

2.4.4 Ridotta complessità corticale nei consumatori di metanfetamina

Kyongsik Yun¹, Hee-Kwon Park², Do-Hoon Kwon³, Yang-Tae Kim³, Sung-Nam Cho³, Hyun-Jin Cho³, S. Peterson⁴, Jaeseung Jeong^{1,4}

¹ Department of Bio and Brain Engineering, Korea Advanced Institute of Science and Technology (KAIST), Daejeon 305-701, Republic of Korea

² Department of Neurology, Seoul National University Hospital, Seoul 110-744, Republic of Korea

³ Department of Psychiatry, Bugok National Hospital, Gyeongnam 635-890, Republic of Korea

⁴ Department of Psychiatry, Columbia University, E college of Physicians and Surgeons, New York, NY 10032 USA

Abstract

Lo studio è mirato a verificare se i soggetti che fanno uso di metanfetamina (MA) presentano alterazioni nella struttura complessa del tracciato encefalografico (EEG) e determinare se tali eventuali alterazioni si associno a specifici pattern d'uso. Il tracciato elettroencefalografico è stato acquisito in 48 soggetti anfetamina-dipendenti di sesso maschile e in astinenza, e in 20 soggetti sani comparabili per età e sesso. Per quantificare il grado di complessità corticale, è stata stimata l'Entropia Approssimata (ApEn), una misura dell'irregolarità del tracciato elettroencefalografico mutuata dalla teoria dell'Informazione. I valori ApEn sono risultati significativamente inferiori nei soggetti che consumavano metanfetamina, in confronto ai soggetti sani, nella maggior parte delle regioni corticali, segno di una diminuita complessità corticale nei primi, che potrebbe essere associata a una compromissione delle attività di specializzazione e integrazione corticale dovuta all'uso di MA. Inoltre, i valori dell'Entropia Approssimata hanno evidenziato correlazioni significative con una serie di fattori clinici, tra cui i pattern d'uso, la sintomatologia psicotica, e il concomitante consumo di alcol e tabacco. I dati ottenuti consentono di approfondire le nostre conoscenze in merito alle anomalie del processo di elaborazione delle informazioni che caratterizzano i soggetti consumatori di metanfetamina e suggeriscono che la misura dell'Entropia Approssimata rilevata dal tracciato EEG possa essere utilizzata come strumento supplementare per la diagnosi quantitativa dell'uso di MA. Lo studio rappresenta il primo tentativo di valutare la "complessità dinamica gravità-dipendente" dei pattern encefalografici di soggetti consumatori di metanfetamina in astinenza e delle loro associazioni con i pattern d'uso individuali e con gli altri parametri di natura clinica.

1. Introduzione

L'uso di metanfetamina ("speed") e della sua forma cristallina pura (nota come "crystal meth", "ice", "glass") ha oramai raggiunto le dimensioni di un'epidemia. La prevalenza stimata dell'uso cronico di metanfetamina è pari al 5,3% negli Stati Uniti, in cui ben 33 stati hanno registrato, negli anni tra il 1992 e il 2001, un aumento del 100% del numero di persone ricoverate in strutture sanitarie per uso di MA (Office of Applied Studies, 2005). All'altro capo del mondo, le Nazioni Unite riferiscono che all'incirca 33,4 milioni di persone fanno uso di metanfetamina nel continente asiatico, e più precisamente nei paesi dell'Asia orientale e sud-orientale, come il Giappone e la Corea del Sud, dove il consumo di MA costituisce uno dei problemi sociali più preoccupanti (Farrell et al., 2002; Chung et al., 2004; Kulsudjarit, 2004). Si tratta di comportamenti che spesso comportano gravissime conseguenze sotto il profilo della salute pubblica e del benessere sociale (Seivewright 2000;

London et al. 2004; Sekine et al. 2006). Tuttavia, malgrado la prevalenza elevata e gli effetti distruttivi dell'uso di questa sostanza, le conseguenze a lungo termine prodotte dalla MA sulla neurodinamica della rete corticale sono ancora scarsamente conosciute.

La metanfetamina (MA) è una potente neurotossina, che provoca danni a lungo termine a carico del sistema nervoso centrale. Gli studi su animali hanno dimostrato che la somministrazione continua di MA produce riduzioni durature nelle concentrazioni di dopamina (DA) striatale, nei livelli dei trasportatori della dopamina, e negli enzimi sintetici rate-limiting, oltre a causare l'autofagocitosi dei neuriti e l'apoptosi dei neuroni dopaminergici nello striato (Ricaurte et al. 1980; Wagner et al. 1980; Villemagne et al. 1998). Studi in vivo sugli effetti neurobiologici acuti della MA sull'uomo hanno documentato marcate alterazioni del sistema dei neurotrasmettitori dopaminergici e del metabolismo neuronale nel cervelletto e nei gangli basali. Recenti studi di neuroimaging hanno evidenziato come il consumo prolungato di MA si rifletta in una minore densità dei trasportatori per la DA nei circuiti della gratificazione (McCann et al. 1998; Sekine et al. 2001; Volkow et al. 2001a,b; Sekine et al. 2003), e dei trasportatori per la serotonina nelle regioni corticali (Sekine et al. 2006). Più specificamente, l'uso prolungato di MA è stato associato a un ipometabolismo del glucosio nelle regioni frontali (Kim et al. 2005b), a una bassa attività nella corteccia prefrontale dorsolaterale e ventromediale (Paulus, 2002) e in anomalie corticali strutturali del lobo temporale medio e della corteccia cingolo- limbica (Thompson et al. 2004; Kime et al. 2005a). Da tali studi si evince che l'intossicazione da MA non si limita alle strutture subcorticali, ma si estende anche alle regioni corticali.

Sono poco numerosi gli autori che hanno indagato sui pattern elettroencefalografici che caratterizzano i soggetti consumatori di MA, allo scopo di individuare possibili anomalie della rete corticale e le loro eventuali associazioni con fattori comportamentali quali le ridotte prestazioni della memoria di lavoro (Newton et al. 2004). L'analisi spettrale (power spectrum analysis) ha rivelato un evidente rallentamento dell'EEG nei consumatori di MA (Newton et al. 2003, 2004), ma non sono state esaminate le eventuali correlazioni con i pattern di uso e i fattori sociali.

Malgrado studi clinici e pre-clinici abbiano dimostrato che la metanfetamina provoca danni a lungo termine nei circuiti dopaminergici della ricompensa, danni che si traducono in deficit motori e cognitivi (Volkow et al. 2001b; Johanson et al. 2006; McCann et al. 2008), si sa ancora poco delle conseguenze dinamiche a carico della rete corticale nei soggetti che fanno uso di MA. L'obiettivo di questo studio è dunque quello di stabilire se consumatori di MA in condizioni di astinenza presentino alterazioni della complessità encefalografica. Tononi e colleghi. (1998) sostengono che il funzionamento ottimale del cervello presuppone un'interazione dinamica tra la specializzazione locale e l'integrazione globale dell'attività cerebrale, avanzando l'ipotesi che un tale stato ottimale produca attività complesse e che attraverso una misura della complessità neuronale sia possibile stimare il livello di equilibrio tra localizzazione e integrazione delle reti neuronali (Tononi et al. 1998; Tononi and Edelman, 1998; Sporns et al. 2000). In effetti, la ridotta complessità dei pattern EEG era stata osservata in pazienti affetti da malattia di Alzheimer (Jeong et al. 1998; Abasolo et al. 2005), schizofrenia (Roschke et al. 1994; Breakspear et al. 2003; Paulus e Braff, 2003; Keshavan et al. 2004; Micheloyannis et al. 2006), e depressione (Roschke et al. 1994; Thomasson et al. 2002; Bob et al. 2006; Fingelkurts et al. 2007) e per molti di questi soggetti era stato ipotizzato che soffrissero di una ridotta connettività funzionale tra le regioni corticali. In uno studio precedente era stato osservato che la complessità del tracciato EEG si riduceva di pari passo con la profondità del sonno, per poi aumentare durante la fase REM (Burioka et al. 2005b). Sulla scorta di questi dati, gli autori del presente studio hanno deciso

di esaminare l'interazione tra l'integrazione funzionale e la segregazione delle reti corticali e, di conseguenza, l'efficienza dell'elaborazione delle informazioni corticali attraverso la quantificazione della complessità nei tracciati elettroencefalografici di soggetti consumatori di MA.

