

# L'imaging del cervello umano affetto da dipendenza

Le moderne tecniche di neuroimmagine consentono ai ricercatori di studiare l'azione delle droghe e i loro effetti immediati e permanenti sul cervello di assuntori abituali e soggetti affetti da dipendenza. Nel presente articolo vengono illustrate le cinque tecniche più comunemente utilizzate e le modalità con cui vengono prodotte e interpretate le immagini. Gli autori forniscono esempi di scoperte di cruciale importanza, spiegando come ciascuna tecnica abbia consentito l'estensione e l'approfondimento delle nostre conoscenze in merito alle basi neurobiologiche dell'abuso di sostanze e della dipendenza, con positive ricadute nell'ambito clinico e terapeutico.

**Joanna S. Fowler, Ph.D.** <sup>1</sup>

**Nora D. Volkow, M.D.** <sup>2</sup>

**Cheryl A. Kassed Ph.D., M.S.P.H.** <sup>3</sup>

**Linda Chang, M.D.** <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Brookhaven National Laboratory Upton, New York

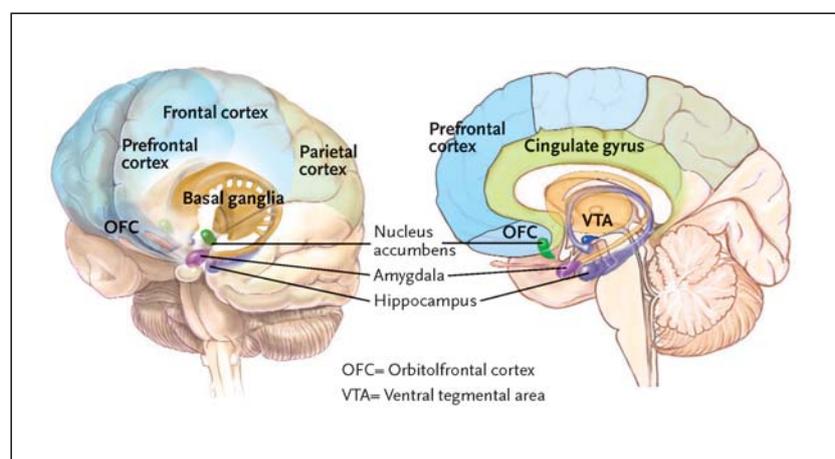
<sup>2</sup> National Institute on Drug Abuse Bethesda, Maryland

<sup>3</sup> Thomson Medstat Washington, D.C.

<sup>4</sup> John A. Burns School of Medicine, University of Hawaii at Manoa, and the Queen's Medical Center, Honolulu, Hawaii

Le scoperte scientifiche degli ultimi venticinque anni hanno dimostrato che la tossicodipendenza è una malattia cronica del cervello (Leshner, 1997). Le evidenze principali di questa teoria vengono fornite dall'imaging del cervello di individui durante o dopo assunzione di sostanze. Gli studi di brain imaging hanno fornito informazioni sugli effetti neurobiologici delle sostanze, hanno contribuito a spiegare le cause e i meccanismi della vulnerabilità all'uso di sostanze, e hanno permesso una conoscenza approfondita delle esperienze soggettive e dei comportamenti dei consumatori, compresi i loro sforzi per guarire. Queste tecniche potrebbero un giorno essere utilizzate per valutare la dipendenza, per individuare le cure più adeguate per i pazienti e per monitorare la risposta alle terapie.

Le cinque principali tecniche neuroimaging - l'imaging con risonanza magnetica strutturale (MRI), la risonanza magnetica funzionale (fMRI), la risonanza magnetica spettroscopica (MRS), la tomografia a emissione di positroni (PET) e la tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone (SPECT) - rivelano diversi aspetti della struttura o del funzionamento del



**Figura 1. Principali aree cerebrali e loro ruoli nella dipendenza**

La corteccia prefrontale rappresenta l'area focale per la cognizione e la pianificazione. L'area tegmentale ventrale (VTA) e il nucleo accumbens (NAc) sono gli elementi fondamentali del sistema di ricompensa del cervello. Il VTA, il NAc, l'amigdala e l'ippocampo sono i principali componenti del sistema limbico che controlla impulsi, emozioni e memoria.

Titolo originale:

"Imaging the addicted human brain" - Science & Practice perspectives - April 2007.

Traduzione a cura di:

Addiction & Neuroscience Verona Group.

cervello (tabella 1). Singolarmente prese, queste tecniche contribuiscono alla conoscenza dell'anatomia e della composizione tissutale del cervello, dei processi biochimici, fisiologici e funzionali; dell'attività dei neurotrasmettitori; dell'utilizzo dell'energia e del flusso sanguigno; la distribuzione delle sostanze e la loro cinetica. Tutte insieme e associate ad altre tecniche di ricerca, consentono una comprensione multidimensionale della complessa malattia che è l'abuso e la dipendenza da droghe.

## RISONANZA MAGNETICA STRUTTURALE (MRI)

### Che cosa dice

La risonanza magnetica strutturale (MRI) fornisce informazioni sulla localizzazione, sulle forme e sulle dimensioni delle varie regioni e sottoregioni cerebrali (Figura 1). Può anche rilevare la presenza di anomalie tissutali e cambiamenti della sua composizione.

### Che cosa mostra

Una immagine a risonanza magnetica strutturale è una "fotografia" delle molecole di acqua in un'area del cervello. La tecnica si basa sul fatto che vari tipi di tessuto contengono diverse quantità di acqua. Per esempio, dei due tipi di tessuto che compongono gran parte del cervello, la materia grigia, composta per la maggior parte dai nuclei delle cellule, è acqua all'80%, mentre la materia bianca, costituita per lo più da fibre di connessione fra le cellule, è acqua al 70% (Neeb, Zilles, and Shah, 2005). Le immagini MRI mostrano queste differenze di contenuto d'acqua con diverse tonalità di grigio. Per ren-

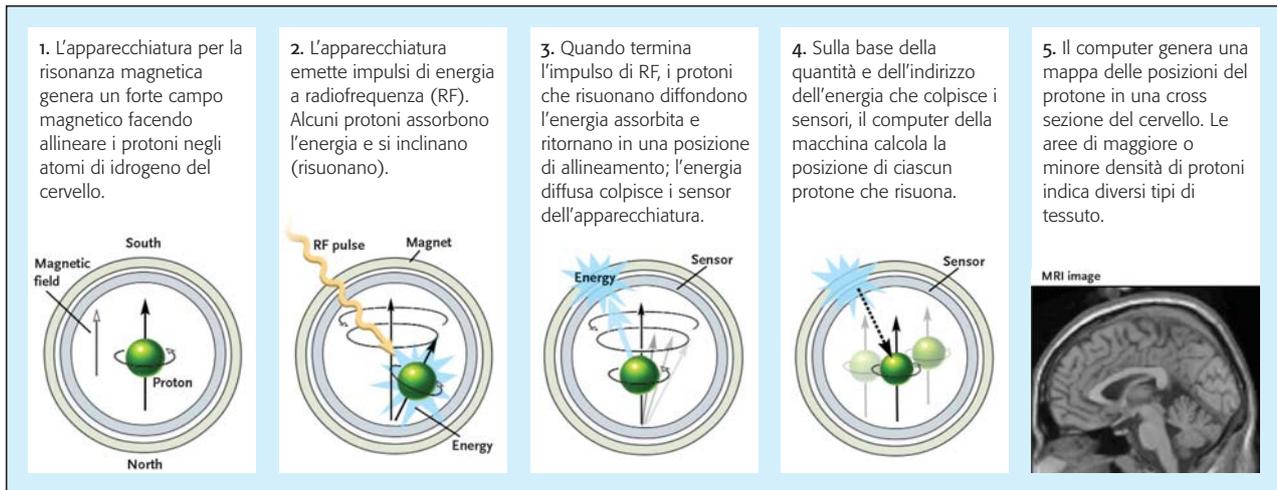
dere maggiormente definite le strutture di interesse, vengono spesso usati agenti di contrasto. Leggendo una immagine con risonanza magnetica è possibile distinguere facilmente la materia grigia e quella bianca e altri tipi di tessuto - sia normale, come i vasi sanguigni, sia anomali, come i tumori - grazie alla loro diversa gradazione e contrasto con le altre aree circostanti (Figura 2).

### Come funziona

Una macchina per la risonanza magnetica può essere paragonata a una macchina fotografica che, invece della luce proveniente dagli oggetti visibili, registra l'energia a radiofrequenza riflessa dagli atomi di idrogeno contenuti nelle molecole di acqua. La macchina stessa fornisce energia a radiofrequenza, in qualche modo analogamente al flash di una macchina fotografica che illumina una scena e poi cattura la luce riflessa sulla pellicola. Inizialmente la macchina genera un potente campo magnetico che fa allineare i protoni al centro di tutti gli atomi di idrogeno del cervello (Figura 2). Poi la macchina emette un breve impulso di energia a radiofrequenza. I protoni assorbono questa energia supplementare, che fa sì che alcuni di essi "risuonino", cioè che si riallineino con un angolo obliquo al campo magnetico. Per la frazione di secondo pari alla durata dell'impulso, questo sottoinsieme di protoni mantiene l'energia assorbita. Quando l'impulso termina, l'energia viene rilasciata. Il sistema di rilevamento e i computer dell'apparecchio individuano con esattezza la fonte di ciascun pacchetto di energia emessa, in altre parole, la posizione di ciascun atomo di idrogeno risuonato. Anche se non tutti i protoni entrano in risonanza, lo fa un numero sufficiente a consentire la registrazione della loro posizione e alla elaborazione di

TECNICHE DI IMAGING	(MRI) Risonanza magnetica strutturale	(fMRI) Risonanza magnetica funzionale	(MRS) Risonanza magnetica spettroscopica	(PET) Tomografia a emissione di positroni	(SPECT) Tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone
PRINCIPALI APPLICAZIONI	Mappa morfologica e composizione del tessuto cerebrale	Visualizza i cambiamenti di ossigenazione e flusso ematico correlati all'attivazione cerebrale	Misura il metabolismo cerebrale, i processi fisiologici che coinvolgono determinati composti chimici del cervello; individua i metaboliti delle droghe	Quantifica i processi biochimici e farmacologici, tra cui il metabolismo del glucosio; la distribuzione della sostanza e la cinetica; l'interazione recettore-legante, l'enzima target	Misura l'interazione recettore-ligando, la funzione fisiologica, i processi biochimici e farmacologici

Tabella 1. Tecniche di imaging del cervello utilizzate nella ricerca sull'abuso di sostanze



© 2007 Terese Winslow

Figura 2. Produrre un'immagine con la risonanza magnetica

una mappa molto dettagliata dei tessuti e delle strutture del cervello.

