

2.1.5 Alterazioni cerebrali correlate al consumo di cannabis negli adulti

Giada Zoccatelli¹, Franco Alessandrini¹, Giovanni Serpelloni²

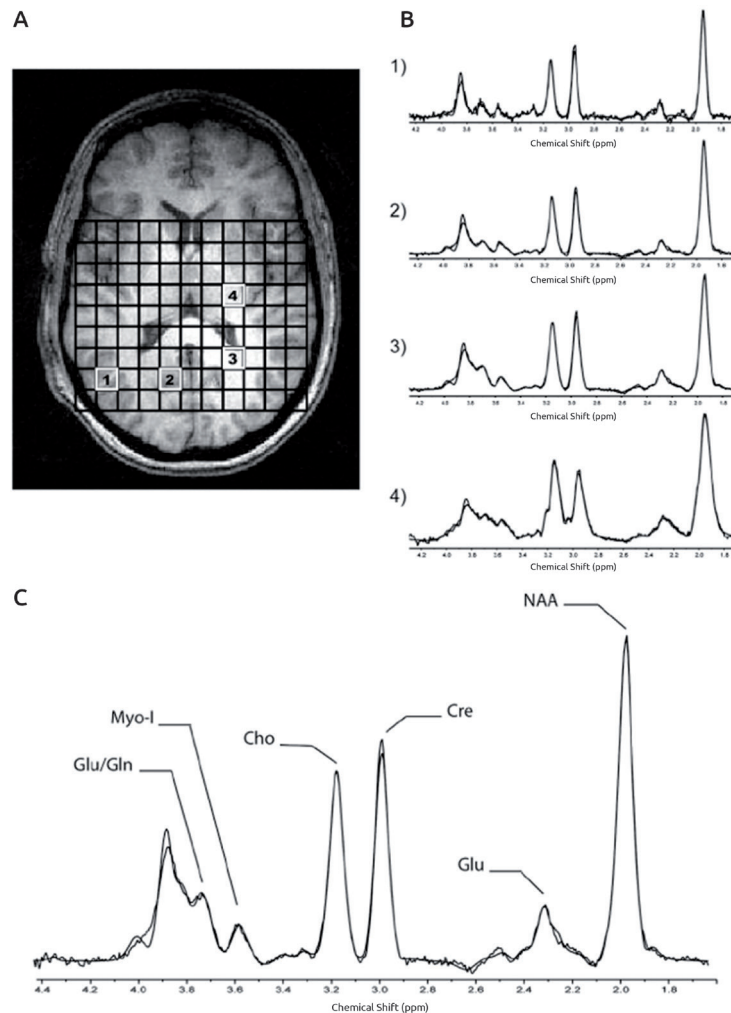
¹ Servizio di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

² Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri

Numerosi studi di neuroimmagine hanno dimostrato come l'assunzione di marijuana sia associata ad alterazioni della capacità cognitiva ed affettiva. La sostanza agisce a livello del metabolismo cerebrale con cambiamenti sia funzionali che strutturali del tessuto nervoso. Un recente studio americano (Silveri M., 2011) ha voluto investigare l'effetto della cannabis sui principali metaboliti cerebrali applicando la tecnica di Spettroscopia protonica con Risonanza Magnetica (H1-MRS) per confrontare i livelli metabolici in 15 giovani con diagnosi di dipendenza da cannabis (età media = 21.2 ± 3.4) e 11 giovani controlli sani non consumatori (età media = 25 ± 4.8). Le immagini di spettroscopia sono state acquisite con una RM a campo magnetico ultra-alto (4.0 Tesla) utilizzando particolari sequenze bidimensionali (2D J-resolved) che hanno permesso di quantificare nell'intera superficie i metaboliti a livello dei gangli basali e nel talamo, nel lobo temporo-parietale e occipitale della sostanza grigia e bianca cerebrale. Questo metodo di indagine ha permesso di ottenere spettri di alta qualità ed analisi di regressione per esaminare la concentrazione dei metaboliti relativi alla zona di campionamento (Figura 1). Dai risultati è emerso un alterato rapporto di concentrazione di mio-inositolo (mI) su creatina (Cr) nel gruppo di ragazzi consumatori di cannabis mentre nel gruppo di controllo il rapporto mI/Cr risulta aumentato nella sostanza bianca rispetto alla grigia. Le analisi di correlazione tra dati di MRS e i dati comportamentali hanno mostrato delle relazioni significative tra concentrazione di mI/Cr nella sostanza bianca, impulsività auto-riferita e disturbi dell'umore. Questi risultati preliminari suggeriscono che il mio-inositolo e la distribuzione di questo metabolita a livello gliale è alterata dall'uso di cannabis e, in particolare nei giovani maschi, è associata a sintomi comportamentali e affettivi spesso auto-riferiti dai consumatori.

Alterazioni metaboliche in consumatori di cannabis: evidenze dalla Spettroscopia protonica con Risonanza Magnetica

Figura 1 - A-C. A) Rappresentazione di una sezione assiale del cervello mediante sequenza MRI pesata in T1 e sovrapposta griglia di spettroscopia per l'analisi dei metaboliti cerebrali. B) Grafici corrispondenti agli spettri misurati nella materia grigia parieto-occipitale (B-1, B-2, B-3) e nella materia grigia dello striato (B-4). C) Rappresentazione spettroscopica dei principali metaboliti, mediante software di analisi LCMoel. Abbreviazioni: Glu, Glutammato; Gln, Glutamina; Myo-I, mio-inositolo; Cho, Colina; Cre, Creatina; NAA, N-acetil-aspartato. Fonte: Silveri M. et al., 2011.

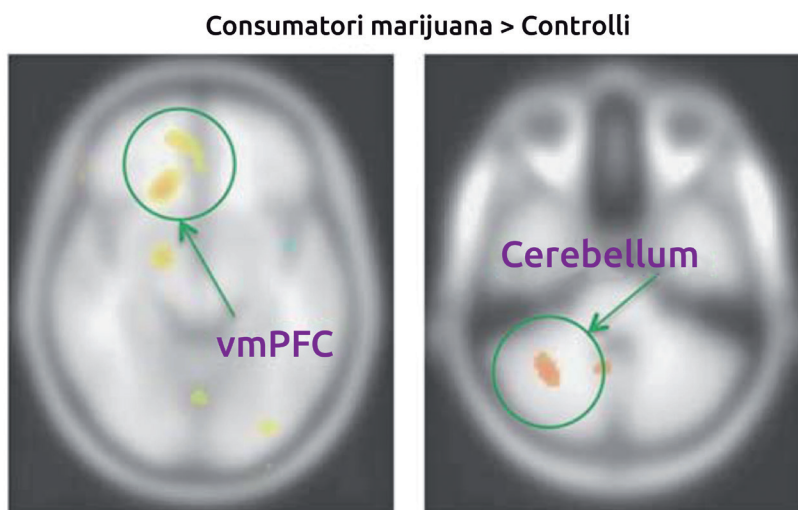


Gli effetti della marijuana sul cervello: uno studio con fMRI misura l'attività neurale durante un compito di decisione monetaria

La marijuana agisce legandosi a specifici recettori cannabinoidi che si trovano in numerose regioni del cervello, compresi quelli coinvolti nel meccanismo cerebrale di ricompensa e nel processo decisionale. Tuttavia, non è ancora chiaro l'effetto a lungo termine della cannabis sul meccanismo di ricompensa cerebrale, un processo alla base delle capacità decisionali dell'uomo. Nel presente studio, utilizzando una metodica PET [¹⁵O], gli studiosi hanno misurato l'attività cerebrale di consumatori cronici di marijuana, astinenti dalla sostanza da circa 24 ore prima della scansione PET, confrontati poi con un gruppo di controllo di non consumatori (Vaidya et al., 2011). Tutti i partecipanti hanno eseguito un compito di decisione monetaria, lo Iowa Gambling Task (IGT), solitamente utilizzato perché in grado di attivare la corteccia prefrontale ventromediale (vmPFC), una regione del cervello fortemente coinvolta nei processi decisionali. Durante l'esame PET, i partecipanti hanno eseguito una versione standard e una variante del compito IGT, oltre che un compito di controllo. Il gruppo di soggetti dipendenti dalla marijuana non ha mostrato prestazioni comportamen-

tali diverse da quelle del gruppo di controllo nella versione standard del compito IGT, ma significativamente peggiori rispetto ai controlli nella variante del test. Da un punto di vista metabolico, entrambi i gruppi hanno mostrato un aumento del flusso ematico cerebrale regionale (rCBF) nella vmPFC in entrambe le versioni dell'IGT (Figura 2), rispetto al compito di controllo. Nei due gruppi di confronto, i soggetti dipendenti dalla marijuana hanno mostrato un rCBF significativamente maggiore rispetto ai controlli, nella vmPFC durante il compito IGT nella versione standard, e una maggiore attività cerebellare in entrambe le versioni dell'IGT. Inoltre, la durata d'uso della sostanza, ma non l'età di primo uso, è associata ad una maggiore attività neuronale nella vmPFC. Lo studio dimostra come i soggetti con dipendenza cronica dalla marijuana quando eseguono un compito di ricompensa come il test IGT, mostrano una maggiore attivazione dei circuiti neurali coinvolti nel processo decisionale, di elaborazione della ricompensa (vmPFC) e di apprendimento probabilistico (cervelletto). Questo significa che per prendere delle decisioni e/o fare delle scelte vengono richieste maggiori risorse cerebrali con un maggiore sforzo cognitivo.

Figura 2 - Aree di diversa attivazione neuronale in consumatori cronici di marijuana e soggetti di controllo, durante l'esecuzione di un compito di decisione monetaria. I soggetti che consumano marijuana mostrano una maggiore attivazione della corteccia prefrontale ventromediale (vmPFC) e nell'emisfero cerebellare destro (freccie in verde) rispetto ai soggetti non consumatori. Fonte: Vaidya et al., 2011.



