



## LA RICERCA SUI DISTURBI DA USO DI SOSTANZE: ASPETTI METODOLOGICI

Gilberto Gerra <sup>1)</sup>, Amir Zaimovic <sup>2)</sup>

*Centro Studi Farmacotossicodipendenze e Disturbi del Comportamento - AUSL Parma*

### PREMESSE

La possibilità di studiare nell'uomo gli effetti delle sostanze psicoattive sul cervello, le relative conseguenze sul comportamento, e in particolare l'instaurarsi di una relazione di dipendenza, si è molto ampliata nel tempo attuale con la messa a punto di strumenti metodologici specifici e articolati. La farmacologia comportamentale offre strategie sempre più sofisticate per la valutazione del "reward" che sostiene la motivazione a reiterare il comportamento tossicomane, per la misurazione del craving, e cioè del desiderio impulsivo verso le droghe, e per la valutazione dei diversi aspetti dell'astinenza.

### LA RICERCA

Le tecniche di somministrazione delle sostanze psicoattive da abuso, in particolare di quelle illegali, in laboratorio umano, e di auto-somministrazione (Fischman and Johanson et al., 1988), devono essere utilizzate per motivi etici in soggetti già consumatori e che dichiarino di essere "non treatment seekers", cioè non interessati ad alcun tipo di trattamento: questo limita grandemente il significato delle evidenze ottenute, divenendo difficile distinguere tra elementi indotti dalle droghe precedentemente assunte, aspetti della personalità e del comportamento ed effetti della somministrazione sperimentale. D'altro canto sarebbe impensabile rischiare di indurre dipendenze in soggetti che non sono mai stati esposti alle droghe, o proporre di continuare ad assumere droghe in un setting sperimentale a chi si è rivolto a un centro di cura facendo richiesta di essere sottoposto a un trattamento per interrompere lo stato di dipendenza. Solo per le sostanze psicoattive prescrittibili, e le sostanze da abuso legali, è possibile realizzare la somministrazione in un ambito sperimentale in soggetti non consumatori abituali, e comunque con protocolli che prevedono l'esposizione acuta, incapace di per sé di indurre dipendenza.

Diversi progetti sperimentali testano i soggetti affetti da dipendenza, o i consumatori cronici, in una fase di somministrazione controllata in laboratorio umano, e in condizioni

residenziali, in modo da ridurre il più possibile tutti i fattori di variabilità riconducibili alle diverse concentrazioni delle sostanze presenti nelle droghe di strada, ai fattori connessi con l'ambiente e con le relazioni interpersonali, agli eventi stressanti della vita (Haney et al., 2001). Anche l'astinenza controllata è una condizione di osservazione sperimentale privilegiata, che consente di valutare le variazioni psicobiologiche a distanza differenziata dall'interruzione dell'assunzione delle sostanze d'abuso. È noto, ad esempio, come lo stato di iperattività del sistema del glutammato (recettori NMDA) si verifichi acutamente dopo la sospensione dell'assunzione di alcool: tale quadro corrisponde alla sintomatologia astinenziale sul piano clinico ed è evidente nei primi giorni dopo l'interruzione della sostanza (Rossetti et al., 1999).

Un'importante strategia di valutazione del rapporto di dipendenza, che può essere considerata l'esito di un apprendimento associativo anormale (Di Chiara et al., 1999), consiste nell'esposizione del soggetto umano a stimoli sensoriali droga-correlati (cue): il soggetto non è ancora messo a contatto con la droga in sé, né esposto agli effetti farmacologici della stessa, ma a stimoli visivi, audio-visivi, tattili, olfattivi o a carattere mnemonico (brevi storie) che richiamano la droga o l'alcool con un'associazione condizionata (Collins and Brandon, 2002). Tale esposizione, non alle droghe, ma a stimoli "trigger" capaci di richiamarne potentemente la memoria, ha già la capacità di attivare le aree del cervello deputate al desiderio e alla fruizione delle gratificazioni (amigdala estesa) e di indurre una condizione di arousal neuro-fisiologico che può essere misurato con varie metodologie.

In primo luogo si possono verificare nell'uomo i livelli di craving in risposta all'esposizione ai cue, ma anche lo stato di arousal emozionale, i livelli di piacevolezza e gli stati d'ansia condizionati dalle immagini droga-correlate o dal pensiero delle sostanze (Franken et al., 2000; Robbins et al., 2000; Weinstein et al., 1998). Possono essere studiate inoltre le reazioni fisiologiche, le risposte ormonali e neuroendocrine e oggi anche i cambiamenti del cervello evidenziabili con tecniche di brain imaging (flussi cerebrali, metabolismo, alterazioni di specifici componenti delle vie neuroendocrine) a seguito dell'esposizione ai cue.

