



PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI  
Ministro per la Cooperazione Internazionale e l'Integrazione  
**Dipartimento Politiche Antidroga**

In collaborazione con

**NIDA** NATIONAL INSTITUTE  
ON DRUG ABUSE



**UNODC**  
United Nations Office on Drugs and Crime

# NEUROSCIENZE delle Dipendenze: il Neuroimaging

**Manuale per gli operatori dei Dipartimenti delle Dipendenze**

**A cura di:**

**Giovanni Serpelloni  
Franco Alessandrini  
Giada Zoccatelli  
Claudia Rimondo**

**Con il contributo di:**

**Nora Volkow**

**Terza edizione**







PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI  
Ministro per la Cooperazione Internazionale e l'Integrazione  
**Dipartimento Politiche Antidroga**

In collaborazione con

**NIDA** NATIONAL INSTITUTE  
ON DRUG ABUSE



**UNODC**  
United Nations Office on Drugs and Crime

# NEUROSCIENZE delle Dipendenze: il Neuroimaging

**Manuale per gli operatori dei Dipartimenti delle Dipendenze**

**A cura di:**

**Giovanni Serpelloni  
Franco Alessandrini  
Giada Zoccatelli  
Claudia Rimondo**

**Con il contributo di:**

**Nora Volkow**

**Terza edizione**



# NEUROSCIENZE DELLE DIPENDENZE: IL NEUROIMAGING

## Manuale per gli operatori dei Dipartimenti delle Dipendenze

Novembre, 2012

Per informazioni o richieste del volume:

Dipartimento Politiche Antidroga  
Presidenza del Consiglio dei Ministri  
Via Po 16/A  
00198 - Roma  
E-mail: [direzionedpa@governo.it](mailto:direzionedpa@governo.it)  
Tel. +39 06 67796350  
Fax +39 06 67796843

Visita i nostri portali:

[www.politicheantidroga.it](http://www.politicheantidroga.it)  
[www.drugsonstreet.it](http://www.drugsonstreet.it)  
[www.allertadroga.it](http://www.allertadroga.it)  
<http://cocaina.dronet.org>  
<http://drogainbreve.dronet.org>  
[www.italianjournalonaddiction.it](http://www.italianjournalonaddiction.it)

[www.drugfreedu.org](http://www.drugfreedu.org)  
[www.dronet.org](http://www.dronet.org)  
[www.dreamonshow.it](http://www.dreamonshow.it)  
[www.drogaprevenzione.it](http://www.drogaprevenzione.it)  
[www.neuroscienzedipendenze.it](http://www.neuroscienzedipendenze.it)  
[www.dpascientificcommunity.it](http://www.dpascientificcommunity.it)

<http://alcol.dronet.org>  
[www.droganograzie.it](http://www.droganograzie.it)  
[www.droganews.it](http://www.droganews.it)  
[www.drogaedu.it](http://www.drogaedu.it)  
<http://cannabis.dronet.org>

Pubblicazione no profit e non sponsorizzata - Vietata la vendita

Traduzione testi e editing a cura di:  
Annalisa Rossi

Copertina a cura di:  
Riccardo De Conciliis

Progetto grafico e impaginazione a cura di:  
Alessandra Gaioni

Traduzione immagini:  
Giulia Gelmetti

Stampato da:  
Cierre Grafica (VR) nel mese di novembre 2012  
[www.cierrenet.it](http://www.cierrenet.it)

## Indice

<i>Presentazione</i>	9
Capo Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri <i>Giovanni Serpelloni, Nora Volkow</i>	
<i>Sintesi delle evidenze scientifiche sul neuroimaging delle dipendenze</i>	15
<b>PARTE 1 - Aspetti generali</b>	31
1.1 Introduzione - Le neuroimmagini delle dipendenze	33
<i>Nora D. Volkow, Gene-Jack Wang, Joanna S. Fowler, Dardo Tomasi, Ruben Baler</i>	
<b>PARTE 2 - Gli effetti del consumo di sostanze stupefacenti sul cervello</b>	53
2.1 Uso di sostanze stupefacenti e cervello: le nuove frontiere del neuroimaging	55
<i>Giada Zoccatelli, Franco Alessandrini, Giovanni Serpelloni, Andrea Federspiel</i>	
<b>Sezione 1. CANNABIS</b>	73
2.1.1 Esposizione prenatale alla cannabis: gli effetti sul cervello	75
<i>Catia Seri, Elisa Bellamoli, Franco Alessandrini, Giada Zoccatelli, Giovanni Serpelloni</i>	
2.1.2 Gli effetti del consumo di cannabis sul cervello degli adolescenti	81
<i>Elisa Bellamoli, Franco Alessandrini, Giada Zoccatelli, Giovanni Serpelloni</i>	
2.1.3 Alterazioni neurochimiche negli adolescenti fumatori cronici di marijuana: uno studio di spettroscopia all'idrogeno (MRS-H1)	99
<i>Andrew P. Prescott, Allison E. Locatelli, Perry F. Reshaw, Deborah A. Yurgelun-Todd</i>	
2.1.4 Alterazioni dello spessore corticale prefrontale e insulare in adolescenti consumatori di marijuana	113
<i>Melissa P. Lopez-Larson, Piotr Bogorodzki, Jadwiga Rogowska, Erin McGladea, Jace B. King, Janine Terry, Deborah Yurgelun-Todd</i>	
2.1.5 Alterazioni cerebrali correlate al consumo di cannabis negli adulti	131
<i>Giada Zoccatelli, Franco Alessandrini, Giovanni Serpelloni</i>	
<b>Sezione 2. COCAINA</b>	151
2.2.1 Esposizione prenatale alla cocaina in adolescenza: documentate con il neuroimaging le alterazioni cerebrali	153
<i>Franco Alessandrini, Giada Zoccatelli, Giovanni Serpelloni</i>	
2.2.2 Consumo di cocaina negli adulti: le evidenze scientifiche dalle neuroimmagini	165
<i>Franco Alessandrini, Giada Zoccatelli, Giovanni Serpelloni</i>	

2.2.3 Alterazioni dei circuiti mesocorticolimbici nei consumatori cronici di cocaina secondo dati di connettività funzionale in stato di riposo	183
<i>Hong Gu, Betty Jo Salmeron, Thomas J. Ross, Xiujuang Geng, Wang Zhan, Elliot A. Steinm Yihong Yang</i>	
<b>Sezione 3. EROINA</b>	201
2.3.1 Studi di neuroimaging sugli effetti dell'esposizione agli oppiacei in età prenatale, adolescenziale e adulta	203
<i>Elisa Bellamoli, Franco Alessandrini, Giada Zoccatelli</i>	
<b>Sezione 4. METANFETAMINE</b>	215
2.4.1 Consumo di metanfetamina e suoi derivati in gravidanza: le evidenze scientifiche dalle neuroimmagini	217
<i>Giuseppe Cuoghi, Franco Alessandrini, Giada Zoccatelli</i>	
2.4.2 Evidenze delle alterazioni cerebrali in consumatori adolescenti di metanfetamina e suoi derivati	227
<i>Giuseppe Cuoghi, Franco Alessandrini, Giada Zoccatelli</i>	
2.4.3 Modificazioni cerebrali, strutturali e funzionali, in adulti consumatori di metanfetamina e suoi derivati	237
<i>Giuseppe Cuoghi, Franco Alessandrini, Giada Zoccatelli</i>	
2.4.4 Ridotta complessità corticale nei consumatori di metanfetamina	265
<i>Kyongsik Yun, Hee-Kwon, Yang-Tae Kim, Sung-Nam Cho, Hyun-Jin Cho, S. Peterson, Jaeseung Jeong</i>	
<b>Sezione 5. ALLUCINOGENI</b>	281
2.5.1 Allucinogeni: effetti dell'esposizione prenatale e del consumo in adolescenza e in età adulta sulle strutture e sulle funzioni cerebrali	283
<i>Franco Alessandrini, Giada Zoccatelli</i>	
<b>Sezione 6. ALCOL</b>	293
2.6.1 Esposizione prenatale all'alcol e compromissioni cerebrali	295
<i>Franco Alessandrini, Giada Zoccatelli, Giovanni Serpelloni</i>	
2.6.2 Documentazione degli effetti dell'uso di alcol sul cervello in adolescenza	307
<i>Diana Candio, Elisa Bellamoli, Franco Alessandrini, Giada Zoccatelli, Giovanni Serpelloni</i>	
2.6.3 Consumo di alcol negli adulti: le evidenze scientifiche dalle neuroimmagini sui danni cerebrali	323
<i>Giuseppe Cuoghi, Franco Alessandrini, Giada Zoccatelli</i>	
2.6.4 Legame tra recettori oppioidi Mu e Delta in soggetti sani e alcolisti: studio di PET	349
<i>Elise M. Weerts, Gary, S. Wand, Hiroto Kuwabara, Cynthia A. Munro, Robert F. Dannals, John Hilton, J. James Frost, Mary E. McCaul</i>	
<b>Sezione 7. NICOTINA</b>	369
2.7.1 Uso di nicotina in gravidanza e alterazioni cerebrali nel bambino	371
<i>Giuseppe Cuoghi, Franco Alessandrini, Giada Zoccatelli</i>	

