

## 2.4.2 Evidenze delle alterazioni cerebrali in consumatori adolescenti di metanfetamina e suoi derivati

Giuseppe Cuoghi<sup>1</sup>, Franco Alessandrini<sup>2</sup>, Giada Zoccatelli<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Unità di Neuroscienze, Dipartimento delle Dipendenze, ULSS 20 Verona

<sup>2</sup> Servizio di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

### 1. Introduzione

La metanfetamina (MA) ed i suoi derivati (Ecstasy) sono tra le droghe che hanno avuto più rapida diffusione a livello mondiale negli ultimi anni, dal momento che costano relativamente poco e possono essere prodotte in casa con materiali legali e facilmente reperibili. Gli effetti di queste sostanze sulla prestanza fisica e sull'attenzione, così come la loro capacità di sopprimere l'appetito, provocando un calo ponderale, risultano particolarmente attraenti per gli adolescenti e per i giovani adulti (Iritani B. et al. 2007). Secondo l'ultimo rapporto UNODC (2011), stimolanti come anfetamine, metanfetamine ed ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine, MDMA), sono le seconde sostanze stupefacenti più usate nel mondo dopo la cannabis. I dati relativi ai sequestri e la scoperta di laboratori clandestini mostrano un settore in rapida crescita mentre per eroina, cocaina e cannabis gli stessi indicatori sono sostanzialmente stabili. La produzione e l'uso di queste sostanze è una questione globale; in Europa molti Stati hanno segnalato l'aumento dell'uso e della produzione di metanfetamine, in Africa occidentale sono stati scoperti numerosi laboratori clandestini, nel Sud-Est asiatico il numero di laboratori chiusi è salito da 288 nel 2008 a 458 nel 2009 ed il numero di pillole di metanfetamina sequestrate nella stessa area è balzato dai 32 milioni nel 2008 a 133 milioni nel 2010. Negli Stati Uniti il 6,2% degli studenti delle scuole superiori ne dichiara un uso più o meno frequente (Reneman L. et al., 2001; 2006). In Italia, il consumo di metanfetamine, comunque inferiore ai consumi di cocaina e cannabis, evidenzia un aumento crescente dal 2005 al 2010 ed il maggior consumo si registra tra gli studenti diciannovenni (Relazione annuale al Parlamento 2011). Gli adolescenti che utilizzano metanfetamine ed ecstasy corrono il rischio di andare incontro soprattutto a sintomi di psicosi (McKetin R. et al., 2006; King G. et al., 2010) e mostrano prestazioni deficitarie nei test per le funzioni esecutive. Tuttavia, si sa ancora relativamente poco sugli effetti della metanfetamina sul cervello in via di sviluppo di ragazzi e adolescenti, anche se dai dati disponibili emergono marcate alterazioni sia strutturali che funzionali. Di seguito se ne riportano i principali studi.

### 2. Alterazioni cerebrali derivanti dal consumo di metanfetamine

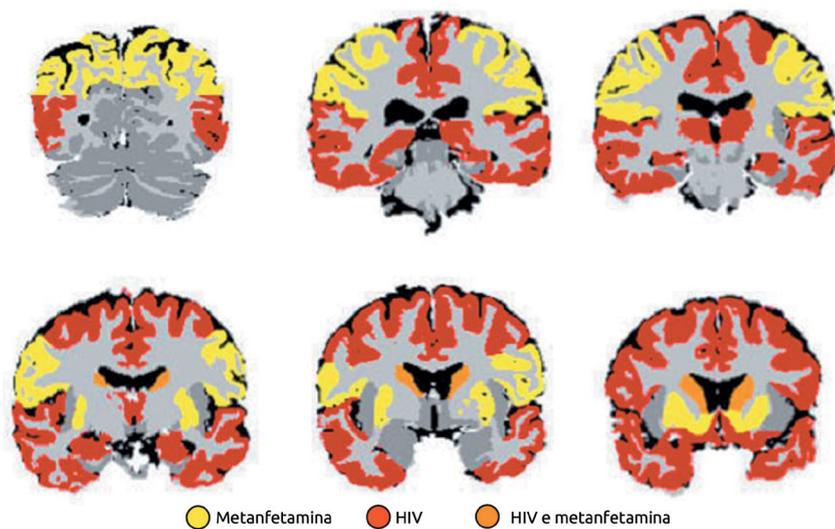
Jernigan e colleghi hanno individuato alterazioni cerebrali nei soggetti dipendenti da MA simili a quelle riscontrate nei pazienti affetti da HIV. I ricercatori hanno effettuato uno studio di risonanza magnetica morfometrica su un gruppo di 21 giovani utilizzatori di MA di età compresa tra i 20 ed i 30 anni. Il primo dei tre gruppi era costituito da 30 soggetti sani,

Alterazioni  
nel cervello  
di adolescenti  
dipendenti da  
MA simili a quelle  
riscontrate nei  
soggetti con HIV

il secondo gruppo da 30 soggetti positivi all'HIV ed il terzo da 22 soggetti sieropositivi e dipendenti da metanfetamine. Tutti i gruppi erano confrontabili per età, genere ed educazione (Jernigan T. et al., 2005).

