

## 20. Mappatura cerebrale delle aree del craving e del resisting e identificazione delle alterazioni cerebrali: uno studio con risonanza magnetica funzionale ad alto campo

---

Alessandrini Franco <sup>1</sup>, Zoccatelli Giada <sup>1</sup>, Bellamoli Elisa <sup>2</sup>, Bricolo Francesco <sup>2</sup>, Beltramello Alberto <sup>1</sup>, Serpelloni Giovanni <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Servizio di Neuroradiologia - Ospedale Civile Maggiore di Verona - AOUI

<sup>2</sup> Dipartimento delle Dipendenze ULSS 20 Verona - Unità di Neuroscienze

<sup>3</sup> Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri

Studi supportati dal Dipartimento Politiche Antidroga della Presidenza del Consiglio dei Ministri mediante il Progetto "Brain Search"

Oggi è possibile non solo documentare i danni che le sostanze stupefacenti e l'alcol producono sul cervello attraverso dati derivanti dalle ricerche neurobiologiche e cliniche ma anche in qualche modo poter "vedere" questi danni sia strutturali che funzionali attraverso le moderne tecniche di neuroimaging. Tutto questo ci permetterà di comprendere meglio il comportamento assuntivo delle persone tossicodipendenti o di localizzare "topograficamente" le aree del cervello nei meccanismi del craving e del resisting, comprendere attraverso immagini e studi recettoriali estremamente espliciti come e dove le sostanze vanno ad agire e avere una serie di altre informazioni relative alle varie azioni neuropsichiche post-trattamento in modo da poter ulteriormente comprendere le ragioni del successo o del fallimento del trattamento al fine anche di poter valutare e scegliere i trattamenti più appropriati.

Lo studio e l'approfondimento di queste tematiche da parte degli operatori dei Dipartimenti delle Dipendenze consentirà loro di acquisire informazioni importantissime sui meccanismi fisiopatologici della tossicodipendenza, per arrivare a realizzare percorsi diagnostici mirati e più efficaci. Il progetto si articola in 2 fasi di studio: nella prima, si propone di definire e studiare le aree cerebrali coinvolte nell'attivazione del desiderio che porta ad attivare un comportamento compulsivo di assunzione di droga (craving) e di controllo volontario di tale condizione (resisting); nella seconda, vengono quantificati i cambiamenti morfo-strutturali, metabolici e vascolari che si manifestano nel cervello di chi assume droghe (alterazioni cerebrali). Nello studio vengono reclutati soggetti con diagnosi di dipendenza da sostanze psicoattive e definite per ognuno di essi le situazioni che attivano il desiderio e quelle che rinforzano, invece, il controllo di tale impulso.

Risulta chiaro, quindi, come un approfondimento ed un orientamento verso



le neuroscienze, anche nel campo delle tossicodipendenze, possa aiutare l'operatore sanitario nel quotidiano rapporto con i pazienti. Sapere infatti cosa succede durante lo scatenamento del craving e quali funzioni cerebrali vengano coinvolte e danneggiate, aumenta il grado di autocoscienza nel paziente e nel terapeuta, alla base di una più corretta ed efficace gestione del problema.

## Metodologia di indagine

L'Unità Operativa di Neuroscienze di Verona in collaborazione con il Servizio di Neuroradiologia dell'Ospedale Civile Maggiore di Verona ha documentato tramite fMRI, la localizzazione topografica ed il pattern di attivazione cerebrale in soggetti che fanno uso di cannabis. Lo studio prevede la presentazione di filmati con immagini di persone che fumano marijuana; i video sono stati proiettati all'interno del magnete attraverso un sistema RM compatibile, durante simultanea acquisizione di immagini Eco Planare (EPI), che consentono l'analisi della funzione cerebrale. La stimolazione è stata realizzata mediante paradigmi con schema "a blocchi" ("block-design"), in cui si alternano scene d'uso della sostanza stupefacente a scenari neutri (paesaggi naturali).

## Risultati preliminari

Alterato  
funzionamento  
cerebrale: forte  
attivazione del  
sistema di  
ricompensa in chi  
assume cannabis

Durante la condizione di craving indotto dalla visione degli stimoli droga-relati ("cue-induced craving"), il soggetto sperimenta un forte desiderio di assunzione della sostanza, con conseguente marcata attivazione rispettivamente della corteccia occipitale bilaterale (aree visive), dei nuclei sub-talamici (sistema limbico) e della corteccia frontale destra (Figura 8). L'intensità del grado di attivazione delle aree di processamento visivo (giro occipitale laterale, cuneo, precuneo e giro sopramarginale) deriva dalla salienza dello stimolo data dalla forte attrattiva che questo esercita su tali soggetti (Makino et al. 2004, Roland and Gulyas, 1995, Servos et al. 2002), dal riconoscimento di oggetti famigliari (Sugiura et al. 2005) e dal ricordo mnemonico (Yonelinas et al. 2005). L'attivazione dei nuclei sottocorticali e della corteccia frontale (giro frontale medio destro) riflettono il coinvolgimento del processo attentivo, della memoria episodica e del sistema di ricompensa attivato dal craving. Questi risultati preliminari suggeriscono un forte rischio di dipendenza dalla cannabis, poiché i soggetti che ne fanno uso mostrano un alterato funzionamento cerebrale e una forte attivazione del sistema di ricompensa rispetto ai controlli sani.

