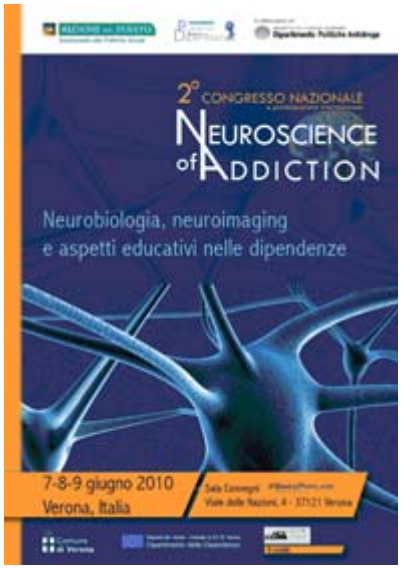
2° Congresso Nazionale "Neuroscience of Addiction" (7-9 Giugno 2010, Verona)



PROGRAMMA

8 GIUGNO 2010

SEZIONE 1: NEUROBIOLOGIA

La plasticità sinaptica nel sistema dopaminergico: le implicazioni terapeutiche - *Antonello Bonci*

La sinapsi nella dipendenza: meccanismi della plasticità strutturale nel nucleo accumbens - *Scott Russo*

Controllo della ricerca compulsiva di sostanze e comportamento edonico motivato da stimoli gratificanti naturali: meccanismi neurocomportamentali e nuovi trattamenti farmacologici per la dipendenza - *Friedbert Weiss*

L'uso di metodi cognitivi delle neuroscienze per interpretare la neurobiologia della dipendenza - *Charlotte Boettiger*

La stimolazione cerebrale nello studio e nel trattamento della dipendenza - *Abraham Zangen*

SESSIONE 2: NEUROIMMAGINE

Nuove frontiere dell'imaging con risonanza ad alto campo nella dipendenza: applicazioni cliniche e dati di Verona - *Franco Alessandrini, Giada Zoccatelli*

I recettori dopaminergici D3: quale possibile ruolo nella dipendenza? - *Isabelle Boileau*

Imaging funzionale e trasmissione dopaminergica nella dipendenza da cocaina - *Diana Martinez*

Imaging dei meccanismi di controllo che presiedono le scelte - *Ann Harvey*

Studi sulle dipendenze con risonanza magnetica funzionale: implicazioni per lo sviluppo dei trattamenti - *Marc N. Potenza*

9 GIUGNO 2010

SESSIONE 3: NEUROPSICOLOGIA DEL FUNZIONAMENTO

Introduzione alla neuropsicologia - *Daniela Mapelli*

Sviluppo cerebrale e droghe - *Francesco Bricolo*

Gli effetti neuropsicologici derivanti dall'uso cronico di marijuana negli adolescenti e nei giovani adulti - *Krista Lisdahl Medina*

Meccanismi psicologici e neurobiologici della ricaduta e vulnerabilità alla ricaduta: implicazioni per il trattamento - *Daina Economidou*

I test neuropsicologici e le dipendenze - *Franca Stablum*

La stimolazione transcranica magnetica: nuove prospettive di intervento - *Carlo Miniussi*

SESSIONE 4: NEUROSCIENZE ED EDUCAZIONE

Plasticità cerebrale e aspetti educativi - *Barbara Filippi*

L'esperienza del Child Development Center della University of California di Irvine: un modello di intervento scolastico per i bambini con deficit di attenzione, di apprendimento e problemi comportamentali - *Sabrina Schuck*

Interventi per la famiglia e per l'educazione dei genitori - *Angela Liang*

L'intervento sulle abilità sociali - *Nicola Byford*

Il modello del Child Development Center di Irvine: organizzazione e diffusione di informazioni basate sulla ricerca nei disturbi neurologici legati allo sviluppo - *Chiara M. Polzonetti*

Indicazioni educative pratiche per genitori e insegnanti: un approccio teorico pratico - *Lucia Rizzi*

Neuroscienze nelle Dipendenze: quali prospettive future e ricadute pratiche per i Dipartimenti delle Dipendenze - *Giovanni Serpelloni*

ABSTRACT

THE ADDICTED SYNAPSE: MECHANISMS OF SYNAPTIC AND STRUCTURAL PLASTICITY IN NUCLEUS ACCUMBENS

Scott J Russo

School and University Center of CUNY
Department of Neuroscience Mount Sinai
School of Medicine - New York, NY

Drug addiction is marked long-lasting changes in behavior that result from altered patterns of gene expression within limbic forebrain regions, such as the nucleus accumbens (NAc). These changes in gene transcription are coordinated by a complex series of histone modifications surrounding DNA that result in either repression or activation of gene expression. Recent evidence has identified a network of gene expression regulated by the transcription factor FosB, which alters the structure and function of NAc medium spiny neurons to control addiction-like behavior. This talk will include a discussion on recent advances in our understanding of chromatin regulation by cocaine, as well as the consequences on structural plasticity and its functional relevance in driving addiction-related behavior.

COMPULSIVE DRUG-SEEKING VERSUS HEDONIC BEHAVIOR MOTIVATED BY NATURAL REWARD: NEUROBEHAVIORAL MECHANISMS AND NOVEL ADDICTION TREATMENT TARGETS

Friedbert Weiss

Molecular and Integrative Neurosciences Department
The Scripps Research Institute (TSRI) - La Jolla, CA

Drug addiction is a chronically relapsing disorder characterized by compulsive drug seeking and use. A major factor contributing to the chronically relapsing and compulsive nature of addiction is the process of associative learning whereby environmental stimuli repeatedly paired with drug consumption acquire incentive-motivational value, evoking expectation of drug availability and memories of past drug euphoria. Conditioned responses to such stimuli can activate brain reward mechanisms and have been implicated both in maintaining ongoing drug use and eliciting drug desire during abstinence, precipitating relapse. Cue-induced drug seeking in animals resembles along several dimensions the compulsive character of addiction in humans.

