

Neurobiologia dell'addiction. Il paradigma della cocaina

Neurobiology of addiction. The paradigm of cocaine

Rosolino Vico Ricci¹, Luigi Ferrannini²

1. *Psichiatra e Psicoterapeuta, Libero Professionista. Già Direttore del Dipartimento Dipendenze e Dipartimento Salute Mentale e SERT ASL 5 "Spezzino", La Spezia. "Spezia Salute", Via Carducci n. 1, La Spezia*

2. *Psichiatra, Professore a contratto Università di Genova, Past Presidente Società Italiana di Psichiatria*

Parole chiave: addiction, cocaina, sistema nervoso centrale, neurotrasmissione, dopamina, recettori d2, decision-making, funzioni esecutive, craving, ricaduta, complessità, personalizzazione

RIASSUNTO

La ricerca internazionale odierna, preclinica e neuro scientifica sulle dipendenze, si orienta in modo particolare sul problema dell'azione delle sostanze d'abuso, in particolare eccitanti, sul sistema nervoso centrale.

Le aree cerebrali interessate sono organizzate nella parte posteriore, nelle aree mediane o centrali del cervello e nel mesencefalo, due, in particolare sono le zone, la prima quella detta Area Ventrale Tegmentale (VTA) ricca di cellule contenenti dopamina, queste cellule hanno proiezioni assionali in due settori importanti, il Sistema Limbico ed il Cervello Anteriore (diencefalo e telencefalo); i segnali raccolti ed emessi da quelle aree sono critici per la sopravvivenza, l'alimentazione e la riproduzione. La maggior parte delle sostanze d'abuso hanno potenti effetti su queste regioni e sono implicate nello sviluppo della dipendenza così come nella motivazione alla ricerca di sostanza e, inoltre, in tutti gli eventi clinici conseguenti, come la dipendenza, la ricaduta e le difficoltà di trattamento.

Tutte queste aree ricevono informazioni da altre zone per coordinare bene le emozioni ed i comportamenti di risposta agli stimoli esterni. Le sostanze, quindi, nella loro potente azione cerebrale, sono connesse a varie conseguenze, al di là del comportamento specifico detto craving, come distorsioni cognitive, dell'apprendimento, della decodificazione delle emozioni, del controllo degli impulsi e del comportamento in senso lato.

Autori per corrispondenza: vicoricci@tin.it; aferrannini@libero.it

Keywords: addiction, cocaine, central nervous system, neurotransmission, dopamine, d2 receptors, decision-making, executive functions, craving, relapse, complexity, personalization

SUMMARY

The current international research, pre-clinical and neuroscientific, on addiction, is oriented especially on the problem of the action of drugs of abuse, particularly the exciting ones, on the central nervous system.

The involved brain areas are organized in the back, middle or central parts and in the midbrain. Two areas are the most involved: the one called ventral tegmental area (VTA) and the other which includes the limbic system and the front brain (diencephalon and cerebrum). The VTA is rich in dopamine-containing cells, these cells have axonal projections in the limbic system and front brain; the collected signals and output from those areas are critical to the survival, nutrition and reproduction.

Most drugs of abuse have powerful effects on these regions and are involved in the development of addiction as well as in the motivation for further research of substance and in all subsequent clinical events, such as addiction, relapse and the difficulties of treatment. These sites receive information from other areas to coordinate emotions and response behaviour to external inputs.

In their powerful brain action, the substances are connected to various consequences, beyond the specific behaviour, the craving: cognitive distortions, learning, decoding of emotions, impulse control and behaviour in general.

*“Non conosciamo un solo evento fisico cerebrale che possa essere considerato
l'esatto equivalente di alcun evento psicopatologico.
Siamo solo a conoscenza di fattori che influenzano la vita psichica: non sappiamo
mai la causa, ma solo una causa.” (K.Jaspers)*

Introduzione

Attualmente gli sforzi della ricerca preclinica nell'ambito delle dipendenze e della neurobiologia si concentrano in modo particolare sul problema dell'azione della cocaina sul sistema nervoso centrale, da un lato perché, sul piano clinico, tale condizione è sempre più diffusa e le conseguenze negative, sul Sistema Nervoso Centrale (SNC), a lungo termine si fanno sempre più certe; da un altro lato si riescono ad evidenziare o dedurre molte funzioni specifiche di alcune aree del SNC.

Le aree cerebrali interessate dagli studi e bersaglio principale delle sostanze, in particolare cocaina, sono organizzate nella parte posteriore, nelle aree mediane o centrali del cervello e nel mesencefalo, due, in particolare sono le zone:

- La prima l'Area Ventrale Tegmentale (VTA) ricca di cellule contenenti dopamina, queste cellule hanno proiezioni assionali in due zone importanti, il Sistema Limbico e la Corteccia Cerebrale Anteriore (diencefalo e telencefalo); i segnali che viaggiano tra quelle aree sono critici per la sopravvivenza, l'alimentazione e la riproduzione. La maggior parte delle

sostanze d'abuso hanno potenti effetti su queste aree e sono implicate nello sviluppo della dipendenza così come nella distorsione della motivazione. Le proiezioni dal VTA verso il Nucleo Accumbens (NA) sono conosciute come Sistema Dopaminergico Mesolimbico, questo sistema neurotrasmettitoriale è implicato nel determinare il vero potenziale droga – dipendenza da parte delle sostanze psicoattive.

- La seconda è la Sostanza Nigra, collocata nel cervello centrale (Nuclei Grigi Centroencefalici), questa ha proiezioni sempre verso il diencefalo ed il telencefalo e svolge un compito particolare nel coordinamento e nella esecuzione delle attività motorie, infatti, se degenera è implicata nella Malattia di Parkinson.

Altre Aree interessate sono: il Diencefalo, composto dal talamo, ipotalamo e pituitaria, è implicato nella regolazione ormonale, nelle funzioni viscerali e nella regolazione della temperatura; il Telencefalo è rappresentato dalla parte più ampia del Sistema Nervoso Centrale, la massa grigia dei corpi cellulari della corteccia, essa si divide in differenti aree – lobi – con diversa specializzazione.

La corteccia cerebrale è implicata nella dipendenza da sostanze, prima di tutto nella percezione e nelle sensazioni e poi nei complessi comportamenti (funzioni esecutive) e ideazioni connesse al craving e al discontrollo dell'uso delle sostanze (bias attentivi, coping, controllo inibitorio e così via). Altre strutture sottostanti la cortex sono i Gangli della Base – il caudato, il putamen, il globo pallido e l'amigdala, che in parte appartiene al sistema limbico – implicati nel comportamento motorio volontario; il caudato ed il putamen sono anche conosciuti come Striato, appena sotto c'è un'area chiave per la dipendenza da sostanze e la motivazione, conosciuta come Nucleo Accumbens (NA) costituito di una regione centrale (core) ed una esterna l'involucro (shell). Questo nucleo ha una importanza notevole nella dipendenza poiché è connesso con la motivazione e l'apprendimento, esso è il segnalatore del valore degli stimoli motivazionali; le sostanze incrementano la dopamina in tale nucleo che è, quindi, individuato come luogo significativo nel rinforzo nell'uso di droga.

Il Sistema Limbico (SL) è un'altra regione fondamentale per le neuroscienze della dipendenza, esso svolge un ruolo significativo nell'area delle emozioni, motivazione e apprendimento, interagisce con la cortex e con il NA; del SL fanno parte l'ippocampo, che svolge un ruolo importante nella memorizzazione e l'amigdala che gioca un compito critico nella memoria delle emozioni in senso lato ed in particolare della memoria delle emozioni droga correlate (1). Tutte queste aree ricevono informazioni sensoriali da altre aree per coordinare al meglio le emozioni ed i comportamenti di risposta agli stimoli esterni ed interni (espliciti ed impliciti).

1. La cocaina come paradigma dell'effetto delle sostanze sul SNC

Nel SNC la cocaina agisce da bloccante del trasporto delle monoamine, in particolare nella fase di ricaptazione presinaptica dopo l'effetto di stimolo recettoriale post sinaptico, con affinità specifica con dopamina, serotonina e i trasportatori norepinefrinici. La cocaina ed il trasporta-

tore della dopamina, cui è legata, ben si vede mediante indagini di neuroimaging in particolare con la PET (2). L'antagonismo sui trasportatori proteinici determina la permanenza di grandi quantità di dopamina nel vallo sinaptico, ne consegue, ed è largamente accettato, che l'azione della cocaina è data dalla sua capacità di bloccare il reuptake della dopamina nel vallo con alta disponibilità del trasmettitore ad agire sui recettori post sinaptici. Il rinforzo dell'attività dopaminergica, da parte della cocaina, è dovuto, in particolare, all'incremento della azione della dopamina sui recettori D2. Questa azione è responsabile dello stato di euforia e di tutti i correlati emotivi, affettivi e comportamentali, avvertiti dai consumatori di cocaina (3).

