

## Sezione 5

---

## ALLUCINOGENI





## 2.5.1 Allucinogeni: effetti dell'esposizione prenatale e del consumo in adolescenza e in età adulta sulle strutture e sulle funzioni cerebrali

Franco Alessandrini<sup>1</sup>, Giada Zoccatelli<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servizio di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

A causa di una spiccata immaturità cerebrale, durante l'adolescenza può esserci un'alta coesistenza di comportamenti a rischio nei giovani (Carter CS et al., 1998), quali attività sessuali non protette e uso di sostanze stupefacenti. Non è quindi raro trovare giovani adolescenti che fanno uso o abuso di sostanze stupefacenti e siano contemporaneamente in gravidanza (Lassen JF et al, 1992). Nelle giovani madri che fanno uso di droghe, l'esposizione alle sostanze per il feto avviene principalmente nei primi periodi di gestazione, quando la gravidanza non è ancora riconosciuta. Non esiste una numerosa letteratura scientifica circa gli effetti dell'esposizione prenatale a sostanze allucinogene (LSD, Ketamina, ecc) poiché esse sono principalmente assunte assieme e secondariamente ad altre droghe (cocaína, eroina, marijuana). Saranno quindi enunciati alcuni risultati ottenuti da ricerche che hanno studiato gli effetti neurotossici dell'esposizione prenatale alle droghe considerando, tra queste, anche gli effetti degli allucinogeni.

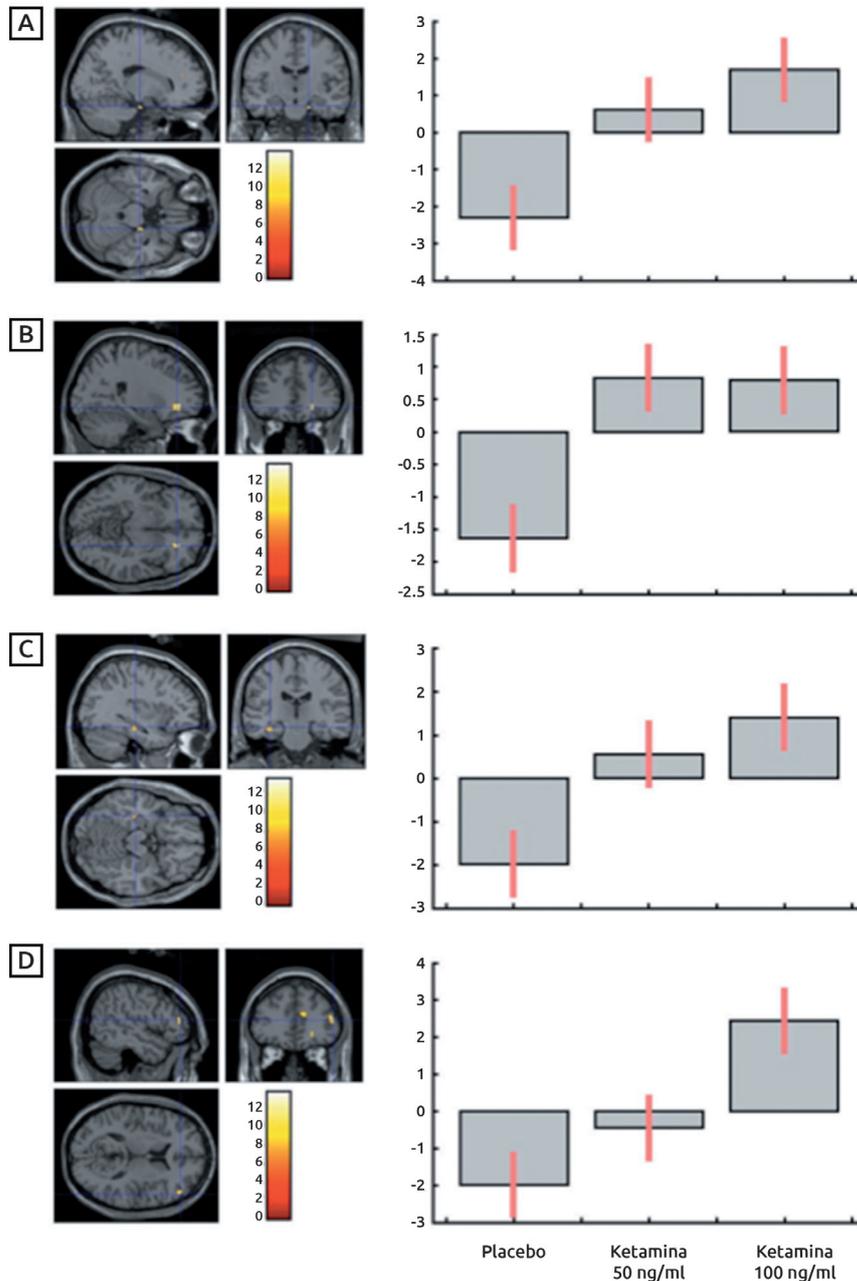
Le sostanze allucinogene sono principalmente assunte assieme ad altre droghe