La dipendenza da metanfetamina era associata con volumi maggiori dei gangli della base e della corteccia parietale e, in particolare, gli autori hanno potuto riscontrare che questi soggetti possedevano un nucleus accumbens di dimensioni simili a quello di bambini sani di non più di 10-15 anni. Dal momento che questi pazienti avevano iniziato ad usare regolarmente MA durante la prima adolescenza, essa potrebbe aver alterato i normali processi evolutivi causando demielinizzazione e perdita di volume nelle strutture striatali (Sowell E et al., 2002).

Figura 1 - Variazioni di volume cerebrale associate all'uso di MA, all'HIV e ad entrambe le condizioni. Fonte: Jernigan T et al., 2005.



Studi longitudinali su adolescenti confermano minore spessore corticale associato all'uso di MA

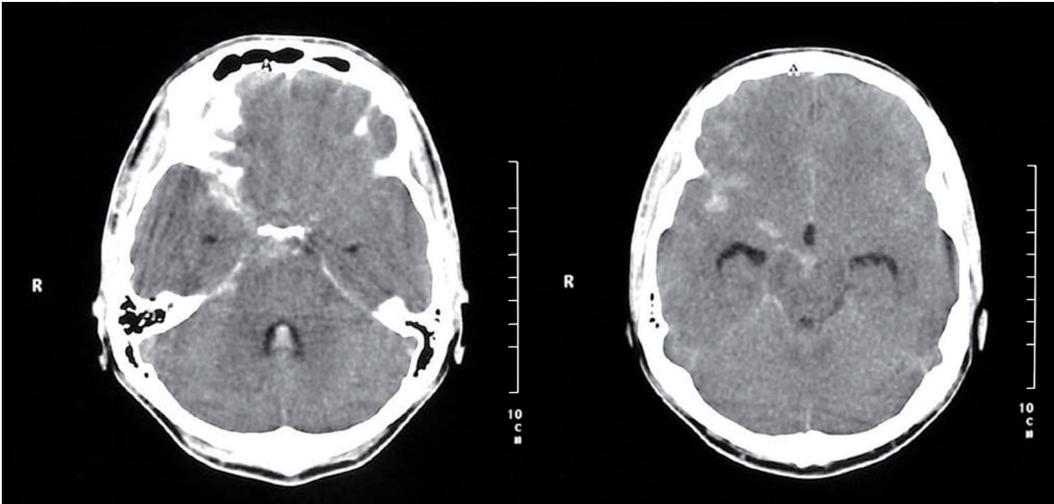
Secondo Renshaw e colleghi l'esposizione alla MA in adolescenza potrebbe compromettere i normali processi maturativi ed il pruning soprattutto nelle zone della corteccia prefrontale, in relazione ai tempi di esposizione alla sostanza. Una conferma di questa neurotossicità indotta dalle metanfetamine sul cervello in via di sviluppo proviene dai dati preliminari di uno studio longitudinale effettuato con risonanza magnetica su un gruppo di giovani adolescenti (13-18 anni) che utilizzano MA (Renshaw P et al., 2008). I primi risultati suggeriscono infatti che gli adolescenti che utilizzano MA presentano uno spessore della sostanza grigia prefrontale ridotto rispetto ai controlli sani e che questo deficit è inversamente correlato con l'età di inizio.

Associazione tra ingestione di ecstasy e ictus emorragico

L'associazione tra l'ingestione di anfetamine ed emorragia intracranica è stata riconosciuta già da tempo: risale infatti al 1945 il primo caso riportato in letteratura. In un recente studio su caso singolo Auer J. e colleghi (2002) riferiscono il caso di un ragazzo di 18 anni con una storia di uso di ecstasy, un'anfetamina di derivazione sintetica. Dopo poche ore dall'assunzione della sostanza, il paziente ha manifestato un forte mal di testa nella zona occipitale con comparsa di convulsioni. L'esame di Tomografia Assiale Computerizzata (TAC) ha rivelato emorragia subaracnoidea destra (ESA) con penetrazione del sangue all'interno del quarto ventricolo (emoventricolo). Secondo gli autori, l'assunzione di ecstasy tra gli adole-

scienti dovrebbe essere considerata tra i principali fattori di rischio di ictus emorragico e di sofferenza neurologica (Auer J et al., 2002).

