

## 2.2.2 Consumo di cocaina negli adulti: le evidenze scientifiche dalle neuroimmagini

Franco Alessandrini<sup>1</sup>, Giada Zoccatelli<sup>1</sup>, Giovanni Serpelloni<sup>2</sup>

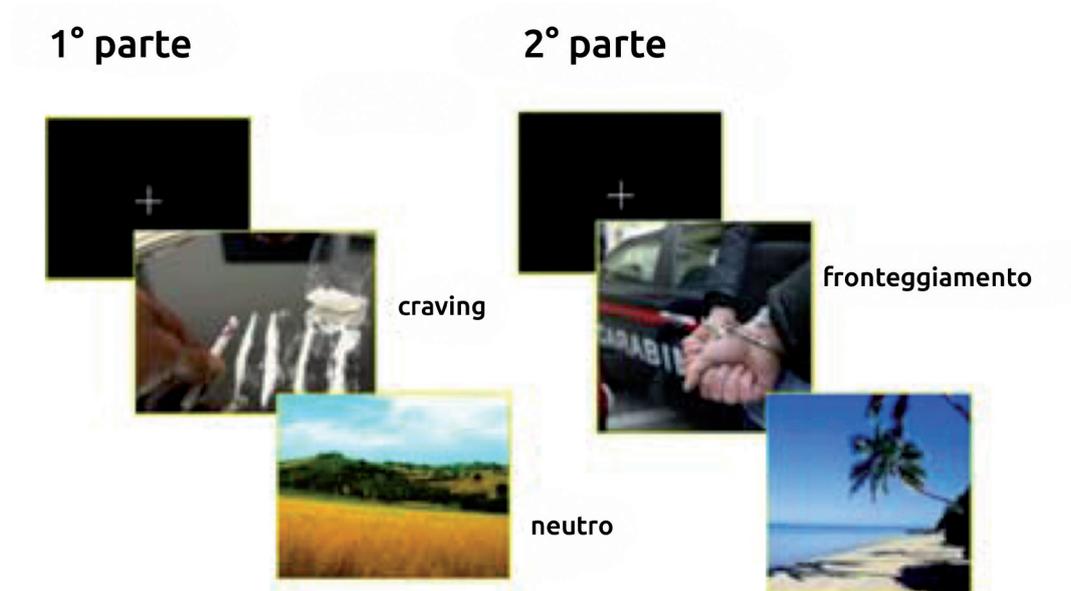
<sup>1</sup> Servizio di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

<sup>2</sup> Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri

Il gruppo di lavoro "Addiction Neuroscience Group"<sup>1</sup> (2009), nella realizzazione di un progetto comune d'identificazione neurale delle aree cerebrali coinvolte nel meccanismo delle tossicodipendenza ha studiato con la fMRI le aree cerebrali del craving e del controllo degli impulsi assuntivi (resisting) in soggetti cocainomani. Scopo dello studio è stato l'identificazione dei substrati neuropsicologici sia del craving da cocaina, sia della capacità di saper resistere al craving (resisting o fronteggiamento). Il campione di studio ha incluso 10 pazienti tossicodipendenti (cocainomani) suddivisi in due gruppi, successivamente confrontabili tra loro: pazienti in grado di attuare un fronteggiamento del craving (pazienti "responder") e pazienti non in grado di attuare un fronteggiamento del craving (pazienti "low responder"). Localizzare le aree cognitive coinvolte nella capacità di sopprimere o inibire il desiderio di assunzione di droga significa trovare nuove strategie terapeutiche per la tossicodipendenza da cocaina, oltre che rendere visibili i danni che il cervello subisce. Il piacere provato durante l'assunzione di droga è strettamente collegato all'ambiente in cui è avvenuta l'assunzione e questo fa in modo che il craving da cocaina possa essere attivato da stimoli esterni che ne rievocano il ricordo. Sperimentalmente si possono usare degli stimoli collegati all'uso di cocaina (es. immagini o filmati legati all'uso e consumo della sostanza) e stimoli di controllo (es. immagini di natura non correlati alla cocaina). Nello specifico, sono stati presentati ai soggetti tre video diversi per contenuto: filmati in cui sono presenti scene di consumo di cocaina, filmati paesaggistici (video di controllo) e filmati personalizzati che permettono il fronteggiamento del craving (Figura 1). I video sono stati proiettati all'interno del magnete RM e contemporaneamente è stata registrata l'attività nervosa cerebrale. Gli stimoli sono stati proiettati attraverso un sistema RM compatibile (monitor a cristalli liquidi e occhiali montati sopra la bobina per l'encefalo) mentre il paziente rimane sdraiato all'interno del magnete (Scanner Magnetom Allegra, Siemens, 3.0 Tesla).

Mappatura funzionale del craving e resisting da cocaina: uno studio con fMRI ad alto campo

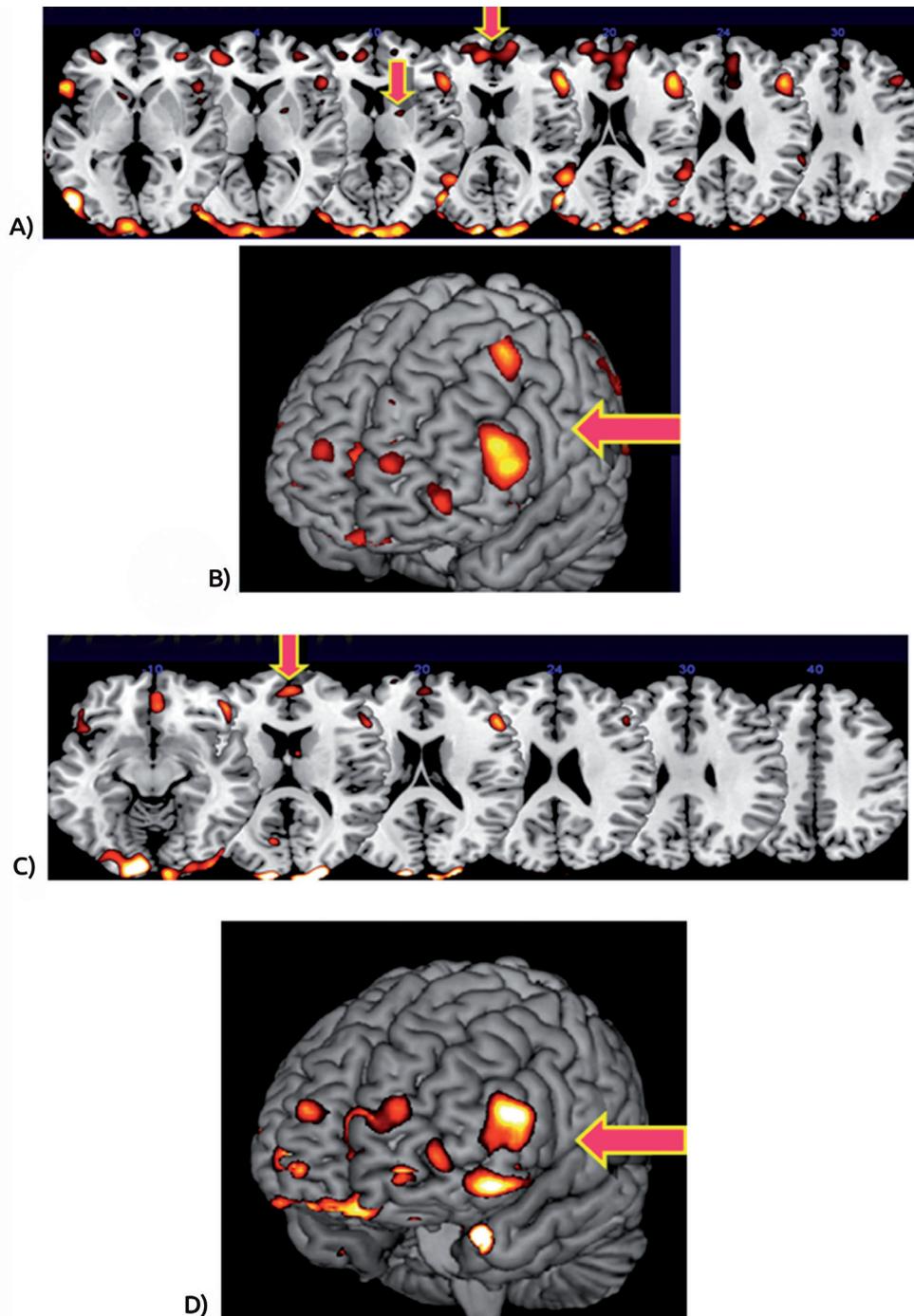
Figura - 1 Visualizzazione 3D dell'attivazione corticale in un paziente "low responder" durante la visione di video sull'uso di cocaina e successivo fronteggiamento del craving. Durante il craving si attivano i nuclei sottocorticali e la corteccia frontale destra (immagine a sinistra). Durante il fronteggiamento si attiva la corteccia cingolata anteriore e orbitofrontale bilaterale (immagine a destra).