This presentation will focus on chronic vulnerability to relapse – a pivotal aspect of the addiction process – with emphasis on neural substrates responsible for the distinctly compulsive nature of drug-seeking that contrasts with normal behavior elicited by stimuli conditioned to natural rewards that is essential for survival, adaptive behavioral functioning and "healthy" hedonic pursuits. At the phenomenological level, evidence will be presented showing that the motivating effects of drug-cues, as measured by conditioned reinstatement of reward seeking, are abnormally resistant to extinction, whereas the effects of stimuli conditioned to potent natural reward extinguish rapidly. Second, reinstatement by drug cues persists over months of abstinence. Even stimuli present during a single lifetime cocaine experience elicit drug seeking for up to one year, an effect not seen with stimuli conditioned to natural reward.

Understanding of the mechanisms that differentiate compulsive drug seeking from normal goal-directed behavior has critical implications for understanding the neurobiological basis of maladaptive incentive motivation leading to compulsive drug-seeking and the identification of effective treatment targets for craving and relapse prevention. At the mechanistic level, therefore, data will be presented that (1) implicate the hypothalamic orexin/hypocretin system as preferentially mediating drug vs. normal reward-seeking, (2) implicate metabotropic mGlu2/3 and mGlu5 receptors in conditioned drug-seeking, but with a distinctly more selective role of mGlu2/3 receptors in reinstatement by environmental stimuli conditioned to drugs vs. natural reward. However, (3) both receptors adapt with chronic cocaine and alcohol exposure such that the efficacy of pharmacological mGlu2/3 manipulation to interfere with drug seeking increases (associated with enhanced G-protein coupling), whereas manipulations of the mGlu5 receptor loose their efficacy. (4) An additional target with a selective mediation of drug seeking that emerged in these studies is the 1 receptor. (5) Lastly, it is possible that neuroadaptation associated with histories of previous drug use prevents "unlearning" of maladaptive, or learning of new adaptive behavior, and thereby conveys "compulsive" character to behavior motivated by other stimuli including cues conditioned to natural reward. Consistent with this hypothesis, our data reveal that rats with a previous cocaine history show greater resistance to extinction of responding for cues associated with potent natural reward. More importantly, these rats showed persistent reinstatement induced by cues conditioned to potent natural reward over repeated reinstatement tests, resembling that seen in "conventional" tests of drug-seeking, thus revealing a "switch" toward compulsive-like behavior associated with stimuli conditioned to natural reinforcers in previously drug-dependent rats. Overall the results advance current understanding of mechanisms regulating behavior directed at obtaining drugs of abuse vs. natural reinforcers. (Supported by DA07348, DA08467 AA018010, AA10531).

USING COGNITIVE NEUROSCIENCE METHODS TO INTERROGATE THE NEUROBIOLOGY OF ADDICTION

C.A. Boettiger

Department of Psychology Biomedical Research Imaging Center
University of North Carolina

While addictive disorders are among the most common neurobehavioral disorders, treatment options remain limited. This lack is due in part to our incomplete understanding of the neurobiological bases of these disorders. One approach to this issue is to investigate the neurobiology of intermediate phenotypes of addictive disorders that capture specific aspects of these diseases, but are less etiologically complex, and more amenable to biological investigation. One promising intermediate phenotype is immediate reward bias, i.e. the strong tendency to choose smaller, sooner rewards ("Now") over larger, delayed rewards ("Later"). This tendency can be measured and quantified in the laboratory and echoes the key characteristic of addiction: acting without regard for long-term consequences. Despite the clinical importance of such impulsive behavior, we know little about how it is promoted or curbed by the human brain. This issue was addressed in studies of individual selection bias in decisions between Now and Later. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) shows that during Now versus Later decisions, one's tendency to choose Now over Later is predicted by activity in specific brain areas. Activity in these areas differs based on alcohol use history, suggesting brain mechanisms for poor decisions in addiction. In addition to alcohol history, genetically predicted frontal dopamine levels predict both Now/Later preference and underlying brain activity; low frontal dopamine is associated with Now bias. We tested whether a medication indicated for treating alcoholism (Naltrexone) alters brain activity during decision-making in brain areas that predict individual immediate reward bias. Our results point to the possible importance of dopamine in regulating immediate reward bias. Neuromodulatory interventions that effectively reduce immediate reward bias hold therapeutic promise for addiction; thus, identifying ways to produce such changes and identifying the factors that influence individual response may be transformative steps in developing more effective addiction treatments.

BRAIN STIMULATION IN THE STUDY AND TREATMENT OF ADDICTION

Abraham Zangen

The Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel

Repeated drug administration induces neuroadaptations associated with abnormal dopaminergic activity in the brain reward system, resulting in altered cortical neurotransmission and excitability. Transcranial magnetic stimulation (TMS) can be used in human addicts to transiently stimulate or disrupt neural activity in specific cortical regions. TMS can also induce changes in cortical excitability and it is suggested that repeated stimulation can cause long lasting neuroadaptations. Therefore, TMS paradigms were used in some studies to assess the presence of altered cortical excitability associated with chronic drug consumption, while other studies have began to assess therapeutic potentials of repetitive TMS (rTMS). We have tested the neurochemical and behavioral effect of rTMS-like patterns of stimulation in animal models using implanted electrodes in specific brain regions and found that, depending on brain site and stimulation pattern, it is possible to reduce cocaine seeking behavior and glutamatergic alterations in the brain reward circuitry. We have also tested the effectiveness of rTMS over the prefrontal cortex in human addicts and confirmed the potential benefit of this approach. Currently we are testing the effectiveness of stimulation over the insular cortex in nicotine addicts, using a unique TMS coil that we have developed and preliminary data of this ongoing study will also be presented.

NUOVE FRONTIERE DELL'IMAGING CON RISONANZA MAGNETICA AD ALTO CAMPO NELLA DIPENDENZA: APPLICAZIONI CLINICHE E DATI DI VERONA

Franco Alessandrini

Dipartimento di Neurologia
Ospedale Civile Maggiore Borgo Trento - Verona

La Dipendenza da sostanze è una malattia riconosciuta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità e dalle società scientifiche. E' descritta nell'International Classification of Diseases (ICD) (http://www.who.int) e nel Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders.

