

Sezione 4

METANFETAMINE



2.4.1 Consumo di metanfetamina e suoi derivati in gravidanza: le evidenze scientifiche dalle neuroimmagini

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

1. Introduzione

L'uso e la dipendenza da metanfetamine (MA) ha raggiunto negli ultimi anni diffusione mondiale ed è stato stimato che il numero dei suoi utilizzatori sia maggiore di quelli di cocaina e oppiacei messi insieme (UNODC, 2011). A differenza delle altre droghe, più donne che uomini entrano in contatto con le metanfetamine, diventandone utilizzatrici abituali. Desta preoccupazione l'impatto che l'uso di MA può avere sui nascituri, dal momento che, nel 2011, il 6,7% delle donne che ha richiesto un trattamento per la dipendenza da metanfetamine negli Stati Uniti, era incinta (Treatment Episode Data Set - TEDS 2011).

La ricerca sull'esposizione prenatale alle metanfetamine può utilmente attingere da quella precedentemente svolta sulla cocaina, perché entrambi (cocaina e MA) sono agenti simpaticomimetici. Tuttavia gli effetti neurotossici della MA possono essere anche maggiori a ragione della sua emivita più lunga e dei suoi molteplici meccanismi d'azione (Fowler JS et al., 2008).

In modo del tutto simile alla cocaina, la MA blocca la ricattura (reuptake) della dopamina e delle altre catecolamine (Heller A et al., 2001), lasciandole più a lungo nella fessura sinaptica. Le metanfetamine però aumentano anche il rilascio della dopamina stessa e della norepinefrina (Rothman RB et al., 2001). Come la cocaina, anche la MA ha effetti vasocostrittori, e questo si evidenzia in un minore flusso sanguigno utero-placentale, e nella possibile ipossia fetale (Mayes LC et al., 2002; Stek AM et al., 1993).

Meccanismi
d'azione

2. Rischi per il feto

La ricerca sugli effetti dell'esposizione prenatale alle MA sta lentamente emergendo attraverso alcuni studi prospettici longitudinali. I primi risultati mostrano dimensioni minori del neonato alla nascita (Chang et al., 2009) ed una crescita ridotta durante i primi 3 anni (Cloak C. et al., 2009). Inoltre, è stata osservata una compromissione delle abilità motorie generali e fini, ridotta capacità di prensione (grasping) fino ai 3 anni di età, minore attivazione psicofisiologica (arousal), più segni di stress nel periodo postnatale (Smith L.M. et al., 2001).

Alcuni studi indicano che l'uso di metanfetamina durante la gravidanza può causare complicazioni perinatali, aumentando le probabilità di parti prematuri, oppure alterando i modelli di comportamento neonatale, ad esempio manifestando riflessi insoliti ed estrema irritabilità. L'uso di metanfetamina durante la gravidanza può essere collegato anche a deformità congenite.

Comportamento e
cognizione

In uno studio di Gouin e colleghi (Gouin K et al., 2011) il 33% dei neonati esposti in utero alla metanfetamina e alla cocaina, ha mostrato un peso minore alla nascita e la circonferenza della loro testa è risultata essere sotto il 10° percentile. Circa il 4% dei neonati di madri che hanno usato metanfetamina durante la gravidanza necessita di aiuto medico dopo il parto a causa di una sintomatologia di tipo astinenziale.

Sono stati riportati casi isolati di difetti cardiaci, labbro leporino e atresia biliare nei bambini con esposizione prenatale alle metanfetamine, ma tutti questi risultati sono difficili da interpretare a causa dei molteplici fattori confondenti. Dalle osservazioni ottenute risulta infatti che circa l'80% delle donne che utilizzano metanfetamine in gravidanza abusano anche di nicotina e alcol, altri due importanti agenti teratogeni.

Un recente studio ha dimostrato che i bambini esposti in utero alla metanfetamina ottengono punteggi più bassi in compiti di integrazione visuo-motoria, di attenzione, di memoria verbale e memoria visuo-spaziale rispetto ai controlli (Chang L. et al., 2004). Da studi preclinici si evince che anche a basse dosi, l'esposizione prenatale alla metanfetamina può alterare l'apprendimento e la memoria in età adulta (Williams M.T. et al., 2004).

3. Studi di Neuroimmagine

Le alterazioni nei volumi cerebrali associate all'esposizione prenatale alla MA risultano maggiori di quelle causate dall'esposizione prenatale all'alcol

Anche se il numero di ricerche che valutano l'impatto del consumo di metanfetamina sul feto durante la gravidanza è attualmente limitato, già da tempo studi preclinici su animali hanno evidenziato i suoi effetti neurotossici e un rimodellamento della morfologia sinaptica cerebrale in risposta all'esposizione prenatale (Weissman A.D., 1995).