La cocaina ha anche altri effetti, infatti, in un lavoro del 1998 Beatriz A. Rocha e colleghi (4) evidenziano che topolini sprovvisti del trasportatore di dopamina, per carenza genica nel produrlo, continuano la ricerca di assunzione di cocaina, dopo induzione ad assumerla; questo è dovuto al fatto che la cocaina è capace anche di facilitare la trasmissione serotoninergica nel NA (5).

Il coinvolgimento della serotonina nell'addiction è abbastanza certo, si può affermare che essa sia il secondo neuro trasmettitore implicato negli effetti della cocaina; in particolare viene considerato il rapporto tra la cocaina e la stimolazione dei recettori 5-HT_{2C} e 5-HT_{2A}; vari studi hanno dimostrato che la stimolazione di tali recettori nel ratto previene il tipico comportamento cocaina indotto: operatività, comportamento di ricerca dopo cessazione e auto somministrazione.

Si è lavorato per dimostrare che è il recettore 5-HT_{2C} è quello implicato nella azione della cocaina. Cunningham KA e altri in pubblicazioni, già dell'anno 2006, valutano gli effetti della manipolazione del recettore 5-HT_{2C} sul richiamo del comportamento iperattivo condizionato. In uno studio successivo gli stessi autori tendono a dimostrare che l'attività della cocaina è collegata e connessa alla stimolazione dei recettori 5-HT_{2C}; infatti essi somministrano, in una gabbia test, cocaina ai ratti per alcuni giorni (15 mg pro Kg al giorno per 7 giorni), poi danno un bloccante dei recettori 5-HT_{2C} ad un gruppo, uno stimolante dei 5-HT_{2C} ad un altro gruppo e una soluzione salina ad altri; successivamente vengono riposti nella gabbia test (quella in cui sono stati abituati a ricevere cocaina), accade che quelli con soluzione salina hanno una modesta iperattività, quelli con lo stimolante 5-HT_{2C} una normale attività all'interno della gabbia e quelli con il bloccante del recettore un grave iperattività (6-7).

In sintesi appare che il recettore 5-HT_{2C} sia implicato negli stimoli ambientali connessi all'esperienza della cocaina, sempre gli studi citati sembrano dimostrare che l'inibizione dei recettori 5-HT_{2A} siano implicati nel frenare la risposta agli stimoli ambientali cocaina connessi. Ne consegue, in linea teorica, che la messa a punto di un farmaco che blocca i 5-HT_{2A} e stimola i 5-HT_{2C} potrebbe prevenire la ricaduta nell'uso di cocaina, i lavori, in tal senso, sono in corso (8). Infine la serotonina è coinvolta in molte situazioni cliniche e comportamentali, in particolare, in questo caso, quelle ricompensanti (sonno, alimentazione, umore) e quelle sui processi cognitivi, in senso lato, di autoregolazione, così come è nota la sua influenza sulla dopamina, infatti, è in grado di incidere sui sistemi di ricompensa dopamina mediati nel cervello e nella corteccia.

2. Dati di ricerca e di neuroimaging

I dati di ricerca attuale su quanto sopra esposto sono assai vasti e dimostrano una particolare attenzione da parte di molti neuroscienziati. Si prenderanno in considerazione alcuni lavori di particolare valore innovativo.

La plasticità delle sinapsi glutamatergiche¹ sembra essere il meccanismo fondamentale con cui l'esperienza modifica le funzioni neuronali finalizzate a futuri comportamenti. In modelli animali di dipendenza, i segnali glutamatergici (GA) nel NA esercitano un forte controllo sul comportamento di ricerca di droga. Non ci sono certezze su come le droghe modifichino in tal senso la plasticità sinaptica nel NA. Ricerche condotte su frammenti di NA con cellule integre hanno rilevato modifiche bidirezionali nelle sinapsi GA dopo esposizione in vitro alla cocaina. Si è notato un sostanziale potenziamento del recettore AMPAR mediatore della trasmissione sinaptica glutamatergica; tuttavia anche una singola esposizione, dopo un lungo periodo di astinenza porta a un potente stimolo sulla ipoattività sinaptica, riportandola all'iniziale potenziamento. Queste durature modifiche nelle risposte dell'AMPA e della plasticità può fornire un substrato neuronale per spiegare l'elaborazione dello stimolo droga – correlato in soggetti con esperienza di droga (9). Il concetto che si avanza, in relazione alla plasticità sinaptica², è che, facilmente, una modifica dell'AMPA (accentuazione della sua attività) indotta da cocaina nelle vie GA può essere riaccesa dopo interruzione dello stimolo cocainico; in particolare si assiste ad un modo singolare di processare gli stimoli ambientali (attribuzione di esagerata salienza agli stimoli diretti ed indiretti droga connessi).

L'esposizione cronica a cocaina è in grado di determinare un aumento della disponibilità di recettori D2 nello striato; alcuni ricercatori si sono posti il problema se questo aumento è dovuto in particolare ad un aspetto motivazionale cioè la ricerca attiva di cocaina oppure se la sostanza di per sé ne determina un incremento. Lavorando con ratti, i ricercatori, hanno somministrato passivamente sostanza ad alcuni, altri sono stati indotti ad una ricerca attiva. Quelli che avevano avuto cocaina in modo passivo registravano una riduzione dei recettori D2 nel caudato,

1. Il glutammato è un neurotrasmettitore aminoacidico presente un po' ovunque nel SNC ed ha funzione eccitatoria, ha 4 unità sub recettoriali, è importante nell'apprendimento e gioca un ruolo significativo nell'ippocampo; è molto attivato dagli Allucinogeni e dalla Fenciclidina, in ogni caso è implicato nell'attività di altre droghe, come la cocaina, e svolge un ruolo nella regolazione modulatoria delle risposte neuronali.

2. La plasticità sinaptica consiste nella possibilità da parte dei differenti neuroni di rispondere agli stimoli, ambientali e non come può essere l'azione delle sostanze sulle cellule, modificando in aumento e/o riduzione la produzione di nuove proteine mediante l'attivazione di specifici RNA m, queste danno vita a nuovi recettori e nuovi canali ionici adatti ad accentuare o l'una o l'altra attività neurotrasmettitoriale. Un'altra conseguenza è che l'estinzione degli stimoli induce processi a rovescio – riduzione di specifico RNA m, proteine e recettori, spegnendo o attenuando una particolare attività. Nel caso delle droghe abbiamo visto come è possibile che una attività messa in silenzio con la disintossicazione può essere riaccesa immediatamente con uno specifico stimolo, questo spiega bene la ricaduta.

nel putamen, nella shell e nel core del NA. Quelli che avevano cercato attivamente cocaina mostravano un incremento dell'RNA m D2 correlato nell'AVT. Sembra allora che l'aumento dei D2 nello striato e nel SL sia dovuto alla cocaina, se cercata attivamente, connesso quindi alla motivazione (10).

Un aspetto significativo della ricerca è riferito alla componente motivazionale, legata al comportamento di ricerca di sostanza ("seeking behavior of drug"), abbiamo visto sopra che gli stimoli attivanti il ricordo del consumo portano ad attivazione di RNA m e della spinta all'azione per trovare la sostanza.

Un interessante lavoro di Calu DJ e altri dell'anno 2007 (11), il cui abstract inizia dicendo: "... Drug addicts make poor decisions ..." (... I tossicodipendenti riescono a prendere scarse decisioni ... è una affermazione che la clinica quotidiana lo dimostra in modo empirico, ma assai certo), correla dati di anomalia corticale al problema dell'astinenza da cocaina³ e pone, questa ultima, in relazione a deficit della corteccia orbito frontale. Calu DJ e colleghi utilizzano animali di laboratorio (topi e scimmie) e, per testarne la capacità decisionale, li sottopongono al Reversal – Learnig Task (RLT)⁴. Si è potuto osservare un persistente cadere al RLT di topi e scimmie solo se erano sottoposti ad un uso non occasionale di cocaina, sottoposti cioè ad assunzione rafforzata (somministrazione involontaria protratta). Il problema è che il modello animale potrebbe non essere valido per il comportamento umano sull'uso di cocaina o altre droghe. Resta non chiaro se la prova che le basse performances al RTL (deficit di riorganizzazione cognitiva alla soluzione di problemi) connesso alla somministrazione di cocaina sia valido anche per un uso occasionale o "volontario" come può essere in dipendenti umani. Gli autori, allora, hanno voluto vedere se, esponendo i ratti alla auto somministrazione di cocaina occasionale e valutati, più di un mese dopo, mediante RTL, dopo 1 e 30 giorni di astinenza, ci fossero cambiamenti.