Il consumo cronico di cocaina modifica lo stato di attivazione neurale: studi fMRI della connettività funzionale

Durante la condizione di "craving", dove il soggetto "low responder" sperimenta un forte desiderio di assunzione della sostanza, si sono fortemente attivate la corteccia occipitale bilaterale, i nuclei sub-talamici (sistema limbico) e la corteccia frontale destra (Figura 2a). La forte salienza dello stimolo ha attivato l'area occipitale, mentre i nuclei sottocorticali (ippocampo, nucleo striato e talamo) e la corteccia frontale destra riflettono il coinvolgimento del sistema di ricompensa attivato dal craving. Durante il fronteggiamento del craving (Figura 2b) il paziente attiva la corteccia cingolata anteriore e la corteccia orbito-frontale bilaterale, aree conosciute per essere coinvolte nel controllo comportamentale d'inibizione degli impulsi. Il paziente "responder" nella medesima condizione di craving, attiva precocemente la corteccia prefrontale dorso laterale sinistra (Figura 2c). Durante il fronteggiamento (Figura 2d) il paziente mostra un'ulteriore e più estesa attivazione della corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra e della corteccia orbito frontale bilaterale. La precoce attivazione delle aree corticali deputate al controllo degli impulsi nel paziente "responder" sembra essere alla base della capacità del soggetto di resistere maggiormente al craving e al rischio di ricadute, rispetto al paziente "low responder". In termini cognitivi, quindi, la più forte strategia difensiva dai comportamenti assuntivi sembra attivare precocemente le aree del controller corticale, già durante il craving.

Figura 2 - a) Visualizzazione bi e tri-dimensionale dell'attivazione corticale in un paziente "responder" durante la visione di video sull'uso di cocaina e successivo fronteggiamento del craving (b). Durante il craving si attivano i nuclei sottocorticali (indicati dalle frecce) e la corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra (b). Durante il fronteggiamento si attiva la corteccia cingolata anteriore e orbitofrontale bilaterale (figura 2c e 2d). Fonte: G. Zoccatelli, F. Alessandrini, F. Bricolo, G. Serpelloni, 2010.

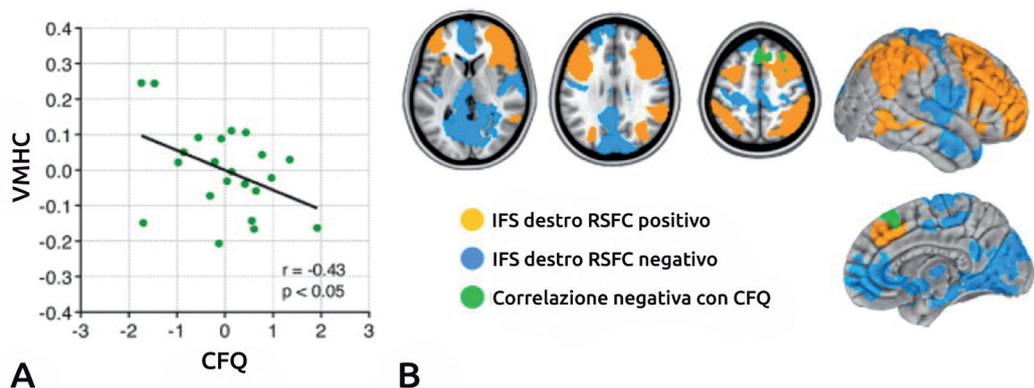


I modelli sulla dipendenza da cocaina sottolineano il ruolo dei circuiti frontali alterati che supportano i processi di controllo cognitivo. Nonostante questo, le alterazioni funzionali dovute alla dipendenza da cocaina che coinvolgono diverse regioni cerebrali, particolarmente le zone di connessione degli emisferi cerebrali, sono raramente esaminate in modo diretto. Una particolare tecnica di analisi della connettività cerebrale a riposo con RM chiamata resting-state functional magnetic resonance imaging (rsfMRI) può rilevare le fluttua-

Difficoltà  
del controllo  
sensorimotorio in  
consumatori cronici  
di cocaina

zioni spontanee di attività neurale e quantificare direttamente, come variazioni nel segnale BOLD, le interazioni funzionali fra gli emisferi. Gli autori dello studio (Kelly C. et al., 2011) hanno esaminato la connettività funzionale interemisferica a riposo (RSFC) in 25 soggetti adulti (età  $35.0 \pm 8.8$ ) con diagnosi di dipendenza da cocaina (secondo la classificazione del DSM-IV) negli ultimi 12 mesi ma astinenti da più di 2 mesi, facendo uso di un nuovo e validato approccio d'analisi, chiamato dall'inglese voxel-mirrored homotopic connectivity o VMHC (Figura 3). Il campione di studio è stato confrontato ad un gruppo di controllo non dipendente paragonabile per età ( $35.1 \pm 7.5$ ), sesso, educazione e status sociale. Nei soggetti cocainomani è stata riscontrata una ridotta RSFC interemisferica prefrontale rispetto ai controlli. In particolare, i cocainomani mostravano una riduzione di RSFC nella rete neurale dorsale attentiva, un circuito funzionale che comprende le aree laterali bilaterali, l'area premotoria mediale e le aree parietali posteriori. La ridotta attivazione della RSFC in queste aree correlava inoltre con le difficoltà auto-risportate dagli stessi soggetti cocainomani nella capacità attentiva. I risultati dello studio forniscono significative evidenze dell'associazione tra esposizione cronica alla cocaina e alterazioni su larga scala dei circuiti cognitivi che supportano i processi di controllo cognitivo. In questi pazienti l'analisi dell'integrità della sostanza bianca non ha mostrato differenze tra gruppo di pazienti e gruppo di controllo. Le alterazioni neuronali della funzionalità cerebrale associate al consumo cronico di cocaina possono quindi essere presenti anche in assenza di evidenti anomalie della microstruttura della sostanza bianca.

Figura 3 - (A) Grafico di correlazione tra voxel-mirrored homotopic connectivity (VMHC) nella RSFC e valori al test di abilità cognitiva the Cognitive Failures Questionnaire (CFQ;  $r = -.43$ ,  $n = 23$ ,  $p < .05$ ). I soggetti cocainomani con una più ampia RSFC prefrontale riportano maggiori difficoltà attenzionali. (B) L'analisi voxelwise del segnale funzionale mostra in arancione una correlazione positiva tra RSFC nel solco frontale inferiore (IFS) e auto-risportati deficit attentivi; in blu invece una correlazione negativa. In verde è mostrata la correlazione negativa tra RSFC nell'area premotoria laterale superiore mediale e risultati al CFQ. I soggetti cocainomani con un'ampia attivazione della RSFC in queste due aree riportano più di frequente deficit attentivi.



La cocaina altera le abilità motorie, con grave impaccio per l'esecuzione dei movimenti quotidiani

Nei soggetti consumatori cronici di cocaina sono frequentemente presenti disturbi del movimento. Per questo motivo, il team di ricerca del Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia della Wake Forest University School of Medicine di Winston-Salem (USA) ha studiato con fMRI in modo sistematico le abilità sensori-motorie di consumatori cronici di cocaina e i relativi cambiamenti di attività neurale nelle aree cerebrali particolarmente coinvolte per l'esecuzione e la pianificazione del movimento. Tutti i partecipanti hanno eseguito un

esame fMRI, 14 cocainomani e 14 soggetti di controllo non consumatori di cocaina, confrontabili per età al gruppo di studio. Entrambi i gruppi hanno eseguito un compito di abilità e coordinazione motoria della mano dominante (dall'inglese "finger-tapping task"), nello specifico tutte le dita (pollice, indice, medio, anulare e mignolo) devono toccare in modo sequenziale dei tasti (Figura 4) fino alla fase di stop, in cui si chiede al soggetto di restare immobile (paradigma a blocchi). È stata misurata la variazione in percentuale del segnale di fMRI in sette aree deputate al controllo del movimento, in entrambi gli emisferi. I consumatori cronici di cocaina impiegano più tempo a eseguire il movimento con le dita (tempi di reazione più lenti) e compiono maggiori errori rispetto ai controlli (Hanlon C.A. et al., 2010). Mentre il gruppo di controllo mostra un normale pattern di attivazione motoria per la mano destra, ossia attiva aree motorie nell'emisfero sinistro, i soggetti cocainomani mostrano un pattern di attività meno lateralizzato. I cocainomani sembrano modificare l'attività neurale per il controllo motorio con un'attivazione ipsilaterale (destra) delle aree corticali motorie e premotorie, della corteccia cingolata anteriore e del putamen (Figura 5). Questi dati dimostrano che la tossicodipendenza da cocaina può avere conseguenze cognitive, evidenti specialmente a livello delle abilità motorie che risultano alterate in questi individui. Le difficoltà motorie rilevate nei soggetti cocainomani (alta frequenza di errori e tempi di esecuzione rallentati) durante il finger-tapping task, dimostrano che il consumo cronico di cocaina è associato ad alterazioni funzionali della rete neurale deputata al controllo dei movimenti, con grave impaccio per la corretta esecuzione delle attività motorie quotidiane.

Figura 4 - Finger-tapping task. L'esercizio permette di simulare in modo controllato il movimento delle dita della mano destra. Tutti i partecipanti hanno eseguito il compito due volte. Fonte: C.A. Hanlon et al., 2010.

