

2.10.2 Anomalie microstrutturali in adolescenti con dipendenza da Internet

Kai Yuan¹, Wei Qin¹, Guihong Wang^{1,2}, Fang Zeng³, Liyan Zhao⁴, Xuejuan Yang¹, Peng Liu¹, Jixin Liu¹, Jinbo Sun¹, Karen M. von Deneen¹, Qiyong Gong⁵, Yijun Liu⁶, Jie Tian^{1,7}

¹ School of Life Sciences and Technology, Life Sciences Research Center, Xidian University, Xi'an, Shaanxi, China

² Department of Applied Mathematics, Xidian University, Xi'an, Shaanxi, China

³ The 3rd Teaching Hospital, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan, China

⁴ National Institute on Drug Dependence, Peking University, Beijing, China

⁵ Department of Radiology, The Center for Medical Imaging, Huaxi MR Research Center (HMRR), West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China

⁶ Departments of Psychiatry and Neuroscience, McKnight Brain Institute, University of Florida, Gainesville, Florida, United States of America

⁷ Institute of Automation, Chinese Academy of Sciences, Beijing, China

Abstract

Secondi studi recenti, il disturbo da Dipendenza da Internet (IAD) è associato ad anomalie strutturali della sostanza grigia cerebrale. Tuttavia, non sono numerosi gli studi che hanno indagato sugli effetti della dipendenza da web sull'integrità microstrutturale delle principali vie nervose neuronali, e quasi nessun autore ha valutato il rapporto esistente tra alterazioni microstrutturali e durata della dipendenza da Internet.

Abbiamo studiato la morfologia cerebrale di adolescenti affetti da IAD (N = 18) mediante morfometria voxel-based ottimizzata (VBM), e immagini del tensore di diffusione (DTI) per l'analisi delle variazioni dell'anisotropia frazionaria (FA) della sostanza bianca in relazione alla durata della IAD. Dallo studio sono emerse molteplici alterazioni strutturali del cervello nei soggetti affetti da IAD. I risultati VBM, in particolare, indicano la diminuzione volumetrica della sostanza grigia nella corteccia prefrontale dorsolaterale bilaterale (DLPFC), nell'area motoria supplementare (SMA), nella corteccia orbitofrontale (OFC), nel cervelletto e nella corteccia cingolata anteriore rostrale sinistra (rACC). L'analisi DTI ha rivelato un incremento del valore di FA nella capsula interna del braccio posteriore sinistro (PLIC) e un decremento del valore di FA del giro paraippocampale destro (PHG). I volumi di DLPFC, rACC, SMA, e le variazioni dei valori FA del PLIC mostrano una correlazione significativa con la durata della dipendenza da Internet nei soggetti adolescenti affetti da IAD.

I risultati dello studio suggeriscono che una dipendenza da Internet di lunga durata può causare alterazioni cerebrali strutturali, che a loro volta probabilmente contribuiscono alla presenza di disfunzioni croniche nei soggetti affetti da IAD. L'indagine presentata potrebbe contribuire a chiarire gli effetti potenziali della IAD sul cervello.

1. Introduzione

In quanto importante fase di passaggio tra l'infanzia e l'età adulta, all'adolescenza si accompagnano numerose alterazioni del processo di sviluppo psicofisico e sociale [1]. Durante la fase evolutiva si tende a trascorrere più tempo con i coetanei e con gli adulti per fare fronte al mutevole contesto sociale di appartenenza, dal quale sorgono un numero crescente di conflitti [2]. La presenza di meccanismi di controllo cognitivo ancora relativamente immaturi [3–7] fa dell'adolescenza un periodo di vulnerabilità e di adattamento [8] e può condurre a una maggiore incidenza dei disturbi affettivi e delle dipendenze tra gli adolescenti [8–10]. La dipendenza da Internet, uno tra i problemi di salute mentale più

comuni tra gli adolescenti cinesi, sta raggiungendo livelli di gravità sempre crescenti [11]. Negli ultimi anni, l'utilizzo di Internet si è diffuso in maniera impressionante in tutte le aree del mondo. La rete offre la possibilità di contattare a distanza altre persone e di accedere a una enorme quantità di informazioni in tutti i campi di interesse. Tuttavia, è stato dimostrato che un uso maladattivo di Internet può compromettere il benessere psicofisico individuale, causare fallimenti accademici e ridurre le prestazioni lavorative [12–18]. Per quanto non ancora codificata formalmente a livello psicopatologico, la IAD mostra una prevalenza crescente, attirando così l'attenzione degli psichiatri, degli educatori e dell'opinione pubblica. Il controllo cognitivo relativamente immaturo degli adolescenti li pone a rischio di sviluppare la IAD. Alcuni adolescenti non riescono a controllare l'utilizzo impulsivo della rete alla ricerca di novità, finendo per sviluppare una dipendenza. I dati pubblicati il 2 febbraio 2010 dalla China Youth Internet Association dimostrano che il tasso di dipendenza da Internet tra i giovani cinesi residenti in area urbana è pari al 14%, dato da mettere in relazione con la cifra totale di 24 milioni.

Nel mondo, numerosi studi sulla IAD hanno portato ad alcuni risultati interessanti [11, 15, 19–22]. Ko e colleghi [19] sono riusciti a individuare i substrati neurali alla base della dipendenza da gioco d'azzardo online, analizzando le aree cerebrali associate all'impulso del gioco indotto da stimoli, substrati rappresentati dalla corteccia orbitofrontale sinistra (OFC), dal nucleo accumbens destro (NAC), dalla corteccia cingolata anteriore bilaterale (ACC), dalla corteccia frontale media, dalla corteccia prefrontale dorsolaterale destra (DLPFC), e dal nucleo caudato destro. Considerata la somiglianza con il fenomeno del craving indotto da stimoli nella dipendenza da sostanze, gli autori hanno suggerito l'ipotesi di un meccanismo neurobiologico comune. Cao [11] ha rilevato che gli adolescenti cinesi affetti da IAD mostravano una maggiore impulsività rispetto ai controlli. Di recente, Dong [20] ha indagato sull'inibizione della risposta in soggetti con IAD, registrando i potenziali cerebrali legati all'evento durante l'esecuzione di un test del tipo Go/NoGo. Questi autori sono giunti alla conclusione che il gruppo IAD mostrava un'ampiezza NoGo-N2 maggiore, una maggiore ampiezza NoGo-P3 e un picco di latenza NoGo-P3 più lungo, rispetto ai soggetti normali. L'ipotesi è che i soggetti IAD abbiano una minore capacità di riconoscimento del conflitto rispetto ai soggetti di controllo; ciò significherebbe che i soggetti IAD devono compiere uno sforzo cognitivo maggiore per portare a termine il compito inibitorio nella fase avanzata. Inoltre, i soggetti IAD si sono dimostrati meno efficienti nell'elaborare le informazioni e con un controllo cognitivo più basso [20]. Alcuni ricercatori hanno riscontrato nei soggetti con IAD anche deficit della sostanza grigia [21] e anomalie nella fase di riposo [22], e una minore densità della sostanza grigia nell'ACC sinistra, nella corteccia cingolata posteriore sinistra (PCC), nell'insula sinistra e nella circonvoluzione linguale sinistra, e una maggiore omogeneità regionale (ReHo) nella circonvoluzione cingolata destra, nel paraippocampo bilaterale e in alcune altre regioni cerebrali.