### Scoperte emerse dall'utilizzo dell'imaging a risonanza magnetica strutturale

Gli studi con imaging a risonanza magnetica strutturale hanno dimostrato che l'esposizione cronica alle sostanze può allargare o ridurre volumetricamente alcune regioni del cervello. Ciò ha portato gli studiosi a focalizzare l'attenzione sulle aree sulle quali le droghe hanno effetti importanti. I risultati fungono spesso da punti di partenza per ulteriori indagini, con l'impiego di altri strumenti e tecniche di ricerca, per determinare le ragioni dei cambiamenti volumetrici e i loro effetti sul pensiero, sulle sensazioni e sul comportamento degli individui.

### Cambiamenti di volume della corteccia frontale

La corteccia frontale è una regione cerebrale "sede" del pensiero logico, della definizione di obiettivi, della pianificazione e dell'autocontrollo. Numerosi studi MRI hanno documentato che le droghe in grado di dare dipendenza determinano cambiamenti del volume e della composizione dei tessuti in questa regione e che questi cambiamenti potrebbero correlare con i problemi di ordine cognitivo e decisionale tipici dei consumatori di sostanze.

*Effetti della poliassunzione:* Uno studio con MRI strutturale ha riscontrato che gli individui con una storia di abuso di numerose sostanze hanno i lobi prefrontali più piccoli rispetto a quelli dei soggetti di controllo (Li et al., 1998). Questa scoperta si aggiunge alle sempre crescenti evidenze scientifiche secondo cui vi sarebbe un'associazione tra anomalie prefrontali e abuso di diverse sostanze (Stapleton et al., 1995; Volkow et al., 1991). Utilizzando l'MRI strutturale, Schlaepfer e colleghi (2006)

hanno scoperto che i tessuti del lobo frontale dei consumatori cronici di sostanze contenevano una minore quantità di materia bianca rispetto ai controlli. Simili deficit di materia bianca sono stati rilevati in individui con altri disturbi psichiatrici che tendono a presentarsi in concomitanza con l'abuso di sostanze (Schlaepfer et al., 2006).

*Stimolanti:* È stata documentata una riduzione della densità di materia grigia nella corteccia frontale mediale destra di consumatori di metamfetamine in astinenza (Kim e colleghi 2005) (Figura 3). Una minor densità correlata a un maggior numero errori al Wisconsin Card Sorting Task, che verifica la capacità di un individuo di modificare i propri meccanismi mentali. La materia grigia era più vicina alla normalità in soggetti astinenti da più di sei mesi rispetto a soggetti con periodo di astinenza più breve. In un altro studio con MRI strutturale, i consumatori di cocaina astinenti da 20 giorni mostravano una riduzione della densità di materia grigia nelle regioni della corteccia frontale. Non sono state invece riscontrate differenze per quanto riguarda la densità di materia bianca (Matochik et al., 2003).

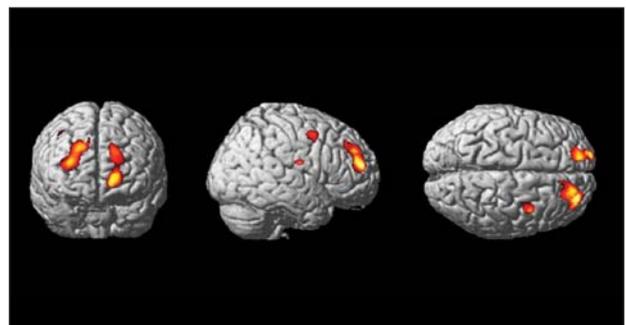


Figura 3. La metamfetamina riduce la materia grigia

L'area gialla e rossa del cervello centrale indica una riduzione della densità della materia grigia nella corteccia frontale destra centrale (Kim et al., 2005). Il medesimo deficit è visibile da altre prospettive nelle immagini a fianco.

*Alcol:* Attraverso l'impiego di MRI strutturale è stata riscontrata una diminuzione della materia grigia corticale, in particolare nella corteccia prefrontale (PFC), in pazienti alcolisti in trattamento (Pfefferbaum et al., 1998). Un altro studio ha dimostrato che individui con dipendenza da alcol presentano una riduzione volumetrica dell'intero cervello, in particolare della corteccia prefrontale e della materia grigia corticale parietale, rispetto ai controlli (Fein et al., 2002). Due studi hanno mostrato che la corteccia frontale e altre strutture cerebrali iniziano a recuperare volume nel giro di alcune settimane dopo l'interruzione dell'assunzione di alcol (Bendzsus et al., 2001; Pfefferbaum et al., 1995; vedi anche O'Neill, Cardenas, e Meyerhoff, 2001. Per una valida bibliografia sull'imaging del cervello nell'alcolismo, vedi Mann et al., 2001).

#### *Cambiamenti di volume nelle altre strutture cerebrali*

Diversi studi con MRI strutturale hanno evidenziato un allargamento dei gangli basali del cervello dei soggetti dipendenti da cocaina (Jabsen et al., 2001) e di quelli dipendenti da metamfetamine (Chang et al., 2005°; Jernigan et al., 2005) rispetto a soggetti sani. Questo è simile all'aumento delle strutture dei gangli basali osservate in pazienti schizofrenici trattati con antipsicotici tipici (Gur et al., 1998). Poiché sia gli antipsicotici tipici sia gli psicostimolanti si legano ai recettori dopaminergici dei gangli basali, i primi direttamente i secondi indirettamente, questi risultati dimostrano che la dopamina e le strutture sottocorticali dei gangli basali risultano coinvolte nelle psicosi caratteristiche della schizofrenia e nell'abuso di psicostimolanti.

Una analisi di immagini MRI ha mostrato gravi deficit di materia grigia nelle cortecce cingolata, limbica e paralimbica in un gruppo di consumatori cronici di metamfetamine, oltre a una riduzione dell'ippocampo rispetto ai non consumatori di droghe. L'ippocampo è un'area di cruciale importanza per la memoria: diminuzioni volumetriche di esso correlano con scarso rendimento ai test di richiamo di parole (Thomson et al., 2004).

Un altro studio con MRI indica che l'amigdala, una struttura del cervello che contribuisce alla formazione delle nostre risposte emotive alle esperienze, è relativamente ridotta nei figli di soggetti dipendenti da alcol (Hill et al., 2001). Questo potrebbe essere uno spunto per approfondire le fonti della vulnerabilità del cervello ai disturbi da abuso di alcolici.

## L'IMAGING A RISONANZA MAGNETICA FUNZIONALE (fMRI)

### Che cosa dice

Le immagini prodotte con risonanza magnetica funzionale vengono lette come mappe dei livelli di attività cel-

lulare in una cross sezione o area del cervello. Negli studi con MRI funzionale, vengono messe a confronto immagini multiple di soggetti singoli o di diversi individui. Studi su singolo soggetto in differenti condizioni – ad esempio, in stato di riposo e poi impegnato in un puzzle, o prima e dopo l'assunzione di una sostanza – consentono di tracciare mappe delle regioni attivate durante le diverse attività mentali (ad es. risolvere un puzzle) o in risposta a esperienze o a esposizioni chimiche. Studi di gruppo (per esempio, tossicodipendenti confrontati con soggetti sani) possono rivelare significative differenze di attivazione cerebrale fra soggetti impegnati nello stesso compito o in risposta a identici stimoli.

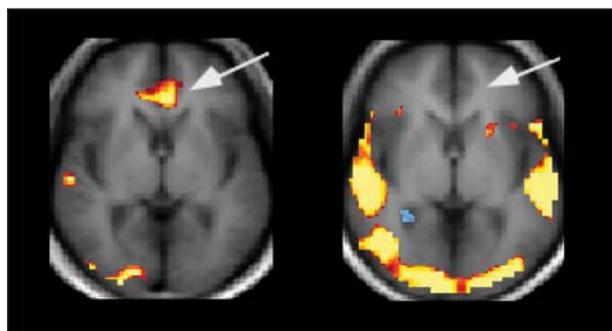
### Che cosa mostra

Una macchina a risonanza magnetica funzionale (fMRI) rileva i cambiamenti nel campo magnetico locale risultanti da cambiamenti nel rapporto fra emoglobina ossigenata (ossiemoglobina) ed emoglobina priva di ossigeno (deossiemoglobina) presente nei vasi arteriosi di specifiche regioni cerebrali durante un compito cognitivo. L'assunto teorico per interpretare questi cambiamenti come indice dell'attività cellulare è che le cellule presenti nel cervello, come quelle dell'intero organismo, utilizzano l'ossigeno come "carburante". All'aumentare della loro attività dunque, aumenta la richiesta di ossigeno: i vasi arteriosi rispondono a questa richiesta rifornendo l'area attiva con nuova emoglobina ossigenata.

### Come funziona

Come la MRI strutturale, la fMRI produce immagini attraverso l'applicazione di un campo magnetico e la rilevazione di energia a radiofrequenza proveniente dai protoni delle molecole di acqua. La fMRI comunque, sfrutta due elementi aggiuntivi, uno biologico, l'altro fisico:

- dal punto di vista biologico, più ossigeno le cellule utilizzano in un'area, più molecole di emoglobina ossige-



**Figura 4. MRI funzionale: la risposta del cervello agli stimoli della cocaina**

Le frecce mostrano la regione anteriore del cingolo (in giallo), che viene attivata nei pazienti dipendenti da cocaina (sinistra) ma non in volontari sani (destra) (Wexler et al., 2001).

nata si troverà nei vasi sanguigni deputati al loro approvvigionamento;

- dal punto di vista fisico, le molecole di emoglobina ricca di ossigeno e quelle che ne sono prive, esercitano effetti differenti e misurabili sulle proprietà magnetiche dei tessuti circostanti.