Per stimare la complessità dei tracciati EEG nell'uso di MA, è stata utilizzata l'Entropia Approssimata (ApEn), una misura dell'irregolarità mutuata dalla teoria dell'informazione. La misura dell'ApEn consente di quantificare in maniera stabile la complessità di una serie temporale breve e disturbata da rumore, come nel caso dei tracciati elettrofisiologici (Pincus, 1991; Pincus, 1995). Diversi studi hanno riferito che l'ApEn può essere utilizzata per individuare numerose condizioni neuropsichiatriche, come la malattia di Alzheimer, il coma (Abasolo et al. 2005; Lin et al. 2005) e l'epilessia (Radhakrishnan e Gangadhar, 1998; Hornero et al. 1999; Burioka et al. 2005a). Uno studio precedente riferiva anche che l'analisi del livello di ApEn nel ritmo cardiaco mostrava, nei soggetti cocaina-dipendenti, una complessità ridotta, suggerendo così che una funzionalità compromessa, l'isolamento e la riduzione del neurone si possano manifestare su molteplici assi (Newlin et al. 2000).

È noto che la MA induce una molteplicità di comportamenti sintomatici durante lo stato di intossicazione o la sindrome di astinenza, come irritabilità, ansia, eccitazione, allucinazioni, paranoia (sia di tipo maniacale che psicotico) e aggressività. Devianze sociali quali atti sessuali o comportamenti criminali costituiscono un fenomeno frequente da parte dei consumatori di MA in stato di intossicazione. I comportamenti psicotici di questi soggetti sono correlati all'età, e potrebbero essere associati a disturbi della neurotrasmissione corticale-subcorticale durante l'età evolutiva (Chen et al. 2003). Un altro tratto comune tra i consumatori di MA è la tendenza ad assumere altre sostanze, come alcol e nicotina, durante lo stato di intossicazione da MA. Questo quadro multifattoriale è alla base delle difficoltà incontrate nel trattamento delle dipendenze da metanfetamina. Malgrado gli effetti evidenti quanto devastanti della MA sul sistema nervoso e sul comportamento sociale, è molto limitato il numero di studi elettrofisiologici o di neuroimaging dedicati al rapporto esistente tra alterazioni corticali e fattori critici quali i pattern di uso e i comportamenti sociali. È in questo contesto che il nostro studio si è proposto di analizzare l'associazione tra la complessità dei tracciati EEG di alcuni soggetti consumatori di MA e i loro pattern di uso.

2. Metodi

Come partecipanti allo studio sono stati arruolati, presso il Bugok National Hospital, Corea del Sud, consumatori di MA in stato di astinenza (N=48, età tra i 26 e i 49 anni, età media =36,7±5,8 anni, tutti di sesso maschile) e 20 soggetti di controllo (N=20, tra i 23 e i 48 anni, età media =34,5±7,7 anni, tutti di sesso maschile). I consumatori di MA erano pazienti ricoverati che rispondevano ai criteri del DSM-IV (Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, IV edizione)(Spitzer et al. 1994) per la diagnosi di consumatore cronico (lifetime abuser) di MA (N=31) o soggetto affetto da dipendenza da MA (N=17). Nello studio sono stati reclutati tutti soggetti di sesso maschile, sulla base della dimostrata specificità di genere della neurotossicità indotta dalla metanfetamina, che presenta valori molto più elevati negli uomini rispetto alle donne (Wagner et al. 1980; Dluzen et al. 2002; D'Astous et al. 2005; Kim et al. 2005b). I soggetti non presentavano segni di anomalie neurologiche quali convulsioni, discinesia o coma, e venivano esclusi dalla partecipazione allo studio qualora dall'anamnesi fossero emerse malattie psichiatriche concomitanti pregresse o ancora in atto, eccezion fatta per l'uso di sostanze (diagnosi di Asse I o II del DSM-IV). A tutti i sogget-

Soggetti
partecipanti allo
studio

ti è stata fornita un'esauriente descrizione dello studio ed è stato chiesto di sottoscrivere un modulo di consenso informato prima di prendere parte alle attività di ricerca, nel rispetto delle procedure previste dal Comitato Etico del Bugok National Hospital.

Per quanto concerne il livello di dettaglio dei profili dei singoli pazienti, informazioni particolareggiate sulle abitudini e sulle modalità di consumo della MA sono state ottenute mediante interviste strutturate, sul modello del DSM-IV [(Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID)], dai pazienti e dai loro familiari, nonché attraverso una rapida verifica delle cartelle mediche individuali. I dati clinici comprendevano il periodo di uso di MA, l'età in cui era stata consumata per la prima volta MA ed eventualmente altre sostanze come nalbupina, nicotina, alcol, e solventi inalanti. I criteri di classificazione per il consumo di alcol e nicotina erano i seguenti: forte bevitore = consumo medio giornaliero superiore a quattro drink; forte fumatore: consumo medio giornaliero di due o più pacchetti di sigarette. Sono state raccolte informazioni anche in merito ai precedenti penali e ai comportamenti sessuali. Durante le fasi di uso incontrollato di MA, si accelera il battito cardiaco e aumentano metabolismo, pressione sanguigna e pulsazioni. Durante questo stadio di euforia (noto come "high") il soggetto si abbandona a un'ampia varietà di comportamenti a rischio, come ad esempio guida pericolosa, atti contro la legge e marcato incremento dell'attività sessuale.

Le valutazioni sono state effettuate entro i 3 giorni successivi alla registrazione dell'EEG, da parte di uno psichiatra che non era a conoscenza dei risultati dell'elettroencefalogramma. Tutti i soggetti consumatori di MA avevano assunto la sostanza per via endovenosa per un periodo di almeno 2 anni, e tutti erano in astinenza da più di 6 giorni al momento dell'EEG. Era stato previsto che il farmaco venisse assunto esclusivamente per via endovenosa poiché questa è la modalità di assunzione più comune nella Corea del Sud (Chung et al. 2004). Gli esami delle urine sono stati effettuati immediatamente prima di eseguire l'EEG, al fine di escludere uno stato di intossicazione in atto.

I soggetti di controllo sono stati reclutati nell'ambito delle comunità locali di Bugok e Busan, nella Corea del Sud. I soggetti selezionati erano comparabili ai pazienti consumatori di MA per età, sesso e status socioeconomico (reddito: <\$25.000; livello di istruzione: diploma di scuola superiore o primo livello universitario) e non avevano precedenti di consumo o dipendenza da MA o da altre sostanze. Nessuno di essi presentava un'anamnesi familiare di malattia psichiatrica alla verifica effettuata mediante intervista non strutturata condotta da uno psichiatra. Nessuno dei soggetti reclutati assumeva farmaci al momento dello studio, e per tutti gli esami tossicologici delle urine hanno permesso di escludere l'utilizzo di sostanze psicoattive. I soggetti venivano esclusi dal gruppo di controllo qualora riferissero di assumere alcol più di una volta al giorno o più di 40 g alla settimana, o riferissero di fumare più di 10 sigarette al giorno.

Dopo la valutazione dei tracciati EEG, è stato calcolato il QI di tutti i soggetti, come indice psicométrico della funzionalità intellettuale (Sattler, 2001) mediante la versione breve della Korean-Wechsler Adult Intelligence Scale (K-WAIS) (Yeom e et al. 1992). Le quattro sezioni in cui si articola questo test abbreviato prevedono che il soggetto risponda a quesiti in merito alle informazioni che sono state fornite, che risponda a domande di aritmetica, che completi immagini e disegni a blocchi. Il punteggio QI ottenuto viene successivamente normalizzato in base all'età del soggetto analizzato.

