

## Sezione 2

---

## COCAINA





## 2.2.1 Esposizione prenatale alla cocaina in adolescenza: documentate con il neuroimaging le alterazioni cerebrali

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

Assumere una sostanza stupefacente stimolante durante la gravidanza porta ad una serie importante di alterazioni all'organismo. In particolare, l'aumento dei livelli di noradrenalina genera una conseguente vasocostrizione dei vasi del sistema nervoso centrale nella madre e nel feto, con ipertensione sanguigna e tachicardia. La cocaina, infatti, in particolare quando assunta sottoforma di crack, attraversa facilmente la placenta (Schiller C. et al., 2005). La cocaina è metabolizzata più lentamente dall'organismo durante la gravidanza e i bassi livelli di colinesterasi, l'enzima implicato nel metabolismo della cocaina, fanno sì che vi sia una maggiore esposizione del feto alla sostanza. Il frequente policonsumo di droga e alcol aumenta inoltre la biodisponibilità della cocaina nei siti di legame recettoriale. Tra gli effetti del consumo di cocaina nella gestante, si possono elencare i fenomeni d'ipertensione, aritmia, ischemia cardiaca e infarto, emorragie uterine o epatiche, distacco della placenta e morte. Tra gli effetti della cocaina sul feto vengono inclusi una ridotta ossigenazione sanguigna e mancanza di sostanze nutritive con rallentamento della crescita intrauterina, basso peso alla nascita, microcefalia, anomalie scheletriche, cardiache, visive, uditive o genitourinarie. Il consumo di cocaina durante la gestazione induce quindi un effetto neurotossico sul nascituro con presenza di anomalie neurocomportamentali infantili, che includono alterazioni delle abilità motorie e della postura, carenze nutrizionali, sbalzi d'umore (scarsa consolabilità). Diversi studi hanno dimostrato che l'esposizione prenatale alla cocaina può avere conseguenze negative a lungo termine sul sistema cognitivo e attentivo del feto.

L'esposizione prenatale alla cocaina può avere conseguenze negative a lungo termine sul sistema cognitivo e attentivo del feto

L'esposizione prenatale alla cocaina (PCE) porta con sé una moltitudine di conseguenze negative sullo sviluppo del feto. È stato visto che in condizioni di PCE il nascituro, sia nell'animale che nell'uomo, può sviluppare anomalie dello stato di vigilanza ("arousal"). Non è ancora del tutto chiaro come avvengano queste alterazioni e su quale base neurobiologica. Una ricerca americana (Li Z., 2009) ha riportato i risultati ottenuti da uno studio osservazionale con Risonanza Magnetica funzionale (fMRI) in un ampio campione di giovani soggetti con documentata PCE. I partecipanti allo studio dovevano eseguire durante la scansione fMRI un compito di memoria di lavoro per la valutazione della sfera emozionale, costituito da stimoli emotivamente irrilevanti (distrattori). Il compito è stato scelto per misurare nei soggetti con PCE l'interazione tra stato di vigilanza emotivo e memoria. I partecipanti erano tutti adolescenti (età media 14 anni), suddivisi in 2 gruppi (33 soggetti con storia di PCE e 23 soggetti di controllo).

L'esposizione prenatale alla cocaina altera importanti funzioni del SNC, lo stato di attivazione emozionale e la memoria di lavoro

L'analisi dei dati comportamentali al compito non ha mostrato differenze significative tra i 2 gruppi. Tuttavia, i pattern di risposta neuronale erano diversi durante l'analisi dell'interazione associativa tra memoria ed arousal emozionale.

Nello specifico, quando veniva chiesto un maggiore sforzo mnemonico si attenuava l'attivazione dell'amigdala durante la visione di stimoli emotivi nei controlli, ma non negli adolescenti con PCE. In altre parole, l'attivazione della corteccia prefrontale collegata alla richiesta mnemonica era ridotta in presenza di stimoli distrattori emotivamente carichi nei soggetti sani, mentre aumentava nei soggetti PCE (Figura 1). I risultati della ricerca suggeriscono differenze nell'interazione di gruppo collegate ad alterazioni del substrato neurobiologico per il controllo dell'arousal emozionale in soggetti con PCE. I dati di neuroimmagine ottenuti da questa ricerca sono in linea con quelli ottenuti in precedenti studi fisiologici e comportamentali (Garavan H. et al., 2000; Dipietro J.A. et al., 1995), in grado inoltre di supportare in modo più approfondito evidenze scientifiche circa il significativo effetto teratogenico a lungo termine dell'esposizione prenatale alla cocaina, sul sistema di regolazione dello stato di vigilanza.

Figura 1 - In alto: immagini dell'encefalo secondo il piano assiale (spessore delle fette: 2 mm), in blu rappresentata l'amigdala di entrambi gli emisferi. In basso: confronto del grado di attivazione (coefficiente di regressione) tra condizione e gruppi. Il valore "NEU0" corrisponde alla baseline (zero). Nel grafico le barre rappresentano l'errore standard della media. Fonte: Li Z. et al, 2009.

