

2.4.3 Modificazioni cerebrali, strutturali e funzionali, in adulti consumatori di metanfetamina e suoi derivati

Giuseppe Cuoghi¹, Franco Alessandrini², Giada Zoccatelli²

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

² Servizio di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Le evidenze che la metanfetamina (MA) ed i suoi derivati inducano danni organici al cervello provengono ormai da molti studi effettuati attraverso le neuroimmagini, alcuni dei quali hanno usato tecniche d'indagine strutturale, altri funzionale, e sono stati svolti sia su animali che su esseri umani. L'esposizione ad alte dosi di MA è stata indicata come causa di alterazioni a lungo termine nei sistemi dopaminergico (Ricaurte GA et al., 1980; Wagner GC et al., 1980; Ricaurte GA et al., 1984) e serotoninergico (O'Hearn E et al., 1988; Zhou FC et al., 1996) sia negli umani che nei primati. I danni sono stati evidenziati principalmente nelle regioni frontostriatali, necessarie per i processi di attenzione selettiva (striato, corteccia frontale e amigdala), così come nelle regioni implicate nelle funzioni di memoria quali l'ippocampo (Melega WP, et al., 1996). Esistono minori evidenze di cambiamenti strutturali nelle regioni posteriori del cervello a seguito di esposizione alla MA (Molliver ME et al. 1990). Un dato trasversale a questi studi è una generale ipertrofia della sostanza bianca (WM), insieme ad un declino della sostanza grigia (GM) negli utilizzatori di metanfetamina.

Introduzione

1. Neuroimaging strutturale

Uno studio recente di MRI strutturale ad alto campo magnetico (3.0 T) effettuato su 22 adulti con storia di dipendenza da MA secondo i criteri del DSM IV (35,3 ± 1,66 anni di età) e su 21 soggetti di controllo di età statisticamente confrontabile, riporta anomalie strutturali negli utilizzatori cronici di MA (Thompson PM et al., 2004). Le mappe corticali hanno rivelato gravi deficit di GM nella corteccia cingolata, nell'ippocampo e nelle regioni paralimbiche. Per determinare i possibili legami tra l'atrofia rilevata nelle regioni ippocampali con i deficit di memoria che spesso sono presenti negli individui che usano MA, ai soggetti è stato somministrato un test di memoria episodica (Simon, 1999). In media, gli utilizzatori di MA presentavano volumi degli ippocampi minori del 7,8% rispetto ai controlli ed una riduzione dell'11,3% nel cingolato e nella corteccia paralimbica. I deficit ippocampali inoltre correlavano con la performance al compito di memoria. I risultati di questo studio suggeriscono che l'uso di MA potrebbe danneggiare principalmente le regioni ippocampali e le cortecce limbica e cingolata, e questo potrebbe avere forte impatto sulle prestazioni di memoria.

L'uso di MA danneggia le regioni ippocampali e le cortecce limbica e cingolata

Figura 1 - Differenze di sostanza grigia nelle superfici laterali del cervello. La riduzione media di sostanza grigia nel gruppo di dipendenti da MA rispetto ai controlli, è espresso come percentuale e mostrato con codici a colori (blu: nessuna riduzione; rosso: riduzione massima). Fonte: Thompson PM et al., 2004.

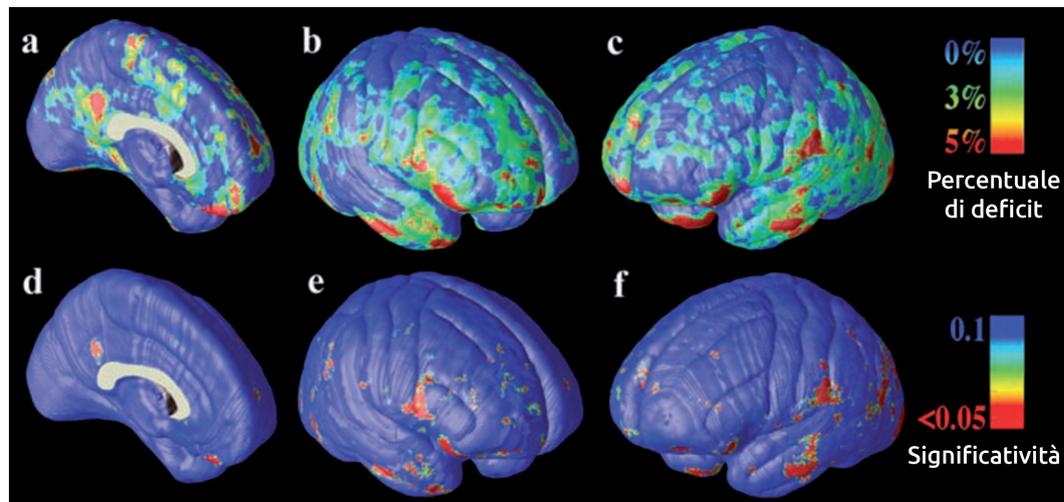


Figura 2 - Differenze di sostanza grigia nella superficie mediale del cervello. In (c) sono mostrate le differenze percentuali medie di sostanza grigia tra la media del gruppo di controllo (a) e la media nel gruppo MA (b), in accordo con la barra a colori. Il giro del cingolo presenta perdita di sostanza grigia altamente significative (colore rosso). La regione di massimo deficit di sostanza grigia (b,d), si trovano nella corteccia cingolata posteriore dell'emisfero destro. Fonte: Thompson PM et al., 2004.

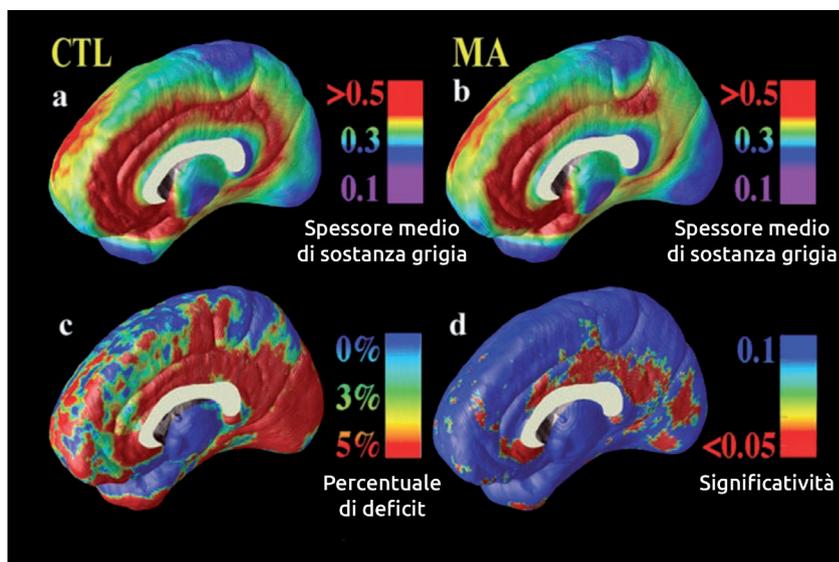
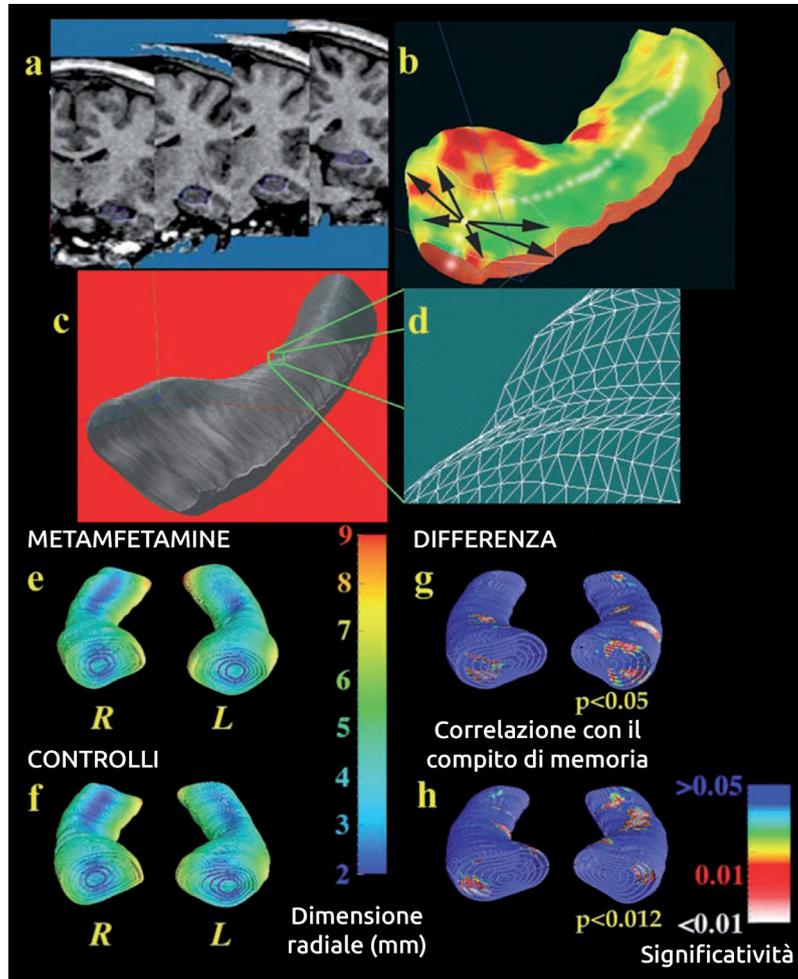


Figura 3 - L'atrofia ippocampale nei soggetti dipendenti da MA è correlata ad una povera performance ai test di memoria. Nelle figure (e) ed (f) viene mostrata, in millimetri, la dimensione radiale media degli ippocampi che, nei soggetti dipendenti da MA (e) risulta ridotta in alcune regioni [colore rosso in (g)], rispetto alle regioni corrispondenti nei soggetti di controllo (f). In (h) sono mostrate le regioni ippocampali in cui la prestazione al compito di memoria di rievocazione di parole è significativamente correlata con l'atrofia radiale. Fonte: Thompson PM et al., 2004.

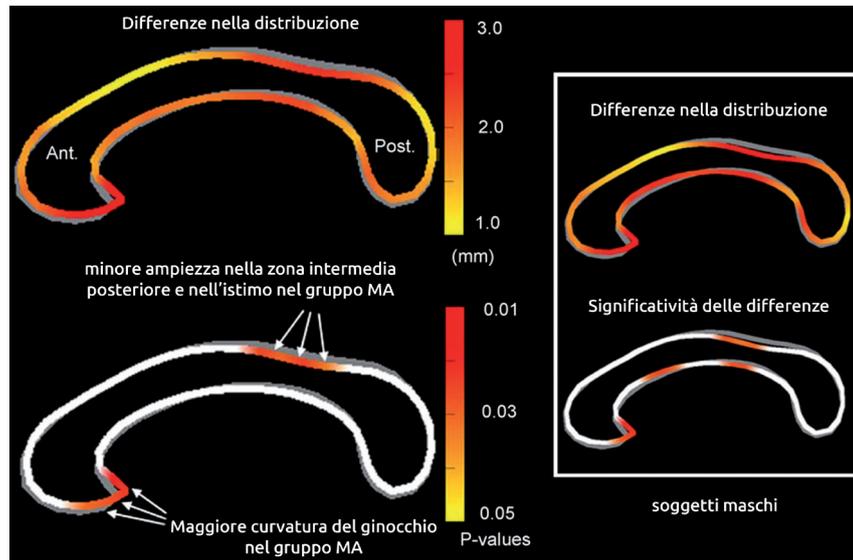


In aggiunta alle evidenze sulle anomalie strutturali provocate dalla metanfetamina nella corteccia temporale e paralimbica, è stata effettuata una ricerca volta ad esaminare i suoi effetti sul corpo calloso (CC). Il gruppo di ricerca di Oh (Oh JS et al., 2005) ha esaminato la forma e la dimensione del CC in un gruppo di 27 utilizzatori di MA con diagnosi di dipendenza (DSM IV) ed età media di 36.7 ± 5.6 anni, confrontandolo con 18 controlli sani (33.6 ± 6.7 anni). I ricercatori hanno misurato la curvatura locale e l'ampiezza del corpo calloso, oltre a rilevare le dimensioni delle diverse sottoregioni dello stesso. Nonostante non siano state osservate differenze nel volume totale del CC, sono stati riscontrati pattern diversi nella curvatura e nella larghezza di distinte sottoregioni del CC tra i due gruppi. I soggetti che utilizzavano la sostanza hanno mostrato una minore ampiezza nell'istmo e nella parte posteriore del CC, oltre ad una maggiore curvatura del ginocchio del corpo calloso.

Questi dati suggeriscono che l'uso di MA sia associato a cambiamenti in specifiche zone di fasci di sostanza bianca, che connettono le cortecce parietali e frontali e che queste anomalie potrebbero rappresentare il substrato anatomico delle manifestazioni cliniche della dipendenza da MA.

Alterazioni
strutturali al Corpo
Calloso associate
all'uso di MA

Figura 4 - Differenze configurazionali del corpo calloso in sezione sagittale tra gli utilizzatori di MA ed il gruppo di controllo sano. Riga superiore: sovrapposizione dei contorni del corpo calloso nel gruppo MA rispetto al gruppo di controllo. Il grado di differenza nella distribuzione è indicato in 'mm' e segue il codice a colori della striscia colorata. Riga inferiore: è visibile la maggiore curvatura del ginocchio del CC e la minore ampiezza della zona intermedia posteriore e dell'istmo nel gruppo MA, misurate con il metodo di analisi configurazionale model-based e indicate dalle frecce. Queste aree corrispondono alle aree di maggior dislocamento dei contorni nella figura superiore (indicate dal colore rosso). Le differenze sono risultate significative solo per i soggetti maschi. Abbreviazioni: CC: corpo calloso; MA: metanfetamine
Fonte: Oh JS et al., 2005.