Santos M.R. e collaboratori (Santos M.R. et al., 2010) hanno condotto una revisione sistematica della letteratura per valutare gli effetti specifici della cannabis sulla struttura e sul funzionamento cerebrale. La loro ricerca si è focalizzata sugli studi che hanno valutato i cambiamenti cognitivi associati all'uso acuto e cronico della sostanza, pubblicati fino al gennaio 2009. Lo studio è stato condotto utilizzando servizi d'indicizzazione come Medline, EMBASE, LILACS e PsycLIT attraverso parole chiave come: cannabis, marijuana, delta-9-tetraidrocannabinolo, THC, cannabidiolo, CBD, neuroimaging, brain imaging, tomografia computerizzata o TAC, risonanza magnetica o MRI, tomografia a emissione di singolo fotone o SPECT, risonanza magnetica funzionale o fMRI, tomografia ad emissione di positroni o PET, risonanza magnetica del tensore di diffusione o DTI-MRI, risonanza magnetica spettroscopica o MRS. Sono stati considerati 66 studi, di cui 41 hanno soddisfatto i criteri di inclusione. Di questi, 33 studi hanno utilizzato tecniche di imaging funzionale (SPECT / PET

Una recente
revisione della
letteratura
evidenzia gli effetti
della cannabis
sulla funzione e
struttura cerebrale

/ fMRI) e 8 di imaging strutturale (RM volumetrica / DTI). L'elevato grado di eterogeneità tra gli studi ha precluso l'utilizzo di una meta-analisi. I risultati degli studi funzionali generalmente indicano che a riposo il flusso di sangue, globalmente e nella corteccia prefrontale, sono più bassi nei consumatori di cannabis rispetto ai controlli. I risultati degli studi di attivazione con un compito cognitivo non sono coerenti a causa dell'eterogeneità dei metodi utilizzati. Studi di somministrazione acuta di THC o marijuana, mostrano un aumento dell'attività neurale a riposo e dell'attivazione della corteccia cingolata e frontale anteriore durante compiti cognitivi. Gli studi di neuroimmagine funzionale suggeriscono una modulazione del metabolismo globale e prefrontale sia durante lo stato di riposo che dopo la somministrazione di THC o di sigarette di marijuana. Esiste inoltre una minima evidenza degli effetti della cannabis anche sulla struttura del cervello, quindi la sostanza va ad agire non solo sulla funzionalità delle cellule nervose ma anche sulla struttura e microstruttura del tessuto cerebrale. L'analisi dei risultati finora raccolti sugli effetti neurotossici della marijuana evidenziano quindi la presenza di alterazioni funzionali (modulazione dell'attività dei neuroni e variazioni del flusso sanguigno) come conseguenza della compromissione dei circuiti neurali, ma anche anomalie strutturali della sostanza grigia e bianca (Santos R.M. et al., 2010, Schubart C. D. et al., 2006).

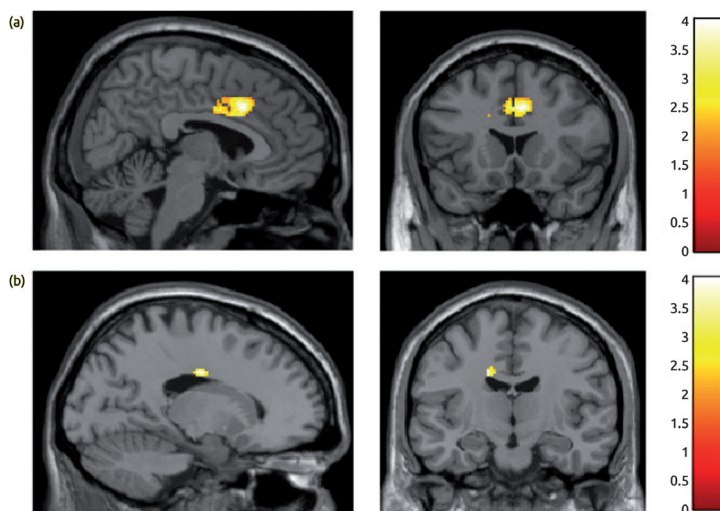
I fumatori di marijuana mostrano un'alterata risposta agli stimoli affettivi

Le indagini sugli effetti delle alterazioni cognitive indotte dalla marijuana sono state valutate mediante compiti che richiedono al soggetto una capacità di controllo esecutivo, la capacità d'inibizione e il processo decisionale. I cannabinoidi endogeni CB-1 regolano numerose risposte emotive, tra cui l'ansia, il controllo dell'umore e l'aggressività. Nonostante il coinvolgimento del sistema emotivo, poco si sa sulle risposte dei consumatori di cannabis agli stimoli affettivi. La corteccia cingolata anteriore e l'amigdala giocano un ruolo chiave nell'inibizione di comportamenti impulsivi e nella regolazione affettiva, e gli studi con PET e fMRI hanno dimostrato cambiamenti nelle suddette regioni in fumatori di marijuana. Le alterazioni di umore e di percezione spesso osservate nei fumatori di marijuana potrebbero derivare da un alterato sistema di risposta neurale, così come è stato rilevato in uno studio con fMRI (Gruber S.A., 2009) in 15 fumatori cronici di marijuana (MJ) rispetto a 15 soggetti non fumatori (NC), durante la visione di espressioni emotivamente diverse (volti di persone felici o impaurite) mediante tecnica di mascheramento. I volti presentavano una maschera in modo da non rendere consciamente evidente lo stato espressivo. Sebbene le analisi delle misure cliniche e demografiche non evidenzino differenze significative tra il gruppo di fumatori e il gruppo di controllo, i fumatori di marijuana hanno mostrato una diminuita attivazione neuronale sia nella corteccia cingolata anteriore; che a livello dell'amigdala, durante la visione di stimoli affettivi rispetto ai controlli. Questi ultimi al contrario, hanno mostrato un aumento relativo di attivazione nelle stesse regioni. I risultati indicano che i fumatori cronici di marijuana presentano un'alterata attivazione dei sistemi cerebrali frontali e delle strutture limbiche durante la visione di volti emotivamente espressivi. Le aree cerebrali frontali e limbiche sono caratterizzate da un'alta densità di recettori cannabinodi CB-1. Questi dati suggeriscono differenze di elaborazione affettiva nei fumatori cronici di marijuana rispetto ai non fumatori, anche quando gli stimoli sono presentati sotto il livello di elaborazione cosciente, e pongono l'accento sulla probabilità che i fumatori di marijuana elaborino le informazioni emotive in modo diverso da quello dei non fumatori. Tale fenomeno può portare a conseguenze negative per la capacità di elaborazione dell'informazione emozionale nei soggetti consumatori di cannabis.

Tabella 1 - Regioni cerebrali identificate durante la visione di espressioni piacevoli nella condizione NC>MJ e MJ>NC. Fonte: Gruber et al., 2009.

	Aree cerebrali	Coordinate di Talairach			k	t	z
		x	y	z			
NC > MJ Cingolato	Lobo frontale destro, giro cingolato, giro frontale medio, Area di Brodmann 32	4	26	36	30	2.12	2.02
Amigdala	Lobo limbico sinistro, amigdala, uncus, area di Brodmann 34	-18	-2	-20	58	2.51	2.36
	Lobo limbico destro, uncus	26	2	-20	24	2.64	2.47
MJ > NC Cingolato	Lobo limbico destro, giro cingolato, lobo frontale, sub-girale	20	-10	42	43	3.62	3.42
	Lobo limbico destro, giro cingolato, Area di Brodmann 31, lobo frontale, sub-girale, lobo parietale, precuneo	20	-40	30	44	3.46	3.12

Figura 3 - Immagini di RM dell'encefalo nel piano sagittale e coronale. L'area in giallo corrisponde all'attivazione della corteccia cingolata durante la visione di stimoli piacevoli (facce sorridenti) in a) soggetti sani e b) consumatori di marijuana. Si noti la diminuita attivazione della corteccia cingolata in questi ultimi. Fonte: Gruber S.A. et al., 2009.



E' stata usata la risonanza magnetica funzionale (fMRI) per misurare l'attività cerebrale durante l'anticipazione della ricompensa in un compito ricompensa monetaria. I partecipanti allo studio sono stati suddivisi in 2 gruppi; 14 consumatori di cannabis (13 maschi), 14 fumatori (11 maschi) e 13 soggetti di controllo (11 maschi) sono stati confrontati in uno studio a lungo termine con controlli sani (Van Hell H. et al., 2010). Una settimana prima della scansione RM, ai partecipanti è stato chiesto di non assumere alcol e cannabis. Il fumo di sigaretta è stato concesso, ad esclusione delle 48 ore antecedenti l'esame RM. Sono stati raccolti campioni del sangue e delle urine per escludere il consumo di cannabis, metadone, oppiacei, cocaina, amfetamine, benzodiazepine, barbiturici e alcol, pena l'esclu-

L'uso cronico di cannabis provoca una risposta alterata nel cervello a stimoli gratificanti

sione dallo studio. Tutti i partecipanti hanno eseguito un compito di guadagno monetario (Monetary Incentive Delay task o MID) durante la scansione con fMRI. Il compito prevede di rispondere a uno stimolo (target) preceduto da uno stimolo di anticipazione (cue). A ciascuna risposta corrisponde uno stimolo di feedback che indica un guadagno o una perdita (Figura 4). L'analisi del segnale BOLD dopo esame fMRI mostra nei consumatori di cannabis una ridotta attività cerebrale durante l'anticipazione della ricompensa, nel nucleo accumbens, rispetto ai controlli non fumatori ma non rispetto ai controlli fumatori di nicotina. I consumatori di cannabis hanno inoltre mostrato una ridotta attività cerebrale durante l'anticipazione alla ricompensa nel nucleo caudato, sia rispetto ai non fumatori sia rispetto ai controlli fumatori. Questi dati suggeriscono come la nicotina possa essere responsabile di alterazioni nell'attività neurale, in particolare di una ridotta attività cerebrale, nel nucleo accumbens in previsione di una ricompensa, mentre le alterazioni riscontrate nel nucleo caudato sono associate con il consumo di cannabis. I nostri risultati dimostrano che l'uso cronico di cannabis e nicotina può provocare una risposta alterata nel cervello a stimoli gratificanti. Gli autori suggeriscono la necessità di compiere studi longitudinali prima del consumo di cannabis, in modo da poter escludere l'influenza di altre variabili (ad esempio, le caratteristiche preesistenti del soggetto) e scoprire se le differenze nel sistema di ricompensa dei soggetti tossicodipendenti siano una causa o una conseguenza dell'uso di sostanze e se siano o meno coinvolti altri fattori. I consumatori di cannabis mostrano delle alterazioni nel sistema cerebrale della ricompensa, del controllo motorio e cognitivo del comportamento che comprendono il nucleo caudato, il putamen, il talamo, il giro frontale superiore e inferiore, il giro paraippocampale (Figura 5). Questa ricerca rappresenta il primo studio che mostra qual è l'effetto dell'uso cronico di cannabis sul sistema di ricompensa dell'uomo, con importanti ripercussioni per malattie come la dipendenza, la depressione e la schizofrenia.

Figura 4 - Rappresentazione schematica del compito MID Fonte: Van Hell H. et al., 2010.

