fumatori occasionali. Secondo gli autori l'ampiezza minore dell'ERP P300 risulta, da un numero così vasto di dati, essere parte del fenotipo elettrofisiologico dei fumatori, aprendo le porte a nuove future analisi multidimensionali sulla relazione tra genotipo e fenotipo nel campo della dipendenza da nicotina.

Figura 23 - I potenziali evento-relati (ERP) della P300 soggetti fumatori cronici, fumatori occasionali e non fumatori. (a) media del global field power (GFP) della P300. (b) media degli elettrodi degli ERP della P300 ottenuti dall'elettrodo in posizione Pz. Fonte: Mobascher A et al., 2010.

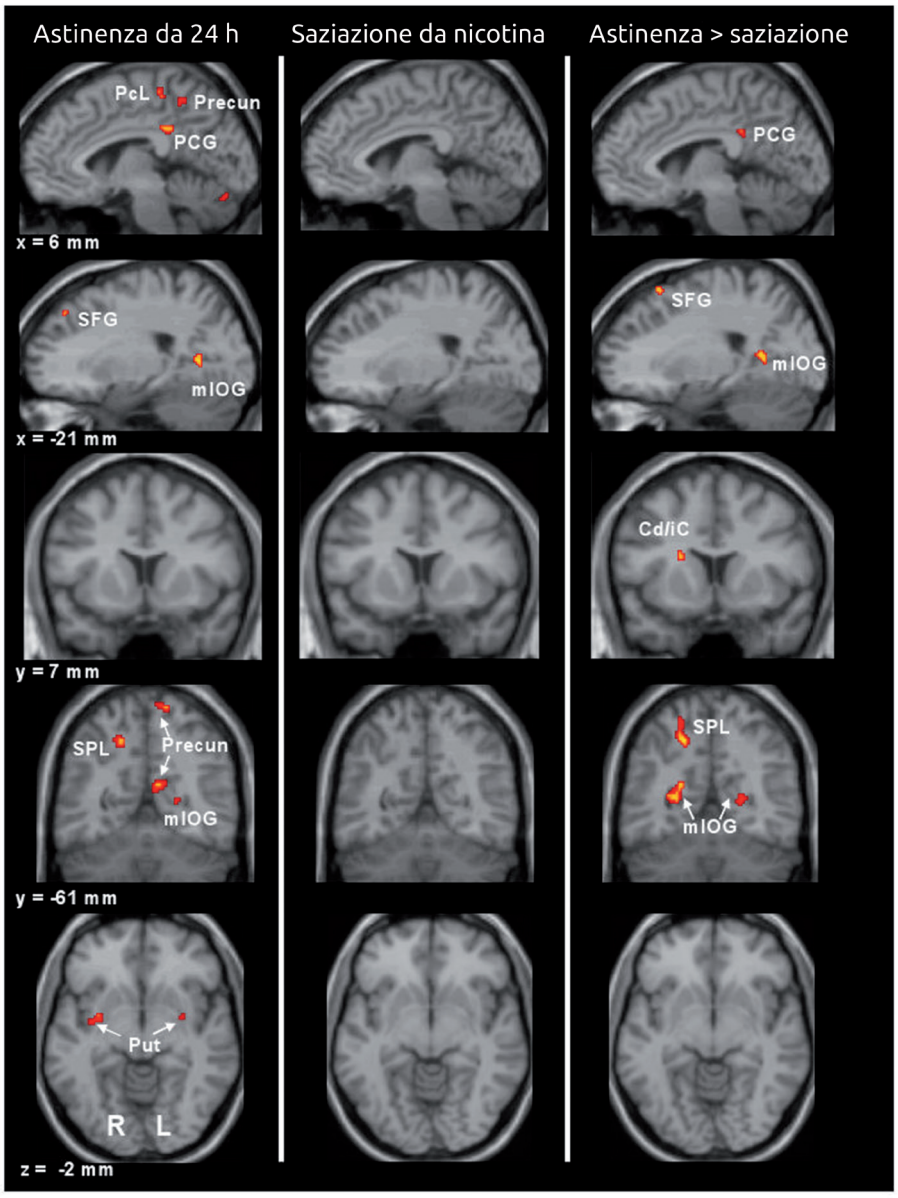


## 7. Effetti dell'astinenza

L'astinenza da sigarette ed il craving possono manifestarsi con segni e sintomi importanti, incluse variazioni dell'umore e delle capacità cognitive. Gli studi di neuroimaging sugli effetti dell'astinenza da nicotina sulle prestazioni in un compito costituiscono probabilmente il più grande sottogruppo di studi pubblicati e variano molto in relazione ai paradigmi comportamentali impiegati. Gli studi con elettroencefalografia (EEG) hanno dimostrato che l'astinenza altera significativamente l'elettrofisiologia cerebrale, come evidenziato da un aumento di onde nelle bande a bassa frequenza (Gilbert D et al., 1999; 2004).
Gli studi sugli effetti dell'astinenza sulla reattività agli stimoli nei fumatori hanno mostrato risultati interessanti per quanto riguarda l'attivazione di specifiche regioni cerebrali. Ad esempio, McClernon FJ e colleghi (2008), hanno fatto un confronto su 30 soggetti fumatori cronici (24 sigarette al giorno per almeno 18 anni) in astinenza da una notte (McClernon et al., 2008). I ricercatori hanno effettuato una scansione di fMRI mentre i soggetti erano sottoposti al classico paradigma degli stimoli salienti (stimoli fumo-correlati e stimoli neutri). È stato possibile così rilevare una maggiore reattività agli stimoli fumo-correlati ed una correlazione positiva con lo stato di dipendenza da nicotina nel giro del cingolo anteriore destro e nella corteccia orbitofrontale (OFC) mentre una correlazione negativa con la reattività è stata misurata nello striato ventrale. In condizione di non astinenza, vi era una maggiore attivazione nel giro frontale superiore, nel giro del cingolo ventrale anteriore e nello striato ventrale.

Sempre il gruppo di ricerca di McClernon FJ (2009) ha effettuato un altro studio di risonanza magnetica funzionale per indagare gli effetti dell'astinenza sulle risposte cerebrali a stimoli fumo-correlati (McClernon et al., 2009). Sono state mostrate fotografie di stimoli correlati al fumo e di stimoli neutri a 18 adulti fumatori (10 o più sigarette al giorno per almeno 2 anni) sia in condizione di sazietà da nicotina (dopo aver fumato regolarmente) che dopo 24 ore di astinenza. Attraverso la fMRI si sono potute rilevare le zone di differente attivazione nelle due diverse condizioni in risposta agli stimoli. In particolare, durante la visualizzazione degli stimoli neutri è stata trovata una maggiore attivazione nelle regioni parietali (BA 7/31), frontali (BA 8/9), occipitali (BA 19), centrali (BA 4), nello striato dorsale e nel talamo. In generale, nella situazione di astinenza è stata mostrata una maggior reattività cerebrale in risposta agli stimoli fumo-correlati rispetto alla condizione di sazietà. Inoltre, è stata trovata una correlazione positiva tra gli indici di craving durante l'astinenza e la magnitudo di attivazione nella corteccia prefrontale dorso mediale, incluso il giro frontale superiore (BA 6/10), il giro cingolato anteriore (BA 32) e l'area supplementare motoria (BA 6).

Figura 24 - L'attivazione BOLD in risposta a stimoli fumo-correlati rispetto a stimoli di controllo, dopo 24 ore di astinenza, risultava maggiore nel lobulo paracentrale destro (PcL; BA4), nel giro cingolato posteriore destro (PCG; BA31), nel precuneo bilateralmente (Precun; BA7), nel girofrontale superiore sinistro (SFG; BA8), nel giro occipitale inferiore mediale sinistro (mIOG; BA19), nel lobulo parietale superiore destro (SPL; BA7) e nel putamen bilaterale (Put). Non sono state rilevate aree di attivazione significativa per gli stimoli fumo-correlati>stimoli di controllo nella condizione di non astinenza. Fonte: McClernon FJ et al., 2009.




Questi dati suggeriscono che l'astinenza da sigarette aumenti la sensibilità del cervello agli indizi fumo-correlati proprio nelle regioni coinvolte nella ricompensa, nelle prese di decisione e nella motivazione e di questo dovrebbe esserne tenuto conto in considerazione del fatto che l'esposizione a questi indizi è un importante fattore di ricaduta nella dipendenza.

In aggiunta agli effetti sulla reattività agli stimoli salienti, l'astinenza dal fumo ha pesanti ricadute anche su molteplici processi cognitivi, tra cui l'attenzione sostenuta e la working memory (Xu J et al., 2005).

## 8. Conclusioni

A causa dell'alta prevalenza dei fumatori e dei gravi rischi che comporta per la salute, il fumo di sigaretta rappresenta oggi un importante settore di ricerca. Gli strumenti di neuroimmagine sono stati estensivamente utilizzati per indagare gli effetti farmacologici e neurocognitivi, acuti e a lungo termine, provocati dalla nicotina. La RM è stata utilizzata per identificare le differenze strutturali tra i fumatori e i non fumatori, mentre le metodologie funzionali, come la PET e la SPECT sono state utili per investigare gli effetti farmacologici acuti della nicotina, gli effetti dell'astinenza e le differenze funzionali tra i fumatori e i non fumatori. Le ricerche che hanno confrontato i tabagisti con i soggetti di controllo indicano che i fumatori hanno una minore densità di sostanza grigia nelle regioni frontali ed una maggiore concentrazione di recettori nicotinici. Gli studi funzionali dopo astinenza hanno identificato le aree anatomiche funzionalmente legate all'aumento di reattività in risposta a stimoli fumo-correlati e al peggioramento della concentrazione in assenza di nicotina.

## Bibliografia


1. Barnea-Goraly, N., Menon, V., Eckert, M., Tamm, L., Bammer, R., Karchemskiy, A., et al. (2005). White matter development during childhood and adolescence: a cross-sectional diffusion tensor imaging study. Cereb. Cortex, 1848–1854.
2. Brody, A. L., Mandelkern, M. A., Jarvik, M. E., Lee, G. S., Smith, E. C., Huang, J. C., et al. (2004). Differences between smokers and nonsmokers in regional gray matter volumes and densities. Biol.Psychiatry, 77–84.
3. Chambers , R. A., & Potenza, M. N. (2003). Neurodevelopment, Impulsivity, and Adolescent Gambling. Journal of Gambling Studies, 53-84.
4. Chen, W. J., Edwards, R. B., Romero, R. D., Parnell, S. E., & Monk, R. J. (2003). Long-term nicotine exposure reduces Purkinje cell number in the adult rat cerebellar vermis. Neurotoxicol. Teratol., 329–334.
5. Das, D., Cherbuin, N., Anstey, K. J., Sachdev, P. S., & Easteal, S. (2011). Lifetime cigarette smoking is associated with striatal volume measures. Addiction Biology, 817–825.
6. DiFranza, J. R. (2008). Hooked from the First Cigarette. Scientific American Magazine, 689-98.
7. Domino, E. F., Ni, L., Xu, Y., Koeppe, R. A., Guthrie, S., & Zubieta, J. (2004). Regional cerebral blood flow and plasma nicotine after smoking tobacco cigarettes. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 319– 327.
8. Due, D. L., Huettel, S. A., Hall, W. G., & Rubin, D. C. (2002). Activation in Mesolimbic and Visuospatial Neural Circuits Elicited by Smoking Cues: Evidence From Functional Magnetic Resonance Imaging. Am J Psychiatry, 954–960.
9. Engelmann, J. M., Versace, F., Robinson, J. D., Minnix, J. A., Lam, C. Y., Cui, Y., et al. (2012). Neural substrates of smoking cue reactivity: A meta-analysis of fMRI studies. NeuroImage, 252–262.
10. Finnerty, C. E. (2009). FMRI response to negative emotional images among smokers in withdrawal. Saggart, Co. Dublin, Ireland: Society for Research on Nicotine & Tobacco.
11. Franklin, T. R., Lohoff, F. W., Wang, Z., Sciortino, N., Harper, D., Li, Y., et al. (2009). DAT Genotype Modulates Brain and Behavioral Responses Elicited by Cigarette Cues. Neuropsychopharmacology, 717–728.
12. Gallinat, J., Lang, U. E., Jacobsen, L. K., Bajbouj, M., Kalus, P., von Haebler, D., et al. (2007). Abnormal Hippocampal Neurochemistry in Smokers Evidence From Proton Magnetic Resonance Spectroscopy at 3 T. J Clin Psychopharmacol, 80–84.
13. Gallinat, J., Meisenzahl, E., Jacobsen, L. K., Kalus, P., Bierbrauer, J., Kienast, T., et al. (2006). Smoking and structural brain deficits: a volumetric MR investigation. European Journal of Neuroscience, 1744–1750.
14. Gons, R. A., van Norden, A. G., de Laat, K. F., van Oudheusden, L., van Uden, I., Zwiers, M. P., et al. (2011). Cigarette smoking is associated with reduced microstructural integrity of cerebral white matter. Brain, 2116–2124.
15. Hayee, A., Haque, A., Anwarullah, A., & Rabbani, M. (2003). Smoking enhances age related brain atrophy—A quantitative study with computed tomography. Bangladesh Med. Res. Counc. Bull., 118-124.
16. Hong, L. E., Gu, H., Yang, Y., Ross, T. J., Salmeron, B. J., Buchholz, B., et al. (2009). Association of Nicotine Addiction and Nicotine's Actions With Separate Cingulate Cortex Functional Circuits. ARCH GEN PSYCHIATRY, 431-441.
17. Hudkins, M., O'Neill, J., Tobias, M. C., Bartzokis, G., & London, E. D. (2012). Cigarette smoking and white matter microstructure. Psychopharmacology, 285–295.
18. Jacobsen, L. K., Mencl, W. E., Constable, R. T., Westerveld, M., & Pugh, K. R. (2007). Impact of smoking abstinence on working memory neurocircuitry in adolescent daily tobacco smokers. Psychopharmacology, 557–566.
19. Jacobsen, L. K., Pugh, K. R., Constable, R. T., Westerveld, M., & Mencl, W. E. (2007). Functional correlates of verbal memory deficits emerging during nicotine withdrawal in abstinent adolescent cannabis users. Biol Psychiatry, 31–40.
20. Kuhn, S., Romanowski, A., Schilling, C., Mobascher, A., Warbrick, T., Winterer, G., et al. (2011). Brain grey mat-

ter deficits in smokers: focus on the cerebellum. Brain Struct Funct.
21. Kühn, S., Schubert, F., & Gallinat, J. (2010). Reduced Thickness of Medial Orbitofrontal Cortex in Smokers. BIOL PSYCHIATRY, 1061–1065.
22. Longstreth, W. T., Arnold, A. M., Manolio, T. A., Burke, G. L., Bryan, N., Jungreis, C. A., et al. (2000). Clinical correlates of ventricular and sulcal size on cranial magnetic resonance imaging of 3,301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. Collaborative Research Group. Neuroepidemiology, 30-42.
23. Manolio, T. A., Kronmal, R. A., Burke, G. L., Poirier, V., O'Leary, D. H., Gardin, J. M., et al. (1994). Magnetic resonance abnormalities and cardiovascular disease in older adults: the Cardiovascular Health Study. Stroke, 318-327.
24. McClernon, F. J., Kozink, R. V., & Rose, J. E. (2008). Individual Differences in Nicotine Dependence, Withdrawal Symptoms, and Sex Predict Transient fMRI-BOLD Responses to Smoking Cues. Neuropsychopharmacology, 2148–2157.
25. McClernon, F. J., Kozink, R. V., Lutz, A. M., & Rose, J. E. (2009). 24-hr smoking abstinence potentiates fMRI-BOLD activation to smoking cues in cerebral cortex and dorsal striatum. Psychopharmacology, 25–35.
26. Mobascher, A., Brinkmeyer, J., Warbrick, T., Wels, C., Wagner, M., Gründer, G., et al. (2010). The P300 event-related potential and smoking — A population-based case–control study. International Journal of Psychophysiology, 166–175.
27. Morales, A. M., Lee, B., Hellemann, G., O'Neill, J., & London, E. D. (2012). Gray-matter volume in methamphetamine dependence: Cigarette smoking and changes with abstinence from methamphetamine. Drug and Alcohol Dependence.
28. Mukhin, A. G., Kimes, A. S., Chefer, S. I., Matochik, J. A., Contoreggi, C. S., Horti, A. G., et al. (2008). Greater Nicotinic Acetylcholine Receptor Density in Smokers Than in Nonsmokers: A PET Study with 2-18F-FA-85380. J Nucl Med., 1628–1635.
29. Paul, R. H., Grieve, S. M., Niaura, R., David, S. P., Laidlaw, D. H., Cohen, R., et al. (2008). Chronic cigarette smoking and the microstructural integrity of white matter in healthy adults: A diffusion tensor imaging study. Nicotine & Tobacco Research, 137–147.
30. Rose, J. E., Behm, F. M., Salley, A. N., Bates, J. E., Coleman, R. E., & Hawk, T. C. (2007). Regional brain activity correlates of nicotine dependence. Neuropsychopharmacology, 2441–2452.
31. Smolka, M. N., Bühler, M., Klein, S., Zimmermann, U., Mann, M., Heinz, A., et al. (2006). Severity of nicotine dependence modulates cue-induced brain activity in regions involved in motor preparation and imagery. Psychopharmacology, 577–588.
32. Stapleton, J. M., Gilson, S. F., Wong, D. F., Villemagne, V. L., Dannals, R. F., Grayson, R. F., et al. (2003). Intravenous Nicotine Reduces Cerebral Glucose Metabolism: A Preliminary Study. Neuropsychopharmacology, 765–772.
33. Sweet, L. H., Mackillop, J., & Weir, L. (2009). Brain response to smoking cues and relationships to severity of nicotine dependence. Thirty-Seventh Annual Meeting International Neuropsychological Society.
34. Takahashi, H., Fujimura, Y., Hayashi, M., Takano, H., Kato, M., Okubo, Y., et al. (2007). Enhanced dopamine release by nicotine in cigarette smokers: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. International Journal of Neuropsychopharmacology, 413–417.
35. Xu, J., Mendrek, A., Cohen, M. S., Monterosso, J., Rodriguez, P., Simon, S. L., et al. (2005). Brain Activity in Cigarette Smokers Performing a Working Memory Task: Effect of Smoking Abstinence. BIOL PSYCHIATRY, 143–150.
36. Zhang, X., Stein, E. A., & Hong, L. E. (2010). Smoking and Schizophrenia Independently and Additively Reduce White Matter Integrity Between Striatum and Frontal Cortex. journal of biol psychiatry, 674–677.

# 2.7.4 Ridotto spessore della corteccia orbitofrontale mediale nei fumatori

Simone Kühn[1 2 4], Florian Schubert[3], Jürgen Gallinat[4]

[1] Faculty of Psychology and Educational Sciences, Department of Experimental Psychology and Ghent Institute for Functional and Metabolic Imaging, Ghent University, Ghent, Belgium
[2] Institute of Cognitive Neuroscience, Department of Psychology, University College London, London, United Kingdom
[3] Physikalisch-Technische Bundesanstalt, Clinic for Psychiatry and Psychotherapy, Charité University Medicine, Berlin, Germany
[4] St. Hedwig Krankenhaus, Clinic for Psychiatry and Psychotherapy, Charité University Medicine, Berlin, Germany

Abstract

Carenze strutturali interne alla corteccia prefrontale potrebbero essere collegate al comportamento che prevale nei fumatori in merito all'assunzione di sostanze. È stato evidenziato che lo spessore della corteccia funge da modulatore strutturale nella funzione cerebrale e nella cognizione, oltre a presentare una sottile correlazione con i disturbi mentali. Va però sottolineato che a tutt'oggi non è stata effettuata alcuna analisi comparata dello spessore corticale su soggetti fumatori e non fumatori.
Sono state acquisite immagini di MR ad alta risoluzione in 22 soggetti fumatori e in soggetti che non avevano mai fumato, utilizzando il software FreeSurfer per la costruzione di modelli individuali della superficie piale e dell'interfaccia tra sostanza grigia e sostanza bianca, misurando lo spessore della corteccia sulla base della distanza tra una superficie e l'altra. Per l'allineamento intersoggettivo delle pliche corticali principali è stata utilizzata la tecnica surface-based di calcolo dei valori medi prevista dal Free Surfer, al fine di comparare le differenze di spessore corticale nell'intero cervello di fumatori e non fumatori.
In confronto ai non fumatori, i fumatori hanno evidenziato un assottigliamento corticale più accentuato in corrispondenza della corteccia orbitofrontale media (mOFC). Le misure ottenute presentano una correlazione negativa con il consumo giornaliero di sigarette e con la durata dell'esposizione al fumo lungo tutto l'arco della vita.
Il cervello dei fumatori appare strutturalmente diverso da quello dei non fumatori, in funzione dose-dipendente. L'assottigliamento corticale evidenziato a livello della corteccia orbitofrontale media nei due gruppi di soggetti potrebbe implicare disfunzioni nel meccanismo di gratificazione cerebrale, nel controllo degli impulsi e nei circuiti decisionali. Analoghi correlati comportamentali potrebbero esistere relativamente alle fasi di iniziazione e mantenimento dell'abitudine al fumo.

## 1. Introduzione

In tutto il mondo il fumo di sigaretta rappresenta una forma di dipendenza da sostanza a prevalenza elevata e la principale causa di morte precoce prevenibile nei paesi industrializzati (1). Gli studi di imaging mediante risonanza magnetica hanno associato il fumo del tabacco ad anomalie cerebrali strutturali su larga scala. In uno studio condotto su soggetti in età avanzata, il fumo è stato collegato ad atrofia generale, sulculare e ventricolare (2,3). L'anamnesi di fumatore è stata associata anche ad anomalie della sostanza bianca periventricolare (2,4). Studi più recenti hanno analizzato le differenze strutturali esistenti tra fumatori e non fumatori, con particolare riferimento al volume e alla densità della sostanza grigia e della sostanza bianca mediante morfometria voxel-based (VBM) (5-8). In linea

generale, sono stati rilevati volumi e densità superiori per i soggetti fumatori. Gazdzinski e colleghi (8) hanno evidenziato una riduzione della sostanza grigia parietale e temporale, in linea con i risultati di Durazzo (6), che riferivano ridotti volumi di sostanza grigia temporale, parietale e neocorticale tra i fumatori che facevano anche abbondante uso di alcol. Viceversa, Gallinat (7) e Brody (5) riportavano deficit strutturali nella corteccia cingolata anteriore e nella corteccia prefrontale bilaterale, oltre che in molteplici altre aree cerebrali.
Va sottolineato che la metodica VBM si è dimostrata in grado di rilevare numerose alterazioni dello spessore e dell'intensità della sostanza grigia, dell'area della superficie corticale e delle pliche corticali (9,10). La metodica VBM inoltre è particolarmente suscettibile al livello di smoothing, alle differenze di registro, e alla scelta del template di normalizzazione (11,12). Sulla scorta di tali considerazioni, si è proposta l'analisi delle strutture morfologiche, per stimare il ruolo dell'assottigliamento della sostanza grigia indipendentemente dall'area della superficie regionale (10). In precedenza, lo spessore della corteccia è stato correlato con il processo di invecchiamento fisiologico, con l'intelligenza, con la performance cognitiva e con i disturbi mentali, e lo si è proposto come parametro più sensibile con un rapporto segnale-rumore più elevato rispetto alla VBM (9,13-15). Inoltre, misure dello spessore corticale potrebbero essere più agevolmente interpretabili dei volumi probabilistici della sostanza grigia forniti dalla VBM (16). In uno studio di Hutton (9) è stato dimostrato che lo spessore della corteccia forniva una misura più sensibile del declino legato all'età, rispetto alla misura del volume di sostanza grigia tipicamente utilizzato negli studi VBM. Ne consegue che lo spessore della corteccia potrebbe rappresentare una misura più adeguata ai fini dell'analisi delle alterazioni associate al consumo di sostanze.
In base ai dati in nostro possesso, non sono mai stati condotti studi comparativi su soggetti fumatori e non fumatori incentrati sullo spessore corticale. L'unico studio in cui vengono analizzate le misure dello spessore corticale nei fumatori è infatti finalizzato a valutare gli effetti dell'esposizione prenatale al fumo materno (17). Gli autori dimostrano che negli adolescenti esposti al fumo in epoca prenatale la probabilità di sperimentare sostanze è correlata all'assottigliamento della corteccia orbitofrontale (OFC), laddove negli adolescenti non esposti lo spessore in questione cresce al crescere del numero di sostanze sperimentate. Tali risultati, valutati alla luce dei precedenti studi su diverse droghe dai quali emergevano anomalie strutturali legate all'OFC (18-20), ci hanno indotto a ipotizzare che i cambiamenti strutturali legati al fumo possano avere delle conseguenze sull'OFC. Lo studio è di conseguenza mirato ad individuare possibili alterazioni dello spessore corticale in un campione di soggetti esenti da disturbi mentali o altre patologie mediche.

## 2. Materiali e metodi

Partecipanti allo studio

Mediante inserzioni sulla stampa sono stati reclutati 43 soggetti, 22 fumatori e 21 non fumatori. I non fumatori non avevano mai utilizzato tabacco nel corso della vita. In tabella 1 vengono riportati i dati demografici dei soggetti che hanno partecipato allo studio. Tutti i partecipanti sono stati giudicati esenti da patologie fisiche, neurologiche e psichiatriche, sulla base di colloqui individuali (Mini-International Neuropsychiatric Interview) (21) condotti da uno psichiatra. I soggetti di controllo con anamnesi familiare (parentela di primo grado) di disturbi di Asse I sono stati esclusi dallo studio. Inoltre, per tutti i soggetti costituivano motivo di esclusione la presenza di anomalie alla risonanza magnetica, di patologie sistemiche e di qualsiasi anomalia clinica di rilievo. Il consumo di tabacco è stato determi-

nato tramite somministrazione di un questionario elaborato appositamente per lo studio (22). Tutte le procedure utilizzate sono state approvate dal comitato etico dell'università medica Charité di Berlino. Tutti i partecipanti hanno sottoscritto un consenso informato dopo avere ricevuto una descrizione dettagliata dello studio.

Tabella 1 - Caratteristiche demografiche dei soggetti fumatori e non fumatori partecipanti allo studio.

| | Fumatori (n=22) | Non-fumatori (n=21) |
|---|---|---|
| Età | 31,3±7,8 | 30,9± 8,2 |
| Sesso (Donne/Uomini) | 14/8 | 11/10 |
| Sigarette/Giorno | 13,4±8,8 | 0 |
| Bevande alcoliche/Settimana | 3,0±3,2 | 2,7±2.7 |
| Pacchetti-Anni | 12,1±13,2 | |
| Test di Fagerström per la dipendenza | | |
| da nicotina | 2,8±1,8 | |
| Età inizio fumo, anni | 16,5±1,9 | |
| Anni di tabagismo | 13,7±8,1 | |

Sequenza di scansione

Le misure della risonanza magnetica sono state eseguite su scanner 3T (MEDSPEC 30/100, Bruker Biospin, Ettlingen, Germania). Le immagini T1-pesate sono state acquisite mediante DEFT modificata (modified driven equilibrium Fourier transform, echo time =3,8 msec; tempo di ripetizione=20,53 msec; tempo di inversione= 550 msec; flip angle nominale 30°; 128 sezioni contigue dello spessore di 1,5mm; risoluzione 1mm sul piano [x-y]).

Analisi dei Dati

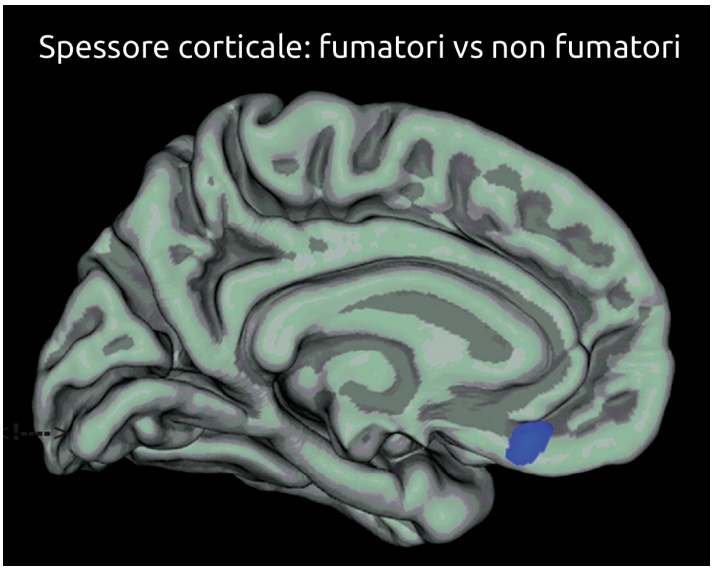
Lo spessore della corteccia è stato stimato in base alle immagini strutturali ottenute alla risonanza magnetica, utilizzando il software FreeSurfer (23, 24), composto da una serie di strumenti automatizzati per la ricostruzione della superficie corticale cerebrale (25). I risultati della segmentazione dell'ippocampo ottenuti con FreeSurfer erano strettamente correlati ai tracciati manuali (26). Inoltre, è stato possibile rilevare differenze di spessore corticale dell'ordine di 0,2mm in sette soggetti/gruppi e differenze dell'ordine di 0,1 in 26 soggetti (27).
In una prima fase, le immagini T1-pesate sono state utilizzate per segmentare la sostanza bianca cerebrale (23) e per stimare l'interfaccia sostanza grigia/sostanza bianca. Successivamente, sono stati risolti i difetti topografici nella stima della sostanza grigia. La stima così ottenuta è stata utilizzata come punto di partenza di un algoritmo per superfici deformabili per la ricerca della superficie piale. L'intera corteccia di ogni soggetto è stata controllata visivamente per individuare eventuali errori di segmentazione e, nel caso, correggerli manualmente. È stato necessario intervenire sul solo polo temporale. Lo spessore corticale locale è stato misurato in base alla differenza tra la posizione dei vertici equivalenti sulla superficie piale e su quella al confine tra sostanza grigia e sostanza bianca. La superficie dell'interfaccia sostanza grigia-sostanza bianca è stata gonfiata, e sono state normalizzate le differenze intersoggettive relative alla profondità dei solchi e delle circonvoluzioni. La ricostruzione cerebrale ottenuta è stata quindi sottoposta a morphing e registrata su superficie sferica media (24).
Per ottenere le mappe delle differenze di spessore, è stato effettuato uno smoothing dei dati sulla superficie mediante un filtro gaussiano (FWHM 10 mm). Le mappe statistiche

delle differenze di spessore sono state costruite mediante t statistics. È stato utilizzato un modello lineare generale basato sui principali effetti dell'appartenenza al gruppo di fumatori e di non fumatori, verificando per età e per sesso. Successivamente, è stata eseguita l'analisi delle permutazioni per cluster, con il metodo Monte Carlo, correggendo per confronti multipli con soglia a 0,05. È stata definita una regione di interesse comprendente l'area cerebrale osservata nel corso dell'analisi cerebrale. Il valore medio dello spessore all'interno di questa regione di interesse è stato sottoposto, in tutti i soggetti, ad una correlazione di Pearson rispetto al numero di sigarette fumate al giorno e agli anni totali di esposizione al fumo di tabacco.

## 3. Risultati

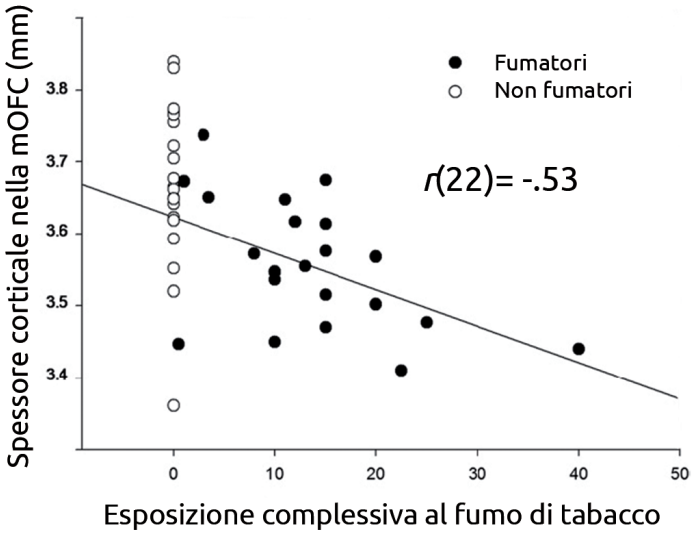
Non sono emerse differenze significative per età, sesso o consumo di alcol tra i fumatori e i non fumatori (p >0,46, vedi Tabella 1).
L'analisi encefalica in toto, mirata a individuare eventuali differenze di spessore corticale tra fumatori e non fumatori (dopo correzione per età e sesso), ha evidenziato una riduzione significativa dello spessore corticale nella corteccia orbitofrontale media sinistra ( -2,5, 26, -20, coordinate di Talairach) (28) con ampiezza dell'effetto pari a 1,14, in base all'indice d di Cohen (29). Utilizzando il medesimo valore di soglia per l'analisi di entrambi i gruppi di soggetti, i non fumatori non evidenziavano regioni con spessore corticale significativamente superiore a quello dei fumatori.

Figura 1 - Rappresentazione piale composita dei cluster con riduzione dello spessore corticale statisticamente significativa nella corteccia orbitofrontale media sinistra (-2,5, 26, -20) dei fumatori rispetto ai non fumatori (p value corretti per confronti multipli , p< - 0,05).



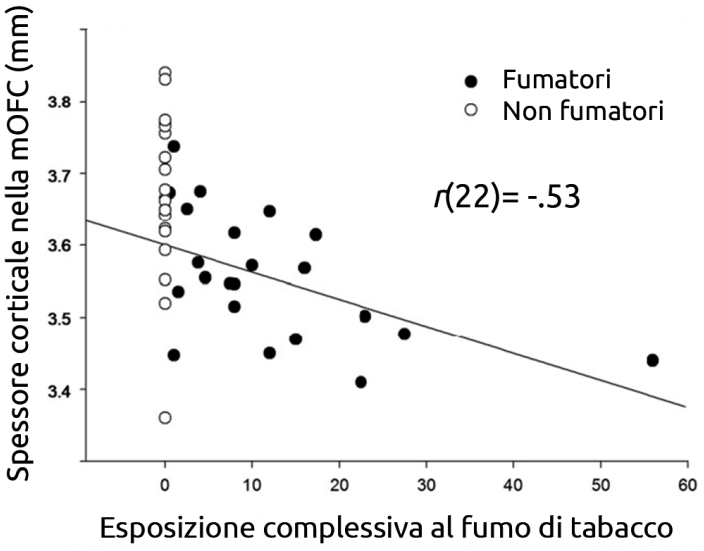

Tra lo spessore corticale mOFC e l'entità del consumo giornaliero di sigarette auto dichiarato dai soggetti si è evidenziata una correlazione negativa significativa (r=-0,55, p<0,001). Anche questa correlazione era presente esclusivamente nei soggetti fumatori (correlazione parziale r=-0,51, p=<0,02) e dopo la verifica per età (correlazione parziale: r=-0,55, p<0,001; correlazione parziale per i soli fumatori: r=-0,47, p<0,05) (Figura 2).

Figura 2 - Grafico di dispersione dei valori dello spessore corticale della corteccia mediale orbitofrontale (mOFC) e del numero giornaliero di sigarette fumate (r=-0,55, p<-0,001; correlazione sui soli fumatori r=-0,51, p<-0,02; curva di regressione riferita esclusivamente ai fumatori).




Analogamente, lo spessore corticale mOFC si correlava negativamente con la durata complessiva dell'esposizione al fumo (numero di pacchetti/anni) (r=-0,52, p<0,001; per i soli soggetti fumatori: r=-0,53, p<0,02; correlazione parziale dopo correzione per età: r=-0,52, p<0,001, correlazione parziale dopo correzione per età sui soli soggetti fumatori: r=-0,47, p<0,05) (Figura 3). Queste correlazioni risultavano ancora significative dopo la verifica per la variabile consumo di alcol in una settimana, e dopo avere escluso il soggetto con il consumo di tabacco più elevato.

Figura 3 - Grafico di dispersione dei valori dello spessore corticale della corteccia mediale orbitofrontale (mOFC) e del numero complessivo di anni di esposizione al fumo di tabacco (pacchetti/anni) (r=-0,52, p<0,001; correlazione per i soli fumatori r=-0,53, p<0,02; curva di regressione riferita esclusivamente ai fumatori).



## 4. Discussione

Dallo studio emergono differenze dello spessore corticale, nella regione della corteccia orbitofrontale media sinistra, tra i soggetti fumatori e quelli non fumatori. Questa riduzione focalizzata, pari a circa il 3% dello spessore corticale, è risultata inversamente correlata con il numero giornaliero di sigarette fumate dal soggetto analizzato e con la sua anamnesi pregressa, e più specificamente, con l'entità e con il numero di anni di esposizione al fumo di tabacco, evidenziando che un consumo più intenso si associa a un assottigliamento più pronunciato della sostanza grigia della mOFC. Questa correlazione persiste anche quando viene effettuato il controllo dell'assunzione settimanale di alcol. Gli autori non sono in grado di affermare se tale effetto sia o meno attribuibile all'assunzione di nicotina, come viene generalmente affermato negli studi incentrati sulle differenze strutturali tra soggetti dipendenti e non dipendenti. L'approccio correlazionale non consente di escludere la possibilità che le differenze da noi osservate tra fumatori e non fumatori costituiscano condizioni a priori che rendono i fumatori più vulnerabili alla dipendenza da tabacco rispetto ai non fumatori, i quali risulterebbero in tal modo protetti dal rischio di sviluppare l'abitudine al fumo.

Le differenze strutturali nello spessore della sostanza grigia della mOFC da noi osservate sono in linea con i precedenti risultati della ricerca, che ha riportato volumi e densità di sostanza grigia inferiori per i fumatori rispetto ai non fumatori (5–8). I nostri risultati confermano, in modo particolare, le differenze riscontrate a livello della corteccia prefrontale (5,7). Una differenza particolarmente rilevante, rispetto ai precedenti e più diffusi risultati ottenuti con la metodica VBM, appare la focalità dell'assottigliamento dello spessore corticale, che potrebbe essere dovuta a una maggiore sensibilità e specificità delle misure di tale spessore rispetto alle misure del volume o della densità della sostanza grigia (9). Più specificamente, questi effetti strutturali potrebbero essere in parte attribuiti a cause di natura cardiovascolare, essendo stato accertato l'effetto del fumo sulle malattie coronariche (30). Viceversa, la differenza focale osservata nello spessore corticale dei nostri soggetti, relativamente giovani e con moderata dipendenza da nicotina, potrebbe essere più specificamente legata agli effetti diretti del consumo di tabacco.

Per quanto riguarda la corteccia orbitofrontale, la possibilità di un suo coinvolgimento nei meccanismi di dipendenza da vari tipi di sostanza è stata ipotizzata di frequente, in base a svariate considerazioni.

In primo luogo, diversi studi sulle deviazioni strutturali nei soggetti con dipendenza da sostanze illecite hanno chiamato in causa l'OFC. Dal punto di vista anatomico, la corteccia orbitofrontale rappresenta una regione eterogenea, connessa con altre aree prefrontali, limbiche, sensoriali e premotorie (31) e con il sistema dopaminergico mesolimbico, che svolge un ruolo di primo piano nel meccanismo di gratificazione legato al consumo di droga (32). Di conseguenza essa potrebbe risentire di eventuali alterazioni strutturali. In realtà, Tanabe (20) ha riferito di riduzioni volumetriche selettive della mOFC in soggetti astinenti con dipendenza da più sostanze. Questi risultati sono in linea con quelli riportati dagli autori in questa sede, che indicano alterazioni nel volume della sostanza grigia e dello spessore corticale della corteccia orbitofrontale nei soggetti cocaina-dipendenti (18,19). Le conclusioni in merito alla lateralità dei risultati riportati non sono però definitive. In linea con i risultati da noi ottenuti, Tanabe (20) riferisce alterazioni della sostanza grigia della mOFC con picco nell'emisfero sinistro, laddove Makris (19) indica differenze nell'emisfero destro, e Franklin (18) alterazioni bilaterali. Inoltre, è stato dimostrato che l'auto somministrazione

di amfetamina nel ratto è correlata alla minore densità spinale dell'OFC (33). I risultati da noi ottenuti in termini di riduzione dello spessore corticale della corteccia orbitofrontale media dei soggetti fumatori si inseriscono perfettamente in tale contesto di studi sull'assunzione di sostanze illecite.

In secondo luogo, alterazioni metaboliche e/o neurochimiche della corteccia orbitofrontale sono state evidenziate nei soggetti tossicodipendenti (34,35). È stato dimostrato che la somministrazione acuta di nicotina durante l'acquisizione di immagini di risonanza magnetica in soggetti umani, induce modifiche nell'attivazione di diverse regioni cerebrali, tra cui la corteccia cingolata anteriore, la circonvoluzione frontale inferiore, la corteccia temporale, la circonvoluzione cingolata posteriore, la corteccia visiva, il cervelletto, il ponte, il talamo, il nucleo accumbens, l'amigdala e l'ippocampo (36–39). Tuttavia, tra tutti gli studi condotti sull'argomento, soltanto uno menziona gli effetti sulla mOFC nei fumatori, in particolare in corrispondenza della prima sigaretta della giornata, dopo l'astinenza notturna (40). Tale riscontro non può che essere considerato come una debole evidenza a favore dell'ipotesi secondo cui le modifiche dello spessore corticale osservate sono una conseguenza del fumo.

In terzo luogo, studi di imaging funzionale hanno evidenziato l'attivazione della corteccia orbitofrontale in congiunzione con altre aree limbiche, quando i soggetti venivano esposti a stimoli associati alla sostanza. Questa osservazione è stata riportata per gli stimoli legati al fumo su soggetti fumatori (41–46), nonché per altre sostanze come la cocaina (47,48). Tali risultati potrebbero suggerire che l'assottigliamento corticale della mOFC rappresenti, più che una predisposizione alla dipendenza, una sua conseguenza.

In quarto luogo, il comportamento compulsivo di ricerca della droga, spesso osservato nei soggetti dipendenti, e la sua persistenza malgrado i noti risultati negativi, ricordano il comportamento dei soggetti che hanno subito danni alla corteccia orbitofrontale. Le lesioni al lobo frontale sono state associate a una mancanza di controllo degli impulsi e alla tendenza a sminuire il valore della ricompensa in funzione del ritardo con cui la stessa viene elargita e a prendere decisioni azzardate (49,50). Inoltre, è stato dimostrato che l'impulsività è inversamente correlata al volume della corteccia orbitofrontale (51). I fumatori mostrano livelli di impulsività più elevati unitamente a segni di disinibizione, coerentemente con l'ipotesi che il deficit corticale sia una conseguenza dell'assunzione di nicotina (52–55). È stato anche dimostrato che i fumatori sono più inclini ad attribuire minor valore a una ricompensa rimandata nel tempo, comportamento che viene comunemente considerato come una misura dell'impulsività (56–59). A proposito dell'assunzione del rischio, i fumatori ottengono generalmente scarsi risultati ai test di simulazione di situazioni di gioco (60–62), ma è presente almeno uno studio in cui tale associazione non è stata riscontrata (63).

Ad ogni modo, nel nostro studio non abbiamo trovato correlazioni significative tra lo spessore corticale della mOFC sinistra e la misura delle differenze interindividuali relativamente a: impulsività [64]; ricerca di sensazioni forti [65]; NEO Five-Factor Inventory [66]; ansia [67]; depressione (Beck Depression Inventory) [68].

Un'altra funzione che è stata associata all'integrità della corteccia orbitofrontale è la sensibilità alla ricompensa e alla punizione e, in modo particolare, all'attribuzione di una valenza emotiva agli stimoli ambientali che ne sono il segnale (69,70). Diversi autori hanno infatti riferito di deficit nella capacità di elaborare il valore della ricompensa nei fumatori (71–73). Nel loro insieme, le alterazioni dello spessore della corteccia orbitofrontale media da noi osservate potrebbero mediare queste deviazioni neurocognitive, frequentemente riportate nei fumatori. Ulteriori indagini sono comunque necessarie per poter collegare le modifiche strutturali osservate nei fumatori al comportamento degli stessi, ad esempio

nel corso di situazioni di gioco.

In conclusione, nel nostro studio abbiamo rilevato un assottigliamento circoscritto della corteccia orbitofrontale mediale nei soggetti fumatori, in confronto ai non fumatori, assottigliamento che presentava una correlazione inversa con la quantità di sigarette fumate in un giorno. Questo, per quanto di nostra conoscenza, è stato il primo studio a riportare dati sullo spessore corticale di fumatori. Contestualizzando i risultati da noi ottenuti nel quadro degli studi condotti in precedenza su varie sostanze psicoattive, studi che avevano evidenziato anomalie di natura strutturale, funzionale e comportamentale legate alla corteccia orbitofrontale, siamo giunti alla conclusione che quest'ultima possa rappresentare un importante bersaglio delle modifiche strutturali indotte dalle droghe, non soltanto a causa del consumo di sostanze illecite, ma anche dal fumo di tabacco.

Tradotto e riprodotto ad opera della redazione dall'originale versione in inglese pubblicata in Biol Psychiatry. 2010 Dec 1;68(11):1061-5, con il permesso dell'Editore. Titolo originale: Reduced thickness of medial orbitofrontal cortex in smokers.

## Bibliografia

1. Benowitz NL (2008): Clinical pharmacology of nicotine: Implications for understanding, preventing, and treating tobacco addiction. Clin Pharmacol Ther 83:531–541.
2. Longstreth WT, Arnold AM, Manolio TA, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, et al. (2000): Clinical correlates of ventricular and sulcal size on cranial magnetic resonance imaging of 3,301 elderly people: The cardiovascular health study. Neuroepidemiology 19:30–42.
3. Longstreth WT, Diehr P, Manolio TA, Beauchamp NJ, Jungreis CA, Lefkowitz D (2001): Cluster analysis and patterns of findings on cranial magnetic resonance imaging of the elderly: The cardiovascular health study. Arch Neurol 58:635– 640.
4. Fukuda H, Kitani M (1996): Cigarette smoking is correlated with the periventricular hyperintensity grade on brain magnetic resonance imaging. Stroke 27:645– 649.
5. Brody AL, Mandelkern MA, Jarvik ME, Lee GS, Smith EC, Huang JC, et al. (2004): Differences between smokers and nonsmokers in regional gray matter volumes and densities. Biol Psychiatry 55:77– 84.
6. Durazzo TC, Cardenas VA, Studholme C, Weiner MW, Meyerhoff DJ (2007): Non–treatment-seeking heavy drinkers: Effects of chronic cigarette smoking on brain structure. Drug Alcohol Depend 87:76–82.
7. Gallinat J, Meisenzahl E, Jacobsen LK, Kalus P, Bierbrauer J, Kienast T, et al. (2006): Smoking and structural brain deficits: A volumetric MR investigation. Eur J Neurosci 24:1174 –1750.
8. Gazdzinski S, Durazzo TC, Studholme C, Song E, Banys P, Meyerhoff DJ (2005): Quantitative brain MRI in alcohol dependence: Preliminary evidence for effects of concurrent chronic cigarette smoking on regional brain volumes. Alcohol Clin Exp Res 29:1484 –1495.
9. Hutton C, Draganski B, Ashburner J, Weiskopf N (2009): A comparison between voxel-based cortical thickness and voxel-based morphometry in normal aging. Neuroimage 48:371–380.
10. Voets NL, Hough MG, Douaud G, Matthews PM, James A, Winmill L, et al. (2008): Evidence for abnormalities of cortical development in adolescent-onset schizophrenia. Neuroimage 43:665– 675.
11. Jones DK, Symms MR, Cercignani M, Howard RJ (2005): The effect of filter size on VBM analyses of DT-MRI data. Neuroimage 26:546 –554.
12. Bookstein FL (2001): "Voxel-based morphometry" should not be used with imperfectly registered images. Neuroimage 14:1454 –1462.
13. Choi YY, Shamosh NA, Cho SH, DeYoung CG, Lee MJ, Kim SI, et al. (2008): Multiple bases of human intelligence revealed by cortical thickness and neural activation. J Neurosci 28:10323–10329.
14. Dickerson BC, Fenstermacher E, Salat DH, Wolk DA, Maguire RP, Desikan R, et al. (2008): Detection of cortical thickness correlates of cognitive performance: Reliability across MRI scan sessions, scanners, and field strengths. Neuroimage 39:10 –18.
15. Salat DH, Buckner RL, Snyder AZ, Greve DN, Desikan RS, Busa E, et al. (2004): Thinning of the cerebral cortex in aging. Cereb Cortex 14:721–730.
16. Lehmann M, Crutch SJ, Ridgway GR, Ridha BH, Barnes J, Warrinton EK, et al. (2009): Cortical thickness and voxel-based morphometry in posterior cortical atrophy and typical Alzheimer's disease [published online ahead of print September 24]. Neurobiol Aging.
17. Lotfipour S, Ferguson E, Leonard G, Perron M, Pike B, Richer L, et al. (2009): Orbitofrontal cortex and drug use during adolescence. Role of prenatal exposure to maternal smoking and BDNF genotype. Arch Gen Psychiatry 66:1244 –1252.
18. Franklin TR, Acton PD, Maldjian JA, Gray JD, Croft JR, Dackis CA, et al. (2002): Decreased gray matter concentration in the insular, orbitofrontal, cingulate, and temporal cortices of cocaine patients. Biol Psychiatry 51:134 –142.
19. Makris N, Gasic GP, Kennedy DN, Hodge SM, Kaiser JR, Lee MJ, et al. (2008): Cortical thickness abnormalities in cocaine addiction. A reflection of both drug use and pre-existing disposition to drug abuse? Neuron 60:174 –188.

20. Tanabe J, Tregellas JR, Dalwani M, Thompson L, Owens E, Crowley T, Banich M (2009): Medial orbitofrontal cortex gray matter is reduced in abstinent substance-dependent individuals. Biol Psychiatry 65: 160 –164.
21. Lecrubier Y, Sheehan D, Weiller E, Amorim P, Bonora I, Sheehan K, et al. (1998): The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. J Clin Psychiatry 59(suppl 20):22–33; quiz 34–57.
22. Neuhaus A, Bajbouj M, Kienast T, Kalus P, von Haebler D, Winterer G, et al. (2006): Persistent dysfunctional frontal lobe activation in former smokers. Psychopharmacology 186:191–200.
23. Dale AM, Fischl B, Sereno MI (1999): Cortical surface-based analysis, I: Segmentation and surface reconstruction. Neuroimage 9:179 –194.
24. Fischl B, Sereno MI, Tootell RB, Dale AM (1999): High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. Hum Brain Mapp 8:272–284.
25. Fischl B, DaleAM(2000): Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. Proc Natl Acad Sci U S A 97: 11050–11055.
26. Morey RA, Petty CM, Xu Y, Hayes JP, Wagner HR, Lewis DV, et al. (2009): A comparison of automated segmentation and manual tracing for quantifying hippocampal and amygdala volumes. Neuroimage 45:855– 866.
27. Han X, Jovicich J, Salat D, van der Kouwe A, Quinn B, Czanner S, et al. (2006): Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: The effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. Neuroimage 32:180 –194.
28. Talairach J, Tournoux P (1988): Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. New York: Thieme Medical Publishers. 29. Cohen J (1977): Statistical Power Analysis for Behavioral Sciences. New York: Academic Press.
29. Mancia G, Groppelli A, Casadei R, Omboni S, Mutti E, Parati G (1990): Cardiovascular effects of smoking. Clin Exp Hypertens 12:917–929.
30. Öngür D, Price JL (2000): Intrinsic and extrinsic connections of networks within the orbital and medial prefrontal cortex. Cereb Cortex 10:206– 219.
31. Koob GF, Bloom FE (1988): Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. Science 242:715–723.
32. Crombag HS, Gorny G, Li Y, Kolb B, Robinson TE (2005): Opposite effects of amphetamine self-administration experience on dendritic spines in the medial and orbital prefrontal cortex. Cereb Cortex 15:341–348.
33. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ (2004): The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: Brain circuits and treatment strategies. Neuropharmacology 47(suppl 1):3–13.
34. Goldstein RZ, Volkow ND (2002): Drug addiction and its underlying neurobiological basis: Neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. Am J Psychiatry 159:1642–1652.
35. Domino EF, Minoshima S, Guthrie SK, Ohl L, Ni L, Koeppe RA, et al. (2000): Effects of nicotine on regional cerebral glucose metabolism in awake resting tobacco smokers. Neuroscience 101:277–282.
36. Domino EF, Minoshima S, Guthrie S, Ohl L, Ni L, Koeppe RA, Zubieta JK (2000): Nicotine effects on regional cerebral blood flow in awake, resting tobacco smokers. Synapse 38:313–321.
37. Domino EF, Ni L, Xu Y, Koeppe RA, Guthrie S, Zubieta JK (2004): Regional cerebral blood flow and plasma nicotine after smoking tobacco cigarettes. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 28:319 –327.
38. Zubieta J, Lombardi U, Minoshima S, Guthrie S, Ni L, Ohl LE, et al. (2001): Regional cerebral blood flow effects of nicotine in overnight abstinent smokers. Biol Psychiatry 49:906 –913.
39. Zubieta JK, Heitzeg MM, Xu Y, Koeppe RA, Ni L, Guthrie S, Domino EF (2005): Regional cerebral blood flow responses to smoking in tobacco smokers after overnight abstinence. Am J Psychiatry 162:567–577.
40. Bühler M, Vollstädt-Klein S, Kobiella A, Budde H, Reed LJ, Braus DF, et al. (2009): Nicotine dependence is characterized by disordered reward processing in a network driving motivation. Biol Psychiatry 67:745–752.
41. David SP, Munafo MR, Johansen-Berg H, Smith SM, Rogers RD, Matthews PM, Walton RT (2005): Ventral striatum/nucleus accumbens activation to smoking-related pictorial cues in smokers and nonsmokers: a functional magnetic resonance imaging study. Biol Psychiatry 58:488– 494.
42. Franklin TR, Wang Z, Wang J, Sciortino N, Harper D, Li Y, et al. (2007): Limbic activation to cigarette smoking cues independent of nicotine withdrawal: A perfusion fMRI study. Neuropsychopharmacology 32:2301–2309.
43. McBride D, Barrett SP, Kelly JT,AwA, DagherA(2006): Effects of expectancy and abstinence on the neural response to smoking cues in cigarette smokers: An fMRI study. Neuropsychopharmacology 31:2728–2738.
44. McClernon FJ, Kozink RV, Rose JE (2008): Individual differences in nicotine dependence, withdrawal symptoms, and sex predict transient fMRI-BOLD responses to smoking cues. Neuropsychopharmacology 33: 2148–2157.
45. Wang Z, Faith M, Patterson F, Tang K, Kerrin K, Wileyto EP, et al. (2007): Neural substrates of abstinence-induced cigarette cravings in chronic smokers. J Neurosci 27:14035–14040.
46. Childress AR, Mozley PD, McElgin W, Fitzgerald J, Reivich M, O'Brien CP (1999): Limbic activation during cue-induced cocaine craving. Am J Psychiatry 156:11–18.
47. Goldstein RZ, Tomasi D, Rajaram S, Cottone LA, Zhang L, Maloney T, et al. (2007): Role of the anterior cingulate and medial orbitofrontal cortex in processing drug cues in cocaine addiction. Neuroscience 144:1153–1159.
48. Bechara A (2005): Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: A neurocognitive perspective. Nat Neurosci 8:1458 –1463.
49. Bechara A, van der Linden M (2005): Decision making, impulse control after frontal lobe injures. Curr Opin Neurol 18:734 –739.
50. Matsuo K, Nicoletti M, Nemoto K, Hatch JP, Peluso MAM, Nery FG, Soares JC (2009): A voxel-based morphometry study of frontal gray matter correlates of impulsivity. Hum Brain Mapp 30:1188 –1195.
51. Fields S, Collins C, Leraas K, Reynolds B (2009): Dimensions of impulsive behavior in adolescent smokers and nonsmokers. Exp Clin Psychopharmacol 17:302–311.
52. Kassel JD, Shiffman S, Gnys M, Paty J, Zettler-Segal M (1994): Psychosocial and personality differences in chippers and regular smokers. Add Behav 19:565–575.
53. Mitchell SH (2004): Measuring impulsivity and modeling its association with cigarette smoking. Behav Cogn Neurosci Rev 3:261–275.
54. Zuckerman M, Kuhlman DM (2000): Personality and risk-taking: common biosocial factors. J Pers 68:999

–1029.
55. Bickel WK, Yi R, Kowal BP, Gatchalian KM (2008): Cigarette smokers discount past and future rewards symmetrically and more than controls: Is discounting a measure of impulsivity? Drug Alcohol Depend 96:256 –262.
56. Dallery J, Raiff BR (2007): Delay discounting predicts cigarette smoking in a laboratory model of abstinence reinforcement. Psychopharmacology 190:485– 496.
57. Reynolds B (2004): Do high rates of cigarette consumption increase delay discounting?Across-sectional comparison of adolescent smokers and young-adult smokers and nonsmokers. Behav Processes 67: 545–549.
58. Reynolds B, Richards JB, Horn K, Karraker K (2004): Delay discounting and probability discounting as related to cigarette smoking status in adults. Behav Processes 65:35– 42.
59. Businelle MS, Apperson MR, Kendzor DE, Terlecki MA, Copeland AL (2008): The relative impact of nicotine dependence, other substance dependence, and gender on Bechara Gambling Task performance. Exp Clin Psychopharmacol 16:513–520.
60. Businelle MS, Kendzor DE, Rash CJ, Patterson SM, Coffey SF, Copeland AL (2009): Heavy smokers perform more poorly than nonsmokers on a simulated task of gambling. Subst Use Misuse 44:905–914.
61. Xiao L, Bechara A, Cen S, Grenard JL, Stacy AW, Gallaher P, et al. (2008): Affective decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in 10th grade Chinese adolescent smokers. Nicotine Tob Res 10:1085–1097.
62. Harmsen H, Bischof G, Brooks A, Hohagen F, Rumpf H-J (2006): The relationship between impaired decision-making, sensation seeking and readiness to change in cigarette smokers. Add Behav 31:581–592.
63. Elliott R, Dolan RJ, Frith CD (2000): Dissociable functions in the medial and lateral orbitofrontal cortex: Evidence from human neuroimaging studies. Cereb Cortex 10:308 –317.
64. Patton J, Standford M, Barratt E (1995): Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. J Clin Psychol 51:768 –774.
65. Zuckerman M, Eysenck S, Eysenck HJ (1978): Sensation seeking in England and America: Cross-cultural, age, and sex comparisons. J Consult Clin Psychol 46:139 –149.
66. McCrae RR, Costa PT Jr (1989): The structure of interpersonal traits: Wiggins's circumplex and the five-factor model. J Pers Soc Psychol 56: 586–595.
67. Spielberger CD, Gorsuch R, Lushene R (1970): State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto, California: Consulting Psychologists Press.
68. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J (1961): An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry 4:561–571.
69. Wallis JD (2007): Orbitofrontal cortex and its contribution to decisionmaking. Annu Rev Neurosci 30:31–56.
70. Chiu PH, Lohrenz TM, Montague PR (2008): Smoker's brain compute, but ignore, a fictive error signal in a sequential investment task. Nat Neurosci 11:514 –520.
71. Martin-Soelch C, Kobel M, Stoecklin M, Michael T, Weber S, Krebs B, Opwis K (2009): Reduced response to reward in smokers and cannabis users. Neuropsychobiology 60:94 –103.
72. De Ruiter MB, Veltman DJ, Goudriaan AE, Oosterlaan J, Sjoerds Z, van den BrinkW(2009): Response perseveration and ventral prefrontal sensitivity to reward and punishment in male problem gamblers and smokers. Neuropsychopharmacology 34:1027–1038.
73. De Ruiter MB, Veltman DJ, Goudriaan AE, Oosterlaan J, Sjoerds Z, van den Brink W (2009): Response perseveration and ventral prefrontal sensitivity to reward and punishment in male problem gamblers and smokers. Neuropsychopharmacology 34:1027-1038.

# Sezione 8

# INALANTI

# 2.8.1 Consumo di inalanti: gli effetti neurobiologici sull'organismo

Giada Zoccatelli[1], Catia Seri[2], Franco Alessandrini[1], Giovanni Serpelloni[3]

[1] Servizio di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
[2] Sistema Nazionale di Allerta Precoce e Risposta Rapida sulle Droghe, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri, Roma
[3] Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri, Roma

## Introduzione

L'abuso di inalanti si riferisce all'inalazione intenzionale di vapori che scaturiscono da prodotti commerciali o da specifici agenti chimici con il preciso scopo di raggiungere uno stato di intossicazione.
Chi fa uso di queste sostanze lo fa inalando vapori direttamente dal contenitore o anche ponendo la sostanza in buste per avvicinarle alla bocca e al naso. In particolare, si parla di "sniffing" quando si ha l'inalazione del solvente direttamente dal contenitore, "huffing" quando l'inalazione avviene tenendo un tessuto imbevuto di solvente tra naso e bocca, "bagging" quando l'inalazione avviene usando una busta di plastica contenente l'inalante (Aydin K. et al., 2009). Lo stato di intossicazione si manifesta in modo rapido: generalmente ha una breve durata e per questo è molto comune una condizione di inalazione ripetuta nel tempo per mantenere più a lungo lo stato di intossicazione (Howard MO et al., 2011).
L'abuso di inalanti è assimilabile alla dipendenza da altre sostanze psicotrope e rientra nei criteri diagnostici del DSM IV, pur non includendo i sintomi di astinenza, anche se la letteratura riporta casi di sintomi tipici dell'astinenza da droghe classiche (DSM IV 2000).
La classificazione della tipologia di sostanze che vengono inalate e producono effetti di intossicazione è di difficile realizzazione. Le sostanze inalate infatti, risultano essere molteplici e varie e possono essere in evoluzione. Includono colle, prodotti per le pulizie, solventi quali ad esempio il toluene, vernici spray, gasolio, liquido per accendini e via dicendo (Tabella 1). Pertanto, una classificazione rigida risulta complessa, così come una classificazione in base ai potenziali effetti farmacologici prodotti, in quanto non sempre è noto l'effetto che l'inalazione di tali sostanze produce (Howard MO et al., 2011).

Tabella 1 - Alcuni inalanti e i loro principali costituenti chimici. (Modificato da Lubman DI et al., 2008 e da Howard MO et al., 2011).

Diversi solventi, diverse componenti

| Nome inalante | Principale costituente chimico |
|---|---|
| Colle | n-esano, toluene, xilene, etilacetato |
| Fluidi correttori | 1,1,1tricloroetano |
| Fluidi per le pulizie a secco | tricloroetilene, tetracloroetilene, 1,1,1-tricloroetano |
| Prodotti per la rimozione degli smalti per unghie | acetone, esteri |
| Prodotti per rimuovere vernici | diclorometano, toluene, xilene |
| Benzine | benzene, n-esano, toluene, xilene |
| Aerosol | possono contenere clorofluorocarboni e fluorocarburi |
| Deodoranti, spray per capelli | butano, propano, clorofluorocarboni |
| Vernici spray | toluene, metil isobutil chetone |
| Gas in bombole | propano |
| Liquidi per accendini | butano, isopropano |
| Anestetici | etere, cloroformio, cloruro di etile, ossido nitroso |
| Nitriti | amil nitrito[1] |

[1] Da evidenziare che i nitriti molto spesso non vengono inclusi tra gli inalanti in quanto l'epidemiologia, la neurochimica e gli effetti ricercati dal loro utilizzo risultano diversi rispetto a quanto osservato per tutti gli altri inalanti (i nitriti vengono usati prevalentemente come miglioratori delle performace sessuali).

Prevalenza dell'uso di inalanti tra i giovani in USA e in Europa

Il fenomeno dell'uso di inalanti è piuttosto diffuso nell'ambito dei giovani e giovanissimi e gli Stati Uniti contano più di 22milioni di soggetti di età maggiore di 12 anni che hanno usato inalanti almeno una volta nella vita e oltre 750mila nuovi utilizzatori ogni anno (Howard MO et al., 2011).

In Europa, l'ultimo Report ESPAD (European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs) sui consumi di alcol e droghe tra gli studenti di 36 nazioni europee (fascia di età compresa tra 15 e 16 anni), riporta che l'andamento dei consumi di sostanze stupefacenti risulta stabile, con meno alcol ma con un aumento della presenza di inalanti negli ambienti giovanili. Il progetto ESPAD raccoglie dati dal 1995 attraverso il metodo dei sondaggi distribuiti tra i paesi europei, 23 dei quali appartenenti all'Unione Europea. Gli studenti intervistati in quest'ultima indagine che si è svolta nel 2011, sono stati complessivamente oltre 100mila. Per quanto riguarda il consumo di inalanti almeno una volta nella vita, il dato complessivo europeo indica che il 9% del totale dei giovani che hanno partecipato al questionario ne hanno fatto uso. Per l'Italia le percentuali sono decisamente inferiori con un 3% di studenti totali, dei quali 4% maschi e 2% femmine (ESPAD, 2012).

Nonostante gli effetti tossici derivanti dall'uso di queste sostanze siano piuttosto severi, l'abuso di inalanti è uno dei problemi di uso di sostanze psicotrope meno studiati, anche se la ricerca nel campo, sia epidemiologica che di trattamento e prevenzione, risulta aumentata negli anni recenti (Howard MO et al., 2011).

Le patologie correlate all'abuso di inalanti rappresentano uno spettro di disturbi con bassa prevalenza nell'ambito delle problematiche correlate all'uso di droghe. Tuttavia tali problematiche che ne derivano sono numerose e affliggono sia gli aspetti fisiologici che la sfera psicosociale, anche in considerazione del fatto che il fenomeno interessa prevalentemente la fascia giovanile della popolazione.

Il consumo di inalanti può rappresentare una prima esperienza di "droga" tra gli adolescenti

Negli adolescenti, la deliberata inalazione di sostanze volatili può causare seri problemi all'integrità dell'organismo, in particolare del Sistema Nervoso Centrale (SNC), distruggendo e alterando le normali traiettorie di sviluppo psicologico, emotivo e neurobiologico (Lubman DI et al., 2008, Balster RL, 1998; Kurtzman TL et al., 2001; Bowen SE et al., 2006; Lubman DI et al., 2006). L'utilizzo di sostanze inalanti, come cloroformio e ossido nitrico (o più comunemente monossido di azoto), è noto tra la popolazione adulta fin dal secolo scorso. Tuttavia, si è recentemente assistito ad un consumo sempre maggiore di inalanti tra gli adolescenti, diventando ben presto un problema sociale non indifferente. Sono stati descritti casi di inalazione di colle e petrolio (Cairney S et al., 2002; Lubman DI et al., 2006), dei fumi vaporizzati delle vernici spray e lacche (specialmente in Australia). In Inghilterra diversi decessi sono stati attribuiti all'inalazione di gas butano (Field-Smith ME et al., 2001). Le strategie di prevenzione e trattamento di questo comportamento tra i giovani rimangono di difficile soluzione, a causa dei complessi problemi psicosociali che tipicamente caratterizzano i giovani soggetti assuntori di inalanti (famiglie disfunzionali e instabili, basso status sociale, comorbidità per altre sostanze d'abuso e problemi mentali) (Lubman DI et al., 2006). Esiste un tasso molto alto di mortalità associato all'uso di inalanti ma le ricerche neuro farmacologiche sono ancora scarse e con dati limitati, che non permettono trattamenti sufficientemente efficaci.

Il consumo abituale di inalanti è associato ad anomalie dell'integrità micro strutturale della sostanza bianca cerebrale

L'assunzione di sostanze inalanti rappresenta una delle prime esperienze assuntive negli adolescenti. Tale pratica ha pesanti ripercussioni sull'integrità neurobiologica dell'organismo, specialmente in giovane età quando le varie strutture e funzioni organiche non sono ancora del tutto formate e risultano quindi maggiormente vulnerabili (Serpelloni G et al., 2010). Alcuni studi sull'uomo hanno consistentemente dimostrato l'associazione tra abuso di inalanti e sviluppo di deficit neurologici e neuropsicologici con anomalie cerebrali specialmente a livello della sostanza bianca (Takagi M et al., 2011a). Molte ricerche si sono tuttavia limitate allo studio degli effetti acuti degli inalanti, mentre molto è ancora da capire circa i loro meccanismi neuro farmacologici e tossicologici. Inoltre rimane da chiarire come esse siano causa dei cambiamenti morfofunzionali sottesi alla loro assunzione oltre che esaminare la potenziale reversibilità dei danni in seguito ad astinenza. Ci sono tuttavia crescenti evidenze scientifiche che dimostrerebbero un effetto tossico degli inalanti su diversi meccanismi cellulari, come altre sostanze d'abuso. Infatti, molti dei cambiamenti comportamentali riscontrati nei soggetti assuntori di inalanti sono sottesi a cambiamenti recettoriali e/o dell'attività dei canali ionici (ad esempio del neurotrasmettitore GABA, l'attivazione dei recettori della serotonina e l'inibizione dei recettori NMDA).

Il corpo calloso è particolarmente vulnerabile agli effetti tossici degli inalanti: uno studio di RM e DTI

Un recente studio dell'Università di Melbourne (Australia) ha investigato mediante tecnica DTI (Diffusion Tensor Imaging) e Risonanza Magnetica (RM) gli effetti neurotossici degli inalanti sull'integrità microstrutturale della sostanza bianca cerebrale in un gruppo di adolescenti (Takagi M et al., 2011a). Gli studiosi hanno misurato il volume di un'importante struttura, il corpo calloso (CC), la maggiore commissura cerebrale deputata al trasferimento delle informazioni tra gli emisferi mediante fasci di fibre di sostanza bianca. Il campione era costituito da 14 adolescenti consumatori abituali di inalanti (età media, 14 anni; deviazione standard – SD = 1.7), 11 ragazzi consumatori di cannabis (età media = 19.7; SD = 1.7) e 9 ragazzi di controllo non assuntori (età media = 19.5; SD = 2.6). I ricercatori hanno riscontrato una differenza morfologica nel corpo calloso dei soggetti consumatori di inalanti rispetto al gruppo di soggetti di controllo. Non sono state invece rilevate differenze morfologiche nel CC tra i consumatori di cannabis e di inalanti. I risultati di questa ricerca

dimostrano come il consumo abituale di inalanti durante l'adolescenza porti a primi stadi di danno strutturale cerebrale, in particolare nel corpo calloso, il principale fascio di sostanza bianca (Takagi M et al., 2011a).

Conseguenze neurobiologiche dell'uso di inalanti

Studi di neuroimaging condotti su soggetti che facevano uso di inalanti hanno evidenziato l'assottigliamento del corpo calloso (ovvero la banda di fibre nervose che si legano nell'emisfero cerebrale) e lesioni della materia bianca che facilitano la comunicazione tra le cellule cerebrali. La riduzione in alcune zone cerebrali del flusso sanguigno sono osservabili con la risonanza magnetica nucleare per immagini dopo un anno dall'uso di inalanti (Howard MO et al., 2011 e riferimenti bibliografici in esso contenuti).
Altre anomalie radiologiche trovate negli utilizzatori di inalanti includono aree di riduzione dei segnali MRI (ipointensità) nel talamo e nei gangli della base e un irregolare uptake di sostanze radiomarcate utilizzate con la tecnica SPECT (Single-Photon Emissione Computer Tomography) (Howard MO et al., 2011 e riferimenti bibliografici in esso contenuti). Una revisione della letteratura su studi clinici e di neuroimmagini di utilizzatori cronici di inalanti nella quale vengono documentati deficit cognitivi significativi, anomalie strutturali in specifiche aree del cervello e una ridotta perfusione e flusso sanguigno cerebrale è stata realizzata nel 2008 da Lubman e colleghi (Lubman DI et al., 2008).

Effetti cronici degli inalanti sull'organismo

L'assunzione cronica di sostanze inalanti è associata a gravi effetti tossici che includono danni neurologici, renali, epatici e polmonari (Marjot R and McLeod AA, 1989; Dinwiddie SH, 1994; Kurtzman TL et al., 2001). La permanenza dei danni neurologici dipende da una lunga esposizione ai solventi (Fornazzari L et al., 1983; Hormes JT et al., 1986; Lolin Y, 1989) e include danni neuropatici periferici, disfunzioni cerebellari e ai nervi cranici, atrofia corticale, encefalopatie e demenza. Gli studi compiuti finora presentano tuttavia il limite di aver analizzato piccoli campioni e prevalentemente soggetti adulti, non considerando l'interazione di altre variabili che possono essere confondenti, come il consumo contemporaneo di altre sostanze d'abuso (poliabuso). La ricerca neurologica sulle caratteristiche tossicologiche degli inalanti dovrebbe quindi essere più specificatamente dedicata a queste sostanze, dando chiare evidenze sulla relazione tra sostanza e risposta dose-dipendente dell'organismo (Spencer P and Schaumburg H, 1985; Lolin Y, 1989). Esistono inoltre forti evidenze sulla stretta relazione tra frequenza e durata dell'esposizione ai solventi e anomalie neurologiche (Maruff P et al., 1998). Maruff (1998) ha riportato un'alta percentuale di anomalie neurologiche in soggetti che inalavano abitualmente benzina, con una stretta correlazione tra il tempo di utilizzo della sostanza e la vastità delle anomalie cerebrali riscontrate. Uno studio longitudinale ha osservato che tali anomalie si riducevano o addirittura si normalizzavano con la completa astinenza dall'inalazione (Cairney S et al., 2005).

Inalazione del toluene

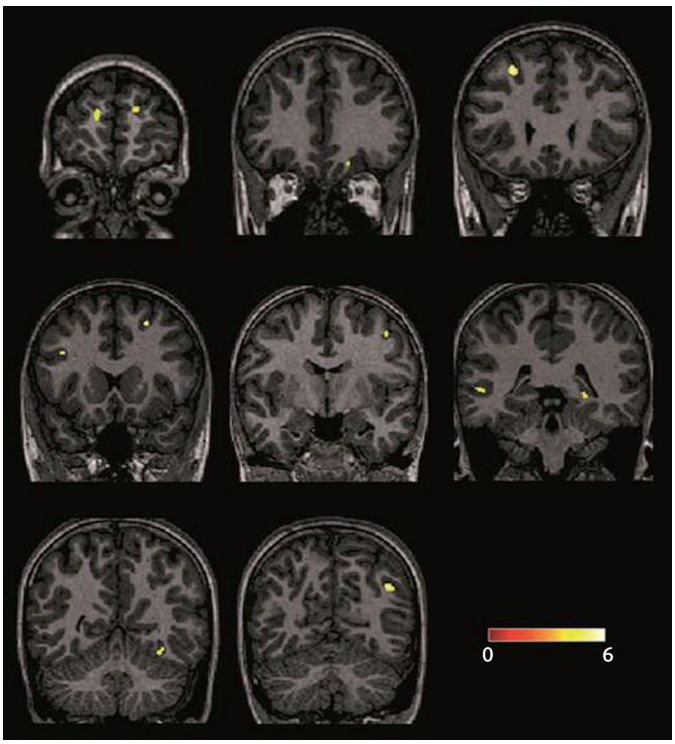
Il toluene, noto anche come metilbenzene, è un idrocarburo aromatico liposolubile, comunemente usato nell'industria come solvente. E' presente in numerosi prodotti di uso casalingo come ad esempio vernici, spray, inchiostri, colle. Dopo la sua inalazione, il toluene viene rapidamente assorbito dai polmoni e, a causa della sua solubilità nei grassi (lipidi), si lega alle lipoproteine. Il 79-80% del toluene assunto viene metabolizzato nel fegato ed eliminato attraverso i reni. Il toluene viene facilmente diffuso e accumulato in diversi tessuti dell'organismo ricchi di lipidi, come il SNC. I disturbi al SNC osservati negli assuntori di inalanti sono dunque spesso attribuiti alla presenza di toluene, solvente che risulta tra i più studiati nell'ambito degli effetti avversi correlati proprio all'assunzione di inalanti (Aydin K et al., 2009; Gupta SR et al., 2011).

Gli effetti euforizzanti del toluene sarebbero mediati dalla stimolazione gabaergica, principale sistema di neurotrasmissione inibitoria del SNC. L'esposizione cronica al toluene può dunque condurre a danni multifocali permanenti del SNC, incluse le anomalie cerebrali, il declino cognitivo e le neuropatie periferiche. La diagnosi di abuso di inalanti è particolarmente importante se tempestiva in quanto l'astinenza favorisce il recupero delle funzioni neurologiche, mentre la continua esposizione può risultare in una perdita permanente di queste funzioni (Gupta SR et al., 2011 e riferimenti bibliografici in esso contenuti).

Effetti dell'inalazione del toluene sulla materia grigia

Uno studio pubblicato nel 2009 riporta l'osservazione di effetti avversi dell'esposizione cronica al toluene sulla morfologia della materia grigia e la correlazione con variazioni delle funzioni cognitive. Sono stati studiati 16 adolescenti (maschi, 12-19 anni, età media 15,5 anni) reclutati tra soggetti in trattamento per dipendenza da inalanti (Aydin K et al. 2009). Tali soggetti riportavano l'inalazione continuata e regolare di solventi contenenti toluene, negli ultimi sei mesi. Dallo studio sono stati esclusi i soggetti che dichiaravano l'uso concomitante di altre sostanze stupefacenti (marijuana, amfetamina, cocaina). I soggetti sono stati sottoposti ad una valutazione delle funzioni cognitive generali e delle abilità intellettive, usando la terza edizione della scala Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-III). Questa batteria di test consiste in sei sottotest verbali e cinque sottotest di valutazione delle performance. Lo studio ha inoltre previsto sessioni di risonanza magnetica funzionale del cranio dei soggetti in esame. I dati registrati sono stati confrontati con quelli ottenuti per 20 soggetti di controllo senza alcuna storia di uso di droghe. L'analisi delle immagini indicava un volume corticale della materia grigia inferiore negli abusatori di toluene rispetto al gruppo di controllo nelle seguenti regioni: giro frontale bilaterale mediale (area di Brodmann [BAs] 9 e 10); area orbitofrontale destra (BA 11), giro frontale superiore destro (BA 8), giro angolare destro (BA 39), lobulo parietale superiore destro (BA 7), giro paraippocampale destro (BA 36), e giro temporale centrale sinistro (BA 22) (Figura 1).

Figura 1 - Diminuzione significativa del volume di materia grigia nei consumatori di toluene rispetto ai soggetti di controllo (P <0.05, FWE-corretto). Fonte: Aydin K et al., 2009.



Inoltre, è stata osservata una correlazione negativa tra il tempo di abuso di toluene e i volumi di materia grigia corticale nelle seguenti aree: giro frontale superiore destro (BA 6), giro temporale inferiore sinistro (BA 20), giro temporale superiore destro (BA 22), lobo occipitale destro (BA 19), giro frontale medio sinistro (BA 9), giro temporale inferiore sinistro (BA 37) e giro precentrale sinistro (BA 37) (Figura 2). Nei consumatori di toluene è stato anche osservato che la riduzione dei volumi di materia grigia nelle aree del giro frontale medio sinistro (BA 9) e del lobulo parietale superiore destro (BA 7) correlavano con valori di performance inferiori nella scala WISC-III rispetto ai soggetti di controllo (Figura 3).

Figura 2 - Correlazione negativa, significativa tra il volume di materia grigia e la durata dell'abuso di toluene (P <0.05, FWE-corretto). Fonte: Aydin K et al., 2009.

