Neurobiologia

Le Basi Neurobiologiche della Tossicodipendenza: Cenni

Roberto Ciccocioppo [1]

[1] Università di Camerino. Camerino (MC)

La tossicodipendenza è una patologia cerebrale che scaturisce dalla interazione tra effetti farmacologici delle sostanze d'abuso e fattori predisponenti peculiari del soggetto utilizzatore di essi. Negli anni è stata generata una ricca letteratura volta ad identificare, da un lato, i meccanismi neurobiologici che sottendono allo sviluppo della dipendenza da farmaci e d'altro a definire i fattori di vulnerabilità individuale predisponenti (Dackis and O'Brien, 2005).

MECCANISMI NEUROBIOLOGICI

La visione classica che ha guidato il settore per oltre 20 anni si basa sull'assunto che l'abuso di certe sostanze è dovuto alla loro capacità di dare gratificazione e di motivare il comportamento di autosomministrazione, in virtù dei loro effetti di stimolazione del sistema cortico-mesolimbico dopaminergico (Spanagel and Weiss, 1999).

Le basi di questa teoria si fondano sul fatto che tutti gli stimoli, naturali o farmacologici, dotati di potere motivazionale positivo, aumentano l'attività neuronale di un particolare fascio di fibre dopaminergiche (fascio A10) che originano nell'area ventrale tegmentale (VTA) e proiettano nella zona basale dello striato raggiungendo il Nucleo Accumbes (NAc) e numerose strutture frontocorticali. A seconda della sostanza, questo effetto può essere ottenuto con meccanismi diretti o indiretti. Ad esempio gli psicostimolanti, come cocaina e anfetamina, agiscono direttamente sui sistemi della ricaptazione e del rilascio della dopamina (DA) a livello delle terminazioni neuronali dopaminergiche del NAc favorendo un aumento dei livelli extra-sinaptici di neurotrasmettitore. La nicotina attiva i suoi recettori nicotinici, che a livello della VTA facilitano la depolarizzazione delle fibre dopaminergiche cortico-mesolimbiche. I numerosi derivati dell'oppio (morfina, eroina e congeneri) facilitano la trasmissione dopaminergica per stimolazione dei recettori oppioidi localizzati a livello della VTA e dei recettori presenti a livello del NAc. Una robusta letteratura scientifica dimostra, inoltre, che con meccanismi indiretti l'attività dopaminergica nel NAc è facilitata anche dall'etanolo, dai cannabinoidi e da altre sostanze di abuso.

Gli effetti dei farmaci di abuso possono andare incontro a *sensibilizzazione*; cioé aumentano in seguito a somministrazione ripetuta della stessa dose di sostanza. Questo effetto di sensibilizzazione à stato principalmente descritto in studi di attività locomotoria negli animali da laboratorio e ha dato vita and una teoria detta della "incentive sensitization" (Robinson and Berridge, 1993). Secondo questa teoria la sensibilizzazione (anche nota come tolleranza inversa) sarebbe uno dei meccanismi attraverso cui la sostanza d'abuso acquisisce la capacità di controllare il comportamento di ricerca compulsiva tipico del tossicodipendente. In particolare, la sensibilizzazione si

eserciterebbe sugli schemi motori sottesi al processo motivazionale, in maniera tale che il comportamento di assunzione verrebbe mantenuto indipendentemente dall'effettivo desiderio di ottenere il farmaco. I pochi dati clinici disponibili suggerirebbero che il fenomeno della sensibilizzazione possa avere un ruolo nell'insorgenza dei fenomeni psicotici indotti da psicostimolanti. A livello neuroanatomico la sensibilizzazione è associata ad un riarrangiamento di alcuni circuiti nervosi con aumento dell'arborizzazione dendritica dei neuroni GABAergici nel NAc e dall'aumento dell'attività dopaminergica in questo nucleo.

