

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

Elisa Bellamoli¹, Franco Alessandrini², Giada Zoccatelli²

¹ Unità di Neuroscienze, Dipartimento delle Dipendenze, ULSS 20 Verona

² Servizio di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

1. Introduzione

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.

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 neuroimaging 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

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

[Il rapporto mente-cervello](#)

[Visualizzare gli equivalenti neurobiologici del cambiamento clinico](#)

[Studi di neuroimaging sugli effetti della psicoterapia](#)

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 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).

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).

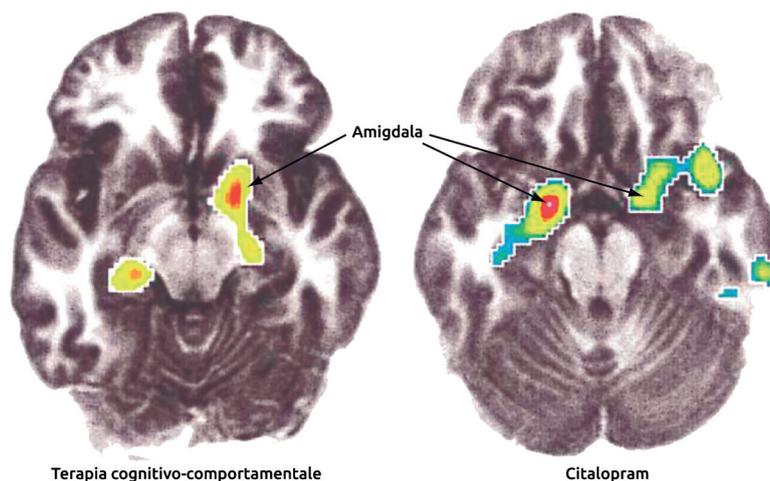
Un altro studio ha utilizzato la Risonanza Magnetica Funzionale (fMRI) e un paradigma di attivazione emotiva esponendo soggetti con una fobia specifica a stimoli fobici (la visione di filmati contenenti immagini di ragni). Tale esposizione, prima del trattamento con psicoterapia cognitivo-comportamentale, 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

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

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

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

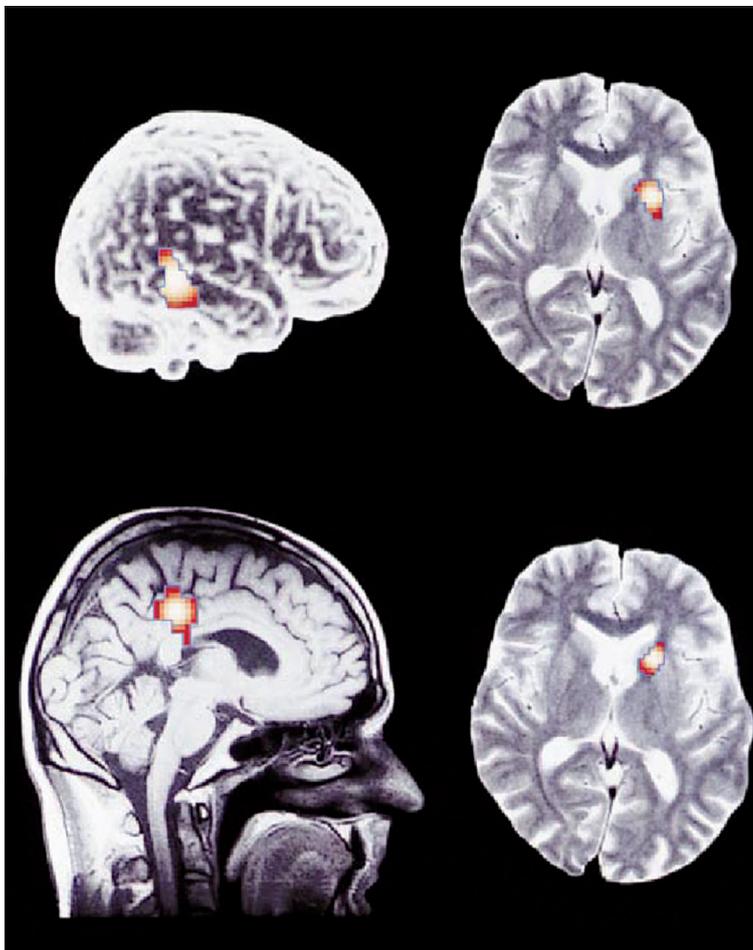
I primi studi sulla depressione maggiore si erano occupati di confrontare l'effetto della psicoterapia interpersonale breve (8-12 settimane) con quello della terapia farmacologica, sulla normalizzazione dell'attività di diverse aree cerebrali. Secondo un'indagine PET condotta da Brody e colleghi, i pazienti 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

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-

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



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, nonché 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.