Tali valutazioni possono essere attuate, ovviamente, in risposta non solo a stimoli droga-correlati, ma anche a dosi minime iniziali delle sostanze da abuso, o a condizioni di stress: si ipotizza che il reinstaurarsi del legame addittivo, cioè del condizionamento che mantiene la dipendenza dopo un periodo di astensione, possa seguire vie differenziate, nelle quali prevale ora l'esposizione alle droghe, ora a stimoli e relazioni droga-correlati, in altri casi all'intensificarsi dei fattori stressanti. Notevoli riscontri nell'animale da esperimento sono stati individuati riguardo a possibili differenti strade che conducono alla ricaduta (Stewart, 2000). Anche nell'uomo la ricerca in questo settore presenta nuove evidenze sul meccanismo del condizionamento e sulla sua difficile estinzione (Due et al., 2002; Bonson et al., 2002; Coffey et al., 2002).

Sempre nel campo della farmacologia comportamentale l'auto-somministrazione delle sostanze viene messa a confronto con incentivi monetari o comunque con elementi gratificanti in grado di misurare il peso della gratificazione indotto dalle sostanze, in differenti condizioni, anche in relazione al pretrattamento con farmaci anti-addittivi. Questa condizione di free-choice tra denaro e droga è un modello ampiamente utilizzato in laboratorio umano e potrebbe essere sviluppato per una lettura più approfondita del rapporto con la sostanza nelle diverse tipologie di pazienti, e durante le interferenze sulla biochimica cerebrale indotta da trattamenti farmacologici selettivi (Powell et al., 2002; Haney et al., 1997).

Tecniche con incentivi che si possono ottenere alla fine della esecuzione di un compito nell'ambito di un setting sperimentale permettono di misurare nell'uomo la capacità di rimandare la fruizione delle gratificazioni, e cioè il controllo degli impulsi. L'incapacità di reggere la frustrazione dell'attesa, e di investire risorse personali in progetti che non producono risultati "immediati", viene dimostrata in laboratorio umano con una riduzione dei tempi per la fruizione delle gratificazioni ("reward delay discount") (Kyrby et al., 1999): tale condizione è stata definita da alcuni Autori "marker di tossicodipendenza" essendo estremamente comune a verificarsi nei soggetti affetti da disturbo da uso di sostanze, anche in condizioni drug-free (Petty, 2001).

L'induzione di aggressività in laboratorio nell'uomo permette di verificare l'azione delle droghe in questo importante settore: il comportamento aggressivo può essere l'esito

dell'assunzione acuta delle droghe, o il frutto della protratta esposizione alle stesse, con la conseguente neurotossicità, ma può essere letto come uno dei fattori di rischio più significativi nella storia evolutiva del paziente, esprimendosi l'aggressività in diversi casi prima del contatto con le droghe. Una metodologia ben conosciuta, strutturata dall'università del Texas a Houston (Cherek et al., 1992), consente di indurre nel soggetto studiato uno stato di competizione con un avversario fittizio, percepito come reale nel setting sperimentale. Diversi eventi di provocazione nel corso delle varie sessioni trasformano la competizione in vera e propria occasione di aggressività agita: il soggetto viene indotto a rispondere alle provocazioni sottraendo denaro all'avversario immaginario. Il gruppo di Houston ha variamente impiegato questa tecnica per misurare gli esiti dell'assunzione dei cannabinoidi e dell'alcool sul comportamento aggressivo (Cherek et al., 1992; Kelly and Cherek, 1993). Nostri studi hanno utilizzato tale metodologia nella popolazione a rischio per l'alcoolismo, nei soggetti trattati con metadone e negli eroinomani drug-free durante il trattamento residenziale (Gerra et al., 1999; Gerra et al., 2001). Il metodo di Cherek ottiene sia una valutazione riguardo all'aggressività polarizzata in senso produttivo e positivo, sia a quella diretta verso la conflittualità.

Utilizzando un modello misto di stress psicologico in laboratorio umano si possono mettere in evidenza le alterazioni della risposta comportamentale allo stress nei soggetti affetti da disturbo da uso di sostanze. I consumatori di ecstasy mostrano ad esempio risposte psicobiologiche allo stress sperimentale differenti dai soggetti normali (Gerra et al., 2001). In questo protocollo sperimentale, tre tipologie di stress vengono impiegate nella stessa sessione, viscerale, cognitivo e sociale, in modo da ottenere una forma omogenea e ben bilanciata di stimoli stressanti.