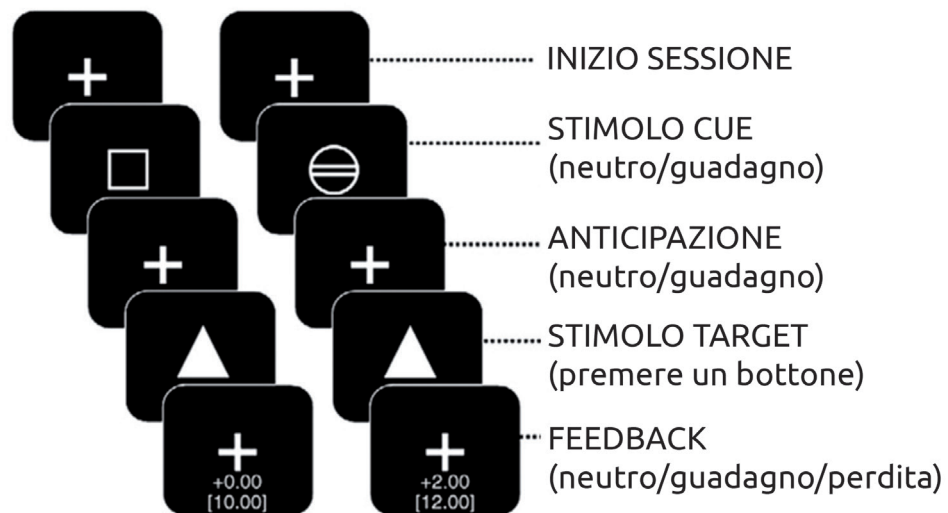
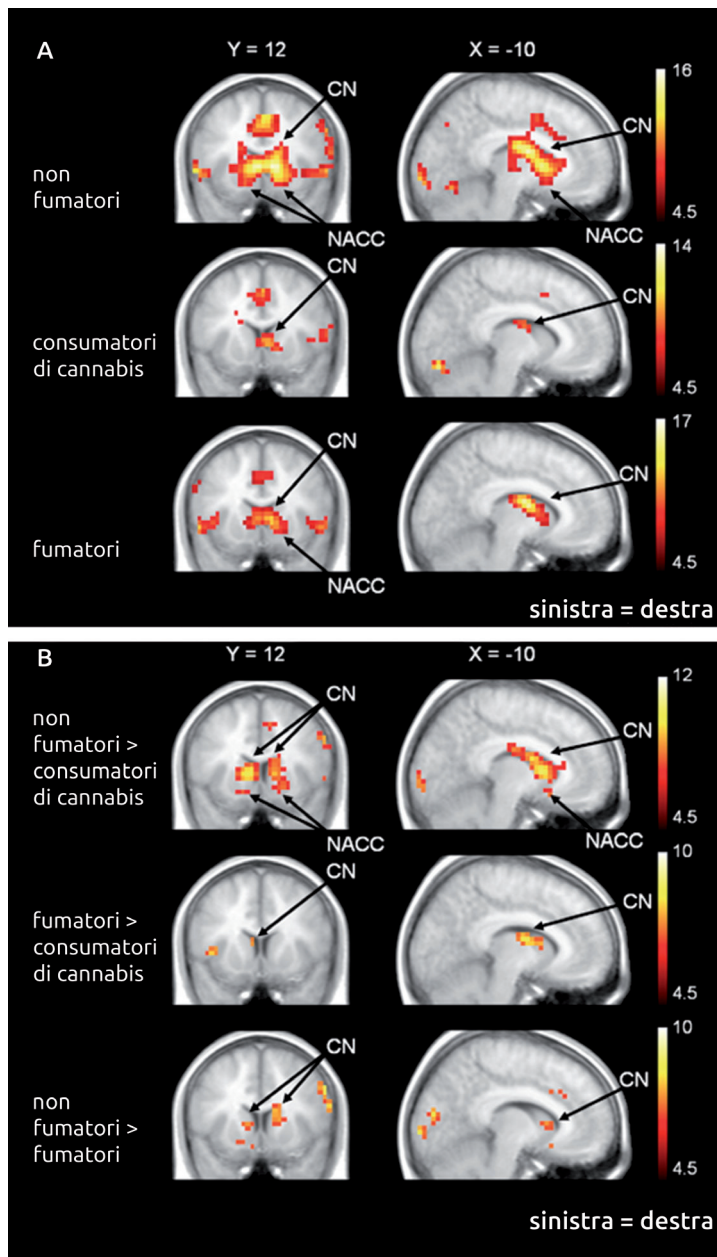


Figura 5 - Mappa di attivazione di gruppo durante il compito di gratificazione (soglia statistica $p < 0.05$ corretta per confronti multipli). A) Non consumatori, consumatori di cannabis e fumatori di nicotina. B) Non consumatori versus consumatori di cannabis, fumatori versus consumatori di cannabis, e non consumatori versus fumatori. CN= nucleo caudato nucleus, NACC=nucleo accumbens. Fonte: Van Hell et al., 2009.

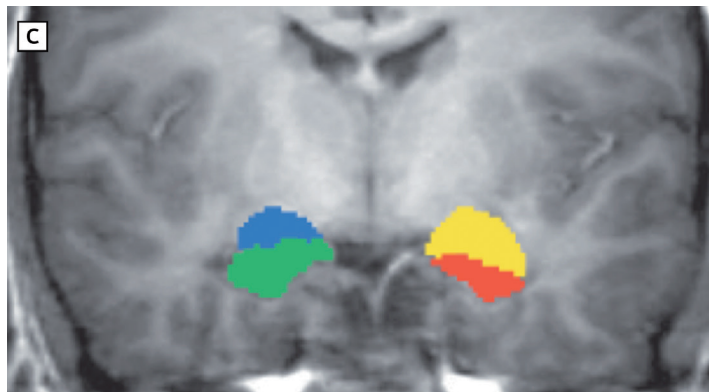


Gli studi longitudinali o sugli effetti a lungo termine dell'uso di cannabis non sono molti. Yucel e collaboratori (2008) hanno voluto verificare se l'uso prolungato e frequente di cannabis fosse associato ad anomalie anatomiche in due particolari regioni del cervello ricche di recettori cannabinoidi, l'ippocampo e l'amigdala (Figura 6). Il disegno "cross-sectional" dello studio ha permesso, utilizzando una risonanza magnetica ad alto campo (3.0 Tesla), di fare un'analisi dettagliata della struttura anatomica di queste due regioni sottocorticali. I partecipanti, 15 soggetti maschi (età media = 39,8 anni) forti consumatori di cannabis (più di 5 assunzioni al giorno) da lungo tempo (almeno 10 anni di utilizzo, età media di uso regolare della sostanza = 19,7 anni) sono stati sottoposti a RM presso l'unità ospedaliera di

L'assunzione cronica e prolungata di cannabis è associata ad anomalie di due importanti zone del cervello: l'amigdala e l'ippocampo

ricerca. Il gruppo di soggetti non doveva avere storia di poliassunzione da altre sostanze o malattie neurologiche / disturbo mentale e sono stati confrontati con 16 soggetti di controllo di pari età (età media 36,4 anni). I dati di RM sono stati utilizzati per ottenere misure volumetriche dell'ippocampo e dell'amigdala combinate con le misure tossicologiche del consumo di cannabis. Sono stati misurati anche la presenza di eventuali sintomi psicotici sottosoglia e la capacità di apprendimento. I consumatori abituali di cannabis mostrano una riduzione bilaterale del volume ippocampale e dell'amigdala (valore statistico $p < 0,001$), con una relativa e significativa ($p < 0,02$) maggiore riduzione dell'ippocampo (12% vs 7,1%). Le analisi di correlazione mostrano come il volume dell'ippocampo sinistro sia inversamente associato con l'esposizione cumulativa alla cannabis durante i precedenti dieci anni ($P = 0,01$) e la presenza di sintomi psicotici positivi sottosoglia ($P < 0,001$). La presenza di sintomi psicotici positivi sono inoltre associati all'esposizione cumulativa alla sostanza ($p = 0,048$). Nonostante i consumatori di cannabis mostrino una performance peggiore dei controlli nell'esecuzione di compiti di apprendimento verbale ($p < 0,001$), non c'è correlazione tra punteggio al test e il volume regionale del cervello in entrambi i gruppi. Questi risultati forniscono nuove prove sulle anomalie cerebrali collegate al consumo a lungo termine di cannabis in strutture come l'ippocampo e l'amigdala e confermano risultati simili ottenuti nella sperimentazione animale. Questi risultati dimostrano che l'uso quotidiano e pesante di cannabis, per lunghi periodi di tempo, può esercitare effetti negativi sul tessuto cerebrale e creare problemi alla salute mentale dell'individuo.

Figura 6 - L'amigdala e l'ippocampo sono state tracciate secondo il piano coronale dell'encefalo. Le misure volumetriche interessano l'amigdala destra (in blu) e l'amigdala sinistra (in giallo), l'ippocampo destro (in verde) e sinistro (in rosso). Fonte: Yucel M. et al., 2008.



Alterazioni funzionali anche permanenti in individui che fanno uso di cannabis, specie tra gli adolescenti

La cannabis rimane la droga illegale più diffusa negli Stati Uniti. Per questo motivo Chang e collaboratori (2007) hanno fornito una revisione della letteratura disponibile su studi di neuroimaging del cervello in consumatori di cannabis. Da questa revisione emerge che nella maggior parte degli studi che hanno esaminato gli effetti acuti del THC (principio attivo della cannabis), è stata utilizzata la tecnica PET. Gli studi PET hanno dimostrato che somministrazioni di THC hanno come effetto cerebrale una maggiore attivazione delle regioni frontali, paralimbiche e del cervelletto. L'aumentata attivazione corrisponde ad un aumento del metabolismo cerebrale ampiamente correlato con gli effetti del farmaco sul piano comportamentale. Nonostante alcuni studi riportino risultati ambigui circa gli effetti neurotossici del consumo cronico di cannabis, esistono evidenze scientifiche dei cambiamenti strutturali sul cervello, sull'ossigenazione del sangue (con tecnica fMRI) i consumatori

cronici mostrano alterazioni del segnale BOLD) con effetti ascrivibili a fenomeni di neuroadattamento, in regioni cerebrali coinvolte nell'elaborazione di funzioni cognitive superiori. Non è ancora certo se e come questi cambiamenti micro e macro strutturali siano permanenti e/o reversibili con l'astinenza dalla sostanza. La preoccupante prevalenza d'uso di cannabis tra gli individui in età adolescenziale, rende necessaria una campagna di ricerca e prevenzione in grado di dimostrare gli effetti negativi della sostanza su un cervello ancora in via di sviluppo. Una strategica campagna di prevenzione sul consumo di droga dovrebbe quindi considerare progetti di studio longitudinali, che possono portare alla dimostrazione scientifica di alterazioni funzionali cerebrali anche permanenti in individui che fanno uso di cannabis, specialmente se il consumo della sostanza inizia durante l'adolescenza.

