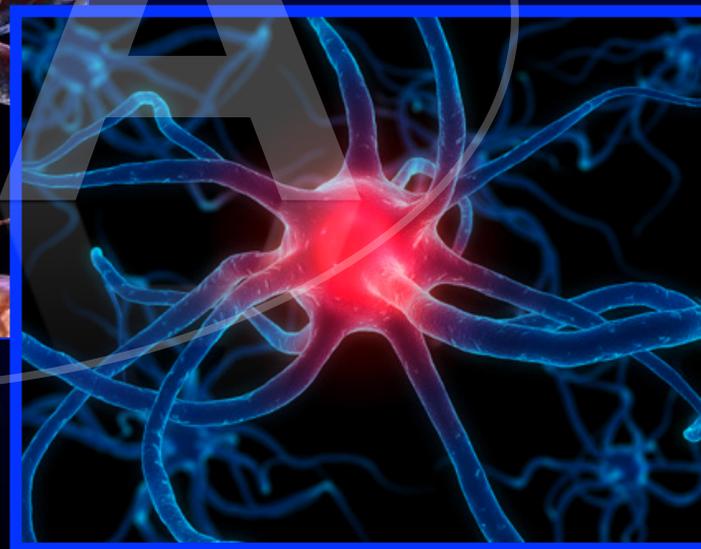
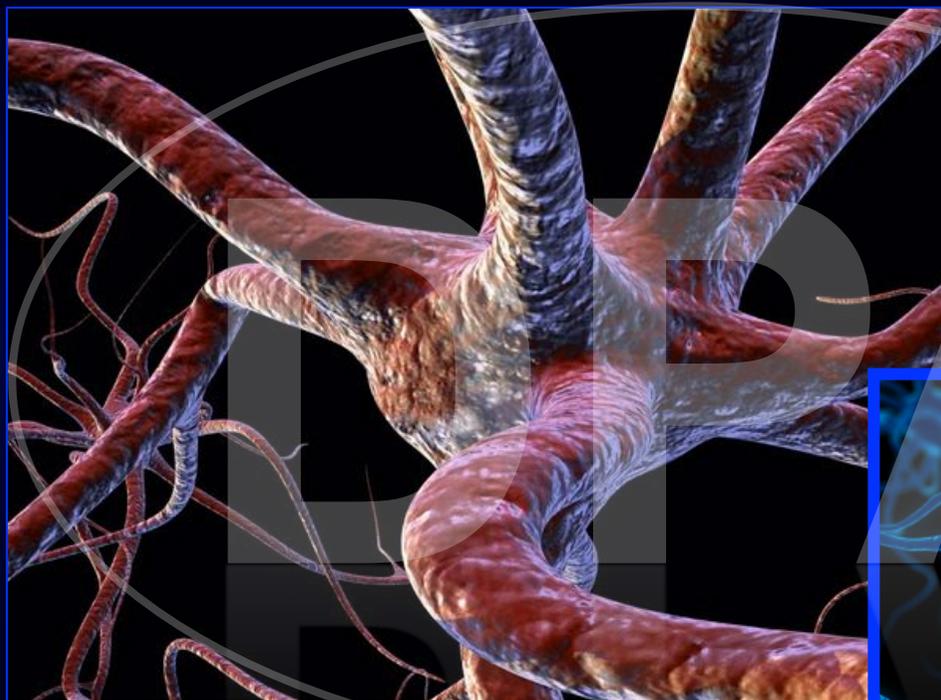


# RMN @ alto campo

Alterazioni funzionali e strutturali cerebrali  
nei consumatori di droghe



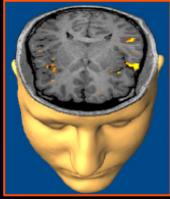
**Franco Alessandrini**

Risonanza Magnetica

Servizio di Neuroradiologia

Az. Ospedaliera Universitaria Integrata

Verona



# RM @ alto campo

RM @ alto campo

Alta qualità  
d'immagine



Elevata  
velocità di  
acquisizione

Imaging  
"funzionale"

# Informazioni

No invasività

- ✓ *morfologia*
- ✓ *funzione*
- ✓ *metabolismo*
- ✓ *ultrastruttura*

RM @ alto campo

# Imaging RM @ alto campo

---

## Overview

### Nuove frontiere

- Spettroscopia (MRS)
- Perfusion (PWI)
- Tensore di diffusione (DTI)

---

*Dipendenze*

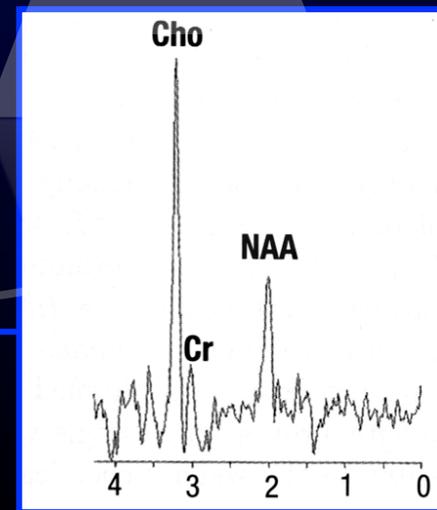
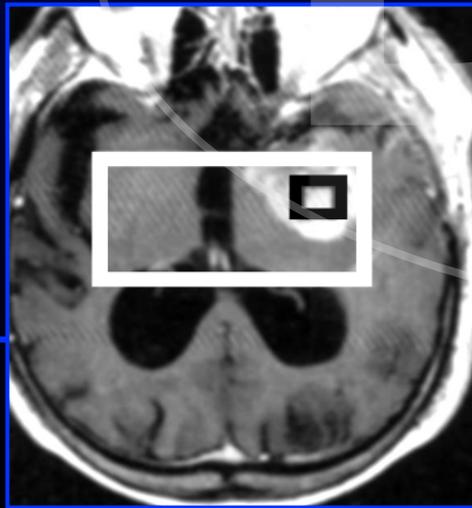
Imaging RM @ alto campo

Imaging RM @ alto campo

# Spettroscopia (RMS)

Single voxel (SVS)

Multivoxel (CSI, 2D-3D)