Rispetto a una generica valutazione della risposta allo stress, alcune metodologie di laboratorio umano consentono di approfondire elementi che riguardano la valenza emozionale: tecniche con stimoli piacevoli, spiacevoli e neutri (Baldaro et al., 1996; Baldaro et al., 2001) possono venir impiegate per analizzare la reattività emozionale dei tossicodipendenti: forme di anedonia, con scarsa reattività emozionale, o di alexitimia, con difficoltà nella elaborazione delle emozioni, sono state descritte nelle dipendenze da sostanze e possono essere studiate in laboratorio umano in un setting che tende a ridurre le variabili ambientali (Gerra et al., in press).

Tutte le forme di approccio comportamentale e dinamico per lo studio del rapporto con le droghe nell'uomo possono accompagnarsi con indagini psicometriche di tratto e di stato che consentono di investigare in modo ancor più estensivo le relazioni tra personalità e dipendenza, o tra sostanze da abuso e specifiche reazioni comportamentali. Ad esempio, una risposta aggressiva ad un test comportamentale può essere correlata in modo dose-dipendente al farmaco psico-attivo o all'esposizione alla sostanza da abuso, ma potrebbe dipendere, al contrario, dai tratti di personalità rilevabili con l'inquadramento clinico e le misure psicometriche (Gerra et al., 2001a; Gerra et al., 2001b). Scale di valutazione per le condizioni psichiche del momento sono invece volte a valutare non gli elementi di tratto ma di stato, quali l'ansia, l'arousal emozionale, la piacevolezza, l'umore.

La valutazione di indici fisiologici quali le misure cardiovascolari, la permeabilità cutanea, l'inibizione delle risposte oculomotorie, nonché dei dosaggi neuroendocrini, possono a loro volta essere affiancate alle prove dinamiche di farmacologia comportamentale, aprendo la strada ad affascinanti prospettive transdisciplinari e ad un approccio unitario alla comprensione del fenomeno della dipendenza. Le principali monoamine cerebrali, l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, i peptidi oppioidi sono a questo proposito gli elementi neuroendocrini più studiati in comparazione con l'assunzione di sostanze, lo stress e l'aggressività (Akbarian et al., 2002.; Schlusman et al., 2002; Kreek et al., 2000).

Ancora più complete le ricerche che valutano la risposta gratificante indotta dalle sostanze in un setting sperimentale, in relazione alla diagnosi psichiatrica che, come comorbidità, può accompagnarsi al disturbo additivo: recenti studi dimostrano ad esempio una diversa sensibilità ai derivati anfetaminici nei soggetti depressi, i quali sarebbero affetti da una ipofunzione del sistema della gratificazione, capace forse di condizionare un legame di automedicazione con gli stimolanti (Tramblay et al., 2002).

Da ultimo occorre ricordare come gli studi sulle dipendenze da sostanze debbano tener

conto, sempre maggiormente, degli aspetti evolutivi e della multifattorialità di tali disturbi.

In questo senso gli studi prospettici, ancora non sufficientemente attuati in Europa, forniscono elementi sui fattori di rischio e sui fattori di protezione (resilience) che possono contribuire a identificare quelle concatenazioni etiopatogenetiche, senza le quali è difficile comprendere la natura di disturbo, o di malattia, della tossicodipendenza. Anche la valutazione attraverso gli studi prospettici ottiene dati che aiutano a spiegare condizioni specifiche di vulnerabilità e differenze individuali nella risposta alle droghe (Rapport et al., 2002; Poikolainen, 2002). Lo stesso si può dire degli studi sulle famiglie, che verificano non solo la storia del disturbo attraverso le generazioni, ma l'incidenza del disturbo addittivo e dei disturbi psichiatrici in comorbidità all'interno dei nuclei familiari (Simkin et al., 2002; Brook et al., 2000).

L'approccio genetico allo studio della vulnerabilità per le dipendenze da sostanze offre nuove prospettive, sia per ciò che concerne alterazioni della biochimica cerebrale geneticamente codificate e capaci di favorire un particolare assetto temperamentale o l'insorgere di disturbi del comportamento (Comings and Blum, 2000; Blum et al., 1996; Noble and Blum, 1993), sia per le interferenze che le droghe sono capaci di indurre sulla espressione genica (Zhang et al., 2002).