Alterazioni dello Striato associate all'uso di MA

Una ricerca di Chang e collaboratori ha messo in evidenza alterazioni morfometriche nelle regioni striatali in soggetti con storia di dipendenza da MA, nonostante un'astinenza di almeno due anni (Chang L et al. 2005). Gli autori hanno sottoposto a risonanza magnetica strutturale 50 soggetti con utilizzo cronico di MA ora in astinenza, di età compresa tra i 19 ed i 49 anni, ed un gruppo di 50 soggetti di controllo nello stesso range di età. I soggetti MA hanno mostrato un allargamento del putamen e del globo pallido rispetto al gruppo di controllo. I ricercatori suggeriscono che tra i possibili meccanismi che potrebbero causare l'allargamento dello striato sarebbero da considerare l'attivazione gliale e le alterazioni infiammatorie associate alle lesioni causate dalla metanfetamina e che, in ultima analisi, rappresenterebbero una risposta compensatoria agli effetti neurotossici della sostanza. Solo le donne del gruppo MA presentavano anche un allargamento della zona intermedia posteriore del corpo calloso suggerendo che potrebbero esistere fattori di vulnerabilità diversi tra i sessi.

Figura 5 - Sinistra: sezione assiale di MRI che mostra le regioni cerebrali misurate in questo studio. De-stra: Grafici a barre che mostrano l'allargamento del nucleo lenticolare (putamen e globo pallido) nei soggetti dipendenti da MA rispetto ai soggetti di controllo. Fonte: Chang L et al., 2005.

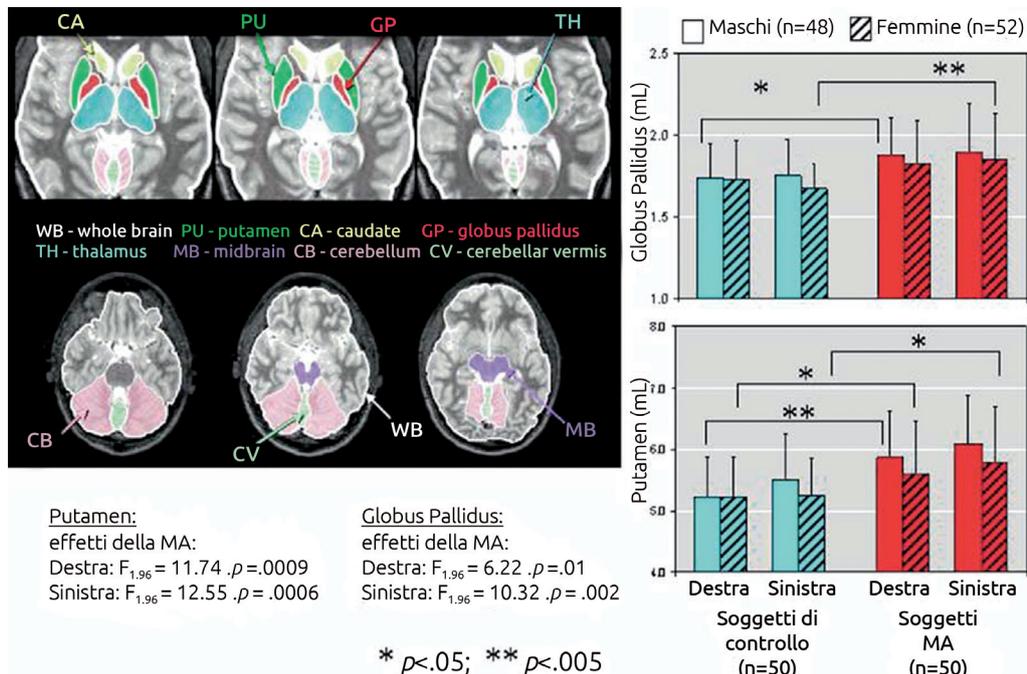
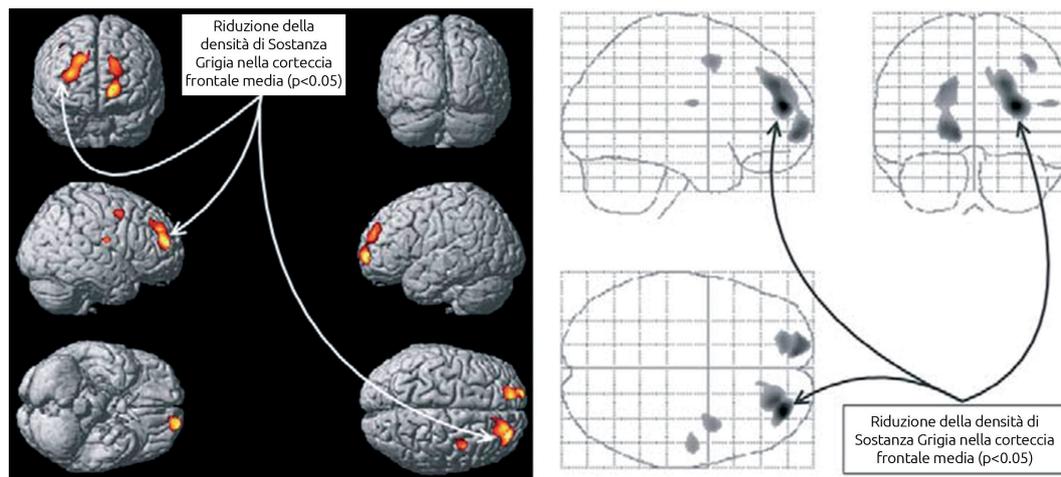


Figura 6 - Localizzazione del decremento di sostanza grigia nei consumatori di metanfetamina (MA) in astinenza. Le zone di diminuzione della sostanza grigia sono rappresentate in un'immagine di rendering tridimensionale del cervello (a) ed in una proiezione bidimensionale (b), e sono contrassegnate dalle frecce. La densità di sostanza grigia nel giro frontale medio destro [area di Brodmann (BA 10)] è minore nei soggetti dipendenti da MA rispetto ai soggetti di controllo. Altre aree hanno mostrato una perdita di sostanza grigia anche se in misura minore: il giro frontale medio sinistro (BA 10), la corteccia premotoria destra (BA 6), ed il giro postcentrale destro (BA 43). Fonte: Kim SJ et al., 2006.



Il secondo studio che ha utilizzato la voxel-based morphometry (VBM) per esaminare le alterazioni strutturali ha reclutato un campione di 61 soggetti con diagnosi di dipendenza da MA da poco in astinenza (età media $33,4 \pm 8,4$) (Schwartz DL et al., 2010). Il gruppo di controllo era formato da 44 soggetti di pari caratteristiche socioculturali e di età confron-

Altre evidenze di riduzione della densità di sostanza grigia associata all'uso di MA

tabile ($34,1 \pm 10,7$ anni). Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad un compito di decision making, al fine di valutare l'impulsività delle scelte nei confronti di ricompense differite nel tempo. Gli autori hanno osservato una minore densità bilateralmente nella sostanza grigia delle regioni insulari e nel giro frontale medio destro nel gruppo MA rispetto ai controlli. L'impulsività misurata è risultata più alta nei soggetti dipendenti da MA, e si è visto che correlava positivamente con la densità corticale nel giro del cingolo posteriore e nello striato ventrale, mentre vi era una correlazione inversa con la densità di sostanza grigia nel giro frontale superiore sinistro. I ricercatori hanno inoltre trovato una correlazione positiva tra la durata dell'astinenza e la maggiore densità nell'amigdala. Secondo Schwartz e collaboratori questi risultati possono essere in accordo con molteplici meccanismi possibili, tra cui il neuroadattamento causato dal comportamento addittivo, la neuroinfiammazione causata dalla droga e la neurotossicità della MA sui sistemi dopaminergici e serotoninergici.

Alterazioni nelle concentrazioni dei metaboliti cerebrali associabili all'uso di MA in adolescenza

Figura 7 - (A) regioni in cui la densità corticale nei soggetti dipendenti da MA è risultata significativamente inferiore rispetto ai controlli. (B) la densità corticale media per ciascun soggetto nell'insula sinistra (cerchiata in verde) è mostrata in un grafico. Le medie e le deviazioni standard sono rispettivamente 0.72 ± 0.01 e 0.80 ± 0.02 per il gruppo MA e per i soggetti di controllo. Fonte: Schwartz DL et al., 2010.

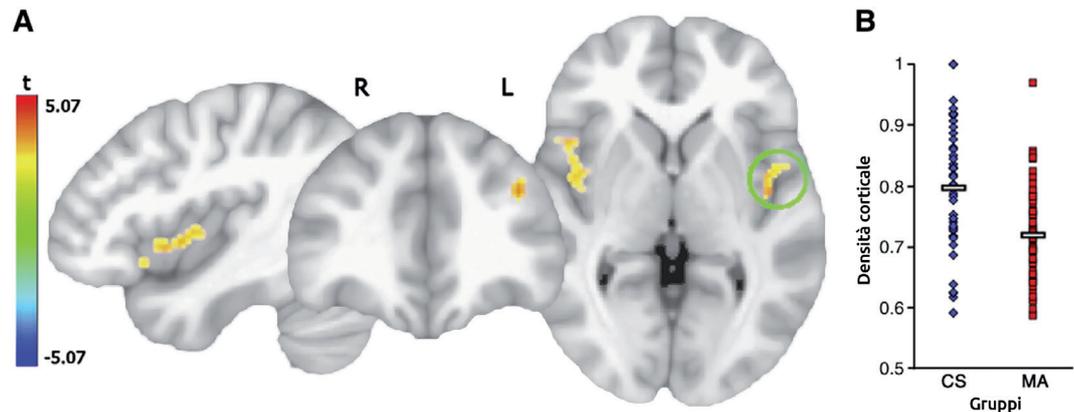
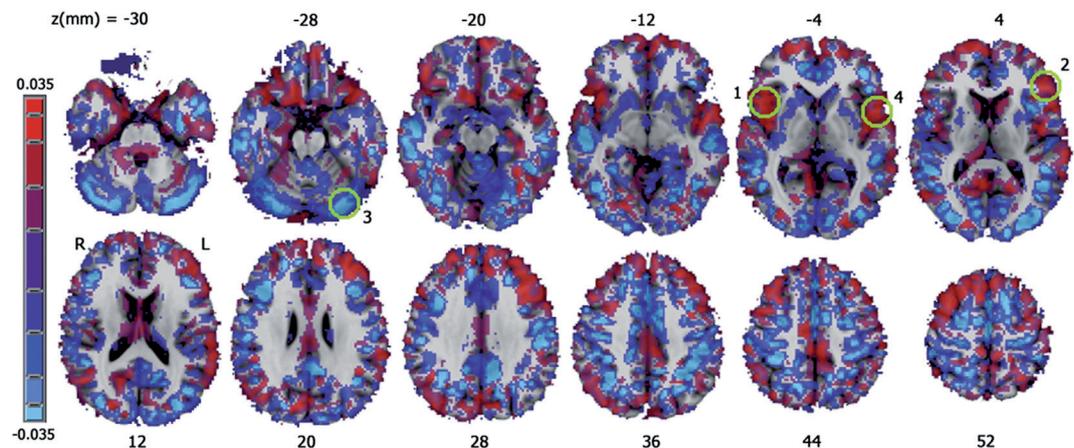


Figura 8 - Una mappa del coefficiente di regressione di tutti i soggetti dopo correzione statistica per età e genere. Dove la densità di sostanza grigia nei controlli è maggiore del gruppo MA è rappresentato in rosso, dove il gruppo MA presenta sostanza grigia maggiore rispetto ai controlli, in blu. I cerchi verdi indicano le regioni di significatività. Fonte: Schwartz DL et al. 2010.



2. Spettroscopia di Risonanza Magnetica (RMS)

Già alcuni tra i primi studi MRS protonici mostrano evidenza di danno neuronale fronto-striatale negli utilizzatori di metanfetamina (Ernst T et al. 2000; Taylor MJ et al. 2000; Nordahl TE et al., 2002).

Sung e colleghi (Sung YH et al., 2007) hanno indagato le alterazioni nei neurotrasmettitori in 30 soggetti in astinenza da MA, sia nella sostanza bianca che nella sostanza grigia dell'encefalo. I soggetti, con precedente diagnosi di dipendenza da metanfetamine, sono stati a loro volta divisi in due gruppi a seconda del periodo di astinenza (maggiore o minore ai 6 mesi) e della quantità di sostanza usata nel corso della vita, e confrontati con un gruppo di controllo di 20 soggetti sani. In questo studio, condotto con un magnete a 3T, sono stati rilevati un aumento del mioinositolo (MI) ed una minore concentrazione di N-acetilaspartato (NAA) nelle regioni frontali del gruppo MA. Inoltre, la concentrazione di NAA nella sostanza bianca frontale correlava inversamente con la dose totale di MA assunta dai soggetti dipendenti nel corso della vita, mentre l'NAA nella sostanza grigia frontale correlava inversamente con la quantità di MA assunta in vita e positivamente con la durata dell'astinenza. Secondo gli autori, questi risultati suggeriscono che i danni cerebrali indotti da MA siano dose-dipendenti e, inoltre, che le anomalie collegate all'uso di metanfetamina potrebbero essere, almeno in parte, recuperabili grazie all'astinenza prolungata per quanto riguarda la sostanza grigia, ma non nelle regioni di sostanza bianca.

L'uso di MA altera i principali metaboliti cerebrali

Figura 9a - Correlazione tra le concentrazioni di N-acetylaspartato nella sostanza bianca frontale sinistra, la quantità totale di metanfetamina assunta nel corso della vita e la durata dell'astinenza nel gruppo di dipendenti da MA. (Sopra) La correlazione è significativa tra la concentrazione di NAA nella sostanza bianca frontale e la quantità di dosi di metanfetamina assunte. (Sotto) non è significativa tra la concentrazione di NAA e la durata dell'astinenza. Fonte: Sung YH et al., 2007.