Immagini dettagliate  
della struttura  
cerebrale con fMRI

Lo studio delle alterazioni cerebrali si configura come un successivo completamento delle acquisizioni con fMRI, e necessita di acquisizioni volumetriche di RM per lo studio di parametri quantitativi (ad esempio, analisi dello spessore corticale del tessuto cerebrale), al fine di valutarne le caratteristiche morfometriche. L'utilizzo di macchinari RM ad alto campo magnetico permette di ottenere immagini dettagliate della struttura cerebrale, analizzabili poi da software dedicati per la visualizzazione e il confronto delle diverse componenti cerebrali (materia grigia e bianca). Questi parametri, integrati e correlati a quelli ottenuti dagli screening neurop-

psicologici atti a valutare le funzioni cognitive, permettono di avere informazioni scientifiche su tutte le strutture corticali e sottocorticali. In particolare lo studio dello spessore corticale unitamente alle indagini strutturali tramite ricostruzione delle fibre di sostanza bianca (Diffusion Tensor Imaging, DTI), dello studio dei metaboliti cerebrali (Spettroscopia, MRS) e delle variazioni di flusso sanguigno cerebrale (Arterial Spin Labeling, ASL) permette di arrivare ad una precoce definizione dei marker neurali che caratterizzano un cervello che assume o ha assunto droghe.

## Alterazioni dello spessore corticale

E' stato recentemente pubblicato da un team di ricercatori spagnoli uno studio che esamina l'influenza dell'uso della cannabis sulla "girificazione" del cervello, ossia la formazione dei giri e dei solchi cerebrali (Mata et al. 2010). Gli autori hanno studiato la morfologia del cervello in un campione di trenta ragazzi utilizzando la RM, per determinare se gli adolescenti e i giovani che ne fanno uso abbiano anomalie cerebrali. I ricercatori hanno confrontato la conformazione strutturale dell'encefalo di questi ragazzi con un gruppo di quarantaquattro volontari sani.

I risultati ottenuti dalla ricostruzione della morfologia cerebrale hanno dimostrato che assumendo cannabis, si assiste ad una riduzione dei solchi cerebrali in entrambi gli emisferi, oltre ad uno spessore corticale più sottile nel lobo frontale destro.

La formazione dei giri e dei solchi del cervello rappresenta un normale processo evolutivo, mentre l'uso di cannabis in giovane età sembra portare ad alterazioni morfologiche e asimmetrie emisferiche che si manifestano attraverso una rallentata girificazione cerebrale. Un cervello sotto l'effetto della cannabis sembra infatti rallentare o alterare il suo normale processo evolutivo, mostrando una morfologia prematura, simile per struttura ad un cervello di età inferiore rispetto alla propria tappa evolutiva.

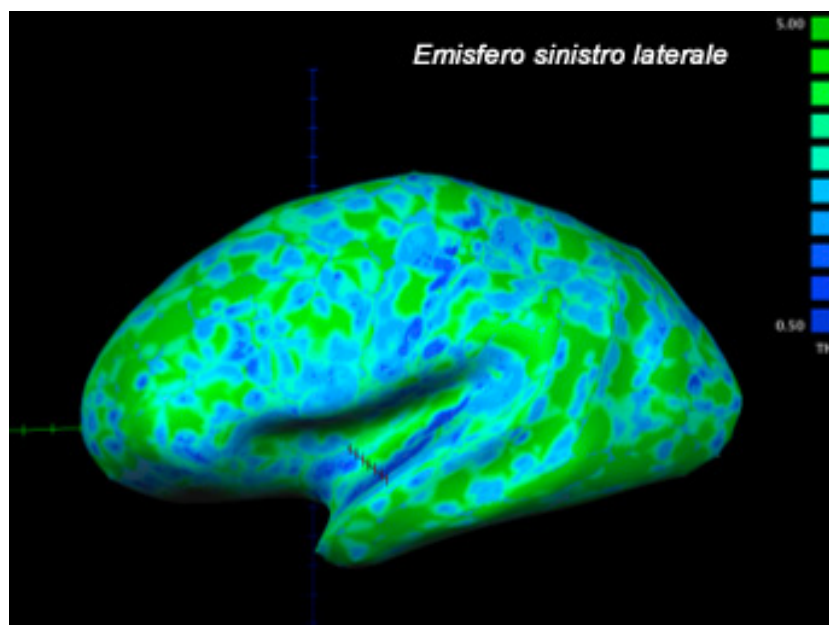
Sono stati reclutati presso l'Unità Operativa di Neuroscienze di Verona sei giovani ragazzi che fanno uso quotidiano o settimanale di cannabis. Grazie all'utilizzo di una RM ad alto campo magnetico (3.0 Tesla), è stato possibile ottenere una mappa dello spessore della corteccia cerebrale di questi giovani.

