

DIPENDENZA PATOLOGICA E FUNZIONI COGNITIVE

Addiction and Cognition

*Addiction Science & Clinical Practice, 4
December 2010, NIDA*



U.O. Prevenzione
Dipendenze Patologiche
Dipartimento di Salute Mentale



Azienda
USL 7
Siena



Centro
Studi sulle
Dipendenze
Patologiche
SEZIONE DI FARMACOLOGIA



Dipendenza patologica e funzioni cognitive

Addiction and Cognition

Addiction and Cognition

*Addiction Science & Clinical Practice, 4
December 2010, NIDA*

Un processo a più fasi

Effetti cognitivi dopo somministrazione acuta di una droga

— La formazione dell'associazione droga-stimolo

— La persistenza delle associazioni farmaco-stimolo

Deficit cognitivi nell'abuso cronico

L'apprendimento nella mente e nel cervello

Droghe e sviluppo cerebrale

— L'esposizione prenatale

— L'esposizione a droghe nell'adolescenza

Sostanze d'abuso e malattia mentale

Geni, droghe e cognitivà

Implicazioni cliniche

Bibliografia



Il presente lavoro è dovuto alle competenze linguistiche di Google, di Monique Camarra e a quelle clinico-scientifiche di Giuseppe Montefrancesco. Sopra tutti ringraziamo il National Institute on Drug of Abuse (NIDA) per la disponibilità e il permesso alla utilizzazione del suo materiale. La finalità del nostro impegno è solo quella di informare e prevenire.

Thomas J. Gould, Ph. D.

Department of Psychology and Center
for Substance Abuse Research
Temple University
Philadelphia, Pennsylvania

Dipendenza patologica e funzioni cognitive

Addiction and Cognition

*Addiction Science & Clinical Practice, 4
December 2010, NIDA*

Le regioni cerebrali e i processi neuronali che sono alla base della patologica dipendenza dalle droghe si sovrappongono largamente con quelle che sostengono i processi cognitivi, quali l'apprendimento, la memoria e il ragionamento.

L'attività delle droghe in queste regioni e i processi che avvengono già durante le prime fasi dell'esperienza d'abuso favoriscono la costruzione di forti associazioni maladattive* tra l'uso di queste sostanze e gli stimoli ambientali. Questi ultimi possono avviare, successivamente, un irresistibile desiderio e comportamenti di ricerca e consumo della droga; con l'uso continuo, i deficit cognitivi che si instaurano aggravano le difficoltà di sostenere una prolungata astinenza dalla sostanza.

Lo sviluppo cerebrale è particolarmente suscettibile agli effetti delle droghe; l'eventuale esposizione a queste nel periodo prenatale, nell'infanzia e nell'adolescenza può produrre permanenti cambiamenti nella cognitività.

Gli individui con preesistenti disagi mentali mostrano inoltre un elevato rischio di abusare di droghe; l'impatto negativo sulle funzioni cognitive da queste prodotto diviene particolarmente deleterio in associazione ai problemi cognitivi già associati al loro disturbo



La tossicodipendenza si manifesta clinicamente come la ricerca e l'uso compulsivo di una droga assieme ad un desiderio incoercibile di questa che può persistere nel tempo e ripresentarsi anche dopo lunghi periodi di astinenza. Da un punto di vista psicologico e neurologico, **la dipendenza patologica è un disturbo conseguente ad una cognitiv  alterata.**

Le regioni del cervello e i processi che sottendono la dipendenza si sovrappongono ampiamente a quelli coinvolti nelle funzioni cognitive, tra cui l'apprendimento, la memoria, l'attenzione, il ragionamento e il controllo degli impulsi. Le droghe alterano la normale struttura e funzione del cervello in queste regioni, producendo cambiamenti cognitivi che promuovono l'uso continuo di droga attraverso un apprendimento disadattivo* e, al contempo, ostacolano l'acquisizione dei comportamenti adattivi che consentono di astenersi dall'uso.

In una review del 2005, Steven Hyman ha espresso, in modo conciso, l'attuale concezione neurologica dell'abuso di droghe; volendo caratterizzare la dipendenza come una malattia dell'apprendimento, egli ha scritto: "La tossicodipendenza rappresenta una usurpazione patologica dei meccanismi neuronali dell'apprendimento e della memoria che, in circostanze normali, servono a modellare i comportamenti di sopravvivenza legati (*dipendenti, ndr*) all'ottenimento di premi (*stati di benessere, ndr*) e agli stimoli che li fanno prevedere".

Questo articolo esamina le attuali conoscenze sugli effetti cognitivi delle droghe e le basi neurologiche di quanto si osserva. Tali effetti possono essere particolarmente distruttivi quando gli individui sono esposti alle droghe durante lo sviluppo cerebrale, dal periodo prenatale all'adolescenza, o nei confronti di individui con disturbi mentali. La comprensione di questi problemi potr  aiutare i medici che lavorano nel campo delle tossicodipendenze ad identificare e rispondere ai cambiamenti cognitivi che possono modificare le risposte dei pazienti al trattamento.

* i termini *maladattivo* e/o *disadattivo* hanno il significato riportato a pag. 4

UN PROCESSO A PIÙ FASI

Recenti revisioni scientifiche caratterizzano la tossicodipendenza come un processo a due fasi.

Nella prima fase, l'occasionale assunzione di una droga da parte dell'individuo diviene, continuando l'uso, cronica e sempre più incontrollata.

L'origine neurologica di questi sintomi è la disregolazione del sistema di ricompensa del cervello prodotta dalla droga (Feltenstein and See., 2008). Normalmente, la segnalazione di un aumento della dopamina all'interno di questo sistema - specificatamente nello striato ventrale o nel nucleo accumbens (NAc) - produce sensazioni di piacere che orientano gli organismi a cercare ed eseguire le attività che sostengono la vita, quali l'individuazione di ambienti favorevoli, mangiare o fare del sesso.

***maladattivo, disadattivo:**

gli organismi vengono spinti ad azioni che sostengono la vita perché vengono ricompensati con sensazioni di piacere dovute al contemporaneo aumento di dopamina nel nucleo accumbens. Al contrario, talune azioni ed apprendimenti, come l'assunzione di droghe, possono essere inidonei alle finalità adattive e alla sopravvivenza dell'individuo pur determinando elevati incrementi della dopamina nello stesso nucleo (ndr).

Le **sostanze d'abuso** ipersollecitano questo sistema producendo aumenti improvvisi e in grande quantità di dopamina nel nucleo accumbens (NAc), cui seguono intense sensazioni di piacere; ciò motiva un ulteriore consumo di droga e promuove, allo stesso tempo, la formazione di associazioni **disadattive droga-stimolo** (Feltenstein and See, 2008).

Gli individui, **nella seconda fase** del processo di dipendenza, presentano ulteriori caratteristiche cliniche, inclusi:

- sintomi di astinenza per mancata assunzione della sostanza;
- persistente vulnerabilità alla ricaduta;
- alterazioni nella formazione del processo decisionale e in altre funzioni cognitive.

Sebbene la modificazione del sistema di ricompensa dopaminergico rimanga importante in questa fase, probabilmente non è sufficiente a sostenere questi cambiamenti complessi e di lunga durata. Secondo Kalivas e Volkow (2005) vi sono prove di modificazioni prodotte dalle droghe dei segnali trasportati dal neurotrasmettitore glutammato che vanno dalla corteccia prefrontale al nucleo accumbens; la prima è la zona del cervello principalmente associata con il giudizio.

Per Le Moal e Koob (2007) di particolare importanza sono i cambiamenti che avvengono nei circuiti cerebrali in risposta allo stress e il rinforzo negativo; quest'ultimo è l'insieme degli effetti spiacevoli che motivano il consumo di droghe giacché alla loro mancata assunzione segue l'insorgenza dei sintomi astinenziali.

Quindi, mentre l'uso iniziale di droghe promuove la formazione di associazioni disadattive droga-stimolo che contribuiscono alla ricerca di droga e al suo utilizzo, le fasi successive distruggono i processi cognitivi ed altre funzioni che sono importanti per sostenere una piena astinenza.

La reale misura dell'impatto delle droghe sulla cognitivtà non è ancora ben nota, ma la ricerca indica che i tossicodipendenti hanno alterazioni in varie regioni del cervello, compresi lo striato, la corteccia prefrontale, l'amigdala e l'ippocampo. (Jones and Bonci, 2005; Kalivas and Volkow, 2005; Kelley, 2004; Le Moal and Koob, 2007).

Queste stesse regioni sono alla base della **memoria dichiarativa** – ovvero l'insieme delle memorie, dei ricordi che definiscono un individuo e che senza le quali sarebbe difficile generare e mantenere il concetto di sé (Cahill and McGaugh, 1998; Eichenbaum, 2000; Kelley, 2004; Setlow, 1997).

La capacità delle droghe di agire sui substrati (*anatomici e funzionali, ndr*) della memoria dichiarativa suggerisce che **il loro impatto sulla cognitivtà è potenzialmente di vastissima portata.**

EFFETTI COGNITIVI DOPO SOMMINISTRAZIONE ACUTA DI UNA DROGA

I medici spesso osservano che i pazienti sottoposti a trattamento per la loro tossicodipendenza diventano molto vulnerabili alle ricadute quando ritornano in contesti o in ambienti in cui si è sviluppata la loro dipendenza (Hyman, 2005; See, 2005). La ricerca clinica conferma che gli stimoli associati all'abuso di sostanze suscitano risposte fisiologiche e un intenso desiderio di riassumere queste sostanze (Franklin et al., 2007).