# Neuroimaging

---

## Spettroscopia RM

- Metodica fondamentale per:
  - *analisi dell'interazione molecolare*
  - *identificazione dei composti chimici*
- Non invasiva
- Non morfologia ma ***metabolismo***
- ***Biochimica in vivo***

# Droghe

# MRS

tossicodipendenza

tossicodipendenza

Alterano:

- l'attività metabolica dei neuroni
- lo stato energetico dei neuroni
- le connessioni neuronali
- l'integrità cellulare

# Droghe

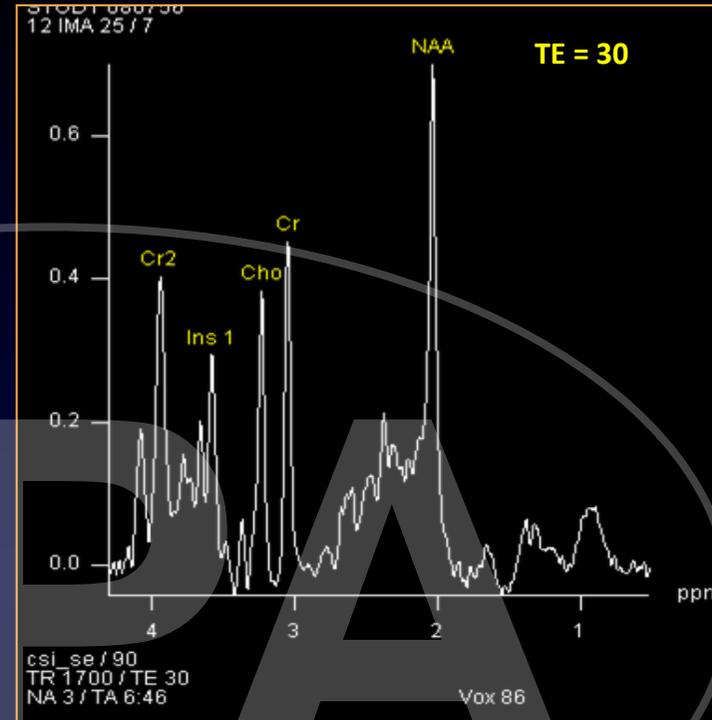
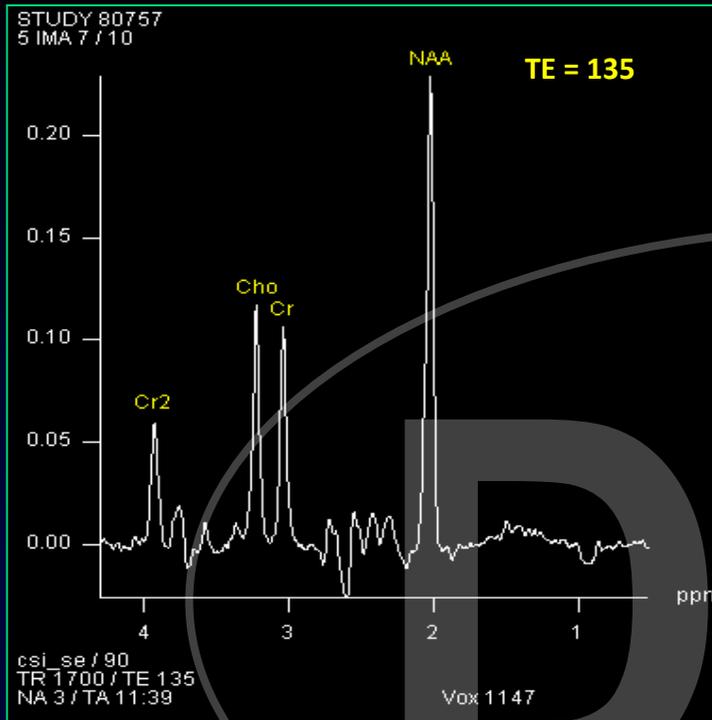
# MRS

tossicodipendenza

tossicodipendenza

Vantaggi della metodica:

1. *Documentare il danno cerebrale*
2. *Monitorare il grado di malattia*
3. *Valutare risposta terapeutica*



**NAA:** N-Acetil-Aspartato

**Cho:** Colina

**Cr:** Creatina

**Ins:** Mio-Inositolo

**Glu:** *Glutamato*

**Gln:** *Glutamina*

> Glx

METABOLITI

# Droghe

# MRS

tossicodipendenza

tossicodipendenza

## SPETTROSCOPIA

| Droga   | NAA       | <u>Cho</u> | Creatina  | <u>MioInositolo</u> |
|---------|-----------|------------|-----------|---------------------|
| METH    | Riduzione | Aumento    | Riduzione | Aumento             |
| Cocaina | Riduzione | Aumento    | Aumento   | Aumento             |
| Opiacei | Riduzione | -----      | -----     | -----               |

# Droghe

# MRS

tossicodipendenza

tossicodipendenza

## SPETTROSCOPIA

| Droga   | <b>NAA</b> | <u>Cho</u> | Creatina  | <u>MioInositolo</u> |
|---------|------------|------------|-----------|---------------------|
| METH    | Riduzione  | Aumento    | Riduzione | Aumento             |
| Cocaina | Riduzione  | Aumento    | Aumento   | Aumento             |
| Opiacei | Riduzione  | -----      | -----     | -----               |



# Droghe

# MRS

tossicodipendenza

tossicodipendenza

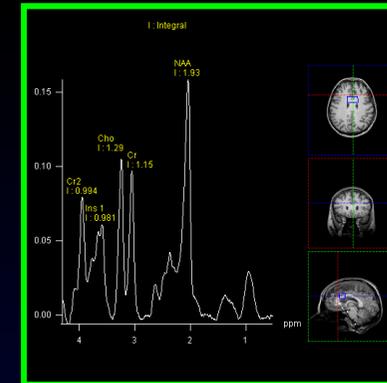
## SPETTROSCOPIA

| Droga   | NAA       | <u>Cho</u> | Creatina  | <u>MioInositolo</u> |
|---------|-----------|------------|-----------|---------------------|
| METH    | Riduzione | Aumento    | Riduzione | Aumento             |
| Cocaina | Riduzione | Aumento    | Aumento   | Aumento             |
| Opiacei | Riduzione | -----      | -----     | -----               |