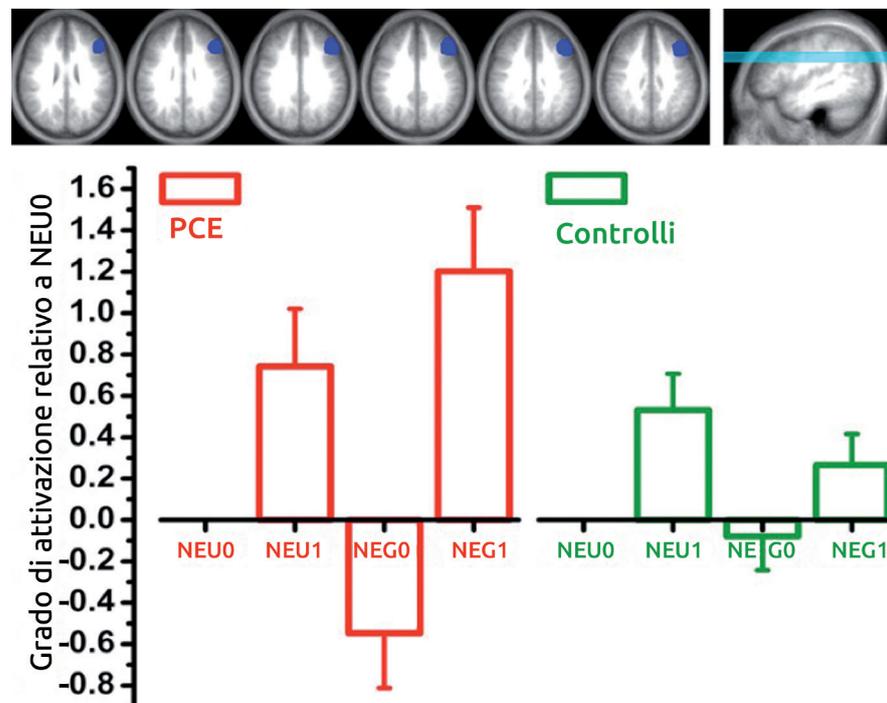
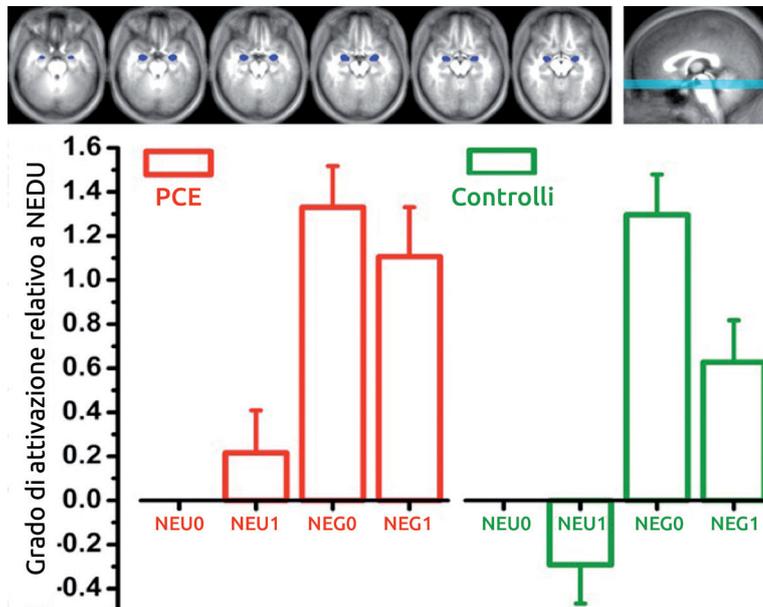


Figura 2 - In alto: immagini dell'encefalo secondo il piano assiale, in blu rappresentata la corteccia prefrontale dorso laterale sinistra. In basso: confronto del grado di attivazione (coefficiente di regressione) tra condizione e gruppi. Fonte: Li Z. et al, 2009.



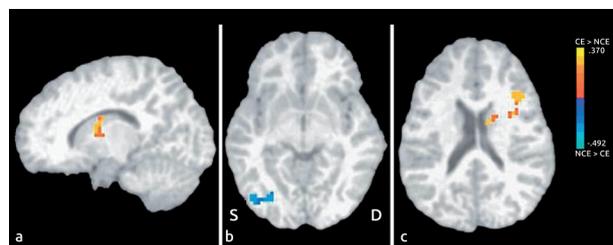
Uno studio olandese (Sheinkopf S.J. et al., 2009) ha indagato i potenziali effetti a lungo termine dell'esposizione prenatale alla cocaina sul funzionamento cerebrale utilizzando la Risonanza Magnetica funzionale. I ricercatori hanno sottoposto 12 giovani ragazzi (età media 9 anni) con esposizione prenatale alla droga all'indagine funzionale, confrontandoli con 12 ragazzi di pari età senza esposizione alla sostanza. Sono state raccolte informazioni demografiche e socio-economiche di tutti i partecipanti, è stato calcolato il quoziente intellettivo e sono stati valutati i potenziali fattori di rischio perinatale. Le analisi dei dati non hanno mostrato differenze significative tra i 2 gruppi di studio. Tuttavia, le analisi delle immagini ottenute durante la scansione fMRI, acquisite mentre i soggetti eseguivano un compito di inibizione della risposta, mostrano un diverso pattern di attivazione cerebrale tra i gruppi. In particolare, i ragazzi con esposizione prenatale alla cocaina presentano una più estesa attivazione cerebrale della corteccia frontale inferiore destra e del nucleo caudato durante la condizione d'inibizione della risposta. I soggetti di controllo al contrario mostrano una maggiore attivazione delle regioni temporali e occipitali. I ragazzi esposti alla cocaina sembrano reclutare maggiormente i circuiti cerebrali fronto-striatali durante l'inibizione della risposta rispetto ai soggetti non esposti. Una interpretazione di questi risultati è che l'esposizione prenatale alla droga può influenzare le regioni cerebrali che sono coinvolte nel controllo cognitivo e nella regolazione dei processi attentivi. Questi risultati sono consistenti con la teoria che l'esposizione prenatale alla cocaina possa interferire con lo sviluppo del sistema monoaminergico e delle funzioni esecutive (Volpe JJ. Et al., 1992; Mayes LC. Eet al., 2002). Precedenti ricerche hanno dimostrato un aumento di creatina nella corteccia frontale in soggetti esposti alla cocaina durante la gestazione (Smith LM. et al, 2001), un aumento della diffusione delle regioni frontali misurate mediante tecnica DTI (Warner TD. et al, 2006), un aumento del flusso sanguigno cerebrale frontale (Rao H. et al, 2007) e un aumento dell'attività funzionale nella corteccia prefrontale sinistra durante un compito di memoria di lavoro (Hurt H. et al., 2008).

