

15. Effetti cronici dell'uso di marijuana sul cervello e sulle capacità cognitive dell'adolescente

Medina Krista Lisdahl ¹, Tapert Susan ²

¹ Department of Psychology, University of Cincinnati, Ohio

² VA San Diego Healthcare System and Department of Psychiatry, University of California, San Diego

Introduzione

In Italia, l'uso di cannabis ha inizio durante l'adolescenza e raggiunge i suoi massimi livelli all'inizio dell'età adulta, quando il cervello è in una fase cruciale del suo sviluppo. E' perciò fondamentale comprendere gli effetti dell'uso di cannabis sullo sviluppo cerebrale. Questo capitolo fornisce una panoramica dei cambiamenti cognitivi e cerebrali associati all'uso cronico di cannabis durante la media-tarda adolescenza (quindi dai 15 ai 19 anni). La ricerca ha dimostrato che i consumatori di cannabis adolescenti presentano lievi ma significativi deficit nella velocità psicomotoria, nella ripetizione di sequenze, nell'apprendimento verbale e nel mantenimento dell'attenzione. Inoltre, la struttura cerebrale appare anomala, con ridotta integrità della materia bianca e modelli di attivazione cerebrale aberranti nei consumatori di cannabis persino dopo un mese di astinenza. Sono necessari ulteriori studi per determinare se sia possibile il recupero delle funzioni neurocognitive dopo una prolungata astinenza da cannabis. Tali problemi cognitivi potrebbero tradursi in difficoltà nella vita quotidiana, compreso ad esempio un ridotto rendimento scolastico. I risultati di questi studi potrebbero essere di supporto a programmi di prevenzione finalizzati alla diminuzione dell'uso di cannabis negli adolescenti e nei giovani adulti e aiutare a migliorare la psicoeducazione per medici specialisti, pediatri, insegnanti e genitori. Gli interventi di trattamento della dipendenza sono però necessari soprattutto per i consumatori di cannabis in età adolescenziale e nei forti consumatori adulti, sia per ridurre l'uso di cannabis che per fornire un periodo sufficiente di astinenza per facilitare il recupero cognitivo.

La cannabis continua ad essere la sostanza illegale più popolare tra gli adolescenti in tutti i paesi del mondo. Negli Stati Uniti, quasi la metà dei 18enni ha utilizzato cannabis e il 5% ne fa uso quotidianamente (Johnston et al., 2008). In quasi tutto il mondo, Italia compresa, gli individui iniziano ad utilizzare

Quadro
generale



cannabis durante l'adolescenza (Degenhardt et al., 2008). Nonostante gli elevati tassi di consumo di cannabis tra gli adolescenti nel mondo, sono ancora scarse le conoscenze sulle conseguenze neurocognitive derivanti dall'uso cronico di cannabis durante l'adolescenza e la prima fase dell'età adulta.

La cannabis agisce sul cervello legandosi ai recettori dei cannabinoidi (CB1) del sistema nervoso centrale. Le ricerche condotte sugli animali hanno evidenziato un addensamento di recettori CB1 nella corteccia prefrontale, nei gangli basali, nell'ippocampo, nell'amigdala, e nel cervelletto (Viveros et al., 2007), ed elevati dosaggi di THC (delta-9-tetraidrocannabinolo), uno dei principali composti psicoattivi della cannabis, sembrano essere tossici per queste aree cerebrali (Carlson et al., 2002; Chan et al., 1998; Hoffman & Lupica, 2000; Kim & Thayer, 2001; Landfield et al., 1988; Rubino et al., 2008).

Gli studi comportamentali sugli umani adulti, salvo alcune eccezioni (Carlin et al. 1977; Schaeffer et al., 1981), hanno rilevato lievi deficit nell'apprendimento verbale, nella memoria di lavoro, nell'attenzione, nel controllo inibitorio, e nella velocità psicomotoria tra i consumatori di cannabis (Bolla et al., 2002; Ehrenreich et al., 1999; Lyons et al., 2004; McDonald et al., 2003; Pope et al., 1997; Pope et al., 1996; Ramaekers et al., 2006; Solowij et al., 2002; Varma et al., 1988). Soltanto un paio di studi hanno indagato se tali deficit cognitivi permangono dopo un mese di astinenza. I risultati di questi studi sono misti; Pope e colleghi (2001) non hanno riscontrato differenze tra i consumatori di cannabis e il gruppo di controllo, mentre Bolla e altri (2002) hanno riferito correlazioni dipendenti dal dosaggio tra la quantità di spinelli fumati alla settimana e il rendimento della velocità psicomotoria, del funzionamento esecutivo e della destrezza manuale.

Anche la letteratura esistente inerente le conseguenze strutturali della cannabis negli adulti è incoerente; alcuni hanno riscontrato anomalie dell'ippocampo (Matochik et al., 2005; Yücel et al., 2008) e dell'amigdala (Yücel et al., 2008) negli adulti che utilizzano cannabis, mentre altri non hanno evidenziato alcuna differenza (Block et al., 2000; Tzilos et al., 2005). In generale, gli studi di imaging a risonanza magnetica funzionale (fMRI) e con emissione di positroni (PET) hanno rilevato un'attivazione differenziale nella corteccia prefrontale tra i consumatori di cannabis rispetto ai gruppi di controllo (Block et al., 2000; Block et al., 2002; Chang et al., 2006; Jager et al., 2007; Kana-yama et al., 2004; Lundqvist et al., 2001; Volkow et al., 1996). Sono emerse anomalie della funzione ippocampale e del flusso sanguigno (Block et al., 2002; Jager et al., 2007). In sintesi, l'esposizione cronica alla cannabis negli adulti è associata principalmente a una lieve disfunzione frontale, limbica e del cervelletto.

Adolescenza:
periodo
particolarmente
critico?

Poiché la maturazione cerebrale continua fino alla tarda adolescenza, gli studi sopra descritti basati sugli adulti non possono essere generalizzati agli adolescenti. Ciò è particolarmente vero per quel che riguarda i risultati nella corteccia prefrontale e nel cervelletto, le aree cerebrali che continuano ad essere sottoposte allo sfoltimento sinaptico della materia grigia fino ad oltre i 20 anni (Giedd et al., 1996; Gogtay et al., 2004; Lenroot & Giedd, 2006; Sowell et al., 2004; Sowell et al., 1999; Sowell et al., 2002). La maturazione della materia bianca, che porta ad una maggiore efficienza della conduttività neurale, sembra continuare fino ai trenta anni (Ashtari et al., 2007; Barnea-Goraly et al., 2005; Giedd et al., 1999; Jernigan & Gamst, 2005; Paus et al., 2001; Bava et al., 2010). Alcuni studiosi hanno enfatizzato che non è soltanto la tarda maturazione della corteccia prefrontale l'unica responsabile dell'aumento dei comportamenti impulsivi e delle condotte a rischio (quali l'inizio di uso