Figura 2 - Immagini di Tomografia Assiale Computerizzata (TAC) rivelano i danni causati dall'emorragia cerebrale conseguente all'uso di Ecstasy. Fonte: Auer J et al, 2002.

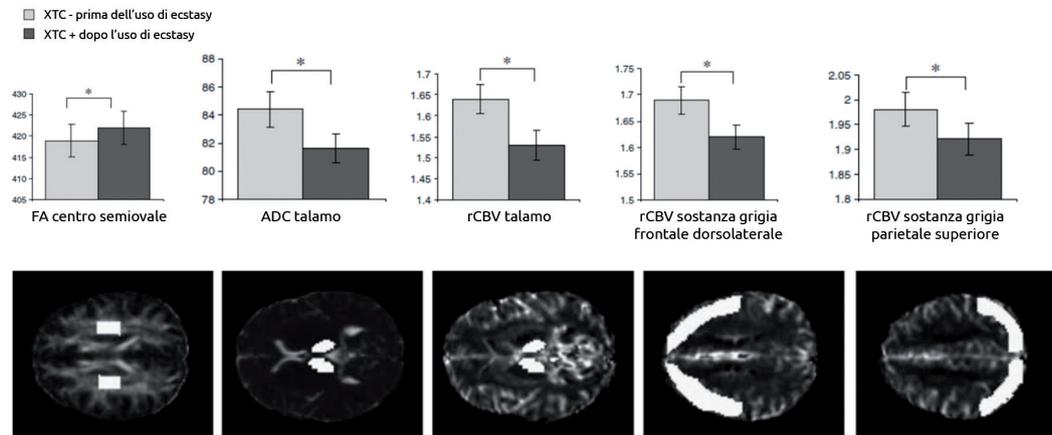


In una ricerca longitudinale effettuata in Olanda (de Win ML et al., 2008) sono state effettuate varie sequenze di Risonanza Magnetica su un campione di 188 adolescenti che non avevano mai fatto uso di ecstasy (età media  $21,7 \pm 3,0$ ). Nel follow-up dopo 12 e 24 mesi sono stati eseguiti nuovamente gli esami di neuroimmagine e le valutazioni tossicologiche ai ragazzi, una parte dei quali, nel frattempo, aveva iniziato ad usare ecstasy. Nel gruppo dei nuovi utilizzatori è stato osservato, rispetto ai soggetti non utilizzatori, un piccolo ma significativo decremento dell'Anisotropia Frazionaria (FA), una misura che riflette l'organizzazione direzionale microtessutale e che è di particolare utilità nel quantificare eventuali danni a carico di strutture ben direzionate all'interno della sostanza bianca. In presenza di danno patologico, la FA diminuirà proporzionalmente alla perdita di direzionalità delle strutture cerebrali ben organizzate (fisiologicamente dotate di elevata direzionalità e quindi di elevati valori di FA; Costa A, 2009). Le regioni maggiormente segnate in questo studio erano il talamo e la sostanza bianca frontoparietale. Sono state riscontrate, inoltre, una diminuzione nel volume cerebrale regionale relativo nel globo pallido e nel putamen ed un significativo aumento del coefficiente apparente di diffusione (ADC) nel talamo (l'ADC aumenta proporzionalmente alla perdita di integrità tissutale).

I risultati di questo studio suggeriscono che anche uno scarso consumo di ecstasy (alcuni adolescenti con rilevata compromissione ne avevano consumata una sola pastiglia), può avere effetti neurotossici prolungati sul cervello. La diminuzione dell'indice di FA e l'aumento di ADC nel talamo potrebbero riflettere, secondo gli autori, un danno assonale indotto direttamente dall'assunzione di ecstasy. In particolare, il significativo decremento di FA a livello della sostanza bianca fronto-parietale potrebbe essere significativo di una maturazione anomala di questo circuito, iposviluppato a causa della sostanza.