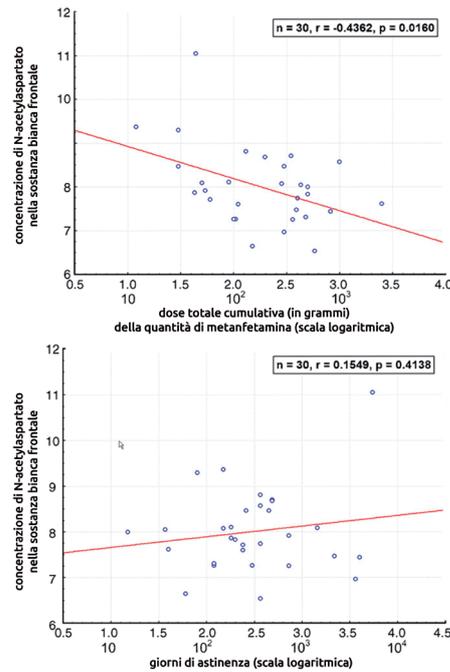
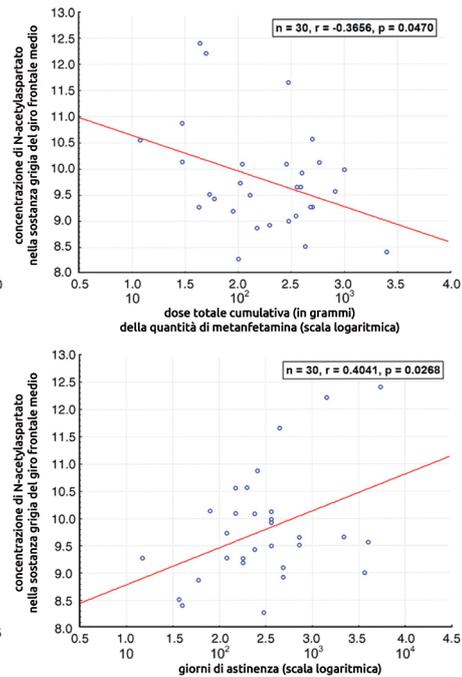


Figura 9b - Correlazione tra le concentrazioni di N-acetylaspartato nella sostanza grigia del giro frontale medio, la quantità totale di metanfetamina assunta nel corso della vita e la durata dell'astinenza nel gruppo di dipendenti da MA. (Sopra) La correlazione è significativa tra la concentrazione di NAA nella sostanza grigia frontale e la quantità di dosi di metanfetamina assunte. (Sotto) È significativa anche la correlazione tra la concentrazione di NAA nella sostanza grigia e la durata dell'astinenza. Fonte: Sung YH et al., 2007.



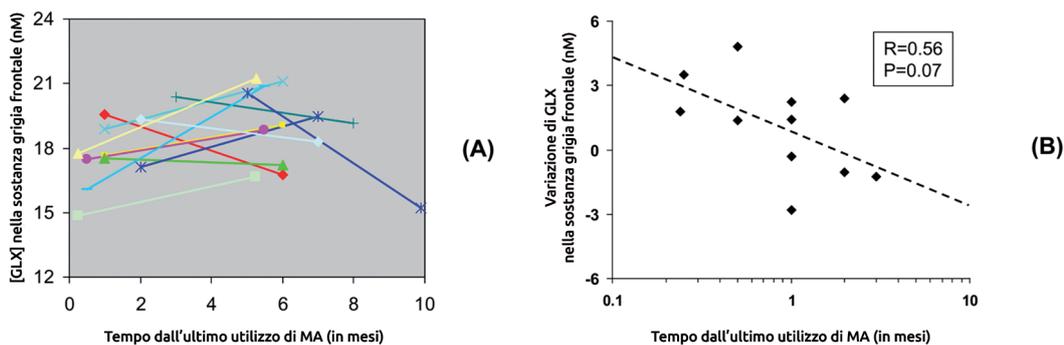
Uno dei meccanismi neurali attraverso cui si ritiene che la MA possa essere causa di danno al cerebrale risiede nella neurotossicità mediata da un eccesso di glutammato (Quinton MS & Yamamoto BK, 2006).

Alterazione nel GLX cerebrale associabile all'uso di MA

Ernst T. e colleghi hanno condotto uno studio per misurare il segnale di glutammato nei gangli della base, nella sostanza grigia e nella sostanza bianca frontale in un gruppo di 25 soggetti con storia di dipendenza da MA (31.8 ± 7.4 anni) in astinenza da tempi variabili (Ernst T and Chang L, 2008). Il gruppo di controllo era costituito da 28 persone sane nello stesso range di età. Gli autori hanno osservato minori livelli di GLX (Glutammato + Glutamina), rispetto ai controlli sani, nella sostanza grigia delle regioni frontali dei soggetti del gruppo MA che erano in astinenza da meno di un mese. La durata del periodo di astinenza correlava inoltre positivamente con la quantità di GLX nella sostanza bianca e in quella grigia del lobo frontale, ed i pazienti che manifestavano i sintomi di craving più pronunciati erano quelli che avevano livelli minori di GLX nella corteccia frontale. Ad alcuni dei soggetti dipendenti da MA i ricercatori hanno potuto fare una seconda misurazione spettroscopica dopo 5 mesi di astinenza, verificando un lieve processo di normalizzazione dei valori di GLX cerebrale. Secondo Ernst e colleghi questi risultati suggeriscono anomalie dinamiche nei livelli di glutammato cerebrale degli individui da poco in astinenza da MA, con una deplezione del sistema glutammatergico nei primi 2 mesi ed una parvenza di recupero dopo

astinenza prolungata.

Figura 10 - (A): Grafico delle concentrazioni di GLX nella corteccia frontale degli individui MA a cui è stato possibile effettuare una seconda indagine MRS (n=12). Le due misure di ogni soggetto sono unite da una linea di colore diverso. La linea blu più a destra è stata ottenuta in un partecipante che era stato inizialmente esaminato dopo 5 mesi di astinenza ma che, da lì a poco, è ricaduto nell'uso di MA e a cui è stata fatta la spettroscopia dopo 10 mesi. (B): Il grafico di dispersione mostra la relazione esistente tra il tempo di astinenza e le variazioni nella concentrazione di GLX negli utilizzatori di metanfetamina, nel corso di 5 mesi, escludendo il soggetto che ha avuto la ricaduta. Fonte: Ernst T et al., 2008.



Utilizzando un campo magnetico sufficientemente alto è possibile rilevare i valori del singolo glutammato non contaminato dalla glutammina. È quanto hanno fatto Sailasuta N. e colleghi (2010) che hanno utilizzato un campo magnetico da 3.0 T per esaminare i livelli dei metaboliti nelle regioni frontali di un gruppo di soggetti con storia di dipendenza da MA (DSM IV) in regime di astinenza, ed un gruppo di controllo. I ricercatori hanno sviluppato una tecnica di spettroscopia al carbonio (^{13}C MRS) per quantificare selettivamente il flusso di metaboliti nelle cellule gliali frontali. Essi hanno rilevato un notevole aumento di glutammato e una riduzione di N-acetilspartato nella sostanza bianca frontale dei soggetti in astinenza, nonché una significativa diminuzione delle concentrazioni di bicarbonato cerebrale (HCO_3), indice di probabile danno alle cellule gliali.

Alterazione nel glutammato cerebrale in soggetti dipendenti da MA

Figura 11 - Spettroscopia ^{13}C MR alle regioni frontali nel gruppo di controllo (A) e nel gruppo MA in astinenza (B). Si nota la significativa deplezione di bicarbonato cerebrale (HCO_3^-) nel gruppo MA rispetto ai controlli. Fonte: Sailasuta N et al., 2010.

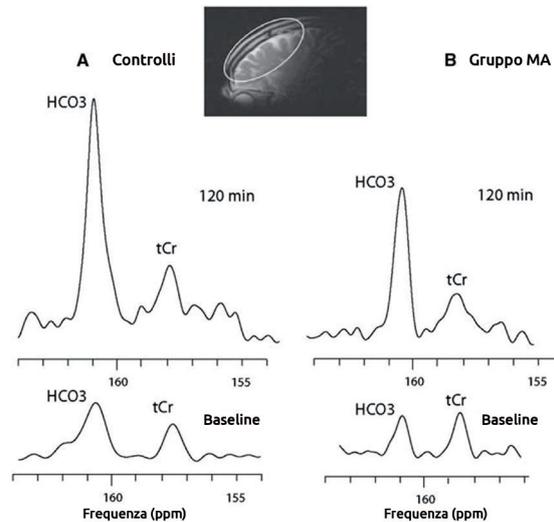
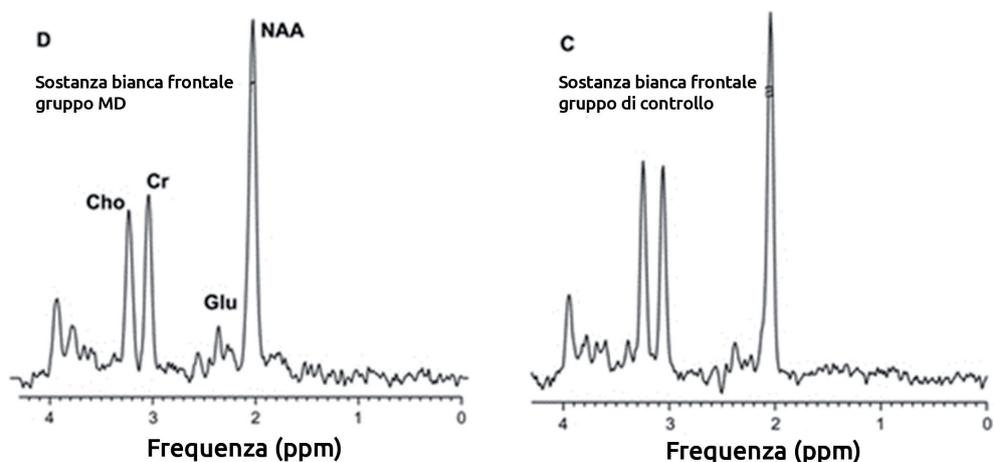


Figura 12 - Spettro MRS rappresentativo di un soggetto dipendente da MA in astinenza (D) e di un controllo (C) effettuato sulla sostanza bianca frontale. Gli autori hanno trovato minori concentrazioni di NAA ed un aumento dei livelli di Glu nella sostanza bianca delle regioni frontali del gruppo MA rispetto ai controlli. Fonte: Sailasuta N et al., 2010.



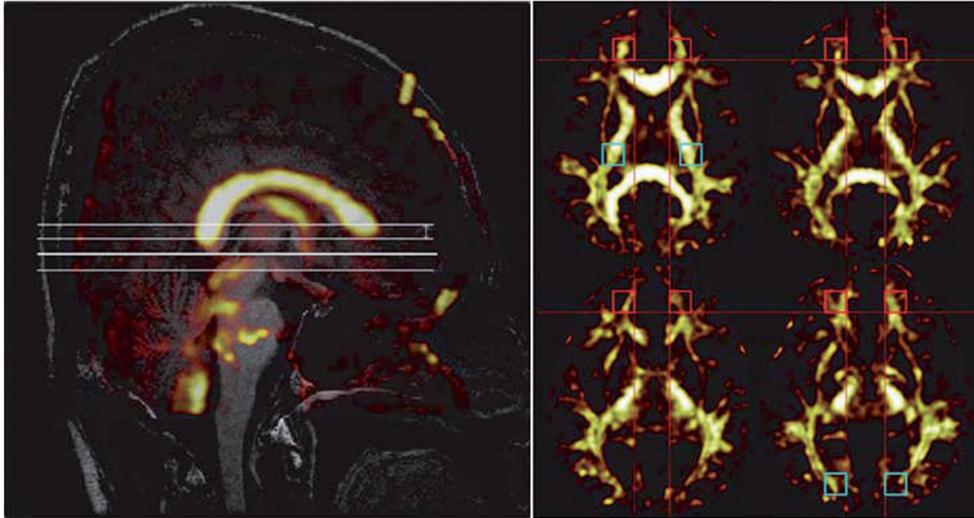
3. Imaging con Tensore di Diffusione (DTI)

Compromessi i fasci di sostanza bianca nelle regioni frontali nei consumatori di MA

Uno dei primi studi che ha utilizzato l'Imaging con Tensore di diffusione (DTI) nello studio dell'abuso di MA (Chung A et al., 2007), ha riscontrato alterazioni nei fasci di sostanza bianca delle regioni frontali di 32 consumatori di MA con diagnosi di dipendenza secondo il DSM IV. Ai soggetti è stato anche somministrato il Wisconsin Card Sorting Test (WCST) per valutare le funzioni frontali. Rispetto ad un gruppo di controllo costituito da 30 soggetti sani, i soggetti MA hanno mostrato una riduzione del valore di anisotropia frazionaria (FA) nelle regioni frontali. Queste alterazioni nella microstruttura della sostanza bianca sono

state osservate bilateralmente a livello del piano tra la commissura anteriore e quella posteriore e potrebbero rappresentare il risultato di un processo di demielinizzazione oppure di un danno assonale. Il gruppo MA ha anche fatto molti più errori nel WCSD rispetto ai controlli, e gli autori hanno potuto constatare che il punteggio a questo test correlava negativamente con i valori di FA a livello frontale, segno di una compromissione in queste regioni associata all'uso di metanfetamine.

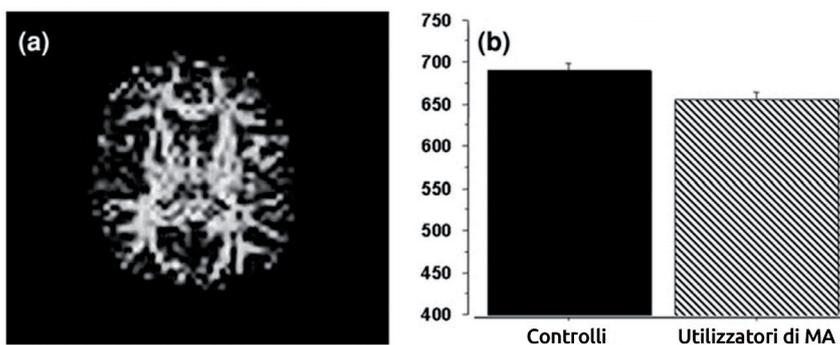
Figura 13 - Zone di interesse per la misura dei valori di anisotropia frazionaria (FA). Sezione assiale di 4 regioni d'indagine nella sostanza bianca frontale (quadrati rossi) e di 2 regioni di controllo (quadrati blu). Fonte: Ckung A et al., 2007.



Ulteriori evidenze della compromissione della microstruttura della sostanza bianca callosale associata all'uso di MA

Uno studio recente ha riportato i dati provenienti dall'analisi della microstruttura della sostanza bianca del corpo calloso (CC) in 37 utilizzatori cronici di MA in astinenza, confrontandoli con quelli ricavati da un gruppo costituito da 17 soggetti sani di pari età (dai 18 ai 55 anni) (Salo R et al. 2009). A tutti i partecipanti è stata anche somministrata una versione computerizzata del test di Stroop che valuta l'attenzione selettiva ed il controllo cognitivo. Gli autori hanno trovato differenze significative nei valori di anisotropia frazionaria (FA) nel ginocchio del corpo calloso dei soggetti MA, che hanno mostrato valori inferiori rispetto al gruppo di controllo. Questi valori inoltre correlavano con le minori prestazioni al test di Stroop e, quindi, con il minore controllo cognitivo mostrato dai soggetti dipendenti da MA.