Alla fine i ricercatori hanno potuto osservare un robusto incremento, tempo – dipendente, del comportamento di ricerca di cocaina stimolo – indotto, in entrambe le estinzioni (assenza di assunzione dopo 1 e 30 giorni) e ancora un severo indebolimento del RTL. In questo lavoro sembra apparire che le attività corticali (orbito frontali) siano implicate nella scelta dell'opportuna decisione. Il loro "malfunzionamento" dopo esposizione a cocaina, può spiegare sia la

3. In generale sembra essere bassa la tolleranza per gli effetti della cocaina, sebbene possa essere alta la tolleranza in una singola sessione di ripetuto uso di sostanza. La astinenza da cocaina non è così drammatica come quella da oppiacei, essa può indurre un "post – high down", che può contribuire ad un conseguente uso di cocaina o uso di altra droga. Durante l'astinenza protratta, la corteccia orbito frontale delle persone con dipendenza da cocaina è ipoattiva in proporzione al livello di dopamina D2 presente nello striato. È, attualmente, proposto che la dipendenza induce una alterazione dei circuiti orbito frontali correlato al comportamento compulsivo ripetitivo (13).

4. Si tratta di un test che, in sostanza, valuta la capacità di modificare velocemente un modello comportamentale appreso in relazione a determinati dati ambientali, al modificarsi di questi. Condizione che necessita di riadeguare e rivedere il modello precedente, in relazione a nuovi dati di contesto.

ricaduta per superare il deficit sia la induzione di più persistenti difficoltà cognitive nell'area del "decision – making"; come appare da dati clinici empirici.

Ancora, nell'ambito dei lavori che mettono in evidenza il ruolo della carenza di attività dopaminergica in condizioni di astinenza e le aree interessate dagli stimoli inducenti la ricerca di cocaina, abbiamo un articolo di Hollander JA e altri, del 2007, dove si sonda se l'attività del NA si accentua con stimoli cocainici dopo astinenza, in particolare si valuta se entra in azione la shell o il core dell'NA o entrambi. L'esperimento è condotto con ratti esposti preventivamente a cocaina mediante un training di auto somministrazione e registrazione elettrofisiologia delle cellule del NA. Sono state previste tre fasi di sperimentazione, dopo giorni o mesi di non auto somministrazione di cocaina:

- Esposizione improvvisa, inaspettata, a stimolo cocainico.
- Risposta del ratto anche in assenza di droga.
- Lo stimolo cocainico è presentato a caso tra l'azione di rinforzo e l'auto somministrazione di cocaina.

Lo stimolo significativo incrementa l'attività del core del NA ma non dell'involucro (shell) ancora dopo un mese di astinenza, questo accade indipendentemente dalla casualità o dalla assunzione effettiva di cocaina. I risultati sono che il core del NA ha una neuro modulazione da stimolo cocainico sia in fase iniziale, sia durante, sia dopo molti giorni dall'interruzione dell'esposizione. Resta quindi una sensibilità allo stimolo anche dopo parecchio tempo dalla interruzione che porta facilmente alla ricaduta e, quindi, all'uso di sostanza (12).

Gli effetti citotossici della cocaina sono stati valutati in molti studi, in essi viene evidenziato che la sostanza è in grado di ridurre l'attività del BNDF (Brain Derived Neurotrophic Factor), tale azione sembra mediata dall'induzione di difficoltà dell'RNA m connesso alla espressione del BNDF. La cocaina sembra capace, quindi, di determinare tale effetto citotossico e quindi far precipitare i danni cerebrali conseguenti al suo uso. Tale considerazione appare dal lavoro di Yan QS. et all., nel 2007 (14) condotto su cellule ippocampali di ratto. Tale articolo introduce assai bene dal punto di vista della spiegazione del substrato interessato ai processi di deterioramento cognitivo dei pazienti con uso cronico di cocaina, peraltro le cellule studiate da Yan QS e collaboratori sono notoriamente implicate nei processi di memorizzazione in particolare quella dichiarativa⁵.

Vediamo ora alcune ricerche che dimostrano, attraverso immagini cerebrali prodotte con PET o RMN, gli effetti della cocaina sul SNC, in particolare quali sono le aree interessate e quali meccanismi supportano le differenze di immagine tra non consumatori e consumatori di cocaina.

5. In estrema sintesi possiamo distinguere una memoria a lungo termine (long term – memory) organizzata in memoria dichiarativa (descrizione di eventi e fatti) che è in relazione alla attività ippocampale e non dichiarativa o procedurale – classica (esecuzione di atti e azioni motorie e non che sono apprese e si attivano quasi in modo automatico), la quale è in relazione con lo striato, l'amigdala e l'accumbens (queste sono tutte particolarmente, sensibili all'azione delle droghe in particolare la cocaina. Infine abbiamo una memoria di lavoro (working memory) di pertinenza della cortex frontale.

Sull'American J. Psychiatry nel 2005 appare un articolo di Michael Nader e collaboratori dove si pongono in relazione immagini del SNC che evidenziano la densità dei recettori D2 e si mette in relazione il tutto alla espressività genica degli stessi, alla facilità all'uso di cocaina e alle conseguenze sui recettori dopo esposizione cronica alla sostanza, non solo, si valorizzano anche i fattori ambientali che possono o meno indurre l'uso della cocaina, il lavoro di ricerca è condotto sulle scimmie che più di ogni altro animale si avvicinano al cervello ed al comportamento umano (14).

3. Il nodo della vulnerabilità

È possibile mediante PET con (F18) fluoroclebopride, un ligando specifico per i recettori D2, evidenziare sia la densità degli stessi che la localizzazione nel SNC, si è potuto osservare che l'espressività genica dei recettori non ha uguale distribuzione nelle scimmie oggetto di studio, alcuni primati, oggetto di studio, hanno una alta densità recettoriale, altri hanno bassa densità, dimostrata con la PET; il tutto in condizioni naturali, non esposti a cocaina o a contatto sociale. Si è potuto evidenziare, inoltre, che le scimmie tolte da una condizione di vita isolata e poste all'interno del gruppo, esposte quindi a vita sociale, dopo un po' di tempo si assiste alla formazione di un gruppo di primati dominanti, i quali possiedono una naturale alta densità di D2 e un gruppo di scimmie subordinate, le quali hanno una bassa densità di D2 (dimostrata con PET).

I due gruppi, messi in condizioni di stress ambientali, rispondono alla somministrazione di cocaina in modo assai diverso: sottoposte allo stimolo cocainico alcune si attivano molto ("high responder"), per l'auto somministrazione, altre molto poco ("low responder"); quelle più ad alta risposte sono in carenza di recettori D2, le altre in normale condizione recettoriale.

Ancora si è osservato che le scimmie D2 normali sono in grado di meglio sopportare lo stress (migliore risposta all'innalzamento dei corticosteroidi) e hanno, dopo permanenza in gruppo, un incremento dei D2.

Queste scoperte mettono in evidenza che:

- I recettori D2 sono nei differenti individui rappresentati in modo diverso – maggiore o minore densità – in relazione alla espressività genica che ne determina la formazione sulle membrane cellulari.
- Il contatto sociale nei soggetti con buona densità recettoriale ne incrementa la formazione.
- L'aver buona disponibilità di D2 rende capaci di resistere allo stress ambientale e determina una minore sensibilità alle droghe, in questo caso la cocaina.
- La dotazione recettoriale D2 risulta essere capace di determinare maggiore o minore vulnerabilità alle sostanze d'abuso.
- I recettori D2 sono maggiormente rappresentati nelle scimmie dominanti.

Trasferire queste conoscenze, sebbene con prudenza, in ambiente clinico porta a molte conseguenze operative, di comprensione delle difficoltà dei pazienti e delle necessità terapeutiche.

4. Il nodo delle conseguenze al persistere nell'uso di sostanze d'abuso

Cosa accade all'assetto recettoriale dopo somministrazione per alcune settimane di cocaina? quale conseguenza al persistere della stessa a lungo nel vallo sinaptico? I ricercatori osservano che il tutto rende le scimmie subalterne più attive, più gratificate. Una domanda ulteriore è: ma alla lunga, al persistere della stimolazione cocainica, che accade?

L'osservazione costante è il ridursi della densità dei recettori D2 con la tipica *down - regulation*, nello striato, nel caudato, nell'accumbens e nella corteccia orbito frontale, di cui sopra si è ben fatto il punto. Questo evento precede o segue l'iperstimolazione cocainica e recettoriale?

Per valutare il tutto si sono esposte le scimmie dominanti con alta densità D2 per un lungo periodo a forzata somministrazione di cocaina, il risultato è che confrontando le PET iniziali con quelle finali queste ultime sono povere di densità D2 come quelle delle scimmie subordinate. Ulteriore questione è se basse dosi per lungo tempo o alte dosi per breve tempo producono *down - regulation*? Alla fine, dopo somministrazioni fatte con varie modalità, si è potuto dimostrare che la riduzione della densità dei recettori D2 è data dal self - *administration*, cioè quando la ricompensa è scelta dal soggetto (sempre animale).

Sempre riguardo agli umani la domanda è ancora se la preesistente ridotta presenza di D2 con le conseguenze cognitive viste induce uso di sostanze? oppure, i ridotti D2, le ridotte performance, sono conseguenza dell'uso di cocaina?