Uno studio di Sowell E.R. e colleghi (2010) ha potuto mostrare che le strutture striatali e limbiche negli umani (aree molto esposte agli effetti neurotossici della MA), potrebbero essere maggiormente vulnerabili all'esposizione prenatale alle metanfetamine rispetto all'esposizione prenatale all'alcol. Gli autori hanno esaminato gli effetti dell'esposizione in gravidanza alle MA sul volume di alcune strutture cerebrali, utilizzando l'Imaging di Risonanza Magnetica in un gruppo di 61 bambini dai 5 ai 15 anni. 21 di questi soggetti erano stati esposti in gravidanza solo a MA, mentre del restante gruppo una parte aveva subito esposizione solo all'alcol, una parte a entrambi gli agenti teratogeni (la situazione più comune) ed una parte era composta da soggetti sani.

Rispetto ai bambini sani gli autori hanno notato una riduzione del volume di alcune regioni cerebrali in tutti i soggetti esposti in utero a ognuna delle due sostanze. In particolare le regioni striatali e talamiche bilateralmente, la corteccia prefrontale destra e quella occipitoparietale sinistra sono risultate essere le zone più interessate. Le riduzioni di volume nello striato erano più accentuate nel gruppo di bambini esposti in gravidanza alla MA rispetto a quelli esposti all'alcol, ed è stata trovata una correlazione negativa tra i punteggi ad un test d'intelligenza ed il volume del caudato, che potrebbe riflettere compromissione cognitiva causata da queste alterazioni. Le strutture limbiche, inclusa la corteccia del cingolo anteriore e posteriore, il giro frontale inferiore e la parte ventrale e laterale dei lobi temporali, presentavano un volume più grande in entrambi i gruppi esposti, rispetto ai controlli. Mediamente le alterazioni maggiori sono state riscontrate nel gruppo di bambini le cui madri avevano utilizzato in gravidanza sia la MA che l'alcol.

Figura 1 - Mappe statistiche che mostrano le differenze di volume locale tra il gruppo di controllo (CON), il gruppo con esposizione prenatale all'alcol (ALC) e quello con esposizione prenatale alle metanfetamine (MAA). Nei grafici sull'asse x sono rappresentati i tre gruppi (CON, ALC e MAA), sull'asse y è rappresentata la percentuale (dal 20 al 60 %) di crescita e di perdita tissutale nei punti anatomici d'interesse rispetto al template medio ricavato da 102 soggetti. I voxel colorati sono quelli in cui le differenze sono risultate statisticamente significative. Le posizioni anatomiche associate ad ogni grafico sono le seguenti: A, lobulo parietale superiore; B, C, corteccia calcarina; D, F, talamo; E, giro del cingolo medio; G, H, caudato; I, giro frontale posteriore inferiore; J, K, corteccia temporale fusiforme, L, sinistra; R, destra. Fonte: Sowell ER et al., 2010.

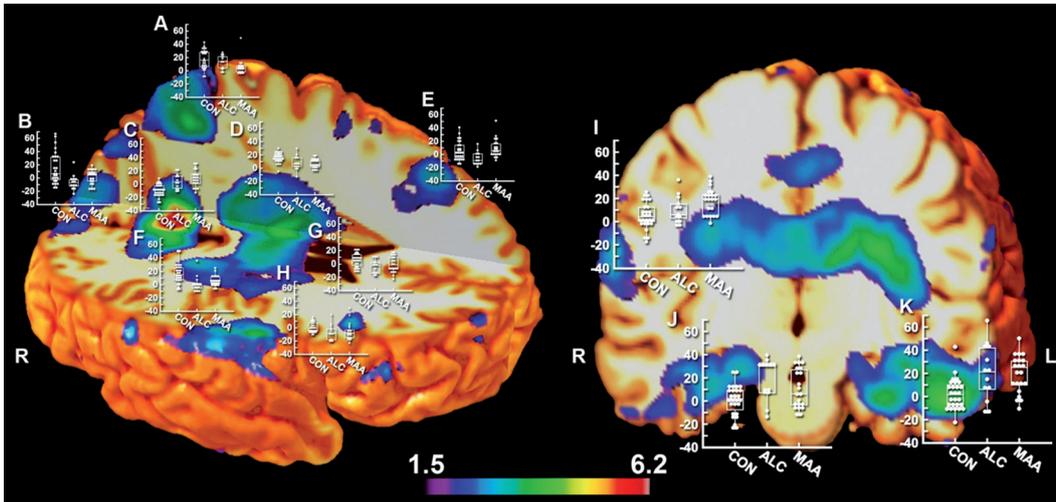
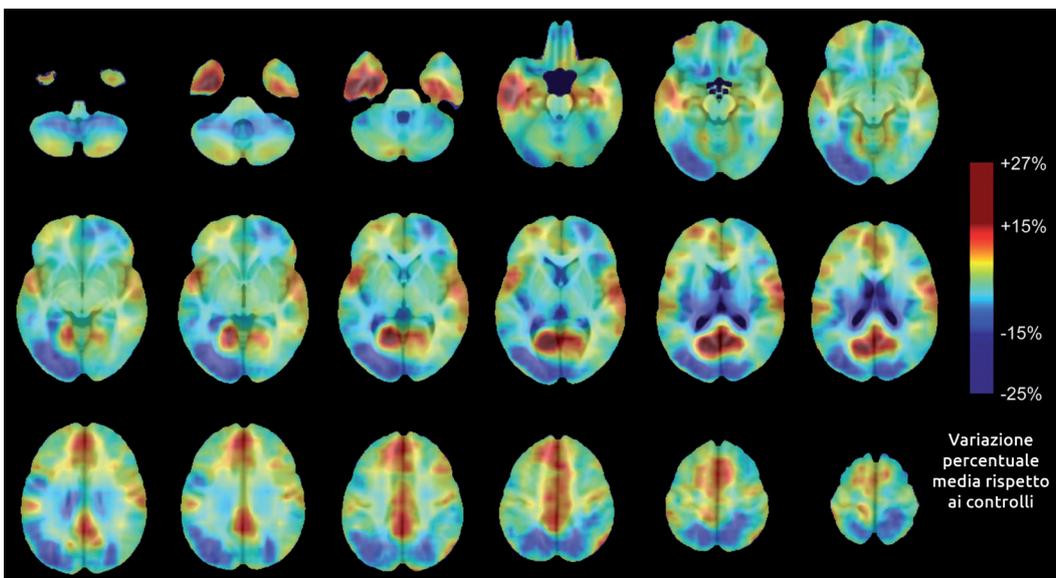