Tracciati EEG

I tracciati sono stati registrati su 16 canali, mediante amplificatore EEG (Model 9 EEG Grass Instrument Co.), al mattino (10:30–11:30 AM), allo scopo di ridurre al minimo la modulazione omeostatica e circadiana dello stato di veglia (Taillard et al., 2003). È stato chiesto ai

soggetti di restare sdraiati e con gli occhi chiusi, in un ambiente con rumori attenuati, senza pensare a niente in particolare, ma senza addormentarsi. Gli elettrodi Ag-AgCl sono stati posizionati secondo il sistema di riferimento internazionale 10–20. I dati sono stati raccolti con un montaggio referenziale Cz e digitalizzati con una frequenza di 200 campioni EEG al secondo, ottenuti con sistema QUINGY, MASS (filtro passa banda 0,3–70 Hz). Sono stati registrati almeno 20 minuti di attività EEG, selezionando mediante controllo visivo, un minimo di 30s di tracciato esente da artefatti da sottoporre ad analisi. Al fine di ottenere dati EEG stazionari della massima lunghezza possibile, sono stati scartati i primi 2 minuti di dati. Per stimare i valori dell'Entropia Approssimata sono state selezionate in maniera random tre epoche di 10s di registrazione, utilizzandone le mediane. Quindi sono state selezionate, sempre in maniera random, altre tre epoche di 10s ciascuna. I valori ApEn sono stati giudicati robusti per le epoche selezionate e i risultati coerenti, in quanto tutti i consumatori di MA hanno mostrato valori di entropia ridotti rispetto a quelli dei soggetti di controllo, su tutti e 15 i canali ($p < 0,001$) a eccezione di F4 ($p > 0,05$). Non si osservavano effetti attribuibili alla selezione delle epoche ($p > 0,3$). L'impiego di dati EEG stazionari e di epoche selezionate in modo randomizzato aiuta a tenere sotto controllo la possibile variabilità dei processi cognitivi coinvolti nello stato di riposo. Inoltre, la robustezza dei valori ApEn ottenuti rispetto alla selezione delle epoche potrebbe indicare il mantenimento di uno stato cognitivo costante durante la posizione supina di riposo da noi adottata.

I dati elettroencefalografici registrati sono stati riformattati off-line per l'analisi spettrale (cfr. materiale supplementare sull'analisi spettrale e i relativi risultati) e il calcolo dei valori ApEn. Introdotta per la prima volta da Pincus, l'Entropia Approssimata rappresenta un indice quantitativo dell'irregolarità o della complessità di un sistema dinamico (Pincus, 1991). Il suo utilizzo si rivela particolarmente efficiente con i dati di serie storiche corte e rumorose come i dati fisiologici. L'ApEn misura la frequenza logaritmica con cui intorni di pattern temporali di lunghezza m che si trovano a una certa distanza (r) in uno spazio delle fasi rimangono l'uno accanto all'altro (br) per pattern che aumentano di un punto nel tempo (ovverossia pattern di lunghezza $m+1$) (cfr. materiale supplementare per i dettagli dell'algoritmo). In tal modo, valori di ApEn più bassi implicano una maggiore regolarità o persistenza in una serie temporale. Al contrario, valori di ApEn più elevati sono un indice della presenza di maggiori fluttuazioni, ovvero di irregolarità, in una serie temporale. I valori ApEn dell'EEG potrebbero essere determinati dall'equilibrio tra segregazione e integrazione funzionale all'interno delle regioni corticali.

Analisi dell'Entropia
Approssimata

Mediante t-test sono state effettuate comparazioni di gruppo tra le variabili demografiche. I valori medi di ApEn dei tracciati EEG nei soggetti MA-dipendenti e nei soggetti di controllo vengono presentati sotto forma di "valore medio \pm errore standard, per tutti i soggetti partecipanti allo studio. L'analisi della varianza a una via (ANOVA) è stata utilizzata al fine di comparare l'uso severo e moderato di MA con il gruppo di controllo. Se i risultati ottenuti con metodica ANOVA raggiungevano una significatività statistica ($p < 0,05$), venivano effettuati successivamente confronti multipli [LSD test (Least Significant Difference test)]. Gli effetti dei pattern d'uso, i parametri clinici e sociali e la comorbilità delle complessità corticali dei soggetti consumatori di MA venivano valutate separatamente, mediante t-test. Per l'analisi della correlazione lineare è stato utilizzato il coefficiente di correlazione di Pearson, unitamente a un software statistico (SPSS 11.0.1, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Come significatività statistica è stata assunto un livello alfa di 0,05. Gli elettrodi contigui sono stati raggruppati per effettuare la correzione dei confronti multipli pair-wise (Fp1–F3,

Analisi statistica

Fp2–F4, F7–T3, F8–T4, C3–P3, C4–P4, T5–O1, T6–O2).

Per la verifica della normalità dei dati, è stato impiegato il test di 'Kolmogorov–Smirnov' prima di eseguire l'analisi dell'ApEn, mentre non sono stati utilizzati outliers, al fine di preservare la normalità dei dati. I valori devianti sono stati individuati esaminando visivamente i diagrammi di dispersione e quelli di distribuzione delle probabilità normali. A seguito del test di normalità sono stati esclusi dallo studio meno di tre canali per ciascun soggetto analizzato, sul totale degli elettrodi posizionati. Nei confronti tra i due campioni (t-test), le varianze di alcuni dati EEG non sono risultate uguali tra i diversi gruppi di soggetti. Di conseguenza, è stato impiegato il test di Levene per il controllo dell'Uguaglianza delle Varianze, allo scopo di selezionare gli strumenti statistici più appropriati. Un risultato $p < 0,05$ al test di Levene costituiva un indice di non omogeneità delle varianze. Se il test indicava un'omogeneità tra i due gruppi, veniva applicato il test t di Student, in caso contrario il test di Welch, che rappresenta una variazione del test t di Student, da utilizzarsi per due campioni con varianze disuguali.

Tabella 1 - Profilo demografico del campione analizzato.

	Gruppo MA (n=48)	Gruppo di controllo (n=20)
Età (anni)	37,0 (5,8)	34,5 (7,7)
QI (punteggio)	97,8 (6,1)	116,5 (5,3)*
Durata dell'uso di MA (anni)	11,8 (6,5)	N/A
Periodo di astinenza (giorni)	30,5 (27,2)	N/A
Quantità totale nell'anno precedente (g)	1,125 (1,095)	N/A

Valori medi con deviazioni standard in parentesi.

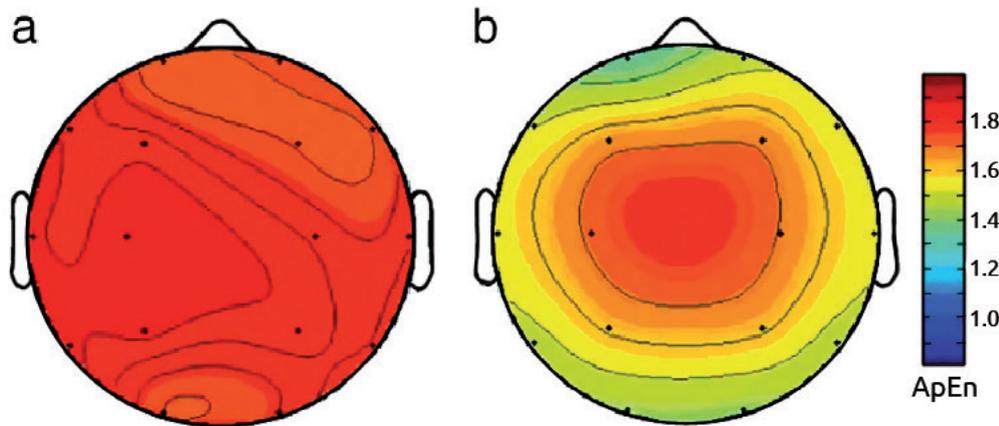
* $p < 0,05$

3. Risultati

Complessità
corticale ridotta nei
consumatori di MA

La Tabella 1 sintetizza le caratteristiche demografiche dei due gruppi di soggetti partecipanti allo studio, mettendo in evidenza le analogie tra i consumatori di MA in astinenza e il gruppo di controllo. I due gruppi non differiscono in maniera significativa per l'età, ma emergono delle differenze in termini di quoziente intellettivo ($p < 0,05$). Allo scopo di valutare la possibile presenza di livelli di complessità anomali nell'attività corticale dei consumatori di MA, sono stati stimati i valori di ApEn nei tracciati EEG di 48 soggetti consumatori, confrontandoli con quelli dei 20 soggetti di controllo. È risultato che i consumatori di MA esprimevano valori di entropia più bassi rispetto a quelli dei soggetti sani, in tutti e 16 i canali (test t di Student; $p < 0,00001$) (Fig. 1). È stato anche calcolato un modello lineare multivariato generale (variabili dipendenti: valori di ApEn sui 16 canali, fattore fisso: consumatori di MA/controlli, covariata: QI, livello di tabagismo). L'inclusione del QI e del fumo tra le covariate riduceva la differenza statistica tra i due gruppi. Tuttavia, la maggior parte dei canali restava significativamente differente tra i due gruppi di soggetti (Fp1, T6, O1, O2, $p < 0,0001$; T5, $p < 0,001$; Fp2, P3, P4, F7, F8, T3, $p < 0,01$; F3, C3, C4, T4, $p < 0,05$).