Purtroppo al momento non disponiamo di una terapia standardizzata per la IAD. I clinici cinesi hanno adottato soluzioni quali orari regimentati, disciplina rigorosa ed elettroshock, che hanno acquisito un certa notorietà [13]. La definizione di metodi efficaci di intervento e di terapia per la IAD richiederà in primo luogo una chiara comprensione dei meccanismi che sono alla base di questa patologia. Tuttavia, ben pochi studi hanno riferito di anomalie della sostanza bianca negli adolescenti affetti da IAD. La conoscenza delle anomalie cerebrali a carico della sostanza grigia e bianca e l'associazione tra tali anomalie e le funzioni cognitive nei soggetti IAD può aiutare a individuare possibili terapie farmacologiche per questa patologia. I progressi delle tecniche di neuroimaging ci offrono dei sistemi ideali per condurre indagini in questo senso [23–27]. In questo studio abbiamo analizzato la

morfologia del cervello di adolescenti affetti da IAD mediante morfometria voxel-based ottimizzata (VBM) e immagini RM delle variazioni dell'anisotropia frazionaria (FA) della sostanza bianca acquisite con tecnica DTI, collegando i risultati ottenuti alla durata della IAD. Studi precedenti avevano già concluso che i soggetti IAD mostravano un deficit di controllo cognitivo, ed è stato quindi ipotizzato che una dipendenza di lunga durata avrebbe potuto sfociare in alterazioni cerebrali strutturali, a loro volta associate a deficit funzionali del controllo cognitivo [15,16,20,28]. In quest'ottica, le anomalie strutturali di talune regioni cerebrali avrebbero dovuto presentare una correlazione con la durata della dipendenza da Internet.

2. Materiali e metodi

Tutte le procedure adottate per la ricerca sono state approvate dal Sottocomitato per gli Studi sull'Uomo del West China Hospital, in conformità con i requisiti della Dichiarazione di Helsinki.

In base ai criteri del Questionario di Young per la diagnosi della dipendenza da Internet (YDQ), nella versione modificata di Beard e Wolf [16,29], sono stati arruolati nello studio diciotto studenti universitari con IAD (12 maschi, età media=19,4±3,1 anni; scolarità=13,4±2,5 anni).

Soggetti
partecipanti

I criteri YDQ [16] prevedevano otto risposte affermative o negative alle seguenti domande: (1) Ti definiresti "assorbito" da Internet (ripensa all'ultima tua sessione on-line o alla prossima sessione on-line che hai programmato)? (2) Provi un senso di insoddisfazione quando aumenta il tempo che passi online? (3) Ti è capitato spesso di non riuscire a tenere sotto controllo, di ridurre o di interrompere l'uso di Internet? (4) Ti senti nervoso, emotivamente instabile, depresso o permaloso quando cerchi di ridurre o di smettere di usare Internet? (5) Ti capita di restare online più a lungo di quanto avevi programmato? (6) Hai mai corso il rischio di compromettere una relazione sociale importante, un lavoro, un'opportunità di formazione o di carriera a causa di Internet? (7) Hai mai mentito ai tuoi familiari, al tuo terapeuta o ad altri, per nascondere il tuo reale coinvolgimento con Internet? (8) Ti servi di Internet come di un mezzo per sfuggire ai problemi o alleviare l'ansia (ad esempio l'ansia causata dal senso di incapacità, di colpa, o dalla depressione)?

Questionario
per la diagnosi di
dipendenza da
Internet

Tutte le domande del questionario erano state tradotte in lingua cinese. Young sosteneva che cinque o più risposte affermative sono indicative di una dipendenza da Internet [16]. Successivamente, Beard e Wolf hanno modificato i criteri [29], e i soggetti che rispondevano affermativamente alle domande da 1 a 5 e ad almeno una delle restanti tre domande venivano classificati come dipendenti da Internet, e questo è stato il metodo adottato per lo screening dei partecipanti al presente studio. La dipendenza rappresenta un processo graduale, e di conseguenza ci siamo proposti di indagare l'eventuale presenza di modifiche lineari nella struttura cerebrale. La durata del disturbo è stata stimata mediante diagnosi retrospettiva. Ai soggetti è stato chiesto di ricordare lo stile di vita che conducevano all'inizio della loro dipendenza da Internet. Per confermare la diagnosi di dipendenza, essi sono stati nuovamente testati in base ai criteri YDQ, nella versione di Beard e Wolf. L'affidabilità delle autodichiarazioni è stata anch'essa confermata, mediante colloqui telefonici con i genitori dei soggetti partecipanti.

I soggetti IAD trascorrevano 10,2±2,6 ore al giorno giocando online. I giorni di utilizzo di

Internet erano $6,3 \pm 0,5$ alla settimana. Queste informazioni sono state verificate anche tramite i compagni di stanza e di studio dei soggetti IAD, i quali spesso ripetevano di trascorrere molte ore online durante la notte, disturbando così la vita degli altri, a dispetto delle possibili conseguenze di tale comportamento. Allo studio hanno preso parte anche diciotto soggetti sani di controllo, comparabili per età e sesso ($p > 0,01$) (12 maschi, età media $= 19,5 \pm 2,8$ anni, scolarità $13,3 \pm 2,0$ anni) senza anamnesi familiare o personale di disturbi psichiatrici. Alla luce dei risultati di un precedente studio [19], sono stati selezionati controlli sani che trascorrevano meno di 2 ore al giorno su Internet. Anche i controlli sani sono stati testati con i medesimi criteri YDQ, come modificati da Beard e Wolf, per confermare che soffrissero di IAD. Tutti i partecipanti selezionati e arruolati erano di madrelingua cinese, non avevano mai fatto uso di sostanze illecite, ed erano destrorsi. Prima di acquisire le immagini MRI, tutti i soggetti sono stati sottoposti a esame delle urine, per escludere l'uso di sostanze. I criteri di esclusione, per entrambi i gruppi erano: (1) presenza di un disturbo neurologico; (2) uso di alcol, nicotina o droghe; (3) per le donne, stato di gravidanza o periodo mestruale; (4) qualsiasi patologia organica, come tumore cerebrale, epatite o epilessia, verificata mediante valutazione clinica e cartelle mediche. Inoltre, sono state impiegate la scala di autovalutazione dell'ansia (SAS) e quella per l'autovalutazione della depressione (SDS) per accertare lo stato emotivo di tutti i partecipanti nel giorno di acquisizione delle immagini. Tutti i pazienti e i controlli sani hanno fornito per iscritto il loro consenso informato. Dati demografici più particolareggiati sono riportati nella Tabella 1.

Tabella 1 - Dati demografici dei soggetti con dipendenza da Internet (IAD) e dei soggetti sani di controllo.

	IAD N=18	Controlli N=18	Valori P
Età (anni)	$19,4 \pm 3,1$	$19,5 \pm 2,8$	$>0,05$
Istruzione (anni)	$13,4 \pm 2,5$	$13,3 \pm 2,0$	$>0,05$
Durata IAD (mesi)	$34,8 \pm 8,5$	N/A	N/A
Ore di uso di Internet (/giorno)	$10,2 \pm 2,6$	$0,8 \pm 0,4$	**
Giorni di uso di Internet (/settimana)	$6,3 \pm 0,5$	$1,6 \pm 0,8$	**
Punteggio SAS	$28,8 \pm 5,3$	$27,4 \pm 4,8$	$>0,05$
Punteggio SDS	$43,2 \pm 8,9$	$28,5 \pm 5,2$	*

*: $p < 0,05$

** : $p < 0,005$

3. Metodologia e analisi dei dati

Le immagini sono state acquisite con scanner Siemens 3T (Allegra; Siemens Medical System) presso il Centro di Ricerca MR Huaxi del West China Hospital dell'Università di Sichuan, Chengdu, Cina. Per l'esame è stata utilizzata una bobina di rilevazione magnetica standard e cuscini ritentivi per ridurre al minimo i movimenti del capo e diminuire il rumore della scansione. Le sequenze di immagini sono state ottenute mediante imaging pesato in diffusione con sequenze di impulsi ultrarapide (echo-planar imaging), in allineamento con il piano commissurale antero-posteriore. Le immagini DTI sono state acquisite in base a due valori medi. I gradienti di sensibilizzazione in diffusione sono stati applicati lungo 30 direzioni non lineari ($b=1000$ s/mm²) unitamente a immagini non pesate in diffusione ($b=0$ s/mm²). I parametri utilizzati sono stati: 45 sezioni continue, con un spessore di

3mm e senza gap, campo di vista=240x240 mm², tempo di ripetizione/echotime=6800/93 ms, matrice di acquisizione=128x128. Inoltre, le immagini assiali tridimensionali T1-pesate sono state ottenute in base ai seguenti parametri: TR=1900 ms; TE=2,26 ms; flip angle=90; risoluzione matrice in piano =256 x 256; sezioni=176; campo di vista=256 mm; dimensioni voxel=1x1x1 mm.