di sostanze) durante l'adolescenza (Eaton et al., 2006; Gardener & Steinberg, 2005), ma è dovuto piuttosto a traiettorie differenziali della corteccia prefrontale durante lo sviluppo del sistema limbico (comprese l'amigdala e l'ippocampo), che ha luogo prima di quello della corteccia prefrontale (Galvan et al., 2006; Casey et al., 2008). Man mano che la corteccia prefrontale matura dal punto di vista neuronale, un maggior controllo top-down del sistema limbico porta ad un miglioramento del controllo inibitorio e dell'elaborazione affettiva durante la maturazione dell'adolescente (Casey et al., 2008, Casey et al., 2005; Casey et al., 1997; Liston et al., 2006; Monk et al., 2003; Nelson et al., 2003). Lo sviluppo ritardato di queste aree cerebrali durante l'adolescenza potrebbe essere alla base del rischio di disturbo psichiatrico del controllo degli impulsi, compreso l'uso di sostanze (Elkins et al., 2006; McGue et al., 2001; Tapert et al., 2002). Infine, il sistema endogeno dei cannabinoidi potrebbe giocare un ruolo significativo nello sviluppo cerebrale influenzando l'azione di diversi neurotrasmettitori e promuovendo la neurogenesi (Belue et al., 1995; Harkany et al., 2008; Rodriguez et al., 1993; Viveros et al., 2005). La forte esposizione alla cannabis quindi, durante questo periodo potrebbe portare a significativi cambiamenti neurocognitivi.

Andrebbe considerato inoltre che i ragazzi e le ragazze differiscono per tempi e quantità nello sviluppo cerebrale: nelle femmine il volume di materia grigia raggiunge prima il suo picco nelle cortecce frontale, parietale e temporale, nei maschi si ha un maggiore incremento della materia bianca in relazione all'età (Giedd, Vaituzis et al., 1996). Anche le aree limbiche mostrano nello sviluppo delle differenze di genere, che probabilmente interagiscono con gli ormoni della pubertà; l'amigdala registra un incremento maggiore con l'età nei maschi, mentre l'ippocampo si comporta in modo opposto (Giedd et al., 2006). Gli ormoni sessuali interagiscono con il sistema endogeno dei cannabinoidi e sono state riscontrate differenze di genere nel recettore CB1 (Rodriguez et al., 1993; Rodriguez et al., 1994). Considerati globalmente, questi risultati indicano che l'esposizione cronica alla cannabis durante l'adolescenza potrebbe avere effetti differenti su maschi e femmine.

Effetti dell'uso di marijuana sugli adolescenti

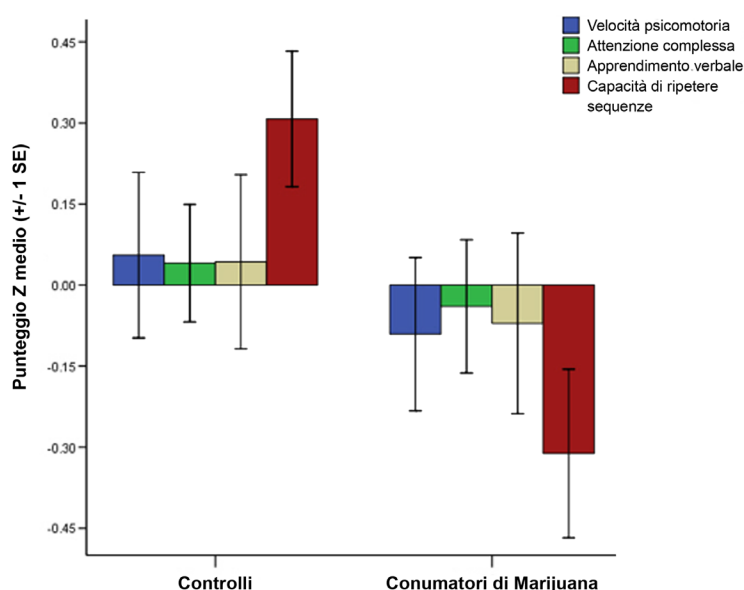
Gli studi animali hanno riscontrato un aumento dei cambiamenti cellulari associati all'esposizione alla cannabis durante l'adolescenza rispetto agli adulti (Cha et al., 2006; Cha et al., 2006; Kang-Park et al., 2007; Rubino et al., 2008; Schneider & Koch, 2003; Schneider et al., 1982; Quinn et al., 2007), e l'esposizione al THC durante l'adolescenza è stata associata a deficit cognitivi a lungo-termine e a una minore efficienza delle connessioni sinaptiche nell'ippocampo che è durata in età adulta (Rubino et al., 2009). Gli studi sugli umani indicano che un inizio precoce di uso di cannabis è associato a conseguenze cognitive più gravi; i consumatori di cannabis che hanno iniziato l'uso durante l'adolescenza (prima dei 17 anni) avevano maggiori probabilità di deficit neurocognitivi, tra cui una minore attenzione, minore memoria verbale, intelligenza complessiva e fluidità verbale (Ehrenreich et al., 1999; Wilson et al., 2000). Nonostante l'alta prevalenza di uso di cannabis tra gli adolescenti e malgrado gli studi sugli animali indichino una vulnerabilità degli adolescenti, sono disponibili relativamente pochi studi che indagano gli effetti neurocognitivi dell'uso consistente di cannabis negli adolescenti.

In uno studio longitudinale di follow up relativo ad adolescenti con disturbi

Funzionamento
cognitivo

da uso di sostanze nel tempo, Tapert e colleghi (2002) hanno riscontrato che un maggiore uso cumulativo di cannabis per un periodo di follow-up di 8 anni era associato ad una minore capacità attentiva. E' stato da noi condotto (Medina et al., 2007; Hanson et al., in stampa) uno studio sul funzionamento neuropsicologico di un campione di adolescenti consumatori di cannabis sottoposti ad astinenza monitorata per un mese. Durante questo mese di astinenza, ad un sottogruppo è stata somministrata settimanalmente una piccola batteria di test neuropsicologici. Dopo soli alcuni giorni di astinenza, i consumatori di cannabis mostravano un peggioramento della memoria verbale, della capacità attentiva e della memoria di lavoro (Hanson et al., in press). Dopo un intero mese di astinenza, è stato riscontrato che un gruppo più ampio di consumatori di cannabis presentava deficit di attenzione complessa, di apprendimento verbale, di ripetizione di sequenze, ed una minore velocità psicomotoria (vedi Figura 1; Medina et al., 2007). Sono state rilevate inoltre correlazioni dipendenti dal dosaggio tra l'aumentata esposizione alla cannabis durante la vita e una minore funzionalità cognitiva. Altri studi su consumatori di cannabis adolescenti hanno riscontrato risultati simili. Fried e colleghi (2005) hanno riferito che gli adolescenti esposti nel periodo prenatale alla cannabis che poi hanno cominciato a fare uso regolare di cannabis mostravano una minor velocità di elaborazione e memoria rispetto ai gruppi di controllo. Harvey e colleghi (2007) hanno riscontrato che i consumatori di cannabis adolescenti avevano un rendimento peggiore nei test di attenzione e di memoria non verbale. Sono state rilevate correlazioni dipendenti dal dosaggio tra un maggior uso recente di cannabis ed un minore funzionamento esecutivo e memoria di lavoro. Un altro studio ha riscontrato che adolescenti dipendenti da cannabis (di 14-16 anni) presentavano deficit di memoria verbale e non-verbale a breve termine rispetto ai gruppi di controllo (Schwartz, 1989).