Figura 1 - Mappa topografica dei valori medi di ApEn in (a) soggetti sani e (b) soggetti consumatori di MA. I soggetti consumatori di MA mostrano valori ApEn ridotti in confronto ai soggetti sani in tutti i canali (Test t di Student $p < 0,00001$).



L'uso di MA altera i principali metaboliti cerebrali

Per verificare gli effetti dell'uso di MA sui valori dell'entropia approssimata nei tracciati elettroencefalografici, il gruppo dei consumatori di MA è stato suddiviso in due sottogruppi in base all'uso di MA ("moderato" e "cronico"), in base alla durata del periodo di uso e alla quantità di sostanza assunta di recente. Il gruppo dei "consumatori cronici" (età media $37,7 \pm 5,52$ anni; età comprese tra i 29 e i 49 anni; quantità cumulativa media di MA $14,3 \pm 15,2$ g) era composto da soggetti che avevano utilizzato MA per almeno 6 anni o più, in quantitativi superiori a 0,75g di sostanza iniettata nell'anno di uso più recente, in contrapposizione al gruppo dei "consumatori moderati" (età media $30,6 \pm 3,31$ anni; età compresa tra i 26 e i 35 anni; quantità cumulativa media di MA $0,92 \pm 0,52$ g). L'analisi ANOVA indicava che i consumatori cronici e moderati e il gruppo di controllo mostravano differenze significative nei valori di ApEn in tutti i canali ($p < 0,0001$), dimostrando così un'influenza significativa della durata del periodo di uso e della dose di MA assunta l'anno precedente. Per controllare le eventuali differenze legate all'età, è stata applicata un'analisi della covarianza (ANCOVA), selezionando come covariate l'età, il QI e la quantità di tabacco fumata. Tutti i canali, tranne F4, risultavano ancora significativamente diversi tra i due gruppi di consumatori di MA e il gruppo di controllo (Fp1, T6, O1, O2, $p < 0,0001$; P4, T3, T5, $p < 0,001$; F3, C3, P3, F7, F8, $p < 0,01$; Fp2, C4, T4, $p < 0,05$). All'analisi post-hoc, venivano individuate differenze significative tra il gruppo dei consumatori moderati e il gruppo dei consumatori cronici nelle aree corticali di sinistra (LSDtest; F3, $t(43,999) = 51,638$, $p = 0,042$; C3, $t(44,421) = 65,289$, $p = 0,031$; P3, $t(44,793) = 40,909$, $p = 0,049$; F7, $t(42,743) = 30,308$, $p = 0,043$; T5, $t(41,146) = 25,373$, $p = 0,037$; O1, $t(44,979) = 23,934$, $p = 0,030$). Il gruppo dei consumatori cronici mostrava valori di ApEn significativamente più bassi di quelli del gruppo di controllo nella maggior parte dei canali (Fp1, Fp2, C3, P3, F7, F8, T3, T5, T6, O1, O2, $p < 0,005$; F3, C4, P4, T4, $p < 0,05$). Il gruppo dei consumatori moderati mostrava valori ApEn nel canale Fp1 significativamente ridotti in confronto ai valori registrati per i soggetti di controllo [LSD test; $t(43,592) = 24,366$, $p < 0,0001$] (Tabella 2). Tali risultati indicano una riduzione periodo-dipendente, MA-indotta, della complessità corticale nel gruppo di soggetti consumatori di metanfetamina (Figura 2).

Figura 2 - Valori di ApEn nei tracciati EEG del gruppo di controllo, dei consumatori moderati e dei consumatori cronici di MA . Le differenze significative riscontrate tra il gruppo dei consumatori moderati e il gruppo dei consumatori cronici nelle regioni corticali sono state contrassegnate con un asterisco (F3, C3, P3, F7, T5, O1; $p < 0,05$).

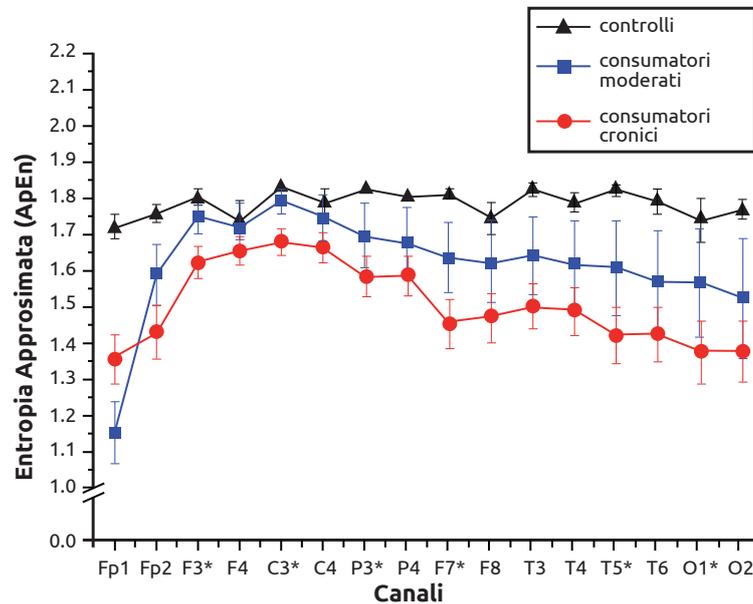


Tabella 2 - Differenze significative dei valori di ApEn misurati nell'EEG di consumatori di MA e nei soggetti di controllo. Il Gruppo 1 corrisponde a un gruppo con valori di ApEn inferiori a quelli del Gruppo 2.

Gruppo 1	Gruppo 2	
MA*	Controllo	Fp1, Fp2, F3, C3, P3, P4, F7, F8, T3, T4, T5, T6, O1
MA cronico*	MA moderato	F3, C3, P3, F7, T5, O1
Assenza di psicosi*	Con psicosi	Fp1, Fp2, F3, F4, C4, P4, F7, F8, T3, T4, T5, T6, O1, O2
Assenza atti sessuali*	Con atti sessuali	C3, P3
Con precedenti penali per droga*	Senza precedenti penali	Fp2, F4, C3, C4, P3, P4, F7, F8, T3, T4, T5, T6, O1, O2
Forte fumatore*	Fumatore moderato	C4, P4, F8, T4, T5, T6, O1, O2
Non consumatore di nalbufina*	Consumatore di nalbufina	Fp2, F4, C3, C4, P3, P4, F7, F8, T3, T4, T6, O2

MA Cronico: 6 o più anni di uso di MA o assunzione di almeno 0,75 g di MA nel corso dell'anno precedente.

MA Moderato: meno di 6 anni di uso di MA e assunzione di meno di 0,75 g di MA nel corso dell'anno precedente.