Ancora in riferimento alle scimmie dominanti e subordinate, in conclusione, le scoperte suggeriscono che l'ambiente può sostanzialmente influenzare la preferenza nella scelta di droga in alternativa alla non droga (cibo versus cocaina) anche quando non differisce tra i gruppi il livello di ligandi D2; infatti i due gruppi sottoposti a cocaina alla fine, per i motivi descritti, hanno bassi livelli di recettori D2; se sottoposti a stimolo droga versus cibo le scimmie a naturale bassa densità D2 però scelgono la droga.

Tutto questo ha conseguenze sulle funzioni cognitive, il *decision - making* e la scelta comportamentale? K.I. Bolla e KI e collaboratori, nel 2003, in un articolo pubblicato su "Neuroimaging" dal titolo: "La disfunzione corteccia orbito frontale nel processo decisionale nei consumatori di cocaina astinenti", così si esprimono nell'abstract: "I consumatori di cocaina dimostrano difettoso processo decisionale come manifestato dalla loro incapacità di interrompere i comportamenti di ricerca problematica della droga. La corteccia orbito frontale (OFC) svolge un ruolo importante nel processo decisionale. In questo studio preliminare abbiamo testato se i consumatori di cocaina dopo 25 giorni-astinenza mostrano alterazioni nella normalizzazione del flusso ematico cerebrale (rCBF) nella OFC mediante PET con isotopo ^{15}O , durante il compito decisionale testato con il "Iowa Gambling Task" (IGT). Questo compito misura la capacità di pesare la ricompensa a breve termine rispetto alle perdite a lungo termine. Un lavoro di controllo abbinato agli aspetti sensomotori del compito, ma che non richiede il processo decisionale. I consumatori di cocaina (N = 13) hanno mostrato una maggiore attivazione durante l'esecuzione dell'IGT nella OFC destra e minore attivazione nella corteccia prefrontale dorsola-

terale (DLPFC) destra e nella corteccia prefrontale mediale (MPFC) sinistra rispetto al gruppo di controllo (n = 13). Una migliore prestazione nello Iowa Gambling Task è stato associato ad una maggiore attivazione nella destra OFC in entrambi i gruppi. Inoltre, la quantità di cocaina usata (grammi / settimana) prima dei 25 giorni di astinenza forzata era correlata negativamente con l'attivazione nel OFC sinistra. Maggiore attivazione nella OFC nei consumatori di cocaina rispetto ad un gruppo di controllo può riflettere differenze nella previsione di ricompensa, mentre meno di attivazione nella DLPFC e MPFC può riflettere le differenze di pianificazione e di memoria di lavoro. Questi risultati suggeriscono che chi abusa di cocaina mostra anomalie funzionali persistenti nelle reti neurali prefrontali coinvolte nel processo decisionale, effetti che sono correlati all'abuso di cocaina. La compromissione del processo decisionale potrebbe contribuire allo sviluppo della dipendenza e minare i tentativi di astinenza" (15-16).

5. Il nodo delle conseguenze astinenza – ricaduta – recupero della popolazione recettoriale D2

Qui si pone il rapporto tra la situazione di astinenza e la ricaduta nel rapporto con la condizione recettoriale. Che cosa accade dopo l'interruzione, l'astinenza dall'uso, alle aree cerebrali interessate striato, caudato, accumbens e corteccia orbito frontale e prefrontale? Tutto questo è molto importante poiché sappiamo essere l'astinenza un periodo assai vulnerabile del paziente e di grande impegno terapeutico per i curanti: la ricaduta è sempre in agguato.

Lo studio in menzione sui primati, trattati per oltre tre anni con cocaina, osservati con PET con (F18) fluoroclebopride per lo stesso periodo e dopo la cessazione della somministrazione di sostanza, fino al settimo mese. Il tutto è stato comparato con le immagini ottenute con la medesima metodica, all'inizio della somministrazione di cocaina e si è dimostrata una riduzione di più del 20 % dei recettori D2 ancora il settimo mese.

Quindi sembra che la cronica assunzione di cocaina determini un persistente riduzione dei siti recettoriali D2 per oltre sette mesi.

Collegato all'astinenza abbiamo il craving⁶: nel modello animale si utilizzano per valutare il "reinstatement"⁷:

- il "priming"⁸ connesso alla prima riassunzione
- gli stimoli droga – correlati
- le condizioni di stress.

Anche in questo caso gli autori hanno sottoposto a stimoli diversi (iniezione di cocaina a diverso dosaggio, somministrazione di cibo) le scimmie del gruppo dominante e subordinato; in estrema sintesi, alla fine, hanno potuto dimostrare che le scimmie subordinate, in media, sono

6. stato mentale di forte desiderio per certi oggetti o esperienze, cui seguono comportamenti incontrollabili di soddisfacimento del desiderio.

7. Ripristino o ricaduta nel consumo di droga.

8. Innesco o stimolo che induce alla prima riassunzione.

più sensibili al rinforzo con dosi significative di cocaina e/o meno sensibili agli effetti avversi della cocaina rispetto alle scimmie dominanti.

Tra le tante conclusioni che gli autori fanno una è più saliente:

“... L'ambiente può profondamente influenzare la vulnerabilità all'uso di sostanze, il mantenimento dell'uso e la ricaduta. La ricchezza dell'ambiente e lo stress da esso proveniente può influenzare il funzionamento cerebrale e la vulnerabilità all'uso di droghe. Inoltre, anche nell'uso di droghe a lungo termine, le variabili ambientali possono influenzare gli effetti comportamentali della cocaina. ... Un gran numero di ricerche descrivono i benefici conseguenti all'arricchimento ambientale, nel riguardo della predisposizione genetica all'abuso di droga. Come le scoperte pre cliniche suggeriscono che le misure dell'esito saranno migliorate, non solo ponendo gli individui fuori dagli stressanti ambientali, ma anche fornendo rinforzi alternativi, se questi sono migliori condizioni di vita, lavoro e altre attività”.

Osservazioni sovrapponibili sono state fatte successivamente in persone che assumevano sostanze, anche in questo caso gli studi sono condotti su cocainomani, in particolare è significativo il lavoro di Nora Volkow, direttrice del NIDA⁹; ella a partire dagli anni '90 ha studiato a lungo il rapporto tra uso di sostanze recettori D2, la loro rappresentazione in varie aree cerebrali e conseguenze cognitivo comportamentali.

Vediamo l'introduzione ad alcuni lavori dell'autrice e collaboratori.

“... Negli esseri umani gli effetti di rinforzo delle droghe sono associati a significativi e rapidi aumenti di dopamina extracellulare, che imitano quelli determinati dalle cellule dopaminergiche, ma sono più intensi e di lunga durata. Dato che le cellule dopaminergiche innescano la risposta a stimoli salienti, l'attivazione sovra fisiologica da sostanze d'abuso è vissuto come altamente saliente (guida l'attenzione, l'eccitazione, l'apprendimento e la motivazione condizionata). L'uso di droga ripetuto può alzare le soglie richieste per l'attivazione delle cellule della dopamina e la relativa informazione post sinaptica. Infatti, gli studi di imaging mostrano che nei tossicodipendenti si osservano diminuzioni di recettori dopamina D2 e del rilascio di dopamina.

Questa diminuzione della funzione della dopamina è associato ad una ridotta attività regionale nella cortex orbito frontale (coinvolta nella attribuzione di salienza; cui risultano comportamenti compulsivi), del giro del cingolo (coinvolto nel controllo inibitorio; cui consegue condotta in impulsiva) e nella corteccia prefrontale dorsolaterale (coinvolta nelle funzioni esecutive; da cui risulta una anomalia nella regolazione delle azioni volontarie). In parallelo, il condizionamento innescato dalle droghe porta ad un rinforzo dei segnali dopaminergici, quando si è esposti agli stimoli condizionati, cui segue la motivazione per procurarsi la droga, in parte attraverso l'attivazione di aree prefrontali e delle regioni striatali. Questi risultati implicano deficit di attività connesse alla dopamina, con disregolazione prefrontale e striatale; è la perdita di controllo e di assunzione di droga compulsiva, che si verifica quando la persona dipendente assume la sostanza o è esposto a stimoli condizionati. La funzione della dopamina è diminuita

9. NIDA, National Institute on Drug Abuse. USA.

nei soggetti tossicodipendenti e riduce anche la loro sensibilità ai rinforzi naturali ...” (17-18). “... Le sostanze di abuso esercitano i loro effetti rinforzanti iniziali innescando ondate sovra fisiologiche di dopamina nel nucleo accumbens che attivano la via striatale diretta attraverso i recettori D1 e inibiscono la via indiretta striato-corticale attraverso i recettori D2. La somministrazione ripetuta di droga innesca cambiamenti neuro plastici negli input glutammatergici nello striato e nei neuroni dopaminergici del mesencefalo, migliorando così la reattività del cervello agli stimoli della droga, riducendo la sensibilità alle ricompense non connesse alle sostanze stupefacenti, indebolendo l'autoregolazione, aumentando la sensibilità agli stimoli stressanti e la disforia. I deficit indotti dalle droghe sono di lunga durata ...” (19).