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.

Interventi
cognitivo-
comportamentali
mirati alla
neurobiologia delle
dipendenze

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

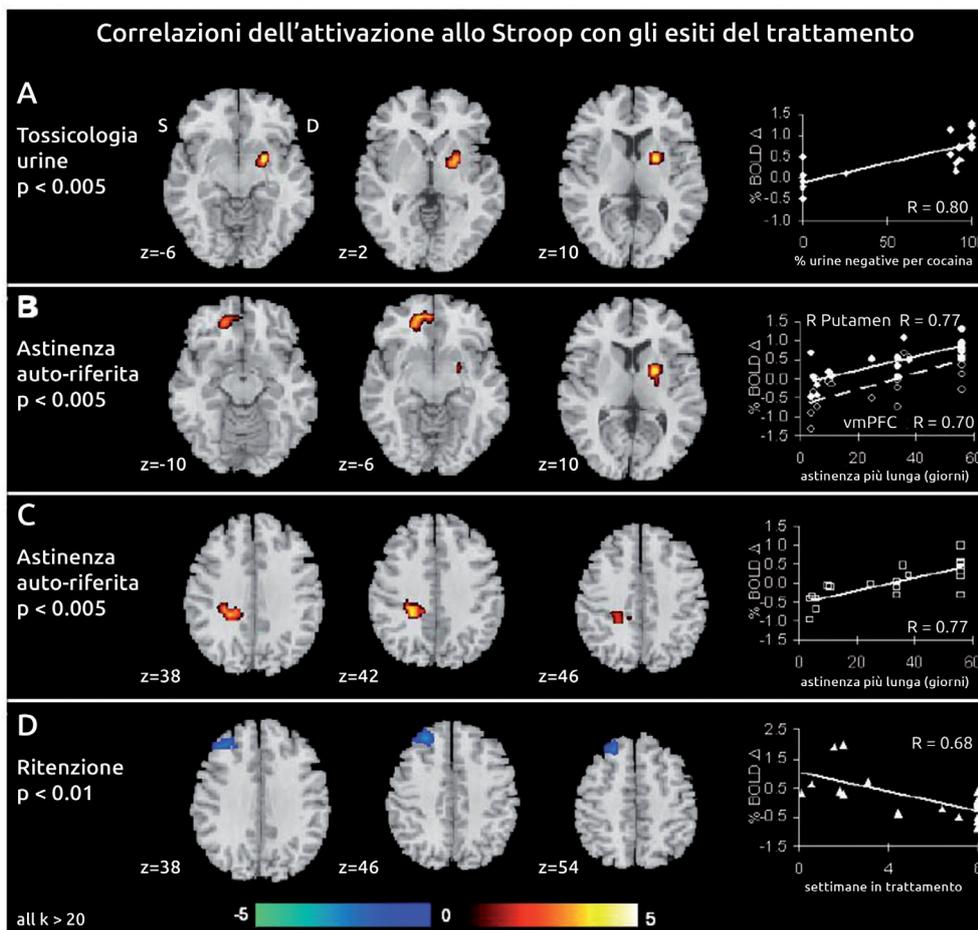
di test delle urine negativi per cocaina, la percentuale di giorni di astinenza, e la ritenzione in trattamento.

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.