I dati strutturali sono stati elaborati con protocollo FSL-VBM [30,31] con software FSL 4.1 [32]. In una prima fase sono state estratte tutte le immagini T1 con strumento (BET) [33]. Successivamente è stata eseguita una segmentazione di tipo tissutale, mediante strumento FMRIB (FAST) V4.1 [34]. Le immagini dei volumi parziali di sostanza grigia sono state successivamente normalizzate con spazio standard MNI152 con lo strumento di registrazione lineare di immagini FMRIB [35,36], seguito da una registrazione non lineare mediante lo strumento FNIRT [37,38], che utilizza un modello matematico b-spline per la correzione della distorsione di campo [39]. Le immagini così ottenute sono state utilizzate per calcolare i valori medi necessari per creare un modello specifico per lo studio in corso, in cui le immagini iniziali della sostanza grigia venivano successivamente ri-registrate in modo non lineare. Il protocollo ottimizzato introduceva una modulazione per la contrazione/espansione dovuta alla componente non lineare della trasformazione: ciascun voxel dell'immagine della sostanza grigia registrata veniva diviso per la Matrice Jacobiana della distorsione del campo. Infine, allo scopo di selezionare lo smoothing ottimale, tutte e 32 le immagini modulate e normalizzate dei volumi della sostanza grigia sono state sottoposte a smoothing mediante filtri gaussiani anisotropi di dimensioni crescenti (sigma=2,5, 3, 3,5 e 4 mm, corrispondenti rispettivamente a 6, 7, 8 e 9.2 mm FWHM). Le variazioni regionali della sostanza grigia sono state valutate con analisi non parametrica delle permutazioni, con 5000 permutazioni casuali [40]. L'analisi delle covarianza (ANCOVA) è stata eseguita assumendo come covariate l'età, il sesso e il volume intracranico totale. Il volume intracranico totale è stato calcolato sommando i volumi della sostanza grigia, della sostanza bianca e del liquor cerebrospinale ottenuti in base alle segmentazioni FSL BET. Di recente, Dong ha osservato che i livelli di ansia e di depressione risultavano, in alcuni studenti universitari, significativamente più elevati dopo l'insorgenza della dipendenza e, avendo ipotizzato che potesse trattarsi di un effetto della IAD, non ha incluso i punteggi SAS e SDS tra le variabili confondenti [41]. La correzione per i confronti multipli è stata eseguita con soglia cluster-based, con una soglia iniziale arbitraria pari a $t = 2,0$. I risultati ottenuti sono stati considerati significativi per $p < 0,05$. Per le regioni in cui i soggetti IAD mostravano volumi di sostanza grigia significativamente diversi dai controlli, tali volumi sono stati estratti, ne è stato calcolato il valore medio e valutata la regressione in rapporto alla durata della dipendenza da Internet.

Metodica VBM

Per ciascun voxel è stato calcolato il valore di FA, che rispecchia il grado di anisotropia all'interno di quel determinato voxel (intervallo 0-1, dove i valori più bassi stanno ad indicare una maggiore diffusione isotropa e una minore coerenza, mentre i valori più elevati indicano la dipendenza direzionale del moto browniano, dovuta ai tratti di sostanza bianca) [42]. I valori di FA sono stati computati mediante software FDT in FSL 4.1 [32]. In primo luogo, è stata effettuata la correzione per le correnti di vortice e per i movimenti del capo, mediante registrazione affine sul primo volume non pesato in diffusione di ciascun soggetto. Le immagini FA sono state create mediante fitting del tensore di diffusione ai dati di diffusione grezzi, dopo l'estrazione, utilizzando BET [33]. Successivamente è stata eseguita una analisi statistica per singoli voxel dei dati FA, con la componente V1.2 per la statistica

Metodica DTI

spaziale tract-based (TBSS) del software FSL [43,44]. Le immagini FA di tutti i soggetti (IAD e controlli sani) sono state riallineate in un'immagine spaziale standard FMRIB58_FA FNIRT [37,38] utilizzando un modello matematico b-spline per la correzione della distorsione di campo della registrazione [39]. A questo punto è stata creata l'immagine FA media, assottigliandola per creare lo scheletro della FA media (soglia 0,2) rappresentativa dei centri di tutti i tratti comuni del gruppo. A questo punto, i dati di FA allineati di ciascun soggetto sono stati riproiettati su questo scheletro. Le variazioni della sostanza bianca sono state valutate con test parametrico permutation-based [40], con 5000 permutazioni casuali. È stata eseguita un'analisi ANCOVA assumendo età e sesso come covariate. La correzione per confronti multipli è stata eseguita con tecnica di sogliatura cluster-based, con una soglia arbitraria iniziale $t=2,0$. I risultati venivano considerati significativi per $p<0,05$. Per i cluster in cui i soggetti IAD mostravano valori FA significativamente diversi rispetto ai controlli, tali valori sono stati estratti, ne è stata calcolata la media ed è stata analizzata la regressione in rapporto alla durata della dipendenza.

Interazioni tra anomalie della sostanza grigia e anomalie della sostanza bianca

Per analizzare le interazioni esistenti tra anomalie della sostanza grigia e della sostanza bianca, è stata eseguita una analisi delle correlazioni tra i volumi di sostanza grigia anomali e i valori FA della sostanza bianca nel gruppo dei soggetti IAD.

4. Risultati

Risultati della metodica VBM

Le variazioni regionali del volume della sostanza grigia sono state valutate con tecnica non parametrica, mediante VBM ottimizzata. La correzione per confronti multipli è stata eseguita mediante sogliatura cluster-based. Il confronto VBM tra i soggetti IAD e i controlli sani corrispondeva a una diminuzione del volume di sostanza grigia in diversi cluster, ovvero la DLPFC bilaterale, l'area motoria supplementare (SMA), la OFC, il cervelletto e l'ACC rostrale sinistra (rACC), una volta corretti i valori per le potenziali variabili confondenti quali età, sesso e volume intracranico totale. I volumi della sostanza grigia della DLPFC destra, della rACC sinistra e della SMA destra mostravano una correlazione negativa con i mesi di dipendenza da Internet ($r_1=-0,7256$, $p_1<0,005$; $r_2=-0,7409$, $p_2<0,005$; $r_3=-0,6451$, $p_3<0,005$). Nessuna regione cerebrale presentava volumi di sostanza grigia superiori rispetto a quelli dei soggetti sani, come indicato in Figura 1 e Tabella 2.

Risultati della metodica DTI

Per quanto concerne i risultati dell'analisi eseguita con metodica DTI, la correzione per confronti multipli è stata eseguita mediante sogliatura cluster-based. I risultati TBSS ottenuti rivelavano un incremento dei valori di FA (IAD: $0,78\pm 0,04$; controlli: $0,56\pm 0,02$) nella capsula interna del braccio posteriore sinistro (PLIC) nei soggetti IAD rispetto ai controlli sani e valori di FA ridotti (IAD: $0,31\pm 0,04$; controlli: $0,48\pm 0,03$) nella sostanza bianca all'interno del giro paraippocampale destro (PHG), come indicato nella Figura 2 e nella Tabella 2. Inoltre, la FA tendeva a correlarsi positivamente con la durata della dipendenza da Internet nel PLIC sinistro ($r=0,5869$, $p<0,05$), mentre non si osservava alcuna correlazione significativa tra la FA della circonvoluzione ippocampale destra e la durata della dipendenza da Internet.