# SPETTROSCOPIA

СПЕКТРОСКОПИЯ



## Cannabis

- ✓ Età media: 17 anni
- ✓ Campione Pz: 15 soggetti (5 femmine – 10 maschi)
- ✓ Campione controllo: 14 soggetti (4 femmine – 10 maschi)
- ✓ Uso lifetime medio: 2 anni
- ✓ Range astinenza: 0 – 2 mesi
- ✓ Associazione con: nicotina & “binge drinking” (weekend)

Verona

---

AGI019

# SPETTROSCOPIA

СПЕКТРОСКОПИЯ

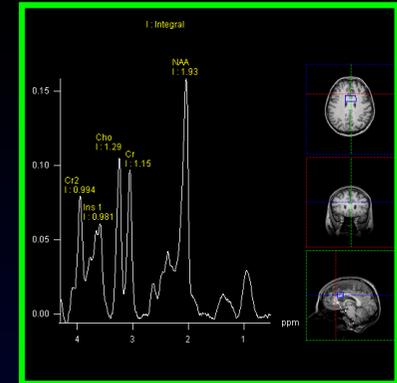
## Cannabis

- ✓ Riduzione NAA in DLPFC (11/15, **70%**)
- ✓ Riduzione Glx (ACC) (12/15, **80%**)
- ✓ Tests neuropsicologici alterati

Risultati simili nei Pz schizofrenici

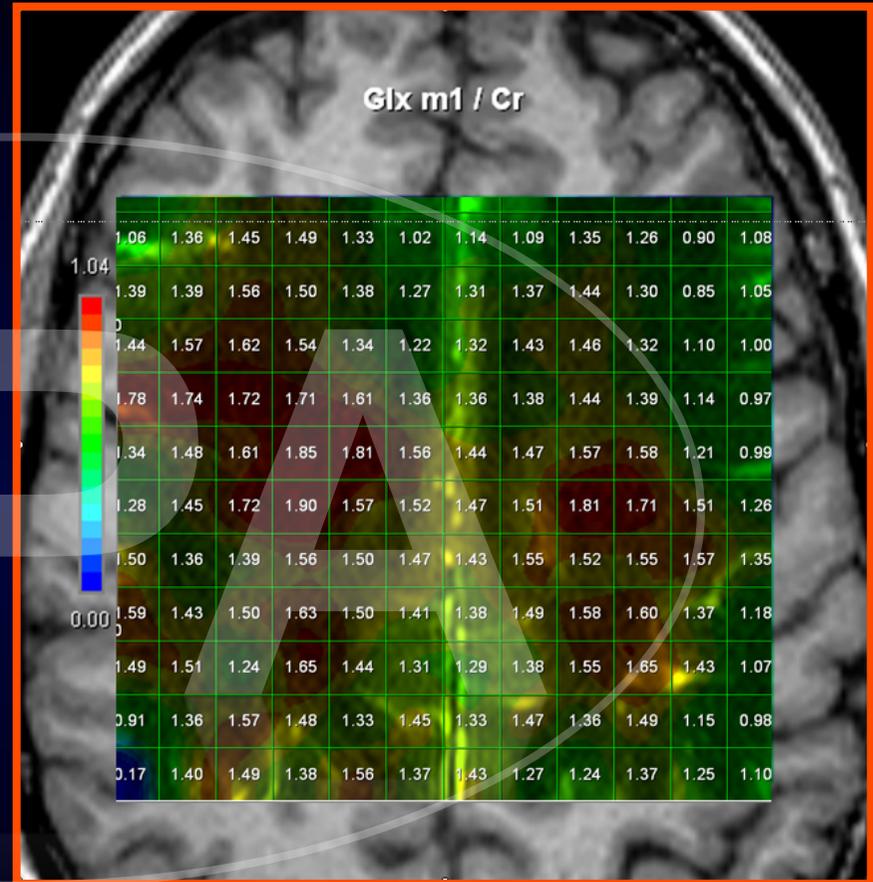
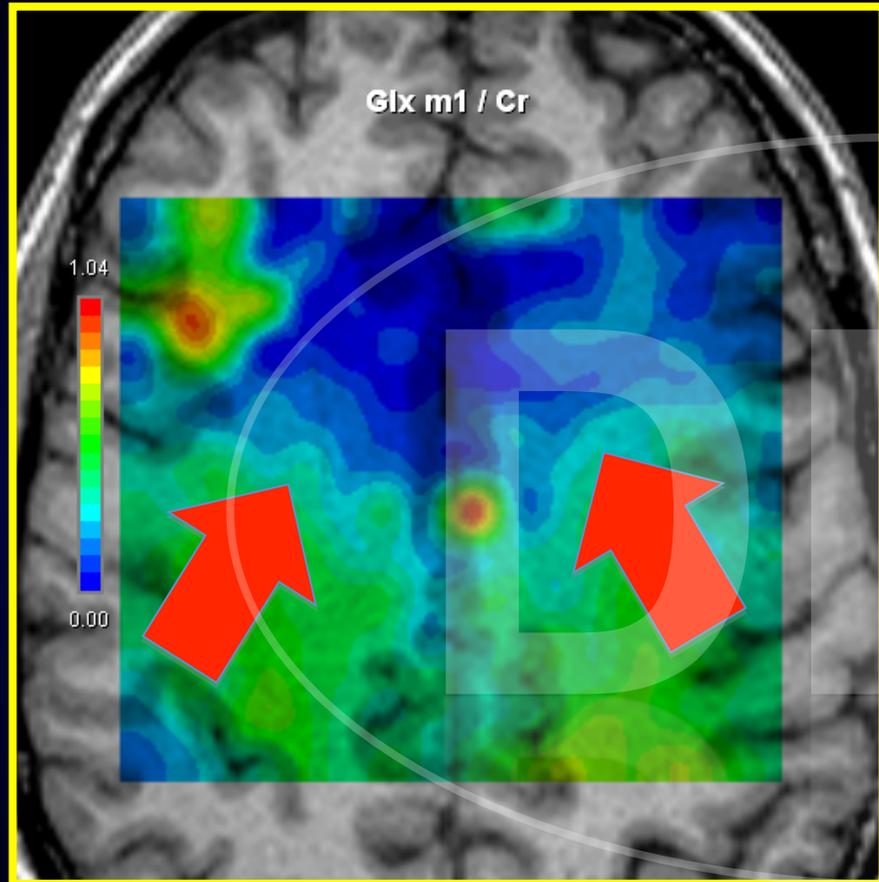
Verona