La ketamina è utilizzata in medicina, sia sull'uomo che sull'animale, come anestetico ed il suo uso illegale come droga ricreazionale è un fenomeno in rapida crescita. Purtroppo ancora poco è conosciuto circa le conseguenze negative dell'uso ripetuto di ketamina sul cervello dell'uomo. Uno studio londinese condotto presso l'Università di Cambridge (Honey GD., 2004) ha riportato i risultati ottenuti da una ricerca effettuata con la risonanza magnetica funzionale (fMRI) che caratterizza gli effetti dell'uso di ketamina sulla risposta neurale della corteccia frontale e ippocampale, il circuito neurale coinvolto nella capacità di codifica, memorizzazione e recupero delle informazioni. Il consumo di ketamina come antagonista dei recettori N-metil-D-aspartato (NMDA) in queste strutture, produce deficit della memoria episodica. Sono stati reclutati 20 soggetti volontari (range d'età 18-49 anni) e sottoposti ad un disegno di studio doppio cieco, randomizzato, di confronto tra soggetti a cui sono state somministrate una dose intravenosa di ketamina e una dose placebo. Gli effetti della droga sulla capacità di memoria sono stati valutati mediante un compito somministrato in due diverse fasi: nella prima, gli stimoli sono stati codificati prima dell'infusione di droga ed è stato testato il recupero mnestico durante la scansione con fMRI; nella seconda, la codifica degli stimoli avveniva dopo infusione di droga mentre il recupero mnestico veniva valutato dopo l'abbassamento dei livelli plasmatici di ketamina. In questo modo è stato possibile determinare l'interazione dell'effetto di ketamina con la capacità del processamento di codifica. I risultati dello studio hanno fornito importanti informazioni sulla natura cognitiva dei cambiamenti della capacità mnestica causati dalla ketamina. Nella condizione placebo si è attivato l'ippocampo sinistro durante la codifica dello stimolo, fenomeno già noto, per permettere il successivo recupero mnestico dell'informazione (Brewer JB et al., 1998; Wagner AD et al., 1998b; Henson RN et al., 1999b; Kirchoff BA

L'uso di Ketamina danneggia il circuito frontale e ippocampale, deputato alla capacità di codifica e memoria episodica

et al., 2000; Otten LJ et al., 2001). Dopo la somministrazione di ketamina, nella fase di recupero mnestico, si è attivata la corteccia prefrontale laterale destra, anch'essa coinvolta nella capacità di riconoscimento dello stimolo (Figura 1). Anche lo studio di Otten LJ et al. (2001) ha mostrato un'attivazione diffusa nella corteccia prefrontale destra suggerendo che tale attivazione, osservata anche in compiti di memoria episodica non verbale (Brewer JB et al., 1998; Wagner AD et al., 1998a; McDermott KB et al., 1999), potrebbe riflettere il coinvolgimento di un'incidentale strategia di elaborazione di stimoli non verbali. I risultati dello studio sarebbero quindi consistenti con un'aumentata richiesta di elaborazione non verbale durante l'uso di ketamina, un fenomeno che, ad alte dosi, si associa a disordini del pensiero (Malhotra AK et al., 1996; Adler CM et al., 1999; Duncan EJ et al., 2001). La ketamina produce inoltre un'aumentata attivazione della corteccia frontale sinistra quando l'elaborazione cognitiva prevede una profonda codifica dello stimolo, nello specifico il processamento dell'informazione semantica. L'attivazione della corteccia frontale sinistra non avviene infatti nella condizione placebo. La precisa natura di questo effetto non è ancora del tutto chiara. L'attivazione del giro frontale inferiore sinistro durante compiti di processamento semantico è stata interpretata come necessaria per il recupero dell'informazione (Wagner AD et al., 2001) e nelle operazioni di selezione dello stimolo rilevante (Thompson-Schill SL et al., 1997; Fletcher PC et al., 2000; Fletcher PC e Henson RN, 2001). E' quindi possibile interpretare i risultati dello studio, in particolare l'aumentata attivazione della corteccia frontale sinistra come risposta a stimoli piacevoli/spiacevoli, come una difficoltà di giudizio cognitivo nell'identificare e selezione le caratteristiche semantiche rilevanti per il contesto. Tale difficoltà potrebbe riflettere un effetto della ketamina sulla capacità di giudizio che, ad alte dosi di assunzione, può portare a gravi disordini del pensiero (Adler CM et al., 1998). Lo studio dimostra che anche quando non sia evidente la compromissione comportamentale, la ketamina ha un impatto a livello cerebrale sul reclutamento di regioni indispensabili a una corretta abilità di memorizzazione, in particolare per la memoria di tipo episodico. Mentre esistono già studi comportamentali che dimostrano l'effetto negativo della ketamina sulla capacità di recupero dell'informazione (Oye I et al., 1992; Hetem LA et al., 2000; Honey GD et al., 2005), usando la fMRI questa ricerca ha mostrato l'esistenza di profondi cambiamenti della ketamina sulla capacità mnestica anche quando la codifica dell'informazione avviene prima della somministrazione della sostanza. Questi effetti negativo sul recupero episodico sono consistenti con una diminuzione della capacità di accesso alle caratteristiche contestuali dello stimolo.

Figura 1 - Regioni cerebrali che dimostrano un' aumentata attivazione funzionale (aumento del segnale BOLD) durante un compito di identificazione di stimoli (risposte corrette vs risposte errate) nella condizione con somministrazione di ketamina e placebo. Fonte: Honey GD. et al., 2004.

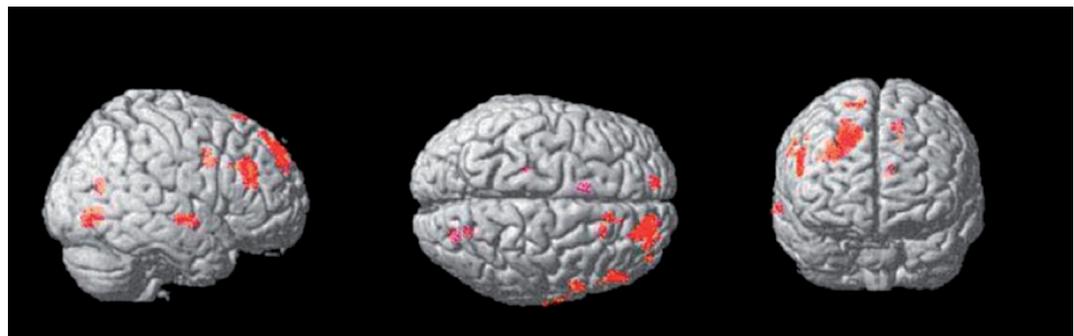


La ketamina rappresenta un potente antagonista non competitivo del recettore glutamatergico N-methyl-D-aspartate (NMDA). Le ricerche sugli animali indicano che il sistema prefrontale dopaminergico è particolarmente vulnerabile agli effetti tossici della ripetuta somministrazione di antagonisti del recettore NMDA. Nello studio di Narendran R. (2005) è stata eseguita la tomografia ad emissione di positroni (PET) per determinare le caratteristiche del recettore dopaminergico D1 e del radioligando [ $^{11}\text{C}$ ]NNC 112 in un gruppo di 14 consumatori ricreazionali di ketamina confrontati con un gruppo di controllo. Il consumo di droga è stato confermato attraverso l'analisi del capello. La presenza del recettore D1 era notevolmente aumentata nella corteccia prefrontale dorsolaterale dei consumato-