Figura 1 - Funzionamento neuropsicologico nei consumatori di marijuana adolescenti dopo un mese di astinenza. Sono stati osservati deficit ($p < .01$) della velocità psicomotoria, dell'attenzione complessa, dell'apprendimento verbale e della capacità di ripetere sequenze (Medina, Hanson et al., 2007).

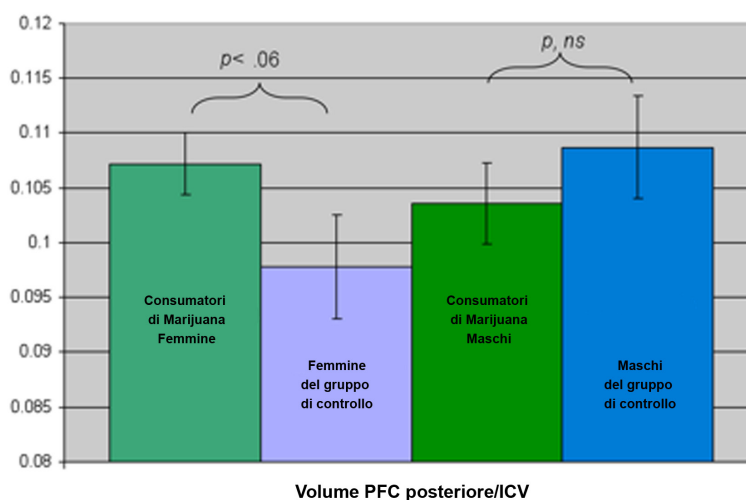


In sintesi, un forte uso di cannabis negli adolescenti è associato a una diminuzione della velocità psicomotoria, dell'apprendimento verbale, della memoria di lavoro e dell'attenzione complessa. Sono disponibili ancor meno studi per determinare se una prolungata astinenza permetta il recupero delle funzioni cognitive, nonostante i risultati raggiunti finora raggiunti siano confortanti. Nei giovani adolescenti, deficit di memoria a breve termine si sono lievemente risolti dopo sei settimane di astinenza (Schwartz, 1989). Di recente, il nostro laboratorio ha dimostrato che i consumatori di cannabis adolescenti mostrano significativi miglioramenti nell'apprendimento verbale e nella memoria di lavoro verbale nelle prime tre settimane di astinenza, anche se persistono durante tutto il mese deficit attentivi (Hanson et al., in stampa). Un altro studio ha riscontrato che i consumatori di cannabis adolescenti, in astinenza almeno da tre mesi, non mostrano alcun deficit cognitivo rispetto ai gruppi di controllo (Fried et al., 2005). Considerati complessivamente, questi risultati indicano che potrebbe esserci un lieve recupero delle funzioni cognitive aumentando i periodi di astinenza da cannabis. Non è ancora chiaro se sia possibile un completo recupero del funzionamento neurocognitivo negli adolescenti in astinenza da più tempo.

Ancor meno studi hanno utilizzato tecniche di neuroimaging per valutare le conseguenze strutturali sul cervello derivanti dall'uso di cannabis. Attraverso l'imaging a risonanza magnetica ad alta risoluzione (MRI), il nostro laboratorio ha esaminato il volume cerebrale di un campione di consumatori di cannabis adolescenti (di 16-19 anni), sottoposto ad astinenza monitorata per un mese. In una delle prime analisi, è emerso che i consumatori di cannabis adolescenti (n°26, di 15-18 anni, con forte abuso alcolico aggiuntivo) non differivano in modo significativo dai gruppi di controllo sani (n=21) nel volume ippocampale, anche se le correlazioni tra volume ippocampale e memoria verbale risultavano anomale rispetto ai gruppi di controllo (Medina, Schweinsburg et al., 2007). Inoltre, è stato rilevato che un incremento dell'uso di cannabis o la presenza di sintomi di dipendenza erano forti segnali premonitori di un maggiore volume dell'ippocampo sinistro. Date le difficoltà osservate in questi consumatori di cannabis adolescenti a mantenere l'attenzione e a ripetere sequenze, è stato misurato il volume della corteccia prefrontale di 16 consumatori di cannabis e di 16 soggetti sani. Sono state rilevate interazioni marginali gruppo-per-genere con la cannabis nel predire il volume della corteccia prefrontale; le femmine consumatrici di cannabis mostravano un volume della corteccia prefrontale relativamente maggiore, mentre i maschi presentavano un volume più ridotto rispetto al gruppo dello stesso genere (Medina et al., 2009; vedi Figura 2). Anche lo status del gruppo e il volume totale della corteccia prefrontale contribuivano a predire il funzionamento esecutivo. Nei consumatori di cannabis (in particolare nelle ragazze), un maggior volume della corteccia prefrontale era associato ad un minor funzionamento esecutivo a fronte di un minore volume nei gruppi di controllo, il che indica che un maggior volume della corteccia prefrontale nei consumatori di cannabis risulta dannoso.

Struttura
cerebrale e
integrità della
materia bianca

Figura 2 - Il genere limita la relazione tra l'uso di cannabis e il volume della corteccia prefrontale negli adolescenti ($p < .10$). Le consumatrici femmine mostrano un volume della corteccia prefrontale maggiore rispetto ai gruppi di controllo, mentre i maschi presentano un pattern opposto (Medina et al., 2009).

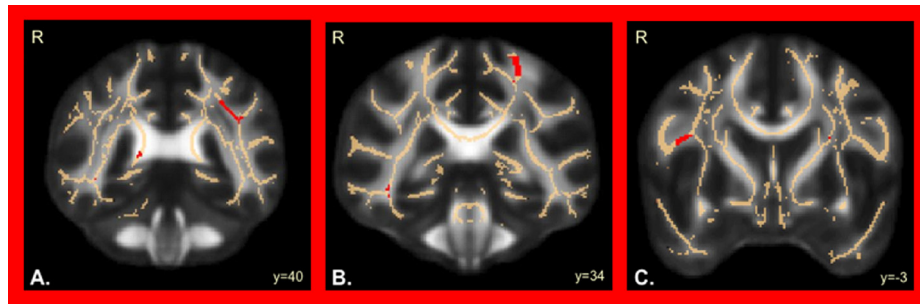


Adolescenza:
periodo
particolarmente
critico?