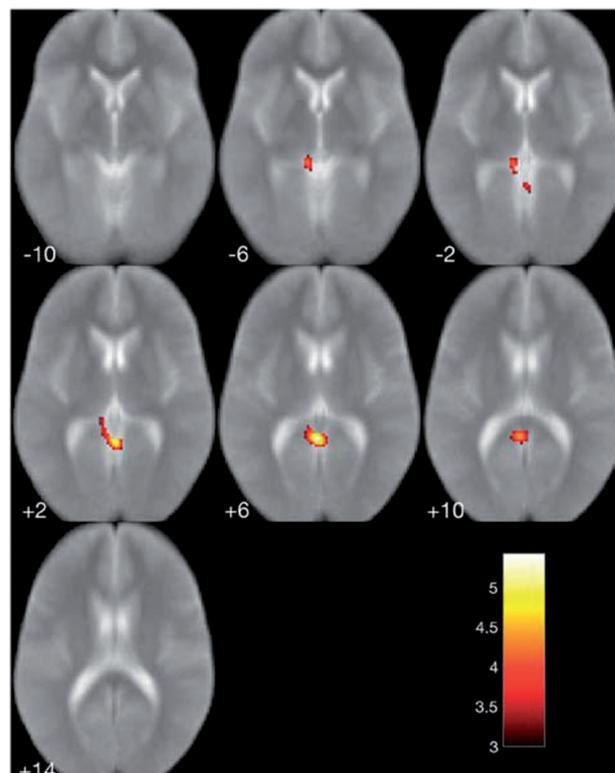
Il bupropione e il counseling pratico di gruppo (PGC) sono trattamenti della dipendenza da tabacco comunemente utilizzati, ma gli effetti di questi trattamenti sul funzionamento cerebrale non sono ancora ben chiari. I ricercatori hanno sottoposto 54 persone con dipendenza da tabacco ad una PET a riposo,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



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 intrasynaptica 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.

PET e dopamina nel trattamento della dipendenza da nicotina

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.

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.

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

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.

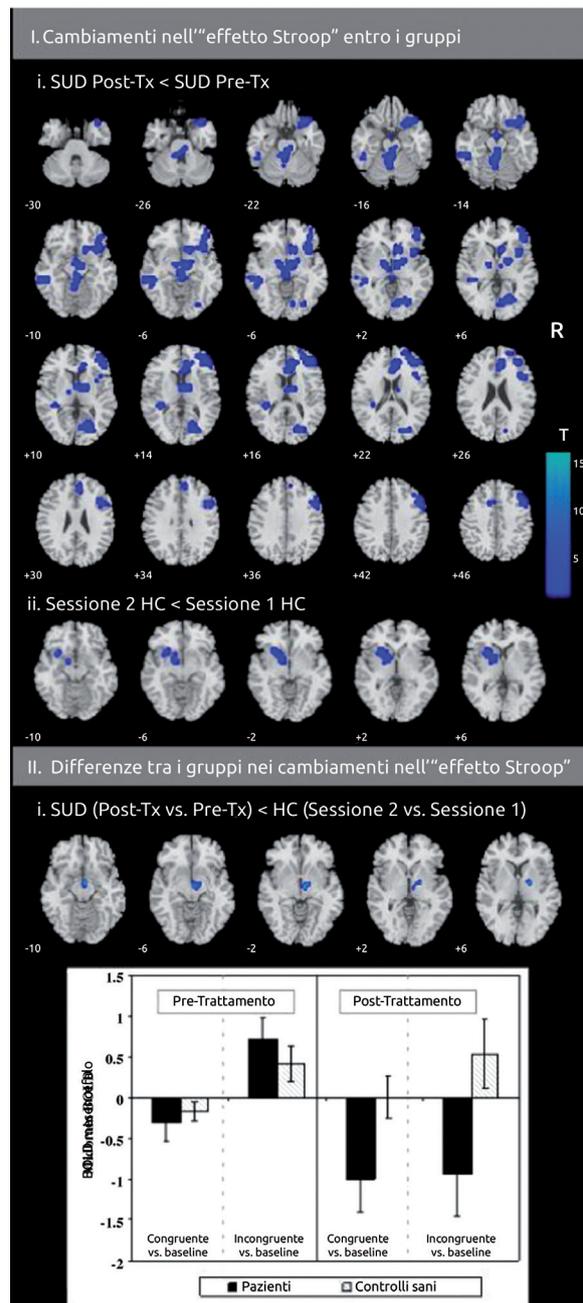
Dopo la terapia, il gruppo di pazienti ha mostrato un miglioramento nella prestazione al compito e una riduzione del BOLD, correlato allo Stroop test in aree cerebrali implicate nel controllo cognitivo, il controllo degli impulsi e la rilevanza motivazionale, quali il cingolato anteriore, il giro frontale 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

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 ascrivere 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).

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.

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

Evidenze sulle
psicoterapie

Neuroimaging e
trattamento delle
dipendenze

Possibili sviluppi
futuri

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., Shulenberg, 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., Shulenberg, 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. *Neuropsychopharmacology* 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 psychotherapy: 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, Olf 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, Levesque 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 psychotherapy. *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.