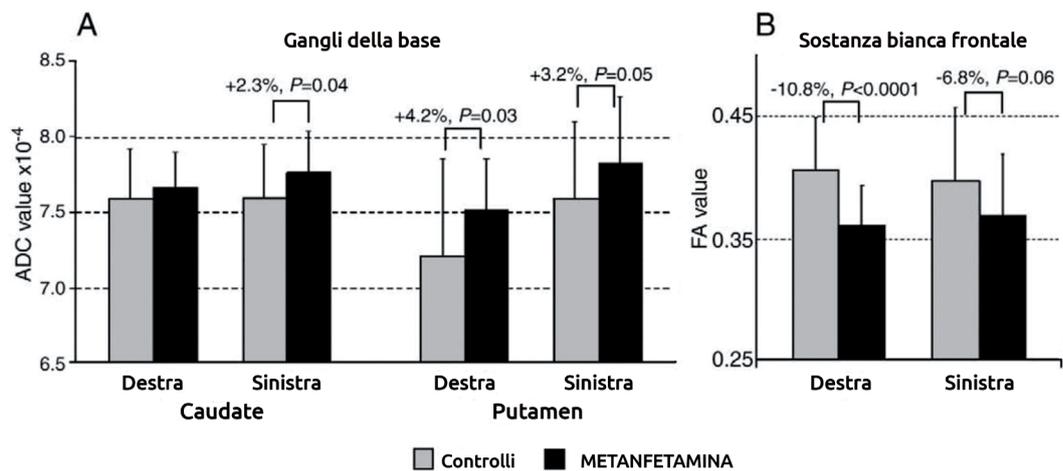
Figura 14 - Differenze di gruppo nell'anisotropia frazionaria (FA) tra i consumatori di metanfetamina (MA) ed i controlli (b). Immagine di FA (a). Fonte: Salo R et al., 2009.



Alterazioni nell'indice di Anisotropia Frazionaria nel Corpo Calloso di consumatori di MA

Uno studio di Alicata D. e colleghi (2009) ha indagato, con campo magnetico a 3.0 T, il coefficiente di diffusività (ADC) della sostanza bianca e l'integrità delle fibre nel corpo calloso (CC), nelle regioni frontali, nei gangli della base e nel cervelletto di 30 soggetti con diagnosi di dipendenza da MA. Diversamente da altri studi che hanno utilizzato la DTI, non sono state evidenziate differenze nei valori di FA nei fasci del CC ma una riduzione di anisotropia frazionaria è stata riscontrata nella sostanza bianca frontale, insieme ad una maggiore diffusività nello striato (caudato e putamen), rispetto ai 30 soggetti di controllo. I valori più alti di ADC nel putamen correlavano con l'età d'inizio di assunzione e con la quantità totale consumata nel corso della vita. Gli autori suggeriscono che questo pattern di aumentata diffusività nel corpo striato possa riflettere una risposta neuroinfiammatoria all'uso di MA, risposta più accentuata nei soggetti con un uso più severo. L'indice più basso di AF nella sostanza bianca frontale potrebbe indicare un danno assonale in questa zona associato all'utilizzo di MA.

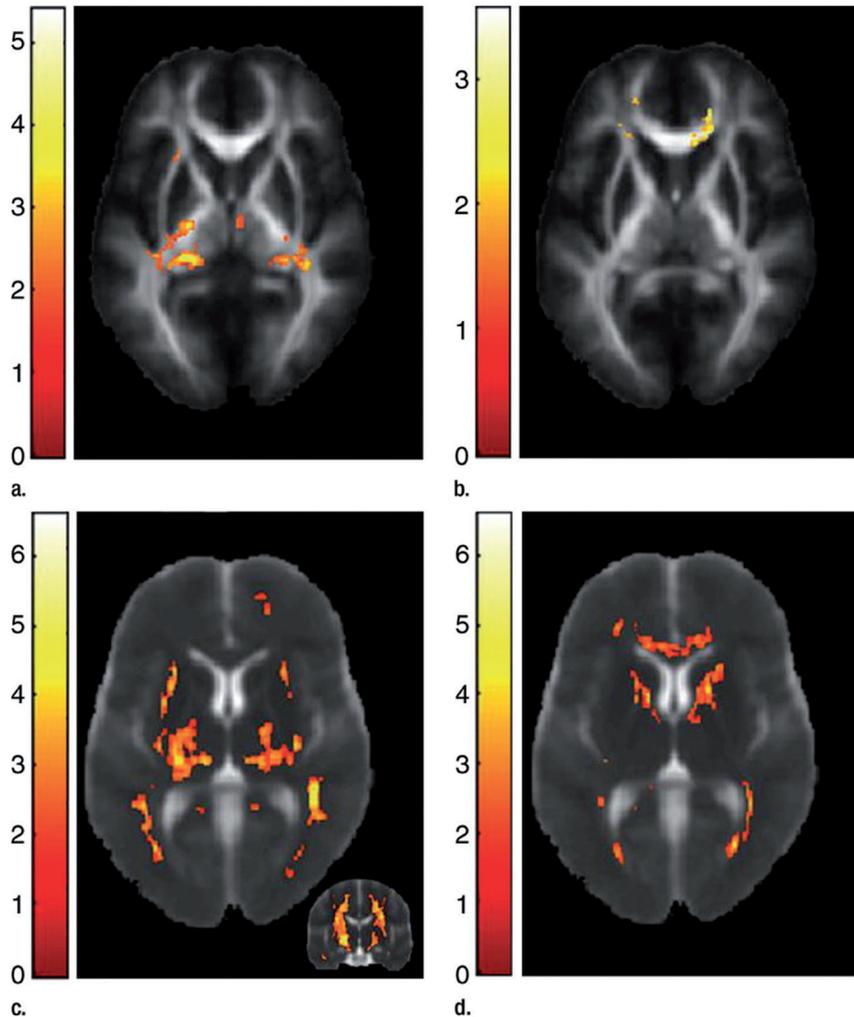
Figura 15 - Rispetto ai soggetti di controllo i consumatori di metanfetamina hanno mostrato valori più alti nei coefficienti di diffusione (ADC) nel caudato sinistro nel putamen bilaterale (A), ed una minore anisotropia frazionaria (FA) nella sostanza bianca bilaterale (B). Fonte: Alicata D et al., 2009.



Alterazioni spettroscopiche associate all'uso di MDMA

In una recente ricerca è stato utilizzato il DTI per indagare l'integrità delle fibre di sostanza bianca in un gruppo di 31 giovani adulti dai 18 ai 33 anni di età, che avevano fatto uso continuativo di MDMA (ecstasy) per almeno un anno. L'ecstasy è forse il tipo di metanfetamina più conosciuto, dagli spiccati effetti eccitanti ed entactogeni (Liu HS et al., 2011). Nello stesso studio è stata effettuata anche un'indagine di spettroscopia MR per valutare le possibili alterazioni indotte dalla sostanza nella corteccia frontale mediale e nei gangli della base, bilateralmente. La concentrazione media di mioinositolo (MI) nei gangli della base dei soggetti tossicodipendenti è risultata essere significativamente più alta rispetto ai soggetti di controllo, indice probabilmente di una risposta gliale alle funzioni serotonergiche in via di deterioramento. Gli assuntori di MDMA hanno inoltre mostrato un significativo innalzamento negli indici di Anisotropia Frazionaria (FA) nei talami bilateralmente, nonché notevoli variazioni nella diffusività dell'acqua in molte regioni collegate al circuito gangli della base-talamo-corticale. L'alterazione del MI e degli indici di integrità della microstruttura della sostanza bianca nei gangli della base suggerisce, secondo gli autori, che queste regioni, essenziali nella regolazione motoria, sensorimotoria, cognitiva ed emotiva-motivazionale, siano particolarmente suscettibili alla tossicità MDMA-correlata.

Figura 16 - Mappe statistiche di FA e di ADC. (a) In questa mappa sono mostrate le zone in cui FA è maggiore negli utilizzatori di MDMA rispetto ai controlli. (b) Le zone in cui FA è maggiore nei controlli rispetto agli utilizzatori di MDMA. (c) Le zone in cui ADC è maggiore nei controlli rispetto al gruppo MDMA. (d) Le zone in cui ADC è maggiore nel gruppo MDMA rispetto ai controlli. I colori giallo-rosso indicano una differenza significativa tra i due gruppi. Fonte: Liu HS et al., 2011.



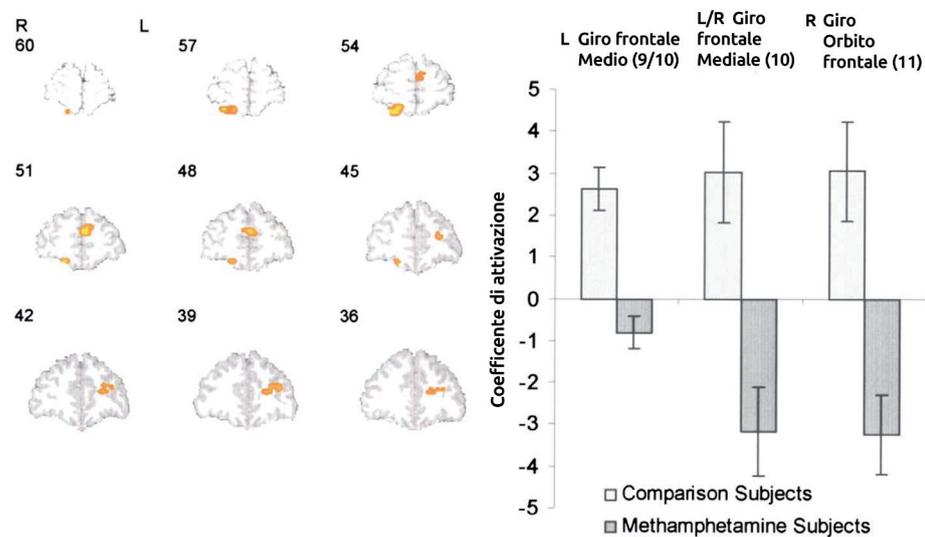
4. Imaging funzionale fMRI

Molti studi di Risonanza Magnetica funzionale (fMRI) sulla dipendenza da metanfetamina provengono dal gruppo di ricerca di Paulus e colleghi (Paulus MP et al. 2002, 2003, 2005, 2008). Essi hanno utilizzato tecniche di fMRI per indagare i correlati neurali delle competenze decisionali, notevolmente compromesse nei soggetti dipendenti da MA. Comprendere i processi di decision-making in questo tipo di soggetti è cruciale per capire i meccanismi attraverso i quali tali individui sembrano effettuare decisioni sub-ottimali, che può condurli all'uso continuativo di sostanze e alla tossicodipendenza. Per investigare le basi anatomiche del decision-making nella dipendenza da MA, Paulus e collaboratori hanno utilizzato lo stesso compito cognitivo (two-choice prediction task) nei diversi studi che hanno effettuato. Questo compito valuta la capacità di effettuare decisioni ottimali in situazioni di incertezza sul futuro, con solo un 50% delle risposte corrette che vengono rinforzate. I

Alterazione dei
processi decisionali
associate all'utilizzo
di MA

dati comportamentali che provengono da questi studi riportano in misura consistente che i consumatori di MA vengono maggiormente influenzati nelle loro scelte dai successi o dai fallimenti più immediati o recenti. Al contrario, i controlli sono più inclini a modulare la strategia di risposta in base all'outcome che segue la risposta. I dati di neuroimaging funzionale che provengono da questi studi indicano che l'attività cerebrale associata a questo compito cognitivo è maggiore nel giro destro frontale inferiore (BA44) e nel giro sinistro frontale mediale (BA46) nei controlli rispetto al gruppo di dipendenti da MA (Paulus MP et al. 2002).

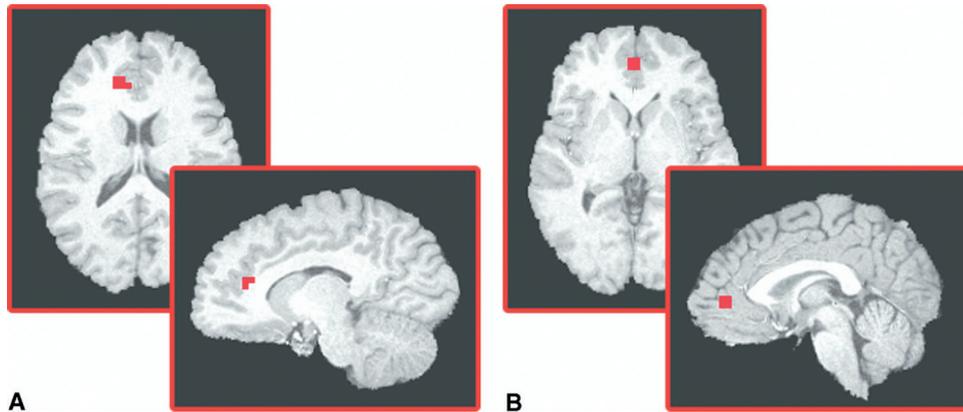
Figura 17 - (Sinistra) Mappa delle soglie di attivazione. I numeri corrispondono alle coordinate secondo Talairach. (Destra) Differenze di attivazione tra il gruppo di soggetti dipendenti da MA ed i controlli nel giro frontale medio di sinistra, nel giro frontale mediale bilaterale e nel giro orbito-frontale destro (i numeri tra parentesi sono le aree di Brodmann). Fonte: Paulus MP et al., 2002.



Pattern di alterata attivazione corticale durante i processi decisionali nei soggetti che utilizzano MA

In uno studio più recente ancora il gruppo di ricerca di Paulus ha effettuato una risonanza magnetica funzionale mentre veniva testata la capacità d'inibizione alla risposta mediante un paradigma di GO/NO-GO in 19 individui da poco tempo astinenti da MA (25-50 giorni), confrontandola con quella di un gruppo di controllo di pari età (Leland DS et al., 2008). I dati di imaging funzionale rivelano che il gruppo di soggetti con dipendenza da MDMA presenta maggiore attività in presenza dello stimolo a cui dovevano dare risposta nella corteccia cingolata anteriore (ACC) ventrale e dorsale rispetto ai controlli. Secondo gli autori questo pattern di attivazione alterato nella corteccia cingolata anteriore, zona critica nei processi decisionali, potrebbe essere associabile alle difficoltà che presentano gli utilizzatori di MA nell'inibirne l'uso e le ricadute.

