

Sezione 3

EROINA



2.3.1 Studi di neuroimaging sugli effetti dell'esposizione agli oppiacei in età prenatale, adolescenziale e adulta

Elisa Bellamoli¹, Franco Alessandrini², Giada Zoccatelli²

¹ Unità di Neuroscienze, Dipartimento delle Dipendenze, ULSS 20 Verona

² Servizio di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

1. Neuroimaging dell'esposizione prenatale ad oppiacei ed altre sostanze

Le droghe possono influenzare alcuni importanti processi dello sviluppo del Sistema Nervoso Centrale (SNC), come la mitosi, la migrazione e la sopravvivenza delle cellule (Walhovd KB et al., 2010). Nella formazione del SNC umano, prima si generano i neuroni, seguiti dagli astrociti e poi dagli oligodendrociti. Questi ultimi formano la mielina, lo strato isolante intorno agli assoni, che consente la trasmissione rapida e sincronizzata dei segnali nervosi. La mielinizzazione del cervello comincia relativamente tardi, nel secondo trimestre di gestazione: si sviluppa rapidamente durante l'infanzia, e continua a ritmi più lenti nell'età adulta (de Graaf-Peters VB & Hadders-Algra M, 2006). Tuttavia, le basi del processo di mielinizzazione vengono gettate durante la vita intrauterina. Pertanto, è importante esaminare i fattori potenzialmente rilevanti in questa fase dello sviluppo (Walhovd KB et al., 2010).

I bambini nati da donne che abusavano di droghe in gravidanza presentano un rischio maggiore di manifestare problemi neuropsicologici (Suess PE et al., 1997; Moe V & Slinning K, 2002; Moe V, 2002; Slinning K, 2004). Scarso, però, è il numero degli studi che hanno indagato con tecniche di neuroimmagine le alterazioni provocate al feto dall'assunzione materna di droghe. Le ricerche disponibili sull'argomento riportano inoltre un numero esiguo di soggetti, che per lo più sono figli di madri policonsumatrici. Vengono di seguito descritti i principali studi individuati.

Esposizione prenatale alle droghe e sviluppo del SNC

1.1 Studi di neuroimaging strutturale sull'esposizione a eroina e altre droghe in utero

Sono state documentate differenze volumetriche neuroanatomiche tra bambini esposti alle droghe durante la vita intrauterina e bambini non esposti a sostanze in utero (Walhovd KB et al., 2007). Walhovd e collaboratori (2007) hanno studiato le caratteristiche morfometriche cerebrali di bambini con esposizione prenatale a più sostanze (n=14) confrontandole con quelle di bambini che non erano stati esposti a droghe (n=14). La maggior parte dei bambini esposti alle sostanze (n=10) erano nati da madri che usavano prevalentemente eroina e che ne hanno fatto uso durante l'intera gravidanza.

I due gruppi sono stati confrontati in 16 misure del cervello: materia grigia corticale, sostanza bianca cerebrale, ippocampo, amigdala, talamo, area dell'accumbens, caudato, putamen, pallido, tronco encefalico, corteccia cerebellare, materia bianca cerebellare, ventricoli laterali, ventricoli laterali inferiori, terzo e quarto ventricolo. Inoltre, è stata effettuata una misurazione continua dello spessore dell'intero mantello corticale.

Minor volume intracranico e cerebrale nei bambini esposti alla droga in utero

Le caratteristiche volumetriche sono state correlate con alcune variabili comportamentali, valutate 2 anni prima della RM, misurate con la Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised e la Child Behavior Checklist.

Rispetto ai controlli, i bambini esposti alla droga avevano un minor volume intracranico e cerebrale, con corteccia cerebrale, amigdala, area dell'accumbens, putamen, pallido, tronco encefalico, corteccia cerebellare, materia bianca cerebellare, e ventricoli laterali inferiori più piccoli, e corteccia del cingolato anteriore di destra e corteccia orbitofrontale laterale più sottile.

Solo i volumi del cingolato anteriore destro, la corteccia orbitofrontale laterale destra e l'area dell'accumbens hanno mostrato un'associazione con le variabili comportamentali.

Questo è il primo studio sulle caratteristiche volumetriche cerebrali che include persone esposte all'eroina in utero. Poiché la dipendenza da eroina rappresenta un grave problema per molte società e può avere diverse conseguenze sullo sviluppo del cervello del feto, sono state analizzate le caratteristiche cerebrali sia dell'intero campione di bambini esposti a varie sostanze, sia del sottocampione di bambini con nota esposizione agli oppiacei. Il pallido e il putamen sono apparsi ridotti specialmente nel sottogruppo esposto agli oppiacei. Nella figura 1 sono illustrati gli effetti della diversa combinazione di regressori sullo spessore corticale dell'emisfero destro. Poiché ci sono diversi possibili fattori confondenti che correlano con la principale variabile d'interesse (l'esposizione prenatale agli oppiacei), l'approccio del modello lineare generale è stato ripetuto sistematicamente con diverse variabili regresse. Come si può vedere, gli effetti sono più forti quando vengono inclusi solo i bambini esposti agli oppiacei rispetto a quando sono inclusi tutti i bambini esposti a droghe, anche se la dimensione del campione è più piccola. Inoltre, si può vedere che gli effetti in alcune parti del cingolo anteriore e della corteccia orbitofrontale laterale superano il controllo per diversi possibili fattori confondenti.

Il campione studiato è raro, numericamente ridotto, e non è quindi possibile trarre conclusioni con certezza. Sono state osservate differenze morfometriche tra i gruppi. Tuttavia, le associazioni con le precedenti valutazioni comportamentali sono state generalmente deboli. Alcune delle differenze volumetriche, in particolare un minor volume nella parte destra della corteccia orbitofrontale laterale, potrebbero essere moderatamente coinvolte nelle difficoltà cognitive e comportamentali più frequentemente sperimentate dai bambini esposti alle droghe.

Figura 1 - Esempio di segmentazione automatica dei volumi cerebrali di due maschi sani di 10 anni. In basso: soggetto di controllo. In alto: soggetto esposto in utero ad oppiacei. La dimensione del voxel è di 1 mm cubo. Fonte: Walhovd KB et al., 2007.