Facendo seguito alle indicazioni del Programma Regionale delle Dipendenze, Regione Veneto (http://prd.dronet.org), alle linee d'indirizzo del Dipartimento Politiche Antidroga della Presidenza del Consiglio dei Ministri (http://www.politicheantidroga.it/) concordate con il Ministero della Salute, l'U.O. di Neuroscienze del Dipartimento delle Dipendenze Az. ULSS 20 in collaborazione con il Servizio di Neuroradiologia dell'Ospedale Civile Maggiore di Verona, si propone di utilizzare la Risonanza Magnetica (RM) encefalica ad alto campo magnetico (3.0 Tesla) per descrivere le alterazioni cerebrali in soggetti che hanno diversi profili tossicologici rispetto all'uso di sostanze non prescritte.

Con le moderne apparecchiature RM ad alto campo sono possibili studi sofisticati *in vivo* della struttura anatomica e funzionale del cervello umano. E' infatti possi-

bile ottenere informazioni di carattere morfologico del cervello e dati di tipo "funzionale", ossia dipendenti dal funzionamento delle diverse aree cerebrali. Le tecniche avanzate di RM permettono di visualizzare con altissima precisione e dettaglio anatomico sia eventuali anomalie del tessuto cerebrale dovute alla presenza di danni strutturali, sia secondarie ad alterati meccanismi di interazione biochimica e biofisica delle cellule nervose. Pertanto, oltre ad immagini anatomiche ad elevata risoluzione, le nuove apparecchiature di RM consentono di valicare le frontiere dell'Imaging puramente morfologico e permettono di indagare l'ambito metabolico-funzionale; in particolare con l'alto campo si ottengono dati sul metabolismo cerebrale (Spettroscopia Multinucleare o MRS), sulla perfusione (Imaging di perfusione o PWI, quest'ultimo mediante tecnica di Arterial Spin Labelling, che fornisce risultati quantitativi anche senza mdc), sull'orientamento e distribuzione tridimensionale dei fasci e fibre della sostanza bianca (Imaging di Tensore di Diffusione o DTI) ed infine sulla funzione cerebrale (RM funzionale o fMRI). L'intrinseca elevata risoluzione spaziale e temporale, unitamente all'assenza di radiazioni ionizzanti ed al mancato ricorso del mezzo di contrasto esogeno costituiscono ulteriori punti di forza specifici di tali metodiche funzionali.

Le alterazioni strutturali e funzionali delle droghe sui sistemi neurali che mediano cognizione e motivazione non sono ancora ben conosciuti.

Questo studio si propone di:

1. individuare i meccanismi neuro-biologici alla base del comportamento assuntivo,
2. dimostrare quali alterazioni cerebrali conseguono all'uso di droghe,
3. definire adeguati progetti di cura e prevenzione orientati da obiettivi scientifici (neuro-educazione),
4. seguire per la prima volta in Italia un approccio scientificamente orientato alla lotta contro la dipendenza.

In questo modo si cerca di indagare le possibili alterazioni della struttura cerebrale, confrontando lo spessore della neocorteccia tra pazienti tossicodipendenti e gruppi di controllo. L'uso di tecniche avanzate di neuroimmagine con RM ad alto campo permette inoltre di studiare gli effetti della tossicodipendenza dal punto di vista funzionale, metabolico e strutturale, correlando le alterazioni cerebrali al tipo di sostanza e dal tempo di utilizzo. Quindi l'obiettivo primario è quello di dimostrare in maniera analitica come l'uso di droghe possa alterare il corretto funzionamento cerebrale e portare ad alterazioni cerebrali simili a vere e proprie malattie degenerative.

La scelta di un gruppo di studio con un range d'età che va dall'adolescenza all'età adulta ci permette di definire una mappa morfofunzionale di sviluppo neuro-cognitivo e di confrontare i risultati ottenuti dal gruppo di controllo, che non usa droghe, con quella del gruppo di tossicodipendenti. Le eventuali differenze riscontrate sono indice dell'alterazione causata dall'uso di droghe, e possone essere utilizzate per definire piani educativi di evitamento delle droghe nei giovanissimi, e fornire una evidenza dei danni acquisiti negli adulti.

Conoscere anticipatamente i rischi a cui si va incontro utilizzando droghe, con prove evidenti date dalle immagini elaborate in RM, può "educare" i ragazzi a non avvicinarsi alle sostanze d'abuso e aiutare chi già ne fa uso a smettere.

DOES THE D3 DOPAMINE RECEPTOR PLAY A ROLE IN ADDICTION?

Isabelle Boileau

University of Toronto - Centre for Addiction and Mental Health

In animals, repeated exposure to psychostimulants (PD) such as (meth) amphetamine leads to a progressive increase in the response to that drug (i.e.: sensitization). Behavioral sensitization to PS is typically expressed as increased drug-induced locomotor activity; more relevant to the field of addiction, sensitization is also associated with increased drug-seeking following drug-associated cues.

Considerable evidence implicates dopaminergic mechanisms in the development and expression of sensitization to PS. While the role of dopamine D1 and particularly D2 receptors has received most of the attention, more recently, it has been hypothesized that the dopamine D3 receptor may play a role in the expression of sensitization.

Because of its limbic localization, the D3 receptor system has been suggested to play a role in mediating reward-related behaviors as well as being involved in the mechanisms of drug dependence and addiction. Currently there are no in vivo human data investigating the status of D3 receptors in PS drug users.

The goal of our study was to investigate with Positron Emission Tomography (PET) brain imaging and the D3 receptor ligand ([11C](+)PHNO), the status of D3 dopamine receptors in PS drug users. We hypothesized that unlike the D2 dopamine receptor which is reportedly down-regulated in PS users (i.e.: cocaine, nicotine, alcohol), the D3 receptor would be up-regulate.

16 healthy subjects and 16 active methamphetamine (MA) users self-referred to participate in the PET imaging study. A single PET scan on a high-resolution head-dedicated-PET camera system (CPS-HRRT) was performed following administration of [11C]-(+)-PHNO to measure D3 binding. All subject also completed cognitive tasks and mood and drug craving questionnaires.

Relative to non-drug using controls, MA use was associated with a trend for increased baseline D3-receptor density corresponding to 36%(p=0.04) in the substantia nigra, 20%(p=0.09) in the ventral pallidum and

9%(p=0.13) in the globus pallidus, areas of preferential D3 binding. In the dorsal striatum MA, an area of low D3 density, [11C]-(+)-PHNO was not different than control.