La mappa è stata confrontata con quella ottenuta da un gruppo di ragazzi di pari età non dipendenti da droghe. I risultati ottenuti mostrano una riduzione dello spessore corticale (aree in blu nella Figura 1) soprattutto nelle regioni temporo-mesiali e parietali, nei ragazzi che fanno uso di cannabis. Le regioni temporo-mesiali normalmente coinvolte nelle capacità di memoria e di apprendimento risultano quindi alterate, assieme alle aree di controllo motorio (lobo parietale). Questi risultati vanno comunque considerati preliminari, è attualmente in corso una fase di ampliamento dei dati per incrementare l'omogeneità e il numero del campione di studio. Si stanno inoltre analizzando i dati dei test cognitivi e neuropsicologici per il confronto tra neuro immagini e deficit comportamentali (apatia, rallentamento motorio) e cognitivi (smemoratazza, rallentamento del pensiero) il più delle volte riscontrati nei soggetti che fanno uso di cannabis.

Riduzione dei solchi  
cerebrali

Riduzione dello  
spessore corticale  
soprattutto nelle  
regioni temporo-  
mesiali e parietali

**Figura 1** - Rappresentazione tridimensionale della mappa di spessore corticale dell'emisfero sinistro. La mappa mostra il grado di spessore della corteccia in adolescenti che fanno uso di cannabis. La scala colorimetrica a destra dell'immagine indica, in millimetri, lo spessore nelle diverse aree. Le zone blu corrispondono alle aree cerebrali con più ridotto spessore (aree temporo-mesiali indicate dalla freccia). La perdita di tessuto corticale in queste aree causa deficit nella capacità di memorizzazione e di apprendimento. *Fonte: Unità di neuroscienze Verona, 2010 (work in progress).*



Spettroscopia con  
tecnica di  
Risonanza  
Magnetica utilizzata  
in ambito clinico

La spettroscopia con tecnica di Risonanza Magnetica (MRS) è un metodo di studio neuroradiologico non invasivo di recente applicazione clinica che consente di ottenere informazioni metaboliche e istologiche ultrastrutturali in vivo del tessuto in esame. Le prime applicazioni medico-biologiche risalgono agli anni settanta, applicate allo studio dei liquidi biologici.

Solo nell'ultimo decennio vi è stato un rapido e progressivo utilizzo della MRS in ambito clinico, grazie allo sviluppo di software che integrano le comuni apparecchiature RM e che consentono di acquisire questo tipo di informazioni in tempi contenuti. La spettroscopia RM dell'encefalo permette di ottenere informazioni sulla funzione cerebrale identificando diversi metaboliti sulla base del loro contenuto protonico. Il principio chimico-fisico su cui verte la metodica si basa sul principio secondo cui una determinata specie chimica presenta diverse frequenze di risonanza in rapporto all'ambiente molecolare a cui è chimicamente legato. In altri termini, differenti molecole possono essere rilevate e distinte in base alle loro diverse frequenze di risonanza.

Il segnale di spettroscopia viene rappresentato da un insieme di "picchi" che identificano le diverse molecole, disposti lungo un asse cartesiano in base alle varie frequenze di risonanza di ciascuna molecola. Il grafico che si ottiene viene chiamato "spettro". La Spettroscopia all'idrogeno ( $^1\text{H}$ -MRS) rappresenta oggi la metodica principalmente utilizzata a scopo clinico perché permette di ottenere spettri ad alta risoluzione e consente di individuare numerosi metaboliti cerebrali con diverso significato biochimico, variabili secondo i parametri di acquisizione e il tipo di sequenza utilizzati.

Stephanie Licata e Perry Renshaw hanno recentemente pubblicato una revisione degli studi che hanno utilizzato la Risonanza Magnetica con Spettro-

scopia all'idrogeno (1H-MRS) per indagare gli effetti sul cervello provocati dalle sostanze d'abuso.

E' da tempi relativamente recenti che la 1H MRS è stata utilizzata anche nella ricerca sull'abuso di sostanze, e inizia ad essere riconosciuta come valida integrazione degli strumenti di imaging cerebrale (MRI, PET, SPECT).