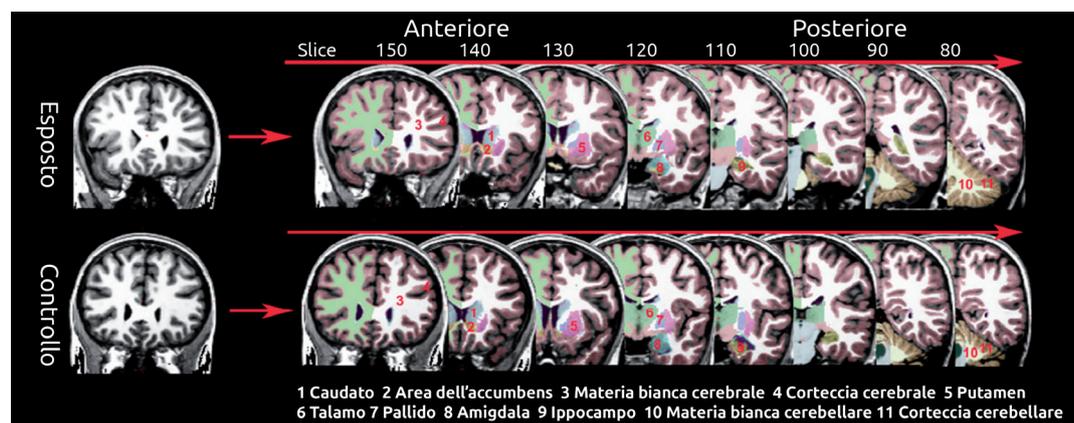


Figura 2 - Risultati di un modello lineare generale raffigurante l'effetto dell'esposizione del gruppo sul mantello corticale quando gli effetti di genere, età al momento della scansione e età gestazionale alla nascita sono stati regressi. I risultati sono mostrati per differenze di gruppo tra i controlli e A) tutti i bambini esposti a droghe, e B) i bambini esposti solo ad oppiacei. Fonte: Walhovd KB et al., 2007.

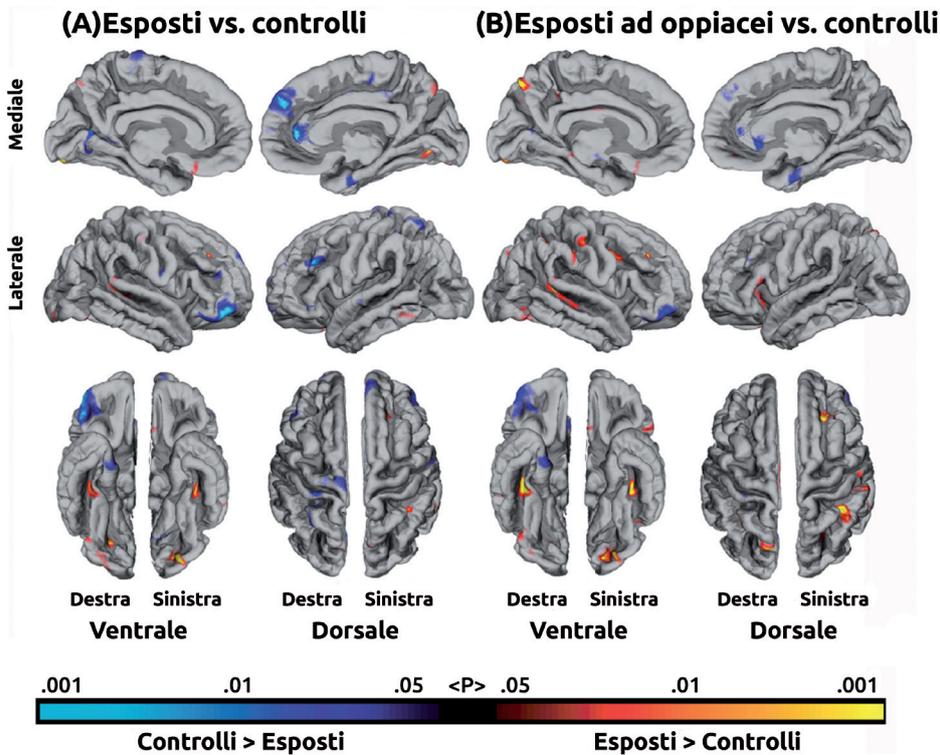


Figura 3 - Le immagini illustrano gli effetti della diversa combinazione di regressori sullo spessore corticale dell'emisfero destro. Gli effetti sono proiettati su un cervello gonfiato (a sinistra: vista laterale, a destra: vista mediale). Fonte: Walhovd KB et al., 2007.

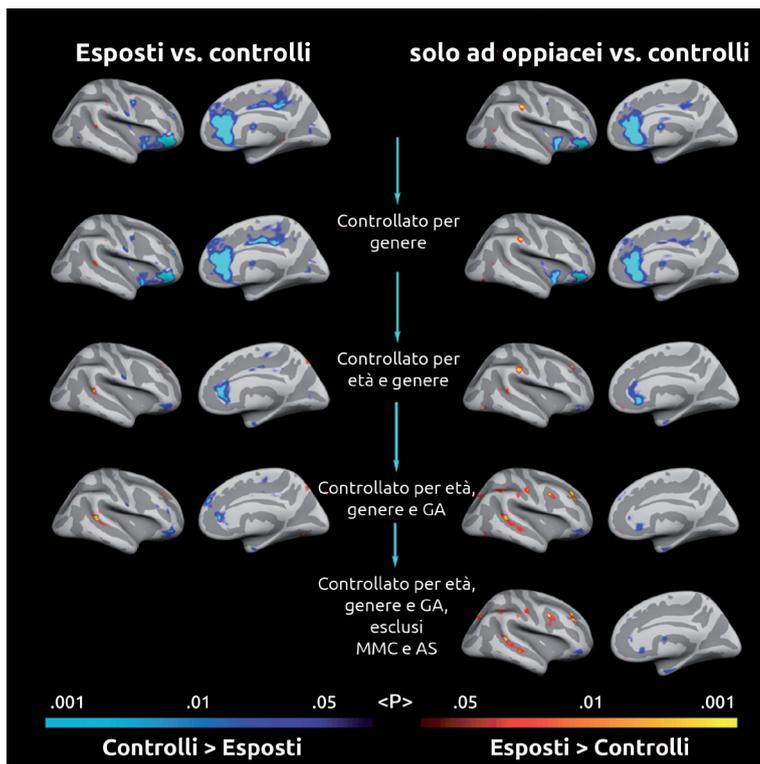
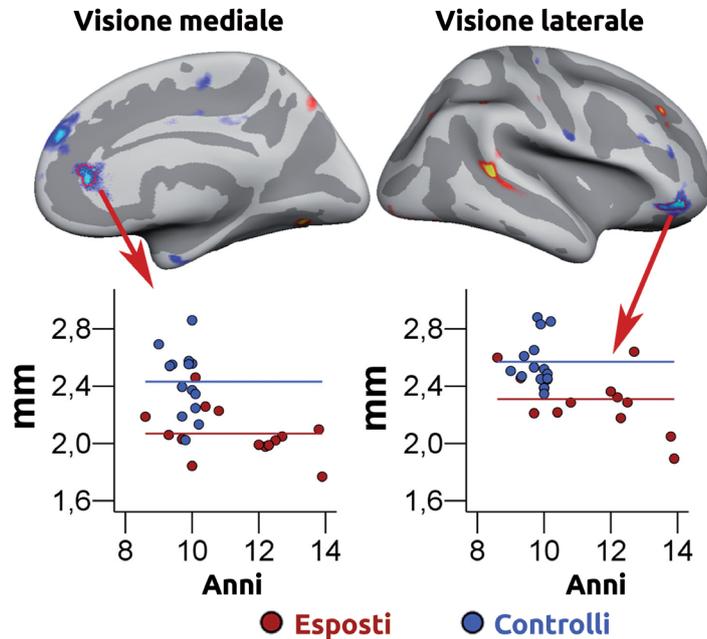