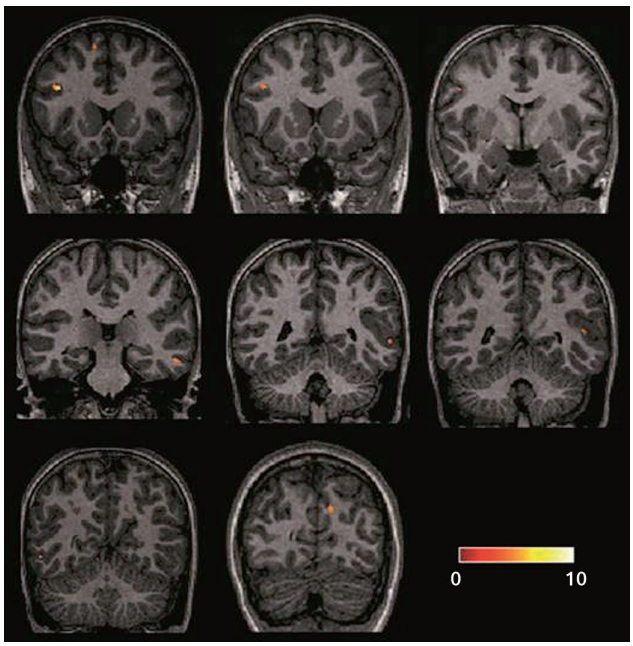
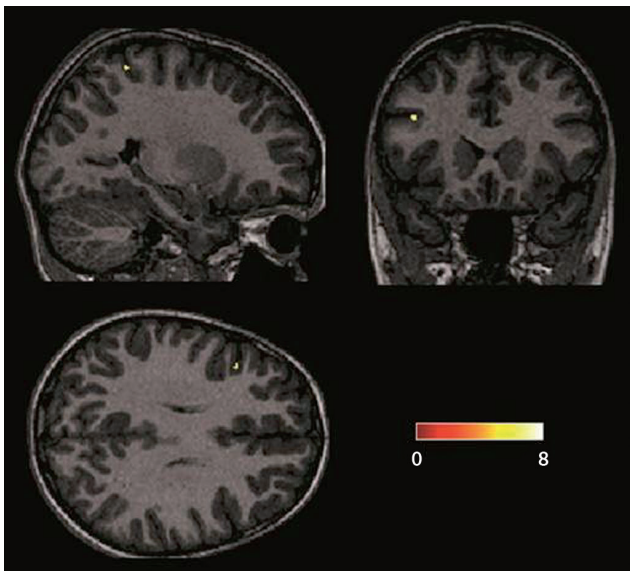



Figura 3 - Correlazione positiva, significativa, tra il volume di materia grigia e i valori di punteggio nelle scale di performance WISC negli assuntori di toluene (P <0.05, FWE-corretto). Fonte: Aydin K et al., 2009.



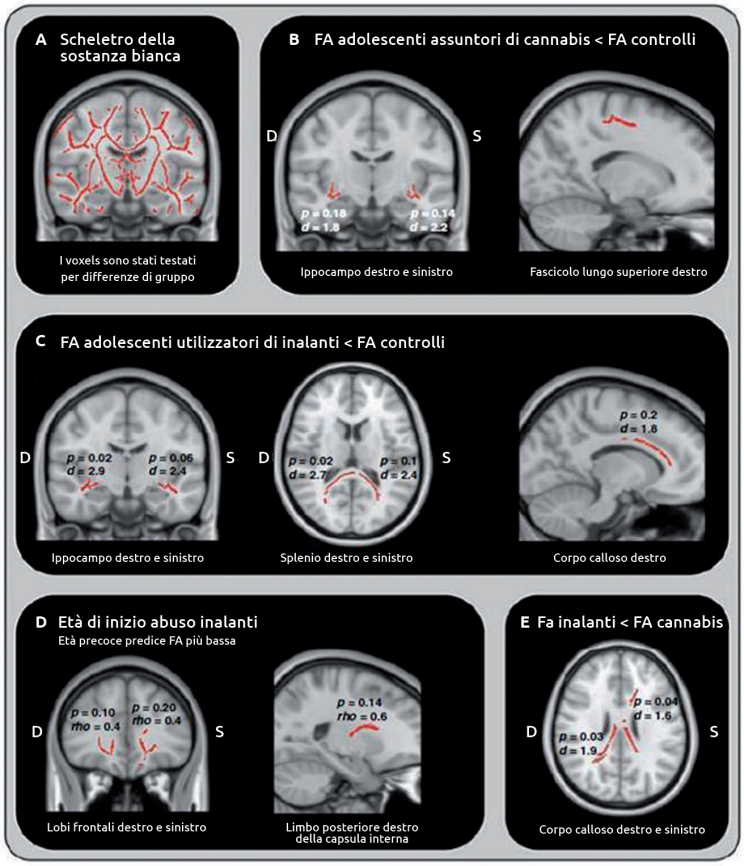
Riduzione della materia grigia negli assuntori di toluene

In conclusione, nel presente studio emerge che gli assuntori di toluene presentano volumi ridotti di materia grigia rispetto ai soggetti di controllo e che tali riduzioni potrebbero essere associate ad una perdita neuronale nelle rispettive regioni cerebrali (Aydin K et al., 2009).

Effetti dell'inalazione del toluene sulla materia bianca

Uno studio australiano condotto su 30 adolescenti di cui 11 assuntori di inalanti per più di 12 mesi, 11 consumatori di cannabis e 8 soggetti di controllo senza storia di uso di sostanze stupefacenti, ha investigato gli effetti di queste sostanze sullo spessore della materia bianca. I soggetti in esame non presentavano disturbi psicotici o condizioni mediche serie. Per lo studio essi sono stati sottoposti a risonanza per immagini del tensore di diffusione (scanner a 3.0 T), usando l'indice di anisotropia frazionale (FA) per valutare l'integrità della materia bianca (Yucel M et al., 2010). Dai risultati (Figura 4) è emerso che, rispetto ai soggetti di controllo, gli assuntori di inalanti avevano il valore di FA inferiore in una porzione del fasciculus adiacente all'ippocampo sinistro e in alcune aree dello splenium del corpo calloso. Rispetto ai controlli, i consumatori di cannabis presentavano invece, il valore di FA inferiore in una porzione adiacente all'ippocampo destro (fasciculus).
Questo studio indica dunque che sia gli assuntori di inalanti che i consumatori di marijuana presentano anomalie nella materia bianca, particolarmente nelle aree mediali temporali e callosali, con anomalie callosali più pronunciate negli assuntori di inalanti. Gli autori ipotizzano che questo potrebbe essere dovuto alla lipofilia di inalanti, come il toluene, che risulterebbero particolarmente dannosi per tessuti lipidici come la mielina (Yucel M et al., 2010).

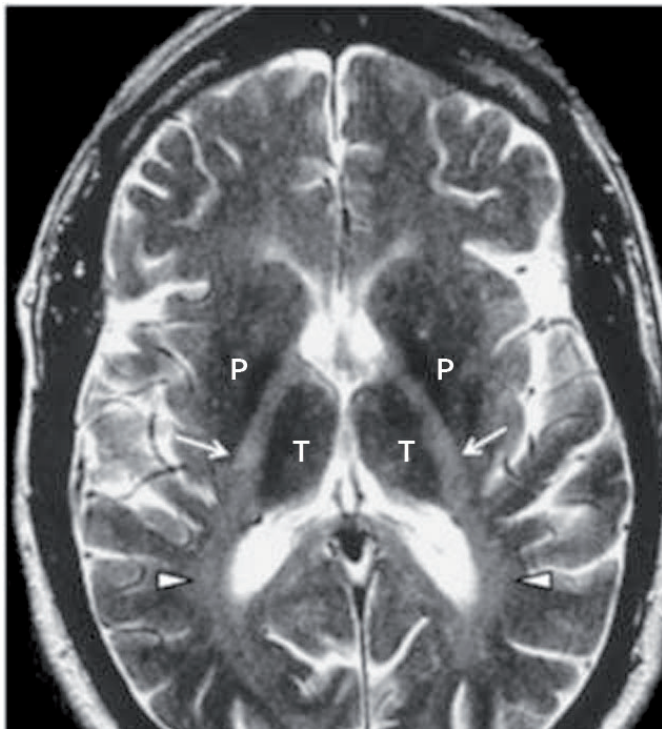
Figura 4 - (A) Analisi di "Tract-based spatial statistics" (TBSS) usato per l'analisi di FA e (B) differenze di gruppo tra controlli rispetto agli assuntori di cannabis; (C) assuntori di inalanti rispetto al gruppo di controllo; (E) assuntori di inalanti rispetto agli assuntori di cannabis; (D) effetti dipendenti dall'età sulla FA nel gruppo degli assuntori di inalanti. Vengono riportate anche alcune regioni non statisticamente significative. Fonte: Yucel M et al., 2010.



Neurotossicità ottica da uso di toluene

Tra gli effetti sul SNC provocati dall'inalazione del solvente toluene, la neuropatia ottica bilaterale costituisce una problematica riscontrata nel caso di inalazione cronica. Un articolo (Gupta SR et al. 2011) riporta il caso di un soggetto (maschio, 28 anni), senza apparente storia di uso di droghe, disturbi oculari o esposizione a tossine, il quale riportava una progressiva perdita della vista, in assenza di dolore ma accompagnato da atassia e insensibilità per circa 5 mesi. Al primo controllo il soggetto emanava un anomalo odore di mandorla. La risonanza magnetica cerebrale (MRI) aveva evidenziato deficit a livello della materia bianca compatibile con sclerosi multipla. Tuttavia, al trattamento con interferone, non era comparso alcun miglioramento della patologia. Al contrario, a distanza di 2 anni dal primo controllo, si era osservato un peggioramento del quadro clinico (Figura 5). Solo dopo anni di negazione, il soggetto in esame ammetteva l'inalazione ad uso ricreazionale di vernici spray da circa 13 anni.

Figura 5 - Immagine assiale T2 che dimostra un aumento simmetrico del segnale nelle capsule interne (frecce bianche) e nella materia bianca peritrigonale (triangoli bianchi). I gangli della base (putamen, P) e il talamo (T) si mostrano come abnormemente ipointensi, possibilmente a causa di un aumentato deposito di ferro (Gupta SR et al., 2011).




Sviluppo di malattie renali, leucemie e problemi polmonari

L'inalazione di componenti contenenti toluene è associata a disturbi renali come calcoli urinari, glomerulo nefriti, acidosi tubulare renale (O'Brien ET et al., 1971; Zimmerman SW et al., 1975; Streicher HZ et al., 1981; Kaneko T et al., 1992), oltre che epatiti tossiche e danni epatici (O'Brien ET et al., 1971); mentre l'inalazione di benzene risulta maggiormente associata a soppressione della produzione del midollo osseo con conseguente sviluppo di leucemie, linfomi e anemia aplastica (Powars D, 1965; Kurtzman TL et al., 2001). I più comuni problemi ai polmoni derivano invece da un danno diretto al tessuto polmonare o per aspirazione dei fumi della sostanza inalata inoltre, molti componenti degli idrocarburi possono causare polmoniti per intossicazione chimica (Dinwiddie SH, 1994).

Uso di inalanti in gravidanza: aborti spontanei e malformazioni nel neonato

L'inalazione di solventi durante la gestazione rappresenta un serio problema per la salute del feto. Gli inalanti attraversano infatti la placenta con effetti neurotossici devastanti sul feto in via di sviluppo (Jones HE and Balster RL, 1998). Aumenta il rischio di aborti spontanei e nascite premature (Jones HE and Balster RL, 1998), il neonato alla nascita può inoltre manifestare crisi d'astinenza (Tenenbein M et al., 1996). L'inalazione di toluene è associata allo sviluppo di malformazioni infantili, che includono deformità cranio facciali simili a quelle riscontrate nella sindrome alcolica fetale (Pearson MA et al., 1994; Jones HE and Balster RL, 1998).
I risultati ottenuti nelle diverse ricerche sottolineano il devastante impatto a lungo termine degli inalanti sullo sviluppo del feto. Sebbene l'esposizione cronica a sostanze come i solventi sia associata a numerosi effetti tossici sull'organismo, i meccanismi neurobiologici di azione delle diverse sostanze non sono ancora del tutto chiari, proprio per la varietà delle sostanze inalate e le diverse caratteristiche dei componenti. Tutto questo è complicato dal fatto che molti prodotti inalati contengono più di un tipo di componenti.

Gli inalanti alterano le capacità cognitive, in particolare le funzioni esecutive

Diversi studi hanno esaminato gli effetti degli inalanti sul funzionamento cognitivo dell'uomo. Esistono tuttavia delle variabili confondenti circa lo specifico effetto neurotossico correlato all'uso di inalanti, in quanto si è spesso in presenza di un fenomeno di poliabuso, cioè contemporanea assunzione da parte del soggetto, di altre e diverse sostanze stupefacenti. Uno studio australiano ha investigato specificatamente l'influenza degli inalanti sulle capacità di funzionamento cognitivo, in particolare le abilità delle funzioni esecutive, in adolescenti consumatori abituali di solventi confrontandoli con un gruppo di controllo sano di pari età (Takagi M et al., 2011b). I soggetti reclutati (19 ragazzi, range d'età 14-24 anni) sono stati suddividi in 3 gruppi in base alle seguenti caratteristiche: un primo gruppo assuntore di inalanti, un secondo gruppo assuntore di altre droghe e un terzo gruppo di controllo non assuntore. Il primo e secondo gruppo erano confrontabili per caratteristiche demografiche, cliniche e tipologia di sostanza usata. Tutti e tre i gruppi erano omogenei per variabili come l'età, il sesso e lo status educativo. I ricercatori hanno utilizzato specifici test cognitivi per la valutazione del controllo comportamentale, come il compito di Stroop e compiti di tipo Go/NoGo. Sorprendentemente non sono risultate differenze significative di abilità ai test tra i 3 gruppi; tuttavia considerando gli errori e i tempi di risposta agli stimoli incongruenti e congruenti nel compito di Stroop e gli errori di emissione nei compiti di tipo Go/NoGo, i ragazzi assuntori di inalanti mostravano una performance peggiore (Takagi M et al., 2011b). I dati ottenuti da questa ricerca rafforzano la necessità di ulteriori studi longitudinali in campioni di adolescenti, con l'obiettivo di delineare temporalmente la natura delle alterazioni neurobiologiche e cognitive conseguenti all'abuso cronico di sostanze inalanti.
Uno studio di Rosemberg NL et al. ha confrontato le abilità cognitive tra assuntori cronici di toluene, rispetto a soggetti consumatori di alcol o cocaina. I ricercatori hanno osservato negli assuntori di inalanti deficit significativi nella memoria di lavoro e nelle funzioni esecutive, rispetto agli altri soggetti (Rosemberg NL et al., 2002).

Inalanti ed effetti neurotossici sull'organismo: necessari ulteriori studi

Negli ultimi decenni, è cresciuto l'interesse da parte della comunità scientifica verso la ricerca degli effetti neurobiologici sull'organismo, osservati in seguito al consumo abituale di sostanze volatili. La ricerca si è focalizzata in particolare sulle caratteristiche neurotossiche del toluene, ma sarebbero necessari studi specifici e approfonditi, in campo elettrofisiologico e neurochimico, per meglio comprendere gli effetti neurofarmacologici delle diverse componenti chimiche che costituiscono alcuni degli inalanti più comuni (Bowen

SE et al., 2006). I solventi comunemente usati presentano simili meccanismi d'azione sulle strutture cellulari dell'organismo, similmente ad altre sostanze d'abuso, in particolare sembrano agire deprimendo alcune delle principali funzioni del Sistema Nervoso Centrale. Nonostante sia nota la presenza di anomalie neuropsicologiche nei consumatori cronici di inalanti e le diffuse modifiche a livello della sostanza bianca, solo pochi studi su modelli animali hanno esaminato i meccanismi neurofarmacologici e tossicologici sottostanti a questi cambiamenti e la loro potenziale reversibilità con l'astinenza.

I limiti della ricerca attuale e le possibilità di sviluppo

Sebbene esista una notevole variabilità nell'uso e nel tipo di inalanti utilizzati, soprattutto tra gli adolescenti, molti studi epidemiologici tendono a descrivere tali consumatori come un gruppo omogeneo, ponendo poca attenzione alla composizione chimica o al profilo tossico delle diverse sostanze. In aggiunta, la maggior parte di questi studi considera campioni di studio poco numerosi, formati principalmente da persone adulte, con limitati o addirittura assenti profili neuropsicologici e valutazioni di neuroimmagini. Molte volte manca il confronto con un adeguato gruppo di controllo, un'anamnesi educativa, psicologica, emozionale e sociale. Si configura quindi la necessità di eseguire studi longitudinali che diano l'idea dell'evoluzione temporale degli effetti neurotossici delle diverse sostanze inalate, sia a breve che a lungo termine, ponendo particolare attenzione alla natura del possibile recupero mediante l'astinenza dalla sostanza.

## Bibliografia

1. Aydin K, Kircan S, Sarwar S, Okur O, Balaban E. Smaller gray matter volumes in frontal and parietal cortices of solvent abusers correlate with cognitive deficits. AJNR Am J Neuroradiol. 2009 Nov;30(10):1922-8. Epub 2009 Jul 30.
2. Balster RL (1998). Neural basis of inhalant abuse. Drug Alcohol Depend 51: 207–214.
3. Bowen SE, Batis JC, Paez-Martinez N, Cruz SL (2006). The last decade of solvent research in animal models of abuse: mechanistic and behavioral studies. Neurotoxicol Teratol 28: 636–647.
4. Cairney S, Maruff P, Burns C, Currie B (2002). The neurobehavioural consequences of petrol (gasoline) sniffing. Neurosci Biobehav Rev 26: 81–89.
5. Cairney S, Maruff P, Burns CB, Currie J, Currie BJ (2005). Neurological and cognitive recovery following abstinence from petrol sniffing. Neuropsychopharmacology 30: 1019–1027.
6. Dinwiddie SH (1994). Abuse of inhalants: a review. Addiction 89: 925–939.
7. DSM IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 2000.
8. ESPAD (2012). Balakireva O, Bjarnason T, Kokkevi A, Kraus K. The 2011 ESPAD Report. Substance Use Among Students in 36 European Countries.
9. Field-Smith ME, Taylor JC, Norman CL, Bland JM, Ramsey JD, Anderson HR (2001). Trends in Deaths Associated with the Abuse of Volatile Substances. St George's Hospital Medical School: London.
10. Fornazzari L, Wilkinson DA, Kapur BM, Carlen PL (1983). Cerebellar, cortical and functional impairment in toluene abusers. Acta Neurol Scand 67: 319–329.
11. Gupta SR, Palmer CA, Curé JK, Balos LL, Lincoff NS, Kline LB. Toluene optic neurotoxicity: magnetic resonance imaging and pathologic features. Hum Pathol. 2011 Feb;42(2):295-8.
12. Hormes JT, Filley CM, Rosenberg NL (1986). Neurologic sequelae of chronic solvent vapor abuse. Neurology 36: 698–702.
13. Howard MO, Bowen SE, Garland EL, Perron BE, and Vaughn MG. Inhalant Use and Inhalant Use Disorders in the United States. Addict Sci Clin Pract. 2011 July; 6(1): 18–31.
14. Jones HE, Balster RL (1998). Inhalant abuse in pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 25: 153–167.
15. Kaneko T, Koizumi T, Takezaki T, Sato A (1992). Urinary calculi associated with solvent abuse. J Urol 147: 1365–1366.
16. Kurtzman TL, Otsuka KN, Wahl RA (2001). Inhalant abuse by adolescents. J Adolesc Health 28: 170–180.
17. Lolin Y (1989). Chronic neurological toxicity associated with exposure to volatile substances. Hum Toxicol 8: 293–300.
18. Lubman DI, Hides L, Yu¨cel M (2006). Inhalant misuse in youth: the need for a coordinated response. Med J Aust 185: 327–330.
19. Lubman DI, Yucel M, Lawrence AJ. Inhalant abuse among adolescents: neurobiological considerations. British Journal of Pharmacology (2008) 154, 316–326
20. Marjot R, McLeod AA (1989). Chronic non-neurological toxicity from volatile substance abuse. Hum Toxicol 8: 301–306.
21. Maruff P, Burns CB, Tyler P, Currie BJ, Currie J (1998). Neurological and cognitive abnormalities associated with chronic petrol sniffing. Brain 121: 1903–1917.
22. O'Brien ET, Yeoman WB, Hobby JA (1971). Hepatorenal damage from toluene in a 'glue sniffer'. BMJ 2:

29–30.
23. Pearson MA, Hoyme HE, Seaver LH, Rimsza ME (1994). Toluene embryopathy: delineation of the phenotype and comparison with fetal alcohol syndrome. Pediatrics 93: 211–215.
24. Powars D (1965). Aplastic anemia secondary to glue sniffing. N Engl J Med 273: 700–702.
25. Rosenberg NL, Grigsby J, Dreisbach J, et al. Neuropsychologic impairment and MRI abnormalities associated with chronic solvent abuse. J Toxicol Clin Toxicol 2002;40:21–34.
26. Serpelloni G, Bricolo F, Gomma M. Elementi di Neuroscienze e Dipendenze - Manuale per operatori dei Dipartimenti delle Dipendenze, 2° edizione, 8 giugno 2010.
27. Spencer P, Schaumburg H (1985). Organic solvent neurotoxicity. Facts and research needs. Scand J Work Environ Health 11 (Supplement 1):53-60.
28. Streicher HZ, Gabow PA, Moss AH, Kono D, Kaehny WD (1981). Syndromes of toluene sniffing in adults. Ann Intern Med 94:758–762.
29. Tenenbein M, Casiro OG, Seshia MM, Debooy VD (1996). Neonatal withdrawal from maternal volatile substance abuse. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 74: F204–F207.
30. Takagi M, Lubman DI, Walterfang M, Barton S, Reutens D, Wood A, Yucel M. Corpus callosum size and shape alterations in adolescent inhalant users. Addiction Biology, 2011.
31. Takagi M, Lubman DI, Cotton S, Fornito A, Baliz Y, Tucker A, Yucel M. Executive control among adolescent inhalant and cannabis users. Drug and Alcohol Review (November 2011), 30, 629–637
32. Yücel M, Zalesky A, Takagi MJ, Bora E, Fornito A, Ditchfield M, Egan GF, Pantelis C, Lubman DI. White-matter abnormalities in adolescents with long-term inhalant and cannabis use: a diffusion magnetic resonance imaging study. J Psychiatry Neurosci. 2010 Nov;35(6):409-12.
33. Zimmerman SW, Groehler K, Beirne GJ (1975). Hydrocarbon exposure and chronic glomerulonephritis. Lancet 2: 199–201.

## Sezione 9

# GIOCO D'AZZARDO PATOLOGICO

# 2.9.1 Neuroimaging del gioco d'azzardo patologico: anomalie cerebrali e alterazioni dei meccanismi neuropsicologici

Elisa Bellamoli[1], Giada Zoccatelli[2], Franco Alessandrini[2], Giovanni Serpelloni[3]

[1] Unità di Neuroscienze, Dipartimento delle Dipendenze, ULSS 20 Verona
[2] Servizio di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
[3] Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri

## 1. Introduzione

Il gioco d'azzardo patologico

Il gioco d'azzardo patologico (o gambling patologico) è un disturbo psichiatrico emergente che recentemente ha acquisito molta attenzione per via della sua crescente diffusione e delle devastanti conseguenze personali, familiari e sociali. Anche se la sua fisiopatologia è in gran parte sconosciuta, tratti caratteristici condivisi con le tossicodipendenze e i disturbi dello spettro ossessivo-compulsivo hanno suggerito la possibilità di un comune substrato psicobiologico. Come per molti altri disturbi psichiatrici, si ritiene che il gioco d'azzardo patologico possa derivare dall'interazione tra vulnerabilità individuale e fattori ambientali (Conversano C et al., 2012).

Il gambling patologico come modello di comportamento di dipendenza

Il gioco d'azzardo patologico viene considerato una forma di dipendenza comportamentale che presenta alcuni tratti caratteristici in comune con la dipendenza da sostanze stupefacenti. La ricerca sul gambling patologico come modello di comportamento di dipendenza potrebbe rivelare come i comportamenti di dipendenza possano svilupparsi e influenzare il funzionamento cerebrale, senza gli effetti confondenti dell'assunzione delle sostanze neurotossiche (van Holst RJ et al., 2010).

## 2. Studi di neuroimaging funzionale sul gioco d'azzardo patologico

Processi cognitivi alterati nel gambling patologico

Dalla valutazione neuropsicologica è emerso che il funzionamento neuropsicologico dei giocatori patologici è simile a quello di soggetti con danno neurologico del lobo frontale e con disturbi da uso di droghe. Questi ultimi studi suggeriscono per i gamblers una compromissione dei processi decisionali, che li porta a trascurare o ignorare le conseguenze negative della ricompensa immediata (ottenuta attraverso il gioco d'azzardo), e che li porta a sopravvalutare le reali possibilità di vincita a causa di credenze erronee, (Conversano C et al., 2012).
Date le somiglianze tra gambling patologico e dipendenza da droghe, la ricerca sul gioco d'azzardo patologico ha fatto assunti e utilizzato paradigmi simili a quelli usati nella ricerca sui disturbi da uso di sostanze.
Le attuali teorie sull'addiction hanno identificato quattro importanti processi cognitivo-emozionali che sono probabilmente importanti anche per il gambling patologico. Il primo di questi è il processamento della ricompensa e della punizione, e la sua relazione con il

condizionamento comportamentale. Il secondo processo è l'aumento della rilevanza degli stimoli associati al gioco d'azzardo che spesso attivano una forte urgenza (craving) di giocare. Il terzo è l'impulsività, poiché è stata implicata come un tratto di vulnerabilità per sviluppare una dipendenza da gioco e come una conseguenza dei problemi con il gioco d'azzardo. Il quarto processo è la compromissione della capacità di prendere decisioni (decision-making), perché i giocatori patologici continuano a giocare d'azzardo nonostante le conseguenze negative del gioco (ad esempio, problemi economici e sociali, van Holst RJ et al., 2010). Nonostante gli studi neuropsicologici sui giocatori patologici abbiano riportato un funzionamento alterato dei suddetti domini, le tecniche di neuroimmagine sono state introdotte solo recentemente per studiare la neurobiologia del gambling patologico.

## 2.1 Studi con fMRI

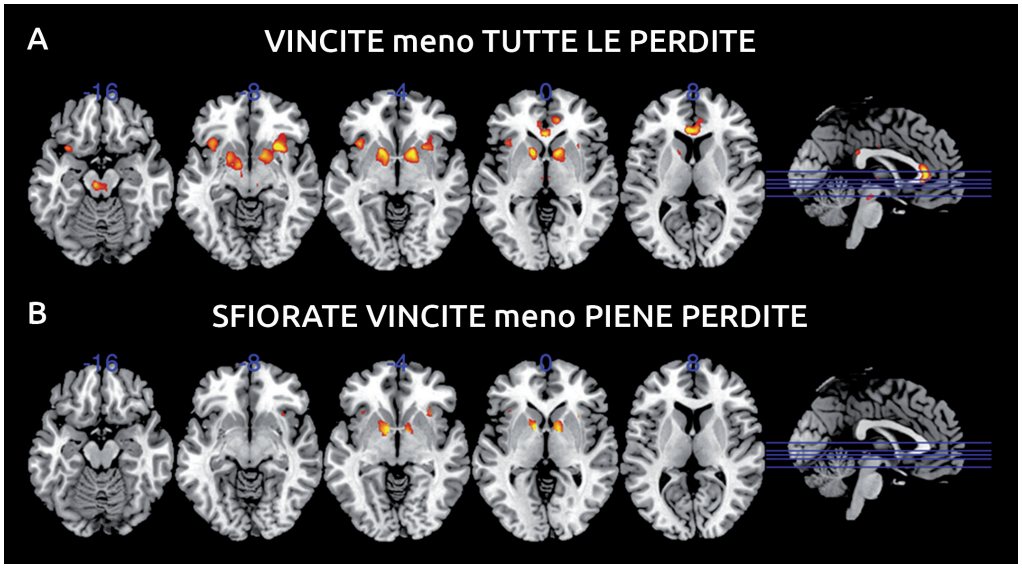
Introduzione

Attraverso studi con fMRI condotti su giocatori d'azzardo durante la visione di filmati sul gambling, sono state osservate spesso anomalie nell'attivazione dei lobi frontali e dei circuiti neurali subcorticali-corticali che proiettano alla corteccia frontale, insieme ad una diminuita attivazione della corteccia orbitofrontale e della corteccia prefrontale ventromediale. Comunque, poichè è stata riportata anche una maggiore attivazione nelle medesime aree, queste scoperte non possono essere considerate definitive (Conversano C et al., 2012).

Le sfiorate vincite rafforzano il gioco

Clark e colleghi (2009) hanno indagato i potenziali meccanismi neuropsicologici alla base della dipendenza da gioco d'azzardo. Gli eventi di sfiorata vincita, in cui gli insuccessi avvengono in prossimità del jackpot, aumentano la propensione al gioco d'azzardo e potrebbero essere associati al fatto che il gambling crea dipendenza, ma si conoscono poco i meccanismi neurocognitivi che sono alla base della loro potenza. Sono stati studiati con un paradigma di fMRI gli eventi di sfiorata vincita in soggetti non giocatori d'azzardo problematici. Utilizzando un compito semplificato di slot machine, i ricercatori hanno misurato le risposte comportamentali e neurali agli esiti del gioco d'azzardo. Rispetto alle perdite piene, le quasi-vincite sono state vissute come meno piacevoli, ma hanno aumentato la voglia di giocare. Questo effetto è stato osservato limitatamente alle prove in cui il soggetto aveva controllo personale sull'organizzazione della propria scommessa. Nei risultati di sfiorata vincita venivano reclutati i circuiti striatali e dell'insula che hanno anche risposto alle vincite monetarie; inoltre, l'attività legata alle sfiorate vincite nella corteccia cingolata rostrale anteriore è risultata variare in funzione del controllo personale. L'attività dell'insula alle sfiorate vincite correlava con le valutazioni auto-riferite, nonché con i punteggi a un questionario che misurava la propensione al gioco d'azzardo. È interessante notare che quando si verificava il risultato di sfiorata vincita, si attivavano i circuiti striatali e l'insula, che erano coinvolti anche nella risposta cerebrale in corrispondenza alla vincita monetaria. Questi dati indicano che le sfiorate vincite rafforzano il desiderio di giocare d'azzardo attraverso un coinvolgimento anomalo del circuito della ricompensa, nonostante l'oggettiva mancanza del rinforzo monetario in tali prove.

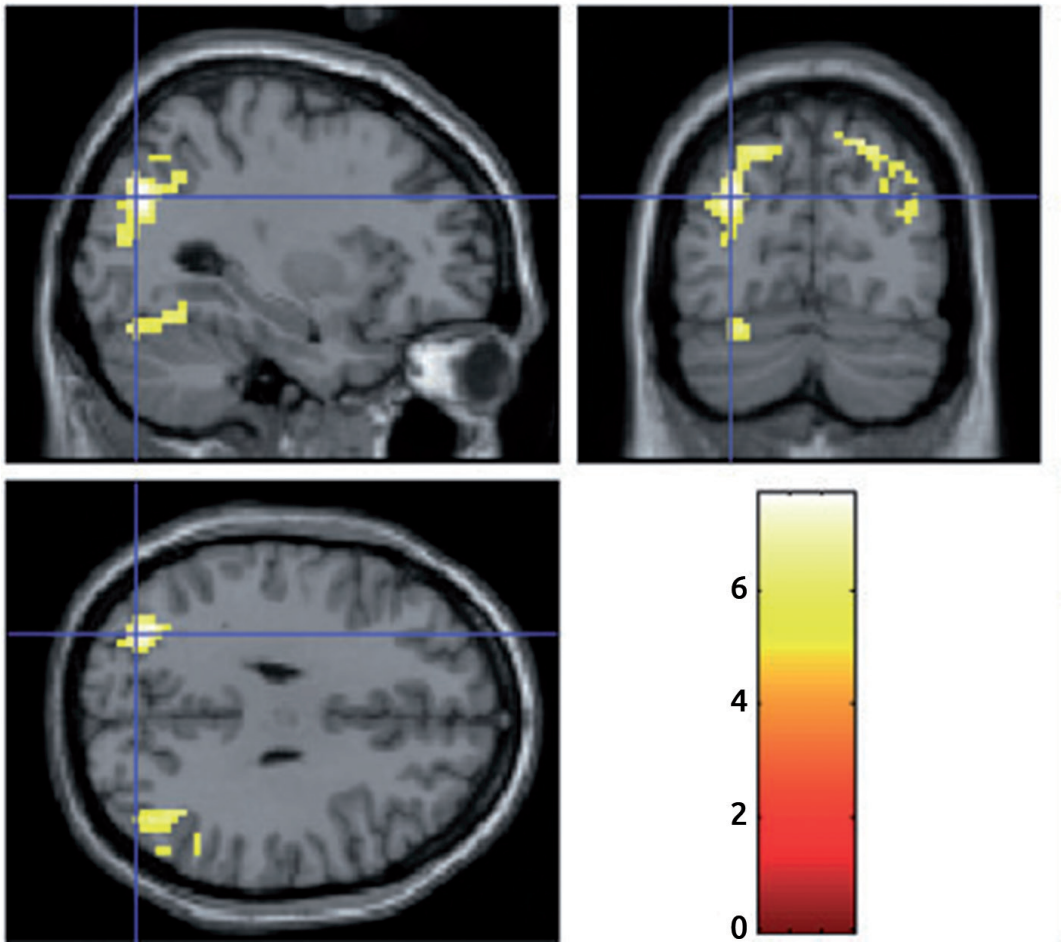
Figura 1 - Risposte neurali alle vincite e alle sfiorate vincite. (A) Risposte neurali alle vincite monetarie rispetto alle non vincite. Immagine di 5 sezioni assiali. E' stata registrata una significativa attività associata alla vincita nel putamen ventrale, nell'insula anteriore, nel mesencefalo e nella corteccia cingolata anteriore rostrale. (B) Risposte neurali alle vincite sfiorate rispetto alle perdite piene. Le vincite sfiorate sono state associate a significativa attivazione nel putamen ventrale bilaterale e nell'insula anteriore destra. Fonte: Clark L et al., 2009.




Le aree cerebrali con maggiore risposta a immagini legate al gambling nei GAP sono regioni coinvolte nella motivazione e nel processamento visivo

Con la fMRI, Goudriaan e collaboratori (2010) hanno confrontato la reattività agli stimoli in 17 giocatori d'azzardo patologici non-fumatori (GAP), 18 persone che fumano pesantemente tabacco, non giocatori d'azzardo, e 17 soggetti sani di controllo.
I partecipanti hanno visto immagini legate al gioco d'azzardo, immagini legate al fumo ed immagini neutre durante la Risonanza Magnetica funzionale. Quando venivano viste immagini legate al gioco, rispetto a quelle neutre, è stata riscontrata una più grande attivazione nelle aree occipito-temporali, nella corteccia cingolata posteriore, nel giro paraippocampale e nell'amigdala nei giocatori d'azzardo rispetto ai soggetti di controllo e ai fumatori. Inoltre, è stata trovata una correlazione positiva tra il craving soggettivo e l'attivazione del segnale BOLD nella corteccia prefrontale ventro-laterale e nell'insula anteriore sinistra.
Comparando il gruppo di controllo con gli altri due gruppi, non sono state rilevate differenze significative nell'attività cerebrale indotta da stimoli legati al fumo.
Le aree cerebrali con maggiore risposta alle immagini legate al gambling nei giocatori d'azzardo patologici sono regioni coinvolte nella motivazione e nel processamento visivo, similmente ai meccanismi neurali che sottendono la reattività agli stimoli legati alle droghe nella dipendenza da sostanze.

Figura 2 - Pattern di attivazione tra i gruppi per le immagini legate al gioco d'azzardo rispetto alle immagini neutre. Fonte: Goudriaan AE et al., 2010.




I giocatori problematici hanno una risposta BOLD inferiore durante il processamento del guadagno o della perdita

Nello studio con fMRI di de Ruiter e colleghi (2009), è stato dimostrato che i giocatori problematici hanno una risposta BOLD inferiore durante il processamento del guadagno e della perdita.

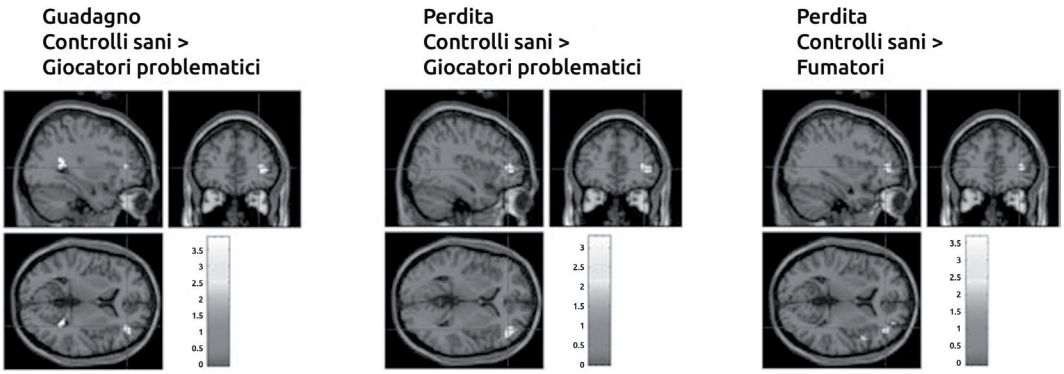
Il gioco d'azzardo patologico (PG) è associato a comportamenti perseverativi disadattivi, ma il meccanismo e i circuiti neurali sottostanti non sono del tutto chiari. In questo studio, è stata testata l'ipotesi che il gambling patologico sia caratterizzato dalla perseverazione nella risposta e da anomalie nella sensibilità alla ricompensa e/o punizione nel circuito frontostriatale ventrale. Hanno partecipato allo studio 19 giocatori problematici, 19 fumatori e 19 controlli sani. E' stato valutato il funzionamento esecutivo dei soggetti per verificare se questi effetti erano indipendenti dal circuito frontostriatale dorsale. Nella ricerca è stato incluso un gruppo di fumatori per valutare anche se le alterazioni riscontrate nei giocatori patologici erano generalizzabili ai disturbi da uso di sostanze.

La perseverazione nella risposta e la sensibilità alla ricompensa/punizione sono stati misurati con un compito di "reversal learning" probabilistico durante la fMRI, in cui i soggetti potevano vincere o perdere denaro. Il funzionamento esecutivo è stato misurato con un compito di pianificazione (la Torre di Londra.

I giocatori d'azzardo hanno mostrato grave perseverazione nella risposta, associata a ridotta attivazione nella corteccia prefrontale ventro-laterale di destra in risposta sia alla

perdita che al guadagno monetario. I risultati non sono stati pienamente generalizzabili ai fumatori. Le prestazioni nella pianificazione e la relativa attivazione del circuito frontostriatale dorsale erano intatte sia nei soggetti con problemi legati al gioco che nei fumatori.
Il gambling patologico, quindi, è legato alla perseverazione nella risposta e alla diminuita sensibilità a ricompense e punizioni, come indicato dall'ipoattivazione della corteccia prefrontale ventro-laterale, quando il denaro viene perso o guadagnato. Inoltre, l'integra capacità di pianificazione e la normale reattività frontostriatale dorsale indicano che questo deficit non è dovuto al ridotto funzionamento esecutivo. La perseverazione nella risposta e l'iporesponsività prefrontale ventrale alla perdita monetaria potrebbero essere marcatori per i comportamenti disadattivi osservati sia nella dipendenza da sostanze che in quella comportamentale.
Questi risultati sono in linea con le teorie sulla dipendenza che postulano che una diminuita trasmissione dopaminergica preceda lo sviluppo di comportamenti di dipendenza, e che l'uso ripetuto di droghe o il gioco d'azzardo patologico si traduca in un'ulteriore riduzione della trasmissione di dopamina associata ad una diminuzione della sensibilità agli stimoli gratificanti.

Figura 3 - Compito di apprendimento-inverso. Attivazioni BOLD (confronto tra gruppi) che mostrano una ipoattivazione nei giocatori problematici rispetto ai controlli sani nella corteccia prefrontale ventro-laterale (VLPFC) di destra durante il guadagno monetario (riquadro a sinistra), e una ipoattivazione sia nei giocatori problematici che nei fumatori rispetto ai controlli sani nella VLPFC destra durante la perdita monetaria (riquadro centrale e destro, rispettivamente). Fonte: de Ruiter MB et al., 2009.

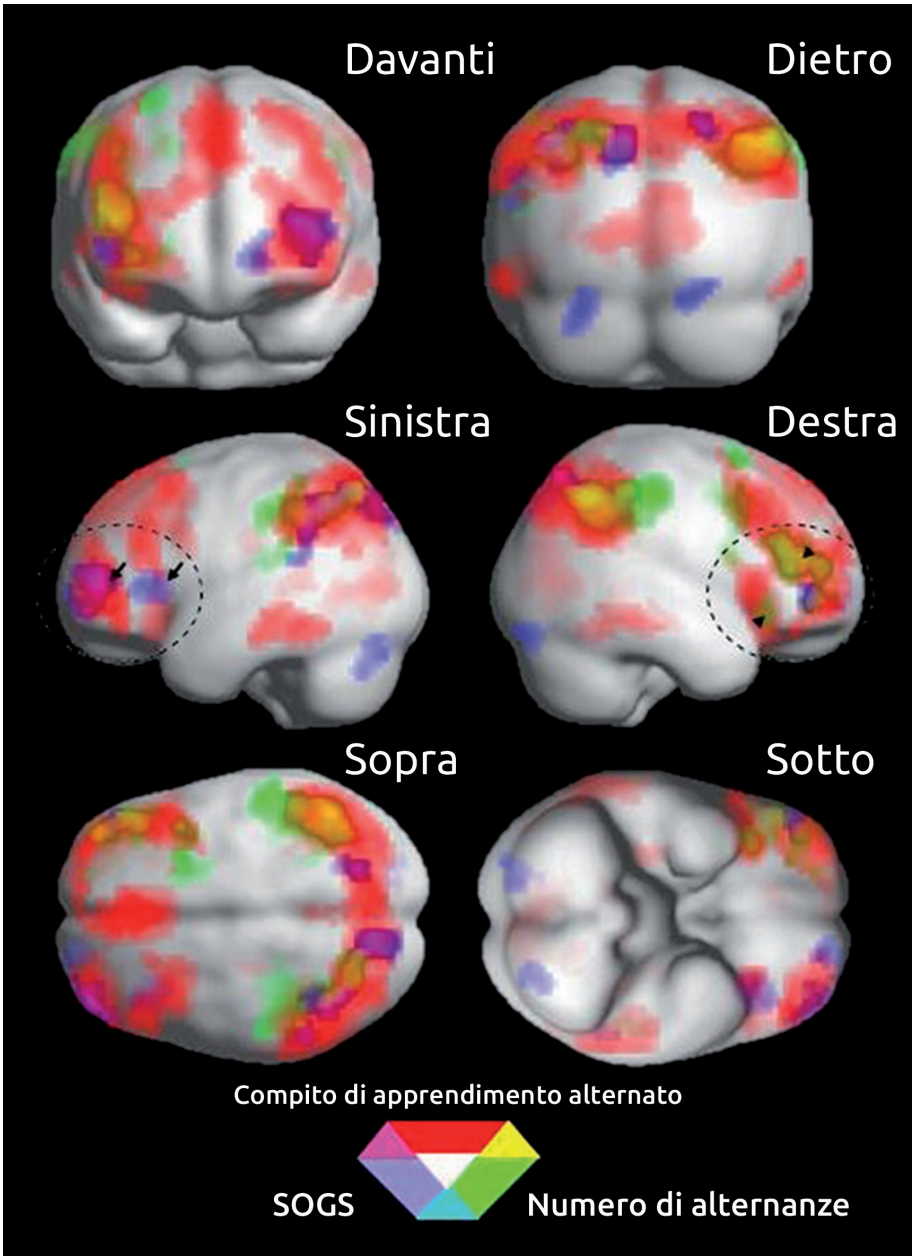



Il gioco d'azzardo patologico può essere caratterizzato da cambiamenti neurocognitivi legati alla corteccia frontale

Uno studio recente di Dannon e collaboratori (2011) ha indagato con le neuroimmagini il rapporto tra il funzionamento della corteccia frontale e la gravità del gioco d'azzardo (punteggio al South Oaks Gambling Screen, SOGS) in giocatori patologici.
La Risonanza Magnetica funzionale è stata utilizzata per valutare l'attività cerebrale di dieci giocatori d'azzardo maschi non in trattamento farmacologico, durante l'esecuzione di un test computerizzato di apprendimento dell'alternanza adattato per la fMRI. Ai soggetti veniva presentata la foto di due identiche tazze rovesciate ed era stato detto loro che sotto una di esse vi era una pallina, che dovevano trovare sollevando una delle tazze. Il rinforzo (trovare la pallina) era stato programmato in modo che veniva dato solo se il soggetto dava risposte alternate, cioè, sollevare la tazza a sinistra dopo aver sollevato quella a destra in prove consecutive, e viceversa.
E' stato dimostrato che le prestazioni a questo compito dipendono dal funzionamento delle regioni della corteccia frontale.
Dallo studio è emerso che le funzioni esecutive necessarie per eseguire il compito di ap-

prendimento alternato sono state espresse come attivazione cerebrale in regioni frontali laterali e mediali, nonchè in aree parietali ed occipitali. La correlazione del livello di attivazione cerebrale locale con le prestazioni al compito, è stata dimostrata nelle aree parietali, fronto-laterali e orbito-frontali. Il punteggio alto nel SOGS è stato associato all'attivazione specifica durante il compito nell'emisfero sinistro, in una certa misura nelle aree parietali e ancora più marcatamente nelle regioni frontali e orbito-frontali.
I dati preliminari di questo studio suggeriscono che il gioco d'azzardo patologico possa essere caratterizzato da specifici cambiamenti neurocognitivi legati alla corteccia frontale.

Figura 4 - Mappe di attivazione funzionale sulla base dei dati raccolti in dieci soggetti, resa su sei proiezioni di volume MRI. L'attivazione associata all'attività di apprendimento alternato (rosso) è divisa in 2 cluster: il posteriore, parieto-occipitale, e l'anteriore, frontale, che comprende il circuito orbito-frontale laterale. Sono state riscontrate nella corteccia frontale laterale destra delle aree in cui l'attivazione era positivamente correlata al numero di alternanze. L'attivazione era positivamente correlata alla gravità del gioco d'azzardo principalmente nella corteccia frontale sinistra. Fonte: Dannon PN et al., 2011.



Alterazione dell'attività neuronale nel circuito della ricompensa di giocatori problematici

I giocatori d'azzardo patologici sono caratterizzati dalla crescente preoccupazione relativamente al gioco, che li porta a trascurare stimoli, interessi e comportamenti che una volta erano di grande rilevanza personale. Per esplorare l'associazione tra questo ed il fatto che disfunzioni neurobiologiche nel circuito della ricompensa sono alla base del gioco patologico, De Greck e colleghi (2010) hanno svolto uno studio con 16 giocatori d'azzardo patologici senza terapia farmacologica e 12 soggetti di controllo sani. I ricercatori hanno utilizzato un paradigma di fMRI che includeva due diversi compiti: la valutazione della rilevanza personale e un compito di ricompensa che è servito come localizzatore funzionale.

In figura 5 si vede che il gruppo statistico di secondo livello per il contrasto "vincita" > "perdita" ha rivelato attivazioni nel nucleo accumbens (NACC) sinistro e destro e nel putamen ventrale sinistro. Le immagini all'estrema sinistra mostrano il contrasto-t calcolato con SPM2, un software di analisi del segnale fMRI.

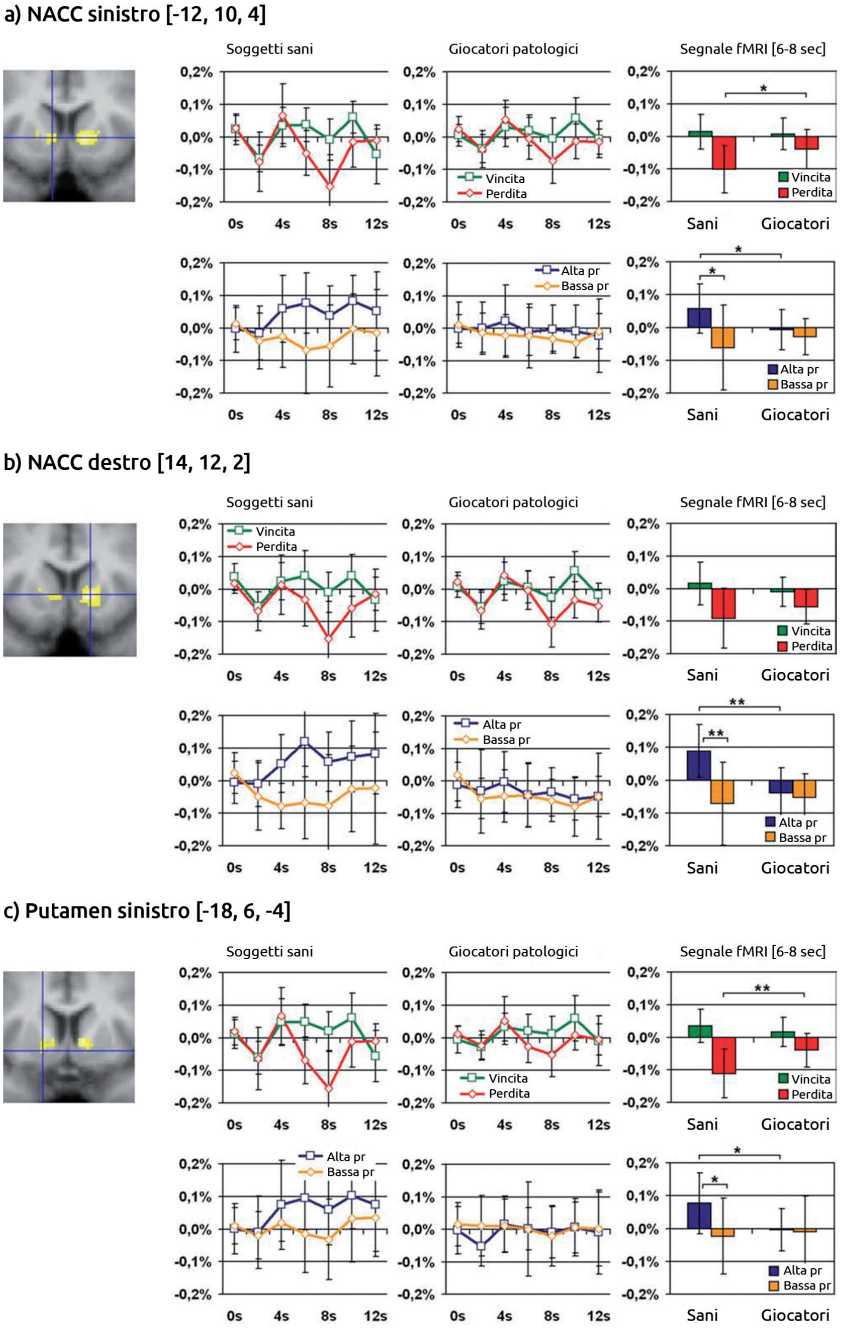
Nel NACC sinistro (Figura 5a) è stata riscontrata una media più alta nel segnale fMRI per gli eventi vincita rispetto agli eventi perdita, nei soggetti sani e nei giocatori patologici. Inoltre, è stata osservata una deattivazione significativamente maggiore nei soggetti di controllo rispetto ai giocatori patologici durante gli eventi perdita. Una differenziazione neuronale tra gli eventi alta e bassa rilevanza personale è stata osservata solo nei soggetti sani ma non nei giocatori patologici. Inoltre, i giocatori patologici hanno mostrato una diminuzione nell'intensità del segnale durante gli eventi di alta rilevanza personale.

Nel NACC destro (Figura 5b) è stata individuata una media più alta nel segnale di fMRI per gli eventi vincita rispetto agli eventi perdita, nei soggetti sani e nei giocatori patologici. Una differenziazione neuronale tra rilevanza personale alta e bassa è stata osservata solo nei soggetti sani e non nei giocatori patologici. Inoltre, i giocatori patologici hanno mostrato una diminuzione dell'attività neurale durante gli eventi di alta rilevanza personale. Nel putamen ventrale sinistro (Figura 5c) è stata trovata una media superiore nel segnale fMRI per gli eventi vincita rispetto agli eventi perdita in entrambi i gruppi di soggetti. Inoltre, durante gli eventi perdita è stata osservata una deattivazione maggiore nei soggetti di controllo rispetto ai giocatori. Una differenziazione neuronale tra gli eventi di alta e bassa rilevanza personale è stata osservata solo nei soggetti sani. La media del segnale di fMRI per la rilevanza personale era significativamente minore per i giocatori patologici rispetto ai soggetti sani.

In conclusione, nei giocatori patologici è stata riscontrata una diminuita deattivazione durante eventi di perdita monetaria in alcune delle aree importanti coinvolte nella ricompensa: il nucleo accumbens di sinistra ed il putamen di sinistra. Inoltre, mentre i giocatori vedevano stimoli di grande rilevanza personale, i ricercatori hanno trovato una diminuita attività neurale in tutte le aree importanti nella ricompensa, rispetto ai soggetti di controllo.

Questo studio ha dimostrato per la prima volta un'alterata attività neuronale nel circuito della ricompensa durante la visione di stimoli con rilevanza personale nei giocatori d'azzardo patologici. Gli autori sostengono che questi risultati potrebbero fornire nuove informazioni sulle basi neurobiologiche della preoccupazione del gioco d'azzardo nei giocatori patologici.

Figura 5 - Attivazioni e cambiamenti nel segnale fMRI nelle aree della ricompensa durante la ricompensa e la rilevanza personale. Fonte: de Greck M et al., 2010.



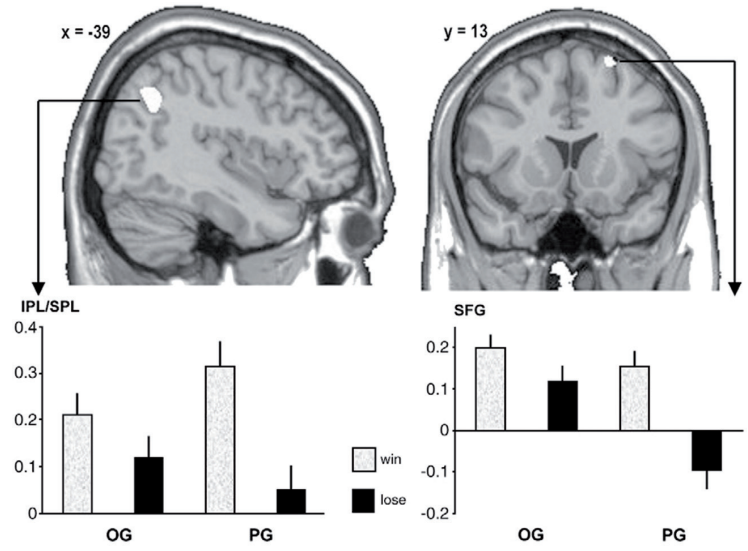

I correlati neurali della valutazione del rischio e dell'elaborazione della ricompensa in giocatori d'azzardo occasionali e problematici

Miedl e colleghi (2010) hanno studiato con la fMRI i correlati neuronali della valutazione del rischio e dell'elaborazione della ricompensa in 12 giocatori d'azzardo occasionali (maschi, range 25-49 anni) e 12 giocatori problematici (maschi, range 29-57 anni), durante un gioco quasi-realistico di blackjack. I soggetti dovevano decidere se scegliere o non scegliere una carta in situazioni di blackjack ad alto o basso rischio.

Sebbene entrambi i gruppi non differivano nei dati comportamentali, il segnale BOLD nei giocatori problematici e in quelli occasionali era significativamente diverso nelle aree talamiche, frontali-inferiori e temporali-superiori. Mentre i giocatori patologici hanno mostrato un consistente aumento del segnale durante le situazioni molto rischiose ed una

diminuzione nelle situazioni a basso rischio, i giocatori occasionali hanno presentato un pattern opposto.
Entrambi i gruppi hanno mostrato un aumento dell'attività nello striato ventrale e nel cingolato posteriore durante l'elaborazione della ricompensa. Inoltre, i giocatori problematici hanno mostrato un distinto modello di attivazione fronto-parietale che si pensa possa riflettere un network di memoria della dipendenza indotta da stimoli, che è stata innescata dagli stimoli correlati al gioco d'azzardo.

Figura 6 - Pattern di attivazione e cambiamenti nella percentuale di segnale che risultano dal contrasto tra la condizione di vincita vs. perdita nei giocatori problematici vs. giocatori occasionali nel lobo parietale inferiore/lobo parietale superiore (IPL/SPL), e giro frontale superiore (SFG). Fonte: Miedl SF et al., 2010.

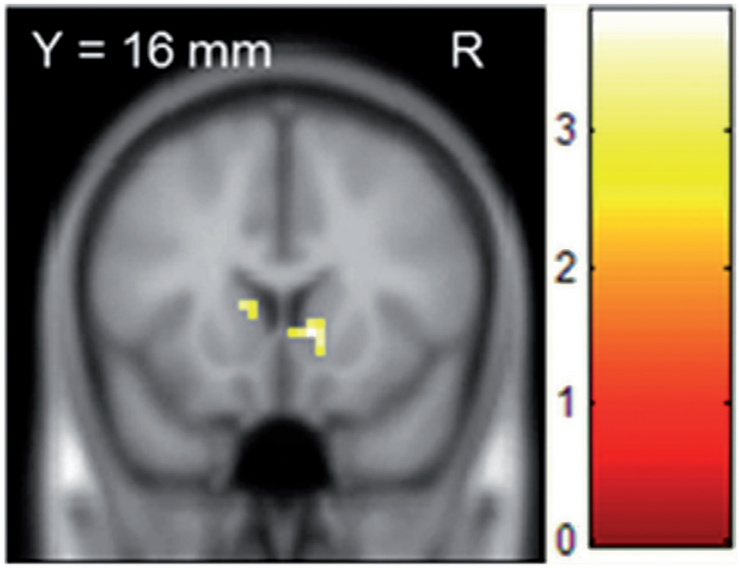



Aumento anomalo della codifica dell'aspettativa di ricompensa nei giocatori d'azzardo

Van Holst e collaboratori (2012) hanno indagato per la prima volta la risposta neurale durante le aspettative di ricompensa o di perdita in giocatori d'azzardo patologici.
I ricercatori hanno utilizzato un paradigma di fMRI per investigare la ricompensa dissociabile e le aspettative legate alla perdita, con varie probabilità di vincere o perdere diverse quantità di denaro, in 15 soggetti con problemi di gioco d'azzardo e 16 soggetti di controllo sani.
Dai risultati è emerso che rispetto ai soggetti di controllo, i giocatori hanno mostrato un'attivazione più forte nello striato ventrale bilaterale alle prove da 5 euro rispetto a quelle da 1 euro. I giocatori hanno mostrato anche una maggior attivazione nello striato ventrale bilaterale e nella corteccia orbitofrontale sinistra, associata con i valori attesi legati al guadagno.
Inoltre, le analisi di regressione hanno indicato una correlazione altamente significativa tra i punteggi della gravità del gambling e l'attivazione dell'amigdala destra, associata con la codifica dei valori attesi legati al guadagno. Non sono state trovate differenze significative tra i gruppi nell'attivazione cerebrale per i valori attesi legati alla perdita.
In conclusione, rispetto ai soggetti di controllo, i giocatori patologici mostrano maggiore attività nel sistema di ricompensa durante l'aspettativa della ricompensa, mentre non sono state osservate differenze tra i due gruppi nel sistema di valori della perdita. Inoltre, la correlazione negativa tra gravità del gioco d'azzardo e attivazione dell'amigdala nella codifica dei valori attesi del guadagno, suggeriscono che i giocatori più gravi abbiano meno proba-

bilità di essere a rischio avverso durante il gioco d'azzardo.
Questo studio fornisce evidenza che i giocatori problematici sono caratterizzati da un aumento anomalo della codifica dell'aspettativa di ricompensa, che possono renderli troppo ottimistici sui risultati del gioco.

Figura 7 - Attivazione durante l'anticipazione della ricompensa monetaria sovrapposta ad un modello di immagine di RM pesata in T1 con p < 0.001 (non corretto). Confrontati con i soggetti di controllo, i giocatori problematici hanno mostrato dei cambiamenti nel segnale BOLD nello striato ventrale bilaterale quando aspettavano una vincita di 5 euro rispetto ad una vincita di 1 euro. R, lato destro del cervello. Fonte: van Holst RJ et al., 2012.




Conclusioni sugli studi con fMRI

Anche se controversi, gli studi con fMRI sui giocatori patologici hanno evidenziato la presenza di disfunzioni in diverse aree cerebrali che possono influenzare tre distinte aree di comportamento: le aspettative, che riflettono sia la previsione di ricompensa basata sulle probabilità osservate sia il rinforzo associato ad uno stimolo; la compulsione, che implica l'applicazione ripetitiva di una strategia comportamentale, nonostante la mancanza dell'associazione di ricompensa con lo stimolo; il processo decisionale, che richiede il bilanciamento delle aspettative contro le ricompense stimolo-associate o le probabilità rinforzanti (Conversano C et al., 2012).
Sono necessari ulteriori studi che comprendano gruppi più numerosi di soggetti e che prendano in considerazione la comorbidità con altri disturbi, prima di poter trarre conclusioni certe.

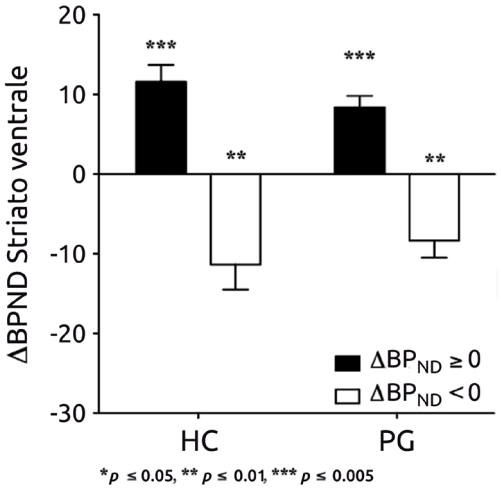
## 2.2 Studi con PET

Il rilascio di dopamina potrebbe essere coinvolto nel processo decisionale sia adattivo che maladattivo

Si ritiene che il sistema dopaminergico influenzi il comportamento nel gioco d'azzardo patologico. In particolare, il rilascio di dopamina nello striato ventrale sembra influenzare il processo decisionale in questo disturbo (Linnet J et al., 2011).
Lo studio di Linnet e collaboratori (2011) ha esaminato il rilascio di dopamina nello striato ventrale in relazione alle prestazioni al gioco d'azzardo nello Iowa Gambling Task (IGT), in 16 giocatori patologici e 14 soggetti di controllo sani.
I ricercatori hanno utilizzato la Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) per misurare i

potenziali legami della [11C] raclopride ai recettori della dopamina D2/3 durante la condizione iniziale e durante il gioco d'azzardo.
Gli studiosi avevano ipotizzato che la diminuzione dei potenziali legami della raclopride nello striato ventrale durante il gioco d'azzardo (indicante il rilascio di dopamina) sarebbe stata associata a più alte performance all'IGT nei soggetti sani ed a prestazioni più basse nei giocatori patologici.
I risultati hanno mostrato che i giocatori d'azzardo patologici con rilascio di dopamina nel corpo striato ventrale hanno avuto una performance all'IGT significativamente inferiore rispetto ai soggetti di controllo. Inoltre, il rilascio di dopamina è stato associato a prestazioni significativamente più alte all'IGT nei soggetti sani e a prestazioni significativamente più basse nei giocatori patologici.
Vi è dunque un'associazione inversa tra la neurotrasmissione dopaminergica e la performance all'IGT nei giocatori d'azzardo patologici e nei soggetti sani. Questi risultati suggeriscono che il rilascio di dopamina sia coinvolto nel processo decisionale sia adattivo che maladattivo. Queste scoperte possono contribuire ad una migliore comprensione delle disfunzioni dopaminergiche nel gioco d'azzardo patologico e nella dipendenza da droghe.

Figura 8 - Cambiamenti nei potenziali di legame nello striato ventrale dei giocatori patologici e dei soggetti di controllo. Nei giocatori patologici la diminuzione del potenziale di legame nello striato ventrale differisce significativamente rispetto al basale (DBPND ≠ 0, n = 8, barra nera) come fa l'aumento del potenziale di legame (DBPND < 0, n = 8, barra bianca). Nei soggetti sani la diminuzione del potenziale di legame è significativamente diverso dal basale (DBPND ≠ 0, n = 5, barra nera), come lo è l'aumento del potenziale di legame (DBPND <0, n = 9, barra bianca). L'ordinata mostra il cambiamento nel potenziale di legame, mentre le barre di errore indicano le medie dell'errore standard. I simboli stella (*) indicano i valori p in confronto al basale. Fonte: Linnet J et al., 2011.



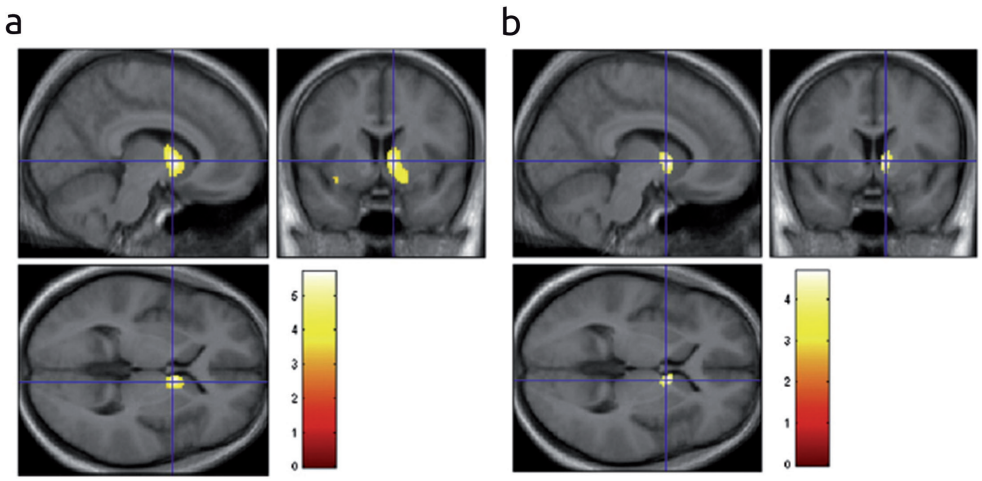

Il rilascio di dopamina nel sistema mesolimbico è connesso alla gravità dei sintomi nel gioco d'azzardo patologico

Si presume che il comportamento umano di ricerca della ricompensa nel gioco d'azzardo, specialmente nel gioco d'azzardo patologico, sia modulato dalla dopamina del cervello. Joutsa e colleghi (2012) hanno studiato, attraverso la PET, il rilascio di dopamina nello striato durante un paradigma di gioco d'azzardo con una versione computerizzata di slot machine. Un campione di 24 soggetti maschi con e senza diagnosi di gioco d'azzardo patologico sono stati sottoposti a 3 scansioni con la PET, e sono stati valutati gli effetti sul rilascio di dopamina dei vari esiti del gioco d'azzardo (alta-ricompensa e bassa-ricompensa vs. compito di controllo). Dai risultati è emerso che la dopamina nello striato è stata rilasciata in entrambi i gruppi durante il compito con alta ricompensa, ma anche in quello con bassa

Il rilascio di dopamina nel sistema mesolimbico è connesso alla gravità dei sintomi nel gioco d'azzardo patologico

ricompensa. Il rilascio di dopamina durante il compito a bassa ricompensa era localizzato nella parte associativa del nucleo caudato. Durante il compito ad alta ricompensa, l'effetto è stato osservato anche nello striato ventrale e l'entità del rilascio di dopamina è stato associato con il parallelo "high" del gioco d'azzardo. Inoltre, c'era una correlazione positiva tra il rilascio di dopamina durante il compito con bassa ricompensa e quello con alta ricompensa. Non c'erano differenze generali tra i giocatori patologici e i soggetti di controllo nell'entità di dopamina rilasciata. Tuttavia, nei giocatori patologici il rilascio di dopamina correlava positivamente con la gravità dei sintomi del gambling.
In conclusione, la dopamina viene rilasciata nello striato durante il gioco d'azzardo a prescindere dal risultato del gioco. Ciò suggerisce che la sola aspettativa o previsione di ricompensa sia sufficiente per indurre cambiamenti dopaminergici. Sebbene il rilascio di dopamina durante il gioco d'azzardo con le slot machine sia comparabile tra i giocatori patologici e i soggetti di controllo, una maggiore gravità dei sintomi del gambling è stata associata con una maggiore risposta dopaminergica. Quindi, poiché la teoria della carenza di dopamina nella ricompensa predice la ridotta risposta di dopamina mesolimbica al gioco d'azzardo nelle persone con dipendenza dal gioco, questi risultati mettono in dubbio la validità dell'ipotesi ipodopaminergica nel gambling patologico.

Figura 9 - Rilascio di dopamina durante il gioco d'azzardo. a, b. Aree di minor potenziale di legame della [11C]raclopride. Le barre con la scala di colori dal rosso al giallo indicano i corrispondenti valori T. a. Effetto condizione, alta-ricompensa versus scansione di controllo, picco statistico di voxel a (–10 4 2), Tmax=5.71, cluster di 322 voxels=2576 mm3, FWE-corretto P=0.002. b. Effetto condizione, (bassa-ricompensa versus scansione di controllo), picco statistico di voxel a (–10 4 2), Tmax=4.68, cluster di 95 voxels=760 mm3, FWE-corretto P=0.043. Fonte: Joutsa J et al., 2012.

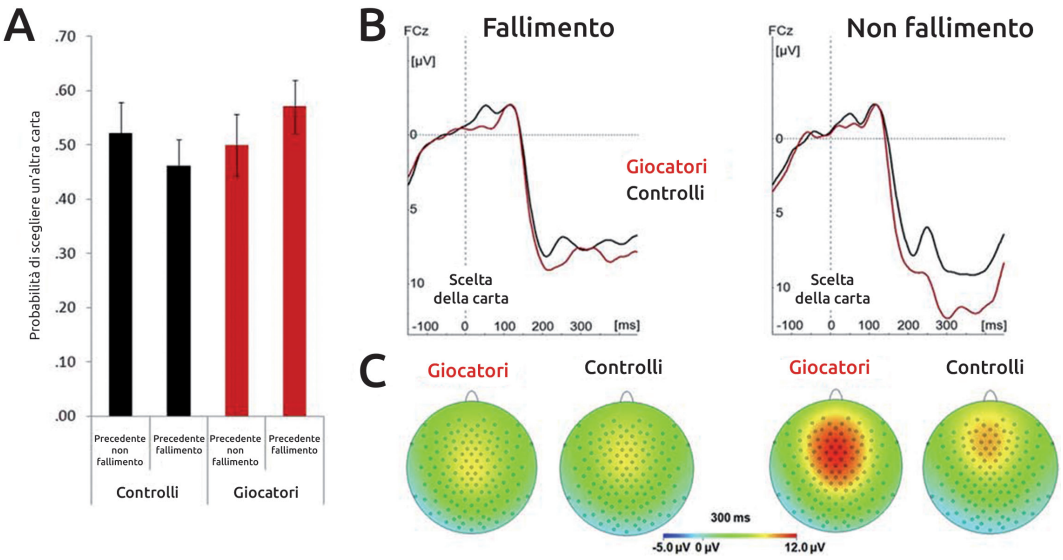



## 2.3 Gambling ed elettroencefalografia

Recenti studi hanno cominciato ad esaminare le basi neurofisiologiche del gambling patologico. Hewig e colleghi (2010) hanno registrato l'elettroencefalogramma mentre 20 giocatori problematici e 21 soggetti di controllo svolgevano una versione computerizzata di Black Jack. Ai partecipanti è stato chiesto di decidere i punteggi tra 11 e 21, ossia se volevano prendere un'altra carta per arrivare più vicino a 21 rispetto all'avversario (simulato dal computer) o di non prendere un'altra carta per evitare di andare oltre il 21.
Al punteggio critico di 16, i giocatori problematici hanno deciso più spesso di scegliere ancora una carta nonostante le perdite dovute al superamento della precedente prova, men-

tre i soggetti di controllo hanno deciso più spesso di fermarsi per non rischiare di perdere. Inoltre, i giocatori problematici hanno mostrato maggiori ampiezze positive nei potenziali evento-relati legate alla ricompensa rispetto ai soggetti di controllo, dopo le decisioni di scelta andate a buon fine quando erano a 16 punti. Lo studio fornisce la prova sperimentale che nei giocatori d'azzardo esiste una propensione comportamentale ad assumere alto rischio, correlabile con variazioni nei potenziali evento-relati cerebrali. Questi risultati suggeriscono che i comportamenti ad alto rischio nei giocatori problematici sono associati ad un'aumentata risposta neurale legata alla ricompensa dei successi ottenuti, anche se statisticamente infrequenti.
Gli autori hanno, quindi, trovato l'evidenza diretta dell'esistenza di un deficit comportamentale accompagnato da una deviazione neurofunzionale in un contesto realistico di gioco come il Black Jack.

Figura 10 - Risposte comportamentali ed elettrofisiologiche dei giocatori d'azzardo problematici e dei soggetti di controllo sani nel compito di Black Jack. (A) Probabilità di scegliere un'altra carta dopo aver raggiunto il punteggio di 16 ad una precedente prova con o senza superamento dei 21 punti, per i due gruppi. (B) Le risposte nei potenziali evento-relati registrati dall'elettrodo FCz per le prove in cui i soggetti, a 16 punti, hanno scelto e o meno superato il 21. Il Tempo 0 rappresenta il tempo in cui è stata presentata la carta scelta. (C) La topografia dell'attività registrata dallo scalpo a 300 ms dopo la presentazione della carta scelta per i due gruppi (gamblers e controlli) e i due risultati (superato il 21 e non superato il 21). Fonte: Hewig J et al., 2010.




Deficit di ricompensa nei giocatori patologici

Il gioco d'azzardo problematico (PG) è sempre più concepito come una dipendenza simile all'uso di sostanze, piuttosto che ad un disturbo del controllo degli impulsi, ma il meccanismo della dipendenza rimane poco chiaro. Indagini di neuroimaging hanno sostenuto l'ipotesi di un "deficit di ricompensa" nei giocatori patologici, suggerendo una riduzione della risposta al gioco d'azzardo, in particolare nello striato. Lo studio di Oberg e colleghi (2011) riporta la prova elettrofisiologica di una risposta ipersensibile al feedback nel gioco d'azzardo dei giocatori problematici. Precedenti ricerche su partecipanti sani hanno dimostrato che il feedback durante le attività del gioco innesca risposte neurali stereotipate tra cui la negatività medio-frontale feedback-correlata (FRN), la P300 feedback-correlata, e un aumento nella potenza della banda theta (4-8 Hz) indotta. I ricercatori hanno testato la teoria che l'elaborazione di un feedback anormale caratterizzi l'attività cerebrale nei giocatori problematici durante il gioco. L'EEG è stato registrato in giocatori d'azzardo auto-riferiti

e in non giocatori, durante la prestazione ad una versione computerizzata dello Iowa Gambling Task. Il feedback sul risultato (vincita vs perdita) ha innescato una FRN in entrambi i gruppi, ma nei giocatori d'azzardo questa è stata preceduta da una precoce latenza frontocentrale ipersensibile alla differenza nel feedback. Questa FRN precoce è stata correlata con la gravità del gioco d'azzardo ed è stata localizzata nella corteccia frontale mediale utilizzando la source di imaging distribuita (CLARA). I giocatori d'azzardo differivano anche nelle risposte al rischio, mostrando una componente P300 smussata e meno potenza nell'EEG nella banda theta. Lo studio suggerisce un'interpretazione più sfumata delle carenze nella ricompensa dei giocatori patologici. Per alcuni aspetti del funzionamento cerebrale, i giocatori possono manifestare un'ipersensibilità al feedback della ricompensa più simile alla sensibilizzazione alla droga che alla carenza di ricompensa. Questi risultati suggeriscono anche che il cervello neurologicamente normale utilizza sistemi dissociabili nell'elaborazione del feedback di attività in cui è richiesto di prendere decisioni rischiose.

Figura 11 - Immagini della fonte EEG utilizzando l'algoritmo CLARA per localizzare il generatore/i della FRN precoce nei giocatori nella corteccia mediofrontale. Il generatore/i della FRN tardiva, sia nei soggetti di controllo che nei giocatori, è localizzato in aree simili. Fonte: Oberg S et al., 2011.

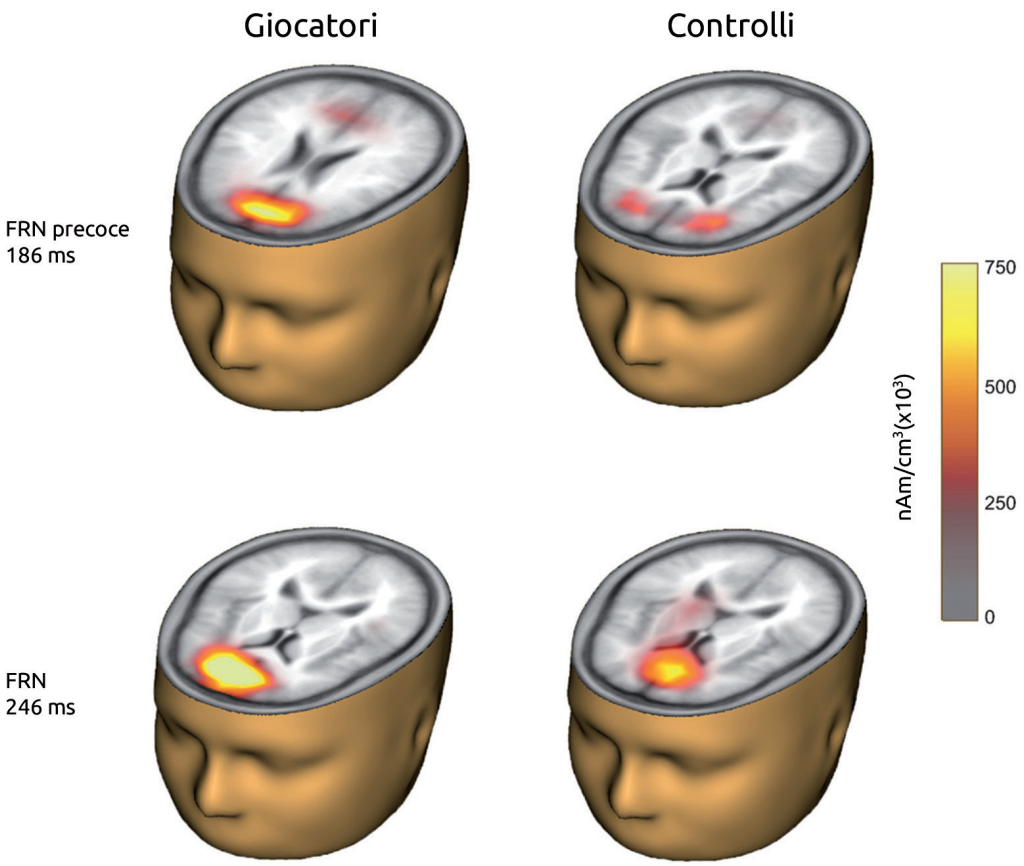
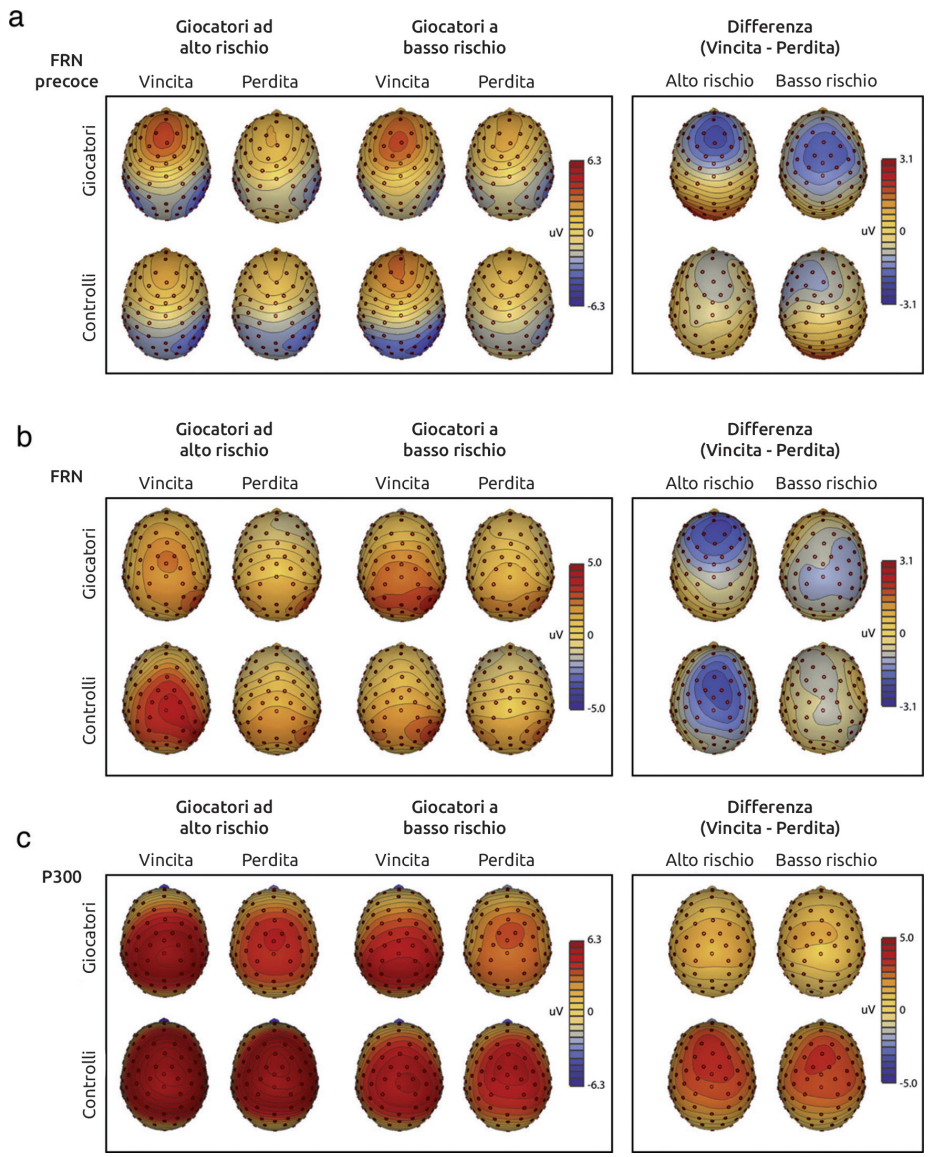


Figura 12 - Grafici topografici che mostrano la distribuzione dell'attività elettrica per tutte le condizioni a (A) 186 ms (FRN precoce), (B) 246 ms (FRN) and (C) 330 ms (P300). Fonte: Oberg S et al., 2011.