E' possibile spiegare queste differenze funzionali riscontrate in soggetti con esposizione

Studio dell'inibizione della risposta comportamentale mediante fMRI in ragazzi con esposizione intrauterina alla cocaina

prenatale alla cocaina, come fenomeni di un meccanismo di compensazione cognitivo ingaggiato per la corretta esecuzione delle funzioni esecutive richieste durante un compito. Vi sono tuttavia altre possibili spiegazioni per le alterazioni funzionali riscontrate tra due gruppi, come ad esempio una più automatica e quindi veloce elaborazione delle informazioni visive nei soggetti non esposti alla cocaina. Le differenze funzionali tra i due gruppi potrebbero quindi riflettere un differente reclutamento delle regioni cerebrali piuttosto che una specifica disfunzione di per sé. Alternativamente i gruppi potrebbero differire nel livello di attribuzione della salienza data agli stimoli o nel monitoraggio delle loro risposte. Le neuroimmagini possono identificare piccole ma fondamentali differenze nel processamento cognitivo tra individui, anche in assenza di differenze nella performance comportamentale (Rubia K. et al., 2007). I risultati dello studio sono consistenti con quelli riscontrati in adulti che fanno uso di cocaina. Sono stati infatti documentati gli effetti a lungo termine della cocaina sulle funzioni cognitive e sulle capacità di funzionamento cerebrale nelle regioni frontali, sede delle funzioni esecutive superiori, anche dopo lunghi periodi di astinenza (Di Scaflani et al., 2002; Bolla KI et al., 1999). I risultati della ricerca quindi, sebbene preliminari, suggeriscono come l'esposizione prenatale alla cocaina possa alterare in maniera permanente lo sviluppo del sistema cerebrale in particolare nelle funzioni di controllo attentivo e di selezione della risposta.

**Figura 3 - Analisi statistica tra gruppi ("Between-group effects"): in blu e arancione le aree di attivazione che mostrano una differenza significativa tra gruppi nel segnale di fMRI durante il compito "go/nogo". a) Attivazione del nucleo caudato destro nella condizione soggetti esposti alla cocaina (CE) versus soggetti non esposti (NCE). B) Attivazione del lobo occipitale sinistro: NCE < CE. C) Attivazione del giro frontale destro: CE > NCE. Fonte: Sheinkopf S.J., 2009.**



I bambini con esposizione prenatale alla cocaina hanno un ridotto sviluppo delle fibre frontali di proiezione

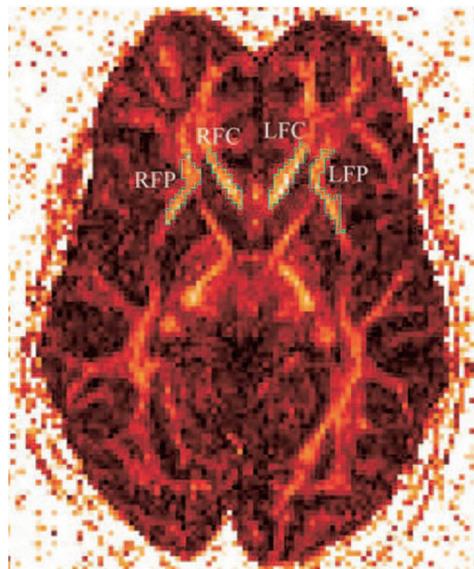
Gli studi sugli animali hanno dimostrato dopo esposizione prenatale alla cocaina dei cambiamenti nella microstruttura dell'encefalo, in particolare della sostanza bianca, associati a modifiche comportamentali. Nella sua ricerca, con uno studio longitudinale su bambino con esposizione prenatale alla cocaina (EPC), il dottor Warner e collaboratori (2006) hanno voluto misurare l'integrità delle fibre di sostanza bianca cerebrale dell'uomo mediante l'utilizzo della tecnica di Risonanza Magnetica, nota come Diffusion Tensor Imaging (DTI). Gli autori hanno studiato in particolare la microstruttura della corteccia frontale in bambini con EPC mediante una RM ad alto campo magnetico (3.0 Tesla). Il campione di studio era composto da 28 bambini con EPC e 25 soggetti di controllo di pari età (età media 10,6 anni). Come indici di integrità delle fibre sono stati calcolati i valori di diffusività media (MD) e di anisotropia frazionaria (FA) nelle regioni di proiezione fronto-callosali. Sono stati somministrati due test neuropsicologici atti a misurare le abilità delle funzioni esecutive noti come Trail Making test e Stroop color-word test. I risultati della ricerca hanno dimostrato che i bambini con esposizione prenatale alla cocaina presentano valori maggiori di MD nelle fibre di proiezione fronto callosali sinistre e frontali destre. Inoltre, i loro tempi di risposta sono risultati rallentati durante la condizione di spostamento visuo-motorio richiesta

dal compito di inibizione verbale (Stroop-color word test). Le analisi hanno mostrato che il valore di MD nelle fibre callosali frontali sinistre correlava con l'esposizione prenatale ad alcol, cocaina e marijuana. In particolare, l'abilità visuo-spaziale al test di Stroop è risultata correlata all'esposizione prenatale di cocaina e all'interazione con cocaina e tabacco nelle regioni frontali.

L'esposizione prenatale alla cocaina quindi, sola o in combinazione con altre sostanze, è associata ad una peggiore capacità delle funzioni esecutive dovuta a cambiamenti cerebrali microstrutturali per un rallentamento dello sviluppo delle fibre frontali di proiezione.

Resta da chiarire il potenziale contributo dei fattori comportamentali postnatali, come l'ambiente di crescita, le condizioni socio-economiche e le cure parentali, sullo sviluppo cerebrale e comportamentale.

**Figura 4 - Mappa di diffusione mediante tecnica DTI secondo il piano assiale. Abbreviazioni: RFP indica le fibre di proiezione frontali destre; RFC, fibre fronto callosali destre; LFC, fibre fronto callosali sinistre; LFP, fibre di proiezione frontali sinistre. Fonte: Warner et al., 2006.**