Si sta diffondendo un forte interesse scientifico sulla permanenza dei deficit di attenzione e di memoria descritti in soggetti forti consumatori di marijuana. Alcuni ricercatori si sono chiesti se tali effetti potessero essere reversibili dopo un'astinenza prolungata dalla sostanza. In particolare, non è chiaro se la reversibilità dei deficit cognitivi possa essere considerata un indice di mancata alterazione della droga sul funzionamento dei circuiti cerebrali oppure se, nonostante tali alterazioni, il cervello sia in grado di adattarsi ai cambiamenti indotti dalla sostanza. In uno di questi studi è stata misurata la variazione del segnale BOLD (stato di ossigenazione del sangue) mediante l'utilizzo di una Risonanza Magnetica funzionale (fMRI) in 24 consumatori cronici di marijuana (12 astinenti e 12 consumatori attivi) confrontati per età, sesso ed educazione e 19 soggetti di controllo. I partecipanti dovevano eseguire durante la scansione RM una serie di compiti di visuo-attentivi suddivisi per livelli di difficoltà. L'esame prevedeva inoltre la somministrazione di test neuropsicologici per la valutazione delle funzioni cognitive. I due sottogruppi di soggetti consumatori di cannabis (astinenti e consumatori attivi) non mostravano differenze nel modo di utilizzo della sostanza (frequenza, durata e età di primo utilizzo, consumo medio totale > 2000 assunzioni) o di esposizione totale stimata di Δ -9-tetraidrocannabinolo (THC) (media 168 ± 45 vs 244 ± 135 grammi). Nonostante le simili prestazioni ai test cognitivi e al compito visuo-attentivo rispetto ai soggetti di controllo, i consumatori di marijuana sia astinenti che attivi hanno mostrato una diminuita attivazione della corteccia prefrontale destra, della corteccia parietale dorsale e media e del cervelletto mediale, ma una maggiore attivazione in diverse regioni frontali, parietali e occipitali durante l'esecuzione del compito visuo-attentivo (Figura 7; soglia statistica pari a $P \leq 0,001$). Tuttavia, il segnale BOLD rilevato nella corteccia frontale destra e cerebellare mediale si normalizzava quando correlato alla durata dell'astinenza nel sottogruppo di consumatori. I consumatori attivi di marijuana, con test delle urine positivo per il THC, hanno invece mostrato una maggiore e più ampia attivazione delle regioni cerebrali frontali e del cervelletto mediale rispetto agli astinenti, suggerendo un maggiore utilizzo di circuiti neurali di riserva (effetto neuro adattativo). Tra le variabili considerate dallo studio, una precoce età di primo utilizzo della sostanza e una maggiore esposizione cumulativa al THC, si sono dimostrate correlate a segnali funzionali (BOLD) ridotti nella corteccia prefrontale mediale destra e nel cervelletto. Proprio questo pattern alterato di attivazione funzionale, in particolare delle aree coinvolte nel processo attentivo, e l'ipoattivazione del cervelletto suggerisce processi neuro adattativi o addirittura alterati processi di sviluppo cerebrale nei consumatori cronici di marijuana (Figura 8). Questi cambiamenti potrebbero essere legati a fenomeni di alterazione indotti dalla marijuana stessa a livello del volume/flusso ematico cerebrale o dei recettori cannabinoidi (CB1). La maggior attivazione neurale registrata nei consumatori attivi, rispetto ai soggetti

Neuroadattamento
in chi fa uso
di marijuana:
riorganizzazione
del circuito
visuo-attentivo
e ipoattività del
cervelletto

astinenti, dimostra la presenza di uno stato neuro adattativo cerebrale durante il consumo attivo di marijuana. Le conclusioni della ricerca suggeriscono come le modifiche funzionali indotte dalla sostanza possano essere reversibili dopo un periodo prolungato di astinenza dal consumo della sostanza.

Figura 7 - Mappe funzionali di confronto statistico parametrico delle variazioni del segnale BOLD in soggetti astinenti dalla marijuana (THC-), in consumatori attivi (THC+) e in non consumatori. Le aree in arancione mostrano il circuito neurale attentivo e l'effetto del carico attentivo. Abbreviazioni: DLPFC: corteccia prefrontale dorsolaterale; IFG: giro frontale inferiore; MFG: giro frontale medio; SFG: giro frontale superiore; PPC: corteccia parietale posteriore; DMPL: lobulo parietale dorsomediale; MT/V5: area di riconoscimento del movimento. Fonte: Chang L. et al., 2006.

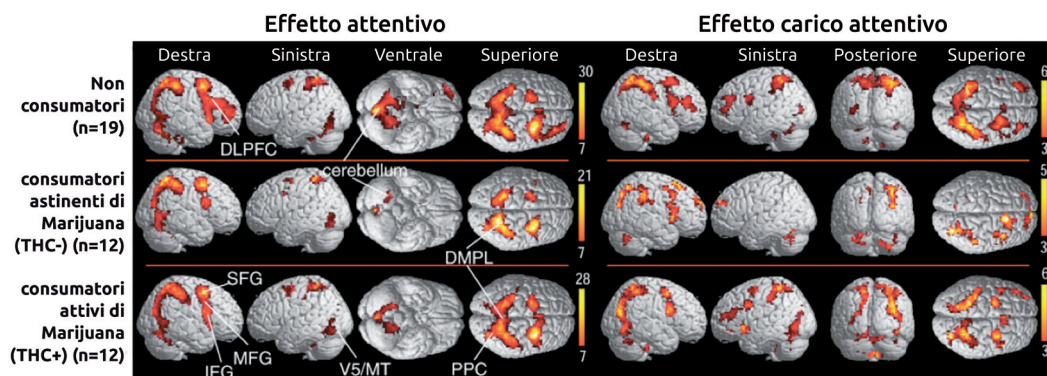
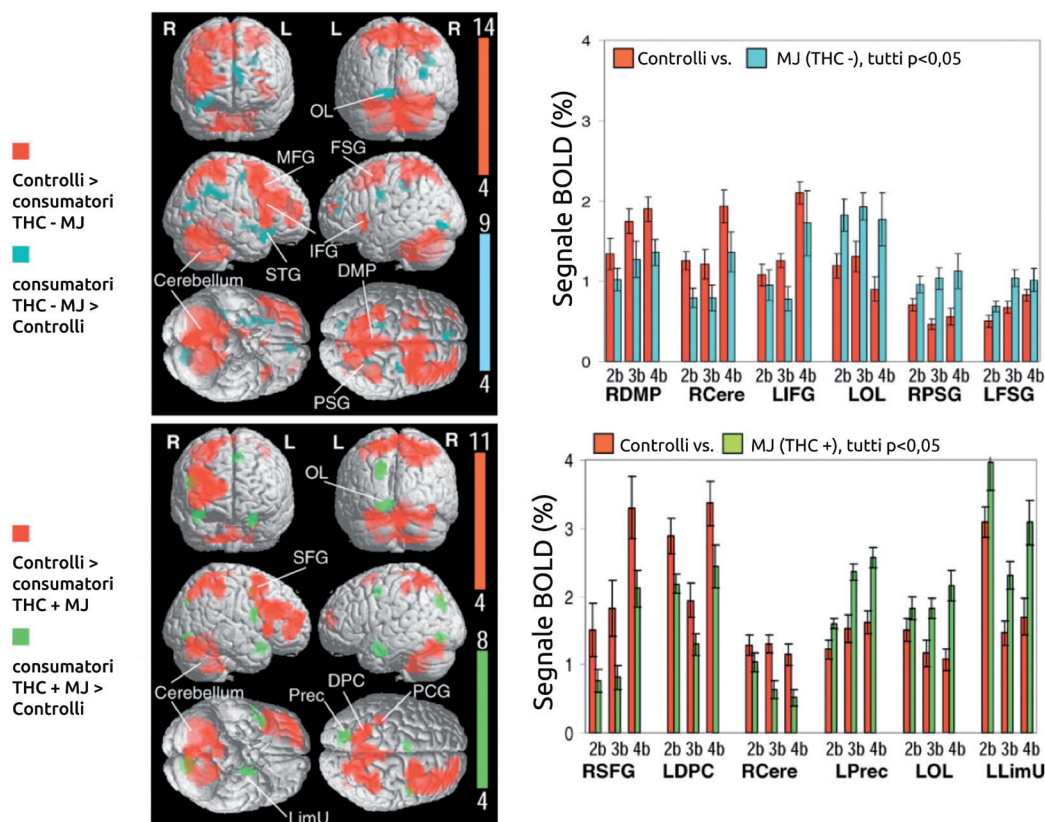


Figura 8 - A sinistra: ricostruzione tridimensionale delle mappe di attivazione funzionale del circuito attentivo nel confronto tra gruppi (P-corretto < 0.005, dimensione dei cluster: 25 voxels; livello del valore T > 4.72; P-non corretto < 0.0001 all'interno dei cluster significativi). Entrambi i gruppi che hanno utilizzato marijuana mostrano una riduzione funzionale del normale circuito attentivo, specialmente nelle regioni parieto-dorsali, nella corteccia prefrontale dorsolaterale e inferiore destra e nel cervelletto medialmente (in rosso). Inoltre, i consumatori di marijuana (sia attivi, sia astinenti) rispetto ai non consumatori, mostrano l'attivazione di piccole aree al di fuori della comune rete attentiva (aree in blu per gli astinenti e aree in verde per i consumatori attivi). A destra: i grafici a barre mostrano le misure delle regioni d'interesse (ROI) come variazione di segnale BOLD (in percentuale) dove esiste una differenza significativa di gruppo (P < 0.05) per l'effetto attentivo. In ciascun grafico, i primi 3 gruppi di barre mostrano le regioni dove i consumatori di marijuana (MJ) (barre blu o verdi) mostrano una minor attivazione rispetto ai controlli (barre rosse), mentre gli ultimi 3 gruppi di barre mostrano dove i soggetti MJ mostrano una maggiore attivazione dei controlli. Abbreviazioni: R = destra; L = sinistra; MFG: giro frontale medio; IFG: giro frontale inferiore; Cere: cervelletto (declive posteriore); PCG: giro post-centrale; SFG: giro frontale superiore; OL: giro occipitale linguale; PSG: subgiro parietale; DMP: giro parietale dorso mediale; Prec: precuneo; DPC: corteccia parietale dorsale; LimU: uncus limbico; FSG: subgiro frontale; STG: giro temporale superiore. Fonte: Chang L. et al., 2006.