2.7.2 Adolescenti e nicotina: le evidenze scientifiche dei danni cerebrali dalle neuroimmagini <i>Giuseppe Cuoghi, Franco Alessandrini, Giada Zoccatelli, Giovanni Serpelloni</i>	385
2.7.3 Consumo di nicotina negli adulti: aree e funzionalità cerebrali compromesse dalla nicotina <i>Giuseppe Cuoghi, Franco Alessandrini, Giada Zoccatelli</i>	391
2.7.4 Ridotto spessore della corteccia orbitofrontale mediale nei fumatori <i>Simone Kühn, Florian Schubert, Jürgen Gallinat</i>	417
<b>Sezione 8. INALANTI</b>	427
2.8.1 Consumo di inalanti: gli effetti neurobiologici sull'organismo <i>Giada Zoccatelli, Catia Seri, Franco Alessandrini, Giovanni Serpelloni</i>	429
<b>Sezione 9. GIOCO D'AZZARDO PATOLOGICO</b>	441
2.9.1 Neuroimaging del gioco d'azzardo patologico: anomalie cerebrali e alterati meccanismi neuropsicologici <i>Elisa Bellamoli, Giada Zoccatelli, Franco Alessandrini, Giovanni Serpelloni</i>	443
2.9.2 Ridotta attività frontostriatale durante il processo di elaborazione della ricompensa e della perdita nel gioco d'azzardo patologico <i>Iris M. Balodis, Hedy Kober, Patrick D. Worhunsky, Michael C. Stevens, Godfrey D. Pearlson, Marc N. Potenza</i>	461
<b>Sezione 10. INTERNET ADDICTION</b>	477
2.10.1 Dipendenza da Internet: una rassegna della letteratura sulle alterazioni funzionali e strutturali documentate dalle neuroimmagini <i>Diana Candio, Franco Alessandrini, Giada Zoccatelli, Giovanni Serpelloni</i>	479
2.10.2 Anomalie microstrutturali in adolescenti con dipendenza da Internet <i>Kai Yuan, Wei Qin, Guihong Wang, Fang Zeng, Liyan Zhao, Xejuan Yang, Peng Liu, Jixin Liu, Jinbo Sun, Karen M. von Deneen, Qiyong Gong, Yijun Liu, Jie Tian</i>	491
<b>Sezione 11. FOOD ADDICTION</b>	507
2.11.1 Tecniche di neuroimaging per lo studio della dipendenza da cibo: evidenze dell'alterazione del circuito della ricompensa <i>Catia Seri, Franco Alessandrini, Giada Zoccatelli, Giovanni Serpelloni</i>	509
<b>PARTE 3 - Possibili applicazioni del neuroimaging</b>	525
3.1 Permanenza di alterazioni cerebrali dopo assunzione di droghe anche dopo un periodo di cessazione dell'uso: il contributo del neuroimaging <i>Giada Zoccatelli, Franco Alessandrini, Giovanni Serpelloni, Claudia Rimondo, Catia Seri, Andrea Federspiel</i>	527
3.2 L'applicazione del neuroimaging per valutare gli effetti neurobiologici degli interventi terapeutici <i>Elisa Bellamoli, Franco Alessandrini, Giada Zoccatelli</i>	559
<b>PARTE 4 - Abstract</b>	575



## Presentazione



**Giovanni Serpelloni**

Capo Dipartimento Politiche Antidroga  
Presidenza del Consiglio dei Ministri



**Nora Volkow**

Direttore National Institute on Drug Abuse

Nell'ambito dell'accordo internazionale di collaborazione scientifica tra il Dipartimento Politiche Antidroga, della Presidenza del Consiglio dei Ministri e il National Institute on Drug Abuse (NIDA) degli Stati Uniti siglato a Roma nel luglio del 2011, è stato definito un obiettivo che riguarda la promozione e la realizzazione di studi e ricerche applicate nel settore delle neuroscienze delle dipendenze, ed in particolare del neuroimaging. A tale scopo, il Dipartimento Politiche Antidroga, in collaborazione con il NIDA, l'United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) ed il Dipartimento delle Dipendenze ULSS 20 di Verona, ha organizzato un convegno internazionale che ha l'obiettivo di offrire ai professionisti che operano nell'ambito delle dipendenze, sia dei servizi pubblici che del privato sociale, e ai ricercatori che lavorano nell'ambito universitario, informazioni scientifiche sul ruolo del neuroimaging delle dipendenze nella pratica diagnostica e clinica e quali possibili prospettive tali evidenze possano comportare per il trattamento delle dipendenze.

E' ampiamente documentato che le droghe agiscono sulle strutture e i sistemi cerebrali alterando le funzioni neuropsicologiche associate e le diverse tecniche di neuroimmagine (Risonanza Magnetica funzionale, Tomografia ad Emissione di Positroni, ecc.) hanno dato una grande contributo nell'identificare le basi neurobiologiche della dipendenza da sostanze e nello spiegare i deficit riscontrati nel consumatore di droghe (ad esempio, alterazione del sistema dopaminergico della gratificazione, dei processi decisionali e deficit di controllo prefrontale sui comportamenti, ecc.). I correlati neurali, funzionali e strutturali, dei comportamenti di dipendenza, rilevabili anche attraverso le neuroimmagini, riportano evidenze che, perciò, potrebbero condurre a nuovi modelli interpretativi e, sulla base di questi, a nuovi modelli di diagnosi, cura e riabilitazione.

In questo convegno si intende quindi esplorare il ruolo delle neuroimmagini e delle possibili tecniche di stimolazione cerebrale nell'ambito della dipendenza da sostanze, così da poter essere di ausilio agli operatori e ai ricercatori per meglio comprendere, investigare, gestire e curare la grave malattia della dipendenza e permettere che costoro, con il proprio lavoro quotidiano, possano meglio aiutare le persone che usano droghe, o che già hanno sviluppato una dipendenza, e le loro famiglie, a trovare la giusta comprensione del fenomeno ed un adeguato supporto clinico e riabilitativo.

La presente pubblicazione riporta gli atti del congresso e una serie di contributi scientifici di vari autori impegnati nel campo del neuroimaging delle dipendenze.

**Giovanni Serpelloni**

Capo Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri

**Nora Volkow**

Direttore National Institute on Drug Abuse

**Franco Alessandrini**

Servizio di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

**Giada Zoccatelli**

Servizio di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

**Claudia Rimondo**

Sistema Nazionale di Allerta Precoce e Risposta Rapida sulle Droghe  
Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri

## Autori

<i>Alessandrini Franco</i>	Servizio di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
<i>Baler Ruben</i>	National Institute on Drug Abuse, Bethesda, Maryland USA
<i>Balodis Iris</i>	Department of Psychiatry, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut USA
<i>Bellamoli Elisa</i>	Unità di Neuroscienze, Dipartimento delle Dipendenze, ULSS 20 Verona
<i>Bogorodzki Piotr</i>	Institute of Radioelectronics, Warsaw Technical University, Warsaw, Poland
<i>Candio Diana</i>	European Institute for Health Promotion, Verona
<i>Cho Hyun-Jin</i>	Department of Psychiatry, Bugok National Hospital, Gyeongnam 635-890, Republic of Korea
<i>Cho Sung-Nam</i>	Department of Psychiatry, Bugok National Hospital, Gyeongnam 635-890, Republic of Korea
<i>Cuoghi Giuseppe</i>	Unità di Neuroscienze, Dipartimento delle Dipendenze, ULSS 20 Verona
<i>Dannals Robert</i>	Department of Radiology, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
<i>Federspiel Andrea</i>	Department of Psychiatric Neurophysiology, University Hospital of Psychiatry, Bern, Switzerland
<i>Fowler Joanna</i>	Brookhaven National Laboratory, Upton, New York USA
<i>Frost James</i>	Department of Radiology, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
<i>Gallinat Jürgen</i>	St. Hedwig Krankenhaus, Clinic for Psychiatry and Psychotherapy, Charité University Medicine, Berlin, Germany
<i>Geng Xiujuang</i>	Neuroimaging Research Branch, National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health, Baltimore, Maryland USA
<i>Gomma Maurizio</i>	Dipartimento delle Dipendenze, ULSS 20 Verona
<i>Gong Qiyong</i>	Department of Radiology, Huaxi MR Research Center (HMRR), West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China
<i>Gu Hong</i>	Neuroimaging Research Branch, National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health, Baltimore, Maryland USA
<i>Hilton John</i>	Department of Radiology, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
<i>Jeong Jaeseung</i>	Department of Bio and Brain Engineering, Korea Advanced Institute of Science and Technology (KAIST), Daejeon 305-701, Republic of Korea
<i>Kim Yang-Tae</i>	Department of Psychiatry, Bugok National Hospital, Gyeongnam 635-890, Republic of Korea
<i>King Jace</i>	The Brain Institute, University of Utah, Salt Lake City, UT, United States

<i>Kober Hedy</i>	Department of Psychiatry, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut USA
<i>Kwon Do-Hoon</i>	Department of Psychiatry, Bugok National Hospital, Gyeongnam 635-890, Republic of Korea
<i>Kuwabara Hiroto</i>	Department of Radiology, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
<i>Kühn Simone</i>	Faculty of Psychology and Educational Sciences, Department of Experimental Psychology and Ghent Institute for Functional and Metabolic Imaging,, Ghent University, Belgium
<i>Liu Jixin</i>	School of Life Sciences and Technology, Life Sciences Research Center, Xidian University, Xi'an, Shaanxi China
<i>Liu Peng</i>	School of Life Sciences and Technology, Life Sciences Research Center, Xidian University, Xi'an, Shaanxi China
<i>Liu Yijun</i>	Departments of Psychiatry and Neuroscience, McKnight Brain Institute, University of Florida, Gainesville, Florida USA
<i>Locatelli Allison</i>	Brain Institute, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, UT USA
<i>Lopez-Larson Melissa</i>	The Brain Institute, University of Utah, Salt Lake City, UT, United States
<i>McCaul Mary</i>	Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland USA
<i>McGlade Erin</i>	The Brain Institute, University of Utah, Salt Lake City, UT, United States
<i>Munro Cynthia</i>	Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland USA
<i>Park Hee-Kwon</i>	Department of Neurology, Seoul National University Hospital, Seoul 110-744, Republic of Korea
<i>Pearlson Godfrey</i>	Department of Psychiatry, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut USA
<i>Peterson Bradley</i>	Department of Psychiatry, Columbia University, E college of Physicians and Surgeons, New York, NY 10032 USA
<i>Potenza Marc</i>	Department of Psychiatry, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut USA
<i>Prescot Andrew</i>	Brain Institute, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, UT USA
<i>Qin Wei</i>	School of Life Sciences and Technology, Life Sciences Research Center, Xidian University, Xi'an, Shaanxi China
<i>Renshaw Perry</i>	Brain Institute, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, UT USA
<i>Rimondo Claudia</i>	Sistema Nazionale di Allerta Precoce e Risposta Rapida sulle Droghe, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri, Roma
<i>Rogowska Jadwiga</i>	Brain Imaging Center, McLean Hospital/Harvard Medical School, Belmont, MA, United States
<i>Ross Thomas</i>	Neuroimaging Research Branch, National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health, Baltimore, Maryland USA
<i>Salmeron Betty Jo</i>	Neuroimaging Research Branch, National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health, Baltimore, Maryland USA
<i>Schubert Florian</i>	Physikalisch-Technische Bundesanstalt, Clinic for Psychiatry and Psychotherapy, Charité University Medicine, Berlin, Germany