Tutte queste osservazioni nel loro complesso hanno fornito le basi alla "teoria dopaminergica" della dipendenza e al fatto che certe sostanze avessero potenziale d'abuso in virtù della loro capacità di attivare le vie della gratificazione corticomesolimbica della DA. Ricerche recenti, pur sostenendo la rilevanza del ruolo dopaminergico nell'abuso di farmaci, presentano un quadro assai più articolato secondo il quale l'ipotesi dopaminergica non è sufficiente a spiegare la progressione tossicomanica in tutti i suoi aspetti. Ad esempio, sostanze come le benzodiazepine, i barbiturici e gli agenti inalanti, pur avendo effetti molto modesti sul sistema dopaminergico mesolimbico, sono dotate di potere gratificante e sono abusate. D'altro canto stimoli negativi ovviamente privi di proprietà gratificante quali quali dolore e stress sono anche essi capaci di stimolare il "*firing*" dei neuroni dopaminergici mesolimbici. Infine va detto che le attività dopaminergiche mesolimbiche sono stimolate anche da stimoli gratificanti naturali (cibi dal gusto buono o attività sessuale), che però non generano la stessa spirale d'abuso e dipendenza dei farmaci (Di Chiara and Bassareo, 2007).

La capacità delle sostanze d'abuso di influenzare i meccanismi dell'apprendimento e della memoria sono stati documentati anche a livello cellulare e molecolare (Everitt and Robbins, 2005; Hyman and Malenka, 2001). Per esempio, è stato dimostrato che la stimolazione neuronale con queste sostanze dà luogo a fenomeni elettrofisiologici di potenziamento oppure di depressione a lungo termine (rispettivamente LTP ed LTD). Questi processi molecolari entrano nei meccanismi di rimodellamento delle connessioni neuronali, regolano i processi di apprendimento e memorizzazione, sottendono alla regolazione della plasticità sinaptica. In virtù di ciò è ipotizzabile che essi possano rappresentare i principali meccanismi alla base della riorganizzazione neuronale che avviene dopo esposizione ripetuta alle sostanze d'abuso. La LTP e la LTD sono soggette ad una regolazione assai complessa che da un lato passa attraverso l'attivazione dei recettori dopaminergici (prevalentemente D1 e D2) e dall'altro richiede il reclutamento del sistema degli aminoacidi eccitatori (glutammato ed aspartato) e di quello inibitorio del GABA.

La tossicodipendenza è una patologia cronica, e per spiegarne il decorso è necessario ipotizzare che le sostanze d'abuso siano capaci di generare a livello molecolare dei cambiamenti pressoché permanenti. Probabilmente fra i cambiamenti più frequentemente descritti nella letteratura preclinica vi sono quelli riguardanti il sistema del Fattore di Rilascio Corticotropo (CRF). Il sistema cerebrale del CRF, il principale mediatore della risposta allo stress nel mammifero,

SOSTANZE	MECCANISMO DI AZIONE
Oppioidi	Stimolazione dei recettori oppioidi
Psicostimolanti (cocaina e anfetaminici)	Per la cocaina blocco della ricaptazione di dopamina. Per gli anfetaminici facilitazione del rilascio e blocco della ricaptazione della serotonina e delle catecolamine
Alcol etilico	L'alcol inibisce l'attività glutammatergica; facilita l'attività del recettore GABAA, e dei recettori oppioidi; ha numerose altre azioni
Delta ^{9}-tetraidrocannabinolo	Stimolazione dei recettori cannabionoidi CB1
Barbiturici e benzodiazepine	Facilitazione della trasmissione GABAergica
Fenciclidina e derivati	Blocco dei recettori glutammatergici ionotropici
Psichedelici (LSD, mescalina, psilocibina)	Stimolazione dei recettori serotonergici
Nicotina	Attivazione dei recettori nicotinici dell'acetilcolina .
Solventi organici	Inibizione della trasmissione glutam matergica; facilitazione di quella GABAergica;

Tabella 1.
Principali classi di farmaci d'abuso e relativo meccanismo di azione

svolge un ruolo primario nei meccanismi neuroadattativi associati all'uso prolungato dei farmaci di abuso. Dati di laboratorio dimostrano chiaramente che l'attivazione di questo sistema è associato all'esacerbazione della risposta astinenziale, e giuoca un ruolo critico nell'azione che lo stress ha nel facilitare il processo tossicomanico favorendo la transizione dall'uso a scopo ricreativo del farmaco d'abuso al suo consumo incontrollato e quindi la dipendenza (Koob 2008; Koob et al 1998).