## 3. Neuroimaging strutturale sul gioco d'azzardo patologico

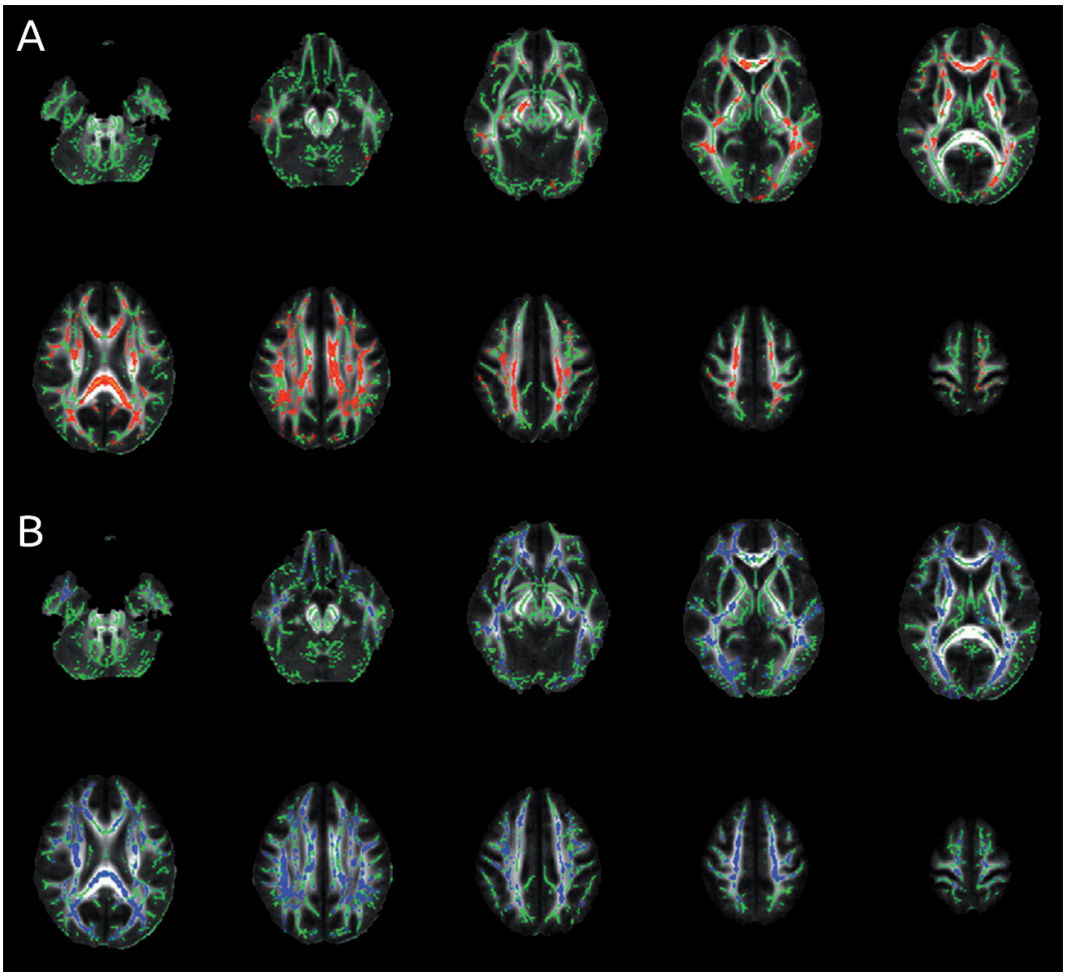
Il gambling patologico è stato associato ad una diffusa riduzione dell'integrità della sostanza bianca

Vari studi di Risonanza Magnetica (MRI) hanno mostrato anomalie nell'integrità della materia bianca cerebrale in persone con dipendenza da sostanze stupefacenti (Pfefferbaum A et al., 2009; Lane S et al., 2010). Joutsa e i suoi colleghi (2011) hanno recentemente pubblicato uno studio che ha indagato questo aspetto anche nel gioco d'azzardo patologico.
I ricercatori hanno esaminato eventuali modifiche dei volumi di materia bianca e grigia nel cervello, e l'integrità della sostanza bianca degli assoni, in giocatori d'azzardo patologici rispetto ad un gruppo di controllo. Ventiquattro soggetti maschi (dodici con diagnosi di gioco d'azzardo patologico e altrettanti volontari sani) sono stati sottoposti a scansioni di RM encefalica.
Nei giocatori d'azzardo è stata osservata una diffusa riduzione dell'integrità della materia bianca in diverse regioni del cervello, tra cui il corpo calloso e il cingolo. Dai dati non sono

state trovate, invece, differenze volumetriche nella materia grigia o bianca tra i giocatori d'azzardo e i soggetti di controllo.

I risultati di questo studio suggeriscono che la dipendenza da gioco d'azzardo risulta associata ad un'estesa riduzione dell'integrità di diversi tratti della sostanza bianca cerebrale. Questa diffusa anomalia riscontrata ricorda molto i risultati di precedenti studi su soggetti con dipendenza da sostanze (Pfefferbaum A et al., 2009; Lane S et al., 2010), suggerendo una connessione tra la dipendenza chimica e quella comportamentale.

Figura 13 - Differenze di gruppo nei parametri di diffusione. La struttura dei principali tratti della sostanza bianca cerebrale (evidenziata in verde) nel campione studiato viene sovrapposta alla mappa dell'anisotropia frazionaria media (FA). Differenze di gruppo statisticamente significative dei (A) valori più bassi di FA e (B) valori maggiori di diffusione media (MD) nei giocatori d'azzardo patologici rispetto ai controlli. La scala rosso-gialla in (A) rappresenta valori di P 0,05-0,005 e la scala azzurra-blu (B) rappresenta valori di P 0,05-0,006. Fonte: Joutsa J et al., 2011.




## 4. Conclusioni

Gambling patologico e dipendenza da sostanze: similitudini e differenze

Leeman e colleghi (2011) della Yale University School of Medicine hanno pubblicato molto recentemente una review che evidenzia come i comportamenti impulsivi e compulsivi rivestano un ruolo centrale per la comprensione della dipendenza da gioco d'azzardo. Questo lavoro ha analizzato i dati emersi dagli studi presenti in letteratura, ed i risultati sugge-

riscono numerose somiglianze rispetto ai processi decisionali relativi alla valutazione dei rischi/benefici, alle scelte e alle risposte impulsive che accomunano i giocatori d'azzardo con i tossicodipendenti. Tuttavia, questi ultimi sembrano essere caratterizzati da maggiori difficoltà di attenzione e di svolgimento del compito rispetto ai giocatori patologici, che si distinguono invece per la perseveranza della risposta. Le regioni cerebrali coinvolte sembrerebbero le medesime, in particolare la corteccia frontale, lo striato e l'insula. In entrambe le dipendenze sembrano essere coinvolti i sistemi dopaminergico e serotoninergico. L'analisi dei livelli di coinvolgimento delle diverse aree cerebrali correlate all'impulsività e alla compulsività necessita di studi più approfonditi, mostrando sia le somiglianze sia le differenze tra le due patologie. In conclusione, secondo i ricercatori la comprensione dei tratti comuni alle due patologie potrebbe facilitare lo sviluppo di trattamenti per la cura delle dipendenze, mentre la comprensione delle differenze potrebbe permettere lo sviluppo di terapie specifiche. Infine, i tratti individuali di impulsività e compulsività possono rappresentare importanti target endofenotipici per le strategie di prevenzione e trattamento.
Ad oggi mancano ancora risultati neurobiologici definitivi sullo studio di questa patologia e l'attuale trattamento farmacologico del gioco d'azzardo è stato guidato dalle analogie dei disturbi da gioco patologico con la tossicodipendenza, e i disturbi dello spettro ossessivo-compulsivo o altre condizioni di comorbidità psichiatrica (Conversano C et al., 2012). Al fine di sviluppare efficaci strategie di trattamento è necessaria, però, una comprensione più profonda dei correlati biologici del gioco d'azzardo patologico.

## Bibliografia


1. Clark L, Lawrence AJ, Astley-Jones F, et al. Gambling nearmisses enhance motivation to gamble and recruit win-related brain circuitry. Neuron 2009, 61:481–490.
2. Conversano C, Marazziti D, Carmassi C, et al. Pathological gambling: a systematic review of biochemical, neuroimaging, and neuropsychological findings. Harv Rev Psychiatry. 2012 May;20(3):130-48.
3. Dannon PN, Kushnir T, Aizer A, Gross-Isseroff R, Kotler M, Manor D Alternation learning in pathological gamblers: an fMRI Study. Brain Imaging and Behavior (2011) 5:45–51
4. de Greck M, Enzi B, Prösch U, Gantman A, Tempelmann C, Northoff G. Decreased neuronal activity in reward circuitry of pathological gamblers during processing of personal relevant stimuli. Hum Brain Mapp. 2010 Nov;31(11):1802-12.
5. de Ruiter MB, Veltman DJ, Goudriaan AE, et al. Response perseveration and ventral prefrontal sensitivity to reward and punishment in male problem gamblers and smokers. Neuropsychopharmacology 2009, 34:1027–1038.
6. Goudriaan AE, de Ruiter MB, van den Brink W, et al. Brain activation patterns associated with cue reactivity and craving in abstinent problem gamblers, heavy smokers and healthy controls: an fMRI study. Addict Biol 2010 15, 491–503
7. Hewig J, Kretschmer N, Trippe RH, Hecht H, Coles MG, Holroyd CB, Miltner WH. Hypersensitivity to reward in problem gamblers. Biol Psychiatry. 2010 Apr 15;67(8):781-3.
8. Joutsa J, Johansson J, Niemelä S, Ollikainen A, Hirvonen MM, Piepponen P, Arponen E, Alho H, Voon V, Rinne JO, Hietala J, Kaasinen V. Mesolimbic dopamine release is linked to symptom severity in pathological gambling. Neuroimage. 2012 May 1;60(4):1992-9.
9. Joutsa J, Saunavaara J, Parkkola R, Niemelä S, Kaasinen V. Extensive abnormality of brain white matter integrity in pathological gambling, Psychiatry Research: Neuroimaging (2011)
10. Leeman RF, Potenza MN, Similarities and differences between pathological gambling and substance use disorders: a focus on impulsivity and compulsivity, Psychopharmacology 2011, pp. 1-22.
11. Lane, S., Steinberg, J.,Ma, L.,Hasan, K., Kramer, L., Zuniga, E., Narayana, P., Moeller, F., 2010. Diffusion tensor imaging and decision making in cocaine dependence. PloS One 5, e11591.
12. Linnet J, Møller A, Peterson E, Gjedde A, Doudet D. Inverse association between dopaminergic neurotransmission and Iowa Gambling Task performance in pathological gamblers and healthy controls. Scand J Psychol. 2011 Feb;52(1):28-34.
13. Miedl SF, Fehr T, Meyer G, et al.: Neurobiological correlates of problem gambling in a quasi-realistic blackjack scenario as revealed by fMRI. Psychiatry Res 2010, 181:165–173.
14. Oberg SA, Christie GJ, Tata MS. Problem gamblers exhibit reward hypersensitivity in medial frontal cortex during gambling. Neuropsychologia. 2011 Nov;49(13):3768-75.
15. Pfefferbaum, A., Rosenbloom, M., Rohlfing, T., Sullivan, E., 2009. Degradation of association and projection white matter systems in alcoholism detected with quantitative fiber tracking. Biological Psychiatry 65, 680–690.
16. van Holst RJ, van den Brink W, Veltman DJ, Goudriaan AE. Brain Imaging Studies in Pathological Gambling

Curr Psychiatry Rep (2010) 12:418–425
17. van Holst RJ, Veltman DJ, Büchel C, van den Brink W, Goudriaan AE. Distorted expectancy coding in problem gambling: is the addictive in the anticipation? Biol Psychiatry. 2012 Apr 15;71(8):741-8.
18. Potenza MN, Steinberg MA, Skudlarski P, et al. Gambling urges in pathological gambling: a functional magnetic resonance imaging study. Arch Gen Psychiatry 2003;60: 828–36.
19. PotenzaMN, Leung HC, Blumberg HP, et al. An FMRI Stroop task study of ventromedial prefrontal cortical function in pathological gamblers. Am J Psychiatry 2003;160:1990–4. Reuter J, Raedler T, Rose M, Hand I, Glascher J, Buchel C.
20. Pathological gambling is linked to reduced activation of the mesolimbic reward system. Nat Neurosci 2005;8:147–8.
21. CrockfordDN, Goodyear B, Edwards J,Quickfall J, el-Guebaly N. Cue-induced brain activity in pathological gamblers. Biol Psychiatry 2005;58:787–95.
22. de Ruiter MB, Oosterlaan J, Veltman DJ, van den Brink W, Goudriaan AE. Similar hyporesponsiveness of the dorsomedial prefrontal cortex in problem gamblers and heavy smokers during an inhibitory control task. Drug Alcohol Depend. 2012 Feb 1;121(1-2):81-9.
23. Kertzman S, Lidogoster H, Aizer A, Kotler M, Dannon PN. Risk-taking decisions in pathological gamblers is not a result of their impaired inhibition ability. Psychiatry Res. 2011 Jun 30;188(1):71-7.
24. Chase HW, Clark L. Gambling severity predicts midbrain response to near-miss outcomes. J Neurosci. 2010 May 5;30(18):6180-7.
25. Linnet J, Møller A, Peterson E, Gjedde A, Doudet D. Dopamine release in ventral striatum during Iowa Gambling Task performance is associated with increased excitement levels in pathological gambling. Addiction. 2011 Feb;106(2):383-90.
26. Linnet J, Peterson E, Doudet DJ, Gjedde A, Møller A. Dopamine release in ventral striatum of pathological gamblers losing money. Acta Psychiatr Scand. 2010 Oct;122(4):326-33.

# 2.9.2 Ridotta attività frontostriatale durante il processo di elaborazione della ricompensa e della perdita nel gioco d'azzardo patologico

Iris M. Balodis[1], Hedy Kober[1], Patrick D. Worhunsky[1], Michael C. Stevens[2], Godfrey D. Pearlson[1,2,3], Marc N. Potenza[1,3,4]

[1] Department of Psychiatry, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut
[2] Institute of Living/Hartford Hospital & Olin Neuropsychiatry Research Center, Hartford, Connecticut
[3] Department of Neurobiology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut
[4] Child Study Center, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut

Abstract

I circuiti neurali mesocorticolimbici e l'impulsività sono stati entrambi chiamati in causa in riferimento al gioco d'azzardo patologico (GAP) e ai processi di elaborazione della ricompensa. Tuttavia, le basi neurali delle singole fasi di elaborazione delle ricompense e delle perdite e la loro relazione con l'impulsività sono ancora poco comprese. Gli autori del presente studio di imaging mediante risonanza magnetica funzionale hanno analizzato le attività cerebrali associate a queste diverse fasi, nel contesto del gioco d'azzardo patologico. Dato che nella dipendenza da alcol esiste una correlazione inversa tra impulsività e reclutamento striato-ventrale, nella fase di attesa della ricompensa monetaria, gli autori si sono proposti di verificare se un'associazione analoga fosse presente anche nel gioco d'azzardo patologico.

Quattordici adulti giocatori patologici e 14 soggetti di controllo sono stati sottoposti al test Monetary Incentive Delay Task per individuare le variazioni dei livelli di attivazione associate alla previsione, all'attesa e alla notifica di vincita/perdita. Il livello di impulsività è stato valutato separatamente, mediante la scala di Barratt.

Nel raffronto con il gruppo di controllo, il gruppo di giocatori patologici ha evidenziato un'attività significativamente ridotta nella corteccia prefrontale ventro mediale, nell'insula, e nello striato ventrale, nel corso di diverse fasi, incluse quelle di previsione e attesa di vincita/perdita. L'attività dello striato ventrale è risultata inversamente correlata con i livelli di impulsività nei giocatori patologici, in linea con i risultati precedentemente ottenuti sui soggetti alcoldipendenti.

L'attività relativamente ridotta dei neurocircuiti corticostriatali durante molteplici fasi di elaborazione della ricompensa suggerisce alterazioni consistenti dei neurocircuti sottesi alla valutazione degli incentivi e alla previsione di una perdita. Considerati contestualmente ai dati sull'alcolismo, questi risultati dimostrano che l'impulsività associata alla dipendenza da sostanze può corrispondere ad attivazioni ridotte dello striato ventrale durante l'attesa di una vincita e, di conseguenza, può rappresentare un bersaglio mirato ai fini della messa a punto di adeguate strategie terapeutiche.

## 1. Introduzione

Il gioco d'azzardo patologico (GAP) condivide con la dipendenza da sostanze una serie di specificità cliniche, ed entrambe le patologie sono caratterizzate da alterazioni dei neu-

rocircuiti legati alla motivazione e alla ricompensa (1–7). I giocatori patologici, al pari dei soggetti con dipendenza da sostanze, presentano differenze a livello delle risposte neurali a stimoli legati alla droga e alla ricompensa monetaria (2,6,8,9). Tuttavia si sa ancora relativamente poco in merito ai correlati neurali delle specifiche fasi temporali che caratterizzano l'elaborazione della ricompensa e della perdita nel GAP. Negli adulti non dipendenti, le analisi condotte sulle basi neurali del meccanismo di elaborazione della ricompensa hanno individuato fasi distinte per l'attesa e l'esito, in cui l'attesa della vincita appariva collegata all'attivazione dello striato ventrale (VS), mentre la notifica della vincita si dimostrava collegata alla corteccia prefrontale ventro mediale (vmPFC) (10–14). Le risposte neurali legate all'attesa sono di particolare rilevanza, in quanto la loro sequenza temporale è destinata a influire sul processo decisionale e sul comportamento (15). Nei pazienti con dipendenza da sostanze si osservano pattern di attivazione corticostriatale diversi da quelli degli adulti sani, durante le fasi anticipatorie dell'elaborazione della ricompensa. I soggetti alcoldipendenti, ad esempio, mostrano un'attivazione dello striato ventrale relativamente ridotta durante la fase anticipatoria della ricompensa (8). L'attivazione è inversamente correlata al livello di impulsività auto riferito (8), alla tendenza ad agire rapidamente, senza pianificare o considerare le possibili conseguenze negative (16,17), tendenza che è stata messa in relazione con la propensione a sviluppare dipendenza e con gli esiti dei trattamenti riabilitativi (8,18–20).

Studi di neuroimaging hanno evidenziato una ridotta attivazione dei circuiti corticostriatali nel gioco d'azzardo patologico. Una ridotta attivazione della vmPFC è stata osservata nei giocatori patologici durante: il controllo cognitivo (21); la presentazione di stimoli legati al gioco (2); la simulazione di sessioni di gioco (3) e, per i giocatori affetti da una concomitante dipendenza/uso di sostanze, durante le decisioni rischiose o quelle legate a una ricompensa (4). Una relativa riduzione dell'attivazione dello striato ventrale è stata osservata nei soggetti GAP anche durante il gioco simulato (3) e in risposta alla presentazione di stimoli legati al gioco (6). Nei soggetti affetti da morbo di Parkinson e da disturbi del controllo degli impulsi (incluso il GAP), comparati a soggetti affetti solo da Parkinson, l'attivazione ridotta di VS avveniva soltanto in corrispondenza dell'assunzione di rischi, durante la quale si osservavano anche differenze nella perfusione (22). Nei soggetti GAP ai quali venivano mostrati stimoli legati al gioco è stata riscontrata anche una ridotta attività dell'insula (6). Nei soggetti non dipendenti, l'attivazione dell'insula è legata alla previsione di una perdita e all'assunzione di rischi finanziari (23–25). L'alterazione dei meccanismi di elaborazione della ricompensa e della perdita può comportare per il giocatore patologico conseguenze rilevanti, generando valutazioni distorte in senso positivo o negativo, incoraggiando scelte azzardate e inducendo a proseguire il gioco (26,27). Alcuni dati neurofisiologici indicano, ad esempio, nei giocatori problematici una ipersensibilità nei confronti della ricompensa dopo una serie di perdite consecutive, (28). Ad ogni modo, sino ad oggi gli studi sul GAP che hanno preso in esame gli incentivi monetari hanno adottato paradigmi che non riuscivano a tracciare una distinzione netta tra variabili come la probabilità, la preparazione alla risposta, le certezze, le congetture, e le scelte, ognuna delle quali potrebbe contribuire in maniera differenziale ai processi legati alla ricompensa.

Nessuno studio di imaging funzionale (fMRI) sul GAP ha finora analizzato i correlati neurali delle diverse fasi di elaborazione della vincita e della perdita, e ciò ha limitato la nostra capacità di comprendere le fluttuazioni temporali attribuibili ad alcuni aspetti dell'elaborazione dell'incentivo nel gioco d'azzardo patologico. Un test fMRI ampiamento utilizzato per indagare sulla ricompensa monetaria è il Monetary Incentive Delay Task (MIDT), che consente di analizzare sintatticamente le fasi anticipatoria e dell'outcome (8,11,12,15,29,30). Il test

è stato recentemente modificato per riuscire a modellizzare due fasi anticipatorie diverse, legate rispettivamente alla prospettiva (A1) e all'attesa della notifica (A2) di una ricompensa o di una perdita (18). Questa versione del compito MIDT consente una efficace distinzione tra processi anticipatori e processi di scelta e analizza in maniera più puntuale l'attività neurale associata alle richieste e preparazione motorie. In questo senso, il compito modificato fornisce uno schema ordinato per analizzare i substrati neurobiologici sottesi a taluni aspetti specifici dell'elaborazione della ricompensa e della perdita nel GAP. Sulla scorta di quanto già noto in merito al reclutamento dello striato ventrale e della vmPFC durante, rispettivamente, le fasi di anticipazione della ricompensa e di risposta agli esiti, e tenendo conto della diminuita attivazione di queste regioni nei giocatori patologici durante il gioco simulato, abbiamo postulato che il gruppo dei soggetti GAP avrebbe mostrato al test MIDT un'attivazione relativamente ridotta durante le fasi A1 e A2 e una relativa diminuzione dell'attivazione della vmPFC durante l'esito finale. Alla luce del ruolo svolto dall'insula nell'assunzione di rischi finanziari e nella previsione delle perdite (23), abbiamo ipotizzato un'attività insulare relativamente ridotta durante l'elaborazione della perdita nei giocatori patologici. Infine, tenuto conto dell'analogo contributo neurologico nella dipendenza da sostanze e non (1-7), nonché dei risultati nell'alcolismo (8), abbiamo formulato l'ipotesi che l'attività dello striato ventrale nel corso della fase anticipatoria potesse evidenziare una correlazione inversa con il livello di impulsività auto riferito dai giocatori patologici.

Tabella 1 - Caratteristiche dei soggetti giocatori patologici (PG) e dei soggetti di controllo (CC).

| | PG (n=14) | CC (n=14) | Test statistici |
|---|---|---|---|
| Maschi/Femmine | 10/4 | 10/4 | |
| Attualmente fumatori | 6 | 2 | $X^2$=4,76, *df*=1, *p*<0,05 |
| Età (DS) | 35,8 (11,7) | 37,1(11,3) | NS |
| IQ – Shipley (DS) | 102,8 (12,4) | 106,5 (13,2) | NS |
| SOGS (DS) | 12,6 (3,5) | 0,3 (0,6) | F(1,26)= 169,28, *p*<0,001 |
| BIS-11 Punteggio Totale (DS) | 68,07 (12,26) | 59,13 (12,08) | F(1,25)=3,64, *p*=0,1 |
| Componente Attenzione (DS) | 16,36 (4,47) | 13,92 (3,889 | F(1,25)=2,27, *p*=0,1 |
| Componente motoria (DS) | 25,14 (4,54) | 22,52 (4,24) | F(1,25)=2,41, *p*=0,1 |
| Componente Assenza di Pianificazione (DS) | 26,57 (5,45) | 22,69 (5,19) | F(1,25)=3,58, *p*=0,1 |

BIS-11, Barratt Impulsivity Scale, versione11; CC, soggetti di controllo; IQ, quoziente di intelligenza; GAP giocatore patologico; SD, deviazione standard; SOGS, South Oaks Gambling Screen.

## 2. Materiali e metodi

Soggetti partecipanti

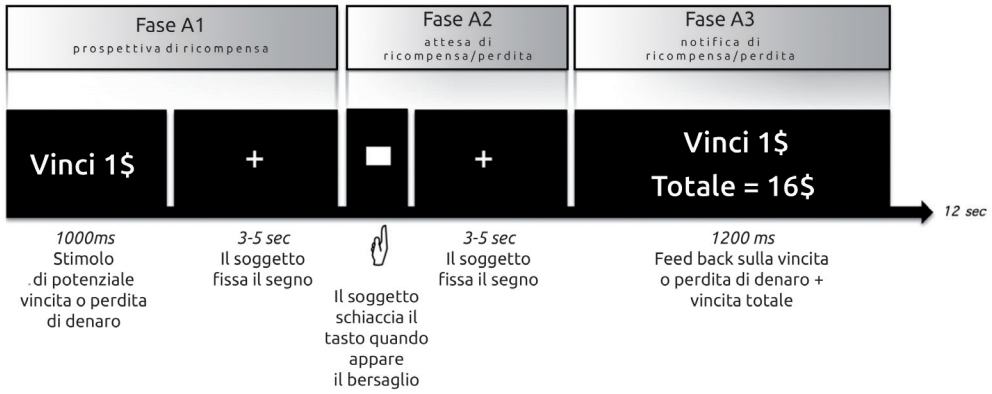
Allo studio hanno partecipato 14 soggetti che rispondevano ai criteri di GAP e 14 soggetti di controllo (CC) (i dati demografici e le valutazioni auto-riferite sono indicati nella Tabella 1). Le caratteristiche del campione sono descritte in maggiore dettaglio nel Supplemento 1. Tutti i partecipanti salvo un soggetto di controllo sono stati valutati in base alla scala dell'impulsività di Barrett, versione 11 (BIS-11) (31). La BIS-11 rappresenta una misura affidabile dell'impulsività, che include una serie di sottoscale relative alla componente motoria, all'attenzione e all'assenza di pianificazione (31). L'esame tossicologico delle urine,

eseguito al momento della scansione, ha confermato che tutti i soggetti non avevano fatto uso di sostanze illecite. Tutti i partecipanti hanno sottoscritto un modulo di consenso informato, e lo studio è stato approvato dal Comitato etico di Yale (Yale Human Investigations Committee).

Monetary Incentive Delay Task

Tutti i partecipanti hanno completato il test MIDT (Figura 1). Il compito e i metodi sperimentali utilizzati sono stati descritti in altra sede (18) e nel Supplemento 1.

Figura 1 - Test di incentivo monetario (MIDT-Monetary Incentive Delay Task) nella versione modificata di Knutson (11), descritta in Andrews (18). Il partecipante visualizza innanzitutto uno stimolo che segnala la potenziale vincita o perdita di denaro e successivamente fissa lo sguardo sul segno + (fase di prospettiva di ricompensa; A1). Successivamente, nella fase (A2) di anticipazione della ricompensa/perdita, appare un bersaglio. Il partecipante vince (o evita di perdere) denaro schiacciando un tasto prima che il bersaglio scompaia. A questo punto il partecipante aspetta il feedback del sistema che gli notificherà se ha superato o fallito la prova (A2) e l'ammontare totale della vincita. Il grado di difficoltà del compito (lunghezza del tempo di visualizzazione del bersaglio) dipende dai tempi di reazione registrati durante una sessione pratica preliminare alla scansione, ed è calcolato in modo tale che il partecipante possa superare il ~ 66% delle prove.




Acquisizione e analisi dei dati fMRI

Per l'acquisizione delle immagini è stato utilizzato uno scanner Siemens da 3 Tesla (Trio; Siemens AG, Erlangen, Germania), presso il Centro di Risonanza Magnetica della School of Medicine dell'Università di Yale. Ulteriori dettagli sulle tecniche di acquisizione e analisi delle immagini sono reperibili nel Supplemento 1. Le immagini funzionali sono state pre elaborate mediante SPM5 (Welcome Functional Imaging Laboratory, Londra, Regno Unito), normalizzate in base al template del Neurological Institute di Montreal e sottoposte a smoothing con filtro FWHM da 6mm. La modellazione di primo livello è stata eseguita mediante regressione robusta (32) per ridurre al minimo l'influenza di valori devianti. Come regressori supplementari non d'interesse sono stati inclusi i parametri di movimento e del filtro high-pass. Per l'analisi degli effetti di secondo livello casuali è stato usato il pacchetto analitico Neuroelf. La correzione per confronti multipli è stata eseguita con simulazione Monte-Carlo (AlphaSim), con sogliatura combinata voxelwise e cluster, per arrivare a una soglia di errore familywise del 5%. Per esaminare gli effetti del compito sull'attivazione cerebrale, è stata eseguita un'analisi a contrasto su: 1) l'anticipazione di un guadagno monetario vs l'anticipazione di nessun outcome monetario, per le fasi A1 e A2 (rispettivamente (A1Win e A2Win); 2) l'anticipazione di una perdita monetaria vs nessun outcome monetario, per le fasi A1 e A2 (rispettivamente A1Loss and A2Loss); 3) vincita vs outcome neutro (OCWin); e 4) perdita vs outcome neutro (OCLoss). Per valutare le differenze di gruppo,

abbiamo confrontato l'attività nei soggetti giocatori patologici e nei soggetti di controllo, durante A1Win, A2Win, OCWin, A1Loss, A2Loss, e OCLoss, in una serie di t-test.
Considerato il volume limitato dello striato ventrale e i dati già disponibili sul coinvolgimento di quest'area cerebrale nell'elaborazione della ricompensa e sulla patofisiologia del GAP, e valutati i risultati dell'MIDT, si è scelto lo striato ventrale (VS) come regione di interesse (ROI) a priori. Il ROI è stato definito e localizzato in base ai dati sull'elaborazione della ricompensa di Breiter (34). Per ciascun soggetto è stata estratta l'attività da una regione (ROI) sferica di 3mm di raggio (123 voxel strutturali da 1 x 1 x 1 mm) per calcolare la variazione percentuale media del segnale BOLD (Mean Blood Oxygen Level-Dependent).
Successivamente, in entrambi i gruppi sperimentali è stata esaminata l'attività durante le fasi anticipatorie, mediante analisi di varianza ANOVA in SPSS, versione 17.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois). Mediante correlazioni di Pearson, infine, è stata analizzata la relazione tra impulsività e attività nella regione di interesse striatale, durante le fasi di anticipazione di una vincita e di una perdita [(stimoli legati alla vincita (win cues) > stimoli neutri (neutral cues); stimoli legati alla perdita (loss cues) >stimoli neutri (neutral cues)] durante A1 e A2.

## 3. Risultati

Comportamento durante la scansione

Dalle ripetute analisi ANOVA ad una via sulle risposte comportamentali durante la scansione non sono emerse significative differenze di gruppo relativamente a guadagni, tempi di reazione, percentuali di vincita in base alla diverse condizioni di incentivazione (tutti p>0,05; cfr Supplemento 1).

Differenze di gruppo

A1Win. I confronti rispetto all'attività neurale durante la fase A1Win hanno indicato una significativa riduzione dell'attività nei giocatori patologici rispetto al gruppo di controllo, nella corteccia prefrontale media (mPFC), con estensione nella ventro mediale (vmPFC) e nella cingolata anteriore, fino all'interno dello striato ventrale (Tabella 2, Figura 2A) e un altro cluster nel giro frontale inferiore sinistro. Viceversa, l'attività nel precuneo medio risultava relativamente aumentata nel gruppo dei giocatori rispetto ai controlli.
A1Loss. Differenze di gruppo analoghe sono state osservate durante la fase A1Loss, associata alla prospettiva di perdere del denaro. Rispetto al gruppo dei controlli, i giocatori patologici hanno mostrato un'attività ridotta nella mPFC sinistra e nel giro frontale inferiore sinistro, estesa ventralmente fino al cingolo anteriore, nonché nel giro frontale anteriore sinistro, estesa fino all'insula (Tabella 2). Lo stesso pattern si manifestava nello striato ventrale sinistro, esteso fino alla vmPFC (Figura 2B).
A2Win. Durante la fase A2Win, le differenze di gruppo riguardavano la vmPFC sinistra, estendendosi fino allo striato (Tabella 2, Figura 2C). La differenza consisteva in una relativa riduzione dell'attività nel gruppo dei giocatori patologici.
A2Loss. Durante la fase A2Loss non si registravano differenze significative tra i due gruppi.
OCWin. Durante la fase OCWin, si osservava una riduzione dell'attività nel gruppo dei giocatori patologici, a livello della vmPFC destra, estesa dorsalmente attraverso il cingolo anteriore e medialmente fino alla mPFC (Figura 2D). Un'altra differenza tra i gruppi riguardava il cingolo posteriore sinistro, con estensione ventrale verso la circonvoluzione ippocampale (Tabella 2).

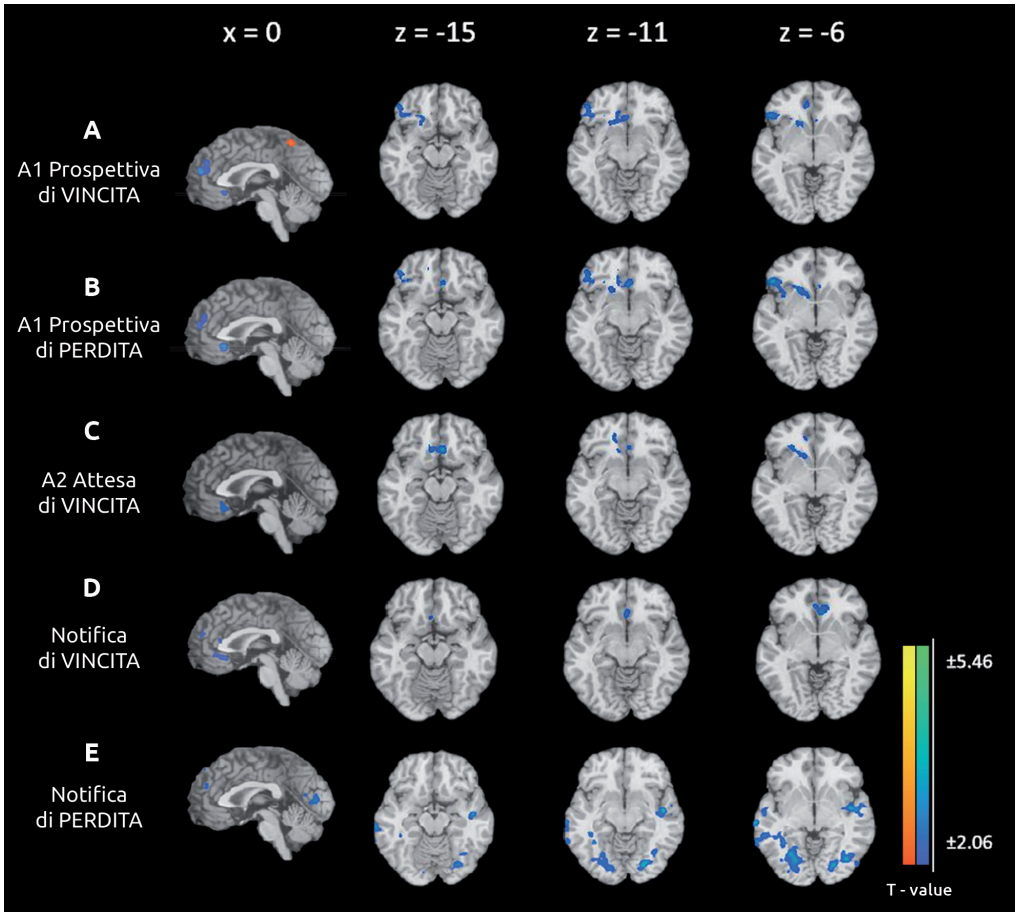
Tabella 2 - Differenze di gruppo durante le prove MIDT.

| | | | | Coordinate MNI | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Fase MIDT | Struttura | BA | S/D | X | Y | Z | K | Valore *F/t* |
| A1 Vincita | mPFC/vmPFC/ACC/ striato ventrale | 9/10/24 | S | -9 | 45 | 24 | 348 | -4,92 |
| | Giro frontale inferiore | 45 | S | -51 | 27 | 6 | 110 | -3,70 |
| | Precuneo | 7 | S | 3 | -54 | 54 | 47 | 3,22 |
| A1 Perdita | mPFC/ACC | 9 | S | -12 | 45 | 21 | 142 | -4,48 |
| | Giro frontale inferiore/ insula | 45/47 | S | -51 | 30 | -6 | 107 | -4,05 |
| | Striato ventrale/ vmPFC | 10/11/25 | S | -18 | 18 | -6 | 103 | -3,84 |
| | ROI: Striato ventrale | - | D | 10 | 12 | -11 | 123 | *F*(1,26)=4,91 |
| A2 Vincita | vmPFC/Striato ventrale | 11 | D/S | 3 | 24 | -15 | 99 | -4,10 |
| | ROI: Striato ventrale | - | D | 10 | 12 | -11 | 123 | *F*(1,26)=4,72 |
| A2 Perdita | ROI: Striato ventrale | - | S | -10 | 12 | -11 | 123 | *F*(1,26)=4,57 |
| Outcome di vincita | mPFC/ACC/vmPFC | 9/32/24/10 | S/D | 9 | 33 | -3 | 238 | -4,03 |
| | Cingolo posteriore/ ippocampo | 30 | S | -18 | -51 | 9 | 119 | -3,83 |
| Outcome di perdita | Giro temporale superiore/insula | 22 | D | 48 | -9 | -9 | 116 | -4,65 |
| | Giro occipitale medio/ cingolo posteriore/ cuneo | 18 | D | 24 | -81 | 54 | 806 | -4,39 |
| | Lobo parietale superiore | 7 | D | 27 | -57 | 39 | 230 | -4,29 |
| | Giro precentrale | 6 | S | -60 | 0 | 3 | 110 | -4,24 |
| | Giro temporale medio/ superiore/ insula | 37 | S | -42 | -60 | 45 | 367 | -4,16 |
| | Giro frontale superiore | 8 | S | -18 | 18 | 48 | 353 | -3,49 |
| | Giro frontale superiore | 8 | S | -6 | 48 | 12 | 148 | -3,39 |
| | Giro frontale medio | 10 | D | 21 | 60 | -11 | 120 | -3,19 |
| | ROI: Striato ventrale | - | S | -10 | 12 | | 123 | *F*(1,26)=4,35 |

A1 prospettiva di ricompensa; A2 attesa di ricompensa/perdita; ACC corteccia cingolata anteriore; BA area di Brodmann; S sinistra; MIDT Monetary Incentive Delay Task; MNI Montreal Neurological Institute; mPFC corteccia prefrontale media; D destra; ROI regione di interesse; vmPFC corteccia prefrontale ventro mediale.

**OCLoss.** Le prove di perdita, rispetto all'esito neutro, erano caratterizzate da una ridotta attivazione nel gruppo GAP, in numerose regioni (Tabella 2, Figura 2, Figura S2 del Supplemento 1), tra le quali il giro temporale superiore con estensione nell'insula, il giro occipitale destro con estensione nel giro linguale, il cuneo e il cingolo posteriore, il lobo parietale superiore destro, il giro precentrale sinistro e, all'interno di un ampio cluster, nel giro temporale medio sinistro con estensione nelle aree temporale e insulare superiori. Riduzioni più marcate dell'attività venivano osservate nel gruppo dei giocatori patologici nel giro medio e superiore sinistro e nella mPFC bilaterale.

Figura 2 - Differenze di gruppo misurate nell'area frontostriatale ventrale in base al test MIDT (PG e CC). Le mappe di attivazione delle aree cerebrali indicano le differenze rilevate nel gruppo dei giocatori patologici rispetto al gruppo dei soggetti di controllo durante: (A) la fase di prospettiva di ricompensa (A1), associata alla prospettiva di vincita monetaria. Le mappe evidenziano differenze significative nella corteccia prefrontale ventro mediale (vmPFC), nella corteccia prefrontale media (mPFC) e nel precuneo (x=0), nella corteccia prefrontale ventrale e laterale (PFC) (z=-15, -11, -6), e nello striato ventrale (z=-11, -6); (B) la fase di perdita A1, associata alla prospettiva di perdita monetaria. Le mappe evidenziano differenze significative nella vmPFC e nella mPFC (x=0), nella PFC ventrale e laterale (z=-15, - 11, - 6), nello striato ventrale (z=-11, -6), e nell'insula sinistra (z=-6); (C) la fase di vincita A2, associata all'attesa di una vincita di denaro. Le mappe evidenziano differenze significative nella vmPFC (x=0; z=-15, -11, -6) e nello striato ventrale (z=-11, -6); (D) la fase di outcome (OC) di vincita, associata all'ottenimento di una ricompensa monetaria. Le mappe evidenziano differenze significative nella mPFC e nella vmPFC (x=0), vmPFC (z=-15, -11, -6), e nello striato ventrale (z=-11, -6); (E) la fase di outcome (OC) di perdita, associata al conseguimento di una perdita monetaria. Le mappe evidenziano differenze significative nella PFC mediale e nel giro occipitale medio (x=0, z=-15, -11), nel giro temporale superiore (z=-15, -11, -6), nel giro temporale medio (z=-11, -6), e nell'insula (z=-11, -6). Per tutte le mappe di contrasto è stata adottata una soglia a un livello non corretto di p = 0,05, corretta (metodo two-tailed) per errore familywise a p=0,05 con una soglia di cluster pari a 91. In blu sono indicate le aree in cui i giocatori patologici mostrano un'attivazione relativamente ridotta, in rosso le aree in cui i soggetti PG evidenziano un aumento relativo dell'attivazione. Per le sezioni assiali, il lato destro del cervello è localizzato a destra.




Analisi delle regioni di interesse

Ripetute analisi ANOVA ad una via, dirette a valutare le differenze di gruppo nello striato ventrale destro, hanno rivelato differenze significative durante le fasi A1Loss [F(1,26) = 4,91, p<0,05], A2Win [F(1,26)=4,72, <0,05], e A2Loss [F(1,26) = 5,12, p < 0,05]. Differenze di gruppo sono state osservate anche nello striato ventrale destro durante le fasi A2Loss [F(1,26) = 4,57, p <0,005] e OCLoss [F(1,26)=4,35, p = 0,05]. La verifica delle varianze ha evidenziato in tutti i casi una diminuzione relativa di attivazione nel gruppo dei giocatori patologi.

Correlazioni tra impulsività e attesa della ricompensa

Nella Tabella 1 sono elencati i punteggi totali dell'impulsività secondo la scala e le sottoscale di Barratt, versione 11. Al fine di testare la nostra ipotesi in merito ad impulsività e attività nello striato ventrale, ipotesi che si fondava sui precedenti risultati degli studi sull'alcoldipendenza, sono state calcolate le correlazioni di Pearson tra l'attività nelle ROI durante le fasi di attesa e i punteggi della BIS-11. Nel gruppo GAP, durante la fase A2Win, l'attivazione dello striato ventrale sinistro si correlava inversamente con i punteggi ottenuti nella sottoscala motoria di Barratt ($r=-0,55$, $p<0,05$), mentre lo striato ventrale destro presentava una correlazione inversa con i punteggi totali della BIS-11 ($r=-0,63$, $p<0,05$) e i livelli di attenzione ($r=-0,76$, $p<0,01$) durante la fase A2Loss. Non sono state registrate altre correlazioni significative tra VS e punteggi BIS-11 nelle altre fasi anticipatorie per entrambi i gruppi (cfr. Tabella S2 e Figura S1 nel Supplemento 1).

## 4. Discussione

Coerentemente con le ipotesi di partenza dello studio i soggetti GAP, confrontati con i soggetti di controllo, esprimevano una ridotta attivazione dello striato ventrale durante la fase di attesa della ricompensa, una ridotta attivazione della vmPFC durante la fase di ottenimento della ricompensa, e una ridotta attivazione dell'insula durante il conseguimento di una perdita. Tuttavia, quando questi pattern si estendevano alle vincite e alle perdite di gioco, risultavano essere meno fase-specifici di quanto gli autori dello studio avessero ipotizzato, dimostrando di coinvolgere altre regioni cerebrali. Come ipotizzato, l'attività striato ventrale è risultata inversamente correlata alle misure di impulsività durante la fase A2Win nel gruppo dei giocatori patologici.
Nei paragrafi che seguono vengono analizzate le possibili implicazioni clinico-biologiche di queste osservazioni, in riferimento a ciascuna area cerebrale coinvolta.

Differenze di gruppo nell'attivazione della corteccia prefrontale ventro mediale (vmPFC)

Il gruppo dei giocatori patologici ha evidenziato un'attività relativamente ridotta nelle aree sovrapposte della vmPFC, durante la fase di previsione iniziale corrispondente alla imminente possibilità di vincere (A1Win) o di perdere (A1Loss) del denaro, e nella fase di attesa corrispondente alla possibilità di vincere (A2Win; Figura 2A-C). Analoghe differenze sono state osservate nel corso delle prove di vincita e perdita nella fase A1, coinvolgendo aree sovrapposte della mPFC (compresa la vmPFC), dello striato ventrale e del giro frontale inferiore sinistro. Questi risultati dimostrano la presenza di una significativa riduzione del reclutamento delle aree cerebrale implicate nella codifica dei valori, dell'anticipazione della ricompensa e del controllo degli impulsi (11,12,29,35–37) nel gruppo dei giocatori patologici. Una minore attività durante le fasi di attesa nel gruppo GAP è indicativa di alterazioni nella capacità di segnalare e integrare il valore a breve termine di uno stimolo incentivante. Questi risultati hanno implicazioni significative, in quanto l'integrazione dei valori può influenzare la scelta; infatti, nella popolazione sana, il reclutamento della vmPFC durante il giudizio affettivo è associato al processo decisionale adattivo (38,39). Ne consegue che un reclutamento ridotto della vmPFC può contribuire a decisioni meno adattive in campo monetario.
Si ritiene che la vmPFC svolga un ruolo nell'integrare e tenere aggiornate le informazioni sui processi esecutivi, provenienti dalle aree della corteccia prefrontale dorsolaterale, mediante le informazioni di natura affettiva derivanti dalle regioni dell'insula e del cingolo, registrando in tal modo l'emergere di contingenze di stimolo che potrebbero essere utiliz-

zate per prevedere le conseguenze future (35,40). Nel test MIDT un aumento dell'attività della vmPFC, così come di quella del cingolo posteriore, registrato in corrispondenza di un'attesa di ricompensa, suffraga l'ipotesi che queste aree svolgano un ruolo nel monitoraggio degli esiti monetari (12). Nel presente studio, una diminuita attività della vmPFC e del cingolo posteriore durante la fase di esito di un trial vincente, nel gruppo dei giocatori patologici, suggerisce possibili deficit legati alla capacità di segnalazione delle contingenze di rinforzo. Un'attività relativamente ridotta della vmPFC nel gruppo dei giocatori patologici, in concomitanza con l'attesa e il conseguimento di vincite e perdite, sembrerebbe pertanto indicare una ridotta capacità di integrare quelle informazioni incentivanti che potrebbero essere utilizzate per indirizzare il comportamento successivo. Tale conclusione è coerente con i risultati ottenuti nel GAP in riferimento agli stili di risposta perseveranti, ai deficit decisionali dipendenti dalla funzionalità e dalla ridotta attivazione della vmPFC (41–43) durante le simulazioni di gioco (3), il controllo cognitivo (21), l'esposizione agli stimoli legati al gioco (2) e il processo decisionale (4).
Nel loro complesso, questi risultati fanno ritenere che una ridotta attività della vmPFC costituisca un'importante caratteristica neurale del gioco d'azzardo patologico in un'ampia gamma di processi cognitivi.

Differenze di gruppo nell'attivazione dello striato ventrale

La vmPFC si collega in modo diretto con lo striato ventrale, prevalentemente con il nucleo accumbens, una regione fortemente coinvolta nell'elaborazione della ricompensa, in particolar modo per quel che concerne i cambiamenti dello stato affettivo e i comportamenti diretti ad uno scopo (44–46). L'avere osservato risposte striatali relativamente ridotte nei soggetti GAP, durante le fasi anticipatorie e di outcome, conferma il riscontro di una ridotta attività striatale negli stessi soggetti durante una sessione di gioco simulato o un compito congetturale (3). Una diminuita attività striatale è stata osservata in tutte le fasi anticipatorie (A1Win, A1Loss, A2Win, e A2Loss) (Figura 2A–C, Tabella 2). L'elaborazione delle anticipazioni potrebbe riguardare alcuni aspetti legati alla prospettiva e alle relative motivazioni, come l'aspettativa di lavorare per vincere o per evitare una perdita e la previsione di una perdita o vincita potenziale. Nel tentativo di riuscire a modellizzare queste fasi in modo più accurato di quanto abbiano fatto studi precedenti, il disegno sperimentale del nostro studio ha previsto un modello di entrambe le fasi anticipatorie A1 e A2, in cui quest'ultima segue la risposta motoria. I dati comportamentali non indicano differenze di gruppo nei tempi di risposta o nel numero di congetture corrette, e questo fa ritenere che le differenze di gruppo riscontrate a livello di attivazione striatale possano rispecchiare le differenze nell'elaborazione dell'anticipazione, piuttosto che richieste o prestazioni di tipo motorio.
La ridotta attività striatale nei soggetti GAP, durante le fasi di attesa sia di vincita che di perdita, suggerisce la presenza di un sistema di ricompensa ipoattivo in risposta ad incentivi di natura monetaria e di possibili difficoltà nel soddisfare le aspettative di ricompensa. Lo striato ventrale contribuisce anche all'apprendimento delle differenze temporali durante l'elaborazione di tipo avversivo, in base a cui risultati diversi da quelli attesi sono segnalati attraverso l'attività striatale (47). Nel presente studio, una ridotta risposta dello striato ventrale alla perdita nei giocatori patologici potrebbe implicare un risultato inatteso. Unitamente al dato sulla ridotta attività della vmPFC, queste osservazioni contribuiscono a confermare l'idea che la presenza di un sistema frontostriatale ipo-responsivo costituisca una circostanza di grande rilevanza per il GAP.

Differenze di gruppo nell'attivazione dell'insula

Rispetto al gruppo di controllo, i soggetti GAP hanno evidenziato un'attività ridotta dell'insula anteriore, durante la fase A1Loss (associata alla prospettiva di perdere del denaro) e durante la fase di perdita (OCLoss). Nella popolazione sana, la rappresentazione di valori avversivi comporta il reclutamento dell'insula anteriore, al pari dell'elaborazione dell'incertezza e delle scelte azzardate (48–50). L'insula anteriore contribuisce alla previsione di perdita, in quanto l'attivazione di questa regione è predittiva del passaggio da scelte più azzardate a scelte più prudenti, durante l' assunzione del rischio finanziario (23,49). I soggetti con lesioni insulari tendono a scommettere di più durante i compiti di gioco, puntando somme più elevate e dimostrandosi incapaci di modificare il comportamento di gioco quando crescono le probabilità di perdita (51).

In questo studio il riscontro di una ridotta attività insulare nei giocatori patologici, in una fase in cui si prospetta una perdita di denaro, potrebbe essere correlato a un'alterazione del meccanismo di segnalazione della prospettiva di perdita. Nei soggetti sani, l'aumento dell'attività insulare in corrispondenza di un'anticipazione di perdita al test MIDT, potrebbe indicare che il soggetto sta imparando a evitare perdite future, suggerendo così che il segnale di previsione di perdita possa rappresentare un marker importante per il comportamento di evitamento adattativo (52). Una più intensa attività dell'insula, associata alla funzione corticale prefrontale ventro laterale, sembrerebbe segnalare una modifica nel contesto di ricompense di vario genere (53), coerentemente con l'idea che l'insula contribuisca ad integrare i segnali omeostatici con le esperienze precedenti, promuovendo scelte e processi decisionali di tipo adattativo (24,25,54). Ne consegue che l'attività insulare ridotta, osservata nel gruppo dei giocatori patologici durante la prospettiva di perdita, potrebbe indicare una riduzione del segnale informativo legato alla previsione e al monitoraggio delle perdite, e potrebbe sfociare nell'incapacità di adeguare il comportamento di gioco o di evitare i rischi.

L'alterata consapevolezza enterocettiva dovuta ad un ottundimento dell'attività insulare, in particolare durante l'elaborazione delle perdite, potrebbe correlarsi nei giocatori patologici a processi cognitivi e comportamentali clinicamente rilevanti, quali l'inseguimento della perdita e distorsioni cognitive che inducono una eccessiva sicurezza o l'illusione del controllo (55,56). I risultati del nostro studio confermano l'importanza e il ruolo di un'attività insulare alterata nella popolazione GAP durante l'elaborazione della perdita, e suggeriscono meccanismi neurali che potrebbero sottendere a una scarsa capacità di valutazione del rischio. Nella comparazione con il gruppo di controllo, un'attività insulare ridotta era già stata notata in precedenza nei soggetti GAP, durante l'esposizione iniziale a stimoli legati al gioco e in un'area di sovrapposizione nei cocainomani, di fronte a stimoli legati alla cocaina (6). Una ridotta attività insulare ha anche rilevanza clinica, in quanto l'attivazione di questa regione durante un compito decisionale è predittiva dell'intervallo di tempo che potrebbe intercorrere tra la prossima recidiva nei soggetti con dipendenza da sostanze (57). Nel complesso, la rilevanza dell'insula ai fini della segnalazione di stimoli avversivi ha fatto avanzare l'ipotesi che quest'area costituisca un importante bersaglio terapeutico, sia per i giocatori patologici che per i soggetti affetti da dipendenza da sostanze (54,58).

Attivazione cerebrale e Impulsività

In linea con i risultati degli studi sull'alcolismo, gli autori hanno osservato una relazione inversa tra l'attività dello striato e le misure dell'impulsività nel gruppo dei soggetti GAP, mentre l'analisi del cervello in toto chiamava in causa una gamma più ampia di aree cortico-striatali. Come nel caso dei soggetti alcoldipendenti, punteggi più elevati sulla sottoscala motoria della BIS-11 risultavano inversamente correlati con l'attività dello striato ventrale nei giocatori patologici, durante l'anticipazione della ricompensa (8). Tuttavia, contraria-

mente a quanto avvenuto per lo studio sull'alcolismo, in questo studio si è scelto di modellizzare separatamente la fase della prospettiva (A1) e dell'attesa della notifica (A2), collegando in tal modo il dato sull'impulsività in modo più specifico con la fase A2 dell'elaborazione. Anche un altro studio MIDT, che aveva modellizzato separatamente le fasi A1 e A2, aveva trovato una correlazione negativa tra l'attività dello striato ventrale e l'impulsività durante la fase A2, in soggetti con un'anamnesi familiare positiva per alcolismo (18). I nostri risultati pertanto prestano ulteriore sostegno all'ipotesi che la prospettiva e l'attesa di ricompensa/perdita siano associate a specifiche fasi neurali, ed evidenziano una volta di più le somiglianze esistenti tra i soggetti a rischio e quelli che già hanno sviluppato una dipendenza, sotto il profilo del rapporto tra impulsività e attività dello striato ventrale durante la fase di anticipazione della ricompensa.

Lo studio ha anche confermato la presenza di correlazioni inverse, durante la fase A2Loss, tra l'attività ventro striatale e i punteggi espressi sia sulla scala totale BIS-11 che sulla sottoscala BIS-11 per la valutazione dell'attenzione, suggestive di una ridotta responsività VS-correlata all'anticipazione di una perdita, in concorrenza con una elevata impulsività. È da notare che tutte le correlazioni VS sono emerse durante la fase A2 (anziché A1), evidenziando così l'esistenza nel GAP di una relazione specifica tra impulsività e attività VS durante l'attesa della notifica, anziché durante la fase della prospettiva, del processo di elaborazione di ricompensa e perdita. Evidenze riferite a soggetti esenti da dipendenze suggeriscono non soltanto che la sensibilità individuale nei confronti dell'entità della futura ricompensa si riflette in maniera proporzionale nell'attivazione dello striato ventrale, ma anche che un aumento del livello di impulsività è inversamente legato alla diminuita risposta del VS (11,59). Nel loro insieme, i dati indicano che una minore responsività dello striato ventrale durante l'elaborazione della ricompensa e della perdita nei giocatori patologici possa riflettersi in una maggiore impulsività e possa influire sul processo decisionale e/o sui comportamenti di ricerca della ricompensa legati al GAP.

Le correlazioni del cervello in toto collegavano l'impulsività alle altre regioni corticostriatali, compresa la vmPFC e l'insula, durante le fasi anticipatorie. È da rilevare che l'impulsività si correla negativamente con l'attività del cingolo anteriore nelle fasi A2Win e A2Loss. Considerato che il cingolo anteriore contribuisce ad evitare la perdita durante il gioco (26), il dato suggerisce che l'impulsività possa influire sul gioco eccessivo, attraverso meccanismi del cingolo legati all'elaborazione della ricompensa e della perdita. In futuro, la ricerca dovrebbe cercare di approfondire ulteriormente queste correlazioni, essendo l'impulsività già stata collegata ad aspetti clinicamente rilevanti del GAP e di un suo possibile trattamento. In uno studio clinico randomizzato sulla paroxetina, i livelli di impulsività auto riferiti si correlavano con la gravità del problema del gioco all'inizio della terapia, e le modifiche del livello di impulsività si correlavano con le modifiche della gravità del GAP durante il trattamento (60). In uno studio open-label sulla memantina, i soggetti GAP differivano dai controlli all'inizio, ma non alla fine della terapia, relativamente alla misura comportamentale dell'impulsività motoria, valutata con il compito stop-signal task (61). Dunque, l'impulsività potrebbe rappresentare un importante bersaglio terapeutico per il GAP. Alla luce del rapporto esistente tra impulsività e attivazione dello striato ventrale durante l'elaborazione della ricompensa e della perdita, i farmaci che agiscono sulla funzione striatale e la cui efficacia sul GAP sia suffragata da dati affidabili (es. gli antagonisti degli oppioidi come il naltrexone, il nalmefene e gli agenti glutamatergici come la n-acetilcisteina, [62–64]) potrebbero esercitare la loro azione attraverso una riduzione dell'impulsività e una normalizzazione della funzione striatale. Si tratta di un'ipotesi che esige una verifica diretta, in modo particolare se si considera l'ampia varietà di associazioni corticostriatali con l'impul-

sività che caratterizza una patologia come il GAP.

## 5. Punti di forza, Limiti e Direzioni Future

Gli studi che in precedenza si sono occupati della ricompensa monetaria nel GAP non hanno analizzato le fasi specifiche del processo di elaborazione, che possono contribuire in maniera differenziale allo sviluppo della patologia, e i relativi aspetti di rilevanza clinica. Il presente studio rappresenta il primo tentativo di indagare nel GAP le diverse fasi di elaborazione della perdita e della ricompensa legate alla prospettiva, all'attesa e alla notifica. Inoltre, rispetto alla ricerca sulla dipendenza da sostanze, in cui le modifiche cerebrali possono essere attribuite agli effetti di un farmaco, l'utilizzo di una popolazione di giocatori patologici fornisce interessanti informazioni complementari.
Tuttavia il presente studio, malgrado comprenda soggetti partecipanti di entrambi i sessi, resta limitato dalle dimensioni del campione, che non sono tali da consentire un'analisi delle differenze di genere. Un altro punto di debolezza è rappresentato dal numero lievemente superiore di fumatori, nel campione di soggetti GAP e dall'inclusione di soggetti con pregresse malattie psichiatriche. Data la frequenza di comorbilità psichiatriche nel GAP, e in particolar modo del tabagismo (65), il campione selezionato risulta comunque rappresentativo della popolazione GAP generale. Tuttavia, ulteriori studi dovranno occuparsi di esaminare in modo diretto le influenze delle specifiche comorbilità.
Per quanto i risultati ottenuti si siano rivelati meno fase-specifici di quanto ipotizzato inizialmente, le aree cerebrali in cui sono state osservate delle differenze rappresentano le principali aree di proiezione del sistema dopaminergico mesocorticolimbico, in linea con il ruolo della dopamina nel processo di elaborazione della ricompensa (66,67). Malgrado la risonanza magnetica funzionale non consenta di correlare le modifiche dell'attività con neurotrasmettitori specifici, recenti studi congiunti di fMRI e PET sono riusciti a individuare un livello superiore di attività dopaminergica nelle aree corticali prefrontali, quando il soggetto in esame prevede e poi riceve una ricompensa monetaria (68). Ne consegue che il nostro riscontro di una ridotta attività nelle aree corticostriatali-limbiche potrebbe riflettere le differenze esistenti a livello della funzione dopaminergica, in quanto alterazioni funzionale del sistema striatale della dopamina sono state indicate anche dagli studi PET su giocatori patologici e su soggetti con dipendenza da sostanze (69–72). Il segnale della previsione di una ricompensa o di un errore all'interno dello striato ventrale e nella corteccia orbitofrontale è attenuato dalle alterazioni nella trasmissione della dopamina (73); di conseguenza, questo effetto del neurotrasmettitore sull'elaborazione neuronale potrebbe incidere sulla capacità dell'individuo di attribuire un valore agli stimoli, di anticipare gli eventi, e di imparare dal feedback negativo. In futuro sarà necessaria un'analisi diretta dei rapporti esistenti tra i correlati neurali della ricompensa e della perdita, nella loro relazione con la dopamina, e la funzione degli altri neurotrasmettitori, in riferimento ai problemi specifici del gioco d'azzardo patologico.
Comprendere in che modo il cervello stima il valore dell'incentivo ci fornirà un parametro aggiuntivo per l'analisi dei processi decisionali. L'idea che un processo decisionale adattativo sia promosso tramite l'attivazione di stati somatici e viscerali precedentemente associati ad una scelta vantaggiosa ha stimolato i ricercatori a cercare di individuare i substrati neurali dei segnali affettivi(15,74,75). Per citare un esempio, alla vmPFC e all'insula è stato attribuito un ruolo nella rappresentazione degli stati somatici e viscerali, soprattutto in

quanto tali aree risultano correlate con ad uno stato negativo di eccitazione, intensificando la propria attività in presenza di incentivi negativi o incerti (15,75,76). Collegando lo status organico del momento con i precedenti outcome esperienziali, queste aree cerebrali potrebbero inviare dei segnali anticipatori per indirizzare la presa di decisioni in situazioni di rischio (24,25,54,75). Ad ogni modo, il test MIDT non consente di analizzare in dettaglio tali meccanismi decisionali e saranno necessari ulteriori studi per approfondire la materia con particolare riferimento al GAP. Esperimenti futuri potrebbero, ad esempio, esaminare in maniera più approfondita le correlazioni esistenti tra attività dello striato ventrale e livello di impulsività, nei giocatori patologici che non presentano differenze significative rispetto ai controlli dal punto di vista del livello auto riferito di impulsività o dal punto di vista delle performance ottenute nell'esecuzione dei compiti sperimentali (magari attraverso l'adozione di campioni di maggiori dimensioni e/o misure comportamentali dell'impulsività). Per meglio comprendere gli stati enterocettivi associati al gioco d'azzardo, le future ricerche dovrebbero adottare approcci integrativi, che includano misure di tipo soggettivo, fisiologico, neurale e comportamentale, per calibrare le modifiche omeostatiche nel GAP. Inoltre, tali misure dovrebbero essere valutate in relazione all'outcome terapeutico e comprendere sia dati auto riferiti che dati comportamentali, che potrebbero presentare correlazioni differenziali con i comportamenti di dipendenza e con le strategie terapeutiche poste in atto (20,77).

## 6. Conclusioni

Nello studio qui presentato è stato utilizzato un test MIDT che consente l'analisi delle fasi di prospettiva, attesa ed esito, al fine di confrontare le risposte neurali in vista di ricompense o perdite monetarie. Sebbene i risultati ottenuti siano stati meno fase-specifici di quanto ipotizzato in origine, essi dimostrano che durante le fasi di prospettiva e di attesa che comportano vincite e perdite, i soggetti affetti da GAP evidenziano ipoattività a livello dei neurocircuiti deputati alla codifica del valore incentivante degli stimoli. In linea con i risultati degli studi sull'alcolismo, gli autori hanno osservato nei giocatori patologici una correlazione inversa durante la fase di attesa della ricompensa, tra livello di impulsività e attività dello striato ventrale. Questi dati confermano le analoghe alterazioni già rilevate nei neurocircuiti che mediano l'elaborazione anticipatoria sia nei soggetti affetti da GAP che in quelli con dipendenza da sostanze, e suggeriscono la presenza di un ruolo analogo dell'impulsività in queste correlazioni. Di conseguenza, la messa a punto di strategie terapeutiche per il GAP potrebbe puntare a normalizzare l'attività dei neurocircuiti mesocorticolimbici correlati al pensiero e al comportamento impulsivo.

Tradotto e riprodotto ad opera della redazione dall'originale versione in inglese pubblicata in Biol Psychiatry. 2012 Apr 15;71(8):749-57, con il permesso dell'Editore. Titolo originale: Diminished frontostriatal activity during processing of monetary rewards and losses in pathological gambling.

# Bibliografia

1. Holden C (2010): Psychiatry. Behavioral addictions debut in proposed DSM-V. Science 327:935.
2. Potenza MN, Steinberg MA, Skudlarski P, Fulbright RK, Lacadie CM, Wilber MK, et al. (2003): Gambling urges in pathological gambling: A functional magnetic resonance imaging study. ArchGenPsychiatry 60:828–836.
3. Reuter J, Raedler T, Rose M, Hand I, Glascher J, Buchel C (2005): Pathological gambling is linked to reduced activation of the mesolimbic reward system. Nat Neurosci 8:147–148.
4. Tanabe J, Thompson L, Claus E, Dalwani M, Hutchison K, Banich MT (2007): Prefrontal cortex activity is reduced in gambling and nongambling substance users during decision-making.HumBrainMapp28:1276–1286.
5. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ (2003): The addicted human brain: Insights from imaging studies. J Clin Invest 111:1444 –1451.
6. Potenza MN (2008): Review. The neurobiology of pathological gambling and drug addiction: An overview and new findings. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 363:3181–3189.
7. Frascella J, Potenza MN, Brown LL, Childress AR (2010): Shared brain vulnerabilities open the way for nonsubstance addictions: Carving addiction at a new joint? Ann N Y Acad Sci 1187:294 –315.
8. Beck A, Schlagenhauf F, Wustenberg T, Hein J, Kienast T, Kahnt T, et al. (2009): Ventral striatal activation during reward anticipation correlates with impulsivity in alcoholics. Biol Psychiatry 66:734 –742.
9. Crockford DN, Goodyear B, Edwards J, Quickfall J, el-Guebaly N (2005): Cueinduced brain activity in pathological gamblers. Biol Psychiatry 58:787–795.
10. Breiter HC, Aharon I, Kahneman D, Dale A, Shizgal P (2001): Functional imaging of neural responses to expectancy and experience of monetary gains and losses. Neuron 30:619–639.
11. Knutson B, Adams CM, Fong GW, Hommer D (2001): Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. J Neurosci 21:RC159.
12. Knutson B, Fong GW, Bennett SM, Adams CM, Hommer D (2003): A region of mesial prefrontal cortex tracks monetarily rewarding outcomes: Characterization with rapid event-related fMRI. Neuroimage 18: 263–272.
13. Knutson B, Westdorp A, Kaiser E,HommerD(2000): FMRI visualization of brain activity during a monetary incentive delay task. Neuroimage 12: 20–27.
14. McClure SM, York MK, Montague PR (2004): The neural substrates of reward processing in humans: The modern role of FMRI. Neuroscientist 10:260 –268.
15. Knutson B, Greer SM (2008): Anticipatory affect: Neural correlates and consequences for choice. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 363:3771–3786.
16. Evenden JL (1999): Varieties of impulsivity. Psychopharmacology (Berl) 146:348 –361.
17. Moeller F, Barratt ES, Dougherty DM, Schmitz JM, Swann AC (2001): Psychiatric aspects of impulsivity. Am J Psychiatry 158:1783–1793.
18. Andrews MM, Meda SA, Thomas AD, Potenza MN, Krystal JH, Worhunsky P, et al. (2011): Individuals family history positive for alcoholism show functional magnetic resonance imaging differences in reward sensitivity that are related to impulsivity factors. Biol Psychiatry 69:675– 683.
19. Dalley JW, Everitt BJ, Robbins TW (2011): Impulsivity, compulsivity, and top-down cognitive control. Neuron 69:680–694.
20. Potenza MN, Sofuoglu M, Carroll KM, Rounsaville BJ (2011): Neuroscience of behavioral and pharmacological treatments for addictions. Neuron 69:695–712.
21. Potenza MN, Leung HC, Blumberg HP, Peterson BS, Fulbright RK, Lacadie CM, et al. (2003): An FMRI Stroop task study of ventromedial prefrontal cortical function in pathological gamblers. Am J Psychiatry 160:1990 –1994.
22. Rao H, Mamikonyan E, Detre JA, Siderowf AD, Stern MB, Potenza MN, et al. (2010): Decreased ventral striatal activity with impulse control disorders in Parkinson's disease. Mov Disord 25:1660 –1669.
23. Kuhnen CM, Knutson B (2005): The neural basis of financial risk taking. Neuron 47:763–770.
24. Paulus MP (2007): Decision-making dysfunctions in psychiatry–altered homeostatic processing? Science 318:602– 606.
25. Paulus MP, Stein MB (2006): An insular view of anxiety. Biol Psychiatry 60:383–387.
26. Campbell-Meiklejohn DK, Woolrich MW, Passingham RE, Rogers RD (2008): Knowing when to stop: The brain mechanisms of chasing losses. Biol Psychiatry 63:293–300.
27. Clark L, Lawrence AJ, Astley-Jones F, Gray N (2009): Gambling near misses enhance motivation to gamble and recruit win-related brain circuitry. Neuron 61:481– 490.
28. Hewig J, Kretschmer N, Trippe RH, Hecht H, Coles MG, Holroyd CB, MiltnerWH(2010): Hypersensitivity to reward in problem gamblers. Biol Psychiatry 67:781–783.
29. Knutson B, Fong GW, Adams CM, Varner JL, Hommer D (2001): Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI. Neuroreport 12:3683–3687.
30. Wrase J, Schlagenhauf F, Kienast T, Wustenberg T, Bermpohl F, Kahnt T, et al. (2007): Dysfunction of reward processing correlates with alcohol craving in detoxified alcoholics. Neuroimage 35:787–794.
31. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES (1995): Factor structure of the Barratt Impulsiveness Scale. J Clin Psychol 51:768 –774.
32. Kober H, Mende-Siedlecki P, Kross EF, Weber J, Mischel W, Hart CL, Ochsner KN (2010): Prefrontal-striatal pathway underlies cognitive regulation of craving. Proc Natl Acad Sci U S A 107:14811–14816.
33. Wager TD, Keller MC, Lacey SC, Jonides J (2005): Increased sensitivity in neuroimaging analyses using robust regression. Neuroimage 26:99–113.
34. Breiter HC, Gollub RL, Weisskoff RM, Kennedy DN, Makris N, Berke JD, et al. (1997): Acute effects of cocaine onhumanbrain activity and emotion. Neuron 19:591– 611.
35. Hare TA, Camerer CF, Rangel A (2009): Self-control in decision-making involves modulation of the vmPFC valuation system. Science 324:646–648.
36. Bechara A (2005): Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: A neurocognitive perspective. Nat Neurosci 8:1458 –1463.
37. Berlin HA, Rolls ET, Kischka U (2004): Impulsivity, time perception, emotion and reinforcement sensitivity in

patients with orbitofrontal cortex lesions. Brain 127:1108 –1126.
38. Knutson B, Rick S, Wimmer GE, Prelec D, Loewenstein G (2007): Neural predictors of purchases. Neuron 53:147–156.
39. Northoff G, Grimm S, Boeker H, Schmidt C, Bermpohl F, Heinzel A, et al. (2006): Affective judgment and beneficial decision making: Ventromedial prefrontal activity correlates with performance in the Iowa Gambling Task. Hum Brain Mapp 27:572–587.
40. Verdejo-Garcia A, Bechara A (2009): A somatic marker theory of addiction. Neuropharmacology 56(suppl 1):48–62.
41. Cavedini P, Riboldi G, Keller R, D'Annucci A, Bellodi L (2002): Frontal lobe dysfunction in pathological gambling patients. Biol Psychiatry 51:334–341.
42. Goudriaan AE, Oosterlaan J, de Beurs E, van den BrinkW(2005): Decision making in pathological gambling: A comparison between pathological gamblers, alcohol dependents, persons with Tourette syndrome, and normal controls. Brain Res Cogn Brain Res 23:137–151.
43. Goudriaan AE, Oosterlaan J, de Beurs E, van den BrinkW(2006): Neurocognitive functions in pathological gambling: A comparison with alcohol dependence, Tourette syndrome and normal controls. Addiction 101:534 –547.
44. CarlezonWAJr, Wise RA (1996): Rewarding actions of phencyclidine and related drugs in nucleus accumbens shell and frontal cortex. J Neurosci 16:3112–3122.
45. Haber SN, Knutson B (2010): The reward circuit: Linking primate anatomy and human imaging. Neuropsychopharmacology 35:4 –26.
46. Ito R, Robbins TW, Everitt BJ (2004): Differential control over cocaineseeking behavior by nucleus accumbens core and shell. Nat Neurosci 7:389 –397.
47. Delgado MR, Li J, Schiller D, Phelps EA (2008): The role of the striatum in aversive learning and aversive prediction errors. Philos Trans R Soc LondB Biol Sci 363:3787–3800.
48. Critchley HD, Mathias CJ, Dolan RJ (2001): Neural activity in the human brain relating to uncertainty and arousal during anticipation. Neuron 29:537–545.
49. Paulus MP, Rogalsky C, Simmons A, Feinstein JS, Stein MB (2003): Increased activation in the right insula during risk-taking decision making is related to harm avoidance and neuroticism. Neuroimage 19:1439–1448.
50. Wager TD, Phan KL, Liberzon I, Taylor SF (2003): Valence, gender, and lateralization of functional brain anatomy in emotion: A meta-analysis of findings from neuroimaging. Neuroimage 19:513–531.
51. Clark L, Bechara A, Damasio H, Aitken MR, Sahakian BJ, Robbins TW (2008): Differential effects of insular and ventromedial prefrontal cortex lesions on risky decision-making. Brain 131:1311–1322.
52. Samanez-Larkin GR, Hollon NG, Carstensen LL, Knutson B (2008): Individual differences in insular sensitivity during loss anticipation predict avoidance learning. Psychol Sci 19:320 –323.
53. Elliott R, Friston KJ, Dolan RJ (2000): Dissociable neural responses in human reward systems. J Neurosci 20:6159–6165.
54. Xue G, Lu Z, Levin IP, Bechara A (2010): The impact of prior risk experiences on subsequent risky decision-making: The role of the insula. Neuroimage 50:709 –716.
55. Johansson A, Grant JE, Kim SW, Odlaug BL, Gotestam KG (2009): Risk factors for problematic gambling: A critical literature review. J Gambl Stud 25:67–92.
56. Sacco P, Torres LR, Cunningham-Williams RM, Woods C, Unick GJ (2011): Differential item functioning of pathological gambling criteria: An examination of gender, race/ethnicity, and age. J Gambl Stud 27:317–330.
57. Paulus MP, Tapert SF, Schuckit MA (2005): Neural activation patterns of methamphetamine-dependent subjects during decision making predict relapse. Arch Gen Psychiatry 62:761–768.
58. Naqvi NH, Bechara A (2009): The hidden island of addiction: The insula. Trends Neurosci 32:56–67.
59. Ballard K, Knutson B (2009): Dissociable neural representations of future reward magnitude and delay during temporal discounting. Neuroimage 45:143–150.
60. Blanco C, Potenza MN, Kim SW, Ibanez A, Zaninelli R, Saiz-Ruiz J, Grant JE (2009): A pilot study of impulsivity and compulsivity in pathological gambling. Psychiatry Res 167:161–168.
61. Grant JE, Chamberlain SR, Odlaug BL, Potenza MN, Kim SW (2010): Memantine shows promise in reducing gambling severity and cognitive inflexibility in pathological gambling: A pilot study. Psychopharmacology (Berl) 212:603– 612.
62. Grant JE, Kim SW, Hollander E, Potenza MN (2008): Predicting response to opiate antagonists and placebo in the treatment of pathological gambling. Psychopharmacology (Berl) 200:521–527.
63. Grant JE, Kim SW, Odlaug BL (2007): N-acetyl cysteine, a glutamate modulating agent, in the treatment of pathological gambling: A pilot study. Biol Psychiatry 62:652– 657.
64. Wareham JD, PotenzaMN(2010): Pathological gambling and substance use disorders. Am J Drug Alcohol Abuse 36:242–247.
65. Kessler RC, Hwang I, LaBrie R, Petukhova M, Sampson NA, Winters KC, Shaffer HJ (2008): DSM-IV pathological gambling in the National Comorbidity Survey Replication. Psychol Med 38:1351–1360.
66. Fiorillo CD, Tobler PN, Schultz W (2003): Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. Science 299:1898–1902.
67. Robbins TW (2000): Chemical neuromodulation of frontal-executive functions in humans and other animals. Exp Brain Res 133:130 –138.
68. Dreher JC, Meyer-Lindenberg A, Kohn P, Berman KF (2008): Age-related changes in midbrain dopaminergic regulation of the human reward system. Proc Natl Acad Sci U S A 105:15106 –1511.
69. Linnet J, Moller A, Peterson E, Gjedde A, Doudet D (2010): Dopamine release in ventral striatum during Iowa Gambling Task performance is associated with increased excitement levels in pathological gambling. Addiction 106:383–390.
70. Linnet J, Peterson E, Doudet DJ, Gjedde A, Moller A (2010): Dopamine release in ventral striatum of pathological gamblers losing money. Acta Psychiatr Scand 122:326 –333.
71. Steeves TD, Miyasaki J, Zurowski M, Lang AE, Pellecchia G, Van Eimeren T, et al. (2009): Increased striatal dopamine release in Parkinsonian patients with pathological gambling: A [11C] raclopride PET study. Brain 132:1376 –1385.

72. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Hitzemann R, et al. (1997): Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. Nature 386:830–833.
73. van Eimeren T, Ballanger B, Pellecchia G, Miyasaki JM, Lang AE, Strafella AP (2009): Dopamine agonists diminish value sensitivity of the orbitofrontal cortex: A trigger for pathological gambling in Parkinson's disease? Neuropsychopharmacology 34:2758 –2766.
74. Bechara A, Tranel D, Damasio H, Damasio AR (1996): Failure to respond autonomically to anticipated future outcomes following damage to prefrontal cortex. Cereb Cortex 6:215–225.
75. Damasio AR (1994): Descartes' Error.NewYork, NY: Grosset/Putnam, G. P. Putnam's Sons.
76. Bechara A, Damasio H, Damasio AR (2000): Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. Cereb Cortex 10:295–307.
77. Krishnan-Sarin S, Reynolds B, Duhig AM, Smith A, Liss T, McFetridge A, et al. (2007): Behavioral impulsivity predicts treatment outcome in a smoking cessation program for adolescent smokers.DrugAlcoholDepend88:79–82.

# Sezione 10

# INTERNET ADDICTION

# 2.10.1 Dipendenza da Internet: una rassegna della letteratura sulle alterazioni funzionali e strutturali documentate dalle neuroimmagini

Diana Candio[1], Franco Alessandrini[2], Giada Zoccatelli[2] , Giovanni Serpelloni[3]

[1] European Institute for Health Promotion, Verona
[2] Servizio di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
[3] Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri

Introduzione

La dipendenza da Internet (IAD) è definita come l'incapacità di una persona di controllare l'utilizzo di questo strumento, con conseguenti disturbi nell'area psicologica, sociale e lavorativa (Young K., 1998). La IAD rappresenta un disturbo molto diffuso, che verrà inserito nella quinta versione del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-5), uno dei sistemi nosografici per i disturbi mentali più utilizzato da medici, psichiatri e psicologi di tutto il mondo, sia in ambito clinico che nella ricerca.
Kimberly Young, psicologa americana di fama internazionale e pioniera nell'ambito della IAD, ha sviluppato per prima un trattamento basato sulle evidenze scientifiche per la dipendenza da Internet e nel 1995 ha fondato il Center for Internet Addiction[1]. Secondo la sua classificazione esistono 5 tipi specifici di dipendenza da Internet: sesso virtuale, relazioni virtuali, videogiochi online, giochi al computer e sovraccarico cognitivo (Young K. et al., 2000).
La dipendenza da Internet risulta frequentemente associata ad altri disturbi psichiatrici, tra cui dipendenza da sostanze, depressione, problemi di rabbia e ansia sociale (Flisher C. 2010, Ko C. et al., 2012). Inoltre, sono stati individuati numerosi aspetti di questo disturbo comuni ad altre patologie note. Le persone con dipendenza da Internet, infatti, mostrano sintomi clinici come craving, astinenza, tolleranza, impulsività e compromissione delle capacità cognitive nel prendere decisioni rischiose (Sim T. et al. 2012, Sun D. et al. 2009, Block J. 2008; Shapira N. et al., 2000). Di seguito vengono presentati i risultati dei più recenti studi di neuroimaging sulla dipendenza da Internet.

Dipendenza da Internet e da sostanze: coinvolgono le stesse aree cerebrali (studi di fMRI)

Recenti studi di neuroimaging suggeriscono che il circuito cerebrale che media il desiderio indotto per i videogiochi online sia simile a quello elicitato da stimoli correlati ad alcol e droghe. L'ipotesi è che il desiderio di giocare a videogiochi online, indotto attraverso stimolazione, attivi aree cerebrali comuni a quelle coinvolte dal craving per sostanze stupefacenti e psicotrope (Ko C.-H. et al., 2011; Han D. et al., 2011; Du W. et al., 2011; Ko C.H. et al., 2009). Il craving, infatti, rappresenta un elemento cruciale nella dipendenza da sostanze e la comprensione del meccanismo neurale alla base del craving risulta fondamentale per il trattamento (Franken I., 2003).
Uno studio, condotto presso l'Università di Taiwan, ha esaminato i correlati cerebrali del craving in persone con dipendenza da videogiochi online attraverso un'indagine di fMRI (Ko C. et al., 2011). Il gruppo di pazienti esaminati – 15 persone con dipendenza da gioco online, 15 in fase di remissione e 15 soggetti di controllo – sono stati sottoposti alla visione di immagini neutre o legate al gioco, ed è stata esaminata la risposta di craving correlata

1 http://www.netaddiction.com

allo stimolo. I risultati hanno evidenziato un'attivazione di specifiche aree cerebrali (corteccia prefrontale dorsolaterale bilaterale DLPFC, cingolato posteriore e anteriore destro) nei pazienti affetti da dipendenza in risposta agli stimoli legati al gioco, reazione più forte di quella osservata nel gruppo di controllo. L'attivazione di queste aree coincide con il circuito cerebrale coinvolto nei meccanismi di dipendenza da sostanze. Inoltre, i soggetti con dipendenza da gioco online hanno mostrato una maggiore attivazione in aree cerebrali (DLPFC e paraippocampo) ritenute marcatori candidati per la dipendenza da gioco online (Ko C. et al., 2011).

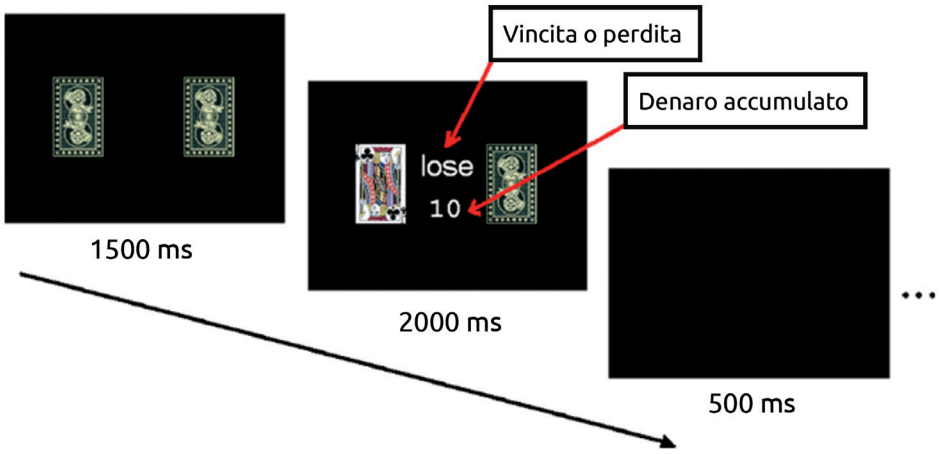
Un altro studio ha indagato il craving per videogiochi online indotto in un gruppo di giovani studenti universitari (18-22 anni). I volontari sono stati sottoposti ad un primo screening per escludere la dipendenza da Internet e altre patologie mediche e neurologiche. In seguito, hanno ricevuto istruzioni su un videogioco ("War Rock") online, un gioco in prima persona a cui si partecipa contemporaneamente ad altri giocatori, ed è stato chiesto loro di giocare 1 ora al giorno per 10 giorni. Al termine di tale periodo, è stata valutata l'attività cerebrale e il craving da gioco dei volontari attraverso fMRI durante una stimolazione visiva. Il craving riferito risultava correlato positivamente all'attivazione del giro frontale inferiore sinistro, del giro paraippocampale sinistro, del talamo destro e sinistro. Inoltre, i soggetti che giocavano con più frequenza ai videogiochi in Internet e avevano riferito il craving, mostravano un'attività cerebrale significativamente maggiore rispetto agli altri partecipanti nel lobo frontale mediale destro e nel giro paraippocampale destro. I risultati emersi suggeriscono che l'attivazione indotta rispetto ai videogiochi online sia simile a quella osservata in persone con dipendenza da sostanze o gioco d'azzardo patologico. In particolare, gli stimoli sembrano elicitare l'attività nella corteccia prefrontale dorsolaterale, nella corteccia orbitofrontale, nel giro paraippocampale e nel talamo (Han D. et al., 2011).

### Alterazioni del sistema di gratificazione (studi di fMRI)

Le persone affette da dipendenza da Internet, in modo analogo ad altre forme di dipendenza, sarebbero caratterizzate da un deficit del sistema dopaminergico a capo dei meccanismi di ricompensa e punizione. Dong e colleghi hanno esaminato, attraverso un'indagine di fMRI, le reazioni di soggetti con IAD durante l'esecuzione di compiti in cui sperimentavano personalmente una vincita/perdita in denaro. Il campione esaminato era composto di maschi con un'età media di 23 anni, 14 con IAD e 13 di controllo. Nel compito, i partecipanti potevano scegliere tra due mazzi di carte attraverso un pulsante; dopo poco la carta scelta veniva visualizzata: le carte rosse erano vincenti, quelle nere perdenti. All'inizio della sessione ogni giocatore riceveva 50 dollari, e la vincita/perdita per ogni giocata era di 10 dollari.

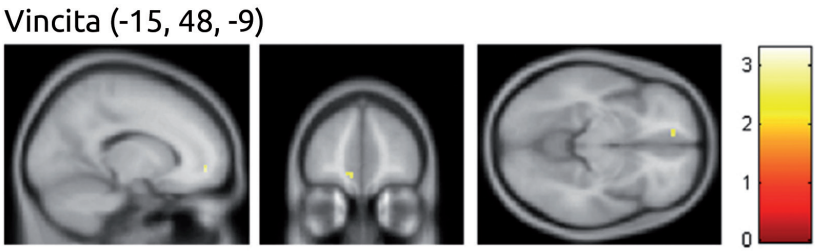
Durante la sessione veniva costantemente visualizzata la somma di denaro accumulata, e il saldo in contanti sarebbe stato consegnato solo alla fine. La procedura permetteva ai ricercatori di controllare completamente la sequenza di vittorie e sconfitte, dando ai partecipanti l'impressione di poter scegliere.

Figura 1 - Compito di vincita/perdita di denaro, indovinando il colore delle carte (rosso vincente, nero perdente) e tempi di visualizzazione. Fonte: Dong G. et al. 2011.

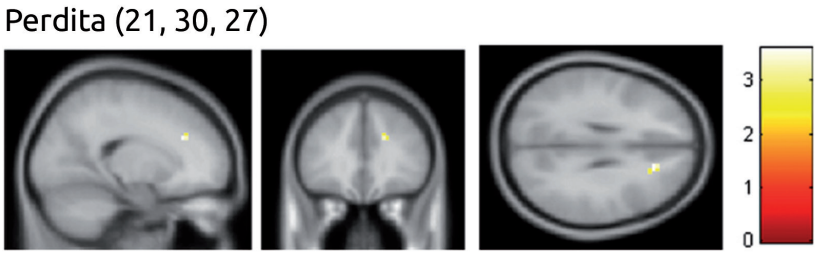



Nella condizione di vincita, i soggetti con IAD si distinguevano per una maggiore attivazione della corteccia orbito frontale rispetto al gruppo di controllo. Nella condizione di perdita, al contrario, nei soggetti dipendenti si registrava una ridotta attività nella corteccia cingolata anteriore.

Figura 2 - Attivazione cerebrale in condizioni di vincita e perdita in soggetti con dipendenza da Internet. Fonte: Dong G. et al. 2011.




Vincita e iper attivazione della corteccia orbito frontale



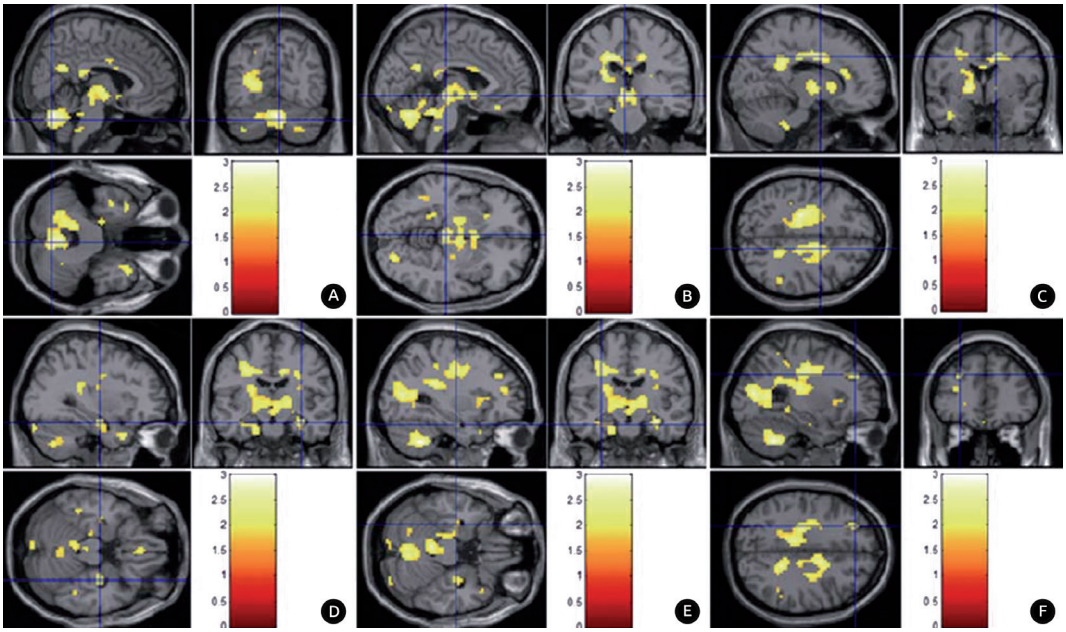

Perdita e riduzione dell'attività nella corteccia cingolata anteriore

È ampiamente riconosciuto il ruolo della corteccia orbito-frontale nei processi cognitivi e nel creare un'associazione tra comportamento e ricompensa. L'iper attivazione nei soggetti con dipendenza da Internet può essere spiegata da una maggiore sensibilità di questi alla gratificazione, derivante dalla sensazione di controllo e di realizzazione immediata. La ridotta attività nella corteccia cingolata anteriore, invece, è coinvolta nella mediazione delle risposte emotive al dolore. La ridotta attività riscontrata in questa area cerebrale nei sog-

getti con IAD, può suggerire una minore sensibilità rispetto alle emozioni negative (perdita monetaria, Dong G. et al., 2011).

In questo studio di risonanza magnetica funzionale in stato di riposo, è stato utilizzato il metodo di "omogeneità regionale" (ReHo) per analizzare i livelli di ossigeno nel sangue dipendenti dal segnale cerebrale (BOLD). Attraverso il metodo ReHo è possibile misurare l'omogeneità temporale del segnale BOLD nelle aree cerebrali esaminate, rilevandone l'attività. Questo metodo è già stato utilizzato con successo per lo studio di patologie come depressione, schizofrenia, disturbo da deficit di attenzione e iperattività, Parkinson e Alzheimer (Liu J. et al., 2010).
L'indagine ha coinvolto un campione di 19 studenti universitari con dipendenza da Internet e 19 studenti di controllo. Nessun partecipante assumeva sostanze psicoattive e psicotrope in grado di alterare l'attività cerebrale, nessuno soffriva di schizofrenia o depressione. Dall'analisi dei dati è emerso che gli studenti universitari affetti da IAD mostravano un aumento del ReHo in corrispondenza di specifiche aree cerebrali, quali cervelletto, tronco encefalico, giro cingolato destro, paraippocampo bilaterale, lobo frontale destro, giro frontale superiore sinistro, precuneo sinistro, giro postcentrale destro, giro occipitale destro, giro temporale inferiore destro, giro temporale superiore sinistro e giro temporale medio. L'aumento di ReHo era indicativo di un incremento dell'attività nervosa (Liu J. et al., 2010).

Figura 3 - Anomalie di omogeneità regionale riscontrate in differenti aree cerebrali in soggetti con IAD. A: cervelletto. B: tronco encefalico. C: giro cingolato destro. D: paraippocampo destro. E: paraippocampo sinistro. F: giro frontale superiore sinistro. La croce blu rappresenta l'attività cerebrale. Fonte: Liu J. et al. 2010.




La dipendenza da Internet avrebbe indotto un cambiamento funzionale a livello cerebrale corrispondente alle anomalie di omogeneità regionale riscontrate nel gruppo di studenti IAD, e ad un rafforzamento della sincronizzazione tra regioni encefaliche che sarebbe correlato al sistema di gratificazione.

Alterazioni del metabolismo cerebrale e del sistema dopaminergico (studi di PET)

Un gruppo di ricercatori guidato dal prof. Hyun Soo Park ha esaminato le differenze nel metabolismo cerebrale del glucosio in un campione di giovani in stato di riposo, mediante tomografia a emissione di positroni (PET) con il radio farmaco [$^{18}$F]Fluorodeossiglucosio (Park H. et al., 2010). Il campione, di soli maschi e con un'età media di 24 anni, era costituito da 11 volontari con dipendenza da videogiochi online e un gruppo di controllo di 9 persone. Dopo la scansione, i partecipanti sono stati inoltre sottoposti ad una valutazione dei livelli di impulsività (Barratt Impulsiveness Scale Version 11). I risultati della PET hanno mostrato un aumento del metabolismo cerebrale del glucosio nei giovani affetti da IAD, in particolare nella corteccia orbito frontale destra, nel nucleo caudato sinistro e nell'insula destra. Secondo gli autori, l'alterazione del metabolismo osservata nella corteccia orbito frontale dei soggetti con IAD potrebbe essere indicativa di uno stato di iperattività mentale anche in condizioni di riposo, a cui sarebbe associato un maggiore sforzo di controllo inibitorio. Al contrario, si è osservata una riduzione del metabolismo nel giro postcentrale bilaterale, nel giro precentrale sinistro e nelle regioni occipitali bilaterali rispetto al gruppo di controllo. I giovani affetti da IAD, inoltre, mostravano una maggiore impulsività rispetto al gruppo di controllo ed è emersa una correlazione positiva tra la gravità della IAD e il grado di impulsività. Secondo gli autori, tali risultati dimostrerebbero che la IAD provocherebbe alterazioni metaboliche in aree cerebrali implicate nel controllo degli impulsi, nel sistema di gratificazione, nella rappresentazione di esperienze passate. L'alterazione metabolica osservata nella corteccia prefrontale ventromediale e nello striato sarebbe associata ad anomalie nella trasmissione dopaminergica di soggetti con IAD, simile a quella osservata nella dipendenza da sostanze stupefacenti. Pertanto, gli autori ritengono che la dipendenza da videogiochi debba essere considerata come un disturbo del controllo degli impulsi, che condivide con la dipendenza da sostanze i medesimi meccanismi psicologici e neuronali (Park H. et al., 2010).

Successivamente, lo stesso gruppo di ricerca ha esaminato le alterazioni neurobiologiche del sistema dopaminergico in persone affette da IAD (Kim S. et al. 2011). L'ipotesi era che persone affette da IAD avessero una ridotta disponibilità di recettori dopaminergici nelle aree cerebrali dello striato. Per verificare tali ipotesi è stata misurata la disponibilità del recettore D2 della dopamina in persone con o senza dipendenza da Internet, utilizzando la PET e il ligando radiomarcato [11C]raclopride in condizione di riposo. La disponibilità di recettori D2 della dopamina è stata valutata in specifiche regioni striatali di interesse: nello striato ventrale, nel caudato dorsale e nel putamen dorsale. Il campione di volontari (età media 23 anni) era composto esclusivamente da maschi, 5 con IAD e 7 di controllo. La dipendenza da Internet era stata diagnosticata attraverso il Young's Internet Addiction Test (YIAT).

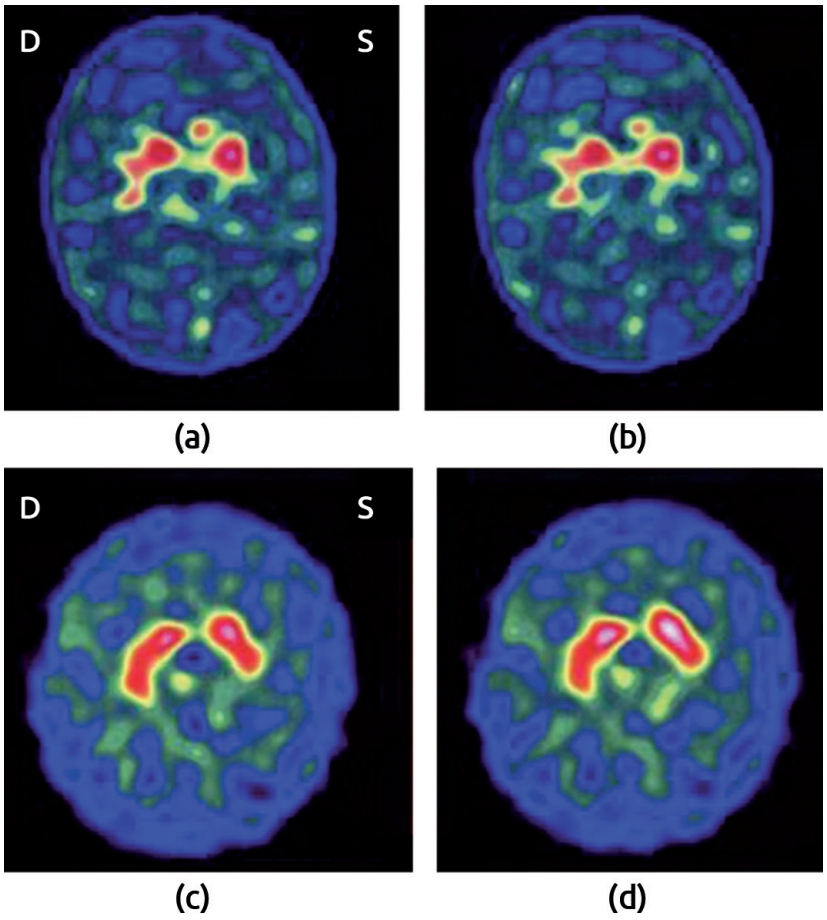
I soggetti con IAD avevano una ridotta disponibilità di recettori dopaminergici D2 nel corpo striato, nello specifico nel caudato dorsale e nel putamen destro. Il grado di disponibilità del recettore della dopamina era inversamente correlato alla gravità della dipendenza da Internet. Secondo gli autori, le disfunzioni del sistema dopaminergico causate dalla dipendenza da Internet sono coerenti con i ridotti livelli dei recettori D2 della dopamina riscontrati in altre tipologie di dipendenza (Kim S. et al., 2011). Inoltre, recenti studi di neuroimaging hanno dimostrato come le attività legate ad Internet, come i giochi online, stimolano le aree cerebrali dopaminergiche, incluso lo striato e le regioni prefrontali (Han D. et al., 2011; Ko C. et al., 2009). In conclusione, la dipendenza da Internet sarebbe associata ad alterazioni dei meccanismi neurobiologici della corteccia orbitofrontale, dello striato e delle regioni sensoriali del cervello, aree coinvolte nel controllo degli impulsi e nell'elaborazione della ricompensa. I risultati di questi studi supportano l'ipotesi che la dipendenza

da Internet condivida meccanismi psicologici e neurali alla base di altre patologie, come la dipendenza da sostanze (Potenza M., 2006).

Anomalie del sistema dopaminergico (studio di SPECT)

Un recente studio condotto da un team di ricercatori cinesi si è proposto di verificare se le anomalie a scapito del sistema dopaminergico, riscontrate in persone con tossicodipendenza, fossero presenti anche in persone affette da IAD (Hou H. et al., 2012). Al fine di individuare eventuali anomalie nei livelli del trasportatore striatale della dopamina (DAT), è stata utilizzata la tomografia computerizzata a emissione di fotoni singoli (SPECT) con il radio tracciante 99mTc-TRODAT-1. Il campione esaminato era composto di 5 persone affette da dipendenza da Internet (età media 20 anni), e 9 soggetti di controllo. I pazienti affetti da IAD utilizzavano Internet ogni giorno, trascorrendovi una media di 10 ore. Nessun partecipante aveva mai utilizzato sostanze illecite o soffriva di disturbi psichiatrici e neurologici. Dall'analisi dei risultati della SPECT è emersa una alterazione dei livelli di espressione del trasportatore striatale della dopamina nei soggetti affetti da IAD rispetto al gruppo di controllo.

Figura 4 - Confronto tra immagini di SPECT di un soggetto con dipendenza da Internet (a) e un soggetto di controllo (b), entrambi ventenni. L'emisfero cerebrale sinistro è raffigurato nella parte destra dell'immagine. Il soggetto con IAD mostra una significativa riduzione del DAT nello striato; il corpo striato bilaterale è più piccolo e più irregolare rispetto a quello del gruppo di controllo. Fonte: Hou H. et al., 2012.



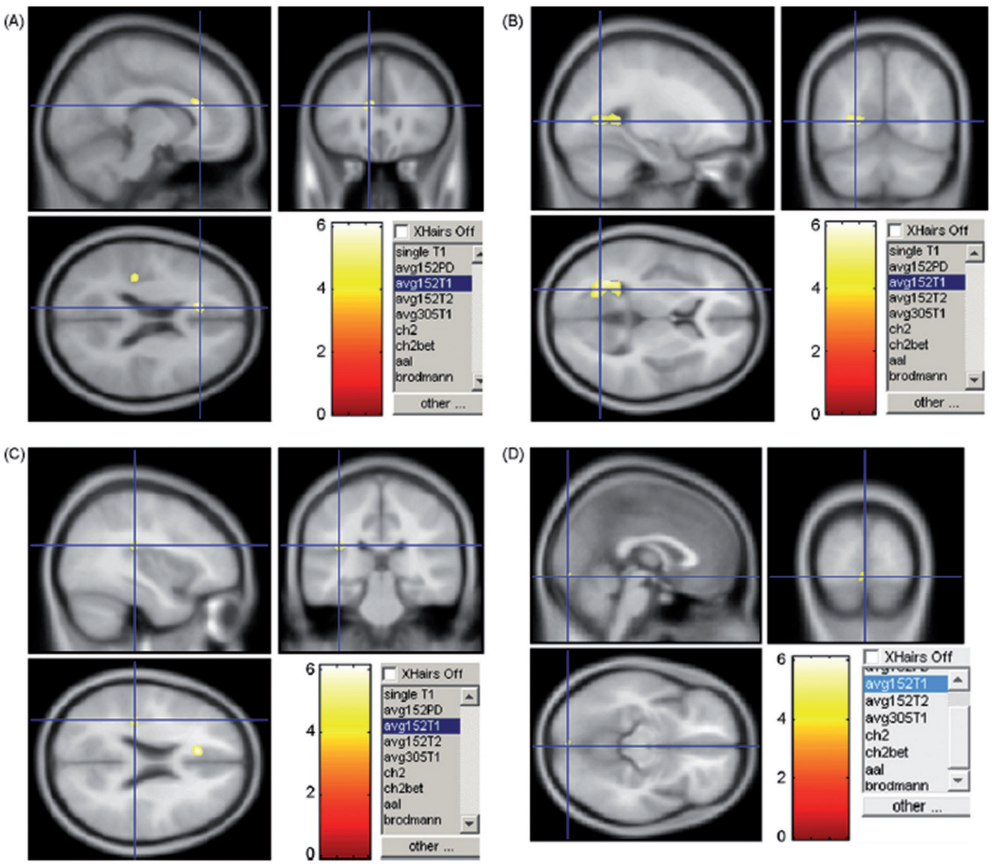

Alterazione della materia grigia (studio di VBM)

Nello specifico, nei soggetti con IAD il livello di espressione del DAT nello striato era significativamente minore rispetto al gruppo di controllo. Rispetto a quest'ultimo, sono emersi valori significativamente più bassi relativi al volume e al peso del corpo striato, e al rappor-

to tra corpo striato e cervello, suggerendo una disfunzione di questa area cerebrale. Il DAT, infatti, gioca un ruolo critico nella regolazione dei livelli di dopamina nelle terminazioni pre-sinaptiche. Un ridotto livello di DAT può riflettere una perdita pronunciata di terminali della dopamina nello striato o una compromissione della funzione dopaminergica, riscontrata anche nella dipendenza da sostanze.
I risultati di questo studio forniscono dunque evidenze scientifiche che provano come la dipendenza da Internet possa indurre una riduzione significativa dei livelli di DAT nel cervello, e che la IAD sia associata a disfunzioni nel sistema dopaminergico (Hou H. et al., 2012). Inoltre, tali risultati supportano la tesi secondo cui la IAD condivide anomalie neurobiologiche comuni anche ad altri disturbi da dipendenza (Potenza M., 2006).

La dipendenza da Internet potrebbe causare anche anomalie a scapito della materia grigia cerebrale. Uno studio condotto da Zhou e colleghi ha cercato di verificare i possibili cambiamenti nella densità della materia grigia attraverso un'indagine di morfometria basata su voxel (VBM) su immagini di risonanza magnetica strutturale ad alta risoluzione. L'analisi è stata condotta su giovani diciassettenni distinti in due gruppi, il primo composto di 18 soggetti affetti da IAD, il secondo di 15 soggetti sani. Le scansioni di risonanza magnetica strutturale ad alta risoluzione sono state analizzate utilizzando la VBM per confrontare la densità della materia grigia nei due gruppi. Dal confronto è emerso che gli adolescenti affetti da dipendenza da Internet mostravano una minore densità della materia grigia nel lato sinistro della corteccia cingolata anteriore, della corteccia cingolata posteriore, dell'insula e del giro linguale, rispetto ai coetanei del gruppo di controllo.

Figura 5 - Riduzione della materia grigia osservata nella corteccia cingolata anteriore sinistra (A), nella corteccia cingolata posteriore sinistra (B), nell'insula sinistra (C), nel giro linguale (D), in adolescenti con IAD. Fonte: Zhou Y. et al., 2011.



Le regioni cerebrali dove è stata individuata una riduzione della materia grigia sono state concettualmente collegate alle aree cerebrali responsabili di modulare il comportamento emotivo. Sebbene non si conosca l'esatto cambiamento istologico, alcuni studi hanno suggerito i correlati istopatologici di queste riduzioni di volume di materia grigia, che includono la perdita di contatti sinaptici, un aumento della densità neuronale, e una riduzione nelle cellule gliali e nei marcatori gliali. Gli autori ipotizzano quindi che la variazione volumetrica osservata nella corteccia cingolata anteriore sinistra, nella corteccia cingolata posteriore sinistra e nell'insula dovrebbe influenzare il funzionamento di queste aree, spiegando le caratteristiche cliniche psicologiche degli adolescenti con IAD e i loro disturbi comportamentali ed emotivi.

Anomalia microstrutturali della materia bianca e atrofia della materia grigia (studio di VBM e DTI)

Oltre a modifiche della materia grigia, si ritiene che la dipendenza da Internet possa alterare l'integrità microstrutturale delle principali vie neurali, in relazione alla durata della dipendenza. Inoltre, una dipendenza a lungo termine provocherebbe anomalie cerebrali strutturali che sarebbero associate a disturbi funzionali nel controllo cognitivo in soggetti con IAD (Young K. 1998, Ko C. et al., 2012).
Per verificare tale ipotesi, un recente studio condotto da Yuan e colleghi ha esaminato la morfologia cerebrale di un campione di adolescenti utilizzando tecniche di morfometria ottimizzata basata su voxel (VBM, Yuan K. et al., 2011b). Inoltre, è stata impiegata un'indagine di imaging con tensore di diffusione (DTI) per analizzare le modifiche dell'anisotropia della materia bianca. In seguito, tali misure cerebrali strutturali sono state messe in relazione con la durata della IAD. Per studiare le interazioni tra cambiamenti della materia grigia e alterazioni della materia bianca, è stata effettuata una analisi di correlazione tra anomalie dei volumi di materia grigia e valori dell'anisotropia frazionaria (FA) della materia bianca nel gruppo con IAD. Gli studenti (età media 19 anni), distinti in un gruppo con IAD e in uno di controllo, prima dell'indagine sono stati sottoposti ad un test di screening su urina per escludere l'uso di droghe.

Riduzione della materia grigia in differenti regioni cerebrali

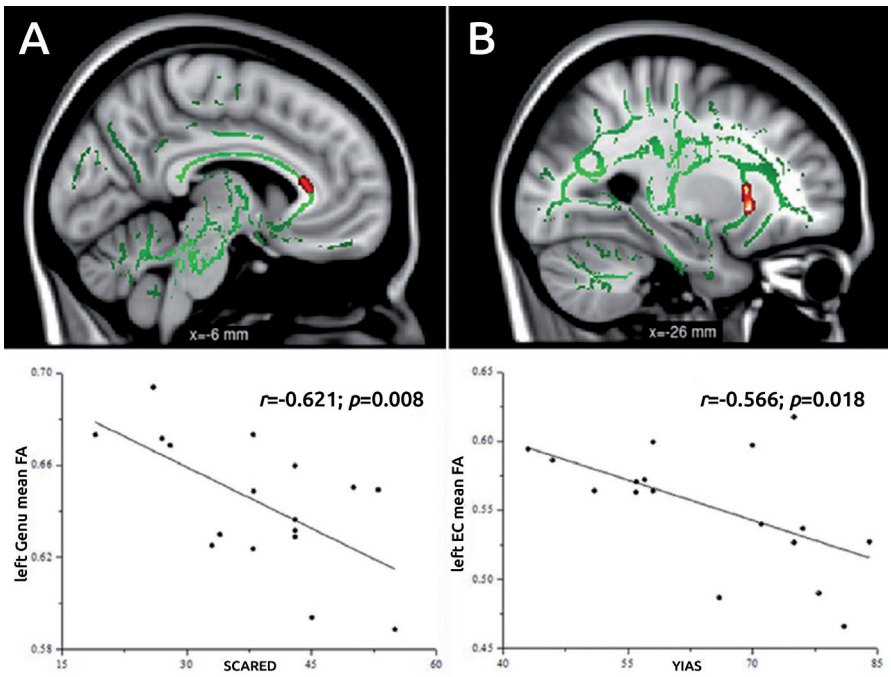
Dal confronto della VBM di soggetti con IAD e soggetti di controllo è emersa una diminuzione del volume di materia grigia in differenti aree cerebrali, quali corteccia prefrontale dorso laterale bilaterale (DLPFC), area motoria supplementare (SMA), corteccia orbito frontale (OFC), cervelletto e rostro sinistro della corteccia cingolata anteriore (rACC), dopo aver escluso possibili variabili confondenti come età, sesso e volume complessivo intracranico. I volumi di materia grigia nella DLPFC destra, nel rACC sinistro e nella SMA destra risultavano correlati negativamente alla durata della dipendenza da Internet. Secondo gli autori, questi risultati dimostrano che l'atrofia cerebrale osservata in tali regioni risulta tanto più grave quanto maggiore è la persistenza della dipendenza da Internet, compromettendo la capacità di controllo cognitivo.
Esaminando i valori di FA della materia bianca in ciascun partecipante, è emerso che i soggetti con IAD riportavano valori minori in corrispondenza del giro paraippocampale destro. Recenti studi hanno dimostrato come questa area cerebrale sia coinvolta nel funzionamento della memoria di lavoro. Secondo gli autori, bassi valori di FA riscontrati nel giro paraippocampale destro dimostrerebbero come le anomalie della materia bianca sarebbero alla base dei deficit di memoria di lavoro nei soggetti con IAD. Al contrario, i valori di FA aumentavano in corrispondenza della capsula interna del limbo posteriore sinistro, che è collegato alla corteccia motoria primaria. Una possibile spiegazione è data dal fatto che i soggetti con IAD trascorrono molto tempo a giocare con i videogiochi e questo "allenamento" degli arti superiori ha modificato la struttura della materia bianca nella capsula interna, raffor-

zando la FA. Le anomalie della capsula interna possono quindi interferire con le funzioni cognitive, compromettendo le funzioni esecutive e di memoria. Infine, non è stata riscontrata alcuna correlazione significativa tra anomalie della materia grigia e della materia bianca.
In conclusione, secondo i ricercatori l'atrofia della materia grigia e i cambiamenti della FA nella materia bianca rappresenterebbero una compromissione funzionale della capacità di controllo cognitivo in persone con dipendenza da Internet (Yuan K. et al., 2011b).

Alterazioni strutturali della materia bianca

Un altro studio di imaging ha esaminato le anomalie a scapito dell'integrità della materia bianca provocate dalla dipendenza da Internet. In questo studio, Lin e colleghi hanno eseguito un'indagine DTI per evidenziare eventuali alterazioni strutturali della materia bianca in adolescenti con IAD confrontati con un gruppo di controllo (Lin F. et al., 2012). È stata inoltre esaminata la relazione tra condizioni strutturali della materia bianca e valori neurofisiologici dei soggetti con IAD. Sono stati coinvolti 17 adolescenti a cui era stata diagnosticata una dipendenza da Internet e 16 adolescenti sani; l'età dei partecipanti era compresa tra i 14-24 anni.
Al fine di localizzare eventuali anomalie della materia bianca è stata condotta un'analisi voxel-wise della anisotropia frazionaria (FA) nell'intero cervello, impiegando la metodica TBSS (tract-based spatial statistics). Inoltre, al fine di esplorare i meccanismi microstrutturali dei cambiamenti osservati nei valori di FA, è stata impiegata un'analisi VOI (volume-of-interest) per studiare le modifiche degli indici di diffusività nelle regioni che presentavano tali anomalie. Tutti i partecipanti, inoltre, sono stati sottoposti a sei differenti questionari per definire i tratti comportamentali (Young's Internet Addiction Scale (YIAS), Time Management Disposition Scale (TMDS), Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ), Barratt Impulsiveness Scale-11 (BIS), the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED), Family Assessment Device (FAD).

Figura 6 - Analisi di correlazione tra anisotropia frazionaria (FA) e misure comportamentali in adolescenti con IAD. Per facilitare la visualizzazione, le regioni che mostrano correlazioni significative (in rosso) sono state ispessite. (A) I valori FA nel ginocchio sinistro del corpo calloso correlano negativamente con il test SCARED (r = -0,621, p = 0,008). (B) I valori FA nella capsula esterna sinistra correlano negativamente con la scala di Young sulla dipendenza da Internet (YIAS) (r = -0,566, p = 0,018). Fonte: Lin F. et al., 2012.



Dall'analisi è emerso che gli adolescenti con IAD avevano una FA significativamente inferiore rispetto al gruppo di controllo, in particolare nella regione orbito frontale bilaterale, nel corpo calloso, nel cingolo anteriore bilaterale, nel fascicolo fronto-occipitale inferiore, nella corona radiata e nelle capsule interne ed esterne. Non sono state riscontrate regioni cerebrali con valori di FA più bassi nel gruppo di controllo rispetto al gruppo con IAD. Questi risultati, secondo i ricercatori, forniscono evidenze scientifiche del danneggiamento dell'integrità della materia bianca. L'analisi VOI ha mostrato che la riduzione di FA osservata nei soggetti con IAD è principalmente il risultato di un aumento della diffusività radiale, indice quantitativo di integrità micro strutturale. Inoltre, i risultati dell'analisi di correlazione hanno evidenziato che i valori di FA nel ginocchio sinistro del corpo calloso erano negativamente correlati al test SCARED sui disturbi emotivi correlati all'ansia. Infine, i valori di FA nella capsula esterna sinistra erano negativamente correlati al test YIAS che misurava il grado di dipendenza da Internet (Figura 6).
In conclusione, secondo i ricercatori questi risultati suggeriscono che l'integrità della materia bianca possa rappresentare un nuovo potenziale target per il trattamento della dipendenza da Internet. La FA dovrebbe invece essere utilizzata come biomarker in grado di spiegare i meccanismi neurali alla base delle lesioni della materia bianca o per valutare l'efficacia di specifici interventi precoci in persone affette da IAD (Lin F. et al., 2012).

## Conclusioni

Gli studi di neuroimaging hanno contribuito significativamente alla identificazione delle aree cerebrali che vengono coinvolte e alterate dalla dipendenza da Internet, permettendo una maggiore comprensione degli effetti sul cervello di questa patologia. Considerando i risultati degli studi esaminati in questo capitolo, emerge come la dipendenza da Internet comporti cambiamenti strutturali e funzionali a scapito di regioni cerebrali coinvolte nei processi emotivi, decisionali, di attenzione esecutiva e di controllo cognitivo. Inoltre, i ricercatori suggeriscono che la IAD condivida meccanismi neurobiologici comuni ad altre forme di dipedenza. Infatti, grazie agli studi di neuroimaging è stato possibile individuare in persone affette da IAD anomalie strutturali e funzionali simili a quelle identificate nella dipendenza da sostanze e nella dipendenza comportamentale (Yuan K. et al., 2011a).
Questi metodi non invasivi svolgono un ruolo importante nella comprensione dei meccanismi neurobiologici alla base della IAD, fornendo indicazioni utili ai fini del trattamento della dipendenza da Internet.

# Bibliografia


1. Young K. (1998) Internet addiction: The emergence of a new clinical disorder. Cyberpsychol Behav, 1:237-244.
2. Young K., The Center for Internet Addiction, http://www.netaddiction.com (16 maggio 2012).
3. Young K., Pistner M., O 'Mara J., Buchanan J. (2000), Cyber-Disorders: The Mental Health Concern for the New Millennium, CyberPsychology & Behavior, 3(5), 475-479.
4. Flisher C. (2010) Getting plugged in: An overview of Internet addiction. J Paediatr Child Health, 46:557-9.
5. Yuan K., Qin W., Liu Y., Tian J. (2011a), Internet addiction Neuroimaging findings, Communicative & Integrative Biology 4:6, 637-639.
6. Ko C-H, Yen J-Y, Yen C-F et al. (2012), The association between Internet addiction and psychiatric disorder: A review of the literature, European Psychiatry 27(1):1-8.
7. Sim T., Gentile D.A., Bricolo F. et al. (2012) A conceptual review of research on the pathological use of computers, video games, and the Internet, Int J Ment Health Addiction, DOI: 10.1007/s11469-011-9369-7.
8. Sun DL, Chen ZJ, Ma N et al. (2009), Decision-making and prepotent response inhibition functions in excessive internet users, CNS spectrums, 14(2):75–81.
9. Block JJ (2008), Issues for DSM-V: internet addiction, American Journal of Psychiatry,165(3):306–307.
10. Shapira NA, Goldsmith TD, Keck PE, U. M. et al. (2000), Psychiatric features of individuals with problematic internet use, Journal of Affective Disorders, 57(1):267–272.Ko C-H, Liu G-C, Yen J-Y et al. (2011), Brain correlates of craving for online gaming under cue exposure in subjects with Internet gaming addiction and in remitted subjects, Addiction Biology.
11. Ko C.H., Liu G.C., Hsiao S. et al. (2009), Brain activities associated with gaming urge of online gaming addiction, J Psychiatr Res, 43(7):739-747.
12. Han DH, Bolo N, Daniels MA et al. (2011), Brain activity and desire for Internet video game play, Comprehensive Psychiatry, 52:88–95.
13. Franken IHA (2003), Drug craving and addiction: integrating psychological and neuropsychopharmacological approaches. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 27:563-579.
14. Dong G, Huang J, Du X (2011), Enhanced reward sensitivity and decreased loss sensitivity in Internet addicts: An fMRI study during a guessing task, J Psychiatr Res, 45:1525-1529.
15. Liu J, Gao XP, Osunde I et al. (2010), Increased regional homogeneity in internet addiction disorder: a resting state functional magnetic resonance imaging study, Chin Med J 123(14):1904-1908.
16. DU W, Liu J, Gao X et al. (2011), Functional magnetic resonance imaging of brain of college students with internet addiction, Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2011 Aug;36(8):744-9.
17. Park H.S., Kim S.H., Bang S.A. et al. (2010) Altered Regional Cerebral Glucose Metabolism in Internet Game Overusers: A 18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Study, CNS Spectr, 15(3):159-166.
18. Kim S.H., Baik S.H., Park C.S. et al. (2011), Reduced striatal dopamine D2 receptors in people with Internet addiction, Neuroreport 22(8):407–411.
19. Potenza M.N. (2006) Should addictive disorders include non-substance related conditions? Addiction, 101:142–151.
20. Hou H, Jia S, Hu S et al. (2012), Reduced Striatal Dopamine Transporters in People with Internet Addiction Disorder, Journal of Biomedicine and Biotechnology, vol. 2012, Article ID 854524, 5 pages.
21. Zhou Y, Lin F-C, Du Y-S et al. (2011), Gray matter abnormalities in Internet addiction: A voxel-based morphometry study, European Journal of Radiology 79:92–95.
22. Yuan K, Qin W, Wang G, Zeng F, Zhao L, et al. (2011b) Microstructure Abnormalities in Adolescents with Internet Addiction Disorder. PLoS ONE 6(6): e20708.
23. Lin F, Zhou Y, Du Y et al. (2012), Abnormal White Matter Integrity in Adolescents with Internet Addiction Disorder: A Tract-Based Spatial Statistics Study, PLoS ONE 7(1): e30253.

# 2.10.2 Anomalie microstrutturali in adolescenti con dipendenza da Internet

Kai Yuan[1], Wei Qin[1], Guihong Wang[1,2], Fang Zeng[3], Liyan Zhao[4], Xuejuan Yang[1], Peng Liu[1], Jixin Liu[1], Jinbo Sun[1], Karen M. von Deneen[1], Qiyong Gong[5], Yijun Liu[6], Jie Tian[1,7]

[1] School of Life Sciences and Technology, Life Sciences Research Center, Xidian University, Xi'an, Shaanxi, China
[2] Department of Applied Mathematics, Xidian University, Xi'an, Shaanxi, China
[3] The 3rd Teaching Hospital, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan, China
[4] National Institute on Drug Dependence, Peking University, Beijing, China
[5] Department of Radiology, The Center for Medical Imaging, Huaxi MR Research Center (HMRRC), West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China
[6] Departments of Psychiatry and Neuroscience, McKnight Brain Institute, University of Florida, Gainesville, Florida, United States of America
[7] Institute of Automation, Chinese Academy of Sciences, Beijing, China

Abstract

Secondi studi recenti, il disturbo da Dipendenza da Internet (IAD) è associato ad anomalie strutturali della sostanza grigia cerebrale. Tuttavia, non sono numerosi gli studi che hanno indagato sugli effetti della dipendenza da web sull'integrità microstrutturale delle principali vie nervose neuronali, e quasi nessun autore ha valutato il rapporto esistente tra alterazioni microstrutturali e durata della dipendenza da Internet.

Abbiamo studiato la morfologia cerebrale di adolescenti affetti da IAD (N = 18) mediante morfometria voxel-based ottimizzata (VBM), e immagini del tensore di diffusione (DTI) per l'analisi delle variazioni dell'anisotropia frazionaria (FA) della sostanza bianca in relazione alla durata della IAD. Dallo studio sono emerse molteplici alterazioni strutturali del cervello nei soggetti affetti da IAD. I risultati VBM, in particolare, indicano la diminuzione volumetrica della sostanza grigia nella corteccia prefrontale dorsolaterale bilaterale (DLPFC), nell'area motoria supplementare (SMA), nella corteccia orbitofrontale (OFC), nel cervelletto e nella corteccia cingolata anteriore rostrale sinistra (rACC). L'analisi DTI ha rivelato un incremento del valore di FA nella capsula interna del braccio posteriore sinistro (PLIC) e un decremento del valore di FA del giro paraippocampale destro (PHG). I volumi di DLPFC, rACC, SMA, e le variazioni dei valori FA del PLIC mostrano una correlazione significativa con la durata della dipendenza da Internet nei soggetti adolescenti affetti da IAD.

I risultati dello studio suggeriscono che una dipendenza da Internet di lunga durata può causare alterazioni cerebrali strutturali, che a loro volta probabilmente contribuiscono alla presenza di disfunzioni croniche nei soggetti affetti da IAD. L'indagine presentata potrebbe contribuire a chiarire gli effetti potenziali della IAD sul cervello.

## 1. Introduzione

In quanto importante fase di passaggio tra l'infanzia e l'età adulta, all'adolescenza si accompagnano numerose alterazioni del processo di sviluppo psicofisico e sociale [1]. Durante la fase evolutiva si tende a trascorrere più tempo con i coetanei e con gli adulti per fare fronte al mutevole contesto sociale di appartenenza, dal quale sorgono un numero crescente di conflitti [2]. La presenza di meccanismi di controllo cognitivo ancora relativamente immaturi [3–7] fa dell'adolescenza un periodo di vulnerabilità e di adattamento [8] e può condurre a una maggiore incidenza dei disturbi affettivi e delle dipendenze tra gli adolescenti [8–10]. La dipendenza da Internet, uno tra i problemi di salute mentale più

comuni tra gli adolescenti cinesi, sta raggiungendo livelli di gravità sempre crescenti [11].
Negli ultimi anni, l'utilizzo di Internet si è diffuso in maniera impressionante in tutte le aree del mondo. La rete offre la possibilità di contattare a distanza altre persone e di accedere a una enorme quantità di informazioni in tutti i campi di interesse. Tuttavia, è stato dimostrato che un uso maladattivo di Internet può compromettere il benessere psicofisico individuale, causare fallimenti accademici e ridurre le prestazioni lavorative [12–18]. Per quanto non ancora codificata formalmente a livello psicopatologico, la IAD mostra una prevalenza crescente, attirando così l'attenzione degli psichiatri, degli educatori e dell'opinione pubblica. Il controllo cognitivo relativamente immaturo degli adolescenti li pone a rischio di sviluppare la IAD. Alcuni adolescenti non riescono a controllare l'utilizzo impulsivo della rete alla ricerca di novità, finendo per sviluppare una dipendenza. I dati pubblicati il 2 febbraio 2010 dalla China Youth Internet Association dimostrano che il tasso di dipendenza da Internet tra i giovani cinesi residenti in area urbana è pari al 14%, dato da mettere in relazione con la cifra totale di 24 milioni.
Nel mondo, numerosi studi sulla IAD hanno portato ad alcuni risultati interessanti [11,15,19–22]. Ko e colleghi [19] sono riusciti a individuare i substrati neurali alla base della dipendenza da gioco d'azzardo online, analizzando le aree cerebrali associate all'impulso del gioco indotto da stimoli, substrati rappresentati dalla corteccia orbitofrontale sinistra (OFC), dal nucleo accumbens destro (NAc), dalla corteccia cingolata anteriore bilaterale (ACC), dalla corteccia frontale media, dalla corteccia prefrontale dorsolaterale destra (DLPFC), e dal nucleo caudato destro. Considerata la somiglianza con il fenomeno del craving indotto da stimoli nella dipendenza da sostanze, gli autori hanno suggerito l'ipotesi di un meccanismo neurobiologico comune. Cao [11] ha rilevato che gli adolescenti cinesi affetti da IAD mostravano una maggiore impulsività rispetto ai controlli. Di recente, Dong [20] ha indagato sull'inibizione della risposta in soggetti con IAD, registrando i potenziali cerebrali legati all'evento durante l'esecuzione di un test del tipo Go/NoGo. Questi autori sono giunti alla conclusione che il gruppo IAD mostrava un'ampiezza NoGo-N2 maggiore, una maggiore ampiezza NoGo-P3 e un picco di latenza NoGo-P3 più lungo, rispetto ai soggetti normali. L'ipotesi è che i soggetti IAD abbiano una minore capacità di riconoscimento del conflitto rispetto ai soggetti di controllo; ciò significherebbe che i soggetti IAD devono compiere uno sforzo cognitivo maggiore per portare a termine il compito inibitorio nella fase avanzata. Inoltre, i soggetti IAD si sono dimostrati meno efficienti nell'elaborare le informazioni e con un controllo cognitivo più basso [20]. Alcuni ricercatori hanno riscontrato nei soggetti con IAD anche deficit della sostanza grigia [21] e anomalie nella fase di riposo [22], e una minore densità della sostanza grigia nell'ACC sinistra, nella corteccia cingolata posteriore sinistra (PCC), nell'insula sinistra e nella circonvoluzione linguale sinistra, e una maggiore omogeneità regionale (ReHo) nella circonvoluzione cingolata destra, nel paraippocampo bilaterale e in alcune altre regioni cerebrali.
Purtroppo al momento non disponiamo di una terapia standardizzata per la IAD. I clinici cinesi hanno adottato soluzioni quali orari regimentati, disciplina rigorosa ed elettroshock, che hanno acquisito un certa notorietà [13]. La definizione di metodi efficaci di intervento e di terapia per la IAD richiederà in primo luogo una chiara comprensione dei meccanismi che sono alla base di questa patologia. Tuttavia, ben pochi studi hanno riferito di anomalie della sostanza bianca negli adolescenti affetti da IAD. La conoscenza delle anomalie cerebrali a carico della sostanza grigia e bianca e l'associazione tra tali anomalie e le funzioni cognitive nei soggetti IAD può aiutare a individuare possibili terapie farmacologiche per questa patologia. I progressi delle tecniche di neuroimaging ci offrono dei sistemi ideali per condurre indagini in questo senso [23–27]. In questo studio abbiamo analizzato la

morfologia del cervello di adolescenti affetti da IAD mediante morfometria voxel-based ottimizzata (VBM) e immagini RM delle variazioni dell'anisotropia frazionaria (FA) della sostanza bianca acquisite con tecnica DTI, collegando i risultati ottenuti alla durata della IAD. Studi precedenti avevano già concluso che i soggetti IAD mostravano un deficit di controllo cognitivo, ed è stato quindi ipotizzato che una dipendenza di lunga durata avrebbe potuto sfociare in alterazioni cerebrali strutturali, a loro volta associate a deficit funzionali del controllo cognitivo [15,16,20,28]. In quest'ottica, le anomalie strutturali di talune regioni cerebrali avrebbero dovuto presentare una correlazione con la durata della dipendenza da Internet.

## 2. Materiali e metodi

Tutte le procedure adottate per la ricerca sono state approvate dal Sottocomitato per gli Studi sull'Uomo del West China Hospital, in conformità con i requisiti della Dichiarazione di Helsinki.

Soggetti partecipanti

In base ai criteri del Questionario di Young per la diagnosi della dipendenza da Internet (YDQ), nella versione modificata di Beard e Wolf [16,29], sono stati arruolati nello studio diciotto studenti universitari con IAD (12 maschi, età media=19,4±3,1 anni; scolarità=13,4 ±2,5 anni).

Questionario per la diagnosi di dipendenza da Internet

I criteri YDQ [16] prevedevano otto risposte affermative o negative alle seguenti domande: (1) Ti definiresti "assorbito" da Internet (ripensa all'ultima tua sessione on-line o alla prossima sessione on-line che hai programmato)? (2) Provi un senso di soddisfazione quando aumenta il tempo che passi online? (3) Ti è capitato spesso di non riuscire a tenere sotto controllo, di ridurre o di interrompere l'uso di Internet? (4) Ti senti nervoso, emotivamente instabile, depresso o permaloso quando cerchi di ridurre o di smettere di usare Internet? (5) Ti capita di restare online più a lungo di quanto avevi programmato? (6) Hai mai corso il rischio di compromettere una relazione sociale importante, un lavoro, un'opportunità di formazione o di carriera a causa di Internet? (7) Hai mai mentito ai tuoi familiari, al tuo terapeuta o ad altri, per nascondere il tuo reale coinvolgimento con Internet? (8) Ti servi di Internet come di un mezzo per sfuggire ai problemi o alleviare l'ansia (ad esempio l'ansia causata dal senso di incapacità, di colpa, o dalla depressione)?
Tutte le domande del questionario erano state tradotte in lingua cinese. Young sosteneva che cinque o più risposte affermative sono indicative di una dipendenza da Internet [16]. Successivamente, Beard e Wolf hanno modificato i criteri [29], e i soggetti che rispondevano affermativamente alle domande da 1 a 5 e ad almeno una delle restanti tre domande venivano classificati come dipendenti da Internet, e questo è stato il metodo adottato per lo screening dei partecipanti al presente studio. La dipendenza rappresenta un processo graduale, e di conseguenza ci siamo proposti di indagare l'eventuale presenza di modifiche lineari nella struttura cerebrale. La durata del disturbo è stata stimata mediante diagnosi retrospettiva. Ai soggetti è stato chiesto di ricordare lo stile di vita che conducevano all'inizio della loro dipendenza da Internet. Per confermare la diagnosi di dipendenza, essi sono stati nuovamente testati in base ai criteri YDQ, nella versione di Beard e Wolf. L'affidabilità delle autodichiarazioni è stata anch'essa confermata, mediante colloqui telefonici con i genitori dei soggetti partecipanti.
I soggetti IAD trascorrevano 10,2±2,6 ore al giorno giocando online. I giorni di utilizzo di

Internet erano 6,3±0,5 alla settimana. Queste informazioni sono state verificate anche tramite i compagni di stanza e di studio dei soggetti IAD, i quali spesso ripetevano di trascorrere molte ore online durante la notte, disturbando così la vita degli altri, a dispetto delle possibili conseguenze di tale comportamento. Allo studio hanno preso parte anche diciotto soggetti sani di controllo, comparabili per età e sesso (p>0,01) (12 maschi, età media =19,5±2,8 anni, scolarità 13,3± 2,0 anni) senza anamnesi familiare o personale di disturbi psichiatrici. Alla luce dei risultati di un precedente studio [19], sono stati selezionati controlli sani che trascorrevano meno di 2 ore al giorno su Internet. Anche i controlli sani sono stati testati con i medesimi criteri YDQ, come modificati da Beard e Wolf, per confermare che soffrissero di IAD. Tutti i partecipanti selezionati e arruolati erano di madrelingua cinese, non avevano mai fatto uso di sostanze illecite, ed erano destrorsi. Prima di acquisire le immagini MRI, tutti i soggetti sono stati sottoposti a esame delle urine, per escludere l'uso di sostanze. I criteri di esclusione, per entrambi i gruppi erano: (1) presenza di un disturbo neurologico; (2) uso di alcol, nicotina o droghe; (3) per le donne, stato di gravidanza o periodo mestruale; (4) qualsiasi patologia organica, come tumore cerebrale, epatite o epilessia, verificata mediante valutazione clinica e cartelle mediche. Inoltre, sono state impiegate la scala di autovalutazione dell'ansia (SAS) e quella per l'autovalutazione della depressione (SDS) per accertare lo stato emotivo di tutti i partecipanti nel giorno di acquisizione delle immagini. Tutti i pazienti e i controlli sani hanno fornito per iscritto il loro consenso informato. Dati demografici più particolareggiati sono riportati nella Tabella 1.

Tabella 1 - Dati demografici dei soggetti con dipendenza da Internet (IAD) e dei soggetti sani di controllo.

| | IAD N=18 | Controlli N=18 | Valori P |
|---|---|---|---|
| Età (anni) | 19,4±3,1 | 19,5±2,8 | >0,05 |
| Istruzione (anni) | 13,4±2,5 | 13,3±2.0 | >0,05 |
| Durata IAD (mesi) | 34,8±8.5 | N/A | N/A |
| Ore di uso di Internet (/giorno) | 10,2±2,6 | 0,8±0,4 | ** |
| Giorni di uso di Internet (/settimana) | 6,3±0,5 | 1,6±0,8 | ** |
| Punteggio SAS | 28,8±5,3 | 27,4±4,8 | >0,05 |
| Punteggio SDS | 43,2±8,9 | 28,5±5,2 | * |

*: p<0,05 **: p<0,005

## 3. Metodologia e analisi dei dati

Parametri di scansione

Le immagini sono state acquisite con scanner Siemens 3T (Allegra; Siemens Medical System) presso il Centro di Ricerca MR Huaxi del West China Hospital dell'Università di Sichuan, Chengdu, Cina. Per l'esame è stata utilizzata una bobina di rilevazione magnetica standard e cuscinetti ritentivi per ridurre al minimo i movimenti del capo e diminuire il rumore della scansione. Le sequenze di immagini sono state ottenute mediante imaging pesato in diffusione con sequenze di impulsi ultrarapide (echo-planar imaging), in allineamento con il piano commissurale antero-posteriore. Le immagini DTI sono state acquisite in base a due valori medi. I gradienti di sensibilizzazione in diffusione sono stati applicati lungo 30 direzioni non lineari (b=1000 s/mm2) unitamente a immagini non pesate in diffusione (b=0s/mm2). I parametri utilizzati sono stati: 45 sezioni continue, con un spessore di

3mm e senza gap, campo di vista=2406240 mm2, tempo di ripetizione/echotime=6800/93 ms, matrice di acquisizione=1286128. Inoltre, le immagini assiali tridimensionali T1-pesate sono state ottenute in base ai seguenti parametri: TR=1900 ms; TE=2,26 ms; flip angle=90; risoluzione matrice in piano =256 x 256; sezioni=176; campo di vista=256 mm; dimensioni voxel=1x1x1 mm.

Metodica VBM

I dati strutturali sono stati elaborati con protocollo FSL-VBM [30,31] con software FSL 4.1 [32]. In una prima fase sono state estratte tutte le immagini T1 con strumento (BET) [33]. Successivamente è stata eseguita una segmentazione di tipo tissutale, mediante strumento FMRIB (FAST) V4.1 [34]. Le immagini dei volumi parziali di sostanza grigia sono state successivamente normalizzate con spazio standard MNI152 con lo strumento di registrazione lineare di immagini FMRIB [35,36], seguito da una registrazione non lineare mediante lo strumento FNIRT [37,38], che utilizza un modello matematico b-spline per la correzione della distorsione di campo [39]. Le immagini così ottenute sono state utilizzate per calcolare i valori medi necessari per creare un modello specifico per lo studio in corso, in cui le immagini iniziali della sostanza grigia venivano successivamente ri-registrate in modo non lineare. Il protocollo ottimizzato introduceva una modulazione per la contrazione/espansione dovuta alla componente non lineare della trasformazione: ciascun voxel dell'immagine della sostanza grigia registrata veniva diviso per la Matrice Jacobiana della distorsione del campo. Infine, allo scopo di selezionare lo smoothing ottimale, tutte e 32 le immagini modulate e normalizzate dei volumi della sostanza grigia sono state sottoposte a smoothing mediante filtri gaussiani anisotropi di dimensioni crescenti (sigma=2,5, 3, 3,5 e 4 mm, corrispondenti rispettivamente a 6, 7, 8 e 9.2 mm FWHM). Le variazioni regionali della sostanza grigia sono state valutate con analisi non parametrica delle permutazioni, con 5000 permutazioni casuali [40]. L'analisi delle covarianza (ANCOVA) è stata eseguita assumendo come covariate l'età, il sesso e il volume intracranico totale. Il volume intracranico totale è stato calcolato sommando i volumi della sostanza grigia, della sostanza bianca e del liquor cerebrospinale ottenuti in base alle segmentazioni FSL BET. Di recente, Dong ha osservato che i livelli di ansia e di depressione risultavano, in alcuni studenti universitari, significativamente più elevati dopo l'insorgenza della dipendenza e, avendo ipotizzato che potesse trattarsi di un effetto della IAD, non ha incluso i punteggi SAS e SDS tra le variabili confondenti [41]. La correzione per i confronti multipli è stata eseguita con sogliatura cluster-based, con una soglia iniziale arbitraria pari a $t = 2,0$. I risultati ottenuti sono stati considerati significativi per $p < 0.05$. Per le regioni in cui i soggetti IAD mostravano volumi di sostanza grigia significativamente diversi dai controlli, tali volumi sono stati estratti, ne è stato calcolato il valore medio e valutata la regressione in rapporto alla durata della dipendenza da Internet.

Metodica DTI

Per ciascun voxel è stato calcolato il valore di FA, che rispecchia il grado di anisotropia all'interno di quel determinato voxel (intervallo 0-1, dove i valori più bassi stanno ad indicare una maggiore diffusione isotropa e una minore coerenza, mentre i valori più elevati indicano la dipendenza direzionale del moto browniano, dovuta ai tratti di sostanza bianca) [42]. I valori di FA sono stati computati mediante software FDT in FSL 4.1 [32]. In primo luogo, è stata effettuata la correzione per le correnti di vortice e per i movimenti del capo, mediante registrazione affine sul primo volume non pesato in diffusione di ciascun soggetto. Le immagini FA sono state create mediante fitting del tensore di diffusione ai dati di diffusione grezzi, dopo l'estrazione, utilizzando BET [33]. Successivamente è stata eseguita una analisi statistica per singoli voxel dei dati FA, con la componente V1.2 per la statistica

spaziale tract-based (TBSS) del software FSL [43,44]. Le immagini FA di tutti i soggetti (IAD e controlli sani) sono state riallineate in un'immagine spaziale standard FMRIB58_FA FNIRT [37,38] utilizzando un modello matematico b-spline per la correzione della distorsione di campo della registrazione [39]. A questo punto è stata creata l'immagine FA media, assottigliandola per creare lo scheletro della FA media (soglia 0,2) rappresentativa dei centri di tutti i tratti comuni del gruppo. A questo punto, i dati di FA allineati di ciascun soggetto sono stati riproiettati su questo scheletro. Le variazioni della sostanza bianca sono state valutate con test parametrico permutation-based [40], con 5000 permutazioni casuali. È stata eseguita un'analisi ANCOVA assumendo età e sesso come covariate. La correzione per confronti multipli è stata eseguita con tecnica di sogliatura cluster-based, con una soglia arbitraria iniziale t=2,0. I risultati venivano considerati significativi per p<0,05. Per i cluster in cui i soggetti IAD mostravano valori FA significativamente diversi rispetto ai controlli, tali valori sono stati estratti, ne è stata calcolata la media ed è stata analizzata la regressione in rapporto alla durata della dipendenza.

Interazioni tra anomalie della sostanza grigia e anomalie della sostanza bianca

Per analizzare le interazioni esistenti tra anomalie della sostanza grigia e della sostanza bianca, è stata eseguita una analisi delle correlazioni tra i volumi di sostanza grigia anomali e i valori FA della sostanza bianca nel gruppo dei soggetti IAD.

## 4. Risultati

Risultati della metodica VBM

Le variazioni regionali del volume della sostanza grigia sono state valutate con tecnica non parametrica, mediante VBM ottimizzata. La correzione per confronti multipli è stata eseguita mediante sogliatura cluster-based. Il confronto VBM tra i soggetti IAD e i controlli sani corrispondenti evidenziava una diminuzione del volume di sostanza grigia in diversi cluster, ovvero la DLPFC bilaterale, l'area motoria supplementare (SMA), la OFC, il cervelletto e l'ACC rostrale sinistra (rACC), una volta corretti i valori per le potenziali variabili confondenti quali età, sesso e volume intracranico totale. I volumi della sostanza grigia della DLPFC destra, della rACC sinistra e della SMA destra mostravano una correlazione negativa con i mesi di dipendenza da Internet (r1=-0,7256, p1<0,005; r2 =-0,7409, p2<0,005; r3=-0,6451, p3<0,005). Nessuna regione cerebrale presentava volumi di sostanza grigia superiori rispetto a quelli dei soggetti sani, come indicato in Figura 1 e Tabella 2.

Risultati della metodica DTI

Per quanto concerne i risultati dell'analisi eseguita con metodica DTI, la correzione per confronti multipli è stata eseguita mediante sogliatura cluster-based. I risultati TBSS ottenuti rivelavano un incremento dei valori di FA (IAD: 0,78±0,04; controlli: 0,56±0.02) nella capsula interna del braccio posteriore sinistro (PLIC) nei soggetti IAD rispetto ai controlli sani e valori di FA ridotti (IAD: 0,31±0,04; controlli: 0,48±0,03) nella sostanza bianca all'interno del giro paraippocampale destro (PHG), come indicato nella Figura 2 e nella Tabella 2. Inoltre, la FA tendeva a correlarsi positivamente con la durata della dipendenza da Internet nel PLIC sinistro (r=0,5869, p<0,05), mentre non si osservava alcuna correlazione significativa tra la FA della circonvoluzione ippocampale destra e la durata della dipendenza da Internet.

Interazioni tra le anomalie della sostanza grigia e della sostanza bianca

L'analisi delle interazioni tra i volumi della sostanza grigia e i valori di FA della sostanza bianca, nel gruppo di soggetti IAD, non ha evidenziato alcuna correlazione significativa tra le due misure.

Figura 1 - Risultati dell'analisi VBM. A. Immagini della riduzione volumetrica della sostanza grigia nei soggetti IAD, (1-p) p-value corretto. L'immagine di fondo rappresenta il template cerebrale MNI152_ T1_1mm_ standard nel sistema FSL. B. Correlazione negativa tra i volumi di sostanza grigia in DLPFC, rACC e SMA e la durata della dipendenza da Internet. doi:10.1371/journal.pone.0020708.g001.

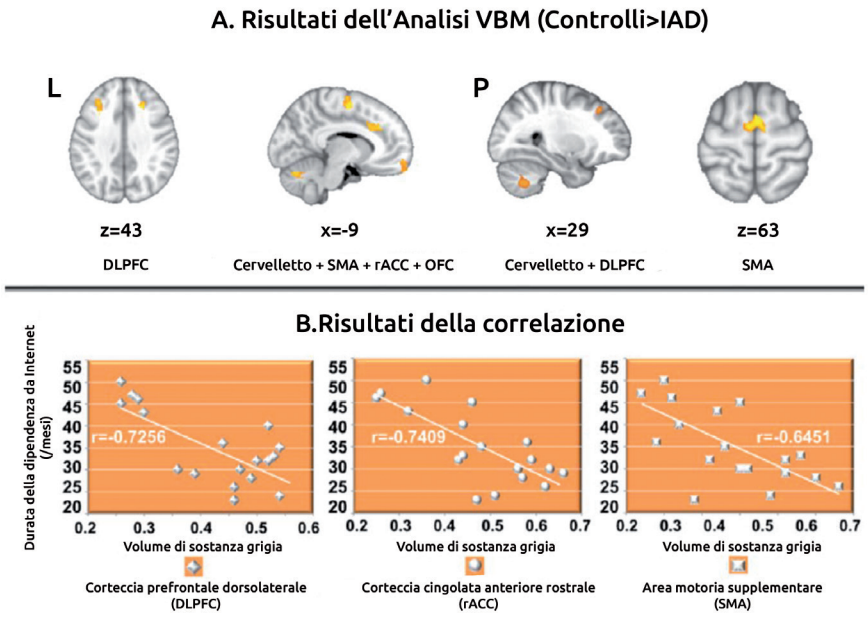



Tabella 2 - Regioni che hanno evidenziato la presenza di anomalie nel volume di sostanza grigia e nel valore di FA (anisotropia frazionale) nei soggetti Internet dipendenti (IAD) e nei soggetti sani di controllo (p<0,05, valore corretto).

| Regione | Lato | Coordinate MNI | | | *P*-value corretto |
|---|---|---|---|---|---|
| | | x | y | z | |
| Risultati VBM (CON>IAD) | | | | | |
| DLPFC(BA46) | S | -32 | 26 | 36 | 0,013 |
| DLPFC(BA46) | D | 27 | 29 | 37 | 0,024 |
| rACC(BA32) | S | -9 | 25 | 26 | 0,026 |
| OFC(BA11) | S | -9 | 58 | -15 | 0,027 |
| OFC(BA11) | D | 17 | 61 | - 5 | 0,016 |
| SMA(BA6) | S | - 4 | -8 | 63 | 0,031 |
| SMA(BA6) | D | 6 | -4 | 63 | 0,023 |
| Cervelletto | S | -27 | -61 | -33 | 0,022 |
| Cervelletto | D | 28 | -56 | -48 | 0,015 |
| Risultati DTI | | | | | |
| PHG(CON>IAD) | D | 22 | -38 | -1 | 0,023 |
| PLIC(CON<IAD) | S | -13 | -7 | -3 | 0,014 |

DLPFC, corteccia prefrontale dorsolaterale; rACC, corteccia cingolata rostrale anteriore; OFC, corteccia orbitofrontale; SMA, area motoria supplementare; PHG, giro ippocampale; PLIC, braccio posteriore della capsula interna; MNI, Montreal Neurological Institute; VBM, morfometria voxel-based; DTI, diffusion tensor imaging; CON, controlli; IAD; sindrome IAD; BA, area di Brodmann; S, sinistro; D, destro. doi:10.1371/journal.pone.0020708.t002

## 5. Discussione

La dipendenza da Internet si traduce, a livello individuale, in una compromissione del benessere psicologico, in risultati negativi negli studi universitari e in ridotte prestazioni lavorative tra gli adolescenti affetti da IAD [12–18]. Malgrado ciò, al momento non esistono protocolli standardizzati per il trattamento di questa patologia, ma la definizione di metodologie di intervento e di terapie efficaci per la IAD richiede innanzitutto una chiara comprensione dei meccanismi che ne sono alla base. La consapevolezza delle anomalie cerebrali strutturali legate alla IAD è indispensabile per individuare le possibili terapie farmacologiche per affrontare il problema. Nel presente studio, abbiamo evidenziato la presenza di alterazioni volumetriche della sostanza grigia e di modifiche dell'anisotropia frazionaria della sostanza bianca in adolescenti affetti da IAD. Abbiamo anche riscontrato un'associazione tra tali anomalie strutturali e la durata della dipendenza da Internet. L'ipotesi avanzata è che la IAD abbia causato modifiche strutturali cerebrali in questi adolescenti, e che tali anomalie strutturali possano essere associate ad una ridotta funzionalità del controllo cognitivo.

Risultati dell'analisi VBM

In linea con un precedente studio VBM [21], non abbiamo individuato alcuna regione encefalica che mostrasse incrementi volumetrici della sostanza grigia nei soggetti affetti da IAD. In questo gruppo, il confronto tra i volumi regionali di sostanza grigia rivelava la presenza di atrofia all'interno di diversi cluster ($p < 0.05$, valore corretto), e più specificatamente DLPFC bilaterale, SMA, cervelletto, OFC e rACC sinistra (cfr. Figura 1). Inoltre, a differenza di quanto riportato da Zhou [21], è stata rilevata una correlazione negativa tra atrofia della DLPFC destra, della rACC sinistra e della SAM destra e la durata della dipendenza. Questi risultati dimostrano che l'atrofia cerebrale a carico di DLPFC, rACC e SAM tende ad aggravarsi in relazione alla persistenza della dipendenza da Internet. A proposito della difformità tra alcuni dei riscontri di atrofia cerebrale riportati dal nostro studio e quelli riportati da studi precedenti [21], una possibile spiegazione potrebbe essere individuata nell'adozione di metodi diversi per l'elaborazione dei dati. Nel nostro studio, sono state incluse come covariate i possibili effetti confondenti di età, sesso e volume cerebrale totale, che non sono stati presi in considerazione dallo studio precedente. È dunque possibile che i differenti metodi di elaborazione abbiano dato origine a risultati diversi.

In base a precedenti studi sull'uso di sostanze, il protrarsi di una dipendenza da sostanze illecite [45,46] e da Internet [11,20] conduce a una ridotta funzionalità del controllo cognitivo. Il controllo cognitivo può essere concettualizzato come la capacità di sopprimere risposte istintive ma scorrette e di filtrare le informazioni, escludendo quelle irrilevanti, contenute in un set di stimoli, consentendo così di intraprendere le azioni adatte a risolvere compiti complessi e adeguarsi alle mutate condizioni ambientali [47]. Numerosi studi di imaging funzionale hanno rilevato che la DLPFC e la rACC sono coinvolte nel controllo cognitivo [48,49]. Diversi studi neurocognitivi hanno evidenziato che il controllo cognitivo è legato a uno specifico circuito cortico-subcorticale, comprendente la rACC e la DLPFC [50,51]. Secondo un'autorevole ipotesi sul monitoraggio dei conflitti [47,52], la presenza di risposte conflittuali viene segnalata dalla rACC, e ciò conduce al reclutamento della DLPFC, finalizzato a un maggiore controllo cognitivo nel corso dell'attività successiva. Questo ruolo fondamentale della DLPFC è stato individuato dai neuroscienziati in riferimento a processi di regolazione del controllo cognitivo di tipo top-down [53]. Recenti studi di neuroimaging hanno anche rivelato la disattivazione della rACC durante un test GO/NOGO su soggetti eroina-dipendenti [54,55] e consumatori di cocaina [45], evidenziando il ruolo

critico svolto dalla rACC ai fini del controllo cognitivo [46].
Si ritiene anche che l'OFC contribuisca al controllo cognitivo sul comportamento mirato all'ottenimento di un risultato, tramite la valutazione della significatività motivazionale degli stimoli e la selezione dei comportamenti in vista del raggiungimento del risultato desiderato [56]. L'OFC presenta ampi collegamenti con le regioni striatrali e limbiche (come l'amigdala). Di conseguenza, l'OFC è in condizione di integrare l'attività di diverse aree limbiche e subcorticali associate al comportamento motivazionale e all'elaborazione della ricompensa [57]. Alcuni studi su animali hanno dimostrato che, sia l'OFC che la corteccia prelimbica del ratto (l'omologo funzionale della DLPFC dell'uomo), potevano ostacolare l'acquisizione e le modifiche del comportamento guidato dalle circostanze tra risposta e risultato, indicando così che tali regioni possono rivelarsi determinanti per il controllo cognitivo del comportamento diretto a un risultato [56,58].
La SMA è determinante per la scelta del comportamento più appropriato, sia che si tratti di selezionare una risposta adeguata che di inibire una risposta inadeguata [59]. Alcuni ricercatori hanno osservato che compiti semplici, al pari di compiti più complessi di tipo GO/NOGO, coinvolgevano la SMA, evidenziando così il ruolo fondamentale dell'area motoria supplementare nel mediare il controllo cognitivo [46,60].
Secondo diversi studi anatomici, fisiologici e di imaging funzionale, il cervelletto partecipa alle funzioni cognitive di ordine superiore [61–64] e lesioni cerebellari discrete possono danneggiare le funzioni esecutive e la memoria di lavoro, e persino provocare modifiche della personalità, ad esempio sotto forma di comportamenti disinibiti e inappropriati. I risultati del presente studio (cfr. Figura 1) sul volume ridotto della sostanza grigia in DLPFC, rACC, OFC, SMA e nel cervelletto potrebbero, quanto meno parzialmente, essere associati con le disfunzioni del controllo cognitivo e del comportamento mirato al risultato nei soggetti con IAD [15,19,20,28], spiegando così alcuni sintomi fondamentali di questo tipo di dipendenza.