<i>Serpelloni Giovanni</i>	Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri, Roma
<i>Seri Catia</i>	Sistema Nazionale di Allerta Precoce e Risposta Rapida sulle Droghe, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri, Roma
<i>Stein Elliot</i>	Neuroimaging Research Branch, National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health, Baltimore, Maryland USA
<i>Stevens Michael</i>	Institute of Living/Hartford Hospital & Olin Neuropsychiatry Research Center, Hartford, Connecticut
<i>Sun Jinbo</i>	School of Life Sciences and Technology, Life Sciences Research Center, Xidian University, Xi'an, Shaanxi China
<i>Terry Janine</i>	The Brain Institute, University of Utah, Salt Lake City, UT, United States
<i>Tian Jie</i>	School of Life Sciences and Technology, Life Sciences Research Center, Xidian University, Xi'an, Shaanxi China
<i>Tomasi Dardo</i>	National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, Bethesda, Maryland USA
<i>Volkow Nora</i>	National Institute on Drug Abuse, Bethesda, Maryland USA
<i>von Deneen Karen</i>	School of Life Sciences and Technology, Life Sciences Research Center, Xidian University, Xi'an, Shaanxi China
<i>Wang Gene-Jack</i>	Brookhaven National Laboratory, Upton, New York USA
<i>Wang Guihong</i>	School of Life Sciences and Technology, Life Sciences Research Center, Xidian University, Xi'an, Shaanxi China
<i>Yang Xuejuan</i>	School of Life Sciences and Technology, Life Sciences Research Center, Xidian University, Xi'an, Shaanxi China
<i>Yang Yihong</i>	Neuroimaging Research Branch, National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health, Baltimore, Maryland USA
<i>Yuan Kai</i>	School of Life Sciences and Technology, Life Sciences Research Center, Xidian University, Xi'an, Shaanxi China
<i>Yun Kyongsik</i>	Department of Bio and Brain Engineering, Korea Advanced Institute of Science and Technology (KAIST), Daejeon 305-701, Republic of Korea
<i>Yurgelun-Todd Deborah</i>	The Brain Institute, University of Utah, Salt Lake City, UT, United States
<i>Zhan Wang</i>	Neuroimaging Research Branch, National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health, Baltimore, Maryland USA
<i>Wand Gary</i>	Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland USA
<i>Weerts Elise</i>	Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland USA
<i>Worhunsky Patrick</i>	Department of Psychiatry, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut USA
<i>Zeng Fang</i>	The 3rd Teaching Hospital, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan China
<i>Zhao Lian</i>	National Institute on Drug Dependence, Peking University, Beijing China
<i>Zoccatelli Giada</i>	Servizio di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona



# **Sintesi delle evidenze scientifiche sul neuroimaging delle dipendenze**

---





# Update sulle evidenze scientifiche del neuroimaging nelle dipendenze

Giovanni Serpelloni<sup>1</sup>, Franco Alessandrini<sup>2</sup>, Giada Zoccatelli<sup>2</sup>, Claudia Rimondo<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento delle Dipendenze, Presidenza del Consiglio dei Ministri

<sup>2</sup> Servizio di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

<sup>3</sup> Sistema Nazionale di Allerta Precoce e Risposta Rapida sulle Droghe, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri, Roma

## Introduzione

Questo documento rappresenta una sintesi del manuale per gli operatori dei Dipartimenti delle Dipendenze “Neuroscienze delle dipendenze: il neuroimaging” in cui viene riportata una rassegna dei principali articoli disponibili in letteratura che descrivono le alterazioni strutturali e funzionali del cervello in relazione al consumo di sostanze stupefacenti e psicotrope. In particolare, vengono evidenziati i danni cerebrali rilevati a seconda della fascia d’età in cui il consumo della sostanza è avvenuto (esposizione prenatale, adolescenza, età adulta), con particolare attenzione alla fase adolescenziale, durante la quale il cervello sta sviluppando e maturando importanti connessioni sinaptiche e consolidamenti della corteccia cerebrale. Sono stati riportati studi eseguiti su consumatori di cannabis, cocaina, eroina, metamfetamine, allucinogeni, nicotina e inalanti. Infine, il documento mette in evidenza anche le alterazioni cerebrali riscontrate in soggetti affetti da dipendenza sine substantia, forme di dipendenza comportamentale che presentano alcuni tratti caratteristici in comune con la dipendenza da sostanze stupefacenti. Dagli studi scientifici esaminati, risultano evidenti le gravi conseguenze, ad oggi troppo sottovalutate, che possono comparire a seguito dell’uso sostanze stupefacenti e psicotrope. Tali conseguenze sono tanto più gravi quanto più precoce è l’inizio dell’assunzione e quanto maggiori sono la frequenza e la durata dell’uso.

## Le tecniche di neuroimaging

Le moderne tecniche di imaging hanno permesso ai ricercatori di scrutare in modo non invasivo il cervello umano e di indagare, tra le altre cose, gli effetti acuti e le conseguenze a lungo termine dell’uso di droga. Le principali tecniche di neuroimmagine comprendono:

- la Tomografia Assiale Computerizzata (TAC),
- la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN),
- la Tomografia a Emissione di Positroni (PET),
- la Tomografia Computerizzata a Emissione di Singolo Fotone (SPECT).

Esse rivelano diversi aspetti della struttura o del funzionamento del cervello, dalla conoscenza dell’anatomia e della composizione tissutale del cervello, dei processi biochimici, fisiologici e funzionali, all’attività dei neurotrasmettitori, la distribuzione delle sostanze e la loro cinetica. Tutte insieme, e associate ad altre tecniche di ricerca, tali tecniche consentono una comprensione multidimensionale di un fenomeno complesso quale l’uso e la

Le tecniche di neuroimaging permettono una comprensione multi-dimensionale del fenomeno dell’uso di sostanze

dipendenza da droghe.

## Cannabis

L'esposizione prenatale alla cannabis conduce a deficit delle funzioni esecutive in aree cerebrali complesse, in particolare nella corteccia prefrontale

Per quanto riguarda la cannabis, studi clinici hanno evidenziato come, l'esposizione prenatale a questa sostanza conduca a deficit delle funzioni esecutive in aree cerebrali complesse (Downer EJ & Campbell VA, 2010; Trezza et al., 2008; Fernandez-Ruiz J et al., 2000; Day NL et al., 1994; Fried PA & Watkinson B, 1990, 1992, 2000; 2001; Fried PA et al., 1992, 1998, 2003; Goldschmidt L et al., 2000, 2004, 2008; Richardson GA et al., 1995, 2002). In particolare, studi di Risonanza Magnetica per immagini (fMRI), condotti su adolescenti esposti durante la fase prenatale, alla cannabis, hanno condotto a risultati che supporterebbero l'ipotesi secondo la quale l'esposizione prenatale interessa il sistema neuronale coinvolto nelle funzioni esecutive, specificatamente a livello della corteccia prefrontale, con un ritardo nello sviluppo delle interconnessioni neuronali, e con conseguenze neurofisiologiche che possono perdurare nel tempo fino all'età adulta (Smith AM et al., 2004).

Il consumo di cannabis in adolescenza provoca anomalie strutturali della materia grigia e della materia bianca correlate a deficit cognitivi

L'uso di cannabis generalmente ha inizio durante l'adolescenza quando il cervello è ancora in fase di sviluppo (Giedd JN et al., 2004). 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 (Medina KL et al., 2007; Jarvis et al., 2008). Gli studi presenti in letteratura indicano che il consumo di cannabis durante gli anni dell'adolescenza provoca anomalie strutturali della materia grigia e della materia bianca che sono correlate a deficit cognitivi (Arnone D et al., 2008; Ashtari M et al., 2009).

L'uso di cannabis in adolescenza compromette l'attivazione cerebrale

Oltre agli studi sulla struttura cerebrale dei consumatori di cannabis, vi sono ricerche che indagano il funzionamento cerebrale di questi soggetti in stato di riposo oppure durante l'esecuzione di un compito cognitivo (Becker B et al., 2010; Tapert SF et al., 2007; Jacobsen LK et al., 2007; Jager G et al., 2010). Aumentano le evidenze secondo cui l'uso di cannabis in età adolescenziale potrebbe compromettere l'attivazione cerebrale, causando una attivazione neurale precoce e una diminuita attivazione con un uso continuato in età adulta (Schweinsburg AD et al., 2010). Gli effetti cronici sul cervello del forte consumo di cannabis potrebbero indurre problemi cognitivi ancora più marcati negli adolescenti (Cohen-Zion M et al., 2007). Questa compromissione cognitiva potrebbe determinare un minor rendimento scolastico, scelte rischiose, scarso controllo emotivo (Kloos A et al., 2009).

Alterate capacità di decisione cognitiva

Le evidenze scientifiche circa le alterazioni metaboliche nei consumatori di cannabis derivano principalmente dai risultati ottenuti mediante la tecnica di Spettroscopia protonica con Risonanza Magnetica, che ha evidenziato anomalie nella distribuzione e concentrazione di diversi metaboliti cerebrali in concomitanza all'uso della sostanza (Silveri M. et al., 2011). I dati circa le alterazioni del funzionamento neuronale derivano invece principalmente dalla Risonanza Magnetica funzionale o dalla PET (Silveri M. et al., 2011; Gruber S.A. et al., 2009). Alcuni gruppi di soggetti consumatori cronici di marijuana sono stati sottoposti a scansioni PET durante l'esecuzione di compiti di decisione monetaria. I risultati indicano che tali individui presentano alterate capacità di decisione cognitiva, ossia per prendere delle decisioni e/o fare delle scelte sono richieste maggiori risorse cerebrali con un maggiore sforzo co-

gnitivo (Silveri M. et al., 2011). La cannabis agisce direttamente sul sistema di gratificazione cerebrale e altera, in questo modo, le capacità di gestione delle risposte affettive. La Risonanza Magnetica funzionale ha dimostrato che tali alterazioni cerebrali, associate a un uso cronico della droga, portano ad una riorganizzazione della rete neurale visuo-attentiva e della memoria di lavoro con un ridotto funzionamento del cervelletto e un'alterata composizione del tessuto cerebrale in generale (Chang L. et al., 2006). Infatti, l'uso prolungato di cannabis provoca anomalie di funzionamento delle regioni cerebrali prefrontali anche nei soggetti astinenti, dimostrando così l'effetto neurotossico della sostanza a lungo termine (Matochick J.A. et al., 2005; Gruber S.A. et al., 2005; Eldreth D.A. et al., 2004).