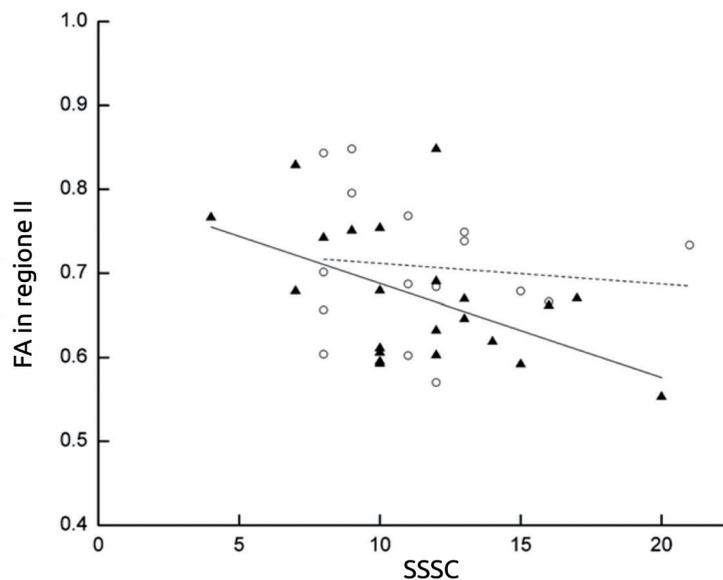


È stato recentemente pubblicato uno studio sull'impatto dell'esposizione prenatale alla cocaina e tabacco mediante il tensore di diffusione (DTI), su adolescenti a rischio. I ricercatori (Liu J. et al., 2011) hanno correlato l'integrità microstrutturale delle fibre di sostanza bianca cerebrale con i punteggi ottenuti dai ragazzi al test denominato "Seeking Scale for Children (SSSC)" che valuta la capacità di inibizione comportamentale ("sensation seeking"). Il disegno dello studio include adolescenti con esposizione prenatale alla cocaina (15 soggetti con esposizione al tabacco) e 20 soggetti di controllo senza esposizione prenatale alla cocaina (8 soggetti con esposizione al tabacco). Sono state identificate 5 sotto regioni del corpo calloso, principale struttura cerebrale con fibre di proiezione per il collegamento interemisferico, ed analizzate tramite tecnica DTI. Nonostante l'analisi microstrutturale non abbia rilevato differenze significative dell'indice di anisotropia frazionaria (FA) tra i gruppi di soggetti con e senza esposizione prenatale alla cocaina nelle sotto regioni del corpo calloso, esiste un trend ( $p < 0.06$ ) verso valori più elevati di FA nella corteccia motoria e premotoria supplementare dei ragazzi esposti alla cocaina. L'esposizione prenatale al tabacco è risultata invece associata a valori inferiori di FA nelle aree di proiezione verso la corteccia

Studio dell'inibizione della risposta comportamentale mediante fMRI in ragazzi con esposizione intrauterina alla cocaina

motoria e pre-motoria supplementare ( $p < 0.03$ ). La diminuzione di FA era collegata ad una maggiore ricerca di sensazioni negli adolescenti che erano stati esposti al tabacco prima della nascita. I risultati ottenuti dalla ricerca suggeriscono quindi che l'esposizione prenatale a droga e tabacco può danneggiare l'integrità della sostanza bianca cerebrale, la quale è direttamente collegata a tratti di personalità come la ricerca di nuove sensazioni, tratto tipico degli adolescenti. I ragazzi con storia di esposizione alle droghe prima della nascita possono manifestare alterazioni della maturità cerebrale a causa di un effetto tossico delle sostanze stupefacenti durante la gestazione.

Figura 5 - Grafico di associazione tra l'indice di anisotropia frazionaria (FA) nell'area della corteccia motoria e il punteggio ottenuto al test SSSC. I soggetti esposti prima della nascita al fumo di tabacco sono rappresentati mediante dei triangoli neri, mentre i soggetti non esposti al tabacco sono rappresentati da cerchi. L'associazione tra comportamento ed attivazione cerebrale nei soggetti con esposizione prenatale al tabacco è rappresentata da una linea continua mentre l'associazione nei soggetti che non sono stati esposti al tabacco è mostrata da una linea tratteggiata. La correlazione inversa tra FA e punteggio al test SSSC è risultata significativa solo negli adolescenti con esposizione prenatale al tabacco ( $r = 0.51$ ,  $P = 0.02$ ), e non significativa negli adolescenti non esposti al tabacco ( $r = 0.11$ ,  $P = 0.69$ ). Fonte: Liu J. et al., 2011.

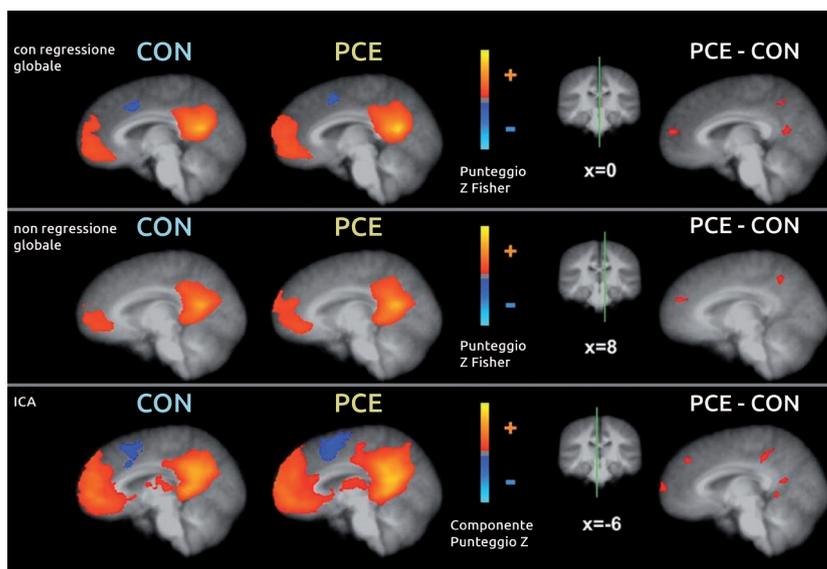


L'esposizione alla cocaina aumenta lo stato di allerta del cervello in condizioni di riposo