In conclusione, quello cui ci si trova di fronte nelle metodologie di studio delle dipendenze da sostanze psicoattive, è un panorama ricco ed estremamente affascinante, in cui gli elementi di psicodiagnostica, di dinamica comportamentale, gli aspetti neurofarmacologici e psicologici, la storia del soggetto e le caratteristiche individuali, convergono a disegnare nuovi scenari, non limitati alla ricerca sui disturbi da uso di sostanze, ma estesi ad ampliare le conoscenze sul cervello, sulla persona, sul suo comportamento e le sue reazioni all'ambiente.

## BIBLIOGRAFIA

- Akbadian S, Rios M, Liu RJ, Gold SJ, Fong HF, Zeiler S, Coppola V, Tessarollo L, Jones KR, Nestler EJ, Aghajanian GK, Jaenisch R. Brain-derived neurotrophic factor is essential for opiate-induced plasticity of noradrenergic neurons. *J Neurosci.* 2002 May 15;22(10):4153-62.
- Baldaro B, Battacchi MW, Codispoti M, Tuozi G, Trombini G, Bolzani R, Palomba D. Percept Mot Skills 1996 Jun;82(3 Pt 2):1243-50 Modifications of electrogastrographic activity during the viewing of brief film sequences. *Percept Mot Skills* 1996 Jun;82(3 Pt 2):1243-50.
- Baldaro B, Mazzetti M, Codispoti M, Tuozi G, Bolzani R, Trombini G. Autonomic reactivity during viewing of an unpleasant film. *Percept Mot Skills* 2001 Dec;93(3):797-805.
- Blum K, Braverman ER, Wood RC, Gill J, Li C, Chen TJ, Taub M, Montgomery AR, Sheridan PJ, Cull JG. Increased prevalence of the Taq I A1 allele of the dopamine receptor gene (DRD2) in obesity with comorbid substance use disorder: a preliminary report. *Pharmacogenetics.* 1996 Aug;6(4):297-305.
- Bonson KR, Grant SJ, Contoreggi CS, Links JM, Metcalfe J, Weyl HL, Kurian V, Ernst M, London ED. Neural systems and cue-induced cocaine craving. *Neuropsychopharmacology* 2002 Mar;26(3):376-86.
- Brook DW, Brook JS, Richter L, Masci JR, Roberto J. Needle sharing: a longitudinal study of female injection drug users. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2000 May;26(2):263-81.
- Cherek DR, Spiga R, Egli M. Effects of response requirement and alcohol on human aggressive responding. *J Exp Anal Behav* 1992 Nov;58(3):577-87.
- Coffey SF, Saladin ME, Drobos DJ, Brady KT, Dansky BS, Kilpatrick DG. Trauma and substance cue reactivity in individuals with comorbid posttraumatic stress disorder and cocaine or alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend* 2002 Jan 1; 65 (2): 115-27.
- Collins BN, Brandon TH. Effects of extinction context and retrieval cues on alcohol cue reactivity among nonalcoholic drinkers. *J Consult Clin Psychol.* 2002 Apr;70(2):390-7.
- Comings DE, Blum K. Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. *Prog Brain Res.* 2000;126:325-41.
- Di Chiara G, Tanda G, Bassareo V, Pontieri F, Acquas E, Fenu S, Cadoni C, Carboni E. Drug addiction as a disorder of associative learning. Role of nucleus accumbens shell/extended amygdala dopamine. *Ann N Y Acad Sci.* 1999 Jun 29;877:461-85.
- Due DL, Huettel SA, Hall WG, Rubin DC Activation in mesolimbic and visuospatial neural circuits elicited by smoking cues: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Am J Psychiatry* 2002 Jun; 159 (6):954-60.
- Fischman MW, Johanson CE. Ethical and practical issues involved in behavioral pharmacology research that administers drugs of abuse to human volunteers. *Behav Pharmacol* 1998 Nov;9(7):479-98.