Contrasting with the current PET/[11C]raclopride imaging literature suggesting D2 receptor down-regulation in PS users, these preliminary [11C](+)PHNO data suggest increased D3 receptors density in MA users. Our failure to detect decreased [11C](+)PHNO binding in dorsal striatum, an area where most [11C](+)PHNO binding is to D2 receptors might reflect an ectopic up-regulation of D3 receptor in these regions - as reported in the preclinical literature.

Up-regulation of the D3 receptor is suggested to be part of the neural adaptation which underlies sensitization, a process hypothesized to mediate drug, stress and cue induced relapse. Currently D3 receptor antagonists are being evaluated as anti-craving agents in clinical trials. Obtaining empirical brain imaging data on the status of the D3 receptor system in PS addiction can provide helpful information for evaluating this new therapeutic strategy.

IMAGING FUNZIONALE E TRASMISSIONE DOPAMINERGICA NELLA DIPENDENZA DA COCAINE

Diana Martinez

Columbia University - New York, NY

Previous human Positron Emission Tomography (PET) radioligand imaging studies have clearly demonstrated that cocaine addiction is associated with a reduction in striatal dopamine signaling. As a result of these findings, recent studies have focused on the behavioral significance of the deficit, given that dopamine transmission plays an important role in the pathophysiology of addiction. Animal studies have shown that dopamine in the limbic striatum is crucial for selecting adaptive, motivated behavior, and disrupted dopamine transmission is associated with impulsive, maladaptive behavior. Thus, the goal of our imaging studies in cocaine dependence is to investigate the role of dopamine signaling in the limbic striatum and how this correlates with cocaine seeking behavior and relapse. Previously, we have shown that dopamine signaling in the striatum, is predictive of the choice to self-administer cocaine in human cocaine dependent volunteers. In that study, cocaine dependent volunteers with low dopamine transmission were more likely to self-administer cocaine, suggesting that this may serve as a biologic marker for compulsive cocaine use. Thus, in more recent study, we investigated the correlation between striatal dopamine transmission and response to a behavioral treatment for cocaine dependence. This behavioral treatment uses positive reinforcement to encourage adaptive behavior in replace of impulsive cocaine use. The results of this study showed that low dopamine transmission was associated with a relapse and a failure to respond to treatment.

This presentation will present this and other date from PET imaging studies, in conjunction with results from recent clinical trails, in order to discuss how this modality may be used to inform better treatment approaches for cocaine dependence.

In humans, Positron Emission Tomography (PET) imaging studies have shown that cocaine dependence is associated with dysregulation of striatal dopamine transmission and that blunted dopamine release is associated with cocaine seeking behavior. The goal of the present study was to investigate whether the degree of dopamine dysregulation predicted response to a behavioral treatment that seeks to replace impulsive cocaine use with constructive personal goals. The results showed that impaired dopamine release in the limbic striatum was associated with relapse a poor response to treatment, whereas higher dopamine release was associated with a positive treatment response. These findings provide insight into the neurochemistry of treatment response and failure, which can be used to develop future therapeutic strategies for individuals who struggle with addiction.

INTRODUZIONE ALLA NEUROPSICOLOGIA

Daniela Mapelli

Dipartimento di Psicologia Generale
Università degli Studi di Padova

La storia e l'evoluzione dello studio dell'attività cerebrale umana risale al periodo Egizio e alla Grecia Classica, e successivamente si snoda e attraversa i lavori di Nemesio e Sant'Agostino, Galeno e Andrea Vesalio, fino a Gall e Flourens. Questa lunga storia aiuta a comprendere il panorama nel quale, alla fine dell'ottocento, grazie ai lavori di Broca, Wernicke, Goldstein e Luria, nacque il concetto di sistema funzionale e con esso la piena autonomia della Neuropsicologia Cognitiva come scienza.

Fino agli anni '90 la neuropsicologia è stata una disciplina prevalentemente focalizzata sullo studio sperimentale di singoli pazienti e/o di gruppi che, attraverso l'utilizzo della metodologia sperimentale, hanno contribuito ad ampliare le conoscenze dei processi cognitivi. Oggigiorno grazie alla diffusione del sapere neuropsicologico, la disciplina è ampliamente utilizzata in ambito clinico oltre che in quello sperimentale. Secondo Lezak e colleghi (2004) la neuropsicologia, nei suoi molteplici campi di applicazione, può essere genericamente definita come la "scienza applicata che riguarda l'espressione comportamentale di disfunzioni cerebrali.

Gli attuali campi di applicazione sono molteplici: in ambito diagnostico,clinico, in ambito forense, in ambito riabilitativo.

Brevemente gli obiettivi della neuropsicologia clinica

possono essere riassunti come segue: definisce lo stato cognitivo di un individuo e specifica le caratteristiche delle funzioni cognitive compromesse e/o risparmiate; identifica la relazione tra le misure neuropsicologiche e le difficoltà comportamentali esperite nella vita quotidiana; fornisce informazioni sullo stato cognitivo dell'individuo indispensabili al fine di mettere a punto un protocollo di intervento riabilitativo; contribuisce alla diagnosi medica nel caso di alcune patologie o alla diagnosi differenziale tra patologie diverse; fornisce e certifica informazioni sullo stato cognitivo di un individuo con valore a fini peritali. Gli ambiti dell'applicazione della neuropsicologia sono molteplici, ad esempio in ambito neurologico: la valutazione neuropsicologica si rende necessarisa per l'inquadramento diagnostico di pazienti con: parkinsonismi, epilessie, malattie demielinizzanti, tumori cerebrali (pre e post intervento chirurgico), traumi encefalici. Particolare rilievo hanno le demenze, per le quali è sempre più importante una diagnosi precoce possibile, unicamente, attraverso la valutazione delle funzioni cognitive.

In ambito dell'uso di sostanze: La valutazione neuropsicologica consente di quantificare i possibili danni cognitivi conseguenti all'uso protratto di sostanze e sulla loro base progettare un reinserimento sociale e lavorativo che tenga conto delle risorse residue.

In ambito riabilitativo: si valuta l'entità di un danno conseguente ad un evento vascolare, traumatico o a seguito di un intervento neurochirurgico, al fine di progettare e valutare un adeguato protocollo riabilitativo.