Più di recente, in questo stesso campione ($N=32$), è stato rilevato un incremento del volume del verme del cervelletto posteriore inferiore nei consumatori di cannabis rispetto ai gruppi di controllo. Tale incremento era associato ad un minore funzionamento esecutivo. Simili anomalie della struttura cerebrale sono state riscontrate in adolescenti con disturbo bipolare. Jarvis e colleghi (2008) hanno riferito che adolescenti bipolari con disturbo di uso di cannabis presentano una riduzione del volume di materia grigia nel giro fusiforme sinistro, un aumento della materia grigia nel caudato destro, nel giro precentrale, nel giro occipitale e fusiforme mediale destro, e nel verme del cervelletto, rispetto agli adolescenti bipolari senza uso passato di cannabis. In adolescenti consumatori di cannabis sono state osservate anche lievi anomalie della materia bianca. Infine, il nostro gruppo ha riscontrato che un aumento dei sintomi depressivi nei consumatori di cannabis era associato ad un ridotto volume della materia bianca (Medina, Nagel et al., 2007), il che indica che il consumo di cannabis durante l'adolescenza potrebbe compromettere le connessioni della materia bianca tra le aree coinvolte nella regolazione dell'umore. Il nostro laboratorio ha recentemente confermato che la qualità della materia bianca è inferiore nei consumatori di cannabis adolescenti di 16-19 anni ($n=36$) rispetto ai pari sani ($n=36$) (Bava, et al., 2009). Attraverso l'imaging del tensore di diffusione (DTI), una tecnica di tecnica di risonanza magnetica che quantifica i cambiamenti microstrutturali della materia bianca, abbiamo riscontrato che i consumatori di cannabis presentano una anisotropia frazionale notevolmente inferiore (FA) in 10 aree cerebrali, in particolare nel circuito parietale frontale che comprende le fibre dell'area frontale inferiore, lo splenio del corpo calloso, il giro postcentrale e il fascicolo longitudinale superiore sinistro (vedi Figura 3). Un aumento dell'anisotropia frazionale è stata rilevata inoltre nel lobo occipitale, nella capsula interna e nella porzione arcuata del fascicolo longitudinale superiore, indicando un possibile sovrareclutamento di queste aree cerebrali nei consumatori di cannabis, rispetto ai gruppi di controllo. Con una eccezione (DeLisi et al., 2006), questi risultati sono coerenti con altri studi che dimostrano una riduzione

della materia bianca integra nei giovani consumatori di cannabis adulti che hanno iniziato l'uso durante l'adolescenza (Arnone et al., 2008; Ashtari et al., 2009).

Figura 3 - Anisotropia frazionale (FA) in 36 consumatori di cannabis adolescenti e 36 soggetti sani. Le aree rosse indicano minore FA nei consumatori di cannabis rispetto ai gruppi di controllo ($p < .01$) (A= fascicolo longitudinale superiore sinistro, B= giro postcentrale, C= giro frontale inferiore), indicando una ridotta qualità della materia bianca associata all'uso di cannabis (Bava et al., 2009).



In uno studio di follow-up che chiarisce le relazioni cervello-comportamento con l'integrità della materia bianca e il funzionamento cognitivo, il nostro laboratorio (Bava, Jacobus, et al., 2009) ha evidenziato che una minore FA nelle aree temporali era associata a minore attenzione, memoria di lavoro e velocità di elaborazione. Una inferiore qualità della materia bianca nelle aree anteriori era associata ad una minore memoria verbale. Al contrario, una maggiore FA nelle aree cerebrali occipitali è stata correlata a un miglioramento della memoria di lavoro e della sequenza visiomotoria. Complessivamente, gli studi sopra descritti indicano che l'uso di cannabis durante l'adolescenza possono portare ad anomalie dello sfoltimento della materia grigia e della mielinizzazione della materia bianca nelle aree cerebrali associate alla velocità psicomotoria, al funzionamento esecutivo, al controllo emotivo, all'apprendimento e alla memoria, anche dopo un mese di astinenza monitorata.

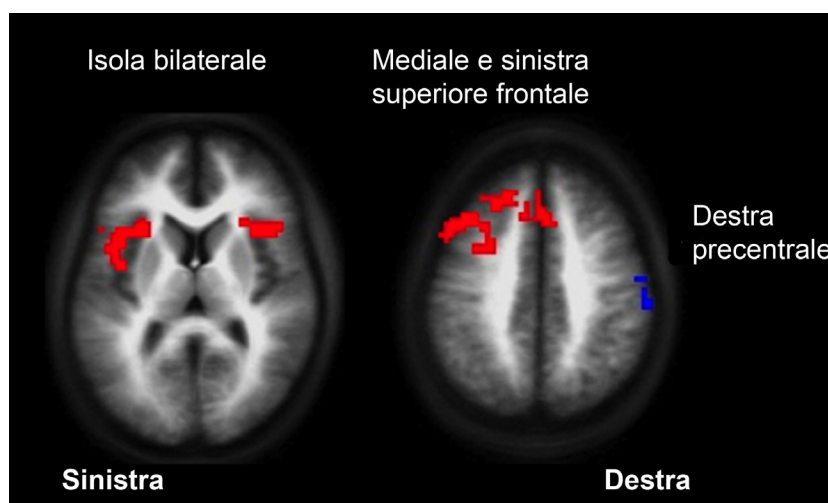
La risonanza magnetica funzionale (fMRI) è una tecnica non invasiva di misurazione dei cambiamenti nel sangue dipendenti dal livello di ossigeno (BOLD) durante i compiti cognitivi. Giovani adulti che iniziano a far uso di cannabis precocemente (prima dei 16 anni) mostrano più accentuate anomalie del funzionamento cerebrale rispetto a coloro che iniziano più tardi (Becker et al., 2010). Gli studi su adolescenti che utilizzano fMRI hanno rilevato anomalie della corteccia prefrontale, dei modelli di attivazione limbica e parietale nei consumatori di cannabis, rispetto ai gruppi di controllo, in risposta all'inibizione cognitiva (Tapert et al., 2007), della memoria verbale di lavoro (Jacobsen et al., 2007; Jager et al., 2010), e della memoria spaziale di lavoro (Schweinsburg et al., 2005, 2008). Di recente, Jager e colleghi (2010) hanno riferito che ragazzi adolescenti (di 13-19 anni) mostrano una eccessiva attivazione delle aree della corteccia prefrontale durante un compito di memoria verbale, specialmente durante la codificazione iniziale, rispetto ai gruppi di controllo sani non utilizzatori. Il nostro laboratorio (Tapert et al., 2007) ha evidenziato una risposta cerebrale anomala ad un compito di controllo inibitorio (go/no-go) con fMRI. Tenuto conto dell'uso di alcol, i consumatori di cannabis mostravano un aumento della corteccia prefrontale dorsolaterale destra, dell'attivazione frontale mediale bilaterale, parietale e occipitale du-

Funzionamento
cerebrale (MRI)

rante compiti del controllo inibitorio “no-go”, rispetto al gruppo NC, anche se avevano un rendimento un po’ più scarso.