Anche gli animali di laboratorio sviluppano potenti associazioni e comportamenti di risposta condizionata in presenza di stimoli legati alla droga. Per esempio, gli animali ai quali viene somministrato un farmaco (*da cui hanno ottenuto effetti "piacevoli", ndr*) nello specifico scompartimento di una gabbia successivamente graviteranno attorno a quel posto più che ad altri compartimenti. Questo fenomeno, noto come preferenza condizionata per un luogo è stato dimostrato in studi che hanno utilizzato nicotina, alcol, amfetamina, metamfetamina, cocaina, morfina, cannabis e caffeina (Bardo and Bevins, 2000).

La formazione dell'associazione droga-stimolo

Il modello a più fasi della tossicodipendenza attribuisce le forti risposte dei pazienti agli stimoli legati alle droghe ad un processo di apprendimento (*e di memorizzazione, ndr*) in grado di inculcare potenti associazioni stimolo-droga (Robinson and Berridge, 2000).

Da questo punto di vista, **quando un individuo assume una droga percepisce tutto ciò che in quel momento lo circonda come altamente significativo (saliente) e fa connessioni mentali di eccezionale forza tra le caratteristiche di tale ambiente e il piacere intenso prodotto dalla droga.** In seguito quando egli incontra quegli stessi elementi ambientali (*persone, cose, oggetti, suoni, odori, etc, ndr*), le potenti associazioni riaffermano se stesse, consciamente o inconsciamente, e sono vissute come potentissime spinte a cercare ed utilizzare le droghe. Di conseguenza con questo punto di vista, se si espongono individui tossicodipendenti a stimoli che essi collegano con l'uso di droghe, questo

Le droghe agiscono su regioni cerebrali alla base delle memorie che ci definiscono come individui unici

Dosi elevate di alcol distruggono i processi cognitivi

susciterà - assieme a risposte fisiologiche e intensissimo desiderio di droga - variazioni dei livelli di attività delle regioni cerebrali coinvolte nell'apprendimento e nella memoria, per esempio, nello striato, amigdala, corteccia orbitofrontale, ippocampo, talamo e parte sinistra dell'insula (Franklin et al. 2007; Volkow et al., 2006).

Gli effetti acuti di amfetamine, nicotina e cocaina cadono perfettamente in questo scenario. Ciascuna di queste droghe ha dimostrato di migliorare nell'immediato l'apprendimento e/o l'attenzione (Del et al., 2007; Kenney and Gould, 2008; Mattay, 1996). Ad esempio, l'idea che il fumo sia un potenziatore cognitivo (*una sostanza in grado di aumentare le nostre capacità intellettive, ndr*) è di norma riconosciuto sia da parte dei ricercatori che dalla gente. Numerosi studi hanno confermato che i processi cognitivi degli animali di laboratorio migliorano subito dopo la somministrazione di nicotina (Kenney and Gould, 2008).

Nei primi studi con i fumatori umani risultati simili non sono stati conclusivi perché i partecipanti allo studio erano fumatori che riassumevano nicotina dopo un periodo di astinenza e non si comprendeva se i miglioramenti osservati erano avvenuti grazie alla risoluzione degli effetti dell'astinenza o se erano miglioramenti delle loro normali capacità cognitive (*dovute alla nicotina, ndr*).

Un successivo riesame della letteratura, tuttavia, ha suggerito che è proprio l'assunzione acuta di nicotina a migliorare l'attenzione e il tempo di reazione in individui che non avevano mai assunto prima questa sostanza (Swan and Lessov-Schlaggar, 2007). La cocaina ha prodotto simili effetti in uno studio in ratti prima trattati con questa droga e poi esposti ad uno stimolo sensoriale; gli animali mostravano un'aumentata attivazione neurale quando venivano successivamente riesposti allo stimolo (Devonshire, Mayhew, and Overton, 2007).

Anche se tutte le droghe d'abuso favoriscono l'apprendimento di potenti associazioni stimolo-droga e quindi delle "*circostanze*" (*ndr*) che inducono a cercare la sostanza, alcune di queste sembrano avere effetti eterogenei sull'apprendimento e la cognitività.

Droga	Effetti sulla plasticità neuronale
Amfetamina	LTP
Cocaina	LTP
Etanolo	LTP, LTD
Marijuana	LTP, LTD
Morfina	LTP (sulle sinapsi inibitorie)
Nicotina	LTP

Ad esempio, uno studio clinico sugli effetti acuti della morfina e dell'ossicodone ha concluso che questi farmaci hanno un impatto variabile sulle funzioni cognitive: entrambi migliorano nel maschio, ma solo leggermente, il ricordo di letture, mentre la morfina riduce di poco, in entrambi i sessi, la performance in un test di memoria di lavoro nel quale viene chiesto di ripetere una serie di cifre in ordine inverso (Friswell et al. 2008). In un altro studio, alcuni topi che ricevevano morfina ed altri placebo e che erano stati addestrati a scappare quando una luce segnalava l'arrivo di uno shock elettrico al piede rispondevano in modo diverso: i topi trattati con morfina ottenevano un punteggio superiore nella frequenza di volte e nella rapidità con cui evitavano il trauma elettrico ma i ricercatori attribuivano tutto questo ad un aumento dell'attività motoria più che ad un potenziamento dell'apprendimento (Aguilar, Miñarro, and Simon, 1998). Diversamente dagli effetti degli oppioidi sulla cognitivtà, quelli dell'alcol sono chiari anche se bidirezionali: ad alte dosi, l'alcol disturba i processi cognitivi (Ryback, 1971), mentre a basse dosi può migliorare l'apprendimento (Gulick and Gould, 2007; Hernández, Valentine and Powell, 1986).

La persistenza delle associazioni farmaco-stimolo

Una recente ricerca ha cercato di spiegare la sorprendente e persistente capacità della disadattiva associazione farmaco-stimolo di influenzare il comportamento e provocare la ricaduta. Studi hanno dimostrato che molte delle sostanze di abuso ridisegnano le modalità di comunicazione tra i neuroni (plasticità sinaptica) e questo potrebbe contribuire sia alla formazione quanto alla persistenza dell'associazione farmaco-stimolo.

La **cocaina** e la **nicotina** possono direttamente provocare una forma di plasticità sinaptica, ossia di rafforzamento delle connessioni neuronali, tramite un processo noto come potenziamento a lungo termine (LTP); tab. 1 e box pag.9 (Argilli et al., 2008; Kenney and Gould, 2008).

Le **amfetamine** possono aumentare la LTP (Delanoy, Tucci, and Gold, 1983).

La **marijuana** attiva il sistema degli endocannabinoidi, con conseguente inibizione in

LTP Potenziamento a lungo termine dell'efficienza sinaptica
LTD Depressione a lungo termine dell'efficienza sinaptica

alcuni casi e agevolazione in altri, di entrambi i fenomeni di potenziamento a lungo termine (LTP) e di depressione a lungo termine (LTD); è questa un'altra forma di plasticità sinaptica in cui le connessioni tra i neuroni diventano al contrario meno reattive (Carlson, Wang, and Alger, 2002; Nugent and Kauer, 2008; Sullivan, 2000).

L'**alcol** sconvolge di continuo la LTP rafforzando nel contempo la LTD (Yin et al., 2007).

La **morfina** inibisce la LTP di quei neuroni inibitori che controllano l'attività neuronale attraverso il neurotrasmettitore acido gamma-aminobutirrico (GABA) (Nugent and Kauer, 2008). L'inibizione dell'attività GABAergica potrebbe portare ad un aumento globale delle attività neuronali in tutto il cervello con formazione di associazioni più forti di quanto normalmente si verificano, tra cui, appunto, le associazioni disadattive droga-contesto ambientale.

Via via che si affermavano le prove che le droghe favoriscono le persistenti associazioni farmaco-stimolo, influenzando così sulla plasticità sinaptica, gli studi dimostravano che erano le stesse proteine che partecipano alla cascata dei vari segnali cellulari e che controllano la plasticità sinaptica (Fig. 1) ad entrare in gioco nei comportamenti di ricerca della droga. Per esempio, i ricercatori hanno dimostrato che quando i ratti andavano in una zona della gabbia che erano stati addestrati ad associare alla cocaina, i livelli di proteine collegate con l'apprendimento aumentavano nel nucleo accumbens e ciò riguardava la proteina chinasi che regola il segnale extracellulare (ERK), il fattore di trascrizione (CREB), l'Elk-1 e il delta Fos – (Miller and Marshall, 2005). Inoltre, quando i ratti venivano trattati con un composto che sopprimeva l'ERK (*di fatto in questo modo si impedisce l'avvio della cascata delle successive reazioni, ndr*) questi cessavano di preferire quell'area della gabbia in cui avevano ricevuto la soluzione fisiologica e mostravano, contemporaneamente, una riduzione della concentrazione dei 3 elementi (CREB, Elk-1, e Fos) che partecipano nel nucleo accumbens alla formazione del potenziamento a lungo termine (LTP).

DEFICIT COGNITIVI DELL'ABUSO CRONICO

I tossicodipendenti che progrediscono verso la seconda fase della loro condizione subiscono gli effetti dell'astinenza quando cessano di assumere la droga. Molte droghe producono deficit cognitivi legati a questa fase che possono rendere più difficile l'astinenza stessa.