È possibile registrare le intrinseche funzioni cerebrali strettamente associate con la regolazione dello stato di allerta (arousal) e di sviluppo cognitivo mediante analisi dell'attività neurale di base (dall'inglese "default mode activity") con l'utilizzo di una particolare sequenza di risonanza magnetica. Mediante la tecnica di Risonanza Magnetica funzionale "resting-state" (rs-fMRI) è infatti possibile registrare l'attività cerebrale che identifica una serie di aree (default mode network, DMN) comunemente attive durante lo stato di veglia in condizioni di riposo. È stato ipotizzato che l'esposizione prenatale alla cocaina (PCE) sia associata ad alterazioni ed inefficienze di molte funzioni cognitive, in particolare dell'attenzione. Tuttavia, le basi biologiche di questi effetti teratogenici non sono ancora ben conosciuti. Alcuni ricercatori ritengono che alterazioni nel circuito neurale identificato dalla DMN possano ritrovarsi in persone con PCE e sottendere a disfunzioni cognitive. Questa ricerca (Li Z. et al., 2011) ha previsto l'utilizzo della sequenza rs-fMRI per investigare i possibili cambiamenti nella connettività funzionale cerebrale della DMN, in adolescenti con storia di esposizione prenatale alla cocaina. Nello studio, i ragazzi con esposizione prena-

tale alla cocaina hanno dimostrato una maggior e più estesa attivazione (aumento della connettività funzionale) nelle aree della DMN rispetto al gruppo di controllo. Durante la scansione con RM, i soggetti sono stati inoltre sottoposti ad un compito di memoria di lavoro con distrattori emozionali. Il gruppo con PCE ha esibito una minor deattivazione nel circuito della DMN e il loro segnale neurale aumentava proporzionalmente all'attivazione emozionale. Questi dati dimostrano quali effetti neurali aggiuntivi possono essere collegati all'esposizione prenatale di cocaina, come essi influiscono sul funzionamento cognitivo e comportamentale aumentando lo stato d'allerta cerebrale e alterando i meccanismi di bilanciamento eccitatori ed inibitori coinvolti nell'allocazione delle risorse cognitive.

**Figura 6 - Confronto tra gruppi dell'attività di resting-state DMN basato su diversi approcci di analisi statistica dei dati. In alto: analisi di cross-correlazione (CCA) senza regressione globale; in basso: analisi delle componenti indipendenti (ICA). I risultati sono mostrati in una sezione sagittale del cervello vicino alla fessura mediana (linea verde). Le mappe funzionali mostrano le aree di correlazione positiva (rosso/giallo) e negativa (blu/azzurro), o il contributo delle componenti, mediante un livello di soglia statistica pari a  $P < 0.01/\text{voxel}$  e cluster di 648 mm<sup>3</sup> (analisi di confronto multiplo corretto con  $P < 0.05$ ). Le mappe della differenza tra gruppi hanno considerato un livello di soglia statistica pari a  $P < 0.01/\text{voxel}$  e cluster di 243 mm<sup>3</sup> (analisi di confronto multiplo corretto con  $P < 0.05$ ). CON, controllo; PCE, esposizione prenatale alla cocaina. Fonte: Li Z. et al., 2011.**



L'utilizzo delle diverse metodiche avanzate di risonanza magnetica permette uno studio multi-integrato della funzionalità cerebrale. Lo studio di Liu (Liu J., 2011) ha per questo motivo utilizzato sequenze di MRI strutturale, la tecnica del tensore di diffusione (DTI) e misure comportamentali, per investigare i potenziali effetti a lungo termine della cocaina sulla struttura cerebrale e sull'impulsività caratteriale in ragazzi con esposizione prenatale alla sostanza. La ricerca ha considerato un gruppo di adolescenti con un range di età dai 12 ai 15 anni, reclutati in base ad uno studio longitudinale per monitorare gli effetti dell'esposizione prenatale alla cocaina. Lo stato di esposizione alla sostanza dei neonati è stato determinato alla nascita, in base alle dichiarazioni rilasciate dalle madri e ad un'analisi tossicologica. Il campione di studio era composto da 40 ragazzi (20 esposti alla cocaina e 20 di controllo) nati dopo 33 settimane di gestazione senza esposizione prenatale alla marijuana o ad oppiacei. I due gruppi sono stati confrontati anche per variabili come l'eventuale esposizione all'alcol prima della nascita, lo stato socio-economico della famiglia d'origine,

Nei ragazzi con esposizione prenatale alla cocaina si verifica un mancato sfolgimento delle sinapsi, con conseguente aumento volumetrico dei nuclei cerebrali



il quoziente intellettivo, la circonferenza cranica e l'età gestazionale. Tra i 20 soggetti con esposizione alla cocaina, molti erano anche stati esposti al tabacco. L'analisi MRI dei dati strutturali non ha mostrato differenze significative tra il gruppo di soggetti le cui madri avevano fatto uso di cocaina durante la gestazione e il gruppo di controllo, nel volume delle strutture sottocorticali, nell'intero volume cerebrale o nello spessore corticale dei lobi. Simili risultati sono stati ottenuti anche nelle analisi di correlazione considerando il volume intracranico e l'esposizione prenatale al tabacco. Nonostante la differenza non sia significativa, è stato riscontrato un aumento della dimensione del nucleo putamen ( $p=0.06$ ) e del talamo ( $p=0.07$ ), due regioni sottocorticali, nei soggetti con esposizione prenatale alla cocaina. Le analisi di correlazione tra i dati di MRI e le misure di impulsività hanno mostrato un maggior volume del nucleo caudato associato ad un aumento degli errori commessi al test comportamentale ("Conners' Continuous Performance Test"), un aumento volumetrico del talamo e della sostanza bianca nelle aree deputate al controllo della ricerca di sensazioni, nel gruppo di soggetti esposti alla cocaina prima della nascita. Tali risultati potrebbero suggerire l'esistenza di una tendenza verso l'aumento volumetrico di alcune strutture cerebrali in bambini con esposizione prenatale alla cocaina dovuto ad un ritardo o a un insufficiente sfoltimento delle sinapsi ("pruning sinaptico"), che porta ad una compensazione funzionale (aumento volumetrico delle strutture) per un effetto neurotossico della sostanza sulle cellule nervose in via di sviluppo. È possibile ipotizzare una deviazione della via di sviluppo cerebrale, che coinvolge in particolare il sistema dopaminergico in adolescenti esposti alla cocaina durante la gestazione.