La PET mostra un alterato metabolismo della dopamina nella corteccia prefrontale dorso laterale in consumatori cronici di Ketamina

ri cronici di ketamina, come dimostrato dalla presenza del radioligando (valore medio di  $[^{11}\text{C}]\text{NNC} = 112 \text{ 1.68 ml/g}$ ,  $\text{SD}=0.40$ ), rispetto ai soggetti di controllo (valore medio  $=1.35 \text{ ml/g}$ ,  $\text{SD}=0.35$ ). Non sono state registrate differenze significative in altre regioni corticali, limbiche o striatali. Nei consumatori di ketamina, la presenza del radioligando nella corteccia prefrontale dorsolaterale è risultata significativamente correlata con il numero di fiale di ketamina usate per settimana (una fiala contiene approssimativamente 200–300 mg di ketamina). Consumatori di ketamina esibiscono quindi una selettiva sovra regolazione della disponibilità di recettori D1 nella corteccia prefrontale dorso laterale (Figura 2), un fenomeno osservato anche in studi su animali dopo una cronica deplezione di dopamina. Questo studio sull'uomo suggerisce quindi che l'uso ripetuto di ketamina per scopi ricreazionali può alterare la trasmissione dopaminergica della corteccia prefrontale, un sistema neuronale criticamente coinvolto nella capacità di memorizzazione (memoria di lavoro) e nel controllo delle funzioni esecutive.

Figura 2 - In arancione sono indicate le regioni cerebrali, in particolare la corteccia prefrontale dorsolaterale destra, che esibiscono una significativa maggiore disponibilità del radioligando  $[^{11}\text{C}]\text{NNC} 112$  in consumatori cronici di ketamina (N=14) rispetto ai soggetti di controllo sani (N=14). Fonte: Narendran R. et al., 2005.

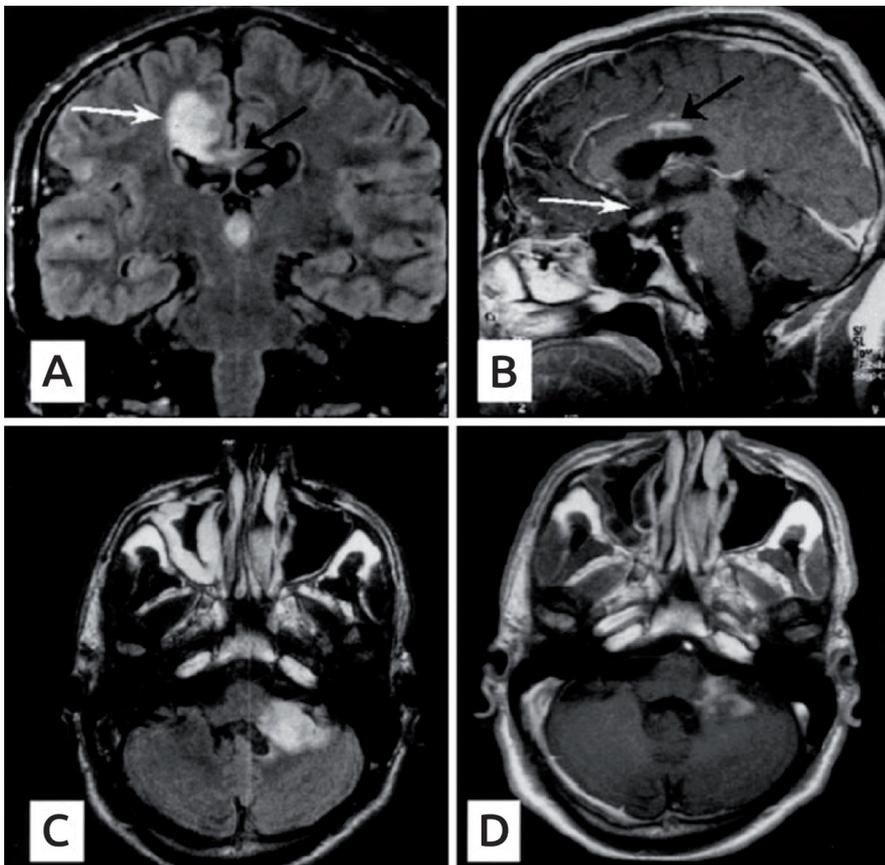


Lesioni  
multifocali da  
demielinizzazione  
dopo abuso di  
"funghi magici"

È abbastanza comune l'assunzione volontaria di sostanze naturali con proprietà allucinatorie, come i "magic mushrooms" o funghi magici (Lassen JF et al., 1992; Peden NR. et al., 1982; Schwartz RH et al., 1998). Sappiamo che questi tipi di funghi possono avere diversi effetti sull'organismo: si possono infatti manifestare reazioni simpatico-mimetiche (attivazione del sistema nervoso autonomo), problemi renali e aritmia, arrivando fino all'infarto miocardico (Franz M. et al., 1996; Hyde C., 1978, Lassen JF et al., 1992; Peden NR. et al., 1982, Raff E. et al., 1992). Uno studio tedesco (Spendos K. et al., 1999) ha descritto il caso di due soggetti che hanno presentato a livello cerebrale delle lesioni multifocali ascrivibili a demielinizzazione neuronale, dopo ingestione di funghi magici. Il primo soggetto, trentatreenne con una storia d'abuso di alcol e hashish, ha manifestato monoparesi alla gamba sinistra e disturbi visivi (anopsia) bilaterali, due settimane dopo aver assunto, per la prima volta, funghi magici. All'esame clinico, il soggetto presenta cecità transitoria ad entrambi gli occhi (amaurosi), un'inflammatione dei dischi ottici con demielinizzazione medio temporale dei nervi ottici (neurite ottica) e paresi della gamba sinistra. L'analisi del liquido cerebrospinale rilevava una distruzione della barriera ematoencefalica senza bande oligoclonali (marker di demielinizzazione). L'analisi tossicologica è risultata negativa per l'uso di altre sostanze. Assenti i potenziali evocati visivi (VEP). È stata esclusa la possibilità di una malattia autoimmune per la mancanza di specifici anticorpi nel sangue e nel liquido cerebrospinale. La Risonanza Magnetica, dopo somministrazione di contrasto paramagne-