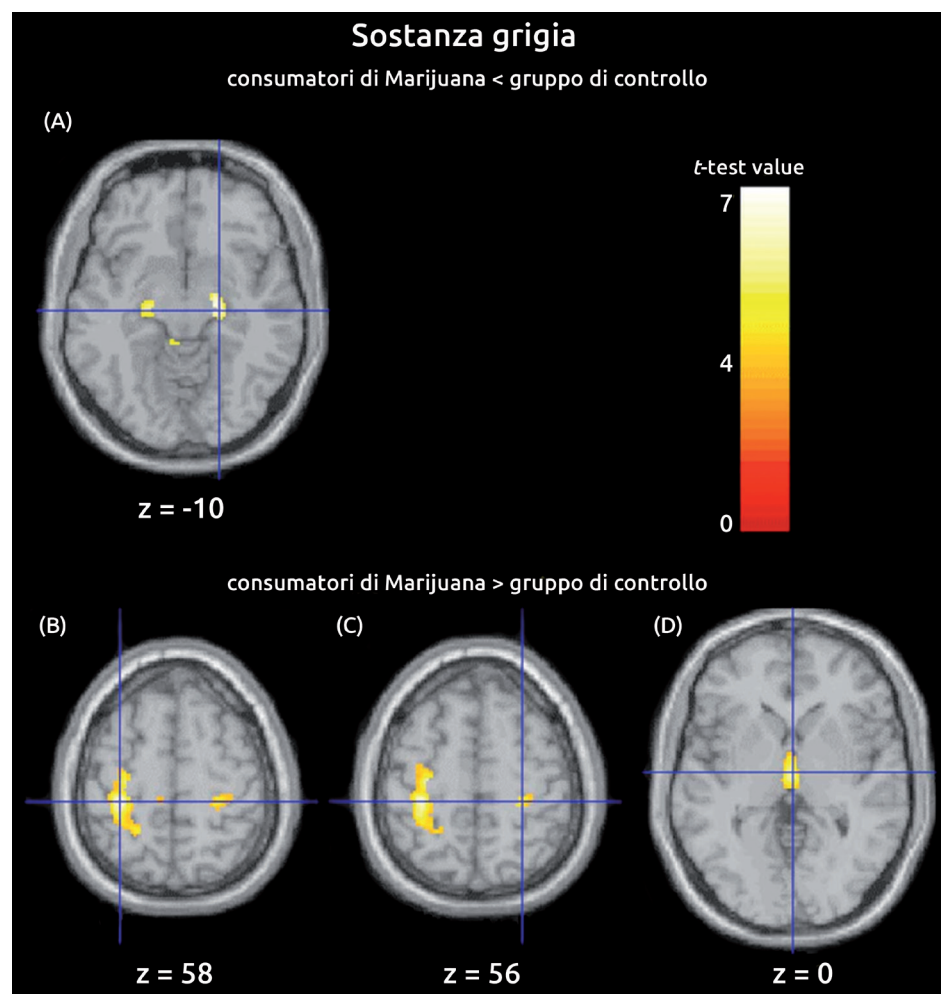


Diversi studi di neuroimaging si sono occupati dell'analisi morfologica della struttura cerebrale al fine di rilevare eventuali alterazioni anatomiche nei consumatori della sostanza. Una tecnica di RM che permette la misurazione della struttura cerebrale è nota come Voxel-Based Morphometry (VBM) ed è stata spesso utilizzata per confrontare pattern cerebrali differenti. In uno studio americano (Matochik J.A. et al., 2005) utilizzando tale metodica è stata riscontrata un'alterata composizione del tessuto cerebrale in consumatori cronici di

Alterazioni del tessuto cerebrale in soggetti che fanno uso di cannabis: uno studio morfometrico

marijuana. Il gruppo di consumatori era costituito da 11 soggetti, la cui volumetria cerebrale è stata confrontata con un gruppo di 6 soggetti non consumatori. I partecipanti allo studio erano tutti maschi. Dopo la scansione RM sono state ottenute mappe morfometriche della struttura cerebrale di ciascun soggetto e applicati confronti statistici tra i due gruppi, al fine di determinare eventuali differenze nella distribuzione e densità di sostanza grigia e bianca nel tessuto cerebrale. Le analisi hanno mostrato che rispetto ai non consumatori, i consumatori di marijuana hanno una minor densità di sostanza grigia (in un cluster di voxel) nel giro paraippocampale destro (significatività statistica pari a $p < 0,0001$), e una maggiore densità in prossimità del giro precentrale e del talamo destro bilateralmente ($P < 0,04$). I consumatori di marijuana hanno mostrato inoltre una ridotta densità di materia bianca nel lobo parietale sinistro ($p = 0,03$), e una maggiore densità della struttura paraippocampale e del giro fusiforme sinistro rispetto ai non consumatori ($P < 0,002$). La maggior quantità di marijuana consumata (in anni) è risultata inoltre la variabile maggiormente correlata con una maggiore densità di sostanza bianca nel giro precentrale sinistro ($P = 0,045$). I risultati dello studio rappresentano prove aggiuntive delle differenze strutturali presenti nel cervello di consumatori cronici di marijuana, e individua le regioni coinvolte nelle alterazioni suggerendo la necessità di ulteriori indagini mirate ad individuare gli effetti della marijuana nel cervello.

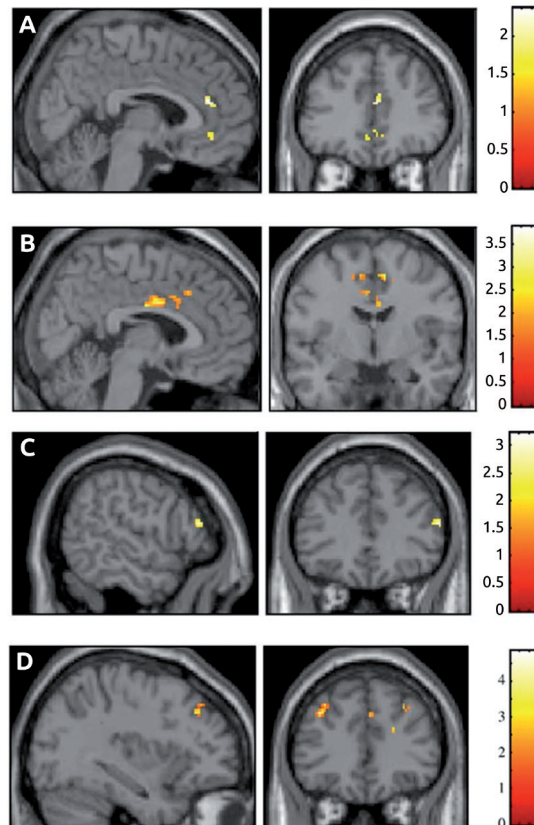
Figura 9 - Mappe di attivazione funzionale secondo il piano trasversale. Clusters (A): giro paraippocampale, (B) e (C): giro precentrale, (D): talamo. Le immagini seguono l'orientamento neurologico (il lato sinistro corrisponde al lato destro). Soglia statistica stimata con $P < 0.001$. La barra a destra su scala colorimetrica indica il valore di t-test. Fonte: Matochick J.A. et al., 2005.



In uno studio pilota di Gruber S.A. et al.,(2005), è stata investigata la capacità di elaborazione dei processi inibitori in fumatori di marijuana mediante utilizzo delle neuroimmagini. Le indagini neuropsicologiche sui tossicodipendenti hanno finora riportato deficit delle attività neurali mediate, in particolare, dal sistema esecutivo frontale, incluse le funzioni associate con l'inibizione del comportamento e il processo decisionale. Le funzioni cognitive di ordine superiore e le componenti esecutive coinvolte nella capacità di elaborazione decisionale (decision making) includono l'attenzione selettiva e la memorizzazione a breve termine delle informazioni, l'inibizione della risposta a informazioni irrilevanti, la capacità di risposta alle informazioni pertinenti, l'auto-monitoraggio delle prestazioni, e l'adattamento del comportamento in base al cambiamento delle contingenze interne ed esterne, al fine di raggiungere l'obiettivo preposto. Grazie agli studi neuropsicologici è noto il ruolo dei sistemi cerebrali frontali nell'elaborazione della capacità decisionale. Evidenze scientifiche hanno dimostrato disfunzioni del sistema esecutivo e cambiamenti strutturali del cervello in soggetti che fanno uso di droghe, è possibile quindi ipotizzare deficit decisionali in tali individui. Nello studio pilota di Gruber sono state somministrate due tecniche di RM, la fMRI e l'imaging del tensore di diffusione (DTI) in fumatori cronici di cannabis e soggetti di controllo. Durante la scansione i soggetti hanno eseguito una variante del compito di Stroop, un test solitamente utilizzato per misurare la capacità inibitoria ad una risposta irrilevante. I fumatori di marijuana hanno mostrato una ridotta attivazione del giro cingolato in punti focali della regione anteriore e una iperattivazione della corteccia cingolata mediale rispetto ai controlli, nonostante entrambi i gruppi siano stati in grado di eseguire normalmente il compito richiesto. Il gruppo di controllo ha inoltre dimostrato durante la condizione di interferenza dello stimolo, un aumento dell'attività cerebrale all'interno della corteccia prefrontale dorsolaterale destra (DLPFC), mentre i fumatori di marijuana hanno dimostrato una più diffusa e bilaterale attivazione della DLPFC (Figura 10). Allo stesso modo, anche se entrambi i gruppi hanno svolto bene il compito, i fumatori di marijuana hanno commesso più errori rispetto ai controlli durante la condizione di interferenza (richiesta di inibizione della risposta), che si sono dimostrati associati all'attivazione di differenti regioni cerebrali rispetto ai soggetti di controllo. Dai risultati dello studio possiamo dedurre che i fumatori di marijuana dimostrano un diverso pattern di risposta funzionale cerebrale e commettono più errori durante la condizione di interferenza nel compito di Stroop rispetto ai controlli, nonostante simili prestazioni al test. Inoltre, le analisi con DTI non fanno rilevare alterazioni della coerenza direzionale dei tratti di fibra (anisotropia frazionaria, FA) nelle regioni frontali, in particolare nel ginocchio e splenio del corpo calloso e nella corteccia cingolata anteriore (ACC), ma un notevole incremento della diffusività media (MD) nei fumatori di marijuana rispetto ai controlli. Nel complesso, i risultati di questo studio indicano differenze significative nell'ampiezza e nell'intensità del segnale BOLD specialmente nelle regioni frontali (cingolo anteriore e DLPFC) durante l'esecuzione del test di Stroop durante la condizione di interferenza, nei fumatori cronici di marijuana rispetto ai controlli. Inoltre, nonostante il gruppo di fumatori cronici fosse in grado di svolgere abbastanza bene il test, essi utilizzano diversi circuiti neuronali rispetto ai soggetti di controllo per svolgere lo stesso compito. I risultati di questo studio sono coerenti con l'ipotesi che i tossicodipendenti presentano una alterata funzionalità dei circuiti normali frontali durante l'esecuzione di compiti che coinvolgono la capacità di inibizione e monitoraggio delle prestazioni, funzioni in grado di influenzare la capacità di prendere decisioni.