Interazioni tra le anomalie della sostanza grigia e della sostanza bianca

L'analisi delle interazioni tra i volumi della sostanza grigia e i valori di FA della sostanza bianca, nel gruppo di soggetti IAD, non ha evidenziato alcuna correlazione significativa tra le due misure.

Figura 1 - Risultati dell'analisi VBM. A. Immagini della riduzione volumetrica della sostanza grigia nei soggetti IAD, (1-p) p-value corretto. L'immagine di fondo rappresenta il template cerebrale MNI152_T1_1mm_standard nel sistema FSL. B. Correlazione negativa tra i volumi di sostanza grigia in DLPFC, rACC e SMA e la durata della dipendenza da Internet. doi:10.1371/journal.pone.0020708.g001.

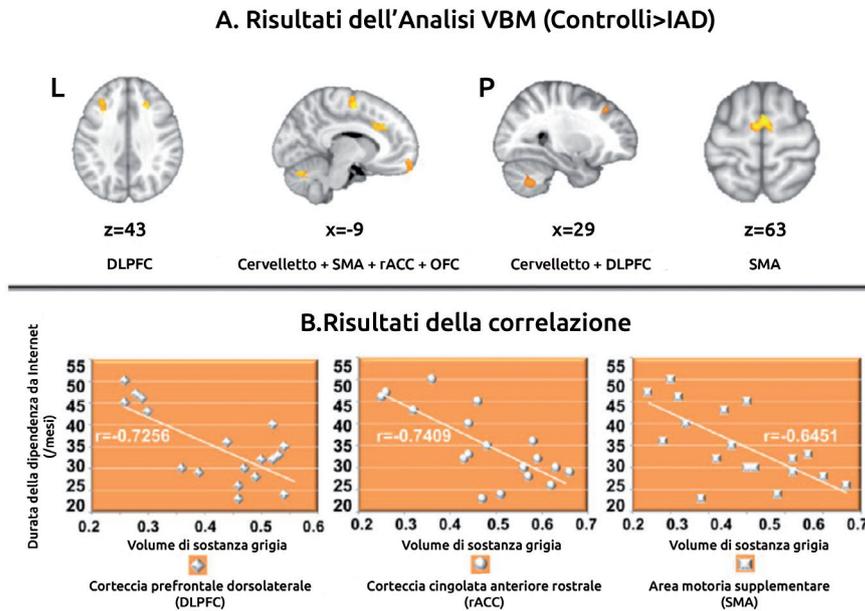


Tabella 2 - Regioni che hanno evidenziato la presenza di anomalie nel volume di sostanza grigia e nel valore di FA (anisotropia frazionale) nei soggetti Internet dipendenti (IAD) e nei soggetti sani di controllo ($p < 0,05$, valore corretto).

Regione	Lato	Coordinate MNI			P-value corretto
		x	y	z	
Risultati VBM (CON>IAD)					
DLPFC(BA46)	S	-32	26	36	0,013
DLPFC(BA46)	D	27	29	37	0,024
rACC(BA32)	S	-9	25	26	0,026
OFC(BA11)	S	-9	58	-15	0,027
OFC(BA11)	D	17	61	-5	0,016
SMA(BA6)	S	-4	-8	63	0,031
SMA(BA6)	D	6	-4	63	0,023
Cervelletto	S	-27	-61	-33	0,022
Cervelletto	D	28	-56	-48	0,015
Risultati DTI					
PHG(CON>IAD)	D	22	-38	-1	0,023
PLIC(CON<IAD)	S	-13	-7	-3	0,014

DLPFC, corteccia prefrontale dorsolaterale; rACC, corteccia cingolata rostrale anteriore; OFC, corteccia orbitofrontale; SMA, area motoria supplementare; PHG, giro ippocampale; PLIC, braccio posteriore della capsula interna; MNI, Montreal Neurological Institute; VBM, morfometria voxel-based; DTI, diffusion tensor imaging; CON, controlli; IAD; sindrome IAD; BA, area di Brodmann; S, sinistro; D, destro. doi:10.1371/journal.pone.0020708.t002

5. Discussione

La dipendenza da Internet si traduce, a livello individuale, in una compromissione del benessere psicologico, in risultati negativi negli studi universitari e in ridotte prestazioni lavorative tra gli adolescenti affetti da IAD [12–18]. Malgrado ciò, al momento non esistono protocolli standardizzati per il trattamento di questa patologia, ma la definizione di metodologie di intervento e di terapie efficaci per la IAD richiede innanzitutto una chiara comprensione dei meccanismi che ne sono alla base. La consapevolezza delle anomalie cerebrali strutturali legate alla IAD è indispensabile per individuare le possibili terapie farmacologiche per affrontare il problema. Nel presente studio, abbiamo evidenziato la presenza di alterazioni volumetriche della sostanza grigia e di modifiche dell'anisotropia frazionaria della sostanza bianca in adolescenti affetti da IAD. Abbiamo anche riscontrato un'associazione tra tali anomalie strutturali e la durata della dipendenza da Internet. L'ipotesi avanzata è che la IAD abbia causato modifiche strutturali cerebrali in questi adolescenti, e che tali anomalie strutturali possano essere associate ad una ridotta funzionalità del controllo cognitivo.

Risultati dell'analisi VBM

In linea con un precedente studio VBM [21], non abbiamo individuato alcuna regione encefalica che mostrasse incrementi volumetrici della sostanza grigia nei soggetti affetti da IAD. In questo gruppo, il confronto tra i volumi regionali di sostanza grigia rivelava la presenza di atrofia all'interno di diversi cluster ($p < 0.05$, valore corretto), e più specificatamente DLPFC bilaterale, SMA, cervelletto, OFC e rACC sinistra (cfr. Figura 1). Inoltre, a differenza di quanto riportato da Zhou [21], è stata rilevata una correlazione negativa tra atrofia della DLPFC destra, della rACC sinistra e della SAM destra e la durata della dipendenza. Questi risultati dimostrano che l'atrofia cerebrale a carico di DLPFC, rACC e SAM tende ad aggravarsi in relazione alla persistenza della dipendenza da Internet. A proposito della difformità tra alcuni dei riscontri di atrofia cerebrale riportati dal nostro studio e quelli riportati da studi precedenti [21], una possibile spiegazione potrebbe essere individuata nell'adozione di metodi diversi per l'elaborazione dei dati. Nel nostro studio, sono state incluse come covariate i possibili effetti confondenti di età, sesso e volume cerebrale totale, che non sono stati presi in considerazione dallo studio precedente. È dunque possibile che i differenti metodi di elaborazione abbiano dato origine a risultati diversi.

In base a precedenti studi sull'uso di sostanze, il protrarsi di una dipendenza da sostanze illecite [45,46] e da Internet [11,20] conduce a una ridotta funzionalità del controllo cognitivo. Il controllo cognitivo può essere concettualizzato come la capacità di sopprimere risposte istintive ma scorrette e di filtrare le informazioni, escludendo quelle irrilevanti, contenute in un set di stimoli, consentendo così di intraprendere le azioni adatte a risolvere compiti complessi e adeguarsi alle mutate condizioni ambientali [47]. Numerosi studi di imaging funzionale hanno rilevato che la DLPFC e la rACC sono coinvolte nel controllo cognitivo [48,49]. Diversi studi neurocognitivi hanno evidenziato che il controllo cognitivo è legato a uno specifico circuito cortico-subcorticale, comprendente la rACC e la DLPFC [50,51]. Secondo un'autorevole ipotesi sul monitoraggio dei conflitti [47,52], la presenza di risposte conflittuali viene segnalata dalla rACC, e ciò conduce al reclutamento della DLPFC, finalizzato a un maggiore controllo cognitivo nel corso dell'attività successiva. Questo ruolo fondamentale della DLPFC è stato individuato dai neuroscienziati in riferimento a processi di regolazione del controllo cognitivo di tipo top-down [53]. Recenti studi di neuroimaging hanno anche rivelato la disattivazione della rACC durante un test GO/NOGO su soggetti eroina-dipendenti [54,55] e consumatori di cocaina [45], evidenziando il ruolo

critico svolto dalla rACC ai fini del controllo cognitivo [46].