Figura 2 - Variazione percentuale media tra il gruppo esposto alla metanfetamina e il gruppo di controllo. Le mappe sono codificate a colori secondo la barra colorata sulla destra, in cui l'aumento di volume rispetto ai controlli è mostrato in rosso, la perdita di volume è mostrata in blu. Fonte: Sowell ER et al., 2010.



In uno studio pilota del 2004 Chang e colleghi (Chang L. et al., 2004) hanno voluto indagare i possibili effetti neurotossici dell'esposizione prenatale alla metanfetamina sulla maturazione del cervello e sullo sviluppo cognitivo. I ricercatori hanno misurato il volume cerebrale globale e regionale in 13 bambini esposti in gravidanza alla MA ed in un gruppo di

Volumi minori del Putamen e del Globo Pallido nei bambini con esposizione prenatale

15 soggetti di controllo sani di pari età con Risonanza Magnetica volumetrica. A tutti i bambini partecipanti sono stati inoltre effettuati test per valutare le capacità neurocognitive. Dal punto di vista comportamentale i bambini le cui madri avevano usato MA in gravidanza hanno ottenuto risultati peggiori nelle prove d'integrazione visuo-motoria, di attenzione, di memoria verbale e di memoria spaziale a lungo termine. I risultati della volumetria hanno evidenziato putamen e globo pallido più piccoli bilateralmente, oltre a volumi minori anche negli ippocampi e nel caudato bilaterale. In particolare la riduzione di volume in queste strutture cerebrali correlava con le basse performance nei compiti di attenzione sostenuta e di memoria verbale.

Figura 3 - Immagini assiali di Risonanza Magnetica che mostrano fette rappresentative delle regioni d'interesse esaminate (ROIs): caudato (giallo), putamen (rosa), globo pallido (verde), talamo (blu), ippocampo (magenta), mesencefalo (porpora), cervelletto (pesca). Fonte: Chang L. et al., 2004.

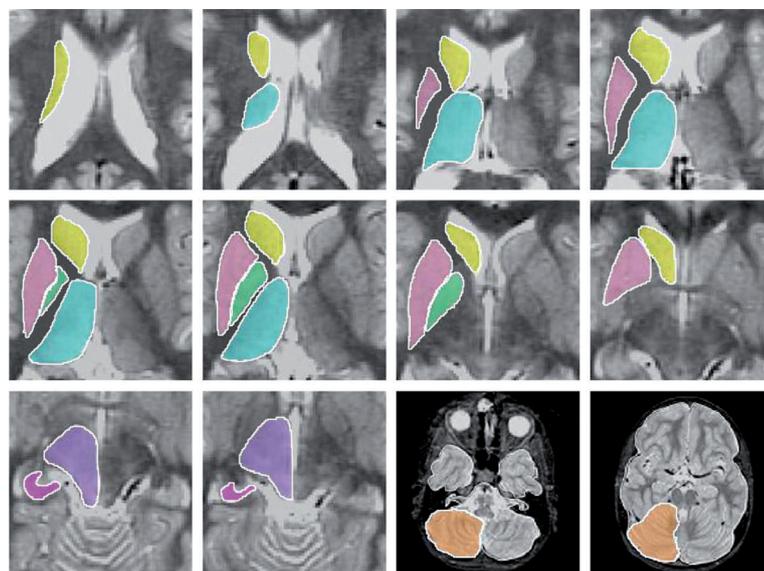
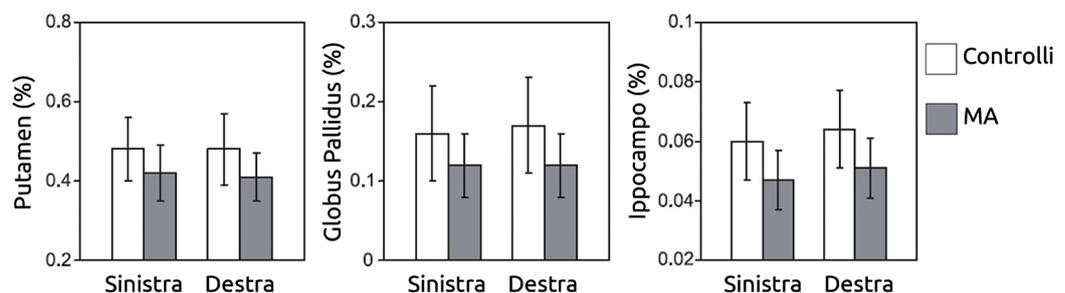