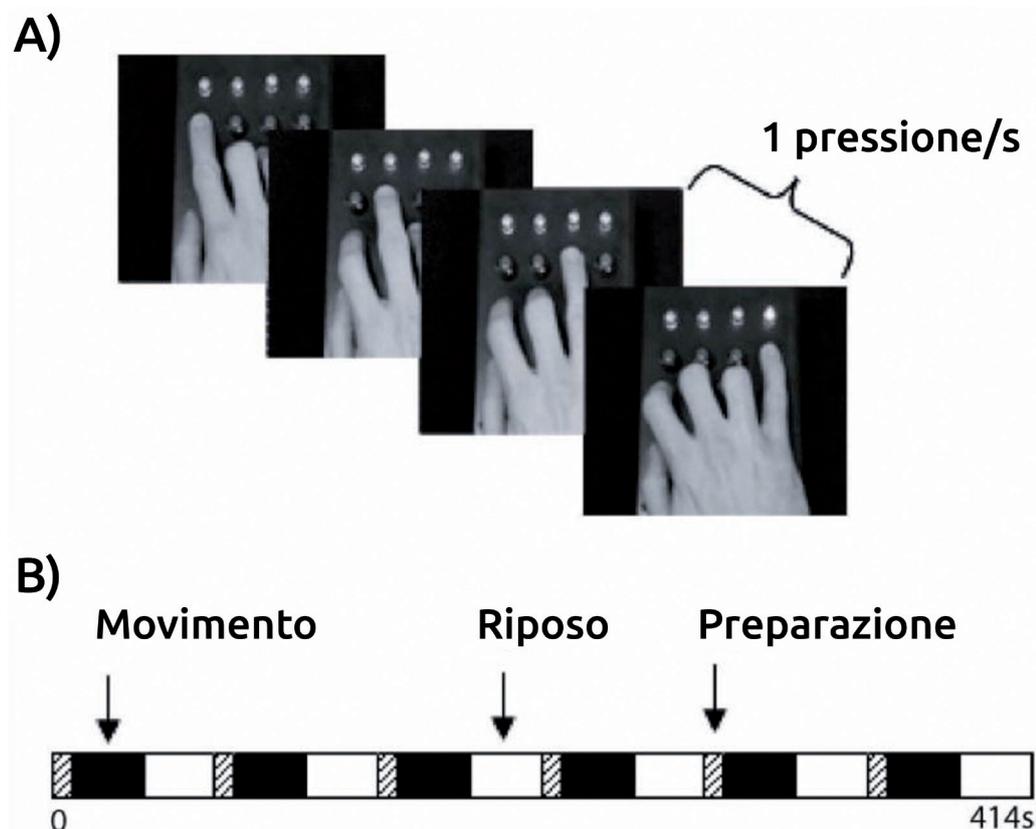
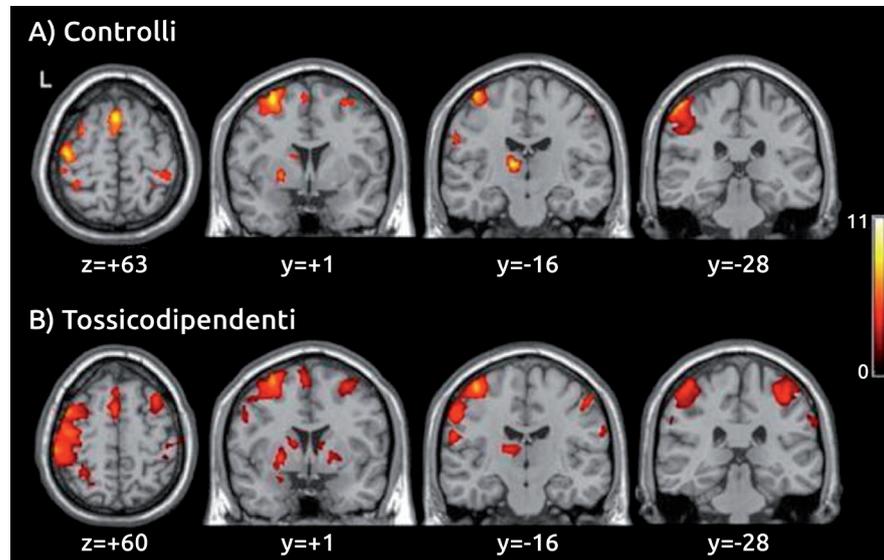


Figura 5 - Mappa di distribuzione dell'attività neurale durante l'esecuzione del "finger-tapping task". (A) Mappe di attivazione cerebrale nel gruppo di controllo e (B) nei soggetti cocainomani. L'analisi del segnale di fMRI è stata fatta per ciascun soggetto per individuare le aree selettive per il movimento, sottraendo alla fase di compito quella di riposo. Le mappe colorimetriche corrispondono ad una mappa dei voxels significativamente attivi durante il compito (dimensione minima del cluster 25 voxels con una soglia statistica pari a  $p < 0.005$  uncorrected). Fonte: Hanlon C.A. et al., 2010.



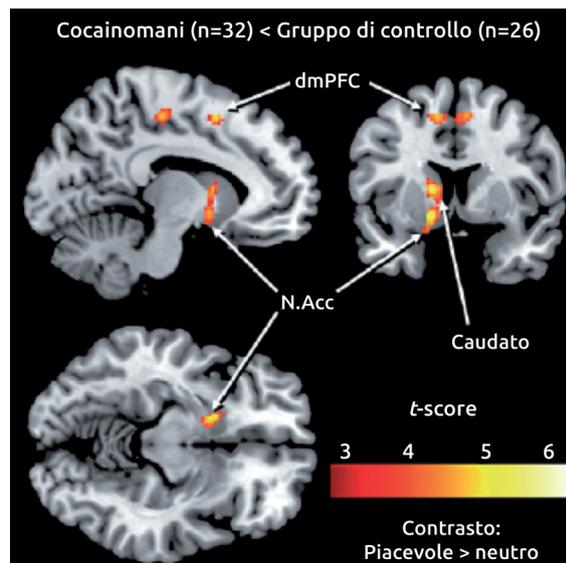
Alterazioni del sistema emozionale cerebrale e cocaina: uno studio con fMRI

La ricerca scientifica ha trovato che le persone con un disturbo d'abuso di sostanze non presentano solo disturbi cognitivi e motori ma la ricerca scientifica ha trovato in questi individui anche alterazioni emozionali, che giocano tra l'altro un ruolo importante nello sviluppo, mantenimento e ricaduta della dipendenza stessa. Pochi studi si sono finora concentrati sull'aspetto emozionale dei soggetti tossicodipendenti. Precedenti ricerche hanno dimostrato un'alterata esperienza emozionale e risposta autosomica a stimoli emotivi nei tossicodipendenti utilizzando un sistema particolare di stimoli chiamato International Affective Picture System (IAPS) (Lang P.J. et al., 2008). Con IAPS s'intende un insieme standardizzato d'immagini e fotografie a colori in grado di evocare diversi pattern emotivi attraverso un ampio corollario di categorie semantiche. Lo studio spagnolo dell'Instituto sobre Drogas y Conductas Adictivas (IDYCA), Universidad CEU Cardenal Herrera a Valencia (Spagna) ha utilizzato la fMRI per investigare la presenza di alterazioni nella responsività neurale di soggetti cocainomani utilizzando lo IAPS con immagini piacevoli, spiacevoli e neutre. Sono stati reclutati 32 soggetti dipendenti da cocaina e 26 soggetti di controllo. Tutti i partecipanti dovevano osservare le immagini emotive tratte dallo IAPS usate come sfondo mentre eseguivano un compito di discriminazione di lettere. Come già riscontrato in precedenti studi, le immagini emotive, viste in sottofondo, attivano una rete neurale per l'elaborazione emozionale che include aree come l'amigdala, la corteccia prefrontale media, la corteccia orbito frontale e la corteccia occipitale in entrambi i gruppi. Tuttavia, rispetto al gruppo di controllo, i soggetti cocainomani mostrano una significativa ridotta attivazione del nucleo striato dorsale e ventrale (incluso il nucleo accumbens), del talamo, della corteccia parietale e della corteccia prefrontale dorso-mediale (dmPFC) durante l'elaborazione di stimoli piacevoli. Dal confronto del segnale fMRI tra immagini piacevoli e immagini spiacevoli emerge una differenza tra i gruppi, in particolare l'attivazione della dmPFC e dello striato durante la visione degli stimoli piacevoli, sembra essere collegato all'arousal dello stimolo piuttosto che alla valenza dello stesso. Questi risultati dimostrano

Ridotta attivazione neurale del nucleo striato dorso ventrale, del talamo, della corteccia parietale e prefrontale dorso mediale nei cocainomani

le basi neurali della ridotta abilità dei soggetti cocainomani a sperimentare piacere dagli stimoli naturali quotidiani e riportano l'attenzione sull'alterata elaborazione emotiva a livello cerebrale di questi soggetti, possibile causa del mantenimento della dipendenza e della ricaduta durante i trattamenti.

Figura 6 - Le mappe in arancione mostrano il ridotto segnale di attività BOLD a livello del nucleo accumbens (N.Acc), nucleo caudato (Caudate) e della dmPFC bilaterale nel gruppo di soggetti cocainomani confrontati con il gruppo di controllo. L'analisi statistica t-student riguarda il contrasto tra immagini piacevoli versus immagini neutre ( $p < 0.005$  uncorrected).