Si ritiene anche che l'OFC contribuisca al controllo cognitivo sul comportamento mirato all'ottenimento di un risultato, tramite la valutazione della significatività motivazionale degli stimoli e la selezione dei comportamenti in vista del raggiungimento del risultato desiderato [56]. L'OFC presenta ampi collegamenti con le regioni striatrali e limbiche (come l'amigdala). Di conseguenza, l'OFC è in condizione di integrare l'attività di diverse aree limbiche e subcorticali associate al comportamento motivazionale e all'elaborazione della ricompensa [57]. Alcuni studi su animali hanno dimostrato che, sia l'OFC che la corteccia prefrontale del ratto (l'omologo funzionale della DLPFC dell'uomo), potevano ostacolare l'acquisizione e le modifiche del comportamento guidato dalle circostanze tra risposta e risultato, indicando così che tali regioni possono rivelarsi determinanti per il controllo cognitivo del comportamento diretto a un risultato [56,58].

La SMA è determinante per la scelta del comportamento più appropriato, sia che si tratti di selezionare una risposta adeguata che di inibire una risposta inadeguata [59]. Alcuni ricercatori hanno osservato che compiti semplici, al pari di compiti più complessi di tipo GO/NOGO, coinvolgevano la SMA, evidenziando così il ruolo fondamentale dell'area motoria supplementare nel mediare il controllo cognitivo [46,60].

Secondo diversi studi anatomici, fisiologici e di imaging funzionale, il cervelletto partecipa alle funzioni cognitive di ordine superiore [61–64] e lesioni cerebellari discrete possono danneggiare le funzioni esecutive e la memoria di lavoro, e persino provocare modifiche della personalità, ad esempio sotto forma di comportamenti disinibiti e inappropriati. I risultati del presente studio (cfr. Figura 1) sul volume ridotto della sostanza grigia in DLPFC, rACC, OFC, SMA e nel cervelletto potrebbero, quanto meno parzialmente, essere associati con le disfunzioni del controllo cognitivo e del comportamento mirato al risultato nei soggetti con IAD [15,19,20,28], spiegando così alcuni sintomi fondamentali di questo tipo di dipendenza.

Abbiamo calcolato, per tutti i soggetti partecipanti, il valore di FA relativo a ciascun voxel di sostanza bianca, al fine di quantificare la forza di direzionalità nel tratto locale della microstruttura. L'analisi per voxel del cervello in toto rispetto allo scheletro di sostanza bianca, eseguito mediante test di permutazione e sogliatura statistica stringente, ha indicato che i soggetti IAD presentavano valori di FA inferiori in un cluster interno al giro paraippocampale destro ($p < 0,05$, valore corretto). D'altro canto, la ricerca di un aumento della FA nei soggetti IAD ha dimostrato che questi ultimi presentavano valori superiori in un cluster interno al PLIC sinistro ($p < 0,05$, valore corretto). Inoltre, il valore di FA del PLIC sinistro è risultato positivamente correlato alla durata della dipendenza da Internet (Figura 2).

Il PHG è una regione cerebrale che circonda l'ippocampo e svolge un ruolo importante ai fini della codifica e del recupero della memoria [65,66]. Il PHG fornisce all'ippocampo, tramite le connessioni entorinali, il principale input poli sensoriale ed è destinatario di diverse combinazioni di informazioni sensoriali [67,68] coinvolte nei processi di regolazione cognitivi ed emotivi [69].

Di recente, alcuni ricercatori hanno ipotizzato che il PHG contribuisca alla formazione e al mantenimento di informazioni collegate tra loro nella memoria di lavoro [70]. La memoria di lavoro è destinata all'immagazzinamento temporaneo e alla manipolazione on-line delle informazioni ed è determinante ai fini del controllo cognitivo [71]. Il riscontro di un valore ridotto della FA nel giro paraippocampale nei soggetti IAD ha dimostrato che proprietà anomale della sostanza bianca potrebbero rappresentare le basi strutturali dei deficit funzionali della memoria di lavoro nei soggetti IAD [19]. Di recente, Liu [72] ha riferito di un

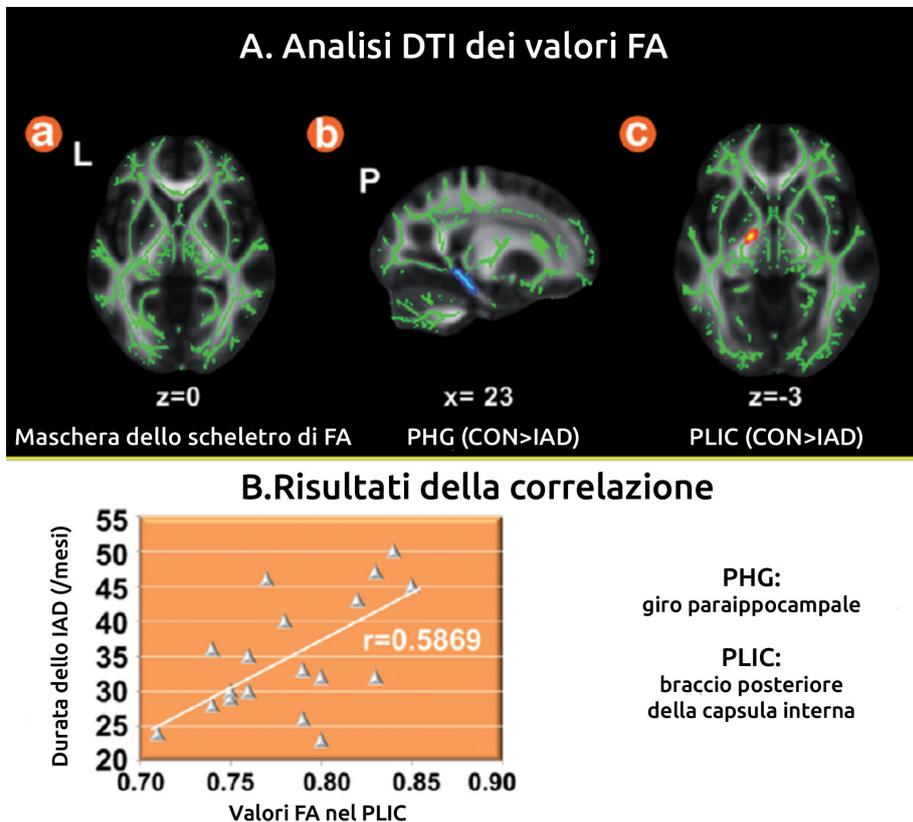
Risultati della
metodica DTI

aumento della omogeneità regionale (ReHo) nel PHG bilaterale, in studenti universitari con IAD rispetto ai controlli sani, suggerendo che i risultati rispecchiano le modifiche funzionali cerebrali, forse in riferimento al processo di ricompensa. È evidente che saranno necessari ulteriori indagini per accertare il ruolo del PHG nei soggetti IAD.