---



Cannabis

Volontario sano



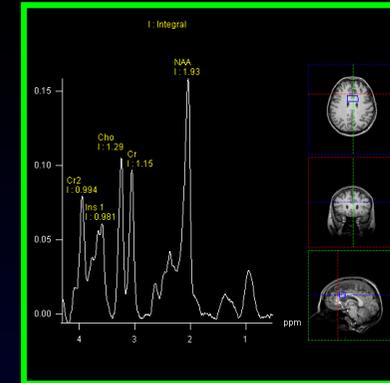
MRS COLOR MAP

Verona

AGI019

# SPETTROSCOPIA

## СПЕКТРОСКОПИЯ



- ✓ Neurotossicità delle droghe
- ✓ Riduzione NAA = danno neuronale
- ✓ Aumento Ins = danno strutturale (DTI)
- ✓ Riduzione Glx
  - *alterato meccanismo di ricompensa*
  - *alterato decision making*

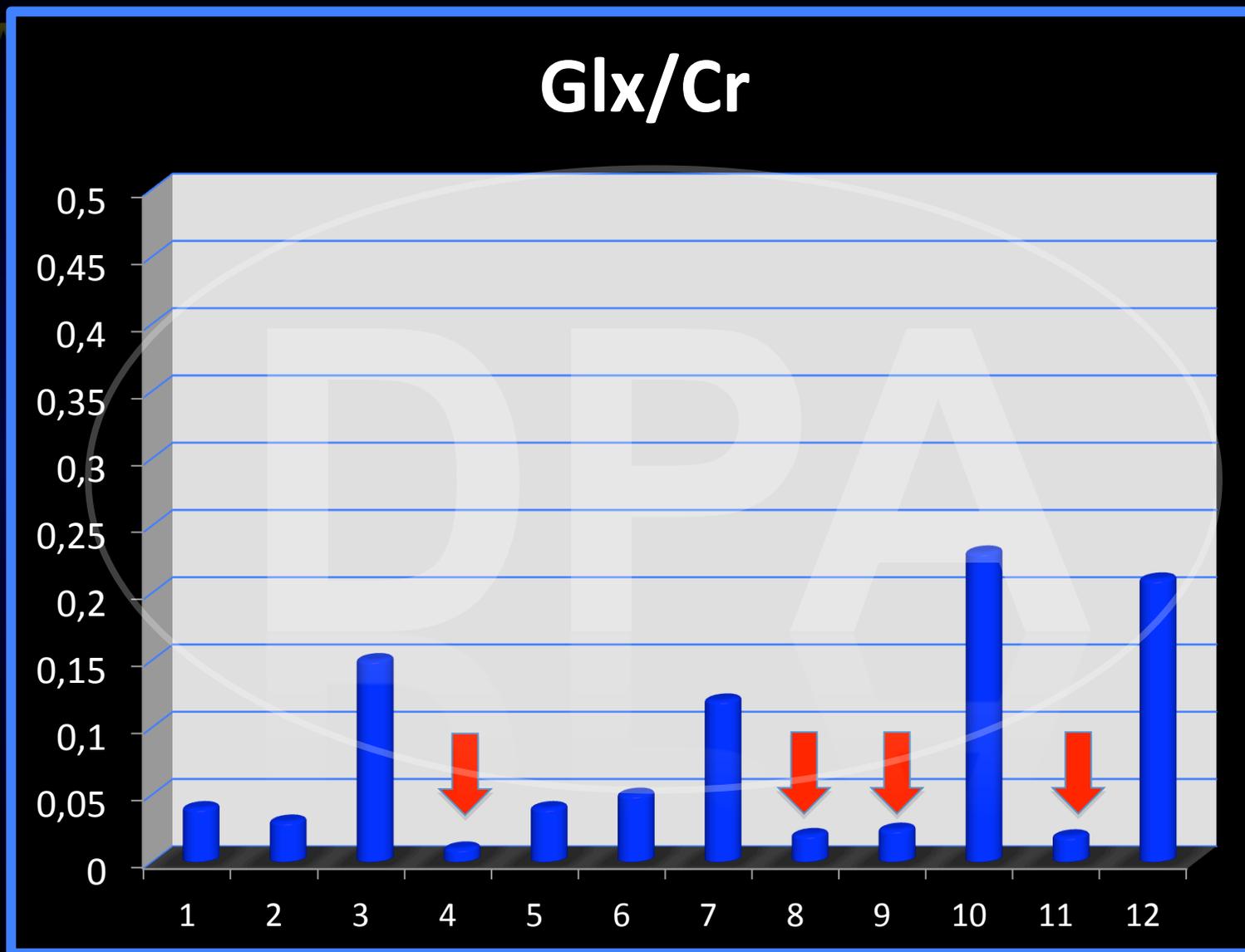
Considerazioni

# Tratti comportamentali di Cloninger

- Test TPQ (Tridimensional Personality Questionnaire)
- Tratti comportamentali
  - ✓ *Novelty seeking* (Ricerca della novità e sensazioni forti)
  - ✓ *Harm avoidance* (Evitamento del danno)
  - ✓ *Reward dependence* (Preoccupazione per la reazione delle altre persone al proprio comportamento)