6. Eventi di tipo cognitivo

Difficoltà cognitive sono state descritte da tempo in soggetti consumatori cronici di cocaina e altre sostanze, tale condizione di deficit riflette modificazioni che avvengono nella corteccia, in particolare orbito frontale, nelle aree sub corticali e nei meccanismi della neuro modulazione che sostengono la cognizione; la cura e la riabilitazione devono tener conto di tali eventi.

Le persone che sono dipendenti da cocaina hanno specifiche difficoltà nelle funzioni esecutive, nel prendere decisioni innovative e alternative e nel giudizio, tutto questo è collegato a specifiche disfunzione nelle regioni corticali frontali.

“... Studi con la PET, come già descritto, hanno dimostrato che la stimolazione secondaria a uso di cocaina del sistema dopaminergico attiva circuiti che implicano la corteccia orbito frontale, il giro cingolato, il talamo, il NA e lo striato. Tale eventi portano a considerare che i dipendenti da cocaina sono indotti all'intenso desiderio di sostanza, come risultato della perdita del controllo nella ricerca di sostanza” (20).

Si presenta con sufficiente evidenza l'esistenza di una “sindrome neurologica” come esito di uso cronico ed a lungo termine di cocaina. Tali soggetti mostrano un indebolimento delle performance nei test sul funzionamento motorio ed hanno ridotti tempi di reazione rispetto ai controlli normali non dipendenti.

Quindi ci sono prove di conseguenze neurologiche e psichiatriche rispetto all'uso prolungato di cocaina – e altri stimolanti – per la possibile anomalia neuronale.

Queste alterazioni includono:

- Ischemia focale e globale cerebrale
- Emorragie cerebrali
- Infarti
- Neuropatia del nervo ottico
- Atrofia cerebrale
- Deficit cognitivi
- Disturbi dell'umore
- Disturbi motori, dei gesti e dei movimenti

Abbiamo poi varie aree cognitive in difficoltà, in sostanza un largo spettro di anomalie nella cognizione:

- Difficoltà nella motivazione e nell'insight
- Disinibizione nel comportamento
- Deficit dell'attenzione
- Instabilità emotiva
- Impulsività
- Aggressività
- Depressione
- Anedonia
- Persistente deficit motorio

Tutte queste condizioni possono determinare l'alto tasso di ricaduta e possono presentarsi anche dopo anni di astinenza ..." (21).

Quanto sopra accennato comporta una seria difficoltà cognitiva globale, infatti, sono indebolite l'attenzione, l'apprendimento, i tempi di reazione e la flessibilità cognitiva, tali eventi, tra l'altro, hanno pesanti conseguenze sui trattamenti in generale e in particolare su quello che oggi si indica come elettivo, la terapia cognitivo comportamentale (CBT).

In un articolo di Mann A. (2004) che riporta una sintesi dei lavori di vari autori che si occupano della valutazione dell'esito della CBT in cocainomani si dimostra chiaramente come la CBT tradizionale abbia alti tassi di drop-out dopo la quarta settimana di trattamento dei pazienti che successivamente analizzati si erano dimostrati, mediante valutazioni testistiche, in difficoltà nell'attenzione, ragionamento astratto, memoria, processamento spaziale e tempi di reazione (22). Aharonovich E. (2003) e altri, in relazione alla loro esperienza suggeriscono di modificare la tecnica tradizionale della CBT per andare incontro alle necessità dei pazienti e così ridurre l'entità dei drop-out. Egli dice che banalmente per facilitare l'attenzione e la memorizzazione si può fare anziché una seduta settimanale di 60 minuti due di 30 minuti e così via. Questa descrizione dimostra, con evidenza, la correlazione tra l'uso cronico di cocaina, le conseguenze cognitive, la sua valutazione in fase di presa in carico del paziente, la scelta del trattamento e l'esito (23).

7. Ricognizione

La complessità e l'articolazione di quanto sopra detto portano alla necessità di una ricognizione di sintesi.

Il SNC nella condizione di uso di sostanze è impegnato sia nella sua parte antica sia nella sua parte recente, così come le aree profonde che quelle più superficiali; sia la parte anteriore, la centrale o mediana che il mesencefalo; questo indica la vastità degli effetti delle sostanze, in particolare la cocaina, sul cervello.

Più in dettaglio sono interessati L'Area Ventrale Tegmentale (VTA) con i suoi rapporti con il Sistema Limbico, il Diencefalo ed il Telencefalo; inoltre con il Nucleo Accumbens. La corteccia

implicata è soprattutto quella Orbito Frontale. Da ultimo il Sistema Limbico di cui è parte l'ippocampo.

I neurotrasmettitori fondamentali di tali aree sono prima di tutto la dopamina poi serotonina e norepinefrina: la cocaina ha particolare capacità nel bloccare la ricaptazione di tali trasmettitori potenziandone l'effetto in acuto.

La dopamina è implicata nella regolazione di molte attività: emozioni, apprendimento, motivazione, scelta della risposta agli stimoli esterni oltre al noto sistema di ricompensa. La serotonina oltre a modulare gli effetti dopaminergici è in relazione con la regolazione del sonno, l'alimentazione, i processi cognitivi, l'umore e la autoregolazione.

Il glutammato è un altro neurotrasmettitore implicato nelle azioni della cocaina, esso ha il compito di modulare l'attività neuronale un po' in tutto il SNC, ma anche nel NA, mediante una funzione eccitatoria. Pare che la cocaina sia in grado di incrementare l'azione del recettore glutammatergico AMPAR, dimostrando effetti sulla plasticità neuronale.

La questione della plasticità è osservata anche nella condizione in cui si studia la densità dei recettori D2; sembra che la ricerca attiva di cocaina determini un aumento dei D2 in relazione all'attivazione dell'RNA m responsabile della formazione di tali recettori.

Eventi di natura cognitiva sono implicati nel consumo di cocaina, alcuni sono collegati ad un deficit di funzionamento della corteccia orbito frontale; ratti esposti a cocaina, dopo estinzione breve e prolungata dello stimolo cocainico, impiegano un tempo lungo, o non riescono, a risolvere semplici compiti di ricerca di soluzioni ambientali per rallentamento dell'attività corticale. Si è potuto osservare, con esposizione di ratti a cocaina e registrazioni elettro fisiologiche del NA, che questo, in particolare il core, si attiva in modo significativo, dopo astensione da esposizione a cocaina, al primo stimolo droga correlato. Siamo pienamente nel campo del disturbo cognitivo indotto da cocaina e nell'area che spiega sia l'astinenza che la ricaduta.

La cocaina è in grado di ridurre l'attività dei fattori trofici neuronali, studi condotti sull'ippocampo di ratto hanno dimostrato che la sostanza è in grado di influire negativamente sull'RNA m che è deputato alla formazione del fattore di crescita neuronale BDNF. I deficit cognitivi e la citotossicità della cocaina sembrano dovuti a tale effetto.

Un'altra particolarità della cocaina sembra essere quella di interferire sulla espressività genica di enzimi implicati nel metabolismo della dopamina, per esempio la espressività della D β H (Dopamina β -Idrossilasi)¹⁰, appare ridotta in soggetti assuntori di cocaina omozigoti per il gene cui è connessa la sintesi di D β H. Questo fatto sembra porre due questioni: interferenza sul gene e conseguente difetto metabolico, cui alcuni autori correlano la presenza di sintomi paranoidei cocaina indotti. In ogni caso i risultati sono ancora contrastanti e gli autori suggeriscono la necessità di procedure con ulteriori ricerche (24-25).

La vulnerabilità all'uso di cocaina, e di droghe più in generale, gli eventi recettoriali connessi

10. La dopamina beta-monoossigenasi, anche conosciuta come dopamina β -idrossilasi (DBH), è un enzima appartenente alla classe delle ossidoreduttasi, che catalizza la trasformazione della dopamina in noradrenalina

all'esposizione cronica e le conseguenze post interruzione sono questioni cardine per la clinica. In particolare, rispetto alla vulnerabilità abbiamo le seguenti conseguenze:

- I recettori D2 sono nei differenti individui rappresentati in modo diverso – maggiore o minore densità – in relazione alla espressività genica che ne determina la formazione sulle membrane cellulari
- Il contatto sociale nei soggetti con buona densità recettoriale ne incrementa la formazione
- L'avere buona disponibilità di D2 rende capaci di resistere allo stress ambientale e determina una minore sensibilità alle droghe
- La dotazione recettoriale D2 risulta essere capace di determinare maggiore o minore vulnerabilità alle sostanze d'abuso
- I recettori D2 sono maggiormente rappresentati in primati dominanti.