## Cocaina

L'esposizione prenatale alla cocaina può avere conseguenze negative a lungo termine sul sistema cognitivo e attenzionale del feto. In particolare, l'aumento dei livelli di noradrenalina genera una conseguente vasocostrizione dei vasi del sistema nervoso centrale nella madre e nel feto, con ipertensione sanguigna e tachicardia (Li Z., 2009). È stato dimostrato che l'esposizione prenatale alla cocaina altera importanti funzioni del SNC, lo stato di attivazione emozionale e la memoria di lavoro con gravi ripercussioni sulla funzionalità cerebrale del feto. Diversi studi hanno valutato il livello di inibizione della risposta comportamentale mediante fMRI in ragazzi con esposizione intrauterina alla cocaina rilevando deficit nelle regioni cerebrali coinvolte nel controllo cognitivo e nella regolazione dei processi attentivi (Li Z., 2009; Garavan H. et al., 2000; Dipietro J.A. et al., 1995). I bambini con esposizione prenatale alla cocaina hanno inoltre un ridotto sviluppo delle fibre frontali di proiezione (Warner et al., 2006). Tali risultati, ottenuti mediante la tecnica DTI, dimostrano il forte impatto dell'esposizione prenatale alla cocaina su bambini e adolescenti esposti alla sostanza durante la gestazione. In particolare, risulta aumentato lo stato di allerta del cervello in condizioni di riposo e l'analisi morfologica neurale evidenzia un mancato sfoltimento delle sinapsi, con conseguente aumento volumetrico dei nuclei cerebrali e problemi nella sfera dell'apprendimento (Warner et al., 2006; Liu J. et al., 2011).

L'esposizione prenatale alla cocaina altera importanti funzioni del SNC, lo stato di attivazione emozionale e la memoria di lavoro con gravi ripercussioni sulla funzionalità cerebrale del feto

Gli adolescenti con esposizione prenatale alla cocaina mostrano anche una alterata perfusione sanguigna cerebrale (Li Z. et al., 2011). Le alterazioni morfo-strutturali e funzionali dei vari nuclei e regioni cerebrali sono quindi una causa della distruzione dopaminergica indotta dalla cocaina e coinvolgono diversi aspetti cognitivo-comportamentali (Rao H. et al., 2007).

Alterata perfusione sanguigna cerebrale negli adolescenti

Modelli preclinici hanno chiaramente dimostrato l'importanza del sistema di ricompensa cerebrale mesocorticolimbico (MCL) nella dipendenza da droghe, con neuroadattamenti molecolari e cellulari critici identificati in queste strutture a seguito di somministrazione cronica di cocaina. I soggetti con dipendenza da cocaina manifestano alterazioni nel funzionamento del circuito della ricompensa probabilmente correlate a cambiamenti indotti dalla cocaina o a differenze preesistenti, collegate alla predisposizione individuale alla dipendenza (Li Z. et al., 2011). Utilizzando l'analisi di connettività funzionale con tecnica fMRI in stato di riposo e considerando specifici voxel di interesse corrispondenti a diverse aree del sistema MCL, è stato osservato che la forza della connettività funzionale specifica per il sistema si riduce nei consumatori di cocaina in diversi circuiti neurali, tra cui l'area teg-

Alterazioni nel funzionamento del circuito della ricompensa nei dipendenti

mentale ventrale (VTA) e una regione che comprende talamo/nucleo lentiforme/nucleo accumbens, tra l'amigdala e la corteccia prefrontale mediale (mPFC), e tra l'ippocampo e la mPFC dorsale. Inoltre, l'analisi di regressione sulle regioni che presentavano una significativa riduzione della connettività funzionale nei consumatori cronici di cocaina ha rivelato che la forza del circuito tra VTA e talamo/nucleo lentiforme/nucleo accumbens era correlata negativamente agli anni di utilizzo di cocaina. Si tratta di alterazioni correlate al circuito nella dipendenza da cocaina nell'uomo, in linea con il range di disturbi cognitivi e comportamentali osservati nella dipendenza da cocaina (Gu Hong et al., 2011).

## Oppiacei

Diminuzione del rapporto ventricolo/cervello, perdita del volume frontale e aumentata intensità della materia bianca nelle aree frontali

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. I primi studi di neuroimmagine strutturale si sono 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 TAC e RM su soggetti con dipendenza da oppiacei hanno mostrato risultati non sempre coerenti: alcune ricerche hanno evidenziato una diminuzione del rapporto ventricolo/cervello, perdita del volume frontale e aumentata intensità della materia bianca nelle aree frontali (Walhovd KB et al., 2007), mentre altri studi non hanno riportato marcate alterazioni nei soggetti con dipendenza da oppiacei (Arnold R et al., 2008). Un limite di questi studi è che non sempre hanno preso in considerazione l'influenza della durata dell'astinenza. Essi coinvolgevano generalmente 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 risulta particolarmente importante poiché alcune ricerche hanno mostrato che gli effetti di alcune droghe sul substrato neurale sono reversibili. 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). Altri studiosi, invece, hanno mostrato che le anomalie indotte dall'eroina nella microstruttura possono essere reversibili solo in parte (Wang et al., 2011). Sono quindi 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.

## Metamfetamina

Ridotti volumi cerebrali che correlano con punteggi più bassi, rispetto ai controlli, in compiti neurocognitivi nei soggetti esposti a metamfetamina in gravidanza

Recenti evidenze scientifiche inducono a pensare che gli effetti neurotossici della metamfetamina (MA) e dei suoi derivati siano superiori a quelli della cocaina, a ragione della sua emivita più lunga e dei suoi molteplici meccanismi d'azione (Fowler JS et al., 2008). Le ricerche che utilizzano tecniche di neuroimaging mostrano deficit strutturali nel cervello di bambini che avevano subito esposizione alla MA in gravidanza, in cui vengono messi in luce ridotti volumi cerebrali che correlano con punteggi più bassi, rispetto ai controlli, in com-

piti neurocognitivi (Chang et al., 2009; Cloak C. et al., 2009; Smith L.M., et al. 2001). Risultano evidenti anche alterazioni significative nelle concentrazioni dei principali metaboliti cerebrali che rappresentano, secondo i principali autori, la prova di una marcata deviazione dal processo maturativo normale.

L'indiscutibilità dei danni organici indotti dalla metanfetamina (MA) e dai suoi derivati al cervello di consumatori adulti è supportata dalle numerose evidenze provenienti da studi di neuroimmagine, sia strutturali che funzionali. Gli adolescenti che utilizzano metanfetamine ed ecstasy corrono il rischio di andare incontro soprattutto a sintomi psicotici (McKetin R. et al., 2006; King G. et al., 2010) e mostrano prestazioni deficitarie nei test per le funzioni esecutive. Alcune ricerche in particolare mostrano che anche l'uso "ricreazionale" di basse quantità di queste sostanze possono causare danni neurologici (ictus emorragico), neuropsicologici e metabolici gravi (Auer J et al, 2002; de Win ML et al., 2008).

Sintomi psicotici, prestazioni deficitarie nelle funzioni esecutive, danni neurologici e metabolici gravi

L'esposizione ad alte dosi di MA è stata indicata come causa di alterazioni a lungo termine nei sistemi dopaminergico (Ricaurte GA et al., 1980; Wagner GC et al., 1980) e serotoninergico (O'Hearn E et al., 1988; Zhou FC et al., 1996) sia negli umani che nei primati. I danni sono stati evidenziati principalmente nelle regioni frontostriatali, necessarie per i processi di attenzione selettiva (striato, corteccia frontale e amigdala), così come nelle regioni implicate nelle funzioni di memoria quali l'ippocampo. Un dato trasversale a questi studi è una generale ipertrofia della sostanza bianca, accompagnata da un declino della sostanza grigia negli utilizzatori adulti di metanfetamina. In alcuni casi sembra che la funzionalità neurale abbia avuto la capacità di recuperare a seguito di una prolungata astinenza (Salo et al. 2011; Volkow et al. 2001; Nordahl et al. 2005; Kim et al. 2006; Ernst e Chang 2008) e questi risultati che collegano lunghi periodi di astinenza a miglioramenti nella funzionalità cerebrali sono stati estesi anche alle capacità cognitive (Simon et al. 2010; Salo et al. 2009).

Alterazioni a lungo termine nei sistemi dopaminergico e serotoninergico, ipertrofia della sostanza bianca

## Allucinogeni

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 (cocaina, eroina, marijuana). Sono stati quindi presi in considerazione i risultati più recenti ottenuti da ricerche che hanno studiato gli effetti neurotossici dell'esposizione prenatale alle droghe considerando, tra queste, anche gli effetti degli allucinogeni. Alcune ricerche di neuroimmagine hanno dimostrato che l'uso della Ketamina danneggia il circuito cerebrale frontale e ippocampale, deputato alla capacità di codifica e memoria episodica (Honey GD., 2004). Studi con la tecnica PET hanno mostrato un alterato metabolismo della dopamina nella corteccia prefrontale dorsolaterale in consumatori cronici di Ketamina e lesioni multifocali da demielinizzazione, ossia alterazioni della microstruttura cerebrale, dopo abuso di "funghi magici" (Spendos K. et al., 2000). Esistono poi diverse descrizioni scientifiche circa la capacità delle sostanze psichedeliche, come la psilocibina, di indurre una disgregazione della consapevolezza cognitiva nel soggetto che ne fa uso. La psilocibina agisce inoltre sul sistema visivo, in particolare su alcuni recettori del sistema serotoninergico generando allucinazioni e la possibilità di slatentizzare sindromi psicotiche anche permanentemente (Carhart-Harris R.L et al., 2011).

Danneggiamento del circuito cerebrale frontale e ippocampale, alterato metabolismo della dopamina e lesioni multifocali da demielinizzazione nei consumatori di allucinogeni

## Alcol

Decremento dell'attività neurale del feto esposto ad alcol e danni alle aree cerebrali deputate alla capacità mnemonica

L'esposizione prenatale all'alcol rappresenta una condizione alla base di numerose alterazioni del cervello, in particolar modo se l'esposizione avviene durante la gestazione, su un feto il cui cervello è ancora in via di sviluppo. E' possibile quindi affermare che esiste un effetto teratogeno dell'alcol sul feto durante la gestazione, che può portare ad una serie di anomalie cerebrali morfo-funzionali. Nella sindrome da esposizione alcolica, la tecnica di fMRI ha dimostrato un globale decremento dell'attività neurale necessaria al corretto funzionamento cognitivo e alcuni studi morfometrici sull'analisi dell'integrità strutturale del tessuto nervoso hanno identificato i danni cerebrali conseguenti all'esposizione alcolica nei giovani adulti. In particolare, l'alcol sembra indurre un'anomala risposta neurale nelle aree cerebrali deputate alla capacità mnemonica (Lebel C., 2011; Sowell ER et al., 2008). I deficit di memoria conseguenti all'esposizione prenatale di alcol dipendono da un alterato funzionamento del circuito fronto-parietale. Le analisi dell'anatomia cerebellare mediante tecnica biometrica hanno rilevato inoltre una ipoplasia del cervelletto nei feti esposti all'alcol durante la gestazione. Nel feto, l'esposizione all'alcol provoca delle alterazioni microstrutturali nello splenio del corpo calloso, quindi anche a livello della sostanza bianca cerebrale che causano difficoltà delle abilità d'integrazione visuo-spaziale nel nascituro. Esistono quindi delle correlazioni tra difficoltà nelle abilità cognitivo-comportamentali e le anomalie nello spessore corticale dei soggetti con esposizione prenatale cronica all'alcol (Wozniak JR., 2009).