Gli adolescenti con esposizione prenatale alla cocaina mostrano una alterata perfusione sanguigna cerebrale

Numerosi studi sugli animali hanno chiaramente dimostrato gli effetti dell'esposizione alla cocaina nel feto, specialmente nelle aree della corteccia cerebrale ricche di dopamina. Nonostante i notevoli passi avanti della ricerca in questo ambito di studi, poco è ancora conosciuto circa gli effetti della cocaina sul feto dell'uomo. Sono necessari studi longitudinali in grado di dimostrare le alterazioni indotte dalla cocaina sullo sviluppo neuro-cognitivo durante la gestazione. Alcuni ricercatori americani del Dipartimento di Radiologia e Neurologia della Pennsylvania (USA) hanno utilizzato una tecnica non invasiva di risonanza magnetica nota come continuous arterial spin-labeling (cASL) per studiare la perfusione sanguigna cerebrale in adolescenti esposti alla cocaina prima della nascita. Il gruppo di studio (24 soggetti) è stato confrontato con 25 soggetti di pari età non esposti alla sostanza. Tutti i partecipanti sono stati sottoposti a scansione di MRI e sono state ottenute immagini della struttura cerebrale e del flusso sanguigno. Sono state individuate alcune regioni di interesse e confrontate tra due gruppi. I risultati dello studio hanno mostrato che dal confronto tra adolescenti esposti a cocaina e non esposti, esistono significative differenze di perfusione sanguigna cerebrale. I ragazzi esposti alla sostanza durante la gestazione mostrano una globale riduzione di flusso sanguigno nelle regioni posteriori e inferiori dell'encefalo, tra cui la corteccia occipitale e il talamo.

Negli stessi soggetti è stato identificato un aumento del flusso sanguigno cerebrale nelle aree anteriori e superiori, che comprendono la corteccia prefrontale, la corteccia cingolata, l'insula, l'amigdala, e la corteccia parietale superiore. Concludendo, è possibile ipotizzare che l'esposizione alla cocaina induca nel feto una generale riduzione del flusso sanguigno cerebrale, e che tale riduzione persista durante l'adolescenza. Il relativo aumento di flusso sanguigno nelle regioni cerebrali antero-superiori nei soggetti con esposizione prenatale alla cocaina può essere spiegato come un meccanismo compensatorio della globale riduzione del flusso cerebrale che avviene durante l'ontogenesi neurale.

La tecnica cASL può quindi essere considerata un valido strumento per investigare gli ef-

fetti a lungo termine dell'esposizione alle droghe già prima della nascita.

Figura 7 - Immagini di flusso sanguigno cerebrale (CBF) nei soggetti con esposizione prenatale alla cocaina (COC) e nei soggetti di controllo (CON). A) CBF medio nel gruppo COC. B) CBF medio nel gruppo CON. C) differenza quantitativa di CBF tra i due gruppi (COC-CON; con il colore blu viene indicato l'aumento di CBF medio del gruppo CON, mentre con il colore rosso l'aumento di CBF nei soggetti COC). Da segnalare l'evidente diminuzione di CBF nelle regioni occipitale e talamiche nei soggetti con esposizione prenatale alla cocaina rispetto al gruppo di controllo. Fonte: Rao H. et al., 2007.

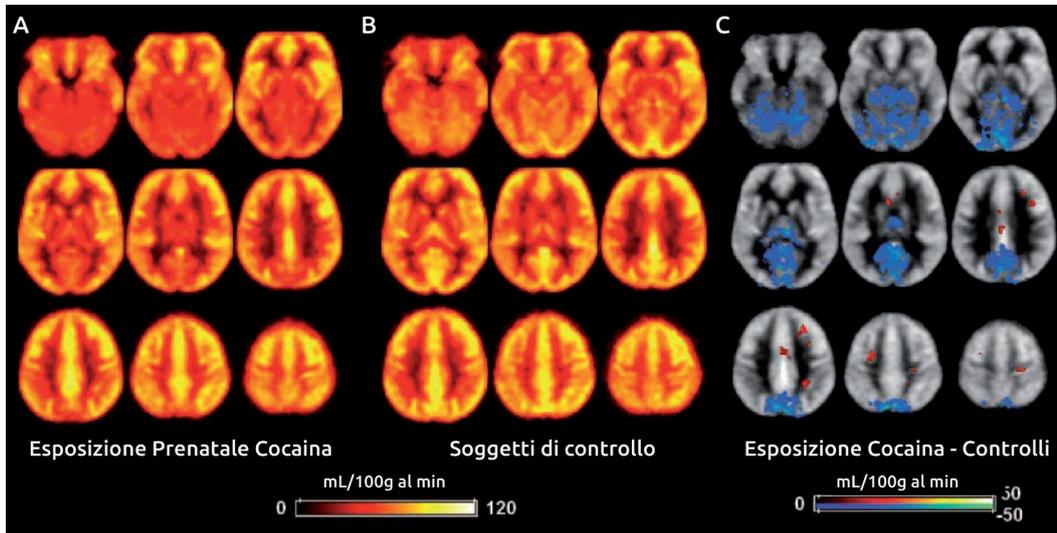
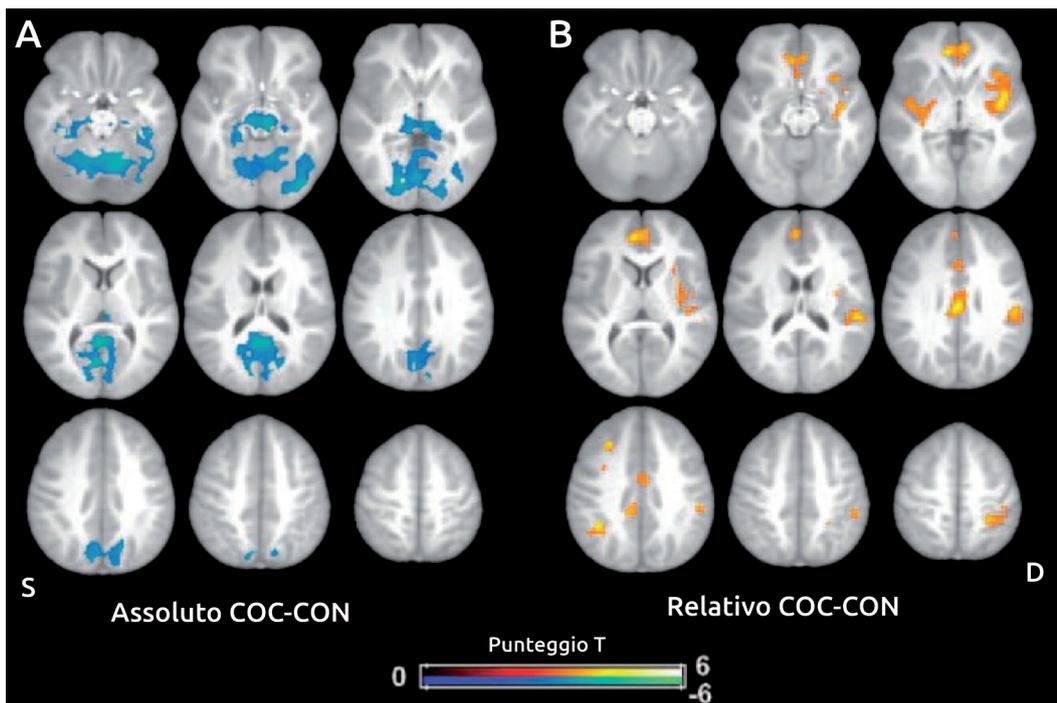