I consumatori di cannabis adolescenti con un uso passato più ridotto mostravano la maggiore attivazione sia nei compiti di inibizione cognitiva che di memoria di lavoro spaziale (Tapert et al., 2007; Schweinsburg et al., 2008), mentre gli adolescenti con un uso passato più intenso (esordio precoce, durata maggiore, maggiore uso nel corso della vita) avevano un’attivazione minore di quella dei gruppi di controllo. Questo risultato indica che durante l’esposizione iniziale alla cannabis il cervello potrebbe compensare efficacemente attraverso il reclutamento di risorse neuronali aggiuntive, sebbene questa compensazione potrebbe non funzionare in caso di aumentata esposizione negli anni dell’adolescenza. Rimane ancora poco chiaro se sia possibile un recupero del funzionamento cerebrale dopo un’astinenza protratta, anche se le recenti evidenze risultano incoraggianti. In uno studio cross-sezionale consumatori di cannabis recenti mostrano un’aumentata attivazione in aree cerebrali quali l’insula e la corteccia prefrontale rispetto ai consumatori astinenti (Schweinsburg et al., in stampa; vedi Figura 4). Queste evidenze preliminari indicano che l’insufficiente risposta cerebrale osservata nei consumatori di cannabis adolescenti potrebbe cominciare a normalizzarsi dopo alcune settimane di astinenza.

Figura 4 - L’insufficiente risposta cerebrale ad un compito di memoria di lavoro spaziale sembra normalizzarsi dopo alcune settimane di astinenza nei consumatori di cannabis adolescenti. Consumatori recenti mostrano un aumento dell’attivazione BOLD (rosso) nelle aree cerebrali dell’insula e della corteccia prefrontale rispetto ai consumatori astinenti (Schweinsburg et al., 2010).



Conclusioni

In quasi tutto il mondo l’età di inizio d’uso della cannabis ha luogo durante gli anni dell’adolescenza (Degenhardt et al., 2008). Tassi allarmanti di adolescenti usano cannabis con regolarità. Dagli studi sugli animali e sugli umani emerge che l’adolescenza potrebbe essere un periodo vulnerabile per la forte esposizione alla cannabis a causa della fase cruciale per lo sviluppo cerebrale che durante questo periodo raggiunge il suo picco. Gli adolescenti infatti che usano cannabis regolarmente presentano in genere una riduzione della velocità psicomotoria, della ripetizione sequenziale, dell’attenzione complessa, dell’inibizione cognitiva, dell’apprendimento verbale rispetto agli adolescenti astinenti. Tali difficoltà cognitive permangono anche dopo

almeno un mese di astinenza, anche se vi sono evidenze che un'astinenza protratta per almeno tre mesi potrebbe portare al recupero di questi deficit. Gli studi qui presentati indicano che il consumo cronico di cannabis durante gli anni dell'adolescenza provoca anomalie strutturali della materia grigia e della materia bianca che sono correlate ai deficit cognitivi sopra esposti. Infine, aumentano le evidenze secondo cui l'uso pesante di cannabis in età adolescenziale potrebbe compromettere l'attivazione cerebrale, causando una insufficiente attivazione neuronale precoce e una diminuita attivazione con un uso continuato in età adulta. Anche se la maggioranza degli studi sopra menzionati hanno tenuto conto della storia familiare dell'uso di sostanze ed escluso l'asse 1 dei disturbi psichiatrici di comorbidità, è ancora difficile determinare se le anomalie cerebrali e cognitive potrebbero essere precedenti l'inizio d'uso di cannabis. I fattori di rischio associati alla precoce sperimentazione di sostanze (quali ad es. una scarsa inibizione cognitiva, un disturbo della condotta, e una storia familiare di uso di sostanze) sono essi stessi correlati a lievi anomalie cerebrali (Aronowitz et al., 1994; Nigg et al., 2004; Ridenour et al., 2009; Tapert & Brown, 2000; Tapert et al., 2002). Perciò, sono necessari studi longitudinali su adolescenti precedenti l'esposizione alla cannabis per verificare l'influenza dell'uso cronico di cannabis in età precoce sullo sviluppo cerebrale dell'adolescente.

Queste lievi anomalie cerebrali e deficit cognitivi negli adolescenti potrebbero determinare importanti conseguenze psicologiche. Un forte uso di cannabis, la privazione di sonno causato dal forte consumo (Cohen-Zion et al., 2007), associati agli effetti cronici sul cervello potrebbero indurre problemi cognitivi ancora più marcati negli adolescenti che fanno uso di cannabis. Questa riduzione cognitiva potrebbe determinare un minor rendimento scolastico, scelte potenzialmente rischiose, scarso controllo emotivo (Kloos et al., 2009). Alla luce di questi aspetti, è di fondamentale importanza diffondere i risultati della ricerca a insegnanti, clinici, pediatri e genitori per aiutare a prevenire il forte consumo di cannabis e ad identificare gli adolescenti a maggior rischio di problemi neurocognitivi. Poiché gli adolescenti potrebbero essere particolarmente vulnerabili, è necessario identificare precocemente l'uso di cannabis e vanno ricercati trattamenti efficaci per eliminare l'uso di cannabis negli adolescenti.