Dopo uso protratto di farmaci l'aumento del tono della neurotrasmissione mediata dal CRF si protrae per lunghissimo tempo ed è stata anche associata alla recidiva dopo prolungata astinenza. Altri cambiamenti a lungo termine indotti dall'uso protratto di farmaci d'abuso riguarderebbero il sistema recettoriale oppioide a livello del NAc. Dati preclinici suggeriscono che tali cambiamenti potrebbero avere particolare significato nella progressione tossicomanica da psicostimolanti.

FATTORI DI VULNERABILITÀ

La vulnerabilità alla dipendenza da sostanze d'abuso è sotto il controllo di tre grossi domini: a) *i fattori genetici*, b) *i fattori psicopatologici*, c) *i fattori ambientali*, che influenzano fortemente la progressione tossicomanica (Fig. 1).

Fattori genetici

Numerosi studi clinici e preclinici indicano che nel processo di progressione tossicomanica la componente genetica giuoca un ruolo di prima importanza. Nel caso della dipendenza da alcol; la più studiata dal punto di vista della genetica, si stima che essa pesi per circa il 50-60% nel determinare il rischio di alcolismo. Anche se meno documentato il rischio di predisposizione genetica all'abuso e alla dipendenza è stato osservato anche per nicotina, oppiacei e psicostimolanti (Tyndale 2003). Nei pattern genetici di vulnerabilità all'abuso emergono anche alcune differenze legate al sesso. Ad esempio, nel caso dell'alcolismo è stato osservato che nel maschio vi è una maggiore incidenza di trasmissione dell'alcolismo di Tipo II (la forma a precoce insorgenza, associata a personalità antisociale ed elevata impulsività), mentre nella femmina prevale quella di Tipo I (forma a lenta insorgenza ed associata a bassi livelli di impulsività) . Inoltre, nell'uomo e nella donna il rischio di assumere farmaci di abuso in presenza di altre patologie psichiatriche ad elevata famigliarità è diverso. Per esempio, studi di comorbidità hanno dimostrato che nella donna l'alcolismo è prevalentemente associato a disturbi depressivi e di ansia, mentre nell'uomo è prevalente la comorbidità con disturbi psicotici e di personalità antisociale.

I tratti genetici che regolano la predisposizione alla tossicodipendenza possono essere sostanza-specifici op-