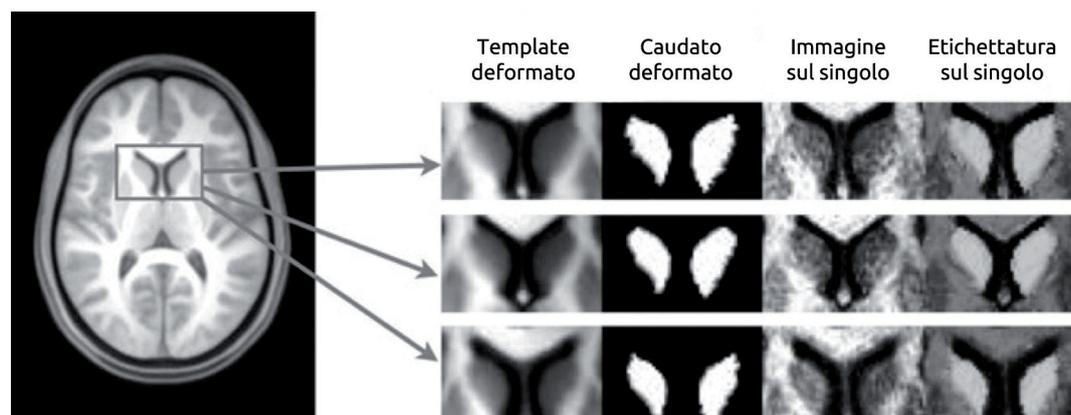
Figura 8 - Mappe di attivazione di gruppo (COC versus CON) dopo analisi del segnale BOLD (voxel-wise general linear modeling). L'analisi si è basata su una statistica FDR-corrected e valore di P pari a 0.05 con cluster di 100 voxels. A) Differenze assolute di CBF. B) Differenze relative di CBF. Da segnalare l'evidente diminuzione del valore assoluto di CBF nelle regioni occipitali e talamiche nelle regioni frontali, nel cingolato, nell'insula e nelle regioni parietali nel gruppo di COC rispetto al gruppo di controllo. Fonte: Rao H. et al., 2007.



Alterazioni morfo-  
strutturali del  
nucleo caudato  
come causa  
della distruzione  
dopaminergica  
indotta dalla  
cocaina

In un altro studio americano (Avants, 2007) si è voluto investigare l'effetto dell'esposizione prenatale alla cocaina e ad altre sostanze stupefacenti sul cervello di adolescenti a rischio, focalizzandosi su un nucleo particolare del talamo, il nucleo caudato. I ricercatori hanno utilizzato una risonanza magnetica ad alta risoluzione per quantificare morfologicamente la struttura del nucleo caudato in soggetti esposti alla cocaina e in soggetti sani di controllo. L'esposizione alla cocaina sembra compromettere lo sviluppo ontogenetico delle cellule nervose attraverso una distruzione del sistema dopaminergico, per un effetto secondario dato dall'insufficienza respiratoria causata dalla droga al feto, o da una alterata reattività cerebrovascolare. L'esposizione alla cocaina durante la gestazione potrebbe anche portare a lesioni neonatali nel nucleo caudato (Figura 9). Tuttavia effetti latenti o a lungo termine sull'esposizione intrauterina alla cocaina sono stati solo raramente documentati. La letteratura scientifica suggerisce che l'esposizione alla sostanza possa essere mascherata da altre variabili durante l'adolescenza (Lester BM et al., 1998; Levitt P. et al., 1998). Lo studio di Avants (2007) si è focalizzato su un confronto tra gruppi di soggetti con un'elevata esposizione alla cocaina (madri con 117 giorni di uso di cocaina durante la gravidanza; 82% positive all'uso della sostanza alla nascita del figlio). I ricercatori hanno quantificato la morfologia del nucleo caudato destro e sinistro tramite software di segmentazione avanzati dell'immagine MRI, riportando una significativa riduzione del nucleo nei soggetti con esposizione alla droga ( $P < 0.0025$ ). Questi risultati rappresentano una prova dell'alterazione dopaminergica indotta dalla sostanza sul feto, che coinvolge direttamente il nucleo sotto corticale. Il nucleo caudato destro ( $P < 0.025$ ) e sinistro ( $P < 0.035$ ), analizzati in modo indipendente, mostrano lo stesso significativo trend di riduzione volumetrica.

Figura 9 - A sinistra rappresentazione bidimensionale di un'immagine RM secondo il piano trasversale, tratta da un atlante anatomico standardizzato. Nel riquadro e nelle immagini a destra viene mostrato il nucleo caudato di entrambi i lati emisferici. L'analisi volumetrica di ciascun soggetto è stata possibile mediante allineamento e co-registrazione delle singole immagini di RM pesate in T1 secondo l'atlante anatomico. Fonte: Avants et al., 2007.