In ambito forense: fornisce e certifica informazioni sullo stato cognitivo di un individuo con valore a fini peritali.

In ambito medico/legale: La valutazione può essere richiesta sia da commissioni deputate al rilascio/rinnovo delle patenti di guida, sia da commissioni deputate al rilascio dell'invalidità (conseguente ad incidenti sul lavoro, incidenti stradali, etc.).

SVILUPPO CEREBRALE E DROGHE

Francesco Bricolo

Unità Operativa di Neuroscienze
Dipartimento delle Dipendenze
Azienda ULSS 20 - Regione Veneto

Il cervello umano termina la sua maturazione dopo il 20° anno di vita e maturano prima le aree encefaliche più antiche rispetto alle più recenti. Durante l'età evolutiva e particolarmente durante l'adolescenza il cervello umano è "sbilanciato", gl'impulsi limbici non trovano una corteccia in grado di contrastarli e questo può in parte spiegare il fatto che durante questo periodo di vita prevalgono comportamenti impulsivi. La maturazione del cervello segue la regola dell'usare/perdere. I network neuronali che vengono utilizzati tendono a strutturarsi mentre quelli che vengono utilizzati meno possono perdersi. È compito del sistema educativo, famiglia, scuola, gruppo dei pari imparare a fare richieste "attivanti" ed "inibenti".

NEUROPSYCHOLOGICAL EFFECTS OF CHRONIC MARIJUANA USE IN ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS

Krista Lisdahl Medina

University of Cincinnati

Marijuana (MJ) starts during adolescence and peaks in young adulthood, when the brain is still undergoing critical neurodevelopment. Therefore, the goal of this presentation is to characterize the neuropsychological effects of chronic MJ use during adolescence and young adulthood. In a series of studies, neuropsychological data were collected from MJ using adolescents (ages 16-19) and young adults (ages 18-28), and non-drug using controls. Thus far, we have found that even after a month of abstinence, MJ use during the teen years is associated with poorer performance on tasks requiring efficient psychomotor speed, complex attention, verbal story memory, and planning (Medina et al., 2007). In these teens, we found significant recovery of cognitive function after two weeks of abstinence in immediate verbal memory, but sustained attention continued to be impaired throughout the month of abstinence. Our research on young adults (18-28) has shown that increased past year MJ use was associated with slower psychomotor speed and sequencing ability, and increased cognitive inhibition errors. Further, in male MJ users, increased MJ use was associated with poorer sustained and selective attention speed and cognitive inhibition.

In summary, our research has shown that both adolescent and young adult MJ users demonstrate impaired psychomotor speed, sequencing ability and sustained and selective attention. Evidence of impaired cognitive inhibition was also seen in both groups. Adolescent MJ users also had impaired immediate verbal memory and story memory. Future studies are needed to examine neural substrates underlying these cognitive deficits and to determine whether recovery of cognitive functioning is possible with sustained abstinence.

PSYCHOLOGICAL AND NEUROBIOLOGICAL MECHANISMS OF RELAPSE AND ULNERABILITY TO RELAPSE: IMPLICATIONS FOR TREATMENT

Daina Economidou

Department of Experimental Psychology
University of Cambridge

Relapse to compulsive drug seeking and taking after days or years of abstinence is characteristic of drug addiction

and currently represents the major clinical challenge to successful treatment. A central issue for the development of adequate pharmacotherapies is to define the neuropsychological mechanisms underlying the susceptibility to relapse. Clinical studies suggest impulsivity to be associated with, and to be a risk factor for drug addiction. In line with clinical observations, in our previous studies we demonstrated that high impulsive behaviour in rats can pre-date and predict the development of key features of drug addiction such as the escalation of cocaine intake and the development of a compulsive pattern cocaine self-administration.

Here, we tested the hypothesis that high impulsivity may also predict an increased susceptibility to relapse to cocaine-seeking in otherwise abstinent individuals. Naive rats were screened for high (HI) and low (LI) impulsive behaviour in the 5-choice serial reaction time task and were then tested for relapse to cocaine seeking in a novel experimental procedure in which a form of abstinence is obtained through the intermittent punishment of drug seeking responses. We found that HI behaviour pre-dating drug use predisposes animals to reinstate punishment-induced suppression of cocaine seeking, an effect that is potentiated after an extended history of cocaine self-administration. Thus, impulsivity may be an important variable in determining the propensity to relapse and treatments that reduce impulsive behaviour might have efficacy in preventing it. In a subsequent experiment we evaluated the effects on relapse of the selective norepinephrine re-uptake inhibitor, atomoxetine (ATO), which has been shown to decrease impulsivity in both human and animal studies. Treatment with ATO was highly effective in preventing the reinstatement of cocaine seeking, an effect that was especially pronounced in HI animals that showed an increased propensity to relapse following extended cocaine exposure. However, when assessed at an earlier stage when HI and LI rats relapse at a similar level, ATO significantly reduced the reinstatement of cocaine seeking in all animals regardless of trait impulsivity.

Two of the most effective medications currently used for the treatment of ADHD, one of the most prevalent neurobehavioural disorders characterized by impulse control deficits, are ATO and the stimulant methylphenidate (MPH). Although both are effective, these medications are known to have pharmacologically distinct mechanisms of action. While ATO is a potent and selective inhibitor of the norepinephrine transporter (NET), MPH inhibits both the dopaminergic transporter and the NET. Therefore, we investigated the effects of both drugs in models of drug-seeking and relapse in rats not selected for HI and LI in order to clarify the effects of ATO described above. A number of factors potentially influence drug-seeking and the propensity to relapse, with the re-exposure to drug-paired conditioned stimuli being key among them. Thus, we investigated the effects of ATO on cue-maintained heroin and cocaine seeking under a second-order schedule of reinforcement and cue-induced relapse to cocaine seeking following home cage abstinence, and we compared them with the stimulant MPH. The results showed that ATO significantly reduced cue-controlled cocaine and heroin seeking, while MPH had no effect on drug seeking behaviour. Treatment with ATO also significantly attenuated cue-induced relapse following abstinence. The effects of ATO were selective for cue controlled drug-seeking since it did not affect responding in the absence of the drug-paired cue, nor did it alter sucrose self-administration or locomotor activity.