tico endovenoso, ha mostrato delle aree di aumentato segnale demielinizzante in sede parietale destra (Figura 3a), lungo la parte centrale del corpo calloso e di entrambi i nervi ottici (Figura 3b, freccia bianca e nera). Due settimane dopo avere consumato ancora funghi magici, il soggetto accusa sbandamenti alla marcia, sordità all'orecchio sinistro (lesione vestibolare centrale) ed eccessivi riflessi tendinei della parte sinistra del corpo senza segni piramidali. La MRI evidenzia una nuova zona di demielinizzazione cerebrale (Figura 3c) dopo somministrazione di contrasto paramagnetico nel tronco encefalico e nel peduncolo cerebellare sinistro (Figura 3d). La terapia con alte dosi di corticosteroidi e l'astinenza dall'assunzione di funghi magici, ha portato alla scomparsa dei sintomi clinici. La MRI nel controllo a sei mesi mostra un significativo miglioramento della condizione cerebrale. Questo caso clinico permette di fare alcune importanti considerazioni; il fatto che il soggetto abbia manifestato deficit neurologici due volte, ciascuna dopo 2 settimane di latenza dopo l'assunzione di funghi magici, indica una stretta correlazione tra il consumo della sostanza e i sintomi clinici, confermata dalle lesioni demielinizzanti riscontrate con la MRI. E' possibile quindi ipotizzare un effetto tossico dei funghi sul sistema nervoso centrale, nonostante l'esatto meccanismo patogenetico rimanga ancora sconosciuto.

**Figura 3 -** A) Immagine di MRI secondo il piano coronale del parenchima cerebrale mediante sequenza FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery), che mostra la presenza di un'intensità di segnale (freccia bianca) in regione parietale paramediana destra, coinvolgente il corpo calloso (freccia nera). B) Immagine secondo il piano sagittale mediante sequenza pesata in T1 (T1-weighted) e somministrazione di mezzo di contrasto, mostra la presa di contrasto (lesione demielinizzante) in entrambi i nervi ottici (freccia bianca) e lungo il chiasma. Le zone di demielinizzazione comprendono anche la zona centrale del corpo calloso (freccia nera). C) Immagine assiale mediante sequenza FLAIR, mostra una vasta lesione iperintensa a livello del peduncolo cerebellare che coinvolge le strutture laterali del tronco encefalico e l'emisfero cerebellare sinistro adiacente alla cisterna cerebellopontina. D) Immagine assiale con sequenza T1 che mostra dopo contrasto, la distruzione della barriera ematoencefalica a livello della lesione cerebellopontina sinistra. Fonte: Spedos K. et al., 2000.



Sostanze psichedeliche come la psilocibina inducono una disgregazione della consapevolezza cognitiva

La psilocibina è una triptamina (un alcaloide, cioè una sostanza organica di origine vegetale avente gruppi amminici) allucinogena presente in alcuni funghi allucinogeni del genere *Psilocybe* e *Stropharia*. Alcuni ricercatori dell'Università di Bristol (Londra) e di Copenhagen (Danimarca) hanno utilizzato la Risonanza Magnetica funzionale (fMRI) e la tecnica ASL (arterial spin labeling) per studiare gli effetti neurali sottostanti agli stati di coscienza alterati, indotti dalle sostanze stupefacenti (Carhart-Harris R.L et al., 2011). La variazione dei livelli di ossigenazione del sangue (fenomeno BOLD) e il flusso sanguigno cerebrale sono stati analizzati prima e dopo un'iniezione intravenosa di una sostanza placebo e di psilocibina, in 15 soggetti volontari mediante fMRI e in altri 15 mediante tecnica ASL (2 femmine, età media di 32 anni). La somministrazione della psilocibina o del placebo avveniva in 2 sessioni separate (in ordine bilanciato), con un intervallo di 14 giorni l'una dall'altra. L'iniezione veniva eseguita 6 minuti dopo la scansione RM, sia con tecnica fMRI che con tecnica ASL. Come ipotizzato, si sono osservati profondi cambiamenti nello stato di coscienza dei soggetti dopo somministrazione di psilocibina, ma sorprendentemente la diminuzione del flusso sanguigno e del segnale BOLD sono stati riscontrati solo in regioni come il talamo, la corteccia cingolata anteriore e posteriore (ACC e PCC). La diminuzione dell'attività funzionale nella ACC e nella corteccia prefrontale media (mPFC) correlava inoltre con il grado di alterazione di coscienza, ossia maggiore era la diminuzione dell'attività neurale e maggiori erano i sintomi allucinatori riscontrati nei soggetti. Partendo da questi risultati i ricercatori hanno investigato l'interazione esistente tra connettività funzionale ed effetti farmacologici/fisiologici della psilocibina a livello della corteccia prefrontale media. La psilocibina sembra provocare una significativa riduzione della connettività tra mPFC e PCC. Questo significa che le droghe psichedeliche e i loro effetti sull'organismo causano una significativa riduzione dell'attività e della connettività funzionale, proprio nelle aree cerebrali coinvolte nei circuiti neuronali d'integrità delle funzioni mentali, dando origine ad uno stato di disgregazione della consapevolezza cognitiva.