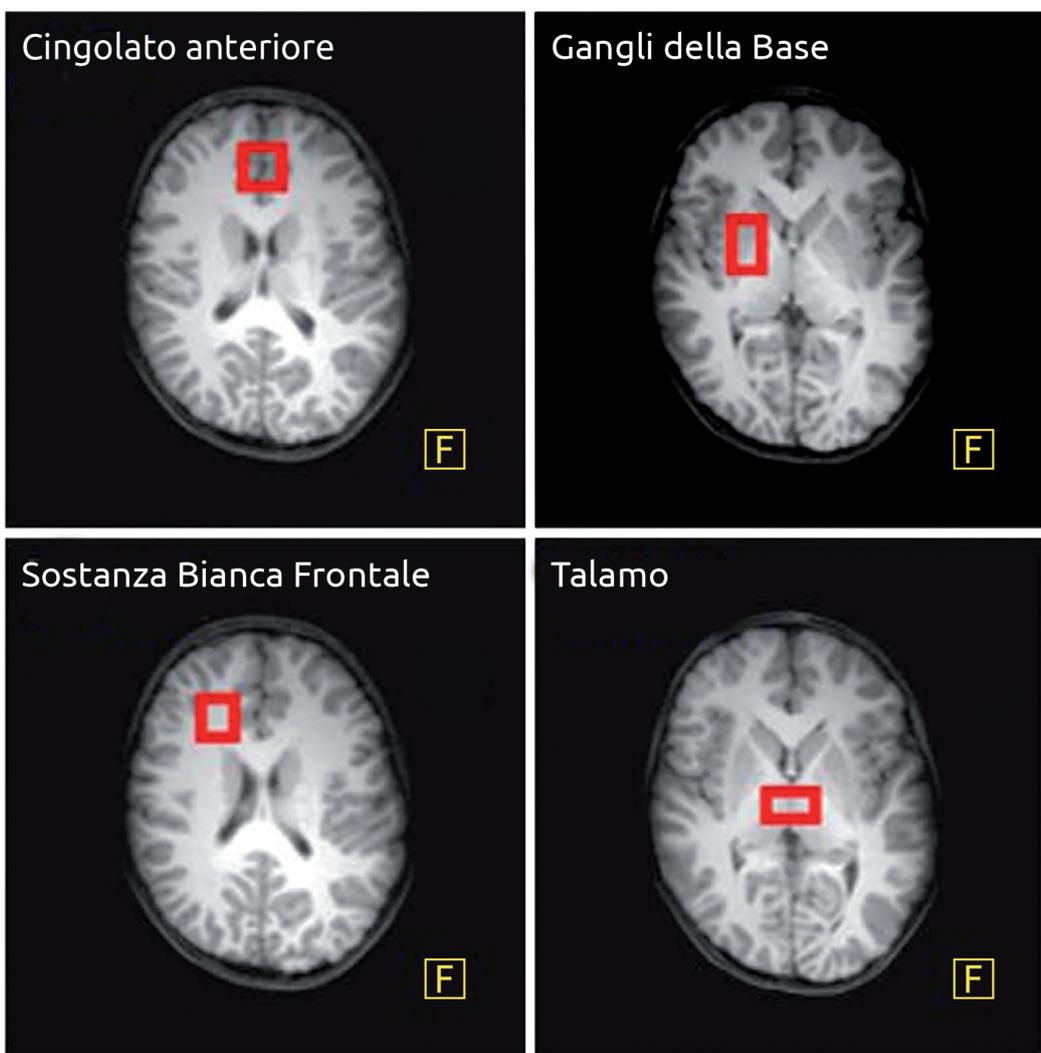
Figura 4 - Grafici a barre che mostrano i volumi cerebrali relativi (% relativa all'intero cervello) per il putamen sinistro e destro, il globo pallido e l'ippocampo di bambini non esposti (controlli, barre bianche) ed esposti alla metanfetamina (MA, barre nere). Fonte: Chang L. et al., 2004.