Cannabis: alterata funzionalità dei circuiti normali frontali durante l'esecuzione di compiti che coinvolgono la capacità di inibizione e monitoraggio delle prestazioni

Figura 10 - Attivazione della ACC durante l'esecuzione del compito di Stroop (random effects t test, $P < .05$) nel confronto tra soggetti di controllo e fumatori di marijuana (A) controlli versus fumatori di marijuana e (B) fumatori di marijuana versus controlli. Durante il compito di Stroop i controlli dimostrano una maggiore attività della parte anteriore della corteccia cingolata, mentre i fumatori mostrano un maggior reclutamento della parte mediale della corteccia cingolata. Le immagini seguono l'orientamento neurologico (lato destro = lato destro). La barra su scala colorimetrica a lato di ciascuna immagine raffigura il valore sopra soglia della statistica utilizzata nell'analisi del segnale (SPM{t}). Attivazione della DLPFC durante l'esecuzione del compito di Stroop (random effects t test, $P < .05$) nel confronto tra soggetti di controllo e fumatori di marijuana (A) controlli versus fumatori di marijuana e (B) fumatori di marijuana versus controlli. Durante il compito di Stroop i controlli dimostrano un'attivazione maggiormente lateralizzata verso l'emisfero destro, mentre i fumatori di marijuana mostrano un'attivazione più diffusa e bilaterale. Fonte: Gruber S.A. et al., 2005.



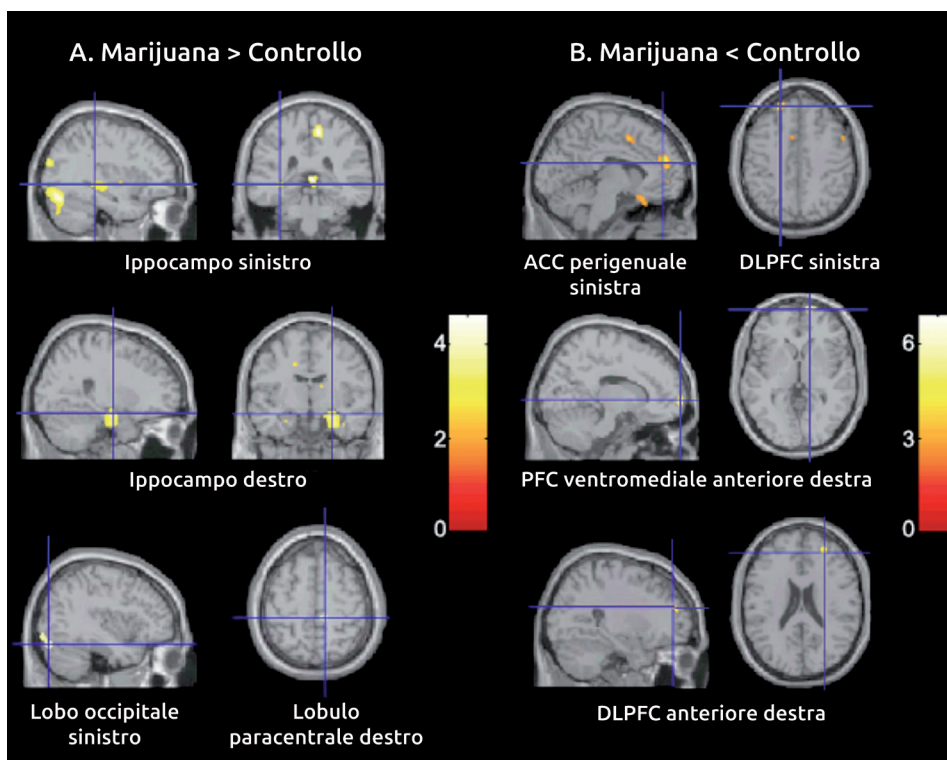
Alterazioni delle funzioni esecutive in consumatori astinenti di marijuana

In uno studio con PET (O15) è stata misurata l'attività cerebrale metabolica durante l'esecuzione di un compito cognitivo in alcuni individui fumatori cronici di marijuana in astinenza dall'assunzione della sostanza. Obiettivo della ricerca è stato verificare la presenza di eventuali alterazioni cerebrali persistenti in grado di portare a deficit del funzionamento cognitivo. Per tale motivo, i ricercatori hanno utilizzato una versione modificata del compito di Stroop, in 11 consumatori cronici di marijuana e 11 soggetti di controllo non consumatori (Eldreth D. A. et al., 2004). Il gruppo di consumatori era stato scelto tra quelli che utilizzavano marijuana da almeno due anni, consumando la sostanza circa quattro volte alla settimana e bevendo meno di 13 drink alcolici alla settimana. Dall'esame delle urine si è accertato, in tali soggetti, l'astinenza dalla marijuana da circa 25 giorni. Nonostante l'astinenza, i consumatori presentano specifiche alterazioni delle funzioni cognitive esecutive (ECF) così come rilevato a livello metabolico. Nonostante la mancata differenza di prestazione al compito di Stroop tra i due gruppi, i consumatori di marijuana mostravano a livello cerebrale una ipoattività della corteccia cingolata anteriore (ACC) sinistra e della corteccia prefrontale laterale sinistra (DLPFC) e un'iperattività funzionale dell'ippocampo bilaterale.

mente, rispetto al gruppo di confronto. È possibile che l'anomalia funzionale riscontrata a livello della ACC perigenuale sinistra e della DLPFC nei consumatori di marijuana si possa attribuire all'attività compensatoria di altre aree come l'ippocampo, il lobulo paracentrale destro (BA 6) e il lobo occipitale sinistro. Il lobulo paracentrale destro, più attivo nei consumatori di marijuana, è solitamente coinvolto nelle generali operazioni di memoria di lavoro, mentre la corteccia prefrontale dorso laterale, maggiormente attiva nel gruppo di controllo, è conosciuta per essere coinvolta nel monitoraggio delle operazioni mentali (Cabeza et al., 2002). L'ippocampo, anch'esso attivato maggiormente nei consumatori di marijuana, mostra un incremento di rCBF rispetto al gruppo di controllo indicando un simile meccanismo compensatorio di funzionalità cerebrale.

I risultati dello studio suggeriscono che i consumatori di marijuana presentano persistenti alterazioni metaboliche nelle regioni del cervello coinvolte nel circuito delle ECF. Gli autori spiegano che questi risultati indicando il possibile ruolo di un'alternativa rete neurale che, nei consumatori di marijuana, rappresenta un meccanismo di compensazione necessario allo svolgimento di un compito cognitivo come lo Stroop. Le differenze di attività cerebrale tra due gruppi di studio possono fornire un'indicazione all'evoluzione di comportamenti disadattivi, che hanno come comune denominatore deficit delle funzioni esecutive, come riscontrato in persone con dipendenza da sostanze stupefacenti e disturbi neuropsichiatrici.

Figura 11 - Mappe delle differenze di gruppo nell'attivazione cerebrale durante esecuzione del compito di Stroop (versione modificata), in fumatori di cannabis (MJ) e gruppo di controllo. Le immagini sono orientate secondo la convenzione neurologica (lato destro = lato destro). (A) Soggetti MJ mostrano una maggiore attivazione rispetto ai controlli, dell'ippocampo sinistro (coordinate del picco di segnale $x=34, y=32, z=2$) e destro (coordinate del picco di segnale $x=26, y=10, z=15$), del lobo occipitale sinistro [BA18,19] (coordinate del picco di segnale $x=38, y=80, z=13$) e del lobulo paracentrale destro [BA6] (coordinate del picco di segnale $x=12, y=28, z=55$) durante l'esecuzione del compito di Stroop (B) Soggetti MJ mostrano una minor attivazione, rispetto al gruppo di controllo, della ACC perigenuale sinistra [BA32] (coordinate del picco di segnale $x=6, y=45, z=16$), della DLPFC sinistra [BA8, 9] (coordinate del picco di segnale $x=20, y=46, z=38$), la PFC ventromediale anteriore destra [BA10] (coordinate del picco di segnale $x=14, y=66, z=3$) e della DLPFC anteriore destra [BA10] (coordinate del picco di segnale $x=28, y=46, z=18$) durante l'esecuzione del compito di Stroop. Fonte: Eldreth D.A. et al., 2004.

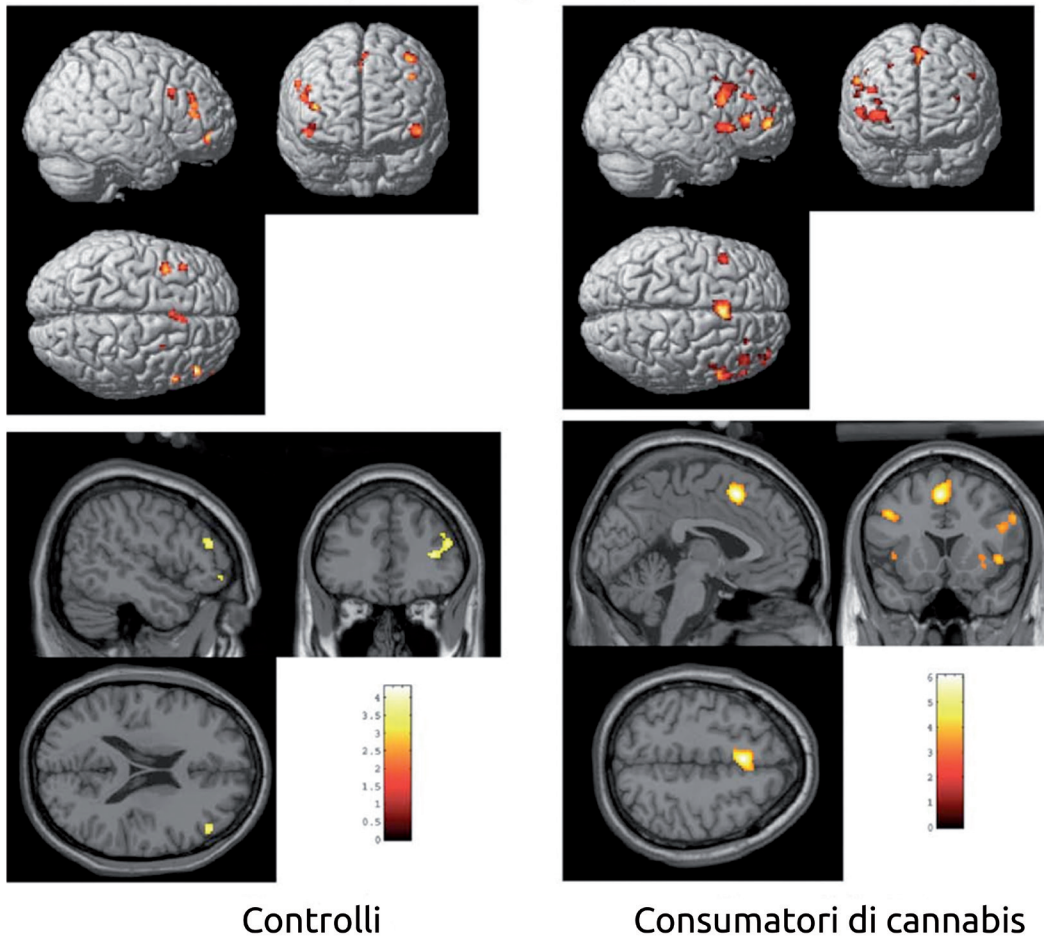




La memoria di lavoro spaziale risulta compromessa nei fumatori di cannabis: il cervello fa più fatica a ricordare e richiede maggiore energia