Bibliografia

- Amen, D. G. & Waugh, M. (1998) High resolution brain SPECT imaging of marijuana smokers with AD/HD. *Journal of Psychoactive Drugs*;30, 209-14.
- Aronowitz, B., Liebowitz, M.R., Hollander, E., Fazzini, E., Durlach-Misteli, C., Frenkel, M., Mosovich, S., Garfinkel, R., Saoud, J., & DelBene, D. (1994). Neuropsychiatric and neuropsychological findings in conduct disorder and attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences*, 6, 245-249.
- Ashtari M, Cervellione KL, Hasan KM, Wu J, McIlree C, Kester H, Ardekani BA, Roofeh D, Szeszko PR, Kumra S (2007). White matter development during late adolescence in healthy males: a cross-sectional diffusion tensor imaging study. *Neuroimage*;35(2):501-10.
- Barnea-Goraly N, Menon V, Eckert M, Tamm L, Bammer R, Karchemskiy A, Dant CC, Reiss AL (2005). White matter development during childhood and adolescence: a cross-sectional diffusion tensor imaging study. *Cereb Cortex*;15(12):1848-54.
- Bava S, Frank LR, McQueeney T, Schweinsburg BC, Schweinsburg AD, Tapert SF. Altered white matter microstructure in adolescent substance users. *Psychiatry Res.* 2009 Sep 30;173(3):228-37.
- Becker B, Wagner D, Gouzoulis-Mayfrank E, Spuentrup E, Daumann J. The impact of early-onset cannabis use on functional brain correlates of working memory. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010
- Belue, R.C., Howlett, A.C., Westlake, T.M., & Hutchings, D.E. (1995). The ontogeny of cannabinoid receptors in the brain of postnatal and aging rats. *Neurotoxicol Teratol*, 17(1), 25-30.
- Benes, F.M., Turtle, M., Khan, Y., & Farol, P. (1994). Myelination of a key relay zone in the hippocampal formation occurs in the human brain during childhood, adolescence, and adulthood. *Arch Gen Psychiatry*, 51, 477-484.
- Block, R. I., O'Leary, D. S., Ehrhardt, J. C., Augustinack, J. C., Ghoneim, M. M., Arndt, S., & Hall, J. A. (2000). Effects of frequent marijuana use on brain tissue volume and composition. *NeuroReport*, 11(3), 491-496.
- Block, R. I., O'Leary, D. S., Hichwa, R. D., Augustinack, J. C., Boles Ponto, L. L., Ghoneim, M. M., Arndt, S., Hurtig, R. R., Watkins, G. L., Hall, J. A., Nathan, P. E., & Andreasen, N. C. (2002). Effects of frequent marijuana use on memory related regional cerebral blood flow. *Pharmacol Biochem Behav*, 72(1-2), 237-250.
- Bolla, K. I., Brown, K., Eldreth, D., Tate, K., & Cadet, J. L. (2002). Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology*, 59(9), 1337-1343.
- Carlin, A. S., & Trupin, E. W. (1977). The effect of long-term chronic marijuana use on neuropsychological functioning. *The International Journal of the Addictions*, 12(5), 617-624.
- Carta, G., Nava, F., & Gessa, G.L. (1998). Inhibition of hippocampal acetylcholine release after acute and repeated Δ^9 -tetrahydrocannabinol in rats. *Brain Research*, 809, 1-4.
- Casey BJ, Getz S, Galvan A. (2008). The adolescent brain. *Dev Rev*;28(1):62-77.
- Casey BJ, Galvan A, Hare TA. (2005). Changes in cerebral functional organization during cognitive development. *Current Opinion in Neurobiology*;15:239-244.
- Casey BJ, Trainor RJ, Orendi JL, Schubert AB, Nystrom LE, Giedd JN, et al. (1997). A developmental functional MRI study of prefrontal activation during performance of a go-no-go task. *Journal of Cognitive Neuroscience*; 9:835-847.
- Cha, Y.M., White, A.M., Kuhn, C.M., Wilson, W.A. & Swartzwelder, H.S. (2006). Differential effects of delta(9)-THC on learning in adolescent and adult rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 83(3), 448-455.
- Chan, G. C., Hinds, T. R., Impey, S., & Storm, D. R. (1998). Hippocampal neurotoxicity of Delta9-tetrahydrocannabinol. *J Neurosci*, 18(14), 5322-5332.
- Chang, L., Cloak, C., Yakupov, R. and Ernst, T. (2006) Combined and independent effects of chronic marijuana use and HIV on brain metabolites. *J Neuroimmune Pharmacol* 1, 65-76.
- Childers, S.R., & Breivogel, C.S. (1998). Cannabis and endogenous cannabinoid systems. *Drug and Alcohol Dependence*, 51, 173-187.
- Clopton PL, Janowsky DS, Clopton JM, Judd LL, Huey L (1979). Marijuana and the perception of affect. *Psychopharmacology (Berl)*;61(2):203-6.
- Cohen-Zion, M., Drummong, S.P.A., Padula, C.B., Winward, J., Kanady, J., Medina, K.L., & Tapert, S.F. (2009). Sleep Architecture in Adolescent Marijuana and Alcohol Users during Acute and Extended Abstinence. *Addictive Behaviors*, 34(11), 967-9.
- Degenhardt L, Chiu WT, Sampson N, Kessler RC, Anthony JC, Angermeyer M, Bruffaerts R, de Girolamo G, Gureje O, Huang Y, Karam A, Kostyuchenko S, Lepine JP, Mora ME, Neumark Y, Ormel JH, Pinto-Meza A, Posada-Villa J, Stein DJ, Takeshima T, Wells JE. Toward a global view of alcohol, tobacco, cannabis, and cocaine use: findings from the WHO World Mental Health Surveys. *PLoS Med.* 2008 Jul 1;5(7):e141. PubMed PMID: 18597549

- Eaton LK, Kinchen S, Ross J, Hawkins J, Harris WA, Lowry R, et al. (2006). Youth risk behavior surveillance—United States, 2005, surveillance summaries. *Morbidity and Mortality Weekly Report*;55:1–108.
- Egerton, A., Allison, C., Brett, R.B., & Pratt, J.A. (2006). Cannabinoids and prefrontal cortical function: Insights from preclinical studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30, 680-695.
- Ehrenreich, H., Rinn, T., Kunert, H. J., Moeller, M. R., Poser, W., Schilling, L., Gigerenzer, G., & Hoehe, M. R. (1999). Specific attentional dysfunction in adults following early start of cannabis use. *Psychopharmacology*, 142(3), 295-301.
- Eldreth, D. A., Matochik, J. A., Cadet, J. L., & Bolla, K. I. (2004). Abnormal brain activity in prefrontal brain regions in abstinent marijuana users. *NeuroImage*, 23(3), 914-920.
- Elkins, I.J., King, S.M., McGue, M., Iacono, W.G., (2006). Personality traits and the development of nicotine, alcohol, and illicit drug disorders: prospective links from adolescence to young adulthood. *Journal of Abnormal Psychology* 115, 26–39.
- Fried, P. A., Watkinson, B., & Gray, R. (2005). Neurocognitive consequences of marijuana—a comparison with pre-drug performance. *Neurotoxicology and Teratology*, 27(2), 231-239. Epub 2004 Dec 2009.
- Galvan A, Hare TA, Parra CE, Penn J, Voss H, Glover G, Casey BJ. (2006). Earlier development of the accumbens relative to orbitofrontal cortex might underlie risk-taking behavior in adolescents. *J Neurosci*;26(25):6885-92.
- Gardener M, Steinberg L. (2005). Peer influence on risk taking, risk preference, and risky decision making in adolescence and adulthood: An experimental study. *Developmental Psychology*;41:625–635.
- Giedd, J. N., Blumenthal, J., Jeffries, N. O., Castellanos, F. X., Liu, H., Zijdenbos, A., Paus, T., Evans, A. C. and Rapoport, J. L. (1999) Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nature Neuroscience* 2, 861-3.
- Giedd, J. N., Snell, J. W., Lange, N., Rajapakse, J. C., Casey, B. J., Kozuch, P. L., Vaituzis, A. C., Vauss, Y. C., Hamburger, S. D., Kaysen, D., & Rapoport, J. L. (1996). Quantitative magnetic resonance imaging of human brain development: ages 4-18. *Cereb Cortex*, 6(4), 551-560.
- Giedd, J. N., Vaituzis, A. C., Hamburger, S. D., Lange, N., Rajapakse, J. C., Kaysen, D., Vauss, Y. C. and Rapoport, J. L. (1996) Quantitative MRI of the temporal lobe, amygdala, and hippocampus in normal human development: ages 4-18 years. *J Comp Neurol* 366, 223-30.
- Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, A. C., Nugent, T. F., 3rd, Herman, D. H., Clasen, L. S., Toga, A. W., Rapoport, J. L., & Thompson, P. M. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci*, 101(21), 8174-8179.
- Grant, I., Gonzalez, R., Carey, C. L., Natarajan, L., & Wolfson, T. (2003). Non acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: a meta analytic study. *J Int Neuropsychol Soc*, 9(5), 679-689.
- Hanson, K.L., Winward, J.L., Schweinsburg, A.D., Medina, K.L., Brown, S.A., & Tapert, S.F. (in press). Longitudinal study of cognition among adolescent marijuana users over three weeks of abstinence. *Addictive Behaviors*.
- Harvey MA, Sellman JD, Porter RJ, Frampton CM. (2007). The relationship between non-acute adolescent cannabis use and cognition. *Drug Alcohol Rev*;26(3): 309-19.
- Jacobsen, L. K., Pugh, K. R., Constable, R.T., Westerveld, M., & Mencl, W. E. (2007). Functional correlates of verbal memory deficits emerging during nicotine withdrawal in abstinent adolescent cannabis users. *Biol Psychiatry*, 61(1):31-40.
- Jager G, Block RI, Luijten M, Ramsey NF. Cannabis Use and Memory Brain Function in Adolescent Boys: A Cross-Sectional Multicenter Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010 Jun;49(6):561-572.
- Jager, G., Van Hell, H. H., De Win, M. M., Kahn, R. S., Van Den Brink, W., Van Ree, J. M. and Ramsey, N. F. (2007) Effects of frequent cannabis use on hippocampal activity during an associative memory task. *Eur Neuropsychopharmacol* 17, 289-97.
- Jernigan, T., & Gamst, A. (2005). Changes in volume with age: Consistency and interpretation of observed effects. *Neurobiol Aging*, 26(9), 1271-1274.
- Johnston, LD, O'Malley, PM, Bachman, JG, & Schulenberg, JE (2008). Monitoring the Future national survey results on drug use, 1975-2007. Volume I: Secondary school students (NIH Publication No. 08-6418A). Bethesda, MD: National Institute on Drug Abuse, 707 pp.
- Kanayama, G., Rogowska, J., Pope, H.G., Gruber, S.A., & Yurgelun-Todd, D.A. (2004). Spatial working memory in heavy cannabis users: a functional magnetic resonance imaging study. *Psychopharmacology*, 176, 239-247.
- Kang-Park MH, Wilson WA, Kuhn CM, Moore SD, Swartzwelder HS. (2007). Differential sensitivity of GABA A receptor-mediated IPSCs to cannabinoids in hippocampal slices from