Alterazioni delle capacità di attenzione, di decisione, di controllo del comportamento, della memoria di lavoro negli adolescenti consumatori di alcol

L'uso precoce di alcol e la pratica del binge drinking espongono gli adolescenti al rischio di modulazioni neurobiologiche permanenti e al potenziale sviluppo di una alcolodipendenza. Gli studi di neuroimaging hanno contribuito significativamente alla identificazione delle aree nel cervello adolescente che vengono maggiormente alterate dall'uso di alcol. La pratica del binge drinking provoca danni precoci e marcati al cervello adolescente alterando, in particolare, le capacità di attenzione, di decisione, di controllo del comportamento, della memoria di lavoro, e sviluppando una maggiore reattività agli stimoli legati all'alcol (Schweinsburg A. et al. 2010, McQuenny T. et al. 2009). Inoltre, l'impatto dell'alcol sul neurosviluppo durante l'adolescenza si differenzia anche in base al genere maschile e femminile (Squeglia L. et al. 2011a e 2011b, Medina K. et al. 2008) richiedendo una valutazione specifica e differenziata. Infatti, gli studi di genere hanno evidenziato che la pratica del binge drinking durante l'adolescenza è associata anche a differenze specifiche nello spessore corticale frontale, e le femmine risultano più suscettibili agli effetti negativi dell'alcol sul neurosviluppo. I più recenti studi sui potenziali evento-correlati (Maurage P. et al. 2012, López-Caneda E. et al. 2012, Petit G. et al. 2012, Crego A. et al. 2010), impiegati per valutare i processi nervosi sensoriali, motori e cognitivi correlati all'uso di alcol durante l'adolescenza, hanno inoltre permesso di individuare alterazioni dei processi di percezione, attenzione, capacità decisionale, inibizione della risposta agli stimoli e della memoria di lavoro causate dalla pratica del binge drinking.

Ridotto volume cerebrale, ridotto volume cerebellare, assottigliamento del corpo calloso, allargamento dei ventricoli, aumentato volume del fluido cerebrospinale negli alcolisti

Già a partire dagli anni '70, sono state prodotte evidenze di un volume cerebrale marcatamente ridotto nei pazienti alcolisti (Carlen PL et al., 1978), differenze nel volume cerebellare rispetto ai soggetti sani (Haubek A & Lee K, 1979), assottigliamento del corpo calloso (Oishi M et al., 1999), allargamento dei ventricoli (Ishii T, 1983; Mutzell S, 1992), un aumentato volume del fluido cerebrospinale in varie zone del cervello (Jernigan TZ et

al., 1982). In particolare, l'ingrossamento dei ventricoli laterali (Kato A et al., 1991) ed una pronunciata atrofia progressiva della corteccia dei lobi frontali (Maes M et al., 2000) caratterizzano i pazienti alcolisti. Tutti gli studi moderni, effettuati con le più recenti metodiche di visualizzazione cerebrale, confermano grandemente la quantità di alterazioni morfologiche e di danni funzionali attribuibili all'abuso alcolico, soprattutto a carico dei lobi frontali, con conseguente compromissione delle capacità di ragionamento, di presa decisionale e di soluzione dei problemi. Gli studi su pazienti alcolisti rivelano anche alterazioni metaboliche focali ed una forte riduzione nella disponibilità di recettori per la dopamina (DA)D2 in molte regioni cerebrali che, secondo alcuni autori, resterebbe deficitaria anche dopo molti mesi di astinenza (Volkow ND et al. 2002).

## Nicotina

L'esposizione prenatale alla nicotina, a cui va incontro il feto attraverso il fumo materno, è stata descritta come la più vasta minaccia alla salute dei bambini nel mondo (Levin ED & Slotkin TA 1998). In Italia si stima che circa il 30% delle donne incinte non riesca ad abbandonare la sigaretta, nonostante i danni che questo comportamento arreca alla salute delle madri ma soprattutto dei nascituri (Ministero della Salute, 2009). Oltre al rischio di complicazioni nel decorso della gravidanza (placenta previa, gravidanza ectopica e parto prematuro, aborto spontaneo e mortalità perinatale, basso peso del feto alla nascita e possibili, gravi disturbi respiratori) alcuni ricercatori hanno trovato un'alta associazione tra l'esposizione prenatale alla nicotina ed i disturbi dello spettro autistico (Kalkbrenner A et al., 2012). Dai pochi studi di neuroimmagine che hanno indagato la relazione tra il fumo materno in gravidanza e lo sviluppo cerebrale nel feto, risulta che l'esposizione intrauterina alla nicotina è associata ad un alto numero di disturbi neurocognitivi nel nascituro (tra cui minore span di capacità di memoria di lavoro verbale e visuospatiale, coordinamento difettoso tra le regioni del cervello deputate all'elaborazione dell'informazione uditiva, compromissione dell'apprendimento uditivo), associati ad un peggior controllo degli impulsi e marcata inattenzione. Dal punto di vista morfologico è stata riportata una significativa riduzione della sostanza bianca corticale e del volume totale del parenchima cerebrale, un ridotto volume del cervelletto e del corpo calloso e, in generale, della testa del neonato. L'esposizione intrauterina al fumo di sigaretta è associata infine anche ad un minore quoziente intellettivo durante l'infanzia e l'adolescenza.

Alto numero di disturbi neurocognitivi nel feto di madri fumatrici, peggior controllo degli impulsi e inattenzione

L'abitudine al fumo di sigaretta inizia solitamente in adolescenza, spesso prima dell'utilizzo di altre sostanze. Le evidenze di neuroimmagine riportano alterazioni microstrutturali nella sostanza bianca di adolescenti fumatori, associate ad alterate attivazioni cerebrali durante l'esecuzione di vari compiti neuropsicologici. Sono riportate anche compromissioni nelle funzioni cognitive superiori correlate con il fumo di sigaretta o con la sua astinenza in adolescenti, con deficit di attenzione visiva e verbale, di memoria visuospatiale e di memoria di lavoro (Jacobsen LK et al., 2007; Thatcher DL et al., 2010; Peters J et al., 2011; Rubinstein M et al., 2011)

Deficit di attenzione visiva e verbale di memoria visuospatiale e di working memory

In passato, un vasto numero di evidenze ottenute da modelli animali, aveva già dimostrato chiaramente che la nicotina diminuisce il numero di cellule cerebrali favorendo l'aumento dei marcatori di apoptosi (morte cellulare) (Xu Z. et al., 2001; Chen W.J. et al., 2003). Il fumo

Diminuito numero di cellule cerebrali, atrofia cerebrale, ridotto volume e densità della sostanza grigia

di sigaretta mostra una stretta associazione con reperti anatomici di atrofia cerebrale generalizzata e con alterazioni della sostanza bianca frontale e parietale. Inoltre, il volume e la densità della sostanza grigia risultano minori nei fumatori in alcune specifiche regioni cerebrali, tra cui diverse zone prefrontali, parietali, temporali, il cervelletto e altre regioni che vengono compromesse anche nel morbo di Alzheimer (Gazdzinski S et al., 2005; Brody AL et al., 2004). Le ricerche che hanno confrontato fumatori adulti con soggetti di controllo, indicano anche che i fumatori hanno una minore densità di sostanza grigia nelle regioni frontali ed una maggiore concentrazione di recettori nicotinici. Gli studi funzionali dopo astinenza hanno identificato le aree anatomiche funzionalmente legate all'aumento di reattività in risposta a stimoli fumo-correlati e al peggioramento delle capacità attentive in astinenza di nicotina. Presi insieme, questi dati evidenziano come il fumo di sigaretta influenzi sia la struttura del cervello che la sua funzionalità.

## Inalanti

Riduzione dei volumi di materia grigia

La pratica dell'uso di sostanze inalanti ha pesanti ripercussioni sull'integrità neurobiologica dell'organismo, specialmente in giovane età, quando le varie strutture e funzioni organiche non sono ancora del tutto formate e risultano quindi maggiormente vulnerabili. Nonostante gli effetti tossici derivanti dall'uso di queste sostanze siano piuttosto severi, l'abuso di inalanti è uno dei problemi di assunzione di sostanze psicotrope meno studiati. Sono comunque disponibili studi di neuroimaging che descrivono le variazioni strutturali e funzionali di specifiche aree del cervello in seguito ad inalazione di alcune sostanze. In particolare per il toluene, solvente il cui uso come inalante risulta essere tra i più studiati, si assisterebbe a una riduzione dei volumi di materia grigia rispetto a soggetti di controllo, ad effetti sulla materia bianca e a neurotossicità ottica (Aydin K et al. 2009; Yücel M et al. 2010; Gupta SR et al. 2011).

## Gioco d'azzardo patologico

Anomalie nell'attivazione dei lobi frontali e dei circuiti neurali subcorticali-corticali, diminuita attivazione della corteccia orbitofrontale e della corteccia prefrontale ventromediale

Il gioco d'azzardo patologico viene considerato una forma di dipendenza comportamentale che presenta alcuni tratti caratteristici in comune con la dipendenza da sostanze stupefacenti. Date le somiglianze tra gioco d'azzardo patologico e dipendenza da droghe, la ricerca in questo campo ha fatto assunti e utilizzato paradigmi simili a quelli usati nella ricerca sui disturbi da uso di sostanze. Le tecniche di neuroimmagine, però, sono state introdotte solo recentemente per studiare la neurobiologia del gioco d'azzardo patologico. Attraverso studi con fMRI condotti su giocatori d'azzardo durante la visione di filmati sul gioco d'azzardo, sono state osservate spesso anomalie nell'attivazione dei lobi frontali e dei circuiti neurali subcorticali-corticali che proiettano alla corteccia frontale, insieme ad una diminuita attivazione della corteccia orbitofrontale e della corteccia prefrontale ventromediale. Gli studi presenti in letteratura suggeriscono numerose somiglianze rispetto ai processi decisionali relativi alla valutazione dei rischi/benefici, alle scelte e alle risposte impulsive che accomunano i giocatori d'azzardo con i tossicodipendenti (Clark L et al., 2009; Goudriaan AE et al., 2010; de Ruiter MB et al., 2009; Dannon PN et al., 2011; de Greck M et al., 2010; Miedl SF et al., 2010; van Holst RJ et al., 2012; Joutsa J et al., 2011). L'analisi dei livelli di coinvolgimento delle diverse aree cerebrali correlate all'impulsività e alla com-

pulsività necessita di studi più approfonditi, mostrando sia le somiglianze sia le differenze tra le due patologie.