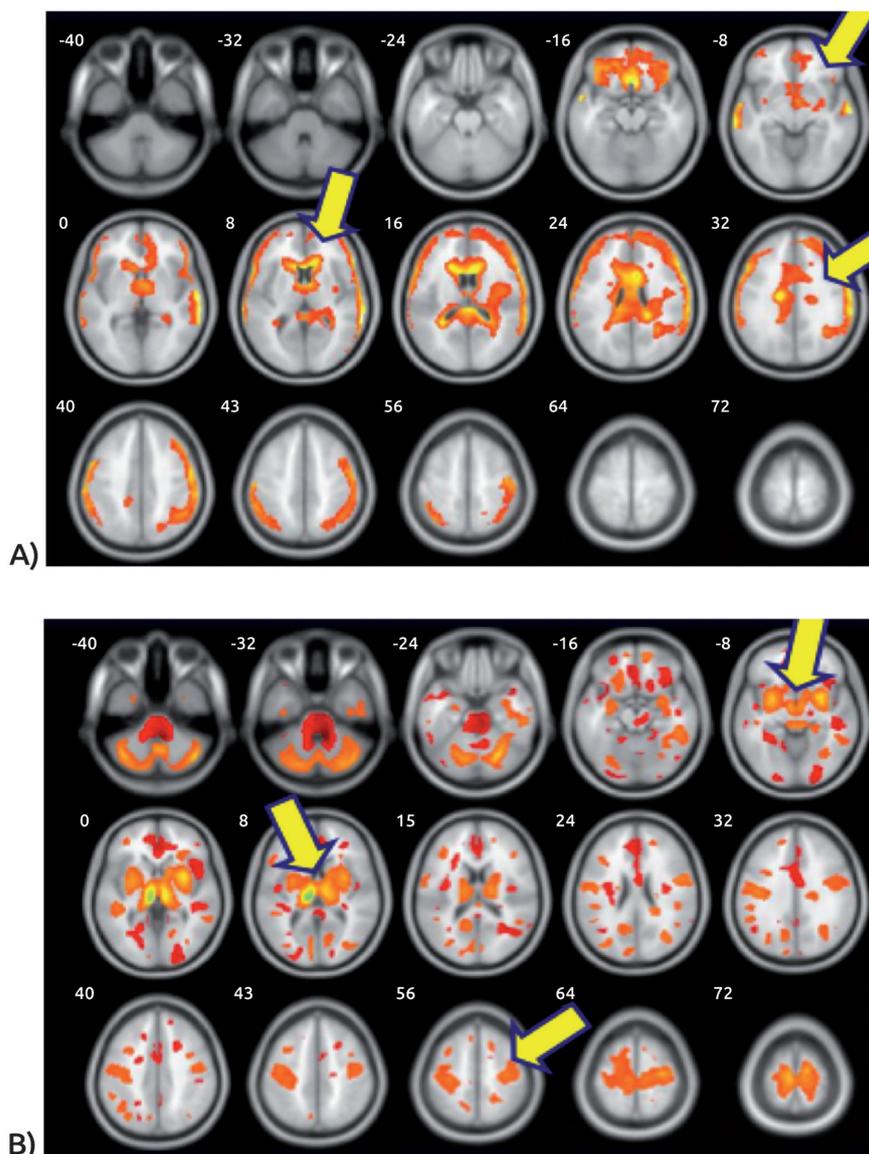
Il Verona Neuroscience Group (2009) in collaborazione con il Dipartimento Politiche Antidroga della Presidenza del Consiglio dei Ministri di Roma e l'Università di Berna (Svizzera), all'interno del progetto BrainSearch e grazie all'utilizzo di tecniche avanzate di Risonanza Magnetica ad alto campo (3.0 Tesla) ha ottenuto recenti ed interessanti risultati da uno studio con continuous Arterial Spin Labeling (cASL), una metodica di RM che permette lo studio non invasivo delle dinamiche di flusso sanguigno cerebrale. A questo scopo sono stati reclutati 10 soggetti cocainomani (età media 32 anni) e analizzati con cASL durante una condizione di riposo (rCBF). Il gruppo sperimentale era costituito da consumatori abituali di cocaina (uso life time pari a circa 2 anni) ma tutti astinenti dalla sostanza da 30 a 90 giorni. L'attività metabolica a riposo dei soggetti è stata confrontata con un gruppo di controllo paragonabile per sesso ed età di non consumatori. Nei cocainomani astinenti, le immagini cASL (Figura 7, A) mostrano la permanenza di un alterato flusso sanguigno cerebrale a livello della corteccia prefrontale e sottocorticale (nuclei della base) anche durante l'astinenza. In particolare, si è evidenziata un'iperperfusionione di queste aree cerebrali. L'eziologia dell'aumentata perfusione potrebbe riflettere l'aumentata richiesta metabolica necessaria a riparare le alterazioni alla sostanza bianca prefrontale (Lim C.C.T. et al., 2007). Il volume intracranico totale (TIV) è stato calcolato sugli stessi soggetti tramite tecnica VBM (voxel-based morphometry) per l'analisi della densità della sostanza grigia cerebrale. I cocainomani astinenti tendono ad avere una riduzione della densità di sostanza grigia in parecchie regioni, soprattutto nel talamo posteriore (Figura 7, B). Gli stessi soggetti mostrano inoltre una maggiore densità corticale nella parte mediale della corteccia prefrontale, la stessa area che nell'analisi con cASL mostra un'iperperfusionione sanguigna. Le alterazioni cerebrali riscontrate nei soggetti astinenti potrebbero rappresentare un effetto neurotrofico, un

Alterazioni della perfusione sanguigna cerebrale nei cocainomani astinenti

Le alterazioni cerebrali riscontrate nei cocainomani astinenti, potrebbero rappresentare un effetto neurotrofico della sostanza

effetto dell'astinenza stessa. In uno studio di Lynn (1995) è stata riscontrata un' analogia alterata alta densità neuronale, in particolare nelle aree prefrontali, in soggetti schizofrenici e bipolari.

Figura 7 - A) Aree di iperperfusione cerebrale nella corteccia frontale e prefrontale, e nelle aree sottocorticali (freccie gialle) di soggetti cocainomani. B) Zone di ridotta densità neuronale (in arancione) e di aumentata densità neuronale (in rosso) mediante tecnica VBM negli stessi soggetti. Le zone di aumentata densità neuronale corrispondono alle aree frontali di aumentato flusso sanguigno. Fonte: Zoccatelli G., Alessandrini F., Federspiel A., Serpelloni G., 2011.



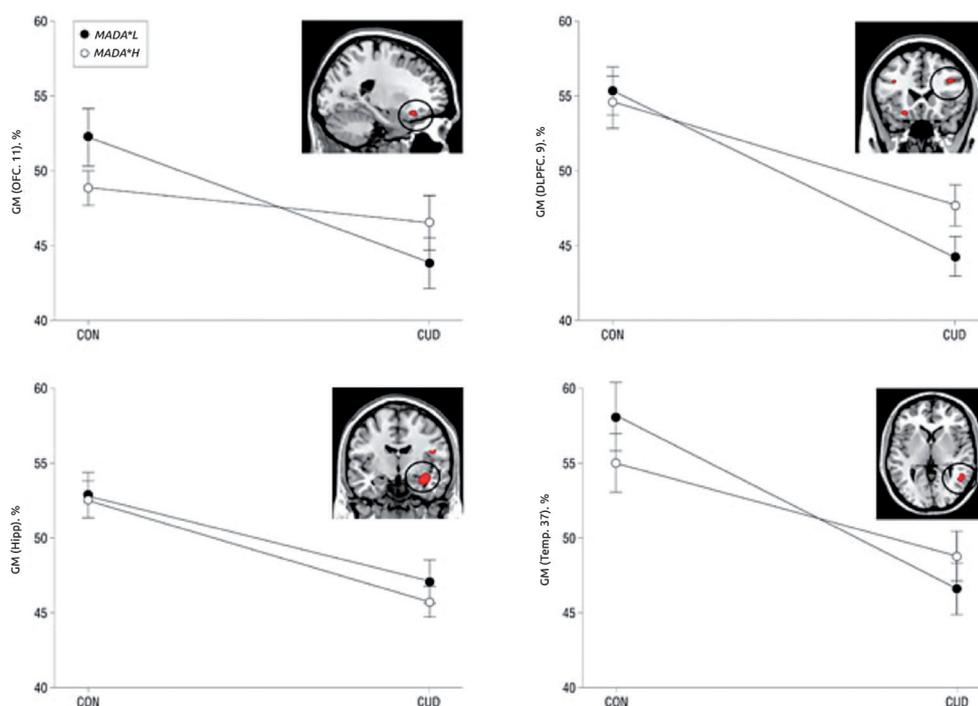
Effetti della cocaina sulla struttura cerebrale: analisi dello spessore corticale e dell'integrità micro strutturale