Sintonizzando i magneti con gli impulsi di energia della macchina in modo tale da catturare queste differenze, si producono immagini in cui le differenze nel contenuto di ossigeno appaiono come variazioni tonali o di colore. Questa tecnica di neuroimaging viene denominata BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent contrast*), cioè tecnica di contrasto dipendente dal livello di ossigeno nel sangue.

### Risultati della MRI funzionale

Le differenze nei pattern di attivazione cerebrale rilevati con fMRI forniscono preziose informazioni su molti aspetti di interesse: diversi studi hanno correlato i diversi pattern di risposta all'assunzione di sostanze con la vulnerabilità all'uso, con sintomi e comportamenti caratteristici della dipendenza, con le abilità cognitive.

#### *Gli effetti stimolanti sono correlati con l'attività cerebrale in numerose aree*

La MRI funzionale è stata utilizzata per ottenere informazioni dettagliate sul ruolo delle diverse aree cerebrali nel produrre l'euforia indotta dalla cocaina e il craving successivo. In una indagine, i volontari sottoposti a infusione di cocaina, hanno riferito un "rush", ossia un'ondata di sensazioni piacevoli, durante il breve periodo in cui una serie di aree, tra cui il caudato (un'area dei gangli basali), il cingolo, e gran parte della corteccia prefrontale (PFC) laterale mostravano livelli più elevati di attività. Il craving riferito dai partecipanti cominciava quando l'euforia si attenuava e persisteva per tutto il tempo di attivazione di diverse aree cerebrali fra cui il nucleo accumbens (NAc), (Breiter et al., 1997; Breiter and Rosen, 1999). Due studi più recenti hanno osservato inoltre delle correlazioni tra il craving e l'attività del nucleo accumbens, nonostante - forse a causa delle differenze dei metodi di studio - la sensazione di "high" fosse associata ad una diminuzione piuttosto che ad un aumento dell'attività cerebrale nelle regioni tra cui il NAc, il giro frontale/orbitofrontale inferiori e il cingolo anteriore. Il craving era correlato positivamente all'attività in queste aree (Kufahl et al., 2005; Risinger et al., 2005).

Altri studi con MRI funzionale hanno dimostrato che la vulnerabilità di individui dipendenti da cocaina a stimoli correlati alla sostanza ha una base neurobiologica. Per esempio, Wexler e colleghi (2001) hanno documentato l'attivazione della corteccia cingolata anteriore, un'area associata all'elaborazione emotiva, mentre i soggetti dipendenti da cocaina guardavano videotape in cui erano

presenti stimoli legati alla droga, anche senza sperimentare il craving (figura 4). Questo dato indica che le risposte emotive dell'individuo dipendente a stimoli hanno una componente inconscia. I soggetti mostravano anche una minor attivazione nel lobo frontale rispetto ai soggetti sani durante i video menzionati, il che fa pensare che la loro capacità di controllare le loro risposte agli stimoli risultava inibita. La ricerca con la MRI funzionale ha messo in relazione i deficit cognitivi dei consumatori cronici di stimolanti con alterazioni dell'attivazione cerebrale. In uno studio, la dipendenza da metamfetamina e la scarsa capacità di prendere decisioni era associata ad una ridotta attivazione della corteccia prefrontale (Paulus et al., 2002). In un altro è emerso che i consumatori cronici di cocaina avevano livelli estremamente bassi di attività nelle aree mediane del cingolo anteriore che sono di cruciale importanza per il controllo cognitivo e comportamentale (Kaufman et al., 2003).

#### *I geni influenzano la risposta alle droghe e la vulnerabilità all'abuso*

I moderni studi con MRI funzionale hanno cominciato a esplorare il ruolo dei geni nell'abuso di sostanze. In uno, la variazione di un gene che interessa il metabolismo dei neurotrasmettitori, inclusi la dopamina e la norepinefrina, sembra abbia influenzato la risposta del cervello alle amfetamine (Mattay et al., 2003). Uno studio simile con MRI funzionale ha scoperto che gli individui con una particolare variazione del gene trasportatore della serotonina sperimentavano una maggiore attivazione dell'amigdala, un'area associata alla paura e all'ansia, in risposta agli stimoli paurosi (Hariri et al., 2002). Questa variazione genetica potrebbe aumentare la sensibilità allo stress e aumentare la vulnerabilità all'uso di droghe.

## LA RISONANZA MAGNETICA SPETTROSCOPICA (MRS)

### Che cosa dice

Oltre a creare mappe strutturali e funzionali del cervello, la tecnologia della risonanza magnetica può essere utilizzata per rilevare e misurare importanti sostanze chimiche all'interno del cervello. Per essere visibile in una immagine MRS, un composto chimico deve rispondere in un unico modo alla magnetizzazione e alla stimolazione energetica, e deve essere presente in concentrazioni relativamente elevate (nell'ordine millimolare).

### Che cosa mostra

Le scansioni MRS rivelano la localizzazione e le concentrazioni dei composti chimici in questione nei tessuti cerebrali (Ross, Kreis e Ernst, 1992). Tra i composti chimici naturalmente presenti nel cervello, due che possono

essere studiati con MRS sono il N-acetylaspartato (NAA), che viene utilizzato come misura della “salute cellulare” dei neuroni (Birken e Oldendorf, 1989), e il mioinositolo, presente principalmente nelle cellule di supporto (glia) (Brand, Richter-Landsberg, e Leibfritz, 1993) e fornisce un indice della “salute delle cellule gliali”. Altre molecole che possono essere rilevate facilmente sono i composti colinici, implicati nel turnover delle membrane cellulari, e i composti creatinici che sono importanti per il mantenimento energetico delle cellule. Tra le sostanze d’abuso che penetrano nel cervello dopo l’assunzione, l’alcol è visibile immediatamente con la MRS (Hetherington et al., 1999).

### Come funziona

La risonanza magnetica spettroscopica, come la risonanza magnetica funzionale, segue le stesse fasi della risonanza magnetica strutturale, ma usa diversi parametri di scansione. Nella MRS, gli impulsi magnetici e l’energia a radiofrequenza vengono utilizzate per stimolare il nucleo di elementi particolari (es. idrogeno-1, carbonio-13, fosforo-31, o fluorite-19) che sono presenti in metaboliti di interesse in tutto il cervello. La somma di tutti questi segnali viene registrata e poi analizzata utilizzando programmi di computer specializzati per separare i segnali corrispondenti a ciascun metabolita. I risultati possono essere mostrati come picchi dei vari metaboliti su uno spettro.

### Risultati della risonanza magnetica spettroscopica (MRS)

La MRS è stata utilizzata per identificare i cambiamenti biochimici correlati alle droghe che indicano un danno alla salute e alla funzione delle cellule cerebrali. Spesso, questi studi si focalizzano sulle aree cerebrali che, secondo i modelli preclinici o altri studi sulla neuropatologia dei consumatori di sostanze, sembrano essere interessate. In alcuni casi, i cambiamenti biochimici sono stati correlati direttamente a deficit cognitivi e comportamentali.

Una scoperta centrale degli studi con MRS è stata che le sostanze vanno ad agire sugli indicatori associati all’infiammazione, sul metabolismo dell’energia cerebrale e sulla salute neuronale. Per esempio, Ernst e colleghi (2000) hanno dimostrato nei consumatori di metamfetamine una riduzione della concentrazione di NAA nella sostanza bianca dei loro gangli basali e frontali, rispetto ai non consumatori di sostanze. Questo risultato potrebbe aiutare a spiegare i loro problemi cognitivi; la concentrazione di NAA è stata correlata alla misura della funzione cognitiva anche in soggetti sani non consumatori (Rae et al., 1998).

Anche negli individui dipendenti da cocaina è emersa una riduzione dei livelli di NAA, il che indica un danno

ai neuroni, così come elevati livelli di creatina e mioinositolo, dato che testimonia un’umentata attività delle cellule gliali o una infiammazione (Chang et al., 1999).

Un’altra ricerca ha preso in esame le interazioni tra l’HIV e le altre sostanze d’abuso sui metaboliti del cervello. Per es. uno studio ha riscontrato che l’uso di metamfetamine e l’HIV da una parte diminuivano la quantità di NAA cerebrale in particolare nello striato, dall’altro facevano aumentare ulteriormente la colina e il mioinositolo nei lobi frontali (Chang et al., 2005b). L’uso cronico di marijuana e l’infezione da HIV, considerati singolarmente, vengono associati a più bassi livelli di glutammato; insieme, sembrano attenuare la perdita di glutammato nella stanza bianca frontale e, al tempo stesso la aumentano nei gangli basali (Chang et al., 2006).

Le tecniche di risonanza magnetica, tra cui la MRS, sono particolarmente utili per studiare gli effetti delle sostanze nella popolazione pediatrica perché non sottopongono il soggetto a radiazioni. Sono stati effettuati studi con MRS su bambini esposti a cocaina o metamfetamine nel periodo prenatale da cui è emerso che i loro livelli complessivi di creatina cerebrale erano elevati, il che indica la presenza di anomalie nel metabolismo energetico (Smith e colleghi 2001<sup>o</sup>, 2001b).

## TECNICHE DI IMAGING DI MEDICINA NUCLEARE

La PET e la SPECT sono denominate “tecniche di medicina nucleare” poiché richiedono l’iniezione nel flusso sanguigno della persona sotto osservazione di molecole marcate con isotopi radioattivi. Poiché l’emivita degli isotopi è breve, la dose di radiazione è piccola, sull’ordine di altre procedure mediche diagnostiche, e gli studi possono essere effettuati in volontari sani così come in pazienti tossicodipendenti. La PET e la SPECT tuttavia, non vengono normalmente utilizzate in bambini sani.