Rispetto alla esposizione cronica si assiste:

- Alla ridotta densità dei D2 ed alla loro down - regulation, nello striato, nel caudato, nell'acumbens e nella corteccia orbito frontale
- La condizione è più rappresentata se la scelta dell'uso è soggettiva e non forzata
- I soggetti a bassa densità naturale rispetto a quelli ad alta, dopo esposizione e interruzione e nuova esposizione a stimoli ambientali droga correlati sono indotti più facilmente e velocemente all'uso della sostanza.

Rispetto alla astinenza – ricaduta e recupero dei D2 abbiamo:

- La ridotta densità dei recettori D2 e il minor consumo di glucosio nella corteccia orbito frontale, determinano un globale disagio (cognitivo, emozionale e motorio) che può persistere anche oltre sette mesi, dopo l'interruzione dell'uso di droga
- La prima assunzione determina il fenomeno del priming
- Gli stimoli – droga correlati hanno particolare valenza ed attrazione
- Lo stress è facilmente induttore di riassunzione di sostanze.

Le persone che sono dipendenti da cocaina hanno specifiche difficoltà nelle funzioni esecutive, nel decision - making e nel giudizio, tutto questo è collegato a specifiche disfunzioni nelle regioni corticali frontali.

Molti autori hanno considerato che tali deficit determinano spesso esito negativo nella terapia, di essi occorre tenere conto per attivare modifiche dei trattamenti in atto e adeguarli alle esigenze cognitive dei pazienti.

8. Conclusioni: neurobiologia dell'addiction e medicina della complessità

1. La breve letteratura descritta, sebbene dedicata alla ricerca in gran parte preclinica e sperimentale, quindi fuori della realtà operativa quotidiana, appare chiara nella descrizione dei meccanismi di azione delle sostanze d'abuso, della complessa influenza sul funzionamento del SNC e delle conseguenze a lungo termine sulla sregolazione neurotrasmettitoriale.

È, inoltre, molto istruttiva la concettualizzazione di vulnerabilità connessa al substrato gene-

tico, in particolare riguardo alla espressività recettoriale D2 e della Dopamina β -idrossilasi, in particolare se collegata alla influenza dell'ambiente riguardo alla facilitazione o meno dello sviluppo di dipendenza da sostanze.

Un'ulteriore osservazione riguarda il rapporto tra l'uso di sostanze e i deficit cognitivi a breve, a lungo e lunghissimo termine (in alcuni casi scarsamente reversibili), che complicano in modo sostanziale i processi di cura e recupero. Tali deficit sono riassumibili nel modo seguente: anomalie nel processo decisionale, deficit nelle funzioni esecutive, difficoltà nella sfera attentiva, riduzione del campo esperienziale ed affettivo-relazionale. Alterazioni del comportamento, sostanzialmente guidato dal craving, dai fattori di innesco dell'uso di sostanze di natura esplicita ed implicita; inoltre, condotte impulsive e alterazione della sfera affettiva ed emotiva, a volte distorsione della percezione della realtà.

Molte di queste condizioni sono sovrapponibili a disturbi psichiatrici, in alcuni casi sono precedenti, in altri si slatentizzano, in altri ancora sono presenti in modo significativo in fase di astensione dalle sostanze.

Sul piano operativo, nell'ambito della prevenzione, della clinica (diagnosi) e del trattamento, conseguono alcuni suggerimenti: a) poiché non conosciamo a priori la vulnerabilità per l'uso di sostanze (sebbene l'esperienza indichi che alcuni contesti familiari e sociali sono fortemente a rischio per l'addiction), non resta che agire sui fattori ambientali protettivi, che sono adatti alla prevenzione (evidenziazione dei contesti familiari e sociali che sono notoriamente fattori di rischio ed azioni precoci su di essi), in particolare sono indicati gli interventi di sviluppo delle abilità personali in grado di far fronte agli eventi di vita stressanti e delle competenze cognitive allargate; b) si rende necessaria una diagnosi che non sia solo "banalmente" tossicologica, ma abbia un forte orientamento sull'assetto cognitivo della persona, sulle competenze e le abilità sopravvissute alla dipendenza e su quelle compromesse, esse sono propedeutiche al trattamento; c) risulta inevitabile una valutazione psichiatrica, al fine di evidenziare i precedenti e le condizioni attuali: tale valutazione è necessaria al fine di applicare corretti ed appropriati trattamenti farmacologici, ad esempio la stabilizzazione dell'umore, generalmente compromesso in ogni dipendenza da sostanze, in particolare nelle fasi di astensione dall'uso; d) infine, l'assessment cognitivo risulta essenziale sia nel trattamento psicoterapeutico, meglio se orientato alla CBT o alla DBT (Dialectical Behavior Therapy), con modifiche della tecnica in relazione alla forza cognitiva della persona, sia nella applicazione di percorsi riabilitativi fondati, in primis sulle abilità residue e successivamente sul recupero di quelle perdute o attenuate.

2. Ma allora, possiamo concludere che sia tutto chiaro e tutti gli elementi neurobiologici spiegano il quadro clinico e ci orientano nelle terapie da mettere in atto?

Abbiamo volutamente richiamato Jaspers all'inizio del nostro lavoro per ricordare, a noi ed a tutti, che la ricerca non spiega tutto e che non vi è un rapporto diretto (del tipo causa-effetto) tra gli eventi fisici e quelli psicopatologici.

Questo anche perché ogni fenotipo è complesso e quindi si impone una personalizzazione della cura (26), capace di connettere la medicina basata sulle evidenze e la storia (non solo di malattia) della persona.

L'uomo è una grande opera incompiuta, non in senso evoluzionistico, ma in riferimento alla storia di ogni singolo individuo. Infatti la vita costruisce continui cambiamenti dell'essere umano sul piano biologico, somatico, psicologico, relazionale, senza mai arrivare ad un punto finale, a qualsiasi età. Ma la medicina deterministica ha compreso il cambiamento della realtà umana e delle conoscenze avvenuto in questi anni, che rende insostenibile un approccio statico al bisogno di cure?

L'affermazione sull'incompiutezza pone diverse problematiche, che devono essere esaminate con attenzione perché l'affermazione stessa non diventi motivo per sminuire il valore della persona e per adottare modelli relativistici. La continua evoluzione costituisce al contrario l'apice della dignità della persona umana, mai inquadrabile all'interno di schemi rigidi e precostituiti, ma sempre diversa come frutto dei propri atti, in un processo continuo di arricchimento e di differenziazione. In questa prospettiva la medicina più avanzata rappresenta una frontiera dell'innovazione culturale, perché è arrivata -seppure per vie contorte- al riconoscimento della continua evoluzione dell'individuo nel corso della vita; allo stesso tempo è anche l'area che trarrà maggiori vantaggi concreti dal progresso del pensiero e dei modelli concreti di prassi clinica. Peraltro per compiere ulteriori avanzamenti deve imparare a navigare tra i grandi dilemmi del nostro tempo, per costruire atti di cura adatti alle diverse circostanze vitali. Si pensi alle antinomie tra tecnologia e relazione, tra progresso che ha permesso l'aumento della curabilità di molte malattie prima incurabili, e della speranza di vita e la crisi che esso stesso ha indotto nei modelli di assistenza, tra la scienza puntiforme che si rivolge ad una singola condizione e la scienza che affronta i problemi della libertà dal dolore e dalla perdita di autonomia della persona in qualsiasi circostanza.

La medicina (e quindi i processi di cura, che ne costituiscono la parte essenziale) è una scienza che cambia; qualsiasi difesa di una più o meno rigida staticità non interpreta l'esigenza che questa scienza sia sempre al servizio dell'uomo, superando le proprie intrinseche ambivalenze. L'opera incompiuta significa che non è possibile individuare un fenotipo stabile come oggetto delle cure, ma che è necessario adattare ogni intervento clinico alle circostanze del "qui e ora", in un'evoluzione senza fine come conseguenza della ricchezza delle interazioni che si sviluppano nel tempo. Ciò richiede la continua misurazione della condizione vitale della persona, ma non deve però limitarsi ad essere uno strumento tecnico, ma incorporare anche le componenti biografiche dell'individuo. È necessaria un'analisi che sappia cogliere il senso di una storia biologica ed umana e la multiforme apparenza del reale. Per buona parte della medicina contemporanea la cura porta alla cronicizzazione del disturbo, quindi al suo prolungarsi nel tempo. La medicina narrativa (il cui statuto culturale è però ancor oggi solo intuitivo) è lo strumento che meglio di altri comprende il significato del lungo durare delle sofferenze. La narrazione peraltro

è la migliore descrizione degli eventi adattativi che accompagnano sempre la vita, in particolare quella della persona affetta da malattie croniche; peraltro è anche un mezzo per cogliere le sfumature di una vita biologica che non è mai silente per chi sa guardare.