Risultati della metodica DTI

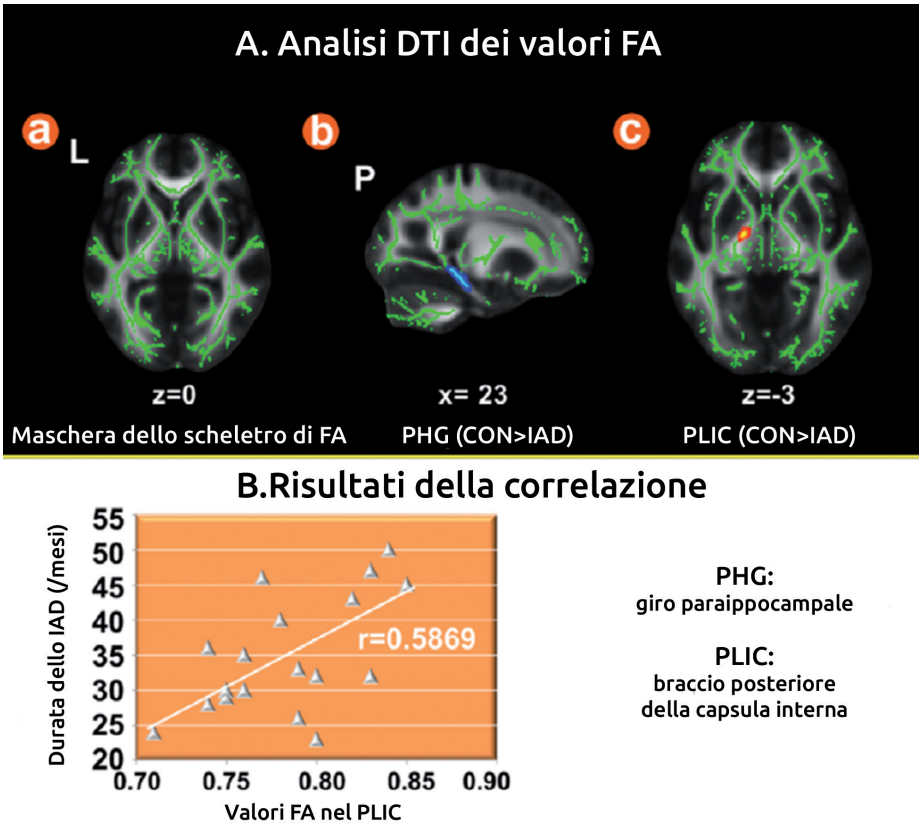
Abbiamo calcolato, per tutti i soggetti partecipanti, il valore di FA relativo a ciascun voxel di sostanza bianca, al fine di quantificare la forza di direzionalità nel tratto locale della microstruttura. L'analisi per voxel del cervello in toto rispetto allo scheletro di sostanza bianca, eseguito mediante test di permutazione e sogliatura statistica stringente, ha indicato che i soggetti IAD presentavano valori di FA inferiori in un cluster interno al giro paraippocampale destro ($p<0,05$, valore corretto). D'altro canto, la ricerca di un aumento della FA nei soggetti IAD ha dimostrato che questi ultimi presentavano valori superiori in un cluster interno al PLIC sinistro ($p<0,05$, valore corretto). Inoltre, il valore di FA del PLIC sinistro è risultato positivamente correlato alla durata della dipendenza da Internet (Figura 2).
Il PHG è una regione cerebrale che circonda l'ippocampo e svolge un ruolo importante ai fini della codifica e del recupero della memoria [65,66]. Il PHG fornisce all'ippocampo, tramite le connessioni entorinali, il principale input poli sensoriale ed è destinatario di diverse combinazioni di informazioni sensoriali [67,68] coinvolte nei processi di regolazione cognitivi ed emotivi [69].
Di recente, alcuni ricercatori hanno ipotizzato che il PHG contribuisca alla formazione e al mantenimento di informazioni collegate tra loro nella memoria di lavoro [70]. La memoria di lavoro è destinata all'immagazzinamento temporaneo e alla manipolazione on-line delle informazioni ed è determinante ai fini del controllo cognitivo [71]. Il riscontro di un valore ridotto della FA nel giro paraippocampale nei soggetti IAD ha dimostrato che proprietà anomale della sostanza bianca potrebbero rappresentare le basi strutturali dei deficit funzionali della memoria di lavoro nei soggetti IAD [19]. Di recente, Liu [72] ha riferito di un

aumento della omogeneità regionale (ReHo) nel PHG bilaterale, in studenti universitari con IAD rispetto ai controlli sani, suggerendo che i risultati rispecchiano le modifiche funzionali cerebrali, forse in riferimento al processo di ricompensa. È evidente che saranno necessari ulteriori indagini per accertare il ruolo del PHG nei soggetti IAD.

Dal punto di vista anatomico, la capsula interna costituisce una regione di sostanza bianca, localizzata all'interno del cervello, che separa il nucleo caudato e il talamo dal nucleo lenticolare, contenente gli assoni ascendenti e discendenti. Oltre alle fibre corticospinali e corticopontine, la capsula interna contiene fibre talamo-corticali e fronto-pontine [73,74]. Il braccio posteriore della capsula interna contiene fibre corticospinali, fibre sensoriali (tra cui il lemnisco medio e il sistema anterolaterale) provenienti dal resto del corpo e alcune fibre fronto-pontine [73–76]. La corteccia motoria primaria invia i propri assoni attraverso il braccio posteriore della capsula interna e svolge un ruolo fondamentale nel movimento delle dita e nella formazione delle immagini motorie [77,78]. È possibile che i valori elevati FA della capsula interna siano dovuti al fatto che i soggetti IAD trascorrono più tempo a giocare ai video games e che gli atti motori ripetitivi compiuti durante il gioco, come cliccare sul mouse e premere i tasti sulla tastiera, abbiano modificato la struttura della capsula interna. Analogamente a quanto riscontrato in altri studi, secondo cui l'allenamento può modificare le strutture cerebrali [79–81], è probabile che queste forme di allenamento prolungato possano modificare la struttura della sostanza bianca del braccio posteriore della capsula interna (PLIC). Nell'uomo, la trasmissione delle informazioni tra le regioni frontali e subcorticali del cervello, modula le funzioni cognitive di ordine superiore e i comportamenti [82,83] che si basano sul passaggio dei tratti di fibra nella sostanza bianca attraverso la capsula interna [83,84]. Ne consegue che anomalie strutturali della capsula interna potrebbero interferire con la funzione cognitiva e causare deficit della memoria e della funzione esecutiva [85].

I valori anomali dell'anisotropia frazionaria nel PLIC potrebbero incidere sul trasferimento e sull'elaborazione dei dati sensoriali e infine condurre a un deterioramento del controllo cognitivo [86,87]. Inoltre, la IAD potrebbe causare disturbi fisici come la sindrome del tunnel carpale, secchezza oculare, lombalgia e cefalea grave [88–90]. Il valore di FA anomalo del PLIC sinistro potrebbe spiegare la sindrome del tunnel carpale nella dipendenza da Internet, ma tale ipotesi andrebbe verificata mediante studi con design più sofisticati.

Figura 2 - Risultati dell'analisi DTI. A. Immagini strutturali della sostanza bianca che mostrano valori di FA anomali nei soggetti IAD, (1-p) p-value corretto. L'immagine di fondo rappresenta il template FMRIB58_FA_1mm standard nel sistema FSL. I voxel arancioni rappresentano le regioni in cui i valori FA decrescono in misura significativa nei soggetti IAD, rispetto ai controlli sani. I voxel azzurri rappresentano i valori più elevati della FA nei soggetti IAD. B. La FA del PLIC mostra una correlazione positiva con la durata della dipendenza da Internet. doi:10.1371/journal.pone.0020708.g002.




Interazioni tra anomalie della sostanza grigia e della sostanza bianca

Abbiamo analizzato le relazioni esistenti tra le alterazioni riscontrate a carico della sostanza grigia e della sostanza bianca. Sfortunatamente, tra queste due alterazioni non sono state individuate correlazioni significative. Il fenomeno sembra indicare che le modificazioni morfologiche delle due sostanze cerebrali nei soggetti IAD non siano correlate tra loro in modo lineare. Sussiste la possibilità che le anomalie della sostanza grigia siano collegate alla sostanza bianca in altri modi, tuttavia il nostro studio ha dimostrato che le caratteristiche strutturali delle due sostanze erano entrambe anomale negli adolescenti affetti da IAD.

Il nostro studio presenta alcune limitazioni. In primo luogo, laddove i risultati ottenuti indicano che le alterazioni della sostanza grigia e della sostanza bianca potrebbero essere la conseguenza di un uso eccessivo di Internet da parte dei soggetti analizzati, non si può escludere la possibilità che le differenze strutturali tra i controlli e i soggetti IAD siano la causa dell'uso eccessivo di Internet. Le caratteristiche anomale di queste regioni cerebrali legate al controllo cognitivo, riscontrate in alcuni adolescenti, li rende relativamente immaturi e facili vittime della dipendenza da Internet. Il problema della causa e delle conseguenze dovrebbe essere affrontato adottando in futuro un design sperimentale di più ampio respiro. Ad ogni modo, la nostra ipotesi è che i dati indicati dal nostro studio rappresentino piuttosto la conseguenza della IAD.

In secondo luogo, per quanto concerne la relazione tra modifiche strutturali e durata della

IAD, i mesi di dipendenza rappresentano una caratterizzazione approssimativa, basata sul ricordo dei soggetti ai quali è stato chiesto di riportare come era il loro stile di vita agli inizi della dipendenza da Internet. Per essere certi che i soggetti fossero effettivamente affetti da IAD, il test è stato ripetuto utilizzando i criteri YDQ modificati da Beard e Wolf. L'affidabilità delle informazioni auto riferite dai soggetti è stata confermata mediante colloqui telefonici con i genitori. Dato che le modifiche cerebrali strutturali, che risultano in linea con il processo di dipendenza, potrebbero essere determinanti per comprendere la patologia, è stata eseguita un'analisi della correlazione tra la durata della dipendenza e le misure strutturali del cervello. Da tali correlazioni emergono effetti cumulativi, riscontrabili nel volume ridotto di sostanza grigia nella DLPFC destra, nella SAM destra, nella rACC sinistra e in più elevati valori di FA nel PLIC sinistro. Infine, per quanto si sia ipotizzato che le anomalie volumetriche della sostanza grigia e quelle anisotropiche della sostanza bianca siano associate a un deterioramento funzionale del controllo cognitivo nei soggetti IAD, il maggiore limite del presente studio è rappresentato dalla carenza di dati quantitativi in merito a tale deficit negli adolescenti IAD. Nonostante la relazione tra tali anomalie strutturali e la durata della dipendenza da Internet sia stata verificata nel nostro studio, è necessaria una caratterizzazione dettagliata della natura delle anomalie strutturali di base nei soggetti IAD, se davvero si intende comprendere l'impatto funzionale a lungo termine di questa forma di dipendenza. In futuro, ci proponiamo di integrare i dati strutturali sin qui presentati con quelli ottenuti attraverso compiti cognitivi somministrati a soggetti IAD. Nel complesso, le modifiche dei valori della FA e le alterazioni volumetriche della sostanza grigia riportate in questo studio indicano un'alterazione cerebrale a livello microstrutturale, e tale risultato sicuramente contribuisce ad una migliore comprensione della sindrome da IAD.

## 6. Conclusioni

Abbiamo fornito evidenze che indicano la presenza di molteplici modificazioni strutturali nel cervello di soggetti con IAD. L'atrofia della sostanza grigia e le alterazioni della FA della sostanza bianca, riscontrate in alcune regioni cerebrali, mostrano una correlazione significativa con la durata della dipendenza da Internet. Tali risultati possono essere interpretati, quantomeno parzialmente, come un deterioramento funzionale del controllo cognitivo nei soggetti affetti da IAD. Le anomalie riscontrate a livello della corteccia prefrontale sono in linea con i risultati dei precedenti studi sull'uso di sostanze [23,48,80,81], e sulla scorta di tali conclusioni ipotizziamo l'esistenza di meccanismi di parziale sovrapposizione tra la IAD e l'uso di sostanze. Ci auguriamo che i risultati ottenuti possano contribuire a una migliore comprensione del disturbo da IAD, facilitandone la diagnosi e la prevenzione.

Tradotto e riprodotto ad opera della redazione dall'originale versione in inglese pubblicata in PLoS One. 2011;6(6):e20708, con il permesso dell'Editore. Titolo originale Microstructure abnormalities in adolescents with internet addiction disorder.

## Bibliografia


1. Ernst M, Pine D, Hardin M (2006) Triadic model of the neurobiology of motivated behavior in adolescence. Psychological Medicine 36: 299–312.
2. Csikszentmihalyi M, Larson R, Prescott S (1977) The ecology of adolescent activity and experience. Journal of youth and adolescence 6: 281–294.
3. Casey B, Tottenham N, Liston C, Durston S (2005) Imaging the developing brain: what have we learned about cognitive development? Trends in Cognitive Sciences 9: 104–110.
4. Casey B, Galvan A, Hare T (2005) Changes in cerebral functional organization during cognitive development. Current opinion in neurobiology 15: 239–244.
5. Ernst M, Nelson E, Jazbec S, McClure E, Monk C, et al. (2005) Amygdala and nucleus accumbens in responses to receipt and omission of gains in adults and adolescents. Neuroimage 25:1279–1291.
6. May J, Delgado M, Dahl R, Stenger V, Ryan N, et al. (2004) Event-related functional magnetic resonance imaging of reward-related brain circuitry in children and adolescents. Biological Psychiatry 55: 359–366.
7. Galvan A, Hare T, Parra C, Penn J, Voss H, et al. (2006) Earlier development of the accumbens relative to orbitofrontal cortex might underlie risk-taking behavior in adolescents. Journal of Neuroscience 26: 6885–6892.
8. Steinberg L (2005) Cognitive and affective development in adolescence. Trends in Cognitive Sciences 9: 69–74.
9. Pine D, Cohen P, Brook J (2001) Emotional reactivity and risk for psychopathology among adolescents. CNS spectrums 6: 27–35.
10. Silveri M, Tzilos G, Pimentel P, Yurgelun-Todd D (2004) Trajectories of adolescent emotional and cognitive development: effects of sex and risk for drug use. Annals of the New York Academy of Sciences 1021: 363–370.
11. Cao F, Su L, Liu T, Gao X (2007) The relationship between impulsivity and Internet addiction in a sample of Chinese adolescents. European Psychiatry 22:466–471.
12. Ko C, Yen J, Chen S, Yang M, Lin H, et al. (2009) Proposed diagnostic criteria and the screening and diagnosing tool of Internet addiction in college students. Comprehensive psychiatry 50: 378–384.
13. Flisher C (2010) Getting plugged in: An overview of Internet addiction. Journal of Paediatrics and Child Health 46: 557–559.
14. Christakis D (2010) Internet addiction: a 21 st century epidemic? BMC medicine 8: 61.
15. Chou C, Condron L, Belland J (2005) A review of the research on Internet addiction. Educational Psychology Review 17: 363–388.
16. Young K (1998) Internet addiction: The emergence of a new clinical disorder. CyberPsychology & Behavior 1: 237–244.
17. Morahan-Martin J, Schumacher P (2000) Incidence and correlates of pathological Internet use among college students. Computers in Human Behavior 16: 13–29.
18. Scherer K (1997) College life on-line: Healthy and unhealthy Internet use. Journal of College Student Development 38: 655–665.
19. Ko C, Liu G, Hsiao S, Yen J, Yang M, et al. (2009) Brain activities associated with gaming urge of online gaming addiction. Journal of psychiatric research 43: 739–747.
20. Dong G, Lu Q, Zhou H, Zhao X (2010) Impulse inhibition in people with Internet addiction disorder: electrophysiological evidence from a Go/NoGo study. Neuroscience Letters 485: 138–142.
21. Zhou Y, Lin F, Du Y, Qin L, Zhao Z, et al. (2009) Gray Matter abnormalities in Internet addiction: A voxel-based morphometry study. European Journal of Radiology;doi:10.1016/j.ejrad.2009.1010.1025.
22. Jun L, Xue-ping G, Osunde I, Xin L, Shun-ke Z, et al. (2010) Increased regional homogeneity in internet addiction disorder: a resting state functional magnetic resonance imaging study. Chinese medical journal 123: 1904–1908.
23. Yuan K, Qin W, Dong M, Liu J, Sun J, et al. (2010) Gray matter deficits and resting-state abnormalities in abstinent heroin-dependent individuals. Neuroscience Letters 482: 101–105.
24. Yuan K, Qin W, Liu J, Guo Q, Dong M, et al. (2010) Altered small-world brain functional networks and duration of heroin use in male abstinent heroindependent individuals. Neuroscience Letters 477: 37–42.
25. Yuan K, Qin W, Dong M, Liu J, Liu P, et al. (2010) Combining spatial and temporal information to explore resting-state networks changes in abstinent heroin-dependent individuals. Neuroscience Letters 475: 20–24.
26. Liu J, Liang J, Qin W, Tian J, Yuan K, et al. (2009) Dysfunctional connectivity patterns in chronic heroin users: an fMRI study. Neuroscience Letters 460:72–77.
27. Volkow N, Fowler J, Wang G (2003) The addicted human brain: insights from imaging studies. Journal of Clinical Investigation 111: 1444–1451.
28. Ko C, Hsiao S, Liu G, Yen J, Yang M, et al. (2010) The characteristics of decision making, potential to take risks, and personality of college students with Internet addiction. Psychiatry research 175: 121–125.
29. Beard K, Wolf E (2001) Modification in the proposed diagnostic criteria for Internet addiction. CyberPsychology & Behavior 4: 377–383.
30. Ashburner J, Friston K (2000) Voxel-based morphometry–the methods. Neuroimage 11: 805–821.
31. Good C, Johnsrude I, Ashburner J, Henson R, Fristen K, et al. (2001) A voxelbased morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. Neuroimage 14: 21–36.
32. Smith S, Jenkinson M, Woolrich M, Beckmann C, Behrens T, et al. (2004) Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. Neuroimage 23: 208–219.
33. Smith S (2002) Fast robust automated brain extraction. Human Brain Mapping 17: 143–155.
34. Zhang Y, Brady M, Smith S (2001) Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. IEEE Transactions on Medical Imaging 20: 45–57.
35. Jenkinson M, Smith S (2001) A global optimisation method for robust affine registration of brain images. Medical image analysis 5: 143–156.
36. Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S (2002) Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. Neuroimage 17: 825–841.

37. Andersson J, Jenkinson M, Smith S (2007) Non-linear optimisation. FMRIB Analysis Group Technical Reports: TR07JA02 from www.fmrib.ox.ac.uk/ analysis/techrep.
38. Andersson J, Jenkinson M, Smith S (2007) Non-linear registration, aka Spatial normalisation. FMRIB Analysis Group Technical Reports: TR07JA02 from www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/techrep.
39. Rueckert D, Sonoda L, Hayes C, Hill D, Leach M, et al. (2002) Nonrigid registration using free-form deformations: application to breast MR images. IEEE Transactions on Medical Imaging 18: 712–721.
40. Nichols T, Holmes A (2002) Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. Human Brain Mapping 15: 1–25.
41. Dong G, Lu Q, Zhou H, Zhao X, Miles J (2011) Precursor or Sequela: Pathological Disorders in People with Internet Addiction Disorder. PloS one 6:306–307.
42. Beaulieu C (2002) The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system–a technical review. NMR in Biomedicine 15: 435–455.
43. Smith S, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols T, et al. (2006) Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. Neuroimage 31: 1487–1505.
44. Smith S, Johansen-Berg H, Jenkinson M, Rueckert D, Nichols T, et al. (2007) Acquisition and voxelwise analysis of multi-subject diffusion data with tractbased spatial statistics. Nature Protocols 2: 499–503.
45. Kaufman J, Ross T, Stein E, Garavan H (2003) Cingulate hypoactivity in cocaine users during a GO-NOGO task as revealed by event-related functional magnetic resonance imaging. Journal of Neuroscience 23: 7839–7843.
46. Li C, Sinha R (2008) Inhibitory control and emotional stress regulation: Neuroimaging evidence for frontal-limbic dysfunction in psycho-stimulant addiction. Neuroscience & Biobehavioral Reviews 32: 581–597.
47. Botvinick M, Braver T, Barch D, Carter C, Cohen J (2001) Conflict monitoring and cognitive control. Psychological Review 108: 624–652.
48. Krawczyk D (2002) Contributions of the prefrontal cortex to the neural basis of human decision making. Neuroscience & Biobehavioral Reviews 26: 631–664.
49. Wilson S, Sayette M, Fiez J (2004) Prefrontal responses to drug cues: a neurocognitive analysis. Nature Neuroscience 7: 211–214.
50. Barber A, Carter C (2005) Cognitive control involved in overcoming prepotent response tendencies and switching between tasks. Cerebral Cortex 15: 899–912.
51. MacDonald A, Cohen J, Stenger V, Carter C (2000) Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. Science 288: 1835–1838.
52. Botvinick M, Nystrom L, Fissell K, Carter C, Cohen J (1999) Conflict monitoring versus selection-for-action in anterior cingulate cortex. Nature 402:179–180.
53. Vanderhasselt M, De Raedt R, Baeken C (2009) Dorsolateral prefrontal cortex and Stroop performance: Tackling the lateralization. Psychonomic bulletin & review 16: 609–612.
54. Forman S, Dougherty G, Casey B, Siegle G, Braver T, et al. (2004) Opiate addicts lack error-dependent activation of rostral anterior cingulate. Biological Psychiatry 55: 531–537.
55. Fu L, Bi G, Zou Z, Wang Y, Ye E, et al. (2008) Impaired response inhibition function in abstinent heroin dependents: an fMRI study. Neuroscience Letters 438: 322–326.
56. Rolls E (2000) The orbitofrontal cortex and reward. Cerebral Cortex 10:284–294.
57. Groenewegen H, Uylings H (2000) The prefrontal cortex and the integration of sensory, limbic and autonomic information. Progress in brain research 126:3–28.
58. Balleine B, Dickinson A (1998) Goal-directed instrumental action: contingency and incentive learning and their cortical substrates. Neuropharmacology 37:407–419.
59. Simmonds D, Pekar J, Mostofsky S (2008) Meta-analysis of Go/No-go tasks demonstrating that fMRI activation associated with response inhibition is taskdependent. Neuropsychologia 46: 224–232.
60. Ray Li C, Huang C, Constable R, Sinha R (2006) Imaging response inhibition in a stop-signal task: neural correlates independent of signal monitoring and post-response processing. Journal of Neuroscience 26: 186–192.
61. Raymond J, Lisberger S, Mauk M (1996) The cerebellum: a neuronal learning machine? Science 272: 1126–1131.
62. Schmahmann J, Sherman J (1998) The cerebellar cognitive affective syndrome. Brain 121: 561–579.
63. Desmond J (2001) Cerebellar involvement in cognitive function: evidence from neuroimaging. International Review of Psychiatry 13: 283–294.
64. Heyder K, Suchan B, Daum I (2004) Cortico-subcortical contributions to executive control. Acta Psychologica 115: 271–289.
65. Wagner A, Schacter D, Rotte M, Koutstaal W, Maril A, et al. (1998) Building memories: remembering and forgetting of verbal experiences as predicted by brain activity. Science 281: 1188–1191.
66. Tulving E, Markowitsch H, Craik F, Habib R, Houle S (1996) Novelty and familiarity activations in PET studies of memory encoding and retrieval. Cerebral Cortex 6: 71–79.
67. Powell H, Guye M, Parker G, Symms M, Boulby P, et al. (2004) Noninvasive in vivo demonstration of the connections of the human parahippocampal gyrus. Neuroimage 22: 740–747.
68. Burwell R (2000) The parahippocampal region: corticocortical connectivity. Annals of the New York Academy of Sciences 911: 25–42.
69. Zhu X, Wang X, Xiao J, Zhong M, Liao J, et al. (2010) Altered white matter integrity in first-episode, treatment-naive young adults with major depressive disorder: A tract-based spatial statistics study. Brain Research 1396: 223–229.
70. Luck D, Danion J, Marrer C, Pham B, Gounot D, et al. (2010) The right parahippocampal gyrus contributes to the formation and maintenance of bound information in working memory. Brain and cognition 72: 255–263.
71. Engle R, Kane M (2003) Executive attention, working memory capacity, and a two-factor theory of cognitive control. Psychology of Learning and Motivation 44: 145–199.
72. Jun L, Xue-ping G, Osunde I, Xin L, Shun-ke Z, et al. Increased regional homogeneity in internet addiction disorder: a resting state functional magnetic resonance imaging study. Chinese medical journal 123: 1904–1908.
73. Parent A, Carpenter M (1996) Carpenter's human neuroanatomy: Williams & Wilkins.

74. Wakana S, Jiang H, Nagae-Poetscher L, van Zijl P, Mori S (2004) Fiber Tract– based Atlas of Human White Matter Anatomy1. Radiology 230: 77–87.
75. Andersen R, Knight P, Merzenich M (1980) The thalamocortical and corticothalamic conections of AI, AII, and the anteriior auditory field (AFF) in the cat: Evidence ofr two largely sergregarted systems of connections. The Journal of Comparative Neurology 194: 663–701.
76. Winer J, Diehl J, Larue D (2001) Projections of auditory cortex to the medial geniculate body of the cat. The Journal of Comparative Neurology 430: 27–55.
77. Schnitzler A, Salenius S, Salmelin R, Jousm ki V, Hari R (1997) Involvement of primary motor cortex in motor imagery: a neuromagnetic study. Neuroimage 6: 201–208.
78. Shibasaki H, Sadato N, Lyshkow H, Yonekura Y, Honda M, et al. (1993) Both primary motor cortex and supplementary motor area play an important role in complex finger movement. Brain 116: 1387–1398.
79. Draganski B, Gaser C, Busch V, Schuierer G, Bogdahn U, et al. (2004) Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. Nature 427:311–312.
80. Boyke J, Driemeyer J, Gaser C, Buchel C, May A (2008) Training-induced brain structure changes in the elderly. Journal of Neuroscience 28: 7031–7035.
81. Scholz J, Klein MC, Behrens TEJ, Johansen-Berg H (2009) Training induces changes in white-matter architecture. Nature Neuroscience 12: 1370–1371.
82. Cummings JL (1993) Frontal-subcortical circuits and human behavior. Archives of neurology 50: 873–880.
83. Cummings JL (1995) Anatomic and Behavioral Aspects of Frontal-Subcortical Circuitsa. Annals of the New York Academy of Sciences 769: 1–14.
84. Albin RL, Young AB, Penney JB (1989) The functional anatomy of basal ganglia disorders. Trends in neurosciences 12: 366–375.
85. Levitt JJ, Kubicki M, Nestor PG, Ersner-Hershfield H, Westin C, et al. (2010) A diffusion tensor imaging study of the anterior limb of the internal capsule in schizophrenia. Psychiatry research 184: 143–150.
86. Werring D, Clark C, Barker G, Miller D, Parker G, et al. (1998) The structural and functional mechanisms of motor recovery: complementary use of diffusion tensor and functional magnetic resonance imaging in a traumatic injury of the internal capsule. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 65: 863–869.
87. Niogi S, Mukherjee P, Ghajar J, Johnson C, Kolster R, et al. (2008) Extent of microstructural white matter injury in postconcussive syndrome correlates with impaired cognitive reaction time: a 3T diffusion tensor imaging study of mild traumatic brain injury. American Journal of Neuroradiology 29: 967–973.
88. Young K (1999) Internet addiction: symptoms, evaluation and treatment. Innovations in clinical practice: A source book 17: 19–31.
89. Beard K (2005) Internet addiction: a review of current assessment techniques and potential assessment questions. CyberPsychology & Behavior 8: 7–14.
90. Culver J, Gerr F, Frumkin H (1997) Medical information on the Internet. Journal of General Internal Medicine 12: 466–470.

# Sezione 11

# FOOD ADDICTION

# 2.11.1 Tecniche di neuroimaging per lo studio della dipendenza da cibo: evidenze dell'alterazione del circuito della ricompensa

Catia Seri[1], Franco Alessandrini[2], Giada Zoccatelli[2], Giovanni Serpelloni[3]

[1] Sistema Nazionale di Allerta Precoce e Risposta Rapida per le Droghe, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri, Roma
[2] Servizio di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
[3] Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri, Roma

## 1. Introduzione

Introduzione

Con il termine inglese "Food Addiction" si vuole indicare un particolare tipo di dipendenza, quella da cibo, che appartiene al gruppo delle cosiddette "nuove dipendenze".
Quando si parla di ricerca nell'ambito delle dipendenze, tradizionalmente si fa riferimento alla tossicodipendenza, dipendenza cioè da sostanze quali cocaina, eroina, alcol, nicotina, ecc. La dipendenza da sostanze è caratterizzata da sintomi cognitivi, comportamentali e fisiologici - come definito dal Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-IV-TR, 2001) - indicativi che il soggetto continua a far uso della sostanza nonostante i problemi che ne derivano. Tuttavia, sussistono una varietà di altre dipendenze come ad esempio quella da gioco d'azzardo, da Internet, la dipendenza dal sesso e non ultima proprio la "food addiction", tipologie di dipendenza che risultano sempre più studiate negli ultimi anni (Zhang et al., 2011 e riferimenti in esso contenuti; Kuss DJ, Griffiths MD, 2011; Liu Y et al., 2010).
Nello specifico, per quanto riguarda la dipendenza da cibo e i disturbi dell'alimentazione, una definizione precisa ancora non esiste, tuttavia è interessante riportare che il riconoscimento di questa problematica è tale da essere stato proposto nella revisione del manuale DSM la cui versione quinta verrà lanciata nel 2013 (DSM-V).

Disturbi dell'alimentazione

I criteri per definire i Disturbi dell'Alimentazione vengono descritti in un capitolo specificato del DSM IV ed includono la Bulimia (BN) e l'Anoressia Nervosa (AN), disturbi che sono accomunati da una alterata percezione del proprio peso e della propria immagine corporea.
L'obesità come tale non è invece inclusa nella classificazione del DSM in quanto non ne è stata accertata l'associazione costante con alcuna sindrome psicologica o comportamentale. Tuttavia, quando ci sono evidenze che qualche fattore psicologico potrebbe avere un ruolo nell'eziologia o nel decorso di un particolare caso di obesità, si può ricorrere ai "Fattori Psicologici Che Influenzano le Condizioni Mediche" (DSM-IV-TR, 2001).
Esistono però i cosiddetti Disturbi dell'Alimentazione Non Altrimenti Specificati (EDNOS nella terminologia inglese che sta per "Eating Disorder Not Otherwise Specified") che includono casi analoghi alla BN e all'AN ma che non incontrano tutti i criteri diagnostici, così come ad esempio il disturbo da alimentazione incontrollata. Il "Binge Eating Disorder" (BED), come viene definito in inglese il disturbo da alimentazione incontrollata, sta sempre più assumendo le caratteristiche di un quadro clinico ben definito ed autonomo, è caratterizzato da ricorrenti episodi di abbuffate di cibo in assenza delle condotte compensatorie (ad es. vomito, assunzione di lassativi, digiuno) tipiche della bulimia nervosa e allo stato attuale nel DSM IV è incluso come EDNOS definendo anche specifici criteri diagnostici.

Chi soffre di BED può andare incontro alle stesse problematiche di salute caratteristiche dei soggetti obesi: malattie cardio-vascolari, ipertensione arteriosa, diabete mellito, alcune neoplasie.
Una variante dei BED è rappresentata dalla sindrome dei mangiatori notturni (night eating syndrome o NES). In questo caso, l'impulso alle abbuffate di cibo si manifesta durante la notte e questa condotta è caratterizzata da disturbi del ritmo circadiano sonno-veglia e da depressione (Stunkard AJ, Costello Allison K., 2003; Lundgren JD et al., 2011; Howell MJ et al., 2009) portando ad un aumento di peso nei soggetti che ne soffrono (Stunkard A et al., 2008). Infine, lo SRED (Sleep-Related Eating Disorder) è un disturbo caratterizzato da frequenti episodi di assunzione di cibo durante risvegli notturni, con o senza amnesia ed è frequentemente associato ad altri disturbi del sonno (Howell MJ et al., 2009).

### Food addiction

Da un punto di vista scientifico, la dipendenza da cibo può essere comunque definita come un problema cronico recidivante causato da diversi fattori che aumentano il craving per il cibo o per le sostanze correlate al cibo, portando ad uno stato di elevato piacere, energia o eccitazione (Zhang et al. e riferimenti in esso contenuti, 2011; Wang GJ et al., 2009; Dagher A, 2009).
Inoltre, vengono riportati riscontri clinici su casi di soggetti che riconoscono la loro dipendenza da cibo come una sorta di automedicazione per contrastare stati di umore negativo (Ifland JR et al., 2009). Una delle dipendenze da cibo più studiate è quella da carboidrati (Spring B et al., 2008; Corsica JA, Spring BJ, 2008).
Nella maggior parte dei casi di dipendenza da cibo si assiste ad una perdita del controllo della persona, portando a comportamenti impulsivi e/o compulsivi che possono derivare sia da condizioni emozionali e ambientali e che da una dipendenza psicologica da cibo (Gold MS, 1999; Volkow ND, Li TK, 2004a).

### Food addiction e obesità

La dipendenza da cibo costituisce una delle nuove ipotesi per comprendere lo sviluppo dell'obesità. L'obesità rappresenta un problema globale dell'era moderna con conseguenze anche molto gravi per la salute. Nonostante ci sia un costante dibattito sulle cause che conducono all'obesità che è attribuita prevalentemente ad una non corretta alimentazione (comportamento alimentare) come, ad esempio, il consumo di cibo cosiddetto "spazzatura", o a fattori specifici quali i tratti di personalità, stati depressivi, fattori genetici, il dibattito sull'eziologia di questa malattia è ancora aperto. La nuova ipotesi coinvolge dunque un modello di dipendenza da cibo che suggerisce che il cibo non venga assunto tanto per la sopravvivenza quanto per il piacere che da esso ne deriva (Zhang et al. e riferimenti in esso contenuti, 2011).

### Disturbi dell'alimentazione e uso di droghe negli adolescenti italiani

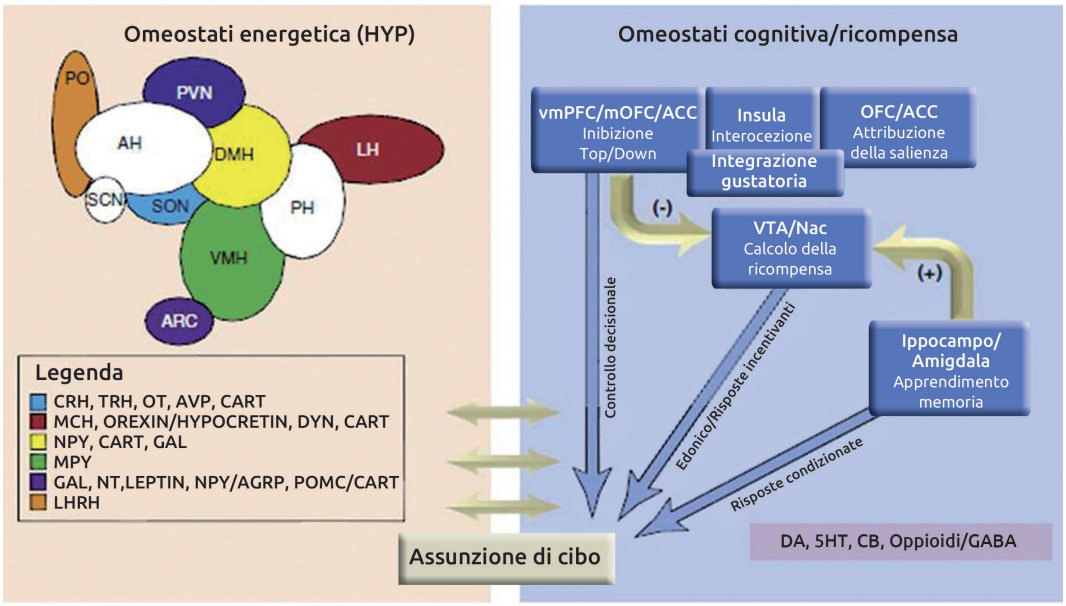
I disturbi dell'alimentazione sono dunque caratterizzati da tratti di personalità alcuni dei quali risultano comuni ai disturbi correlati all'assunzione di sostanze stupefacenti. Tra questi, la perdita di controllo e i comportamenti compulsivi. Tra i disturbi dell'alimentazione, l'obesità è una problematica di carattere sanitario che sta assumendo proporzioni allarmanti anche in Italia, specie tra i bambini e gli adolescenti.
Un recente studio italiano (Denoth F et al., 2011) ha esaminato la relazione tra disturbi del comportamento, indice di massa corporea (IBM), uso di droghe e influenza dell'ambiente socioculturale sui comportamenti compulsivi. L'indagine ha coinvolto un campione pari a 33.815 adolescenti italiani di età compresa tra i 15 e i 19 anni (dati ESPAD 2007), divisi in base all'IBM in categorie di peso (sottopeso, normopeso, sovrappeso). Dall'analisi dei dati è emerso che gli adolescenti in sovrappeso o sottopeso avevano fatto uso occasionale di

droghe più frequentemente rispetto ai coetanei normopeso. Nello specifico, l'uso occasionale di droghe è risultato superiore nei maschi (il 7,6% sottopeso e il 7,4% sovrappeso, rispetto al 6,8% delle femmine sottopeso e al 5,3% delle femmine sovrappeso). Complessivamente, nel presente studio l'uso e l'abuso di sostanze illecite o tranquillanti e sedativi senza la necessaria ricetta medica, è risultato essere tra il 20 e il 40% superiore in adolescenti con problemi di peso rispetto ai coetanei normopeso, indicando che chi soffre di disturbi dell'alimentazione può andare incontro anche ad altre problematiche di dipendenza quali l'alcolismo o l'uso di droghe (Denoth F et al; 2011).

## 2. Circuiti della ricompensa nel controllo dell'assunzione di cibo: implicazioni nell'obesità

La regolazione e il controllo dell'assunzione di cibo sono determinate da un meccanismo molto complesso di comunicazione tra numerosi neurocircuiti che in molti casi si sovrappongono tra loro e che includono circuiti della ricompensa così come dell'omeostasi, governata dall'ipotalamo (HYP). L'ipotalamo – attraverso l'azione di neuropeptidi regolatori come la leptina, la colecistochinina (CCK), la grelina, l'orexina, l'insulina e il neuropeptide Y (NPY) e attraverso l'azione (sensing) di nutrienti quali il glucosio, gli amminoacidi e gli acidi grassi – è riconosciuto essere la principale regione cerebrale deputata alla regolazione dell'assunzione di cibo ed è correlata ai requisiti calorici e nutrizionali (Volkow ND et al. 2011 e riferimenti in esso contenuti; Dietrich, M. and Horvath, T, 2009).
In particolare, il nucleo arcuato – attraverso le sue connessioni con altri nuclei ipotalamici ed extra-ipotalamici nel cervello, inclusi i nuclei del tractus solitarius – regola l'assunzione omeostatica di cibo (Coll, A.P. et al., 2007) ed è implicato nell'obesità (Figura 1, pannello di sinistra; Volkow ND et al. 2011 e riferimenti in esso contenuti).
Tuttavia, nuove evidenze scientifiche indicano che anche altri circuiti cerebrali sarebbero coinvolti nel comportamento di assunzione di cibo e nell'obesità oltre a quelli che regolano le sensazioni di fame e di sazietà (Rolls, ET, 2008). Più specificatamente, numerose aree del sistema limbico (nucleus accumbens (NAc), amigdala e ippocampo), regioni corticali cerebrali (corteccia orbitofrontale (OFC), giro cingolato (ACC) e insula) e sistemi di neurotrasmettitori (dopamina, serotonina, oppiodi e cannabinoidi) sono coinvolti come l'ipotalamo, negli effetti gratificanti del cibo (Petrovich, G.D. et al., 2005) (Figure 1, pannello di destra).
In contrapposizione, la regolazione da parte dell'ipotalamo dell'assunzione di cibo sembra contare sui neurocircuiti motivazionali e della ricompensa per modificare i comportamenti di assunzione di cibo (Volkow ND et al. 2011; Farooqi IS et al., 2007; Baicy K. et al. 2007; Passamonti L. et al., 2009).
Oltre alla dopamina sembrerebbe che anche gli oppioidi giocherebbero un loro ruolo nel mediare la gratificazione da cibo e nel promuovere l'eccessivo consumo di cibi saporiti, ma sono necessari ulteriori studi al fine di raggiungere informazioni utili a sviluppare nuovi approcci per il trattamento dell'obesità (Gosnell B and Levine A, 2009).

Figura 1 - La regolazione dell'assunzione di cibo si basa su una comunicazione multicanale tra neurocircuiti della gratificazione e omeostatici che si sovrappongono. Lo schema riporta la comunicazione tra i circuiti dell'omeostasi (ipotalamo, HYP) e quelli della ricompensa che controllano l'assunzione di cibo. L'ipotalamo è centrale per il bilanciamento energetico e numerosi suoi nuclei sono coinvolti nella regolazione dell'energia [arcuate (ARC), dorsomediale (DMH) ventromediale (VMH) e laterale HYP (LH)] integrando segnali oressigenici e anoressigenici dalla periferia al SNC e comunicando tali segnali alle regioni del circuito della ricompensa. Per esempio, i neuroni dell'orexina nell'LH sono influenzati dalla leptina e dalla grelina e, uno alla volta, proiettano verso le regioni della ricompensa attraverso i recettori OX1 e OX2. Nella figura vengono riportati numerosi neuropeptidi chiave prodotti in diversi nuclei ipotalamici: ormone di rilascio della corticotropina (CRH), ormone di rilascio della tirotrofina (TRH), ossitocina (OT), vasopressina (AVP), regolatori della trascrizione per cocaina e amfetamina (CART), NPY, proteina Agouti-correlata (AgRP), propiomelanocortina (POMC), galanina (GAL), neurotensina (NT), leptina, oressina, ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH) e l'ormone di concentrazione della melanina (MCH).
In contrapposizione, l'inibizione top-down nell'assunzione di cibo dipende fortemente dalla PFC, inclusi la OFC e la ACC. All'amigdala è attribuito un ruolo emozionale e insieme ai circuiti della memoria e dell'apprendimento, generano delle risposte condizionate. Questo circuito è soggetto alla forte influenza degli imput corticali e mesolimbici. Molti dei segnali periferici oressigenici e anoressigenici influenzano in modo diretto la computazione neuronale, non solo nell'ipotalamo ma anche nella struttura mesocorticolimbica (amigdala, OFC e ippocampo). Invece, molti neurotrasmettitori classici (DA, CB, oppioidi, GABA e serotonina) sono prodotti come risultato dell'attività mesocorticolimbica e influenzano l'ipotalamo (Volkow ND et al. 2011 e riferimenti in esso contenuti).




## 3 . Neuroimaging nello studio della Food Addiction

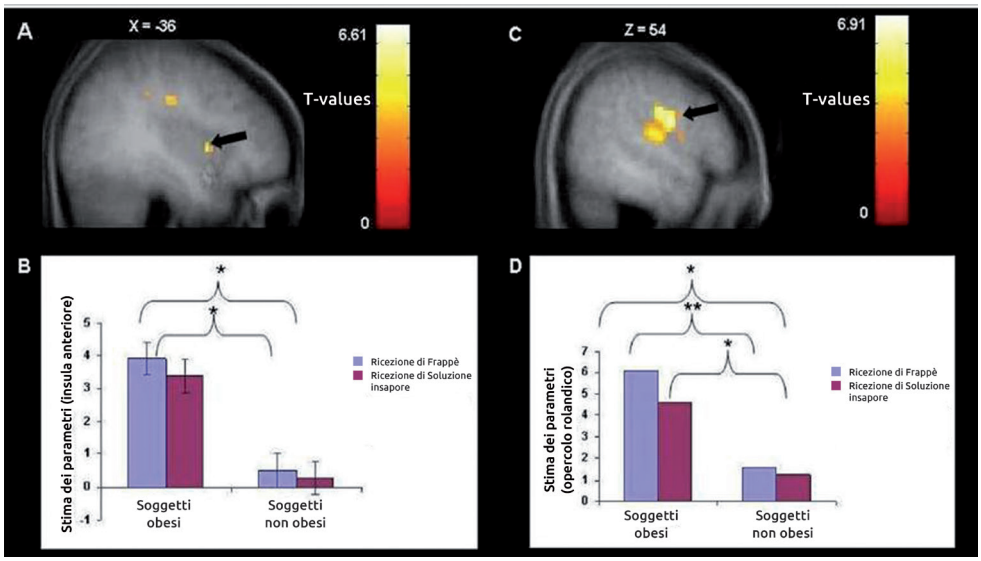
Numerosi studi evidenziano il coinvolgimento di circuiti neuronali e ormonali comuni tra le diverse patologie – dipendenza da sostanze e dipendenza da cibo - mentre alcune differenze distinte possono aiutare i ricercatori a comprendere il perché alcuni soggetti continuano a mangiare eccessivamente nonostante le negative conseguenze di tipo sanitario e sociale che ne derivano.
Il neuroimaging funzionale sta portando a numerose evidenze che indicano come alcune caratteristiche piacevoli del cibo - odore, aspetto, sapore - funzionano come caratteristiche di rinforzo in modo analogo a quanto avviene per le droghe. Molti dei cambiamenti cerebrali osservati nell'assunzione edonica di cibo (legata al piacere) e nell'obesità sono analoghi a quelli osservati in diversi tipi di tossicodipendenza.
Inoltre, il mangiare eccessivo e l'obesità possono funzionare in modalità analoga alle dro-

ghe in termini di motivazione e craving portando al desiderio di cibo e la necessità di soddisfare tale bisogno in seguito a stimoli correlati al cibo stesso.
La ricerca continua di cibo e la debolezza dei segnali di sazietà portano ad uno sbilanciamento dei centri della fame e della ricompensa nel cervello e ad alterazioni della loro regolazione (Zhang Y et al., 2011; Liu Y et al., 2010).
Studi di neuroimaging attraverso l'uso della PET e di MRI hanno effettivamente mostrato che comportamenti aberranti nell'assunzione di cibo e l'obesità sono caratterizzati da alterazioni funzionali e neuroanatomiche del cervello e di seguito vengono riportati alcuni esempi di studio.

Effetto degli stimoli associati al cibo sui circuiti della gratificazione

Studi di fMRI hanno mostrato l'attivazione dell'amigdala con stimoli correlati al cibo, sapori e odori (Smeets PA et al., 2006; Del PA et al., 2002; Small DM, Prescott J, 2005) e una risposta di attivazione alla distensione gastrica mostrava un'associazione tra l'attivazione nell'amigdala e la sensazione soggettiva di sazietà (Wang GJ et al., 2008; Shapira NA et al., 2005). L'amigdala e l'insula giocherebbero dunque un importante ruolo nella percezione della sensazione di sazietà prodotta dalla distensione gastrica che potrebbe influenzare il volume di cibo consumato (Wang GJ et al., 2008).
Uno studio di Stice (2008) ha mostrato che gli obesi sperimentano una sensazione di ricompensa nei confronti del consumo di cibo ma anche dell'anticipazione del consumo, molto superiore rispetto ai soggetti non obesi (Figura 2). I dati indicano che gli individui con un'attivazione superiore nella corteccia gustatoria e nelle regioni somatosensorie hanno una risposta più forte al consumo o all'anticipazione del consumo di cibo, mentre l'attivazione risulta più debole nello striato, in particolare nel nucleo caudato, probabilmente a causa di una ridotta disponibilità di recettori dopaminergici, condizione che potrebbe segnalare il rischio di una eccessiva assunzione di cibo e la conseguente acquisizione di peso (Stice E et al. 2008a).

Figura 2 - Risultati dello studio condotto su un campione iniziale di 33 adolescenti femmine sane (età media = 15.7; SD = 0.93) relativi all'attivazione delle aree della corteccia gustatoria. A. Sezione sagittale di una maggiore attivazione dell'insula sinistra (−36, 6, 6, Z = 3.92, P non corretto <.001) in risposta all'anticipazione della ricompensa da cibo in soggetti obesi rispetto a soggetti non obesi; B.Grafico a barre della stima dei parametri in quella regione. C. Sezione sagittale di maggiore attivazione dell'operculum (54, −12, 33, Z = 5.95, P non corretto <.001) in risposta alla ricompensa da consumo di cibo in soggetti obesi rispetto ai non obesi con D. Grafico a barre della stima dei parametri per quella regione. Note: *p<.05; **p<.001. Fonte: Stice E et al., 2008a.



Un ulteriore studio di Stice e collaboratori ha testato le differenze tra le risposte emozionali e non emozionali misurate con fMRI in seguito all'assunzione di cibo e all'anticipazione dell'assunzione in 21 donne. I risultati dimostravano che il mangiare emozionale era correlato all'aumento delle sensazioni di ricompensa da anticipazione e consumo di cibo, che si osservava tuttavia solo nei periodi di umore negativo (Bohon C, Stice E, Spoor S, 2009).
Inoltre, Volkow ha testato la sua ipotesi secondo la quale gli stimoli associati al cibo avrebbero aumentato i livelli extracellulari di DA nello striato e che questo aumento avrebbe predetto il desiderio per il cibo (Volkow ND et al., 2002a).
Infine numerose aree del PFC, incluse la OFC e la corteccia cingolata (CG), sono state implicate nei comportamenti motivazionali correlati al cibo (Rolls ET, 2004); la mPFC è stato dimostrato essere coinvolta nel craving da cibo (Gautier JF et al., 2000; Wang et al., 2004).

### Effetti dell'assunzione di cibo sui circuiti della ricompensa

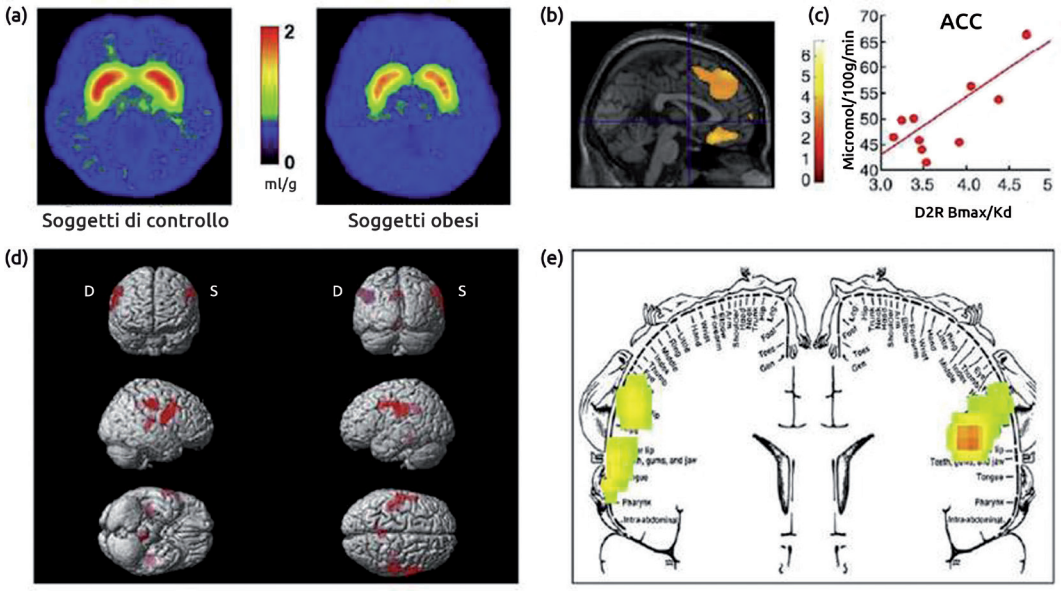
Nonostante i soggetti obesi e i tossicodipendenti mostrino un'elevata risposta nelle regioni dell'apprendimento della ricompensa a stimoli correlati al cibo e alle droghe, l'effettiva assunzione di cibo e droghe è invece associato ad una ridotta attivazione dei circuiti della ricompensa. I soggetti obesi, rispetto ai non obesi, mostrano un'attivazione nello striato dorsale e nell'OFC mediale inferiore in risposta all'assunzione di cibo gustoso (Stice E et al. 2008b; Stice E et al., 2008a) riconducendo all'evidenza secondo la quale soggetti tossicodipendenti mostrano un rilascio di dopamina inferiore durante l'assunzione di droga e riportano una sensazione di gratificazione più debole rispetto a soggetti di controllo (Volkow ND et al., 1997; 2007; Martinez D et al., 2007). Questi risultati sono in accordo con l'evidenza di una ridotta disponibilità di recettori D2 nei soggetti obesi e nei soggetti dipendenti da droghe, rispetto a volontari sani (Wang GJ et al., 2001; Volkow ND et al., 2004). Evidenze che hanno condotto alla teoria secondo la quale individui che sperimentano meno piacere e soddisfazione dall'assunzione di cibo potrebbero mangiare in eccesso per compensare questo deficit di gratificazione (Wang GJ et al., 2001; Volkow ND et al., 2004; Volkow ND et al., 2008b).

### Rilascio di dopamina

Il rilascio di dopamina (DA) si può misurare usando la PET e [11C]raclopride, un radioligando del recettore D2 che compete per esso con la DA. Questa metodologia viene dunque utilizzata per studiare le variazioni dei livelli di DA indotti dalle droghe e, in questo caso specifico, dal cibo (Volkow ND et al., 2008a).
La sovrapposizione dei circuiti neuronali nella dipendenza da droghe e nell'obesità è una delle ipotesi testate da Volkow e collaboratori (Volkow ND et al., 2008a) i quali hanno utilizzato la PET e un approccio a traccia multipla per studiare il sistema dopaminergico nel cervello umano di soggetti sani di controllo, soggetti dipendenti da droga e soggetti che sono anche obesi (Figura 3). I risultati dello studio hanno mostrato che la disponibilità di recettori dopaminergici D2 nello striato sembra modulare le risposte di rinforzo sia alle droghe che al cibo. Sembrerebbe dunque che la droga e il cibo agiscano da competitori nello stesso circuito cerebrale della ricompensa. L'associazione con il metabolismo prefrontale suggerisce che una diminuzione dei recettori D2 negli obesi contribuisca a mangiare in eccesso anche attraverso una sotto-regolazione delle regioni prefrontali implicate nel controllo inibitorio ed emozionale (Volkow ND et al., 2008a). Inoltre, la diminuzione dei recettori D2 nello striato è stata correlata ad una diminuzione dell'attività metabolica nell'OFC e nell'ACC in soggetti obesi (Figura 3) (Volkow ND et al., 2011).
Usando la PET e il radiotracciante [18F]fluorodeossiglucosio (FDG) per misurare il metabolismo del glucosio nelle diverse aree cerebrali (Figura 3e), Wang ha mostrato che i soggetti obesi avevano un metabolismo basale superiore al normale nella corteccia somatosensoria

(Wang G et al., 2002) Figura 3e). In un altro studio PET sull'uomo con [11C]raclopride che misurava il rilascio di dopamina nello striato dopo il consumo del cibo preferito è stato osservato che il rilascio di DA era correlato con il grado di gradimento del cibo (Small DM, 2003).
Complessivamente, questi risultati indicano che il cervello dei soggetti obesi può subire variazioni che non solo rinforzano il consumo di cibo ma anche che alterano le capacità di trarre piacere da attività diverse dal mangiare.

Figura 3 - L'iperfagia potrebbe derivare da un drive per compensare un circuito della ricompensa, indebolito (precedendo attraverso i circuiti corticostriatali regolati dalla dopamina) combinata con un'aumentata sensibilità al sapore dei cibi (proprietà edoniche dei cibi processati in parte attraverso la corteccia somatosensoria). (a) Media delle immagini per la disponibilità di recettori dopaminergici D2 (D2R misurati con [11C]raclopride) nei soggetti del gruppo di controllo (n=10) e nei soggetti con morbidità di obesità (n=10). (b) Risultati dall'SPM (Statistical Parameter Map) che identificano le aree nel cervello dove i D2R erano associati al metabolismo del glucosio; queste aree includono la OFC mediale, l'ACC e la PFC dorso laterale (regione non mostrata). C) Curva di regressione tra i D2R striatali e l'attività metabolica nell'ACC nei soggetti obesi. (d) Immagini di ricostruzione emisferica tridimensionali che mostrano le aree con un metabolismo più elevato negli obesi rispetto ai soggetti magri (P <0.003, non corretto). (e) Visualizzazione su scala colorimetrica delle aree con elevato metabolismo mediante rappresentazione dell'homunculus somatosensoriale (sezione coronale) . I risultati (valori z) sono presentati usando una scala ad arcobaleno dove rosso>giallo>verde. Nel confronto con i soggetti magri, i soggetti obesi mostrano una linea di base del metabolismo più elevata nelle aree somatosensoriali rappresentate dalla bocca, labbra e lingua, aree coinvolte nel processare la gustosità dei cibi (Fonte Volkow ND et al., 2011; Volkow ND et al., 2008a; Wang et al., 2002).




Alterazioni dei livelli di dopamina

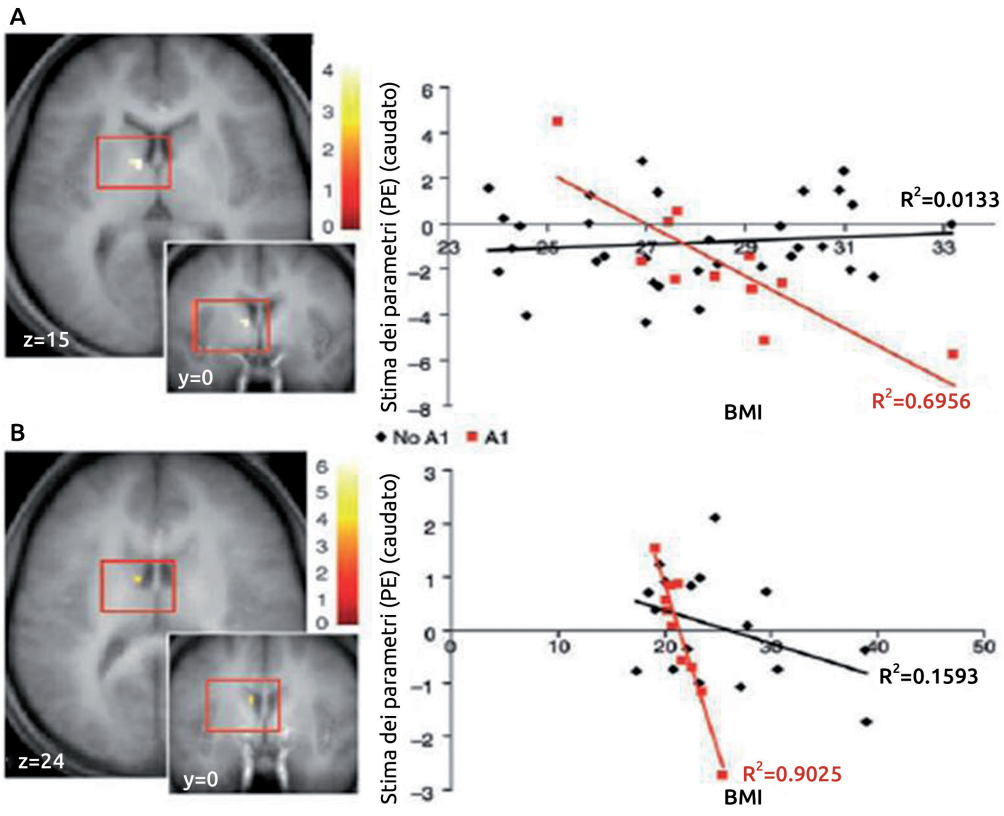
I risultati finora presentati evidenziano come i disturbi dell'alimentazione presentino molte analogie con altre tipologie di dipendenza in quanto entrambi hanno un effetto sui livelli di dopamina (DA) nel sistema dopaminergico (Wang et al., 2009). Gli individui tossicodipendenti manifestano un aumento dell'attivazione delle aree cerebrali deputate alla valutazione della ricompensa a stimoli (aree quali la OFC, amigdala, insula, striato ACC) e un maggiore rilascio di dopamina nello striato dorsale in seguito a stimoli associati alla droga, rispetto a soggetti non consumatori di droghe. In modo analogo, i soggetti obesi, rispetto ai non obesi, mostrano una maggiore attivazione nell'OFC, nell'amigdala, ACC, striato e talamo medio dorsale in risposta a stimoli associati al cibo (Gearhardt AN et al., 2011 e

riferimenti bibliografici in esso contenuti). I risultati di varie ricerche scientifiche indicano dunque che anche il cibo, come le droghe, comportano il rilascio della dopamina nell'area cerebrale mesolimbica e i livelli di rilascio correlano la sensazione di ricompensa soggettiva sia al cibo che all'uso di droghe (Volkow ND et al., 2008a).

Polimorfismo genetico, bassi livelli dei recettori D2 e vulnerabilità alla food addiction

Ai recettori D2 della DA è associato un allele denominato Tag1A1 (Nobel EP et al., 1994; Stice E et al., 2008b) il quale è stato correlato a bassi livelli di recettori D2 in soggetti obesi (Stice E et al., 2008b). In due studi fMRI, Stice ha investigato l'attivazione striatale in risposta alla disponibilità di un milkshake al cioccolato rispetto ad una soluzione insapore (Figura 4). I risultati suggerivano che gli individui potrebbero mangiare in eccesso per compensare ad una ipofunzionalità dello striato dorsale, particolarmente nei casi di polimorfismo genetico che si pensa attenui la segnalazione dopaminergica in questa regione. Nello specifico, i dati ottenuti dai due studi (cross-sezionale e prospettico) di risonanza magnetica funzionale, supportano l'ipotesi secondo la quale i soggetti con polimorfismo genetico per l'allele Tag1A1 vedono una compromissione della segnalazione dopaminergica nello striato e i soggetti potrebbero mangiare eccessivamente per compensare a questa ipofunzionalità nello striato dorsale (Stice E et al., 2008b). Di conseguenza, questi individui usano il cibo per aumentare i loro livelli di DA attraverso un rinforzo positivo, come osservato nell'assunzione di droghe (Volkow ND et al., 2002b).

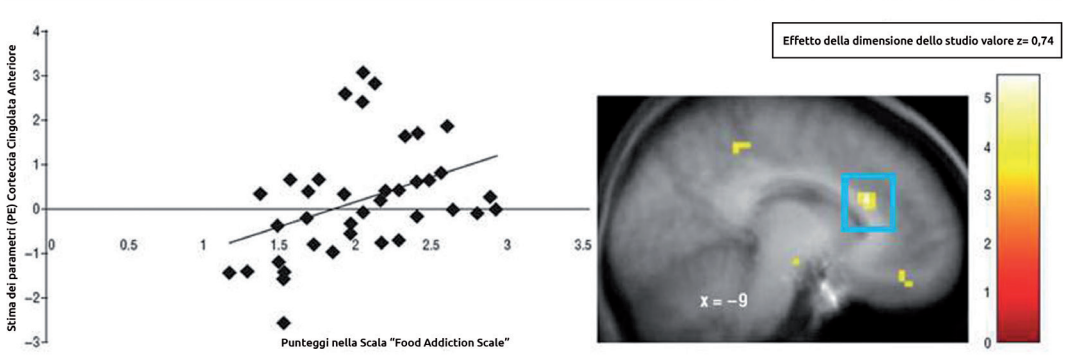
Figura 4 - Risultati di due studi condotti nelle seguenti condizioni (Stice E et al., 2008b):
Studio 1: 43 soggetti, studentesse (età media = 20.4, range 18 - 22; BMI medio = 28.60; range 23.8 - 33.2). Le risonanze fMRI sono state effettuate mentre i soggetti osservavano immagini di frappé al cioccolato o soluzioni insapori (acqua). Questo funzionava da predittore del sapore che poi avrebbero sperimentato successivamente.
Studio 2: analogo allo studio 1 ma con immagini geometriche. 33 adolescenti, femmine (età media= 15.7, range 14 - 18 anni; BMI medio = 24.3; range 17.5 to 38.9). I dati genetici sono sati ottenuti per 27 dei 33 partecipanti. L'ipotesi di studio si basava sul coinvolgimento dello striato dorsale nella ricompensa da consumo di cibo e l'analisi si è focalizzata sulla risposta emodinamica del nucleo cerebrale dopo aver ricevuto il frappè o la soluzione insapore.
Gli autori hanno osservato una correlazione negativa tra il BMI e la risposta nel nucleo caudato sinistro quando i soggetti ricevevano il frappé rispetto alla soluzione acquosa e nello studio 2 hanno trovato una correlazione negativa tra il BMI e la risposta bilateralmente nel putamen nel ricevere il frappé rispetto alla soluzione insapore.
Nello studio 1, la presenza dell'allele A1 moderava significativamente la relazione negativa tra BMI e attivazione del caudato sinistro quando si riceveva il frappé rispetto alla soluzione insapore. L'attivazione in questa regione mostrava una forte relazione inversa (r = –0.83) con il BMI per quelli con l'allele A1 ma una relazione debole (r = 0.12) con il BMI per quelli senza questo allele (Figura 4A). Nello studio 2, l'allele A1 moderava significativamente la relazione negativa tra il BMI e l'attivazione del nucleo caudato sinistro durante il ricevimento del frappé rispetto alla soluzione insapore (r = –0.68, P < 0.001); l'attivazione in questa regione mostrava una forte relazione inversa (r = –0.95) al BMI per quelli con l'allele A1 ma una relazione debole (r = –0.40) con il BMI per quelli senza questo allele (Figura 4B). Nella figura (A) viene riportata la sezione sagittale della attivazione più debole nel nucleo caudato sinistro (–12, –3, 24, t = 4.00, P < 0.05 FDR corretto; –9, 0, 15. t = 4.00, P < 0.05 FDR corretto) mentre i soggetti ricevevano un frappé rispetto alla soluzione insapore, in funzione del BMI e della presenza o meno dell'allele A1. Il grafico mostra le stime dei parametri di contrasto (ricevere il frappé rispetto alla soluzione insapore) lungo i valori di BMI per ognuna delle tipologie di allele del DRD2 (studio 1). Nella figura (B) viene riportata la sezione coronale dell'attivazione più debole nel nucleo caudato sinistro (–9, 0, 24, t = 3.81, P < 0.05 FDR corretto) mentre i soggetti ricevevano frappé rispetto alla soluzione insapore lungo i valori di BMI per ognuno dei tipi di allele DRD2, con il grafico che mostra una stima dei parametri di contrasto (ricevere il frappé rispetto alla soluzione insapore) in funzione del BMI per ogni tipo di allele (studio 2) (Stice E et al., 2008b).



## 4. Attivazione dei circuiti della ricompensa e livello di dipendenza da cibo

Recentemente è stato pubblicato il primo studio (Gearhardt AN et al., 2011) condotto su 48 donne (età media 20,8 anni in un range che variava da donne magre ad obese) volto ad esaminare la relazione tra il livello di dipendenza da cibo - valutata e misurata secondo una scala denominata Yale Food Addiction Scale (YFAS) messa a punto dai ricercatori stessi e basata sui criteri per la dipendenza da droghe riportati nel DSM IV-TR - e l'attivazione neuronale dei circuiti della gratificazione in seguito ad anticipazione dell'assunzione o dell'assunzione vera e propria di cibi saporiti. Lo studio partiva dall'ipotesi secondo la quale le partecipanti che presentavano elevati sintomi di dipendenza da cibo avrebbero manifestato una maggiore attivazione delle aree dell'amigdala, striato, OFC, DLPFC, talamo, mesencefalo, insula e ACG in risposta a stimoli correlati al cibo e che invece, durante l'assunzione di cibo gustoso, questi soggetti avrebbero mostrato una bassa attivazione dello striato dorsale e dell'OFC analogamente a quanto si osserva nei soggetti tossicodipendenti durante l'assunzione di droga.
Dallo studio è emerso che i soggetti (N=39) definiti dipendenti da cibo (FA) secondo questa scala correlavano positivamente con l'attivazione nella corteccia cingolata anteriore (ACC) (Figura 5), nell'OFC mediale e nell'amigdala in risposta all'anticipazione del cibo saporito ma non erano significativamente correlati all'attivazione in risposta all'assunzione vera e propria di cibo.
Inoltre, soggetti con alto punteggio di FA rispetto a quelli con un punteggio più basso mostravano maggiore attivazione del DLPFC e del caudato durante l'anticipazione del cibo mentre l'attivazione nella OFC laterale era ridotta durante l'assunzione di cibo.
FA elevato era dunque associato ad una più elevata attivazione delle regioni che giocano un ruolo nel codificare il valore motivazionale di stimoli in risposta ad immagini o altri stimoli correlati al cibo. Un'attivazione neuronale di questo tipo è implicata nei comportamenti di dipendenza da cibo e da sostanze: elevata attivazione nei circuiti della ricompensa in risposta a stimoli associati al cibo e ridotta attivazione delle regioni inibitorie in risposta all'assunzione di cibo (Gearhardt AN et al., 2011).

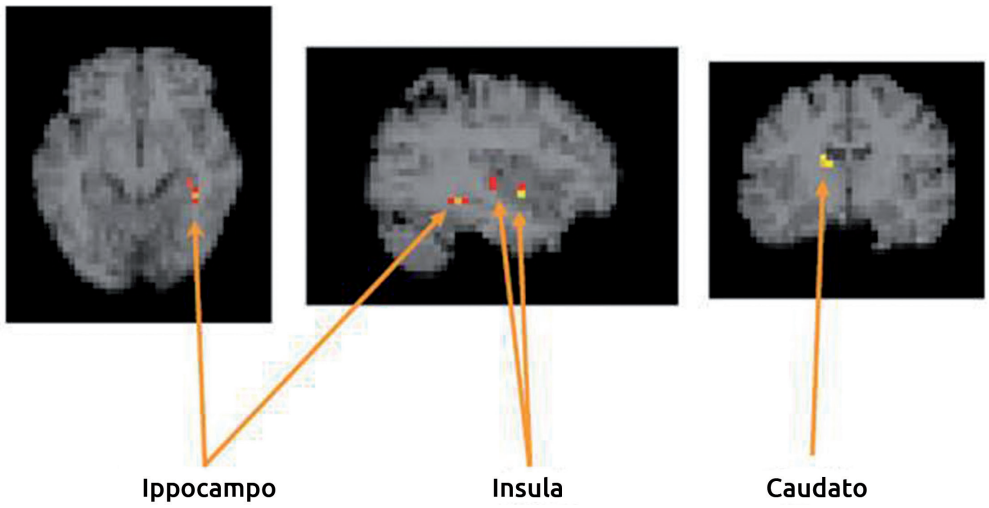
Figura 5 - Attivazione nella regione della corteccia cingolata anteriore (coordinate Talairach x, y, z: –9, 24, 27; z=4.64; corretto P<.001) durante uno stimolo correlato al frappé rispetto a quello correlato ad una soluzione insapore, in funzione dei punteggi ottenuti nella Scala Food Addiction Scale. Viene riportato anche il grafico con la stima dei parametri (PE) dal picco di attivazione (Gearhardt AN et al., 2011).



Craving per il cibo

Uno studio di fMRI ha esaminato il craving per il cibo indagando l'effetto BOLD in sessioni di risonanza durante le quali si chiedeva ai soggetti esaminati di immaginare una dieta monotona o le sensazioni associate al proprio cibo preferito. Dai risultati è emerso che il condizionamento della dieta evidenziava un effetto di attivazione del desiderio per il cibo sia da un punto di vista comportamentale – i soggetti riferivano di desiderare il cibo – sia in termini di misurazioni in MRI.
Le aree cerebrali correlate al craving sono risultate essere identificate nell'ippocampo, nell'insula e nel caudato (Figura 6), aree che sono coinvolte anche nel craving per le droghe, supportando ancora una volta l'ipotesi di un substrato comune per il craving da cibo e da droghe (Pelchat ML et al., 2004).

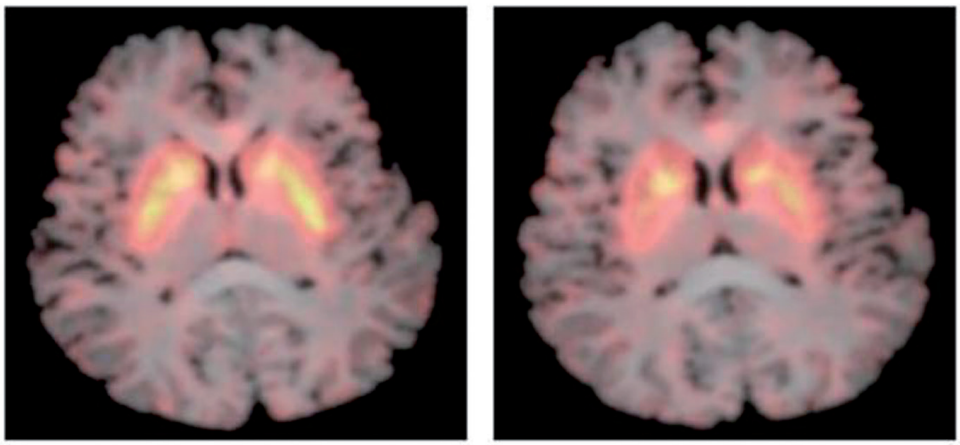
Figura 6 - Aree specifiche di attivazione da craving. Fonte: Pelchat NL et al., 2004.




Assunzione eccesiva di cibo e bassi livelli di dopamina striatale

In uno studio PET in cui veniva valutata la ricaptazione del radiotracciante 6-[18F]-fluoro-L-*m*-tirosina (FMT) nelle sottoaree striatali in relazione con il BMI in 15 soggetti sani, la BMI è stata negativamente correlata con la ricaptazione dell'FMT nel caudato dorsale ed è stata suggerita un'associazione tra questi risultati e i comportamenti di assunzione eccessiva di cibo.
Allo studio hanno partecipato sei uomini e nove donne (età media 22,9 anni e BMI medio 25,3). La ricaptazione dell'FMT nel putamen dorsale è stata correlata negativamente al numero di tentativi, per anno, di ridurre il peso corporeo effettuati dai soggetti.
I risultati suggeriscono un'associazione tra la capacità di sintesi della dopamina nello striato dorsale e i comportamenti di sovra-assunzione di cibo (Figura 7). Dopo correzione per fattori confondenti quali sesso ed età, la correlazione tra BMI e ricaptazione dell'FMT nel caudato dorsale non era significativa ma cadeva comunque nel range del trend statistico. I comportamenti di sovra-assunzione di cibo indicati da un BMI elevato e dai numerosi tentativi effettuati per diminuire di peso, potrebbero avere dunque un effetto di alterazione della sintesi della dopamina (Pelchat ML et al., 2004).

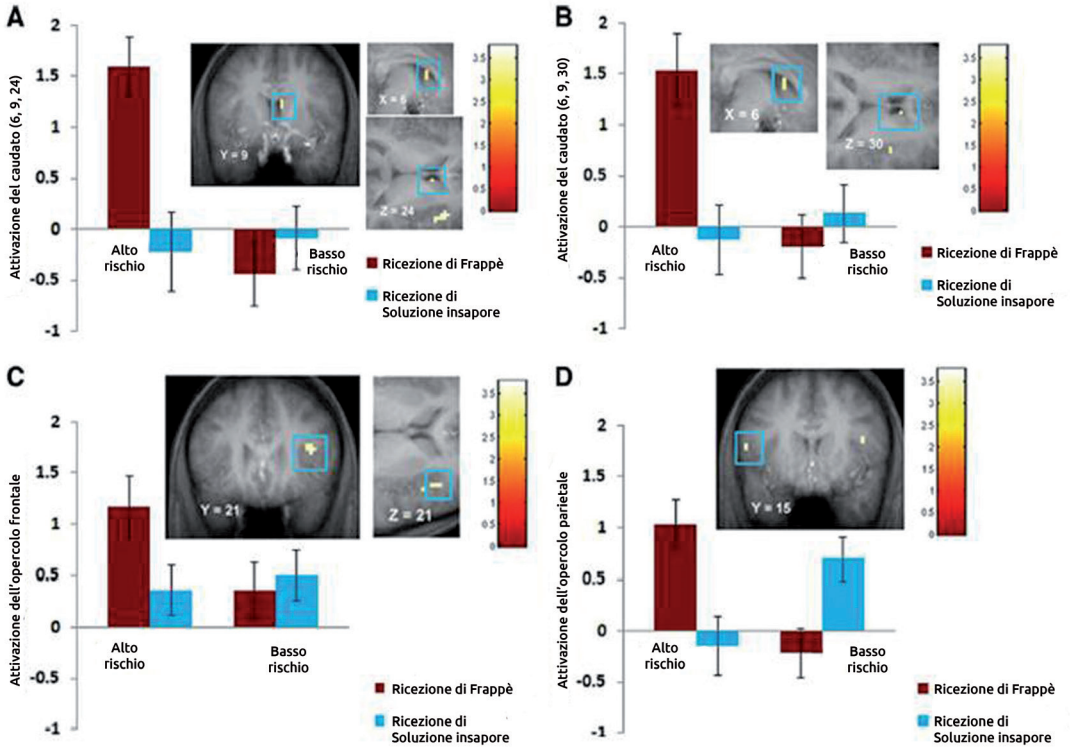
Figura 7 - Scansione MRI sovrapposta alle immagini FMT PET Ki che mostrano la ricaptazione del radiotracciante nel caudato e nel putamen a due differenti sezioni assiali.



Adolescenti a rischio obesità e attivazione delle regioni striatali e somatosensoriali

Come dimostrato dagli studi precedentemente presentati, la teoria del deficit del sistema di gratificazione correlato alle risposte dopaminergiche indicherebbe che gli individui che mostrano una bassa risposta nei circuiti della gratificazione mangerebbero in eccesso o farebbero uso di droghe per compensare a questo deficit. I dati, inoltre, indicano che gli obesi mostrano una risposta inferiore nelle regioni della ricompensa quando ricevono del cibo e una più elevata attivazione delle aree cerebrali che codificano il valore della ricompensa in seguito a stimoli associati al cibo. Tuttavia, non è ancora chiaro se una possibile vulnerabilità iniziale all'obesità sia dovuta ad una ipo-responsività alla ricezione del cibo o ad una iper-responsività agli stimoli associati al cibo. Per studiare la vulnerabilità all'obesità, Stice e colleghi (2011) hanno sottoposto ad fMRI un gruppo di adolescenti dal peso normale ma con basso o alto rischio di sviluppare obesità. Con lo studio, si voleva individuare la risposta dei circuiti della gratificazione in seguito alla ricezione o anticipazione della ricezione di cibo gustoso o di denaro, quest'ultimo scelto al fine di valutare se le possibili anomalie registrate fossero specifiche solo per il cibo o generali per gli stimoli della ricompensa. Allo studio hanno partecipato 30 maschi e 30 femmine di età media pari a 15,0 anni. 35 giovani erano considerati ad alto rischio di sviluppare obesità (valutata in quanto entrambi i genitori erano obesi con BMI ≥ 27) o a basso rischio (genitori con BMI < 25). I giovani ad alto rischio hanno mostrato una maggiore attivazione nel caudato, nell'operculum parietale e frontale in risposta all'assunzione di cibo (Figura 8) e nel caudato, nel putamen, insula, talamo e OFC in risposta ad una ricompensa in denaro. Non sono state invece osservate differenze in risposta all'anticipazione di cibo o di denaro. I dati osservati indicherebbero che i giovani a rischio obesità mostrano una generale responsività del circuito della ricompensa accoppiata ad un'elevata risposta al cibo delle regioni somatosensoriali che potrebbero condurre a mangiare in eccesso e conseguentemente produrre una riduzione della segnalazione dopaminergica e un'elevata responsività agli stimoli associati al cibo (Stice E et al., 2011).

Figura 8 - A–D. Attivazione superiore del caudato destro, dell'operculum frontale destro, e dell'operculum parietale sinistro nel gruppo di soggetti ad altro rischio rispetto a quelli a basso rischio di sviluppare obesità, durante l'ottenimento di un frappé rispetto ad una soluzione insapore. I grafici a barre riportano la stima dei parametri nei voxels di maggiore attivazione. Fonte: Stice E et al., 2011.




Il fatto che i giovani ad alto rischio obesità mostrassero una risposta striatale superiore a quelli a basso rischio, anche in seguito alla gratificazione in denaro è un risultato piuttosto nuovo che potrebbe suggerire come una vulnerabilità iniziale che incrementerebbe il rischio di incorrere nell'obesità potrebbe essere dovuta ad una iper-responsività dello striato dorsale a diversi tipi di gratificazione, non solo dunque il cibo. Nell'insieme, lo studio suggerisce la possibilità di un modello di vulnerabilità dinamico per l'obesità che potrebbe evolvere e modificarsi nel tempo in risposta ad un'eccessiva assunzione di cibo (Stice E et al., 2011).

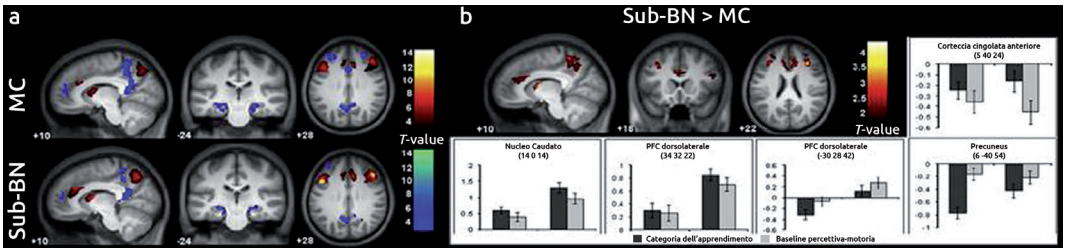
Disturbi dell'alimentazione e alterazione del sistema di apprendimento fronto-striatale

Kim A. Celone (2011) ha condotto uno studio il cui obiettivo era quello di esaminare se il sistema di apprendimento fronto-striatale implicato nella bulimia nervosa (BN), mostrasse o meno un'attività BOLD alterata durante un test di apprendimento probabilistico per categorie (probabilistic category learning) in donne che presentavano i criteri di definizione della bulimia nervosa sublinica (Sub-BN). La Sub-BN rientra tra i disturbi EDNOS e comprende quindi casi ricorrenti di BE, sforzi nel minimizzare l'assunzione di calorie, elevate preoccupazioni sulla forma fisica, il peso e il mangiare, ma che non incontrano i criteri per la diagnosi di BN.