### Che cosa dicono

La PET e la SPECT, così come la MRS, mappano la presenza di specifiche molecole nel cervello. Queste tecniche risultano particolarmente preziose nella ricerca sull’uso di droghe poiché possono misurare le concentrazioni di molecole che sono estremamente basse, nell’ordine nanomolare e picomolare (da un milionesimo a un miliardesimo delle quantità minime necessarie per la visibilità nella MRS) (Fowler, Ding e Volkow, 2003; Kung, Kung, e Choi, 2003). Questo livello di sensibilità consente di studiare gli effetti delle droghe sulle componenti principali della comunicazione cellula-cellula, inclusi i recettori della cellula, i trasportatori e gli enzimi coinvolti nella sintesi o nel metabolismo dei neurotrasmettitori (Volkow, Fowler, e Wang, 2003 a).

La PET viene utilizzata anche per studiare la farmacocinetica delle sostanze: una serie di immagini prese ad intervalli adeguati fornisce una registrazione del movimento della sostanza dentro e fuori dal cervello, mostrando in che quantità entra nel cervello, dove si lega e per quanto tempo vi rimane (Fowler et al., 1999). Questa informazione è di fondamentale importanza poiché la velocità con cui una droga entra nel cervello determina in larga misura i suoi effetti euforizzanti e la sua capacità di indurre dipendenza. La PET può anche valutare i livelli del metabolismo del glucosio, completando le informazioni fornite dalla risonanza magnetica funzionale relativa alla misurazione dei cambiamenti nei livelli di ossigeno del sangue per determinare l'attività cellulare. Un uso comune della SPECT è la misurazione del flusso sanguigno cerebrale.

### Che cosa mostrano

Una immagine PET o SPECT mostra la distribuzione di un composto, chiamato radiotracciante, che, dopo essere stato iniettato nel flusso sanguigno, si dirige verso il cervello e verso altri organi. Un radiotracciante è composto da due elementi collegati:

- un trasportatore chimico, in genere un composto organico o una sostanza, le cui proprietà determinano la direzione del tracciante all'interno del cervello;
- un isotopo radioattivo che, legato al trasportatore chimico, emette energia come prodotto del suo decadimento radioattivo. L'energia emessa interagisce con i rilevatori PET e SPECT. I computer delle apparecchiature registrano la localizzazione del radioisotopo e utilizzano questa informazione per calcolare la mappa della distribuzione del radiotracciante nel cervello o nel corpo.

### Come funzionano

La PET e la SPECT sono tecnologie simili. Come indicano i loro nomi, le loro differenze si riferiscono principalmente all'utilizzo di diversi tipi di isotopi nel loro radiotracciante.

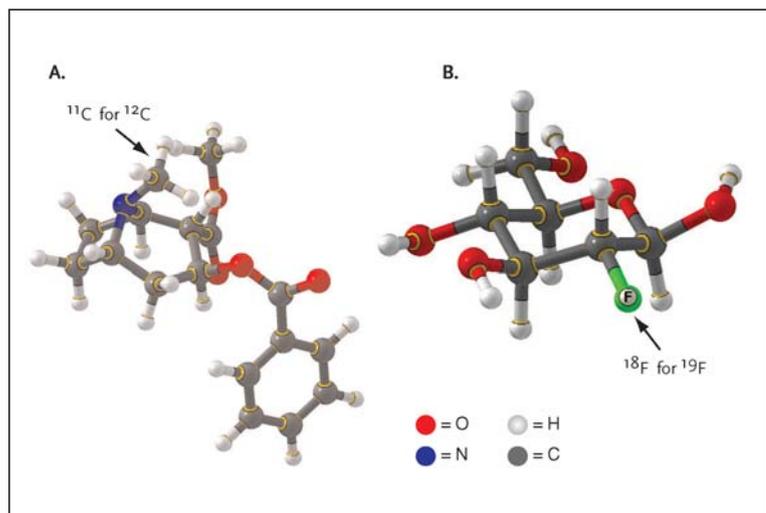
I radiotraccianti della PET incorporano isotopi emittenti beta positroni radioattivi. Un gruppo di radiotraccianti PET particolarmente importante utilizza gli isotopi emittenti positroni degli elementi chimici vitali – carbonio, ossigeno e nitrogeno – al posto di quelli non radioattivi presenti naturalmente nell'organismo. La sostituzione del carbonio-12 non radioattivo con carbonio-11 radioattivo, per esempio, non modifica il comportamento della sostanza nel cervello, ma la rende visibile nell'immagine PET (figura 5).

Uno strumento assolutamente prezioso della PET è il 2-deossi-2-[18F] fluoro-D-glucosio, radiotracciante utilizzato per la misurazione del metabolismo cerebrale del glucosio. Il 18-FDG è formato da una molecola di glucosio nella quale l'isotopo radioattivo fluorine-18 sostituisce il gruppo idrossilico naturale (Fowler and Ido, 2002). La capacità della PET di produrre un'immagine del metabolismo del glucosio nel cervello usando il 18-FDG è un vantaggio importante, poiché il glucosio, insieme all'ossigeno, è una fonte considerevole di energia per il cervello.

Numerosi studi con la PET hanno esplorato il ruolo del neurotrasmettitore dopamina nell'uso di sostanze e nella dipendenza. I radiotraccianti per questi studi utilizzano come carrier composti chimici che si legano alle strutture dopaminergiche delle cellule cerebrali, inclusi i recettori della dopamina, i trasportatori della dopamina e gli enzimi sintetici (Halldin et al., 2001; Rinne et al., 1995; Volkow et al., 1995, 1996<sup>o</sup>; Wong et al., 1993). I radiotraccianti SPECT sono marcati con radioisotopi emittenti singoli fotoni: i più comunemente utilizzati sono lo iodine-23 e il tecnezio-99m.

### Risultati delle tecniche di imaging di medicina nucleare

Il maggior contributo delle tecniche di imaging con PET e SPECT consiste nell'aver individuato in che modo le droghe influenzano i sistemi neurotrasmettitoriali che legano e coordinano le cellule cerebrali. Fino ad ora molto del lavoro di ricerca è stato incentrato sul sistema della dopamina. Si sta tuttavia cominciando ad esplorare anche il ruolo di altri neurotrasmettitori nell'abuso di so-



**Figura 5. Creazione dei radiotraccianti per le immagini con PET**

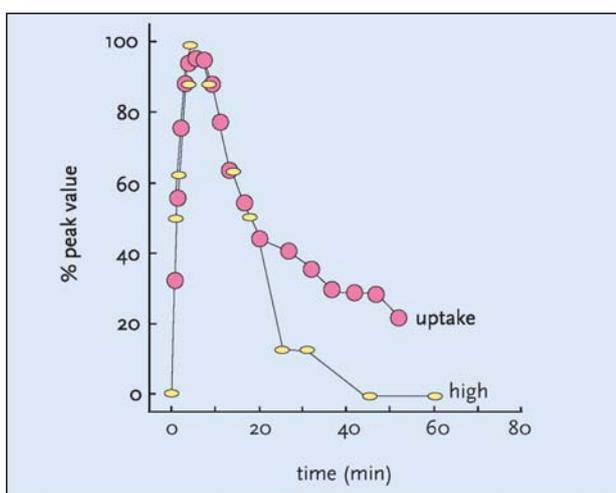
(A) Nella molecola di cocaina i chimici sostituiscono un atomo di carbonio-12 con un atomo di carbonio-11 per formare cocaina-11C, radiotracciante che agisce allo stesso modo della cocaina nel corpo e nel cervello. Il decadimento della cocaina-11C genera positroni e fotoni energetici, rilevabili attraverso PET, che consente la definizione di un'immagine del metabolismo del glucosio nel cervello. (B) I chimici sostituiscono un gruppo idrossilico (OH) sulla molecola di glucosio con una di fluorine-18 per formare il 18-fluorodesossiglucosio (18-FDG), radiotracciante utilizzato per la misurazione del metabolismo del glucosio cerebrale.

stanze e gli effetti delle due sostanze sul consumo energetico e sulla salute delle cellule.

### *La dopamina gioca un ruolo chiave nell'euforia derivante dall'abuso di sostanze e nella dipendenza*

Il neurotrasmettitore dopamina è presente in alte concentrazioni nello striato, parte del sistema di ricompensa del cervello. Il flusso e riflusso della dopamina in queste aree è una determinante fondamentale della quantità di piacere che noi ricaviamo dalle nostre esperienze; ci aiuta anche a focalizzare la nostra attenzione su ciò che è importante. Gli studi con la PET hanno messo in relazione le droghe d'abuso e la loro azione nel sistema di ricompensa del cervello con le loro proprietà euforizzanti e la loro capacità di assorbire completamente gli individui dipendenti a discapito delle attività di ricompensa naturale (Di Chiara, 1999; Di Chiara and Imperato, 1988; Leshner, 1997; Volkow, Fowler, e Wang, 2003b).

In uno studio, è stata somministrata cocaina marcata con carbonio-11 ai consumatori di sostanze che avevano rifiutato il trattamento (requisito per l'approvazione da parte della commissione etica) ed è stata utilizzata l'imaging con la PET per tracciare il movimento della sostanza nel cervello mentre i consumatori riferivano l'intensità delle loro sensazioni di "high". È emerso che le sensazioni high avevano i loro picchi con l'entrata della cocaina nello striato e svanivano con l'uscita della cocaina dallo striato (Volkow et al., 1997; Figura 6). Utilizzando lo stesso disegno sperimentale con radioisotopi diversi, i ricercatori, attraverso la PET e la SPECT, hanno provato che la cocaina, l'amfetamina e il metilfenidato, se somministrati per via endovenosa, producono i loro "high" poiché incrementano notevolmente la quantità di dopamina nello striato (Drevets et al., 2001;



**Figura 6.** PET: l'attività della cocaina nello striato determina gli "high"

Dopo lo studio, ai soggetti è stata somministrata cocaina marcata con carbonio-11. La PET ha dimostrato che le sensazioni di "high" aumentavano e diminuivano in corrispondenza del passaggio della cocaina dentro e fuori da un'area del cervello chiamata striato (Volkow et al., 1997)

Laruelle et al., 1995; Volkow et al., 1999). Già studi su animali avevano dato questi risultati, ma la dimostrazione di questi processi nell'uomo è stata possibile solo con imaging di medicina nucleare. Ancora altri studi con la PET hanno dimostrato che qualsiasi eventuale abuso di sostanze dipende sia dall'entità del picco di dopamina prodotto dall'abuso sia dalla rapidità con cui la dopamina aumenta e ritorna ai livelli normali.