Lo studio delle alterazioni morfologiche richiede solitamente l'utilizzo di una sequenza RM volumetrica (pesata in T1) che permetta di ricostruire in modo tridimensionale la superficie cerebrale. Tra le tecniche più importanti utilizzate per l'analisi strutturale si ricorda la morfometria basata sui voxel (dall'inglese "voxel-based morphometry o VBM") che esamina le differenze focali nell'anatomia del cervello per singolo voxel, usando l'approccio della mappatura statistica parametrica, e la più recente tecnica dello spessore corticale ("cortical thickness" o CT) che permette una precisa valutazione quantitativa morfo-volumetrica del

cervello calcolando lo spessore della corteccia espresso in millimetri. Lo studio dello spessore corticale unitamente alle indagini strutturali tramite ricostruzione delle fibre di sostanza bianca (Diffusion Tensor Imaging, DTI), dello studio dei metaboliti cerebrali (Spettroscopia, MRS) e delle variazioni di flusso sanguigno cerebrale (Arterial Spin Labeling, ASL), permette di arrivare ad una precoce definizione dei marker neurali che caratterizzano un cervello che assume o ha assunto droghe. Partendo da questi presupposti, i ricercatori americani del Clinical Research Center presso il Brookhaven National Laboratory hanno studiato i meccanismi cerebrali della gratificazione e di inibizione in persone dipendenti dalla cocaina. Gli studiosi hanno considerato la variazione nello spessore corticale della materia grigia (GMV) come funzione dell'abuso di cocaina nel corso della vita e l'hanno rapportata alla presenza di un particolare enzima, la monoamina ossidasi di tipo A (MAOA), in 42 cocainomani e in 40 soggetti di controllo non tossicodipendenti. L'analisi statistica sull'effetto dell'abuso di cocaina sulla GMV si è basata sul confronto tra i 2 gruppi (tossicodipendenti versus controlli), sull'interazione tra la diagnosi di tossicodipendenza e il genotipo (cocaina versus MAOA) e l'abuso di diverse droghe (cocaina, alcol e sigarette) (Alia-Klein N. et al., 2011). I risultati dimostrano che i cocainomani presentano una riduzione della GMV nell'ippocampo (H), nella corteccia orbitofrontale (OFC), prefrontale dorsolaterale (DLPFC) e temporale (TC) rispetto ai controlli (Figura 8). La riduzione della GMV nella OFC è associata al consumo di cocaina e alla ridotta presenza dell'allele MAOA, mentre la riduzione di GMV in H e DLPFC oltre che dal genotipo dipende dall'abuso di alcol. La predisposizione genetica e l'abuso di alcol possono quindi esacerbare l'effetto distruttivo della cocaina sul cervello, con danni in particolare alle aree deputate al controllo delle funzioni esecutive e dell'apprendimento.

I cocainomani presentano una riduzione della sostanza grigia nell'ippocampo, nella corteccia orbito frontale, nella prefrontale dorsolaterale e temporale

Figura 8 - Grafico che mostra la riduzione di GMV come funzione della dipendenza da cocaina (CUD: soggetti con dipendenza da cocaina, CON: controlli non dipendenti). Ciascuna regione cerebrale (DLPFC, Ippocampo, OFC, giro temporale) viene rappresentata da un grafico come funzione dell'abuso di cocaina nel corso della vita e presenza di un particolare enzima, la monoamina ossidase di tipo A (tranne che per la OFC). Sull'asse y del grafico viene indicata la percentuale di GMV per ciascuna regione cerebrale. Fonte: Alia-Klein N. et al., 2011.



Gli studi di neuroimmagine che si sono focalizzati sull'analisi dei cambiamenti strutturali cerebrali nei cocainomani hanno mostrato dati alcune volte discordanti. Ad esempio, Jacobsen et al. (2001) hanno riscontrato un aumento del volume corticale nel nucleo striato di soggetti cocainomani, mentre Narayana et al., (2010) in uno studio con Risonanza Magnetica e tecnica TBM (dall'inglese "Tensor-Based Morphometry") non hanno trovato significative tra campioni di cocainomani e soggetti di controllo. Gli stessi autori dichiarano tuttavia l'esistenza di differenze metodologiche e di altri fattori demografici che possono spiegare i diversi risultati ottenuti tra gli studi. Lim et al. (2008) dimostrano la presenza di differenze volumetriche tendenti ad una riduzione di volume, in soggetti cocainomani, in specifiche regioni cerebrali, ossia nella corteccia e sostanza bianca frontale inferiore e frontale superiore.

Diversi studi di neuro immagine hanno mostrato le alterazioni che avvengono in diverse regioni del cervello

È tuttavia chiaro ed esistono numerose evidenze precliniche che dimostrano come la dipendenza dalla cocaina sia associata a cambiamenti neuroadattativi nel sistema cerebrale fronto-striatale. Studi di neuroimmagine sull'uomo hanno mostrato le alterazioni che avvengono in diverse regioni del cervello dopo assunzione cronica di cocaina (Hanlon C.A. et al., 2010; Kelly C. et al., 2011). Tuttavia, non è ancora del tutto chiaro come questi cambiamenti siano collegati ai fenotipi clinici della dipendenza dalla sostanza, caratterizzata da comportamento impulsivo e compulsività nella ricerca di nuova droga. Alcuni ricercatori londinesi dell'Università di Cambridge (Ersche KD et al., 2011) hanno confrontato i dati comportamentali e le immagini strutturali di RM di un ampio campione di cocainomani (n=60) e di soggetti di controllo (n=60).

Gli autori hanno investigato la relazione tra variazione del volume della sostanza grigia, durata d'uso della sostanza e misure d'impulsività e compulsività nel gruppo di cocainomani. Questi soggetti mostrano una marcata riduzione del volume di sostanza grigia associata al consumo di cocaina nella corteccia orbitofrontale, nel cingolato anteriore, nella corteccia temporoparietale e cerebellare. Gli stessi mostrano un aumentato volume corticale a livello dei gangli della base (Figura 9). Maggiori anni di dipendenza dalla cocaina sono correlati con una maggiore riduzione del volume di sostanza grigia nella corteccia orbitofrontale, nel cingolato anteriore e nell'insula. Scarse capacità di controllo attentivo risultano associate ad una riduzione del volume della corteccia insulare e un aumento del volume del nucleo caudato. Una forte compulsività al consumo di droga è associata ad un ridotto volume della corteccia orbito frontale (Figura 10). Le persone dipendenti dalla cocaina presentano quindi anomalie strutturali del sistema corticostriatale e la variabilità nell'estensione dei cambiamenti anatomici nella corteccia orbitofrontale, insulare e striatale risultano collegate a differenze individuali nella durata della dipendenza, ai deficit attentivi e alla compulsione per il consumo di droga.

Figura 9 - Mappe della differenza di spessore volumetrico della sostanza grigia in soggetti cocainomani rispetto ad un gruppo di controllo. Le aree in blu corrispondono alle zone di ridotto spessore corticale nei cocainomani mentre le aree in arancione corrispondono ad un anomalo aumento del volume di sostanza grigia negli stessi soggetti. I numeri accanto alle immagini identificano le sezioni in base alla posizione (in millimetri) relativa al piano intercommisurale dello spazio stereotassico standardizzato (L = sinistra, R = destra). Le mappe di spessore corticale sono state sovrapposte ad una sequenza di riferimento (template standardizzato) pesata in T1 secondo le coordinate MNI152. Test di significatività statistica pari a  $p \sim 0.002$ . Fonte: Ersche K.D. et al., 2011.

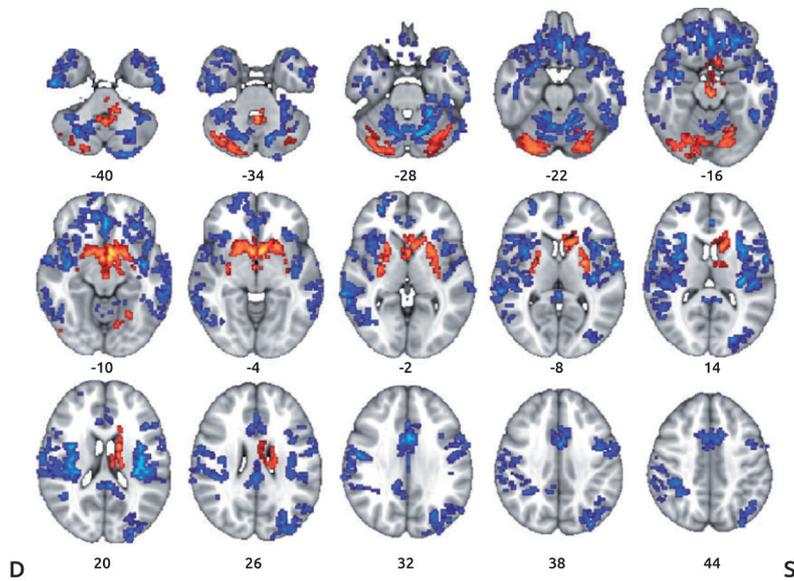
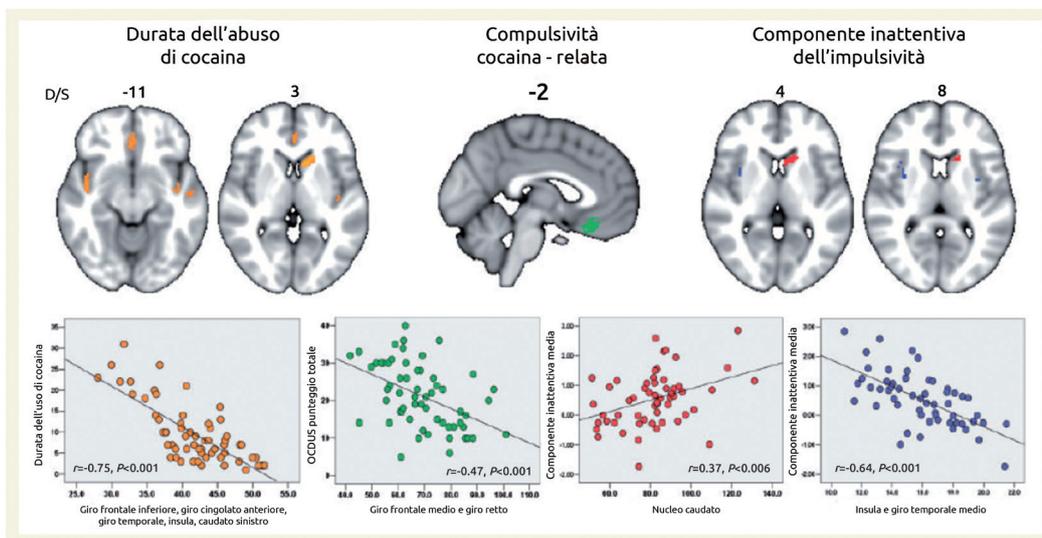


Figura 10 - Immagini a sinistra: maggiori anni di dipendenza dalla cocaina sono correlati con una maggiore riduzione del volume di sostanza grigia nella corteccia orbitofrontale, nel cingolato anteriore e nell'insula (aree in arancione). Immagine centrale: scarse capacità di controllo attentivo risultano associate ad una riduzione del volume della corteccia insulare e un aumento del volume del nucleo caudato (aree in verde). Immagini a destra: una forte compulsività al consumo di droga è associata ad un ridotto volume della corteccia orbito frontale (aree in rosso e blu). In basso, vengono rappresentati i grafici di correlazione positiva e/o negativa tra anni di dipendenza dalla cocaina e il volume corticale nelle diverse aree cerebrali. Le mappe di spessore corticale sono state sovrapposte ad una sequenza di riferimento (template standardizzato) pesata in T1 secondo le coordinate MNI152. Test di significatività statistica pari a  $p \sim 0.002$ . Fonte: Ersche KD et al., 2011.