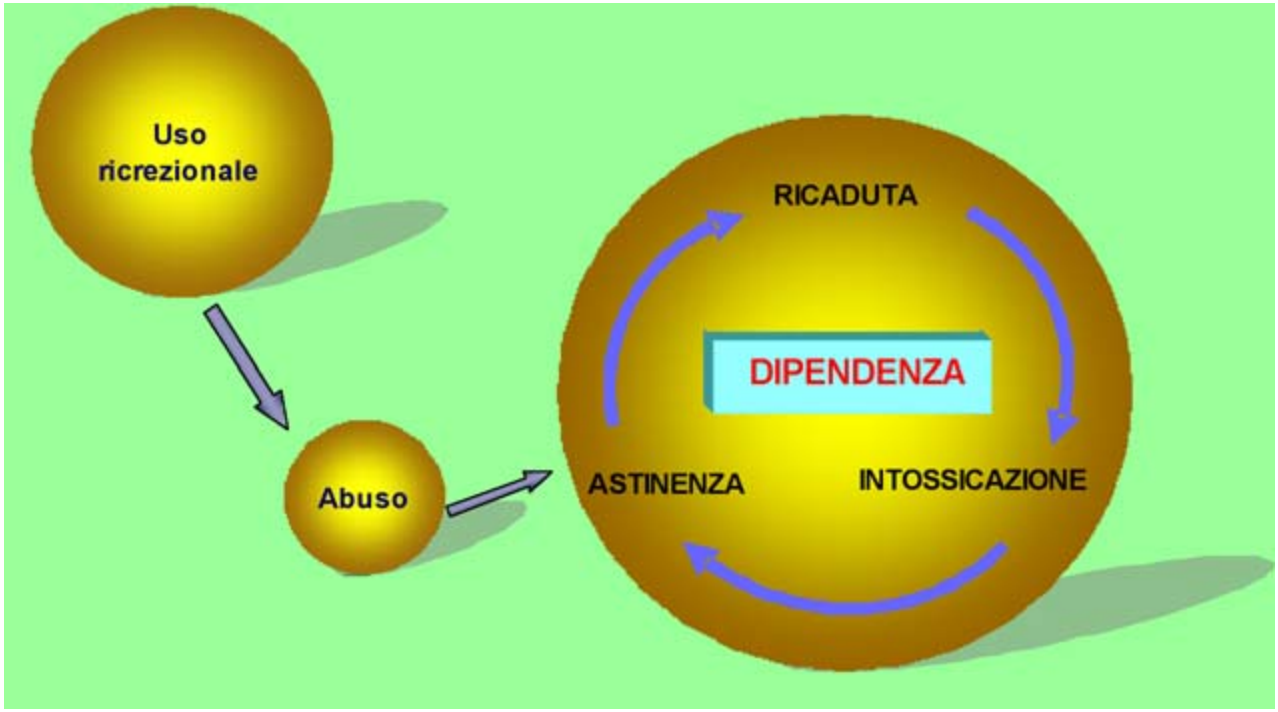

Figura 1.

Schema riassuntivo del processo di progressione tossicomanica. L'uso ricreazionale ed occasionale della sostanza d'abuso è piuttosto diffuso. Progressivamente in un sottogruppo di individui si passa all'uso regolare, poi all'abuso e alla dipendenza. Questa è caratterizzata da cicli di intensa intossicazione, alternati a periodi d'astinenza generalmente seguiti da episodi di ricaduta. Fattori di condizionamento ambientali e stress favoriscono la ricaduta e solo un numero esiguo di soggetti, se opportunamente seguiti, riesce a mantenersi astinente per periodi protratti.

pure possono controllare meccanismi più generali e influenzare in maniera non specifica la dipendenza da più sostanze. Ad esempio, studi epidemiologici e genetici dimostrano che nel caso dell'alcol e della nicotina vi sono fattori di familiarità comuni. L'esistenza di un'ampia categoria di individui che abusa contemporaneamente di farmaci anche molto diversi tra loro lascerebbe ipotizzare l'esistenza di fattori genetici di predisposizione alla tossicodipendenza in generale, piuttosto che all'abuso di una specifica sostanza. Infatti, la ricerca compulsiva del farmaco, la perdita di controllo verso il suo uso, l'elevato rischio di ricaduta sono caratteristiche comuni della tossicodipendenza, che prescindono dal tipo di sostanza abusata, per cui tratti genetici di predisposizione a questi comportamenti potrebbero essere comuni. Va detto che dal punto di vista genetico la tossicodipendenza è una patologia poligenica ed in quanto tale l'identificazione di singoli fattori di vulnerabilità appare come un approccio limitativo ed incapace di spiegare la familiarità e l'ereditarietà di essa. Infine, recenti studi di epigenetica hanno chiaramente dimostrato che la funzione di alcuni di questi geni predisponenti allo sviluppo di tossicodipendenza è fortemente influenzata sia dall'ambiente che dall'azione farmacologia delle sostanze assunte.