Gli esperimenti con la PET hanno identificato in che modo una sostanza (cocaina) determina un aumento improvviso della dopamina: la droga interferisce con la normale attività delle molecole dette trasportatori della dopamina sulla superficie cellulare del cervello (Figura 7). Così facendo, turba l'equilibrio del rilascio e del riassorbimento della dopamina che mantiene i livelli del neurotrasmettitore entro limiti normali.

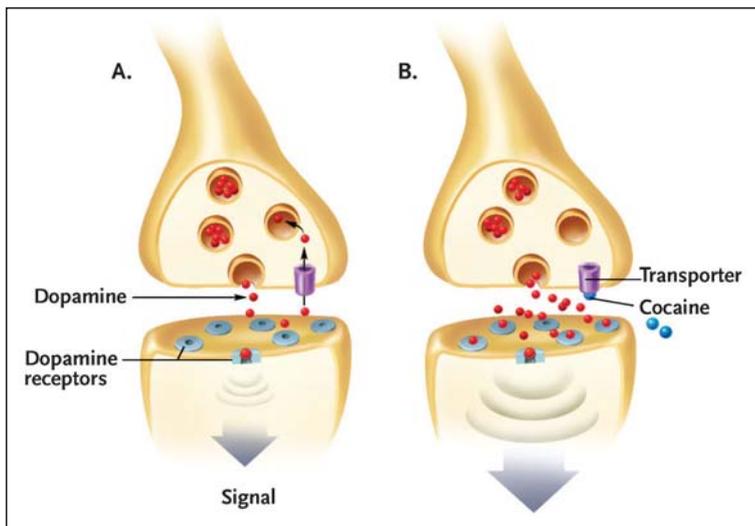
### *L'uso cronico di metamfetamina esaurisce la funzione della dopamina*

Uno studio con la PET ha rivelato che, se da una parte la metamfetamina rende temporaneamente iperattivo il sistema dopaminergico, l'esposizione cronica alla sostanza riduce la disponibilità dei trasportatori di dopamina, cosa che potrebbe indicare una perdita di cellule dopaminergiche (Volkow et al., 2001b). I partecipanti allo studio con pochi trasportatori di dopamina avevano una memoria peggiore e una funzione motoria più lenta.

### *Gli stimolanti riducono l'attività cellulare nelle aree del cervello che interessano la capacità di giudizio*

Gli studi con la PET hanno esplorato l'impatto della cocaina sulle strutture e sull'attività del cervello e la loro relazione con il funzionamento della abilità cognitive degli individui dipendenti, durante e dopo il trattamento. Tra gli importanti risultati in questo senso, gli studi hanno dimostrato come la cocaina (Volkow et al., 1993) e le metamfetamine (Bolla et al., 2003; Volkow et al., 2001<sup>o</sup>) riducano l'attività cellulare nella corteccia orbitofrontale (OFC), area del cervello che utilizziamo per decisioni strategiche (Figura 8). I pazienti con danni traumatici in questa area del cervello mostrano problemi quali aggressività, scarsa capacità di giudizio circa le conseguenze future, incapacità di inibire risposte inappropriate, che sono simili a quelli osservati nei consumatori di sostanze (Bechara et al., 1994, 2001; Eslinger et al., 1992). I radioisotopi utilizzati in questi studi erano il 18-FDG e l'acqua marcata con ossigeno-15, che misura il consumo da parte del cervello dei suoi due combustibili principali, il glucosio e l'ossigeno (Raichle et al., 1983).

Bolla e colleghi (2003) hanno dimostrato il legame tra ipometabolismo in OFC e scarsa capacità di giudizio nei consumatori di cocaina. I ricercatori hanno preso delle immagini PET seriali, utilizzando acqua marcata



**Figura 7. PET: la cocaina determina un accumulo di dopamina nella sinapsi**

In questa illustrazione basata su studi PET, la cocaina blocca il trasportatore presinaptico della dopamina, impedendone la ricaptazione nel neurone presinaptico. Di conseguenza, le molecole della dopamina si accumulano nello spazio intracellulare determinando una amplificazione della risposta da parte della cellula ricevente (la dopamina agisce sui recettori dopaminergici postsinaptici).

con ossigeno-15 quale radiotracciatore, mentre i consumatori di cocaina in astinenza da 25 giorni erano impegnati in un compito (gioco di carte a computer). I giocatori che avevano usato più cocaina prima dell'astinenza hanno dimostrato una minore attività in OFC e prestazioni più scarse durante gioco.

#### *I livelli del recettore della dopamina potrebbero determinare una vulnerabilità all'abuso e alla dipendenza*

Gli studi con la PET hanno dimostrato che i consumatori di alcol (Volkow et al., 1996b), di cocaina (Volkow et al., 1990, 1993), di eroina (Wang et al., 1997), e di amfetamine (Volkow et al., 2001<sup>o</sup>) presentano ridotte quantità di recettori di dopamina, proteine di membrana utilizzate dalla dopamina nella stimolazione dell'attività cellulare (Figura 9). Questi risultati, insieme ad altre evidenze, hanno dato luogo all'ipotesi che le persone con bassi livelli di questi recettori, a causa di fattori genetici o ambientali (esperienze), siano più a rischio di abuso di sostanze e di dipendenza. Gli scienziati ipotizzano che tali individui ricavano meno piacere (mediato dalla dopamina) dalle attività ordinarie e perciò siano fortemente suscettibili alla ripetizione degli stati di euforia indotti dalle droghe, che aumentano in maniera considerevole la dopamina nel cervello.

#### *Il sistema Mu-oppioide gioca un ruolo nel craving da cocaina*

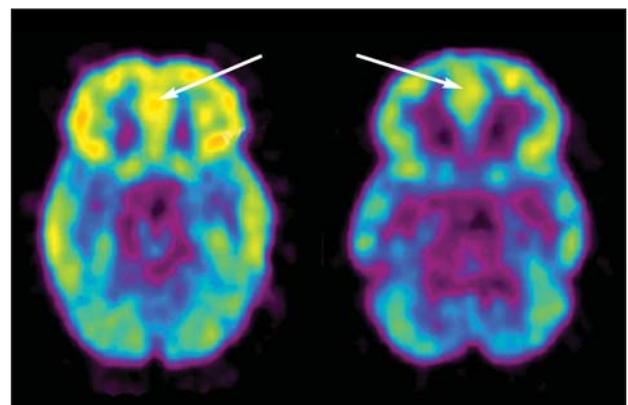
Gli studi con la PET hanno suggerito che i sintomi della dipendenza e del craving da cocaina potrebbero essere

causati, almeno in parte, dagli effetti della sostanza su un altro sistema di neurotrasmettitori, il sistema mu-oppioide. In uno studio (Zubieta et al., 1996), individui dipendenti da cocaina entrati in clinica per interrompere l'assunzione di sostanza e ricoverati per un mese di astinenza controllata hanno compilato delle schede di valutazione dell'umore e dei sintomi di craving e si sono sottoposti a scansioni PET, durante i loro primi 4 giorni in clinica e ancora verso la fine del mese. Utilizzando un radiotracciatore il cui carrier è un farmaco oppioide (il carfentanil-carbon-11), i ricercatori hanno riscontrato che la gravità del sintomo dei partecipanti era correlata con i livelli del recettore mu-oppioide in diverse aree cerebrali. Nell'interpretare i risultati, i ricercatori hanno suggerito che la cocaina potrebbe esaurire gli oppioidi naturali del corpo, e il corpo potrebbe cercare una compensazione generando più recettori o aumentando la disponibilità dei recettori ad

attaccarsi alle molecole oppioidi.

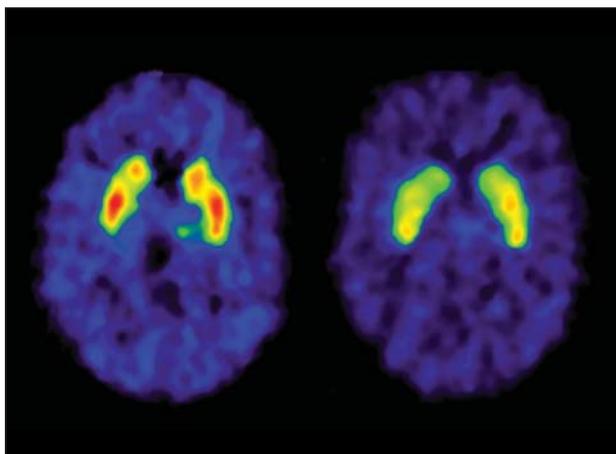
#### *La nicotina non è l'unica responsabile della dipendenza da tabacco*

Gli studi di imaging con la PET hanno dichiarato l'importanza della dopamina nell'abuso e nella dipendenza da nicotina (Brody et al. 2004) e hanno evidenziato inoltre la necessità di indagare le altre sostanze chimiche presenti nel fumo di tabacco. Recenti studi hanno riscontrato che uno o più componenti del fumo di tabacco riducono i livelli di monoammina ossidasi (MAO) nel cervello e nel corpo (Fowler et al., 1996<sup>o</sup>, 1996b, 2003<sup>o</sup>, 2003b, 2005; Figura 10). Il MAO è un enzima che de-



**Figura 8. PET: i consumatori di cocaina presentano un metabolismo ridotto nella corteccia orbitofrontale**

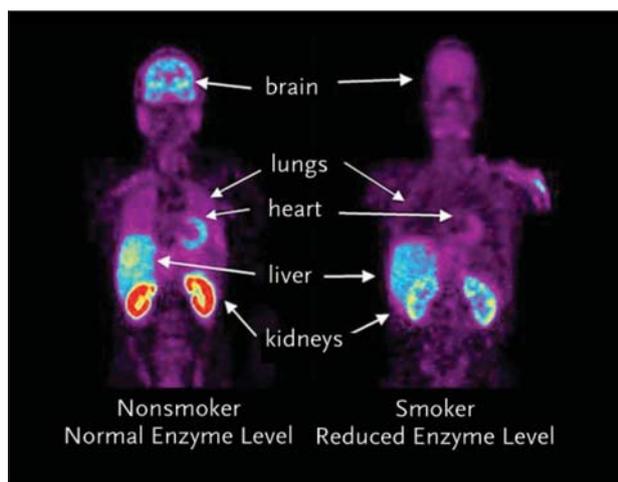
In questa illustrazione viene messo a confronto un soggetto sano (sinistra) con un consumatore di cocaina. L'area rossa rappresenta il livello più alto dell'attività metabolica e il viola quello più basso, secondo una misurazione con <sup>18</sup>F-DG.