Figura 4 - In alto: deattivazione cerebrale dopo iniezione di psilocibina. Le 3 immagini in alto (rappresentazione dell'encefalo secondo il piano sagittale e assiale), mostrano le aree (in azzurro/blu) di significativa riduzione del segnale BOLD dopo psilocibina rispetto al placebo (valore di  $z$ : 1.8–3). Analisi "Mixed-effects",  $z > 1.8$ ,  $P < 0.05$ . In basso: aree di consistente diminuzione di CBF e segnale BOLD dopo psilocibina. La significativa riduzione del segnale BOLD è stata calcolata mediante utilizzo di una maschera basata sui risultati ottenuti dal segnale mediante tecnica ASL, ad un livello di soglia statistica pari a  $p = 0.05$ . Non sono state trovate aree di aumentato CBF o segnale BOLD. Fonte: Carhart-Harris R.L et al., 2011.

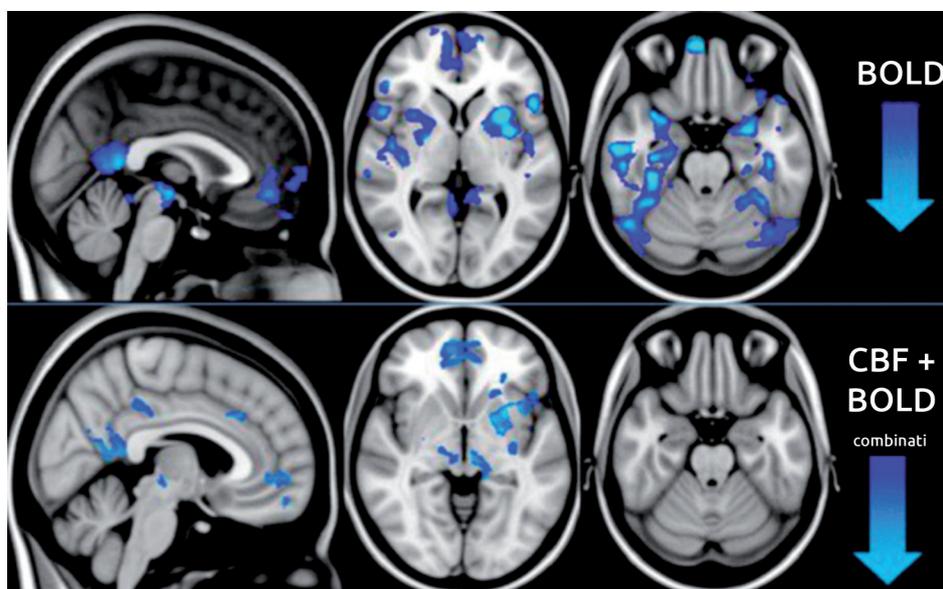
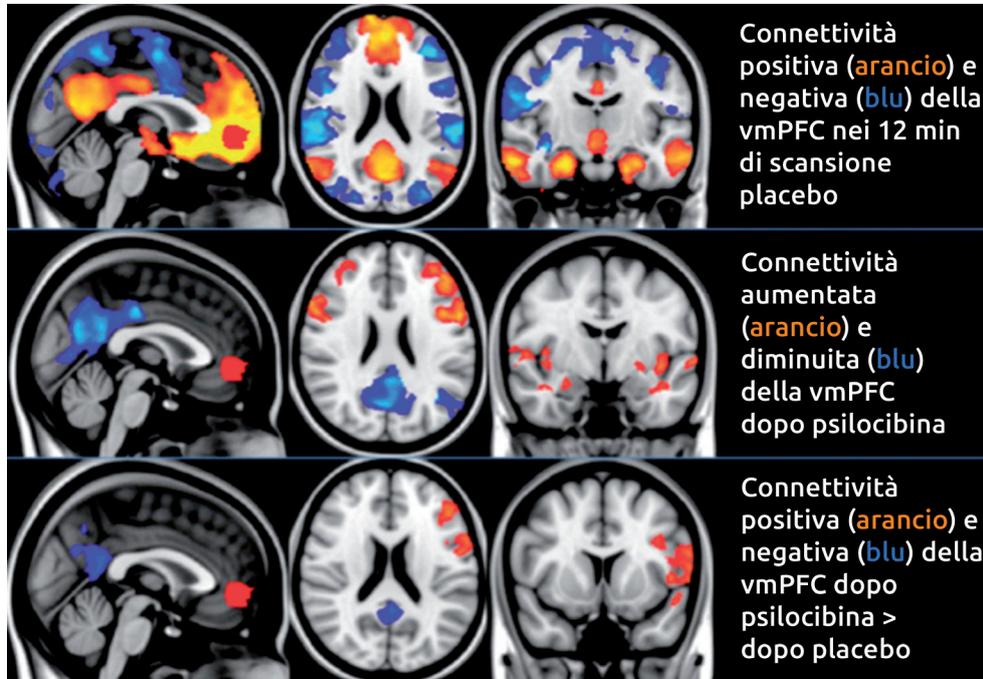


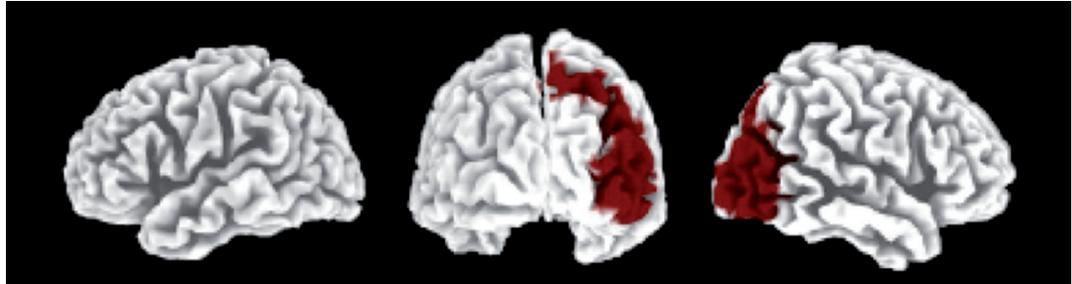
Figura 5 - Cambiamenti della connettività funzionale nella corteccia prefrontale ventromediale (vmPFC) dopo psilocibina. Immagine in alto: in arancione le regioni cerebrali positivamente correlate all'attivazione della vmPFC, in blu le regioni negativamente correlate all'attività della vmPFC. Immagine al centro: significativo aumento (in arancione) e riduzione (in blu) della connettività funzionale dopo somministrazione di psilocibina. Immagine in basso: aree di significativo incremento e riduzione della connettività funzionale dopo psilocibina rispetto al placebo. Analisi statistica di tipo "mixed effects",  $z > 2.3$ ,  $P < 0.05$  whole-brain cluster corrected,  $n = 15$ . Fonte: Carhart-Harris R.L et al., 2011.