Dal punto di vista anatomico, la capsula interna costituisce una regione di sostanza bianca, localizzata all'interno del cervello, che separa il nucleo caudato e il talamo dal nucleo lenticolare, contenente gli assoni ascendenti e discendenti. Oltre alle fibre corticospinali e corticopontine, la capsula interna contiene fibre talamo-corticali e fronto-pontine [73,74]. Il braccio posteriore della capsula interna contiene fibre corticospinali, fibre sensoriali (tra cui il lemisco medio e il sistema anterolaterale) provenienti dal resto del corpo e alcune fibre fronto-pontine [73–76]. La corteccia motoria primaria invia i propri assoni attraverso il braccio posteriore della capsula interna e svolge un ruolo fondamentale nel movimento delle dita e nella formazione delle immagini motorie [77,78]. È possibile che i valori elevati FA della capsula interna siano dovuti al fatto che i soggetti IAD trascorrono più tempo a giocare ai video games e che gli atti motori ripetitivi compiuti durante il gioco, come cliccare sul mouse e premere i tasti sulla tastiera, abbiano modificato la struttura della capsula interna. Analogamente a quanto riscontrato in altri studi, secondo cui l'allenamento può modificare le strutture cerebrali [79–81], è probabile che queste forme di allenamento prolungato possano modificare la struttura della sostanza bianca del braccio posteriore della capsula interna (PLIC). Nell'uomo, la trasmissione delle informazioni tra le regioni frontali e subcorticali del cervello, modula le funzioni cognitive di ordine superiore e i comportamenti [82,83] che si basano sul passaggio dei tratti di fibra nella sostanza bianca attraverso la capsula interna [83,84]. Ne consegue che anomalie strutturali della capsula interna potrebbero interferire con la funzione cognitiva e causare deficit della memoria e della funzione esecutiva [85].

I valori anomali dell'anisotropia frazionaria nel PLIC potrebbero incidere sul trasferimento e sull'elaborazione dei dati sensoriali e infine condurre a un deterioramento del controllo cognitivo [86,87]. Inoltre, la IAD potrebbe causare disturbi fisici come la sindrome del tunnel carpale, secchezza oculare, lombalgia e cefalea grave [88–90]. Il valore di FA anomalo del PLIC sinistro potrebbe spiegare la sindrome del tunnel carpale nella dipendenza da Internet, ma tale ipotesi andrebbe verificata mediante studi con design più sofisticati.

Figura 2 - Risultati dell'analisi DTI. A. Immagini strutturali della sostanza bianca che mostrano valori di FA anomali nei soggetti IAD, (1-p) p-value corretto. L'immagine di fondo rappresenta il template FMRIB58_FA_1mm standard nel sistema FSL. I voxel arancioni rappresentano le regioni in cui i valori FA decrescono in misura significativa nei soggetti IAD, rispetto ai controlli sani. I voxel azzurri rappresentano i valori più elevati della FA nei soggetti IAD. B. La FA del PLIC mostra una correlazione positiva con la durata della dipendenza da Internet. doi:10.1371/journal.pone.0020708.g002.



Abbiamo analizzato le relazioni esistenti tra le alterazioni riscontrate a carico della sostanza grigia e della sostanza bianca. Sfortunatamente, tra queste due alterazioni non sono state individuate correlazioni significative. Il fenomeno sembra indicare che le modificazioni morfologiche delle due sostanze cerebrali nei soggetti IAD non siano correlate tra loro in modo lineare. Sussiste la possibilità che le anomalie della sostanza grigia siano collegate alla sostanza bianca in altri modi, tuttavia il nostro studio ha dimostrato che le caratteristiche strutturali delle due sostanze erano entrambe anomale negli adolescenti affetti da IAD.

Il nostro studio presenta alcune limitazioni. In primo luogo, laddove i risultati ottenuti indicano che le alterazioni della sostanza grigia e della sostanza bianca potrebbero essere la conseguenza di un uso eccessivo di Internet da parte dei soggetti analizzati, non si può escludere la possibilità che le differenze strutturali tra i controlli e i soggetti IAD siano la causa dell'uso eccessivo di Internet. Le caratteristiche anomale di queste regioni cerebrali legate al controllo cognitivo, riscontrate in alcuni adolescenti, li rende relativamente immaturi e facili vittime della dipendenza da Internet. Il problema della causa e delle conseguenze dovrebbe essere affrontato adottando in futuro un design sperimentale di più ampio respiro. Ad ogni modo, la nostra ipotesi è che i dati indicati dal nostro studio rappresentino piuttosto la conseguenza della IAD.

In secondo luogo, per quanto concerne la relazione tra modifiche strutturali e durata della

Interazioni tra anomalie della sostanza grigia e della sostanza bianca

IAD, i mesi di dipendenza rappresentano una caratterizzazione approssimativa, basata sul ricordo dei soggetti ai quali è stato chiesto di riportare come era il loro stile di vita agli inizi della dipendenza da Internet. Per essere certi che i soggetti fossero effettivamente affetti da IAD, il test è stato ripetuto utilizzando i criteri YDQ modificati da Beard e Wolf. L'affidabilità delle informazioni auto riferite dai soggetti è stata confermata mediante colloqui telefonici con i genitori. Dato che le modifiche cerebrali strutturali, che risultano in linea con il processo di dipendenza, potrebbero essere determinanti per comprendere la patologia, è stata eseguita un'analisi della correlazione tra la durata della dipendenza e le misure strutturali del cervello. Da tali correlazioni emergono effetti cumulativi, riscontrabili nel volume ridotto di sostanza grigia nella DLPFC destra, nella SAM destra, nella rACC sinistra e in più elevati valori di FA nel PLIC sinistro. Infine, per quanto si sia ipotizzato che le anomalie volumetriche della sostanza grigia e quelle anisotropiche della sostanza bianca siano associate a un deterioramento funzionale del controllo cognitivo nei soggetti IAD, il maggiore limite del presente studio è rappresentato dalla carenza di dati quantitativi in merito a tale deficit negli adolescenti IAD. Nonostante la relazione tra tali anomalie strutturali e la durata della dipendenza da Internet sia stata verificata nel nostro studio, è necessaria una caratterizzazione dettagliata della natura delle anomalie strutturali di base nei soggetti IAD, se davvero si intende comprendere l'impatto funzionale a lungo termine di questa forma di dipendenza. In futuro, ci proponiamo di integrare i dati strutturali sin qui presentati con quelli ottenuti attraverso compiti cognitivi somministrati a soggetti IAD. Nel complesso, le modifiche dei valori della FA e le alterazioni volumetriche della sostanza grigia riportate in questo studio indicano un'alterazione cerebrale a livello microstrutturale, e tale risultato sicuramente contribuisce ad una migliore comprensione della sindrome da IAD.

6. Conclusioni

Abbiamo fornito evidenze che indicano la presenza di molteplici modificazioni strutturali nel cervello di soggetti con IAD. L'atrofia della sostanza grigia e le alterazioni della FA della sostanza bianca, riscontrate in alcune regioni cerebrali, mostrano una correlazione significativa con la durata della dipendenza da Internet. Tali risultati possono essere interpretati, quantomeno parzialmente, come un deterioramento funzionale del controllo cognitivo nei soggetti affetti da IAD. Le anomalie riscontrate a livello della corteccia prefrontale sono in linea con i risultati dei precedenti studi sull'uso di sostanze [23,48,80,81], e sulla scorta di tali conclusioni ipotizziamo l'esistenza di meccanismi di parziale sovrapposizione tra la IAD e l'uso di sostanze. Ci auguriamo che i risultati ottenuti possano contribuire a una migliore comprensione del disturbo da IAD, facilitandone la diagnosi e la prevenzione.

Tradotto e riprodotto ad opera della redazione dall'originale versione in inglese pubblicata in PLoS One. 2011;6(6):e20708, con il permesso dell'Editore. Titolo originale Microstructure abnormalities in adolescents with internet addiction disorder.