Questi sintomi includono:

- per la cocaina, deficit nella flessibilità cognitiva (Kelley et al., 2005);
- per l'amfetamina, deficit dell'attenzione e nel controllo dell'impulso (Dalley et al., 2005);
- per gli oppioidi, deficit nella flessibilità cognitiva (Lyvers and Yakimoff, 2003);
- per alcol, deficit nella memoria di lavoro e dell'attenzione (Moriyama et al., 2006);
- per la cannabis, deficit nella flessibilità cognitiva e dell'attenzione (Papa, Gruber, and Yurgelun-Todd, 2001);
- per la nicotina, deficit nella memoria di lavoro e nell'apprendimento dichiarativo (Kenney and Gould, 2008).

La nicotina è un esempio noto dei cambiamenti cognitivi che sopraggiungono durante l'astinenza. Sia nei fumatori cronici che nei modelli animali di dipendenza da nicotina, la cessazione della somministrazione di questa è associata a carenza nella memoria di lavoro, nell'attenzione, nell'apprendimento associativo e nei calcoli (addizioni e sottrazioni seriali) (Bell et al., 1999; Blake and Smith, 1997; Davis et al., 2005; Hughes, Keenan, and Yellin, 1989; Jacobsen et al., 2006; Mendrek et al., 2006; Raybuck and Gould, 2009; Semenova, Stolerman, and Markou, 2007).

Inoltre, è stato dimostrato che la gravità delle riduzioni nelle prestazioni cognitive durante i periodi di astinenza dal fumo predice le ricadute (Patterson et al., 2010; Rukstalis et al., 2005). Anche se questi deficit, di solito, scompaiono con il tempo, una dose di nicotina può rapidamente migliorare i deficit cognitivi (Davis et al., 2005), una situazione, questa, che contribuisce alle recidive. Quindi, l'abuso cronico di sostanze può portare a deficit cognitivi che sono particolarmente accentuati nelle fasi iniziali dell'astinenza.

Memoria, concentrazione, apprendimento presentano pronunciate difficoltà nelle prime fasi dell'astinenza

Mentre i deficit cognitivi associati all'astinenza da droghe sono spesso, come detto, temporanei, l'uso a lungo termine può anche portare a durevoli, persistenti declini cognitivi.

La natura dei deficit varia a seconda della sostanza utilizzata, l'ambiente e il profilo genetico dell'utente (vedi Geni, tossicodipendenza e funzioni cognitive, pag 14). Complessivamente, comunque, questi sono in grado di danneggiare la capacità di apprendere nuovi modelli di pensiero e di comportamento favorevoli ad una risposta positiva al trattamento e al recupero.

Ad esempio, i **consumatori cronici di cannabis** presentano un alterato apprendimento e una alterata conservazione mnemonica e recupero delle parole dettate; sia negli utilizzatori da lungo tempo che in quelli recenti si osserva inoltre un deficit nella stima del tempo (Solowij et al., 2002), sebbene non sia ancora ben noto come questo deficit possa persistere così a lungo.

In un altro esempio, gli **utilizzatori cronici di amfetamine ed eroina** mostrano deficit in un range di abilità cognitive tra cui la fluidità verbale, il riconoscimento di ripetitività simboliche, la pianificazione e la capacità di spostare l'attenzione da un punto di riferimento ad un altro (Ornstein et al., 2000). Il deficit nella capacità decisionale assomiglia inoltre a quello osservabile nei soggetti con danni alla corteccia prefrontale, suggerendo che entrambe le droghe alterano la funzione in quella zona del cervello (Rogers et al., 1999).

Due recenti studi suggeriscono che talune perdite cognitive indotte dalle metamfetamine possono essere parzialmente recuperate dopo una prolungata astinenza (Volkow et al., 2001; Wang et al., 2004).

Gli **utilizzatori cronici di metamfetamina** valutati dopo un'astensione dall'uso inferiore a 6 mesi, presentavano un punteggio più basso rispetto ai controlli, non esposti, nei test della funzione motoria, della memoria per le parole pronunciate e in altri compiti neuropsicologici.

I deficit sono stati associati ad una riduzione dei trasportatori della dopamina (proteine che regolano la dopamina) e ad una ridotta attività del metabolismo cellulare nel talamo e nel nucleo accumbens rispetto ai controlli. Quando gli stessi pazienti sono stati riesaminati dopo 12-17 mesi di astinenza dalle metamfetamine, la loro funzione motoria e la memoria verbale erano aumentate a livelli che si avvicinavano a quelli del gruppo di controllo ed i positivi risultati ottenuti si correlavano ad un ritorno verso normali livelli del trasportatore di dopamina nel corpo striato e dell'attività metabolica del talamo; tuttavia, altri deficit neuropsicologici permanevano assieme ad un ridotto metabolismo nel nucleo accumbens.

In un altro studio, **utilizzatori di 3,4 – metilendioksi-metamfetamina (MDMA, ecstasy)** continuavano a presentare un punteggio relativamente basso nei test di ripetizione delle parole pronunciate, sia immediatamente che dopo un certo tempo; ciò anche dopo 2 anni e mezzo di astinenza (Thomasius et al., 2006).

In uno studio in poliassuntori di droghe che avevano dichiarato una preferenza primaria sia per la **cocaina** che per **l'eroina**, i deficit nella funzione esecutiva - definita come cambiamenti nella fluidità verbale, nella memoria di lavoro, nel ragionamento, nelle risposte inibitorie, nella flessibilità cognitiva e nella capacità decisionale - permanevano tali sino a 5 mesi dall'astinenza (VerdejoGarcía and Pérez-García, 2007).

Una questione importante è se i "benefici" cognitivi dovuti alla nicotina persistono allorché l'individuo passa da un fumo sporadico a quello cronico. In alcuni studi con gli animali, la cronica somministrazione di nicotina sembrava migliorare le capacità cognitive come l'attenzione, ma in altri si osservava che gli iniziali miglioramenti scemavano con il trattamento cronico (Kenney and Gould, 2008). Inoltre, diversi recenti studi hanno dimostrato che sia una storia di fumo attuale che passato era comunque associata ad un declino cognitivo. Ad esempio, in uno studio con uomini e donne di mezza età, la velocità cognitiva dei fumatori era diminuita quasi del doppio rispetto ai non fumatori da oltre 5 anni; in più, nei fumatori, il declino

nella flessibilità cognitiva e nella complessiva cognitività si verificava rispettivamente 2,4 volte e 1,7 volte in più il corrispondente declino osservabile anche nei non-fumatori (Nooyens, van Gelder, and Verschuren, 2008). In queste aree ove si misurano le capacità intellettive, i punteggi di coloro che hanno smesso da poco di fumare risultavano simili ai punteggi dei fumatori e degli ex-fumatori.

Allo stesso modo, in un altro studio, le performance dei fumatori nei test di memoria verbale e nella velocità di ricerca visiva deterioravano maggiormente nell'arco di 10 anni rispetto ai non fumatori; inoltre, tra gli ex-fumatori la velocità di ricerca visiva era più lenta rispetto ai non fumatori (Richards et al., 2003).

Anche se alcuni studi iniziali hanno suggerito che il fumo potrebbe ritardare il declino cognitivo associato alla malattia di Alzheimer (van Duijn and Hofman, 1991), studi di follow-up non sono riusciti a confermare ciò ed altri ancora hanno correlato la quantità e la durata del fumo ad un più alto rischio della stessa malattia (Swan and Lessov-Schlaggar, 2007).

Le alterazioni del funzionamento neuronale correlate alla nicotina, secondo alcuni studi di laboratorio, potrebbero essere alla base del declino cognitivo che persiste anche dopo una astinenza prolungata. Ad esempio, l'auto-somministrazione di nicotina da parte di ratti è stata associata ad una diminuzione dell'adesione molecolare tra cellule, ad una diminuzione della produzione di nuovi neuroni e ad un aumento della morte cellulare nell'ippocampo (Abrous et al., 2002). **Tutte queste modificazioni possono portare a cambiamenti cognitivi di lunga durata che contribuiscono ad uno scarso processo decisionale e allo sviluppo di dipendenza.**

L'APPRENDIMENTO NELLA MENTE E NEL CERVELLO

Una mente impara: essa cattura e memorizza le informazioni e le impressioni e scopre le relazioni tra queste. **Perché la mente impari, gli eventi devono “avvenire” nel cervello.**

Tra le prove più interessanti di questa idea vi sono i casi di molte persone che hanno sofferto di una drastica riduzione della loro capacità di apprendimento dopo avvenute lesioni cerebrali.

Forse il caso più famoso, è quello di Henry Molaison, che, a seguito di una estesa rimozione chirurgica di tessuto cerebrale all'età di 27 anni per controllare la sua epilessia, perse completamente la memoria dichiarativa per lungo tempo (Penfield and Milner, 1958); per i restanti 55 anni della sua vita non poteva richiamare alla mente niente altro che non fosse accaduto più di qualche minuto prima.

La ricerca nel campo delle neuroscienze correla l'apprendimento con la costruzione di reti neuronali nel cervello. Molti esperimenti hanno stabilito che, nel momento in cui l'apprendimento si realizza, neuroni selezionati aumentano il loro livello di attività e formano nuove connessioni o rafforzano quelle già stabilite con altri neuroni.

Inoltre, tecniche sperimentali che impediscono l'attività neuronale e la formazione di questa rete inibiscono l'apprendimento.