In uno studio più recente (2009), il gruppo di Chang ha sottoposto a spettroscopia di Risonanza Magnetica (MRS) 101 bambini di età compresa tra i 3 e i 4 anni, le cui madri avevano utilizzato MA durante la gravidanza. Di questo gruppo, 49 soggetti hanno effettuato anche test neuropsicologici e sono stati confrontati con 49 controlli sani di pari età, caratteristiche fisiche, cognitive e status socio-economico. Nei bambini con esposizione prenatale gli

autori hanno misurato livelli totali più alti di Creatina (tCr), di composti N-acetilici (NA), e di glutammato+glutamina (GLX) nella sostanza bianca frontale. I livelli di mioinositolo (MI) nel talamo erano invece più bassi nei bambini esposti rispetto ai controlli e, questo valore, correlava con le loro peggiori prestazioni nei compiti neurocognitivi d'integrazione visuo-motoria. I maggiori indici di tCr, NA, GLX nei bambini esposti alla MA in utero suggeriscono una maggiore densità neurale o compattezza cellulare nella sostanza bianca, mentre i più bassi livelli di MI indicano una minore densità gliale nel talamo di questi bambini. Secondo gli autori, questi dati suggeriscono uno sviluppo neuronale e gliale accelerato in alcune regioni, che devierebbe dai normali percorsi maturativi.

Figura 5 - Immagini assiali di Risonanza Magnetica che mostrano i 4 voxel in cui sono state effettuate le misurazioni: Cingolato Anteriore, Sostanza Bianca Frontale, Gangli della Base. Fonte: Chang L. et al., 2009.



Case-report di un bambino esposto in utero a droghe, tra cui oppiacei

Figura 6 - Uno spettro rappresentativo di spettroscopia di Risonanza Magnetica Spettroscopica (MRS) dalla sostanza bianca frontale, che mostra picchi ben definiti per ognuno dei metaboliti cerebrali che sono stati misurati (NA=N-acetilaspártato; GLX=glutammato+glutammina; Glu=glutammato; tCr=Creatina totale; CHO=composti contenenti colina; Mi=mioinositolo). Fonte: Chang L. et al., 2009.

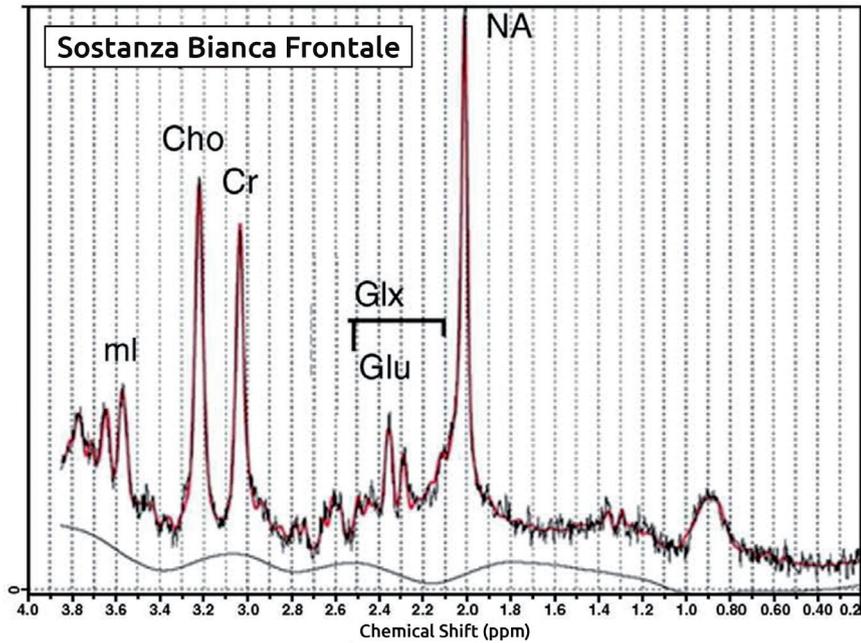
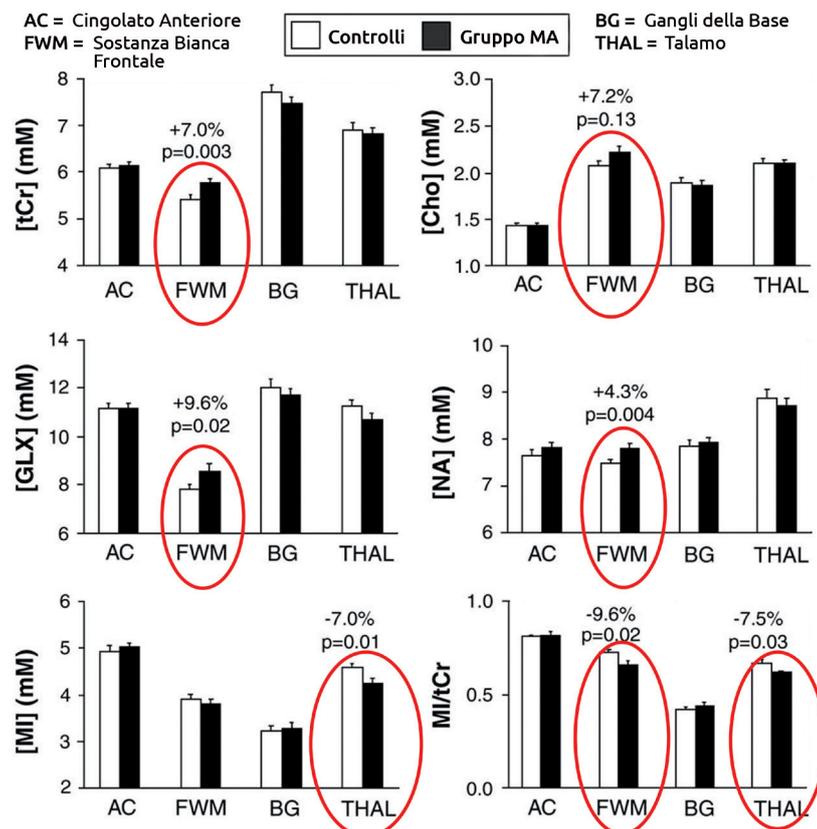