**Figura 9. PET: La cocaina riduce notevolmente la disponibilità del recettore D2 della dopamina**

Lo striato del soggetto campione sano (a sinistra) è per lo più rosso, indicando la maggiore disponibilità del recettore dopaminergico D2, mentre quello del consumatore di cocaina presenta poche zone rosse.

compone i neurotrasmettitori; le sue due forme, il MAO-A e il MAO-B svolgono diverse funzioni sebbene entrambi scompongano la dopamina. Una conseguenza dell'inibizione del MAO attraverso il fumo di tabacco potrebbe essere l'esacerbazione della disfunzione dopaminergica indotta dalla nicotina che rinforza il desiderio di smettere di fumare così come di far uso di altre sostanze. Coerentemente con questa idea, studi preclinici recenti mostrano come l'inibizione del MAO-A aumenti l'autosomministrazione di nicotina negli animali (Gullem et al., 2006). Al contrario, in un recente esperimento attraverso l'inibitore selettivo del MAO-B, il selegiline, una dose di 10 mg al giorno ha aumentato efficacemente i tassi di cessazione del fumo rispetto al placebo dato ai fumatori di sigarette dipendenti da nicotina (Gorge et al., 2003).



**Figura 10. PET: il fumo riduce un enzima importante**

In queste immagini PET di fumatori e non fumatori, le frecce indicano minori concentrazioni dell'enzima monoaminoossidasi in numerosi organi dei fumatori (Fowler et al., 2003b).

Il risultato ottenuto con la PET che i fumatori presentano livelli più bassi di MAO chiarisce il motivo per cui i fumatori presentano un rischio ridotto di morbo di Parkinson (Morens et al., 1995). Quando il MAO metabolizza la dopamina, un sottoprodotto è il perossido di ossigeno, una fonte potenziale di radicali liberi che può danneggiare le cellule nervose. I composti chimici che inibiscono il MAO sono stati isolati dal tabacco (Khalil, Steyn, e Castagnoli, 2000) ed è stato dimostrato che hanno azioni protettive in un tipo di morbo di Parkinson (Castagnoli et al., 2002).

## APPLICAZIONI CLINICHE DELL'IMAGING

Le informazioni che la risonanza magnetica e gli studi di imaging nucleare hanno prodotto sui meccanismi cerebrali della dipendenza sono divenute la fonte principale di strategie per lo sviluppo di farmaci. Le applicazioni cliniche dirette sono ancora poche, ma recenti studi indicano che le tecniche potrebbero in futuro accrescere la valutazione e il monitoraggio del paziente.

### Sviluppo di farmaci

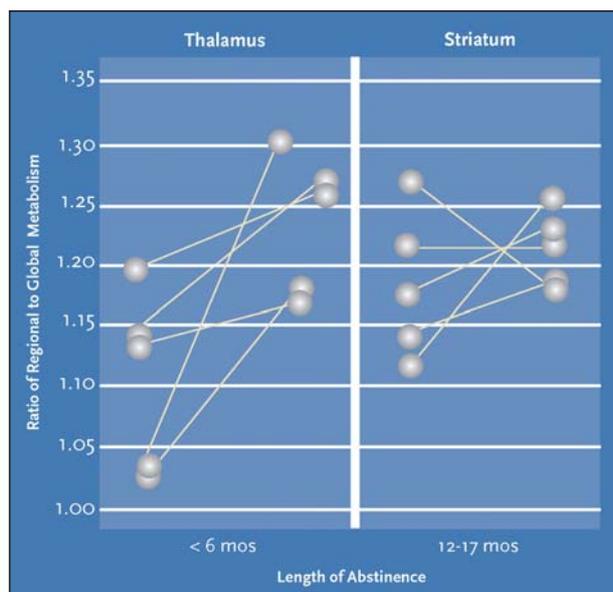
Gli studi di imaging, insieme ad altre ricerche, indicano nella stragrande maggioranza che la tossicodipendenza deve essere vista sia come una malattia derivante da una biologia del cervello alterata sia come un disturbo comportamentale. Per essere efficace nel lungo termine, il trattamento dovrebbe focalizzarsi sull'incremento e sul ripristino della funzione della dopamina e del circuito cerebrale, e comprendere approcci farmacologici e comportamentali.

Nell'area degli interventi farmacologici in particolare, le scoperte realizzate attraverso le tecniche di imaging hanno suggerito numerose vie di approccio possibile. Una strategia in corso di studio prende lo spunto dalla scoperta con la PET che le droghe stimolanti producono euforia attraverso un rapido innalzamento della dopamina e, facendo ciò, riducono la capacità dei consumatori di avvertire piacere quando le loro altre attività non correlate alle sostanze determinano picchi più modesti di neurotrasmettitori naturali (vedi Volkow et al., 2004). I ricercatori stanno identificando e sperimentando dei farmaci che aumentano leggermente la quantità di dopamina che le cellule rilasciano quando una persona è coinvolta in attività che normalmente gratificano nella speranza che l'incremento consenta agli individui dipendenti di iniziare ancora una volta a trarne piacere. Gli inibitori MAO-B e gli altri farmaci che soddisfano questo criterio sono stati utilizzati con successo per trattare la dipendenza da fumo (Gorge et al., 2003). Un'altra strategia farmacologica, anch'essa derivante da evidenze di imaging secondo cui gli incrementi della dopamina determinerebbero la causa dell'euforia derivante

dalla droga, cerca di ridurre gli "high" e il desiderio di ripeterlo inibendo la risposta della dopamina a queste droghe. In una applicazione di questa strategia, i ricercatori stanno sperimentando composti che accrescano il neurotrasmettitore gamma aminobutirrico (GABA), che si è dimostrato in grado di inibire la risposta delle cellule al rilascio di dopamina agli stimoli correlati alla droga (Di Ciano e Everitt, 2003); studi clinici preliminari hanno portato a risultati promettenti (Brodie et al., 2005; Brodie, Figuerora, e Dewey, 2003; Gonzales et al., 2003; Johnson et al., 2003). Altri farmaci interferiscono con le risposte delle cellule che ricevono dopamina e attenuano perciò gli effetti rinforzanti delle droghe utilizzate. Per esempio, gli antagonisti dei recettori selettivi dei cannabinoidi (CB1) si sono dimostrati in grado, negli studi preclinici, di modulare sia le risposte delle cellule che rilasciano dopamina sia di quelle che la ricevono (De Vries et al., 2001; Julian et al., 2003). Una terza strategia per neutralizzare l'euforia indotta dalle sostanze e la sua presa sugli individui utilizza un farmaco che attiva il medesimo sistema neurotrasmettitoriale della sostanza utilizzata, ma non produce alcun innalzamento brusco della dopamina. Il trattamento della dipendenza da eroina con metadone e buprenorfina rappresenta l'esemplificazione di questo approccio (Kreek, LaForge, e Butelman, 2002). Simili tentativi di trattare la dipendenza da stimolanti non si sono dimostrati efficaci. La sostituzione di cocaina con metilfenidato o amfetamina per via orale non ha diminuito il consumo di cocaina a confronto con la somministrazione di un placebo a numerosi individui tossicodipendenti. Il trattamento con metilfenidato per via orale comunque, ha diminuito effettivamente il consumo di droga da parte dei pazienti con comorbidità di dipendenza e disturbo da deficit di attenzione e iperattività (Grabowski et al., 1997; Shearer et al., 2003; Volkow, Fowler, e Wang, 2004).

### Valutazione e monitoraggio del paziente

Recenti studi indicano che l'imaging ha la capacità potenziale di aiutare i clinici a determinare il livello di trattamento più adeguato per i singoli pazienti e di monitorare i loro progressi portandoli verso la guarigione. Paulus, Tapert, e Schuckit (2005) hanno provato la MRI funzionale su un gruppo di soggetti che avevano intrapreso il trattamento per la dipendenza da metanfetamine mentre prendevano delle decisioni durante un test psicologico. I risultati hanno rivelato due modelli di attività cerebrale contrastanti che hanno predetto con il 90% di accuratezza quale di loro avrebbe avuto una ricaduta nel giro di 1-3 anni dopo il completamento del trattamento. Quelli che avevano avuto una ricaduta mostravano un'attività inferiore del lobo prefrontale e anche di aree che, precedentemente, non si riteneva avessero un ruolo nella dipendenza. Un altro studio ha riscontrato che una risposta più rapida del cingolo posteriore agli stimoli della



**Figura 11. PET: la guarigione del cervello ha luogo con l'astinenza da anfetamina**

Gli studi con PET nei consumatori di metamfetamine mostrano che il metabolismo cerebrale risulta ridotto nel talamo e nello striato subito dopo l'interruzione della metamfetamina ma guarisce parzialmente nel talamo dopo l'astinenza protratta (Wang et al., 2004).

cocaina distingueva quelli con ricaduta da quelli senza, anche se entrambi i gruppi riferivano forti craving (Kosten et al., 2006).