These results suggest that selective NET inhibition by ATO may provide a novel therapy for relapse prevention to both stimulant and opiate drug-seeking.

I TEST NEUROPSICOLOGICI E LE DIPENDENZE

Franca Stablum

Dipartimento di Psicologia Generale
Università degli Studi di Padova

La neuropsicologia clinica è una scienza applicata che riguarda l'espressione comportamentale di disfunzioni cerebrali e che si è sviluppata in risposta a problemi pratici di valutazione e riabilitazione dei pazienti con danno cerebrale. Interessa sviluppare procedure di valutazione con dati normativi e studi di affidabilità e validità. La valutazione neuropsicologica intende definire il funzionamento cerebrale di un individuo attraverso misure obiettive del comportamento (test, ad esempio). I deficit cognitivi e comportamentali hanno importanti ricadute sulle possibilità e modalità di trattamento dei pazienti.

Possono essere individuati due fondamentali approcci alla valutazione neuropsicologica: un approccio quantitativo che si è sviluppato soprattutto nell'America del Nord ed un approccio clinico e qualitativo, tipico della tradizione russa e, ripreso più recentemente dalla neuropsicologia cognitiva.

Nell'ambito della valutazione neuropsicologica delle dipendenze l'approccio adottato è basato, prevalentemente, sulla tradizione quantitativa (cfr. Allen et al., 2006). L'approccio quantitativo si fonda sulla tradizione psicometrica e intende individuare e usare misure comportamentali obiettive, sensibili, fedeli, valide e standardizzate. Si basa su standard normativi e valori di cut-off che permettono di definire la presenza o assenza di patologia. Un'altra caratteristica dell'approccio quantitativo è che spesso sviluppa batterie neuropsicologiche comprensive di molte funzioni, permettendo, quindi, una valutazione globale del funzionamento psicologico.

La valutazione neuropsicologica nell'ambito delle dipendenze è impiegata soprattutto per quantificare i deficit neurocognitivi. Questi deficit sono associati agli out-

come dei trattamenti e forniscono insight sulle regioni cerebrali che sono suscettibili agli effetti delle varie sostanze. C'è un sempre maggior riconoscimento dell'importanza della valutazione dei deficit cognitivi degli individui con dipendenze (Latvala et al., 2009).

BIBLIOGRAFIA

1. Allen, D. N., Frantom, L. V., Forrest, T. J., & Strauss, G. P. (2006). Neuropsychology of substance use disorders., in P.J. Snyder, P.D. Nussbaum, D.L. Robins (Eds.), Clinical neuropsychology: A pocket handbook for assessment, 2nd ed. xxvi, Washington, DC, US: American Psychological Association, pp. 649-673.
2. Latvala, A., Castaneda, A. E., Perala, J., Saarni, S. I., AaltoSetala, T., Lonqvist, J., et al. (2009). Cognitive functioning in substance abuse and dependence: A population-based study of young adults. Addiction, 104(9), 1558-1568.

LA STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA: NUOVE PROSPETTIVE D'INTERVENTO

Carlo Miniussi

Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotenologiche
Università degli Studi di Brescia
IRCCS Centro San Giovanni di Dio Fatebenefratelli Brescia

La stimolazione magnetica transcranica (TMS) è una metodica di stimolazione non invasiva del cervello. Per le sue caratteristiche tecniche è considerata un importante e promettente strumento d'analisi delle funzioni corticali (Cracco et al., 1999; Wasserman et al., 2008).

La TMS utilizza campi magnetici per attivare la corteccia cerebrale con una buon risoluzione temporale e spaziale. Questa metodica, introdotta nella sua versione attuale dalla metà degli anni '80, è utilizzata in clinica neurologica come strumento diagnostico per patologie che comportano un'alterazione della funzionalità di diverse strutture nervose. In particolare consente di stabilire se esistono delle lesioni di diversa natura lungo la via motoria.

Verso la metà degli anni novanta è stato riscontrato, in modo del tutto accidentale, come pazienti affetti da patologia neurologica che erano sottoposti a TMS ripetitiva (rTMS) a fini diagnostici, e che presentavano associato un disturbo del tono dell'umore, potessero presentare un miglioramento del quadro depressivo. Queste osservazioni hanno dato l'avvio all'utilizzo della TMS come trattamento terapeutico in ambito neuropsichiatrico. Infatti, la TMS, se utilizzata in modo ripetitivo ad alte o basse frequenze, secondo recenti evidenze, può indurre e modulare i fenomeni di riorganizzazione neuronale (plasticità), ed è in grado di facilitare o inibire in modo relativamente selettivo circuiti neuronali responsabili di una determinata funzione o di un determinato sintomo. In quest'ottica che è stato perciò suggerito il suo possibile uso in ambito terapeutico.

Anche se gli effetti interferenti o facilitanti della TMS sono generalmente transitori, c'è la possibilità che tali modulazioni perdurino per un periodo di tempo maggiore. In letteratura sono presenti diversi lavori che dimostrano come la TMS possa servire come trattamento per alcune patologie. È quindi interessante approfondire quest'ambito cercando di capire i meccanismi attraverso i quali queste metodiche modificano l'attività cerebrale stimolando un miglioramento dello stato del paziente.

LA PLASTICITÀ CEREBRALE: UNA RISORSA PER L'EDUCAZIONE?

Barbara Filippi

Educatrice professionale

Con il termine *plasticità cerebrale* si intende la capacità e caratteristica del Sistema Nervoso Centrale di cambiare e riorganizzarsi in relazione sia a fattori biologici che ambientali. Si deve infatti immaginare il cervello dell'uomo, e di tutte le specie viventi che hanno un sistema nervoso, come un insieme di cellule tra cui i neuroni che sono collegati tra loro, in un reticolo infinito, attraverso dendriti e assoni, e che si attivano-disattivano-muoiono-crescono e si riorganizzano continuamente durante la vita.

Di quale plast icità stiamo parlando? A quale livello si realizza: neurale, sinaptico, corticale o altro?