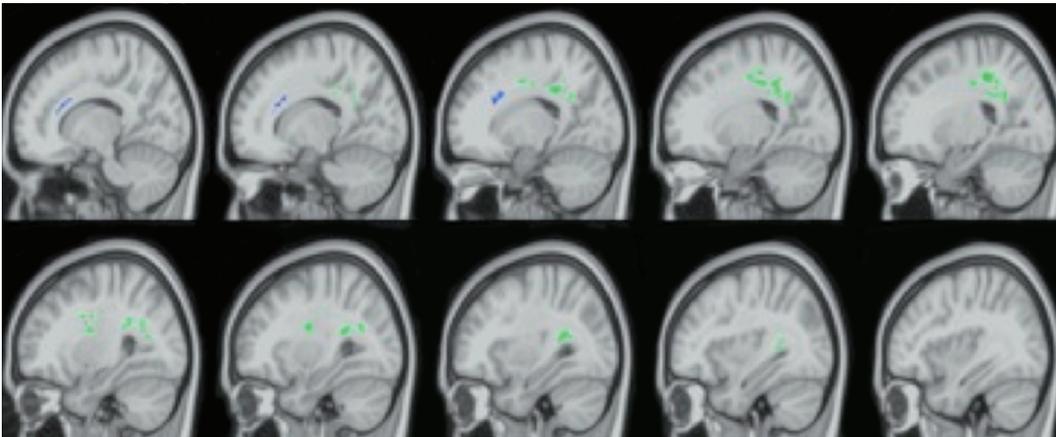


Le alterazioni microstrutturali della sostanza bianca sembrano essere la causa dei problemi decisionali riscontrati nelle persone che consumano cocaina. Il processo cognitivo decisionale rappresenta quella facoltà mentale superiore che permette all'individuo di attuare scelte adeguate all'ambiente circostante, ossia prendere decisioni logiche e adattive alla situazione (Walton M.E. et al., 2009). Nei soggetti che consumano abitualmente cocaina, le neuroimmagini hanno dimostrato una compromissione della capacità di giudizio. Il consumo di cocaina porterebbe infatti la persona a compiere scelte azzardate, rischiose, immediatamente e altamente gratificanti nonostante lo svantaggio che ne potrebbe derivare. Scott Lane e collaboratori (Lane S.D. et al., 2010) del Dipartimento di Psichiatria e Scienze comportamentali dell'Università di Houston (Texas, USA) hanno esaminato la relazione tra abilità decisionali e integrità della sostanza bianca cerebrale in 15 cocainomani e 18 soggetti di controllo. I soggetti hanno eseguito il test Iowa Gambling Task (IGT) e sono stati sottoposti a RM mediante tecnica DTI (Diffusion Tensor Imaging). L'analisi dell'integrità microstrutturale globale dell'encefalo ha riportato una riduzione dell'anisotropia frazionaria (FA) e un aumento medio del secondo e terzo vettore di diffusività radiale dei fasci di sostanza bianca nelle regioni frontali e parietali nel gruppo di cocainomani (Figura 11 e 12). Queste alterazioni della microstruttura cerebrale correlano con la scarsa prestazione degli stessi soggetti al test IGT, soprattutto negli ultimi 40 trials del compito. La compromissione della capacità decisionale misurata con il test cognitivo nei soggetti cocainomani correla quindi con le alterazioni della sostanza bianca a livello soprattutto dei fasci frontali e parietali, regioni deputate al controllo delle azioni e all'elaborazione del pensiero logico.

Figura 11 - In verde i clusters parietali e in blu i clusters frontali di ridotta FA nei soggetti cocainomani rispetto al gruppo di controllo. Le mappe dei risultati sono state coregistrate e visualizzate su un template (in sezione sagittale) standardizzato secondo le coordinate MNI152. Fonte: Lane S. D. et al., 2010.

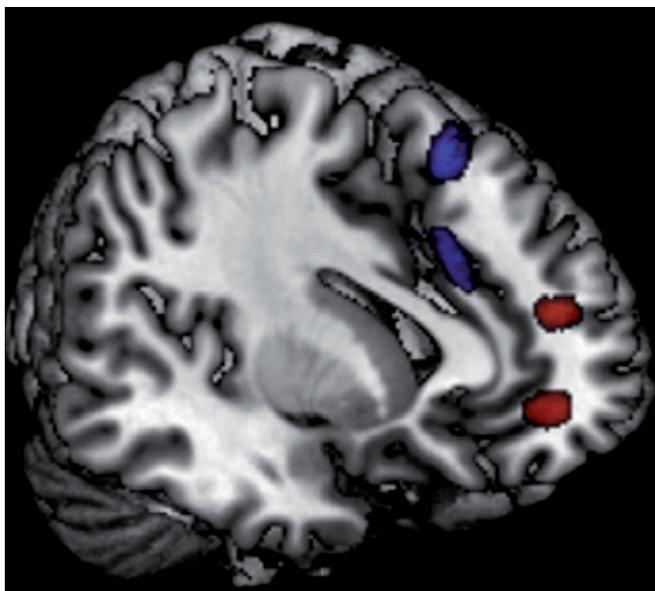


Figura 12 - In verde i clusters parietali e in blu i clusters frontali di aumentata diffusività radiale nei soggetti cocainomani rispetto al gruppo di controllo. Le mappe dei risultati sono state coregistrate e visualizzate su un template (in sezione sagittale) standardizzato secondo le coordinate MNI152.



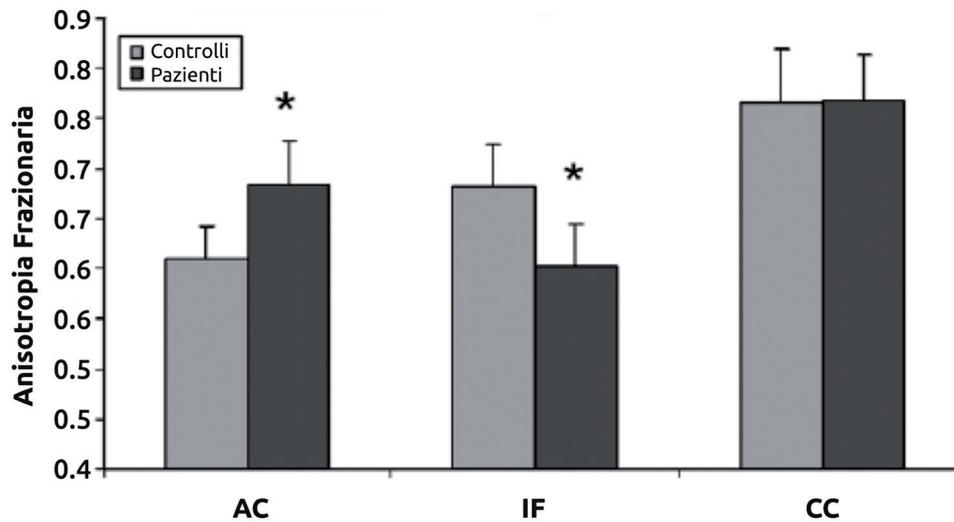
Romero e collaboratori (Romero MJ et al. 2009) dell'Università spagnola di Valencia hanno riportato analoghi risultati di ridotta FA in alcune regioni particolari della sostanza bianca cerebrale ossia la zona frontale inferiore, il piano della commissura antero-posteriore e la corteccia cingolata anteriore. Nello studio, i ricercatori hanno sottoposto a RM 32 soggetti cocainomani e 33 soggetti di controllo confrontando, tramite tecnica VBM (voxel-based morphometry) e DTI (diffusion tensor imaging), l'integrità strutturale e microstrutturale tra i due gruppi. I partecipanti hanno inoltre eseguito test psicometrici e comportamentali di valutazione dell'impulsività e della capacità motivazionale (il Readiness to Change Questionnaire - RCQ e la Barratt's Impulsiveness Scale - BIS v.11). L'analisi strutturale ha evidenziato una riduzione del volume nella sostanza bianca frontale inferiore e frontale media nei soggetti cocainomani. Gli stessi soggetti mostrano inoltre un aumentato volume della corteccia cingolata anteriore e precentrale (Figura 13).