Figura 18 - Attivazione della corteccia cingolata anteriore nei soggetti dipendenti da metanfetamina (A) e nei controlli sani (B) durante l'inibizione (compito no-go/go). Fonte: Leland DS et al., 2008.



Kim e colleghi hanno esaminato i processi di empatia sociale in 19 utilizzatori di MA in astinenza e in 19 controlli (Kim YT et al., 2011). Gli autori hanno usato dei cartoni su cui hanno disegnato due categorie differenti di storie, che implicavano empatia e causalità fisica. La condizione di empatia richiedeva che i soggetti si avvicinassero emotivamente alla situazione delle storie dipinte per immaginarsi il loro stato emotivo, mentre la condizione fisica richiedeva ai soggetti di immaginarsi solamente eventi fisici. Il risultato di chi utilizzava MA si è mostrato peggiore dei controlli in entrambe le condizioni. I reperti di imaging hanno rivelato, nel gruppo MA, una minore attività nella corteccia orbitofrontale, nei poli temporali e nell'ippocampo, ed un'iperattività nella corteccia prefrontale dorsolaterale. Gli autori concludono suggerendo che nei soggetti MA si assiste ad un maggiore utilizzo della corteccia prefrontale dorsolaterale rispetto ai controlli proprio a causa del mal funzionamento della corteccia orbitofrontale e alla compromissione dei processi coinvolti nell'empatia. La corteccia frontale mediale, compresa la OFC, si ritiene implicata nei processi di espressione emozionale, pertanto potrebbe essere critica nell'esperienza di empatia.

Pattern di alterata attivazione corticale durante i processi di empatia sociale nei soggetti che utilizzano MA

Altri studi hanno investigato la capacità di differire la gratificazione in soggetti con dipendenza da MA. Il differimento temporale della gratificazione si riferisce alla tendenza a preferire ricompense immediate rispetto a ricompense distanti nel tempo, e viene solitamente studiata attraverso paradigmi che presentano ai soggetti la scelta tra piccole ricompense immediate e grossi guadagni posticipati nel tempo. In questo modo può essere misurata l'impulsività individuale elicitata da una ricompensa, confrontandola con quella di altri soggetti. Si ipotizza che esistano due distinti sistemi neurali preposti a regolare questo tipo di processo decisionale: il sistema cognitivo, che include la corteccia prefrontale dorsolaterale e la corteccia parietale, che sarebbe coinvolta nel controllo cognitivo, ed il sistema limbico, che risponde maggiormente alle ricompense immediate (per questo descritto come il sistema "impaziente") (McClure SM et al., 2004). Questi due sistemi rappresentano una parte cruciale nei processi decisionali quotidiani, e vi sono evidenze che siano disfunzionali nei soggetti con dipendenza.

Alterazioni nei processi decisionali associate all'uso di MA

Altre evidenze di alterazioni nei processi decisionali associate all'uso di MA

Monterosso e il suo gruppo di ricerca hanno esaminato l'attività cerebrale durante un compito di differimento di una ricompensa in 12 soggetti dipendenti da metanfetamina (DSM IV) confrontandolo con 17 controlli sani (Monterosso JR et al., 2007). Il paradigma sperimentale era composto da 3 tipi di scelte: "le scelte difficili", in cui si trattava di scegliere tra una ricompensa immediata più piccola e una più grande differita, in cui però il valore delle 2 alternative era abbastanza simile; le "scelte facili" in cui le alternative si differenziavano drasticamente nel valore, e una condizione di controllo o di "non scelta". I dati comportamentali hanno mostrato una maggiore impulsività nelle scelte per la ricompensa immediata nel gruppo MA rispetto ai soggetti di controllo.

Le aree di attività durante il compito decisionale includevano la corteccia prefrontale ventrolaterale e dorsolaterale, e le aree attigue al solco intraparietale (IPS). I soggetti di controllo attivavano in misura molto maggiore la corteccia prefrontale dorsolaterale ed il solco parietale inferiore destro rispetto ai soggetti dipendenti da MA durante le scelte più difficoltose. Inoltre, nel gruppo MA non sono state rilevate differenze di attività tra le scelte "facili" e quelle "difficili" mentre i soggetti di controllo esibivano un minore reclutamento neurale nelle scelte "facili" rispetto a quelle "difficili". Gli autori suggeriscono che questa apparente inefficienza dei processi decisionali a livello corticale possa essere in parte collegato alla marcata incapacità a differire la gratificazione in questa popolazione.

Figura 19 - Presentazione delle aree in cui è stato osservato un segnale significativamente maggiore nei blocchi di "scelte difficili" rispetto ai blocchi di "non scelta" nel gruppo di controllo rispetto agli utilizzatori di MA. Fonte: Monterosso JR et al., 2007.

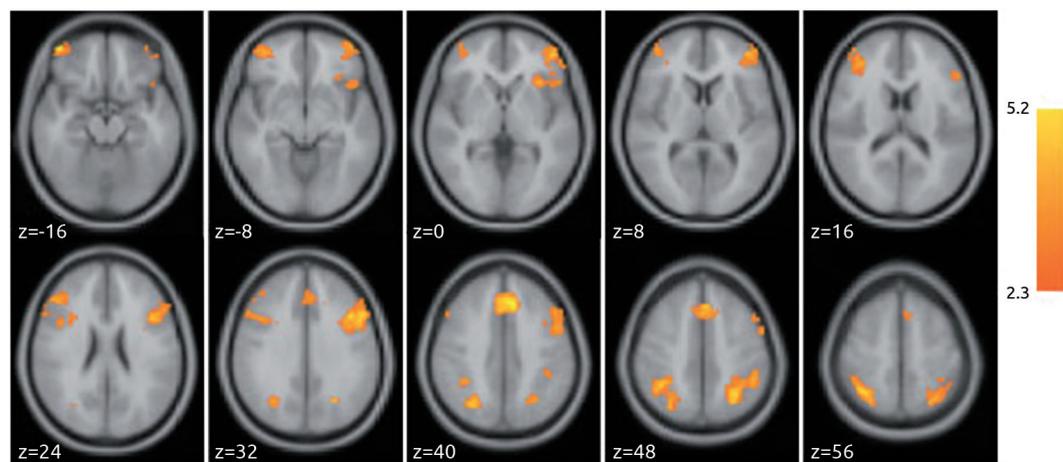
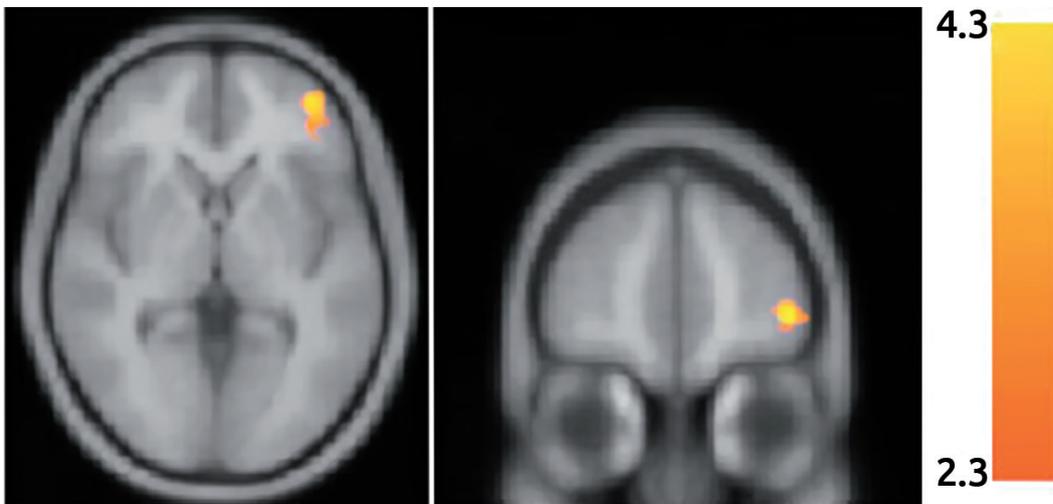


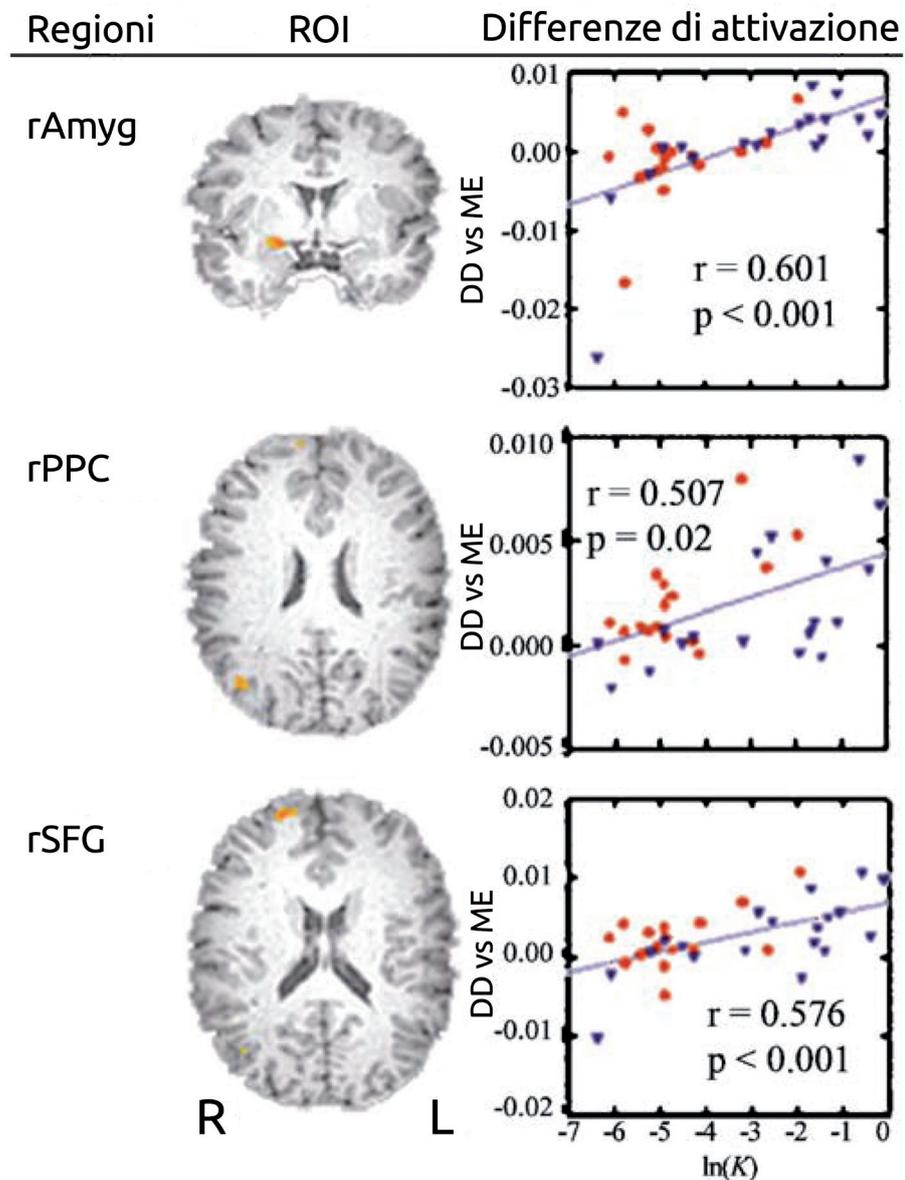
Figura 20 - Immagine radiologica di un cluster di attivazione sito nella corteccia prefrontale ventro-laterale (VLPFC) in cui un segnale più alto nelle "scelte difficili" era associato con minore differimento della gratificazione nei soggetti che utilizzavano MA. Fonte: Monterosso JR et al., 2007.



Anche Hoffmann e colleghi hanno misurato l'impulsività in un compito di differimento della gratificazione mentre monitoravano l'attività cerebrale in 19 soggetti con diagnosi di dipendenza da MA (34.8 ± 10.0 anni), e in 17 controlli sani (Hoffman WF et al., 2008). Partendo dai risultati di Monterosso e del suo gruppo che indicavano nei soggetti MA una maggiore propensione per le ricompense immediate, Hoffman ha ipotizzato una compromissione nel sistema cognitivo associata ad una maggiore funzionalità del sistema limbico-affettivo, i due sistemi preposti a mediare la scelta tra le piccole gratificazioni immediate e le più grosse ricompense differite. I dati comportamentali hanno rivelato che i soggetti con dipendenza da MA prendevano le decisioni più impulsivamente rispetto ai controlli e mostravano un'ipoattività nel precuneo bilaterale, nel caudato destro, nella corteccia cingolata anteriore (ACC) e nella corteccia prefrontale dorsolaterale. Il gruppo di controllo d'altra parte ha esibito in queste stesse zone un'attivazione molto maggiore durante le scelte "difficili". Questi risultati sono consistenti con la teoria secondo cui i sistemi cognitivi dorsali modulano le risposte neurali fornite dalle regioni ventrali. I pazienti dipendenti da MA, che preferiscono sensibilmente le piccole ricompense immediate rispetto a quelle più grandi ma posticipate nel tempo, attivano il sistema cognitivo dorsale per poter sopraffare questa loro attitudine.

Ipoattività
delle regioni
prefrontali nei
soggetti dipendenti
da MA

Figura 21 - Valori medi di attivazione nelle regioni d'interesse (sinistra) per i singoli soggetti. (punti rossi) controlli, (punti blu) soggetti MA. rAmyg= amigdala destra, rPPC= corteccia parietale posteriore destra, rSFG= giro frontale superiore destro. Fonte: Hoffman WF et al., 2008.