Danni  
microstrutturali  
alla sostanza bianca  
associati all'uso di  
ecstasy

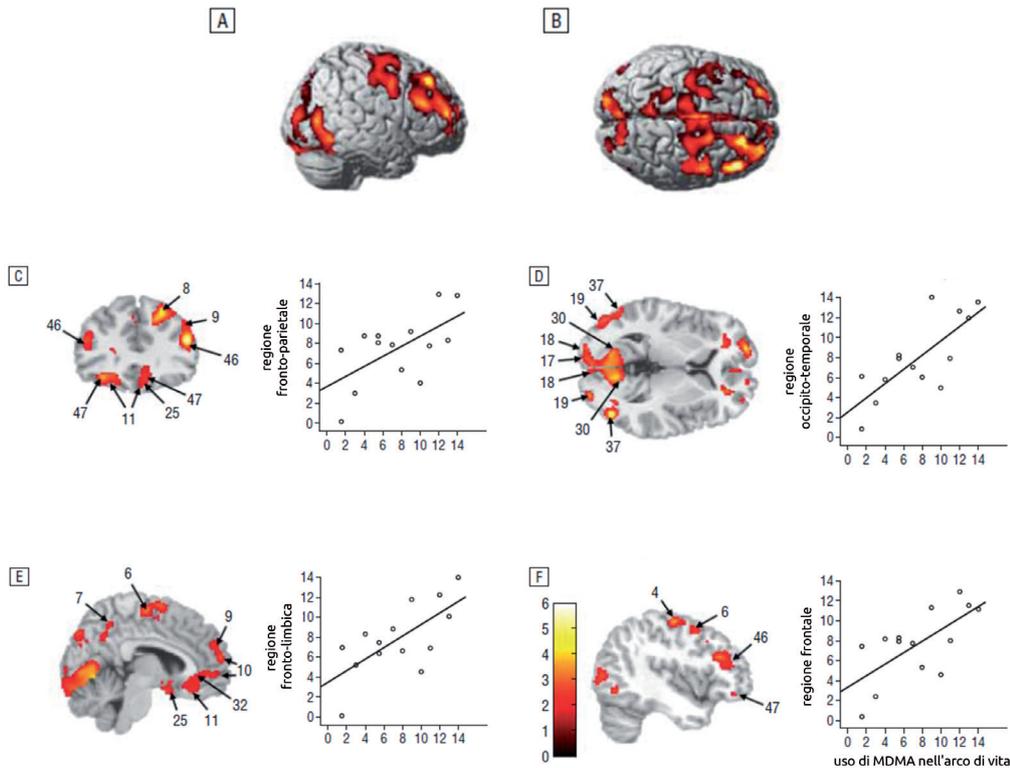
Figura 3 - Sopra. Le colonne rappresentano i corrispondenti valori di Anisotropia Frazionaria (FA) nei centri semiovali, i valori del Coefficiente Apparente di Diffusione (ADC) nel talamo e del volume ematico cerebrale relativo (rCBV) nel talamo, nella sostanza grigia frontale dorsolaterale e nel giro parietale superiore alla baseline prima dell'uso di ecstasy (XTC<sub>-</sub>) e nel follow-up dopo l'utilizzo di ecstasy (XTC<sub>+</sub>). Sotto. Le regioni cerebrali corrispondenti alle misurazioni. Segnate in bianco sono le zone che differiscono significativamente nei valori dalla baseline al follow-up. Fonte: de Win ML et al., 2008.



Evidenze di una maggiore densità di recettori per la serotonina in ragazze adolescenti utilizzatrici di MDMA

Un campione di 15 ragazze (18-25 anni) utilizzatrici di MDMA è stato sottoposto ad una scansione PET, al fine di determinare lo stato dei recettori per la serotonina nella corteccia cerebrale (Di Iorio C.R. et al. 2011). In particolare, gli autori hanno voluto indagare se l'uso di ecstasy fosse associato a riduzione cronica nella trasmissione di serotonina che si riflette nell'aumento del numero di recettori 2A per la serotonina. Il gruppo di controllo era costituito da 10 ragazze di pari età ( $21,6 \pm 1,78$  anni) che non avevano mai fatto uso di ecstasy. Le ragazze che utilizzavano MDMA hanno mostrato un aumento recettoriale nelle regioni occipitoparietali, occipito-temporo-parietali, frontali e frontoparietali. Anche l'uso occasionale di MDMA è risultato positivamente associato al numero di recettori 2A per la serotonina nelle regioni frontoparietali, occipitotemporali, frontolimbiche e frontali. L'uso ricreazionale di MDMA ha dunque come risultato un aumento duraturo nella densità dei recettori per la serotonina. Il livello del numero di questi recettori correla positivamente con l'età di primo contatto della sostanza, e non diminuisce con l'astinenza.