Ci sono delle mutazioni cerebrali filo-ontogenetiche e delle mutazioni post-ontogenetiche. Alle prime fanno riferimento sia il processo evolutivo del cervello nella specie, che il processo biologico di sviluppo cerebrale che avviene dal concepimento in poi. Le seconde invece si riferiscono a vari fattori connessi con l'ambiente naturale e culturale di vita, sia in condizioni di normale apprendimento, sia in caso di danno cerebrale, deprivazione sensoriale, invecchiamento.

Koizumi H. (2004) evidenzia la distinzione tra processo genetico ed epigenetico – intendendo con il primo un processo determinato dai geni, con il secondo un processo che si verifica per l'influenza di un certo tipo di ambiente – sottolineando come l'apprendimento e l'educazione siano processi epigenetici resi possibili da una struttura determinata biologicamente.

Questa distinzione sottolinea in maniera chiara come le neuroscienze, in questo ambito, così come in altri campi del sapere, siano di fondamentale importanza per offrire ad ogni singola persona le opportunità di miglior sviluppo possibile.

Da qui la necessità per noi educatrici ed educatori, provenienti dal mondo pedagogico e filosofico, di conoscere le caratteristiche del SNC e i processi biologici sot-

tostanti il comportamento, soprattutto per il fatto che normalmente operiamo con soggetti che presentano bisogni educativi speciali di vario tipo e per questo necessitano di un'attenzione particolare nell'integrazione tra apporti biologici e ambientali.

Il concetto di plasticità si presenta come il correlato biologico che sostiene la visione dell'essere umano sotto il profilo del cambiamento piuttosto che della fissità, e che può permettere di superare il mero assistenzialismo e la tendenza alla passività che spesso caratterizzano l'agire educativo in presenza di patologie o varie forme di disagio.

Non tutto è possibile perché esiste la plasticità, ma le capacità di cambiamento insite nel nostro sistema nervoso rappresentano un' opportunità e una grande responsabilità per chi si occupa di educazione e di riabilitazione.

Ricercatori autorevoli che si occupano di educazione e neuroscienze, tra cui Usha Goswami, Direttrice del Centro di Neuroscienze ed educazione all'Università di Cambridge, Koizumi Hideaki della Hitachi Ltd, Uta Frith e Sarah Blakemore dell'Istituto di neuroscienze cognitive all'Università di Londra, John Bruer, che da anni si interessa di neuroscienze ed educazione tramite la fondazione McDonnel in Missuri sottolineano l'importanza della ricerca neuroscientifica per poter arrivare sia all'identificazione precoce di bisogni educativi speciali che alla possibilità di sviluppare programmi di riabilitazione e di insegnamento.

Dopo un breve excursus delle ricerche neuroscientifiche più entusiasmanti dal punto di vista educativo, la trattazione cercherà di rintracciare quali di queste conoscenze siano effettivamente utili e utilizzate nel lavoro educativo quotidiano che ha come obiettivo la prevenzione dei comportamenti a rischio nei minori in età adolescenziale. Inoltre verrà proposto uno sguardo sulla necessità di investimento per la raccolta di maggiori conoscenze nel settore della prevenzione e dei comportamenti a rischio, che rappresentano spesso lo scalino precedente nelle storie dei Minori che vengono poi seguiti dal Dipartimento delle Dipendenze per uso o abuso di sostanze.

BIBLIOGRAFIA

1. Barros H.M.T., Santos V., Mazoni C., Dantas D.C.M., Ferigolo M., *Neuroscience education for health profession undergraduates in a call center for drug abuse prevention*, Drug and Alcohol Dependence 98, 2008, 270:274.
2. Blakemore S.J., *The Developing Social Brain: Implications for Education*, Neuron 65, March 25, 2010, 744:747.
3. Della Sala S., *The use and misuse of neuroscience in education*, Cortex 45, 2009, 443.
4. Gabrieli J. D. E., *Dyslexia: A New Synergy Between Education and Cognitive Neuroscience*, Science 325, July 2009, 280:283.
5. Moro V., Filippi B., *La plasticità cerebrale, alle radici del cambiamento*, SEID 2010

THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA (UC), IRVINE CHILD DEVELOPMENT CENTER (CDC) EXPERIENCE: A SCHOLASTIC INTERVENTION MODEL FOR ATTENTION-DEFICIT/ HYPERACTIVITY DISORDER CHILDREN

Sabrina Schuck

UC Irvine Child Development Center Psycho-Educational School Model

The University of California (UC), Irvine Child Development Center (CDC) School is a unique day-treatment school for elementary – aged children at risk for school failure due to difficulties in attention, hyperactivity, and impulsivity. The CDC school is intended to serve as an intense whole family intervention, lasting about 12 to 18 months. The core academic program, led by a regular education teacher, is supported by an intense behavioral modification program based on a token economy which increases positive adaptive classroom behaviors and decreases problematic behavior. The children also receive daily group Social Skills Therapy, implemented by a highly trained clinical support staff. In addition parents participate in an 8-week long introductory parent training class which is followed by a bi-weekly multiple family therapy group. There are also monthly individual counseling sessions throughout their stay at the school. Families are assisted in their transition to the next setting to ensure the success of their child in the regular school placement. The UC Irvine CDC School served as the model for the classroom component of the landmark US National Institutes of Mental Health Multi-modal Treatment Study of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (MTA Study), a longitudinal, multi-site study of children identified as "at-risk" for school failure and substance abuse due to early presentation of symptoms of inattention and poor self-regulation. This presentation will describe the attributes of the program and how it has guided practice and clinical research in the US.

PARENT TRAINING AND MULTIPLE FAMILY GROUPS

Angela J.Y. Liang

UC Irvine Child Development Center Psycho-Educational School Model

Parent participation is a crucial component of the University of California Child Development Center (UCI-

CDC) School Program. Parents have the potential to be the vehicles of change for their children's behavior. Via parent training and multiple family group meetings, parents learn techniques on how to address challenging behaviors in their children, how to provide structure and consistency in their home program, and more importantly; how to develop and foster an improved parent-child relationship. During the introduction to parent training (IPT) classes and Multiple Family Groups (MFG), parents are taught the basics of the behavioral principles via the functional behavioral assessment (FBA) model and are also provided a brief overview of the basics of a behavioral intervention plan (BIP), and positive practices and interventions. Some of the strategies that are taught during both the IPT classes and MFG groups are positive praise and attention, transitional warnings, the Pre-Mack principle, planned ignoring, token economy, planning ahead, time out from reinforcement, losing privileges and problem solving. Communication, collaboration, compromise, and consistency between the school team and families is emphasized and reinforced as a key element of a child's success as taught in the IPT classes and MFG groups.