## Bibliografia

1. B.B. Avants, H.Hurt, Giannetta J.M., Epstein C.L., Shera D.M., Rao H., Wang J., Gee J. Effects of Heavy In Utero Cocaine Exposure on Adolescent Caudate Morphology *Pediatric Neurology*. Volume 37, Issue 4, October 2007, Pages 275-279
2. Bolla KI, Rothman R, Cadet JL: Dose-related neurobehavioral effects of chronic cocaine use. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; 11: 361–369.
3. Chasnoff IJ. Cocaine and pregnancy: clinical and methodologic issues. *Clin Perinatol* 1991;18(1):113-123.
4. Dipietro J.A., Suess P.E, Wheeler J.S., Smouse P.H, Newlin D.B., Reactivity and regulation in cocaine-exposed neonates, *Infant Behav. Dev.* 18 (1995) 407–414.
5. Di Sclafani V, Tolou-Shams M, Price LJ, Fein G: Neuropsychological performance of individuals dependent on crack-cocaine, or crack-cocaine and alcohol, at 6 weeks and 6 months of abstinence. *Drug Alcohol Depend* 2002; 66: 161–171.
6. Garavan H., Morgan R.E, Mactutus C.F., Levitsky D.A., Booze R.M., Prenatal cocaine exposure impairs selective attention: evidence from serial reversal and extradimensional shift tasks, *Behav. Neurosci.* 114 (2000) 725–738.
7. Hurt H, Giannetta JM, Korczykowski M, Hoang A, Tang KZ, Betancourt L, Brodsky NL, Shera DM, Farah MJ, Detre JA: Functional magnetic resonance imaging and working memory in adolescents with gestational cocaine exposure. *J Pediatr* 2008; 152: 371–377.
8. Liu J. Brain structural and behavioral characterization of long-term effects of prenatal cocaine exposure in adolescents. *ProQuest*, September 9, 2011
9. Liu J., Cohen R.A., Gongvatana A., Sheinkopf S.J., Lester B.M., Impact of Prenatal Exposure to Cocaine and Tobacco on Diffusion Tensor Imaging and Sensation Seeking in Adolescents *The Journal of Pediatrics* Volume 159, Issue 5, November 2011, Pages 771–775
10. Lester BM, LaGasse LL, Seifer R: Prenatal cocaine exposure and child outcome: the meaning of subtle effects. *Science* 1998; 282: 633–634.
11. Levitt P: Prenatal effects of drugs of abuse on brain development. *Drug Alcohol Depend* 1998; 51: 109–125. Mayes LC: A behavioral teratogenic model of the impact of prenatal cocaine exposure on arousal regulatory systems. *Neurotoxicol Teratol* 2002; 24: 385–395.
12. Mayes L, Snyder PJ, Langlois E, Hunter N. Visuospatial working memory in school-aged children exposed in utero to cocaine. *Child Neuropsychol* 2007;13:205–218.
13. Mayes LC. A behavioral teratogenic model of the impact of prenatal cocaine exposure on arousal regulatory systems. *Neurotoxicol Teratol* 2002;24:385–395.
14. Nair BS, Watson RR. Cocaine and the pregnant woman. *J Reprod Med* 1991;36(12):862-867
15. Oro AS, Dixon SD. Perinatal cocaine and methamphetamine exposure: maternal and neonatal correlates. *J Pediatr* 1987;111(4):571-578
16. Phelps L, Cottone JW. Long-term developmental outcomes of prenatal cocaine exposure. *J Psychoeduc Assess* 1999;17:343–353.
17. Rao H, Wang J, Giannetta J, Korczykowski M, Shera D, Avants BB, Gee J, Detre JA, Hurt H: Altered resting cerebral blood flow in adolescents with in utero cocaine exposure revealed by perfusion functional MRI. *Pediatrics* 2007; 120:e1245–e1254.
18. Richardson CA, Goldschmidt L, Larkby C. Effects of prenatal cocaine exposure on growth: a longitudinal analysis. *Pediatrics* 2007;120:1017–1027.
19. Rivkin MJ, Davis PE, Lemaster JL, Cabral HJ, Warfield SK, Mulkern RV, Robson CD, Rose-Jacobs R, Frank DA. Volumetric MRI study of brain in children with intrauterine exposure to cocaine, alcohol, tobacco, and marijuana. *2008 Pediatrics* 2008:741–750.
20. Romano TG, Harvey JA. Prenatal cocaine exposure: long-term deficits in learning and motor performance. *Ann N Y Acad Sci* 1998;846:89–108.
21. Rubia K, Smith AB, Taylor E, Brammer M: Linear age-correlated functional development of right inferior fronto-striato-cerebellar networks during response inhibition and anterior cingulate during error-related processes. *Hum Brain Mapp* 2007; 28: 1163 – 1177.
22. Schiller C, Jackson Allen P. Follow-up of infants prenatally exposed to cocaine. *Pediatr Nurs* 2005;31(5):427-43
23. Schuetze P, Eiden RD. The association between maternal cocaine use during pregnancy and physiological regulation in 4- to 8-week-old infants: an examination of possible mediators and moderators. *J Pediatr Psychol* 2006;31:15–26.
24. Schuetze P, Eiden RD, Coles CD. Prenatal cocaine and other substance exposure: effects on infant autonomic regulation at 7 months of age. *Dev Psychobiol* 2007;49:276–289.
25. Sheinkopf S.J., Lester B.M., Sanes J.N., Eliassen J.C., Hutchison E. R, Seifer R., LaGasse L.L., Durston S. B.J. Casey Functional MRI and Response Inhibition in Children Exposed to Cocaine in utero *Dev Neurosci* 2009;31:159–166
26. Singer LT, Minnes S, Short E, Arendt R, Farkas K, Lewis B, Klein N, Russ S, Min MO, Kirchner HL. Cognitive outcomes of preschool children with prenatal cocaine exposure. *JAMA* 2004;291:2448–2456.
27. Smith LM, Chang L, Yonekura ML, Gilbride K, Kuo J, Poland RE, Walot I, Ernst T. Brain proton magnetic resonance spectroscopy and imaging in children exposed to cocaine in utero. *Pediatrics* 2001;107:227–231
28. Smith LM, Chang L, Yonekura ML, Gilbride K, Kuo J, Poland RE, Walot I, Ernst T: Brain proton magnetic resonance spectroscopy and imaging in children exposed to cocaine in utero. *Pediatrics* 2001; 107: 227–231.
29. Srisuphan W, Bracken MB. Caffeine consumption during pregnancy and association with late spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154(1):14-20.
30. Volpe JJ: Effect of cocaine use on the fetus. *New Engl J Med* 1992; 327: 399–407.
31. Warner TD, Behnke M, Eyler FD, Padgett K, Leonard C, Hou W, Garvan CW, Schmalfuss IM, Blackband SJ: Diffusion tensor imaging of frontal white matter and executive functioning in cocaine-exposed children. *Pediatrics* 2006; 118: 2014–2024.