- adolescent and adult rats. *J Neurophysiol*;98(3):1223-30.
- Kloos, A., Weller, R. A., Chan, R., & Weller, E. B. (2009). Gender differences in adolescent substance abuse. *Curr Psychiatry Rep*, 11(2), 120-126.
 - Landfield, P. W., Cadwallader, L. B., & Vinsant, S. (1988). Quantitative changes in hippocampal structure following long-term exposure to delta 9-tetrahydrocannabinol: possible mediation by glucocorticoid systems. *Brain Res*, 443(1-2), 47-62.
 - Lenroot, R.K. & Giedd, J.N. (2006). Brain development in children and adolescents: Insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30, 718-729.
 - Liston C, Watts R, Tottenham N, Davidson MC, Niogi S, Ulug AM, Casey BJ. (2006). Frontostriatal microstructure modulates efficient recruitment of cognitive control. *Cereb Cortex*. 16(4):553-60.
 - Loeber, R. T., & Yurgelun-Todd, D. A. (1999). Human neuroimaging of acute and chronic marijuana use: Implications for frontocerebellar dysfunction. *Human Psychopharmacology-Clinical and Experimental*, 14, 291-304.
 - Lundqvist, T., Jönsson, S., & Warkentin, S. (2001). Frontal lobe dysfunction in long-term cannabis users. *Neurotoxicology and Teratology*, 23, 437-443.
 - Lynskey, M., & Hall, W. (2000). The effects of adolescent cannabis use on educational attainment: a review. *Addiction*, 95(11), 1621-1630.
 - Lyons, M. J., Bar, J. L., Panizzon, M. S., Toomey, R., Eisen, S., Xian, H., & Tsuang, M.T. (2004). Neuropsychological consequences of regular marijuana use: a twin study. *Psychological Medicine*, 34, 1239 - 1250.
 - Martin, C.S., Kaczynski, N.A., Maisto, S.A., & Tarter, R.E. (1996). Polydrug use in adolescent drinkers with and without DSM-IV alcohol abuse and dependence. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*, 20(6), 1099-1108.
 - Matochik, J. A., Eldreth, D. A., Cadet, J. L., & Bolla, K. I. (2005). Altered brain tissue composition in heavy marijuana users. *Drug Alcohol Depend*, 77(1), 23-30.
 - McDonald J, Schleifer L, Richards JB, de Wit H (2003). Effects of THC on behavioral measures of impulsivity in humans. *Neuropsychopharmacology*;28(7):1356-65.
 - McGue, M., Iacono, W.G., Legrand, L.N., Malone, S., Elkins, I., (2001). Origins and consequences of age at first drink. I. Associations with substance-use disorders, disinhibitory behavior and psychopathology, and P3 amplitude. *Alcohol: Clinical and Experimental Research*;25, 1156-1165.
 - Medina, K.L., Hanson, K., Schweinsburg, A.D., Cohen-Zion, M., Nagel, B.J., & Tapert, S.F. (2007). Neuropsychological functioning in adolescent marijuana users: Subtle deficits detectable after 30 days of abstinence. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13(5), 807-820.
 - Medina, K.L., McQueeney, T., Nagel, B.J., Hanson, K.L., Yang, T., & Tapert, S.F. (2009). Prefrontal morphometry in abstinent adolescent marijuana users: Subtle gender effects. *Addiction Biology*, 14(4), 457-68.
 - Medina, K.L., Nagel, B.J., McQueeney, T., Park, A., & Tapert, S.F. (2007). Depressive symptoms in adolescents: Associations with white matter volume and marijuana use. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48(6), 592-600
 - Medina, K.L., Nagel, B.J., & Tapert, S.F. (2010). Cerebellar vermis abnormality in adolescent marijuana users. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 182(2), 152-159.
 - Medina, K.L., Schweinsburg, A.D., Cohen-Zion, M., Nagel, B.J., & Tapert, S.F. (2007). Effects of alcohol and combined marijuana and alcohol use during adolescence on hippocampal asymmetry. *Neurotoxicology and Teratology*, 29, 141-152.
 - Monk CS, McClure EB, Nelson EE, Zarah E, Bilder RM, Leibenluft E, Charney DS, Ernst M, Pine DS (2003). Adolescent immaturity in attention-related brain engagement to emotional facial expressions. *Neuroimage*;20(1):420-8.
 - Nelson EE, McClure EB, Monk CS, Zarah E, Leibenluft E, Pine DS, Ernst M. (2003). Developmental differences in neuronal engagement during implicit encoding of emotional faces: an event-related fMRI study. *J Child Psychol Psychiatry*;44(7):1015-24.
 - Nigg, J.T., Glass, J.M., Wong, M.M., Poon, E., Jester, J.M., Fitzgerald, H.E., Puttler, L.I., Adams, K.M., & Zucker, R.A. (2004). Neuropsychological executive functioning in children at elevated risk for alcoholism: Findings in early adolescence. *Journal of Abnormal Psychology* Vol 113(2)2004 p.302-314.
 - Paus, T., Zijdenbos, A., Worsley, K., Collins, D. L., Blumenthal, J., Giedd, J. N., Rapoport, J. L., & Evans, A. C. (1999). Structural maturation of neural pathways in children and adolescents: in vivo study. *Science*, 283(5409), 1908-1911.
 - Pope, H. G., Jr., Gruber, A. J., Hudson, J. I., Huestis, M. A., & Yurgelun Todd, D. (2001). Neuropsychological performance in long term cannabis users. *Arch Gen Psychiatry*, 58(10), 909-915.
 - Pope, H. G., Jr., Jacobs, A., Miale, J. P., Yurgelun-Todd, D., & Gruber, S. (1997). Evidence for a sex-specific residual effect of cannabis on visuospatial memory. *Psychotherapy and*