La ricerca condotta in animali chiarisce sempre di più i modi in cui il cervello costruisce e gestisce le reti neuronali che sostengono l'apprendimento. Un processo identificato come potenziamento a lungo termine (LTP) ha caratteristiche che delineano gli aspetti chiave dell'apprendimento.

Una volta che si impara ad associare due idee o sensazioni, l'occorrenza di uno dei due eventi ha molte probabilità di richiamare il ricordo dell'altro. Analogamente, nell'LTP, un neurone che riceve forti stimolazioni (o ad alta frequenza) da un altro neurone reagisce diventando più sensibile alle stimolazioni future provenienti dalla stessa fonte.

Quando nuovo materiale appreso entra nella nostra memoria a breve termine esso può essere o non può essere, successivamente, stabilizzato entro la nostra memoria a lungo termine. Allo stesso modo, la LTP ha una fase iniziale durante la quale processi fisiologici di breve durata sostengono l'aumento della sensibilità neuronale prima detta ed una fase tardiva che coinvolge processi fisiologici di più lunga durata.

Studi su animali hanno implicato, nel processo di memorizzazione, alcune delle stesse sequenze che avvengono nella cascata delle reazioni di segnalazione intracellulare presenti nella LTP e nell'apprendimento. Ad esempio, i ricercatori hanno dimostrato che, sopprimendo nei topi la produzione di un enzima (la proteina chinasi A) nell'ippocampo si impedisce la formazione del potenziamento a lungo termine (LTP) e si inibisce così la capacità degli animali di mantenere le informazioni in precedenza acquisite, ad es., su un labirinto (Abel et al., 1997).

Anche se il processo di potenziamento a lungo termine non è stato osservato in ogni regione del cervello, esso **è stato dimostrato nel nucleo accumbens, nella corteccia prefrontale, nell'ippocampo e nell'amigdala, tutte regioni coinvolte sia nella dipendenza che nell'apprendimento** (Kenney and Gould, 2008; Kombian and Malenka, 1994; Maren, 2005; Otani et al., 2003).

DROGHE E SVILUPPO CEREBRALE

Il cervello umano, dal periodo prenatale fino all'adolescenza, non cessa di sviluppare e consolidare importanti percorsi neuronali.

Durante questi anni, il cervello è estremamente plasmabile e le alterazioni indotte dalle droghe sulla **plasticità neuronale** (la capacità cerebrale di formare nuove connessioni neuronali in risposta ad esperienze o all'uso di sostanze, ndr) possono deviare il normale corso di maturazione del cervello.

Esposizione prenatale

Le conseguenze di una esposizione prenatale all'alcol sono ben note. Gli svariati disturbi fetali conseguenti all'uso di alcol in tale periodo sono la principale causa di ritardo mentale negli Stati Uniti (Centers for Disease Control and Prevention 2009). Inoltre, l'esposizione fetale all'alcol può determinare, in età successive, una maggiore suscettibilità a problemi di abuso di sostanze (Yates et al., 1998).

L'esposizione prenatale a una serie di altre droghe ha significativi effetti dannosi sulla cognitività e sul comportamento che possono anche non giungere ad un livello tale da causare un ritardo mentale. Ad esempio, in uno studio, bambini di 5 anni, le cui madri avevano usato l'alcol, cocaina, e/o oppiacei durante la gravidanza, furono esaminati e classificati con un punteggio inferiore nelle competenze linguistiche, nel controllo degli impulsi e nell'attenzione visiva rispetto a soggetti non esposti. Non furono registrate significative differenze tra i due gruppi di bambini nell'intelligenza, nella destrezza visivo/manuale o nel mantenere l'attenzione a lungo; tuttavia, entrambi i gruppi erano stati collocati al di sotto della media per queste misure (Pulsifer et al., 2008).

Un altro studio, al contrario, documentava un deficit di memoria, in bambini di 10 anni che erano stati esposti, prima della nascita, ad alcol o alla marijuana (Richardson et al., 2002).

Ricerche cliniche e di laboratorio hanno indicato nella esposizione prenatale alla metamfetamina la causa di deficit cognitivi e di alterazioni della struttura cerebrale. Per esempio, uno studio in 15 bambini di età compresa tra 3 e 16 anni, che prima della nascita erano stati esposti a questo stimolante,

I deficit cognitivi che possono insorgere per esposizione prenatale al fumo riflettono le modificazioni indotte nella struttura cerebrale

correlava la loro più breve capacità di attenzione e il ritardo nel richiamo mnemonico ad un volume ridotto del putamen (meno del 18%), del globo pallido (tra il 27 e il 30% meno) e dell'ippocampo (dal 19 al 20% meno) rispetto ai controlli (Chang et al., 2004).

I bambini esposti alla droga presentavano anche una memoria spaziale a lungo termine e una integrazione visiva-motoria meno potenti. Un altro studio ha documentato i cambiamenti strutturali sopravvenuti nella corteccia frontale e parietale di bambini di 3-4 anni che erano stati esposti prima della nascita alla metamfetamina (Cloak et al., 2009). In studi di laboratorio, ratti femmine che erano state trattate con metamfetamina durante la gravidanza hanno partorito cuccioli che, in età adulta, erano più lenti ad apprendere le relazioni spaziali ed esibivano una memoria spaziale alterata (Acuff-Smith et al., 1996; Slamberová et al., 2005).

Gli effetti dell'esposizione prenatale ai prodotti del tabacco sono particolarmente preoccupanti, perché sono tante le mamme in attesa che fumano e secondo una stima, negli Stati Uniti, vanno dall'1 ad oltre il 10% (Hamilton et al., 2007). L'esposizione in utero ai prodotti del tabacco è stata collegata a deficit cognitivi sia negli animali di laboratorio che negli adolescenti umani (Dwyer, Broide, and Leslie, 2008). Alcuni studi suggeriscono che tale esposizione possa ridurre l'intelligenza complessiva; per esempio, una ricerca ha rilevato un divario di 12 punti nella scala completa del test di intelligenza (IQ) tra adolescenti esposti rispetto ai non esposti dello stesso ceto sociale medio (Fried, Watkinson, and Gray, 2003). In un altro studio, le probabilità di avere la sindrome da deficit di attenzione ed iperattività (ADHD) risultavano tre volte maggiori tra gli adolescenti le cui madri avevano fumato durante la gravidanza rispetto ai figli di madri non fumatrici (Pauly and Slotkin, 2008).

I deficit cognitivi per l'esposizione prenatale al fumo riflettono i cambiamenti strutturali del cervello. In uno studio fumatori adolescenti esposti in epoca prenatale al fumo, avevano un maggiore deficit di memoria visivo- spaziale (in combinazione con modifiche nella funzione ippocampale e paraippocampale) rispetto ad adolescenti fumatori ma non esposti al fumo prima della nascita (Jacobsen et al., 2006).

Negli USA circa la metà dei tossicodipendenti (inclusi gli alcolisti) presentano un associato disordine mentale

Le immagini cerebrali di adolescenti fumatori e non fumatori, che erano stati esposti entrambi prima della nascita al fumo, rivelavano un ridotto spessore corticale (Toro et al., 2008) e modifiche strutturali nella materia bianca corticale (Jacobsen et al., 2007). Inoltre, nei ratti, l'esposizione prenatale alla nicotina induceva una minore attività neuronale relativa alla funzione mnemonica dell'ippocampo e ciò risultava in un deficit nell'apprendimento dell'evitamento attivo; sia i ratti maschi che femmine, esposti al fumo prenatalmente presentavano un numero significativamente inferiore di risposte corrette (Vaglenova et al., 2008) quando divenivano giovani adulti. Tra i ratti maschi questi deficit persistevano anche nella più tarda età adulta ma ciò non accadeva nelle femmine.

Tra le conseguenze negative dovute all'esposizione prenatale alle droghe vi è un maggior rischio di diventare consumatore di droga più avanti nella vita (Fergusson, Woodward and Horwood, 1998). Questo è preoccupante perchè può portare ad una spirale di conseguenze negative che si manifestano attraverso le generazioni e che distruggono le strutture familiari. Molteplici fattori possono contribuire all'aumento del rischio di abusare di sostanze in un'età successiva e tra questi vanno annoverati gli effetti sulla cognitivtà dovuti all'esposizione prenatale alle droghe.

Come prima esaminato, il rischio di sviluppare l'ADHD è notevolmente aumentato negli adolescenti le cui madri hanno fumato durante la gravidanza (Pauly and Slotkin, 2008). L'ADHD è spesso in comorbidità con l'abuso di sostanze suggerendo un collegamento tra i cambiamenti osservabili nella cognitivtà e il successivo abuso di droghe. (Biederman et al., 2008; Molina and Pelham, 2003).

Sono comunque necessarie ulteriori ricerche per comprendere i meccanismi che sono alla base del maggior rischio di abuso di droghe per esposizione a queste in epoca prenatale.

L'esposizione a droghe nell'adolescenza

L'adolescenza è un periodo ad alto rischio per l'abuso di sostanze.

La maggior parte dei dipendenti da fumo hanno acquisito questa abitudine nell'adolescenza (Khuder, Dayal, and Mutgi, 1999). Il fumo modifica fortemente la capacità intellettiva in questo periodo e i fumatori adolescenti presentano, rispetto ai coetanei non fumatori, un punteggio inferiore nei test della memoria di lavoro, nella comprensione verbale e orale, nell'aritmetica e nella memoria uditiva. (Fried, Watkinson, and Gray, 2006; Jacobsen et al., 2005). Questi deficit si risolvono al momento della cessazione del fumo ad eccezione della memoria di lavoro e delle prestazioni in aritmetica, che possono rimanere a livelli relativamente inferiori.