Verona

Test di personalità

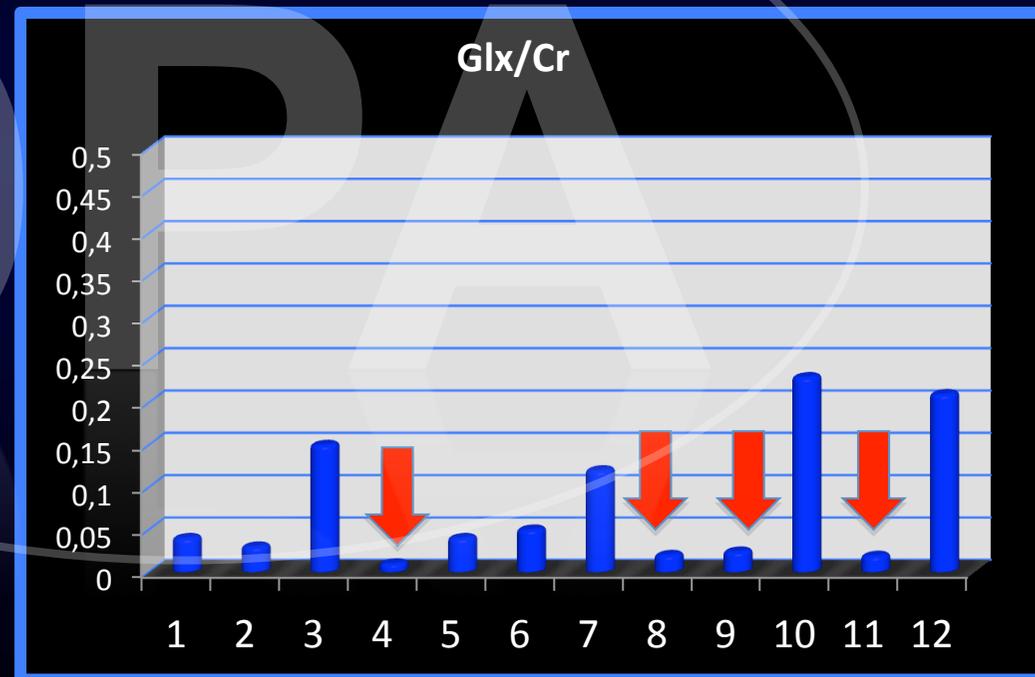


# Considerazioni

1. Tutti i Pz. mostrano bassi livelli di Glx
2. Correlazione negativa tra Novelty Seeking e livelli di Glx nel cingolato anteriore

Valori infinitesimali di Glx

- Alto Novelty Seeking
- Basso Harm Avoidance
- Basso Reward Dependence



---

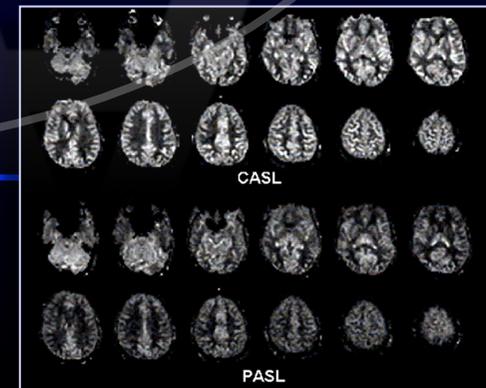
Imaging RM @ alto campo

Imaging RM @ alto campo

# Perfusione (PWI)

1. CE - PWI (con mdc, in bolo)

2. pASL - cASL (senza mdc)

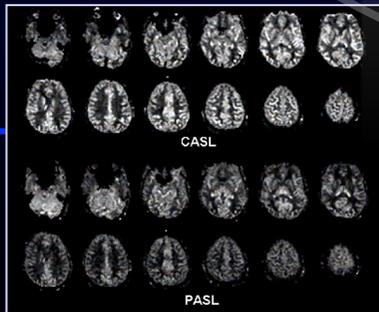


Imaging RM @ alto campo

Imaging RM @ alto campo

# Perfusione (PWI)

- Documenta il flusso vascolare cerebrale
- Indici di riferimento (analisi quali & quantitativa)
- Diversi campi di applicazione



- *rel CBF*

- *rel CBV*

- TTP

- MTT

Imaging RM @ alto campo

Imaging RM @ alto campo

## Perfusione con mdc (CE-PWI)

- Standard di riferimento per PWI
- Analisi quali & quantitativa
- Somministrazione mdc esogeno
- Migliore risoluzione spaziale

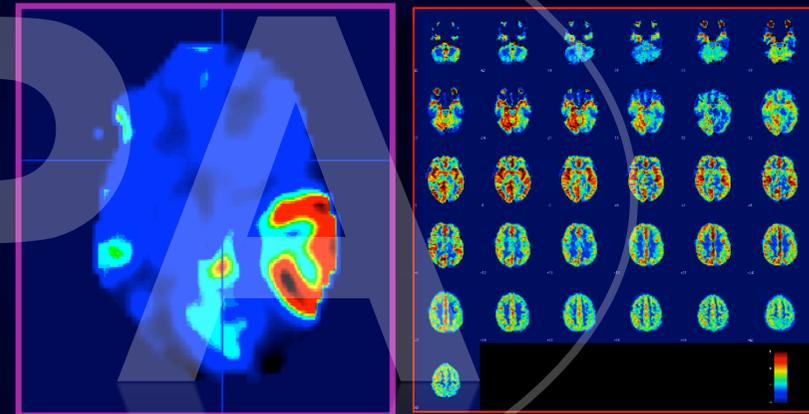


# Imaging RM @ alto campo

Imaging RM @ alto campo

## Perfusione senza mdc (cASL)

- No mdc
- Non invasiva
- Analisi quali & quantitativa



- ✓ I protoni legati alle molecole del sangue, “marcati” a livello del collo con impulsi di RF, vengono utilizzati come tracciante endogeno
- ✓ Si valuta la perturbazione/variazione di segnale negli strati distali, quando i protoni “marcati” diffondono a livello encefalico

# Verona

PWI (cASL) Applicazioni cliniche

- N = 10 *Cocainomani astinenti* (30-90 g) vs. 10 *Controlli NON* fumatori
- Età media: 32 anni
- Uso lifetime di cocaina: 2 anni in media
- **Cocaina** (Nicotina)
- ✓ Perfusione (cASL): “Grey & white matter perfusion changes”
- ✓ Densità della sostanza grigia (Grey Matter Density, GMD)



**Metodo:** misura della CBF a riposo ( “Resting Cerebral Blood Flow” o rCBF)

**Obiettivo:** determinare l’impatto dell’esposizione cronica alla cocaina sulla perfusione cerebrale in soggetti astinenti da almeno 30 giorni (disintossicazione – no metadone)