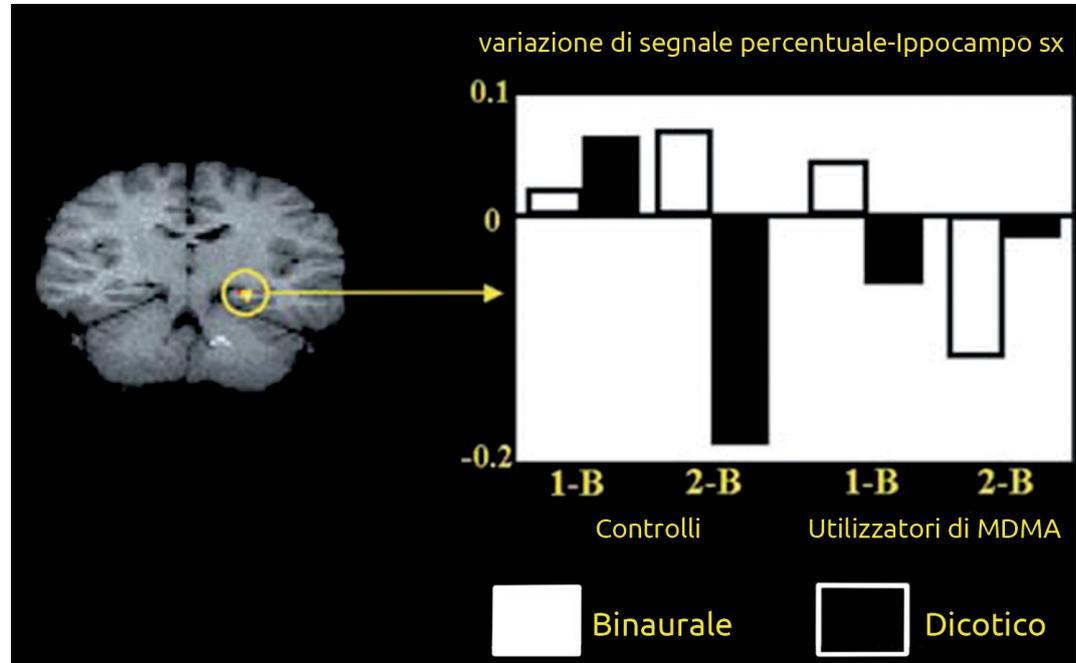
Figura 4 - Regioni dell'emisfero destro (A) e bilaterali superiori (B) in cui l'uso lifetime di MDMA correla positivamente con la disponibilità recettoriale (serotonin2ABPND) nel gruppo di utilizzatrici di MDMA, dopo aver aggiustato i dati per le possibili variabili confondenti. (C-F) le aree di Brodmann sono evidenziate su sezioni cerebrali e su grafico di dispersione che mostra la correlazione dell'uso lifetime di ecstasy e dei recettori serotonin2ABPND. La scala a colori indica i valori t per i voxel significativi nell'analisi di regressione. Fonte: Di Iorio CR et al., 2011.



Jacobsen e colleghi hanno testato le funzioni cognitive in 6 adolescenti con storia di uso di ecstasy (età media  $17,3 \pm 1,1$  anni), utilizzando compiti per l'attenzione e per la memoria di lavoro verbale e visiva (Jacobsen et al., 2004). Il gruppo di controllo era costituito da 6 adolescenti di pari età ( $17,1 \pm 1,1$ ) che non avevano mai fatto uso di MDMA. Dopo la somministrazione dei test per l'attenzione sostenuta (Continuous Performance Test – CPT) e per l'attenzione selettiva e divisa (mediante compiti di riconoscimento di parole), i ricercatori hanno sottoposto i soggetti ad una scansione di risonanza magnetica funzionale mentre eseguivano un compito di memoria di lavoro. I ricercatori hanno misurato, negli adolescenti con storia di ecstasy, tempi di reazione significativamente maggiori nei test di attenzione selettiva e condivisa rispetto ai controlli. Inoltre, gli adolescenti del gruppo MDMA falliscono nel deattivare in modo adeguato l'ippocampo sinistro durante compiti con alti carichi di memoria di lavoro verbale suggerendo, secondo gli autori, che l'uso di questa droga in adolescenza potrebbe essere associato a compromissione cognitiva e malfunzionamento dei network inibitori delle regioni ippocampali.