I ricercatori di imaging hanno anche documentato i cambiamenti che sembra rappresentino la guarigione del cervello in risposta al trattamento. Un gruppo ha applicato la MRS per valutare gli effetti della terapia metadonica di mantenimento sugli individui dipendenti da eroina (Silveri et al., 2004). I livelli di alcuni metaboliti dei soggetti, coinvolti nella produzione di energia cellulare risultavano anomali all'inizio del trattamento e si modificavano nel corso del primo mese: i ricercatori hanno interpretato i cambiamenti dei metaboliti come evidenze scientifiche che il passaggio dall'eroina al metadone potrebbe migliorare la quota di ossigeno dei neuroni. Questa potrebbe essere una giustificazione della scoperta di un altro studio da parte dello stesso gruppo di ricerca che le abilità cognitive degli individui migliorano durante i loro primi due mesi di terapia metadonica (Gruber et al., 2006). Allo stesso modo, gli studi al Brookhaven National Laboratory hanno dimostrato che mentre i consumatori disintossicati da metanfetamina hanno un minor numero di trasportatori di dopamina rispetto agli individui della stessa età del gruppo campione mai esposti alla sostanza; quelli mantenutisi astinenti per 9 mesi hanno ripristinato gran parte dei trasportatori (Volkow et al., 2001b). Sfortunatamente, non hanno avuto una guarigione contemporanea dai deficit cognitivi e motori associati ai bassi livelli di trasportatori. Gli studi con PET hanno mostrato anche un significativo ripristino del metabolismo del glucosio cerebrale nei consu-

matori di metanfetamina dopo l'astinenza (Wang et al., 2004) (Figura 11).

## CONCLUSIONE

Le tecniche di imaging permettono di studiare gli effetti delle droghe sul cervello nel momento in cui questi effetti hanno luogo e mettono a confronto la struttura cerebrale, la funzione, e il metabolismo degli individui che abusano di sostanze con quelle dei non consumatori. I

risultati ad oggi conseguiti confermano con certezza che la dipendenza da sostanze è una malattia del cervello, che causa importanti sconvolgimenti in numerose aree, tra cui i circuiti che riguardano la ricompensa e la cognizione. Gli studi in corso continuano ad ampliare le nostre conoscenze delle dinamiche che sottendono lo sviluppo, i sintomi, e le conseguenze della dipendenza, così come la sua guarigione. Avendo le tecniche di imaging prodotto diversi potenziali approcci per lo sviluppo di farmaci, è certo che divengano un'importante e sempre crescente fonte di benefici clinici.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bechara, A., et al., '994. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 50(1-3):7-15.
2. Bechara, A., et al., 2001. Decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers. *Neuropsychologia* 39(4):376-389.
3. Bendszus, M., et al., 2001. Sequential MR imaging and proton MR spectroscopy in patients who underwent recent detoxification for chronic alcoholism: Correlation with clinical and neuropsychological data. *American Journal of Neuroradiology* 22(10):1926-1932.
4. Birken, D.L., and Oldendorf, W.H., 1989. N-acetyl-L-aspartic acid: A literature review of a compound prominent in <sup>1</sup>H-NMR spectroscopic studies of brain. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 13(1):23-31.
5. Bolla, K.I., et al., 2003. Orbitofrontal cortex dysfunction in abstinent cocaine abusers performing a decision-making task. *Neuroimage* 19(3):1085-1094.
6. Brand, A.; Richter-Landsberg, c.; and Leibfritz, D., '993. Multinuclear NMR studies on the energy metabolism of glial and neuronal cells. *Developmental Neuroscience* 15(3-5):289-298.
7. Breiter, H.C., et al., '997. Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron* 19(3):591-611.
8. Breiter, H.C., and Rosen, B.R., 1999. Functional magnetic resonance imaging of brain reward circuitry in the human. *Annals of the New York Academy of Sciences* 877:523-547.
9. Brodie, J.D., et al., 2005. Safety and efficacy of gamma-vinyl GABA (GVG) for the treatment of methamphetamine and/or cocaine addiction. *Synapse* 55(2):122-125.
10. Brodie, I.O.; Figueroa, E.; and Dewey, S.L., 2003. Treating cocaine addiction: From preclinical to clinical trial experience with gamma-vinyl GABA. *Synapse* 50(3):261-265. Brody, A.L., et al., 2004. Smoking-induced ventral striatum dopamine release. *American Journal of Psychiatry* 161 (7):1211-1218.
11. Castagnoli, K., et al., 2002. Studies on the interactions of tobacco leaf and tobacco smoke constituents and monoamine oxidase. *Neurotoxicity Research* 4(2):151-160.
12. Chang, L., et al., '999. Gender effects on persistent cerebral metabolite changes in the frontal lobes of abstinent cocaine users. *American Journal of Psychiatry* 156(5):716-722.
13. Chang, L., et al., 2005a. Enlarged striatum in abstinent methamphetamine abusers: Possible compensatory response. *Biological Psychiatry* 57(9):967-974.
14. Chang, L., et al., 2005b. Additive effects of HIV and chronic methamphetamine use on brain metabolite abnormalities. *American Journal of Psychiatry* 162(2):361-369.
15. Chang, L., et al., 2006. Combined and independent effects of chronic marijuana use and HIV on brain metabolites. *Journal of Neuroimmune Pharmacology* 1 (1):65-76.
16. Daurignac, E., et al., 2005. Applications of morphometric and diffusion tensor magnetic resonance imaging to the study of brain abnormalities in the alcoholism spectrum. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 29(1):159-166.
17. De Vries, T.J., et al., 2001. A cannabinoid mechanism in relapse to cocaine seeking. *Nature Medicine* 7(10):1151-1154.
18. Di Chiara, G., '999. Drug addiction as dopamine-dependent associative learning disorder. *European Journal of Pharmacology* 375(1-3):13-30.
19. Di Chiara, G., and Imperato, A., '988. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 85(14):5274-5278.
20. Di Ciano, P., and Everitt, B.), 2003. The GABA(B) receptor agonist baclofen attenuates cocaine- and heroin-seeking behavior by rats. *Neuropsychopharmacology* 28(3):510-518.
21. Drevets, Wc., et al., 2001. Amphetamine-induced dopamine release in human ventral striatum correlates with euphoria. *Biological Psychiatry* 49(2):81-96.
22. Ernst, T., et al., 2000. Evidence for long-term neurotoxicity associated with methamphetamine abuse: A <sup>1</sup>H MRS study. *Neurology* 54(6):1344-1349.
23. Eslinger, P.), et al., '992. Developmental consequences of childhood frontal lobe damage. *Archives of Neurology* 49(7):764-769.
24. Fein, G., et al., 2002. Cortical gray matter loss in treatment-naive alcohol dependent individuals. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 26(4):558-564.
25. Fowler, J.S.; Ding, Y.S.; and Volkow, N.O., 2003. Radiotracers for positron emission tomography imaging. *Seminars in Nuclear Medicine* 33(1):14-27.
26. Fowler, J.S., et al., 1996a. Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature* 379(6567):733-736.
27. Fowler, J.S., et al., 1996b. Brain monoamine oxidase A inhibition in cigarette smokers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 93 (24): 1465-14069.
28. Fowler, J.S., et al., 1999. PET and drug research and development. *Journal of Nuclear Medicine* 40(7):1154-1163.
29. Fowler, J.S., and Ido, T., 2002. Initial and subsequent approach for the synthesis of <sup>18</sup>F-FDG. *Seminars in Nuclear Medicine* 32(1):6-12.
30. Fowler, J.S., et al., 2003a. Monoamine oxidase and cigarette smoking. *Neurotoxicology* 24(1):75-82.
31. Fowler, J.S., et al., 2003b. Low monoamine oxidase B in peripheral organs in smokers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 100(20):11600-11605.
32. Fowler, J.S., et al., 2005. Comparison of monoamine oxidase A in peripheral organs in nonsmokers and smokers. *Journal of Nuclear Medicine* 46(9):1414-1420.
33. George, T.P., et al., 2003. A preliminary placebo-controlled trial of selegiline hydrochloride for smoking cessation. *Biological Psychiatry* 53(2):136-143.
34. Gilmore, J.H.; Lin, W.; and Gerig, G., 2006. Fetal and neonatal brain development. *American Journal of Psychiatry* 163(12):2046.
35. Gonzalez, C., et al., 2003. Tiagabine increases cocaine-free urines in cocaine-dependent methadone-treated patients: Results of a randomized pilot study. *Addiction* 98(11):1625-1632.
36. Grabowski, I., et al., '997. Replacement medication for cocaine dependence: *Methylphenidate*. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 17(6):485-488.