Nei ratti, l'esposizione alla nicotina durante l'adolescenza è stata associata ad un deficit dell'attenzione visivo-spaziale e ad una incrementata impulsività; in età adulta, ad una maggiore sensibilità delle terminazioni nervose dopaminergiche della parte mediale della corteccia prefrontale (Counotte et al., 2009).

Inoltre, i ratti adolescenti trattati con nicotina presentavano cambiamenti duraturi nella cascata delle reazioni cellulari legate all'adenil-ciclasti (Fig. 1), la cosiddetta via del secondo messaggero coinvolta in molti processi compreso l'apprendimento e la memoria (Slotkin et al., 2008).

Questi risultati sono in accordo con **gli studi che dimostrano come inizialmente la nicotina possa migliorare alcuni processi cognitivi ma con l'adattamento, conseguente all'uso continuato, si dissipano questi vantaggi ed anzi possono seguire dei deficit** (Kenney and Gould, 2008).

Il fumo nell'adolescente può favorire il declino cognitivo anche indirettamente, attraverso la promozione di altri disturbi. Per esempio, l'uso di sigarette negli adolescenti è associato a più tardivi episodi di depressione (Choi et al., 1997), una malattia a sua volta con effetti negativi sulle funzioni cognitive (Thomas and O'Brien, 2008).

SOSTANZE D'ABUSO E MALATTIA MENTALE

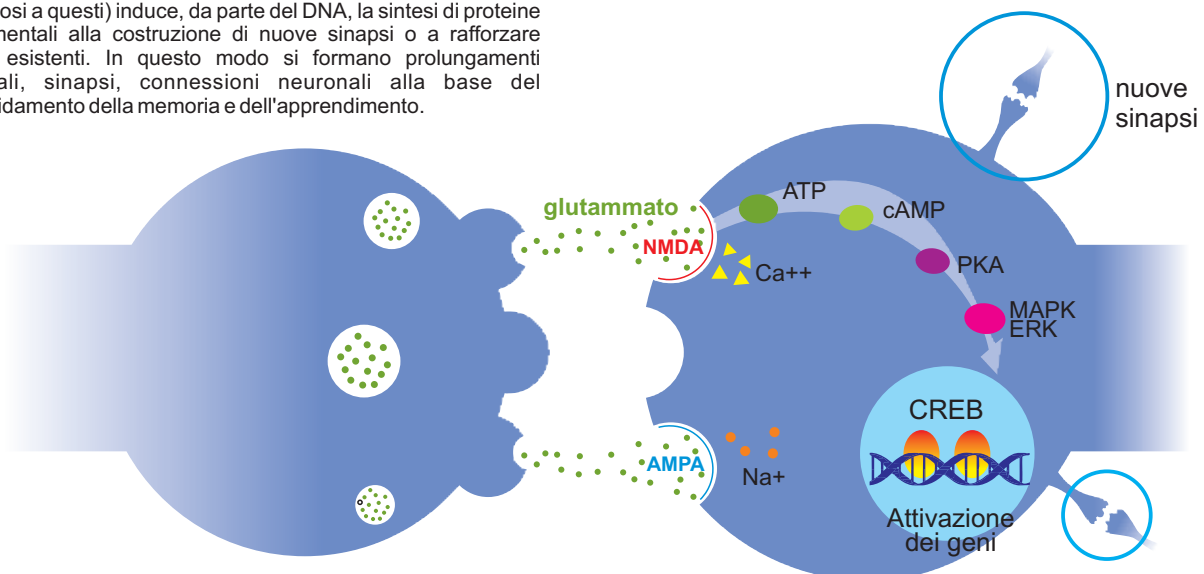
Un'indagine di laboratorio ha fatto luce su questa relazione: ratti adulti che erano stati esposti alla nicotina durante la loro adolescenza si dimostravano meno sensibili, rispetto ai controlli, a stimoli gratificanti/appetitivi e, al contrario, più reattivi verso stimoli stressanti e ansiogeni (Iñiguez et al., 2009).

Anche l'esposizione adolescenziale ad altre sostanze di abuso, come l'alcol, la cannabis e l'ecstasy (MDMA), può provocare persistenti danni alle capacità cognitive (Brown et al., 2000; O'Shea, McGregor, and Mallet, 2006; Piper and Meyer 2004; Stiglick and Kalant, 1982).

Questi risultati indicano che il cervello degli adolescenti, ancora in via di sviluppo, è suscettibile all'insulto che deriva dal consumo e dall'abuso di droghe e che tale insulto può portare a cambiamenti di lunga durata sia nella porzione emotiva che nel ragionamento.

Fig. 1 Cascata delle reazioni cellulari nel processo dell'apprendimento e della memoria

Le cascate delle reazioni si avviano con la liberazione nello spazio sinaptico del glutammato che si lega ed attiva differenti tipi di recettori. I recettori AMPA, in condizioni normali, permettono la depolarizzazione della membrana ed il propagarsi dell'impulso con l'ingresso del sodio nel neurone postsinaptico. I recettori NMDA, inattivi di norma, rispondono al glutammato quando esso viene liberato in maggiore quantità e determinano l'ingresso in massa di ioni calcio. Questi a loro volta sono responsabili della conversione dell'ATP in cAMP che sequenzialmente induce l'attivazione di una proteina chinasi A (PKA) e del CREB. Questo ultimo evento è la chiave del processo: l'attivazione del CREB (fattore di trascrizione che regola l'espressione di geni specifici legandosi a questi) induce, da parte del DNA, la sintesi di proteine fondamentali alla costruzione di nuove sinapsi o a rafforzare quelle esistenti. In questo modo si formano prolungamenti assonali, sinapsi, connessioni neuronali alla base del consolidamento della memoria e dell'apprendimento.



AMPA = alfa-amino-3-idrossi-5-metil-4-isoxazolone propionato
NMDA = N-metil-D-aspartato
ATP = adenosin trifosfato

I deficit cognitivi correlati all'uso di droghe possono essere particolarmente distruttivi in individui la cui performance intellettuale è già compromessa da un disordine mentale. Inoltre, gli individui che soffrono di disturbi mentali abusano di droghe in misura molto più elevata rispetto alla popolazione generale.

Tra gli adulti con grave disagio psichico o con gravi episodi depressivi l'abuso di sostanze è circa due volte maggiore rispetto ai controlli di pari età (SAMHSA, 2007, p. 85) e, negli Stati Uniti, si stima che oltre la metà degli individui con disturbi da droghe (escludendo l'alcol) soffrano anche di disordini mentali (Regier et al. 1990).

In uno studio del 1986, la frequenza di coloro che fumavano risultava pari:

- al **30** per cento, circa, nei controlli basati sulla popolazione generale
- al **47** per cento nei pazienti con disturbo d'ansia o disturbo depressivo maggiore,
- al **78** per cento nei pazienti con mania
- all'**88** per cento nei pazienti con schizofrenia (Hughes et al., 1986).

Il caso della schizofrenia e del fumo fornisce l'esempio di un disturbo mentale, che si caratterizza per un deficit delle funzioni cognitive, in associazione con l'abuso di una droga a sua volta causa di declino cognitivo.

cAMP = adenosin-monofosfato ciclico
PKA = proteina chinasi A
CREB = (cAMP response element binding protein) proteina che regola l'attività di geni specifici

Come per molte comorbidità, il trattamento, perché sia efficace in tale circostanza, richiederà di risolvere le ragioni per cui le due condizioni siano così spesso presenti, ad es.:

alcune evidenze suggeriscono che i pazienti con schizofrenia fumano per automedicazione.

Nel paziente schizofrenico il fumo controbilancia il deficit che il paziente presenta nella capacità cerebrale di adattare le sue risposte agli stimoli; questa condizione può ridurre l'abilità di filtrare le informazioni e spiegare alcune delle perturbazioni cognitive viste in questo disturbo mentale. I ricercatori hanno rintracciato tale particolarità della schizofrenia in una variante del gene che codifica per la subunità $\alpha 7$ nicotinic del recettore acetilcolinico (Leonard et al., 2001). Coerentemente con questo punto di vista è un'altra osservazione che i pazienti fumano meno quando viene loro somministrato un antipsicotico, la clozapina, che allevia il disturbo psicotico a differenza dell'aloiperidolo che non lo riduce. (McEvoy, Freudenreich, and Wilson, 1999);

è stato anche proposto che i pazienti con schizofrenia in realtà fumano per mitigare gli effetti collaterali dei farmaci antipsicotici (Goff, Henderson, and Amico, 1992). Questa idea è supportata dalla osservazione che i pazienti schizofrenici fumano di più dopo l'assunzione dell'antipsicotico aloiperidolo rispetto a quando non sono trattati con questo farmaco (McEvoy et al., 1995); un'altra spiegazione suggerita per l'associazione fumo-schizofrenia è che è proprio il fumo a precipitare la schizofrenia nelle persone predisposte a sviluppare la malattia. Tra gli schizofrenici, i fumatori hanno un esordio più precoce di malattia, richiedono più frequentemente ricoveri ospedalieri e ricevono dosaggi più alti di farmaci antipsicotici (Goff, Henderson, and Amico, 1992; Kelly and McCreadie, 1999; Ziedonis et al., 1994).