Alterazione funzionale nelle regioni critiche per la memoria verbale nei consumatori di MDMA

Vi sono numerose evidenze che l'uso di 3,4-metilenediossimetanfetamina (MDMA) alteri la memoria ed alcuni studi di morfometria hanno mostrato che nei consumatori di questa droga vi è una diminuzione della sostanza grigia nelle aree di Brodmann (BA) 18, 21 e 45, regioni con un ruolo critico nella memoria verbale (Cowan RL et al., 2003). Raj e i suoi collaboratori hanno effettuato uno studio di fMRI su 18 soggetti dipendenti da ecstasy mentre effettuavano un compito di memoria verbale semantica per verificare se si evidenziavano alterazioni nell'attivazione metabolica in queste zone (Raj V et al., 2010). Durante il riconoscimento semantico i soggetti con dipendenza da MDMA hanno mostrato effettivamente un minore cambiamento nel segnale BOLD nelle aree di Brodmann 9, 18 e 21/22 nell'emisfero sinistro. Queste aree in particolare mediano la memoria verbale, e questo potrebbe, in parte, spiegare i deficit di memoria osservata in questo tipo di pazienti.

Figura 22 - (Sopra) Proiezioni nei 3 assi che dimostrano le regioni di ridotto spessore nella sostanza grigia nei soggetti che usano MDMA rispetto ai controlli. P: posteriore, R: destra. A: anteriore. BA: area di Brodmann. (Sotto) Sezioni laterale e ventrale che mostrano la riduzione nella concentrazione della sostanza bianca negli utilizzatori di MDMA, sovrapposte ad un cervello standard (in rosso la soglia di significatività). Fonte: Cowan RL et al., 2003.

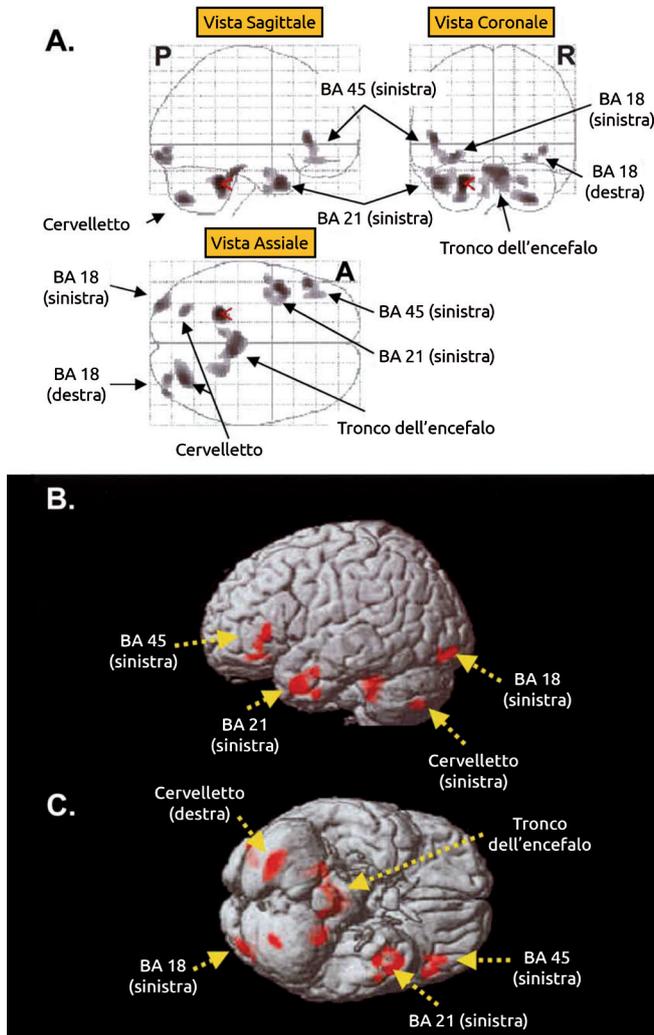
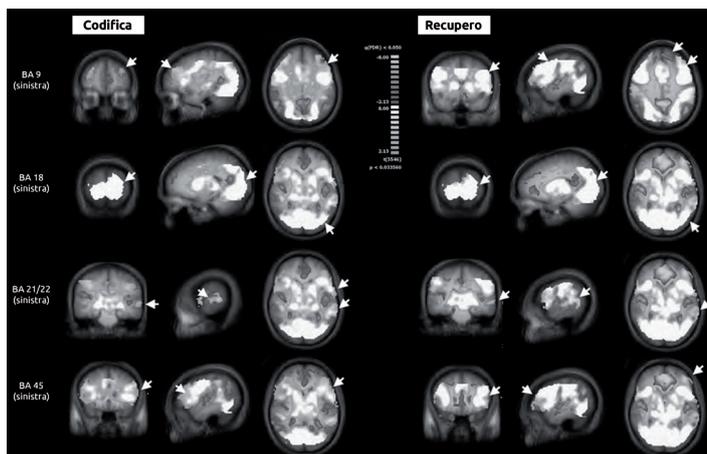


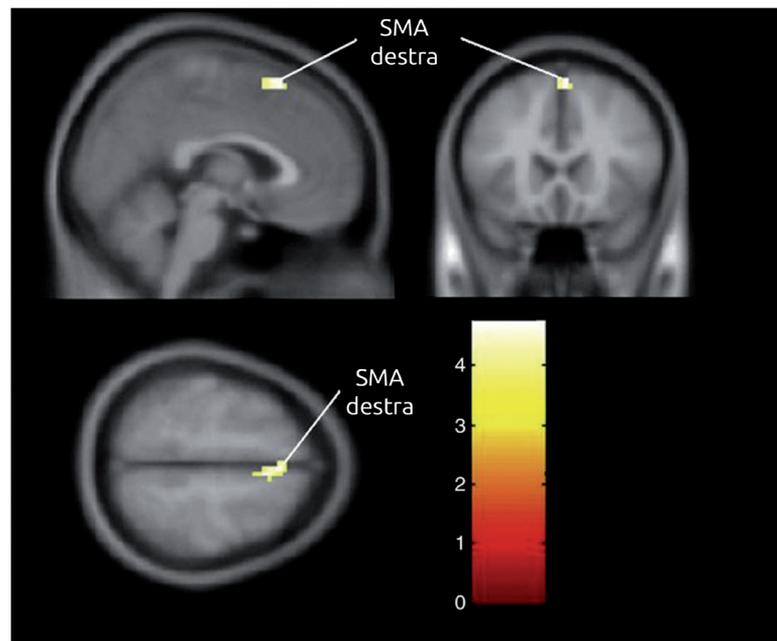
Figura 23 - Attivazione cerebrale durante la codifica ed il recupero di parole. Le frecce indicano l'attivazione regionale nelle aree di Brodmann (BA) 9, 18, 21/22 e 45. Il bianco più intenso indica una maggiore attivazione durante il compito. Fonte: Raj V et al., 2010.



Alterazioni nei processi motori correlate all'uso di MDMA

Un altro recente studio ha utilizzato la risonanza magnetica funzionale ad alto campo (3.0 Tesla) per analizzare le variazioni nell'attivazione cerebrale durante un compito motorio di reazione attraverso digitazione in 14 consumatori di MDMA di età compresa tra i 18 ed i 35 anni, e in 10 controlli sani (Karageorgiou J et al. 2009). Gli autori hanno riscontrato, nei soggetti sperimentali, una maggiore attivazione funzionale nell'area motoria supplementare (SMA) rispetto al gruppo di controllo, nonostante non vi fossero differenze significative tra i 2 gruppi nei tempi di reazione. La maggiore attivazione correlava inoltre con gli anni di utilizzo della sostanza, suggerendo, secondo gli autori, che l'uso di ecstasy potrebbe indurre alterazioni secondarie nei processi motori, attraverso il circuito gangliare-talamo-corticale.

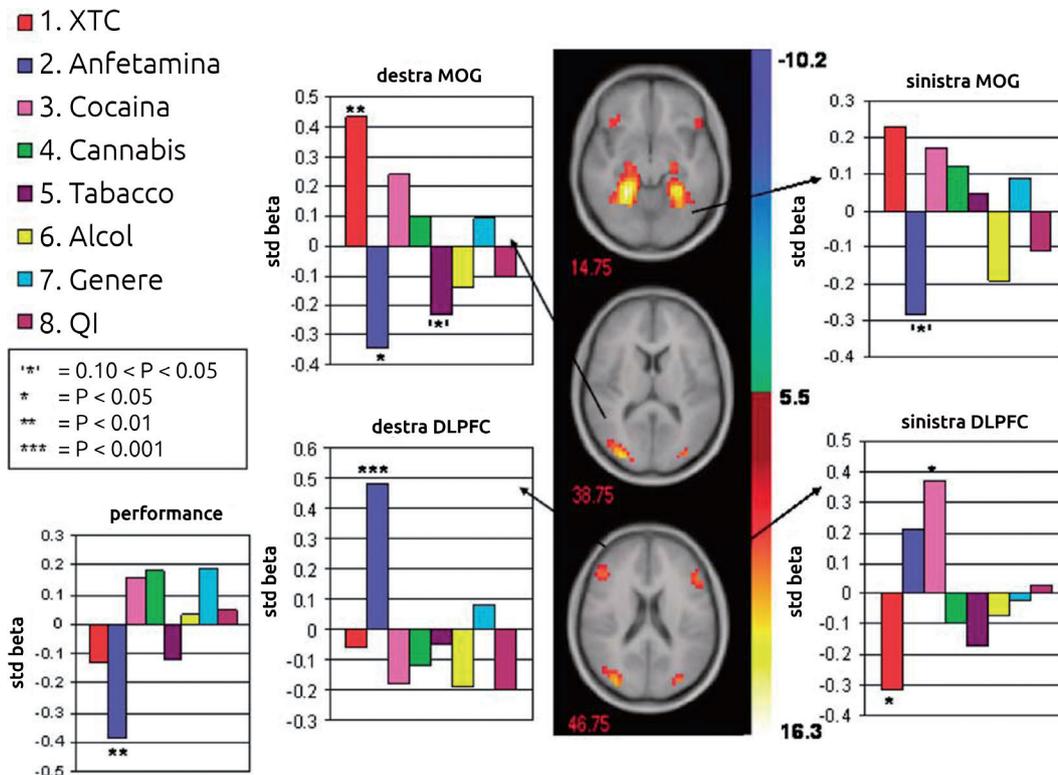
Figura 24 - Differenze tra gruppi (Utilizzatori di MDMA-Controlli) di attivazione durante il task motorio nell'area supplementare motoria destra (SMA). Fonte: Karageorgiou J et al., 2009.



L'MDMA altera i processi di apprendimento associativo

In un interessante studio di Jager e colleghi gli autori hanno indagato gli effetti specifici dell'ecstasy sulla working memory, sull'attenzione e sulla memoria associativa, utilizzando la risonanza magnetica funzionale e cercando di dissociare gli effetti causati dalle altre droghe (Jager G et al., 2008). La maggiore criticità nello studio dei soggetti che fanno uso di MDMA e di metanfetamine è che essi sono quasi sempre poliassuntori, quindi i risultati possono essere soggetti a molti fattori confondenti. Il campione includeva 33 utilizzatori di ecstasy (una media di 322 pasticche assunte nel corso della vita) ai quali sono state testate le funzioni neuropsicologiche nei 3 domini cognitivi per mezzo di test specifici. Gli effetti dell'uso di ecstasy sono stati rilevati indipendentemente da quelli delle altre sostanze e sono stati analizzati separatamente mediante regressione multipla. L'analisi statistica ha mostrato che l'uso di ecstasy e di metanfetamine altera significativamente l'attività cerebrale legata all'apprendimento associativo, anche se in modo diverso, a causa dei diversi sistemi neurotrasmettitoriali su cui queste due droghe agiscono principalmente, quello serotoninergico per l'ecstasy e quello dopaminergico per le metanfetamine.

Figura 25 - Quadro d'insieme dei risultati dell'analisi di regressione multipla. I valori sulle assi verticali riflettono la forza e la direzione dell'associazione tra l'uso della droga e l'intensità dell'attività in una data regione cerebrale. Le barre colorate sull'asse orizzontale rappresentano le diverse droghe (vedi legenda) Abbreviazioni: L-PHR regione paraippocampale sinistra, L-DLPFC corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra, R-DLPFC corteccia prefrontale dorsolaterale destra, R-MOG giro medio occipitale destro. Le sezioni sono in coordinate radiologiche (il lato sinistro è l'emisfero destro e viceversa) Fonte: Jager G et al., 2008.



5. Tomografia a Emissione di Positroni (PET)

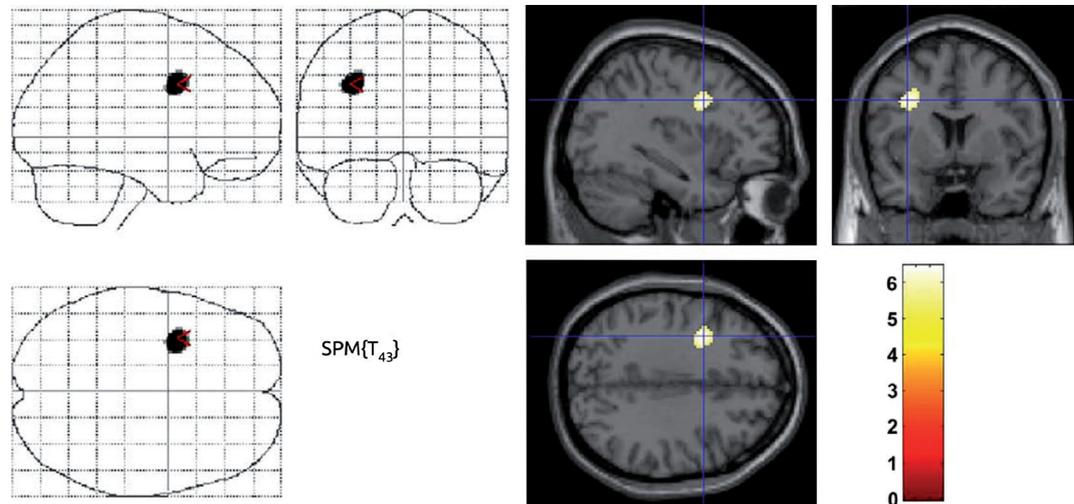
La PET può essere utilizzata per esaminare il funzionamento dopaminergico, comprese le proprietà di legame recettoriale ed il funzionamento dei trasportatori della dopamina (DAT), il funzionamento serotoninergico ed il metabolismo del glucosio in individui con storia di metanfetamine. Gli studi preclinici suggeriscono che l'MA produca profondi danni alle cellule dopaminergiche (Preston KL et al., 1985) e serotoninergiche (Ricaurte GA et al. 1980, 1994).