Gli sperimentatori hanno raccolto i dati di fMRI di 18 donne con Sub-BN e 19 donne volontarie sane (gruppo di controllo, MC), con simili caratteristiche quali età, livello di scolarizzazione e indice di massa corporeo (BMI) durante un compito che utilizzava delle carte con simboli di previsione del tempo (Weather Prediction Task WPT). I soggetti Sub-BN hanno mostrato un aumento dell'attivazione nel nucleo caudato e nella corteccia prefrontale dor-

so laterale (DLPFC) durante la fase del test di apprendimento delle categorie probabilistiche. Nonostante le due categorie di soggetti in studio non differissero nelle performance comportamentali, durante il corso della fase di apprendimento le partecipanti Sub-BN mostravano un pattern dinamico delle differenze di attivazione cerebrali quando confrontate con le corrispondenti partecipanti del gruppo di controllo (Figura 9). Le regioni implicate nella memoria episodica, incluso il lobo temporale mediale (MTL), la corteccia retrosplenia-le, il giro frontale medio e la corteccia cingolata anteriore e posteriore mostravano un'attività inferiore nei partecipanti Sub-BN rispetto al gruppo di controllo durante la prima fase di apprendimento che era seguita da un aumentato coinvolgimento del DLPFC durante le altre fasi di apprendimento. Questi risultati dimostrano che le donne con Sub-BN mostrano differenze nell'attività del sistema di apprendimento fronto-striatale così come un pattern funzionale distinto tra i sistemi di apprendimento fronto-striatale e MTL durante il corso dell'apprendimento implicito delle categorie probabilistiche. La riduzione dell'efficienza del sistema fronto-striatale potrebbe contribuire alla presenza di sintomi psicologici del disturbo alimentare (preoccupazione elevata della propria forma fisica, del peso e dell'assunzione di cibo) che potrebbero precipitare, accompagnare o mantenere sintomi comportamentali (Celone KA et al., 2011).

Figura 9 - Analisi post-hoc dei contrasti per l'effetto e l'interazione dell'apprendimento delle categorie sull'attività BOLD. Le mappe di attivazione sono state sovrapposte ad un'immagine anatomica di riferimento (template). (a) Regioni che mostrano differenze significative nell'attività BOLD durante un test di apprendimento per categorie. In rosso sono indicate le regioni che mostrano un segnale BOLD maggiore nel test di apprendimento delle categorie rispetto al test di controllo in entrambi i gruppi di studio (Sub-BN e MC) mentre in blu viene mostrata la diminuzione del segnale BOLD fMRI durante l'apprendimento delle categorie rispetto al test di controllo. (b) Regioni nelle quali i soggetti Sub-BN mostrano un'attività BOLD superiore correlata all'apprendimento delle categorie. I grafici a barre rappresentano le variazione del segnale e sono incluse per dimostrare la direzionalità delle differenze dell'attività fMRI. I partecipanti Sub-BN mostravano un'attività BOLD superiore nel nucleo caudato, nella PFC bilaterale dorso laterale e nella corteccia cingolata anteriore. Inoltre, i partecipanti Sub-BN mostravano una riduzione del segnale fMRI BOLD correlato all'apprendimento delle categorie nel precuneus quando confrontato con i partecipanti del gruppo di controllo MC (Celone KA et al., 2011).



## 5. Conclusioni

Le ricerche riportate nella presente revisione della letteratura evidenziano l'importante ruolo che il sistema dopaminergico mesolimbico gioca nella preferenza di cibi ad alto contenuto calorico portando a comportamenti anomali di assunzione di cibo (come ad esempio l'iperfagia), a disturbi dell'alimentazione fino all'obesità (Zhang et al., 2011 e riferimenti in esso contenuti): i risultati dei più recenti studi potrebbero avere importanti implicazioni per la ricerca futura su queste problematiche.

Dall'evidenza secondo la quale alcuni tipi di comportamenti nell'assunzione di cibo sembrerebbero essere governati da stimoli correlati al cibo stesso, potrebbe essere importante esaminare ad esempio, l'attivazione neurale in risposta alle pubblicità del cibo. Se gli stimoli associati al cibo aumentano le proprietà motivazionali all'assunzione in maniera analoga a quanto si osserva per le droghe, agire sugli stimoli ambientali correlati al cibo potrebbe risultare critico nella perdita del peso e nella prevenzione di comportamenti assuntivi non corretti. La presenza massiccia di pubblicità di cibi appetitosi e altamente calorici nonché economici, può costituire un forte impedimento ad osservare una dieta ipocalorica e sana proprio a causa della costante presenza di stimoli per il sistema della ricompensa (Gearhardt AN et al., 2011).

Inoltre, per studiare il ruolo della disinibizione nei soggetti dipendenti da cibo, potrebbe essere utile studiare la sensazione di perdita del controllo e del consumo senza limiti di cibo. E' interessante notare infine come, fino ad ora, sia stato studiato prevalentemente il ruolo della dopamina, ma anche altri neurotrasmettitori come ad esempio gli oppioidi o il GABA, potrebbero giocare un importante ruolo nelle modalità di assunzione di cibo (Gearhardt AN et al., 2011).

## Bibliografia


1. Baicy, K. et al. (2007) Leptin replacement alters brain response to food cues in genetically leptin-deficient adults. Proc. Natl. Acad. Sci.U. S.A. 104, 18276–18279.
2. Bohon C, Stice E, Spoor S. Female emotional eaters show abnormalities in consummatory and anticipatory food reward: a functional magnetic resonance imaging study. Int J Eat Disord 2009; 42(3): 210-21.
3. Celone KA, Thompson-Brenner H, Ross RS, Pratt EM, Stern CE. An fMRI investigation of the fronto-striatal learning system in women who exhibit eating disorder behaviors. Neuroimage. 2011 Jun 1;56(3):1749-57. Epub 2011 Mar 23.
4. Coll, A.P. et al. (2007) The hormonal control of food intake. Cell 129, 251–262.
5. Corsica JA, Spring BJ. Carbohydrate craving: a double-blind, placebo-controlled test of the self-medication hypothesis. Eat Behav 2008; 9(4): 447-54.
6. Dagher A. The neurobiology of appetite: hunger as addiction. Int J Obes (Lond) 2009; 33 Suppl 2: S30-3.
7. Del PA, Chen K, Salbe AD, et al. Tasting a liquid meal after a prolonged fast is associated with preferential activation of the left hemisphere. Neuroreport 2002; 13(9): 1141-5.
8. Denoth F, Siciliano V, Iozzo P, Fortunato L, Molinaro S (2011) The Association between Overweight and Illegal Drug Consumption in Adolescents: Is There an Underlying Influence of the Sociocultural Environment? PLoS ONE 6(11):e27358. doi:10.1371/journal.pone.0027358.
9. Dietrich, M. and Horvath, T. (2009) Feeding signals and brain circuitry. Eur. J. Neurosci. 30, 1688–1696.
10. DSM-IV-TR, 2001. Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, American Psychiatric Association. Edizioni Masso, 2001.
11. DSM V. http://www.dsm5.org/proposedrevision/pages/feedingandeatingdisorders.aspx
12. Farooqi, I.S. et al. (2007) Leptin regulates striatal regions and human eating behavior. Science 317, 1355.
13. Gautier JF, Chen K, Salbe AD, et al. Differential brain responses to satiation in obese and lean men. Diabetes 2000; 49(5): 838-46.
14. Gearhardt AN; Yokum S; Orr PT; Stice E; Corbin WR; Brownell KD. Neural Correlates of Food Addiction. Arch Gen Psychiatry. 2011;68(8):808-816. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.32
15. Gold MS. Etiology and management of obesity. Direction in Psychiatry 1999; 19(20): 1549-55.
16. Gosnell B and Levine A. (2009) Reward systems and food intake: role of opioids. Int. J. Obes. 33 (Suppl. 2), S54–S58.
17. Howell MJ, Schenck CH, Crow SJ. Clinical review. A review of nighttime eating disorders. Sleep Medicine Reviews. Volume 13, Issue 1, February 2009, Pages 23-34.

18. Ifland JR, Preuss HG, Marcus MT, et al. Refined food addiction: a classic substance use disorder. Med Hypotheses 2009; 72(5): 518-26.
19. Kuss DJ, Griffiths MD. Internet sex addiction: A review of empirical research. Addiction Research & Theory, 2011 Ahead of Print: Pages 1-14 doi: 10.3109/16066359.2011.588351;
20. Liu Y, von Deneen KM, Kobeissy FH, Gold MS. Food addiction and obesity: evidence from bench to bedside. J Psychoactive Drugs 2010; 42(2): 133-45.
21. Lundgren JD, McCune A, Spresser C, Harkins P, Zolton L, Mandal K. Night eating patterns of individuals with eating disorders: Implications for conceptualizing the night eating syndrome. Psychiatry Research. Volume 186, Issue 1, 30 March 2011, Pages 103-108.
22. Martinez D, Narendran R, Foltin RW, Slifstein M, Hwang D-R, Broft A, Huang Y, Cooper TB, Fischman MW, Kleber HD, Laruelle M. Amphetamine-induced dopamine release: markedly blunted in cocaine dependence and predictive of the choice to self-administer cocaine. Am J Psychiatry. 2007;164(4):622-629.
23. Nobel EP, St Jeor ST, RiTchie T, Syndulko K, St Jeor SC, Fitch RJ. D2 dopamine receptor gene and cigarette smoking: a reward gene? Med Hypotheses 1994; 42(4): 107-13.
24. Passamonti L et al. (2009) Personality predicts the brain's response to viewing appetizing foods: the neural basis of a risk factor for overeating. J. Neurosci. 29, 43–51.
25. Pelchat ML, Johnson A, Chan R, Valdez J, Ragland JD. Images of desire: food-craving activation during fMRI. Neuroimage. 2004 Dec;23(4):1486-93.
26. Petrovich, G.D. et al. (2005) Amygdalar and prefrontal pathways to the lateral ypothalamus are activated by a learned cue that stimulates eating. J. Neurosci. 25, 8295–8302
27. Rolls ET. (2004) The functions of the orbitofrontal cortex. Brain Cogn; 55(1): 11-29.
28. Rolls ET. (2008) Functions of the orbitofrontal and pregenual cingulate cortex in taste, olfaction, appetite and emotion. Acta Physiol. Hung. 95, 131–164.
29. Shapira NA, Lessig MC, He AG, James GA, Driscoll DJ, Liu Y. Satiety dysfunction in Prader-Willi syndrome demonstrated by MRI. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76(2): 260-2.
30. Small DM, Jones-Gotman M, Dagher A. Feeding-induced dopamine release in dorsal striatum correlates with meal pleasantness ratings in healthy human volunteers. Neuroimage 2003; 19(4):1709-15.
31. Small DM, Prescott J. Odor/taste integration and the perception of flavor. Exp Brain Res 2005; 166(3-4): 345-57.
32. Smeets PA, de Graaf C, Stafleu A, van Osch MJ, Nievelstein RA, van der Grond J. Effect of satiety on brain activation during chocolate tasting in men and women. Am J Clin Nutr 2006; 83(6): 1297- 305.
33. Spring B, Schneider K, Smith M, et al. Abuse potential of carbohydrates for overweight carbohydrate cravers. Psychopharmacology (Berl) 2008; 197(4): 637-47.
34. Stice E, Spoor S, Bohon C, Veldhuizen MG, Small DM. (2008a) Relation of reward from food intake and anticipated food intake to obesity: a functional magnetic resonance imaging study. J Abnorm Psychol; 117(4): 924-35.
35. Stice E, Spoor S, Bohon C, Small DM. (2008b) Relation between obesity and blunted striatal response to food is moderated by TaqIA A1 allele. Science 2008; 322(5900): 449-52.
36. Stice E, Yokum S, Burger KS, Epstein LH, Small DM. Youth at risk for obesity show greater activation of striatal and somatosensory regions to food. J Neurosci. 2011 Mar 23;31(12):4360-6.
37. Stunkard AJ, Costello Allison K. Two forms of disordered eating in obesity:binge eating and night eating. International Journal of Obesity (2003) 27, 1–12.
38. Stunkard A, Allison K, Lundgren J. Issues for DSM-V: Night Eating Syndrome. Am J Psychiatry 165:424, April 2008. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07081351.
39. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Hitzemann R, Chen AD, Dewey SL, Pappas N. Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. Nature. 1997;386(6627):830-833.
40. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al. (2002a) "Nonhedonic" food motivation in humans involves dopamine in the dorsal striatum and methylphenidate amplifies this effect. Synapse; 44(3): 175-80.
41. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al. (2002b) Brain DA D2 receptors predict reinforcing effects of stimulants in humans: replication study. Synapse; 46(2): 79-82.
42. Volkow ND, Fowler JS, Wang G-J, Swanson JM. Dopamine in drug abuse and addiction: results from imaging studies and treatment implications. Mol Psychiatry. 2004;9(6):557-569.
43. Volkow ND, Wang G-J, Telang F, Fowler JS, Logan J, Jayne M, Ma Y, Pradhan K, Wong C. Profound decreases in dopamine release in striatum in detoxified alcoholics: possible orbitofrontal involvement. J Neurosci. 2007;27(46):12700- 12706.
44. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Telang F. (2008a) Overlapping neuronal circuits in addiction and obesity: evidence of systems pathology. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci; 363(1507): 3191-200.
45. Volkow ND, Wang GJ, Telang F, Fowler JS, Thanos PK, Logan J, Alexoff D, Ding YS, Wong C, Ma Y, Pradhan K. Low dopamine striatal D2 receptors are associated with prefrontal metabolism in obese subjects: possible contributing factors. Neuroimage. 2008b;42(4):1537-1543.
46. Volkow ND, Wang GJ, Baler RD. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. Trends Cogn Sci. 2011 Jan;15(1):37-46. Epub 2010 Nov 24.
47. Wang GJ, Volkow ND, Logan J, Pappas NR, Wong CT, Zhu W, Netusil N, Fowler JS. Brain dopamine and obesity. Lancet. 2001;357(9253):354-357.
48. Wang GJ, Volkow ND, Felder C, et al. Enhanced resting activity of the oral somatosensory cortex in obese subjects. Neuroreport 2002; 13(9): 1151-5.
49. Wang GJ, Volkow ND, Telang F, et al. Exposure to appetitive food stimuli markedly activates the human brain. Neuroimage 2004; 21(4): 1790-7.
50. Wang GJ, Tomasi D, Backus W, et al. Gastric distention activates satiety circuitry in the human brain. Neuroimage 2008; 39(4):1824-31.
51. Wang GJ, Volkow ND, Thanos PK, Fowler JS. Imaging of brain dopamine pathways: implication for understanding obesity. J Addict Med 2009; 3: 8-18.
52. Zhang Y, von Deneen KM, Tian J, Gold MS, Liu Y. Food addiction and neuroimaging. Curr Pharm Des. 2011;17(12):1149-57.

# Parte 3

# Possibili applicazioni del neuroimaging

# 3.1 Permanenza di alterazioni cerebrali dopo assunzione di droghe anche a seguito di un periodo di cessazione dell'uso: il contributo del neuroimaging

Giada Zoccatelli[1], Franco Alessandrini[1], Giovanni Serpelloni[2], Claudia Rimondo[3], Catia Seri[3], Andrea Federspiel[4]

[1] Servizio di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
[2] Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri, Roma
[3] Sistema Nazionale di Allerta Precoce e Risposta Rapida sulle Droghe, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri, Roma
[4] Department of Psychiatric Neurophysiology, University Hospital of Psychiatry, Bern, Switzerland

## 1. Premesse e razionale

Guida sotto l'effetto di sostanze stupefacenti: necessità di un nuovo paradigma

L'obiettivo principale di questo lavoro è quello di definire un più corretto paradigma relativo alla guida sotto l'effetto di sostanze stupefacenti. Attualmente infatti, la condizione di guida sotto l'effetto di droghe viene erroneamente correlata, ai fini del ritiro della patente di guida, soltanto al riscontro laboratoristico delle sostanze stupefacenti nel sangue, pensando che gli effetti delle sostanze sul cervello e le sue funzioni si esauriscano con la scomparsa delle droghe da tale liquido biologico. Infatti, non viene applicato l'art. 187 del Codice della Strada qualora l'esame su campione ematico dia riscontri negativi sebbene in presenza di dati tossicologici su altri campioni biologici e di segni e sintomi suggestivi di consumo di droghe.

Negatività del controllo ematico non sempre correlabile all'assenza di effetti

Nell'attuale paradigma non si tiene conto dell'effetto neuroplastico che l'uso di sostanze comporta sul cervello e che è invece in grado di modificare e di mantenere alterate nel tempo importanti strutture e funzioni cerebrali (anche dopo la sospensione dell'uso di droghe) indispensabili per poter guidare automezzi. Pertanto, a nostro avviso, quindi, questo paradigma ha bisogno di essere rivisto.
La negatività al controllo ematico, infatti, non è sempre correlabile all'"assenza di effetti" in grado di compromettere la capacità di guida in persone che consumano sostanze stupefacenti, in quanto l'azione di tali sostanze sul cervello e sulle funzioni cognitive non si esaurisce con il catabolismo e l'escrezione di tali sostanze dall'organismo. Esse, infatti, creano nel soggetto consumatore una memoria cellulare che si concretizza in un effetto neuroplastico.

Necessità di rivedere il paradigma alla luce delle evidenze scientifiche

In altre parole, il ripetersi di una certa esperienza emotiva e sensoriale, ottenuta e mantenuta con l'uso di sostanze, determina, nel tempo, la creazione di nuove reti neuronali. Tali reti, tuttavia, descrivono modifiche anche profonde della struttura e delle funzioni cerebrali. In altre parole, gli effetti e le alterazioni dei neurotrasmettitori e del metabolismo cerebrale del glucosio (fonte di energia primaria per il normale funzionamento del glucosio), che l'uso di sostanze determina, non cessano con la scomparsa delle sostanze dal campione ematico, ma permangono anche per lungo tempo per effetto della plasticità neuronale che le sostanze provocano nel cervello. Gli effetti sul lobo frontale, in particolare, sono documentabili, grazie all'impiego delle moderne tecniche di neuroimmagine, anche a distanza di 100 giorni dopo la sospensione dell'uso (come per la cocaina).

Il paradigma attualmente in uso "solo presenza di sostanze stupefacenti nel sangue = dimostrazione di guida sotto l'effetto di sostanze stupefacenti" necessita pertanto, a nostro avviso, di una profonda revisione. Anche tutti gli altri esami eseguiti su liquidi e materiali biologici quali urina, saliva, capelli, assumono un significato legale diverso (fermo restando la necessità di escludere falsi positivi) in quanto "prova" di consumo, anche se non recente, e quindi di presenza di possibile alterazione neurocognitiva.

Valorizzazione del dato clinico per le sostanze non rilevabili con i test

Va inoltre valorizzato anche il dato clinico (visita neuropsicologica). Infatti, molte nuove sostanze stupefacenti non sono ancora facilmente documentabili nel sangue, al pari dell'LSD o di altri allucinogeni che hanno una brevissima permanenza nel sangue ma che possono provocare sindromi alienatorie anche a distanza di settimane dopo l'assunzione (flashback).

Le sindromi astinenziali: compromissione delle funzioni neuro-cognitive

Si sottolinea inoltre che le crisi astinenziali, durante le quali è raro rilevare sostanze stupefacenti nel sangue, rappresentano altri "effetti" dell'uso di sostanze stupefacenti, in grado di compromettere le funzioni neuro cognitive ad in particolare l'attenzione e la reattività.

Art. 119 del CdS: requisiti necessari al conseguimento e mantenimento della patente

Per valutare poi la compatibilità alla guida di chi usa sostanze e viene trovato positivo ai test tossicologici non eseguiti su sangue, andrebbe considerato un ulteriore importante aspetto. L'art. 119 del Codice della Strada fissa i criteri e i requisiti necessari per poter avere l'abilitazione alla guida. Tuttavia, tali criteri, tra cui l'esclusione dell'uso di sostanze, non devono essere presenti solo al momento dell'acquisizione della patente, ma vanno mantenuti durante tutto il periodo in cui tale abilitazione resta attiva. Pertanto, se un guidatore risulta positivo anche ai test non ematici, ciò è chiaramente in contrasto con quanto previsto dall'art. 119 e cioè che tali requisiti debbano permanere costantemente e non debbano venir meno durante tutto il periodo di validità della patente di guida.
Questi concetti dovrebbero essere fatti propri ancora prima che dalle Forze dell'Ordine, dai magistrati che trattano i casi di ricorso dei guidatori trovati positivi alle sostanze stupefacenti, casi che possono non essere sostenuti da prove ematiche ma solo da accertamenti condotti su altri materiali biologici, quali le urine o i capelli.

## 2. Priorità e alcuni dati epidemiologici

Gli incidenti stradali rappresentano una priorità per la sanità pubblica

Gli incidenti stradali rappresentano un problema di assoluta priorità per la sanità pubblica per l'alto numero di morti e di invalidità permanenti e temporanee che causano nel mondo. Agli enormi costi sociali e umani, si aggiungono quindi anche elevati costi economici, che rendono la questione della sicurezza stradale un argomento di enorme importanza per i sistemi sanitari di tutti i Paesi. La grande maggioranza degli incidenti gravi e di quelli mortali sono dovuti ad una serie di comportamenti scorretti, principalmente eccesso di velocità, guida distratta e pericolosa, mancato rispetto della precedenza o della distanza di sicurezza. Il numero di persone coinvolte in un incidente stradale mortale ammonta ogni anno attorno a 1,2 milioni, oltre a 50 milioni quello delle persone ferite. L'Organizzazione Mondiale della Sanità prevede che, senza nuovi interventi e campagne di prevenzione, il tasso di mortalità e ferimento sia destinato a crescere del 65% tra l'anno 2000 e 2020. Tra i fattori che aumentano il rischio di incidentalità, una voce importante è rappresentata dalla guida sotto l'effetto di sostanze psicoattive tra i conducenti, spesso associate all'assunzione di alcol.

Dalla Relazione annuale al Parlamento sull'uso di sostanze stupefacenti e sulle tossicodipendenze in Italia (Roma, 2012), le percentuali degli assuntori, in ordine all'uso dichiarato negli ultimi 12 mesi, hanno registrato i seguenti dati: eroina 0,6% (0,8% nel 2010), cocaina 2,1% (2,9% nel 2010); cannabis 18,2% (18,5% nel 2010); stimolanti - amfetamine - ecstasy 1,3% (1,7% nel 2010); allucinogeni 2,3% (2,7% nel 2010). Tra i fattori di rischio legati allo stato del conducente, l'uso di sostanze stupefacenti spesso associato all'assunzione di alcol rappresenta quindi una voce importante dell'aumentata probabilità di provocare un incidente stradale. Un fenomeno sempre più comune è poi il policonsumo, ossia l'uso associato e contemporaneo di più sostanze psicoattive che amplifica gli effetti delle singole sostanze (si pensi ad esempio all'uso associato di alcol, cocaina e cannabis che potenziano gli effetti psicostimolanti) (Tabella 1).

Normativa sulla guida in stato di ebbrezza e in stato psicofisico alterato

La guida in stato di ebbrezza costituisce reato, sanzionato dall'art. 186 del Decreto Legislativo n.285 del 1992 del Codice della Strada e s.m.i. Il tasso alcolemico massimo nel sangue consentito dalla legge è pari a 0,5 grammi per litro (g/l). L'art. 186 del Codice della Strada stabilisce che è vietato guidare in stato di ebbrezza in conseguenza dell'uso di bevande alcoliche.
La guida in stato di alterazione psico-fisica per uso di sostanze stupefacenti costituisce reato, sanzionato dall'art. 187 del Decreto Legislativo n.285 del 1992 del Codice della Strada e s.m.i. (articolo così da ultimo modificato dalla Legge 29.07.2010 n° 120.)
Chiunque guida in stato di alterazione psico-fisica correlabile all'assunzione di sostanze stupefacenti o psicotrope e' punito con l'ammenda da euro 1.500 a euro 6.000 e l'arresto da sei mesi ad un anno. All'accertamento del reato consegue in ogni caso la sanzione amministrativa accessoria della sospensione della patente di guida da uno a due anni.

## 3. Tipi di droghe e loro effetti sull'organismo

Sostanze psicoattive e guida di un veicolo

L'assunzione di sostanze psicoattive (cannabis, cocaina, eroina, ecstasy, amfetamine, ecc.) rappresenta un grave rischio per l'organismo ed in particolare per l'integrità delle capacità neuro-psichiche del sistema nervoso dell'uomo. Le droghe, infatti, modificano il funzionamento delle principali capacità cerebrali agendo direttamente sui neuro-trasmettitori, le molecole che coordinano la trasmissione degli impulsi nervosi, determinando gravissime conseguenze quali la perdita della capacità di reagire agli stimoli, l'incapacità di valutare e controllare le proprie azioni, sdoppiamento della personalità, alterazioni mentali, una distorta percezione dello spazio e del tempo e alterazioni delle funzioni cognitive che sono di vitale importanza in termini di sicurezza alla guida di un veicolo.
In Tabella 1 vengono riportate le sostanze stupefacenti più frequentemente riscontrate nei conducenti di veicoli sottoposti ad accertamenti clinici e tossicologici durante l'attività di controllo delle Forze dell'Ordine, e in Tabella 2 i loro principali effetti sul funzionamento cerebrale.

Gli effetti neurotossici delle sostanze psicoattive sono potenziati dalla poli-assunzione: seri pericoli per chi si mette alla guida

Tabella 1 - Sostanze stupefacenti più frequentemente riscontrate nei conducenti di veicoli, in ordine di frequenza e in associazione con altre sostanze (poliabuso) (Relazione al Parlamento, Roma 2011).

| Sostanza psicoattiva | | Policonsumo | |
|---|---|---|---|
| 1. | alcol | 1. | alcol e nicotina |
| 2. | cannabis | 2. | cannabis e alcol e nicotina |
| 3. | cocaina | 3. | cocaina e cannabis e alcol e nicotina |
| 4. | oppiacei (eroina) | 4. | eroina e alcol e nicotina |
| 5. | metamfetamine (MDMA) | 5. | MDMA e alcol e nicotina |

Le alterazioni neuro-psichiche permangono nel tempo

Tabella 2 - Sostanze stupefacenti riscontrate nei conducenti di veicoli e loro effetti alla guida (Relazione al Parlamento, Roma 2011).

| Sostanza psicoattiva | Effetti |
|---|---|
| Alcol | L'alcol è in assoluto la sostanza più frequentemente associata ad incidenti stradali e comportamenti a rischio, e causa disabilità alla guida con rischio di incidente correlato alla concentrazione ematica della sostanza (g/l).[1-4] Gli effetti dell'alcol alterano i processi di attenzione e lo stato di vigilanza, provocando disturbi visivi, in particolare della visione laterale, rendono difficoltosa la coordinazione dei movimenti e rallentano i tempi di reazione. |
| Sedativi/ipnotici<br>• cannabis<br>• eroina | Il grado di compromissione cerebrale conseguente all'assunzione di cannabis varia in relazione alla quantità di principio attivo assunto (THC) e al tempo di esposizione alla sostanza. I cannabinoidi e gli oppiacei in generale compromettono l'attività di guida provocando deficit di attenzione e di vigilanza, difficoltà di coordinazione motoria e distorsioni percettive. [5-7]<br>Gli effetti si manifestano con sonnolenza, difficoltà di coordinazione, alterazione dell'umore (euforia e depressione).[8-9] |
| Psicostimolanti<br>• cocaina<br>• amfetamine<br>• derivati | Rappresentano un fattore di rischio elevato per la guida in quanto portano ad un'alterazione delle proprie capacità, in particolare all'incapacità di valutare i rischi connessi alla propria condotta. [10-11] |
| Allucinogeni<br>• ecstasy<br>• LSD | Alterano le funzioni neuro e psico-motorie, indipendentemente dalla quantità assunta provocando confusione mentale, allucinazioni e sintomi psicotici.[12] L'uso di allucinogeni rende incompatibile la guida di un veicolo. [13-15] |

| | |
|---|---|
| Nuove sostanze<br>• ketamina<br>• GHB/GBL<br>• inalanti<br>• cannabinoidi sintetici<br>• catinoni sintetici<br>• piperazine | Agiscono sul Sistema Nervoso Centrale. Provocano alterazioni del controllo del comportamento, del sistema percettivo e regolatorio dell'umore, della fame, del comportamento sessuale, del controllo muscolare e della percezione sensoriale. Alcune di queste sostanze possono provocare effetti anche a distanza di giorni dalla cessazione del consumo. [16-24] |
| Policonsumo | Il rischio di condotte inadeguate alla guida e di incidenti stradali aumenta in caso di policonsumo, fenomeno molto comune soprattutto tra i giovani. L'uso associato e contemporaneo di più sostanze psicoattive amplifica infatti gli effetti delle singole sostanze. [12, 25, 26] |

Principali tecniche di neuroimmagine: nel campo delle dipendenze nuove informazioni neurobiologiche

Le moderne tecniche di neuroimmagine hanno dimostrato che il consumo, anche occasionale, di droghe e alcol può causare alterazioni neuroplastiche macro e microstrutturali a cui sono correlate alterazioni funzionali e metaboliche nel tessuto cerebrale. In materia di sicurezza stradale e prevenzione degli incidenti stradali, è fondamentale conoscere la permanenza e la tipologia delle alterazioni cerebrali e i tempi di recupero della normale funzionalità cerebrale dopo la cessazione dell'assunzione delle diverse sostanze stupefacenti. Infatti, dopo l'assunzione di droghe e alcol, quanto tempo è necessario affinché le funzionalità cerebrali non siano più alterate e sia possibile tornare ad una guida sicura?
A questa domanda hanno cercato di rispondere diversi ricercatori, utilizzando diverse metodiche di neuroimmagine.
Di seguito vengono riportate le principali tecniche e le più importanti evidenze scientifiche a sostegno dell'ipotesi che droghe e alcol modificano le capacità di guida per un'influenza diretta sui meccanismi di funzionamento cerebrale che permangono nel tempo, anche dopo periodi di non assunzione e, nei casi più gravi, possono addirittura rimanere permanenti.
Questo è particolarmente vero quando l'uso di alcol e sostanze stupefacenti avviene tra le persone di giovane età. Gli effetti dell'alcol e delle droghe sugli adolescenti e giovani adulti possono avere conseguenze molto gravi ed essere particolarmente pericolosi se avvengono in concomitanza della guida di un veicolo, magari in individui neo-patentati. Diversi studi[7, 27, 28] indicano che l'uso di sostanze stupefacenti durante la giovane età può turbare il normale sviluppo cerebrale, con effetti nocivi sui circuiti neurali che sottendono la capacità cognitiva in modo ancora più grave che negli adulti. Lo sviluppo del cervello avviene tramite diverse fasi di maturazione dei circuiti neurali, un processo dinamico e vulnerabile ai rischi di danni neuro-cognitivi che possono avvenire durante i numerosi cambiamenti (biologici, ormonali, psicologici) durante l'adolescenza. La vulnerabilità del cervello adolescenziale può, infatti, predisporre un ragazzo a comportarsi in modo pericoloso e azzardato, sperimentare cose e situazioni rischiose come l'assunzione di alcol e droga mettendosi poi alla guida di un veicolo. Fino ai ventuno anni d'età circa avvengono sostanziali cambiamenti comportamentali e neurochimici cerebrali e una serie d'importanti modifiche fisiologiche in regioni del cervello coinvolte nella capacità di rinforzo di sostanze come alcol e droghe. È chiaro quindi che l'uso di sostanze stupefacenti può provocare importanti alterazioni neuronali che, durante le diverse fasi di sviluppo cerebrale, potrebbero causare danni a lungo termine anche irreversibili. Alcuni studi hanno inoltre enfatizzato che la tarda maturazione della corteccia prefrontale possa essere dovuta a traiettorie differenziali di tale corteccia

in seguito ad uso di cannabis durante lo sviluppo del sistema limbico[26,29] portando allo sviluppo di comportamenti impulsivi e condotte a rischio durante l'adolescenza.

Danni reversibili ed irreversibili dopo assunzione di sostanze stupefacenti: la capacità di recupero dipende da vari fattori

Gli studi clinici sono concordi nell'affermare che tanto più è precoce l'inizio del consumo di cannabis, maggiore è il rischio di sviluppare disordini psichiatrici o dipendenza da altre sostanze in età adulta, poiché un consumo di cannabis in adolescenza è in grado di modificare in modo permanente circuiti neuronali di specifiche aree cerebrali.[30] Infine, il consumo di cannabis come sostanza d'iniziazione in età precoce può indurre in persone vulnerabili, all'uso successivo di altre droghe come eroina e cocaina, aspetto che definisce la cannabis una "droga gateway".[31]

La reversibilità delle alterazioni cerebrali sembra possibile con la cessazione del consumo, grazie al ruolo della plasticità cerebrale per il recupero cognitivo lontano dall'effetto delle droghe e alcol, ma tutto ciò richiede tempo.[32]

La gravità e la conseguente reversibilità delle alterazioni cerebrali a causa dell'uso di alcol e droghe dipendono da vari fattori: la durata dell'uso, la quantità di sostanza assunta, la modalità di tale assunzione, la sensibilità individuale, la compresenza di altre malattie (cerebrali, cardio-vascolari, psichiatriche, ecc.).

I danni cerebrali da sostanze stupefacenti possono essere divisi tra quelli provocati direttamente (su cellule e sui circuiti cerebrali) e quelli provocati indirettamente attraverso gli scompensi ed i danni circolatori creati dalla sostanza stessa. Ad esempio durante il caso estremo dell'overdose si ha un'intensa riduzione dell'afflusso di sangue nei vari organi, tra cui il cervello. In pochi minuti la mancanza di ossigeno può far morire, in modo irreversibile, le cellule cerebrali. Tra le altre complicanze circolatorie c'è l'aumento della pressione arteriosa che può portare allo sviluppo di un'emorragia cerebrale.

Un altro danno irreversibile è ad esempio la psicosi tossica, ossia uno stato di pazzia permanente, dopo un uso frequente e prolungato di cocaina.[33] Molto spesso, dopo assunzione di cocaina si possono manifestare episodi psicotici reversibili come pensieri deliranti (spesso di tipo persecutorio) o di allucinazioni di vario genere.[33] Sono importanti campanelli d'allarme che possono pre-annunciare, se non si sospende l'uso della cocaina, una psicosi tossica permanente.[34]

Altri disturbi, non meno trascurabili, sono i disturbi del carattere (tendenza all'impulsività, irascibilità, sbalzi del tono dell'umore). Essi fanno parte degli effetti indotti dalla sostanza stessa ma, con il ripetersi dell'uso, possono diventare permanenti.[35] Lo stesso si può dire dei disturbi dell'attenzione e della memoria a breve e lungo termine: le alterazioni avvengono in concomitanza all'uso della sostanza e possono permanere per lungo tempo anche dopo l'astinenza. L'astensione completa e un lungo periodo di astinenza favorisce il recupero della funzionalità cerebrale ma la reversibilità o meno dei deficit dipende anche dal tipo e dalla modalità di assunzione (il poli-abuso peggiora la prognosi), dall'età d'uso (prima avviene e più i danni sono permanenti) e dalla durata (più anni di assunzione si associano a danni irreversibili).

Una vera campagna di prevenzione dagli incidenti stradali deve prevedere quindi, con criterio prudenziale, un'attenzione particolare ai reali tempi di permanenza degli effetti e del recupero cerebrale individuali e stretti regimi di astinenza. Infatti, nonostante il processo di disintossicazione appaia facile da raggiungere, la quasi totalità dei soggetti con dipendenza spesso ricade nell'uso di sostanze stupefacenti in un periodo variabile da pochi giorni a qualche anno. Una sostanza stupefacente lascia sempre un'impronta neuro cognitiva e mnesica sul Sistema Nervoso dell'uomo. Perciò, non si può fare a meno di considerare gli effetti delle droghe sul cervello anche a distanza di giorni o mesi dall'assunzione.

## 4. Principali tecniche di indagine: le neuroimmagini

Le scoperte scientifiche degli ultimi anni hanno dimostrato che la tossicodipendenza è una malattia cronica del cervello. In particolare, l'uso di droga porta al danneggiamento delle strutture cerebrali implicate nel ragionamento sociale nell'attenzione, nell'apprendimento, nel coordinamento, nella reattività, nei processi decisionali, nella capacità di giudizio e nella gratificazione dell'individuo, con conseguenti effetti sulle performance psico-fisiche e sull'adattamento sociale. La possibilità di studiare attraverso le moderne tecniche di visualizzazione cerebrale (neuroimmagine) il cervello di chi utilizza sostanze stupefacenti permette di dimostrare scientificamente quali effetti nocivi, anche permanenti, possa provocare l'uso di sostanze sullo sviluppo e sul funzionamento delle funzioni cerebrali, con una ricaduta sulle politiche di prevenzione degli incidenti stradali causati da guida in stato di ebbrezza alcolica e da sostanze stupefacenti mirate non solo all'abuso ma anche semplicemente all'uso di tali sostanze. Le diverse tecniche di neuroimmagine rendono possibile visualizzare oltre che la sede e l'estensione del danno cerebrale, anche l'impatto che le sostanze hanno sui processi mentali e sull'attività cerebrale. Nel campo delle dipendenze patologiche, possono fornire informazioni importanti sugli effetti neurobiologici delle diverse sostanze stupefacenti sul cervello.

Sostanze stupefacenti e funzionamento cerebrale: evidenze scientifiche sull'effetto dell'alcol

Pertanto, le neuroimmagini non rappresentano più solo metodiche puramente sperimentali bensì strumenti utili per conoscere i meccanismi neurali della dipendenza e le conseguenze dell'uso di sostanze, oltre che per individuare le cure più adeguate per i pazienti e per monitorare la risposta alle terapie.
Le principali tecniche di neuroimmagine comprendono la Tomografia Assiale Computerizzata (TAC), la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN), la tomografia a emissione di positroni (PET), la tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone (SPECT), e rivelano diversi aspetti della struttura o del funzionamento del cervello, dalla conoscenza dell'anatomia e della composizione tissutale del cervello, dei processi biochimici, fisiologici e funzionali, all'attività dei neurotrasmettitori, la distribuzione delle sostanze e la loro cinetica. Tutte insieme e associate ad altre tecniche di ricerca, consentono una comprensione multidimensionale della complessa malattia che è la dipendenza da droghe e degli effetti che le sostanze stupefacenti hanno sul cervello nel breve e lungo termine.

### 1. Alcol

Tanto più è elevato il tasso alcolemico nel sangue e tanto maggiore è la probabilità di incorrere in incidenti stradali, soprattutto tra i giovani guidatori che risultano maggiormente esposti a tale rischio. Infatti, i giovani al di sotto dei 20 anni hanno un rischio 5 volte maggiore di provocare un incidente a causa dell'assunzione di alcol rispetto ai conducenti over 30, a causa di una maggiore vulnerabilità delle strutture anatomiche, ancora in via di sviluppo, agli effetti neurotossici dell'alcol.[36]

Abuso di alcol: sono state riscontrate alterazioni metaboliche permanenti nel tempo

Uno studio di RM con Spettroscopia ad idrogeno (1H MRS) ha inoltre dimostrato che le alterazioni cerebrali dopo il consumo di alcol permangono quasi per un mese dopo l'astensione[36]. Nello studio, la MRS ha misurato la concentrazione dei metaboliti cerebrali nella sostanza bianca frontale e parietale, in un gruppo di 37 soggetti astinenti dall'alcol (27,9 giorni di astinenza) confrontato con 15 soggetti di controllo non bevitori. I risulta-

ti dimostrano nei soggetti astinenti una riduzione del 14,7% di N-Acetil-Aspartato (NAA) nella sostanza bianca frontale, un metabolita che indica il grado di integrità neuronale. In quell'area del cervello gli stessi soggetti presentano inoltre un aumento dell'11,8% di Inositolo (Ins), un marker di densità delle cellule gliali. È possibile considerare questi risultati come una prova della perdita neuronale o delle disfunzioni metaboliche date dal consumo di alcol nella corteccia frontale, sede delle funzioni cognitive superiori come attenzione e pensiero logico. Si verifica quindi un danno globale al metabolismo cerebrale delle cellule neurali che si manifesta con una ridotta concentrazione di NAA per effetto di stress ossidativo dato dal consumo di alcol e un aumento dell'Ins, per la proliferazione degli astrociti come risposta osmotica alla riduzione cellulare. E' importante sottolineare come l'alterazione metabolica permanga nel tempo, in questo studio dopo circa 1 mese di astinenza dalla sostanza. Nel soggetto alcolista che ha cessato il consumo della sostanza, le funzioni cerebrali non possono quindi considerarsi ripristinate nel breve periodo.
Studi relativi ai consumatori di alcol hanno fornito evidenze sul mantenimento delle alterazioni cerebrali anche dopo la sospensione dell'uso. Per esempio, anomalie del metabolismo del glucosio (incluse nella corteccia frontale) sono state documentate in soggetti alcolisti con una durata media di astinenza di 11 giorni.[37]

Da studi sul metabolismo cerebrale è emersa una riduzione persistente del metabolismo striatale in seguito ad un'astinenza da alcol protratta più a lungo.[37] Inoltre, i soggetti alcolisti hanno mostrato una minore sensibilità al ridotto metabolismo indotto da lorazepam, una benzodiazepina che facilita la neurotrasmissione dell'acido gamma-amminobutirrico nel circuito striatale-talamo-corteccia orbito frontale durante una prima detossificazione (1-4 settimane)[38] e nella corteccia orbitofrontale durante una detossificazione protratta (8-11 settimane), indicando degli adattamenti di lunga durata correlati alla droga in queste aree cerebrali. Sono state documentate, inoltre, anomalie persistenti del cingolo anteriore successive alla disintossicazione da alcol.[39] Una ridotta attività nella corteccia prefrontale nei soggetti alcolisti durante la disintossicazione è stata documentata anche in altri laboratori utilizzando gruppi di studio e tecniche (SPECT) leggermente diversi.[40]
I soggetti alcolisti mostrano una minor sensibilità nel circuito striatale-talamo-cortico orbitofrontale verso l'agonista della serotonina m-clorofenilpiperazine, che costituisce l'evidenza dell'importanza della serotonina in queste anomalie.[40]

## 2. Eroina

Il consumo di eroina e altri oppioidi provoca un rallentamento generale della funzionalità psicofisica: in particolare, si avvertono meno il dolore fisico e quello emozionale. Per mantenere tale condizione "estasica", i consumatori di eroina sono sempre alla ricerca di nuova sostanza, in quantità sempre maggiori a causa dell'assuefazione che essa produce. Tale condizione porta in molti casi all'overdose, al coma o addirittura alla morte. L'eroina presenta pericolosi effetti a lungo termine sull'organismo: è una droga molto additiva la cui cessazione dell'uso può generare un'esperienza molto spiacevole per il soggetto. Per queste condizioni e per lo stile di vita che il suo consumo impone al consumatore, l'eroina porta allo sviluppo di sindromi depressive.
L'eroina agisce sul sistema oppioide, legandosi a particolari sottotipi di recettori. Alcuni studi di neuroimmagine hanno dimostrato che, tra questi, il recettore mu appare essere particolarmente alterato nella dipendenza da oppioidi poiché principalmente coinvolto nell'effetto neurotossico della sostanza[41]. A tal proposito, uno studio con PET al carbo-

nio [$^{11}$C-PET][42] ha evidenziato, in persone consumatrici di eroina e cocaina, un'aumentata densità dei recettori mu nella corteccia cingolata anteriore anche dopo un periodo di non consumo della sostanza. La permanenza dell'alterazione anche dopo la cessazione dell'uso potrebbe riflettere un aumento dei livelli dei recettori mu oppure una diminuzione dei livelli di oppioidi endogeni: in entrambi i casi questo porterebbe ad un aumento del craving per la sostanza e quindi ad un'alta probabilità di ricaduta nell'assunzione.
L'assunzione abituale di eroina determina una progressiva riduzione dei neurotrasmettitori che agiscono sui meccanismi cerebrali che regolano la percezione del dolore (tra cui, i più noti, sono le endorfine), oltre alla perdita di gran parte dei recettori attraverso i quali la sostanza agisce sulle cellule nervose[43]. Se non viene assunta una nuova dose di eroina, la mancanza della sostanza in aggiunta alla riduzione delle endorfine e dei recettori provoca la comparsa della crisi da astinenza. La crisi da astinenza comincia a manifestarsi dopo poche ore dall'ultima assunzione e raggiunge il massimo di intensità entro 1 o 2 giorni. I principali sintomi della crisi da astinenza comprendono agitazione, allucinazioni, insonnia, dolori diffusi, tremori, aumento della produzione di sudore, di saliva e di muco nasale, nausea, vomito, diarrea e crampi addominali e sono tanto più intensi quanto maggiore è stata la durata del consumo di eroina. La crisi da astinenza scompare dopo l'assunzione di una nuova dose o, nel caso in cui l'astinenza prosegua, nel giro di 3-7 giorni. Durante il periodo di astinenza la sostanza non è rilevabile nel sangue ma vi sono alterazioni neuropsichiche in grado di compromettere l'attenzione e il coordinamento. Quando la dose di eroina è superiore a quella che l'organismo è in grado di sopportare ("overdose"), o quando l'eroina viene presa in associazione ad altre sostanze, la sensazione di calma e rilassatezza si tra¬sforma in una progressiva depressione del respiro e del sistema circolatorio, sino a giunge¬re all'arresto cardiocircolatorio e quindi alla morte[44].

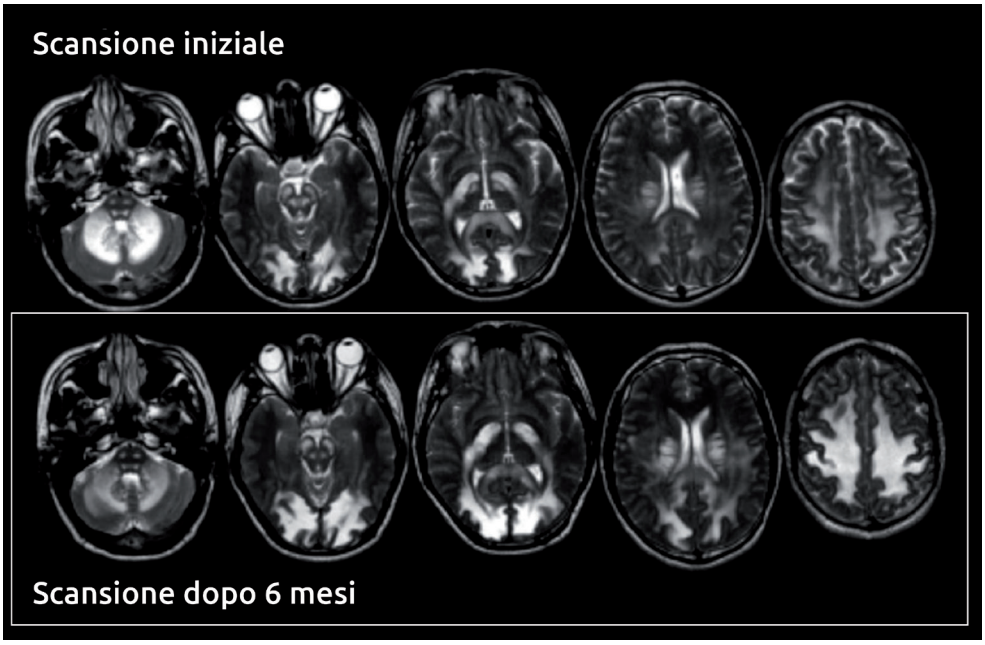
Eroina inalata: il fenomeno "chasing the dragon" dilaga tra i giovani

Una modalità di assunzione sempre più diffusa è l'inalazione dei vapori di eroina riscaldata su un foglio di alluminio, pratica nota come "chasing the dragon" (ossia "andare a caccia del drago", dove il drago è la nuvola di fumo di eroina che si alza dal foglio arroventato spostandosi continuamente e che il consumatore aspira con una cannuccia. Da qui il nome). I danni cerebrali dell'eroina inalata sono ben documentati in letteratura dai casi clinici riportati negli studi con Risonanza Magnetica[45] e rappresentano un marker specifico per questo tipo di sostanza e per questa modalità d'assunzione.

Leucoencefalopatia spongiforme: grave complicanza cerebrale dell'abuso di eroina inalata

La leucoencefalopatia spongiforme (SL) progressiva è una grave patologia cerebrale, progressiva e irreversibile, di cui sono stati riportati molti casi a seguito di ripetute inalazioni dei vapori di eroina. Si sospetta che la causa sia da ricercarsi nella contaminazione di piccole quantità di eroina con una sostanza termoattivata, che svilupperebbe un effetto neurotossico sul tessuto nervoso[46]. Nei soggetti con SL l'encefalo presenta simmetriche e diffuse alterazioni della sostanza bianca (Figura 1). Ad oggi, non si conoscono trattamenti per questa patologia per la quale si registra una mortalità del 25%, aggravata dalla tendenza, sempre più diffusa tra i consumatori di eroina, ad assumere anche altre sostanze stupefacenti e/o psicotrope (alcol, alcuni farmaci sedativi e tranquillanti, cocaina, ecstasy, hashish e marijuana). Questo comportamento è molto pericoloso perché agli effetti dell'eroina sull'organismo si vanno ad aggiungere anche quelli prodotti dalle altre sostanze.

Figura 1 - Sezioni assiali del tessuto cerebrale in un soggetto che consuma abitualmente eroina inalata (prima fila di immagini) con segni di demielinizzazione della sostanza bianca a livello del cervelletto, della corteccia occipitale e parietale bilateralmente (zone chiare). Nella seconda fila di immagini (segnate dal riquadro) le stesse aree cerebrali evidenziano un peggioramento del quadro clinico con aumento progressivo della demielinizzazione nonostante 6 mesi di astinenza dalla sostanza stupefacente.[46]



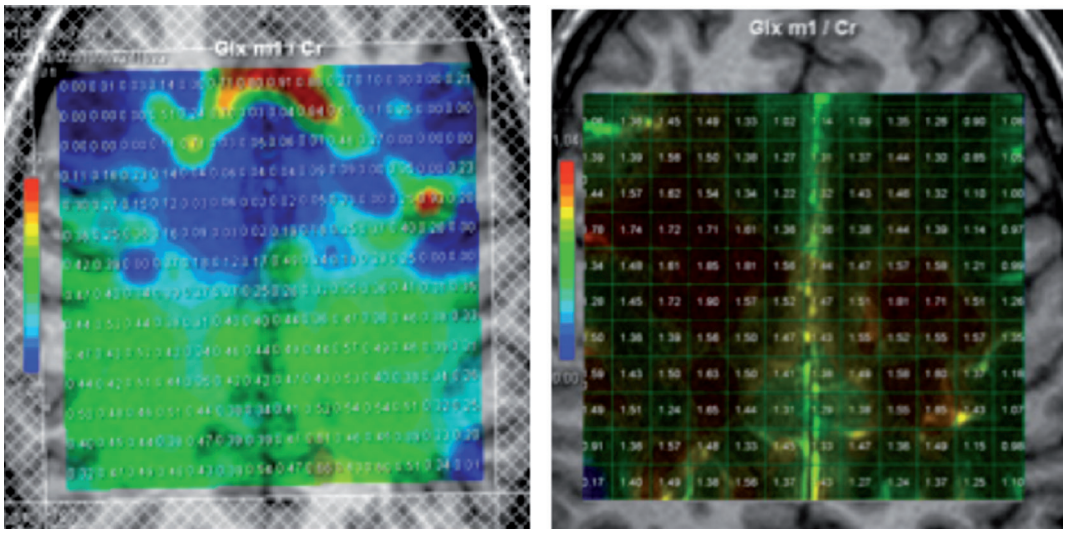

La spettroscopia ad idrogeno può identificare le alterazioni metaboliche prima della manifestazione clinica dei danni demielinizzanti

Dalla revisione della letteratura pubblicata da Licata e Renshaw[47] (2010) risulta che gli studi sull'abuso di droghe che hanno utilizzato la tecnica di Spettroscopia ad idrogeno (H1-MRS) hanno identificato cambiamenti biochimici nel cervello. Le alterazioni più costanti tra le varie classi di metaboliti sono la riduzione dell'N-acetil-aspartato (NAA) e l'aumento del mio-inositolo (mI). L'NAA viene considerato un indice del buon funzionamento dei neuroni (la sua scomparsa è infatti legata alla morte neuronale), mentre il mI è una molecola semplice che agisce come regolatore del volume cellulare. Dagli studi emergono inoltre grandi variazioni di altri metaboliti come la colina (Cho), un indice dello stato di degradazione delle membrane, la creatina (Cr), un indice del metabolismo energetico cerebrale, e del glutammato (Glu), il principale neurotrasmettitore eccitatorio del Sistema Nervoso[48]. Questi cambiamenti biochimici potrebbero essere alla base della neuropatologia cerebrale che dà origine ai deficit cognitivi e comportamentali associati alla tossicodipendenza, nonché predire la presenza di alterazioni della microstruttura cerebrale prima che i segni clinici siano evidenti all'indagine strutturale[49].

Per questa serie di motivazioni, il Verona Neuroscience Group , in collaborazione con il Dipartimento delle Politiche Antidroga di Roma ha studiato la presenza e il rapporto tra i principali metaboliti cerebrali in 12 ragazzi consumatori abituali di eroina inalata (età media 17 anni, età media del primo utilizzo della sostanza 15 anni). L'obiettivo dello studio è stato identificare la presenza di eventuali alterazioni metaboliche negli adolescenti dipendenti dall'eroina inalata (anni medi di dipendenza 2 anni). Sono state utilizzate 3 sequenze di MRS con una RM ad alto campo magnetico (3.0 Tesla). Le sequenze di MRS sono state posizionate in modo da campionare la corteccia cingolata anteriore (ACC). L'uso di un magnete ad alto campo ha permesso di rilevare la composizione dei principali metaboliti (NAA, Cr, Cho, mI, Glu). Nei ragazzi analizzati, il composto glutammato+glutammina (Glx) è risultato fortemente ridotto rispetto ai valori medi riscontrati in ragazzi non dipendenti di

pari età, a livello della ACC. Gli stessi soggetti mostrano inoltre un aumento di mI e di Cho. Le immagini morfologiche non mostrano segni di leucoencefalopatia spongiforme ma lievi alterazioni di segnale nelle sequenze FLAIR a livello della sostanza bianca periventricolare. La presenza di un alterato metabolismo energetico nei ragazzi dipendenti da eroina inalata prima che siano evidenti i segni di demielinizzazione a livello clinico-strutturale rappresenta un dato importante per il valore predittivo della tecnica MRS. La riduzione di Glx e l'aumento di mI e Cho rappresentano quindi marker di alterazione metabolica nel consumo cronico di eroina inalata e permettono di stabilire il grado di deficit cerebrale associato al consumo della sostanza anche in assenza di evidenti segni clinici. Il passo successivo dello studio prevede di monitorare nel tempo i ragazzi per evidenziare gli ulteriori cambiamenti metabolici anche durante l'astinenza dalla sostanza e l'eventuale progressione della patologia demielinizzante.

Figura 2 - A sinistra: mappa colorimetrica mediante tecnica di MRS della concentrazione metabolica di Glx e Cr a livello della ACC in un ragazzo di 17 anni dipendente da eroina inalata. La zona in blu corrisponde al punto più carente di Glx/Cr (< 0.04 ppm). A destra: mappa della concentrazione metabolica di Glx/Cr in un ragazzo di pari età non consumatore di eroina.



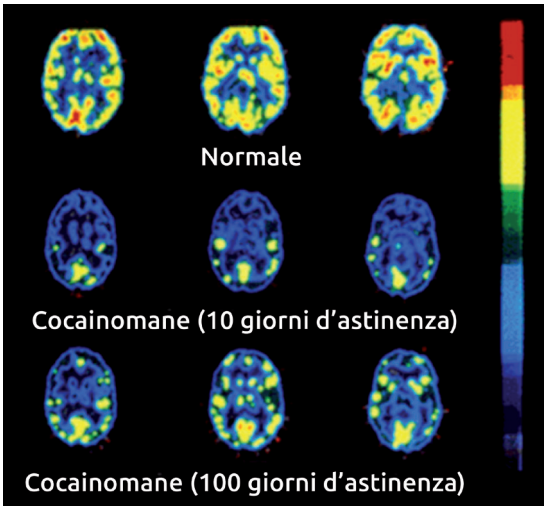

## 3. Cocaina

L'assunzione di cocaina, nell'immediato, rende la persona piena di energia e falsamente sicura di sé. Gli effetti a breve termine della sostanza possono però trasformare questa energia e sicurezza in ansietà, panico e paranoia. Finito l'effetto euforizzante della cocaina i consumatori si sentono stanchi e depressi. A livello cerebrale l'assunzione di cocaina e/o crack provoca stress mentale e difficoltà a livello fisico. Sono ancora in corso di studio gli effetti a lungo termine del consumo di cocaina sul metabolismo cerebrale ma anomalie nella corteccia umana associate all'astinenza da cocaina nei consumatori regolari di cocaina sono stati documentati nel laboratorio americano della dott.ssa Nora Volkow[50].
I ricercatori del NIDA hanno infatti dimostrato che i valori del flusso sanguigno cerebrale (CBF) relativo per la corteccia frontale laterale risultavano molto più bassi nei consumatori di cocaina rispetto ai soggetti del gruppo di controllo. Nello studio di follow up, i consumatori attivi di cocaina mostravano differenze nel metabolismo del glucosio cerebrale rispetto ai consumatori di cocaina testati nel giro di 1 settimana dall'ultimo uso di cocaina e ai consumatori di cocaina testati 2-4 settimane dopo l'ultimo uso di cocaina.[50] Interessante

il fatto che il metabolismo del glucosio fosse maggiore nella corteccia orbitofrontale e nello striato nel gruppo dei consumatori rispetto ai soggetti normali di confronto. Durante l'astinenza protratta (1-6 settimane dall'ultimo uso), il metabolismo cerebrale del glucosio è stato riscontrato essere inferiore nei consumatori di cocaina rispetto ai soggetti del gruppo di controllo, un effetto che risultava più accentuato nella corteccia frontale. Gli stessi studiosi hanno inoltre dimostrato la rilevanza del neurotrasmettitore dopamina nell'astinenza. Sono stati analizzati i consumatori di cocaina durante una prima astinenza (fino ad un mese dall'ultimo uso di cocaina) e dopo astinenza protratta (fino a 4 mesi dall'ultimo uso di cocaina), ed è stato visto che la risposta dopaminergicaca striatale o la disponibilità del recettore era notevolmente inferiore rispetto ai soggetti normali di confronto anche dopo 4 mesi dall'ultimo uso[34].

Lo studio che ha maggiormente interessato la comunità scientifica circa la capacità di recupero del metabolismo cerebrale dopo la cessazione dell'uso di cocaina riguarda uno studio con PET e analisi follow-up del cervello dopo 10 e 100 giorni di non uso[51]. Dopo 10 giorni dalla cessazione dell'uso di cocaina, il metabolismo cerebrale di un individuo che aveva assunto cocaina appare nettamente ridotto rispetto al metabolismo di un cervello non assuntivo (Figura 3). Dopo 100 giorni di non uso, il metabolismo cerebrale non presenta ancora normali livelli di flusso sanguigno, mostrando una generale ed estesa ipoperfusione sanguigna nelle aree frontali e prefrontali della corteccia cerebrale.

Figura 3 - Nell'immagine in basso il normale livello di funzionamento del cervello è indicato in giallo/rosso (tanto giallo equivale a un adeguato metabolismo ossia un normale flusso sanguigno cerebrale). Nella prima riga dall'alto un esempio di normale funzionamento del cervello che non assume droga. Nella riga centrale un cervello che assume cocaina in astinenza da 10 giorni. È evidente la riduzione del flusso sanguigno (poco giallo). L'ultima riga dimostra lo stesso cervello che assume cocaina dopo 100 giorni di astinenza. Dopo più di 3 mesi il metabolismo cerebrale non è ancora tornato a valori normali di funzionamento. Il dato sconvolgente è proprio questo mancato recupero metabolico nonostante i 100 giorni di astinenza[51].




Cocaina e cervello: aumenta la richiesta metabolica per riparare le alterazioni corticali

Il Verona Neuroscience Group, in collaborazione con il Dipartimento Politiche Antidroga della Presidenza del Consiglio dei Ministri, grazie all'utilizzo di tecniche avanzate di Risonanza Magnetica ad alto campo (3.0 Tesla) ha ottenuto recenti ed interessanti risultati da uno studio con continuous Arterial Spin Labeling (cASL), una metodica di RM che permette lo studio non invasivo delle dinamiche di flusso sanguigno cerebrale. A questo scopo sono stati reclutati 10 soggetti cocainomani (età media 32 anni) e analizzati con cASL durante

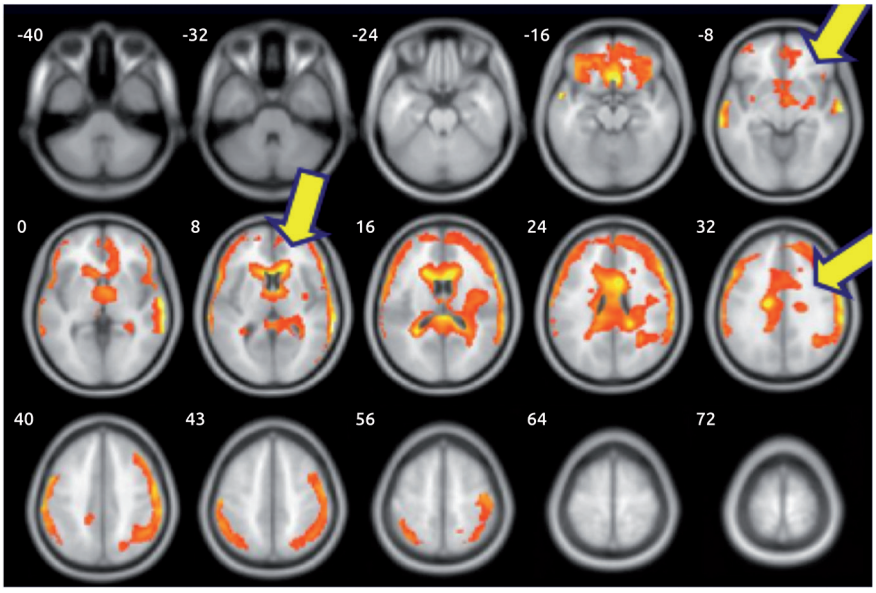
una condizione di risposo (rCBF). Il gruppo sperimentale era costituito da consumatori abituali di cocaina (uso life time pari a circa 2 anni) ma tutti non consumatori della sostanza da 30 a 90 giorni[24] .
L'attività metabolica a riposo dei soggetti è stata confrontata con un gruppo di controllo di non consumatori, paragonabile per sesso ed età. Nei cocainomani astinenti le immagini cASL (Figura 4, A) mostrano la permanenza di un alterato flusso sanguigno cerebrale a livello della corteccia prefrontale e di alcune strutture sottocorticali (nuclei della base) anche durante il non uso. In particolare, si è evidenziata un'iperperfusione di queste aree cerebrali. L'eziologia dell'aumentata perfusione potrebbe riflettere l'aumentata richiesta metabolica necessaria a riparare le alterazioni alla sostanza bianca prefrontale[51]. Il volume intracranico totale (TIV) è stato calcolato sugli stessi soggetti tramite tecnica VBM (voxel-based morphometry) per l'analisi della densità della sostanza grigia cerebrale. I cocainomani non consumatori tendono ad avere una riduzione della densità di sostanza grigia in parecchie regioni, soprattutto nel talamo posteriore (Figura 4, B). Gli stessi soggetti dimostrano inoltre una maggiore densità corticale nella parte mediale della corteccia prefrontale, la stessa area che nell'analisi con cASL mostra un'iperperfusione sanguigna.

Aumentato spessore corticale nelle zone di iperperfusione sanguigna: un effetto neurotrofico dell'astinenza

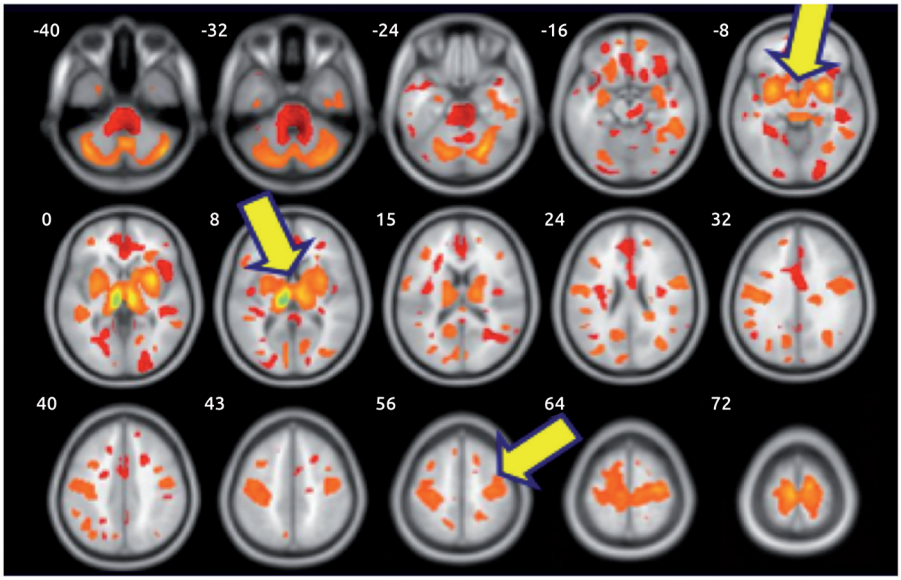
Le alterazioni cerebrali riscontrate nei soggetti astinenti potrebbero rappresentare un effetto neurotrofico, un effetto dell'astinenza stessa. In uno studio di Poole[52] è stata riscontrata un'analoga alterata alta densità neuronale, in particolare nelle aree prefrontali, in soggetti schizofrenici e bipolari.

Figura 4 - A) aree di iperperfusione cerebrale nella corteccia frontale e prefrontale, e nelle aree sottocorticali (frecce gialle) di soggetti cocainomani. B) zone di ridotta densità neuronale (in arancione) e di aumentata densità neuronale (in rosso) mediante tecnica VBM negli stessi soggetti. Le zone di aumentata densità neuronale corrispondono alle aree frontali di aumentato flusso sanguigno (Verona Neuroscience Group, 2011).

A)



B)




## 4. Cannabis e suoi derivati

Cannabis e disturbi psichici: dalla paranoia alla schizofrenia

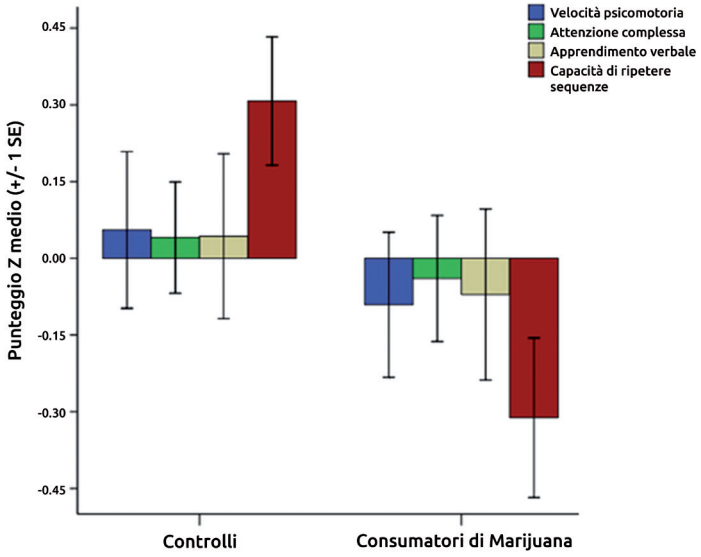
La cannabis è principalmente utilizzata per il suo effetto rilassante e la sensazione di apparente benessere che procura. In realtà, è stato dimostrato che il consumo di cannabis può causare difficoltà nella memorizzazione, anche di fatti ed eventi appena accaduti[53]. Essa infatti altera la memoria a breve termine e la memoria processuale (working memory). Può causare stati d'ansia acuti, paranoia, confusione mentale oltre che alterazioni del coordinamento, un calo dell'attenzione, l'alterazione delle capacità di giudizio e dei processi decisionali, insonnia, irritabilità e depressione[54]. Tra gli effetti a lungo termine del consumo cronico di cannabis vi è lo sviluppo di malattie mentali che includono schizofrenia e depressione, specialmente per gli individui maggiormente vulnerabili per storia famigliare di sintomi psicotici[55]. La cannabis e i cannabinoidi in generale aumentano a livello cerebrale il rilascio e/o la sintesi degli oppioidi endogeni[56]. Esistono due tipi di recettori cannabinoidi nel cervello: il $CB_1$ e il $CB_2$.

Difficoltà nel pensiero logico, capacità decisionale e apprendimento anche dopo 1 mese di astinenza

I recettori $CB_1$ sono ampiamente distribuiti nella corteccia cerebrale, nell'ippocampo, nel cervelletto, nel talamo e nei gangli della base e vengono fortemente coinvolti e stimolati dall'introduzione di fitocannabinoidi esterni come il THC, dando alterazione della loro morfologia e della loro densità numerica. Alcuni studi hanno dimostrato che questo recettore è coinvolto nella dipendenza da cannabinoidi e oppiacei[57-58]. La cannabis va quindi a modificare direttamente il rilascio dei neurotrasmettitori a livello cerebrale.
In uno studio americano[59] è stata dimostrata con tecnica PET la presenza di anomala attività cerebrale nella corteccia prefrontale di soggetti astinenti per 25 giorni dall'assunzione di marijuana. Gli autori hanno sottoposto i partecipanti a una versione modificata di un test (noto come "Test di Stroop" o "Color-Word Test") per lo studio delle capacità esecutive, ossia le funzioni cognitive superiori. La performance al test e il metabolismo cerebrale durante il compito sono stati confrontati tra gli 11 soggetti astinenti e gli 11 soggetti non consumatori. I soggetti astinenti hanno mostrato un ipometabolismo nella corteccia cingolata sinistra (ACC), nella corteccia laterale prefrontale sinistra (LPFC), e un ipermetabolismo bilaterale a livello dell'ippocampo. Anche dopo 25 giorni dalla cessazione dell'uso, i soggetti consumatori di marijuana presentavano persistenti alterazioni del funzionamento

metabolico nelle aree cerebrali responsabili deputate al controllo delle funzioni cognitive esecutive. Le alterazioni quindi permangono dopo la cessazione dell'uso e coinvolgono la capacità decisionale, il pensiero logico e l'apprendimento. La differente attività metabolica riscontrata nei soggetti astinenti può rappresentare un denominatore comune per lo sviluppo e il mantenimento della dipendenza dalla sostanza, oltre che per lo sviluppo associato di malattie neuropsichiatriche[52,60]. E' stato condotto uno studio su un ampio campione di adolescenti (n=65) per esaminare il funzionamento neuropsicologico di adolescenti consumatori di canna¬bis (n=31) sottoposti ad astinenza monitorata per un mese e confrontati con un gruppo di controllo. Durante questo mese di astinenza, ad un sottogruppo è stata somministrata settimanalmente una piccola batteria di test neuropsicologici. Dopo soli alcuni giorni di cessazione dall'uso, i consumatori di cannabis mostravano un peggioramento della memoria verbale, della capacità attentiva e della memoria di lavoro[61]. Dopo un intero mese dalla cessazione dell'uso, è stato riscontrato che un gruppo più ampio di consumatori di cannabis presentava deficit di attenzione complessa, di apprendimento verbale, di ripetizione di sequenze, ed una minore velocità psicomotoria (Figura 5). Sono state rilevate inoltre correlazioni dipendenti dal dosaggio tra l'aumentata esposizione alla cannabis durante la vita e una minore funzionalità cognitiva. Altri studi su consumatori di cannabis adolescenti hanno riscontrato risultati simili.[62]

Figura 5 - Funzionamento neuropsicologico nei consumatori di marijuana adolescenti dopo un mese di astinenza. Sono stati osservati deficit (p<.01) della velocità psicomotoria, dell'attenzione complessa, dell'apprendimento verbale e della capacità di ripetere sequenze (Medina, Hanson et al., 2007)[61].

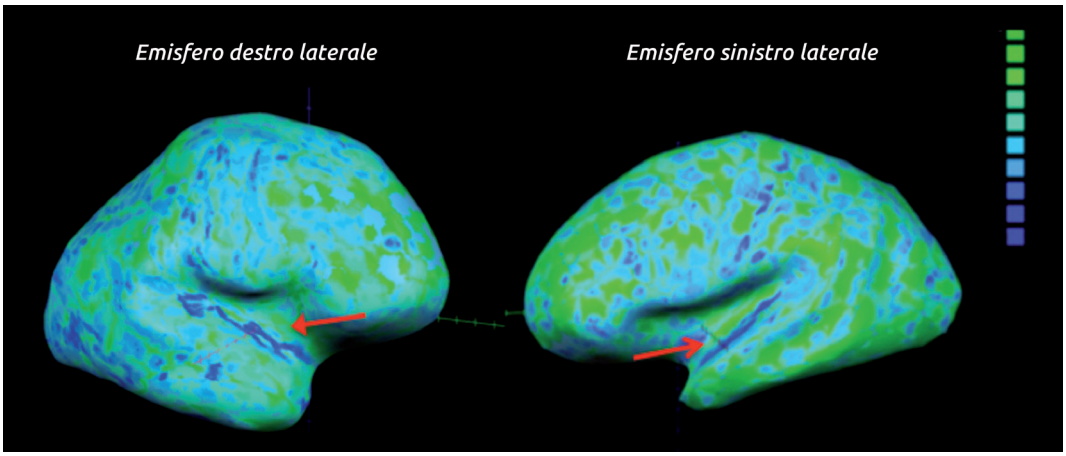



Riduzione dello spessore corticale soprattutto nelle regioni temporo-mesiali e parietali

I risultati ottenuti da uno studio[63] sulla ricostruzione della morfologia cerebrale ha dimostrato che assumendo cannabis, si assiste ad una riduzione dei solchi cerebrali in entrambi gli emisferi, oltre ad uno spessore corticale più sottile nel lobo frontale destro.
La formazione dei giri e dei solchi del cervello rappresenta un normale processo evolutivo, mentre l'uso di cannabis in giovane età sembra portare ad alterazioni morfologiche e asimmetrie emisferiche che si manifestano attraverso una rallentata girificazione cerebrale. Un cervello sotto l'effetto della cannabis sembra, infatti, rallentare o alterare il suo normale processo evolutivo, mostrando una morfologia prematura, simile per struttura ad un cervello di età inferiore rispetto alla propria tappa evolutiva[64].

Sono stati reclutati presso l'Unità Operativa di Neuroscienze di Verona dieci giovani ragazzi che fanno uso quotidiano o settimanale di cannabis. Grazie all'utilizzo di una RM ad alto campo magnetico (3.0 Tesla), è stato possibile ottenere una mappa dello spessore della corteccia cerebrale di questi giovani.
La mappa è stata confrontata con quella ottenuta da un gruppo di ragazzi di pari età non dipendenti da droghe. I risultati ottenuti mostrano una riduzione dello spessore corticale (aree in blu nella Figura 6) soprattutto nelle regioni temporo-mesiali e parietali, nei ragazzi che fanno uso di cannabis. Le regioni temporo-mesiali normalmente coinvolte nelle capacità di memoria e di apprendimento risultano quindi alterate, assieme alle aree di controllo motorio (lobo parietale). Questi risultati vanno comunque considerati preliminari, è attualmente in corso una fase di ampliamento dei dati per incrementare l'omogeneità e il numero del campione di studio. Si stanno inoltre analizzando i dati dei test cognitivi e neuropsicologici per il confronto tra neuroimmagini e deficit comportamentali (apatia, rallentamento motorio) e cognitivi (smemoratezza, rallentamento del pensiero) il più delle volte riscontrati nei soggetti che fanno uso di cannabis.

Figura 6 - Rappresentazione tridimensionale della mappa di spessore corticale dell'emisfero destro e sinistro. La mappa mostra il grado di spessore della corteccia in adolescenti che fanno uso di cannabis. La scala colorimetrica a destra dell'immagine indica, in millimetri, lo spessore nelle diverse aree. Le zone blu corrispondono alle aree cerebrali con più ridotto spessore (aree temporo-mesiali indicate dalla freccia). La perdita di tessuto corticale in queste aree causa deficit nella capacità di memorizzazione e di apprendimento. Fonte: Unità di Neuroscienze Verona, 2010.




Il consumo di cannabis modifica la reazione del cervello agli stimoli

La reattività agli stimoli rappresenta un importante processo cognitivo per chi si mette alla guida di un veicolo e il consumo di cannabis modifica la reazione del cervello agli stimoli. A suggerirlo è uno studio da poco pubblicato su Addiction Biology[65]. Lo studio con Risonanza Magnetica funzionale (fMRI), opera di un gruppo dell'Università di Amsterdam (Olanda) ha identificato in un gruppo di 31 accaniti fumatori di cannabis (età media 18-25 anni) una maggiore reattività agli stimoli nella corteccia orbito frontale, nella corteccia cingolata anteriore, nello striato, nell'area tegmentale ventrale e nell'amigdala. Il gruppo è stato confrontato con 20 fumatori occasionali di cannabis e 20 soggetti controllo. I partecipanti hanno eseguito un compito di reattività funzionale mediante un paradigma evento-relato. La risonanza magnetica funzionale ha evidenziato che durante la visione delle immagini riferite alla cannabis, nei forti consumatori della sostanza c'è una maggiore attivazione dell'area tegmentale ventrale rispetto agli altri gruppi, e che l'attivazione delle

aree prefrontali e del nucleo striato correlava con il grado di dipendenza dalla sostanza in un sottogruppo dei consumatori frequenti. Lo studio dimostra che a livello cerebrale la reattività agli stimoli è associata al grado di dipendenza dalla sostanza. La reattività agli stimoli diventa quindi uno strumento per indagare il grado di dipendenza dalla droga nei consumatori frequenti di cannabis.

Mettersi alla guida entro tre ore dopo l'assunzione di Cannabis aumenta quasi del doppio le probabilità di causare un incidente

Uno studio[66] condotto dalla Dalhousie University, ad Halifax in Canada, ha inoltre esaminato un campione totale di 49.411 persone per determinare se il consumo di cannabis aumenti il rischio di scontri automobilistici. Si tratta del primo studio concentrato esclusivamente sull'uso della cannabis, considerato separatamente degli effetti dell'alcol e di altre sostanze stupefacenti. L'indagine ha raccolto i dati dai campioni di sangue dei conducenti coinvolti negli scontri automobilistici su strade pubbliche. I risultati ottenuti mostrano che se la cannabis è consumata prima di guidare un veicolo, il rischio di collisione è quasi raddoppiato. La ricerca ha anche rivelato che la possibilità aumenta se alla guida c'è una persona di età inferiore ai 35 anni. In conclusione, gli autori sostengono che il consumo di cannabis danneggi le capacità motorie importanti per una guida sicura, aumentando la probabilità di collisioni[66].

## 5. LSD

Le droghe definite "psicadeliche" comprendono gli allucinogeni come LSD e mescalina, le droghe dissociative come ketamina (NMDA) e fenciclidina (PCP), e sostituti analoghi alle amfetamine.