Il sistema serotonergico, e in particolare i recettori 5-HT<sub>2A/1A</sub>, sembrano coinvolti nel processamento dell'informazione visiva e nella patofisiologia dei disturbi visivi che comprendono le allucinazioni nella malattia di Parkinson e nella schizofrenia. Uno studio multicentrico, che comprende l'Università di Zurigo (Svizzera), di San Diego (California) e di Melbourne (Australia) ha investigato il ruolo dei recettori 5-HT<sub>2A/1A</sub> nella elaborazione dell'informazione visiva e nella generazione di allucinazioni visive mediante somministrazione di psilocibina in 17 soggetti volontari (Kometer M. et al., 2011). Ai partecipanti è stata somministrata la sostanza (125 e 250 µg/Kg) o un placebo. Gli studiosi hanno analizzato le dinamiche spazio-temporali della visione di un oggetto registrando i potenziali evocati visivi assieme a tecniche di mappaggio topografico e analisi di sorgente del segnale. Gli effetti sono stati poi considerati in relazione alla soggettiva intensità delle allucinazioni visive indotte dall'assunzione di psilocibina, quantificate mediante misure psicometriche. Le analisi dei dati dimostrano che la psilocibina ha un effetto dose-dipendente con una riduzione della componente N170 e, all'opposto, un incremento selettivo della componente P1 registrato dagli elettrodi posti nella zona occipitale dello scalpo. La diminuzione della N170 è più marcata durante l'elaborazione di figure incomplete di oggetti. Inoltre, la generale riduzione di attivazione della componente N170 nelle aree parietali posteriori ed extrastriata destra correla positivamente con l'intensità delle allucinazioni visive. I risultati dello studio suggeriscono il ruolo centrale dei recettori 5-HT<sub>2A/1A</sub> nella modulazione del processamento visivo. La riduzione della componente N170 appresenta quindi una prova del ruolo dei recettori 5-HT<sub>2A/1A</sub> nel mediare le allucinazioni visive dopo somministrazione di psilocibina e delle aberrazioni visive durante l'elaborazione di informazioni oggettuali incomplete.

La psilocibina agisce sul sistema visivo, in particolare su alcuni recettori del sistema serotonergico

Figura 6 - Analisi di correlazione dell'onda N170 (148–223 msec) che mostra la relazione tra allucinazioni visive e somministrazione del placebo o psilocibina. La psilocibina induce un decremento dell'onda N170 in corrispondenza dei regioni extra striate dell'emisfero destro e nelle aree parietali posteriori (in rosso, aree significative con  $p < 0,05$ ). Questo fenomeno appare correlato con l'intensità delle allucinazioni visive percepite dai soggetti. Fonte: Kometer M. et al., 2011.



## Bibliografia

1. Adler CM, Goldberg TE, Malhotra AK, Pickar D, Breier A (1998) Effects of ketamine on thought disorder, working memory, and semantic memory in healthy volunteers. *Biol Psychiatry* 43:811–816.
2. Adler CM, Malhotra AK, Elman I, Goldberg T, Egan M, Pickar D, Breier A (1999) Comparison of ketamine-induced thought disorder in healthy volunteers and thought disorder in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 156:1646–1649.
3. Brebion G, Smith MJ, Widlocher D (1997) Discrimination and response bias in memory: effects of depression severity and psychomotor retardation. *Psychiatry Res* 70:95–103.
4. Breier A, Malhotra AK, Pinals DA, Weisenfeld NI, Pickar D (1997) Association of ketamine-induced psychosis with focal activation of the prefrontal cortex in healthy volunteers. *Am J Psychiatry* 154:805–811.
5. Brewer JB, Zhao Z, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD (1998) Making memories: brain activity that predicts how well visual experience will be remembered. *Science* 281:1185–1187.
6. Borowiak KS, Ciechanowski K, Waloszczyk P (1998) Psilocybin mushroom (*Psilocybe semilanceata*) intoxication with myocardial infarction. *J Toxicol Clin Toxicol* 36:47–49.
7. Cabeza R, Locantore JK, Anderson ND (2003) Lateralization of prefrontal activity during episodic memory retrieval: evidence for the production-monitoring hypothesis. *J Cogn Neurosci* 15:249–259.
8. Caley A, Venables PH, Monk AF (1983) Evidence for distinct verbal memory pathologies in severely and mildly disturbed schizophrenics. *Schizophr Bull* 9:247–264.
9. Carter CS, Braver TS, Barch DM, Botvinick MM, Noll D, Cohen JD (1998) Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science* 280:747–749. Abstract/FREE Full Text
10. Craik FIM, Lockhart RS (1972) Levels of processing: A framework for memory research. *J Verb Learn Verb Behav* 11:671–684.
11. Domino EF, Zsigmond EK, Domino LE, Domino KE, Kothary SP, Domino SE (1982) Plasma levels of ketamine and two of its metabolites in surgical patients using a gas chromatographic mass fragmentographic assay. *Anesth Analg* 61:87–92.
12. Duncan EJ, Madonick SH, Parwani A, Angrist B, Rajan R, Chakravorty S, Efferen TR, Szilagyi S, Stephanides M, Chappell PB, Gonzenbach S, Ko GN, Rotrosen JP (2001) Clinical and sensorimotor gating effects of ketamine in normals. *Neuropsychopharmacology* 25:72–83.
13. Eyster Zorrilla LT, Jeste DV, Paulus M, Brown GG (2003) Functional abnormalities of medial temporal cortex during novel picture learning among patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 59:187–198. CrossRefMedlineWeb of Science
14. Fletcher PC, Henson RN (2001) Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain* 124:849–881.
15. Fletcher PC, Shallice T, Frith CD, Frackowiak RS, Dolan RJ (1996) Brain activity during memory retrieval. The influence of imagery and semantic cueing. *Brain* 119:1587–1596.
16. Fletcher PC, Shallice T, Dolan RJ (2000) 'Sculpting the response space' — an account of left prefrontal activation at encoding. *Neuroimage* 12:404–417. Fletcher PC, Stephenson CM, Carpenter TA, Donovan T, Bullmore ET (2003) Regional brain activations predicting subsequent memory success: an event-related fMRI study of the influence of encoding tasks. *Cortex* 39:1009–1026.
17. Francis WN, Kucera H (1982) Frequency analysis of English usage: lexicon and grammar. Boston, MA: Houghton Mifflin.
18. Franz M, Regele H, Kirchmair M, et al (1996) Magic mushrooms: hope for a "cheap high" resulting in end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 11: 2324–2327
19. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JB, Frith CD, Frackowiak RSJ (1995) Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum Brain Mapp* 2:189–210.
20. Friston KJ, Fletcher P, Josephs O, Holmes A, Rugg MD, Turner R (1998) Event-related fMRI: characterizing differential responses. *Neuroimage* 7:30–40.
21. Gold JM, Randolph C, Carpenter CJ, Goldberg TE, Weinberger DR (1992) Forms of memory failure in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 101:487–494.