- Franken IH, Kroon LY, Wiers RW, Jansen A. Selective cognitive processing of drug cues in heroin dependence. *J Psychopharmacol*. 2000;14(4):395-400.
- Gerra G, Baldaro B, Zaimovic A, Moi G, Bussandri M, Raggi MA, Brambilla F. Neuroendocrine responses to experimentally-induced emotions among abstinent opioid dependent subjects. *Drug and Alcohol Dependence*, in press.
- Gerra G, Zaimovic A, Ampollini R, Giusti F, Delsignore R, Raggi MA, Laviola G, Macchia T, Brambilla F. Experimentally induced aggressive behavior in subjects with 3,4-methylenedioxy-methamphetamine ("Ecstasy") use history: psychobiological correlates. *J Subst Abuse* 2001;13(4):471-91.
- Gerra G, Zaimovic A, Raggi MA, Giusti F, Delsignore R, Bertacca S, Brambilla F. Aggressive responding of male heroin addicts under methadone treatment: psychometric and neuroendocrine correlates. *Drug Alcohol Depend* 2001 Dec 1;65(1):85-95.
- Gerra G., Zaimovic A., Sartori R., Raggi M.A., Bocchi C., Zambelli U., Timpano M., Zanichelli B., Delsignore R., Brambilla F. Experimentally-induced aggressiveness in adult children of alcoholics (ACOAs): preliminary behavioral and neuroendocrine findings. *Journal of Studies on Alcohol* 1999, 60:776-783.
- Haney M, Comer SD, Foltin RW, Fischman MW Behavioral contingencies modulate alprazolam self-administration by humans. *Behav Pharmacol* 1997 Feb; 8 (1): 82-90
- Haney M, Ward AS, Gerra G, Foltin RW. Neuroendocrine effects of d-fenfluramine and bromocriptine following repeated smoked cocaine in humans. *Drug Alcohol Depend*. 2001 Sep 1;64(1):63-73.
- Kelly TH, Cherek DR The effects of alcohol on free-operant aggressive behavior. *J Stud Alcohol Suppl* 1993 Sep;11:40-52.
- Kirby KN, Petry NM, Bickel WK. Heroin addicts have higher discount rates for delayed rewards than non-drug-using controls. *J Exp Psychol Gen*. 1999 Mar;128(1):78-87.
- Kreek MJ. Methadone-related opioid agonist pharmacotherapy for heroin addiction. History, recent molecular and neurochemical research and future in mainstream medicine. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;909:186-216.
- Noble EP, Blum K. Alcoholism and the D2 dopamine receptor gene. *JAMA*. 1993 Oct 6;270(13):1547-8.
- Petry NM. Pathological gamblers, with and without substance use disorders, discount delayed rewards at high rates. *J Abnorm Psychol* 2001 Aug;110(3):482-7.
- Poikolainen K. Antecedents of substance use in adolescence. *Current Opinion in Psychiatry*, 15, 3, May 2002: 241-245.
- Powell J, Dawkins L, Davis RE. Smoking, reward responsiveness, and response inhibition: tests of an incentive motivational model. *Biol Psychiatry* 2002 Jan 15;51 (2): 151-63.
- Rapport MD, Randall R, Moffitt C. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and methylphenidate: a dose-response analysis and parent-child comparison of somatic complaints. *J Atten Disord* 2002 Jun;6(1):15-24.
- Robbins SJ, Ehrman RN, Childress AR, Cornish JW, O'Brien CP. Mood state and recent cocaine use are not associated with levels of cocaine cue reactivity. *Drug Alcohol Depend*. 2000 Apr 1;59(1):33-42.
- Rossetti ZL, Carboni S, Fadda F. Glutamate-induced increase of extracellular glutamate through N-methyl-D-aspartate receptors in ethanol withdrawal. *Neuroscience*. 1999;93(3):1135-40.
- Schlussman SD, Nyberg F, Kreek MJ. The effects of drug abuse on the stress responsive hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the dopaminergic and endogenous opioid systems. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2002;(412):121-4.
- Simkin DR. Adolescent substance use disorders and comorbidity. *Pediatr Clin North Am*. 2002 Apr;49(2):463-77. Review.
- Stewart J. Pathways to relapse: the neurobiology of drug- and stress-induced relapse to drug-taking. *J Psychiatry Neurosci* 2000 Mar;25(2):125-36.
- Tremblay LK, Naranjo CA, Cardenas L, Herrmann N, Busto UE. Probing brain reward system function in major depressive disorder: altered response to dextroamphetamine. *Arch Gen Psychiatry* 2002 May;59(5): 409-16.
- Weinstein A, Lingford-Hughes A, Martinez-Raga J, Marshall J. What makes alcohol-dependent individuals early in abstinence crave for alcohol: exposure to the drink, images of drinking, or remembrance of drinks past? *Alcohol Clin Exp Res*. 1998 Sep;22(6):1376-81.
- Zhang J, Zhang D, Xu M. Identification of chronic cocaine-induced gene expression through dopamine d1 receptors by using cDNA microarrays. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Jun;965:1-9.