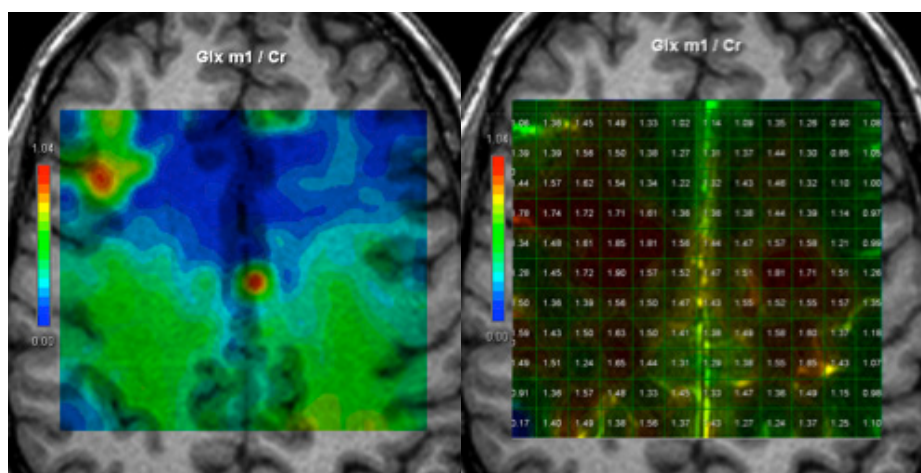
Dalla revisione della letteratura pubblicata da Licata e Renshaw (2010) risulta che gli studi sull'abuso di droghe che hanno impiegato la 1H MRS hanno identificato cambiamenti biochimici nel cervello. Le alterazioni più costanti tra le varie classi di sostanze sono la riduzione dell'N-Acetil-aspartato (NAA) e l'aumento del mio-inositolo (mI). L'NAA viene considerato un indice del buon funzionamento dei neuroni; la sua scomparsa è infatti legata alla morte neuronale. Il mI, invece, è una molecola semplice che agisce come regolatore del volume cellulare. Dagli studi emergono inoltre grandi variazioni anche nei livelli di colina (Cho), un indice dello stato di degradazione delle membrane, di creatina (Cr), un indice del metabolismo energetico cerebrale e di vari aminoacidi. Questi studi forniscono la prova che le sostanze d'abuso possono avere un profondo effetto sulla salute dei neuroni, sul metabolismo energetico, sui processi infiammatori, sul turnover della membrana cellulare, e sulla neurotrasmissione.

Questi cambiamenti biochimici potrebbero essere alla base della neuropatologia che dà origine ai deficit cognitivi e comportamentali associati alla tossicodipendenza.

Conoscendo la concentrazione intracellulare di questi metaboliti si valuta la funzionalità di diverse vie metaboliche quali: il sistema glutamminergico e GABAergico, il metabolismo energetico, la osmoregolazione del sistema nervoso centrale, oltre alla cellularità neuronale e gliale.

Cambiamenti  
biochimici nel  
cervello: riduzione  
dell'N-Acetil-  
aspartato e  
l'aumento del  
mio-inositolo

**Figura 2** - L'immagine a sinistra mostra una forte riduzione del Glutammato/Glutammina (area in blu) a livello della Corteccia Cingolata Anteriore in un soggetto di 15 anni che fa uso di cannabis. L'immagine a destra mostra invece la normale concentrazione degli stessi metaboliti in un soggetto di pari età che non fa uso di cannabis (area in verde). *Fonte: Unità di neuroscienze Verona, 2010 (work in progress).*



È stata eseguita un'analisi dei principali metaboliti cerebrali e dei loro rapporti in un gruppo di pazienti che usano cannabis. Sono state utilizzate 2 sequenze di spettroscopia (TE=135 ms e TE= 80ms) con una RM ad alto campo.





Le sequenze di MRS sono state posizionate in modo da campionare la corteccia cingolata anteriore. L'uso di un magnete ad alto campo ha permesso di identificare in modo dettagliato i principali metaboliti (NAA, Cr, Cho, ml). I risultati hanno fornito importanti informazioni in particolare su un particolare tipo di metabolita, il glutammato.

Il glutammato (Glu) viene il più delle volte rilevato assieme alla glutammina (composto Glx); la glutammina come il mio-inositolo è un marcatore astrocitario e viene convertita in glutammato, che rappresenta il più importante e diffuso metabolita eccitatorio del Sistema Nervoso Centrale. Nei soggetti che fanno uso di cannabis, la MRS ha mostrato una considerevole riduzione dei valori di Glx a livello della corteccia cingolata anteriore. Questi risultati preliminari sono ancora in fase di studio: sono necessari ulteriori approfondimenti per definire con precisione i meccanismi alla base dell'alterato metabolismo riscontrato. Tuttavia, questi dati rappresentano la base di partenza per una importante riflessione, circa i reali deficit che l'uso di cannabis può portare al funzionamento cerebrale.