Alcuni ricercatori (Kanayama et al., 2004) hanno voluto investigare una particolare capacità mentale, la memoria di lavoro, mediante fMRI in soggetti che fanno uso cronico di cannabis, per misurare e localizzare le possibili alterazioni nel circuito neurale necessario alla memorizzazione. Molti studi hanno documentato deficit neuropsicologici nella memoria di lavoro tra gli ultimi consumatori cronici di cannabis. Gli autori hanno utilizzato un compito di memoria spaziale e hanno somministrato il test a 12 consumatori cronici di cannabis sottoponendoli alla scansione di fMRI in due momenti di tempo diversi, rispettivamente 6 e 36 ore dopo l'ultimo uso. Contemporaneamente, sono stati sottoposti allo stesso protocollo 10 soggetti di controllo. L'attivazione cerebrale regionale è stata analizzata e confrontata tra i due gruppi mediante analisi statistica SPM. L'analisi mostra, nei consumatori di cannabis, una maggiore attivazione delle regioni cerebrali tipicamente utilizzate per le attività spaziali dalla memoria di lavoro (come la corteccia prefrontale e il cingolo anteriore), oltre ad altre regioni in genere non coinvolte durante compiti di memoria spaziale (come ad esempio le regioni sotto-corticali dei gangli della base). Questi risultati sono stati riconfermati anche quando è stata inserita nell'analisi statistica dei confronti come covariata l'età dei soggetti. L'attivazione funzionale del cervello ha mostrato poca o nessuna correlazione con gli anni di istruzione dei soggetti, il quoziente intellettivo verbale, le assunzioni occasionali di cannabis, o i livelli urinari della sostanza al momento della scansione. Anche in questa ricerca come in precedenti studi, i consumatori di cannabis mostrano una maggiore e più diffusa attività cerebrale rispetto ai controlli durante l'esecuzione di compiti di memoria di lavoro spaziale. Questi risultati suggeriscono che il consumo recente di cannabis può portare a lievi deficit neurofisiologici che inducono ad un lavoro cerebrale di "compensazione", evidente da un punto di vista funzionale con il reclutamento di aree additive che vengono coinvolte in circuiti cerebrali che solitamente non intervengono per il processamento di quel tipo di informazione, ma che risultano necessari alla riuscita del compito richiesto nei soggetti con anomalie cerebrali dato dall'assunzione della sostanza.

Figura 12 - Aree di massima attivazione cerebrale durante il compito di memoria spaziale (condizione di "short-delay response" versus "percezione del compito") in soggetti di controllo (a sinistra) e forti consumatori di cannabis (a destra). Questi ultimi presentano una più estesa e prominente attivazione cerebrale rispetto ai soggetti di controllo, ben visibile sia mediante sovrapposizione delle mappe funzionali sulle ricostruzioni tridimensionali del cervello (in alto) sia sulle immagini di RM lungo il piano assiale, coronale e sagittale (in basso). Le barre colorimetriche ai lati delle immagini indicano il maggior reclutamento funzionale nei fumatori di cannabis, con diversi livelli di attivazione tra i gruppi; il colore giallo corrisponde ad un valore T di circa 3.5 per i soggetti di controllo, mentre il valore di T è di 5.0 per i fumatori di cannabis. Fonte: Kanayama G. et al., 2004.



Gli effetti sul cervello del consumo frequente di marijuana sono stati studiati mediante tecnica PET. Nello studio di Block R.I. (2002), l'utilizzo della PET ha permesso di visualizzare i cambiamenti di flusso ematico cerebrale (CBF) in consumatori abituali di cannabis, confrontando il loro metabolismo sanguigno con quello di alcuni soggetti di controllo non consumatori della sostanza. I ricercatori hanno analizzato in particolare il flusso ematico cerebrale regionale (rCBF) nelle zone cerebrali coinvolte nella capacità di memorizzare dopo ventisei o più ore di astensione dall'assunzione. Le immagini PET dei consumatori di marijuana in astinenza hanno mostrato, rispetto ai soggetti di controllo, una riduzione del flusso sanguigno nella corteccia prefrontale, e un aumento dello stesso nel cervelletto, con un'alterata localizzazione della distribuzione del flusso sanguigno a livello dell'ipocampo. Inoltre, i soggetti consumatori di marijuana sottoposti ad un compito a prove multiple per l'apprendimento di una lista di parole, hanno richiesto 2,7 presentazioni in più di parole durante l'apprendimento iniziale e 3,1 presentazioni in più durante le presen-

tazioni successive di ri-apprendimento, rispetto ai soggetti di controllo. Queste difficoltà nella memorizzazione sono state supportate dalle immagini PET che hanno dimostrato una differenza dell'attività metabolica cerebrale nei consumatori di marijuana rispetto ai controlli, specialmente nelle aree coinvolte nella codifica della memoria episodica. Nelle prove di ri-apprendimento, rispetto ai soggetti di controllo, i consumatori di marijuana sembrano contare maggiormente sulla capacità della memoria a breve termine ricordando il 23% in più di parole alla fine di un elenco, ma il 19% di parole in meno se situate a metà della lista. Questi risultati indicano un'alterazione delle funzioni cerebrali, in particolare del sistema di memorizzazione, nei consumatori abituali di marijuana che si mantiene anche dopo un mese circa di astinenza dalla sostanza.

Figura 13 - Immagini di RM secondo il piano assiale (prima fila) e sagittale (seconda fila) dei cambiamenti del rCBF mediante analisi randomizzata. I pannelli A-B illustrano la diminuzione del rCBF nella corteccia prefrontale dorsolaterale in fumatori di marijuana (rispetto ai soggetti di controllo) misurata durante l'esecuzione di un compito di recupero dell'informazione mestica (ricordo di una lista di parole). Il pannello C mostra un incremento del rCBF a livello del cervelletto nei fumatori di marijuana durante il compito. In ciascun pannello è indicata mediante una croce l'area di diversa attivazione tra i gruppi (BA 10/11/46, BA 46, e il nucleo dentato; rispettivamente i punti 1, 9, e 13,). Le diverse colorazioni delle aree corrispondono a diversi valori del test t per la validità statistica (vedere a lato la barra colorimetrica). Le immagini seguono l'orientamento radiologico (destra = sinistra). Abbreviazioni: DL = dorsolaterale, M = mediale, e V = ventrale): 3 = cervelletto (verme anteriore); 4 = giro temporale superiore (BA 22); 6 = area di Wernicke (BA 40); 8 = giro temporale superiore (BA 22); 10 = DL corteccia prefrontale (BA 8); 11 = area di Wernicke (BA 40); 12 = DL/V corteccia prefrontale (BA 10/11/46); 14 = cervelletto (verme posteriore); 15 = globo pallido/putamen; 2 = claustrum/putamen; 5 = cingolato posteriore /precuneo (BA 31); 7 = corteccia motoria (BA 4). Fonte: Block R. I. et al., 2002.

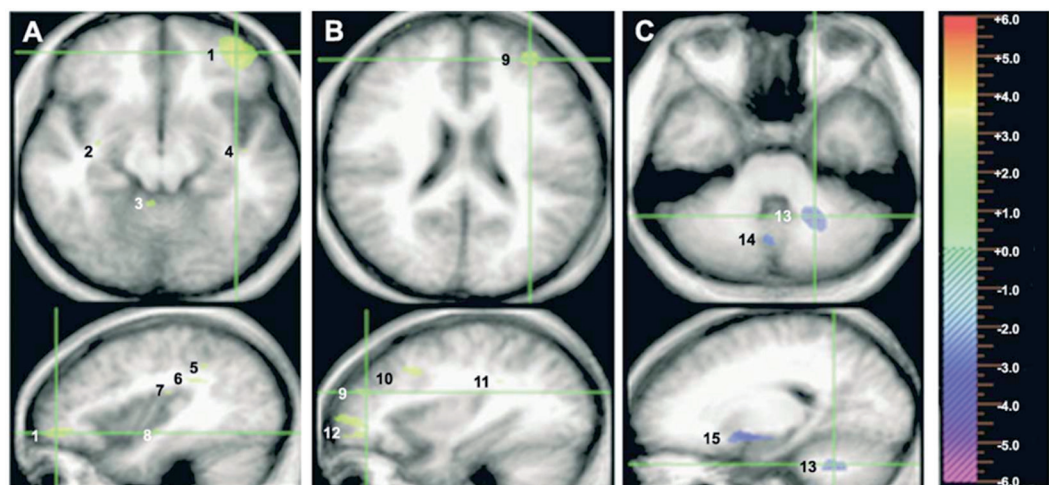
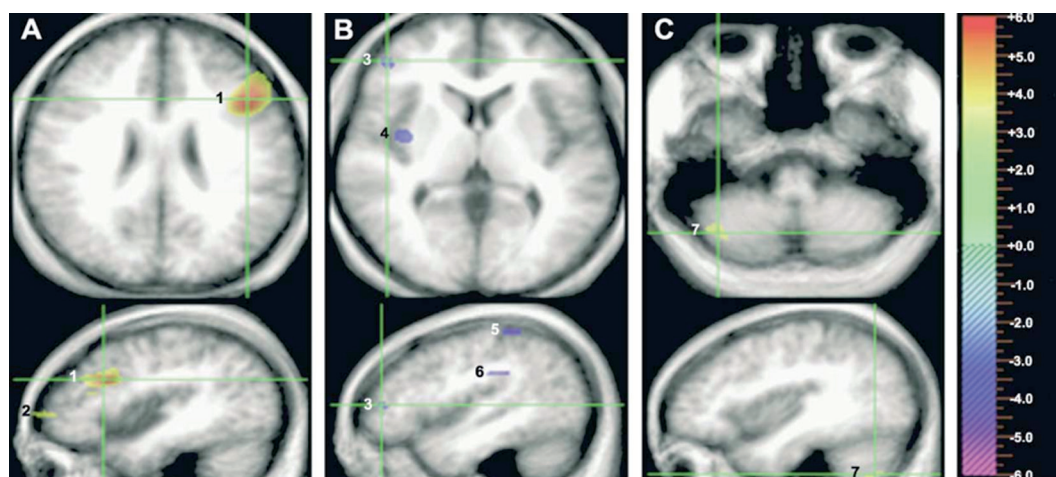