Gli allucinogeni come LSD provocano diversi effetti sul Sistema Nervoso, in particolare sul sistema visivo e sul sistema uditivo[67,68]. Da molto tempo si sa che gli allucinogeni possono inoltre portare a permanenti deliri paranoici e avere importanti effetti a lungo termine, con esperienze definite di "flashback" simili a deliri e paranoie circa eventi creduti reali ma che in realtà non esistono[68-70]. Diversi studi hanno dimostrato il coinvolgimento del sistema recettoriale post-sinaptico 5-HT.[67, 71] L'LSD agisce indirettamente sull'attività del locus caeruleus, un nucleo cerebrale sottocorticale coinvolto nel ricezione di nuovi impulsi sensoriali con ampie proiezioni corticali. L'LSD diminuisce l'attività spontanea del locus caeruleus attivando il neurotrasmettitore inibitorio GABA (acido gamma aminobutirrico), nella corteccia frontale la droga aumenta invece il rilascio di un neurotrasmettitore eccitatorio, il glutammato, aumentando così i potenziali neuronali eccitatori. Questi alterati meccanismi recettoriali si traducono in panico e pensieri paranoici tra i consumatori di LSD.[72] Gli effetti comportamentali riscontrati negli assuntori di LSD hanno molte similitudini con i sintomi di alcuni disturbi neuropsichiatrici come la schizofrenia.[73] Gli effetti possono durare in media 12 ore o anche più e possono rappresentare per il soggetto un'esperienza terrificante.

Un soggetto che ha assunto LSD alla guida di un'automobile può creare un incidente perché sotto l'effetto di un'allucinazione. Difetti visivi possono permanere anche dopo lunghi periodi dalla cessazione dell'uso, come pseudo-allucinazioni geometriche, zone d'ombra attorno agli oggetti e trascinamento d'immagini lungo il campo visivo. Tutto questo quindi rappresenta un rischio per la guida. Le alterazioni visive possono essere permanenti o lentamente reversibili[74]. I potenziali evocati visivi misurati con tecnica elettrofisiologica (qEEG) in soggetti con consumo cronico di LSD, sono stati trovati alterati anche dopo 26 anni di

astinenza[69, 75]. Diversi studi hanno dimostrato che gli effetti neurotossici dell'LSD coinvolgono la corteccia cerebrale e in particolare il sistema di controllo inibitorio[75]. In alcuni soggetti i fenomeni di flashback possono rimanere continui e permanenti[74] e rappresentano un vincolo per le normali attività quotidiane, tra cui la guida di un veicolo.

## 6. Amfetamine e metamfetamine

Tra gli effetti a breve termine del consumo di amfetamine e metamfetamine vi sono la sensazione di energia e sicurezza di sé che possono tuttavia velocemente degenerare in irritabilità e idee paranoiche. Vi sono alcuni studi sugli effetti a lungo termine dell'uso di metamfetamine.

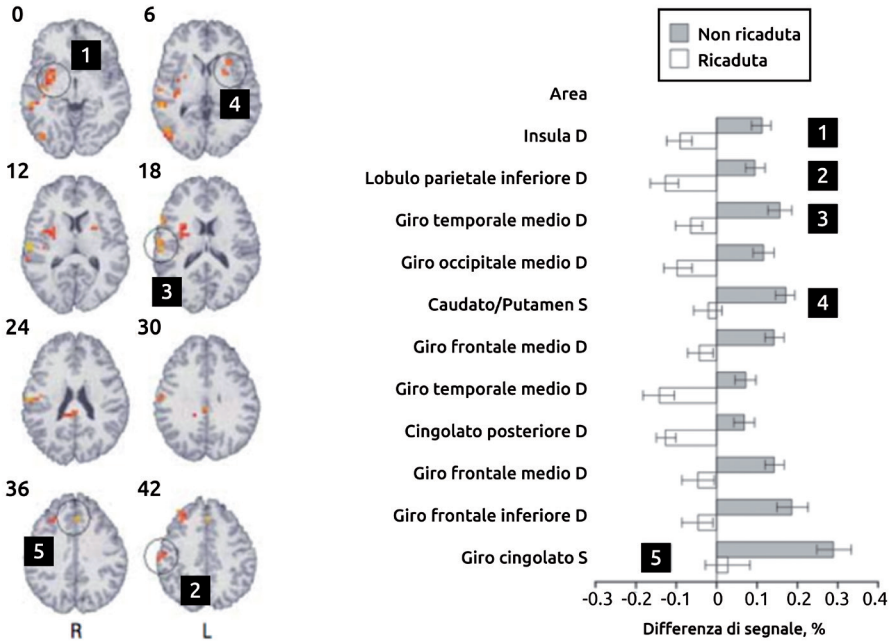
Confusione mentale e amfetamine: difficoltà nel compiere una scelta

Tra questi, al Psychopharmacology Department dell'Università di Bristol, il professor David Nutt ha descritto nelle sue ricerche che i consumatori di metamfetamine, in particolare chi ne faceva uso per via endovenosa, apparivano molto depressi, con difficoltà cognitive, con pensiero confuso, difficoltà nella memorizzazione e nel ricordo, incapacità nel risolvere problemi[76].
Altri studi di neuroimmagine hanno inoltre dimostrato una riduzione dei livelli dei recettori D2 nel nucleo striato del cervello in associazione ad un ridotto metabolismo nella corteccia orbitofrontale e nel giro del cingolo anteriore nei consumatori di metamfetamine[77]. Alcuni studi di neuroimmagine con fMRI hanno investigato la capacità decisionale in soggetti consumatori di amfetamine durante l'astinenza prolungata[78]. I soggetti (N=40) dovevano svolgere con fMRI un compito mentale di doppia scelta dopo 3-4 settimane di astinenza, mantenendo l'astensione dalla sostanza per almeno un anno.

Le alterazioni cognitive permangono e rendono pericolosa la guida, il ricordo e l'esecuzione delle corrette regole di sicurezza stradale

I risultati hanno dimostrato una differenza nell'attivazione cerebrale dei soggetti che non hanno mantenuto l'astinenza (N=18). La loro capacità decisionale è risultata alterata a livello del circuito cerebrale coinvolto nella presa di decisioni, in particolare nella previsione di eventi con esito negativo, come dimostrato da una ridotta attivazione dell'insula destra, del giro temporale medio destro, della corteccia cingolata posteriore destra (Figura 7). Questi soggetti azzardano scelte più rischiose, maggiormente e immediatamente gratificanti, anche se pericolose e perseverano nell'errore. Questi comportamenti e la presenza di un alterato circuito neuronale in soggetti che hanno cessato l'uso di amfetamine rappresentano un rischio concreto per la sicurezza stradale poiché l'incapacità decisionale può alterare la guida anche a distanza di settimane dalla cessazione dell'uso.

Figura 7 - Sulla sinistra le immagini di RM mostrano le aree di alterata attivazione cerebrale nei soggetti astinenti con ricaduta nell'assunzione di metamfetamine (aree cerchiate). I numeri indicano le aree con una maggior significativa differenza di segnale di attivazione (grafico a sinistra).




## 7. Ecstasy

L'ecstasy induce euforia e allucinazioni: l'uso cronico rende questi effetti permanenti

L'Ecstasy (3,4-metilenediossimetamfetamina o MDMA) è una sostanza stimolante con effetti allucinogeni che può far sentire il soggetto rilassato, sicuro, amabile, pieno di energia. L'effetto acuto più comune è tuttavia l'ansietà e, in chi ne assume alte dosi, la paranoia e la derealizzazione.
L'uso abituale di ecstasy provoca problemi del sonno, mancanza di energia, drastica perdita di peso, depressione e ansietà cronica. L'uso di ecstasy è associato a problemi nella memorizzazione e consolidazione delle informazioni[79], in particolare a deficit della memoria procedurale (necessaria per la corretta esecuzione delle manovre di guida). I consumatori possono diventare psicologicamente dipendenti dalla sensazione di euforia che induce la sostanza.
L'ecstasy agisce su alcune aree del cervello, le zone sottocorticali, alterando i livelli del neurotrasmettitore serotoninergico (5-HT). La serotonina aumenta, infatti, subito dopo l'assunzione di MDMA, così come i livelli di dopamina, un altro importante recettore cerebrale[80]. Studi con PET e SPECT hanno misurato i livelli di trasporto recettoriale di 5-HT in consumatori di ecstasy rilevandone una notevole riduzione dopo consumo abituale della sostanza[81].

Astinenza: le capacità mentali rimangono alterate

Altri studi hanno dimostrato i deficit cognitivi presenti nei consumatori di ecstasy, deficit che persistono dopo un periodo cronico di utilizzo anche con l'astinenza dalla sostanza[80]. Non è ancora del tutto chiaro se questi deficit possano essere o meno reversibili[82]. Questi risultati riflettono una vulnerabilità del sistema recettoriale 5-HT nella corteccia orbitofrontale e nei circuiti d'interconnessione corticolimbici per un effetto neurotossico cumu-

lativo dell'ecstasy.
In uno studio di MJ Morgan[83] (2006) su 20 soggetti che non consumavano ecstasy da almeno 5 giorni, la combinazione di elevata impulsività e alterata capacità decisionale rilevata nei soggetti a livello comportamentale hanno rappresentato importanti fattori di rischio per future ricadute nell'assunzione.

Questi risultati dimostrano come l'ecstasy modifica il controllo degli impulsi e la capacità decisionale anche dopo diversi giorni di sospensione dell'uso. Questo rappresenta un rischio per un consumatore astinente che si mette alla guida di un veicolo perché, nonostante l'astensione dalla sostanza, le sue capacità mentali sono ancora alterate[83].

## 8. Altre sostanze

Nuove droghe e molecole sintetiche: pericolo reale per chi si mette alla guida

Oltre alle sostanze fino ad ora descritte, ne esistono altre, alcune delle quali apparse sul mercato solo negli ultimi anni (molecole di origine sintetica) che sono in grado di alterare fortemente le condizioni psico-fisiche dei consumatori, sia nella fase acuta ma anche nei giorni e nelle settimane successive alla cessazione del consumo. Si tratta di sostanze che non vengono ricercate nei dispositivi dei test di screening con cui generalmente si esegue il primo controllo sui conducenti di veicoli fermati dalle Forze dell'Ordine e la loro presenza nell'organismo può essere rilevata solamente attraverso specifici esami laboratoristici eseguiti su matrice urinaria e/o ematica.
Tuttavia, i loro effetti, soprattutto nella fase acuta, possono essere riconosciuti mediante un attento esame obiettivo condotto dallo specialista al momento del controllo.

Nonostante questo, però, l'assunzione di sostanze come la Ketamina, gli inalanti o le molecole di sintesi come i cannabinoidi e i catinoni sintetici, di seguito presentati nel dettaglio, può provocare importanti alterazioni a livello cerebrale che possono compromettere le capacità di guida anche a distanza di settimane o mesi dalla cessazione dell'uso. Alla luce di quanto riportato, quindi, si ritiene indispensabile che vengano eseguiti sui conducenti di veicoli test specifici per valutare la loro idoneità alla guida anche in considerazione dell'assunzione di sostanze che possono non essere rilevate con i tradizionali test tossicologici finalizzati al rilevamento della sostanze nel sangue e che gli effetti neuro-psichici di queste sostanze possono manifestarsi anche a distanza di tempo dalla cessazione del consumo, fattore questo che può compromettere seriamente l'incolumità del conducente e di terze persone.

### *Ketamina*

Ketamina: flashback e perdita dell'orientamento tra i sintomi pericolosi per la guida

La ketamina è una arilcicloalchilamina, strutturalmente correlata alle ciclidine quali ad esempio l'etilciclidina, la fenciclidina, la roliciclidina e la tenociclidina. E' una molecola di origine sintetica, sintetizzata nel 1962, brevettata in Belgio nel 1963. È stata progettata nell'ambito della ricerca di analoghi strutturali delle cicloesilamine a cui appartiene anche la fenciclidina (PCP).[84-85]
Gli effetti analgesici, anestetici e sulla memoria della ketamina sono principalmente dovuti all'antagonismo non competitivo sul recettore NMDA (N-metil-D-aspartato), legandosi allo stesso sito di legame del PCP. Tuttavia è stato osservato in diversi studi sperimentali che la ketamina ha azione su numerosi altri target biologici. E' infatti documentata una inibi-

zione dose-dipendente, della ricaptazione dei neurotrasmettitori noradrenalina, dopamina e serotonina, con conseguente aumento della neurotrasmissione monoaminergica nel cervello. Altri studi riportano l'interazione della ketamina con il sistema glutammaergico e con il sistema oppioide[84]. La ketamina è un anestetico dissociativo che induce una perdita di risposta non solo agli stimoli del dolore, ma anche all'ambiente circostante e genera una sensazione di dissociazione della mente dal corpo ("out-of-body experience"). Essa, a differenza di altri anestetici, stimola il sistema cardiovascolare producendo variazioni del battito cardiaco, della risposta cardiaca e della pressione ematica[85].
Inoltre, in letteratura si riporta che la ketamina produce sintomi quali flashback, allucinazioni, disforia, ansia, insonnia, perdita dell'orientamento anche dopo diversi giorni dalla cessazione dell'uso[18, 86].
In uno studio di valutazione degli affetti neurocognitivi e psicologici a lungo termine connessi all'uso ricreazionale di ketamina è risultato che nei soggetti esaminati ad un anno di distanza dal primo controllo, l'uso di ketamina inficiava sia le funzioni cognitive che il benessere psicologico[20]. L'uso di ketamina comporta inoltre disturbi della memoria anche per tre giorni dopo l'ultima assunzione. Vengono inoltre riportati episodi di flashbacks a distanza della cessazione.

### *GHB/GBL*

GHB/GBL: necessari test e studi per identificarne gli effetti a lungo termine

Con l'acronimo GHB viene indicato l'acido gamma-idrossibutirrico. Tuttavia, comunemente il termine include anche i suoi corrispondenti sali di sodio o di potassio. Viene chiamato in gergo "scoop", "ciliegia" o "ecstasy liquida", anche se la sua struttura chimica è molto diversa da quella dell'ecstasy. E' un liquido incolore ed inodore. Il suo sale sodico è un solido/polvere bianca mentre le formulazioni farmaceutiche di GHB sono in forma liquida. Il GHB per uso ricreazionale si trova sia in forma liquida che sottoforma di polvere, tavolette, capsule.
Il GHB è una molecola con effetto deprimente del Sistema Nervoso Centrale (SNC), inizialmente sviluppata come farmaco anestetico e successivamente impiegata negli studi per il trattamento della narcolessia (disturbo del sonno). E' un metabolita del neurotrasmettitore acido gamma-aminobutrrico (GABA) e per questo si trova fisiologicamente nel cervello, ma in concentrazioni molto più basse rispetto alle dosi assunte come droga. Preso fuori dal controllo medico, il GHB può essere pericoloso e per questo è posto sotto controllo in numerosi Paesi. Il GHB agisce sul cervello in almeno due siti: sui recettori GABAB e su un sito d'azione specifico proprio per il GHB stesso[87].
Il GHB viene assorbito in 10-15 minuti e i suoi effetti possono durare fino a 7 ore, a seconda della dose, raggiungendo la massima intensità entro i 30-60 minuti. La durata degli effetti è in media pari a 1-2 ore a cui può far seguito un ulteriore periodo di 1-2 ore in funzione delle modalità di assunzione della sostanza (a stomaco vuoto o pieno, miscelato con alcol o altri liquidi, assunto lentamente o in un'unica soluzione ecc.).
Il GBL, o gamma-butirrolattone, è il precursore del GHB (lattone ciclico del GHB). E' un prodotto endogeno derivante dal gammaaminobutirrato. Le sue proprietà farmacologiche sono da attribuire al GHB, in cui il GBL si converte. E' utilizzato come agente farmacologico, come solvente e come reagente in numerose sintesi chimiche. Si presenta sotto forma di liquido incolore con un leggero odore. E' utilizzato come agente farmacologico, come solvente e come reagente in numerose sintesi chimiche[87].
Non è disponibile un test rapido o utilizzato nella routine per il rilevamento del GHB né del GBL. Per tale ragione la sua presenza non viene generalmente rilevata[88].

### *Inalanti*

Gli inalanti possono portare seri problemi di coordinazione motoria fino allo sviluppo di una demenza cognitiva

Il termine "inalanti" viene utilizzato per indicare una serie di sostanze la cui caratteristica principale è l'assunzione quasi esclusiva per inalazione. Questa definizione comprende un'ampia gamma di prodotti chimici differenti che possono anche avere effetti farmacologici diversi. Si possono individuare quattro categorie generali di inalanti: i solventi volatili, gli aerosol, i gas e i nitriti, in base alla forma in cui sono spesso reperibili nei prodotti domestici, industriali e medici. Essi inducono un effetto psicoattivo o uno stato di alterazione mentale. I nitriti vengono spesso considerati una speciale classe di inalanti. A differenza di molti altri inalanti che agiscono direttamente sul Sistema Nervoso Centrale (SNC), i nitriti principalmente dilatano i vasi sanguigni e rilassano la muscolatura. Mentre altri inalanti vengono utilizzati per modificare l'umore, i nitriti sono utilizzati principalmente per migliorare le prestazioni sessuali[89].

Benché le sostanze chimiche che si trovano negli inalanti possano produrre vari effetti farmacologici, la maggioranza degli inalanti produce un'euforia rapida che assomiglia all'intossicazione alcolica, caratterizzata da un'eccitazione iniziale, seguita poi da sonnolenza, disinibizione, stordimento ed agitazione. Se vengono inalate sufficienti quantità, quasi tutti i solventi e i gas producono anestesia, una diminuzione della sensibilità percettiva e possono condurre persino ad uno stato di incoscienza. Tutti effetti altamente incompatibili con la guida di veicoli[89]. Le sostanze chimiche contenute nei solventi, nei gas e negli aerosol possono produrre una varietà di effetti quali aggressività, apatia, deterioramento cognitivo e mancata concentrazione. Altri possibili effetti sono nausea, sonnolenza, balbuzie, letargia, riflessi rallentati, debolezza muscolare generalizzata e apatia, perdita di peso, debolezza muscolare, disorientamento, deficit di attenzione, mancanza di coordinamento, irritabilità e depressione[89].

Gli effetti neurotossici dell'abuso prolungato di inalanti includono sindromi neurologiche che riflettono danni del cervello in zone che includono il controllo cognitivo, motorio, visivo ed uditivo. Le anomalie cognitive perdurano nel tempo e possono andare da un lieve deterioramento fino ad una demenza severa[89, 90]. Altri effetti possono includere difficoltà nel coordinare i movimenti, spasticità e perdita di sensibilità dell'udito e della vista[87].

### *Cannabinoidi sintetici*

Cannabinoidi sintetici: effetti simili e addirittura superiori alla cannabis

I cannabinoidi sintetici, come indicato dal nome, sono molecole analoghe ai cannabinoidi naturali, ma di natura sintetica. Sono molecole originariamente progettate nell'ambito della ricerca scientifica e sintetizzate in laboratori chimico-farmaceutici con l'obiettivo di individuare molecole che conservino alcune proprietà del THC, privandole però dei suoi tipici effetti psicoattivi[91]. Negli ultimi 3 anni si è assistito ad un fenomeno del tutto nuovo che ha rivoluzionato le tendenze giovanili, e non solo, rispetto all'uso di droghe. Alle sostanze comunemente utilizzate per lo "sballo" si sono aggiunte le molecole di sintesi, quelle cioè preparate artificialmente in laboratori spesso clandestini. L'evoluzione del fenomeno ha condotto all'individuazione da parte delle organizzazioni internazionali che fanno un regolare monitoraggio delle droghe ad uso "ricreazionale", della comparsa sul mercato di molecole di sintesi con attività sul recettore $CB_1$, proprio i cannabinoidi sintetici che vengono aggiunti a miscele vendute come profumatori d'ambienti o incensi, sia online sia in smart shop[55, 91].

A causa della capacità dei cannabinoidi sintetici individuati di agire come agonisti sui recettori $CB_1$[23], è possibile per il consumatore sviluppare facilmente tolleranza a queste mole-

cole. A supporto di quanto sopra riportato, si segnala che, come evidenziato in un articolo scientifico tedesco[92], gli effetti dei prodotti contenenti cannabinoidi sintetici sono simili, quando non superiori, a quelli successivi al consumo di cannabis. L'assunzione di tali prodotti, infatti, genera, dopo soli dieci minuti, congiuntivite, aumento del battito cardiaco, xerostomia e una alterazione della percezione e dell'umore, effetti che perdurano per circa sei ore. Anche gli effetti nel lungo termine sono paragonabili a quelli del consumo di cannabis.

### *Catinoni sintetici*

Catinoni sintetici: effetti simili alle amfetamine

I catinoni sintetici prendono il nome dal catinone, molecola prodotta dalle foglie della pianta del Khat (Catha Edulis). Tra i catinoni sintetici più noti si evidenziano il mefedrone, il metilendiossipirovalerone (MDPV) e il butilone, recentemente inseriti nella lista italiana delle sostanze stupefacenti (Tabella I del DPR 309/90). I catinoni si presentano prevalentemente sotto forma di polvere o di compresse e vengono generalmente ingeriti o sniffati. Vengono venduti su Internet o in smart shop come concime per le piante o sali da bagno ed etichettati come non per uso umano[93].
Si tratta di molecole apparse sulla scena del consumo da qualche anno che possiedono attività stimolante sul Sistema Nervoso Centrale, analoghe alle fenetilamine. Provocano effetti simili a quelli provocati dalle amfetamine, famiglia cui appartiene anche l'ecstasy. Danno sensazioni di aumento dei livelli di energia, euforia, desiderio di socializzare, agitazione, sensazione di distacco, vista sfocata, midriasi, bruxismo, aumento della frequenza cardiaca e degli impulsi sessuali. Non esistono ancora studi sugli effetti nel medio-lungo termine di queste molecole ma si suppone che possano provocare conseguenze a livello cerebrale simili a quelle provocate dalle amfetamine[93].

### *Piperazine*

Piperazine: incompatibilità alla guida dei veicoli

Alcuni esempi di molecole appartenenti alla famiglia delle piperazine, usate a scopo ricreazionale, sono la benzilpiperazina (BZP), la trifluorometilfenilpiperazina (TFMPP) e la metaclorofenilpiperazina (mCPP). Si tratta di molecole ad attività stimolante sul Sistema Nervoso Centrale tra i cui effetti si evidenziano emicrania, nausea, vomito, forti dolori addominali, ansia, alterazione dell'umore, irritabilità, insonnia, stato confusionale, tremori, crisi convulsive. Nemmeno per le piperazine sono disponibili studi scientifici sugli effetti delle molecola sull'organismo, ed in particolare sul cervello, dopo la cessazione dell'uso. Tuttavia, considerata la loro azione psicoattiva, è possibile affermare che il loro consumo possa provocare alterazioni cerebrali tali da non essere compatibili con la guida di autoveicoli, nemmeno dopo la cessazione dell'uso[94].

## 5. Policonsumo

Il policonsumo rappresenta un fenomeno in crescita e sempre più frequente anche tra chi si mette alla guida

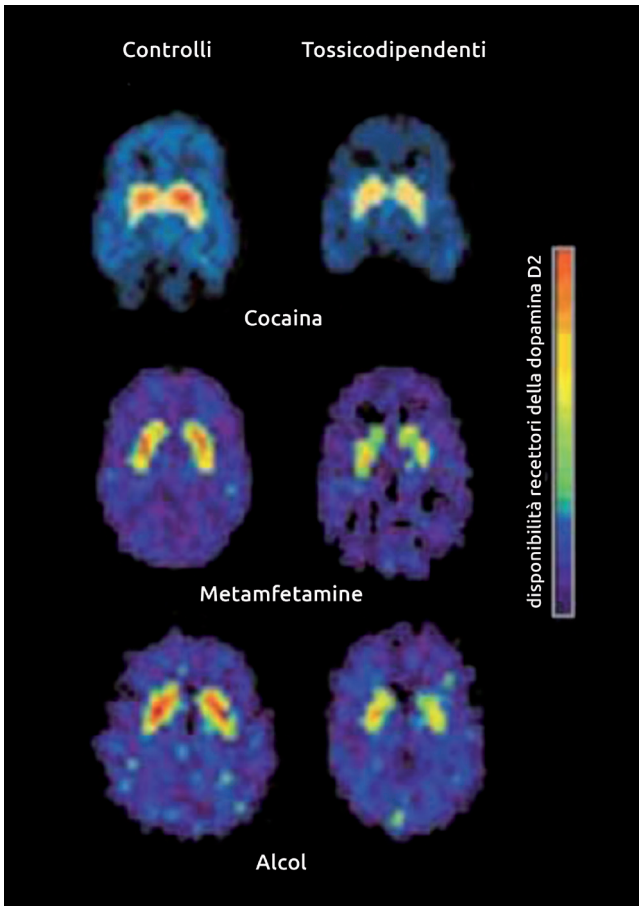
Un fenomeno sempre più comune è il polioconsumo, ossia l'uso associato e contemporaneo di più sostanze psicoattive che amplifica gli effetti delle singole sostanze. Un recente studio genetico ha identificato a livello cerebrale, precisamente nell'amigdala, un set di circa 100 recettori mu-oppioidi coinvolti nel mantenimento della dipendenza in persone che fanno uso di diverse sostanze stupefacenti[95]. La ricerca condotta in Francia dal Département de Médecine Translationnelle et Neurogénétique ha esaminato il comportamento

secretivo dei geni recettoriali in quattro gruppi di studio scelti in base alla sostanza assunta in modo cronico (morfina, nicotina, THC e alcol) immediatamente dopo l'assunzione e in un gruppo di soggetti in astinenza da quattro settimane. Il pattern di regolazione recettoriale dei geni mu-oppiodi variava fortemente tra i quattro gruppi di studio. Inoltre, la regolazione dei geni convergeva in modo evidente nel gruppo di astinenti rivelando una nuova forma di adattamento recettoriale, finora mai registrato in altri studi nel campo della dipendenza.

Policonsumo, cervello e astinenza: effetti neurotossici di riprogrammazione transcrizionale genetica a lungo termine

Questa ricerca dimostra che nel cervello di una persona che ha cessato l'uso di sostanze si sviluppano a livello cerebrale una serie di regolazioni genetiche transcrizionali date dall'effetto neurotossico dell'assunzione di droga, che porta ad una riprogrammazione genetica transcrizionale che persiste anche dopo un prolungato periodo di non utilizzo della sostanza. Questa riprogrammazione rappresenta un unitario meccanismo neuroadattivo molecolare che induce modificazioni nella connettività neuronale, nella comunicazione del segnale cellulare e nella plasticità sinaptica. Il risultato più importante dello studio è che questi riadattamenti cerebrali persistono nel lungo termine, anche dopo 4 settimane di non uso e contribuiscono alla ricaduta e quindi al mantenimento dei disordini d'abuso di sostanze. Numerose evidenze scientifiche hanno inoltre dimostrato un'alterazione della funzione dei neurotrasmettitori dopaminergici con la poliassunzione di sostanze, in particolare una riduzione nei livelli dei recettori per la dopamina D2 anche dopo un lungo periodo di astinenza dall'assunzione di sostanze stupefacenti quali cocaina, oppiacei e alcol[96].

Figura 8 - Riduzione della disponibilità dei recettori della dopamina D2 striatali nei consumatori di sostanze durante l'astinenza da cocaina, da metanfetamina, e da alcol rispetto al gruppo di confronto (Volkow et al., 1999)[96].



## 6. Conclusioni e raccomandazioni

Nuova sfida nel campo delle dipendenze: la neurobiologia della sindrome di astinenza

Nei tossicodipendenti la non assunzione prolungata dalla sostanza stupefacente o psicotropa provoca nell'immediato sintomi spiacevoli alla cui base vi sono anche fenomeni di riprogrammazione genetica transcrizionale. La neurobiologia della sindrome da astinenza da droga rappresenta un capitolo interessante e in continuo sviluppo nel campo della dipendenza[97].
Numerose evidenze scientifiche hanno dimostrato un'alterazione della funzione dei neurotrasmettitori dopaminergici, in particolare una riduzione nei livelli dei recettori per la dopamina D2 anche dopo un lungo periodo di cessazione dell'assunzione di sostanze stupefacenti quali cocaina, oppiacei e alcol[97-98]. Il risultato più importante di queste ricerche è la dimostrazione di un'alterazione metabolica cerebrale, legata all'effetto neuroplastico delle sostanze, a cui corrispondono alterazioni funzionali che persistono nel tempo, anche a distanza di qualche mese, dopo la prima assunzione. L'effetto neurotossico delle diverse sostanze stupefacenti non si esaurisce quindi nell'arco di qualche ora (con la scomparsa della sostanza dall'organismo) o con un breve periodo di astinenza (effetti a breve termine) ma persistono anche dopo la cessazione dell'uso ed è necessario un lungo periodo di non uso (giorni, mesi, anni a seconda del tipo di sostanza e della quantità assunta) affinché la funzionalità possa tornare a valori di normalità. Inoltre, non è chiaro se queste alterazioni possano regredire completamente o essere compensate con funzioni vicarianti. La funzionalità cognitiva viene maggiormente compromessa se l'uso prolungato di sostanze è avvenuto durante la fase della maturazione cerebrale[99-100].

L'effetto neurotossico delle diverse sostanze non si esaurisce immediatamente con la sospensione ma permane nel tempo

Alla luce di quanto descritto si raccomanda di considerare gli effetti a lungo termine delle diverse sostanze stupefacenti sul funzionamento cerebrale anche nella valutazione dell'idoneità alla guida dei conducenti consumatori, considerando quindi non solo l'alterazione del conducente nell'immediatezza dell'assunzione, ma anche le alterazioni cerebrali che il consumo pregresso, rilevabile anche indirettamente mediante accertamenti clinico-tossicologici su liquidi o materiali biologici diversi dalla saliva o sangue, può aver causato nel soggetto. L'astensione dall'uso di droga, dopo che questa è stata comunque assunta, non significa un'automatica ripresa della normale funzionalità cerebrale in tempi brevi, benché la sostanza sia stata completamente metabolizzata e benché i risultati di laboratorio condotti sui campioni biologici (in particolare sangue) del paziente risultino negativi. Questa considerazione è importante soprattutto nell'ambito della sicurezza stradale[11, 101].
I risultati scientifici ottenuti grazie alle neuroimmagini dimostrano che una persona fermata alla guida in stato di ebbrezza o sotto l'effetto di droghe potrebbe presentare un alterato funzionamento cerebrale anche molto tempo dopo la cessazione dell'uso e dopo che sono svaniti gli effetti acuti delle diverse sostanze non più rilevabili nel sangue[51]. Possono rimanere alterate funzioni cognitive importanti per la sicurezza stradale, come la capacità attentiva (porre attenzione ad ostacoli e segnaletiche), la capacità decisionale (fermarsi o meno ad un segnale di stop), la memorizzazione (ricordo delle norme del codice stradale e delle corrette procedure di guida), la coordinazione motoria (capacità di guida), ecc.
Pur evidenziando la necessità di eseguire ulteriori studi relativi all'incidentalità tra i consumatori al di fuori dell'effetto farmacologico diretto, una corretta politica di prevenzione dagli incidenti stradali dovrebbe necessariamente considerare le recenti scoperte scientifiche dall'ambito delle neuroscienze e approvare nuove norme di sicurezza basate su criteri più prudenziali e scientifici. Tali criteri dovrebbero tenere conto della vulnerabilità del si-

stema nervoso agli effetti delle droghe, anche nel lungo termine, dell'effetto neuroplastico che esse provocano e dei tempi di recupero della funzionalità cerebrale verso parametri di normalità, che possono richiedere anche mesi di completa astinenza da alcol e droghe. Si ritiene necessario quindi introdurre criteri più prudenziali relativamente alla sospensione della patente di guida in tutte quelle persone che usano sostanze rilevabili su qualsiasi matrice biologica (sangue, ma anche urina e capelli) e non riservare tale provvedimento sanzionatorio solo a coloro che presentino tracce rilevabili di sostanze stupefacenti nel sangue. Il paradigma, infatti, "uso di sostanze = stato di alterazione = sostanze rilevabili nel sangue" non risulta più accettabile alla luce delle nuove evidenze scientifiche sugli effetti cerebrali nel medio-lungo termine, sostenuti dalla neuroplasticità indotta dalle droghe, che rendono pericolosa la guida.

## Bibliografia

1. Jones AW. Biomarkers of recent drinking, retrograde extrapolation of blood-alcohol concentration and plasma-to-blood distribution ratio in a case of driving under the influence of alcohol. J Forensic Leg Med. 2011 Jul;18(5):213-6. 2011 Mar 15.
2. Phillips DP, Brewer KM. The relationship between serious injury and blood alcohol concentration (BAC) in fatal motor vehicle accidents: BAC = 0.01% is associated with significantly more dangerous accidents than BAC = 0.00%. Addiction. 2011 Sep;106(9):1614-22.
3. Arria AM, Caldeira KM, Vincent KB, Garnier-Dykstra LM, O'Grady KE. Substance-related traffic-risk behaviors among college students. Drug Alcohol Depend. 2011 Nov 1;118(2-3):306-12.
4. Huang WS, Lai CH. Survival risk factors for fatal injured car and motorcycle drivers in single alcohol-related and alcohol-unrelated vehicle crashes. J Safety Res. 2011 Apr;42(2):93-9.
5. Laumon B, Gadegbeku B, Martin JL, Biecheler MB; SAM Group. Cannabis intoxication and fatal road crashes in France: population based case-control study. BMJ. 2005 Dec 10;331(7529):1371.
6. Blows S, Ivers RQ, Connor J, Ameratunga S, Woodward M, Norton R. Marijuana use and car crash injury. Addiction. 2005 May;100(5):605-11.
7. Fergusson DM, Horwood LJ (2001) Cannabis use and traffic accidents in a birth cohort young adults. Accident Anal Prevent 33:703-711.
8. Darke S, Kelly E, Ross J. Drug driving among injecting drug users in Sydney, Australia: prevalence, risk factors and risk perceptions. Addiction. 2004 Feb;99(2):175-85.
9. Pulido J, Barrio G, Lardelli P, Bravo MJ, Regidor E, de la Fuente L. Association between cannabis and cocaine use, traffic injuries and use of protective devices. Eur J Public Health. 2011 Dec;21(6):753-5.
10. Tucker KA, Potenza MN, Beauvais JE, Browndyke JN, Gottschalk PC, Kosten TR. Perfusion abnormalities and decision making in cocaine dependence. Biol Psychiatry. 2004 Oct 1;56(7):527-30.
11. Dastrup E, Lees MN, Bechara A, Dawson JD, Rizzo M. Risky car following in abstinent users of MDMA. Accid Anal Prev. 2010 May;42(3):867-73.
12. Brookhuis KA. , Waard D, N Samyn. Effects of MDMA (ecstasy), and multiple drugs use on (simulated) driving performance and traffic safety. Psychopharmacology Volume 173, Numbers 3-4, 2004: 440-445.
13. Strassman RJ. Adverse reactions to psychedelic drugs. A review of the literature. J Nerv Ment Dis. 1984 Oct;172(10):577-95. Review.
14. PJ. Hooft, HP. van de Voorde. Reckless behavior related to the use of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy): Apropos of a fatal accident during car-surfing. International Journal of Legal Medicine Volume 106, Number 6, 1994:328-329.
15. Logan BK, Couper FJ (2001). 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) and driving impairment. J Forens Sci 46:1426-1433.
16.
17. Eaton LK, Kinchen S, Ross J, Hawkins J, Harris WA, Lowry R, et al. (2006). Youth risk behavior surveillance - United States, 2005, surveillance summaries. Morbidity and Mortality Weekly Report; 55:1–108.
18. Osservatorio Europeo delle Droghe e delle Tossicodipendenze, European Database on New Drugs – 2011.
19. Celia J. A. Morgan et al. Consequences of chronic ketamine self-administration upon neurocognitive function and psychological wellbeing: a 1-year longitudinal study. Addiction, 105, 121–133 (2009).
20. Nicholson, K. L. & Balster, R. L. (2001) GHB: a new and novel drug of abuse. Drug and Alcohol Dependence, 63, 1^22.
21. Dart, R.C. (ed). Medical Toxicology. Third Edition, Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, PA. 2004., p. 1110.
22. Mura P, Kintz P, Ludes B et al. Comparison of the prevalence of alcohol, cannabis and other drugs between 900 injured drivers and 900 control subjects: results of a French collaborative study. Forensic Sci Int. 2003 Apr 23;133(1-2):79-85.
23. Cherpitel CJ, Ye Y, Watters K, Brubacher JR, Stenstrom R. Risk of injury from alcohol and drug use in the emergency department: a case-crossover study. Drug Alcohol Rev. 2012 Jun;31(4):431-8. doi: 10.1111/j.1465-3362.2011.00341.x. Epub 2011 Aug 8.
24. Atwood BK, Huffman J, Straiker, Ken Mackie K. JWH018, a common constituent of 'Spice' herbal blends, is a potent and efficacious cannabinoid CB1 receptor agonist. British Journal of Pharmacology (2010), 160,

585–593.
25. Serpelloni G., Bricolo F., Gomma M. Elementi di Neuroscienze e Dipendenze. Manuale per operatori dei Dipartimenti delle Dipendenze, 2° edizione, 8 giugno 2010.
26. Calafat A, Blay N, Juan M, Adrover D, Bellis MA, Hughes K, Stocco P, Siamou I, Mendes F, Bohrn K. Traffic risk behaviors at nightlife: drinking, taking drugs, driving, and use of public transport by young people. Traffic Inj Prev. 2009 Apr;10(2):162-9.
27. Hanson KL, Medina KL, Padula CB, Tapert SF, Brown SA. Impact of Adolescent Alcohol and Drug Use on Neuropsychological Functioning in Young Adulthood: 10-Year Outcomes. J Child Adolesc Subst Abuse. 2011 Jan 1;20(2):135-154.
28. Fagerlund, A., Heikkinen, S., Autti-Ramo, I., Korkman, M., Timonen, M., Kuusi, T., et al. (2006). Brain metabolic alterations in adolescents and young adults with fetal alcohol spectrum disorders. Alcoholism, Clinical and Experimental Research, 30(12), 2097–2104.
29. Hanson KL, Winward JL, Schweinsburg AD, Medina KL, Brown SA, Tapert SF. Longitudinal study of cognition among adolescent marijuana users over three weeks of abstinence. Addict Behav. 2010 Nov;35(11):970-6. Epub 2010 Jun 13.
30. Casey BJ, Getz S, Galvan A. (2008). The adolescent brain. Dev Rev;28(1):62-77.
31. Fried PA, Watkinson B, Gray R (2005). Neurocognitive consequences of marihuana—a comparison with pre-drug performance. Neurotoxicol Teratol 27:231—239.
32. Morral, A. R., McCafrey, D. F., & Paddock, S. M. (2002). Reassessing the marijuana gateway effect. Addiction, 97, 1493-1504.
33. Hirvonen J., Goodwin R., Li C-T, Terry G., Zoghbi S., Morse C., Pike V., Volkow N., Huestis M., Innis R. Reversible and regionally selective downregulation of brain cannabinoid CB1 receptors in chronic daily cannabis smokers. J Nucl Med. 2011; 52 (Supplement 1):10.
34. Vorspan, F., Bloch, V., Brousse, G., Bellais, L., Gascon, J., Lépine, J. Prospective assessment of transient cocaine-induced psychotic symptoms in a clinical setting 2011 American Journal on Addictions 20 (6), pp. 535-537.
35. Volkow N.D., Wang G.J., Fowler J.S., Logan J., Gatley S.J., Hitzemann, R., Chen A.D., Dewey S.L., and Pappas N. Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. Nature 386:830-833, 1997.
36. Karila, L., Petit, A., Phan, O., Reynaud, M. (2010) Cocaine induced psychotic disorders: A review Revue Medicale de Liege 65 (11), pp. 623-627.
37. Schweinsburg B.C., Taylor MJ., Alhassoon OM et al. Chemical Pathology in Brain White Matter of Recently Detoxified Alcoholics: A 1H Magnetic Resonance Spectroscopy Investigation of Alcohol-Associated Frontal Lobe Injury Alcoholism: Clinical and Experimental Research Volume 25, Issue 6, pages 924–934, June 2001.
38. Volkow ND, Wang G-J, Hitzemann R, Fowler JS, Overall JE, Burr G, Wolf AP: Recovery of brain glucose metabolism in detoxified alcoholics. Am J psychiatry 1994; 151:178-183.
39. Volkow ND, Wang G-J, Hitzemann R, Fowler JS, Wolf AP, Pappas N, Biegon A, Dewey SL: Decreased cerebral response to inhibitory neurotransmission in alcoholics. Am J Psychiatry 1993; 150:417-422.
40. Volkow ND, Wang G-J, Overall JE, Hitzemann R, Fowler JS, Pappas N, Frecska E, Piscani K: Regional brain metabolic response to lorazepam in alcoholics during early and late alcohol detoxification. Alcohol Clin Exp Res 1997; 21:1278-1284.
41. Catafau AM, Etcheberrigaray A, Perez de los Cobos J, Estorch M, Guardia J, Flotats A, Bema L, Mari C, Casas M, Carrio I. Regional cerebral blood flow changes in chronic alcoholic patients induced by naltrexone challenge during detoxification. J Nucl Med 1999; 40:19-24.
42. Kieffer, B. L. (1999) Opioids: first lessons from knockout mice. Trends in Pharmacological Sciences, 20, 19^26.
43. Zubieta, J., Greenwald, M. K., Lombardi,U., et al (2000) Buprenorphine-induced changes in mu-opioid receptor availability in male heroin-dependent volunteers: a preliminary study. Neuropsycho- pharmacology, 23, 326^334.
44. Yuan K, Qin W, Liu J et al. Altered small-world brain functional networks and duration of heroin use in male abstinent heroin-dependent individuals Neuroscience Letters Volume 477, Issue 1, 14 June 2010, Pages 37-42.
45. Keogh CF, Andrews GT, Spacey SD, Forkheim KE, Graeb DA. Neuroimaging features of heroin inhalation toxicity: "chasing the dragon". AJR Am J Roentgenol. 2003 Mar;180(3):847-50.
46. Hill MD, Cooper PW, Perry JR. Chasing the dragon - neurological toxicity associated with inhalation of heroin vapour: case report. CMAJ January 25, 2000 vol. 162 no. 2.
47. Bartlett E, Mikulis DJ. Chasing "chasing the dragon" with MRI: leukoencephalopathy in drug abuse. Br J Radiol. 2005 Nov;78(935):997-1004.(Berl), 157, 1^10.
48. Licata S.C., Renshaw P.F. Neurochemistry of drug action. Insights from proton magnetic resonance spectroscopic imaging and their relevance to addiction. New York Academy of Sciences 1187 (2010) 148-171.
49. Haselhorst R, Dürsteler-MacFarland KM, Scheffler K, Ladewig D, Müller-Spahn F, Stohler R, Seelig J, Seifritz E. Frontocortical N-acetylaspartate reduction associated with long-term i.v. heroin use. Neurology. 2002 Jan 22;58(2):305-7.
50. Kaufman J.N. et aL, 2003. Cingulate hypoactivity in cocaine users during a GO-NOGO task as revealed by event-related functional magnetic resonance imaging. Journal of Neuroscience 23(21):7839-7843.
51. Volkow ND, Fowler JS, Wolf Ap, Hitzemann R, Dewey S, Bendriem B, Alpert R, Hoff A: Changes in brain glucose metabolism in cocaine dependence and withdrawal. Am J Psychiatry 1991; 148:621-626.
52. Volkow ND, Hitzemann R, Wang GJ, Fowler JS, Wolf AP, Dewey SL, Handlesman L. Long-term frontal brain metabolic changes in cocaine abusers. Synapse. 1992 Jul;11(3):184-90.
53. Poole R, Brabbins C. Drug induced psychosis. British Journal of Psychiatry, 1996;168:135-138.
54. Jacobsen, LKPugh, . K RConstable. RT. , M Westerveld, W. Einar Mencl. Withdrawal in Abstinent Adolescent Cannabis Biological Psychiatry Volume 61, Issue 1, 1 January 2007, Pages 31-40.
55. National Institute on Drug Abuse. National Survey Results on Drug Use From the Monitoring the Future Study, 2005 (www.monitoringthefuture.org); Osservatorio Europeo delle Droghe e delle Tossicodipendenze, Relazione Annuale 2004: evoluzione del fenomeno della droga nell'Unione Europea ed in Norvegia, 2004.

56. Serpelloni G., Diana M., Gomma M., Rimondo C., Cannabis e danni alla salute, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 2011.
57. Manzanares J, Corchero J, Romero J, Fernández-Ruiz JJ, Ramos JA, Fuentes JA. Pharmacological and biochemical interactions between opioids and cannabinoids. Trends Pharmacol Sci. 1999 Jul;20(7):287-94.
58. Ledent, C.,Valverde, O., Cossu, G., et al (1999) Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB1 receptor knockout mice. Science, 283, 401^404.
59. Martin, M., Ledent, C., Parmentier, M., et al (2000) Cocaine, but not morphine, induces conditioned place preference and sensitization to locomotor responses in CB1 knockout mice. European Journal of Neuroscience, 12, 4038^4046.
60. Eldreth DA. , Matochik JA. , Cadet JL. , Bolla KI. Abnormal brain activity in prefrontal brain regions in abstinent marijuana users. NeuroImage Volume 23, Issue 3, November 2004, Pages 914–920.
61. Johns A: Psychiatric effects of cannabis. Br J Psychiatry 2001; 178:116—122.
62. Medina, K.L., Hanson, K., Schweinsburg, A.D., Cohen-Zion, M., Nagel, B.J., & Tapert, S.F. (2007). Neuropsychological functioning in adolescent marijuana users: Subtle deficits detectable after 30 days of abstinence. Journal of the International Neuropsychological Society, 13(5), 807-820.
63. Pope HG, Jr, Gruber AJ, Hudson JI (2003) Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association? Drug Alcohol Depend ; 69:303—310.
64. Ma N., Liu Y., Li N., Wang C.X., Zhang H., Jiang X.F. Addiction related alteration in resting-state brain connectivity. Neuroimage, 49 (2010): 738-744.
65. Martín-Santos R., Fagundo A.B., Crippa J.A., Atakan Z., Bhattacharyya S., Allen P. Neuroimaging in cannabis use: a systematic review of the literature. Psychological Medicine, 2010(3) 40: 383-398.
66. Cousijn J, Goudriaan AE., Ridderinkhof KR, van den Brink W, DJ. Veltman, RW. Wiers. Neural responses associated with cue-reactivity in frequent cannabis users. Addiction Biology, 2012.
67. M. Asbridge, JA. Hayden, JL. Cartwright. Acute cannabis consumption and motor vehicle collision risk: systematic review of observational studies and meta-analysis. BMJ 2012; 344.
68. Hintzen A., Passie T. (2011). The pharmacology of LSD. A Critical Review. Oxford University Press.
69. Markel H, Lee A, Holmes RD & Domino EF: LSD flashback syndrome exacerbated by selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants in adolescents. J Pediatr 1994; 125:817-819.
70. Abraham HD & Aldridge AM: Adverse consequences of lysergic acid diethylamide. Addiction 1993; 88:1327-1334.
71. Madden JS. LSD and post-hallucinogen percentual disorder. Addiction 1994;89:762-763.
72. Nichols, D.E. (1997) Role of Serotonergic Neurons and 5-HT Receptors in the Action of Hallucinogens," in Handbook of Experimental Pharmacology. Serotoninergic Neurons and 5-HT Receptors in the CNS, H.G. Baumgarten and M. Göthert, Eds., Springer-Verlag GmbH & Co., Heidelberg, Germany, pp 563-585.
73. Nichols CD, Sanders-Bush E. A single dose of lysergic acid diethylamide influences gene expression patterns within the mammalian brain. Neuropsychopharmacology. 2002 May;26(5):634-42.
74. González-Maeso J, Sealfon SC. Psychedelics and schizophrenia. Trends Neurosci. 2009 Apr;32(4):225-32. Epub 2009 Mar 5.
75. Smith MJ., Thirthalli J., Abdallah AB. , Murray RM., Cottler LB. Prevalence of psychotic symptoms in substance users: a comparison across substances Comprehensive Psychiatry Volume 50, Issue 3, May-June 2009, Pages 245-25.
76. Abraham HD. Hallucinogen-related disorders. In: Sadock BJ,Sadock VA, eds. Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry, seventh edition. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000:1015–1024.
77. Nutt, D. (1993) Neurochemistry of drugs other than alcohol. Current Opinion in Psychiatry, 6, 395^402.
78. Volkow N.D., et al., 2001a. Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: Association with metabolism in the orbitofrontal cortex. American Journal of Psychiatry 158(12): 2015-2021.
79. Paulus MP, Tapert SF, Schuckit MA. Neural activation patterns of methamphetamine-dependent subjects during decision making predict relapse. Arch Gen Psychiatry. 2005 Jul;62(7):761-8.
80. Blagrove M., Seddon J., George S., Parrot AC., Stickgold R., Walker MP., Jones KA., Morgan MJ. Procedural and declarative memory task performance, and the memory consolidation function of sleep, in recent and abstinent ecstasy/MDMA users. Journal of Psychopharmacology, November 2011, 25 (11).
81. Boot, B. P., McGregor, I. S. & Hall,W. (2000) MDMA (Ecstasy) neurotoxicity: assessing and communicating the risks. Lancet, 355, 1818^1821.
82. Semple, D. M., Ebmeier, K. P., Glabus, M. F., et al (1999) Reduced in vivo binding to the serotonin transporter in the cerebral cortex of MDMA ('ecstasy') users. British Journal of Psychiatry, 175, 63^69.
83. Reneman L, Lavalaye J, Schmand B, de Wolff FA, van den Brink W, den Heeten GJ, Booij J. Cortical serotonin transporter density and verbal memory in individuals who stopped using 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or "ecstasy"): preliminary findings. Arch Gen Psychiatry. 2001 Oct;58(10):901-6.
84. Morgan MJ (2000) Ecstasy (MDMA): a review of its possible persistent psychological effects. Psychopharmacology 152:230-248.
85. Wolff, A.R. Winstock. Review - Ketamine. From Medicine to Misuse by K. CNS Drugs 2006, 20(3), 199-218.
86. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Report on the risk assessment of ketamine in the framework of the joint action on new synthetic drugs, 2002.
87. US Natl Inst Health; DailyMed. Current Medication Information for Ketamine Hydrochloride (May 2008). Available from, as of November 19, 2008: http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=7337.
88. European Medicines Agency (EMEA), Committee for Medicinal Products for Human Use; European Public Assessment Report (EPAR) (Scientific Discussion); Xyrem, p.2 (2007). Available from, as of March 19,2008: http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/xyrem/324056en6.pdf
89. Crookes CE, Faulds MC, Forrest AR, Galloway JH. A reference range for endogenous gamma-hydroxybutyrate in urine by gas chromatography-mass spectrometry. J Anal Toxicol. 2004 Nov-Dec;28(8):644-9.
90. National Institute on Drug Abuse. NIDA InfoFacts, Inhalants, 2005.
91. Sharp, C.W., and Rosenberg, N. Inhalant related disorders. In: Tasman, A.; Kay, J.; and Lieberman, J.A. (eds.), Psychiatry, Vol. 1. Philadelphia: W.B. Saunders, 835-852, 1997.
92. Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Il fenomeno dei cannabinoidi sintetici e le azioni di contrasto e control-

lo degli smart shop, Report gennaio 2011.
93. Auwärter V, Dresen S, Weinmann W et al. 'Spice and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs?' Journal of Mass Spectrometry 44 (5), pp. 832–837. 2009.
94. Sistema Nazionale di Allerta Precoce - Dipartimento Politiche Antidroga. Report di attività 2012 Sistema Nazionale di Allerta Precoce. 22 giugno 2012.
95. Osservatorio Europeo delle Droghe e delle Tossicodipendenze , Report on the risk assessment of BZP in the framework of the Council decision on new psychoactive substances, Lisbon, Febbraio 2009.
96. Merrer J Le , Befort K ,Gardon O ,Filliol D ,Darcq E ,Dembele D., Becke, JAJr & B L. Kieffer. Protracted abstinence from distinct drugs of abuse shows regulation of a common gene network. Addiction Biology 2011.
97. http://www.drugabuse.gov/publications/addiction-science/drug-use-changes-brain/repeated-drug-exposure-also-changes-brain-function
98. Koob, G. F. & Le Moal, M. (2001) Drug addiction, dysregulation of reward, and allostastis. Neuropsychopharmacology, 4, 97^129.
99. Dipartimento Politiche Antidroga, Relazione annuale al Parlamento 2011sull'uso di sostanze stupefacenti e sulle tossicodipendenze in Italia, 2011
100. Roussotte F, Soderberg L, Sowell E Structural, Metabolic, and Functional Brain Abnormalities as a Result of Prenatal Exposure to Drugs of Abuse: Evidence from Neuroimaging. Neuropsychology Review, volume 20, number 4, 376-397
101. Frost, D. O., & Cadet, J. L. (2000). Effects of methamphetamine-induced neurotoxicity on the development of neural circuitry: a hypothesis. Brain Research. Brain Research Reviews, 34(3), 103–118.
102. Smink BE, Movig KL, Lusthof KJ, De Gier JJ, Uges DR, Egberts AC The relation between the use of psychoactive substances and the severity of the injury in a group of crash-involved drivers admitted to a regional trauma center. Traffic Inj Prev. 2008 Jun;9(2):105-8.
103. Foll BL; Gallo A; Strat YL; Lu L; Philip G Genetics of dopamine receptors and drug addiction: a comprehensive review. Behavioural Pharmacology February 2009, Volume 20, Issue 1, pp.1-17
104. Noonan M.A., Bulin S.E., Fuller D.C., Eisch A.J. Reduction of Adult Hippocampal Neurogenesis Confers Vulnerability in an Animal Model of Cocaine Addiction. The Journal of Neuroscience, January 6, 2010, 30(1): 304-315.
105. Osservatorio Europeo delle Droghe e delle Tossicodipendenze, Relazione Annuale 2006: evoluzione del fenomeno della droga in Europa, 2006.
106. Movig KL, Mathijssen MP, Nagel PH, van Egmond T, de Gier JJ, Leufkens HG, Egberts AC Psychoactive substance use and the risk of motor vehicle accidents. Accid Anal Prev. 2004 Jul;36(4):631-6.
107. Herz, A. (1997) Endogenous opioid systems and alcohol addiction. Psychopharmacology, 129, 99^111.
108. Rodgers J (2000) Cognitive performance amongst recreational users of ecstasy. Psychopharmacology 151:19-24
109. Bendszus, M., et al., 2001. Sequential MR imaging and proton MR spectroscopy in patients who underwent recent detoxification for chronic alcoholism: Correlation with clinical and neuropsychological data. American Journal of Neuroradiology 22(10): 1926-1 932.
110. Birken D.L., and Oldendorf, W.H., 1989. N-acetyl-L-aspartic acid: A literature review of a compound prominent in 1 H-N M R spectroscopic studies of brain. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 13(1): 23-31.
111. Blum, K ChenTJ. H. , Morse S, J Giordano, A Lih Chaun Chen, J Thompson; C Allen, A Smolen; J Lubar, EStice, B. W Downs, R L. Waite; MA. Madigan, M Kerner, F Fornari, ER. Braverman. Overcoming qEEG Abnormalities and Reward Gene Deficits During Protracted Abstinence in Male Psychostimulant and Polydrug Abusers Utilizing Putative Dopamine D2 Agonist Therapy: Part 2. Postgraduate Medicine: Volume: 122 No.6.
112. Bolla K.I., et al., 2003. Orbitofrontal cortex dysfunction in abstinent cocaine abusers performing a decision-making task. Neuroimage19(3): 1085-1094.
113. Dahchour, A. & De Witte, P. (2000) Ethanol and amino acids in the central nervous system: assessment of the pharmacological actions of acamprosate. Progress in Neurobiology, 60, 343^362.
114. Di Iorio CR., TJ. Watkins, MS. Dietrich, A Cao, JU. Blackford, B Rogers, MS. Ansari, RM. Baldwin, R Li, RM. Kessler, RM. Salomon, M Benningfield, RL. Cowan. Evidence for Chronically Altered Serotonin Function in the Cerebral Cortex of Female 3,4-Methylenedioxymethamphetamine Polydrug Users. Archives of General Psychiatry, December 5, 2011.
115. Downer E.J., Campbell V.A. Phytocannabinoids, CNS cells and development: A dead issue? Drug Alcohol Rev 2010;29:91–98.
116. Everitt BJ, Robbins TW (2005) Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. Nat Neurosci 8:1481–1489.
117. Jayanthi S., Buie S., Moore S. Heavy marijuana users show increased serum apolipoprotein C-III levels: evidence from proteomic analyses.Molecular Psychiatry, 2010, 15: 101-112.
118. Jorenby, D. E., Leischow, S. J., Nides, M. A., et al (1999) A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. New England Journal of Medicine, 340, 685^691.
119. Kastner S, Ungerleider LG (2000) Mechanisms of visual attention in the human cortex. Annu Rev Neurosci 23:315–341.
120. Kreibich A.S., Briand L., Cleck J.N., Ecke L., Rice K.C., Blendy J.A., Stress-induced potentiation of cocaine reward: a role for CRF R1 and CREB Neuropsychopharmacology. 2009 Nov; 34(12): 2609-1
121. Koob GF and Zorrilla EP Neurobiological mechanisms of addiction: Focus on corticotropin-releasing factor Current Opinion in Investigational Drugs 2010, Number:63-71 (21 December 2009).
122. Yang S., Salmeron B.J., Ross T.J., Xi Z.X., Stein E.A., Yang Y. Lower glutamate levels in rostral anterior cingulate of chronic cocaine users – A (1) H-MRS study using TE-averaged PRESS at 3 T with an optimized quantification strategy. Psychiatry Res. 2009 Dec 30;174(3): 171-6.
123. Yuan K, Qin W, Liu J et al. Altered small-world brain functional networks and duration of heroin use in male abstinent heroin-dependent individuals Neuroscience Letters Volume 477, Issue 1, 14 June 2010, Pages 37-42.
124. ISTAT, L'uso e l'abuso di alcol in Italia. Anno 2010, Roma 2011.
125. ISTAT, Incidenti Stradali. Anno 2009, Roma 2010.
126. Lassen JF, Lassen NF & Skov J: Hallucinogeic mushroom use by Danish students: pattern of consumption. J

Int Med 1993; 233:111-112.
127. Li, L., Coles, C. D., Lynch, M. E., & Hu, X. (2009). Voxelwise and skeleton-based region of interest analysis of fetal alcohol syndrome and fetal alcohol spectrum disorders in young adults. Human Brain Mapping, 30(10), 3265–3274. PMCID: 2748153.
128. Liu, X., et al., 1998. Smaller volume of prefrontallobe in polysubstance abusers: A magnetic resonance imaging study. Neuropsychopharmacology 18(4): 243-252.
129. Louk, J. M. J.,Vanderschuren, L. J. & Kalivas, P.W. (2000) Alterations in dopaminergic and glutamatergic transmission in the induction and expression of behavioral sensitization: a critical review of preclinical studies. Psychopharmacology (Berl), 151, 99^120.
130. Maldonado, R., Saiardi, A.,Valverde, O., et al (1997) Absence of opiate rewarding effects in mice lacking dopamine D2 receptors. Nature, 388, 586^589.
131. Manzanares, J., Corchero, J., Romero, J., et al (1999) Pharmacological and biochemical interactions between opioids and cannabinoids. Trends in Pharmacological Sciences, 20, 287^294.
132. Mata I., Perez-Iglesias R., Roiz-Santiañez R., Tordesillas-Gutierrez D., Pazos A., Gutierrez A., Vazquez-Barquero J.L., Crespo-Facorro B. Gyrification brain abnormal it ies associated w it h adolescence and early-adulthood cannabis use .Brain research (2010) 297-304.
133. JA. Matochik, DA. Eldreth, J-L Cadet, KI. Bolla Altered brain tissue composition in heavy marijuana users Drug and Alcohol Dependence Volume 77, Issue 1, 7 January 2005, Pages 23-30.
134. Maze I., Covington H.E., Dietz D.M. et Al. Essential Role of the Histone Methyltransferase G9a in Cocaine-Induced Plasticity. Science 2010, Vol. 327(5962): 213-216.
135. Wolf, M. E. (1998) The role of excitatory amino acids in behavioral sensitization to psychomotor stimulants. Progress in Neurobiology, 54, 679^720.
136. Morón J.A. e Green T.A. Exploring the molecular basis of addiction: drug-induced neuroadaptations. Neuropsychopharmacology (2010) 35, 337-338.
137. Nordstrom BR, Levin FR, (2007) Treatment of cannabis use disorders: a review of the literature, Am J Addict, 16(5):331–344.
138. Nutt DJ, Fone KC. Stimulants: use and abuse in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. Curr Opin Pharmacol. 2005 Feb;5(1):87-93.
139. Parvaz MA., Alia-Klein N, Woicik PA.,Volkow ND., Goldstein RZ. Neuroimaging for drug addiction and related behaviors. Reviews in the Neurosciences, Volume 22, Number 6, 2011.
140. Pilla, M., Perachon, S., Sautel, F., et al (1999) Selective inhibition of cocaine-seeking behaviour by a partial dopamine D3 receptor agonist. Nature, 400, 371^375.
141. Quickfall J., Crockford D. (2006). Brain Neuroimaging in Cannabis Use: A Review. The Journal of Neuropsychiatry and clinical neuroscience, vol. 18, No.3.
142. Ramaekers JG, Berghaus G, van Laar M, Drummer OH. Dose related risk of motor vehicle crashes after cannabis use. Drug Alcohol Depend. 2004 Feb 7;73(2):109-19.
143. Relazione del Ministro della Salute al Parlamento sugli interventi realizzati in materia di alcol e problemi alcolcorrelati. Anni 2008-2009, Roma 2011.
144. Risinger R.E., et al., 2005. Neural correlates of high and craving during cocaine self-administration using BOLD fMRI. Neuroimage 26(4): 1097-1108.
145. Sharp, C.W., and Rosenberg, N.L. Inhalants. In:Lowinson, J.H.; Ruiz, P.; Millman, R.B.; and Langrod,J.G. (eds.), Substance Abuse: A Comprehensive Textbook, 3d. ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 246-264, 1996.
146. Ronen A, Chassidim HS, Gershon P, Parmet Y, Rabinovich A, Bar-Hamburger R, Cassuto Y, Shinar D. The effect of alcohol, THC and their combination on perceived effects, willingness to drive and performance of driving and non-driving tasks. Accid Anal Prev. 2010 Nov;42(6):1855-65.
147. Sanders-Bush, E. Neurochemical Evidence That Hallucinogenic Drugs are 5-HT2c Receptor Agonists: What Next? In: Lin, G.C., and Glennon, R.A., eds. Hallucinogens: An Update. National Institute on Drug Abuse Research Monograph No. 146. NIH Pub. No. 94-3872. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, 1994.
148. Saunders B.T., Robinson T.E.. A Cocaine Cue Acts as an Incentive Stimulus in Some but not Others: Implications for Addiction. Biol Psychiatry 2009.
149. Schlaepfer T.E., et al., 2006. Decreased frontal white-matter volume in chronic substance abuse. Intemational journal of Neuropsychopharmacology 9(2): 147-153.
150. Strang, J., Bearn, J. & Gossop, M. (1999) Lofexidine for opiate detoxification: review of recent randomised and open controlled trials. American Journal on Addictions, 8, 337^348.
151. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. National Findings From the 2002 National Survey on Drug Use and Health. SAMHSA, 2002.
152. Tanabe J, Tregellas JR, Dalwani M, Thompson L, Owens E, Crowley T, Banich M. Medial Orbitofrontal Cortex Gray Matter Is Reduced in Abstinent Substance-Dependent Individuals Biological Psychiatry, volume 65, Issue 2, 15 January 2009, pp. 160-164.
153. Vagnozzi R, Signoretti S, Cristofori L, Alessandrini F, Floris R, Isgrò E, Ria A, Marziale S, Zoccatelli G, Tavazzi B, Del Bolgia F, Sorge R, Broglio SP, McIntosh TK, Lazzarino G. Assessment of metabolic brain damage and recovery following mild traumatic brain injury: a multicentre, proton magnetic resonance spectroscopic study in concussed patients. Brain. 2010 Nov;133(11):3232-42.
154. Vella S, Kreis R, Lovblad KO, Steinlin M. Acute leukoencephalopathy after inhalation of a single dose of heroin. Neuropediatrics 2003;34:100.
155. Vermeeren A, Coenen AM. Effects of the use of hypnotics on cognition. Prog Brain Res. 2011;190:89-103.
156. Volkow ND, Chang L, Wang G-J et al. Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: association with metabolism in the orbitofrontal cortex. Am J Psychiatry 2001; 158:2015-2021.
157. Volkow ND, Fowler JS, Wolf Ap, Hitzemann R, Dewey S, Bendriem B, Alpert R, Hoff A: Changes in brain glucose metabolism in cocaine dependence and withdrawal. Am J Psychiatry 1991; 148:621-626.
158. Volkow ND, Hitzemann R, Wang G-J, Fowler JS, Burr G, pascani K, Dewey SL, Wolf AP: Decreased brain metabolism in neurologically intact healthy alcoholics. Am J Psychiatry 1992; 149: 1016-1022.
159. Volkow N.D., Wang G.J., Fischman M.W., Foltin R.W., Fowler J.S., Abumrad N.N., Vitkun S., Logan J., Gatley S.J., Pappas N., Hitzemann R.; and Shea, C.E. Relationship between subjective effects of cocaine and dopa-

mine transporter occupancy. Nature 386: 827-830, 1997.
160. Volkow ND, Hitzemann R, Wang G-J, Fowler JS, Burr G, pascani K, Dewey SL, Wolf AP: Decreased brain metabolism in neurologically intact healthy alcoholics. Am J Psychiatry 1992; 149: 1016-1022.
161. Ross B.; Kreis R.; and Ernst, T., '992. Clinical tools for the 90S: Magnetic resonance spectroscopy and metabolite imaging. European Joumal of Radiology 14(2): 128-140.
162. Warner T.D., et al., 2006. Diffusion tensor imaging of frontal white matter and executive functioning in cocaine-exposed children. Pediatrics 118(5): 2014-2024.
163. Wexler B.E., et al., 2001. Functional magnetic resonance imaging of cocaine craving. American Journal of Psychiatry 158(1): 86-95.
164. Pierce R.C., Vanderschuren LJMJ. (2010). Kicking the habit: the neural basis of ingrained behaviors in cocaine addicition. Neuroscience and biobehavioral review. In press.
165. World Health Organization, World Report on road traffic injury prevention, Geneva, 2004.
166. Chiamulera, C., Epping-Jordan, M. P., Zocchi, A., et al (2001) Reinforcing and locomotor stimulant effects of cocaine are absent in mGluR5 null mutant mice. Nature Neuroscience, 4, 873^874.
167. European Medicines Agency (EMEA), Committee for Medicinal Products for Human Use; European Public Assessment Report (EPAR) (Scientific Discussion); Xyrem, p.2 (2007). Available from, as of March 19,2008: http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/xyrem/324056en6.pdf.
168. Domingues SC, Mendonça JB, Laranjeira R, Nakamura-Palacios EM. Drinking and driving: a decrease in executive frontal functions in young drivers with high blood alcohol concentration. Alcohol. 2009 Dec;43(8):657-64.
169. Mata I, Perez-Iglesias R, Roiz-Santiañez R, Tordesillas-Gutierrez D, Pazos A, Gutierrez A, Vazquez-Barquero JL, Crespo-Facorro B. Gyrification brain abnormalities associated with adolescence and early-adulthood cannabis use. Brain Res. 2010 Mar 4;1317:297-304. Epub 2010 Jan 4.
170. Bolla KI, Brown K, Eldreth D, et al: Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. Neurology 2002; 59:1337—1343.
171. Soderberg, L.S. Immunomodulation by nitrite inhalants may predispose abusers to AIDS and Kaposi's sarcoma. Journal of Neuroimmunology 83(1- 2):157-161, 1998.
172. Volkow, N. D., Fowler, J. S. & Wang, G. J. (1999) Imaging studies on the role of dopamine in cocaine reinforcement and addiction in humans. Journal of Psychopharmacology, 13, 337^345.

# 3.2 L'applicazione del neuroimaging per valutare gli effetti neurobiologici degli interventi terapeutici

Elisa Bellamoli[1], Franco Alessandrini[2], Giada Zoccatelli[2]

[1] Unità di Neuroscienze, Dipartimento delle Dipendenze, ULSS 20 Verona
[2] Servizio di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

## 1. Introduzione

Il rapporto mente-cervello

Le neuroscienze insegnano che mente e cervello sono in relazione dinamica. Questo concetto è stato approfondito da Kandel (2005), il quale sostiene che si dovrebbe pensare alla relazione tra mente e cervello facendo riferimento a cinque principi fondamentali:

1. tutti i processi mentali derivano da operazioni cerebrali;
2. i geni e le loro possibili combinazioni sono determinanti importanti dello sviluppo e del funzionamento dei neuroni e delle loro interconnessioni;
3. il comportamento può modificare l'espressione dei geni;
4. le modificazioni dell'espressione genica possono portare a modificazioni delle connessioni neuronali;
5. se gli interventi terapeutici non biologici (ad esempio, le psicoterapie) determinano modificazioni del comportamento, è verosimile che lo facciano attraverso la modificazione dell'espressione genica e dell'efficacia delle connessioni tra i neuroni.

Visualizzare gli equivalenti neurobiologici del cambiamento clinico

Gli avanzamenti nello studio dei meccanismi alla base del dialogo mente-cervello e di come l'esperienza possa modificare la struttura ed il funzionamento cerebrale, hanno creato molte attese sulla possibilità di approfondire e visualizzare gli equivalenti neurobiologici del cambiamento clinico che si osserva a seguito di interventi terapeutici non biologici, quali le psicoterapie o la riabilitazione neuropsicologica. Con le metodiche di neuroimmagine funzionale si possono, ad esempio, monitorare gli effetti di interventi di training sulla riorganizzazione cerebrale in seguito a lesioni cerebrali (Mazzucchi A, 2006).
Negli ultimi anni sono stati condotti anche diversi studi che hanno indagato come alcune tecniche psicoterapiche possono avere effetto sull'attività delle diverse aree cerebrali, un effetto che corrisponde al miglioramento clinico e che, in alcuni casi, è diverso dall'effetto che possono avere interventi di tipo farmacologico.

### 1.1 Neuroimaging e psicoterapia

Studi di neuroimaging sugli effetti della psicoterapia

Pur essendo un approccio relativamente nuovo, sono già state pubblicate alcune revisioni degli studi di neuroimaging sugli effetti della psicoterapia (Beauregard M et al., 2009; Linden D, 2006; Roffman JL et al., 2005). Tutti questi studi hanno fatto riferimento all'ipotesi che la psicoterapia, in generale, rappresenti una forma controllata di apprendimento nel contesto della relazione terapeutica e, pertanto, hanno considerato la neurobiologia della psicoterapia come una forma particolare della biologia dell'apprendimento (Etkin A et al., 2005). Per questo motivo, la ricerca si è occupata principalmente delle psicoterapie a

orientamento cognitivo-comportamentale, che si fondano sostanzialmente su paradigmi di apprendimento e memoria, e si prestano maggiormente ai tentativi di standardizzazione della tecnica e di oggettivazione e misurazione delle diverse variabili che possono entrare in gioco nell'indurre il cambiamento clinico, che coincide, nella maggior parte dei casi, con la riduzione o la risoluzione dei sintomi dei diversi disturbi psichiatrici. Lo scopo di queste indagini è stato principalmente quello di valutare e di verificare se vi fosse una base neurobiologica che potesse validare l'efficacia di questi trattamenti, ampiamente utilizzati per i disturbi d'ansia e depressivi (Roffman JL et al., 2005; Linden D, 2006), piuttosto che quello di approfondire i meccanismi attraverso cui un intervento psicoterapico induce un cambiamento nel comportamento, nella cognitività, e nella dimensione emotivo-affettiva dell'individuo.

### Le neuroimmagini funzionali nella valutazione delle modificazioni cerebrali a seguito della psicoterapia

Gli stimoli di neuroimaging sugli effetti della psicoterapia sono stati effettuati su campioni di soggetti con una diagnosi clinica precisa (Goldapple K et al., 2004; Kennedy S et al., 2007; Brody AL et al., 2001; Martin SD et al., 2001; Furmark T et al., 2002; Paquette V et al., 2003), con protocolli disegnati in maniera tale da ridurre al minimo la possibilità di interferenze da parte di variabili soggettive o non misurabili direttamente. Inoltre, quasi sempre, l'effetto dell'intervento psicoterapico viene confrontato con quello di un trattamento farmacologico che si considera essere il trattamento biologico indicato per la patologia in esame (per esempio, un antidepressivo).
Le tecniche utilizzate sono quelle del neuroimaging funzionale, che hanno un'elevata risoluzione spaziale, e tramite le quali è possibile valutare se e in quale modo si modifica l'attività delle diverse aree cerebrali a seguito del trattamento psicoterapeutico. Più precisamente, il tipico disegno di studio prevede la valutazione dell'attività metabolica di alcune aree cerebrali che si ritengono coinvolte nella patogenesi del disturbo in esame (per esempio, la corteccia prefrontale nel caso della depressione maggiore) prima e dopo un determinato periodo di trattamento che sia il più possibile standardizzato ed omogeneo tra i diversi pazienti e, inoltre, in relazione al miglioramento clinico che viene misurato mediante l'utilizzo di scale di valutazione dei sintomi psicopatologici o delle anomalie del comportamento. La misurazione dell'attività cerebrale può essere effettuata in condizioni basali oppure esponendo il paziente a stimoli specifici.

### La psicoterapia normalizza le anomalie dell'attività cerebrale delle aree coinvolte nella patogenesi dei disturbi

Questi studi hanno evidenziato che la psicoterapia, in generale, ha l'effetto di normalizzare le anomalie dell'attività cerebrale delle aree coinvolte nella patogenesi dei disturbi d'ansia e depressivi, disturbi psichiatrici principalmente indagati con questo metodo (Goldapple K et al., 2004; Kennedy S et al., 2007; Brody AL et al., 2001; Martin SD et al., 2001; Furmark T et al., 2002; Paquette V et al., 2003). Tale normalizzazione coincide con il miglioramento clinico e, in molti casi, è simile alla normalizzazione che si ottiene con gli interventi psicofarmacologici comunemente utilizzati per tali disturbi (Mundo E, 2009). Alcuni studi hanno anche evidenziato che, le modificazioni dell'attività cerebrale che si ottengono mediante l'applicazione di protocolli di psicoterapia cognitivo-comportamentale o interpersonale breve, inducono modificazioni a livello di aree cerebrali. Tali modificazioni sono solo in parte sovrapponibili a quelle che si ottengono a seguito dell'intervento farmacologico, suggerendo che la psicoterapia avrebbe un effetto neurobiologico specifico.

### Limiti degli studi

Queste osservazioni hanno indotto un crescente ottimismo sulla possibilità di validare l'efficacia della psicoterapia e di misurare l'effetto che questa esperienza terapeutica ha sulle caratteristiche neurobiologiche dell'individuo ma, d'altra parte, hanno anche evidenziato

i limiti dell'approccio neuroscientifico alla psicoterapia, portando alla formulazione di domande ancora più complesse e a nuovi bisogni di conoscenza non corrisposti.
Il principale limite di questi studi per l'approfondimento delle basi del dialogo mente-cervello, è rappresentato dal fatto che i disegni sperimentali controllati escludono spesso le variabili soggettive che possono influenzare, se non determinare, il cambiamento clinico. Gli studi di neuroimaging sull'effetto placebo hanno evidenziato l'impatto significativo che tali variabili possono avere nel ridurre o risolvere segni e sintomi di patologie specifiche, e per le quali è riconosciuta una base neurobiologica precisa (Mundo E, 2009). L'effetto del placebo è stato spiegato con il fatto che l'aspettativa dell'efficacia di una terapia, nonché la percezione delle modalità con cui essa viene somministrata, sono in grado di modificare il funzionamento di diverse aree cerebrali. Studi su soggetti con patologie neurologiche o psichiatriche hanno mostrato come la somministrazione di una sostanza biologicamente inerte (placebo), induca delle modificazioni neurochimiche simili a quelle indotte dagli interventi farmacologici specifici, utilizzati comunemente per tali condizioni (de la Fuente-Fernandez R et al., 2002). Questi studi hanno quindi mostrato come la natura soggettiva e il contenuto intenzionale dei processi mentali influenzino in maniera significativa l'attività delle diverse aree cerebrali.

I primi studi di neuroimaging sul trattamento del disturbo ossessivo-compulsivo hanno utilizzato la PET

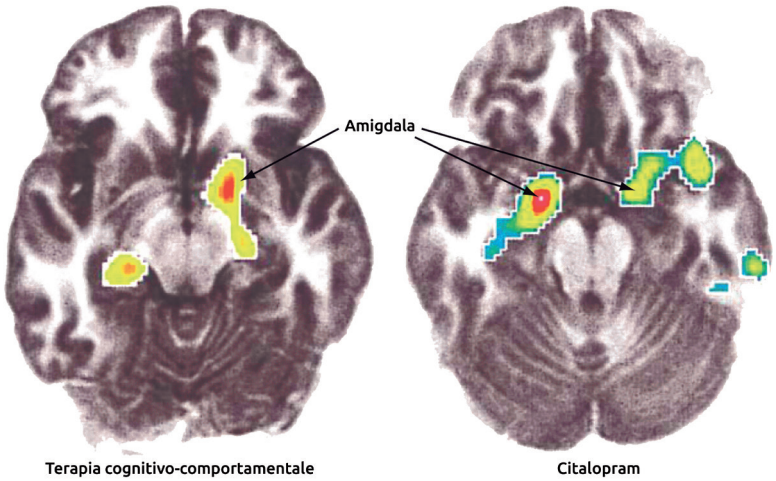
I primi studi sulla neurobiologia degli interventi psicoterapici hanno valutato l'effetto della terapia cognitivo-comportamentale nel disturbo ossessivo-compulsivo e hanno utilizzato la Tomografia a Emissione di Positroni (PET). Secondo i risultati di questi studi, la psicoterapia, così come la terapia psicofarmacologica con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs), riduce l'aumento del metabolismo basale a livello del nucleo caudato, un aumento che solitamente si riscontra nei pazienti prima del trattamento (Baxter LJ et al., 1992). In particolare, tale normalizzazione si verifica in misura maggiore nei soggetti che presentano un miglioramento clinico rispetto a quelli che invece hanno una risposta clinica ridotta o assente (Schwartz JM et al., 1996).

Gli studi di neuroimaging sul trattamento dei disturbi d'ansia hanno indagato principalmente le fobie

Altri studi si sono occupati di valutare l'effetto della psicoterapia in diversi disturbi d'ansia, principalmente le fobie. Molti di questi hanno valutato il funzionamento delle diverse regioni cerebrali a seguito di interventi psicoterapici o farmacologici in condizioni di esposizione a situazioni che rappresentavano una specifica stimolazione per i pazienti fobici oggetto dello studio. Per esempio, per quanto riguarda la fobia sociale, in uno studio effettuato mediante PET è stato osservato che i pazienti sottoposti a una prova stimolo specifica (fare un discorso in pubblico), presentavano un aumento dell'attività cerebrale a livello di amigdala e ippocampo, aumento che si normalizzava a seguito del miglioramento dei sintomi indotti dalla psicoterapia cognitivo-comportamentale (Furmark T et al., 2002). Furmark e collaboratori (2002) hanno riscontrato la stessa normalizzazione a livello dell'amigdala anche nei soggetti sottoposti, con successo, a una terapia farmacologica con l'SSRI citalopram (Figura 1).
Un altro studio ha utilizzato la Risonanza Magnetica Funzionale (fMRI) e un paradigma di attivazione emotiva esponendo soggetti con una fobia specifica a stimoli fobici (la visione di filmati contenenti immagini di ragni). Tale esposizione, prima del trattamento con psicoterapia cognitivo-comportamentale, induceva nei soggetti un aumento dell'attività a livello della corteccia prefrontale dorsolaterale di destra, del giro paraippocampale e delle aree visive associative bilateralmente. La medesima esposizione, dopo la terapia cognitivo-comportamentale, non induceva alcuna attivazione a livello né della corteccia prefrontale né del giro paraippocampale, suggerendo che il trattamento psicoterapico era stato in

grado di correggere le alterazioni neurobiologiche sottese alla patologia (Paquette V et al., 2003).