## Dipendenza da Internet

La dipendenza da Internet (IAD) non solo risulta frequentemente associata ad altre patologie (depressione e ansia sociale) ma avrebbe numerosi aspetti in comune con la dipendenza da sostanze. L'ipotesi è che il circuito cerebrale che media il desiderio, indotto attraverso stimolazione, attivi aree cerebrali comuni a quelle coinvolte dal craving per sostanze stupefacenti e psicotrope (Ko C.-H. et al. 2011, Han D. et al. 2011). Infatti, grazie agli studi di neuroimaging è stato possibile individuare, in persone affette da IAD, anomalie strutturali e funzionali simili a quelle identificate in persone tossicodipendenti (Yuan K. et al. 2011a). Le persone affette da dipendenza da Internet sarebbero caratterizzate, in modo analogo ad altre forme di dipendenza, da alterazioni del sistema dopaminergico a capo dei meccanismi di ricompensa e punizione (Dong G. et al. 2011, Liu J. et al. 2010). La IAD, inoltre, provocherebbe alterazioni metaboliche in aree cerebrali implicate nel controllo degli impulsi, nel sistema di gratificazione e nella rappresentazione di esperienze passate (Park H. et al. 2010, Kim S. et al. 2011). Le indagini di morfometria basata su voxel (VBM) e di imaging con tensore di diffusione (DTI) hanno inoltre evidenziato variazioni volumetriche della materia grigia nella corteccia cingolata (Zhou Y. et al. 2011) ed anomalie microstrutturali della materia bianca (Yuan K. 2011b et al.). Tali alterazioni spiegherebbero i disturbi comportamentali, emotivi e la compromissione funzionale della capacità di controllo cognitivo riscontrate nelle persone con dipendenza da Internet. In particolare, lo studio di Lin F. et al. 2012 propone di considerare l'integrità della materia bianca quale nuovo potenziale target per il trattamento della dipendenza da Internet, mentre i livelli dell'anisotropia frazionaria (FA) potrebbero essere impiegati per valutare l'efficacia di specifici interventi per il trattamento della dipendenza da Internet.

Alterazioni metaboliche in aree cerebrali implicate nel controllo degli impulsi, nel sistema di gratificazione e nella rappresentazione di esperienze passate

## Dipendenza da cibo

La dipendenza da cibo rappresenta una delle cosiddette "nuove dipendenze" per la quale non è ancora disponibile una precisa definizione. Si parla di comportamenti anomali di assunzione di cibo, disturbi dell'alimentazione fino all'obesità e la dipendenza da cibo può essere dunque descritta come un problema cronico recidivante causato da diversi fattori che aumentano il craving per il cibo, portando ad uno stato di elevato piacere, di sensazione di energia o di eccitazione. La neurobiologia che sottende a tali comportamenti, presenta aree di sovrapposizione con i comportamenti indotti dal consumo di droghe. Numerosi studi evidenziano, infatti, il coinvolgimento di circuiti neuronali e ormonali comuni tra dipendenza da sostanze e dipendenza da cibo, anche se sussistono alcune differenze (Volkow ND et al. 2011; Dietrich, M. e Horvath, T, 2009). Il neuroimaging funzionale offre la possibilità di studiare tali sovrapposizioni e differenze, al fine di comprendere come alcune caratteristiche piacevoli del cibo - odore, aspetto, sapore - funzionano o meno da caratteristiche di rinforzo in modo analogo a quanto avviene per le droghe. In particolare, con l'uso di tecniche come la Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) e la Risonanza Magnetica (MRI), è stato possibile evidenziare aree funzionali e neuroanatomiche modificate

Coinvolgimento di circuiti neuronali e ormonali comuni tra dipendenza da sostanze e dipendenza da cibo

in funzione dei comportamenti di assunzione di cibo, con risultati di varie ricerche che indicherebbero come il cibo, in modo analogo alle droghe, moduli il rilascio del neurotrasmettitore dopamina nell'area cerebrale mesolimbica a livelli che correlano con la sensazione di ricompensa soggettiva (Stice E et al. 2008; Stice E et al., 2008b; Volkow ND et al., 2011; Volkow ND et al., 2008a; Wang et al. 2002; Pelchat ML et al., 2004).

## Conclusioni

Alla luce delle evidenze scientifiche riportate in questa sintesi, risulta ampiamente documentato che le droghe agiscono sulle strutture e i sistemi cerebrali alterando le funzioni neuropsicologiche associate e le diverse tecniche di neuroimmagine (Risonanza Magnetica funzionale, Tomografia ad Emissione di Positroni, ecc.) hanno dato una grande contributo nell'identificare le basi neurobiologiche della dipendenza da sostanze e nello spiegare i deficit riscontrati nel consumatore di droghe (ad esempio, alterazione del sistema dopaminergico della gratificazione, dei processi decisionali e deficit di controllo prefrontale sui comportamenti, ecc.). I correlati neurali, funzionali e strutturali, dei comportamenti di dipendenza, rilevabili anche attraverso le neuroimmagini, riportano evidenze che, perciò, potrebbero condurre a nuovi modelli interpretativi e, sulla base di questi, a nuovi modelli di diagnosi, cura e riabilitazione. Tutto ciò, potrà essere di ausilio agli operatori del settore per meglio comprendere, investigare, gestire e curare la grave malattia della dipendenza e permettere che costoro, con il proprio lavoro quotidiano, possano meglio aiutare le persone che usano droghe, o che già hanno sviluppato una dipendenza, e le loro famiglie, a trovare la giusta comprensione del fenomeno ed un adeguato supporto clinico e riabilitativo.

## Biografia

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. Arnone 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. Ashtari, M., Cervellione, K. L., Hasan, K. M., McIlree, C., Wu, J., Kester, H., et al. (2007). White matter development during late adolescence in healthy males: a cross-sectional diffusion imaging study. *Neuroimage*, 501-510.
3. 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.
4. Auer, J., Berent, R., Weber, T., Lassnig, E., & Eber, B. (2002). Subarachnoid haemorrhage with "Ecstasy" abuse in a young adult. *Neurol Sci.*
5. Aydin K, Kircan S, Sarwar S, Okur O, Balaban E. Smaller gray matter volumes in frontal and parietal cortices of solvent abusers correlate with cognitive deficits. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009 Nov;30(10):1922-8. Epub 2009 Jul 30.
6. Barnea-Goraly, N., Menon, V., Eckert, M., Tamm, L., Bammer, R., Karchemskiy, A., et al. (2005). White matter development during childhood and adolescence: a cross-sectional diffusion tensor imaging study. *Cereb. Cortex*, 1848–1854.
7. 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.
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. 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.
10. Brody, A. L., Mandelkern, M. A., Jarvik, M. E., Lee, G. S., Smith, E. C., Huang, J. C., et al. (2004). Differences between smokers and nonsmokers in regional gray matter volumes and densities. *Biol. Psychiatry*, 77–84.
11. Carhart-Harris RL, Leech R, Erritzoe D, Williams TM, Stone JM, Evans J, Sharp DJ, Feilding A, Wise RG, Nutt DJ., Functional Connectivity Measures After Psilocybin Inform a Novel Hypothesis of Early Psychosis. *Schizophr Bull.* 2012 Oct 8.
12. Carlen PL, Wortzman G, Holgate RC, Wilkinson DA, Rankin JG (1978) Reversible cerebral atrophy in recently abstinent chronic alcoholics measured by computed tomographic scans. *Science* 200:1076–1078.
13. Chambers, R. A., & Potenza, M. N. (2003). Neurodevelopment, Impulsivity, and Adolescent Gambling.

Journal of Gambling Studies, 53-84.