La continua evoluzione del fenotipo oggetto di cure apre alla dimensione della complessità. L'evoluzione nel tempo è caratterizzata da fattori multipli che interagiscono in modo imprevedibile. Gli eventi complessi possono essere così riassunti: i sistemi biologici costituiscono una realtà unitaria, che supera la comprensione delle singole parti; il sistema prevede la valutazione contemporanea delle sue componenti, senza seguire regole gerarchiche; il sistema non segue comportamenti lineari ed è continuamente perturbato dalla comparsa di nuove situazioni od eventi. La semplificazione non appartiene quindi alle modalità corrette per affrontare la tematica della salute e della malattia; di conseguenza la formazione degli operatori deve incentrarsi sulla complessità come strumento di lettura di ogni situazione clinica, "Medicina della complessità" significa affrontare i problemi della persona che presenta molti differenti bisogni sempre caratterizzati da sofferenza, senza la possibilità di costruire gerarchie o rapporti di causa-effetto; "medicina nella complessità" significa curare con determinazione, anche quando sembrerebbe che troppi fattori interagiscono con l'atto stesso e la sua potenziale efficacia. Ne discendono modelli di cura che intervengono agendo sulla realtà costituita dalla prospettiva biologica e personale del paziente e da quella culturale e psicologica del medico; le possibilità di successo sono date dalla capacità di leggere le dinamiche vitali di chi soffre senza preconcetti, con grande capacità di adattamento e di "trascinare" le indicazioni della medicina formalizzata all'interno di una situazione assolutamente peculiare. Il tutto talvolta richiede coraggio, perché apparentemente si agisce "fuori dalle regole", che sempre svolgono una funzione protettiva per gli operatori sanitari, anche se spesso in ambito clinico inducono un "addormentamento" della capacità realistica di curare qui e ora.

Il fallimento della visione genomocentrica, cioè della illusione (potremmo chiamarla "speranza non affidabile"?) di capire/prevedere tutto (per fortuna l'uomo è un'opera incompiuta, perché è questa incompiutezza che mantiene sempre i giochi aperti), impone la centralità dell'intreccio, del rapporto tra visione esterna e visione interna, della ricomposizione della frammentazione. Dimensione estetica, quindi, gestaltica, narrativa. Ma allora è necessario indagare quali possono essere i contributi in questa direzione delle discipline mediche e psicologiche (ma anche antropologiche e sociali) nei processi di personalizzazione: la psicopatologia classica, cioè capire per cambiare; le neuroscienze moderne, tra prevedibilità ed imprevisto; la psicoanalisi e le psicologie dinamiche, con la centralità di fattori costruttori/de-costruttori (prima l'Edipo, oggi il trauma); la psicologia della salute, nella sua moderna accezione e sviluppo clinico (fattori di protezione e resilienza). Ma anche la medicina interna, non frammentata dagli specialisti, con la sua visione del corpo e del suo funzionamento, e la costruzione della dimensione clinica (segni, linguaggi, sguardi, ipotesi, prove...), fatta di rapporti corporei e di relazioni.

L'evoluzione complessiva dello scenario culturale e clinico sopra indicato, fondato sulla realtà

del fenotipo complesso in continua modificazione, porta alla costruzione di un atto di cura che pone al centro la personalizzazione, come risposta mirata e adeguata al bisogno del singolo. Quindi l'itinerario: riconoscimento della complessità della condizione di chi riceve le cure-lettura del fenotipo instabile-continuo adattamento delle cure a questa realtà da parte di chi fornisce le cure porta ad una medicina che interpreta il valore del singolo come centro di qualsiasi atto, il cui rispetto sul piano clinico, prima ancora che umano, è alla base di ogni atto che voglia raggiungere un livello adeguato di efficacia. L'unica via percorribile (peraltro questi concetti non sono per nulla nuovi, perché già presenti nel pensiero clinico da Ippocrate a Osler; quest'ultimo più di cento anni fa dichiarava che "è molto più importante conoscere il paziente che ha una certa malattia rispetto a conoscere che malattia ha un certo paziente").

La personalizzazione della medicina deve anche fare i conti con la possibilità di smontare le certezze diagnostiche strumentali, ricomponendo in un processo virtuoso le spiegazioni ed i dubbi. Molti criteri diagnostici standardizzati hanno non pochi bias, fare diagnosi diventa un processo di omologazione piuttosto che di differenziazione, la diagnosi viene fatta spesso guardando gli esami diagnostici e non guardando il paziente (la perdita dello sguardo, non solo clinico), come fare una fotografia con il cellulare. Ed anche non esiste una "clinica globalizzata", perché i sintomi somatici e mentali (pensiamo, per esempio, proprio all'uso ed alla dipendenza da sostanze) hanno modalità di estrinsecazione e vissuti differenti a seconda delle culture, delle storie collettive, degli aspetti religiosi e spirituali, che incidono sempre di più nei processi di cura (adesione ai trattamenti, fattori di resilienza e loro ricaduta sull'outcome clinico). Si tratta quindi di rilanciare una forte integrazione tra approccio categoriale ed approccio dimensionale, superando anche conflitti di interessi (non solo economici) e creando ponti tra sintomi e vissuti. La clinica è uno spazio di sintesi tra analizzare, spiegare e comprendere, per il professionista e per il paziente: crocicchio epistemologico, spazio di negoziazione, sguardo anche contemplativo produttore di comunicazione, di alleanza, di rispetto e di senso.

Fattori importanti diventano quindi: a) il cambiamento continuo dello scenario epidemiologico delle malattie, non certo ultime quelle dell'area delle dipendenza patologiche, con l'aumento continuo di comorbilità prima sconosciute; b) il mutamento della metodologia della diagnosi e della prognosi, in conseguenza – come abbiamo ampiamente dimostrato in questo lavoro – del successo raggiunto negli ultimi decenni dalle tecnologie di imaging, biochimiche e genetiche, tuttavia non ancora integrato in un sistema che permetta di comprendere analiticamente i percorsi vitali del singolo ammalato, in modo di costruire un modello personalizzato di cure; c) il fare diagnosi e costruire una prognosi non costituisce un processo di omologazione, ma permette di identificare nel singolo la presenza di un evento patologico che interagisce con la struttura biologica e con la vita dell'individuo stesso, in una continua modulazione che porta ad un'evoluzione differenziata, che determina il bisogno di cure assolutamente unico per quell'individuo; d) la prognosi deve tener conto della capacità di resilienza del singolo individuo, fattore individuale e imprevedibile, che riassume tutta "la misteriosa realtà della vita", cioè

la ricchezza dell'esperienza individuale.

La risposta personalizzata deve considerare non solo i geni (che pure devono essere esaminati attraverso il modello delle loro interazioni), ma anche la storia (la dimensione tempo) e la collocazione nello spazio. Il problema dell'epigenetica e dei trascrittomi è centrale in questa analisi, anche se mancano gli strumenti interpretativi. Su questa linea le molte condizioni psicosociali (povertà, solitudine, mancanza di cultura e di ruolo, ecc.) che rappresentano rilevanti fattori di rischio di morbosità e mortalità impongono una conoscenza di come queste hanno modificato la struttura biologica e vitale del soggetto.

Una medicina che nei prossimi anni sappia risolvere gli interrogativi sopraindicati avrà compiuto un enorme progresso nella capacità di cura. Il pensiero clinico deve risolvere la dialettica tra la complessità da una parte, che impone di considerare tutte le componenti del sistema persona ammalata e rispetta le differenze, i percorsi incerti, le problematiche difformi, e la ricomposizione dall'altra. Chi ritenesse questa logica troppo teorica dimentica la clinica, nella quale ci si muove "mettendo assieme i pezzi", pur senza imporre un'omogeneità che non esiste in natura. Non ci si deve illudere che questa dialettica possa essere presto superata, ma attraverso questa tensione si costruiscono i processi più avanzati della medicina contemporanea. Peraltro il mettere assieme i pezzi consente non solo di curare sul piano tecnico, ma anche di riconoscere il valore della singola persona, di combattere la sua perdita di significato, di senso e di valore. Ma i due aspetti non sono tra loro separati, perché solo riconoscendo la realtà del singolo individuo si può curare bene e al contrario una cura efficace è la base per ridare libertà e dignità alla persona, nella quale la malattia può compromettere anche i valori più profondi.

In un nostro recente articolo (27), abbiamo cercato di delineare i mutamenti clinici ed organizzativi dei servizi pubblici per le tossicodipendenze in Italia (SERT), in relazione alla modificazione del quadro epidemiologico, delle patologie e delle popolazioni interessate (età, genere, classe sociale, ...).

3. Si rende quindi necessaria la definizione di modelli di presa in carico di queste specifiche complessità in ambito territoriale, ambulatoriale e domiciliare, con la precisazione dei compiti dei vari settori, della interazione tra essi e dei modi di valutazione del procedere dei Piani Assistenziali Personalizzati (PAI). Appare fondamentale la definizione della responsabilità del caso secondo i principi del "case management". Infine la definizione delle risorse economiche da investire sulle singole aree di intervento, compresa la residenzialità e la semiresidenzialità.