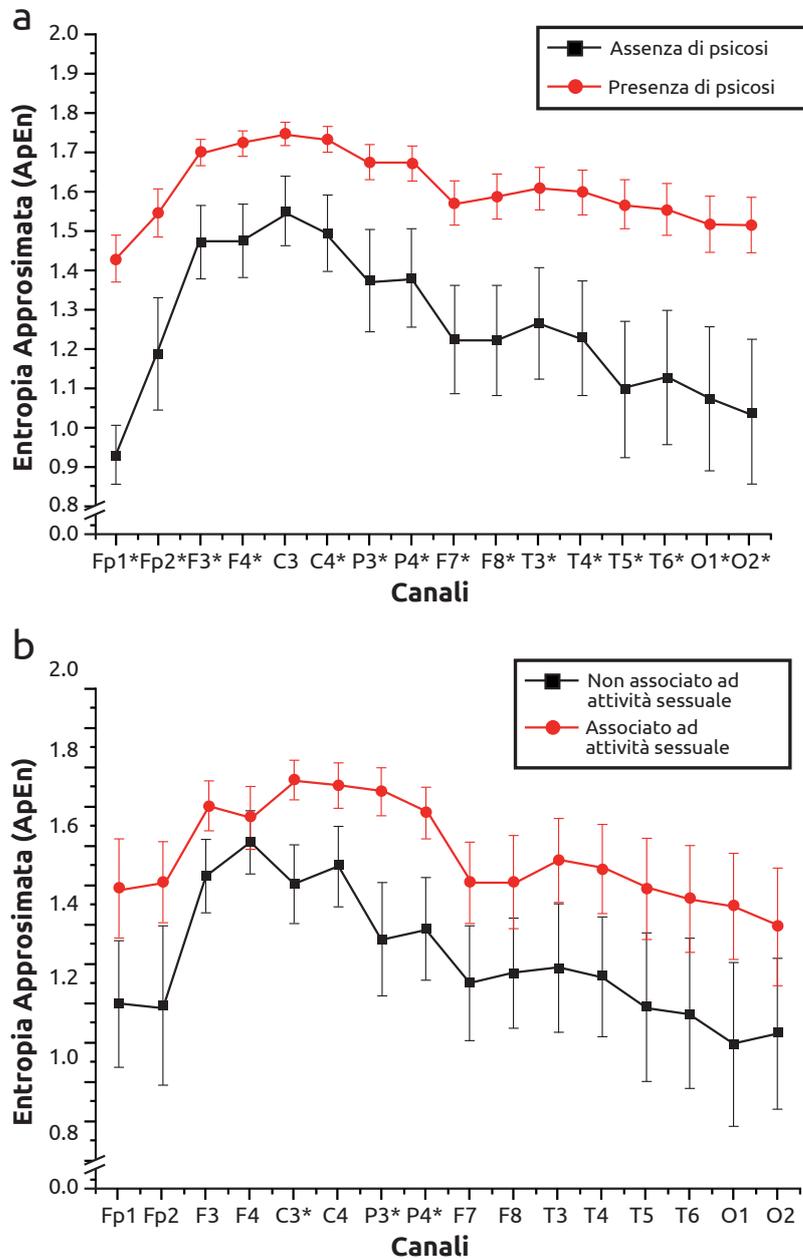
Forte fumatore: 2 o più pacchetti/giorno.

Fumatore moderato: meno di 2 pacchetti/giorno.

* $p < 0,05$.

Figura 3 - Valori elettroencefalografici (EEG) di ApEn correlati con (a) la presenza di psicosi; (b) rapporti sessuali durante una intossicazione da MA. L'asterisco (*) indica le differenze significative nei valori ApEn ($p < 0,05$).

Correlazioni tra i valori di ApEn e i parametri clinici e sociali



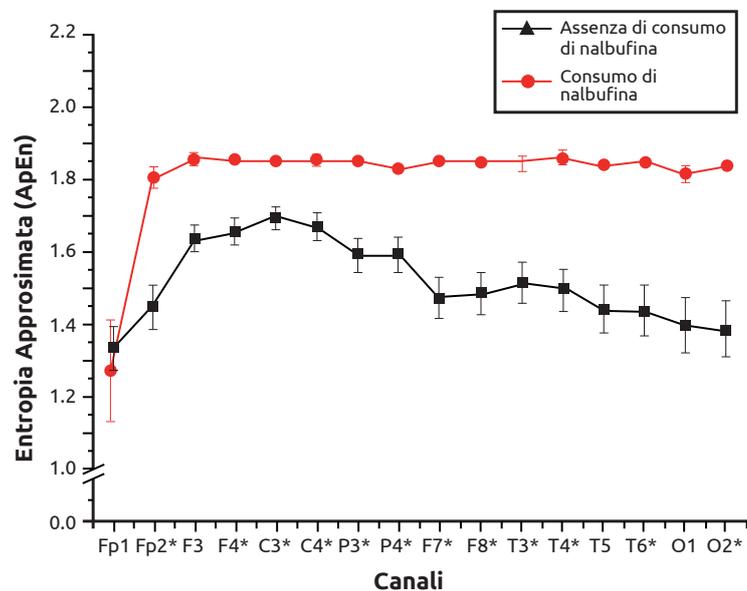
Allo scopo di analizzare le possibili associazioni tra i valori ApEn e i fattori di natura clinica, i consumatori di MA sono stati suddivisi in diversi gruppi, sulla base dell'anamnesi sessuale, dei precedenti penali legati all'uso di droga e degli eventuali sintomi psicotici comuni (come allucinazioni o deliri). Non sono state individuate correlazioni significative tra il valore ApEn del tracciato EEG e l'età in cui il soggetto aveva assunto MA per la prima volta. I pazienti che avevano consumato metanfetamina e che presentavano sintomi di allucinazione o delirio (N=37) registravano valori ApEn più elevati in quasi tutti i canali, in confronto ai pazienti consumatori esenti da tale sintomatologia (Fp1, Fp2, F3, F4, C4, P4, F7, F8, T3, T4, T5, T6, O1, O2; $p < 0,05$) (Fig. 3a). I pazienti consumatori di MA che avevano avuto rapporti sessuali durante episodi di consumo incontrollato della sostanza (MA binges) (N=25)

registravano valori di ApEn più elevati nelle aree centro-parietali rispetto ai consumatori che avevano svolto altri tipi di attività (come guidare l'automobile o giocare ai videogiochi) (C3, P3; $p < 0,05$) (Fig. 3b). I pazienti consumatori di MA che avevano precedenti penali per reati legati alla droga (N=21) registravano valori di ApEn inferiori a quelli degli altri soggetti (tutti i canali, tranne Fp1 e F3; $p < 0,05$) (Fig. S2). È però da sottolineare che i pazienti MA con precedenti penali di altro tipo presentavano valori di ApEn inferiori soltanto nelle aree centro-parietali (C4, P4; $p < 0,05$). Questi risultati dimostrano che le riduzioni della complessità corticale (misurate attraverso i valori dei tracciati elettroencefalografici) dei soggetti che fanno uso di metanfetamina sono associate a comportamenti patologici, posti in atto durante il periodo di utilizzo della sostanza.

Correlazione tra i valori ApEn e le comorbidità

È stata analizzata la relazione esistente tra i valori di ApEn dei tracciati EEG dei soggetti consumatori di MA e la presenza di patologie concomitanti legate all'uso di altri tipi di sostanze. Anche se il contemporaneo uso di solventi inalanti (N=7) non incideva sui valori di ApEn, è stato riscontrato che un elevato livello di tabagismo (due o più pacchetti di sigarette fumate al giorno) (N=5) causava una riduzione dei valori di ApEn nelle aree frontali e centrali di destra e su entrambi i lati delle aree temporali e occipitali (C4, P4, F8, T4, T5, T6, O1, O2, $p < 0,05$) (Fig. S3). I valori di ApEn registrati rivelavano che i consumatori di MA che erano anche forti fumatori presentavano maggiori disfunzioni corticali rispetto a coloro che fumavano un numero limitato di sigarette o che non fumavano affatto. L'uso di nalbupina cloridrato o di altri farmaci oppioidi analoghi (N=7) faceva crescere i valori ApEn in tutte le aree corticali (Fp2, F4, C3, C4, P3, P4, F7, F8, T3, T4, T6, O2; $p < 0,05$) (Figura 4).

Figura 4 - Valori di ApEn nei consumatori di MA, correlati all'uso di nalbupina. L'asterisco (*) indica la presenza di differenze significative nei valori di ApEn ($p < 0,05$).