Figura 1 - Effetti della terapia cognitivo-comportamentale o del trattamento con Citalopram sull'attività cerebrale di pazienti con fobia sociale esposti a uno specifico stimolo fobico (fare un discorso in pubblico). La terapia cognitivo-comportamentale (sinistra) e quella con Citalopram (destra) sono entrambe associate a una diminuzione dell'attività dell'amigdala rispetto a quella osservata durante l'esposizione allo stimolo fobico prima del trattamento. Nella figura sono evidenziate le aree che mostrano una significativa variazione dell'attività nel confronto pre e post-trattamento realizzate con tecnica PET. Fonte: Furmark T et al., 2002.




Studi sul trattamento della depressione

Per quel che riguarda l'effetto neurobiologico della psicoterapia cognitivo-comportamentale sulla depressione maggiore, uno studio di Goldapple e colleghi ha evidenziato alcune differenze nella modulazione dei circuiti cortico-limbici in pazienti depressi trattati con paroxetina o con psicoterapia (Goldapple K et al., 2004). Più recentemente, Kennedy e collaboratori hanno approfondito ed evidenziato in modo più specifico, tali differenze. E' stata condotta una valutazione PET su pazienti con depressione maggiore sottoposti a trattamento con venlafaxina o con psicoterapia cognitivo-comportamentale (Kennedy S et al., 2007). Dai risultati di questo studio è emerso che la risposta clinica a ciascuno dei due trattamenti era associata a una diminuzione del metabolismo a livello della corteccia temporale di destra. Alcune modificazioni del metabolismo, però, differenziavano i soggetti che rispondevano alla psicoterapia rispetto a quelli che rispondevano alla terapia farmacologica. Infatti, i pazienti per i quali la psicoterapia era efficace, presentavano una modulazione maggiore delle connessioni cortico-limbiche con modificazioni metaboliche a livello della corteccia del giro del cingolo, un dato che non era mai stato riportato in precedenza.

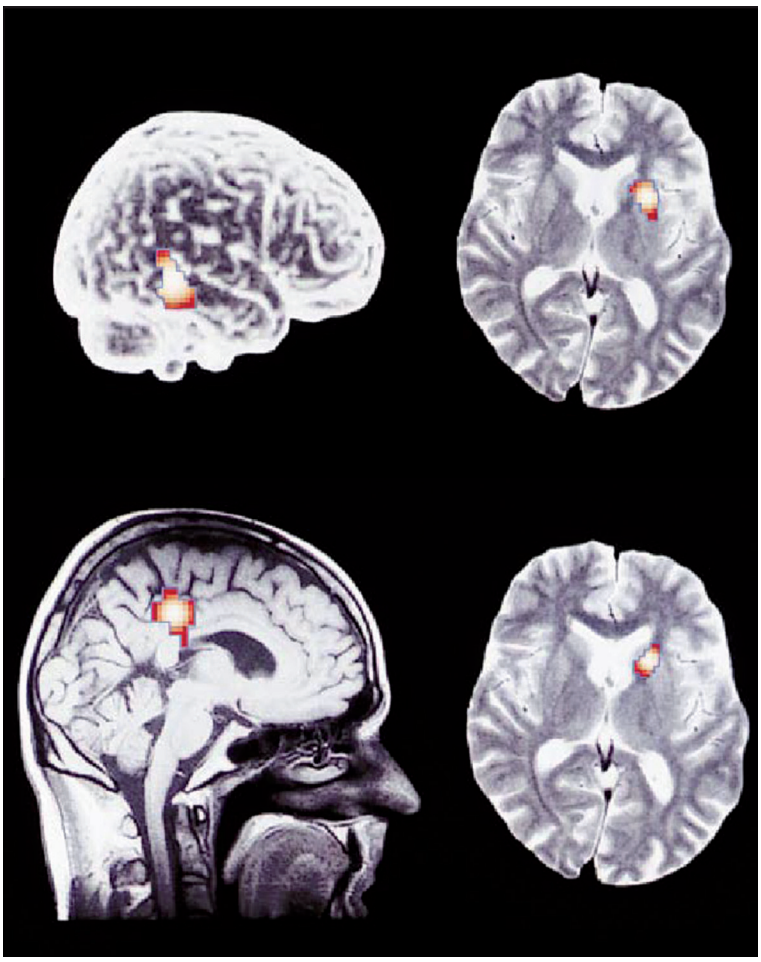
### *1.1.1 Studi sulla psicoterapia interpersonale breve*

Studi sul trattamento della depressione

I primi studi sulla depressione maggiore si erano occupati di confrontare l'effetto della psicoterapia interpersonale breve (8-12 settimane) con quello della terapia farmacologica, sulla normalizzazione dell'attività di diverse aree cerebrali. Secondo un'indagine PET condotta da Brody e colleghi, i pazienti con depressione maggiore presenterebbero un elevato metabolismo a livello di corteccia prefrontale, caudato e talamo. Un trattamento di 12 settimane con psicoterapia interpersonale o con l'SSRI paroxetina, porterebbe ad una riduzione del metabolismo a livello della corteccia prefrontale, corrispondente al miglioramento clinico dei sintomi depressivi (Brody AL et al., 2001). Un altro studio (Martin SD et

al., 2001), che ha utilizzato la Tomografia a Emissione di Fotone Singolo (SPECT), ha invece evidenziato delle differenze, a parità di miglioramento clinico, tra i pazienti trattati con terapia interpersonale breve. Mentre i pazienti trattati farmacologicamente presentavano un aumento del flusso ematico cerebrale a livello dei gangli della base e della corteccia temporale superiore di destra, quelli trattati con psicoterapia presentavano un aumento del flusso ematico anche a livello delle regioni limbiche di destra (Figura 2a e 2b).

Figura 2a e 2b - Studio SPECT che confronta soggetti con depressione maggiore trattati con terapia interpersonale breve e soggetti trattati con il farmaco antidepressivo venlafaxina per un periodo di 6 settimane. Tutti i soggetti hanno ottenuto un miglioramento clinico significativo. Entrambi i trattamenti inducono un aumento del flusso ematico a livello dei gangli della base mentre solo la psicoterapia induce un aumento del flusso ematico a livello limbico destro.
La Fig. 2a si riferisce ai pazienti trattati con venlafaxina (n=15): essi mostrano un'attivazione a livello dei gangli della base di destra e della corteccia temporale posteriore destra.
La Fig. 2b si riferisce ai pazienti trattati con terapia interpersonale breve (n=13) che mostrano un'attivazione a livello dei gangli della base di destra e della corteccia del cingolo posteriore di destra. Fonte: Martin SD et al., 2001.



### *1.1.2 Studi sulla psicoterapia dinamica*

Limiti dell'approccio neuroscientifico nello studio delle terapie dinamiche o analiticamente orientate

Ad oggi sono molto pochi gli studi che si sono occupati di indagare gli equivalenti neurobiologici del cambiamento o del miglioramento clinico indotto dalle psicoterapie dinamiche o analiticamente orientate. Questo potrebbe essere attribuito alla difficoltà di valutare l'efficacia di questa psicoterapia attraverso l'approccio neuroscientifico attuale a tale ambito. In primo luogo, i meccanismi tramite i quali la psicoterapia psicodinamica induce un cambia-

mento nell'individuo non sono del tutto chiari e, certamente, prevedono il coinvolgimento di processi e contenuti inconsci, nonché della dimensione implicita della conoscenza e della memoria del paziente (e del terapeuta), con le loro complesse, e non sempre definibili o misurabili, sovrapposizioni e interazioni. Questi processi e questi contenuti non hanno ancora un equivalente neurobiologico definito, nonostante alcuni studi abbiano evidenziato il ruolo di alcune strutture limbiche nell'immagazzinamento e nella gestione delle memorie implicite e, forse, anche dei contenuti inconsci non rimossi (Mundo E, 2009). Inoltre, per valutare gli effetti di una psicoterapia dinamica o analiticamente orientata, sono necessari periodi di follow-up lunghi e criteri di definizione della risposta clinica che sono spesso molto variabili tra soggetti diversi, nonchè poco standardizzabili.

Il modello del trauma come ponte tra psicologia dinamica e neuroscienze

Sono stati fatti, comunque, alcuni tentativi per misurare l'effetto neurobiologico della psicoterapia dinamica a partire dal modello del trauma che rappresenta il modello clinico più rappresentativo del ponte tra conoscenze psicologiche dinamiche e neuroscienze. Infatti, il modello del trauma, da un punto vista neurobiologico, sembra essere attualmente quello che maggiormente consente di avvicinarci alla possibilità di comunicazione e integrazione tra conoscenze biologiche e psicologia del profondo.
Esiguo è il numero di studi presenti in letteratura sulle modificazioni che a qualsiasi livello neurobiologico (neurotrasmettitoriale, morfo-funzionale) sono indotte da interventi psicoterapici a orientamento dinamico nel paziente traumatizzato. Questo per via della complessità di questi interventi, che difficilmente può essere ridotta a disegni sperimentali riproducibili, e a causa anche dei limiti tecnici dati dal lungo tempo necessario per un adeguato follow-up.

Risultati

I risultati di questi studi sono spesso non univoci e apparentemente controversi. In un interessante "case report" su di un soggetto affetto da disturbo post traumatico da stress (PTSD) è stata valutata la variazione dei flussi cerebrali prima e dopo un anno di terapia di gruppo incentrata su dinamiche inter-relazionali. Alla prima indagine SPECT risultava un significativo aumento (+20%) dell'attività cerebrale nelle aree corrispondenti all'amigdala e al nucleo accumbens dell'emisfero dominante; al termine del trattamento psicoterapico, e contestualmente a un miglioramento clinico significativo della sintomatologia, non è stata più riscontrata alcuna differenza nei flussi cerebrali tra i due emisferi (Gregurek R & Petrovic R, 2007).
Un altro studio effettuato con RM non ha evidenziato, invece, alcuna modificazione indotta dalla psicoterapia a livello dei volumi ippocampali in pazienti con PTSD (Lindauer RJ et al, 2005).
Questi dati, più che evidenze specifiche dell'effetto neurobiologico degli interventi psicoterapici nei soggetti traumatizzati, rappresentano elementi incoraggianti rispetto all'elaborazione di futuri protocolli di ricerca sugli equivalenti neurobiologici della risposta alla psicoterapia a orientamento dinamico, ma sono per ora insufficienti dal punto di vista della quantità e della replicabilità, per validare il modello teorico della risoluzione del trauma (Mundo E, 2009).

## 2. Effetti delle terapie nelle tossicodipendenze

La tossicodipendenza è una malattia complessa ma curabile, che colpisce le funzioni cerebrali e modifica il comportamento (Volkow ND, 2007). L'uso di droghe altera la struttura

e le funzioni cerebrali provocando cambiamenti che persistono nel tempo, anche dopo l'interruzione dell'uso, oltre ad esporre le persone al rischio di sviluppare numerosi altri disturbi fisici e mentali legati agli effetti tossici della droga stessa. Proprio perché la tossicodipendenza coinvolge così tanti aspetti della vita personale di un individuo, non esiste un unico trattamento efficace in assoluto.
Le nuove scoperte scientifiche nel campo del neuroimaging offrono, anche in questo ambito, l'opportunità di valutare l'efficacia di nuove terapie farmacologiche e comportamentali, e identificare misure di neuroimmagine pre-trattamento, associate con i risultati del trattamento per la dipendenza.

### Interventi cognitivo-comportamentali mirati alla neurobiologia delle dipendenze

I pazienti che abusano di sostanze ricevono generalmente un trattamento psicoterapico al fine di:

- ottenere una modifica comportamentale nei confronti dell'uso di sostanze;
- affrontare le patologie correlate all'uso di sostanze, come depressione, ansia, disturbi post-traumatici da stress (PTSD) e disturbi di personalità.

Sebbene, ad oggi, molte ricerche si siano focalizzate sul trattamento farmacologico (Koob GF, 2000), recenti studi hanno scoperto che mirare a specifiche disfunzioni neurobiologiche, utilizzando tecniche di trattamento cognitive e comportamentali, può rivelarsi importante anche nella prevenzione delle ricadute (DeVito EE et al., 2012; Feldstein Ewing SW et al., 2011; Goldstein RZ et al., 2009; Naqvi NH & Bechara A, 2010; Potenza MN et al., 2011; Volkow ND et al., 2010).
Potenza e colleghi (2011), nella loro revisione dei meccanismi neurali che potrebbero essere alla base dei trattamenti per la dipendenza, suggeriscono che i trattamenti comportamentali potrebbero essere più efficaci nel cambiamento della corteccia prefrontale e del funzionamento esecutivo (ad esempio, i processi top-down), mentre gli interventi farmacologici sembrano essere più efficaci nel cambiamento dei circuiti striatali della ricompensa (ad esempio, i processi bottom-up). Coerentemente con queste ipotesi, Volkow e colleghi (2010) hanno addestrato delle persone con disturbi da uso di cocaina ad inibire intenzionalmente le risposte al craving per la cocaina, e utilizzando la PET, hanno trovato che l'inibizione cognitiva attiva del craving per la droga era associato con diminuita attività metabolica nel nucleo accumbens e nella corteccia orbitofrontale mediale destra, rispetto ad un gruppo che non doveva cercare di inibire il craving per la sostanza. Secondo questi autori, interventi cognitivi progettati per rafforzare il controllo inibitorio e diminuire l'impulsiva ricerca della droga in risposta a stimoli correlati ad essa, possono essere utili nel trattamento della dipendenza.
In un altro studio, Janes e colleghi (2010) hanno utilizzato la fMRI per esaminare le risposte di 21 donne fumatrici ad immagini legate al fumo rispetto a immagini neutre. Successivamente hanno condotto sondaggi di follow-up durante 8 settimane di un intervento comportamentale e farmacologico per smettere di fumare. Coloro che hanno continuato a fumare sigarette durante le 8 settimane di trattamento, hanno mostrato un aumento della risposta BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) agli stimoli legati al fumo, al momento della valutazione iniziale, nell'insula, nell'amigdala, nell'ACC, nella corteccia prefrontale e in numerose altre aree. Le analisi della connettività funzionale inoltre, hanno rivelato una diminuita connettività funzionale tra le regioni della corteccia prefrontale e l'ACC e l'insula, suggerendo che chi fumava una sigaretta avrebbe potuto mostrare un minor controllo top-down ed una maggior consapevolezza enterocettiva bottom-up degli stimoli fumo-

correlati.
Questo pensiero si allinea con quello di Goldstein e colleghi (2009), i quali hanno proposto che un training cognitivo per migliorare la consapevolezza di sé e ridurre i bias attenzionali verso gli stimoli della droga possa aiutare a prevenire le ricadute. Witkiewitz e colleghi (2012) ipotizzano che un trattamento basato sulla mindfulness, una nuova tecnica cognitivo-comportamentale basata sulla consapevolezza, possa essere ideale per mirare a ciascuna di queste aree.

La Mindfulness-based Relapse Prevention (MBRP) per la prevenzione delle ricadute

La Mindfulness-based Relapse Prevention (MBRP) è una tecnica cognitivo-comportamentale per la prevenzione delle ricadute nei pazienti tossicodipendenti (Witkiewitz K et al., 2012). Un gruppo di ricercatori della Washington State University ha da poco pubblicato una revisione della letteratura sugli studi che hanno utilizzato questa tecnica nella fase post-terapeutica del percorso di disintossicazione, per indagarne i possibili meccanismi neurobiologici sottostanti. I più forti predittori di recidiva nei pazienti tossicodipendenti sono il craving e l'affettività negativa. Il primo è definito come spinta e desiderio soggettivo di consumare sostanze stupefacenti, la seconda rappresenta la disposizione individuale a sperimentare stati emotivi avversi, che si accentua nei periodi particolarmente stressanti. È per questo che la maggior parte dei trattamenti contro la dipendenza da sostanze stupefacenti si concentra sulla riduzione del desiderio di assumere sostanze e sulla gestione dello stress. Si ritiene che il motivo delle ricadute possa essere collegato ad un deficit funzionale nel sistema prefrontale di controllo esecutivo (top-down), nel circuito della gratificazione striatale ventrale (bottom-up) oppure nel circuito di apprendimento delle abitudini dello striato dorsale. Secondo gli autori, le evidenze che emergono dalla metanalisi suggeriscono che la MBRP influenzi e modifichi in maniera efficace i processi automatici (bottom-up): il sistema di risposta allo stress, il sistema di reattività emozionale (compresi l'insula, la corteccia cingolata anteriore e l'amigdala) ed il comportamento di ricerca automatica della droga (che coinvolge lo striato). In sinergia con interventi comportamentali mirati, la pratica della mindfulness è associata anche a potenziamento dei processi top-down (funzionamento esecutivo, controllo cognitivo, regolazione dell'attenzione e delle emozioni, controllo inibitorio, motivazione e decision making) attraverso cambiamenti nella corteccia prefrontale dorsolaterale, ventromediale, nella corteccia orbitofrontale, nell'ippocampo e nell'insula.

## 2.1 Studi sul trattamento della dipendenza

I correlati neurali del controllo cognitivo come esiti correlati al trattamento della dipendenza da cocaina

Lo studio di Brewer e colleghi (2008) ha combinato le terapie comportamentali con il neuroimaging per identificare misure di fMRI pre-trattamento associate con i risultati del trattamento per la dipendenza da cocaina. Le terapie cognitivo-comportamentali per la dipendenza da cocaina possono esercitare i loro effetti, in parte, rinforzando il controllo cognitivo sul comportamento di uso di droga. I ricercatori hanno esaminato sistematicamente i correlati neurali del controllo cognitivo come esiti correlati al trattamento della dipendenza.
Venti individui con dipendenza da cocaina, in cerca di trattamento, hanno eseguito il compito di Stroop durante una fMRI prima di iniziare il trattamento. Il test di interferenza colore-parola di Stroop è una misura validata del controllo cognitivo che può essere particolarmente rilevante nello studio delle dipendenze poiché richiede processi di attenzione selettiva e di inibizione della risposta.
L'esito primario dell'efficacia del trattamento era stato valutato attraverso la percentuale

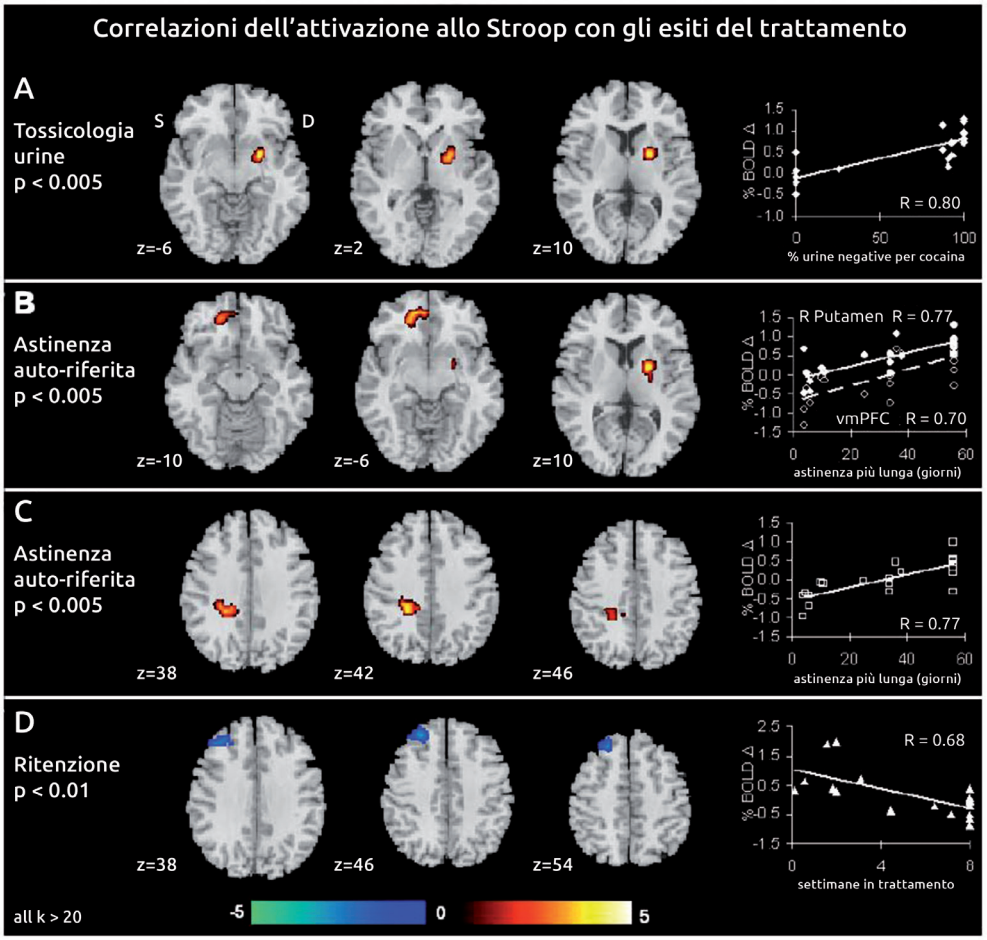
di test delle urine negativi per cocaina, la percentuale di giorni di astinenza, e la ritenzione in trattamento.

Sono state analizzate le correlazioni tra l'attivazione cerebrale durante la performance al compito di Stroop e le misure dell'esito del trattamento. Durante la performance al test di Stroop, i pazienti attivavano aree cerebrali simili a quelle rilevate negli individui senza dipendenza, tra cui la corteccia cingolata anteriore, la corteccia prefrontale dorsolaterale, il lobulo parietale, l'insula e il nucleo striato.

Le attivazioni all'inizio del trattamento correlavano diversamente con esiti specifici: una durata più lunga dell'astinenza auto-riferita correlava con l'attivazione nella corteccia prefrontale ventromediale, nella corteccia cingolata posteriore sinistra, e nello striato destro; la percentuale di esami delle urine negativi correlava con l'attivazione dello striato, e la ritenzione in trattamento correlava con la diminuzione dell'attivazione nella corteccia prefrontale dorsolaterale. E' stata riscontrata una modesta correlazione tra l'effetto Stroop e la ritenzione in trattamento.

Questi risultati implicano i circuiti neuronali sottostanti al controllo cognitivo nell'esito della terapia comportamentale e forniscono nuova luce sui meccanismi delle terapie comportamentali per la dipendenza da cocaina.

Figura 3 - L'attivazione cerebrale durante la performance allo Stroop task correla con le misure degli esiti del trattamento. A) Percentuale di urine negative per cocaina durante il trattamento, B e C) la durata più lunga di astinenza da cocaina auto-riferita; e D) le settimane totali in trattamento. Le gradazioni di colori dal rosso al bianco indicano le aree delle correlazioni positive tra le misure degli esiti e l'aumentato segnale BOLD nell'incongruenza vs. congruenza. Le gradazioni di colore dal verde al blu indicano le aree delle correlazioni negative tra le misure indicate dell'outcome e l'aumentato segnale BOLD nel contrasto incongruente vs. congruente. Fonte: Brewer JA et al., 2008.



PET e trattamento della dipendenza da tabacco

Lo studio di Costello e colleghi (2009) ha indagato i cambiamenti in termini di flusso sanguigno cerebrale che seguono alla partecipazione ad un counseling di gruppo per la dipendenza da tabacco.

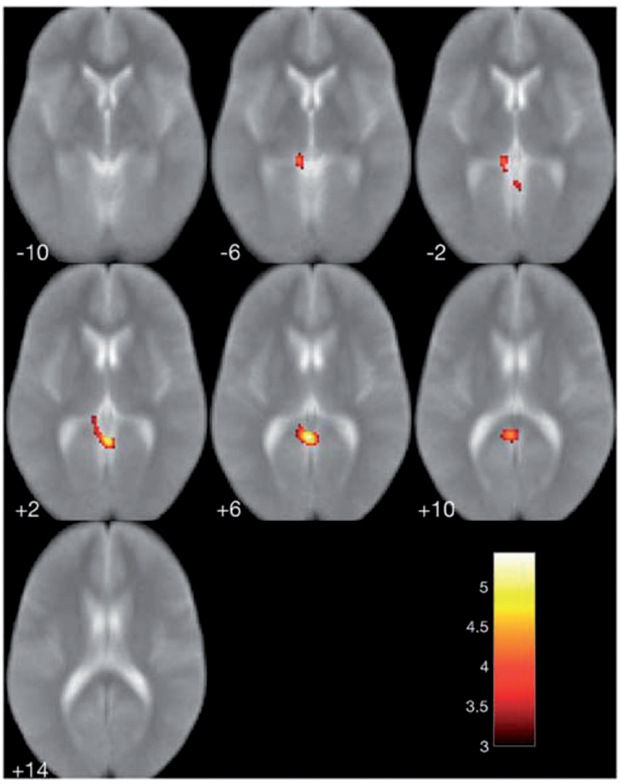
Il bupropione e il counseling pratico di gruppo (PGC) sono trattamenti della dipendenza da tabacco comunemente utilizzati, ma gli effetti di questi trattamenti sul funzionamento cerebrale non sono ancora ben chiari. I ricercatori hanno sottoposto 54 persone con dipendenza da tabacco ad una PET a riposo, prima e dopo 8 settimane di trattamento con bupropione, PGC, o una pillola placebo.

Sono stati confrontati tra gruppi di trattamento, i cambiamenti nel metabolismo cerebrale del glucosio da prima a dopo il trattamento, e sono state determinate le correlazioni tra quantità di sigarette fumate al giorno e il metabolismo cerebrale del glucosio.

Rispetto al placebo, i due gruppi che hanno ricevuto trattamenti attivi (bupropione e PGC) presentavano una riduzione del metabolismo del glucosio nel giro del cingolo posteriore, regione compresa nel network cerebrale della modalità di default. Ulteriori analisi hanno suggerito che il PGC ha avuto un effetto maggiore del bupropione sul metabolismo del glucosio in questa regione. Inoltre, sono state trovate correlazioni positive tra il numero di sigarette fumate al giorno e il metabolismo del glucosio nel giro occipitale sinistro e nella giunzione parieto-temporale. Non sono risultate correlazioni negative significative tra il consumo giornaliero di sigarette e il metabolismo del glucosio.

Questi risultati suggeriscono che il bupropione cloridrato e il PGC riducono l'attività neurale nei network cerebrali, compreso il giro del cingolo posteriore, tanto quanto la prestazione ad un compito orientato all'obiettivo. Pertanto, questo studio supporta la teoria che trattamenti attivi per la dipendenza da tabacco muovano il cervello ad uno stato più orientato all'obiettivo.

Figura 4 - Le regioni colorate rappresentano aree con una significativa maggior riduzione del metabolismo dopo il trattamento nei soggetti che hanno ricevuto trattamenti attivi (bupropione o PGC) rispetto ai soggetti trattati con placebo. Fonte: Costello MR et al., 2009.



PET e dopamina nel trattamento della dipendenza da nicotina

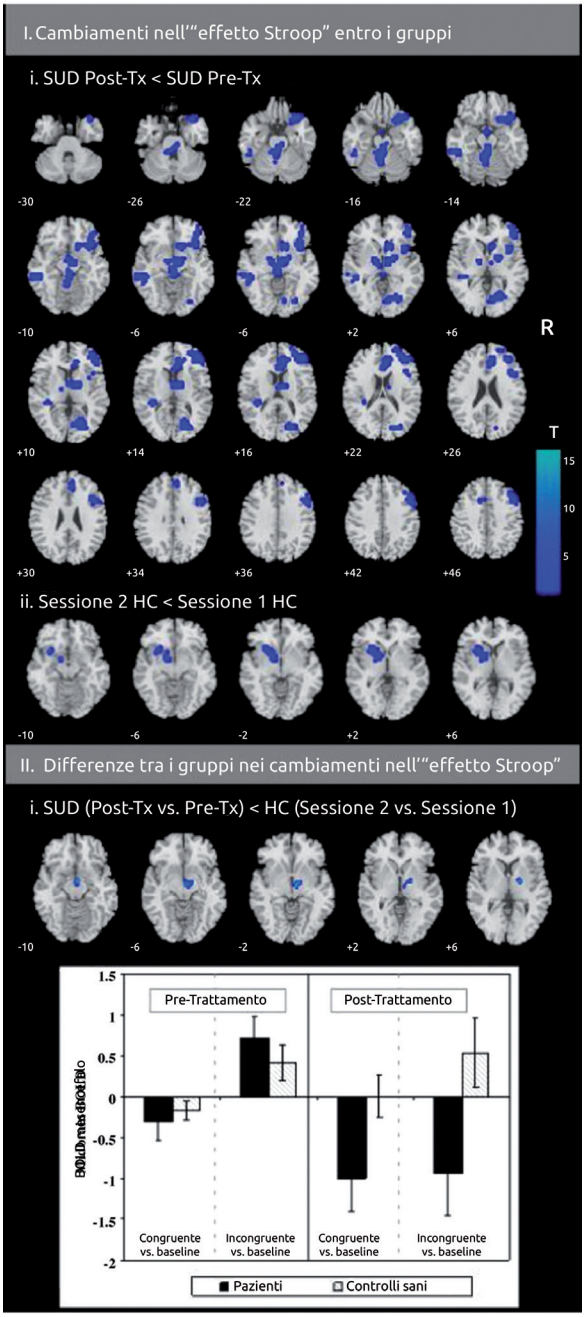
Brody e colleghi (2010) hanno realizzato uno studio per determinare se i trattamenti standard per la dipendenza da tabacco influenzano i cambiamenti indotti dal fumo nella concentrazione intrasinaptica di dopamina (DA). 43 adulti fumatori (da 10 a 40 sigarette al giorno) sono stati trattati con assegnazione random a psicoterapia PGC (n = 14), bupropione (n = 14), o pillola placebo (n = 15) per 8 settimane. Prima e dopo il trattamento, ogni soggetto è stato sottoposto ad una scansione PET, durante la quale doveva fumare una sigaretta.
La misura di interesse del risultato della scansione PET era rappresentata dal cambiamento percentuale, indotto dal fumo, del potenziale di legame dell'11C-raclopride (BPND) nel caudato ventrale/nucleo accumbens (VCD/NAc), come misura indiretta del rilascio di dopamina (DA).
Anche se il campione dello studio aveva una media minore di potenziale di riduzione del legame dell'11C-raclopride indotto dal fumo nelle aree cerebrali VCD/NAc dopo il trattamento (rispetto a prima del trattamento), questo cambiamento è stato fortemente correlato con il numero inferiore di sigarette fumate. Tali dati indicano che il rilascio di DA indotto dal fumo è dose-dipendente, e non è significativamente influenzata dalla riduzione dei livelli di fumo quotidiani o dal tipo di trattamento.

Studio con fMRI sulla CBT per il trattamento della dipendenza da droghe

De Vito e colleghi della Yale University School of Medicine (2011) hanno recentemente pubblicato sulla rivista Drug and Alcohol Dependence il primo studio che ha valutato con tecniche di neuroimmagine i cambiamenti cerebrali seguenti una terapia comportamentale in individui con disturbo da uso di sostanze stupefacenti. I ricercatori hanno esaminato l'influenza della terapia sul funzionamento cognitivo e, in particolare, come cambia l'attività cerebrale prima e dopo la terapia.
La terapia cognitivo-comportamentale (CBT) incoraggia i pazienti a riconoscere le situazioni in cui sono più propensi al consumo di droga e ad usare strategie di coping (ovvero, modalità di adattamento con le quali si fronteggiano situazioni stressanti) per resistere al consumo di droga.
I soggetti di questo studio hanno partecipato ad un trial clinico randomizzato di valutazione della CBT per uso di sostanze stupefacenti. Un gruppo di 6 pazienti ha ricevuto il trattamento usuale ed altrettanti pazienti, oltre al trattamento standard, hanno avuto accesso due volte alla settimana ad una versione multimediale di CBT assistita dal computer. Il trattamento è durato 8 settimane. I ricercatori hanno valutato la performance dei soggetti al test di Stroop durante fMRI, prima e dopo il trattamento. I risultati sono stati confrontati con quelli ottenuti da un gruppo di controllo.
Dopo la terapia, il gruppo di pazienti ha mostrato un miglioramento nella prestazione al compito e una riduzione del BOLD, correlato allo Stroop test in aree cerebrali implicate nel controllo cognitivo, il controllo degli impulsi e la rilevanza motivazionale, quali il cingolato anteriore, il giro frontale inferiore destro, la corteccia prefrontale dorsolaterale e il mesencefalo. Inoltre, da prima a dopo il trattamento, i pazienti hanno mostrato una maggiore riduzione del segnale BOLD nel nucleo subtalamico, nel mesencefalo e nelle regioni circostanti, rispetto ai controlli sani.
Nella Figura 5 è mostrato il cambiamento nel segnale BOLD tra le sessioni sull'effetto Stroop (prove incongruenti vs. prove congruenti). 1) All'interno del gruppo i cambiamenti tra le sessioni sono stati valutati con t-test appaiati e una soglia di livello del voxel $p < 0{,}005$ con il congiunto livello di cluster p corretto <0,05. 2) Le differenze tra i gruppi nelle variazioni degli indici sono state valutate con un campione di due t-test confrontando il cambiamento nell'attività del segnale BOLD in seguito al trattamento (o ri-test) mascherato per le

aree coinvolte dal gruppo SUD al pre o post-trattamento ad una soglia di livello del voxel p <0,005 e una misura congiunta del cluster di k = 19. Questo cluster di interazione significativa è stato salvato come maschera e l'intensità media del segnale è stata estratta dall'area maschera di cluster per contrasti incongruenti vs baseline e congruenti vs baseline da ogni partecipante ad ogni sessione. Il grafico illustra le medie del gruppo (± 1 errore standard dalla media) dell'intensità del segnale dal cluster da ogni contrasto nel tempo.
Anche se, come indicato dagli autori, sono necessari studi su un numero più ampio di soggetti, questa valutazione preliminare suggerisce che le terapie comportamentali possono essere associate ad una riduzione del consumo di sostanze e ad effetti sui sistemi neurali coinvolti nel controllo cognitivo, nell'impulsività, nella motivazione e nell'attenzione.

Figura 5 - Cambiamenti nell'"effetto Stroop" in fMRI. E' mostrato il cambiamento nel segnale BOLD tra le sessioni sull'effetto Stroop (prove incongruenti vs. prove congruenti). R: lato destro delle immagini del cervello. Tx: trattamento. La barra dei colori indica la dimensione dell'effetto secondo la statistica t in cui i toni di blu indicano diminuzioni relative del segnale BOLD. Fonte: De Vito EE et al., 2011.



## 3. Conclusioni

Evidenze sulle psicoterapie

Gli studi di imaging funzionale sulla psicoterapia svolti fino ad ora mostrano risultati piuttosto consistenti per alcuni disturbi, mentre per altri le evidenze non sono sempre concordanti e cambiano a seconda delle modalità del trattamento.
Per quel che riguarda lo studio dell'efficacia delle psicoterapie, la maggior parte degli studi è stata condotta su campioni di soggetti con diagnosi psichiatriche precise, principalmente disturbi d'ansia e disturbi depressivi, esaminando il metabolismo basale cerebrale o il flusso cerebrale (Baxter LJ et al., 1992; Brody AL et al., 1998; Martin SD et al., 2001; Schwartz JM et al., 1996).
I risultati della maggior parte di questi studi concordano sul fatto che alcuni interventi psicoterapeutici modulano l'attività cerebrale soprattutto a livello di aree specifiche, quali la corteccia prefrontale, il cingolo anteriore e l'amigdala, e sul fatto che le modificazioni a carico di queste aree corrispondono al miglioramento clinico (Frewen PA et al., 2008).
Non è stato ancora possibile chiarire con precisione se gli effetti neurobiologici degli interventi psicoterapici studiati siano diversi da quelli che si osservano a seguito di trattamenti farmacologici di efficacia clinica sovrapponibile, e se, quindi, le modificazioni dell'attività cerebrale che si osservano dopo il trattamento, siano da ascriversi al miglioramento clinico di per sé e indipendentemente da ciò che l'ha indotto.
Inoltre, gli studi pubblicati ad oggi sono stati condotti quasi tutti su pazienti con patologie psichiatriche specifiche e selezionati mediante valutazioni diagnostiche che si riferiscono a categorie descrittive che trascurano alcuni aspetti importanti del quadro clinico, quali per esempio, il funzionamento cognitivo o le caratteristiche personologiche e psicodinamiche. Questi aspetti, spesso non considerati nella selezione dei campioni per gli studi clinici controllati, sono invece gli aspetti sui quali ci si attende che un intervento psicoterapico abbia un effetto specifico e diverso da quello indotto da un intervento farmacologico.
Inoltre, i pazienti studiati nell'ottica della neurobiologia della psicoterapia non sembrano essere rappresentativi dell'eterogenea popolazione di pazienti che possono accedere a un percorso psicoterapico: i pazienti che si incontrano nella pratica clinica spesso sono persone con più diagnosi cliniche o con nessuna diagnosi specifica, ma che comunque portano una domanda, generalmente molto individuale, modificabile nel tempo, e non riproducibile (Mundo E, 2009).

Neuroimaging e trattamento delle dipendenze

Sono necessari ulteriori studi per indagare i cambiamenti cerebrali indotti dalle terapie non farmacologiche anche nel trattamento delle dipendenze. Tra le nuove terapie da valutare, anche con l'utilizzo delle neuroimmagini, per essere integrate nei programmi di trattamento della dipendenza, vi sono la riabilitazione neuropsicologica, in quanto l'uso cronico di droghe è associato ad una vasta gamma di deficit neuropsicologici, e la Stimolazione Magnetica Transcranica ripetitiva, una tecnica non invasiva di stimolazione cerebrale che sembra avere le potenzialità per apportare benefici anche nel trattamento delle dipendenze.

Possibili sviluppi futuri

Etkin e colleghi (2005) hanno immaginato un giorno in cui i pazienti verranno indirizzati alla psicoterapia, alle cure farmacologiche o ad altre terapie sulla base di una scansione cerebrale, suggerendo la possibilità di monitorare i progressi dei vari trattamenti testando la salute del Sistema Nervoso Centrale, similmente a come i cardiologi valutano lo stato di salute dell'apparato cardiovascolare con gli esercizi di "stress test". In effetti, lo studio di Siegle e collaboratori (2006) ha mostrato che alcuni pattern di attività cerebrale sarebbero

in grado di predire, in un campione di pazienti depressi, quali individui possano o meno rispondere ad un trattamento psicoterapico cognitivo-comportamentale. Analogamente potrebbero essere indagate le caratteristiche di soggetti tossicodipendenti che rispondono meglio a una terapia rispetto ad un'altra.

## Bibliografia

1. Baxter LJ, Schwartz J, Bergman K, Szuba M, Guze B, Mazziotta J, Alazraki A, Selin C, Ferng H, Munford P (1992) Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry 49:681–689
2. Beauregard M. Effect of mind on brain activity: evidence from neuroimaging studies of psychotherapy and placebo effect. Nord J Psychiatry. 2009;63 (1):5-16.
3. Brewer, J.A., Worhunsky, P.D., Carroll, K.M., Rounsaville, B.J., Potenza, M.N., 2008. Pretreatment brain activation during stroop task is associated with outcomes in cocaine-dependent patients. Biol. Psychiatry 64, 998–1004.
4. Brody, A.L., London, E.D., Olmstead, R.E., Allen-Martinez, Z., Shulenberger, S., Costello, M.R., Abrams, A.L., Scheibal, D., Farahi, J., Shoptaw, S., Mandelkern, M.A., 2010. Smoking-induced change in intrasynaptic dopamine concentration: effect of treatment for tobacco dependence. Psychiatry Res. 183, 218–224.
5. Brody A.L, Saxena S., Stoessel P., Gillies L.A., Fairbanks L.A., et al. (2001) Regional metabolic changes in patients with major depression treated with either paroxetine or interpersonal therapy. Archives of General Psychiatry 58 631-640
6. Costello, M.R., Mandelkern, M.A., Shoptaw, S., Shulenberger, S., Baker, S.K., Abrams, A.L., Xia, C., London, E.D., Brody, A.L., 2009. Effects of treatment for tobacco dependence on resting cerebral glucose metabolism. Neuropsychopharmacol-ogy 35, 605–612.
7. de la Fuente-Fernández R, Schulzer M, Stoessl AJ. The placebo effect in neurological disorders. Lancet Neurol. 2002 Jun;1(2):85-91.
8. Devito EE, Worhunsky PD, Carroll KM, Rounsaville BJ, Kober H, Potenza MN A preliminary study of the neural effects of behavioral therapy for substance use disorders. Drug Alcohol Depend. 2011 Oct 29
9. Dilger S, Straube T, Mentzel H, Fitzek C, Reichenbach J, Hecht H, Krieschel S, Gutberlet I, Miltner W (2003) Brain activation to phobia-related pictures in spider phobic humans: an event related functional magnetic resonance imaging study. Neurosci Lett 348:29–32
10. Etkin A, Pittenger C, Polan H.J, Kandel E.R. (2005) Toward a neurobiology of psychoterapy: basic science and clinical application. Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience 17(2) 145-158
11. Feldstein Ewing, S. W., Filbey, F. M., Sabbineni, A., & Hutchison, K. E. (2011). How psychosocial alcohol interventions work: A preliminary look at what fMRI can tell us. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 35, 643–651.
12. Furmark T, Tillfors M, Marteinsdottir I, Fischer H, Pissiota A, Langstrom B, Fredrikson M (2002) Common changes in cerebral blood flow in patients with social phobia treated with citalopram or cognitive-behavioral therapy. Arch Gen Psychiatry 59:425–433
13. Frewen P.A, Dozonius D.J, Lanius R.A (2008) Neuroimaging studies of psychological interventions for mood and anxiety disorders: empirical and methodological review. European Neuropsychopharmacology 18 (7) 473-485
14. Goldapple K, Segal Z, Garson C, Lau M, Bieling P, Kennedy S, Mayberg H (2004) Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy. Arch Gen Psychiatry 61:34–41
15. Goldstein, R. Z., Craig, A. D., Bechara, A., Garavan, H., Childress, A. R., Paulus, M. P., & Volkow, N. D. (2009). The neurocircuitry of impaired insight in drug addiction. Trends in Cognitive Sciences, 13, 372–380.
16. Kennedy S, Konarski J, Segal Z, Lau M, Bieling P, McIntyre R, Mayberg H (2007) Differences in brain glucose metabolism between responders to CBT and venlafaxine in a 16-week randomized controlled trial. Am J Psychiatry 164:778–788
17. Koob, G. F. (2000). Neurobiology of addiction. Toward the development of new therapies. Annals of the New York Academy of Science, 909,170–185.
18. Lindauer RJ, Vlieger EJ, Jalink M, Olff M, Carlier IV, Majoie CB, Den Heeten GJ, Gersons BP. Effects of psychotherapy on hippocampal volume in out-patients with post-traumatic stress disorder: a MRI investigation. Psychol Med. 2005 Oct;35(10):1421-31.
19. Linden D (2006) How psychotherapy changes the brain-the contribution of functional neuroimaging. Mol Psychiatry 11:528–538
20. Martin SD, Martin E, Rai SS, Richardson MA, Royall R. Brain blood flow changes in depressed patients treated with interpersonal psychotherapy or venlafaxine hydrochloride: preliminary findings. Arch Gen Psychiatry. 2001 Jul;58(7):641-8.
21. Mazzucchi A. (a cura di) La riabilitazione neuropsicologica. Masson, Milano (2006)
22. Mundo E. Neuroscienze per la psicologia clinica. Raffaello Cortina Editore, Milano 2009
23. Naqvi, N. H., & Bechara, A. (2010). The insula and drug addiction: An interoceptive view of pleasure, urges and decision-making. Brain Structure & Function, 214, 435–450.
24. Paquette V, Le´vesque J, Mensour B, Leroux J, Beaudoin G, Bourgouin P, Beauregard M (2003) ''Change the mind and you change the brain'': effects of cognitive-behavioral therapy on the neural correlates of spider phobia. Neuroimage 18:401–409
25. Potenza, M. N., Sofuoglu, M., Carroll, K. M., & Rounsaville, B. J. (2011). Neuroscience of behavioral and pharmacological treatments for addiction. Neuron, 69, 695–712.

26. Roffman J.L, Marci C.D, Glick D.M, Dougherty D.D, Rauch S.L (2005) Neuroimaging and functional neuroanatomy of psychoterapy. Psychological Medicine 35 (10) 1385-1398
27. Schienle A, Schafer A, Hermann A, Rohrmann S, Vaitl D (2007) Symptom provocation and reduction in patients suffering from spider phobia: an fMRI study on exposure therapy. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 257:486–493
28. Schwartz JM, Stoessel PW, Baxter LR Jr, Martin KM, Phelps ME. Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behavior modification treatment of obsessive-compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry. 1996 Feb;53(2):109-13.
29. Siegle GJ, Carter CS, Thase ME. Use of FMRI to predict recovery from unipolar depression with cognitive behavior therapy. Am J Psychiatry. 2006 Apr;163(4):735-8.
30. Straube T, Glauer M, Dilger S, Mentzel H, Miltner W (2006) Effects of cognitive-behavioral therapy on brain activation in specific phobia. Neuroimage 29:125–135
31. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Telang F, Logan J, Jayne M, Ma Y, Pradhan K, Wong C, Swanson JM. Cognitive control of drug craving inhibits brain reward regions in cocaine abusers. Neuroimage. 2010 Feb 1;49(3):2536-43.
32. Witkiewitz K, Lustyk MK, Bowen S. Retraining the Addicted Brain: A Review of Hypothesized Neurobiological Mechanisms of Mindfulness-Based Relapse Prevention. Psychol Addict Behav. 2012 Jul 9.

# Parte 4

## Abstract

### 3° Congresso Internazionale

### ADDICTION:
### new evidences from Neuroimaging and Brain Stimulation

### 13 novembre 2012
### Palazzo della Gran Guardia, Verona

PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI
Ministro per la Cooperazione Internazionale e l'Integrazione
**Dipartimento Politiche Antidroga**

In collaborazione con
NIDA NATIONAL INSTITUTE ON DRUG ABUSE

UNODC
United Nations Office on Drugs and Crime

# ADDICTION:
# new evidences from Neuroimaging and Brain Stimulation

13 Novembre 2012
*Auditorium - Palazzo della Gran Guardia, Verona*

| | |
|---|---|
| 8.30 - 9.00 | Registrazione |
| 9.00 - 9.15 | Introduzione e benvenuto<br>**Giovanni Serpelloni** - Capo Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri<br>**Flavio Tosi** - Sindaco Comune di Verona<br>**Giuseppina Bonavina** - Direttore Generale Azienda ULSS 20 di Verona |
| ***Sessione 1*** | ***Neuroimaging delle dipendenze nella pratica diagnostica e clinica***<br>Chairman: **Alberto Beltramello / Lucio Annunziato** |
| 9.15 - 9.45 | *L'attività del Dipartimento Politiche Antidroga nell'ambito delle neuroscienze*<br>**Giovanni Serpelloni** - Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri |
| 9.45 - 10.15 | *Il ruolo del neuroimaging delle dipendenze nella pratica diagnostica e clinica*<br>**Nora Volkow** - National Institute on Drug Abuse |
| 10.15 - 10.50 | *Maturazione cerebrale e vulnerabilità all'uso di droghe*<br>**Jay N. Giedd** - National Institute of Mental Health |
| 10.50 - 11.25 | *Neuroimaging dell'uso di droghe e cambiamenti droga-correlati nella chimica cerebrale*<br>**Perry Renshaw** - University of Utah |
| 11.25 - 11.40 | Coffee break & Conferenza Stampa |
| 11.40 - 12.15 | *Neuroimaging funzionale e prospettive per lo sviluppo del trattamento nella dipendenza*<br>**Marc N. Potenza** - Yale School of Medicine |
| 12.15 - 12.50 | *Tecniche avanzate di MRi ad alto campo: alterazioni funzionali e strutturali nel cervello dei consumatori di droghe*<br>**Franco Alessandrini, Giada Zoccatelli** - Unità di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Borgo Trento, Verona |
| 12.50 - 13.00 | Discussione |
| 13.00 - 14.00 | Pranzo |
| ***Sessione 2*** | ***La stimolazione cerebrale nella dipendenza: applicazioni tecniche e cliniche***<br>Chairman: **Antonio Fiaschi / Paolo Manganotti** |
| 14.00 - 14.35 | *Stimolazione cerebrale e nuove prospettive terapeutiche nella dipendenza*<br>**Nora Volkow** - National Institute on Drug Abuse |
| 14.35 - 15.10 | *TMS e optogenica presso il programma Intramural del NIDA*<br>**Antonello Bonci** - National Institute of Drug Abuse |
| 15.10 - 15.45 | *TMS nello studio e trattamento della dipendenza*<br>**John Rothwell** - University College London |
| 15.45 - 16.20 | *tDCS nel trattamento della dipendenza*<br>**Jiansong Xu** - Yale School of Medicine |
| 16.20 - 16.55 | *Stimolazione cerebrale profonda del nucleo accumbens: le prime esperienze nella dipendenza da alcol e da oppiacei*<br>**Christina Bartsch** - University of Cologne |
| ***Tavola rotonda*** | ***Esperienze nazionali con TMS nella dipendenza da alcol e da droghe***<br>Chairman: **Giovanni Serpelloni / Nora Volkow** |
| 16.55 - 17.40 | *rTMS in un gruppo di pazienti in trattamento per dipendenza da alcol e/o droghe: dati preliminari*<br>**Paolo Manganotti** - Università di Verona<br>*D-TMS nella dipendenza da cocaina: risultati preliminari*<br>**Marco Diana** - Università degli Studi di Sassari<br>*Trattamento con Stimolazione Magnetica Transcranica: studio preliminare su pazienti alcolisti*<br>**Giovanni Addolorato** - Università Cattolica di Roma |
| 17.40 - 18.10 | Discussione |
| 18.10 - 18.30 | Questionario ECM |
| 18.30 | Chiusura lavori |

Accordo di collaborazione scientifica ITALIA - USA

*In collaborazione con*

Ministero della Salute

Università di Verona
Dipartimento di Scienze Neurologiche, Neuropsichiche e Morfologiche e Motorie

Regione del Veneto - Azienda ULSS 20
Dipartimento delle Dipendenze

*Con il patrocinio di*

Società Italiana di Neuroscienze

Sin Società Italiana di Neurologia

SINC Società Italiana Neurofisiologia Clinica

FNOMCeO Federazione degli Ordini dei Medici Chirurghi e Odontoiatri

Società Italiana di Medicina Generale

fimp Federazione italiana Medici Pediatri

SITOX Società Italiana di Tossicologia

IPASVI Federazione Nazionale Collegi Infermieri professionali, Assistenti sanitari, Vigilatrici d'infanzia

Associazione Nazionale Infermieri Neuroscienze

ANEP Associazione Nazionale Educatori Professionali

*Si ringraziano*

Comune di Verona

EIHP European Institute for Health Promotion

Lingue ufficiali con traduzione simultanea:
**Italiano e Inglese**

www.neuroscienzedipendenze.it

# 4. Abstract

3° Congresso Internazionale

## ADDICTION: new evidences from Neuroimaging and Brain Stimulation

13 Novembre 2012 - Auditorium Palazzo della Gran Guardia, Verona

### Disponibilità del trasporto dopaminergico striatale in pazienti alcol-dipendenti: uno studio pilota con tecnica $^{123}$I-FP-CIT SPECT

*Giovanni Addolorato*
Department of Internal Medicine, Catholic University of Rome, Rome, Italy.

**Introduzione:** il sistema dopaminergica mesolimbico gioca un ruolo cruciale negli effetti di gratificazione e rinforzo dato dall'etanolo e da altre sostanze d'abuso. Evidenze pre-cliniche e cliniche suggeriscono un'associazione tra alcolismo e la primaria regolazione della concentrazione di dopamina extracellulare, il meccanismo di trasporto della dopamina (DAT), sebbene la natura di questa associazione non sia ancora chiara.
Obiettivo: identificare la disponibilità del trasporto dopaminergico striatale (DAT) usando la tecnica di $^{123}$I-FP-CIT SPECT in pazienti alcolisti a lungo termine.
**Materiali e metodi:** abbiamo arruolato 8 pazienti destrimani non trattati (7 maschi, età media: 48± 9 anni) con una diagnosi di alcol dipendenza da DSM-IV e senza disturbi psichiatrici maggiori. Ogni paziente è stato sottoposto ad un esame fisico, psichiatrico e neurologico. Sono stati inoltre eseguiti routinari test di laboratorio ed esami delle urine. Il grado di severità della dipendenza dall'alcol, il livello di craving e le componenti compulsive del craving sono state rispettivamente misurate attraverso test quali l'Alcohol Dependence Scale (ADS), la Penn Alcohol Craving Scale (PACS) e la Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS). È stato inoltre misurato lo stato di ansia e di depressione mediante i test State-Trait Anxiety Inventory (STAI) e Zung Depression Self-Rating Scale. È stato considerato inoltre l'alcohol Timeline Follow-back (TLFB) per stimare in modo retrospettivo il consumo quotidiano di alcol durante le ultime quattro settimane precedenti l'arruolamento. La misurazione con tecnica SPECT è avvenuta tre ore dopo un'iniezione intravenosa di 111 MBq $^{123}$I-FP-CIT. È stata successivamente calcolata la percentuale di 111 MBq $^{123}$I-FP-CIT nell'intero nucleo striato e nelle sotto regioni, bilateralmente mediante analisi di specifiche regioni di interesse (ROI). Il gruppo di controllo consisteva di 16 soggetti sani (12 maschi, età media: 45 ± 10 anni).
**Risultati:** nel confronto con il gruppo di soggetti sani, i pazienti alcolisti hanno mostrato una significativa più bassa concentrazione di 123I-FP-CIT bilateralmente nello striato e nel putamen (striato destro: -16%, striato sinistro: -17%; putamen destro: -23%; putamen sinistro: -22%; Mann-Whitney U test, $p<0.05$). La disponibilità di DAT nelle regioni striatali correla inversamente con la durata della dipendenza dall'alcol e con il consumo quotidiano (analisi di correlazione di Spearman, $p<0.05$). La severità del craving, misurato dal PACS, è associato con una bassa disponibilità di DAT in tutte le regioni esaminate, sebbene le correlazioni non sono risultate statisticamente significative. La percentuale di riassorbimento del $^{123}$I-FP-CIT non è inoltre correlata con i livelli di ansietà di depressione.
**Conclusioni:** i nostri dati preliminari mostrano che la disponibilità di DAT striatale è ridotta in pazienti alcolisti, supportando l'assunzione che i soggetti alcoldipendenti possono avere un ridotto funzionamento del sistema dopaminergico. Questi risultati suggeriscono che i neuroni dopaminergici possono rappresentare un obiettivo per potenziali trattamenti dall'alcol dipendenza. Inoltre stiamo analizzando i risultati ottenuti con la $^{123}$I-FP-CIT SPECT dopo ripetute stimolazione di TMS. Questi risultati, se disponibili, saranno discussi durante il convegno.

## Tecniche avanzate di Risonanza Magnetica ad alto campo: alterazioni cerebrali anatomo-funzionali in soggetti tossicodipendenti

*Franco Alessandrini / Giada Zoccatelli*
Servizio di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

La Risonanza Magnetica (RM) è una metodica diagnostica ormai molto diffusa che trova uno dei maggiori campi di impiego nello studio del Sistema Nervoso Centrale, consentendone uno studio particolarmente dettagliato. E' una metodica non invasiva, caratterizzata dall'utilizzazione di intensi campi magnetici, introdotta nella pratica clinica da 20 anni circa.
La RM ad alto campo consente di ottenere esami diagnostici di migliore qualità, poiché permette:

- l'acquisizione di uno studio RM morfologico di maggiore contenuto informativo rispetto al medesimo studio acquisito su apparecchi RM di minore intensità di campo magnetico;
- l'utilizzazione di tecniche di esame innovative (Attivazione funzionale - fMRI, Tensore di Diffusione - DTI, Perfusione - ASL e Spettroscopia - MRS), che consentono di studiare alcuni importanti fenomeni fisiologici, utili ai fini diagnostici nel modo più dettagliato oggi possibile.

L'utilizzo di avanzate tecniche di RM ad alto campo ci ha permesso di studiare, per la prima volta in Italia, gli effetti della tossicodipendenza da un punto di vista metabolico e strutturale, correlando le alterazioni cerebrali al tipo di sostanza e al tempo di utilizzo, in soggetti tossicodipendenti confrontati con un gruppo di controllo non consumatori.

Questo studio quindi, si pone l'obiettivo primario di dimostrare con oggettività scientifica come l'uso di droghe possa alterare il corretto funzionamento cerebrale e portare ad alterazioni cerebrali simili a vere e proprie malattie degenerative.

La scelta di un gruppo di studio con un range d'età che va dall'adolescenza all'età adulta ci ha permesso di definire una mappa morfo-funzionale di sviluppo neuro-cognitivo e di confrontare i risultati ottenuti dal gruppo di controllo, che non usa droghe, con quella del gruppo di tossicodipendenti. Le differenze riscontrate rappresentano un indice dell'alterazione causata dall'uso di droghe, e possono essere utilizzate per definire piani educativi di evitamento delle droghe nei giovanissimi, e fornire una evidenza dei danni acquisiti negli adulti.

Conoscere anticipatamente i rischi a cui si va incontro utilizzando droghe, con prove evidenti date dalle immagini elaborate in RM, può "educare" i ragazzi a non avvicinarsi alle sostanze d'abuso e aiutare chi già ne fa uso a smettere.

## Stimolazione cerebrale profonda del nucleo accumbens: le prime esperienze nella dipendenza da alcol e da oppiacei

*Christina Bartsch*
University of Cologne

Nelle nazioni occidentali industrializzate circa il 25% dei decessi sono causati, direttamente o indirettamente, dal consumo di sostanze psicotrope. La tossicodipendenza rappresenta inoltre il più frequente disturbo associato a patologie psichiatriche. Oltre ai fattori genetici, sociali e ambientali, una disfunzione del sistema di gratificazione cerebrale indotta dal consumo di sostanze stupefacenti rappresenta un fattore decisivo per l'instaurarsi e il mantenimento della dipendenza.

Il Nucleo Accumbens (NAcc) è parte dello striato ventrale, con input afferenti dall'amigdala, dall'ippocampo, dalla corteccia prefrontale e dalle strutture mesencefaliche dopaminergiche e riceve output efferenti da strutture coinvolte nel controllo del movimento (talamo, globo pallido). Si ritiene che il Nucleo Accumbens giochi un ruolo importante nell'ambito della dipendenza. A causa della sua funzione integrativa, il Nucleo Accumbens è spesso ritenuto una interfaccia del sistema limbico-motorio.

A causa della favorevole applicabilità e approvazione nel trattamento di diversi disordini neurologici, la tecnica di "deep brain stimulation" (DBS) è conosciuta come uno strumento di eccellenza per modulare il disfunzionamento dei circuiti cerebrali ed è già stato proposto nell'ambito della dipendenza da sostanze stupefacenti.

Sono stati recentemente pubblicati i primi promettenti casi di trattamento sull'uomo in questo ambito di studi, mediante tecnica DBS. Inoltre, gli studi su animali, sempre nell'ambito delle dipendenza da diverse sostanze psicotrope, mostra risultati simili a quelli riportati nell'uomo.

La relazione di oggi si focalizza la sullo stato attuale delle conoscenze sulla tecnica DBS nel campo delle dipendenza da sostanze stupefacenti.

# D-TMS nella dipendenza da cocaina: risultati preliminari

*M. Pedetti[1], R. Panella[2], A.G. Frascella[1], M.Diana[2]*

[1] Ser.T. Marsciano, Ausl-2 Perugia

[2] Laboratorio di Neuroscienze Cognitve 'G. Minardi', Dip. di Chimica e Farmacia, Università di Sassari

La tossicodipendenza è una patologia cerebrale con profonde implicazioni a livello familiare, sociale, politico. A dispetto dei progressi fatti nella comprensione dei meccanismi neurobiologici alla base della malattia, le aspettative da un punto di vista terapeutico non sono state raggiunte e lo scenario terapeutico della tossicodipendenza appare, per molti aspetti, insoddisfacente. In particolare, soggetti abusatori di cocaina, in varie forme, non possono beneficiare di trattamenti terapeutici specifici ed efficaci.

Recentemente, la Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS) si è affermata come opzione terapeutica non farmacologica e non invasiva in una vasta gamma di patologie cerebrali (Kobayashi & Pascual-Leone, 2003) con possibile applicazione nel campo della tossicodipendenza (Feil & Zangen, 2009). In particolare, è stato riportato (Politi et al., 2008) che la TMS riduca il craving per la cocaina in soggetti dipendenti. Questo osservazione incoraggia ulteriori investigazioni scientifiche volte ad identificare il substrato neurobiologico (area cerebrale, neurotrasmettitori), il protocollo ottimale di stimolazione (frequenza, durata, pattern di stimolazione) e, soprattutto, la persistenza degli effetti. Recenti teorie (Melis et al., 2005; Koob & Volkow, 2010) attribuiscono alla riduzione della trasmissione dopaminergica centrale, un ruolo importante nelle alterazioni comportamentali legate all'abuso di sostanze ed ipotizzano (Melis et al., 2005; Diana, 2011) che il "ripristino" di una trasmissione dopaminergica ottimale possa produrre dei benefici terapeutici.

Pertanto, abbiamo reclutato (dicembre 2011) pazienti dipendenti da cocaina (diagnosticati secondo il DMS IV) nel Ser.T. di Marsciano, e li abbiamo sottoposti al trattamento con D-TMS. In breve, abbiamo 8 pazienti che hanno iniziato il trattamento. Di questi, 7 sono attualmente (agosto 2012) inclusi nello studio mentre 1 ha abbandonato per problemi personali (1 drop-out). Abbiamo valutato intake di cocaina prima-durante-dopo il trattamento attraverso self-report e verificato attraverso analisi del capello. Da questa analisi ad interim, appare che tutti i soggetti abbiano ridotto l'intake di cocaina indipendentemente dalla frequenza di stimolazione e dal trattamento SHAM che, peraltro, è stato somministrato in un solo soggetto. E' evidente che è indispensabile aumentare il numero di pazienti coinvolti nello studio, così come 'bilanciare' i vari gruppi in modo da ottenere dei valori numerici adeguati ad una analisi statistica ottimale. Cionondimeno, i dati osservati sinora incoraggiano ulteriore e più approfondita analisi per poter valutare appieno la potenzialità della dTMS nel supporto alla cura dell'abuso di cocaina ed alla prevenzione delle recidive.

## Cervello adolescente e tossicodipendenza: evidenze dalle neuroimmagini

*Jay N. Giedd*
Nation Institute on Drug Abuse

Il cervello durante l'adolescenza presenta caratteristiche diverse dall'età infantile o adulta ma questo non significa necessariamente che funzioni in modo sbagliato o alterato.

La capacità di adattamento alle richieste ambientali (plasticità), i cambiamenti dinamici nel circuito di gratificazione cerebrale, le forti alterazioni che avvengono in diverse strutture del cervello durante l'interazione con altri adolescenti rappresenta una grande opportunità di sviluppo del funzionamento cerebrale ma anche un momento di vulnerabilità.

I maggiori rischi sono rappresentati dai fattori che rendono l'adolescenza il periodo più comune per l'emergere di molte condizioni psichiatriche che includono l'ansia e i disturbi dell'umore, i disturbi dell'alimentazione, le psicosi e l'abuso di sostanze stupefacenti. La maturazione neurobiologica in un cervello adolescente altamente adattativo è il fenomeno che guida i cambiamenti comportamentali che inducono a comportamenti rischiosi, alla ricerca di sensazioni forti e allontanano l'adolescente dalle figure genitoriali rafforzando i rapporti tra coetanei.

Questi cambiamenti comportamentali non sono necessariamente dannosi ma possono contribuire ad aumentare la probabilità di assumere sostanze stupefacenti. Le ricerche di neuroimmagine hanno iniziato a mappare le traiettorie di sviluppo cerebrale in soggetti sani e patologici identificando l'influenza, sia corretta che non, su queste traiettorie e quali cambiamenti biologici interagiscono con i cambiamenti comportamentali e il contesto sociale che aumentano il rischio di tossicodipendenza.

In questa presentazione il dr. Giedd riassumerà i no cosa producendogli le risultati ottenuti durante i suoi 21 anni di esperienza nel campo degli studi cerebrali longitudinali con tecniche di neuro immagine/genetiche/comportamentali su 8000 scansioni ottenute da 3000 persone di età compresa tra i 3 e i 30 anni (1/4 figli unici sani, 1/4 gemelli sani, ½ popolazione clinica che comprende autistici, ADHD, schizofrenici con esordio infantile) con l'obiettivo di generare una discussione riguardante le direzioni future della ricerca nel campo delle dipendenze.

## Stimolazione Magnetica Transcranica ripetitiva in un gruppo di pazienti in trattamento per dipendenza da alcol e/o droga: dati preliminari

*Paolo Manganotti*
Università di Verona

Le droghe agiscono sul sistema nervoso centrale e la loro intossicazione porta alla dipendenza, una malattia complessa del cervello. Gli effetti neuro-adattivi a lungo termine nel circuito di ricompensa meso-cortico-limbico, causato da una ripetuta esposizione le droghe, genera una alterata attività dopaminergica, e porta un'alterazione della neurotrasmissione del glutammato e dell'eccitabilità corticale. Queste alterazioni sono coinvolte nella persistenza dei comportamenti di ricerca della droga, aumentano le difficoltà di regolazione dei comportamenti di ricerca della droga e aumentano le probabilità di ricaduta.

Le possibilità attualmente disponibili per il trattamento della dipendenza sono limitate e solo moderatamente efficaci. Gli studi degli effetti della Stimolazione Magnetica Transcranica ripetitiva (rTMS) sulla neurotrasmissione dopaminergica e l'eccitabilità corticale suggeriscono che questa tecnica possa essere usata nei trattamenti di vari disordini neuropsichiatrici associati con una anomala attività dopaminergica e una alterata eccitabilità corticale, come nella tossicodipendenza. Diversi studi sull'uomo hanno iniziato a valutare gli effetti di protocolli di rTMS nel trattamento della dipendenza.

L'obiettivo di questo studio è di valutare l'effettiva efficacia della rTMS in un programma di ospedalizzazione di tre settimane per il trattamento della dipendenza da droghe e alcol. Il reclutamento e lo screening dei pazienti per questo studio è avvenuto nella prima settimana di ospedalizzazione. Per la rTMS è stato utilizzato uno stimolatore rapido Magstim con un coil a 8. Nello studio singolo-cieco, con placebo, i partecipanti sono stati sottoposti a quattro sessioni (due settimane ciascuno) di stimolazione rTMS ad alta frequenza (10 Hz) al 100% della soglia motoria sulla corteccia prefrontale dorso laterale sinistra (DLPFC). Ciascuna sessione consiste di 20 treni di 50 impulsi.

Al fine di misurare il grado di severità del craving per una specifica sostanza è stata somministrata la scala 100-point Visual Analogue Scale (VAS) in tre tempi diversi: alla baseline, immediatamente dopo la seconda e ultima stimolazione rTMS, e un mese dopo l'ultima stimolazione (follow-up). Il consumo di droga è stato quantificato mediante l'uso di un diario compilato dal paziente; ad ogni modo i partecipanti sono stati monitorati anche mediante test tossicologici durante il periodo dello studio.

## Neuroscienze e risultati ai trattamenti nelle dipendenze

*Marc N. Potenza*
Yale School of Medicine

Malgrado la disponibilità di trattamenti comportamentali e farmacologici empiricamente convalidati per diversi disordini da sostanze d'abuso, la tossicodipendenza rimane tra le più costose malattie che affliggono la salute pubblica di diverse società. Malgrado la crescente conoscenza dei risvolti neurobiologici della dipendenza, permane una difficoltà nel tradurre le conoscenze empiriche nella pratica clinica del trattamento.

Abbiamo investigato gli effetti del trattamento nel campo della dipendenza mediante l'integrazione di misure di neuroimmagine in protocolli clinici randomizzati. In particolare, abbiamo utilizzato compiti in grado di definire i processi top-down di controllo cognitivo e i sistemi bottom-up di gratificazione, così come misure per il calcolo dell'integrità della sostanza bianca e del volume della sostanza grigia prima e dopo i trattamenti comportamentali e/o farmacologici, in individui con dipendenza da cocaina e altre dipendenze.

Le attivazioni cerebrali prima del trattamento mostrano delle capacità di controllo cognitivo e di processamento della gratificazione differenti nei cocainomani, con una aumentata attivazione nelle regioni cortico-striato-limbiche durante i periodi di lunga o breve astinenza. L'analisi delle componenti indipendenti durante il processamento di controllo cognitivo suggerisce che i circuiti ventrali cortico-subcorticali sono particolarmente rilevanti nell'astinenza da cocaina mentre i circuiti che coinvolgono la corteccia prefrontale dorsolaterale e la corteccia cingolata anteriore appaiano particolarmente rilevanti al trattamento di ritenzione. Anche le differenze individuali (rispetto al genere e all'integrità della sostanza bianca) hanno importanti implicazioni rispetto al funzionamento cerebrale e all'esito del trattamento.

I nostri risultati iniziali suggeriscono che ci sono importanti collegamenti tra strutture cerebrali, funzione e risultati al trattamento. Il passo successivo sarà quello di individuare in modo più preciso i cambiamenti che avvengono nelle strutture e nel funzionamento cerebrale dopo un trattamento dalla dipendenza, per definire quale specifico trattamento sia collegato a cambiamenti in specifiche regioni e circuiti cerebrali.

# Cambiamenti nella struttura e chimica cerebrale dell'uomo indotti dal consumo di metamfetamine

*Perry F. Renshaw, YH Sung, Sujung J. Yoon, Deborah A. Yurgelun-Todd, In Kyoon Lyoo*
Brain Institute and Department of Psychiatry, University of Utah College of Medicine

Le metamfetamine sono una delle droghe stimolanti più ampiamente utilizzate su scala internazionale. Sebbene le sindromi cliniche associate all'uso di metamfetamine caratterizzate da disfunzioni del lobo frontale siano ampiamente conosciute, gli studi pre-clinici hanno generalmente documentato evidenze di neurotossicità solo in animali adulti e anziani. Conoscere i cambiamenti nel cervello dell'uomo che consuma droga è potenzialmente più complicato, come negli adolescenti il cui cervello è in fase di crescita e maturazione in diverse regioni cerebrali. Per conoscere i possibili effetti delle metamfetamine sul cervello in base all'età del consumatore, abbiamo condotto studi di neuroimmagine su 31 adolescenti e 40 giovani adulti consumatori di metamfetamine confrontandoli con un ugual numero di soggetti di controllo (N totale = 142). Sono stati raccolti dati di risonanza magnetica strutturale e di tensore di diffusione. Nonostante la più bassa percentuale di uso cumulativo di droga, gli adolescenti hanno dimostrato una riduzione dello spessore corticale dose-dipendente nella sostanza grigia cerebrale a livello del lobo frontale e temporale comparabile a quella osservata nei consumatori adulti. Inoltre, l'analisi dei cambiamenti nella anisotropia frazionaria (FA) della sostanza bianca ha dimostrato una significativa maggiore riduzione dell'integrità della sostanza bianca nel lobo frontale nei consumatori adolescenti. Questi cambiamenti non erano dose-dipendenti ma fortemente collegati all'età di inizio del consumo di metamfetamine. Questi risultati di imaging strutturale suggeriscono che la neuro-tossicità collegata al consumo di metamfetamine è più prevalente nei consumatori di giovane età rispetto agli adulti.

La spettroscopia con risonanza magnetica (MRS) è una tecnica che può essere utilizzata per dimostrare i cambiamenti nella chimica cerebrale dell'uomo. Gli studi con spettroscopia di risonanza magnetica all'idrogeno (protone,1H) hanno consistentemente dimostrato una riduzione del metabolita N-acetil-aspartato (NAA, un marker neuronale) nei consumatori di metamfetamine. La spettroscopia con risonanza magnetica al fosforo-31 (31P) non è invece ancora stata utilizzata nei consumatori di metamfetamine. Abbiamo condotto uno studio con 31P MRS su 51 adulti consumatori o dipendenti da metamfetamine e 23 soggetti di controllo.
I livelli di fosfocreatina sono risultati ridotti nei consumatori di metamfetamine nel lobo frontale ma non nel lobo temporo-parietale o occipitale rispetto al gruppo di controllo. Questi risultati sono risultati più significativi nelle donne rispetto gli uomini e possono giocare un ruolo importante nello spiegare la coincidenza di depressione nelle donne che consumano metamfetamine. L'uso di creatina monoidrata come supplemento nutritivo è conosciuto aumentare i livelli di fosfocreatina cerebrale ed avere un effetto antidepressivo sia negli animali che sull'uomo affetto da depressione. Inoltre, la creatina è anche conosciuta per avere proprietà neuroprotettive e di aumento delle abilità cognitive. Presi insieme, questi risultati suggeriscono l'uso futuro di protocolli che prevedono l'uso di creatina monoidrata nei consumatori di metamfetamine.

## La stimolazione cerebrale nella dipendenza: evidenze dalla TMS

*John Rothwell*
UCL Institute of Neurology, Queen Square, London, UK

La stimolazione magnetica transcranica (TMS) è un metodo con il quale è possibile stimolare il cervello dell'uomo in modo non invasivo mantenendo intatto lo scalpo. È un metodo indolore e comunemente utilizzato per esplorare le funzioni cerebrali in soggetti sani così come in una varietà di disturbi neurologici e psichiatrici. Nel campo delle dipendenze, quando applicato ripetitivamente (per esempio, a 10 Hz con un totale di 1000 stimoli) può portare ad effetti a lungo termine che possono persistere per diversi minuti o ore dopo la simulazione.

È ormai conosciuto che molti di questi effetti post-stimolazione riflettono iniziali processi di plasticità sinaptica nella corteccia cerebrale. Per questo motivo, la rTMS è ora utilizzata in protocolli terapeutici per una varietà di condizioni che includono depressione e ictus.

Ci sono relativamente pochi studi che utilizzano la TMS nel campo delle dipendenze. Molti hanno utilizzato la TMS in protocolli per lo studio del bilanciamento tra funzione inibitoria ed eccitatoria nella dipendenza da nicotina, MDMA o cocaina, rilevando una elevata inibizione della dipendenza da nicotina e cocaina e un'elevata eccitazione dei consumatori di MDMA. Uno studio ha trovato che 10 sessioni giornaliere di rTMS sulla DLPFC riduce il consumo di sigarette e la dipendenza da nicotina. Ulteriori studi sono stati condotti in questo ambito utilizzando un altro metodo non invasivo conosciuto come stimolazione transcranica a corrente diretta.

I risultati sono stati di grande interesse per capire i meccanismi della dipendenza così come la potenzialità dei trattamenti. Tuttavia, il presente lavoro è limitato e un numero maggiore di soggetti sarebbe necessario per giungere a conclusioni robuste circa i reali effetti del trattamento, o per definire le migliori aree cerebrali per la stimolazione.

## Stimolazione transcranica a corrente diretta nel trattamento della dipendenza

*Jiansong Xu*
Department of Psychiatry, Yale School of Medicine

La stimolazione transcranica a corrente diretta (tDCS) è un semplice e non invasivo metodo di stimolazione del cervello. Utilizza una stimolazione anodale e/o catodale per modulare l'eccitabilità corticale del funzionamento cerebrale. La stimolazione anodale aumenta l'eccitabilità corticale mentre la stimolazione catodale la diminuisce. Alcuni dati suggeriscono che la tDCS può aumentare il funzionamento di abilità cerebrale come l'attenzione, la memoria di lavoro, l'apprendimento, la percezione, e le abilità motorie delle persone sane. Nei pazienti inoltre, la stimolazione anodale facilita il recupero motorio dopo un infarto, riduce il dolore neuropatico, e migliora i sintomi depressivi. Ci sono dati che dimostrano che la stimolazione anodale riduce l'inibizione intra-corticale e modula l'attività corticale e la connettività funzionale del cervello. Gli effetti della stimolazione anodale sono influenzati dai livelli dei neurotrasmettitori come serotonina e dopamina. Pochi studi hanno misurato gli effetti della tDCS sul craving in soggetti con dipendenza da sostanze stupefacenti utilizzando una stimolazione anodale sulla corteccia prefrontale dorsolaterale. Rispetto ad una stimolazione placebo, la stimolazione reale riduce il craving collegato ad uno stimolo induttore per il fumo e il numero di sigarette fumate nei soggetti dipendenti dal tabacco, e il craving per l'alcol nei soggetti astinenti. In conclusione, la tDCS rappresenta una sicura e poco costosa tecnica di stimolazione cerebrale in grado di modulare l'eccitabilità corticale e un ampia gamma di funzioni cerebrali, e rappresenta una promettente tecnologia per il trattamento di diversi disordini neuropsichiatrici. Tuttavia, molto poco lavoro è stato fatto per testare l'efficacia del trattamento nel campo dei disordini collegati all'abuso di sostanze, e in futuro la potenziale applicazione del trattamento nel campo delle dipendenze dovrebbe essere considerato.

## Pubblicazione realizzata con il contributo di autori appartenenti alle seguenti organizzazioni:


Servizio di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
National Institute on Drug Abuse, Bethesda, Maryland USA
Department of Psychiatry, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut USA
Unità di Neuroscienze, Dipartimento delle Dipendenze, ULSS 20 Verona
Institute of Radioelectronics, Warsaw Technical University, Warsaw, Poland
European Institute for Health Promotion, Verona
Department of Psychiatry, Bugok National Hospital, Gyeongnam 635–890, Republic of Korea
Department of Radiology, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Department of Psychiatric Neurophysiology, University Hospital of Psychiatry, Bern, Switzerland
Brookhaven National Laboratory, Upton, New York USA
Department of Radiology, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
St. Hedwig Krankenhaus, Clinic for Psychiatry and Psychotherapy, Charité University Medicine, Berlin, Germany
Department of Radiology, Huaxi MR Research Center (HMRRC), West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China
Department of Bio and Brain Engineering, Korea Advanced Institute of Science and Technology (KAIST), Daejeon 305–701, Republic of Korea
Department of Psychiatry, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut USA
Department of Radiology, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Faculty of Psychology and Educational Sciences, Department of Experimental Psychology and Ghent Institute for Functional and Metabolic Imaging, Ghent University, Belgium
School of Life Sciences and Technology, Life Sciences Research Center, Xidian University, Xi'an, Shaanxi China
Departments of Psychiatry and Neuroscience, McKnight Brain Institute, University of Florida, Gainesville, Florida USA
Brain Institute, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, UT USA
Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland USA
Department of Neurology, Seoul National University Hospital, Seoul 110–744, Republic of Korea
Department of Psychiatry, Columbia University, E college of Physicians and Surgeons, New York, NY 10032 USA
Brain Imaging Center, McLean Hospital/Harvard Medical School, Belmont. MA, United States
Neuroimaging Research Branch, National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health, Baltimore, Maryland USA
Physikalisch–Technische Bundesanstalt, Clinic for Psychiatry and Psychotherapy, Charité University Medicine, Berlin, Germany
Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri, Roma
Sistema Nazionale di Allerta Precoce e Risposta Rapida, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri, Roma
Neuroimaging Research Branch, National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health, Baltimore, Maryland USA
Institute of Living/Hartford Hospital & Olin Neuropsychiatry Research Center, Hartford, Connecticut
National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, Bethesda, Maryland USA
National Institute on Drug Abuse, Bethesda, Maryland USA
The 3rd Teaching Hospital, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan China
National Institute on Drug Dependence, Peking University, Beijing China
Servizio di Neuroradiologia, Ospedale Civile Maggiore di Verona


Società Italiana di Neuroscienze

Sin Società Italiana di Neurologia

SNC Società Italiana Neurofisiologia Clinica

FNOMCeO Federazione degli Ordini dei Medici Chirurghi e Odontoiatri

Società Italiana di Medicina Generale

fimp Federazione italiana Medici Pediatri

SITOX Società Italiana di Tossicologia

Associazione Scientifica GTFI "Gruppo Tossicologi Forensi Italiani"

IPASVI Federazione Nazionale Collegi Infermieri professionali, Assistenti sanitari, Vigilatrici d'infanzia

A.N.I.N. Associazione Nazionale Infermieri Neuroscienze

ANEP Associazione Nazionale Educatori Professionali