Alterazioni dei  
sistemi dei  
neurotrasmettitori

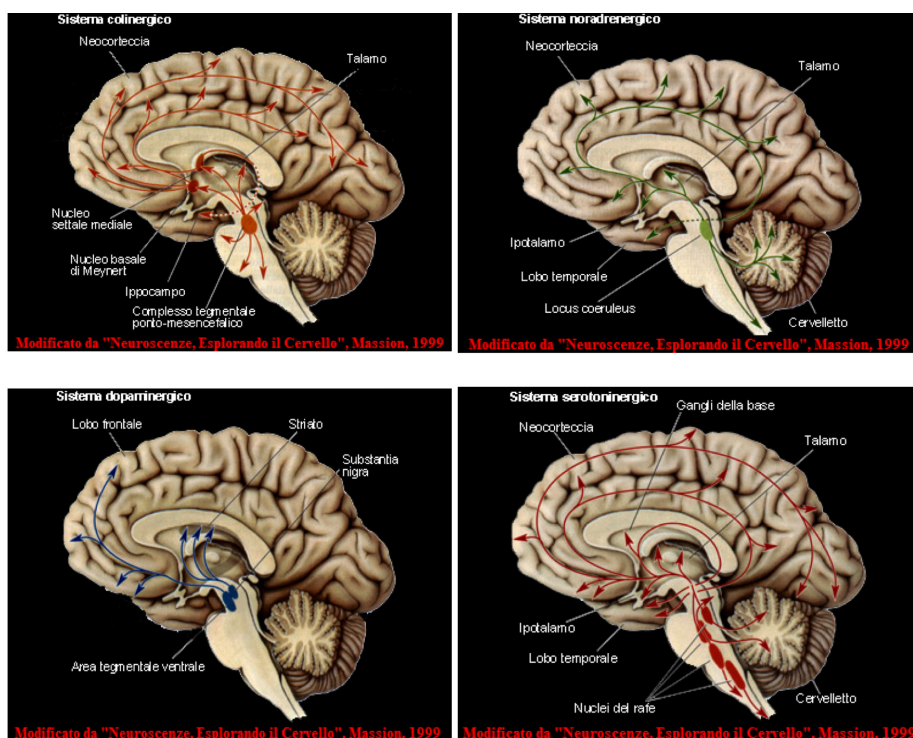
Anche il sistema dopaminergico sembra partecipare alla mediazione degli effetti catalettici dei cannabinoidi. Numerosi gruppi di ricerca hanno infatti dimostrato che la stimolazione del sistema dopaminergico attenua la catalessia indotta da cannabinoidi, mentre gli antagonisti la aumentano (Jeffrey et al., 1996). Inoltre, il THC stimola il rilascio di dopamina nelle aree della gratificazione cerebrale (Gessa et al., 1998; Diana et al., 1998). Il sistema adrenergico sembra invece essere coinvolto per il controllo degli effetti antinocicettivi dei cannabinoidi: la yohimbina, antagonista dei recettori di tipo Alfa2, blocca infatti tali effetti. Anche la somministrazione di agonisti serotoninergici aumenta la catalessia indotta da cannabinoidi, mentre gli antagonisti ne provocano un'attenuazione.

I cannabinoidi interagiscono con diversi sistemi di neurotrasmettitori. Il sistema colinergico, ad esempio, partecipa alla mediazione degli effetti cognitivi dei cannabinoidi. Il sistema colinergico non sembra mediare tuttavia altri effetti, come quelli discriminabili e quelli antinocicettivi che recentemente sono stati ascritti agli endocannabinoidi attraverso il meccanismo periferico (Clapper et al., 2010).

Alterazioni del  
sistema GABAergico

Esiste inoltre un'interazione tra cannabinoidi e sistema GABAergico. Il THC agisce sinergicamente con antagonisti GABA (quali, ad esempio, il GABAa e il GABAb) con le benzodiazepine nell'indurre catalessia. Inoltre, gli effetti ansiogenici dei cannabinoidi possono essere bloccati sia da agonisti che da antagonisti del recettore alle benzodiazepine (Engler et al., 2006). I cannabinoidi e gli oppiacei hanno proprietà farmacologiche simili. Molti ricercatori hanno quindi ipotizzato un comune meccanismo d'azione. Esiste infatti tolleranza crociata tra cannabinoidi ed oppiacei; inoltre i cannabinoidi, come gli oppiacei, producono analgesia e blocco della nocicezione.

**Figura 3** - I neurotrasmettitori interagiscono con specifici recettori. I recettori sono generalmente specifici per un dato neurotrasmettitore, ma per uno stesso neurotrasmettitore possono esistere più recettori. In alcuni casi, neurotrasmettitori correlati fra loro possono modulare il legame di un altro neurotrasmettitore o agire sinergicamente su uno stesso canale ionico (come nel caso del recettore per il GABA, le benzodiazepine ed i barbiturici). Il sistema nervoso è dotato di un grande numero di neurotrasmettitori, raggruppabili in diverse famiglie, tra cui le più importanti sono: il sistema colinergico, il sistema noradrenergico, il sistema dopaminergico e il sistema serotoninergico. A seconda della loro funzione, i diversi neurotrasmettitori si diffondono e raggiungono diverse regioni cerebrali (percorsi indicati dalle frecce nelle immagini in basso).