Figura 4 - I grafici mostrano lo spessore medio della corteccia cerebrale in due specifiche aree frontali del cervello: una parte della corteccia cingolata anteriore e una parte della corteccia orbitofrontale laterale dell'emisfero destro. Le aree sono disegnate manualmente su un cervello gonfiato che permette di vedere dentro ai solchi della superficie cerebrale. Le linee rappresentano lo spessore medio nelle due aree per ciascuno dei due gruppi (bambini esposti alle droghe e soggetti di controllo). Fonte: Walhovd KB et al., 2007.



I bambini esposti alle droghe durante la vita prenatale mostrano un'inferiore Anisotropia Frazionaria in aree di sostanza bianca

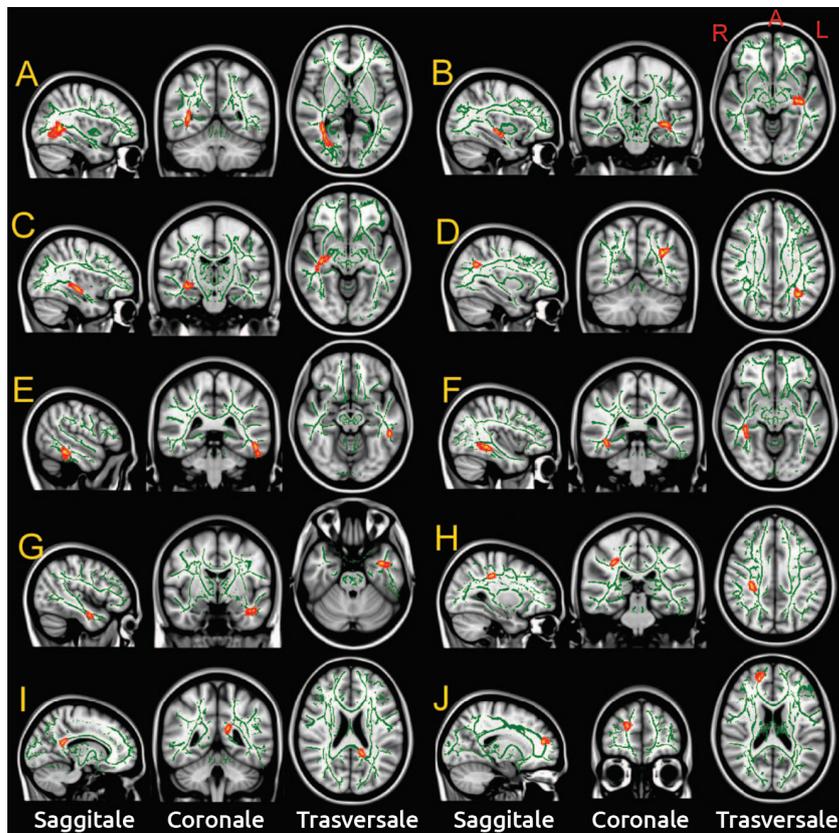
Nel 2010, Walhovd e colleghi hanno pubblicato uno studio che ha indagato le caratteristiche della sostanza bianca con la tecnica del Diffusion Tensor Imaging (DTI), nei bambini con esposizione prenatale ad oppiacei ed altre droghe e in soggetti di controllo. Il campione includeva 14 bambini adottati esposti alle droghe durante la vita intrauterina (5 femmine e 9 maschi, tra gli 8 e i 13 anni) e 14 bambini di controllo (7 femmine e 7 maschi, tra i 9 e i 10 anni).

I ricercatori hanno valutato se ci fossero differenze tra i gruppi nell'anisotropia frazionaria (FA) e nelle sue componenti Diffusione Assiale (DA) e Diffusione Radiale (DR), e se queste potessero essere correlate al funzionamento cognitivo.

Sono stati identificati dieci cluster di differenze significative tra i gruppi nella FA, per lo più nelle parti centrale, posteriore e inferiore del cervello, che mostrano minore FA nei bambini esposti alle droghe. FA e DR correlavano moderatamente con il funzionamento cognitivo: FA e DA correlavano positivamente, mentre FA e DR negativamente.

I ricercatori hanno trovato che i bambini esposti alle droghe durante la vita prenatale mostrano un'inferiore Anisotropia Frazionaria in aree limitate di sostanza bianca, soprattutto in aree centrali, inferiori e posteriori, dove la mielinizzazione avviene precocemente nello sviluppo. La mielina in queste aree può essere particolarmente vulnerabile all'esposizione prenatale alle droghe (Walhovd KB et al., 2010).

Figura 5 - Sono mostrati in rosso-giallo voxels (=100) con significative ($P=0,05$) differenze di gruppo nella FA come appaiono nello scheletro della materia bianca evidenziate in verde. Per tutti i cluster, la FA era più bassa nei bambini esposti alle droghe nel periodo prenatale. Fonte: Walhovd KB et al., 2010.



L'esposizione alla cocaina in utero risulta in anomalie comportamentali e del neurosviluppo che persistono fino all'età adulta (Arnold R et al., 2008). Le immagini convenzionali di RM hanno generalmente fallito nel rilevare le lesioni strutturali attese per spiegare questi esiti clinici.

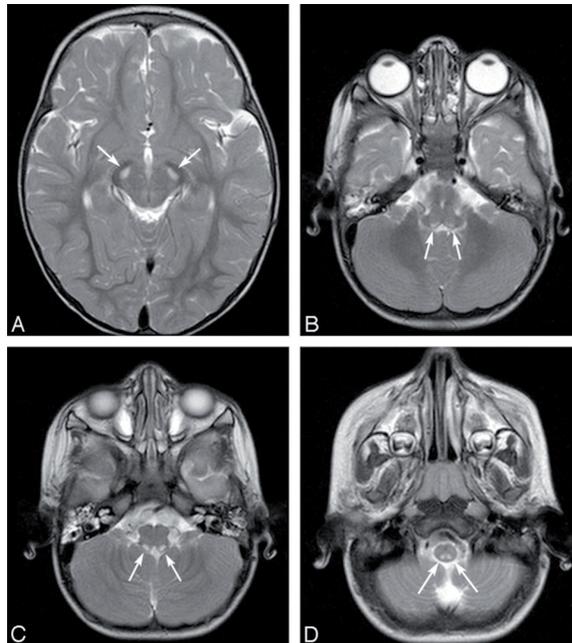
Arnold e colleghi (2008) hanno pubblicato il caso di un bambino esposto a eroina, cocaina e altre droghe durante la vita prenatale. Il bambino all'età di 15 mesi presentava ritardo nello sviluppo.

Gli autori hanno riscontrato cambiamenti focali nell'intensità del segnale delle immagini di RM di alcune aree cerebrali del bambino: la substantia nigra, il locus ceruleus e altri nuclei e tratti di nervi.

Nello specifico la RM del cervello del bambino, eseguita senza mezzo di contrasto, ha rivelato elevata intensità del segnale in T2 nella pars compacta della substantia nigra (Figura 6A). Aree focali di simile anomala intensità del segnale sono state osservate nel ponte dorsale, nel midollo dorsale e nel midollo spinale cervicale superiore. Queste anomalie comprendevano il nucleo motore del nervo vago (Figura 6B), il tratto e il nucleo solitario (Figura 6C), il nucleo vestibolare mediale (Figura 6D), le corna posteriori e le porzioni centrali del midollo spinale cervicale superiore. Chiazze di anomala intensità del segnale in T2 sono state osservate anche nel talamo. E' stata riscontrata un'intensità del segnale in T2 lievemente maggiore nella regione del locus ceruleus. Le immagini pesate in diffusione, invece, sono risultate normali.

Case-report di un bambino esposto in utero a droghe, tra cui oppiacei

Figura 6 - Una sequenza assiale pesata in T2 mostra l'iperintensità ben circoscritta (frecce) all'interno della pars compacta della substantia nigra (A). Immagini pesate in T2 del nucleo motore dorsale del vago (B), del nucleo solitario (C) e del nucleo vestibolare mediale (D) mostrano simile iperintensità simmetrica focale ben circoscritta. Fonte: Arnold R et al., 2008.



2. Consumo di eroina in adolescenti

Esiguo è il numero degli studi che hanno indagato i rapporti tra la dipendenza da oppiacei e i cambiamenti nella struttura del cervello dei consumatori di eroina, soprattutto per quanto riguarda il consumo in adolescenza.

2.1 Studi di neuroimaging strutturale sull'esposizione all'eroina in adolescenza

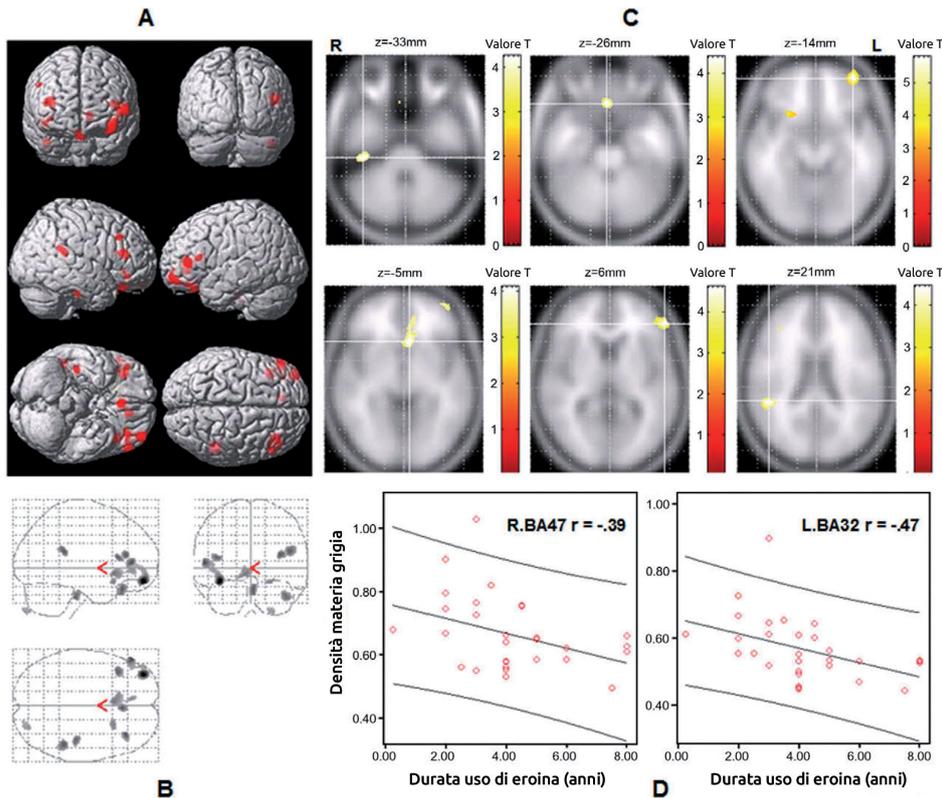
Nella corteccia prefrontale, temporale e cingolata la DGM è significativamente minore negli eroinomani

Yuan e collaboratori (2009) hanno utilizzato la morfometria basata sul voxel (VBM) per esaminare i cambiamenti strutturali del cervello in un campione relativamente ampio di giovani con dipendenza da eroina. In questo studio sono stati sottoposti a RM 30 ragazzi con dipendenza da eroina (da circa 4 anni in media) che erano astinenti da circa 5 mesi e non erano in terapia sostitutiva con metadone, e 34 soggetti sani di controllo. E' stata poi misurata la densità della materia grigia (DGM) dei soggetti ed è emerso che nella corteccia prefrontale, temporale e cingolata la DGM risultava significativamente minore negli eroinomani rispetto al gruppo sano. In particolare, le regioni che mostravano importante diminuzione della DGM erano nelle aree prefrontali, tra cui BA45, 46, 9, 11, 25. La diminuzione della DGM è stata osservata anche nella corteccia insulare (BA13), cingolata anteriore (BA32), e temporale (BA20). Sono stati ottenuti risultati simili anche quando l'età, il genere e la scolarità non sono stati inclusi come covariate.

Nei soggetti tossicodipendenti, la durata del consumo di eroina correlava negativamente con la DGM della maggior parte delle aree cerebrali, eccetto il cervelletto e la corteccia insulare. Questi risultati forniscono una prova convincente dell'anomalia strutturale nei

giovani dipendenti da eroina, e suggeriscono inoltre che la durata del consumo di eroina sia un fattore critico che porta a danni cerebrali importanti.

Figura 7 - Confronto tra la densità di materia grigia nei soggetti con dipendenza da eroina e quella dei controlli. Vi è minore densità di materia grigia nella corteccia prefrontale bilaterale e nella corteccia temporale degli eroinomani, mostrate a cervello intero (A). La densità della materia grigia è minore nella corteccia prefrontale, temporale e insulare degli eroinomani, rappresentata nella resa prospettica dell'intero cervello (B). La densità della materia grigia è minore nella corteccia prefrontale, temporale, e insulare degli eroinomani, raffigurata sul piano assiale (C). La correlazione tra la densità della materia grigia e la durata del consumo di droga in BA32 (a sinistra, $r = .47$, $p < 0,05$) e BA47 (a destra, $r = .39$, $p < 0,05$) (D). Fonte: Yuan Y et al., 2009.



Chang e colleghi (2011) hanno recentemente riportato il caso di un ragazzo di 26 anni che aveva fatto uso di eroina inalata e che presentava compromissione motoria, del linguaggio e delle funzioni cognitive, ridotta forza muscolare, riflessi tendinei profondi iperattivi, vibrazione e sensibilità alla punta di spillo.

Le immagini di RM pesate in T2 rivelano un'iperintensità simmetrica nei tratti della materia bianca, coerente con degenerazione spongiforme e demielinizzazione (Figura 8).

Il coinvolgimento di questi tratti di sostanza bianca e della parte posteriore della capsula interna, con il risparmio della corteccia e dei gangli della base, è un reperto caratteristico della leucoencefalopatia indotta dall'eroina (detta anche "chasing the dragon syndrome"), che contribuisce a distinguerla dalle altre cause di leucoencefalopatia. La Spettroscopia di Risonanza Magnetica (MRS-H¹) ha rivelato una diminuzione del rapporto N-acetilaspargato/creatinina (NAA/Cr) e un picco doppio di lattato, indicanti una disfunzione mitocondriale e neurotossicità.

Gli autori sostengono che la RM possa rivelare con precisione la distribuzione delle anomalie della sostanza bianca nei pazienti con leucoencefalopatia eroina-indotta, e la MRS-H¹, anche se non essenziale per la diagnosi, può aiutare a chiarire ulteriormente la condizione.

Leucoencefalopatia
indotta dall'uso di
eroina

3. Studi di neuroimaging su adulti consumatori di eroina

La dipendenza da eroina è associata ad un basso legame del recettore D2/3 e a bassa dopamina presinaptica

Studi di neuroimmagine con la PET hanno mostrato che la dipendenza da sostanze stupefacenti è associata con una diminuzione del legame del recettore D2/3 della dopamina ed una riduzione del rilascio presinaptico di dopamina nello striato. Alcuni studi hanno mostrato anche che queste diminuzioni sono associate alla gravità della dipendenza.

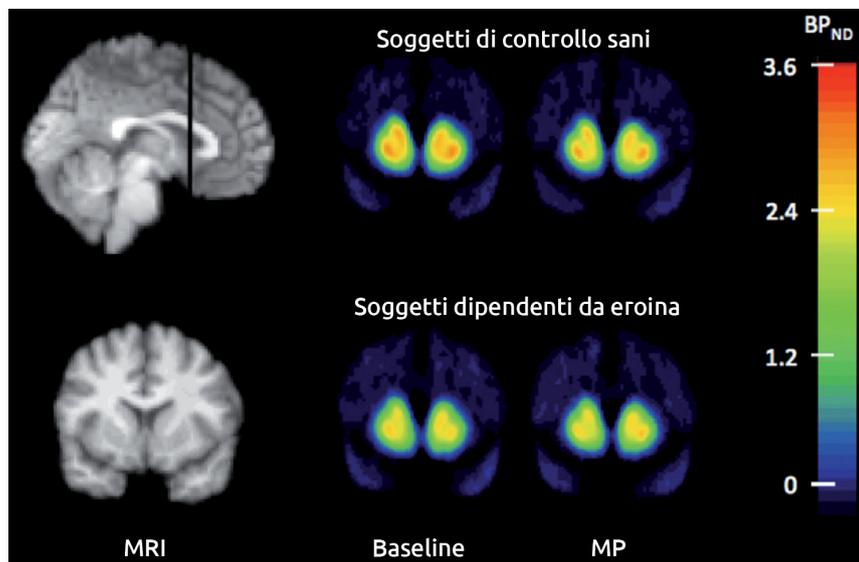
Un recente studio (Martinez D et al., 2011) ha valutato questi parametri di trasmissione della dopamina nello striato in soggetti con dipendenza da eroina e la loro associazione con il comportamento di ricerca della droga.

Persone con dipendenza da eroina e soggetti sani di controllo sono stati sottoposti alla PET con [11C]raclopride prima e dopo la somministrazione di uno stimolante (metilfenidato) per misurare il legame del recettore D2/3 ed il rilascio presinaptico di dopamina. Dopo le due scansioni, i soggetti dipendenti sono stati sottoposti a delle sessioni di auto-somministrazione di eroina.

Sia il legame del recettore D2/3 che il rilascio presinaptico di dopamina sono risultati ridotti negli eroinomani rispetto ai controlli sani. Nessuna di queste misure della trasmissione di dopamina ha predetto la scelta di auto-somministrazione dell'eroina.

Questi dati mostrano che la dipendenza da eroina, come la dipendenza da altre droghe, è associata ad un basso legame del recettore D2/3 e a bassa dopamina presinaptica.

Figura 9 - Mappe della media di tutti i soggetti del potenziale di legame (BPND) della [11C] raclopride, coregistrata a un modello comune. La colonna sinistra rappresenta le immagini RM di un soggetto che mostra il livello delle fette coronali della PET (in basso). La linea nera nella vista sagittale (in alto) mostra il livello delle sezioni coronali. La colonna centrale e quella di destra mostrano i soggetti sani di controllo (in alto) e i soggetti con dipendenza da eroina (in basso) al basale (al centro) e dopo il metilfenidato (MP) (a destra). Fonte: Martinez D et al., 2011.



L'uso cronico di oppiacei provoca vari e diffusi effetti sulla connettività e sul funzionamento neuronale

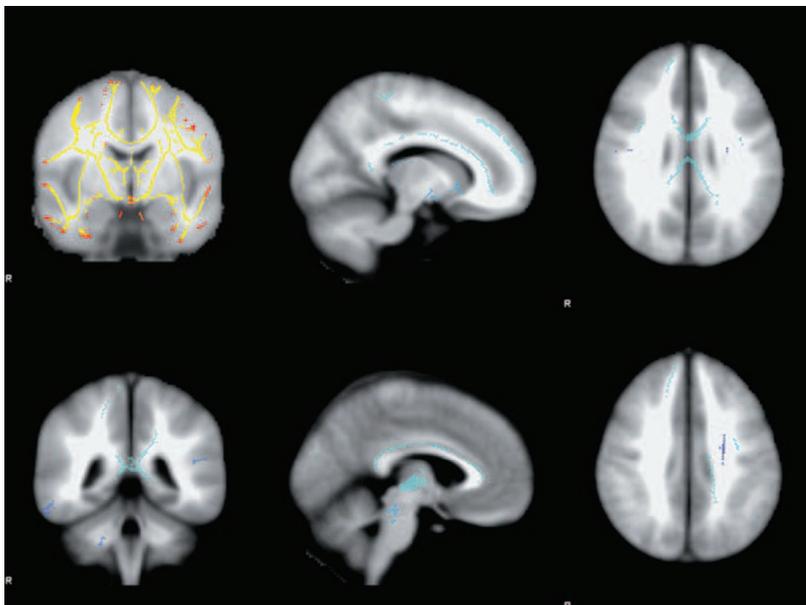
La dipendenza da eroina è stata associata con la compromissione della connettività neuronale e col deficit cognitivi. Una ragione che potrebbe spiegare questi dati è che vi sono alterazioni nella connettività della materia bianca causate dall'uso cronico di oppiacei. Tuttavia, pochi studi hanno esaminato quantitativamente la carenza di sostanza bianca nella dipendenza da oppiacei.

Bora e colleghi (2010) hanno studiato la microstruttura della materia bianca nelle persone

con dipendenza da oppiacei utilizzando la DTI. I ricercatori hanno valutato l'Anisotropia Frazionaria (FA) in 24 soggetti eroinomani e 29 soggetti sani di controllo. Il primo gruppo ha mostrato una riduzione della FA in molte vie neurali che comprendono il corpo calloso, la radiazione talamica e il fascicolo longitudinale inferiore. Questa riduzione della FA era il risultato principalmente di una maggiore diffusività radiale, indicativa di una patologia della mielina.

Una durata più lunga della dipendenza da oppiacei è stata anche associata con diffusività assonale, maggiormente consistente nel fascicolo longitudinale superiore e nella materia bianca frontale destra, che suggerisce un danno assonale nei consumatori di eroina da lungo tempo. Insieme, queste scoperte indicano che l'uso cronico di oppiacei ha vari e diffusi effetti sulla connettività e sul funzionamento neuronale.

Figura 10 - Scheletro (giallo-rosso, in alto a sinistra) e gruppi con riduzione di FA (blu) negli eroinomani rispetto ai soggetti di controllo. Fonte: Bora E et al., 2010.



Offiah e Hall (2008) hanno descritto le caratteristiche delle immagini di RM nella leucoencefalopatia indotta dall'eroina, in particolare, le caratteristiche delle immagini pesate in diffusione (DWI) e della Spettroscopia di Risonanza Magnetica (MRS).

Sei pazienti con una diagnosi clinica o istopatologica di leucoencefalopatia indotta dall'eroina ("Chasing the dragon syndrome") sono stati esaminati con la RM, inclusa la DWI e la MRS.

La materia bianca del cervelletto è stata coinvolta in tutti i sei casi, mostrando simile distribuzione simmetrica, con risparmio dei nuclei dentati.

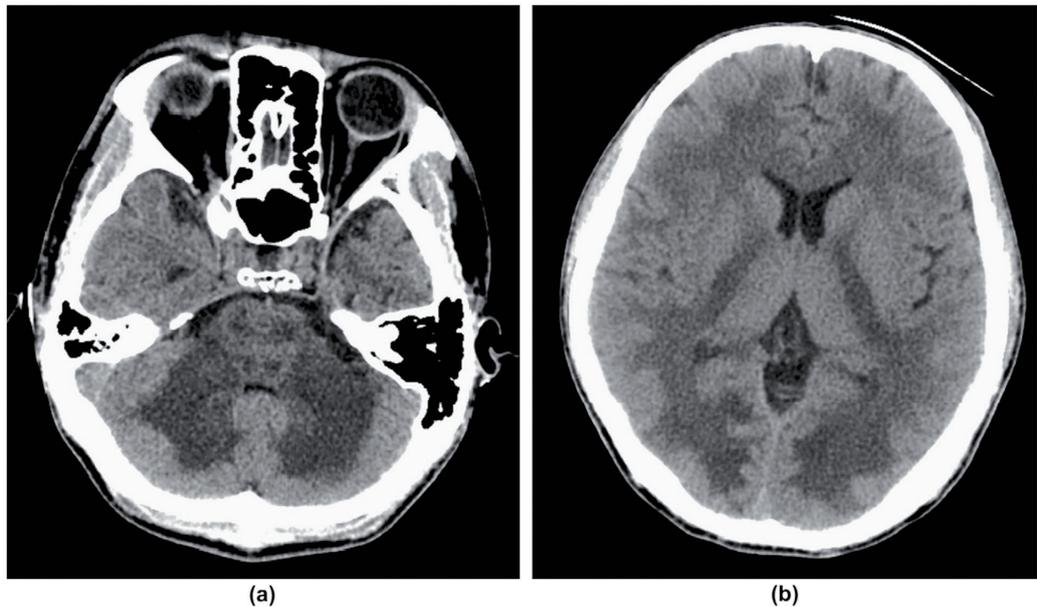
Nelle immagini di cinque dei sei pazienti era evidente il cambiamento del segnale nel tronco dell'encefalo. Il coinvolgimento del parenchima cerebrale sopratentoriale, così come il coinvolgimento del tronco dell'encefalo, correlava anatomicamente con la distribuzione del tratto corticospinale.

Nessuna delle aree con anomalia del segnale è stata individuata con la DWI. Dei pazienti sottoposti a MRS, le aree con danno parenchimale hanno mostrato una diminuzione dell'N-acetilspartato, ridotta colina ed elevato lattato.

La leucoencefalopatia indotta dall'eroina risulta in tipiche e altamente specifiche anomalie del segnale nella RM

La leucoencefalopatia indotta dall'eroina risulta in tipiche e altamente specifiche anomalie del segnale nella RM, che possono essere d'aiuto per la diagnosi. I risultati della DWI e della MRS possono essere spiegati attraverso note descrizioni neuropatologiche di questa condizione.

Figura 11 a, b - Immagini di Tomografia Computerizzata cerebrale che mostrano simmetrica bassa attenuazione del segnale che incide sulla sostanza bianca degli emisferi cerebellari e dei peduncoli medi cerebellari; simmetrica bassa attenuazione del cambiamento è evidente anche nel tegmento del ponte posteriormente e anteriormente nelle basi del ponte. La sostanza bianca temporo-occipitale e la parte posteriore capsulare della materia bianca risultano gravemente colpite nella regione sopratentoriale. Fonte: Offiah C & Hall E, 2008.



4. Conclusioni

In letteratura sono presenti relativamente pochi studi di neuroimmagine sui cambiamenti strutturali che avvengono nel cervello delle persone con dipendenza da eroina. I primi studi di neuroimmagine strutturale si erano focalizzati su diversi effetti patologici causati dall'uso di eroina, compresi cambiamenti ischemici microvascolari, ictus ischemici, leucoencefalopatia e atrofia (Borne J et al., 2005; Chang WL et al., 2009; Molloy S et al., 2006). Gli studi con Tomografia Computerizzata e RM su soggetti con dipendenza da oppiacei non hanno mostrato risultati coerenti: alcune ricerche hanno mostrato una diminuzione del rapporto ventricolo/cervello, perdita del volume frontale e aumentata intensità della materia bianca nelle aree frontali, mentre altri studi non hanno riportato alterazioni nei soggetti con dipendenza da oppiacei. I risultati di questi studi non sono coerenti per diverse possibili ragioni: un limite di questi studi è che non è stata considerata l'influenza della durata dell'astinenza. Questi studi di solito coinvolgevano soggetti tossicodipendenti in trattamento che, al momento della scansione di RM, erano astinenti dall'eroina da tempi diversi (da alcune settimane ad alcuni mesi). Questo è importante perché alcune ricerche hanno mostrato che gli effetti di alcune droghe sul substrato neurale sono reversibili, come è stato visto per gli alcolisti (Cardenas VA et al., 2007; Pfefferbaum A et al., 1998). Quindi, al fine di descrivere pienamente le anomalie cerebrali indotte dall'uso cronico di eroina, è

necessario studiare i tossicodipendenti subito dopo la cessazione dell'uso di droga, prima che si possa verificare un eventuale recupero cerebrale. Alcuni studi hanno riportato che le anomalie indotte dall'eroina nella perfusione cerebrale e nella leucoencefalopatia potrebbero essere reversibili (Barnett MH et al., 2001; Chang WL et al., 2009; Molloy S et al., 2006; Rose JS et al., 1996). Mentre, Wang e colleghi (2011) hanno mostrato che le anomalie indotte dall'eroina nella microstruttura possono essere solo in parte reversibili. Comunque, sono necessari ulteriori studi, a diversi tempi di astinenza, per valutare le effettive alterazioni indotte dagli oppiacei e gli eventuali margini di recupero dopo l'astinenza.

Bibliografia

1. Arnold R, Johnson C, McNulty B, Gaisie G. Substantia nigra MR imaging signal changes and cardiomyopathy following prenatal exposure to cocaine and heroin. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008 Apr; 29 (4) :828-9
2. de Graaf-Peters VB, Hadders-Algra M. Ontogeny of the human central nervous system: what is happening when? *Early Hum Dev* 2006;82:257-66
3. Moe V, Slinning K. Prenatal drug exposure and the conceptualization of longterm effects. *Scand J Psychol* 2002;43:41-47
4. Moe V. Foster-placed and adopted children exposed in utero to opiates and other substances: prediction and outcome at four and a half years. *J Dev Behav Pediatr* 2002;23:330-39
5. Slinning K. Foster placed children prenatally exposed to poly-substances: attention-related problems at ages 2 and 4 1/2. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004;13:19-27
6. Suess PE, Newlin DB, Porges SW. Motivation, sustained attention, and autonomic regulation in school-age boys exposed in utero to opiates and alcohol. *Exp Clin Psychopharmacol* 1997;5:375-87
7. Walhovd KB, Moe V, Slinning K, et al. Volumetric cerebral characteristics of children exposed to opiates and other substances in utero. *Neuroimage* 2007;36:1331-44
8. Walhovd KB, Westlye LT, Moe V, Slinning K, Due-Tønnessen P, Bjørnerud A, van der Kouwe A, Dale AM, Fjell AM. White matter characteristics and cognition in prenatally opiate- and polysubstance-exposed children: a diffusion tensor imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010 May;31(5):894-900.
9. Yuan Y, Zhu Z, Shi J, Zou Z, Yuan F, Liu Y, Lee TM, Weng X. Gray matter density negatively correlates with duration of heroin use in young lifetime heroin-dependent individuals. *Brain Cogn.* 2009 Dec; 71(3):223-8.
10. Martinez D, Saccone PA, Liu F, Slifstein M, Orłowska D, Grassetti A, Cook S, Broft A, Van Heertum R, Comer SD. Deficits in dopamine D(2) receptors and presynaptic dopamine in heroin dependence: commonalities and differences with other types of addiction. *Biol Psychiatry.* 2012 Feb 1;71(3):192-8.
11. Chang WC, Lo CP, Kao HW, Chen CY. MRI features of spongiform leukoencephalopathy following heroin inhalation. *Neurology.* 2006 Aug 8;67(3):504
12. Bora E, Yücel M, Fornito A, Pantelis C, Harrison BJ, Cocchi L, Pell G, Lubman DI. White matter microstructure in opiate addiction. *Addict Biol.* 2012 Jan;17(1):141-8.
13. Offiah C, Hall E. Heroin-induced leukoencephalopathy: characterization using MRI, diffusion-weighted imaging, and MR spectroscopy. *Clin Radiol.* 2008 Feb;63(2):146-52.
14. Jiang GH, Qiu YW, Zhang XL, Han LJ, Lv XF, Li LM, Lin CL, Zhuo FZ, Hu SY, Tian JZ. Amplitude low-frequency oscillation abnormalities in the heroin users: a resting state fMRI study. *Neuroimage.* 2011 Jul 1;57(1):149-54.
15. Xie C, Li SJ, Shao Y, Fu L, Goveas J, Ye E, Li W, Cohen AD, Chen G, Zhang Z, Yang Z. Identification of hyperactive intrinsic amygdala network connectivity associated with impulsivity in abstinent heroin addicts. *Behav Brain Res.* 2011 Jan 20;216(2):639-46.
16. Kass-Hout T, Kass-Hout O, Darkhabani MZ, Mokin M, Mehta B, Radovic V. "Chasing the dragon"--heroin-associated spongiform leukoencephalopathy. *J Med Toxicol.* 2011 Sep;7(3):240-2.
17. Liu H, Hao Y, Kaneko Y, Ouyang X, Zhang Y, Xu L, Xue Z, Liu Z. Frontal and cingulate gray matter volume reduction in heroin dependence: optimized voxel-based morphometry. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2009 Aug;63(4):563-8.
18. Bega DS, McDaniel LM, Jhaveri MD, Lee VH. Diffusion weighted imaging in heroin-associated spongiform leukoencephalopathy. *Neurocrit Care.* 2009;10(3):352-4.
19. Li Q, Wang Y, Zhang Y, Li W, Yang W, Zhu J, Wu N, Chang H, Zheng Y, Qin W, Zhao L, Yuan K, Liu J, Wang W, Tian J. Craving correlates with mesolimbic responses to heroin-related cues in short-term abstinence from heroin: An event-related fMRI study. *Brain Res.* 2012 Jun 30.
20. Wang X, Li B, Zhou X, Liao Y, Tang J, Liu T, Hu D, Hao W. Changes in brain gray matter in abstinent heroin addicts. *Drug Alcohol Depend.* 2012 Jun 18.
21. Qiu YW, Han LJ, Lv XF, Jiang GH, Tian JZ, Zhuo FZ, Su HH, Lin CL, Zhang XL. Regional homogeneity changes in heroin-dependent individuals: resting-state functional MR imaging study. *Radiology.* 2011 Nov;261(2):551-9.
22. Zhang Y, Tian J, Yuan K, Liu P, Zhuo L, Qin W, Zhao L, Liu J, von Deneen KM, Klahr NJ, Gold MS, Liu Y. Distinct resting-state brain activities in heroin-dependent individuals. *Brain Res.* 2011 Jul 21;1402:46-53.
23. Barnett, M.H., Miller, L.A., Reddel, S.W., Davies, L., 2001. Reversible delayed leukoencephalopathy following intravenous heroin overdose. *J. Clin. Neurosci.* 8, 165-167.
24. 165-167.
25. Borne, J., Riascos, R., Cuellar, H., Vargas, D., Rojas, R., 2005. Neuroimaging in drug and substance abuse. Part II. Opioids and solvents. *Top. Magn. Reson. Imaging* 16, 239-245.
26. Cardenas, V.A., Studholme, C., Gazdzinski, S., Durazzo, T.C., Meyerhoff, D.J., 2007. Deformation-based



- morphometry of brain changes in alcohol dependence and abstinence. *Neuroimage* 34, 879–887.
27. Chang, W.L., Chang, Y.K., Hsu, S.Y., Lin, G.J., Chen, S.C., 2009. Reversible delayed leukoencephalopathy after heroin intoxication with hypoxia: a case report. *Acta Neurol. Taiwan* 18, 198–202.
 28. Molloy, S., Soh, C., Williams, T.L., 2006. Reversible delayed posthypoxic leukoencephalopathy. *Am. J. Neuro-radiol.* 27, 1763–1765.
 29. Pfefferbaum, A., Sullivan, E.V., Rosenbloom, M.J., Mathalon, D.H., Lim, K.O., 1998. A controlled study of cortical gray matter and ventricular changes in alcoholic men over a 5-year interval. *Arch. Gen. Psychiatry* 55, 905–912.
 30. Rose, J.S., Branchey, M., Buydens-Branch, L., Stapleton, J.M., Chasten, K., Werrell, A., Maayan, M.L., 1996. Cerebral perfusion in early and late opiate withdrawal: a technetium-99m-HMPAO SPECT study. *Psychiatry Res.* 67, 39–47.