- Psychosomatics; 66(4), 179-184.
- Pope, H. G. J., & Yurgelun Todd, D. (1996). The residual cognitive effects of heavy marijuana use in college students. *JAMA*, 275(7), 521-527.
 - Quinn, H.R., Matsumoto, I., Callaghan, P.D., Long, L.E., Arnold, J.C., Gunasekaran, N., Thompson, M.R., Dawson, B., Mallet, P.E., Kashem, M.A., Matsuda-Matsumoto, H., Iwazaki, T., McGregor, I.S. (2007). Adolescent rats find repeated delta(9)-THC less aversive than adult rats but display greater residual cognitive deficits and changes in hippocampal protein expression following exposure. *Neuropsychopharmacology* 33, 1113-1126.
 - Ramaekers, J.G., Kauert, G., van, R.P., Theunissen, E.L., Schneider, E., Moeller, M.R., 2006. High-potency marijuana impairs executive function and inhibitory motor control. *Neuropsychopharmacology*; 31, 2296-2303.
 - Rodriguez de, F.F., Ramos, J.A., Bonnin, A., Fernandez-Ruiz, J.J. (1993). Presence of cannabinoid binding sites in the brain from early postnatal ages. *Neuroreport* 4, 135-138.
 - Rubino, T., Patrini, G., Perenti, M., Massi, P. & Parolaro, D. (1997). Chronic treatment with a synthetic cannabinoid CP-55,940 alters G-protein expression in the rat central nervous system. *Molecular Brain Research*, 44, 191-197.
 - Rubino T, Vigano' D, Realini N, Guidali C, Braida D, Capurro V, Castiglioni C, Cherubino F, Romualdi P, Candeletti S, Sala M, Parolaro D. (2008). Chronic delta(9)-tetrahydrocannabinol during adolescence provokes sex-dependent changes in the emotional profile in adult rats: behavioral and biochemical correlates. *Neuropsychopharmacology*;33(11):2760-71.
 - Schaeffer, J., Andrysiak, T., & Ungerleider, J. T. (1981). Cognition and long-term use of ganja (Cannabis). *Science*, 213(4506), 465-466.
 - Schneider, M., & Koch, M. (2003). Chronic pubertal but not adult chronic cannabinoid treatment impairs sensorimotor gating, recognition memory and performance in a progressive ratio task in adult rats. *Neuropsychopharm*, 28, 1760-1790.
 - Schwartz, R. H., Gruenewald, P. J., Klitzner, M., & Fedio, P. (1989). Short-term memory impairment in cannabis-dependent adolescents. *American Journal of Diseases in Children*, 143(10), 1214-1219.
 - Schweinsburg, A. D., Nagel, B.N., & Tapert, S. F. (2005). fMRI reveals alteration of spatial working memory networks across adolescence. *J Int Neuropsych Soc*, 11(5), 631-644.
 - Schweinsburg, AD, Schweinsburg, BC, Medina, KL, McQueeny, T, Brown, SA, & Tapert, SF (in press). The influence of recency of use on fMRI response during spatial working memory in adolescent marijuana users. *Journal of Psychoactive Drugs*.
 - Solowij, N., Stephens, R. S., Roffman, R. A., Babor, T., Kadden, R., Miller, M., Christiansen, K., McRee, B., & Vendetti, J. (2002). Cognitive functioning of long term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA*, 287(9), 1123-1131.
 - Sowell, E. R., Thompson, P. M., Holmes, C. J., Jernigan, T. L., & Toga, A. W. (1999). In vivo evidence for post adolescent brain maturation in frontal and striatal regions. *Nature Neuroscience*, 2(10), 859-861.
 - Sowell, E. R., Thompson, Leonard, C.M., Welcome, S.E., Kan, E., & Toga, A. W. (2004). Longitudinal mapping of cortical thickness and brain growth in normal children. *The Journal of Neuroscience*, 24(38), 8223-8231.
 - Sowell, E. R., Trauner, D. A., Gamst, A., & Jernigan, T. L. (2002). Development of cortical and subcortical brain structures in childhood and adolescence: a structural MRI study. *Dev Med Child Neurol*, 44(1), 4-16.
 - Tapert SF, Baratta MV, Abrantes AM, Brown SA (2002). Attention dysfunction predicts substance involvement in community youths. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; 41(6):680-6.
 - Tapert S.F. & Brown S.A. (2000). Substance dependence, family history of alcohol dependence, and neuropsychological functioning in adolescence. *Addiction*, 95, 1043-1053.
 - Tapert, S. F., Granholm, E., Leedy, N. G., & Brown, S. A. (2002). Substance use and withdrawal: Neuropsychological functioning over 8 years in youth. *J Int Neuropsychol Soc*, 8(7), 873-883.
 - Tapert SF, Schweinsburg AD, Drummond SP, Paulus MP, Brown SA, Yang TT, Frank LR (2007). Functional MRI of inhibitory processing in abstinent adolescent marijuana users. *Psychopharmacology (Berl)*; 194:173-83.
 - Tzilos, G.K., Cintron, C.B., Wood, J.B., Simpson, N.S., Young, A.D., Pope, H.G., & Yurgelun-Todd (2005). Lack of hippocampal volume change in long-term heavy cannabis users. *Am J Addict*, 14(1), 64-72.
 - Varma, V. K., Malhotra, A. K., Dang, R., Das, K., & Nehra, R. (1988). Cannabis and cognitive functions: a prospective study. *Drug and Alcohol Dependence*, 21(2), 147-152.
 - Volkow, N. D., Gillespie, H., Mullani, N., Tancredi, L., Grant, C., Valentine, A. and Hollister, L. (1996) Brain glucose metabolism in chronic marijuana users at baseline and during marijuana intoxication. *Psychiatry Research*; 67, 29-38.
 - Watts R, Liston C, Niogi S, Ulu3 AM (2003). Fiber tracking using magnetic resonance diffusion tensor imaging and its applications to human brain development. *Ment Retard Dev*



- Disabil Res Rev;9(3):168-77.
- Wilson, W., Mathew, R., Turkington, T., Hawk, T., Coleman, R. E., & Provenzale, J. (2000). Brain morphological changes and early marijuana use: a magnetic resonance and positron emission tomography study. *J Addict Dis*, 19(1), 1-22.
 - Yücel, M, Solowij, N, Respondek C, Whittle S, Fornito A, Pantelis C, Lubman DI (2008). Regional brain abnormalities associated with long-term heavy cannabis use. *Arch Gen Psychiatry*, 65(6), 694-701.