Figura 14 - I cambiamenti di rCBF osservati mediante analisi di Worsley, rispettivamente per consumatori di marijuana e soggetti di controllo. Nella scala colorimetrica di destra i valori positivi di t rappresentano l'aumento del rCBF il compito di memoria, rispetto al compito di controllo. Le differenze illustrate nelle figure e indicate dal punto di intersezione sono localizzate nella corteccia prefrontale dorso laterale (pannello A-B) e nel cervelletto (pannello C). Il pannello A mostra l'aumento di rCBF durante il ricordo di una nuova lista di parole (rispetto al compito di controllo) nei soggetti di controllo nell'area BA 9 di sinistra e nell'area di Broca (BA 44) (punto 1). Il pannello B mostra la diminuzione di rCBF durante il ricordo di una vecchia lista di parole nei consumatori di marijuana nell'area BA 46 (punto 3). Il pannello C mostra la diminuzione di rCBF durante il ricordo di una nuova lista di parole nei consumatori di marijuana nel cervelletto inferiore e posteriore destro (punto 7). Le differenze di attivazione, in aggiunta a quelle indicate dalla linea di intersezione, sono usando l'abbreviazione DL= dorsolaterale: 2 = DL prefrontale (BA 10); 4 = insula; 5 = area di Wernicke (BA 40); 6 = area di Wernicke (BA 40). Tutte le aree sono state considerate attive se > 50 voxels. Fonte: Block R. I. et al., 2002.



Bibliografia

- Block, R.I., O'Leary, D.S., Hichwa, R.D., Augustinack, J.C., Boles Ponto, L.L., Ghoneim, M.M., Arndt, S., Ehrhardt, J.C., Hurtig, R.R., Watkins, G.L., Hall, J.A., Nathan, P.E., Andreasen, N.C., 2000. Cerebellar hypoactivity in frequent marijuana users. *NeuroReport* 11, 149–753.
- Block, R.I., O'Leary, D.S., Hichwa, R.D., Augustinack, J.C., Boles Ponto, L.L., Ghoneim, M.M., Arndt, S., Hurtig, R.R., Watkins, G.L., Hall, J.A., Nathan, P.E., Andreasen, N.C., 2002. Effects of frequent marijuana use on memory-related regional cerebral blood flow. *Pharmacol., Biochem., Behav.* 72, 237–250.
- Bolla KI, Brown K, Eldreth D, Tate K, Cadet JL (2002) Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology* 59:1337–1343.
- Cabeza, R., Dolcos, F., Graham, R., Nyberg, L., 2002. Similarities and differences in the neural correlates of episodic memory retrieval and working memory. *NeuroImage* 16, 317–330.
- 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.
- Eldreth DA, Matochik JA., Cadet JL., Bolla KI. Abnormal brain activity in prefrontal brain regions in abstinent marijuana users *NeuroImage* 23 (2004) 914–920.
- Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JP, Frith CD, Frackowiak RSJ (1995b) Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum Brain Mapp* 2:189–210.
- 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.
- Kanayama G, Rogowska J, Pope HG., Gruber SA., Yurgelun-Todd DA.. Spatial working memory in heavy cannabis users: a functional magnetic resonance imaging study. *Psychopharmacology* (2004) 176: 239–247
- Liguori, A., Gatto, C.P., Robinson, J.H., 1998. Effects of marijuana on equilibrium, psychomotor performance, and simulated driving. *Behav. Pharmacol.* 9, 599–609.
- Loeber, R.T., Yurgelun-Todd, D., 1999. Human neuroimaging of acute and chronic marijuana use: implications for frontocerebellar dysfunction. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 14, 291–304.
- Marisa M. Silveri, 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.
- Mathew, R.J., Wilson, W.H., Coleman, R.E., Turkington, T.G., DeGrado, T.R., 1997. Marijuana intoxication and brain activation in marijuana smokers. *Life Sci.* 60, 2075–2089.
- Matochik, J.A., Eldreth, D.A., Cadet, J.-L., Bolla, K.I., in press. Altered brain tissue composition in heavy mari-



- juana users. *Alcohol and Drug Dependence*.
16. Munk MH, Linden DE, Muckli L, Lanfermann H, Zanella FE, Singer W, Goebel R (2002) Distributed cortical systems in visual short-term memory revealed by event-related functional magnetic resonance imaging. *Cereb Cortex* 12:866–876.
 17. O'Leary DS, Block RI, Flaum M, Schultz SK, Boles Ponto LL, Watkins GL, Hurtig RR, Andreasen NC, Hichwa RD (2000) Acute marijuana effects on rCBF and cognition: a PET study. *Neuroreport* 11:3835–3841.
 18. O'Leary DS, Block RI, Turner BM, Koeppel J, Magnotta VA, Ponto LB, Watkins GL, Hichwa RD, Andreasen NC (2003) Marijuana alters the human cerebellar clock. *Neuroreport* 14:1145–1151.
 19. Pope, H.G., Gruber, A.J., Hudson, J.I., Huestis, M., Yurgelun-Todd, D., 2001. Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Arch. Gen. Psychiatry* 58, 909– 915.
 20. Pope, C., Mechoulam, R., Parsons, L., 2010. Endocannabinoid signaling in neurotoxicity and neuroprotection. *Neurotoxicology* 31, 562–571.
 21. Ramaekers, J.G., Kauert, G., van Ruitenbeek, P., Theunissen, E.L., Schneider, E., Moeller, M.R., 2006. High-potency marijuana impairs executive function and inhibitory motor control. *Neuropsychopharmacology* 31, 2296–2303.
 22. Santos MR, Fagundo AB, Crippa JA, Atakan Z, Bhattacharyya S, Allen P, Fusar-Poli P, Borgwardt S, Seal M, Busatto GF, McGuire P. Neuroimaging in cannabis use: a systematic review of the literature. *Psychol Med*. 2010 Mar;40(3):383-98.
 23. Schweinsburg, B.C., Taylor, M.J., Videen, J.S., Alhassoon, O.M., Patterson, T.L., Grant, I., 2000. Elevated myoinositol in gray matter of recently detoxified but not long-term abstinent alcoholics: a preliminary MR spectroscopy study. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 24, 699–705.
 24. Schubart C. D., van Gastel, W. ABreetvelt. E. J., Beetz S. L., Ophoff R. A, Sommer I. E. C., Kahn R. S., Boks M. P. M. Cannabis use at a young age is associated with psychotic experiences *Psychological Medicine / Volume 41 / Issue 06 / , pp 1301–1310*.
 25. Solowij N, Stephens RS, Roffman RA, Babor T, Kadden R, Miller M et al (2002). Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA* 287: 1123–1131.
 26. Tapert SF, Schweinsburg AD, Drummond SP, Paulus MP, Brown SA, Yang TT et al (2007). Functional MRI of inhibitory processing in abstinent adolescent marijuana users. *Psychopharmacology* 194: 173–183.
 27. Tapert SF, Brown GG, Kindermann SS, Cheung EH, Frank LR, Brown SA (2001) fMRI measurement of brain dysfunction in alcohol-dependent young women. *Alcohol Clin Exp Res* 25:236–245.
 28. Uftring SJ, Wachtel SR, Chu D, McCandless C, Levin DN, de Wit H (2001) An fMRI study of the effect of amphetamine on brain activity. *Neuropsychopharmacology* 25:925–935.
 29. Vadhan NP, Hart CL, Haney M, van Gorp WG, Foltin RW (2009). Decision-making in long-term cocaine users: Effects of a cash monetary contingency on Gambling task performance. *Drug Alcohol Depend* 102: 95–101.
 30. Vaidya Jatin G, Block Robert I, O'Leary Daniel S, Ponto Laura B, Ghoneim Mohamed M, Bechara Antoine Effects of Chronic Marijuana Use on Brain Activity During Monetary Decision-Making *Neuropsychopharmacology* (2012) 37, 618–629.
 31. van Hell Hendrika H., Vink Matthijs, Ossewaarde Lindsey, Jager Gerry, Kahn René S., Ramsey Nick F. Chronic effects of cannabis use on the human reward system: An fMRI study *European Neuropsychopharmacology* (2010) 20, 153–163.
 32. Volkow N, Gillespie H, Mullani N, Tancredi L, Grant C, Valentine A, et al. Brain glucose metabolism in chronic marijuana users at baseline and during marijuana intoxication. *Psychiatry Res* 1996; 67: 29–38.
 33. Wagner AD, Maril A, Bjork RA, Schacter DL (2001) Prefrontal contributions to executive control: fMRI evidence for functional distinctions within lateral prefrontal cortex. *Neuroimage* 14: 233-237
 34. Wesley MJ, Hanlon CA, Porrino LJ (2011). Poor decision-making by chronic marijuana users is associated with decreased functional responsiveness to negative consequences. *Psychiatry Res* 191: 51–59.
 35. Whitlow CT, Liguori A, Livengood LB, Hart SL, Mussat-Whitlow BJ, Lamborn CM et al (2004). Long-term heavy marijuana users make costly decisions on a gambling task. *Drug Alcohol Depend* 76: 107–111.
 36. Yurgelun-Todd DA, Simpson NS, Gruber SA, Renshaw PF, Pope HG Jr (2001) Cerebral blood volume changes after a 28-day washout period in chronic marijuana smokers: a DSC-MRI study. *College on problems of drug dependence. Annual meeting, Scottsdale, Arizona. Drug Alcohol Depend* 63[Suppl1]:S1751337–1347
 37. Yucel, M., Solowij, N., Respondek, C., Whittle, S., Fornito, A., Pantelis, C., Lubman, D.I., 2008. Regional brain abnormalities associated with long-term heavy cannabis use. *Archives of General Psychiatry* 65, 694–701.