22. Hyde C, Glancy G, Omerod P, Hall D, Taylor GS (1978) Abuse of indigenous psilocybin mushrooms: a new fashion and some psychiatric complications. *Br J Psychiatry* 602–604
23. Heckers S, Rauch SL, Goff D, Savage CR, Schacter DL, Fischman AJ, Alpert NM (1998) Impaired recruitment of the hippocampus during conscious recollection in schizophrenia. *Nat Neurosci* 1:318–323.
24. Heinrichs RW, Zakzanis KK (1998) Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 12:426–445.
25. Henson RN, Shallice T, Dolan RJ (1999a) Right prefrontal cortex and episodic memory retrieval: a functional MRI test of the monitoring hypothesis. *Brain* 122:1367–1381.
26. Henson RN, Rugg MD, Shallice T, Josephs O, Dolan RJ (1999b) Recollection and familiarity in recognition memory: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 19:3962–3972.
27. Hetem LA, Danion JM, Diemunsch P, Brandt C (2000) Effect of a subanesthetic dose of ketamine on memory and conscious awareness in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 152:283–288.
28. Hofer A, Weiss EM, Golaszewski SM, Siedentopf CM, Brinkhoff C, Kremser C, Faber S, Fleischhacker WW (2003) An fMRI study of episodic encoding and recognition of words in patients with schizophrenia in remission. *Am J Psychiatry* 160:911–918.
29. Holcomb HH, Lahti AC, Medoff DR, Weiler M, Tamminga CA (2001) Sequential regional cerebral blood flow brain scans using PET with H<sub>2</sub>(15)O demonstrate ketamine actions in CNS dynamically. *Neuropsychopharmacology* 25:165–172.
30. Honey RAE, Honey GD, O'Loughlin C, Sharar SR, Kumaran D, Bullmore ET, Menon DK, Donovan T, Lupson VC, Bisbrown-Chippendale R, Fletcher PC (2004) Acute ketamine administration alters the brain responses to executive demands in a verbal working memory task: an fMRI study. *Neuropsychopharmacology* 29:1203–1214.
31. Honey GD, Honey RAE, Sharar SR, Turner DC, Pomarol-Clotet E, Kumaran D, Simons JS, Hu X, Rugg MD, Bullmore ET, Fletcher PC (2005) Impairment of specific episodic memory processes by sub-psychotic doses of ketamine: the effects of levels of processing at encoding and of the subsequent retrieval task. *Psychopharmacology* (in press).
32. Jessen F, Scheef L, Germeshausen L, Tawo Y, Kockler M, Kuhn KU, Maier W, Schild HH, Heun R (2003) Reduced hippocampal activation during encoding and recognition of words in schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* 160:1305–1312.
33. Kharasch ED, Labroo R (1992) Metabolism of ketamine stereoisomers by human liver microsomes. *Anesthesiology* 77:1201–1207.
34. Kirchoff BA, Wagner AD, Maril A, Stern CE (2000) Prefrontal-temporal circuitry for episodic encoding and subsequent memory. *J Neurosci* 20:6173–6180.
35. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, Heninger GR, Bowers MB, Jr., Charney DS (1994) Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 51:199–214.
36. Yonezawa Y, Kuroki T, Kawahara T, Tashiro N, Uchimura H (1998) Involvement of gamma-aminobutyric acid neurotransmission in phencyclidine-induced dopamine release in the medial prefrontal cortex. *Eur J Pharmacol* 341:45–56
37. Lahti AC, Holcomb HH, Medoff DR, Tamminga CA (1995) Ketamine activates psychosis and alters limbic blood flow in schizophrenia. *Neuroreport* 6:869–872.
38. Lassen JF, Lassen NF, Skov J (1992) Consumption of psilocybin-containing hallucinogenic mushrooms by young people. *Ugeskr Laeger* 154:2678–2681 5.
39. Lepage M, Habib R, Tulving E (1998) Hippocampal PET activations of memory encoding and retrieval: the HIPER model. *Hippocampus* 8:313–322.
40. Leube DT, Erb M (2002) Hippocampal dysfunction during episodic memory encoding in patients with schizophrenia - an fMRI study. *Schizophr Res* 1877:1–3.
41. Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, Burdette JH (2003) An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage* 19:1233–1239.
42. Malhotra AK, Pinals DA, Weingartner H, Sirocco K, Missar CD, Pickar D, Breier A (1996) NMDA receptor function and human cognition: the effects of ketamine in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 14:301–307.
43. McDermott KB, Buckner RL, Petersen SE, Kelley WM, Sanders AL (1999) Set- and code-specific activation in frontal cortex: an fMRI study of encoding and retrieval of faces and words. *J Cogn Neurosci* 11:631–640.
44. McKenna PJ, Tamlyn D, Lund CE, Mortimer AM, Hammond S, Baddeley AD (1990) Amnesic syndrome in schizophrenia. *Psychol Med* 20:967–972.
45. Moghaddam B, Adams B, Verma A, Daly D (1997) Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *J Neurosci* 17:2921–2927.
46. Monaghan DT, Buller AL (1995) Anatomical, pharmacological and molecular diversity of native NMDA receptor subtypes. In: *The NMDA receptor*, 2nd edn (Collingridge JL, Watkins JC, eds), pp. 158–176. New York: Oxford University Press.
47. Morgan CJA, Mofeez A, Brandner B, Bromley L, Curran HV (2004) Acute effects of ketamine on memory systems and psychotic symptoms in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 29:208–218
48. Morris RG, Anderson E, Lynch GS, Baudry M (1986) Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature* 319:774–776.
49. Narendran R, Frankle W. G., Scott Mason N., Laymon C. M., Lopresti BJ, Price J C., Kendro S, Vora, Maralee S. Litschge, James M. Mountz, Chester A. Mathis PET Imaging of D2/3 agonist binding in healthy human subjects with the radiotracer [11C]-N-propyl-nor-apomorphine (NPA): preliminary evaluation and reproducibility studies *Synapse*. 2009 July; 63(7): 574–584.
50. Nelson H (1982) *National Adult Reading Test*. New York: NFER-Nelson.
51. Newcomer JW, Farber NB, Jevtovic-Todorovic V, Selke G, Melson AK, Hershey T, et al. (1999) Ketamine-induced NMDA receptor hypofunction as a model of memory impairment and psychosis. *Neuropsychopharmacology* 20:106–118.