Fattori psicopatologici

L'elevata comorbidità fra tossidipendenza ed altre patologie psichiatriche è ampiamente nota. Ad esempio, è molto diffuso l'abuso di alcol in pazienti ansiosi o depressi. In questo caso una ipotesi è che lo stimolo alla progressione tossicomanica consista nella capacità dell'alcol di attenuare lo stato di ansia e depressione, per cui la sua assunzione rappresenterebbe un tentativo di automedicazione. È stata documentata comorbidità con schizofrenia in circa il 10% dei consumatori di oppiacei. L'abuso di oppiacei è inoltre elevato in soggetti affetti da distimia bipolare o in soggetti con personalità antisociale. L'incidenza di abuso di psicostimolanti è decisamente superiore alla norma in soggetti schizofrenici. La frequenza di comorbidità tra abuso di farmaci e disturbi mentali è molto simile tra consumatori di oppiacei, di psicostimolanti, di marijuana e allucinogeni.

Fattori di predisposizione alla progressione tossicomanica sono anche la personalità antisociale, lo scarso controllo inibitorio nell'approccio all'ambiente, la tendenza ad atteggiamenti trasgressivi e l'impulsività. È stato dimostrato che i cosidetti "*sensation seekers*", soggetti ad elevata propensione per la ricerca di stimoli nuovi o dal contenuto motivazionale ricco, mostrano una maggiore frequenza di comportamenti a rischio e di tendenza all'abuso di sostanze illecite. Le ragioni di ciò non sono chiare, studi di laboratorio suggeriscono che possa trattarsi di meccanismi riferibili a processi cognitivi e di apprendimento.

Disturbi psicopatologici non sono solo fattori predisponenti, ma spesso anche conseguenza del consumo di sostanse d'abuso: Queste possono infatti scatenare ansia e depressione, favorire l'isolamento sociale dell'individuo e generare comportamento antisociale. In virtù di questa bidirezionalità è difficile applicare dei criteri diagnostici rigidi che permettano di capire se la patologia psichiatrica precede l'abuso di farmaci e la progressione tossicomanica oppure se essa sia la conseguenza dell'uso protratto delle sostanze d'abuso.

Fattori ambientali

La disponibilità della sostanza d'abuso è la condizione essenziale affinché un soggetto familiarizzi con essa ed inizi il suo utilizzo. È ovvio quindi che porre limitazioni alla disponibilità di queste sostanze debba essere un obiettivo da perseguire con energia e determinazione. Va anche detto, però, che il senso di appartenenza ad un determinato gruppo sociale o la ricerca di imitazione di un famigliare o un amico sono fattori fondamentali all'iniziazione dell'abuso. In questo senso è importante identificare strumenti educativi appropriati che incidano su alcune sottoculture che attribuiscono alle "droghe" e al loro uso elementi di positività.

Il contesto ambientale, inoltre, favorisce il passaggio dall'uso occasionale e di tipo ricreazionale della sostanza ad un utilizzo sempre più frequente e compulsivo. Ad esempio negli ex-abusatori il contesto ambientale è determinante nel favorire i fenomeni di ricaduta . L'importanza dei fenomeni di condizionamento ambientali nei processi di recidiva (*relapse*) è stata inequivocabilmente documentata fin dalla fondamentale osservazione di Abraham Wikler che soggetti eroinomani, forzatamente astinenti per avere scontato pene detentive, mostravano sintomi e segni astinenziali una volta ritornati nell'ambiente in cui erano avvezzi ad assumere il farmaco. Ne conseguiva una rapida ricaduta nel comportamento di assunzione. I numerosi studi condotti in condizioni sperimentali sia nell'uomo che negli animali da esperimento hanno enfasizzato il ruolo svolto nella tossicodipendenza dal processo di apprendimento associativo attraverso il quale stimoli altrimenti neutri (luoghi, persone, ambienti, odori, oggetti) acquisiscono la capacità di attivare il comportamento di assunzione del farmaco.

Studi recenti, grazie a sofisticate tecniche di analisi di immagini cerebrali, che fanno uso della risonanza magnetica funzionale (fNMR) e della tomografia ad emissione positronica (PET) hanno fornito le prime evidenze nell'uomo dei substrati neuroanatomici coinvolti nella regolazione del *craving* e della ricaduta indotta da stimoli condizionati. Ad esempio, questi studi hanno dimostrato che in soggetti dipendenti, la presentazione di stimoli visivi predittivi dell'effetto della sostanza d'abuso (filmati ed immagini che ricordano l'uso del farmaco) evocano una forte attivazione delle aree amigdaloidee, del NAc, della corteccia orbitofrontale e del cingolo (Spanagel and Weiss 1999; Volkow et al 2009; Fowler et al 2007).