Figura 13 - Visualizzazione tridimensionale del tessuto nervoso encefalico. In rosso le aree di ridotto volume (analisi VBM) nella regione frontale inferiore e frontale media nei cocainomani. In blu le aree di aumentato volume nella corteccia cingolata anteriore e precentrale, negli stessi soggetti. Fonte: Romero MJ et al., 2009.



Le analisi microstrutturali evidenziano una differenza significativa tra i soggetti cocainomani e i controlli nei valori di FA delle regioni frontali inferiori e della corteccia cingolata anteriore (figura 14). Questi risultati ipotizzano un effetto nocivo della cocaina che porta ad alterazioni della connettività orbitofrontale con ripercussioni sul mancato controllo dell'impulsività nei consumatori della sostanza, oltre che ad alterazioni della corteccia cingolata anteriore con conseguenza sull'abilità delle scelte motivazionali.

Figura 14 - Confronto dei valori medi di FA nelle regioni d'interesse (ROI) considerate per lo studio della variazione microstrutturale tra i due gruppi, rispettivamente la corteccia cingolata anteriore (AC), frontale inferiore (IF), e il corpo calloso (CC). Con l'asterisco sono segnalate le aree con differenza significativa di FA tra soggetti cocainomani (barre di colore scuro) e soggetti di controllo (barre di colore chiaro). Fonte: Romero MJ et al., 2009.



#### Alterazione del metabolismo cerebrale nei consumatori cronici di cocaina

Il consumo cronico di cocaina provoca a livello cerebrale una riduzione del metabolismo e dell'attività funzionale neuronale in particolare nella corteccia cingolata anteriore (ACC). Le alterazioni più costanti tra le varie classi di sostanze sono la riduzione dell'N-Acetil-aspartato (NAA) e l'aumento del mio-inositolo (mI). L'NAA viene considerato un indice del buon funzionamento dei neuroni; la sua scomparsa è infatti legata alla morte neuronale. Il mI, invece, è una molecola semplice che agisce come regolatore del volume cellulare. Dagli studi emergono inoltre grandi variazioni anche nei livelli di colina (Cho), un indice dello stato di degradazione delle membrane, di creatina (Cr), un indice del metabolismo energetico cerebrale e di vari aminoacidi (Licata S.C. e Renshaw P., 2010). Questi studi forniscono la prova che la cocaina può avere un profondo effetto sulla salute dei neuroni, sul metabolismo energetico, sui processi infiammatori, sul turnover della membrana cellulare, e sulla neurotrasmissione. Questi cambiamenti biochimici possono essere alla base della neuropatologia nel tessuto cerebrale che dà origine ai deficit cognitivi e comportamentali associati alla tossicodipendenza. Conoscendo la concentrazione intracellulare di questi metaboliti si valuta la funzionalità di diverse vie metaboliche quali: il sistema glutamminergico e GABAergico, il metabolismo energetico, la osmoregolazione del sistema nervoso centrale, oltre alla cellularità neuronale e gliale. Due studi (Ke, 2004; Hetherington, 2000) hanno trovato un basso livello GABAergico nella corteccia prefrontale e occipitale di soggetti cocainomani. La riduzione di GABA era vicina al 30% nella corteccia prefrontale e del 23% nella corteccia occipitale, rispetto al gruppo di controllo. L'alterazione metabolica nella corteccia

prefrontale spiega i deficit del controllo inibitorio, delle funzioni esecutive e della presa di decisioni riscontrate in chi usa cocaina. Al Neuroimaging Research Branch del National Institute on Drug Abuse (NIDA) di Baltimora, un gruppo di ricercatori (Yang S et al., 2009) ha misurato con Spettroscopia ad idrogeno ( $^1\text{H}$ - MRS) la concentrazione di glutammato (Glu), il principale neurotrasmettitore eccitatorio del sistema nervoso centrale, nella ACC di individui con dipendenza da cocaina. Lo studio ha l'obiettivo di determinare se l'ipoattività metabolica della ACC in questi individui sia associata ad un'alterata concentrazione di Glu, un metabolita già conosciuto per il suo ruolo nella dipendenza da sostanze. I partecipanti sono stati suddivisi in due gruppi, 14 consumatori cronici di cocaina e 14 soggetti di controllo, e sottoposti ad una  $^1\text{H}$ - MRS ad alto campo magnetico (3.0 Tesla). I ricercatori hanno utilizzato una nuova metodica di quantificazione del segnale MRS con sequenza PRESS (Point RESolved SpectroScopy) mediante rifocalizzazione degli spin protonici per la localizzazione del Glu. Oltre al Glu è stata misurata la concentrazione di N-acetil aspartato (NAA), creatina totale (tCr), delle componenti contenenti colina (tCho) e del mio-inositolo (Ins). In particolare, il rapporto nella concentrazione di Glu/tCr è risultato ridotto nei cocainomani cronici rispetto ai controlli e correlato con gli anni d'uso della cocaina. Inoltre il rapporto Glu/tCr correla positivamente con il rapporto NAA/tCr. Quest'ultimo diminuisce significativamente con l'età ma non differisce tra i due gruppi. Questi risultati dimostrano una disregolazione metabolica/neurotrasmettitoriale del Glu associata al consumo cronico di cocaina e supporta l'ipotesi di una possibile strategia di intervento riabilitativo dalla dipendenza focalizzata sulla normalizzazione della trasmissione e funzionamento del Glu a livello della corteccia cingolata anteriore.

Figura 15 - Grafico spettrale con sequenza PRESS acquisita con tecnica a singolo voxel (quadrato bianco a sinistra) sulla parte rostrale della corteccia cingolata anteriore (rACC) in un soggetto volontario sano (NAA = N-acetil aspartato, tCr = creatina totale, tCho = componenti contenenti colina, Glu = glutammato, and Ins = mio-inositolo). In ascissa, la localizzazione dei diversi metaboliti in ppm (parti per milione). Fonte: Yang S. et al., 2009.

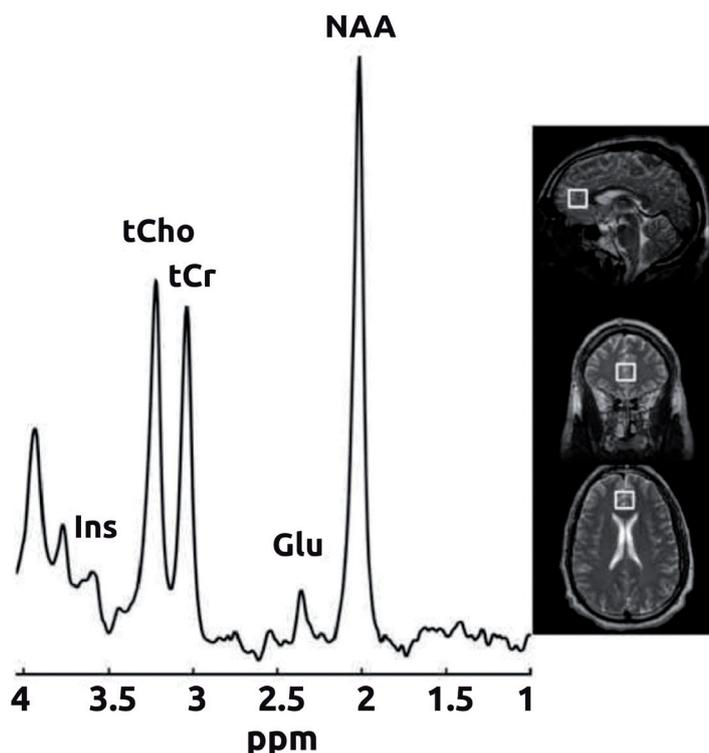
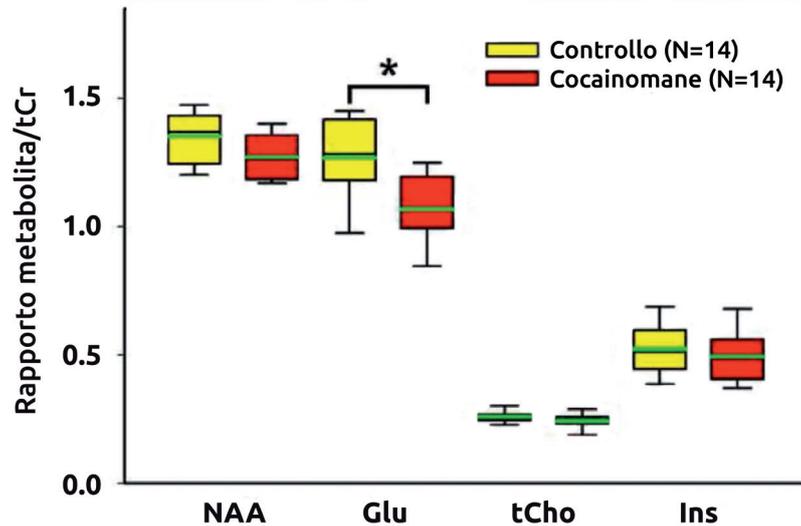


Figura 16 - Presenza dei metaboliti, in rapporto alla tCr, nella rACC di soggetti cocainomani cronici (in rosso) e volontari sani (in giallo). Glu/tCr risulta significativamente ridotto (15.88%) ( $F_{1,25}=10.2$ ;  $p < 0.005$ ) nel gruppo di cocainomani (grafico con asterisco) rispetto ai controlli. La sottile linea verde delimita il valore medio del rapporto tra metaboliti mentre la linea media rappresenta il valore mediano. Le barre indicano rispettivamente il 5° e 95° percentile. Fonte: Yang S. et al., 2009.