52. Nolde SF, Johnson MK, D'Esposito M (1998) Left prefrontal activation during episodic remembering: an event-related fMRI study. *Neuroreport* 9:3509–3514.
53. Olney JW, Farber NB (1995) Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 52:998–1007.
54. Otten LJ, Henson RN, Rugg MD (2001) Depth of processing effects on neural correlates of memory encoding: relationship between findings from across- and within-task comparisons. *Brain* 124:399–412.
55. Oye I, Paulsen O, Maurset A (1992) Effects of ketamine on sensory perception: evidence for a role of N-methyl-D-aspartate receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 260:1209–1213.
56. Peden NR, Pringle SD Crooks J (1982) The problem of psilocybin mushroom abuse. *Hum Toxicol* 1:417–424
57. Radant AD, Bowdle TA, Cowley DS, Kharasch ED and Roy-Byrne PP (1998) Does ketamine-mediated N-methyl-D-aspartate receptor antagonism cause schizophrenia-like oculomotor abnormalities? *Neuropsychopharmacology* 19:434–444.
58. Raff E, Hallora PF, Kjellstrand CM (1992) Renal failure after eating “magic” mushrooms. *Can Med Assoc J* 147:1339–1341
59. Ragland JD, Gur RC, Raz J, Schroeder L, Kohler CG, Smith RJ, Alavi A, Gur RE (2001) Effect of schizophrenia on frontotemporal activity during word encoding and recognition: a PET cerebral blood flow study. *Am J Psychiatry* 158:1114–1125.
60. Rugg MD, Fletcher PC, Chua PM, Dolan RJ (1999) The role of the prefrontal cortex in recognition memory and memory for source: an fMRI study. *Neuroimage* 10:520–529.
61. Schacter DL, Alpert NM, Savage CR, Rauch SL, Albert MS (1996) Conscious recollection and the human hippocampal formation: evidence from positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:321–325.
62. Schwartz RH, Smith DE (1998) Hallucinogenic mushrooms. *Clin Pediatr (Phila)* 27:70–73
63. Tamminga CA, Holcomb HH, Gao XM, Lahti AC (1995) Glutamate pharmacology and the treatment of schizophrenia: current status and future directions. *Int Clin Psychopharmacol* 10:29–37.
64. Thompson-Schill SL, D'Esposito M, Aguirre GK, Farah MJ (1997) Role of left inferior prefrontal cortex in retrieval of semantic knowledge: a reevaluation. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:14792–14797.
65. Tsai G, Coyle JT (2002) Glutamatergic mechanisms in schizophrenia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 42:165–179.
66. Vollenweider FX, Leenders KL, Oye I, Hell D, Angst J (1997a) Differential psychopathology and patterns of cerebral glucose utilisation produced by (S)- and (R)-ketamine in healthy volunteers using positron emission tomography (PET). *Eur Neuropsychopharmacol* 7:25–38.
67. Vollenweider FX, Leenders KL, Scharfetter C, Antonini A, Maguire P, Missimer J, Angst J (1997b) Metabolic hyperfrontality and psychopathology in the ketamine model of psychosis using positron emission tomography (PET) and [18F]fluorodeoxyglucose (FDG). *Eur Neuropsychopharmacol* 7:9–24.
68. Wagner AD, Poldrack RA, Eldridge LL, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD (1998a) Material-specific lateralization of prefrontal activation during episodic encoding and retrieval. *Neuroreport* 9:3711–3717.
69. Wagner AD, Schacter DL, Rotte M, Koutstaal W, Maril A, Dale AM, Rosen BR, Buckner RL (1998b) Building memories: remembering and forgetting of verbal experiences as predicted by brain activity. *Science* 281:1188–1191.
70. Wagner AD, Pare-Blagoev EJ, Clark J, Poldrack RA (2001) Recovering meaning: left prefrontal cortex guides controlled semantic retrieval. *Neuron* 31:329–338.
71. Weiss AP, Schacter DL, D CG, Rauch SL, Alpert NM, Fischman AJ, Heckers S (2003) Impaired hippocampal recruitment during normal modulation of memory performance in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 53:48–55.
72. Wilkinson D, Halligan P (2004) Opinion: The relevance of behavioural measures for functional-imaging studies of cognition. *Nat Rev Neurosci* 5:67–73.