Deficit nei circuiti inibitori che regolano la memoria di lavoro in adolescenti con storia di MDMA

Figura 5 - (Sinistra) I risultati dell'ANOVA voxel by voxel che mostrano un'interazione significativa tra l'uso di MDMA, il carico di memoria di lavoro ed il carico di attenzione selettiva nell'ippocampo sinistro utilizzando una soglia di significatività  $P \leq 0,01$ . La parte sinistra del cervello è rappresentata a destra. (Destra) Grafico a barre che mostra la variazione di segnale media della regione cerchiata, dell'ippocampo sinistro definita funzionalmente, associata con ogni condizione del compito di memoria di lavoro per gli utilizzatori di MDMA e per i controlli. 1-B=oneback, 2-B=two-back. Fonte: Jacobsen LK et al., 2004.



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

In uno studio del 2011 Cloak e colleghi (Cloak C.C. et al., 2011) hanno studiato, utilizzando la spettroscopia di Risonanza Magnetica (RMS), la corteccia cingolata anteriore (ACC), la sostanza bianca frontale (FWM), i gangli della base ed il talamo, in un gruppo di 54 adolescenti che utilizzavano metanfetamina (MA) di età compresa tra i 13 ed i 23 anni ed in 53 soggetti di controllo di pari età e scolarità. Nei soggetti sono state misurate le concentrazioni dei principali metaboliti cerebrali e la loro associazione con l'età, il sesso e con i risultati ad una batteria di test cognitivi. I ricercatori hanno rilevato che alti livelli di composti contenenti colina (CHO) nella corteccia cingolata anteriore (ACC) dei controlli erano associati con le migliori performance al test di Stroop. I soggetti maschi con storia di metanfetamina presentavano risultati peggiori nelle capacità inibitorie al test di Stroop, insieme a livelli di CHO nell'ACC non adeguati all'età. Dal punto di vista comportamentale, i maschi che utilizzavano metanfetamina hanno mostrato funzioni esecutive mediamente deficitarie rispetto ai controlli, un dato che, secondo gli autori, unito ai valori metabolici alterati, potrebbe significare un'interferenza della sostanza nella normale maturazione cerebrale.

Figura 6 - Immagini di Risonanza magnetica rappresentative (alto) e spettro di risonanza (basso) di un ragazzo di 13 anni utilizzatore di metanfetamine. Le regioni di interesse e gli spettri rappresentativi sono mostrati nella corteccia cingolata anteriore (ACC), nella sostanza bianca frontale (FWM), nel talamo e nei gangli della base. I metaboliti d'interesse sono mio-inositolo (ml), composti contenenti colina (CHO), creatina totale (tCr), glutammato + glutammina (GLX) e composti N-acetilici (NA). Fonte: Cloak C et al., 2011.