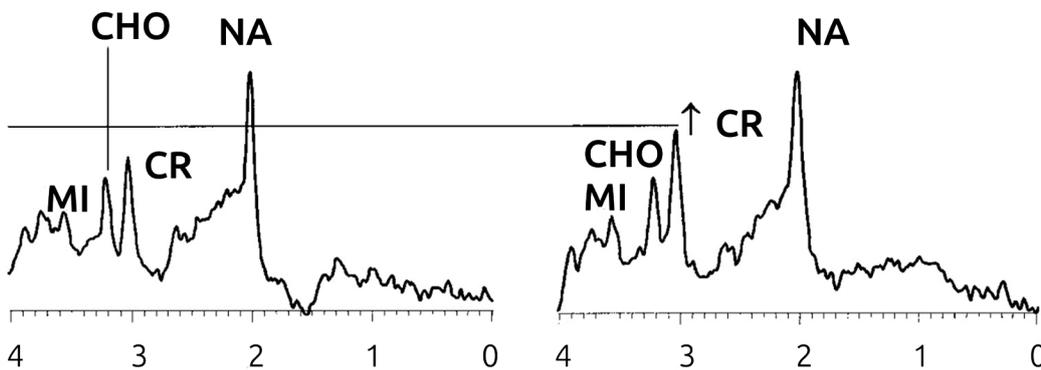
Figura 7 - Grafico a barre che mostra le concentrazioni dei metaboliti in quattro regioni cerebrali (vedi anche Figura 5). Nei bambini esposti in gravidanza alla MA (barre nere) sono stati trovati livelli significativamente piú alti di Creatina totale (tCr), N-acetilaspártato (NA), glutammato+glutammina (GLX) nella sostanza bianca frontale e concentrazioni minori di mioinositolo (MI) nel talamo, rispetto ai controlli sani (barre bianche). Fonte: Chang L. et al., 2009.



In uno studio del 2001 (Smith LM et al., 2001) Smith e colleghi avevano utilizzato la stessa tecnica di $^1\text{H-RMS}$ su 12 bambini con esposizione prenatale alla MA (età $8,1 \pm 0,8$ anni) e su 14 controlli sani di pari età. Gli autori hanno misurato i metaboliti cerebrali nella sostanza bianca frontale e nello striato, ricavando sostanzialmente un risultato analogo allo studio di Chang del 2009 per quel che riguarda la maggior quantità di creatina totale (tCR) nel corpo striato. Secondo gli autori questi risultati suggeriscono un'anormalia nel metabolismo cerebrale dei bambini che erano stati esposti alla MA in gravidanza.

Metabolismo cerebrale alterato nei bambini esposti a MA in gravidanza

Figura 8 - Spettro rappresentativo di Risonanza Magnetica Spettroscopica (MRS) dalla regione dei gangli della base a destra di un soggetto esposto in gravidanza alla metanfetamina (destra) e di un soggetto non esposto (sinistra). Il soggetto esposto mostra un incremento nella quantità di creatina (CR) rispetto al soggetto di controllo. Fonte: Smith LM et al., 2001.



