

Mappatura cerebrale delle alterazioni microstrutturali e funzionali nel consumo di droghe: le nuove frontiere delle neuroimmagini

a cura di G.Zoccatelli, F.Alessandrini, C.Rimondo, G.Serpelloni

Introduzione

Le più importanti funzioni psichiche, cognitive e sociali come la capacità di giudizio, il controllo inibitorio dei comportamenti e la capacità decisionale, possono essere definite con il termine inglese “social cognition”, che identifica la capacità tipica dell'uomo di sapere interagire in modo adattivo alle richieste dell'ambiente circostante. Un'adeguata “social cognition” è strettamente collegata al buon funzionamento di diverse strutture cerebrali che sottendono ai normali processi fisiologici del cervello. L'uso di sostanze stupefacenti può alterare in maniera anche permanente il corretto funzionamento cerebrale deviandolo dal normale percorso maturativo, portando ad anomalie anche gravi del funzionamento neuro-psichico dell'individuo, soprattutto se l'uso di droghe avviene in una persona di giovane età il cui cervello è ancora in fase di sviluppo. L'unità di Neuroscienze del Dipartimento delle Dipendenze ULSS 20 di Verona (<http://www.neuroscienzedipendenze.it>), in collaborazione con il Dipartimento Politiche Antidroga della Presidenza del Consiglio dei Ministri di Roma, ha attivato una serie di studi nell'ambito delle neuroscienze delle dipendenze finalizzati a studiare gli effetti della droga sul cervello attraverso diverse tecniche di neuroimmagine. L'obiettivo principale è sostenere le attività di ricerca per la definizione di modelli clinici e sperimentali nel campo delle neuroscienze, in grado di spiegare il comportamento assuntivo delle persone tossicodipendenti e attuare una campagna di prevenzione nei giovani che ne fanno uso in modo occasionale. La condivisione dei dati ottenuti da questi studi alla comunità, mediante la pubblicazione scientifica dei risultati su riviste nazionali (<http://www.italianjournalonaddiction.it>) ed internazionali e siti Web specializzati (<http://www.dronet.org>; <http://www.droganews.it>) permette l'approfondimento di queste tematiche agli operatori del settore (educatori, assistenti sociali, medici, psicologi, operatori dei dipartimenti delle dipendenze, ecc.) e consente loro di acquisire informazioni importantissime sui meccanismi fisiopatologici della tossicodipendenza, per arrivare a realizzare percorsi diagnostici e di prevenzione mirati e più efficaci. Il progetto intende fornire uno strumento di ricerca per l'individuazione delle aree cerebrali del “craving” e del “resisting” (Tabella 1) al fine di identificare le alterazioni cerebrali nei soggetti che fanno uso di sostanze stupefacenti. Tale strumento può quindi fornire una mappatura funzionale dei meccanismi cerebrali coinvolti nell'uso di droghe e protocolli standardizzati di definizione dei danni cerebrali finalizzati all'elaborazione di diagnosi cliniche precoci.

Tabella 1_Definizione dei termini craving e resisting

Craving	Desiderio o pulsione che porta il soggetto ad attivare una serie di atti comportamentali finalizzati all'assunzione compulsiva della sostanza stupefacente.
Resisting	Capacità di controllare l'assunzione compulsiva di droga arrivando a rimandarla (fronteggiamento).