Gli stimoli ambientali sono coinvolti nei meccanismi di progressione tossicomanica anche attraverso la capacità di produrre stress. Lo stato di frustrazione dovuto alle difficoltà di stabilire rapporti interpersonali, lo stress legato a problemi economici, a responsabilità eccessive o a pesanti carichi di lavoro sono certamente fattori di rischio. D'altro canto, l'uso ripetuto di sostanze d'abuso favorisce riadattamenti a livello neuronale ed ormonale dei meccanismi dello stress aumentando addirittura la vulnerabilità ad esso. Si instaura, così, un processo a spirale per cui un individuo per sottrarsi alla sensazione o alleviare i sintomi dello stress assume il farmaco d'abuso, ma nel fare ciò diventa progressivamente più vulnerabile allo stress stesso. Nei meccanismi di interazione fra stress e farmaci d'abuso sembra coinvolto il CRF.

Ad esempio negli animali da laboratorio il trattamento con antagonisti del recettore CRF1 riduce, almeno in parte, i segni della sindrome d'astinenza. Ciò suggerirebbe il coinvolgimento del sistema nel modulare i sintomi negativi associati all'astinenza e di conseguenza il suo ruolo nel motivare al ritorno dell'assunzione e quindi alla ricaduta (Koob 2008; Hansson 2006). Infine, tutte le sostanze d'abuso hanno la proprietà di modulare, attraverso il CRF, l'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, che viene stimolato dalla brusca sospensione del farmaco. Questa attività si mantiene elevata per periodi di tempo che vanno ben al di là della fase acuta d'astinenza, per cui si potrebbe pensare che questi riadattamenti dell'asse possano contribuire all'iperreattività allo stress tipico di soggetti che abbiano fatto assunzione cronica di farmaci d'abuso.

BIBLIOGRAFIA

1. Dackis C., O'Brien C. *Neurobiology of addiction: treatment and public policy ramifications. Nat Neurosci. 8: 1431-1436, 2005.*
2. Di Chiara G., Bassareo V. *Reward system and addiction: what dopamine does and doesn't do.* Curr Opin Pharmacol. 7: 69-76, 2007.
3. Everitt B.J., Robbins T.W.: *Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. Nat Neurosci; 8: 1481-1489. 2005.*
4. Fowler J.S., Volkow N.D., Kassed C.A., Chang L. *Imaging the addicted human brain. Sci Pract Perspect. 3: 4-16. 2007.*
5. Hansson A.C., Cippitelli A., Sommer W.H., Fedeli A., Björk K., Soverchia L., Terasmaa A., Massi M., Heilig M., Ciccocioppo R. V*ariation at the rat Crhr1 locus and sensitivity to relapse into alcohol seeking induced by environmental stress. Proc Natl Acad Sci USA 10;* 15236-41. *2006.*
6. Hyman S.E., Malenka R.C.: *Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. Nat. Rev. Neurosci. 2: 695-703, 2001*
7. Koob G.F. *A role for brain stress systems in addiction. Neuron. 59: 11-34, 2008.*
8. Koob G.F., Sanna P.P., Bloom F.E., *Neuroscience of addiction. Neuron 21: 467-76, 1998.*
9. Robinson T.E., Berridge K.C.: *The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. Brain Res., Brain Res Rev. 18: 247-91, 1993.*
10. Spanagel R., Weiss F. *The dopamine hypothesis of reward: past and current status. Trends Neurosci. 22: 521-7, 1999.*
11. Tyndale R.F.: *Genetics of alcohol and tobacco use in humans. Ann. Med. 3594-121, 2003.*
12. Volkow N.D., Fowler J.S., Wang G.J., Baler R., Telang F. *Imaging dopaminès role in drug abuse and addiction. Neuropharmacology; 56: 3-8. 2009.*