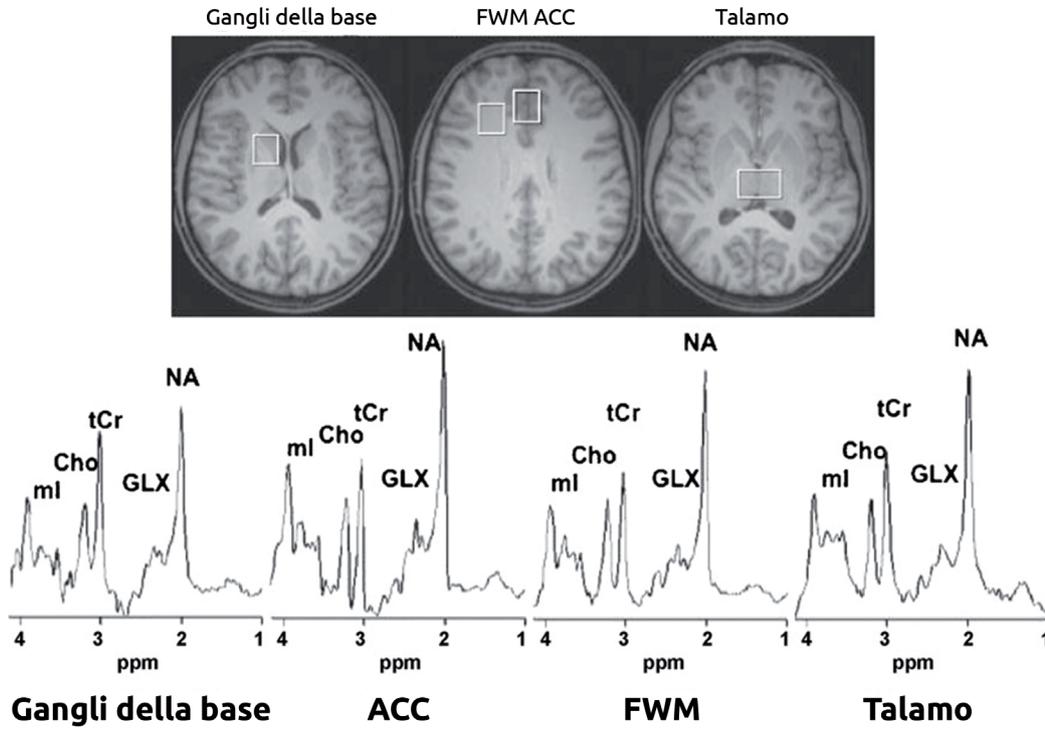
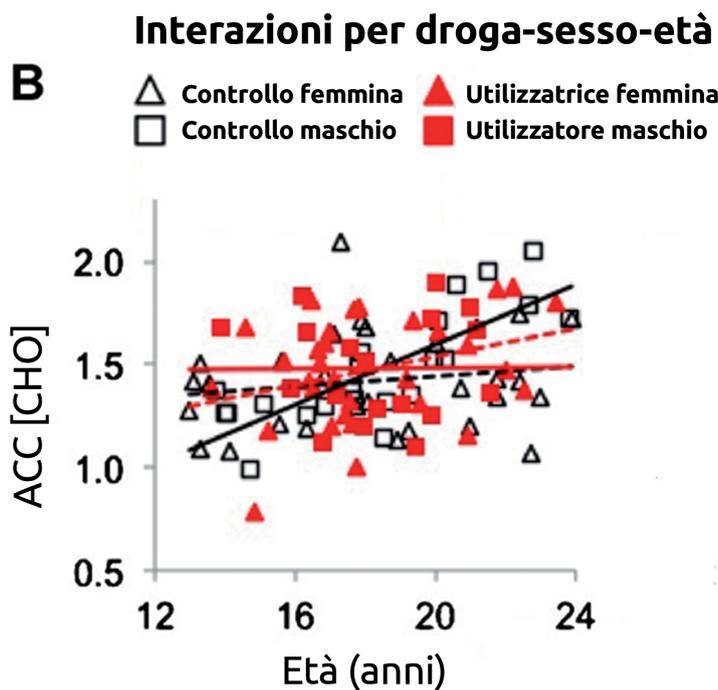


Figura 7 - I metaboliti cerebrali correlano con la misura delle funzioni esecutive nei soggetti di controllo maschi. I tempi di risposta più veloci al test di stroop sono associati con concentrazioni maggiori di CHO nell'ACC solo nei soggetti maschi. Fonte: Cloak C et al., 2011.



Indici più alti di Anisotropia Frazionaria (FA) nei bambini esposti durante la gravidanza riflettono uno sviluppo anomalo della sostanza bianca

## Conclusioni

Nonostante il limitato numero di ricerche che riguardano le conseguenze dell'uso della metanfetamina e dei suoi derivati sul cervello in piena maturazione degli adolescenti, quelle effettuate mostrano alterazioni persistenti che influiscono sul normale sviluppo cerebrale. Le metanfetamine, di facile produzione in laboratori casalinghi, ma ancora più il suo derivato principale, l'ecstasy, sono droghe che stanno avendo una notevole diffusione tra gli adolescenti che ne ricercano le proprietà stimolanti ed entactogene. Alcune ricerche in particolare mostrano che anche l'uso "ricreazionale" di basse quantità di queste sostanze possono causare danni neurologici (ictus emorragico), neuropsicologici e metabolici gravi (Auer J et al, 2002; de Win M et al., 2008).