Kim e colleghi hanno indagato, in uno studio PET, la funzionalità della corteccia frontale in 24 pazienti dipendenti da metanfetamina e in 21 controlli di pari età (Kim YT et al., 2009). La scansione PET è stata effettuata sia in stato di riposo (paradigma resting state) che durante l'esecuzione di un compito per le funzioni esecutive (Wisconsin Card Sorting Test). Dal punto di vista comportamentale i soggetti dipendenti da MA ottenevano punteggi più bassi al WCST rispetto ai controlli, commettendo molti più errori perseverativi ed errori totali. I risultati della PET hanno mostrato un ipometabolismo del glucosio nella sostanza bianca frontale sinistra inferiore nei soggetti in astinenza da MA, che correlava con la dose cumulativa di metanfetamina assunta durante la vita, alterazione metabolica che può esse-

Alterazioni funzionali nelle regioni frontali associate all'uso di MA

re associata ai deficit riscontrati nelle funzioni esecutive.

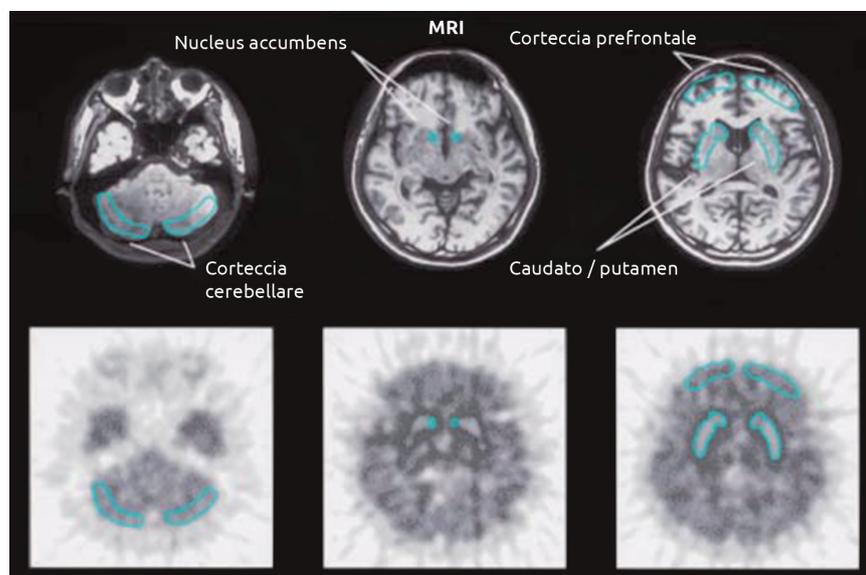
Figura 26 - L'analisi PET ha rivelato un significativo ipo-metabolismo nella sostanza bianca inferiore sinistra nei pazienti dipendenti da metanfetamina rispetto ai controlli. (Sinistra) Proiezione trasparente, (Destra) Vista in sezioni su un template standard. Fonte: Kim YT et al., 2009.



Alterazioni
del sistema
dopaminergico
associate all'uso
di MA

Una quantità notevole di studi ha riportato una severa deplezione di dopamina nei cervelli degli utilizzatori cronici di MA. Iyo e colleghi, hanno esaminato le alterazioni neurochimiche e metaboliche in 11 soggetti dipendenti da MA ed in 9 controlli che non utilizzavano sostanze (Iyo M et al., 2004). Nonostante non siano state trovate differenze significative tra i due gruppi nella densità dei recettori D2 per la dopamina nello striato, tuttavia è risultata molto più bassa la densità dei trasportatori della dopamina (DAT) nel nucleo accumbens, nel caudato e nel putamen del gruppo MA. È interessante notare che questa riduzione risultava significativamente correlata con gli anni di utilizzo della metanfetamina.

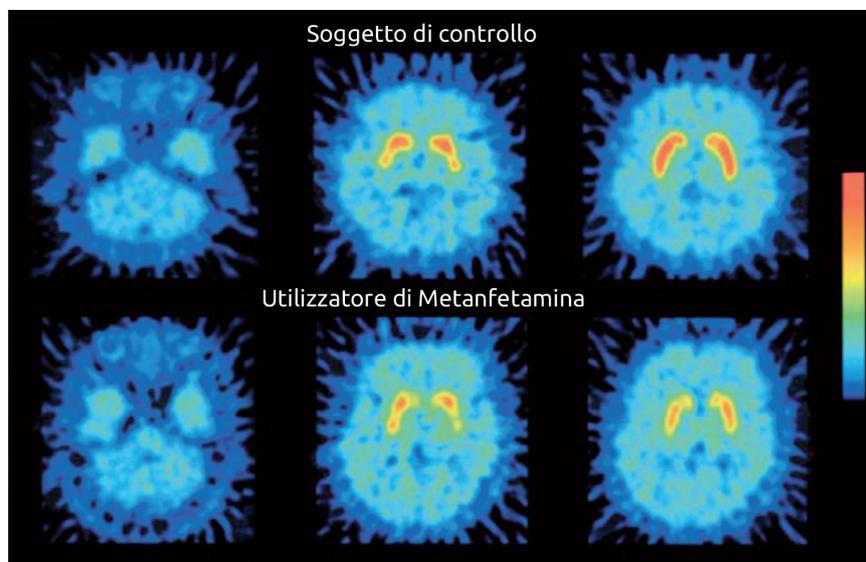
Figura 27 - Regioni cerebrali d'interesse per uno studio PET di 11 soggetti dipendenti da metanfetamina e 9 soggetti di controllo. Le regioni d'interesse (ROI) sono mostrate bilateralmente su immagini di risonanza magnetica MRI e PET. Fonte: Iyo M et al., 2004.



Uno studio PET di Sekine e colleghi (Sekine Y et al., 2001) ha indagato approfonditamente la densità dei trasportatori della dopamina (DAT) nella corteccia prefrontale, nel nucleo accumbens, nel caudato e nel putamen in 11 soggetti maschi dipendenti da MA secondo il DSM IV ed in 9 soggetti di controllo. I ricercatori hanno trovato, iniettando un radioligando specifico, una densità molto minore dei trasportatori per la dopamina in tutte queste regioni nei soggetti MA rispetto ai controlli. La diminuzione dei trasportatori per la dopamina correlava con l'intensità dei sintomi psicotici e con gli anni di utilizzo di sostanza. Secondo gli autori questi risultati potrebbero provare che un uso più lungo di metanfetamine potrebbe provocare una perdita dei trasportatori di dopamina nel cervello, a cui potrebbero essere attribuiti i sintomi psichiatrici persistenti in molti utilizzatori di metanfetamina.

Diminuzione della densità dei trasportatori della dopamina (DAT) associata all'uso di MA

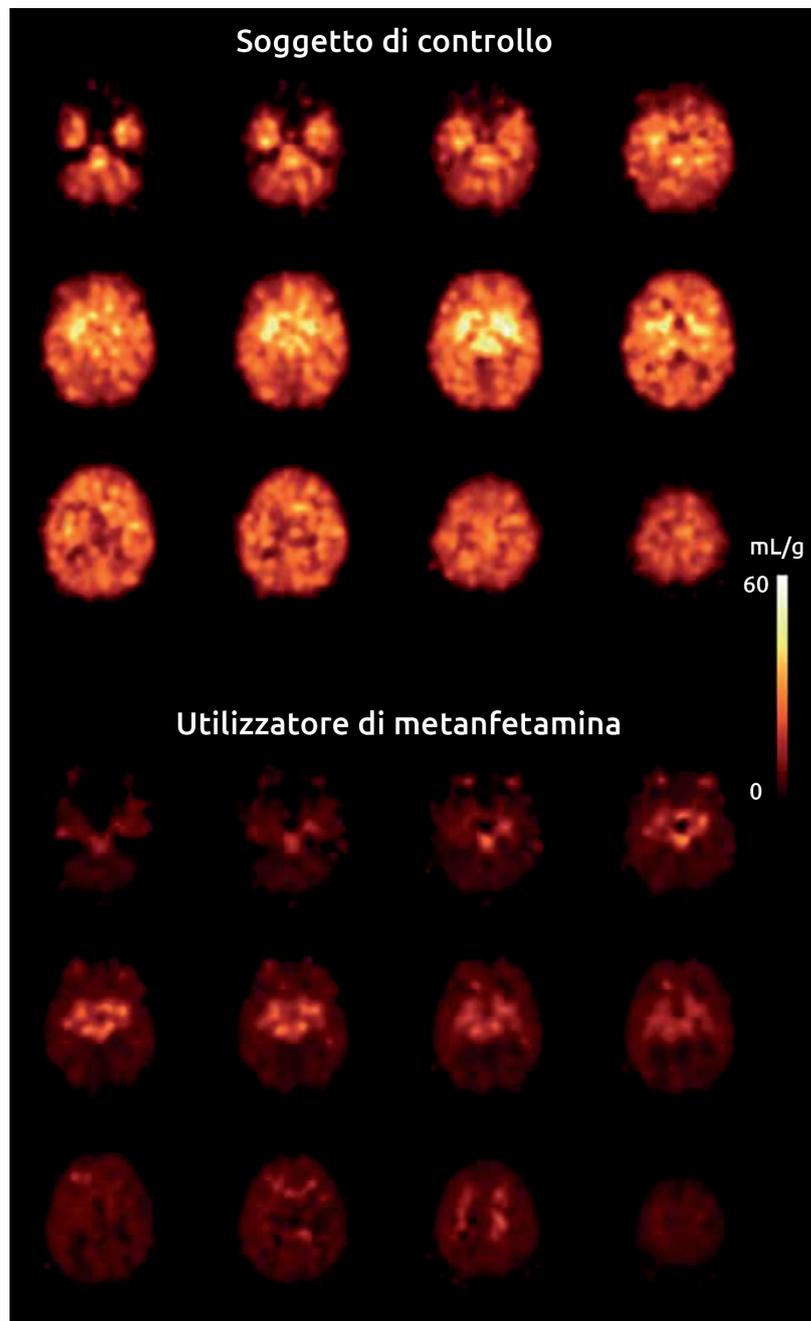
Figura 28 - Immagini PET di un soggetto di controllo rappresentativo e di un paziente dipendente da metanfetamina ricostruite dopo 60 minuti dall'iniezione del un tracciante ([¹¹C]WIN-35,428). I livelli di radioattività nel nucleo accumbens, nel caudato e nel putamen erano significativamente minori negli utilizzatori di metanfetamina rispetto ai controlli. Fonte: Sekine Y et al., 2001.



Pochi studi hanno utilizzato la PET per indagare gli effetti a lungo termine dell'uso di metanfetamina sul sistema serotonergico negli umani. Sekine e colleghi hanno trovato una diminuzione del trasportatore presinaptico per la serotonina (SERT) nel mesencefalo, nel talamo, nel caudato, nel putamen e nella corteccia orbitofrontale di soggetti in astinenza da MA, rispetto ai controlli sani. Questo decremento correlava con gli anni di utilizzo della sostanza e non aveva invece correlazione alcuna con il periodo di astinenza (che poteva durare da 6 mesi a 5 anni) (Sekine Y et al., 2006).

Alterazioni del sistema serotonergico associate all'uso di MA

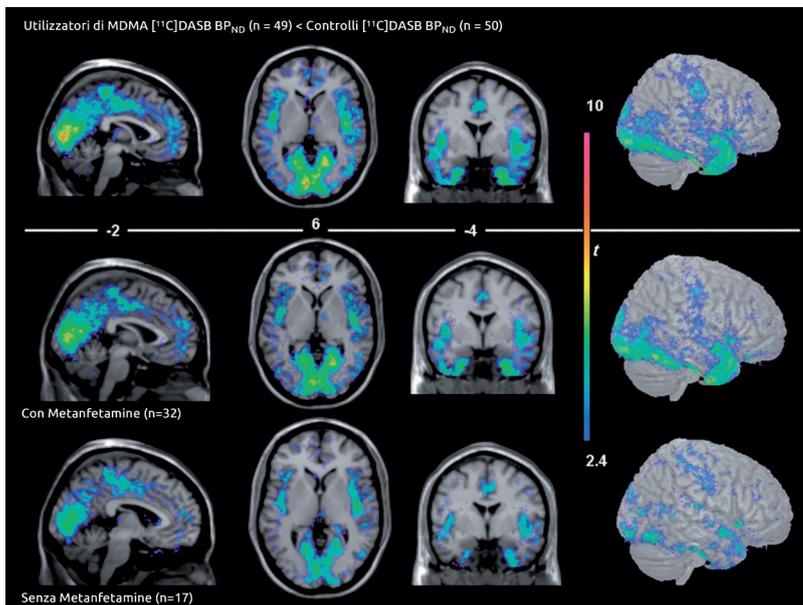
Figura 29 - Immagine voxel-based morphometry della distribuzione del trasportatore presinaptico per la serotonina in un soggetto di controllo e su un utilizzatore di metanfetamina. La densità nel cervello del soggetto dipendente è molto minore rispetto a quella del soggetto sano. Fonte: Sekine Y et al., 2006.



Alterazioni
del sistema
serotonergico
associate all'uso di
MDMA

Anche nei soggetti dipendenti da ecstasy Kish SJ e colleghi (2010) hanno indagato la densità di trasportatori della serotonina (SERT) in alcune zone d'interesse del cervello, utilizzando un radiollegando specifico ($[^{11}\text{C}]\text{DASB BPND}$). Misurando la densità dei trasportatori presinaptici per la serotonina in 49 utilizzatori cronici di ecstasy dopo breve astinenza, gli autori hanno misurato, rispetto ai 50 controlli, una significativa riduzione su tutta la corteccia cerebrale e nell'ippocampo. Questa diminuzione correlava con gli anni di utilizzo di sostanza e, di nuovo, non sembrava recedere dopo il periodo di astinenza.

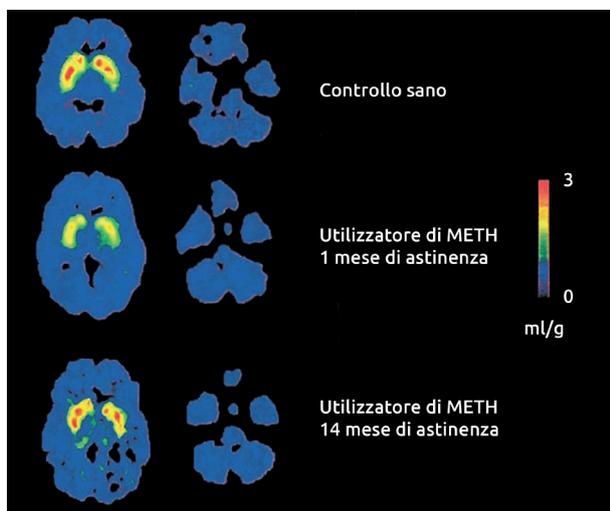
Figura 30 - Mappa statistica che mostra una ridotta quantità di [11C]DASB BPND corticale e ippocampale negli utilizzatori di ecstasy. Alcuni dei pazienti che facevano uso anche di metanfetamina hanno mostrato livelli ancora più bassi del trasportatore per la serotonina. Fonte Kish SJ et al., 2010.