**Risultati:** *iperperfusione prefrontale*

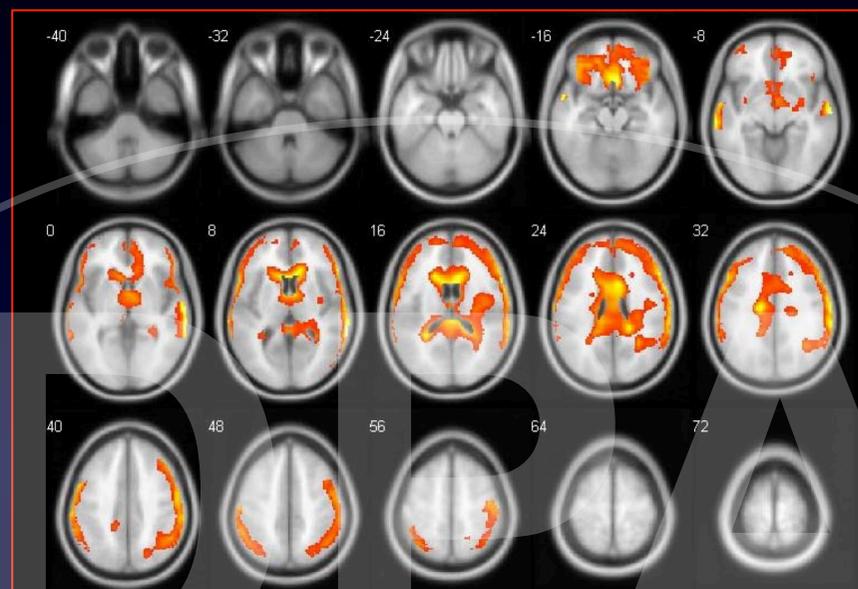
**Spiegazione:** alterazione del CBF già alla baseline. La maggior parte degli studi su rCBF sono stati fatti con PET (Adinoff et al., 2003). Solitamente si riscontra **ipoperfusione** nelle regioni prefrontali. Alcuni hanno trovato un’**aumentata perfusione** nella ACC. La situazione di iperperfusione potrebbe derivare dal fatto che i soggetti sono astinenti.

*L’eziologia dell’aumentata perfusione potrebbe riflettere **aumentata richiesta metabolica** necessaria a riparare le alterazioni della s. bianca prefrontale*

---

# Verona

PWI (cASL) Applicazioni cliniche



## Cocaina

Alterata perfusione (aumento rCBF) in:

- ✓ Corteccia e sost. bianca frontale,
- ✓ N. ventro – mediale talamo, VTA
- ✓ Corteccia orbito – frontale, DLPFC, Cingolato ant. , Corpo calloso
- ✓ Lobi temporali

# Verona

---

## VBM

**VBM:** valutare “gray matter density” (GMD), i.e. spessore corticale (sinapsi dendritiche)

Analisi ANCOVA con 2 predittori:

- ✓ gruppo (cocainomani vs controlli)
- ✓ total intracranial volume (TIV)

La densità della sostanza grigia è stata usata come variabile dipendente (come questa varia al variare dei 2 predittori)

**Risultati:** i cocainomani astinenti tendono ad avere

1. GMD *ridotta* in molte aree, soprattutto nel talamo posteriore
2. GMD *maggiore* \* : orbito-frontale, fronto mesiale bil., versante anteriore della DLPFC

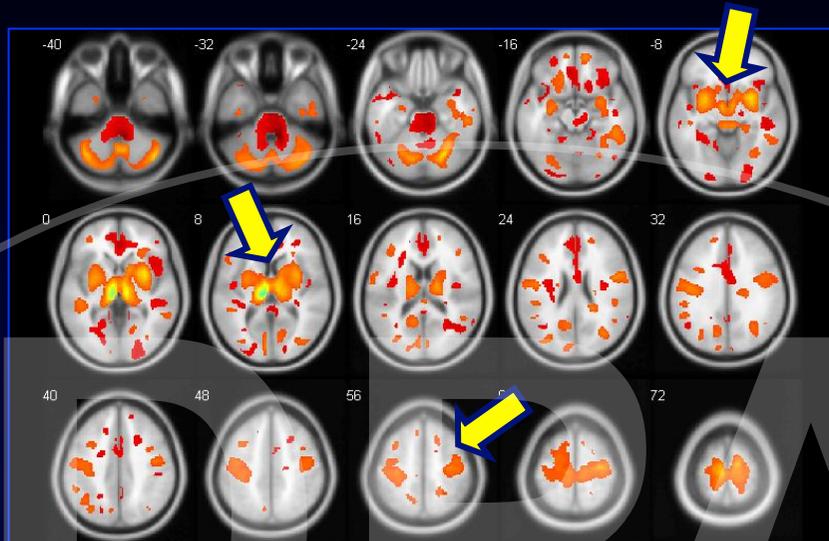
\* **Spiegazione:** potrebbe trattarsi di un *effetto neurotrofico*.

In uno studio di Lynn (1995) è stato riscontrato un'anomala alta densità neuronale in particolare nelle aree prefrontali di soggetti schizofrenici e bipolari.