37. Gruber, SA, et al., 2006. Methadone maintenance improves cognitive performance after two months of treatment. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 14(2):157-164.
38. Guillem, K., et al., 2006. Monoamine oxidase A rather than monoamine oxidase B inhibition increases nicotine reinforcement in rats. *European Journal of Neuroscience* 24(12):3532-3540.
39. Gur, R.E., et al., 1998. Subcortical MRI volumes in neuroleptic-naive and treated patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 155(12):1711-1717.
40. Halldin, C., et al., 2001. Brain radioligands-State of the art and new trends. *Quarterly Journal of Nuclear Medicine* 45(2):139-152.
41. Hariri, A.R., et al., 2002. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science* 297(5580):400-403.
42. Hetherington, H.P., et al., '999. Spectroscopic imaging of the uptake kinetics of human brain ethanol. *Magnetic Resonance in Medicine* 42(6):1019-1026.
43. Hill, S.Y., et al., 2001. Right amygdala volume in adolescent and young adult offspring from families at high risk for developing alcoholism. *Biological Psychiatry* 49(11):894-905.
44. Huang, H., et al., 2006. White and gray matter development in human fetal, newborn and pediatric brains. *Neuroimage* 33(1):27-38.
45. Jacobsen, L.K., et al., 2001. Quantitative morphology of the caudate and putamen in patients with cocaine dependence. *American Journal of Psychiatry* 158(3):486-489.
46. Iernigan, T.L., et al., 2005. Effects of methamphetamine dependence and HIV infection on cerebral morphology. *American Journal of Psychiatry* 162(8):1461-1472.
47. Johnson, BA, et al., 2003. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: A randomised controlled trial. *Lancet* 361 (9379):1677-1685.
48. Lulian, M.D., et al., 2003. Neuroanatomical relationship between type 1 cannabinoid receptors and dopaminergic systems in the rat basal ganglia. *Neuroscience* 119(1):309-318.
49. Kaufman, J.N., et al., 2003. Cingulate hypoactivity in cocaine users during a GO-NOGO task as revealed by event-related functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience* 23(21):7839-7843.
50. Khalil, A.A.; Steyn, S.; and Castagnoli, N., Jr., 2000. Isolation and characterization of a monoamine oxidase inhibitor from tobacco leaves. *Chemical Research in Toxicology* 13(1):31-35.
51. Kim, S.I., et al., 2005. Prefrontal grey-matter changes in short-term and long-term abstinent methamphetamine abusers. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 9(2):221-228.
52. Kosten, T.R., et al., 2006. Cue-induced brain activity changes and relapse in cocaine-dependent patients. *Neuropsychopharmacology* 31(3):644-650.
53. Kreek, M.J.; La Forge, K.S.; and Butelman, E., 2002. Pharmacotherapy of addictions. *Nature Reviews Drug Discovery* 1 (9):710-726.
54. Kufahl, P.R., et al., 2005. Neural responses to acute cocaine administration in the human brain detected by fMRI. *Neuroimage* 28(4):904-914.
55. Kung, H.F.; Kung, M.P.; and Choi, S.R., 2003. Radiopharmaceuticals for single-photon emission computed tomography brain imaging. *Seminars in Nuclear Medicine* 33(1):2-13.
56. Laruelle, M., et al., '995. SPECT imaging of striatal dopamine release after amphetamine challenge. *Journal of Nuclear Medicine* 36(7):1182-1190.
57. Leshner, A.I., '997. Addiction is a brain disease, and it matters. *Science* 278(5335):45-47.
58. Liu, X., et al., 1998. Smaller volume of prefrontal lobe in polysubstance abusers: A magnetic resonance imaging study. *Neuropsychopharmacology* 18(4):243-252.
59. Mann, K., et al., 2001. Neuroimaging in alcoholism: Ethanol and brain damage. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 25(5):1045-1095.
60. Matochik, JA, et al., 2003. Frontal cortical tissue composition in abstinent cocaine abusers: A magnetic resonance imaging study. *Neuroimage* 19(3):1095-1102.
61. Mattay, V.S., et al., 2003. Catechol O-methyltransferase val58-met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 100(10):6186-6191.
62. Morens, D.M., et al., '995. Cigarette smoking and protection from Parkinson's disease: False association or etiologic clue? *Neurology* 45(6):1041-1051.
63. Neeb, H.; Zilles, K.; and Shah, N.J., 2005. Fully automated detection of cerebral water content changes: Study of age- and gender-related H2O patterns with quantitative MRI. *Neuroimage* 29(3):910-922.
64. O'Neill, J.; Cardenas, VA; and Meyerhoff, D., 2001. Effects of abstinence on the brain: Quantitative magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopic imaging in chronic alcohol abuse. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 25(11):1673-1682.
65. Paulus, M.P., et al., 2002. Behavioral and functional neuroimaging evidence for prefrontal dysfunction in methamphetamine-dependent subjects. *Neuropsychopharmacology* 26(1):53-63.
66. Paulus, M.P.; Tapert, S.F.; and Schuckit, MA, 2005. Neural activation patterns of methamphetamine-dependent subjects during decision making predict relapse. *Archives of General Psychiatry* 62(7):761-768.
67. Pfefferbaum, A., et al., '995. Longitudinal changes in magnetic resonance imaging brain volumes in abstinent and relapsed alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 19(5):1177-1191.
68. Pfefferbaum, A., et al., 1998. A controlled study of cortical gray matter and ventricular changes in alcoholic men over a 5-year interval. *Archives of General Psychiatry* 55(10):905-912.
69. Pfefferbaum, A., and Sullivan, EV, 2005. Disruption of brain white matter microstructure by excessive intracellular and extracellular fluid in alcoholism: Evidence from diffusion tensor imaging. *Neuropsychopharmacology* 30(2):423-432.
70. Rae, C., et al., 1998. Metabolic abnormalities in developmental dyslexia detected by 1H magnetic resonance spectroscopy. *Lancet* 351 (9119):1849-1852.
71. Raichle, M.E., et al., 1983. Brain blood flow measured with intravenous H2(15)O. II. Implementation and validation. *Journal of Nuclear Medicine* 24(9):790-798.
72. Rinne, J.O., et al., 1995. PET examination of the monoamine transporter with [<sup>11</sup>C]beta-CIT and [<sup>11</sup>C]beta-CFT in early Parkinson's disease. *Synapse* 21 (2):97-103.

73. Risinger, R.e., et al., 2005. Neural correlates of high and craving during cocaine self-administration using BOLD fMRI. *Neuroimage* 26(4):1097-1108.
74. Ross, B.; Kreis, R.; and Ernst, T., '992. Clinical tools for the 90S: Magnetic resonance spectroscopy and metabolite imaging. *European Journal of Radiology* 14(2):128-140.
75. Schlaepfer, T.E., et al., 2006. Decreased frontal white-matter volume in chronic substance abuse. *International journal of Neuropsychopharmacology* 9(2):147-153.
76. Shearer, J., et al., 2003. Pilot randomized double blind placebo-controlled study of dexamphetamine for cocaine dependence. *Addiction* 98(8):1137-1141.
77. Silveri, M.M., et al., 2004. Cerebral phosphorus metabolite and transverse relaxation time abnormalities in heroin-dependent subjects at onset of methadone maintenance treatment. *Psychiatry Research* '30(3):216-226.
78. Smith, L.M., et al., 2001a. Brain proton magnetic resonance spectroscopy and imaging in children exposed to cocaine in utero. *Pediatrics* 107(2):227-231.
79. Smith, L.M., et al., 2001b. Brain proton magnetic resonance spectroscopy in children exposed to methamphetamine in utero. *Neurology* 57(2):255-260.
80. Stapleton, J.M., et al., 1995. Cerebral glucose utilization in polysubstance abuse. *Neuropsychopharmacology* 13(1):21-31.
81. Thompson, P.M., et al., 2004. Structural abnormalities in the brains of human subjects who use methamphetamine. *Journal of Neuroscience* 24(26):6028-6036.
82. Volkow, N.D., et al., '990. Effects of chronic cocaine abuse on postsynaptic dopamine receptors. *American journal of Psychiatry* 147(6):719-724.
83. Volkow, N.D., et al., '991. Changes in brain glucose metabolism in cocaine dependence and withdrawal. *American journal of Psychiatry* 148(5):621-626.
84. Volkow, N.D., et al., '993. Decreased dopamine D2 receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers. *Synapse* 14(2):169-177.
85. Volkow, N.D., et al., '995. A new PET ligand for the dopamine transporter: Studies in the human brain. *Journal of Nuclear Medicine* 36(12):2162-2168.
86. Volkow, N.D., et al., 1996a. PET evaluation of the dopamine system of the human brain. *Journal of Nuclear Medicine* 37(7):1242-1256.
87. Volkow, N.D., et al., 1996b. Decreases in dopamine receptors but not in dopamine transporters in alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 20(9):1594-1598.
88. Volkow, N.D., et al., '997. Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy. *Nature* 386(6627):827-830.
89. Volkow, N.D., et al., '999. Reinforcing effects of psychostimulants in humans are associated with increases in brain dopamine and occupancy of D(2) receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 291 (1):409-415.
90. Volkow, N.D., et al., 2001a. Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: Association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *American journal of Psychiatry* 158(12):2015-2021.
91. Volkow, N.D., et al., 2001b. Association of dopamine transporter reduction with psychomotor impairment in methamphetamine abusers. *American journal of Psychiatry* 158(3):377-382. Volkow, N.D., et al., 2004. Dopamine in drug abuse and addiction: Results from imaging studies and treatment implications. *Molecular Psychiatry* 9(6):557-569.
92. Volkow, N.D.; Fowler, J.S.; and Wang, C.J., 2003a. Positron emission tomography and single-photon emission computed tomography in substance abuse research. *Seminars in Nuclear Medicine* 33(2):114-128.
93. Volkow, N.D.; Fowler, J.S.; and Wang, C.J., 2003b. The addicted human brain: Insights from imaging studies. *Journal of Clinical Investigation* 111 (10):1444-1451. Volkow, N.D.; Fowler, J.S.; and Wang, C.J., 2004. The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: Brain circuits and treatment strategies. *Neuropharmacology* 47(Suppl):3-13.
94. Wang, C.J., et al., '997. Dopamine D2 receptor availability in opiate-dependent subjects before and after naloxone-precipitated withdrawal. *Neuropsychopharmacology* 16(2):174-182.
95. Wang, C.J., et al., 2004. Partial recovery of brain metabolism in methamphetamine abusers after protracted abstinence. *American Journal of Psychiatry* 161 (2):242-248.
96. Warner, T.D., et al., 2006. Diffusion tensor imaging of frontal white matter and executive functioning in cocaine-exposed children. *Pediatrics* 118(5):2014-2024.
97. Wexler, B.E., et al., 2001. Functional magnetic resonance imaging of cocaine craving. *American Journal of Psychiatry* 158(1):86-95.
98. Wong, D.F., et al., '993. In vivo imaging of baboon and human dopamine transporters by positron emission tomography using [<sup>11</sup>C]WIN 35,428. *Synapse* 15(2):130-142.
99. Zubieta, J.K., et al., 1996. Increased mu-opioid receptor binding detected by PET in cocaine-dependent men is associated with cocaine craving. *Nature Medicine* 2(11):1225-1229.