L'obiettivo principale dello studio sulle alterazioni cerebrali con RM è quello di fornire importanti informazioni sulla presenza di alterazioni della sostanza grigia (alterazioni e deficit neuronali), della sostanza bianca cerebrale (casi di leucoencefalopatia spongiforme già segnalata in soggetti che fanno uso di eroina inalata) e dei meccanismi metabolici nei processi infiammatori dell'encefalo, che si sviluppano con l'uso di droghe in particolare con la cannabis. Tra le sostanze illecite, gli effetti della cannabis sull'organismo sono ancora contrastanti. Le tecniche avanzate di neuroimmagine forniscono così nuove e sempre più chiare prove scientifiche, delle modificazioni che, qualsiasi tipo di droga, può portare nell'organismo di chi ne fa uso. Queste metodiche offrono inoltre numerose opportunità in ambito clinico, per la prevenzione e la cura della tossicodipendenza: l'opportunità di migliorare la diagnosi, di monitorare la progressione di un eventuale alterazione cerebrale e valutare l'efficacia di nuove terapie farmacologiche e comportamentali.

Prove scientifiche  
delle modificazioni  
che le droghe  
portano  
all'organismo



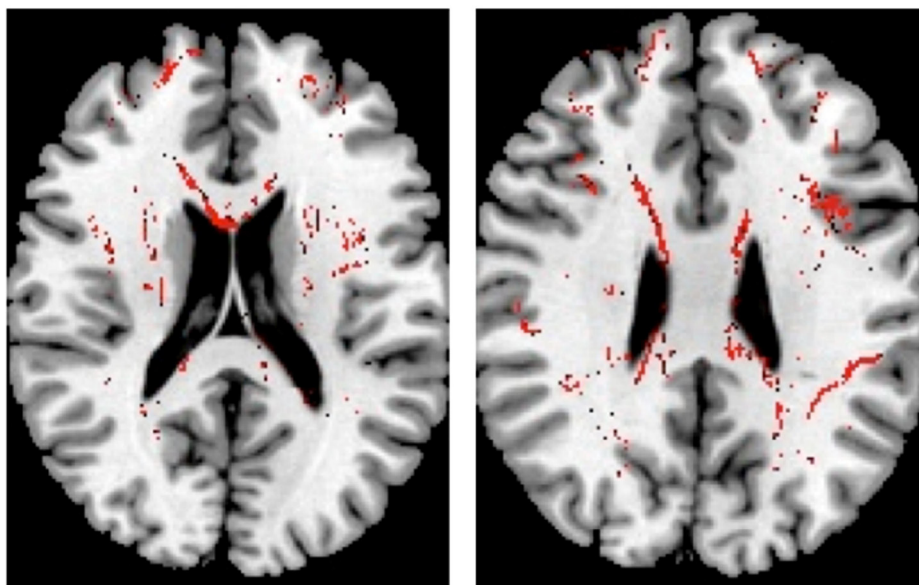
## Tensore di diffusione e trattografia: esplorazione in vivo della connettività anatomica cerebrale

### Analisi della connettività anatomica

Un passo importante per lo studio dell'integrità cerebrale è l'analisi della connettività "anatomica" esistente tra le varie strutture cerebrali, possibile grazie alla presenza di assoni in grado di trasportare l'informazione tra diverse aree cerebrali. La diffusione dell'acqua gioca un ruolo fondamentale nei processi di trasporto degli enzimi, dei substrati metabolici e dei metaboliti. Le membrane cellulari ostacolano tuttavia il movimento libero dell'acqua e di altre molecole, creando una struttura altamente disomogenea. Pertanto la misura della mobilità dell'acqua può risultare un valido strumento per descrivere la struttura dei tessuti su scale microscopica. L'imaging pesato in diffusione (DWI) e l'imaging del tensore di diffusione (DTI) sono tecniche di Risonanza Magnetica che permettono l'analisi delle proprietà diffusive e della direzionalità del flusso delle molecole d'acqua all'interno dei tessuti in vivo, e si presentano come importanti strumenti per lo studio dell'architettura microstrutturale delle strutture cerebrali in condizioni sia fisiologiche che patologiche. Queste metodiche permettono di ottenere immagini grazie all'utilizzo nella sequenza RM di intensi impulsi di gradiente di campo magnetico, applicati prima e dopo un impulso a radiofrequenza di 180°. Si ottiene una mappa della variazione dell'intensità del segnale (DWI) che fornisce informazioni sulla diffusione lungo la direzione lungo la quale è stato applicato il gradiente di campo magnetico. Nella materia bianca cerebrale la diffusione è anisotropa, ovvero il movimento delle molecole d'acqua dipende dalla direzione, un processo tridimensionale che si descrive tramite un tensore, detto tensore di diffusione. La diagonalizzazione del tensore permette di individuare i vettori che rappresentano le principali direzioni di diffusione e gli associati valori di diffusività delle molecole d'acqua. Tramite tecnica di DTI si possono estrarre mappe quantitative dei tessuti relative a due quantità scalari, la Diffusività Media (DM) e un indice dell'anisotropia della diffusione (Anisotropia Frazionaria, AF). I dati DTI possono inoltre essere usati per la mappatura tridimensionale delle fibre di sostanza bianca (trattografia) per l'esplorazione in vivo della connettività anatomica del cervello umano. Da un punto di vista pratico, la trattografia richiede diverse procedure che vanno dall'elaborazione dei dati DTI per selezionare le regioni in cui operare il tracciamento delle fibre dentro la sostanza bianca, all'applicazione di algoritmi appropriati per la ricostruzione delle fibre.