---

# Verona

VBM



## Cocaina

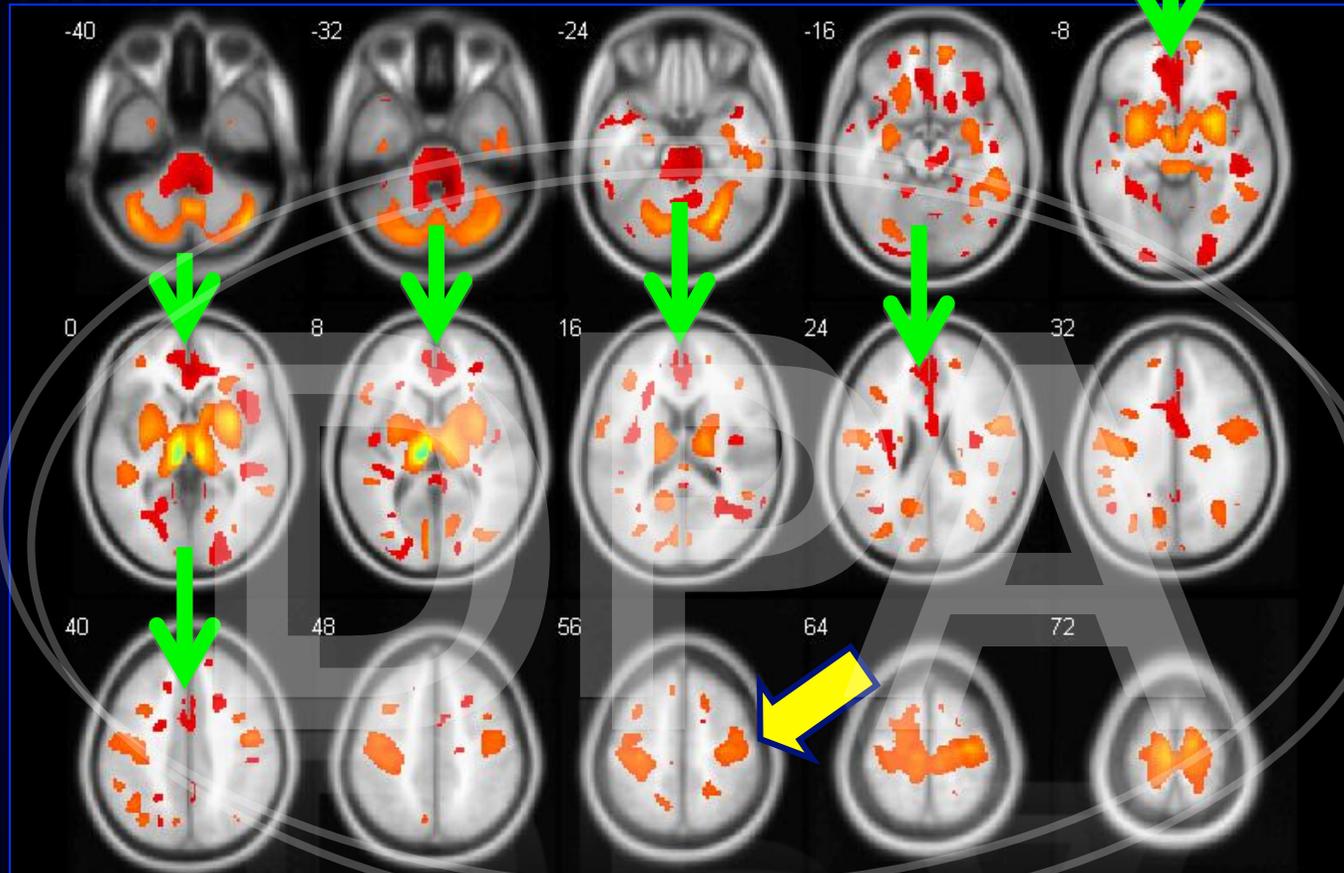
Riduzione della GMD (arancione) in:

- ✓ Strutture profonde (talamo, nuclei della base)
- ✓ Corteccia frontale pre-rolandica al vertice
- ✓ Corteccia parietale

Ipotesi: aumentata perfusione secondaria a disfunzione neuronale ?

# Verona

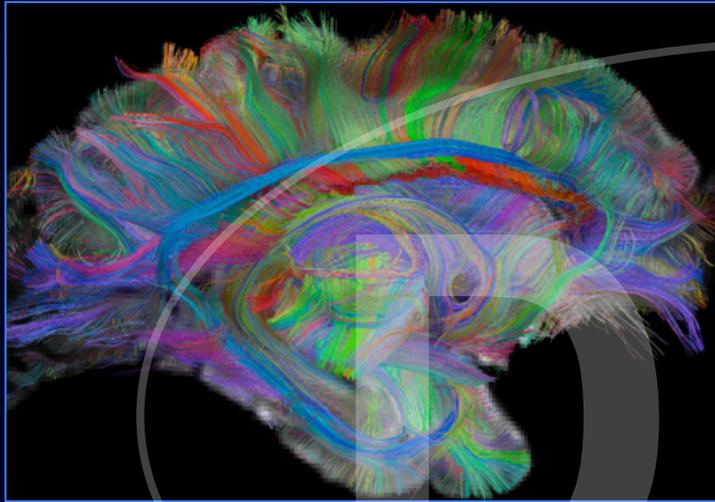
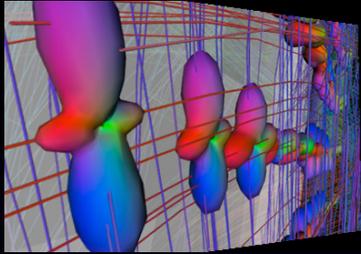
VBM



AUMENTO della GMD (rosso) in:

C. orbito-frontale, fronto mesiale bil., versante anteriore della DLPFC

# Tensore (DTI)



Diffusione (DWI)

- Identificazione – caratterizzazione fasci della s.bianca
- Rendering 3D
- Analisi *quali* – *quantitativa*

## Applicazioni

- ***Neurochirurgia:***

valutazione pre-chirurgica di lesioni cerebrali  
(es: spostamento / infiltrazione dei fasci)

- ***Patologie degenerative, congenite, etc...***

- ***Dipendenze***

**TBSS:** analisi statistica (microstrutturale) di integrità della sostanza bianca basata su DTI

---

# Tensore (DTI)

*analisi quantitativa*

1. Anisotropia frazionaria (FA)

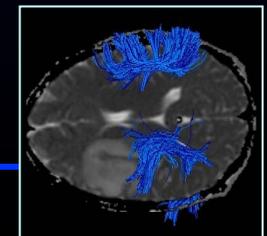
*indice di direzionalità (integrità) dei fasci della s. bianca*