14. Chang L., Yakupov R., Cloak C., Ernst T. Marijuana use is associated with a reorganized visual-attention network and cerebellar hypoactivation *Brain* (2006), 129, 1096–1112
15. 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.
16. Chen, W. J., Edwards, R. B., Romero, R. D., Parnell, S. E., & Monk, R. J. (2003). Long-term nicotine exposure reduces Purkinje cell number in the adult rat cerebellar vermis. *Neurotoxicol. Teratol.*, 329–334.
17. Clark L, Lawrence AJ, Astley-Jones F, et al. Gambling nearmisses enhance motivation to gamble and recruit win-related brain circuitry. *Neuron* 2009, 61:481–490.
18. Cloak C. et al.; 2009. Lower diffusion in white matter of children with prenatal methamphetamine exposure
19. 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.
20. Crego A, Rodriguez-Holguin S, Parada M et al. (2010), Reduced anterior prefrontal cortex activation in young binge drinkers during a visual working memory task, *Drug and Alcohol Dependence*, 109:45–56.
21. Dannon PN, Kushnir T, Aizer A, Gross-Isseroff R, Kotler M, Manor D Alternation learning in pathological gamblers: an fMRI Study. *Brain Imaging and Behavior* (2011) 5:45–51
22. de Greck M, Enzi B, Prösch U, Gantman A, Tempelmann C, Northoff G. Decreased neuronal activity in reward circuitry of pathological gamblers during processing of personal relevant stimuli. *Hum Brain Mapp.* 2010 Nov;31(11):1802-12.
23. de Ruiter MB, Veltman DJ, Goudriaan AE, et al. Response perseveration and ventral prefrontal sensitivity to reward and punishment in male problem gamblers and smokers. *Neuropsychopharmacology* 2009, 34:1027–1038.
24. de Win, M. L., Jager, G., Booij, J., Reneman, L., Schilt, T., & Lavini, C. (2008). Sustained effects of ecstasy on the human brain: A prospective neuroimaging study in novel users. *Brain*, 2936-2945.
25. Dietrich, M. and Horvath, T. (2009) Feeding signals and brain circuitry. *Eur. J. Neurosci.* 30, 1688–1696.
26. DiFranza, J. R. (2008). Hooked from the First Cigarette. *Scientific American Magazine*, 689-98.
27. DiFranza, J. R., Rigotti, N. A., McNeill, A. D., Ockene, J. K., Savageau, J. A., St Cyr, D., et al. (2000). Initial symptoms of nicotine dependence in adolescents. *Tobacco Control*, 9:313–319.
28. DiFranza, J. R., Savageau, J. A., Rigotti, N. A., Fletcher, K., Ockene, J. k., McNeill, A. D., et al. (2002). Development of symptoms of tobacco dependence in youths: 30 month follow up data from the DANDY study. *Tobacco Control*, 11:228–235.
29. Dipietro J.A., Suess P.E, Wheeler J.S., Smouse P.H, Newlin D.B., Reactivity and regulation in cocaine-exposed neonates, *Infant Behav. Dev.* 18 (1995) 407–414
30. Dong G, Huang J, Du X (2011), Enhanced reward sensitivity and decreased loss sensitivity in Internet addicts: An fMRI study during a guessing task, *J Psychiatr Res*, 45:1525-1529.
31. Downer EJ, Campbell VA. Phytocannabinoids, CNS cells and development: A dead issue? *Drug Alcohol Rev* 2010;29:91–98
32. Eldreth DA, Matochik JA., Cadet JL., Bolla KI. Abnormal brain activity in prefrontal brain regions in abstinent marijuana users *NeuroImage* 23 (2004) 914– 920
33. Ernst T, Chang L (2008) Adaptation of brain glutamate plus glutamine during abstinence from chronic methamphetamine use. *J NeuroimmunePharmacol* 3:165–172
34. Fernandez-Ruiz J, Berrrendero F, Hernandez ML, Ramos JA. (2000) The endogenous canna-binoid system and brain development. *Trends Neurosci.* 23, 14-20.
35. Fowler JS, Volkow ND, Logan J, et al. Fast uptake and long-lasting binding of ethamphetamine in the human brain: comparison with cocaine. *Neuroimage.* 2008;43(4):756–763
36. Fried PA, Watkinson, B. (1990). 36- and 48-month neurobehavioural follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes, and alcohol. *Journal of Developmental and Behavioural Pediatrics*, 11, 49-58.
37. Fried PA., Watkinson B. (2001) Differential effects on facets of attention in adolescents prenatally exposed to cigarettes and marihuana. *Neurotoxicol Teratol* 23:421-430.
38. Garavan H., Morgan R.E, Mactutus C.F., Levitsky D.A., Booze R.M., Prenatal cocaine exposure impairs selective attention: evidence from serial reversal and extradimensional shift tasks, *Behav. Neurosci.* 114 (2000) 725–738
39. Gazdzinski S, Durazzo TC, Studholme C, Song E, Banys P, Meyerhoff DJ., Quantitative brain MRI in alcohol dependence: preliminary evidence for effects of concurrent chronic cigarette smoking on regional brain volumes, *Alcohol Clin Exp Res.* 2005 Aug;29(8):1484-95.
40. Giedd JN. Structural magnetic resonance imaging of the adolescent brain. *Ann N Y Acad Sci* 2004:1021 .
41. Giedd, J. N. (2006). Structural Magnetic Resonance Imaging of the Adolescent Brain. *Adolescent Brain Development: Vulnerabilities and Opportunities*, 77–85.
42. Giorgio, A., Watkins, K. E., Douaud, G., James, A. C., James, S., De Stefano, N., et al. (2008). Changes in white matter microstructure during adolescence. *NeuroImage*, 52–61.
43. Goudriaan AE, de Ruiter MB, van den Brink W, et al. Brain activation patterns associated with cue reactivity and craving in abstinent problem gamblers, heavy smokers and healthy controls: an fMRI study. *Addict Biol* 2010 15, 491–503
44. Gu H, Salmeron BJ, Ross TJ, Geng X, Zhan W, Stein EA, Yang Y., Mesocorticolimbic circuits are impaired in chronic cocaine users as demonstrated by resting-state functional connectivity, *Neuroimage.* 2010 Nov 1;53(2):593-601. Epub 2010 Jul 11.
45. Gupta SR, Palmer CA, Curé JK, Balos LL, Lincoff NS, Kline LB. Toluene optic neurotoxicity: magnetic resonance imaging and pathologic features. *Hum Pathol.* 2011 Feb;42(2):295-8.
46. Gruber, S.A., Yurgelun-Todd, D.A., 2005. Neuroimaging of marijuana smokers during inhibitory processing: a pilot investigation. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 23, 107–118.
47. Han DH, Bolo N, Daniels MA et al. (2011), Brain activity and desire for Internet video game play, *Comprehensive Psychiatry*, 52:88–95.
48. Haubek A, Lee K (1979) Computed tomography in alcoholic cerebellar atrophy. *Neuroradiology* 18:77–79.



49. 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.
50. Ishii T (1983) A comparison of cerebral atrophy in CT scan findings among alcoholic groups. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 309:1–30.
51. Jacobsen, L. K., Mencl, W. E., Constable, R. T., Westerveld, M., & Pugh, K. R. (2007). Impact of smoking abstinence on working memory neurocircuitry in adolescent daily tobacco smokers. *Psychopharmacology*, 557–566.
52. Jacobsen, L. K., Picciotto, M. R., Heath, C. J., Frost, S. J., Tsou, K. A., Dwan, R. A., et al. (2007). Prenatal and Adolescent Exposure to Tobacco Smoke Modulates the Development of White Matter Microstructure. *The Journal of Neuroscience*, 13491–13498.
53. 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.
54. Jacobsen, L. K., Slotkin, T. A., Westerveld, M., Mencl, W. E., & Pugh, K. R. (2006). Visuospatial Memory Deficits Emerging During Nicotine Withdrawal in Adolescents with Prenatal Exposure to Active Maternal Smoking. *Neuropsychopharmacology*, 1550–1561. Lenroot, R. K., & Giedd, J. N. (2006). Brain development in children and adolescents: Insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 718–729.
55. Jager G, Block RI, Lujiten 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):561-72, 572.e1-3. Epub 2010 Apr 14.
56. Jarvis K, DelBello MP, Mills N, Elman I, Strakowski SM, Adler CM.J, Neuroanatomic comparison of bipolar adolescents with and without cannabis use disorders, *Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008 Dec;18(6):557-63.
57. Jernigan TL, Zatz LM, Ahumada AJ Jr, Pfefferbaum A, Tinklenberg JR, Moses JA Jr (1982) CT measures of cerebrospinal fluid volume in alcoholics and normal volunteers. *Psychiatry Res* 7:9–17.
58. Joutsa J, Saunavaara J, Parkkola R, Niemelä S, Kaasinen V. Extensive abnormality of brain white matter integrity in pathological gambling, *Psychiatry Research: Neuroimaging* (2011)
59. Kalkbrenner, A. E., Braun, J. M., Durkin, M. S., Maenner, M. J., Cunniff, C., Lee, L., et al. (2012). Maternal Smoking during Pregnancy and the Prevalence of Autism Spectrum Disorders, Using Data from the Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network. *Environmental Health Perspectives*.
60. Kato A, Tsuji M, Nakamura M, Nakajima T (1991) Computerized tomographic study on the brain of patients with alcohol dependence. *Jpn J Psychiatry Neurol* 45:27–35.
61. Kim YT, Kwon DH, Chang Y (2011) Impairments of facial emotion recognition and theory of mind in methamphetamine abusers. *Psychiatry Res* 186:80–84
62. King, G., Alicata, D., Cloak, C., & Chang, L. (2010). Psychiatric symptoms and HPA axis function in adolescent methamphetamine users. *J. Neuroimmune Pharmacol*, 582–591.
63. Kloos, A., Weller, R. A., Chan, R., & Weller, E. B. (2009). Gender differences in adolescent substance abuse. *Curr Psychiatry Rep*, 11(2), 120-126.
64. Ko C-H, Yen J-Y, Yen C-F et al. (2012), The association between Internet addiction and psychiatric disorder: A review of the literature, *European Psychiatry* 27(1):1-8.
65. Lebel C, Roussotte F, Sowell ER. Imaging the Impact of Prenatal Alcohol Exposure on the Structure of the Developing Human Brain. *Neuropsychol Rev*. 2011 June; 21(2): 102–118.
66. Levin, E. D., & Slotkin, T. A. (1998). Developmental neurotoxicity of nicotine. In C. L. Slikker W, *Handbook of Developmental Neurotoxicology* (pp. 587–615 ). San Diego Academic Press.
67. Li ZH, Liu YF, Li KN, Duanmu HZ, Chang ZQ, Li ZQ, Zhang SZ, Xu Y., Analysis of functional and pathway association of differential co-expressed genes: a case study in drug addiction. *J Biomed Inform*. 2012 Feb;45(1):30-6. Epub 2011 Aug 28.
68. Li Z, Coles CD, Lynch ME, Hamann S, Peltier S, LaConte S, Hu X., Prenatal cocaine exposure alters emotional arousal regulation and its effects on working memory, *Neurotoxicol Teratol*. 2009 Nov-Dec;31(6):342-8. Epub 2009 Aug 21.
69. Lin F, Zhou Y, Du Y et al. (2012), Abnormal White Matter Integrity in Adolescents with Internet Addiction Disorder: A Tract-Based Spatial Statistics Study, *PLoS ONE* 7(1): e30253.
70. Liu J., Cohen R.A., Gongvatana A., Sheinkopf S.J., Lester B.M., Impact of Prenatal Exposure to Cocaine and Tobacco on Diffusion Tensor Imaging and Sensation Seeking in Adolescents *The Journal of Pediatrics* Volume 159, Issue 5, November 2011, Pages 771–775
71. López-Caneda E, Cadaveira F, Crego A et al. (2012), Hyperactivation of right inferior frontal cortex in young binge drinkers during response inhibition: a follow-up study. *Addiction*.
72. Mabbott, D. J., Noseworthy, M., Bouffet, E., Laughlin, S., & Rockel, C. (2006). White matter growth as a mechanism of cognitive development in children. *NeuroImage*, 936–946.
73. Maes M, Vandoolaeghe E, Degroote J, Altamura C, Roels C, Hermans P (2000) Linear CT-scan measurements in alcohol-dependent patients with and without delirium tremens. *Alcohol* 20:117–123.
74. Matochik, J.A., Eldreth, D.A., Cadet, J.-L., Bolla, K.I., in press. Altered brain tissue composition in heavy marijuana users. *Alcohol and Drug Dependence*.
75. Maurage P, Joassin F, Speth A et al. (2012), Cerebral effects of binge drinking: respective influences of global alcohol intake and consumption pattern, *Clin Neurophysiol* 123(5):892-901.
76. McKetin, R., McLaren, J., Lubman, D. I., & Hides, L. (2006). The prevalence of psychotic symptoms among methamphetamine users. *Addiction*, 1473–1478.
77. McQueeney T, Schweinsburg BC, Schweinsburg AD et al. (2009), Altered White Matter Integrity in Adolescent Binge Drinkers, *Alcohol Clin Exp Res* 33(7):1278–1285.
78. Medina KL, McQueeney T, Bonnie J et al. (2008), Prefrontal cortex volumes in adolescents with alcohol use disorders: unique gender effects, *Alcohol Clin Exp Res*, 32(3):386-394.