Bibliografia

1. Ernst M, Pine D, Hardin M (2006) Triadic model of the neurobiology of motivated behavior in adolescence. *Psychological Medicine* 36: 299–312.
2. Csikszentmihalyi M, Larson R, Prescott S (1977) The ecology of adolescent activity and experience. *Journal of youth and adolescence* 6: 281–294.
3. Casey B, Tottenham N, Liston C, Durston S (2005) Imaging the developing brain: what have we learned about cognitive development? *Trends in Cognitive Sciences* 9: 104–110.
4. Casey B, Galvan A, Hare T (2005) Changes in cerebral functional organization during cognitive development. *Current opinion in neurobiology* 15: 239–244.
5. Ernst M, Nelson E, Jazbec S, McClure E, Monk C, et al. (2005) Amygdala and nucleus accumbens in responses to receipt and omission of gains in adults and adolescents. *Neuroimage* 25:1279–1291.
6. May J, Delgado M, Dahl R, Stenger V, Ryan N, et al. (2004) Event-related functional magnetic resonance imaging of reward-related brain circuitry in children and adolescents. *Biological Psychiatry* 55: 359–366.
7. Galvan A, Hare T, Parra C, Penn J, Voss H, et al. (2006) Earlier development of the accumbens relative to orbitofrontal cortex might underlie risk-taking behavior in adolescents. *Journal of Neuroscience* 26: 6885–6892.
8. Steinberg L (2005) Cognitive and affective development in adolescence. *Trends in Cognitive Sciences* 9: 69–74.
9. Pine D, Cohen P, Brook J (2001) Emotional reactivity and risk for psychopathology among adolescents. *CNS spectrums* 6: 27–35.
10. Silveri M, Tzilos G, Pimentel P, Yurgelun-Todd D (2004) Trajectories of adolescent emotional and cognitive development: effects of sex and risk for drug use. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1021: 363–370.
11. Cao F, Su L, Liu T, Gao X (2007) The relationship between impulsivity and Internet addiction in a sample of Chinese adolescents. *European Psychiatry* 22:466–471.
12. Ko C, Yen J, Chen S, Yang M, Lin H, et al. (2009) Proposed diagnostic criteria and the screening and diagnosing tool of Internet addiction in college students. *Comprehensive psychiatry* 50: 378–384.
13. Flisher C (2010) Getting plugged in: An overview of Internet addiction. *Journal of Paediatrics and Child Health* 46: 557–559.
14. Christakis D (2010) Internet addiction: a 21 st century epidemic? *BMC medicine* 8: 61.
15. Chou C, Condron L, Belland J (2005) A review of the research on Internet addiction. *Educational Psychology Review* 17: 363–388.
16. Young K (1998) Internet addiction: The emergence of a new clinical disorder. *CyberPsychology & Behavior* 1: 237–244.
17. Morahan-Martin J, Schumacher P (2000) Incidence and correlates of pathological Internet use among college students. *Computers in Human Behavior* 16: 13–29.
18. Scherer K (1997) College life on-line: Healthy and unhealthy Internet use. *Journal of College Student Development* 38: 655–665.
19. Ko C, Liu G, Hsiao S, Yen J, Yang M, et al. (2009) Brain activities associated with gaming urge of online gaming addiction. *Journal of psychiatric research* 43: 739–747.
20. Dong G, Lu Q, Zhou H, Zhao X (2010) Impulse inhibition in people with Internet addiction disorder: electrophysiological evidence from a Go/NoGo study. *Neuroscience Letters* 485: 138–142.
21. Zhou Y, Lin F, Du Y, Qin L, Zhao Z, et al. (2009) Gray Matter abnormalities in Internet addiction: A voxel-based morphometry study. *European Journal of Radiology*;doi:10.1016/j.ejrad.2009.10.1025.
22. Jun L, Xue-ping G, Osunde I, Xin L, Shun-ke Z, et al. (2010) Increased regional homogeneity in internet addiction disorder: a resting state functional magnetic resonance imaging study. *Chinese medical journal* 123: 1904–1908.
23. Yuan K, Qin W, Dong M, Liu J, Sun J, et al. (2010) Gray matter deficits and resting-state abnormalities in abstinent heroin-dependent individuals. *Neuroscience Letters* 482: 101–105.
24. Yuan K, Qin W, Liu J, Guo Q, Dong M, et al. (2010) Altered small-world brain functional networks and duration of heroin use in male abstinent heroin-dependent individuals. *Neuroscience Letters* 477: 37–42.
25. Yuan K, Qin W, Dong M, Liu J, Liu P, et al. (2010) Combining spatial and temporal information to explore resting-state networks changes in abstinent heroin-dependent individuals. *Neuroscience Letters* 475: 20–24.
26. Liu J, Liang J, Qin W, Tian J, Yuan K, et al. (2009) Dysfunctional connectivity patterns in chronic heroin users: an fMRI study. *Neuroscience Letters* 460:72–77.
27. Volkow N, Fowler J, Wang G (2003) The addicted human brain: insights from imaging studies. *Journal of Clinical Investigation* 111: 1444–1451.
28. Ko C, Hsiao S, Liu G, Yen J, Yang M, et al. (2010) The characteristics of decision making, potential to take risks, and personality of college students with Internet addiction. *Psychiatry research* 175: 121–125.
29. Beard K, Wolf E (2001) Modification in the proposed diagnostic criteria for Internet addiction. *CyberPsychology & Behavior* 4: 377–383.
30. Ashburner J, Friston K (2000) Voxel-based morphometry—the methods. *Neuroimage* 11: 805–821.
31. Good C, Johnsrude I, Ashburner J, Henson R, Friston K, et al. (2001) A voxelbased morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 14: 21–36.
32. Smith S, Jenkinson M, Woolrich M, Beckmann C, Behrens T, et al. (2004) Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 23: 208–219.
33. Smith S (2002) Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping* 17: 143–155.
34. Zhang Y, Brady M, Smith S (2001) Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 20: 45–57.
35. Jenkinson M, Smith S (2001) A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Medical image analysis* 5: 143–156.
36. Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S (2002) Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage* 17: 825–841.