Lo studio con Risonanza Magnetica

La Risonanza Magnetica (RM) rappresenta una tecnica sicura e non invasiva che sfrutta le proprietà di un campo magnetico, con cui è possibile dimostrare quali effetti nocivi permanenti provoca l'abuso di sostanze sullo sviluppo e funzionamento delle funzioni cerebrali. In particolare la RM ad alto campo magnetico rappresenta il "gold standard" dello studio encefalico, sia da un punto di vista strutturale che funzionale. La non invasività, l'altissima definizione e precisione anatomica, l'applicabilità di nuove sequenze diagnostiche, la rendono una metodica indispensabile allo studio e alla definizione di protocolli anatomico-funzionali per l'indagine scientifica e clinica del soggetto che fa uso di droga. Lo studio del funzionamento cerebrale permette inoltre, grazie all'utilizzo di tecniche avanzate di Risonanza Magnetica funzionale (fMRI), di misurare le variazioni dell'ossigeno nel flusso sanguigno cerebrale e definire i parametri correlati all'attività mentale (utilizzabili per la descrizione e la misurazione quantitativa delle aree coinvolte durante il craving e il resisting), definire la connettività tra diverse aree cerebrali (tecnica di resting-state fMRI o rsfMRI), verificare la presenza e la variazione dei diversi metaboliti cerebrali (tecnica di spettroscopia all'idrogeno o MRS) e le dinamiche del flusso sanguigno (tecnica arterial spin-labeling o ASL), senza la necessità di utilizzare traccianti radioattivi esterni.

Riquadro di approfondimento 1

Le tecniche di Risonanza Magnetica: cosa sono, quali sono e come funzionano

Le tecniche avanzate di RM permettono di visualizzare con altissima precisione e dettaglio anatomico, eventuali anomalie del tessuto cerebrale non solo dovute alla presenza di danni strutturali (lesioni o displasie corticali), ma anche legate ai meccanismi di interazione biochimica e biofisica delle cellule nervose.

In particolare con apparecchiature ad alto campo magnetico si possono ottenere dati sul metabolismo cerebrale (tecnica di **Spettroscopia Multinucleare o MRS**) ossia sulla presenza e distribuzione dei principali metaboliti nelle diverse aree del cervello; sulla perfusione sanguigna (**Imaging di perfusione o PWI**) ossia sulle dinamiche di volume e flusso sanguigno cerebrale sia mediante l'uso di un mezzo di contrasto paramagnetico, sia mediante tecnica di **Arterial Spin Labelling (ASL)** che fornisce risultati quantitativi anche senza mezzo di contrasto; sull'orientamento e distribuzione tridimensionale dei fasci e fibre della sostanza bianca (**Imaging di Tensore di Diffusione o DTI**) ed infine sulla funzione cerebrale (**RM funzionale o fMRI**). L'intrinseca elevata risoluzione spaziale e temporale, unitamente all'assenza di radiazioni ionizzanti ed al mancato ricorso del mezzo di contrasto esogeno, costituiscono ulteriori punti di forza specifici di tali metodiche funzionali.

Figura 1 _Apparecchiatura di Risonanza Magnetica ad alto campo magnetico (3.0 Tesla)



Droghe e alterazioni del funzionamento cerebrale

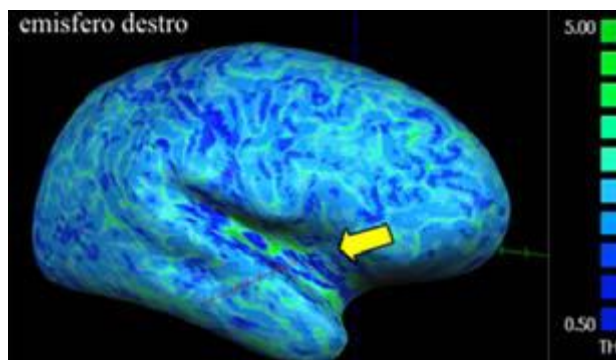
Con l'uso dell' fMRI è stato ampiamente dimostrato come l'uso di droghe sia associato ad un' anomala organizzazione funzionale del cervello. L'Unità Operativa di Neuroscienze di Verona in collaborazione con il Servizio di Neuroradiologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona ha studiato, tramite fMRI, l'attivazione delle regioni cerebrali in soggetti che fanno uso di cocaina. Scopo dello studio è stato identificare i substrati neuropsicologici del craving e del resisting da cocaina. I dati mostrano una precoce attivazione delle aree corticali deputate al controllo degli impulsi nel paziente "responder", causa della maggiore capacità del soggetto di resistere 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.