**Figura 4** - Visualizzazione del piano trasversale dell'encefalo mediante sequenza RM pesata in T1 e sovrapposizione della mappa TBSS (Tract-Based Spatial Statistic) per la misura della diffusività anisotropica delle molecole d'acqua in un gruppo di adolescenti che utilizzano abitualmente cannabis (in rosso). Le informazioni ottenute dalla mappa TBSS permettono un'elevata sensibilità, obiettività e interpretabilità dei dati di diffusione sui campioni d'esame e identificano un ridotto valore di anisotropia frazionaria (AF) in diverse e interconnesse aree cerebrali, come il corpo calloso, la corteccia cingolata anteriore e la corteccia prefrontale dorso laterale. La riduzione di AF corrisponde ad un'estesa degenerazione delle fibre di sostanza bianca cerebrale con importanti modificazioni della connettività anatomica che coinvolge aree d'elezione per il controllo comportamentale e decisionale del ragazzo dipendente dalla cannabis.



Sono stati sottoposti a RM convenzionale e ad analisi di DTI un campione di 6 adolescenti (età media 17 anni) con consumo quotidiano di cannabis da circa 2 anni, e un gruppo di controllo di pari età che non utilizza cannabis per il confronto statistico. L'obiettivo dello studio è stato quello di utilizzare misure di alterazione cerebrale regionale derivate dalle mappe di DTI (DM e AF) per identificare le aree di sostanza bianca in cui la localizzazione precoce del danno sia in grado di predire il grado di degenerazione indotto dall'abuso della sostanza, in ragazzi il cui sviluppo cerebrale è ancora in fase di maturazione. Le immagini DTI acquisite sono state sottoposte a procesamiento secondo una metodica descritta recentemente, la Tract-Based Spatial Statistics (TBSS), una procedura in grado di localizzare aree di riduzione di AF seguendo un'analisi voxel per voxel. L'analisi statistica si è basata sul confronto dei due campioni (uso di cannabis versus non uso) tramite test t di student con  $p < 0,05$ .

L'elaborazione delle immagini DTI usando TBSS ha mostrato nei ragazzi che consumano cannabis (Figura 1) valori di AF ridotti lungo il corpo calloso (il ginocchio e lo splenio), la corteccia prefrontale dorso laterale particolarmente a sinistra, il giro parietale superiore e il cervelletto. Questo studio dimostra la sostanziale rilevanza clinica del danno localizzato lungo le vie callosali di connessione inter-emisferica e nelle aree frontali di controllo comportamentale e decisionale in chi consuma abitualmente cannabis. Conferma inoltre il ruolo centrale che la RM basata su immagini di tipo quantitativo e non con-

Risultati preliminari  
dello studio

Danneggiate le aree  
frontali di controllo  
comportamentale  
e decisionale



venzionale riveste nell'identificare precocemente regioni di alterato segnale, nella ricerca sulla patogenesi e sulla prognosi in grado di predire significativamente la disabilità clinica dei consumatori di cannabis.

Individuazione dei  
soggetti con maggior  
rischio di deterioramento  
clinico

In particolare, l'identificazione precoce del danno localizzato a livello delle diverse aree cerebrali permette di identificare i soggetti con il maggiore rischio di deterioramento clinico, sia a medio che a lungo termine.