SOCIAL SKILLS GROUPS

Nicola Byford

UC Irvine Child Development Center Psycho-Educational School Model

Social skills training is a distinctive module which is a core component in the University of California, Irvine Child Development Center (UCI-CDC) School Program. As a student of the UCI-CDC school program, children participate in an intensive social skills training course for one hour every day in a small group format which has also been incorporated into the school curriculum. The goal of the group is to teach children how to navigate social situations successfully with both adults and peers. The social skills groups are facilitated by marriage and family therapist interns and social skills counselors in collaboration with the child's teacher and the behavioral specialists. The school team (including the teacher, behavioral specialist, social skills therapist, and psychologist) collaboratively work together to implement the social skills lessons both during structured and unstructured times. This collaboration between the multidisciplinary team members ensures that there is consistency and generalization in the school program and beyond. Some of the strategies that are taught in the social skills classes include following directions, accepting, good sportsmanship, ignoring, problem solving, assertiveness training, and self-regulation.

ORGANIZATION AND DISSEMINATION OF EVIDENCE BASED RESEARCH IN NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS.

Chiara Maria Polzonetti

UC Irvine Child Development Center Psycho-Educational School Model

The purpose of this talk is to inform everyone how information is collected at the UC Irvine Child Development Center (CDC) clinic and school. We gather clinical and scholastic information that indexes progress in behavioral and intellectual performance in children with neurodevelopmental disorders. This approach provides methodological foundation for longitudinal research in children at risk of school failure and social challenge, and in young adults at risk of substance abuse.

Families referred to the CDC undergo screening for family history of mental disorders and drug abuse. The children go through extensive neuropsychological testing for symptoms of disruptive behavior in the classroom, learning impairment, dysfunctional emotional regulation and excessive variability in performance that requires mental effort. This assessment can be repeated at several time points, building the individual's clinical history and targeting behaviors for intervention. Once the child is accepted in the school program additional socio-behavioral interventions may occur (social-skills and family training modules). At the school target behaviors are monitored during classroom hours on a daily basis. Records of time-outs, combat behaviors, classroom interruption, sportsmanship and good response following instructions, are also accumulated. The information is organized into a database.

The two components of the CDC, the school and the clinic, are necessary for collecting all relevant information for an intervention in the individual and his family. Questions remain unanswered about evidence-based research for children with behavioral and learning problems. Our approach also offers a unique opportunity for evidence-based research and time-sensitive data. A typical example of this approach is the laboratory-school classroom model. The laboratory-school model is designed to exercise tight control of the timing and context of measurements by establishing a cycle of activities repeated across each day.

We will present an example of research performed at the CDC studying neural correlates of cigarette smoking. Specifically we will show preliminary evidence of differences in frontal brain hemodynamics during cigarette smoking in young adults with problems of attention and emotion regulation.

Finally we will present standard procedures of dissemination and training. We are active promoting knowledge and awareness of neurodevelopmental disorders in the Orange County.

ALTERAZIONI FUNZIONALI COMUNI NEL BED NUCLEUS DELLA STRIA TEMINALE (BNST) DURANTE L' ASTINENZA DA ALCOHOL E ALTRI FARMACI D'ABUSO.

Pietro Paolo Sanna, Fulvia Berton, George F. Koob G.F., Walter Francesconi

The Scripps Research Institute, La Jolla, CA

Il bed nucleus della stria teminale (BNST), è un' importante regione del cervello coinvolto nella regolazione dei circuiti cerebrali che controllano lo stress e la ricompensa. La regione giusta-capsulare (gcBNST), situata nella parte anteriore del BNST, riceve una robusta proiezione glutammaterica eccitatoria dall' amigdala basolaterale, dall'area di transizione post-piriforme, dalla cortecca dell'insula oltre a fibre dopaminergiche dal sistema mesolimbico. Il gcBNST a sua volta invia una proiezione GABAergica inibitoria sia al nucleo centro-mediano dell'amygdala sia ad altre regioni del cervello. Nel nostro lavoro abbiamo osservato che in preparati *in vitro* (brain slice), la stimolazione elettrica, ad alta frequenza (stimolazione tetanica), delle fibre afferenti glutammatergiche induce un potenziamento a lungo termine dell' eccitabilita' intrinsica (LTP-IE) dei neuroni del gcBNST. In particolare, questa forma di plasticita' intrinseca è caratterizzata sia da un decremento della soglia di attivazione neuronale sia da una riduzione nella variabilita' della latenza della risposta neuronale. La capacita' di indurre tale LTP-IE era assente in animali con pregressa dipendenza a diverse sostanze di abuso, quali l'alcol, la cocaine e l'eroina. In animali con una storia di dipendenza all'alcol, si è potuto ripristinare la capacita' di indurre tale LTP-IE mediante trattamento con un' inibitore del fattore di rilascio della corticotropina (CRF), un mediatore delle risposte allo stress. L'importate ruolo del CRF in questa forma di plasticita' neuronale intrinseca viene confermato dal risultato che in animali normali la somministrazione intracerebrale ripetuta di CRF induce un' inibizione del LTP-IE simile a quello in animali con una storia di dipendenza all'alcol o altre droghe. In aggiunta, si è stato osservato che la i recettori dopaminergici tipo I sono necessari per l'induzione di questa forma di LTP-IE. L'insieme di questi risultati suggerisce che l'attivazione del sistema centrale della risposta allo stress (CRF) in concomitanza con le alterazioni della trasmissione dopaminergica durante il periodo di prolungata astinenza possono contribuire ad inibire i meccanismi d' induzione dell' LTP-IE nel gcBNST. La mancata induzione di LTP-IE nel gcBNST, in periodi di alta attivita' glutammatergica afferente, puo' determinare un ridotto feed-back inibitorio sull' amygdaa centrale contribuendo ai sintomi emotivi negativi durante l'astinenza.

Questi risultati suggeriscono il gcBNST come un nuovo target per la vulnerbita' all'abuso di alcohol ed altre droghe.