## Bibliografia

1. Auer, J., Berent, R., Weber, T., Lassnig, E., & Eber, B. (2002). Subarachnoid haemorrhage with "Ecstasy" abuse in a young adult. *Neurol Sci*.
2. Barnea-Goraly, N., Menon, V., Eckert, M., Tamm, L., Bammer, R., Karchemskiy, A., . . . Reiss, A. L. (2005). White matter development during childhood and adolescence: a cross-sectional diffusion tensor imaging study. *Cereb. Cortex*, 1848–1854.
3. Chambers, R. A., & Potenza, M. N. (2003). Neurodevelopment, Impulsivity, and Adolescent Gambling. *Journal of Gambling Studies*, 53–84.
4. Cloak, C., Alicata, D., Chang, L., Andrews-Shigaki, B., & Ernst, T. (2011). Age and sex effects levels of choline compounds in the anterior cingulate cortex of adolescent methamphetamine users. *Drug and Alcohol Dependence*, 207–215.
5. Costa, A., & Caltagirone, C. (2009). *Malattia di Parkinson e parkinsonismi: La prospettiva delle neuroscienze cognitive*. Springer.
6. de Win, M. L., Jager, G., Booij, J., Reneman, L., Schilt, T., & Lavini, C. (2008). Sustained effects of ecstasy on the human brain: A prospective neuroimaging study in novel users. *Brain*, 2936–2945.
7. 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*.
8. Gazzaniga, M., Ivry, R., & Mangun, G. (2005). *NEUROSCIENZE COGNITIVE*. Zanichelli.
9. Giedd, J. N. (2006). Structural Magnetic Resonance Imaging of the Adolescent Brain. *Adolescent Brain Development: Vulnerabilities and Opportunities*, 77–85.
10. Giorgio, A., Watkins, K. E., Douaud, G., James, A. C., James, S., De Stefano, N., . . . Johansen-Berg, H. (2008). Changes in white matter microstructure during adolescence. *NeuroImage*, 52–61.
11. Iritani, B. J., Hallfors, D. D., & Bauer, D. J. (2007). Crystal methamphetamine use among young adults in the USA. *Addiction*, 1102–1113.
12. Jacobsen, L., Mencl, W., Pugh, K., Skudlarski, P., & Krystal, J. (2004). Preliminary evidence of hippocampal dysfunction in adolescent MDMA ("ecstasy") users: possible relationship to neurotoxic effects. *Psychopharmacology*, 383–390.
13. 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.
14. King, G., Alicata, D., Cloak, C., & Chang, L. (2010). Psychiatric symptoms and HPA axis function in adolescent methamphetamine users. *J. Neuroimmune Pharmacol*, 582–591.
15. Lenroot, R. K., & Giedd, J. N. (2006). Brain development in children and adolescents: Insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 718–729.
16. Mabbott, D. J., Noseworthy, M., Bouffet, E., Laughlin, S., & Rockel, C. (2006). White matter growth as a mechanism of cognitive development in children. *NeuroImage*, 936–946.
17. McKetin, R., McLaren, J., Lubman, D. I., & Hides, L. (2006). The prevalence of psychotic symptoms among methamphetamine users. *Addiction*, 1473–1478.
18. Morales, A. M., Lee, B., Helleman, G., O'Neill, J., & London, E. D. (2012). Gray-matter volume in methamphetamine dependence: Cigarette smoking and changes with abstinence from methamphetamine. *Drug and Alcohol Dependence*.
19. 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.
20. Qiu, D., Tan, L. H., Zhou, K., & Khong, P. L. (2008). Diffusion tensor imaging of normal white matter maturation from late childhood to young adulthood: voxel-wise evaluation of mean diffusivity, fractional anisotropy, radial and axial diffusivity, and correlation with reading development. *NeuroImage*, 223–232.
21. Quinton, M. S., & Yamamoto, B. K. (2006). Causes and consequences of methamphetamine and MDMA toxicity. *Aaps J*, 8:E337–E347.
22. Reneman, L., de Win, M. L., van den Brink, W., Booij, J., & den Heeten, G. J. (2006). Neuroimaging findings with MDMA/ecstasy: technical aspects, conceptual issues and future prospects. *J Psychopharmacol*, 164–75.
23. Reneman, L., Majoie, C. B., Habraken, J. B., & den Heeten, G. (2001). Effects of ecstasy (MDMA) on the brain in abstinent users: initial observations with diffusion and perfusion MR imaging. *Radiology*, 611–7.
24. Renshaw, P. (07/01/2008 - 06/30/2013). *Longitudinal Neuroimaging of Metamphetamine-dependent Adolescents*. NIH/NIDA.

25. 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.
26. Serpelloni, G., Bricolo, F., & Gomma, M. (2010). *Elementi di Neuroscienze e Dipendenze* 2° edizione. Verona: Dipartimento delle Dipendenze.
27. Sowell, E., Trauner, D., Gamst, A., & Jernigan, T. (2002). Development of cortical and subcortical brain structures in childhood and adolescence: a structural MRI study. *Dev Med Child Neurol*, 4–16.
28. Spear, L. P. (2000). The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 417–463.
29. 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.
30. Zhou, F. C., & Bledsoe, S. (1996). Methamphetamine causes rapid varicosis, perforation and definitive degeneration of serotonin fibers: an immunocytochemical study of serotonin transporter. *Neuroscience-Net*, 1–17.