4. Discussione

Nel corso dello studio qui presentato, sono stati individuati valori di ApEn (corrispondente a una misura della complessità corticale) significativamente più bassi nei pattern elettroencefalografici di consumatori di MA in astinenza, in tutte le regioni corticali, a paragone dei corrispondenti valori registrati per il gruppo di controllo. All'interno del gruppo di consumatori di MA, i soggetti con un grado severo di uso della sostanza evidenziavano riduzioni della complessità corticale molto più marcate rispetto a quelle evidenziate dai consumatori moderati. Malgrado la scarsa capacità di risoluzione spaziale dello strumento EEG, e fermo restando la necessità di interpretare con estrema cautela le implicazioni topografiche di questi risultati, tale riduzione è apparsa più evidente nelle regioni frontotemporali e occipitali. I pazienti consumatori di MA che soffrivano di allucinazioni e deliri o quelli che avevano partecipato ad attività sessuali durante il periodo di intossicazione con MA, evidenziavano livelli superiori di complessità corticale, in confronto a quei consumatori di MA che non avevano partecipato a tali attività e che non mostravano sintomi psicotici. I pazienti con un trascorso di attività criminali legate alla droga presentavano il livello di complessità corticale più ridotto all'interno del gruppo. I consumatori di MA che facevano un elevato consumo di tabacco presentavano livelli di complessità corticale ridotti nelle aree frontali, centrali, temporali e occipitali di destra. I soggetti che facevano uso concomitante di nalbufina cloridrato presentavano invece livelli maggiori di complessità corticale in quasi tutte le aree, a paragone degli altri consumatori di MA. Questi risultati indicano una complessiva riduzione della complessità dinamica delle reti corticali nei soggetti consumatori di MA, forse a causa della forte e duratura presenza di tossine nel sistema dei neurotrasmettitori monoaminergici, nel cervello di questi soggetti. In base ai dati in nostro possesso, questo studio rappresenta il primo tentativo di valutare la "complessità dinamica gravità-dipendente" dei pattern EEG registrati in consumatori di metanfetamina in astinenza e le relative associazioni con i pattern di uso e gli altri parametri clinici individuali.

L'ApEn rispecchia l'equilibrio dinamico esistente tra segregazione e integrazione funzionali delle reti neurali (Pincus and Goldberger, 1994; Tononi et al., 1994). L'ApEn sembra diminuire quando la rete funzionale corticale è isolata o disaccoppiata, e questa ridotta integrazione conduce a una ipoattività, ovvero a un segnale di trasmissione lento all'interno delle reti corticali (Pincus, 1994). Una tale riduzione della complessità corticale, in special modo nelle regioni frontali e temporali, scaturisce probabilmente dalle disconnessioni anatomiche e funzionali tra le regioni che più risentono della tossicità di lungo periodo della metanfetamina. Questa ipotesi speculativa potrebbe giustificare le riduzioni del tasso di metabolismo della sostanza bianca frontale rilevate nei consumatori di MA, e suggerisce la possibilità di deficit persistenti a carico dei lobi frontali (Kim et al., 2005b). Nei consumatori di MA, il circuito frontostriatale potrebbe essere coinvolto in modo tale che la diminuzione del tasso metabolico striatale provochi a sua volta livelli metabolici più bassi nelle regioni corticali frontali. Questo ipo-metabolismo, registrato nelle regioni corticali, potrebbe causare una minore integrazione delle reti neurali, conducendo così all'isolamento o al disaccoppiamento della rete. In alternativa, la ridotta complessità dinamica dei pattern EEG potrebbe riflettere la tossicità della metanfetamina nei confronti di diversi sistemi di neurotrasmissione monoaminergica, come quelli della dopamina e della noradrenalina, riducendo in tal modo il livello di attività locale delle regioni corticali. Gli effetti più tossici e più evidenti si registrano sui neuriti dei neuroni dopaminergici del cervello profondo, come lo striato, il caudato e il putamen (Kraemer and Maurer, 2002; Kita et al., 2003). Il danno cere-

brale causato dalla MA non si limita alle strutture cerebrali profonde, ma si estende anche alle aree corticali globali (Ciraulo et al., 2003; Kim et al., 2005a). È probabile che il coinvolgimento della dopamina nel processo della tossicodipendenza si accompagni a modifiche funzionali e strutturali a livello circuitale, comprese le aree corticali. Il vasto danno causato alle regioni corticali e subcorticali verso le quali si proiettano questi sistemi monoaminergici, così come riscontrato da studi precedenti, potrebbe giustificare la riduzione del livello di complessità dinamica globale osservato nei consumatori di MA che hanno partecipato al nostro studio. A prescindere dalla minore complessità dinamica che ne consegue, e che potrebbe essere la conseguenza dell'uso di MA su un sistema neurale funzionalmente integrato o degli effetti comparabili del farmaco su molteplici sistemi monoaminergici, la durata dell'uso e la quantità stimata di MA assunta presentano forti correlazioni con la complessità globale e dinamica dell'EEG in tutte le componenti di tali reti monoaminergiche e funzionali. In base a questi risultati, la durata e l'entità dell'esposizione alla metanfetamina possono spiegare una percentuale significativa della varianza osservata nella severità degli effetti neurotossici sistemici e di lunga durata subiti dai consumatori di MA.

Studi precedenti hanno associato i deliri e le allucinazioni osservati nei consumatori di MA ad anomalie dei recettori dopaminergici o nei trasportatori del caudato, del putamen e del nucleo accumbens (Wada e Fukui, 1990; Sekine et al., 2001). La misura dell'ApEn ha rivelato che i consumatori di MA che presentavano deliri e allucinazioni, avevano un'attività corticale più complessa dei soggetti consumatori esenti da tali sintomi psicotici. Sembrerebbe che i sintomi psicotici possano non soltanto spiegare taluni deficit del sistema dopaminergico, ma che la loro presenza possa costituire anche il motivo alla base della riorganizzazione o del recupero parziale dei deficit (Lautenschlager e Forstl, 2001; Kato et al., 2006) derivanti dalla tossicità della sostanza e dal danno ai sistemi corticali e subcorticali, come ad esempio al sistema serotoninergico, causato dalla psicosi scatenata dall'uso di MA (Sekine et al., 2006).

Nei pattern EEG dei consumatori di MA che avevano avuto rapporti sessuali durante gli episodi di consumo incontrollato della sostanza, sono stati misurati alti livelli di complessità corticale, prevalentemente nelle aree centroparietali di sinistra. Studi precedenti avevano ipotizzato un'associazione tra le regioni parietali e gli stimoli erotici, in particolare quelli di natura visiva (Montorsi et al. 2003; Mouras et al. 2003). I nostri dati suggeriscono che i rapporti sessuali che hanno luogo in concomitanza con l'uso di MA siano in qualche misura associati con una funzione del cervello relativamente intatta, piuttosto che con un semplice comportamento ricreativo. Per confermare il potere diagnostico di questa misura saranno necessarie ulteriori indagini, che prendano in esame non soltanto soggetti consumatori in astinenza, ma anche consumatori attuali e potenziali.

I risultati da noi ottenuti vanno interpretati alla luce dei limiti dello studio qui presentato. In primo luogo, gli esatti processi mentali che hanno luogo durante lo stato di riposo rimangono sostanzialmente esclusi dal controllo. Diversi stati mentali potrebbero avere influenzato il livello di entropia da noi misurato. Questa costituisce probabilmente la principale limitazione all'utilizzo della dinamica in stato di riposo. Tuttavia, gli effetti del cosiddetto "mind-wandering" casuale (vagabondare a caso con il pensiero) potrebbero essere eliminati attraverso l'uso di dati statistici inter-soggettivi. In secondo luogo, la durata del periodo di utilizzo e le quantità di MA assunte sono state determinate in base ad autodichiarazioni retrospettive, che hanno una validità e una precisione limitata. In terzo luogo, la scelta di esaminare soltanto individui di sesso maschile, che probabilmente sono più suscettibili delle donne nei confronti degli effetti neurotossici della metanfetamina, limita parimenti la possibilità di generalizzazione dei nostri risultati. In quarto luogo, non

sono stati effettuati dettagliati test neuropsicologici, e dunque non è stato possibile valutare i correlati funzionali dell'alterata complessità dei tracciati EEG misurata nel corso dello studio. Per finire, malgrado l'esclusione dallo studio dei soggetti con forte consumo di nicotina o di alcol, è probabile che gli utilizzatori di metanfetamina abbiano assunto, nel corso della vita, quantità maggiori di altre droghe rispetto ai soggetti di controllo, e questo potrebbe avere "confuso" la nostra capacità di ascrivere alla sola metanfetamina le cause dell'ipoattività. Nondimeno, le misure della complessità scaturite dalle nostre analisi dei tracciati elettroencefalografici possono contribuire a chiarire il modo in cui le informazioni possono essere elaborate in maniera anomala nelle reti corticali dei soggetti che fanno uso di metanfetamina. Dallo studio emerge la possibilità di servirsi di misure della complessità dinamica quali l'Entropia Approssimata come di un ulteriore strumento diagnostico quantitativo per l'uso di metanfetamina.