Quanto sopra potrebbe essere articolato in linee guida che, individuate le specificità patologiche trans servizi, ne descrivano le procedure diagnostiche, i punti salienti delle stesse, le relative azioni di cura, la loro descrizione, le figure interessate nell'attuazione, i sistemi di monitoraggio-valutazione ed i livelli di responsabilità. È chiaro che nel lavoro con le dipendenze, come per i disturbi psichiatrici maggiori, i servizi specifici non possono lavorare in modo separato e devono mettersi in relazione operativa con altri: il modello dipartimento-distretto rappresenta meglio il processo di attivazione di un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA),

che metta in rete tutti i servizi coinvolti nella presa in carico: dall'ospedale al territorio, dalla prevenzione alla riabilitazione.

In un recente lavoro Scotti e Tempesta (28) si interrogano – a fronte dei cambiamenti avvenuti negli ultimi anni che hanno portato a nuovi bisogni di cura ed a nuove tecniche di trattamento – su alcune questioni fondamentali: a) come raggiungere e coinvolgere i giovani in un processo di responsabilizzazione dei comportamenti in relazione alla salute individuale e collettiva ?; b) quali strumenti e quali linguaggio?; c) come costruire una rete di riferimento all'individuazione precoce e relativo supporto della vulnerabilità individuale?; d) quale ruolo e responsabilità dei mezzi di comunicazione di massa nel costruire una “pedagogia della responsabilità”?; e) quali programmi e quali risorse?

Quesiti centrali, ai quali non è facile rispondere in modo semplicistico, in una società che ha da sempre affrontato il tema delle dipendenze con normative (da libertarie a repressive in modo alternato), organizzazioni (dalle Comunità Terapeutiche ai SERT) ed attori (da operatori sanitari di varie discipline – che hanno operato in una moderna concezione sanitaria delle dipendenze patologiche – ad educatori, pedagogisti, sacerdoti che hanno privilegiato l'approccio educativo-rieducativo, favorendo una lettura del fenomeno come un fatto individuale da contrastare con il coinvolgimento del soggetto in altre concezioni di vita).

Per concludere, vorremmo soffermarci brevemente sul secondo quesito, vista la centralità che nella nostra società – liquida o priva di speranza e di desiderio, per effetto della crisi culturale, sociale e di governance, prima ancora di quella economica - che è spesso più conseguenza che causa delle precedenti – ha avuto la fragilizzazione di quelle che A. Correale (29) identificava come “istituzioni consolidanti”: la famiglia, la scuola e le istituzioni religiose.

Certo, oggi dobbiamo fare i conti con problemi nuovi: dalla multiculturalità, che modifica anche contenuti ed obiettivi della religiosità, alle variegate forme di (pseudo) comunicazione in rete, che rendono al tempo stesso tutti liberi e dipendenti, superinformati o misinformati. Si rende quindi necessario un profondo cambiamento – con un continuo supporto delle istituzioni sociali e sanitarie, soprattutto alla famiglia ed al mondo scolastico – degli strumenti e dei linguaggi, per favorire la ripresa di processi di consolidamento delle identità individuali e collettive, in tutte le fasi della vita.

In altre parole, il rilancio della speranza e del desiderio, come ci ricorda Alda Merini: “ Da queste profonde ferite usciranno farfalle libere.”

BIBLIOGRAFIA

1. Lamprecht R. The Role of Actin Cytoskeleton in Memory Formation in Amygdala. *Frontiers in Molecular Neuroscience* | www.frontiersin.org. March 2016 | Volume 9 | Article 23.
2. Volkow ND, Fowler JS, Gatley SJ, et al. PET evaluation of the dopamine system of the human brain. *J Nucl Med*. 1996 Jul; 37(7):1242-56.
3. Cocaina Abuse and Addiction. NIDA, Research Report Series. 2004.
4. Rocha BA, Fumagalli F, Gainetdinov RR, et al., Cocaine self-administration in dopamine-transporter knock-out mice. *Nature Neuroscience* 1998; 1: 132-137.
5. Neuroscience of psychoactive substance use and dependence. Geneva: World Health Organization, 2004.
6. Liu S, Cunningham K A. Serotonin (2C) receptors (5-HT(2C)R) control expression of cocaine induced conditioned hyperactivity. *Drug and Alcohol Dependence* 2006; 81.
7. Filip M, Bubar M J, Cunningham K A. Contribution of serotonin (5-HT) 5-HT2 receptor subtypes to the discriminative stimulus effects of cocaine in rats. *Psychopharmacology* 2006; 183.
8. Whitten L. Serotonin System May Have Potential as a Target for Cocaine Medications Research Findings. *NIDA Notes Staff Writer* 2007; 21(3).
9. Kourrich S, Rothwell PE, Klug JR, and Mark JT. Cocaine experience controls bidirectional synaptic plasticity in the nucleus Accumbens. *J Neurosci*, Jul 25, 2007; (30) 7921-7928.
10. Stefański R, Ziolkowska B, Kuśmider M, et al. Active versus passive cocaine administration: differences in the neuroadaptive changes in the brain dopaminergic system. *Brain Res* 2007; 9: 1157:1-10.
11. Calu DJ, Stalnaker TA, Theresa M. Franz TM. Withdrawal from cocaine self-administration produces long-lasting deficits in orbitofrontal-dependent reversal learning in rats. *Learn Mem*. 2007; Apr 27; 14(5): 325-328.
12. Hollander JA, Carelli RM Cocaine-associated stimuli increase cocaine seeking and activate accumbens core neurons after abstinence. *J Neurosci* 2007; Mar 28; 27 (13): 3535-9.
13. Volkow NV e Fowler G. Cocaina Abuse and Addiction. Research Report Series, NIDA. 2004.
14. Yan QS, Feng Mi, Yan SE. RNA interference-mediated inhibition of brain-derived neurotrophic factor expression increases cocaine's cytotoxicity in cultured cells. *Neurosci Lett*. 2006; Mar Dec 15; 6; 414(2):165-9.
15. Nader MA, Czoty PW. PET Imaging of Dopamine D2 Receptors in Monkey Models of Cocaine Abuse: Genetic Predisposition Versus Environmental Modulation. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1473-1482.
16. Verdejo-García, Pérez-García M, Bechara, Recknor E. Decision Making and the Iowa Gambling Task: Ecological validity in individuals with substance dependence. *Psychologica Belgica* 2006; 46-1/2: 55-78.
17. Bollaa KI, Eldretha DA, LondonbED. Orbitofrontal cortex dysfunction in abstinent cocaine abusers performing a decision-making task. *Neuroimage*. 2003; July; 19(3): 1085-1094.
18. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Baler R, Telang F. Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction. *Neuropharmacology*. 2009; 56(Suppl 1): 3-8.
19. Asensio S, Romero MJ, Romero FJ, Wong C, Nelly, Klein A, Tomasi D, Wang GJ, Telang F, Volkow ND, Goldstein RZ. Striatal dopamine D2 receptor availability predicts the thalamic and medial prefrontal responses to reward in cocaine abusers three years later. *Synapse*, 2010; May, 64(5): 397-402.
20. Volkow NV, Morales M. The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell* 162, 2015; August 13: 712-725.
21. Neuroscience of psychoactive substance use and dependence. Geneva: World Health Organization; 2004.
22. Mann A. Cocaine Abusers' Cognitive Deficits Compromise Treatment Outcomes. *Nida Notes*. Apr 2004.
23. Aharonovich E, Nunes E, Hasin D. Cognitive impairment, retention and abstinence among cocaine abusers in cognitive-behavioral treatment. *Drug Alcohol Depend*. 2003; Augu20, 71 (2): 207-211.
24. Guindalini C, Laranjeira R, Collier D, Messas G, Vallada H, Breen G. Dopamine-beta hydroxylase polymorphism and cocaine addiction. *Behav Brain Funct*, 2008; Jan 3;4:1.

25. Liu S, Green CE, Lane SD, Kosten TR, Moeller FG, Nielsen DA, Schmitz JM. The influence of dopamine-hydroxylase gene polymorphism rs1611115 on levodopa/carbidopa treatment for cocaine dependence: a preliminary study. *Pharmacogenet Genomics*. 2014; Jul, 24(7):370-3
26. Ferrannini L, Trabucchi M. La personalizzazione della medicina : il fenotipo complesso e la cura. *PSICOG-ERIATRIA* 2013; VIII (1): 15-20.
27. Ricci RV, Ferrannini L. I servizi pubblici per le tossicodipendenze in Italia: cambiamenti clinici e organizzativi negli ultimi venti anni. *Sistema Salute* 2016; 60 (2): 61-79.
28. Scotti F, Tempesta E. A conclusione della Monografia. *Sistema Salute* 2016; 60 (2): 80.
29. Correale A. Area traumatica e campo istituzionale. Roma: Ed. Borla; 2006 .

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno