

2.1.2 Gli effetti del consumo di cannabis sul cervello degli adolescenti

Elisa Bellamoli¹, Franco Alessandrini², Giada Zoccatelli², Giovanni Serpelloni³

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

²Servizio di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

³Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri, Roma

1. Gli effetti del consumo di cannabis in adolescenza

Se la vita intrauterina è il primo momento in cui il cervello di una persona può essere esposto alla cannabis, il secondo momento in cui ciò può avvenire è l'adolescenza, attraverso l'uso in prima persona della sostanza.

L'uso di cannabis generalmente ha inizio durante l'adolescenza quando il cervello è ancora in fase di sviluppo (Giedd JN et al., 2004). La ricerca ha dimostrato che i consumatori di cannabis adolescenti presentano delle difficoltà cognitive, come una scarsa attenzione, una rallentata capacità di apprendimento e di memorizzazione, una ridotta velocità di elaborazione cognitiva delle informazioni (Jacobus J et al., 2009). Tali problemi neuropsicologici potrebbero avere importanti ripercussioni sulla vita quotidiana del ragazzo, con difficoltà nel raggiungimento di successi scolastici e lavorativi, nonché mancata realizzazione sociale (Porath-Waller AJ, 2009).

Jacobus e colleghi (2009) hanno pubblicato una revisione di studi sul funzionamento neuropsichico, la struttura ed il funzionamento cerebrale in relazione all'uso di marijuana in adolescenza. Le ricerche mostrano significative anomalie nel funzionamento neurologico associate al consumo di cannabis in adolescenza. Le conclusioni a cui sono giunti questi autori sono che gli adolescenti che fanno un uso cronico di marijuana tendono a mostrare compromissione nell'attenzione, nell'apprendimento, e nella velocità di processamento delle informazioni; aumento della fatica durante l'esecuzione di compiti cognitivi; compromissione negli indicatori oggettivi della qualità del sonno; leggere anomalie nella struttura cerebrale. Alcune anomalie appaiono persistere anche dopo un mese di astinenza, ma sembrano risolversi in tre mesi se l'astinenza viene mantenuta.

Le evidenze suggeriscono che gli individui che iniziano a consumare cannabis in età precoce possono essere più vulnerabili a deficit neuropsicologici duraturi rispetto ai soggetti che hanno iniziato ad usarla più tardi (Porath-Waller AJ, 2009). Ogni deficit cognitivo prodotto dall'assunzione di cannabis in adolescenza può avere implicazioni non favorevoli per il successivo funzionamento in ambito scolastico, lavorativo e sociale anche in età adulta.

Studi di neuroimmagine hanno iniziato ad indagare le conseguenze strutturali sul cervello derivanti dall'uso di cannabis, studiando il volume, la morfometria e l'integrità del cervello dei consumatori di cannabis.

Oltre agli studi sulla struttura cerebrale dei consumatori di cannabis, vi sono studi che indagano il funzionamento cerebrale di questi soggetti in stato di riposo oppure durante l'esecuzione di un compito cognitivo. Gli studi funzionali in questo settore possono indaga-

Introduzione

Anomalie nel
funzionamento
neurologico
associate al
consumo di
cannabis in
adolescenza

Studi di
neuroimaging
strutturale e
funzionale su
consumatori di
cannabis



re il funzionamento cerebrale della persona in stato di intossicazione acuta dalla sostanza oppure dopo un periodo di astinenza. Esempi di entrambe le tipologie di studio vengono di seguito descritti.

2. Studi di neuroimaging strutturale su adolescenti consumatori di cannabis

Studi sulla struttura cerebrale e il consumo di cannabis in adolescenza

Studi di neuroimmagine hanno recentemente iniziato ad esplorare il volume, la morfometria e l'integrità del cervello anche di adolescenti che fanno uso di cannabis, focalizzandosi sui sistemi associati con la vulnerabilità ai disturbi neurocognitivi e dell'umore.

Le tecniche di Risonanza Magnetica (RM) hanno quantificato la densità dei tessuti, differenziato la composizione dei tessuti, e valutato l'organizzazione e l'integrità dei tessuti in vivo.

Un maggior volume della corteccia prefrontale nei consumatori di cannabis risulta dannoso

Attraverso la RM ad alta risoluzione, Medina e colleghi (Medina KL et al., 2007) hanno esaminato il volume cerebrale di un gruppo di consumatori di cannabis adolescenti (di 16-19 anni), dopo un mese di astinenza. In una delle prime analisi, è emerso che i consumatori di cannabis adolescenti (n=26, di 15-18 anni, con forte abuso alcolico aggiuntivo) non differivano in modo significativo dai gruppi di controllo sani (n=21) nel volume ippocampale, anche se le correlazioni tra volume ippocampale e memoria verbale risultavano anomale rispetto ai soggetti di controllo. Inoltre, è stato rilevato che un incremento dell'uso di cannabis o la presenza di sintomi di dipendenza predicevano fortemente un maggiore volume dell'ippocampo sinistro. Date le difficoltà osservate in questi consumatori di cannabis adolescenti a mantenere l'attenzione e a ripetere sequenze, è stato misurato il volume della corteccia prefrontale di 16 consumatori di cannabis e di 16 soggetti sani. Sono state rilevate interazioni marginali gruppo-per-genere con la cannabis nel predire il volume della corteccia prefrontale; le femmine consumatrici di cannabis mostravano un volume della corteccia prefrontale relativamente maggiore, mentre i maschi presentavano un volume più ridotto rispetto al gruppo dello stesso genere (Medina KL et al., 2009). Anche lo status del gruppo e il volume totale della corteccia prefrontale contribuivano a predire il funzionamento esecutivo. Nei consumatori di cannabis (in particolare nelle ragazze), un maggior volume della corteccia prefrontale era associato ad un minor funzionamento esecutivo a fronte di un minore volume nei gruppi di controllo. Ciò indica che un maggior volume della corteccia prefrontale nei consumatori di cannabis risulta dannoso.

Anomalie della struttura cerebrale di adolescenti consumatori di cannabis con disturbo bipolare

Simili anomalie della struttura cerebrale sono state riscontrate in adolescenti con disturbo bipolare. Jarvis e colleghi (2008) hanno riferito che adolescenti bipolari con disturbo da uso di cannabis presentano una riduzione del volume di materia grigia nel giro fusiforme sinistro, un aumento della materia grigia nel caudato destro, nel giro precentrale, nel giro occipitale e fusiforme mediale destro, e nel verme del cervelletto, rispetto agli adolescenti bipolari senza uso passato di cannabis.

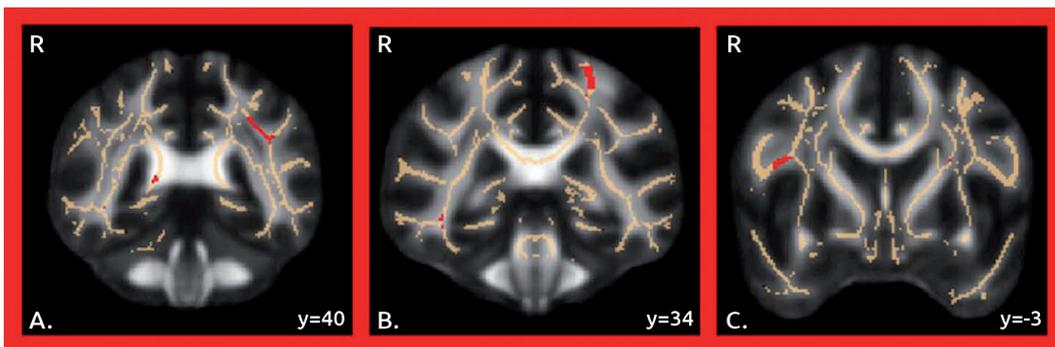
Riduzione dell'integrità della materia bianca

In adolescenti consumatori di cannabis sono state osservate, inoltre, lievi anomalie della materia bianca. Medina e colleghi (Medina KL et al., 2007B) hanno riscontrato anche che un aumento dei sintomi depressivi nei consumatori di cannabis era associato ad un ridotto volume della materia bianca: questo suggerisce che il consumo di cannabis durante l'ado-

lescenza potrebbe compromettere le connessioni della materia bianca tra le aree coinvolte nella regolazione dell'umore. Gli stessi autori hanno recentemente confermato che la qualità della materia bianca è inferiore nei consumatori di cannabis adolescenti (n=36, 16-19 anni) rispetto ai pari sani (n=36) (Bava S et al., 2009). Attraverso l'imaging del tensore di diffusione (DTI), una tecnica di RM che quantifica i cambiamenti microstrutturali della materia bianca, è stato riscontrato che i consumatori di cannabis presentano anisotropia frazionaria notevolmente inferiore (FA) in 10 aree cerebrali, in particolare nel circuito parietale frontale che comprende le fibre dell'area frontale inferiore, lo splenio del corpo calloso, il giro postcentrale e il fascicolo longitudinale superiore sinistro (Figura 1). Un aumento dell'anisotropia frazionaria è stato rilevato inoltre nel lobo occipitale, nella capsula interna e nella porzione arcuata del fascicolo longitudinale superiore, indicando un possibile sovrareclutamento di queste aree cerebrali nei consumatori di cannabis, rispetto ai gruppi di controllo. Con un'eccezione (DeLisi LE et al., 2006), questi risultati sono coerenti con altri studi che dimostrano una riduzione dell'integrità della materia bianca nei giovani adulti consumatori di cannabis che hanno iniziato l'uso durante l'adolescenza (Arnone D et al., 2008; Ashtari M et al., 2009).

In uno studio di follow-up sulle relazioni tra l'integrità della materia bianca e il funzionamento cognitivo, Bava e colleghi (2009) hanno evidenziato che una minore FA nelle aree temporali era associata a scarsa attenzione, memoria di lavoro e velocità di elaborazione. Una minore qualità della materia bianca nelle aree anteriori era associata ad una minor capacità di memoria verbale. Al contrario, una maggiore FA nelle aree cerebrali occipitali è stata correlata ad un miglioramento della memoria di lavoro e della sequenza visuo-motoria.

Figura 1 - Anisotropia frazionaria (FA) in 36 consumatori di cannabis adolescenti e 36 soggetti sani. Le aree rosse indicano minore FA nei consumatori di cannabis rispetto ai gruppi di controllo ($p < .01$) (A= fascicolo longitudinale superiore sinistro, B= giro postcentrale, C= giro frontale inferiore), indicando una ridotta qualità della materia bianca associata all'uso di cannabis. Fonte: Bava S et al., 2009.

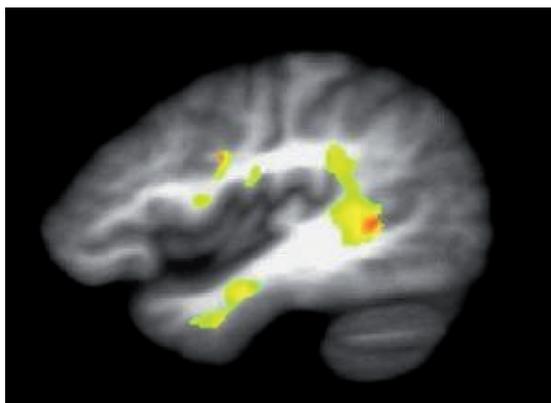


La ricerca di Ashtari e collaboratori (2009) ha utilizzato le scansioni di Diffusion Tensor Imaging (DTI) che misura i movimenti delle molecole d'acqua attraverso i tessuti cerebrali. I pattern anomali di diffusione dell'acqua che sono stati trovati in adolescenti e giovani adulti con una storia di uso frequente di cannabis suggeriscono un danno o un arresto dello sviluppo della guaina mielinica che circonda gli assoni dei neuroni. Sono state evidenziate, quindi anomalie cerebrali diffuse che coinvolgono in particolare aree ancora in fase

Alterazione della
traiettorie di
maturazione del
cervello

di sviluppo durante gli anni dell'adolescenza, soprattutto la connessione fronto-temporale tramite il fascicolo arcuato. Sebbene i dati di questo studio debbano essere ritenuti preliminari perché le anomalie potrebbero riflettere l'uso combinato di marijuana e alcol, le conclusioni della ricerca supportano l'ipotesi che l'uso cronico di cannabis durante l'adolescenza possa effettivamente alterare la normale traiettoria della maturazione cerebrale (Figura 2).

Figura 2 - In questa immagine di RM sono evidenziate in giallo le aree che presentano le anomalie più significative nel cervello di un fumatore cronico di marijuana. Fonte: Ashtari M et al., 2009.



Anomalie dello
sfoltimento
della materia
grigia e della
mielinizzazione
della materia
bianca

Complessivamente, gli studi sopra descritti indicano che l'uso di cannabis durante l'adolescenza può portare ad anomalie dello sfoltimento della materia grigia e della mielinizzazione della materia bianca nelle aree cerebrali associate alla velocità psicomotoria, al funzionamento esecutivo, al controllo emotivo, all'apprendimento e alla memoria, anche dopo un mese di astinenza monitorata (Medina K. et al., 2011).

Alterazioni della
connettività
assonale: uno
studio australiano

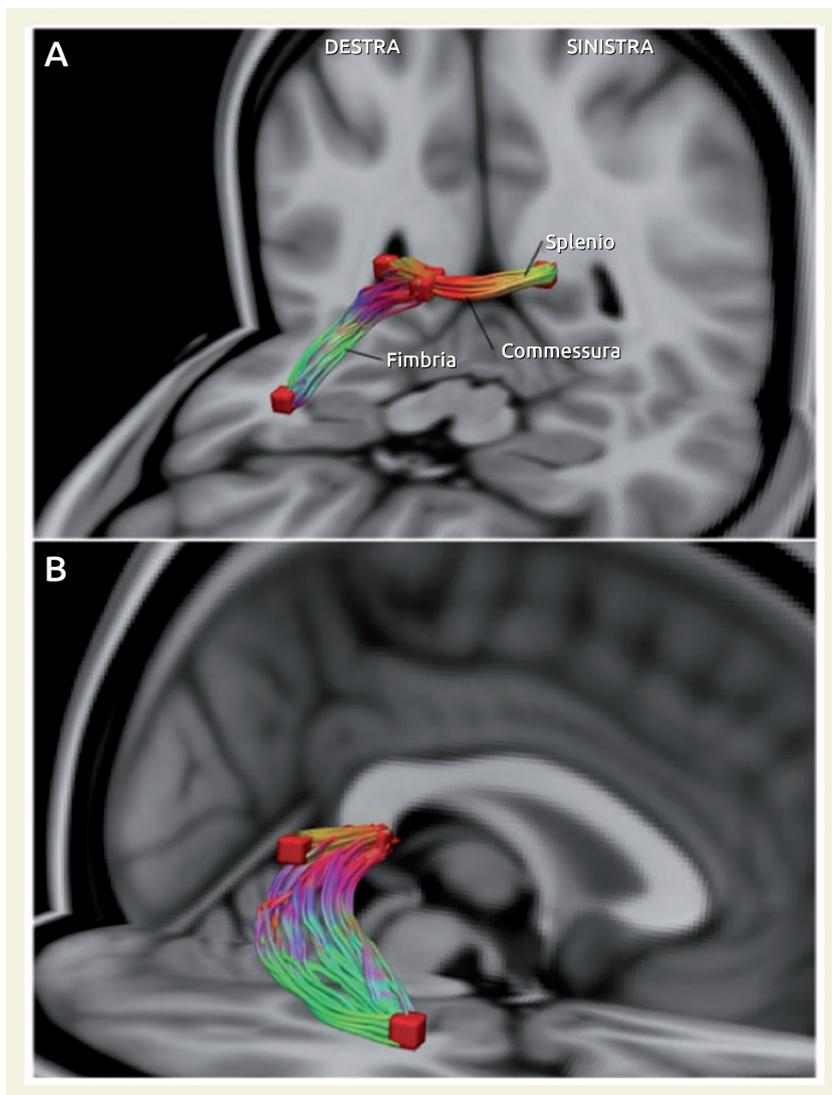
L'uso prolungato di cannabis in adolescenza o nella prima età adulta risulta pericoloso per la materia bianca del cervello, lo ribadiscono Zalesky e colleghi (2012) del Melbourne Neuropsychiatry Centre in uno studio recentemente pubblicato.

I ricercatori hanno condotto uno studio che ha indagato per la prima volta l'impatto del consumo di cannabis specificatamente sulla connettività delle fibre assionali. Lo scopo di questa ricerca era esaminare le vie delle fibre assionali dell'intero cervello per studiare i cambiamenti microstrutturali connessi all'uso prolungato di cannabis e per verificare se l'età di inizio d'uso regolare di cannabis fosse associata alla gravità di queste alterazioni.

Allo studio hanno partecipato 59 consumatori di cannabis (età media 33,4 anni, deviazione standard 10,9) con una lunga storia di uso della sostanza e 33 soggetti di controllo (età media 31,5 anni, d.s. 12,0). Tutti i consumatori di cannabis avevano fatto uso regolare della sostanza durante l'adolescenza o la prima età adulta, periodi in cui è ancora in corso lo sviluppo della materia bianca e i recettori dei cannabinoidi risultano abbondanti proprio nelle vie della sostanza bianca. I soggetti sono stati sottoposti a RM encefalica ed esaminati con immagini di RM pesate in diffusione e tecniche di mappatura della connettività cerebrale. Dai dati è emerso che la connettività assonale risulta compromessa nella fimbria destra dell'ippocampo (fornice), nello splenio del corpo calloso e nelle fibre commissurali che si estendono fino al precuneo. In queste vie, l'analisi della diffusività radiale e assiale, che rappresentano una misura dell'integrità microstrutturale, ha evidenziato un'associazione tra la gravità delle alterazioni riscontrate e l'età in cui ha avuto inizio l'uso regolare di can-

nabis (Figura 3). I risultati, quindi, indicano che l'uso precoce e prolungato di cannabis è particolarmente pericoloso per la materia bianca del cervello in fase di sviluppo, portando ad alterazioni della connettività cerebrale che, secondo gli autori, potrebbero essere alla base dei deficit cognitivi e della vulnerabilità ai disturbi psicotici, depressivi e d'ansia dei consumatori di cannabis.

Figura 3 - La fimbria destra dell'ippocampo, la commissura ippocampale e lo splenio comprendevano meno fibre nei consumatori di cannabis rispetto ai non utilizzatori ($P < 0.05$, corretto). I voxel collegati tra loro da meno fibre sono rappresentati in colore rosso e le corrispondenti fibre tramite cui sono interconnessi sono colorate in modo tale che: sinistra-destra è rosso, superiore-inferiore è blu e anteriore-posteriore è di colore verde. A e B mostrano diversi punti di vista obliqui. Lo splenio e la commissura ippocampale sono oscurate in B dalla fetta sagittale dell'immagine sottostante. Fonte: Zalesky A et al., 2012.



Lopez-Larson e collaboratori (2011) hanno recentemente pubblicato uno dei primi studi che ha confrontato lo spessore corticale di un gruppo di adolescenti con uso abituale di cannabis rispetto ad un gruppo di non consumatori della sostanza. Essi hanno utilizzato tecniche di RM basate sulla ricostruzione della superficie corticale per confrontare i 18 ragazzi dei due gruppi. I dati, acquisiti mediante una RM, hanno fornito immagini tridimensionali dell'encefalo per la ricostruzione corticale e la segmentazione volumetrica delle

Alterazione dello spessore corticale

diverse regioni cerebrali. L'analisi statistica tra i due gruppi si è basata sul confronto delle mappe corticali, considerando come variabili covariate il genere e l'età dei partecipanti.

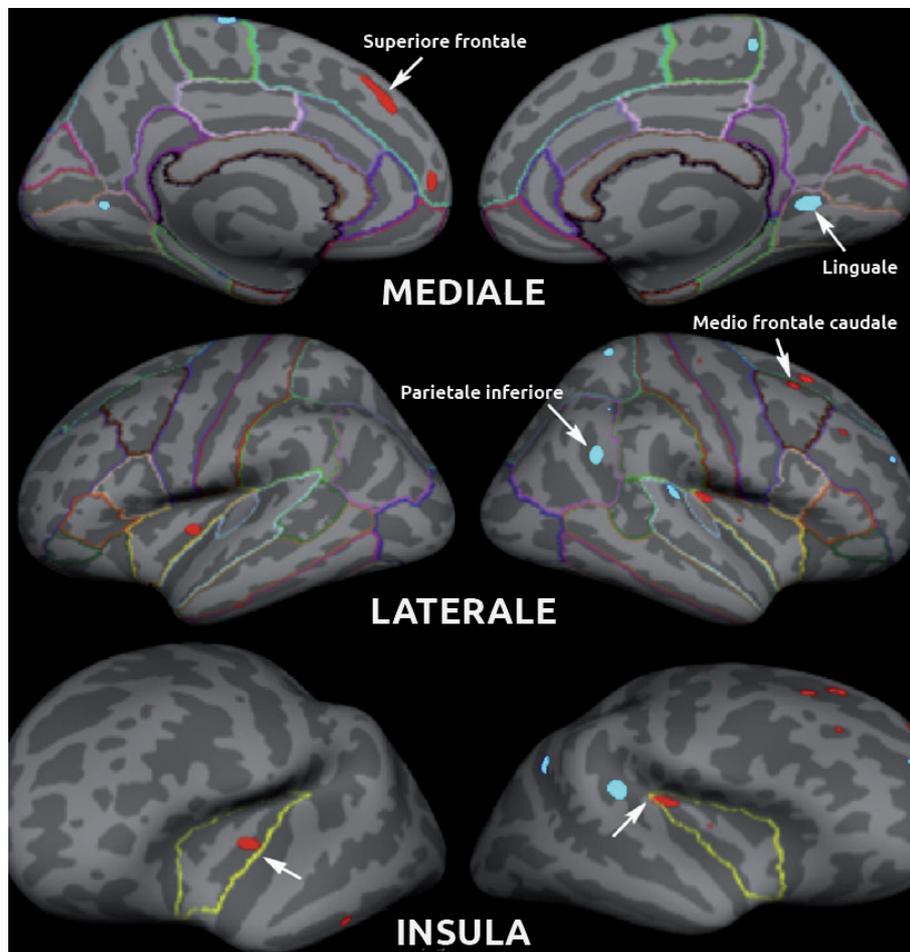
Diciotto adolescenti con uso pesante di cannabis e altrettanti soggetti di controllo non consumatori simili per età sono stati sottoposti a una RM.

Rispetto ai non consumatori, i ragazzi che consumavano marijuana mostravano un ridotto spessore corticale nella corteccia frontale media caudale destra, nell'insula bilaterale e in entrambe le corteccie frontali superiori.

I consumatori di marijuana presentavano inoltre un maggior spessore corticale nel giro linguale bilaterale, nella corteccia temporale superiore destra, nella regione parietale inferiore destra e paracentrale sinistra (Figura 4).

L'aumentato spessore corticale in queste regioni corrisponde a un ritardato o mancato sfoltimento delle sinapsi neuronali meno forti, processo che normalmente avviene durante la crescita cerebrale per consolidamento delle sinapsi più utilizzate. È stato inoltre riscontrato che l'età d'inizio d'uso cronico della sostanza correla con l'alterato sviluppo della sostanza grigia cerebrale nel lobo frontale. I risultati di questo studio sono coerenti con quelli di studi precedenti che hanno documentato anomalie nelle regioni prefrontale e insulare. Questo studio inoltre ha individuato una riduzione dello spessore nell'insula: questa alterazione potrebbe rappresentare un marcatore biologico di aumentato rischio futuro per lo sviluppo di dipendenza da stupefacenti.

Figura 4 - Differenze nello spessore corticale dell'intero cervello tra adolescenti consumatori di cannabis e controlli sani. Il colore rosso indica che lo spessore corticale è maggiore nei controlli rispetto ai consumatori di cannabis e l'azzurro indica che lo spessore corticale è maggiore nei consumatori di cannabis rispetto ai controlli. Fonte: Lopez-Larson MP et al., 2011.



Uno studio ha esaminato l'influenza dell'uso di cannabis sulla "girificazione" del cervello, ossia la formazione dei giri e dei solchi cerebrali (Mata I et al., 2010). Il team di ricercatori spagnoli ha studiato la morfologia del cervello in un campione di 30 ragazzi utilizzando la RM per determinare se gli adolescenti e i giovani che ne fanno uso abbiano anomalie cerebrali. I ricercatori hanno confrontato la conformazione strutturale dell'encefalo di questi ragazzi con un gruppo di 44 volontari sani.

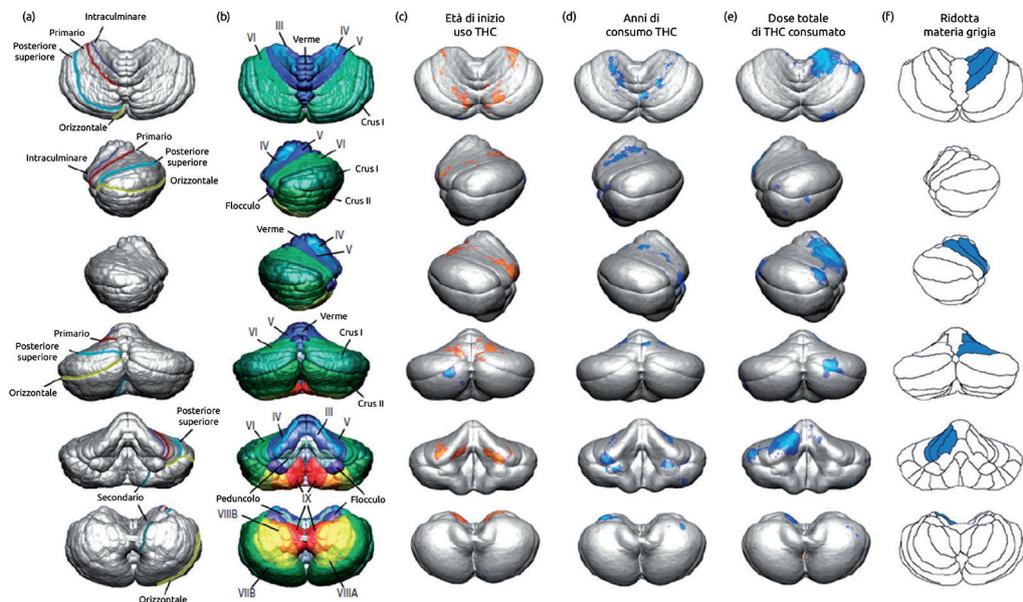
Rallentata
girificazione
cerebrale

I risultati ottenuti dalla ricostruzione della morfologia cerebrale hanno dimostrato che assumendo cannabis, si assiste ad una riduzione dei solchi cerebrali in entrambi gli emisferi, oltre ad uno spessore corticale più sottile nel lobo frontale destro. La formazione dei giri e dei solchi del cervello rappresenta un normale processo evolutivo, mentre l'uso di cannabis in giovane età sembra portare ad importanti alterazioni morfologiche e asimmetrie emisferiche, che si manifestano attraverso una rallentata girificazione cerebrale. Un cervello sotto l'effetto della cannabis sembra infatti rallentare o distruggere il suo normale processo evolutivo, mostrando una morfologia prematura, simile per struttura ad un cervello di età inferiore rispetto alla propria tappa evolutiva.

In letteratura sono riportati casi di attacchi di panico, disforia, deliri a contenuto persecutorio e paranoia con il consumo di cannabis. Negli adolescenti, l'uso di cannabis può inoltre favorire l'insorgenza di disturbi psichici o slatentizzare vere e proprie sindromi psichiatriche. L'analisi volumetrica con Risonanza Magnetica (RM) delle strutture cerebrali di persone con diagnosi d'esordio schizofrenico (First-Episode Schizophrenia, FES) mostra una perdita di tessuto nervoso nella zona mediana del cervelletto nota come "verme cerebellare". Il cervelletto è deputato al controllo di diverse funzioni, come il linguaggio, il movimento, e di alcune emozioni come la paura e il piacere. È una struttura ricca di recettori cannabinoidi di tipo 1 (CB1), responsabili della diversificazione neuronale durante il processo di maturazione cerebrale. Il principio attivo della cannabis, legandosi ai recettori CB1, interferisce e modifica il processo di diversificazione neuronale durante l'adolescenza, favorendo una patologia cerebellare con sintomi simili alla schizofrenia. Cohen e collaboratori (2011) hanno studiato con RM e analisi dello spessore corticale la sostanza grigia e bianca del cervelletto di ragazzi con diagnosi di FES e uso o non uso di cannabis. È stato fatto un confronto con ragazzi senza disturbi psichiatrici ma con uso di cannabis. Questi ultimi hanno mostrato una riduzione della sostanza grigia nel lobulo cerebellare destro dipendente dalla dose di cannabis assunta, oltre alla tendenza ad una profonda riduzione neuronale nel terzo lobulo con una più giovane età di inizio d'uso della sostanza. Il volume cerebellare totale risultava tuttavia vicino alla normalità. Al contrario, i soggetti con FES hanno mostrato una riduzione globale del volume cerebellare più marcatamente nel verme, nei peduncoli e nei lobuli rispetto ai controlli. Lo studio evidenzia gli effetti neuropatologici della cannabis correlati alla precoce età d'inizio d'uso della sostanza sul cervelletto, in particolare nei soggetti senza diagnosi di FES ma consumatori di cannabis (Figura 5).

Riduzione globale
del volume
cerebellare nei
soggetti con
schizofrenia

Figura 5 - Dall'alto al basso, vista del cervelletto da sinistra, destra, posteriore, anteriore, e inferiore. Le correlazioni delle mappe di materia grigia cerebellare con (c) l'età di inizio d'uso di cannabis, (d) gli anni d'uso, e (e) l'esposizione cumulativa alla sostanza nel corso della vita. (f) Gli effetti della storia d'uso di THC in età giovanile sono stati statisticamente confermati per i lobuli destri III, IV, e V. Fonte: Cohen M et al., 2011.



Aumento del volume del cervelletto e peggior funzionamento esecutivo

Anche Medina e colleghi (2010) hanno studiato la morfometria del cervelletto di adolescenti consumatori cronici di marijuana.

I partecipanti allo studio sono stati 16 consumatori di cannabis e altrettanti soggetti di controllo di età compresa tra i 16 e i 18 anni. I consumatori di cannabis sono stati sottoposti ad una RM e a dei test neuropsicologici dopo un mese di astinenza dalla sostanza. Dall'analisi delle immagini di RM pesate in T1 è stato riscontrato un incremento del volume del verme del cervelletto posteriore inferiore nei consumatori di cannabis rispetto ai gruppi di controllo. Tale incremento era associato ad un minor funzionamento esecutivo.

3. Studi di neuroimaging funzionale su adolescenti consumatori di cannabis

Alterazioni del funzionamento cerebrale

Oltre agli studi sulla struttura cerebrale dei consumatori di cannabis, vi sono studi che indagano il funzionamento cerebrale di questi soggetti in stato di riposo oppure durante l'esecuzione di un compito cognitivo. Gli studi funzionali in questo settore possono indagare il funzionamento cerebrale della persona in stato di intossicazione acuta dalla sostanza oppure dopo un periodo di astinenza.

In alcuni studi che utilizzano anche le neuroimmagini su adolescenti (Padula CB et al. 2007; Tapert SF et al., 2008), non emergono differenze significative in termini di prestazione a compiti specifici. Tuttavia, emergono differenze significative a livello di attivazione cerebrale tra consumatori di cannabis e soggetti di controllo.

Alcuni studi hanno utilizzato la fMRI per identificare i pattern di attività cerebrale che sono specifici dell'uso di cannabis in adolescenza. In generale, i ricercatori hanno confrontato il segnale del livello dipendente dall'ossigenazione del sangue (BOLD) tra gli adolescenti

che hanno fatto uso di cannabis e quello del gruppo di controllo durante la prestazione in identici compiti cognitivi. Per accertarsi che le differenze tra i due gruppi fossero verosimilmente attribuibili all'uso cronico della sostanza e non semplicemente agli effetti acuti, ai partecipanti di questi studi è stato richiesto di mantenere l'astinenza da tutte le droghe illecite per almeno 28 giorni prima di sottoporsi alla RM.

Giovani adulti che iniziano a far uso di cannabis precocemente (prima dei 16 anni) mostrano più accentuate anomalie del funzionamento cerebrale rispetto a coloro che iniziano più tardi (Becker B et al., 2010).

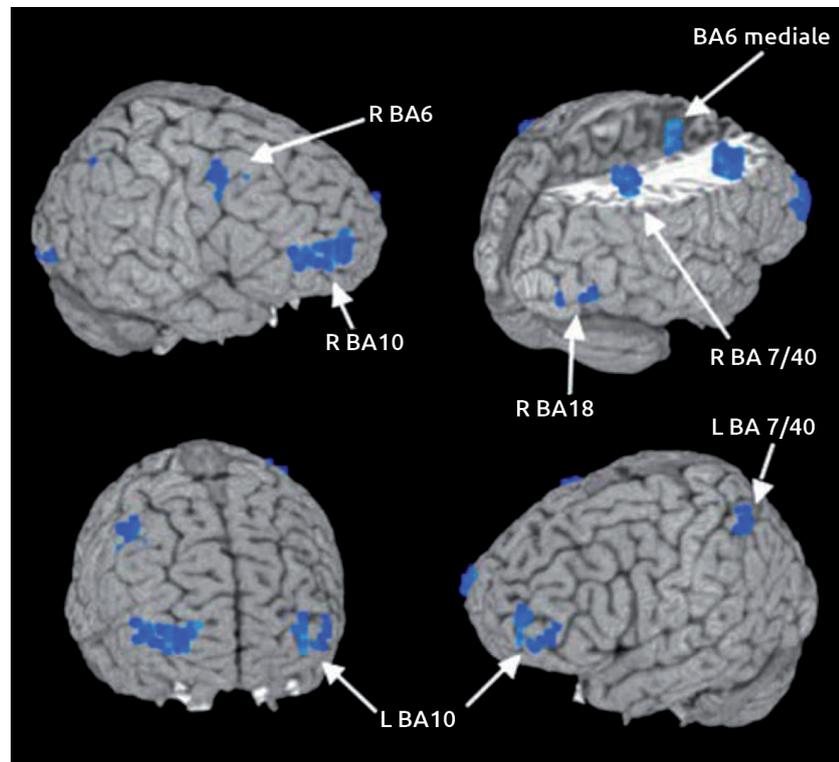
Gli studi su adolescenti con fMRI hanno rilevato anomalie della corteccia prefrontale, dei pattern di attivazione limbica e parietale nei consumatori di cannabis, rispetto ai gruppi di controllo, in risposta all'inibizione cognitiva (Tapert SF et al., 2007), della memoria verbale di lavoro (Jacobsen LK et al., 2007; Jager G et al., 2010), e della memoria spaziale di lavoro (Schweinsburg AD et al., 2005, 2008). Jager e colleghi (2010) hanno riportato che adolescenti consumatori (di 13-19 anni) mostrano un'eccessiva attivazione delle aree della corteccia prefrontale durante un compito di memoria verbale, specialmente durante la codifica iniziale, rispetto ai soggetti di controllo non consumatori.

Eccessiva
attivazione
della corteccia
prefrontale
durante un compito
di memoria verbale

Tapert e colleghi (2007) hanno evidenziato una risposta cerebrale anomala ad un compito di controllo inibitorio (go/no-go) con fMRI. Sono stati confrontati un gruppo di consumatori di cannabis dopo 28 giorni di astinenza monitorata e un gruppo di coetanei non consumatori della sostanza. Gli adolescenti che hanno fatto uso di marijuana hanno mostrato una maggiore attivazione, in particolare nella corteccia prefrontale dorsolaterale e in quella parietale. Tenuto conto dell'uso di alcol, i consumatori di cannabis mostravano un aumento dell'attivazione della corteccia prefrontale dorsolaterale destra, frontale mediale bilaterale, parietale e occipitale durante compiti di controllo inibitorio, rispetto al gruppo di controllo, e avevano un rendimento più scarso (Figura 6). Questo risultato suggerisce che gli adolescenti che hanno fatto uso di cannabis necessitano di risorse neurali aggiuntive rispetto ai coetanei per mantenere adeguato il controllo esecutivo durante la risposta inibitoria. Quindi, anche dopo 28 giorni di astinenza, essi fanno maggior fatica nel processamento cerebrale durante questo tipo di compito.

Difficoltà di
processamento
nei consumatori di
cannabis

Figura 6 - Differenze nel segnale BOLD durante un compito di inibizione del comportamento tra adolescenti consumatori di marijuana dopo 28 giorni di astinenza monitorata e adolescenti non consumatori. Le aree in blu mostrano dove i consumatori hanno avuto una risposta BOLD più significativa durante le prove inibitorie (no-go) rispetto ai non consumatori. Fonte: Tapert SF et al., 2007.

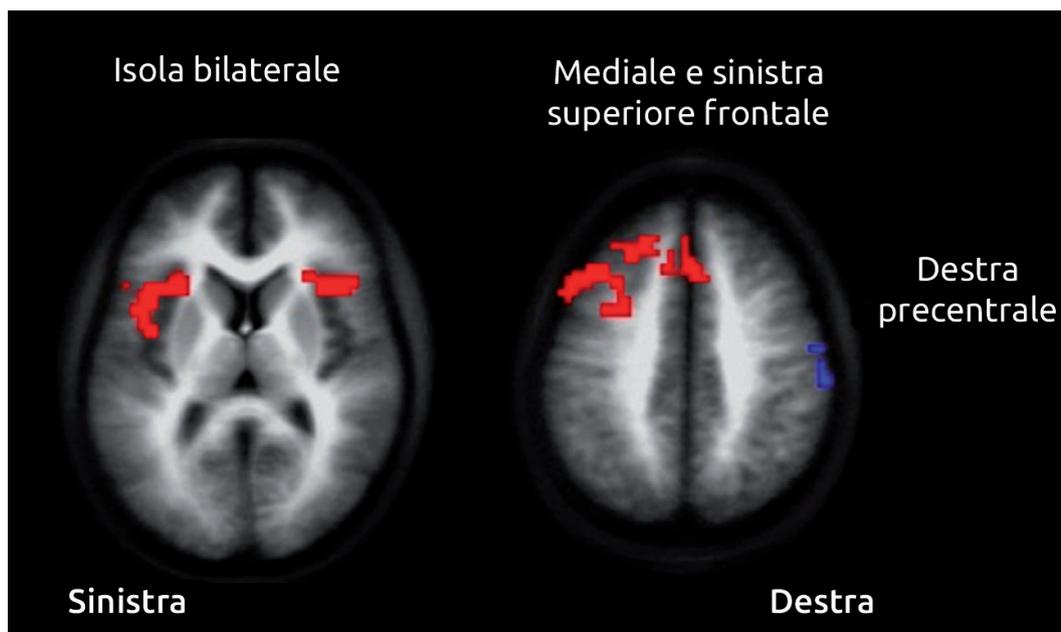


Schweinsburg e i suoi collaboratori (2008), invece, hanno visto che gli adolescenti con una storia di uso più intenso di cannabis (ad esempio, con inizio precoce, per un periodo più lungo, per più volte nel corso della vita) hanno mostrato una minor attivazione rispetto a coloro che ne hanno fatto un uso più moderato o hanno iniziato più recentemente. Questo suggerisce che l'esposizione alla cannabis può avere differenti effetti sul cervello durante lo sviluppo adolescenziale, e che i meccanismi compensatori possono vacillare dopo un uso eccessivo della sostanza. L'uso di cannabis in adolescenza è stato anche associato ad un aumento dell'attivazione nelle aree parietali, temporali superiori, ippocampali, e nel cingolato posteriore durante compiti che richiedono l'utilizzo della memoria di lavoro, e un aumento dell'attivazione frontale e parietale durante compiti di inibizione della risposta (Schweinsburg AD et al. 2008a).

I consumatori di cannabis adolescenti con un uso passato più ridotto mostravano maggior attivazione sia nei compiti di inibizione cognitiva che di memoria di lavoro spaziale (Tapert SF et al., 2007; Schweinsburg AD et al., 2008), mentre gli adolescenti con un uso passato più intenso (esordio precoce, durata maggiore, maggiore uso nel corso della vita) avevano un'attivazione minore di quella dei soggetti di controllo. Questo risultato indica che durante l'esposizione iniziale alla cannabis il cervello potrebbe compensare efficacemente attraverso il reclutamento di risorse neuronali aggiuntive, sebbene questa compensazione potrebbe non funzionare in caso di aumentata esposizione negli anni dell'adolescenza. Rimane ancora poco chiaro se sia possibile un recupero del funzionamento cerebrale dopo un'astinenza protratta.

Nello studio di Schweinsburg (2010), consumatori di cannabis recenti hanno mostrato un'aumentata attivazione in aree cerebrali quali l'insula e la corteccia prefrontale rispetto ai consumatori astinenti (Figura 7). Queste evidenze preliminari indicano che l'insufficiente risposta cerebrale osservata nei consumatori di cannabis adolescenti potrebbe cominciare a normalizzarsi dopo alcune settimane di astinenza (Medina KL & Tapert SF, 2011).

Figura 7 - L'insufficiente risposta cerebrale ad un compito di memoria di lavoro spaziale sembra normalizzarsi dopo alcune settimane di astinenza nei consumatori di cannabis adolescenti. Consumatori recenti mostrano un aumento dell'attivazione BOLD (rosso) nelle aree cerebrali dell'insula e della corteccia prefrontale rispetto ai consumatori astinenti. Fonte: Schweinsburg AD et al., 2010.



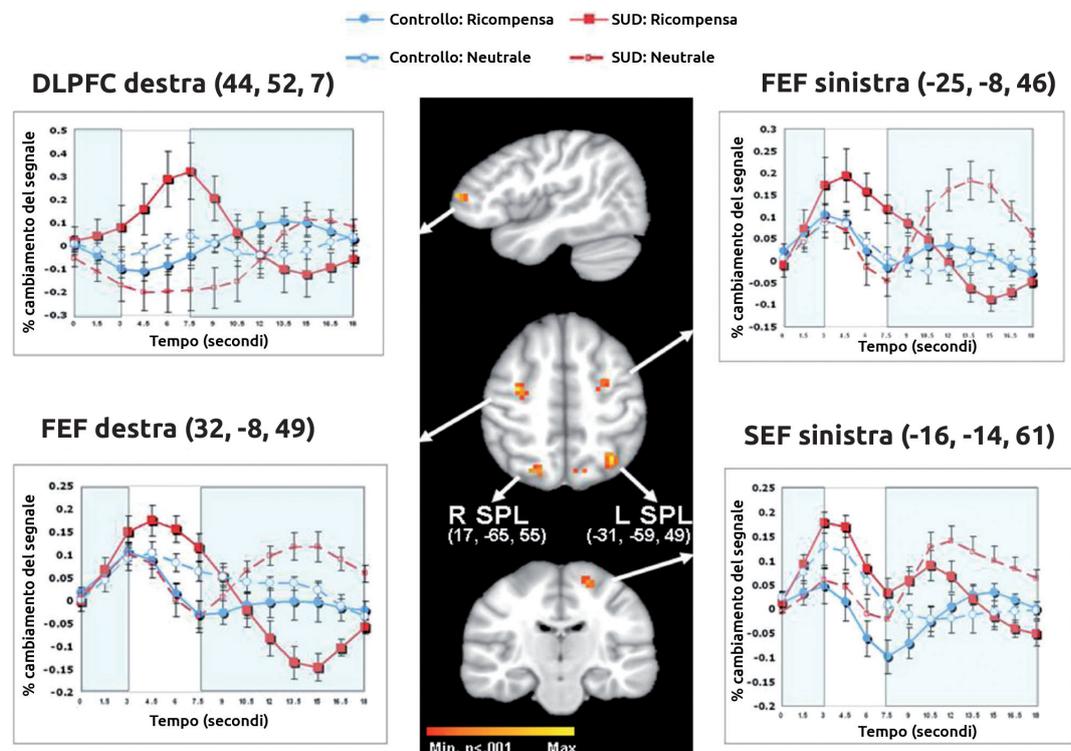
Evidenze di una riorganizzazione dei network neuronali in adolescenti con storia di uso cronico di cannabis sono state trovate nell'esecuzione di compiti che comportano l'utilizzo della working memory (memoria di lavoro) riguardante lo spazio. In entrambi i gruppi, una prestazione migliore di working memory spaziale è stata correlata con l'attivazione di un network che supporta la percezione spaziale e la memoria di lavoro, che include la corteccia prefrontale e le regioni parietali (Schweinsburg AD et al. 2008b). Tuttavia, gli adolescenti che fanno uso di cannabis hanno mostrato un modello diverso rispetto al gruppo di controllo, con un incremento dell'attivazione nel lobo parietale destro insieme ad una diminuita attivazione nella corteccia prefrontale dorsolaterale destra. Questo risultato suggerisce un indebolimento nella capacità di fare affidamento ai centri del funzionamento esecutivo ed un passaggio ai network che servono per i compiti spaziali e i processi attentivi. L'aumento dell'affidamento alle zone parietali durante l'esecuzione di compiti in cui è necessario l'impiego della memoria di lavoro riferita allo spazio è stata replicata in un'altra ricerca (Padula CB et al., 2007), e una correlazione positiva tra la performance e l'attivazione del giro temporale superiore sinistro negli adolescenti che consumano cannabis suggerisce che essi abbiano impiegato le strategie verbali per raggiungere buoni punteggi nella prestazione al compito, cosa che non si è verificata nel gruppo di controllo. Nei soggetti che consumano cannabis vi sarebbe, dunque, un'alterazione dei percorsi neurali necessari per affrontare il compito richiesto.

Riorganizzazione
dei network
neuronali

Differenze nell'attivazione cerebrale durante la preparazione ad inibire una risposta

L'efficace inibizione della risposta è una componente chiave del recupero dalla dipendenza. Alcune ricerche suggeriscono che l'inibizione della risposta possa essere migliorata attraverso la contingente ricompensa. Lo studio di Chung e colleghi (2010) ha esaminato l'effetto dell'incentivo monetario sull'inibizione della risposta in adolescenti con e senza uso di cannabis utilizzando un compito di ricompensa svolto durante la fMRI. Questo compito permette di indagare come la ricompensa (incentivo monetario) potrebbe modulare il controllo inibitorio nel corso delle tre fasi del compito: presentazione dello stimolo (ricompensa o prova neutra), preparazione della risposta ed esecuzione della risposta. Gli adolescenti con disturbo da uso di cannabis nel corso della vita ($n = 12$) sono stati confrontati con un gruppo di controllo. L'incentivo monetario ha facilitato il controllo inibitorio negli adolescenti che avevano usato cannabis; per i controlli sani, la differenza nel tasso di errore per le prove neutre e con ricompensa non è risultata significativa. Non sono emerse differenze significative in termini di prestazioni comportamentali tra i gruppi nelle prove neutre e di ricompensa, tuttavia, sono state trovate differenze di gruppo nell'attivazione cerebrale regionale. Durante la fase di preparazione della risposta nelle prove di ricompensa, i ragazzi consumatori di cannabis, rispetto ai controlli, hanno mostrato una maggior attivazione delle aree prefrontali e del controllo oculo-motorio, regioni del cervello che sono state associate con l'efficace inibizione della risposta (Figura 8). I risultati di questo studio, quindi, indicano differenze nell'attivazione cerebrale tra adolescenti con disturbo da uso di cannabis e soggetti di controllo mentre si preparano ad inibire una risposta prepotente nel contesto di una ricompensa, e sostengono un possibile ruolo degli incentivi nel migliorare l'inibizione della risposta tra i giovani consumatori di cannabis.

Figura 8 - Confronto tra adolescenti con disturbo da uso di sostanze e soggetti di controllo durante il periodo di preparazione: regioni di interesse selezionate e tempi associati. Fonte: Chung T et al., 2010.



Vi sono pochi dati sugli esseri umani che documentano in vivo i cambiamenti biochimici del cervello dopo l'esposizione cronica alla marijuana. Gli studi precedenti con la spettroscopia di RM protonica hanno dimostrato una riduzione del glutammato nei gangli della base e dei livelli di N-acetil-aspartato nella corteccia prefrontale dorsolaterale in adulti consumatori cronici di marijuana. Studi simili non sono stati riportati in popolazioni di adolescenti. Un recente studio di Prescott e collaboratori (2011) ha utilizzato la spettroscopia di RM protonica per determinare se ci fossero riduzioni di glutammato, N-acetil-aspartato e/o concentrazioni di altri metaboliti protonici nella corteccia cingolata anteriore (ACC) di adolescenti consumatori di marijuana rispetto ai non consumatori della sostanza. 17 adolescenti che facevano uso di marijuana (età media 17,8 anni) e altrettanti soggetti di controllo (età media 16,2 anni) sono stati sottoposti ad una RM. I consumatori di marijuana presentavano una riduzione statisticamente significativa nella corteccia cingolata anteriore di glutammato, N-acetil-aspartato, creatina totale e mioinositolo. Non sono state rilevate differenze significative nella materia bianca e grigia o nel contenuto del liquido cerebrospinale tra i due gruppi. I ridotti livelli di glutammato e N-acetil-aspartato nel campione di adolescenti consumatori di marijuana sono coerenti con i precedenti dati di 1H MRS sugli esseri umani, e probabilmente riflettono un'alterazione della neurotrasmissione e dell'integrità neuronale glutammatergica nel cingolato anteriore in questi individui. I minori livelli di creatina totale e mioinositolo osservati in questi soggetti possono suggerire rispettivamente un'alterazione dello stato energetico e del metabolismo gliale nella ACC.

Con la tecnica SPECT in cui si utilizzano isotopi ad emissione di raggi gamma (fotoni singoli), si possono condurre degli studi di flusso ematico cerebrale che consentono di visualizzare la distribuzione del tracciante radioattivo. Questa tecnica ha permesso di approfondire le conoscenze su alcune patologie come il deterioramento mentale.

Immagini di SPECT

Le immagini vengono esaminate per simmetria e livelli di attività indicate da tonalità di colore e comparate alle immagini di cervelli di soggetti sani. L'immagine SPECT di un cervello normale rivela una distribuzione omogenea e uniforme del tracciante in tutta la corteccia cerebrale, e il cervelletto risulta l'area che mostra l'attività più intensa.

Gli esperti di solito sono allertati se si presenta una di queste tre situazioni:

- è visibile troppa attività in una certa area;
- si vede troppo poca attività in una certa area;
- si vedono aree asimmetriche di attività, che dovrebbe essere simmetrica.

Studi di casi singoli con la SPECT (Amen DG & Waugh M, 1998) suggeriscono che il consumo di marijuana causa tipicamente una diminuzione della perfusione ematica nel lobo temporale. Il danno può essere leggero o grave a seconda di quanto tempo e quanto frequentemente la persona ha usato la sostanza, quali altre sostanze ha assunto e quanto vulnerabile è il cervello del soggetto (Figure 9-12).

Diminuzione della
perfusione ematica
nel lobo temporale

Figura 9 - Immagine SPECT del metabolismo cerebrale di un soggetto che non fa uso di cannabis (vista della superficie inferiore del cervello). Fonte: Amen DG & Waugh M, 1998.

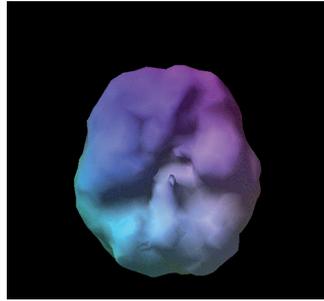


Figura 10 - Soggetto di 16 anni; 2 anni di consumo giornaliero di Cannabis (vista della superficie inferiore, diminuzione dell'attività della corteccia prefrontale e del lobo temporale). Fonte: Amen DG & Waugh M, 1998.

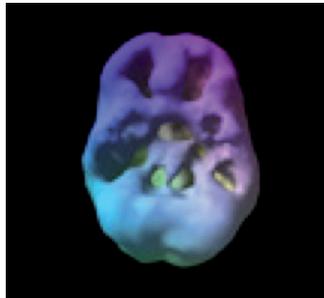


Figura 11 - Soggetto di 18 anni; 3 anni di consumo di Cannabis 4 volte alla settimana (vista della superficie inferiore, diminuzione dell'attività della corteccia prefrontale e del lobo temporale). Fonte: Amen DG & Waugh M, 1998.

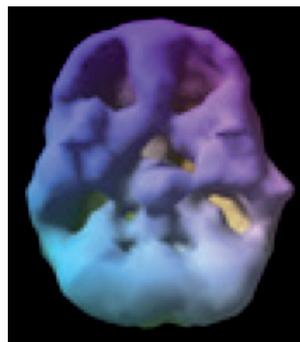
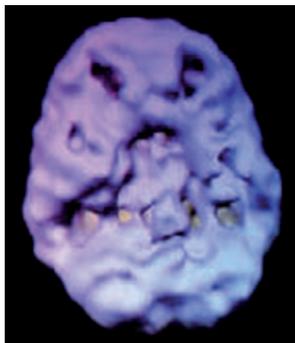


Figura 12 - Soggetto di 28 anni; 10 anni di uso soprattutto nel fine settimana (vista della superficie inferiore, diminuzione dell'attività della corteccia prefrontale e del lobo temporale). Fonte: Amen DG & Waugh M, 1998.



3. Conclusioni

Generalmente, l'inizio d'uso della cannabis avviene durante gli anni dell'adolescenza (Degenhardt L et al., 2008). Dagli studi sugli animali e sugli umani emerge che l'adolescenza è un periodo di vulnerabilità poiché è una fase cruciale per lo sviluppo cerebrale che durante questo periodo raggiunge il suo picco. Gli adolescenti che usano cannabis regolarmente infatti presentano in genere una riduzione della velocità psicomotoria, della ripetizione sequenziale, dell'attenzione complessa, dell'inibizione cognitiva e dell'apprendimento verbale rispetto agli adolescenti astinenti. Tali difficoltà cognitive permangono anche dopo almeno un mese di astinenza, anche se vi sono evidenze che un'astinenza protratta per almeno tre mesi potrebbe portare al recupero di questi deficit. Gli studi qui presentati indicano che il consumo cronico di cannabis durante gli anni dell'adolescenza provocano anomalie strutturali della materia grigia e della materia bianca che sono correlate ai deficit cognitivi menzionati sopra. Infine, aumentano le evidenze secondo cui l'uso pesante di cannabis in età adolescenziale potrebbe compromettere l'attivazione cerebrale, causando una insufficiente attivazione neurale precoce e una diminuita attivazione con un uso continuato in età adulta. Anche se la maggioranza degli studi citati sopra hanno tenuto conto della storia familiare d'uso di sostanze ed escluso la comorbidità con disturbi psichiatrici, è ancora difficile determinare se le anomalie cerebrali e cognitive possano essere precedenti all'inizio dell'uso di cannabis. I fattori di rischio associati alla sperimentazione precoce di sostanze (quali ad esempio, scarsa inibizione cognitiva, disturbi della condotta, e storia familiare di uso di sostanze) sono essi stessi correlati a lievi anomalie cerebrali (Nigg JT et al., 2004; Tapert SF & Brown SA, 2000; Tapert SF et al., 2002). Perciò, sono necessari studi longitudinali su adolescenti prima che avvenga l'esposizione alla cannabis per verificare l'influenza dell'uso cronico di cannabis in età precoce sullo sviluppo cerebrale degli adolescenti. Queste lievi anomalie cerebrali e deficit cognitivi negli adolescenti potrebbero determinare importanti conseguenze psicologiche. Gli effetti cronici di forte consumo di cannabis sul cervello potrebbero indurre problemi cognitivi ancora più marcati negli adolescenti che fanno uso di cannabis (Cohen-Zion M et al., 2007). Questa compromissione cognitiva potrebbe determinare un minor rendimento scolastico, scelte potenzialmente rischiose, scarso controllo emotivo (Kloos A et al., 2009). Alla luce di questi aspetti, è di fondamentale importanza diffondere i risultati della ricerca a genitori, insegnanti e clinici per aiutare a prevenire il forte consumo di cannabis e ad identificare gli adolescenti a

maggior rischio di problemi neurocognitivi. Poiché gli adolescenti potrebbero essere particolarmente vulnerabili, è necessario identificare precocemente l'uso di cannabis e cercare trattamenti efficaci per aiutare gli adolescenti a smettere l'uso di questa sostanza (Medina KL & Tapert SF, 2011).

Bibliografia

1. Amen, D. G. & Waugh, M. High resolution brain SPECT imaging of marijuana smokers with AD/HD. *Journal of Psychoactive Drugs*;30, 1998 209-14.
2. Arnon D, Barrick TR, Chengappa S, Mackay CE, Clark CA, Abou-Saleh MT. Corpus callosum damage in heavy marijuana use: preliminary evidence from diffusion tensor tractography and tract-based spatial statistics. *Neuroimage*. 2008 Jul 1;41(3):1067-74.
3. Aronowitz B, Liebowitz MR, Hollander E et al. Neuropsychiatric and neuropsychological findings in conduct disorder and attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences* (1994), 6, 245-249.
4. Ashtari M, Cervellione K, Cottone J, Ardekani BA, Kumra S. Diffusion abnormalities in adolescents and young adults with a history of heavy cannabis use. *Journal of Psychiatric Research* 43 (2009) 189–204.
5. Ashtari M, Cervellione KL, Hasan KM et al. White matter development during late adolescence in healthy males: a cross sectional diffusion tensor imaging study. *Neuroimage* (2007);35(2):501-10.
6. Bava S, Frank LR, McQueeney T, Schweinsburg BC, Schweinsburg AD, Tapert SF. Altered white matter microstructure in adolescent substance users. *Psychiatry Res*. 2009 Sep 30;173(3):228-37.
7. Barnea-Goraly N, Menon V, Eckert M et al. White matter development during childhood and adolescence: a cross-sectional diffusion tensor imaging study. *Cereb Cortex*(2005);15(12):1848-54.
8. Becker B, Wagner D, Gouzoulis-Mayfrank E, Spuentrup E, Daumann J. The impact of early-onset cannabis use on functional brain correlates of working memory. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010
9. Cohen M, Rasser PE, Peck G, Carr VJ, Ward PB, Thompson PM, Johnston P, Baker A, Schall U. Cerebellar grey-matter deficits, cannabis use and first-episode schizophrenia in adolescents and young adults. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011 May 4:1-11.
10. Cohen-Zion, M., Drummong, S.P.A., Padula, C.B., Winward, J., Kanady, J., Medina, K.L., & Tapert, S.F. (2009). Sleep Architecture in Adolescent Marijuana and Alcohol Users during Acute and Extended Abstinence. *Addictive Behaviors*, 34(11), 967-9.
11. Chung T, Geier C, Luna B, Pajtek S, Terwilliger R, Thatcher D, Clark DB. Enhancing response inhibition by incentive: comparison of adolescents with and without substance use disorder. *Drug Alcohol Depend*. 2011 May 1;115(1-2):43-50.
12. Degenhardt L, Chiu WT, Sampson N, Kessler RC, Anthony JC, Angermeyer M, Bruffaerts R, de Girolamo G, Gureje O, Huang Y, Karam A, Kostyuchenko S, Lepine JP, Mora ME, Neumark Y, Ormel JH, Pinto-Meza A, Posada-Villa J, Stein DJ, Takeshima T, Wells JE. Toward a global view of alcohol, tobacco, cannabis, and cocaine use: findings from the WHO World Mental Health Surveys. *PLoS Med*. 2008 Jul 1;5(7):e141.
13. Delisi LE, Bertisch HC, Szulc KU, Majcher M, Brown K, Bappal A, Ardekani BA. A preliminary DTI study showing no brain structural change associated with adolescent cannabis use. *Harm Reduct J*. 2006 May 9;3:17.
14. Giedd JN. Structural magnetic resonance imaging of the adolescent brain. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1021.
15. Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:8174-9
16. Gonzalez R. Acute and non-acute effects of cannabis on brain functioning and neuropsychological performance. *Neuropsychol Rev*. 2007 Sep;17(3):347-61. Review.
17. Hüppi PS, Dubois J. Diffusion tensor imaging of brain development. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:489-97.
18. Jacobsen, L. K., Pugh, K. R., Constable, R.T., Westerveld, M., & Mencl, W. E. (2007). Functional correlates of verbal memory deficits emerging during nicotine withdrawal in abstinent adolescent cannabis users. *Biol Psychiatry*, 61(1):31-40.
19. Jacobus J., Bava S., Cohen-Zion M., Mahmood O., Tapert S.F. Functional consequences of marijuana use in adolescents. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 92 (2009) 559-565.
20. Jager G, Block RI, Luijten M, Ramsey NF. Cannabis Use and Memory Brain Function in Adolescent Boys: A Cross-Sectional Multicenter Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010 Jun;49(6):561-572.
21. Jernigan T, Gamst A. Changes in volume with age: consistency and interpretation of observed effects. *Neurobiol Aging* 2005;26:1271-4.
22. Kloos, A., Weller, R. A., Chan, R., & Weller, E. B. (2009). Gender differences in adolescent substance abuse. *Curr Psychiatry Rep*, 11(2), 120-126.
23. Lopez-Larson MP, Bogorodzki P, Rogowska J, McGlade E, King JB, Terry J, Yurgelun-Todd D. Altered prefrontal and insular cortical thickness in adolescent marijuana users. *Behav Brain Res*. 2011 Jun 20;220(1):164-72.
24. Luna B, Sweeney JA. The emergence of collaborative brain function: fMRI studies of the development of response inhibition. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1021:296-309.
25. Mata I, Perez-Iglesias R, Roiz-Santiañez R, Tordesillas-Gutierrez D, Pazos A, Gutierrez A, Vazquez-Barquero JL, Crespo-Facorro B. Gyrification brain abnormal it ies associated w it h adolescence and early-adulthood cannabis use. *Brain research* (2010) 297-304
26. Martín-Santos R., Fagundo A.B., Crippa J.A., Atakan Z., Bhattacharyya S., Allen P., Fusar-Poli P., Borgwardt S., Seal M., Busatto G.F., McGuire P. Neuroimaging in cannabis use: a systematic review of the literature. *Psychol*

- Med. 2010 Mar; 40(3):383-98. Epub 2009 Jul 23.
27. Medina, K.L., McQueeney, T., Nagel, B.J., Hanson, K.L., Yang, T., & Tapert, S.F. (2009). Prefrontal morphometry in abstinent adolescent marijuana users: Subtle gender effects. *Addiction Biology*, 14(4), 457-68.
 28. Medina, K.L., Nagel, B.J., McQueeney, T., Park, A., & Tapert, S.F. (2007B). Depressive symptoms in adolescents: Associations with white matter volume and marijuana use. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48(6), 592-600
 29. Medina, K.L., Nagel, B.J., & Tapert, S.F. (2010). Cerebellar vermis abnormality in adolescent marijuana users. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 182(2), 152-159.
 30. Medina, K.L., Schweinsburg, A.D., Cohen-Zion, M., Nagel, B.J., & Tapert, S.F. (2007). Effects of alcohol and combined marijuana and alcohol use during adolescence on hippocampal asymmetry. *Neurotoxicology and Teratology*, 29, 141-152.
 31. Medina KL & Tapert SF Effetti cronici dell'uso di marijuana sul cervello e sulle capacità cognitive dell'adolescente. In *Cannabis e danni alla salute – Aspetti tossicologici, neuropsichici, medici, sociali e linee di indirizzo per la prevenzione e il trattamento*. Serpelloni G, Diana M, Gomma M, Rimondo C (a cura di) (2011) Cierre Grafica (Verona)
 32. Nigg, J.T., Glass, J.M., Wong, M.M., Poon, E., Jester, J.M., Fitzgerald, H.E., Puttler, L.I., Adams, K.M., & Zucker, R.A. (2004). Neuropsychological executive functioning in children at elevated risk for alcoholism: Findings in early adolescence. *Journal of Abnormal Psychology* Vol 113(2)2004 p.302-314.
 33. Padula CB, Schweinsburg AD, Tapert SF. Spatial working memory performance and fMRI activation interactions in abstinent adolescent marijuana users. *Psychol Addict Behav*. 2007 December; 21 (4): 478-487.
 34. Pfefferbaum A, Mathalon DH, Sullivan EV, Rawles JM, Zipursky RB, Lim KO. A quantitative magnetic resonance imaging study of changes in brain morphology from infancy to late adulthood. *Arch Neurol* 1994;51:874-87.
 35. Porath-Waller A.J. Canadian Centre on Substance Abuse. Clearing the Smoke on Cannabis. Chronic Use and Cognitive Functioning and Mental Health (2009).
 36. Schweinsburg AD, Brown SA, Tapert SF. The influence of marijuana use on neurocognitive functioning in adolescents. *Curr Drug Abuse Rev*. 2008 Jan;1(1):99-111. Review.
 37. Schweinsburg, A.D., Nagel, B.J., Schweinsburg, B.C., Park, A., Theilmann, R.J. et al. (2008). Abstinent adolescent marijuana users show altered fMRI response during spatial working memory. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 163, 40-51.
 38. Schweinsburg, A. D., Nagel, B.N., & Tapert, S. F. (2005). fMRI reveals alteration of spatial working memory networks across adolescence. *J Int Neuropsych Soc*, 11(5), 631-644.
 39. Schweinsburg, AD, Schweinsburg, BC, Medina, KL, McQueeney, T, Brown, SA, & Tapert, SF (in press). The influence of recency of use on fMRI response during spatial working memory in adolescent marijuana users. *Journal of Psychoactive Drugs*.
 40. Sowell ER, Thompson PM, Holmes CJ, Jernigan TL, Toga AW. In vivo evidence for post adolescent brain maturation in frontal and striatal regions. *Nat Neurosci* 1999;2:859-61.
 41. Sowell ER, Mattson SN, Thompson PM, Jernigan TL, Riley EP, Toga AW. Mapping callosal morphology and cognitive correlates: effects of heavy prenatal alcohol exposure. *Neurology* 2001;57:235-44.
 42. Sowell ER, Thompson PM, M., LC, Welcome SE, Kan E, Toga AW. Longitudinal mapping of cortical thickness and brain growth in normal children. *J Neurosci* 2004;24:8223-31.
 43. Tapert SF, Baratta MV, Abrantes AM, Brown SA (2002). Attention dysfunction predicts substance involvement in community youths. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; 41(6):680-6.
 44. Tapert S.F. & Brown S.A. (2000). Substance dependence, family history of alcohol dependence, and neuropsychological functioning in adolescence. *Addiction*, 95, 1043-1053.
 45. Tapert, S. F., Granholm, E., Leedy, N. G., & Brown, S. A. (2002). Substance use and withdrawal: Neuropsychological functioning over 8 years in youth. *J Int Neuropsychol Soc*, 8(7), 873-883.
 46. Tapert SF, Schweinsburg AD, Drummond SP et al. Functional MRI of inhibitory processing in abstinent adolescent marijuana users. *Psychopharmacology* 2007 October; 194 (2): 173-183.
 47. Yakovlev PI, Lecours AR. The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. In: Mikowski A, editor. *Regional development of the brain in early life*. Oxford, England: Blackwell Scientific; 1967. p. 3-70.
 48. Zalesky A, Solowij N, Yücel M, et al. Effect of long-term cannabis use on axonal fibre connectivity. *Brain*. 2012 Jul;135(Pt 7):2245-55.