Un altro disturbo cognitivo fortemente associato al fumo è l'ADHD. È interessante notare che i sintomi cognitivi relativi all'ADHD sono simili a quelli osservabili durante l'astinenza da nicotina ed entrambi sono stati attribuiti ad alterazioni nel sistema dell'acetilcolina (Beane and Marrocco, 2004; Kenney and Gould, 2008).

L'elevata prevalenza del fumo fra soggetti con ADHD (Lambert and Hartsough, 1998; Pomerleau et al., 2003) può essere lo stesso spiegata come un tentativo di automedicazione, perché l'assunzione acuta di nicotina può migliorare, in questi pazienti, alcuni deficit dell'attenzione (Conners et al., 1996). In costoro il desiderio (la necessità) di evitare l'astinenza può essere una motivazione particolarmente forte per continuare a fumare perché soffrono di sintomi astinenziali più gravi rispetto ai controlli di pari età e senza questo disturbo (Pomerleau et al., 2003). Tale maggiore sofferenza alla cessazione del fumo si associa ovviamente anche ad un maggior rischio di ricaduta (Rukstalis et al., 2005). Tuttavia, come prima riportato, continuare a fumare può portare di per sé a un declino cognitivo e quindi esacerbare ulteriormente i sintomi correlati alla malattia (Nooyens, van Gelder, and Verschuren, 2008; Richards et al., 2003).

Oltre che con la nicotina, l'ADHD è anche associato all'abuso di stimolanti, come le amfetamine, la cocaina o la cannabis (Elkins, McGue, and Iacono, 2007; Galera et al., 2008; Tang et al., 2007) e anche questo può rappresentare un tentativo di automedicazione; va considerato che gli stimolanti vengono utilizzati di norma per trattare sia i sintomi dell'ADHD (Dopheide e Pliszka, 2009; Kollins, 2008) che i deficit dell'attenzione e della memoria di lavoro (Bean and Marrocco, 2004). Alcune delle difficoltà del paziente con ADHD possono riflettere una riduzione della funzione dopaminergica (Volkow et al., 2009) che potrebbe essere parzialmente compensata dalle droghe di abuso (Feltenstein and See, 2008).

GENI, DROGHE E COGNITIVITÀ

Il patrimonio genetico di un individuo può influire sul grado di impatto che la sostanza d'abuso può avere nell'alterare i suoi processi cognitivi.

Per esempio, la risposta cognitiva di una persona all'acuta assunzione di amfetamina dipende in parte dalle forme alternative, da lui o da lei ereditate, del gene che codifica per la proteina catecol-O-metiltransferasi (COMT) la quale metabolizza, tra le altre molecole, sia la dopamina che la noradrenalina. Una persona eredita due copie di un gene, una da ogni genitore, e ogni singola copia, al codone 158 del gene, può presentare o una valina o una metionina. Una persona può quindi avere due valina (Val-Val), due metionina (Met-Met), o una coppia mista (Val-Met o Met-Val) di codoni in questa posizione. Quando l'amfetamina viene somministrata in acuto ad individui con l'accoppiata Val-Val, costoro migliorano le loro prestazioni al Wisconsin Card Sorting Task (un test di flessibilità cognitiva che attiva la parte dorsolaterale della corteccia prefrontale) e mostrano una maggiore efficienza nella funzione corticale prefrontale, come testimoniato e misurato da un aumento regionale del flusso sanguigno cerebrale nel lobo frontale inferiore (Mattay et al. 2003). Differentemente, l'amfetamina in acuto non ha prodotto questi stessi vantaggi in individui che geneticamente presentano appaiate la Val-Met o Met-Met.

È interessante notare che l'associazione Val-Val è anche associata ad una maggiore impulsività, una caratteristica associata alla dipendenza (Boettiger et al., 2007).

I fumatori con la combinazione Val-Val sono risultati inoltre più sensibili agli effetti distruttivi dell'astinenza da nicotina sulla memoria di lavoro e mostrano una maggiore risposta cognitiva al tabacco (Loughead et al., 2009). Questi risultati sono importanti non solo perché dimostrano un legame tra gli effetti delle droghe d'abuso sulle funzioni cognitive e i tratti comportamentali associati alla tossicodipendenza, ma anche perché forniscono esempi di come il genotipo contribuisca allo sviluppo di un fenotipo dipendente.

IMPLICAZIONI CLINICHE

La letteratura qui recensita evidenzia l'importanza, quando si trattano pazienti per la loro dipendenza, di considerare la funzione cognitiva passata e presente; i cambiamenti conseguenti all'uso di droghe potrebbero indirizzare i pazienti verso risposte ed azioni che contribuiscono al ciclo della dipendenza.

I medici devono affrontare la sfida di aiutare i pazienti a padroneggiare strategie adatte a superare le forti associazioni che si ricompongono e che contribuiscono alla ricaduta quando tornano negli ambienti associati al loro precedente uso di sostanza.

In più, i deficit cognitivi possono ostacolare la capacità dei pazienti di trarre benefici dai colloqui di sostegno e potrebbero essere necessari molti più incontri e raccomandazioni per aiutare questi pazienti a solidificare le strategie atte a mantenere l'astinenza nella loro routine quotidiana.

La ricerca relativa ai cambiamenti cognitivi che accompagnano la dipendenza e i substrati neuronali dell'apprendimento è ancora agli inizi ma ha la potenzialità di rimodellare le opinioni su questa patologia. Ad esempio, una recente scoperta che ha generato entusiasmo nel campo della dipendenza è che i fumatori che hanno subito danni all'insula spesso perdono il loro desiderio di fumare (Naqvi et al., 2007). Secondo gli autori l'insula è coinvolta nel desiderio cosciente di fumare e le terapie che modulano la funzione di questa possono facilitare la cessazione dal fumo. Può anche essere che il danno all'insula possa avere uno stesso effetto nel desiderio di usare altre sostanze di abuso (per una rassegna Goldstein et al., 2009).

I disturbi cognitivi dell'ADHD sono simili a quelli osservabili nell'astinenza da nicotina

Per sviluppare nuove misure terapeutiche in grado di trattare la dipendenza e migliorare i deficit intellettivi che ne conseguono, è necessaria una maggiore comprensione di come le sostanze d'abuso inducano i cambiamenti nei processi cognitivi. Tuttavia questo è un problema complesso, giacché le diverse droghe sembrano alterare differentemente i processi cognitivi e la modalità di comunicazione tra le cellule. Anche tra gli utenti della stessa droga, l'impatto cognitivo potrà risultare diverso a seconda delle variazioni presenti nei fattori ambientali e genetici. Capire l'influenza del background genetico di un individuo sulla manifestazione dei sintomi è un punto critico per la ricerca futura; in questo modo si potrebbe mantenere la promessa di trattamenti più efficaci perché ritagliati sul genotipo dell'individuo.

La comprensione infine di come l'esposizione prenatale alle droghe induca cambiamenti nello sviluppo neuronale dovrebbe avere una priorità assoluta, in quanto l'esposizione prenatale aumenta la vulnerabilità della nuova generazione alla dipendenza e ad altri problemi.