## Conclusioni

Numerosi studi di neuroimmagine hanno dimostrato, utilizzando varie metodiche d'indagine, gli effetti neurotossici della cocaina sul cervello. Tali effetti si manifestano a livello della corteccia cerebrale con una riduzione del numero e quindi del volume neuronale, in aree del cervello fondamentali per alcune delle abilità cognitive superiori più importanti, come la capacità decisionale, l'attenzione e il sistema di ricompensa cerebrale.

I risultati ottenuti dai diversi studi possono essere considerati attendibili e affidabili poiché hanno previsto l'utilizzo di tecniche avanzate di RM, l'uso di statistiche standardizzate con adeguati livelli di significatività e non ultimo ampi campioni di studio ben stratificati e appaiati per età, sesso e altre variabili di interesse con i gruppi di controllo.

Le tecniche di RM considerate vanno dall'analisi dello spessore corticale mediante tecnica VBM, allo studio della funzionalità neuronale con compiti specifici (fMRI) per l'attivazione di altrettanto specifiche funzioni mentali, o della rete neurale a riposo (resting-state fMRI) per l'analisi dei circuiti cerebrali basali, fino allo studio del metabolismo e dell'integrità micro strutturale delle fibre cerebrali. Un'analisi della struttura e della funzionalità cerebrale in soggetti che consumano abitualmente cocaina ha portato alla scoperta delle alterazioni che la sostanza provoca in vari circuiti del cervello con conseguenza spesso volte drammatiche e permanenti sulle funzioni cognitive superiori che governano la personalità stessa dell'individuo e che favoriscono e mantengono la dipendenza dalla droga oltre che le ricadute in fase di disintossicazione.

La combinazione di tecniche diverse di neuroimmagine (fMRI, rsfMRI, MRS, DTI) permette quindi di ottenere preziose informazioni sugli aspetti neurofisiologici della dipendenza da cocaina e della relazione tra questa dipendenza e i cambiamenti cognitivi che ne derivano.

## Bibliografia

1. Aguilar de Arcos F, Verdejo-García A, Ceverino A, Montañez-Pareja M, López-Juárez E, Sánchez-Barrera M, López-Jiménez A, Pérez-García M; Dysregulation of emotional response in current and abstinent heroin users: negative heightening and positive blunting *Psychopharmacology (Berl)*. 2008 Jun;198(2):159-66. Epub 2008 Mar 11.
2. Aguilar de Arcos F, Verdejo-García A, Peralta-Ramírez MI, Sánchez-Barrera M, Pérez-García M. Experience of emotions in substance abusers exposed to images containing neutral, positive, and negative affective stimuli. *Drug Alcohol Depend*. 2005 May 9;78(2):159-67.
3. Aharon I, Etcoff N, Ariely D, Chabris CF, O'Connor E, Breiter HC. Beautiful faces have variable reward value: fMRI and behavioral evidence. *Neuron*. 2001 Nov 8;32(3):537-51.
4. Asensio S, Romero MJ, Palau C, Sanchez A, Senabre I, Morales JL, Carcelen R, Romero FJ. Altered neural response of the appetitive emotional system in cocaine addiction: an fMRI Study *Addict Biol*. 2010 Oct;15(4):504-16.
5. Barrós-Loscertales A, Garavan H, Bustamante JC, Ventura-Campos N, Llopis JJ, Belloch V, Parcet MA, Avila C. Reduced striatal volume in cocaine-dependent patients *Neuroimage*. 2011 Jun 1;56(3):1021-6.
6. Bechara A. Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: A neurocognitive perspective. *Nature Neuroscience*. 2005;8:1458.
7. Goldstein RZ, Tomasi D, Rajaram S, Cottone LA, Zhang L, Maloney T, Telang F, Alia-Klein N, and Volkow ND. (2007). Role of the anterior cingulate and medial orbitofrontal cortex in processing drug cues in cocaine addiction. *Neuroscience*, 144, 1153-1159.
8. Goldstein R.Z., Alia-Klein N., Tomasi D., Honorio Carrillo J., Maloney T., Woicik P.A., Wang R., Telang F., and Volkow N.D. Anterior cingulate cortex hypoactivations to an emotionally salient task in cocaine addiction. *PNAS*, Published online before print May 28, 2009.
9. Goldstein R.Z., Alia-Klein N., Tomasi D., Zhang L., Cottone L.A., Maloney T., Telang F., Caparelli E.C., Chang L., Ernst T., Samaras D., Squires N.K. and Volkow N.D. Is decreased prefrontal cortical sensitivity to monetary reward is associated with impaired motivation and self-control in cocaine addiction. *American Journal of Psychiatry*, 164(1):43-51 (2007).
10. Hanlon CA, Wesley MJ, Roth AJ, Miller MD, Porrino LJ. Loss of laterality in chronic cocaine users: an fMRI investigation of sensorimotor control *Psychiatry Res*. 2010 Jan 30;181(1):15-23.
11. Lang, P.J., Bradley, M.M., & Cuthbert, B.N. (2008). International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. Technical Report A-8. University of Florida, Gainesville, FL.
12. Lim C.C.T., Petersen E.T., Ng I., Hwang P.Y.K., Hui F., X. Golay. MR Regional Perfusion Imaging: Visualizing Functional Collateral Circulation. *AJNR*, 2007 March 28: 447-448
13. Yang S, Salmeron BJ, Ross TJ, Xi ZX, Stein EA, Yang Y. Lower glutamate levels in rostral anterior cingulate of chronic cocaine users *MRS Psychiatry Res*. 2009 Dec 30;174(3):171-6.
14. Karen D. Ersche, Anna Barnes, P. Simon Jones, Sharon Morein-Zamir Trevor W. Robbins, Edward T. Bullmore. Abnormal structure of frontostriatal brain system is associated with aspects of impulsivity and compulsivity in cocaine dependence, *Brain*, June 2011.
15. Kelly C, Zuo XN, Gotimer K, Cox CL, Lynch L, Brock D, Imperati D, Garavan H, Rotrosen J, Castellanos FX, Milham MP. Reduced interhemispheric resting state functional connectivity in cocaine addiction High field fMRI in chronic cocaine users *Biol Psychiatry*. 2011 Apr 1;69(7):684-92.
16. Lane SD, Steinberg JL, Ma L, Hasan KM, Kramer LA, Zuniga EA, Narayana PA, Moeller FG. Diffusion tensor imaging and decision making in cocaine dependence *PLoS One*. 2010 Jul 16;5(7).
17. Licata SC, Renshaw PF. Neurochemistry of drug action: insights from proton magnetic resonance spectroscopic imaging and their relevance to addiction. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Feb;1187:148-71.
18. Moeller, F. G., Hasan, K. M., Steinberg, J. L., Kramer, L. A., Dougherty, D. M., Santos, R. M., Valdes, I., Swann, A. C., Barratt, E. S., and Narayana. Reduced anterior corpus callosum white matter integrity is related to increased impulsivity and reduced discriminability in cocaine-dependent subjects: diffusion tensor imaging. *Neuropsychopharmacology*, 2005, 30, 610-617.
19. Moeller, F.G., Hasan, K.M., Steinberg, J.L., Kramer, L.A., Valdes, I., Lai, L.Y., Swann, A.C., Naryana, P.A. Diffusion Tensor Imaging Eigenvalues: Preliminary Evidence for Altered Myelin in Cocaine Dependence. *Psychiatry Research Neuroimaging* 154(3):253-8, 2007. 80.
20. Narayana PA, Datta S, Tao G, Steinberg JL, Moeller FG. Effect of cocaine on structural changes in brain: MRI volumetry using tensor-based morphometry. *Drug Alcohol Depend*. 2010 Oct 1;111(3):191-9.
21. Parvaz MA, Alia-Klein N, Woicik PA, Volkow ND, Goldstein RZ. Neuroimaging for drug addiction and related behaviors. *Rev Neurosci*. 2011;22(6):609-24. Epub 2011 Nov 25.
22. Pascual-Leone A, Dhuna A, Anderson DC. Cerebral atrophy in habitual cocaine abusers: a planimetric CT study. *Neurology*. 1991 Jan;41(1):34-8.
23. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: brain circuits and treatment strategies. *Neuropharmacology*. 2004;47 Suppl 1:3-13.
24. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Swanson JM. Dopamine in drug abuse and addiction: results from imaging studies and treatment implications. *Mol Psychiatry*. 2004 Jun;9(6):557-69.
25. Romero MJ, Asensio S, Palau C, Sanchez A, Romero FJ. Cocaine addiction: diffusion tensor imaging study of the inferior frontal and anterior cingulate white matter. *Psychiatry Res*. 2010 Jan 30;181(1):57-63.
26. Walton ME, Groves J, Jennings KA, Croxson PL, Sharp T, Rushworth MFS, Bannerman DM (2009). Comparing the role of the anterior cingulate cortex and 6-hydroxydopamine nucleus accumbens lesions on operant effort-based decision making. *European J Neurosci*. 29(8): 1678-91.
27. Zoccatelli G., Alessandrini F., Bricolo F, Serpelloni G.. Craving and resisting brain areas in cocaine abstinent users. An fMRI high field study. 2011 in press.
28. Zoccatelli G., Alessandrini F., Federspiel A., Serpelloni G.. Pulsed Arterial Spin Labeling (pASL) and VBM in chronic cocaine users. A study with high-field MRI. 2011 in press.