In un campione di adolescenti che fanno abitualmente uso di cannabis ed eroina inalata, è stato invece riscontrato una diminuzione del glutammato, il più importante metabolita eccitatorio cerebrale

Cannabis e alterazioni della struttura cerebrale

Lo studio delle alterazioni cerebrali necessita di acquisizioni volumetriche di RM per lo studio di parametri quantitativi (ad esempio, analisi dello spessore corticale del tessuto cerebrale), al fine di valutarne le caratteristiche morfometriche. L'utilizzo di macchinari RM ad alto campo magnetico permette di ottenere immagini dettagliate della struttura cerebrale, analizzabili poi da software dedicati per la visualizzazione e il confronto delle diverse componenti cerebrali (materia grigia e bianca). Questi parametri, integrati e correlati a quelli ottenuti dagli screening neuropsicologici atti a valutare le funzioni cognitive, permettono di avere informazioni scientifiche su tutte le strutture corticali e sottocorticali.

Nello specifico, lo studio dello spessore corticale unitamente alle indagini strutturali tramite ricostruzione delle fibre di sostanza bianca, dello studio dei metaboliti cerebrali e delle variazioni di flusso sanguigno cerebrale, permette di arrivare ad una precoce definizione dei marker neurali che caratterizzano un cervello che assume o ha assunto droghe.



Conclusioni

Le neuroimmagini hanno permesso di evidenziare in modo oggettivo e scientifico gli effetti delle diverse sostanze stupefacenti sulle sistema nervoso centrale, in particolare sull'encefalo. L'obiettivo fondamentale dei diversi studi che operano nel campo delle dipendenze riguarda quindi la possibilità di intervenire attraverso una campagna di prevenzione mirata principalmente agli adolescenti, relativamente all'uso e non solo all'abuso di sostanze stupefacenti. La possibilità inoltre di mappare con la RMF le aree cerebrali del craving apre la strada a nuove e più mirate terapie, differenziando le persone con più alto rischio di ricaduta da quelle per cui il rischio è più basso, e contemporaneamente individuare quali aree del cervello possono controllare gli impulsi assuntivi. Questo studio con Risonanza Magnetica (RM), quindi, si pone l'obiettivo primario di dimostrare con oggettività scientifica e non sola percezione soggettiva, come l'uso di droghe possa alterare il corretto funzionamento cerebrale e portare a danni cerebrali simili a vere e proprie malattie degenerative.

Questo permetterà di pensare a futuri metodi ed attività terapeutiche (es. cognitivo comportamentali, educativi, farmacologici, di stimolazione magnetica) in grado di diminuire le attivazioni delle aree cerebrali implicate nel craving e/o stimolare le aree di controllo comportamentale, migliorando il contenimento delle ricadute e fornendo un aiuto per un sano sviluppo della persona. Rendere visibile ed osservabile (e quindi clinicamente più governabile) il funzionamento delle aree cerebrali deputate al controllo e allo sviluppo delle capacità di giudizio, rende più comprensibile il correlato comportamentale del tossicodipendente (le situazioni "trigger" per lo scatenamento del craving ad esempio) e dà preziose informazioni in termini terapeutici in relazione alle trasformazioni cerebrali documentabili. L'analisi multimodale della struttura e del funzionamento cerebrale in chi assume droga, mediante l'uso di moderne e avanzate tecniche di RM, permetterà di riconoscere in anticipo le alterazioni del cervello in base al tipo di droga e al periodo di assunzione, in particolare negli adolescenti, maggiormente vulnerabili agli effetti neurotossici delle sostanze stupefacenti. Sarà poi possibile conoscere il reale effetto degli interventi terapeutici (sia di ordine farmacologico, psicologico e socio-educativo) sulle strutture cerebrali e di prevedere eventuali rischi di ricaduta. Risulta chiaro, quindi, come un approfondimento ed un orientamento verso le neuroscienze, anche nel campo delle tossicodipendenze, possa aiutare l'operatore sanitario nel quotidiano rapporto con i pazienti. Sapere infatti cosa succede durante lo scatenamento del craving e quali funzioni cerebrali vengano coinvolte e alterate, aumenta il grado di autocoscienza nel paziente e nel terapeuta, alla base di una più corretta ed efficace gestione del problema.