Tradotto e riprodotto ad opera della redazione dall'originale versione in inglese pubblicata in *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2012 Mar 31;201(3):226-32, con il permesso dell'Editore. Titolo originale: Decreased cortical complexity in methamphetamine abusers.

Bibliografia

1. Abasolo, D., Hornero, R., Espino, P., Poza, J., Sanchez, C.I., de la Rosa, R., 2005. Analysis of regularity in the EEG background activity of Alzheimer's disease patients with Approximate Entropy. *Clinical Neurophysiology* 116, 1826–1834.
2. Bob, P., Susta, M., Prochazkova-Vecero, A., Kukleta, M., Pavlat, J., Jagla, F., Raboch, J., 2006. Limbic irritability and chaotic neural response during conflicting Stroop task in the patients with unipolar depression. *Physiological Research* 55, S107–S112.
3. Breakspear, M., Terry, J.R., Friston, K.J., Harris, A.W., Williams, L.M., Brown, K., Brennan, J., Gordon, E., 2003. A disturbance of nonlinear interdependence in scalp EEG of subjects with first episode schizophrenia. *NeuroImage* 20.
4. Burioka, N., Cornelissen, G., Maegaki, Y., Halberg, F., Kaplan, D.T., Miyata, M., Fukuoka, Y., Endo, M., Suyama, H., Tomita, Y., 2005a. Approximate entropy of the electroencephalogram in healthy awake subjects and absence epilepsy patients. *Clinical EEG and Neuroscience* 36, 188–193.
5. Burioka, N., Miyata, M., Cornelissen, G., Halberg, F., Takeshima, T., Kaplan, D.T., Suyama, H., Endo, M., Maegaki, Y., Nomura, T., 2005b. Approximate entropy in the electroencephalogram during wake and sleep. *Clinical EEG and Neuroscience* 36, 21.
6. Chen, C.K., Lin, S.K., Sham, P.C., Ball, D., Loh, E.W., Hsiao, C.C., Chiang, Y.L., Ree, S.C., Lee, C.H., Murray, R.M., 2003. Pre-morbid characteristics and co-morbidity of methamphetamine users with and without psychosis. *Psychological Medicine* 33, 1407–1414.
7. Chung, H., Park, M., Hahn, E., Choi, H., Choi, H., Lim, M., 2004. Recent trends of drug abuse and drug-associated deaths in Korea. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1025, 458–464.
8. Ciraulo, D.A., Piechniczek-Buczek, J., Iscan, E.N., 2003. Outcome predictors in substance use disorders. *The Psychiatric Clinics of North America* 26, 381–409.
9. D'Astous, M., Mickley, K.R., Dluzen, D.E., Di Paolo, T., 2005. Differential protective properties of estradiol and tamoxifen against methamphetamine-induced nigrostriatal dopaminergic toxicity in mice. *Neuroendocrinology* 82, 111–120.
10. Dluzen, D.E., Anderson, L.I., Pilati, C.F., 2002. Methamphetamine-gonadal steroid hormonal interactions: effects upon acute toxicity and striatal dopamine concentrations. *Neurotoxicology and Teratology* 24, 267–273.
11. Farrell, M., Marsden, J., Ali, R., Ling, W., 2002. Methamphetamine: drug use and psychoses becomes a major public health issue in the Asia Pacific region. *Addiction* 97, 771–772.
12. Fingelkurts, A.A., Ryttsala, H., Suominen, K., Isometsa, E., Kahkonen, S., 2007. Impaired functional connectivity at EEG alpha and theta frequency bands in major depression. *Human Brain Mapping* 28 (3), 247–261.
13. Hornero, R., Espino, P., Alonso, A., Lopez, M., 1999. Estimating complexity from EEG background activity of epileptic patients. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine* 18, 73–79.
14. Jeong, J., Kim, S.Y., Han, S.H., 1998. Non-linear dynamical analysis of the EEG in Alzheimer's disease with optimal embedding dimension. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 106, 220–228.
15. Johanson, C.E., Frey, K.A., Lundahl, L.H., Keenan, P., Lockhart, N., Roll, J., Galloway, G.P., Koeppe, R.A., Kilbourn, M.R., Robbins, T., 2006. Cognitive function and nigrostriatal markers in abstinent methamphetamine abusers. *Psychopharmacology* 185, 327–338.
16. Kato, Y., Muramatsu, T., Kato, M., Shibukawa, Y., Shintani, M., Yoshino, F., 2006. Cortical reorganization and somatic delusional psychosis: a magnetoencephalographic study. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 146, 91–95.
17. Keshavan, M.S., Cashmere, J.D., Miewald, J., Yeragani, V.K., 2004. Decreased nonlinear complexity and chaos during sleep in first episode schizophrenia: a preliminary report. *Schizophrenia Research* 71, 263–272.
18. Kim, S.J., Lyoo, I.K., Hwang, J., Chung, A., Hoon Sung, Y., Kim, J., Kwon, D.H., Chang, K.H., Renshaw, P.F.,



- 2005a. Prefrontal grey-matter changes in short-term and long-term abstinent methamphetamine abusers. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 9, 221–228.
19. Kim, S.J., Lyoo, I.K., Hwang, J., Sung, Y.H., Lee, H.Y., Lee, D.S., Jeong, D.U., Renshaw, P.F., 2005b. Frontal glucose hypometabolism in abstinent methamphetamine users. *Neuropsychopharmacology* 30, 1383–1391.
20. Kita, T., Wagner, G.C., Nakashima, T., 2003. Current research on methamphetamine-induced neurotoxicity: animal models of monoamine disruption. *Journal of Pharmacological Sciences* 92, 178–195.
21. Kraemer, T., Maurer, H.H., 2002. Toxicokinetics of amphetamines: metabolism and toxicokinetic data of designer drugs, amphetamine, methamphetamine, and their N-alkyl derivatives. *Therapeutic Drug Monitoring* 24, 277–289.
22. Kulsudjarit, K., 2004. Drug problem in Southeast and Southwest Asia. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1025, 446–457.
23. Lautenschlager, N.T., Forstl, H., 2001. Organic psychosis: insight into the biology of psychosis. *Current Psychiatry Reports* 3, 319–325.
24. Lin, M.A., Chan, H.L., Fang, S.C., 2005. Linear and nonlinear EEG indexes in relation to the severity of coma. *Engineering in Medicine and Biology Society, 2005. IEEE-EMBS 2005. 27th Annual International Conference*, pp. 4580–4583.
25. London, E.D., Simon, S.L., Berman, S.M., Mandelkern, M.A., Lichtman, A.M., Bramen, J., Shinn, A.K., Miotto, K., Learn, J., Dong, Y., 2004. Mood disturbances and regional cerebral metabolic abnormalities in recently abstinent methamphetamine abusers. *Archives of General Psychiatry* 61, 73–84.
26. McCann, U.D., Wong, D.F., Yokoi, F., Villemagne, V., Dannals, R.F., Ricaurte, G.A., 1998. Reduced striatal dopamine transporter density in abstinent methamphetamine and methcathinone users: evidence from positron emission tomography studies with [¹¹C] WIN-35,428. *The Journal of Neuroscience* 18, 8417–8422.
27. McCann, U.D., Kuwabara, H., Kumar, A., Palermo, M., Abbey, R., Brasic, J., Ye, W., Alexander, M., Dannals, R.F., Wong, D.F., 2008. Persistent cognitive and dopamine transporter deficits in abstinent methamphetamine users. *Synapse* 62, 91–100.
28. Micheloyannis, S., Pachou, E., Stam, C.J., Breakspear, M., Bitsios, P., Vourkas, M., Erimaki, S., Zervakis, M., 2006. Small-world networks and disturbed functional connectivity in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 87, 60–66.
29. Montorsi, F., Perani, D., Anchisi, D., Salonia, A., Scifo, P., Rigoirli, P., Deho, F., De Vito, M.L., Heaton, J., Rigatti, P., 2003. Brain activation patterns during video sexual stimulation following the administration of apomorphine: results of a placebocontrolled study. *European Urology* 43, 405–411.
30. Mouras, H., Stoleru, S., Bittoun, J., Glutron, D., Pelegrini-Issac, M., Paradis, A.L., Burnod, Y., 2003. Brain processing of visual sexual stimuli in healthy men: a functional magnetic resonance imaging study. *NeuroImage* 20, 855–869.
31. Newlin, D.B., Wong, C.J., Stapleton, J.M., London, E.D., 2000. Intravenous cocaine decreases cardiac vagal tone, vagal index (derived in Lorenz space), and heart period complexity (approximate entropy) in cocaine abusers. *Neuropsychopharmacology* 23, 560–568.
32. Newton, T.F., Cook, I.A., Kalechstein, A.D., Duran, S., Monroy, F., Ling, W., Leuchter, A.F., 2003. Quantitative EEG abnormalities in recently abstinent methamphetamine dependent individuals. *Clinical Neurophysiology* 114, 410–415.
33. Newton, T.F., Kalechstein, A.D., Hardy, D.J., Cook, I.A., Nestor, L., Ling, W., Leuchter, A.F., 2004. Association between quantitative EEG and neurocognition in methamphetamine-dependent volunteers. *Clinical Neurophysiology* 115, 194–198.
34. Office of Applied Studies, 2005. Overview of Findings from the 2004 National Survey on Drug Use and Health. (Publication No. 05-4061) Substance Abuse and Mental Health Services Administration, DHHS, Rockville, MD.
35. Paulus, M., 2002. Behavioral and functional neuroimaging evidence for prefrontal dysfunction in methamphetamine-dependent subjects. *Neuropsychopharmacology* 26, 53–63.
36. Paulus, M.P., Braff, D.L., 2003. Chaos and schizophrenia: does the method fit the madness? *Biological Psychiatry* 53, 3–11.
37. Pincus, S.M., 1991. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 88, 2297–2301.
38. Pincus, S.M., 1994. Greater signal regularity may indicate increased system isolation. *Mathematical Biosciences* 122, 161–181.
39. Pincus, S., 1995. Approximate entropy (ApEn) as a complexity measure. *Chaos* 5, 110–117.
40. Pincus, S.M., Goldberger, A.L., 1994. Physiological time-series analysis: what does regularity quantify? *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 266, 1643–1656.
41. Radhakrishnan, N., Gangadhar, B.N., 1998. Estimating regularity in epileptic seizure time-series data. *Engineering in Medicine and Biology Magazine, IEEE* 17, 89–94.
42. Ricaurte, G.A., Schuster, C.R., Seiden, L.S., 1980. Long-term effects of repeated methylamphetamine administration on dopamine and serotonin neurons in the rat brain: a regional study. *Brain Research* 193, 153–163.
43. Roschke, J., Mann, K., Fell, J., 1994. Nonlinear EEG dynamics during sleep in depression and schizophrenia. *The International Journal of Neuroscience* 75, 271–284.
44. Sattler, J.M., 2001. *Assessment of Children: Cognitive Applications*, Fourth Edition. PRO-ED Inc.
45. Seivewright, N., 2000. Disorders relating to the use of amphetamine and cocaine. *New Oxford Textbook of Psychiatry*. Oxford University, New York, pp. 531–534.
46. Sekine, Y., Iyo, M., Ouchi, Y., Matsunaga, T., Tsukada, H., Okada, H., Yoshikawa, E., Futatsubashi, M., Takei, N., Mori, N., 2001. Methamphetamine-related psychiatric symptoms and reduced brain dopamine transporters studied with PET. *The American Journal of Psychiatry* 158, 1206–1214.
47. Sekine, Y., Minabe, Y., Ouchi, Y., Takei, N., Iyo, M., Nakamura, K., Suzuki, K., Tsukada, H., Okada, H., Yoshikawa, E., 2003. Association of dopamine transporter loss in the orbitofrontal and dorsolateral prefrontal cortices with methamphetamine-related psychiatric symptoms. *The American Journal of Psychiatry* 160, 1699–1701.
48. Sekine, Y., Ouchi, Y., Takei, N., Yoshikawa, E., Nakamura, K., Futatsubashi, M., Okada, H., Minabe, Y., Suzuki, K., Iwata, Y., Tsuchiya, K.J., Tsukada, H., Iyo, M., Mori, N., 2006. Brain serotonin transporter density and aggres-

- sion in abstinent methamphetamine abusers. *Archives of General Psychiatry* 63, 90–100.
49. Spitzer, R.L., Williams, J.B.W., Gibbon, M., 1994. Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID). Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute, New York.
 50. Sporns, O., Tononi, G., Edelman, G.M., 2000. Connectivity and complexity: the relationship between neuroanatomy and brain dynamics. *Neural Networks* 13, 909–922.
 51. Taillard, J., Philip, P., Coste, O., Sagaspe, P., Bioulac, B., 2003. The circadian and homeostatic modulation of sleep pressure during wakefulness differs between morning and evening chronotypes. *Journal of Sleep Research* 12, 275–282.
 52. Thomasson, N., Pezard, L., Boyer, P., Renault, B., Martinerie, J., 2002. Nonlinear EEG changes in a 48-hour cyclic manic-depressive patient. *Nonlinear Dynamics, Psychology, and Life Sciences* 6, 259–267.
 53. Thompson, P.M., Hayashi, K.M., Simon, S.L., Geaga, J.A., Hong, M.S., Sui, Y., Lee, J.Y., Toga, A.W., Ling, W., London, E.D., 2004. Structural abnormalities in the brains of human subjects who use methamphetamine. *The Journal of Neuroscience* 24, 6028–6036.
 54. Tononi, G., Edelman, G.M., 1998. Consciousness and complexity. *Science* 282, 1846–1851.
 55. Tononi, G., Sporns, O., Edelman, G.M., 1994. A measure for brain complexity: relating functional segregation and integration in the nervous system. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 91, 5033–5037.
 56. Tononi, G., Edelman, G.M., Sporns, O., 1998. Complexity and coherency: integrating information in the brain. *Trends in Cognitive Sciences* 2, 474–484.
 57. Villemagne, V., Yuan, J., Wong, D.F., Dannals, R.F., Hatzidimitriou, G., Mathews, W.B., Ravert, H.T., Musachio, J., McCann, U.D., Ricaurte, G.A., 1998. Brain dopamine neurotoxicity in baboons treated with doses of methamphetamine comparable to those recreationally abused by humans: evidence from [11C] WIN-35,428 positron emission tomography studies and direct in vitro determinations. *The Journal of Neuroscience* 18, 419–427.
 58. Volkow, N.D., Chang, L., Wang, G.J., Fowler, J.S., Franceschi, D., Sedler, M., Gatley, S.J., Miller, E., Hitzemann, R., Ding, Y.S., 2001a. Loss of dopamine transporters in methamphetamine abusers recovers with protracted abstinence. *The Journal of Neuroscience* 21, 9414.
 59. Volkow, N.D., Chang, L., Wang, G.J., Fowler, J.S., Leonido-Yee, M., Franceschi, D., Sedler, M.J., Gatley, S.J., Hitzemann, R., Ding, Y.S., 2001b. Association of dopamine transporter reduction with psychomotor impairment in methamphetamine abusers. *The American Journal of Psychiatry* 158, 377–382.
 60. Wada, K., Fukui, S., 1990. Relationship between years of methamphetamine use and symptoms of methamphetamine psychosis. *Arukuru Kenkyuto Yakubutsu Ison* 25, 143–158.
 61. Wagner, G.C., Ricaurte, G.A., Johanson, C.E., Schuster, C.R., Seiden, L.S., 1980. Amphetamine induces depletion of dopamine and loss of dopamine uptake sites in caudate. *Neurology* 30, 547–550.
 62. Yeom, T.H., Park, Y.S., Oh, K.J., Kim, J.K., Lee, Y.H., 1992. K-WAIS Application Principles. Korea Guidance, Seoul.