Cloak e colleghi (2009) hanno effettuato uno studio di Imaging con Tensore di Diffusione (DTI) per indagare i possibili cambiamenti microstrutturali associati all'esposizione prenatale alla metanfetamina. Gli autori hanno determinato l'indice di Anisotropia Frazionaria (FA) ed il Coefficiente Apparente di Diffusione (ADC) nel ginocchio e nello splenio del corpo calloso bilateralmente, nei fasci di sostanza bianca frontale e parietale, nei gangli della base (caudato, putamen e globo pallido) e nel talamo di un campione di 29 bambini di 3-4 anni esposti alla MA in utero. Il gruppo di controllo era composto da 37 bambini non esposti alla MA in gravidanza di pari età. Questo campione ha mostrato un coefficiente apparente di diffusione più basso rispetto ai controlli sani, nella sostanza bianca frontale (destra: -2,1%; sinistra: -2,0%) e parietale (destra: -3,9%; sinistra: -3,3%), e un indice di FA maggiore nella sostanza bianca frontale sinistra (+4,9%). Questi dati possono riflettere, secondo gli autori, una struttura assonale più compatta o una più alta densità di dendriti o spine dendritiche ma, in tutti i casi, suggeriscono un'alterazione nella maturazione della sostanza bianca dei bambini esposti alla metanfetamina rispetto ai normali percorsi di sviluppo cerebrale.

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

Figura 9 - Mappe di Anisotropia Frazionaria delle sette regioni cerebrali d'interesse. Talamo (E), globo pallido (F), putamen (G), caudato (H), regioni di sostanza bianca frontale (C) e parietale (D) sono illustrate bilateralmente, mentre del corpo calloso sono indicati lo splenio (A) ed il ginocchio (B). Fonte: Cloak CC et al., 2009.

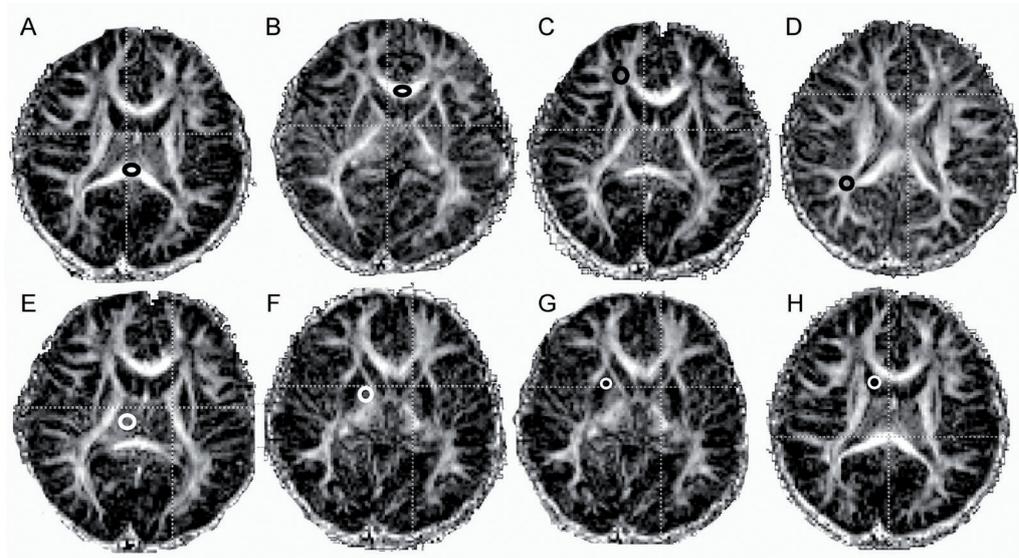
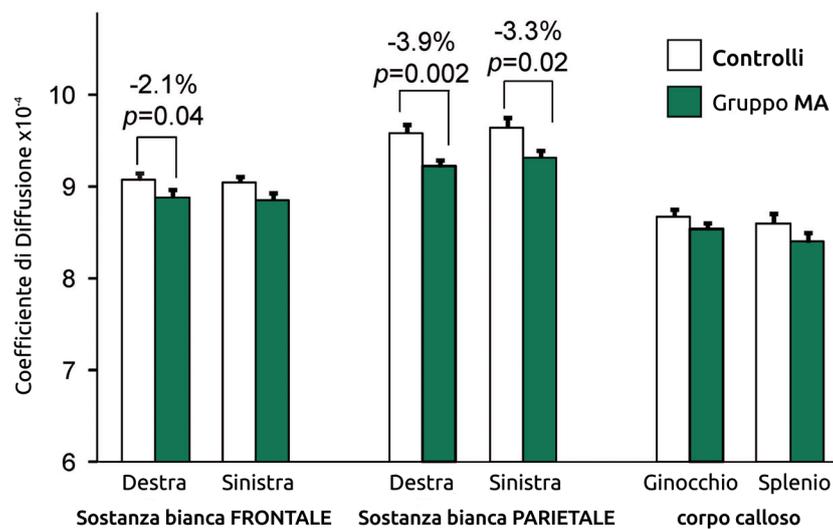


Figura 10 - Minore diffusione delle molecole d'acqua nella sostanza bianca nei bambini con esposizione prenatale alla MA. Fonte: Cloak CC et al., 2009.