Questo pattern di mancato recupero dopo astinenza sembra non essere replicato dai trasportatori cerebrali della dopamina (DAT). Infatti, in un importante studio PET longitudinale su consumatori di metanfetamine (Volkow ND et al., 2001), gli autori hanno esaminato la riduzione del trasportatore DAT nello striato di 5 utilizzatori di MA che erano stati testati dopo un breve periodo di astinenza (meno di 6 mesi) e poi di nuovo dopo che essi avevano protratto l'astinenza più a lungo (12-17 mesi). I ricercatori hanno misurato un sostanziale incremento nei trasportatori per la dopamina a seguito di un periodo di astinenza di un anno o più, suggerendo che l'astinenza prolungata potrebbe rendere reversibili alcune delle alterazioni indotte dalla metanfetamina sul sistema dopaminergico cerebrale.

Parziale reversibilità delle alterazioni ai trasportatori della dopamina (DAT) dopo astinenza prolungata

Figura 31 - Immagini PET della distribuzione del radiolegando specifico per i trasportatori della dopamina [11C] d-threomethylphenidate, nel cervello di un soggetto di controllo e di un utilizzatore di metanfetamina. Le valutazioni sono state fatte 2 volte, durante breve astinenza e dopo astinenza protratta nel tempo. Da notare il significativo aumento nella disponibilità di legame nello striato del consumatore di metanfetamina dopo astinenza prolungata. Fonte: Volkow ND et al., 2001.



6. Conclusioni

La principale criticità nello studio dei danni e dei meccanismi teratogeni apportati dalle metanfetamine e dai suoi derivati al cervello risiede nel fatto che la maggior parte dei soggetti che usano MA sono di fatto policonsumatori, che utilizzano abitualmente altre sostanze. Tutti gli approcci di neuroimaging sono quindi critici per comprendere a pieno i potenti effetti neurotossici delle metanfetamine sul cervello umano e, attraverso l'elaborazione statistica, per poter isolare gli effetti imputabili direttamente a queste sostanze. In alcuni casi sembra che la funzionalità neurale abbia la capacità di recuperare a seguito di una prolungata astinenza (Salo et al., 2011; Volkow et al., 2001; Wang et al., 2004; Nordahl et al., 2005; Kim et al., 2006; Ernst e Chang, 2008). Questo potrebbe in parte essere dovuto al fatto che, nonostante le MA siano particolarmente dannose per i processi assionali, potrebbero risparmiare il corpo cellulare (Fowler et al., 2008). Questi risultati che collegano lunghi periodi di astinenza a miglioramenti nella funzionalità cerebrali sono stati estesi anche alle capacità cognitive (Simon et al., 2010; Salo et al., 2009).

Bibliografia

1. Alicata D, Chang L, Cloak C, Abe K, Ernst T (2009) Higher diffusion in striatum and lower fractional anisotropy in white matter of methamphetamine users. *Psychiatry Res* 174:1–8.
2. Auer, J., Berent, R., Weber, T., Lassnig, E., & Eber, B. (2002). Subarachnoid haemorrhage with "Ecstasy" abuse in a young adult. *Neurol Sci*.
3. Chang L, Cloak C, Patterson K, Grob C, Miller EN, Ernst T (2005) Enlarged striatum in abstinent methamphetamine abusers: a possible compensatory response. *Biol Psychiatry* 57:967–974.
4. Chung A, Lyoo IK, Kim SJ, Hwang J, Bae SC, Sung YH, Sim ME, Song IC, Kim J, Chang KH, Renshaw PF (2007) Decreased frontal white-matter integrity in abstinent methamphetamine abusers. *Int J Neuropsychopharmacol* 10:765–775.
5. Costa, A., & Caltagirone, C. (2009). *Malattia di Parkinson e parkinsonismi: La prospettiva delle neuroscienze cognitive*. Springer.
6. Di Iorio, C., Watkins, T., Dietrich, M., & Cao, A. (2011). Evidence for Chronically Altered Serotonin Function in the Cerebral Cortex of Female 3,4-Methylenedioxymethamphetamine Polydrug Users. *ARCH GEN PSYCHIATRY*.
7. Ernst T, Chang L (2008) Adaptation of brain glutamate plus glutamine during abstinence from chronic methamphetamine use. *J NeuroimmunePharmacol* 3:165–172.
8. Fowler JS, Volkow ND, Logan J, Alexoff D, Telang F, Wang GJ, Wong C, Ma Y, Kriplani A, Pradhan K, Schlyer D, Jayne M, Hubbard B, Carter P, Warner D, King P, Shea C, Xu Y, Muench L, Apelskog K (2008) Fast uptake and long-lasting binding of methamphetamine in the human brain: comparison with cocaine. *Neuroimage* 43:756–763.
9. Hoffman WF, Schwartz DL, Huckans MS, McFarland BH, Meiri G, Stevens AA, Mitchell SH (2008) Cortical activation during delay discounting in abstinent methamphetamine dependent individuals. *Psychopharmacology (Berl)* 201:183–193.
10. Hua-Shan Liu , Ming-Chung Chou , Hsiao-Wen Chung , Nai-Yu Cho , Shih-Wei Chiang , Chao-Ying Wang , Hung-Wen Kao , Guo-Shu Huang , Cheng-Yu Chen (2011) Potential Long-term Effects of MDMA on the Basal Ganglia–Thalamocortical Circuit: A Proton MR Spectroscopy and Diffusion-Tensor Imaging Study. *Radiology: Volume 260: Number 2*.
11. Iyo M, Sekine Y, Mori N (2004) Neuromechanism of developing methamphetamine psychosis: a neuroimaging study. *Ann N Y AcadSci* 1025:288–295.
12. Jernigan, T., Gamst, A., Archibald, S., & Fennema-Notestine, C. (2005). Effects of methamphetamine dependence and HIV infection on cerebral morphology. *American Journal of Psychiatry*, 1461–72.
13. Jager G, de Win M, van der Tweel I, et al. Assessment of Cognitive Brain Function in Ecstasy Users and Contributions of Other Drugs of Abuse: Results from an fMRI Study. *Neuropsychopharmacology* (2008) 33, 247–258.
14. Karageorgiou J, Dietrich MS, Charboneau EJ, Woodward ND, Blackford JU, Salomon RM, Cowan RL (2009). Prior MDMA (Ecstasy) use is associated with increased basal ganglia–thalamocortical circuit activation during motor task performance in humans: An fMRI study. *NeuroImage* 46 (2009) 817–826
15. Kim SJ, Lyoo IK, Hwang J, Chung A, Hoon Sung Y, Kim J, Kwon DH, Chang KH, Renshaw PF (2006) Prefrontal grey-matter changes in short-term and long-term abstinent methamphetamine abusers. *Int J Neuropsychopharmacol* 9:221–228.
16. Kim YT, Kwon DH, Chang Y (2011) Impairments of facial emotion recognition and theory of mind in methamphetamine abusers. *Psychiatry Res* 186:80–84.
17. Kish, S.J., Lerch, J., Furukawa, Y., Tong, J., Mc Cluskey, T., Wilkins, D., Houle, S., Meyer, J., Mundo, E., Wilson, A.A., Rusjan, P.M., Saint-Cyr, J.A., Guttman, M., Collins, D.L., Shapiro, C., Warsh, J.J., Boileau, I., 2010. Decreased

- sed cerebral cortical serotonin transporter binding in ecstasy users: a positron emission tomography/[¹¹C] DASB and structural brain imaging study. *Brain* 133, 1779–1797.
18. Leland DS, Arce E, Miller DA, Paulus MP (2008) Anterior cingulate cortex and benefit of predictive cueing on response inhibition in stimulant dependent individuals. *Biol Psychiatry* 63:184–190
 19. Melega, W. P., Quintana, J., Raleigh, M. J., Stout, D. B., Yu, D. C., Lin, K. P., . . . Phelps, M. E. (1996). 6-[¹⁸F] fluoro-L-DOPA-PET studies show partial reversibility of long-term effects of chronic amphetamine in monkeys. *Synapse*, 22:63–69.
 20. Monterosso JR, Ainslie G, Xu J, Cordova X, Domier CP, London ED (2007) Frontoparietal cortical activity of methamphetamine-dependent and comparison subjects performing a delay discounting task. *Hum Brain Mapp* 28:383–393.
 21. Nordahl TE, Salo R, Natsuaki Y, Galloway GP, Waters C, Moore CD, Kile S, Buonocore MH (2005) Methamphetamine users in sustained abstinence: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Arch Gen Psychiatry* 62:444–452.
 22. Oh JS, Lyoo IK, Sung YH, Hwang J, Kim J, Chung A, Park KS, Kim SJ, Renshaw PF, Song IC (2005) Shape changes of the corpus callosum in abstinent methamphetamine users. *NeurosciLett* 384:76–81.
 23. O’Hearn, E., Battaglia, G., De Souza, E. B., Kuhar, M. J., & Molliver, M. E. (1988). Methylenedioxyamphetamine (MDA) and methylenedioxymethamphetamine (MDMA) cause selective ablation of serotonergic axon terminals in forebrain: immunocytochemical evidence for neurotoxicity. *J Neurosci*, 8:2788–2803.
 24. Paulus MP, Hozack NE, Zauscher BE, Frank L, Brown GG, Braff DL, Schuckit MA (2002) Behavioral and functional neuroimaging evidence for prefrontal dysfunction in methamphetamine-dependent subjects. *Neuropsychopharmacology* 26:53–63.
 25. Payer DE, Lieberman MD, London ED (2011) Neural correlates of affect Processing and aggression in methamphetamine dependence. *Arch Gen Psychiatry* 68:271–282.
 26. Quinton, M. S., & Yamamoto, B. K. (2006). Causes and consequences of methamphetamine and MDMA toxicity. *Aaps J*, 8:E337–E347.
 27. V. Raj, HC Liang, ND Woodward, AL Bauernfeind, J. Lee, MS Dietrich, S. Park and RL Cowan. MDMA (ecstasy) use is associated with reduced BOLD signal change during semantic recognition in abstinent human polydrug users: a preliminary fMRI study. *J Psychopharmacol* 2010 24:187.
 28. 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 Res*, 193:153–163.
 29. Ricaurte, G. A., Seiden, L. S., & Schuster, C. R. (1984). Further evidence that amphetamines produce longlasting dopamine neurochemical deficits by destroying dopamine nerve fibers. *Brain Res*, 303:359–364.
 30. Salo R, Buonocore MH, Leamon M, Natsuaki Y, Waters C, Moore CD, Galloway GP, Nordahl TE (2011a) Extended findings of brain metabolite normalization in MA-dependent subjects across sustained abstinence: a proton MRS study. *Drug Alcohol Depend* 113:133–138.
 31. Salo R, Nordahl TE, Buonocore MH, Natsuaki Y, Waters C, Moore CD, Galloway GP, LeamonMH (2009) Cognitive control and white matter callosal microstructure in methamphetamine-dependent subjects: a diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry* 65:122–128.
 32. Salo R, Nordahl TE, Galloway GP, Moore CD, Waters C, LeamonMH(2009b) Drug abstinence and cognitive control in methamphetamine-dependent individuals. *J Subst Abuse Treat* 37:292–297.
 33. Schwartz DL, Mitchell AD, Lahna DL, Luber HS, Huckans MS, Mitchell SH, Hoffman WF (2010) Global and local morphometric differences in recently abstinent methamphetamine dependent individuals. *Neuroimage* 50:1392–1401.
 34. Sekine Y, Ouchi Y, Takei N, Yoshikawa E, Nakamura K, Futatsubashi M, Okada H, Minabe Y, Suzuki K, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Tsukada H, Iyo M, Mori N (2006) Brain serotonin transporter density and aggression in abstinent methamphetamine abusers. *Arch Gen Psychiatry* 63:90–100.
 35. Simon SL, Dean AC, Cordova X, Monterosso JR, London ED (2010) Methamphetamine dependence and neuropsychological functioning: evaluating change during early abstinence. *J Stud Alcohol Drugs* 71:335–344.
 36. Sung YH, Cho SC, Hwang J, Kim SJ, Kim H, Bae S, Kim N, Chang KH, Daniels M, Renshaw PF, Lyoo IK (2007). Relationship between N-acetyl-aspartate in gray and white matter of abstinent methamphetamine abusers and their history of drug abuse: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Drug Alcohol Depend* 88:28–35.
 38. Taylor MJ, Schweinsburg BC, Alhassoon OM, Gongvatana A, Brown GG, Young-Casey C, Letendre SL, Grant I (2007) Effects of human immunodeficiency virus and methamphetamine on cerebral metabolites measured with magnetic resonance spectroscopy. *J Neurovirol* 13:150–159.
 39. Thompson PM, Hayashi KM, Simon SL, Geaga JA, Hong MS, Sui Y, Lee JY, Toga AW, Ling W, London ED (2004) Structural abnormalities in the brains of human subjects who use methamphetamine. *J Neurosci* 24:6028–6036.
 40. Volkow, N. D., Chang, L., Wang, G. J., Fowler, J. S., Franceschi, D., & Sedler, S. (2001). Loss of Dopamine Transporters in Methamphetamine Abusers Recovers with Protracted Abstinence. *The Journal of Neuroscience*, 9414–9418.
 41. 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.
 42. Wang GJ, Volkow ND, Chang L, Miller E, Sedler M, Hitzemann R, Zhu W, Logan J, Ma Y, Fowler JS (2004) Partial recovery of brain metabolism in methamphetamine abusers after protracted abstinence. *Am J Psychiatry* 161:242–248.
 43. Zhou, F. C., & Bledsoe, S. (1996). Methamphetamine causes rapid varicosity, perforation and definitive degeneration of serotonin fibers: an immunocytochemical study of serotonin transporter. *Neuroscience-Net*, 1–17.