BIBLIOGRAFIA

- Abel, T., et al., 1997. Genetic demonstration of a role for PKA in the late phase of LTP and in hippocampus-based long-term memory. *Cell* 88(5):615-626.
- Abel, T., and Lattal, K.M., 2001. Molecular mechanisms of memory acquisition, consolidation and retrieval. *Current Opinion in Neurobiology* 11(2):180-187.
- Abrous, D.N., et al., 2002. Nicotine self-administration impairs hippocampal plasticity. *Journal of Neuroscience* 22(9):3656-3662.
- Acuff-Smith, K.D., et al., 1996. Stage-specific effects of prenatal d-methamphetamine exposure on behavioral and eye development in rats. *Neurotoxicology and Teratology* 18(2):199-215.
- Aguilar, M.A.; Miñarro, J.; and Simón, V.M., 1998. Dose-dependent impairing effects of morphine on avoidance acquisition and performance in male mice. *Neurobiology of Learning and Memory* 69(2):92-105.
- Argilli, E., et al., 2008. Mechanism and time course of cocaine-induced long-term potentiation in the ventral tegmental area. *Journal of Neuroscience* 28(37):9092-9100.
- Bardo, M.T., and Bevins, R.A., 2000. Conditioned place preference: What does it add to our preclinical understanding of drug reward? *Psychopharmacology (Berl)* 153(1):31-43.
- Beane, M., and Marrocco, R.T., 2004. Norepinephrine and acetylcholine mediation of the components of reflexive attention: Implications for attention deficit disorders. *Progress in Neurobiology* 74(3):167-181.
- Bell, S.L., et al., 1999. Smoking after nicotine deprivation enhances cognitive performance and decreases tobacco craving in drug abusers. *Nicotine & Tobacco Research* 1(1):45-52.
- Biederman, J., et al., 2008. Familial risk analyses of attention deficit hyperactivity disorder and substance use disorders. *American Journal of Psychiatry* 165(1):107-115.
- Blake, J., and Smith, A., 1997. Effects of smoking and smoking deprivation on the articulatory loop of working memory. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 12:259-264.
- Boettiger, C.A., et al., 2007. Immediate reward bias in humans: Fronto-parietal networks and a role for the catechol-O-methyltransferase 158(Val/Val) genotype. *Journal of Neuroscience* 27(52):14383-14391.
- Brown, S.A., et al., 2000. Neurocognitive functioning of adolescents: Effects of protracted alcohol use. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 24(2):164-171.
- Cahill, L., and McGaugh, J.L., 1998. Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory. *Trends in Neurosciences* 21(7):294-299.
- Carlson, G.; Wang, Y.; and Alger, B.E., 2002. Endocannabinoids facilitate the induction of LTP in the hippocampus. *Nature Neuroscience* 5(8):723-724.
- Centers for Disease Control and Prevention. Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASDs). Retrieved November 6, 2009 from www.cdc.gov/ncbddd/fas/fasask.htm.
- Chang, L., et al., 2004. Smaller subcortical volumes and cognitive deficits in children with prenatal methamphetamine exposure. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 132(2):95-106.
- Choi, W.S., et al., 1997. Cigarette smoking predicts development of depressive symptoms among U.S. adolescents. *Annals of Behavioral Medicine* 19(1):42-50.
- Cloak, C.C., et al., 2009. Lower diffusion in white matter of children with prenatal methamphetamine exposure. *Neurology* 72(24):2068-2075.
- Conners, C.K., et al., 1996. Nicotine and attention in adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Psychopharmacology Bulletin* 32(1):67-73.
- Counotte, D.S., et al., 2009. Long-lasting cognitive deficits resulting from adolescent nicotine exposure in rats. *Neuropsychopharmacology* 34(2):299-306.
- Dalley, J.W., et al., 2005. Cognitive sequelae of intravenous amphetamine self-administration in rats: Evidence for selective effects on attentional performance. *Neuropsychopharmacology* 30(3):525-537.
- Davis, J.A., et al., 2005. Withdrawal from chronic nicotine administration impairs contextual fear conditioning in C57BL/6 mice. *Journal of Neuroscience* 25(38):8708-8713.
- Del, O.N., et al., 2007. Cocaine self-administration improves performance in a highly demanding water maze task. *Psychopharmacology (Berl)* 195(1):19-25.
- Delanoy, R.L.; Tucci, D.L.; and Gold, P.E., 1983. Amphetamine effects on long term potentiation in dentate granule cells. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 18(1):137-139.
- Devonshire, I.M.; Mayhew, J.E.; and Overton, P.G., 2007. Cocaine preferentially enhances sensory processing in the upper layers of the primary sensory cortex. *Neuroscience* 146(2):841-851.
- Dopheide, J.A., and Pliszka, S.R., 2009. Attention-deficit-hyperactivity disorder: An update. *Pharmacotherapy* 29(6):656-679.
- Dwyer, J.B.; Broide, R.S.; and Leslie, F.M., 2008. Nicotine and brain development. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews* 84(1):30-44.
- Eichenbaum, H., 2000. A cortical-hippocampal system for declarative memory. *Nature Reviews Neuroscience* 1(1):41-50.
- Elkins, I.J.; McGue, M.; and Iacono, W.G., 2007. Prospective effects of attention-deficit/hyperactivity disorder, conduct disorder, and sex on adolescent substance use and abuse. *Archives of General Psychiatry* 64(10):1145-1152.
- Feltenstein, M.W., and See, R.E., 2008. The neurocircuitry of addiction: An overview. *British Journal of Pharmacology* 154(2):261-274.

- Fergusson, D.M.; Woodward, L.J.; and Horwood, L.J., 1998. Maternal smoking during pregnancy and psychiatric adjustment in late adolescence. *Archives of General Psychiatry* 55(8):721-727.
- Franklin, T.R., et al., 2007. Limbic activation to cigarette smoking cues independent of nicotine withdrawal: A perfusion fMRI study. *Neuropsychopharmacology* 32(11):2301-2309.
- Fried, P.A.; Watkinson, B.; and Gray, R., 2003. Differential effects on cognitive functioning in 13- to 16-year-olds prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicology and Teratology* 25(4):427-436.
- Fried, P.A.; Watkinson, B.; and Gray, R., 2006. Neurocognitive consequences of cigarette smoking in young adults—a comparison with pre-drug performance. *Neurotoxicology and Teratology* 28(4):517-525.
- Friswell, J., et al., 2008. Acute effects of opioids on memory functions of healthy men and women. *Psychopharmacology (Berl)* 198(2):243-250.
- Galéra, C., et al., 2008. Hyperactivity-inattention symptoms in childhood and substance use in adolescence: The youth GAZEL cohort. *Drug and Alcohol Dependence* 94(1-3):30-37.
- Goff, D.C.; Henderson, D.C.; and Amico, E., 1992. Cigarette smoking in schizophrenia: Relationship to psychopathology and medication side effects. *American Journal of Psychiatry* 149(9):1189-1194.
- Goldstein, R.Z., et al., 2009. The neurocircuitry of impaired insight in drug addiction. *Trends in Cognitive Sciences* 13(9):372-380.
- Gulick, D., and Gould, T.J., 2007. Acute ethanol has biphasic effects on short- and long-term memory in both foreground and background contextual fear conditioning in C57BL/6 mice.
- Alcoholism: Clinical and Experimental Research 31(9):1528-1537.
- Hamilton, B.E., et al., 2007. Annual summary of vital statistics: 2005. *Pediatrics* 119(2):345-360.
- Hernández, L.L.; Valentine, J.D.; and Powell, D.A., 1986. Ethanol enhancement of Pavlovian conditioning. *Behavioral Neuroscience* 100(4):494-503.
- Hughes, J.R., et al., 1986. Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. *American Journal of Psychiatry* 143(8):993-997.
- Hughes, J.R.; Keenan, R.M.; and Yellin, A., 1989. Effect of tobacco withdrawal on sustained attention. *Addictive Behaviors* 14(5):577-580.
- Hyman, S.E., 2005. Addiction: A disease of learning and memory. *American Journal of Psychiatry* 162(8):1414-1422.
- Iñiguez, S.D., et al., 2009. Nicotine exposure during adolescence induces a depression-like state in adulthood. *Neuropsychopharmacology* 34(6):1609-16
- Jacobsen, L.K., et al., 2005. Effects of smoking and smoking abstinence on cognition in adolescent tobacco smokers. *Biological Psychiatry* 57(1):56-66.
- Jacobsen, L.K., et al., 2006. Visuospatial memory deficits emerging during nicotine withdrawal in adolescents with prenatal exposure to active maternal smoking. *Neuropsychopharmacology* 31(7):1550-1561.
- Jacobsen, L.K., et al., 2007. Prenatal and adolescent exposure to tobacco smoke modulates the development of white matter microstructure. *Journal of Neuroscience* 27(49):13491-13498.
- Jones, S., and Bonci, A., 2005. Synaptic plasticity and drug addiction. *Current Opinion in Pharmacology* 5(1):20-25.
- Kalivas, P.W., and Volkow, N.D., 2005. The neural basis of addiction: A pathology of motivation and choice. *American Journal of Psychiatry* 162(8):1403-1413.
- Kelley, A.E., 2004. Memory and addiction: Shared neural circuitry and molecular mechanisms. *Neuron* 44(1):161-179.
- Kelley, B.J., et al., 2005. Cognitive impairment in acute cocaine withdrawal. *Cognitive and Behavioral Neurology* 18(2):108-112.
- Kelly, C., and McCreadie, R.G., 1999. Smoking habits, current symptoms, and premorbid characteristics of schizophrenic patients in Nithsdale, Scotland. *American Journal of Psychiatry* 156(11):1751-1757.
- Kenney, J.W., and Gould, T.J., 2008. Modulation of hippocampus-dependent learning and synaptic plasticity by nicotine. *Molecular Neurobiology* 38(1):101-121.
- Khuder, S.A.; Dayal, H.H.; and Mutgi, A.B., 1999. Age at smoking onset and its effect on smoking cessation. *Addictive Behaviors* 24(5):673-677.
- Kollins, S.H., 2008. ADHD, substance use disorders, and psychostimulant treatment: Current literature and treatment guidelines. *Journal of Attention Disorders* 12(2):115-125.
- Kombian, S.B., and Malenka, R.C., 1994. Simultaneous LTP of non-NMDA- and LTD of NMDA-receptor-mediated responses in the nucleus accumbens. *Nature* 368(6468):242-246.
- Lambert, N.M., and Hartsough, C.S., 1998. Prospective study of tobacco smoking and substance dependencies among samples of ADHD and non-ADHD participants. *Journal of Learning Disabilities* 31(6):533-544.
- Le Moal, M., and Koob, G.F., 2007. Drug addiction: Pathways to the disease and pathophysiological perspectives. *European Neuropsychopharmacology* 17(6-7):377-393.
- Leonard, S., et al., 2001. Smoking and mental illness. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 70(4):561-570.
- Loughead, J., et al., 2009. Effect of abstinence challenge on brain function and cognition in smokers differs by COMT genotype. *Molecular Psychiatry* 14(8):820-826.
- Lyvers, M., and Yakimoff, M., 2003. Neuropsychological correlates of opioid dependence and withdrawal. *Addictive Behaviors* 28(3):605-611.
- Maren, S., 2005. Synaptic mechanisms of associative memory in the amygdala. *Neuron* 47(6):783-786.
- Mattay, V.S., 1996. Dextroamphetamine enhances "neural network-specific" physiological signals: A positron-emission tomography rCBF study. *Journal of Neuroscience* 16(15):4816-4822.
- Mattay, V.S., et al., 2003. Catechol O-methyltransferase val158-met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100(10):6186-6191.