37. Andersson J, Jenkinson M, Smith S (2007) Non-linear optimisation. FMRIB Analysis Group Technical Reports: TR07JA02 from www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/techrep.
38. Andersson J, Jenkinson M, Smith S (2007) Non-linear registration, aka Spatial normalisation. FMRIB Analysis Group Technical Reports: TR07JA02 from www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/techrep.
39. Rueckert D, Sonoda L, Hayes C, Hill D, Leach M, et al. (2002) Nonrigid registration using free-form deformations: application to breast MR images. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 18: 712–721.
40. Nichols T, Holmes A (2002) Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Human Brain Mapping* 15: 1–25.
41. Dong G, Lu Q, Zhou H, Zhao X, Miles J (2011) Precursor or Sequela: Pathological Disorders in People with Internet Addiction Disorder. *PloS one* 6:306–307.
42. Beaulieu C (2002) The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system—a technical review. *NMR in Biomedicine* 15: 435–455.
43. Smith S, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols T, et al. (2006) Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage* 31: 1487–1505.
44. Smith S, Johansen-Berg H, Jenkinson M, Rueckert D, Nichols T, et al. (2007) Acquisition and voxelwise analysis of multi-subject diffusion data with tractbased spatial statistics. *Nature Protocols* 2: 499–503.
45. Kaufman J, Ross T, Stein E, Garavan H (2003) Cingulate hypoactivity in cocaine users during a GO-NOGO task as revealed by event-related functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience* 23: 7839–7843.
46. Li C, Sinha R (2008) Inhibitory control and emotional stress regulation: Neuroimaging evidence for frontal- limbic dysfunction in psycho-stimulant addiction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 32: 581–597.
47. Botvinick M, Braver T, Barch D, Carter C, Cohen J (2001) Conflict monitoring and cognitive control. *Psychological Review* 108: 624–652.
48. Krawczyk D (2002) Contributions of the prefrontal cortex to the neural basis of human decision making. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 26: 631–664.
49. Wilson S, Sayette M, Fiez J (2004) Prefrontal responses to drug cues: a neurocognitive analysis. *Nature Neuroscience* 7: 211–214.
50. Barber A, Carter C (2005) Cognitive control involved in overcoming prepotent response tendencies and switching between tasks. *Cerebral Cortex* 15: 899–912.
51. MacDonald A, Cohen J, Stenger V, Carter C (2000) Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science* 288: 1835–1838.
52. Botvinick M, Nystrom L, Fissell K, Carter C, Cohen J (1999) Conflict monitoring versus selection-for-action in anterior cingulate cortex. *Nature* 402:179–180.
53. Vanderhasselt M, De Raedt R, Baeken C (2009) Dorsolateral prefrontal cortex and Stroop performance: Tackling the lateralization. *Psychonomic bulletin & review* 16: 609–612.
54. Forman S, Dougherty G, Casey B, Siegle G, Braver T, et al. (2004) Opiate addicts lack error-dependent activation of rostral anterior cingulate. *Biological Psychiatry* 55: 531–537.
55. Fu L, Bi G, Zou Z, Wang Y, Ye E, et al. (2008) Impaired response inhibition function in abstinent heroin dependents: an fMRI study. *Neuroscience Letters* 438: 322–326.
56. Rolls E (2000) The orbitofrontal cortex and reward. *Cerebral Cortex* 10:284–294.
57. Groenewegen H, Uylings H (2000) The prefrontal cortex and the integration of sensory, limbic and autonomic information. *Progress in brain research* 126:3–28.
58. Balleine B, Dickinson A (1998) Goal-directed instrumental action: contingency and incentive learning and their cortical substrates. *Neuropharmacology* 37:407–419.
59. Simmonds D, Pekar J, Mostofsky S (2008) Meta-analysis of Go/No-go tasks demonstrating that fMRI activation associated with response inhibition is taskdependent. *Neuropsychologia* 46: 224–232.
60. Ray Li C, Huang C, Constable R, Sinha R (2006) Imaging response inhibition in a stop-signal task: neural correlates independent of signal monitoring and post-response processing. *Journal of Neuroscience* 26: 186–192.
61. Raymond J, Lisberger S, Mauk M (1996) The cerebellum: a neuronal learning machine? *Science* 272: 1126–1131.
62. Schmahmann J, Sherman J (1998) The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 121: 561–579.
63. Desmond J (2001) Cerebellar involvement in cognitive function: evidence from neuroimaging. *International Review of Psychiatry* 13: 283–294.
64. Heyder K, Suchan B, Daum I (2004) Cortico-subcortical contributions to executive control. *Acta Psychologica* 115: 271–289.
65. Wagner A, Schacter D, Rotte M, Koutstaal W, Maril A, et al. (1998) Building memories: remembering and forgetting of verbal experiences as predicted by brain activity. *Science* 281: 1188–1191.
66. Tulving E, Markowitsch H, Craik F, Habib R, Houle S (1996) Novelty and familiarity activations in PET studies of memory encoding and retrieval. *Cerebral Cortex* 6: 71–79.
67. Powell H, Guye M, Parker G, Symms M, Boulby P, et al. (2004) Noninvasive in vivo demonstration of the connections of the human parahippocampal gyrus. *Neuroimage* 22: 740–747.
68. Burwell R (2000) The parahippocampal region: corticocortical connectivity. *Annals of the New York Academy of Sciences* 911: 25–42.
69. Zhu X, Wang X, Xiao J, Zhong M, Liao J, et al. (2010) Altered white matter integrity in first-episode, treatment-naive young adults with major depressive disorder: A tract-based spatial statistics study. *Brain Research* 1396: 223–229.
70. Luck D, Danion J, Marrer C, Pham B, Gounot D, et al. (2010) The right parahippocampal gyrus contributes to the formation and maintenance of bound information in working memory. *Brain and cognition* 72: 255–263.
71. Engle R, Kane M (2003) Executive attention, working memory capacity, and a two-factor theory of cognitive control. *Psychology of Learning and Motivation* 44: 145–199.
72. Jun L, Xue-ping G, Osunde I, Xin L, Shun-ke Z, et al. Increased regional homogeneity in internet addiction disorder: a resting state functional magnetic resonance imaging study. *Chinese medical journal* 123: 1904–1908.
73. Parent A, Carpenter M (1996) *Carpenter's human neuroanatomy*: Williams & Wilkins.

74. Wakana S, Jiang H, Nagae-Poetscher L, van Zijl P, Mori S (2004) Fiber Tract- based Atlas of Human White Matter Anatomy1. *Radiology* 230: 77–87.
75. Andersen R, Knight P, Merzenich M (1980) The thalamocortical and corticothalamic connections of AI, AII, and the anterior auditory field (AFF) in the cat: Evidence of two largely segregated systems of connections. *The Journal of Comparative Neurology* 194: 663–701.
76. Winer J, Diehl J, Larue D (2001) Projections of auditory cortex to the medial geniculate body of the cat. *The Journal of Comparative Neurology* 430: 27–55.
77. Schnitzler A, Salenius S, Salmelin R, Jousmaki V, Hari R (1997) Involvement of primary motor cortex in motor imagery: a neuromagnetic study. *Neuroimage* 6: 201–208.
78. Shibasaki H, Sadato N, Lyshkova H, Yonekura Y, Honda M, et al. (1993) Both primary motor cortex and supplementary motor area play an important role in complex finger movement. *Brain* 116: 1387–1398.
79. Draganski B, Gaser C, Busch V, Schuierer G, Bogdahn U, et al. (2004) Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature* 427:311–312.
80. Boyke J, Driemeyer J, Gaser C, Buchel C, May A (2008) Training-induced brain structure changes in the elderly. *Journal of Neuroscience* 28: 7031–7035.
81. Scholz J, Klein MC, Behrens TEJ, Johansen-Berg H (2009) Training induces changes in white-matter architecture. *Nature Neuroscience* 12: 1370–1371.
82. Cummings JL (1993) Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Archives of neurology* 50: 873–880.
83. Cummings JL (1995) Anatomic and Behavioral Aspects of Frontal-Subcortical Circuits. *Annals of the New York Academy of Sciences* 769: 1–14.
84. Albin RL, Young AB, Penney JB (1989) The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in neurosciences* 12: 366–375.
85. Levitt JJ, Kubicki M, Nestor PG, Ersner-Hersfield H, Westin C, et al. (2010) A diffusion tensor imaging study of the anterior limb of the internal capsule in schizophrenia. *Psychiatry research* 184: 143–150.
86. Werring D, Clark C, Barker G, Miller D, Parker G, et al. (1998) The structural and functional mechanisms of motor recovery: complementary use of diffusion tensor and functional magnetic resonance imaging in a traumatic injury of the internal capsule. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 65: 863–869.
87. Niogi S, Mukherjee P, Ghajar J, Johnson C, Kolster R, et al. (2008) Extent of microstructural white matter injury in postconcussive syndrome correlates with impaired cognitive reaction time: a 3T diffusion tensor imaging study of mild traumatic brain injury. *American Journal of Neuroradiology* 29: 967–973.
88. Young K (1999) Internet addiction: symptoms, evaluation and treatment. *Innovations in clinical practice: A source book* 17: 19–31.
89. Beard K (2005) Internet addiction: a review of current assessment techniques and potential assessment questions. *CyberPsychology & Behavior* 8: 7–14.
90. Culver J, Gerr F, Frumkin H (1997) Medical information on the Internet. *Journal of General Internal Medicine* 12: 466–470.