4. Conclusioni

Gli effetti che derivano dall'esposizione prenatale alla metanfetamina e ai suoi derivati sulla salute del bambino sono ancora poco conosciuti. Tuttavia, stanno iniziando a delinearsi risultati significativi, grazie anche all'ausilio delle neuroimmagini, che mostrano i danni prodotti sul Sistema Nervoso Centrale del feto, sul suo sviluppo cognitivo e sulla sua regolazione comportamentale ed emotiva. Le ricerche che utilizzano tecniche di neuroimaging mostrano deficit strutturali nel cervello di bambini esposti alla MA in gravidanza, in

particolar modo ridotti volumi cerebrali che correlano con punteggi più bassi, rispetto ai controlli, in compiti neurocognitivi. Risultano evidenti anche alterazioni significative nelle concentrazioni dei principali metaboliti cerebrali che rappresentano, secondo gli autori, la prova di una marcata deviazione dal processo maturativo normale.

Bibliografia

1. Billing L., Eriksson M., Jonsson B., The influence of environmental factors on behavioural problems in 8-year-old children exposed to amphetamine during fetal life. *Child Abuse Negl* (1994) 18 : pp 3-9.
2. Chang L. et al.; Altered neurometabolites and motor integration in children exposed to methamphetamine in utero *NeuroImage* 48 (2009) 391–397
3. Chang L. et al.; Smaller subcortical volumes and cognitive deficits in children with prenatal methamphetamine exposure *Psychiatry Research: Neuroimaging* 132 (2004) 95–106
4. Chang L., Smith L.M., Lopresti C., Smaller subcortical volumes and cognitive deficits in children with prenatal methamphetamine exposure. *Psychiatry Res* (2004) 132 : pp 95-106.
5. Cloak C. et al.; 2009. Lower diffusion in white matter of children with prenatal methamphetamine exposure
6. Eriksson M., Billing L., Steneroth G., Health and development of 8-year-old children whose mothers abused amphetamine during pregnancy. *Acta Paediatr Scand* (1989) 78 : pp 944-949.
7. Fowler JS, Volkow ND, Logan J, et al. Fast uptake and long-lasting binding of ethamphetamine in the human brain: comparison with cocaine. *Neuroimage*. 2008;43(4):756–763
8. Heller A, Bubula N, Freeney A, Won L. Elevation of fetal dopamine following exposure to methamphetamine in utero. *Brain Res Dev Brain Res*. 2001;130(1):139–142
9. Mayes LC. A behavioral teratogenic model of the impact of prenatal cocaine exposure on arousal regulatory systems. *Neurotoxicol Teratol*. 2002;24(3):385–395
10. Rothman RB, Baumann MH, Dersch CM, et al. Amphetamine-type central nervous system stimulants release norepinephrine more potently than they release dopamine and serotonin. *Synapse*. 2001;39(1):32–41
11. Smith L.M., et al. 2001 Brain proton magnetic resonance spectroscopy in children exposed to methamphetamine in utero. *NEUROLOGY* 2001;57:255–260
12. Smith LM, LaGasse LL, Derauf C, et al. Motor and cognitive outcomes through three years of age in children exposed to prenatal methamphetamine. *Neurotoxicol Teratol*. 2011;33(1):176–184
13. Sowell et al. Differentiating Prenatal Exposure to Methamphetamine and Alcohol versus Alcohol and Not Methamphetamine using Tensor-Based Brain Morphometry and Discriminant Analysis; *J. Neurosci.*, March 17, 2010 30(11):3876–3885
14. Stek AM, Fisher BK, Baker RS, Lang U, Tseng CY, Clark KE. Maternal and fetal cardiovascular responses to methamphetamine in the pregnant sheep. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169(4):888–897
15. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Treatment Episode Data Set (TEDS). 1999 - 2009. National Admissions to Substance Abuse Treatment Services, DASIS Series: S-56, HHS Publication No. (SMA) 11-4646. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration; 2011
16. United National Office on Drugs and Crime. World Drug Report, Analysis. Vol. 1. Vienna, Austria: United Nations Publication; 2011
17. Weissman A.D., Caldecott-Hazard S., Developmental neurotoxicity to methamphetamines. *Clin Exp Pharmacol Physiol* (1995) 22 : pp 372-374.
18. Williams M.T., Moran M.S., Vorhees C.V., Behavioral and growth effects induced by low dose methamphetamine administration during the neonatal period in rats. *Int J Dev Neurosci* (2004) 22 : pp 273-283.
19. Zabaneh R, Smith LM, LaGasse LL, et al. The effects of prenatal methamphetamine exposure on childhood growth patterns from birth to three years of age [published ahead of print on August 4, 2011]. *Am J Perinatol*. doi:10.1055/s-0031-1285094.