McEvoy, J.P., et al., 1995. Haloperidol increases smoking in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 119(1):124-126.

McEvoy, J.P.; Freudenreich, O.; and Wilson, W.H., 1999. Smoking and therapeutic response to clozapine in patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry* 46:125-129.

Mendrek, A., et al., 2006. Working memory in cigarette smokers: Comparison to non-smokers and effects of abstinence. *Addictive Behaviors* 31(5):833-844.

Miller, C., and Marshall, J.F., 2005. Molecular substrates for retrieval and reconsolidation of cocaine-associated contextual memory. *Neuron* 47(6):873-884.

Molina, B.S., and Pelham, W.E., Jr., 2003. Childhood predictors of adolescent substance use in a longitudinal study of children with ADHD. *Journal of Abnormal Psychology* 112(3):497-507.

Moriyama, Y., et al., 2006. Family history of alcoholism and cognitive recovery in subacute withdrawal. *Psychiatry and Clinical Neuroscience* 60(1):85-89.

Naqvi, N.H., et al., 2007. Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking. *Science* 315(5811):531-534.

Nooyens, A.C.; van Gelder, B.M.; and Verschuren, W.M., 2008. Smoking and cognitive decline among middle-aged men and women: The Doetinchem Cohort Study. *American Journal of Public Health* 98(12):2244-2250.

Nugent, F.S., and Kauer, J.A., 2008. LTP of GABAergic synapses in the ventral tegmental area and beyond. *Journal of Physiology Online* 586(6):1487-1493.

Ornstein, T.J., et al., 2000. Profiles of cognitive dysfunction in chronic amphetamine and heroin abusers. *Neuropsychopharmacology* 23(2):113-126.

O'Shea, M.; McGregor, I.S.; and Mallet, P.E., 2006. Repeated cannabinoid exposure during perinatal, adolescent or early adult ages produces similar longlasting deficits in object recognition and reduced social interaction in rats. *Journal of Psychopharmacology* 20(5):611-621.

Otani, S., et al., 2003. Dopaminergic modulation of long-term synaptic plasticity in rat prefrontal neurons. *Cerebral Cortex* 13(11):1251-1256.

Patterson, F., et al., 2010. Working memory deficits predict short-term smoking resumption following brief abstinence. *Drug and Alcohol Dependence* 106(1):61-64.

Pauly, J.R., and Slotkin, T.A., 2008. Maternal tobacco smoking, nicotine replacement and neurobehavioural development. *Acta Paediatrica* 97(10):1331-1337.

Penfield, W., and Milner, B., 1958. Memory deficit produced by bilateral lesions in the hippocampal zone. *AMA Archives of Neurology and Psychiatry* 79(5):475-497.

Piper, B.J., and Meyer, J.S., 2004. Memory deficit and reduced anxiety in young adult rats given repeated intermittent MDMA treatment during the periadolescent period. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 79(4):723-731.

Pomerleau, C.S., et al., 2003. Smoking patterns and abstinence effects in smokers with no ADHD, childhood ADHD, and adult ADHD symptomatology. *Addictive Behaviors* 28(6):1149-1157.

Pope, H.G., Jr.; Gruber, A.J.; and Yurgelun-Todd, D., 2001. Residual neuropsychologic effects of cannabis. *Current Psychiatry Reports* 3(6):507-512.

Pulsifer, M.B., et al., 2008. Prenatal drug exposure: Effects on cognitive functioning at 5 years of age. *Clinical Pediatrics* 47(1):58-65.

Raybuck, J.D., and Gould, T.J., 2009. Nicotine withdrawal-induced deficits in trace fear conditioning in C57BL/6 mice—a role for high-affinity beta2 subunit-containing nicotinic acetylcholine receptors. *European Journal of Neuroscience* 29(2):377-387.

Regier, D.A., et al., 1990. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 264(19):2511-2518.

Richards, M., et al., 2003. Cigarette smoking and cognitive decline in midlife: Evidence from a prospective birth cohort study. *American Journal of Public Health* 93(6):994-998.

Richardson, G.A., et al., 2002. Prenatal alcohol and marijuana exposure: Effects on neuropsychological outcomes at 10 years. *Neurotoxicology and Teratology* 24(3):309-320.

Robinson, T.E., and Berridge, K.C., 2000. The psychology and neurobiology of addiction: An incentive-sensitization view. *Addiction* 95 Suppl 2:S91-117.

Rogers, R.D., et al., 1999. Dissociable deficits in the decision-making cognition of chronic amphetamine abusers, opiate abusers, patients with focal damage to prefrontal cortex, and tryptophan-depleted normal volunteers: Evidence for monoaminergic mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 20(4):322-339.

Rukstalis, M., et al., 2005. Increases in hyperactive-impulsive symptoms predict relapse among smokers in nicotine replacement therapy. *Journal of Substance Abuse Treatment* 28(4):297-304.

Ryback, R.S., 1971. The continuum and specificity of the effects of alcohol on memory. A review. *Quarterly Journal of Studies on Alcohol* 32(4):995-1016.

See, R.E., 2005. Neural substrates of cocaine-cue associations that trigger relapse. *European Journal of Pharmacology* 526(1-3):140-146.

Semenova, S.; Stolerman, I.P.; and Markou, A., 2007. Chronic nicotine administration improves attention while nicotine withdrawal induces performance deficits in the 5-choice serial reaction time task in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 87(3):360-368.

Setlow, B., 1997. The nucleus accumbens and learning and memory. *Journal of Neuroscience Research* 49(5):515-521.

Slamberová, R., et al., 2005. Learning in the Place navigation task, not the New-learning task, is altered by prenatal methamphetamine exposure. *Developmental Brain Research* 157:217-219.

- Slotkin, T.A., et al., 2008. Adolescent nicotine administration changes the responses to nicotine given subsequently in adulthood: Adenylyl cyclase cell signaling in brain regions during nicotine administration and withdrawal, and lasting effects. *Brain Research Bulletin* 76(5):522-530.
- Solowij, N., et al., 2002. Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA* 287(9):1123-1131.
- Stiglick, A., and Kalant, H., 1982. Learning impairment in the radial-arm maze following prolonged cannabis treatment in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 77(2):117-123.
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA), 2007. Results from the 2006 National Survey on Drug Use and Health: National Findings. DHHS Pub. No. SMA 07-4343. Rockville, MD: SAMHSA. Available at: www.oas.samhsa.gov/NSDUH/2k6NSDUH/2k6results.cfm#8.1.3.
- Sullivan, J.M., 2000. Cellular and molecular mechanisms underlying learning and memory impairments produced by cannabinoids. *Learning & Memory* 7(3):132-139.
- Swan, G.E., and Lessov-Schlaggar, C.N., 2007. The effects of tobacco smoke and nicotine on cognition and the brain. *Neuropsychology Review* 17(3):259-273.
- Tang, Y.L., et al., 2007. Comorbid psychiatric diagnoses and their association with cocaine-induced psychosis in cocaine-dependent subjects. *American Journal on Addictions* 16(5):343-351.
- Thomas, A.J., and O'Brien, J.T., 2008. Depression and cognition in older adults. *Current Opinion in Psychiatry* 21(1):8-13.
- Thomasius, R., et al., 2006. Mood, cognition and serotonin transporter availability in current and former ecstasy (MDMA) users: The longitudinal perspective. *Journal of Psychopharmacology* 20(2):211-225.
- Toro, R., et al., 2008. Prenatal exposure to maternal cigarette smoking and the adolescent cerebral cortex. *Neuropsychopharmacology* 33(5):1019-1027.
- Vaglenova, J., et al., 2008. Long-lasting teratogenic effects of nicotine on cognition: Gender specificity and role of AMPA receptor function. *Neurobiology of Learning and Memory* 90(3):527-536.
- van Duijn, C.M., and Hofman, A., 1991. Relation between nicotine intake and Alzheimer's disease. *BMJ* 302(6791):1491-1494.
- Verdejo-García, A., and Pérez-García, M., 2007. Profile of executive deficits in cocaine and heroin polysubstance users: Common and differential effects on separate executive components. *Psychopharmacology (Berl)* 190(4):517-530.
- Volkow, N.D., et al., 2001. Loss of dopamine transporters in methamphetamine abusers recovers with protracted abstinence. *Journal of Neuroscience* 21(23):9414-9418.
- Volkow, N.D., et al., 2006. Cocaine cues and dopamine in dorsal striatum: Mechanism of craving in cocaine addiction. *Journal of Neuroscience* 26(24):6583-6588.
- Volkow, N.D., et al., 2009. Evaluating dopamine reward pathway in ADHD: Clinical implications. *JAMA* 302(10):1084-1091.
- Wang, G.J., et al., 2004. Partial recovery of brain metabolism in methamphetamine abusers after protracted abstinence. *American Journal of Psychiatry* 161(2):242-248.
- Yates, W.R., et al., 1998. Effect of fetal alcohol exposure on adult symptoms of nicotine, alcohol, and drug dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 22(4):914-920.
- Yin, H.H., et al., 2007. Ethanol reverses the direction of long-term synaptic plasticity in the dorsomedial striatum. *European Journal of Neuroscience* 25(11):3226-3232.
- Ziedonis, D.M., et al., 1994. Nicotine dependence and schizophrenia. *Hospital & Community Psychiatry* 45(3):204-206.

Addiction and Cognition

*Addiction Science & Clinical Practice, 4
December 2010, NIDA*