79. 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.
- Miedl SF, Fehr T, Meyer G, et al.: Neurobiological correlates of problem gambling in a quasi-realistic blackjack scenario as revealed by fMRI. *Psychiatry Res* 2010, 181:165–173.
80. Ministero della Salute (2009). *Attività per la prevenzione del tabagismo*. Roma.
81. Molloy, S., Soh, C., Williams, T.L., 2006. Reversible delayed posthypoxic leukoencephalopathy. *Am. J. Neuro-radiol.* 27, 1763–1765.
82. Mutzell S (1992) Computed tomography of the brain, hepatotoxic drugs and high alcohol consumption in male alcoholic patients and a random sample from the general male population. *Ups J Med Sci* 97:183–194.
83. Nordahl TE, Salo R, Natsuaki Y, Galloway GP, Waters C, Moore CD, Kile S, Buonocore MH (2005) Methamphetamine users in sustained abstinence: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Arch Gen Psychiatry* 62:444–452
84. O'Hearn, E., Battaglia, G., De Souza, E. B., Kuhar, M. J., & Molliver, M. E. (1988). Methylenedioxyamphetamine (MDA) and methylenedioxymethamphetamine (MDMA) cause selective ablation of serotonergic axon terminals in forebrain: immunocytochemical evidence for neurotoxicity. *J Neurosci*, 8:2788–2803.
85. Oishi M, Mochizuki Y, Shikata E (1999) Corpus callosum atrophy and cerebral blood flow in chronic alcoholics. *J Neurol Sci* 162:51–55.
86. Park H.S., Kim S.H., Bang S.A. et al. (2010) Altered Regional Cerebral Glucose Metabolism in Internet Game Overusers: A 18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Study, *CNS Spectr*, 15(3):159-166.
87. Pelchat ML, Johnson A, Chan R, Valdez J, Ragland JD. Images of desire: food-craving activation during fMRI. *Neuroimage*. 2004 Dec;23(4):1486-93.
88. Peters, J., Bromberg, U., Schneider, S., Brassens, S., Menz, M., Banaschewski, T., et al. (2011). Lower Ventral Striatal Activation During Reward Anticipation in Adolescent Smokers. *Am J Psychiatry*, 540–549.
89. Petit G, Kornreich C, Maurice P et al. (2012), Early attentional modulation by alcohol-related cues in young binge drinkers: an event-related potentials study, *Clin Neurophysiol.* 123(5):925-36.
90. Qiu, D., Tan, L. H., Zhou, K., & Khong, P. L. (2008). Diffusion tensor imaging of normal white matter maturation from late childhood to young adulthood: voxel-wise evaluation of mean diffusivity, fractional anisotropy, radial and axial diffusivity, and correlation with reading development. *Neuroimage*, 223-232.
91. Rao H, Wang J, Giannetta J, Korczykowski M, Shera D, Avants BB, Gee J, Detre JA, Hurt H: Altered resting cerebral blood flow in adolescents with in utero cocaine exposure revealed by perfusion functional MRI. *Pediatrics* 2007; 120:e1245–e1254.
92. Ricaurte, G. A., Schuster, C. R., & Seiden, L. S. (1980). Long-term effects of repeated methylamphetamine administration on dopamine and serotonin neurons in the rat brain: a regional study. *Brain Res*, 193:153–163.
93. Richardson GA, Day NL, Goldschmidt L. (1995) Prenatal alcohol, marijuana, and tobacco use: infant mental and motor development. *Neurotoxicol Teratol* 17:479-487.
94. 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.
95. Rubinstein, M. L., Luks, T. L., Dryden, W. Y., Rait, M. A., & Simpson, G. V. (2011). Adolescent Smokers Show Decreased Brain Responses to Pleasurable Food Images Compared With Nonsmokers. *Nicotine & Tobacco Research*, 751–755.
96. Salo R, Buonocore MH, Leamon M, Natsuaki Y, Waters C, Moore CD, Galloway GP, Nordahl TE (2011a) Extended findings of brain metabolite normalization in MA-dependent subjects across sustained abstinence: a proton MRS study. *Drug Alcohol Depend* 113:133–138
97. Salo R, Nordahl TE, Galloway GP, Moore CD, Waters C, LeamonMH(2009b) Drug abstinence and cognitive control in methamphetamine-dependent individuals. *J Subst Abuse Treat* 37:292–297
98. Schweinsburg AD, McQueeny T, Nagel BJ et al. (2010), A preliminary study of functional magnetic resonance imaging response during verbal encoding among adolescent binge drinkers, *Alcohol*. 44(1):111–117.
99. Silveri Marisa M., John Eric Jensen, Isabelle M. Rosso, Jennifer T. Sneider, Deborah A. Yurgelun-Todd. Preliminary evidence for white matter metabolite differences in marijuana dependent young men using 2D j-resolved magnetic resonance spectroscopy imaging at 4 tesla. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 191 (2011) 201–211.
100. Simon SL, Dean AC, Cordova X, Monterosso JR, London ED (2010) Methamphetamine dependence and neuropsychological functioning: evaluating change during early abstinence. *J Stud Alcohol Drugs* 71:335–344
101. Smith AM, Fried PA, Hogan MJ, Cameron I. (2006). Effects of prenatal marijuana on visuospatial working memory: An fMRI study in young adults. *Neurotoxicology and Teratology*, 28, 286-295.
102. Sowell, E.R.; Mattson, S.N.; Kan, E. Abnormal cortical thickness and brain-behavior correlation patterns in individuals with heavy prenatal alcohol exposure. *Cerebral Cortex* 18(1):136–144, 2008
103. Squeglia LM, Schweinsburg AD, Pulido C, Tapert SF (2011 b), Adolescent Binge Drinking Linked to Abnormal Spatial Working Memory Brain Activation: Differential Gender Effects, *Alcohol Clin Exp Res*, 35(10):1–11.
104. Squeglia LM, Sorg SF, Schweinsburg AD et al. (2011 a), Binge drinking differentially affects adolescent male and female brain morphometry, *Psychopharmacology (Berl)*. 220(3):529-39.
105. Stice E, Spoor S, Bohon C, Small DM. (2008b) Relation between obesity and blunted striatal response to food is moderated by TaqIA A1 allele. *Science* 2008; 322(5900): 449-52.
106. Stice E, Spoor S, Bohon C, Veldhuizen MG, Small DM. (2008a) Relation of reward from food intake and anticipated food intake to obesity: a functional magnetic resonance imaging study. *J Abnorm Psychol*; 117(4): 924-35.
107. 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.
108. Trezza V, Cuomo V, Vanderschuren LJM (2008) Cannabis and the developing brain: Insights from behaviour. *European Journal of Pharmacology* 585 441-452.
109. van Holst RJ, Veltman DJ, Büchel C, van den Brink W, Goudriaan AE. Distorted expectancy coding in problem gambling: is the addictive in the anticipation? *Biol Psychiatry*. 2012 Apr 15;71(8):741-8.
110. Volkow ND, Wang GJ, Baler RD. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity.

- Trends Cogn Sci. 2011 Jan;15(1):37-46. Epub 2010 Nov 24.
111. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Telang F. (2008a) Overlapping neuronal circuits in addiction and obesity: evidence of systems pathology. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*; 363(1507): 3191-200.
  112. Volkow ND, Wang GJ, Maynard L, Fowler JS, Jayne B, Telang F, Logan J, Ding YS, Gatley SJ, Hitzemann R, Wong C, Pappas N (2002) Effects of alcohol detoxification on dopamine D2 receptors in alcoholics: a preliminary study. *Psychiatry Res* 116:163–172.
  113. Volkow, N. D., Chang, L., Wang, G. J., Fowler, J. S., Franceschi, D., & Sedler, S. (2001). Loss of Dopamine Transporters in Methamphetamine Abusers Recovers with Protracted Abstinence. *The Journal of Neuroscience*, 9414–9418
  114. Wagner, G. C., Ricaurte, G. A., Johanson, C. E., Schuster, C. R., & Seiden, L. S. (1980). Amphetamine induces depletion of dopamine and loss of dopamine uptake sites in caudate. *Neurology*, 30:547–550.
  115. Wang GJ, Volkow ND, Felder C, et al. Enhanced resting activity of the oral somatosensory cortex in obese subjects. *Neuroreport* 2002; 13(9): 1151-5.
  116. 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.
  117. 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.
  118. Warner TD, Behnke M, Eyler FD, Padgett K, Leonard C, Hou W, Garvan CW, Schmalfluss IM, Blackband SJ: Diffusion tensor imaging of frontal white matter and executive functioning in cocaine-exposed children. *Pediatrics* 2006; 118: 2014–2024.
  119. Wozniak, J.R.; Mueller, B.A.; Chang, P.N. Diffusion tensor imaging in children with fetal alcohol spectrum disorders. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 30(10):1799–1806, 2006
  120. Xu, J., Mendrek, A., Cohen, M. S., Monterosso, J., Rodriguez, P., Simon, S. L., et al. (2005). Brain Activity in Cigarette Smokers Performing a Working Memory Task: Effect of Smoking Abstinence. *BIOL PSYCHIATRY*, 143–150.
  121. Yuan K., Qin W., Liu Y., Tian J. (2011a), Internet addiction Neuroimaging findings, *Communicative & Integrative Biology* 4:6, 637-639.
  122. Yücel M, Zalesky A, Takagi MJ, Bora E, Fornito A, Ditchfield M, Egan GF, Pantelis C, Lubman DI. White-matter abnormalities in adolescents with long-term inhalant and cannabis use: a diffusion magnetic resonance imaging study. *J Psychiatry Neurosci*. 2010 Nov;35(6):409-12.
  123. Zhou Y, Lin F-C, Du Y-S et al. (2011), Gray matter abnormalities in Internet addiction: A voxel-based morphometry study, *European Journal of Radiology* 79:92–95.
  124. Zhou, F. C., & Bledsoe, S. (1996). Methamphetamine causes rapid varicosity, perforation and definitive degeneration of serotonin fibers: an immunocytochemical study of serotonin transporter. *Neuroscience-Net*, 1–17.