## Bibliografia

- Amen D.G. High Resolution Brain SPECT Imaging in Marijuana Smokers with AD/HD, *Journal of Psychoactive Drugs*, Volume 30, No. 2 April-June 1998. 1-13.
- Ashtari M, Cervellione K, Cottone J, Ardekani BA, Kumra S. Diffusion abnormalities in adolescents and young adults with a history of heavy cannabis use. *Journal of Psychiatric Research* 43 (2009) 189–204.
- Clapper JR, Moreno-Sanz G, Russo R, Guijarro A, Vacondio F, Duranti A, Tontini A, Sanchini S, Sciolino NR, Spradley JM, Hohmann AG, Calignano A, Mor M, Tarzia G, Piomelli D, Anandamide suppresses pain initiation through a peripheral endocannabinoid mechanism, *Nat Neurosci.* 2010 Oct;13(10):1265-70. Epub 2010 Sep 19.
- Diana M, Melis M, Gessa GL, Increase in meso-prefrontal dopaminergic activity after stimulation of CB1 receptors by cannabinoids, *Eur J Neurosci.* 1998 Sep;10(9):2825-30.
- Downer EJ, Campbell VA. Phytocannabinoids, CNS cells and development: A dead issue? *Drug Alcohol Rev* 2010;29:91–98
- Fowler J.S. et al. Imaging the addicted human brain. *Science & practice perspectives*, 3(2):4-16, 2007
- Birgit Engler, Ilka Freiman, Michal Urbanski and Bela Szabo. Effects of Exogenous and Endogenous Cannabinoids on GABAergic Neurotransmission between the Caudate Putamen and the Globus Pallidus in the Mouse *JPET* February 2006 vol. 316 no. 2 608-617.
- Gessa GL, Melis M, Muntoni AL, Diana M, Cannabinoids activate mesolimbic dopamine neurons by an action on cannabinoid CB1 receptors, *Eur J Pharmacol.* 1998 Jan 2;341(1):39-44.
- Gonzalez R. Acute and non-acute effects of cannabis on brain functioning and neuropsychological performance. *Neuropsychol Rev.* 2007 Sep;17(3):347-61. Review.
- I Mata, R Perez-Iglesias, R Roiz-Santiañez, D Tordesillas-Gutierrez a , A Pazos, A Gutierrez, JL Vazquez-Barquero, B Crespo-Facorro . Gyrification brain abnormalities associated with adolescence and early-adulthood cannabis use . *Brain research* (2010) 297-304
- Jeffrey J. Anderson, Anne M. Kask and Thomas N. Chase Effects of cannabinoid receptor stimulation and blockade on catalepsy produced by dopamine receptor antagonists, *European Journal of Pharmacology* Volume 295, Issues 2-3, 11 January 1996, Pages 163-168
- Martín-Santos R., Fagundo A.B., Crippa J.A., Atakan Z., Bhattacharyya S., Allen P., Fusar-Poli P., Borgwardt S., Seal M., Busatto G.F., McGuire P. Neuroimaging in cannabis use: a systematic review of the literature. *Psychol Med.* 2010 Mar; 40(3):383-98. Epub 2009 Jul 23.
- Mata I, R Perez-Iglesias, R Roiz-Santiañez, D Tordesillas-Gutierrez, A Pazos, A Gutierrez, JL Vazquez-Barquero, B Crespo-Facorro. Gyrification brain abnormalities associated with adolescence and early-adulthood cannabis use. *Brain research* (2010) 297-304
- Padula CB, Schweinsburg AD, Tapert SF. Spatial working memory performance and fMRI activation interactions in abstinent adolescent marijuana users. *Psychol Addict Behav.* 2007 December; 21 (4): 478-487.
- R. Martín-Santos, A. B. Fagundo, J. A. Crippa, Z. Atakan, S. Bhattacharyya, P. Allen. Neuroimaging in cannabis use: a systematic review of the literature. *Psychological Medicine*, 2010(3) 40:383-398
- Schweinsburg AD, Brown SA, Tapert SF. The influence of marijuana use on neurocognitive functioning in adolescents. *Curr Drug Abuse Rev.* 2008 Jan;1(1):99-111. Review.
- Schweinsburg, A.D., Nagel, B.J., Schweinsburg, B.C., Park, A., Theilmann, R.J. et al. (2008). Abstinent adolescent marijuana users show altered fMRI response during spatial working memory. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 163, 40-51.
- Scott H.F., Feroze B.M. *Functional MRI: basic principle and clinical applications.* Springer, 2006
- Scott W. *Atlas : Magnetic Resonance Imaging of the brain and spine.* Third Edition.- Lippincott William & Wilkins, 2002
- Tapert SF, Schweinsburg AD, Drummond SP, Paulus MP, Brown SA, Yang TT, Frank LR. Functional MRI of inhibitory processing in abstinent adolescent marijuana users. *Psychopharmacology* 2007 October; 194 (2): 173-183.
- Wilson, W., Matthew, R., Turkington, T., Hawk, T., Coleman, R.E., & Provenza, J. (2000). Brain morphological changes and early marijuana use: A magnetic resonance and positron emission tomography study. *Journal of Addictive Diseases*, 19, 1-22.