2. Diffusività Parallela (PD)

3. Diffusività Radiale (RD)

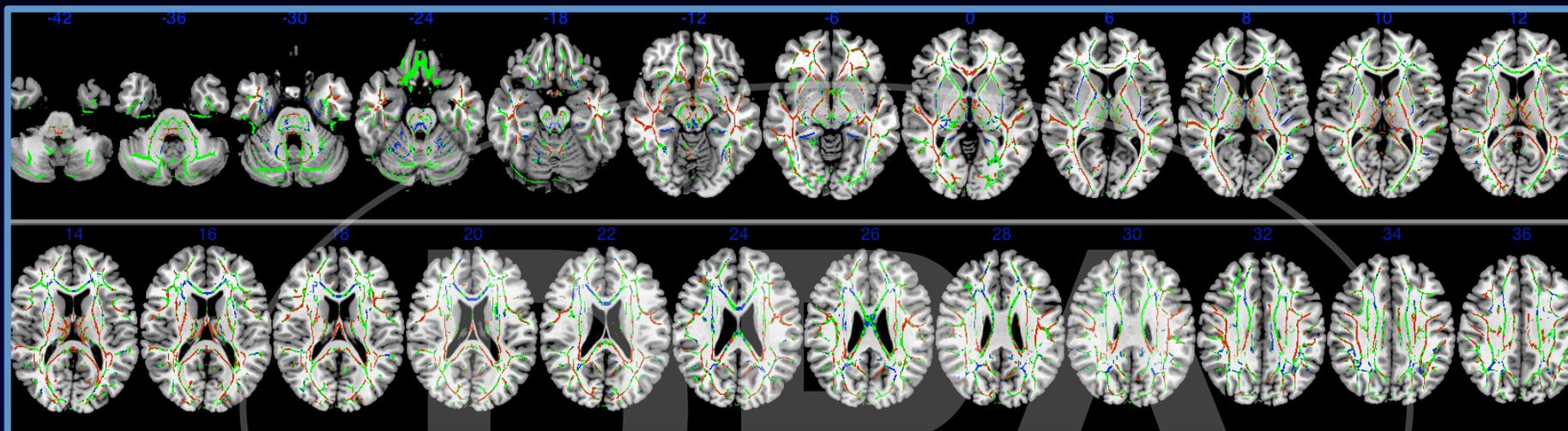
4. Diffusività Media (MD)

parametri



# Verona

AGLIU19



## TBSS: Tract Based Spatial Statistics

Cannabis

Useo lifetime : 2 anni (quotidiano – weekend)

Età media : 17 anni

Campione di ricerca: 12 soggetti

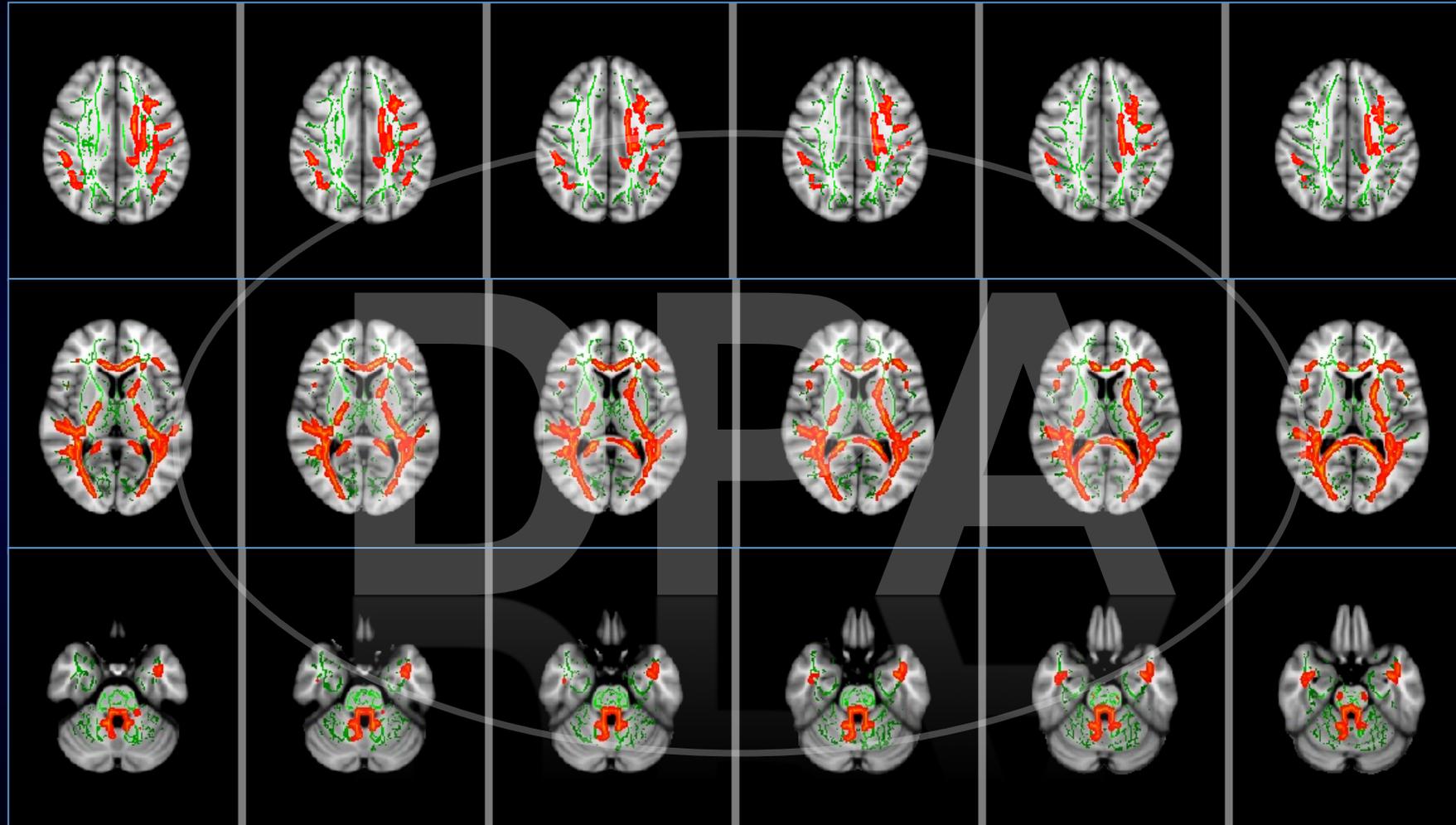
Gruppo di controllo: 10 soggetti

Integrità sostanza bianca basata su FA & altri parametri (MD, PD, RD)

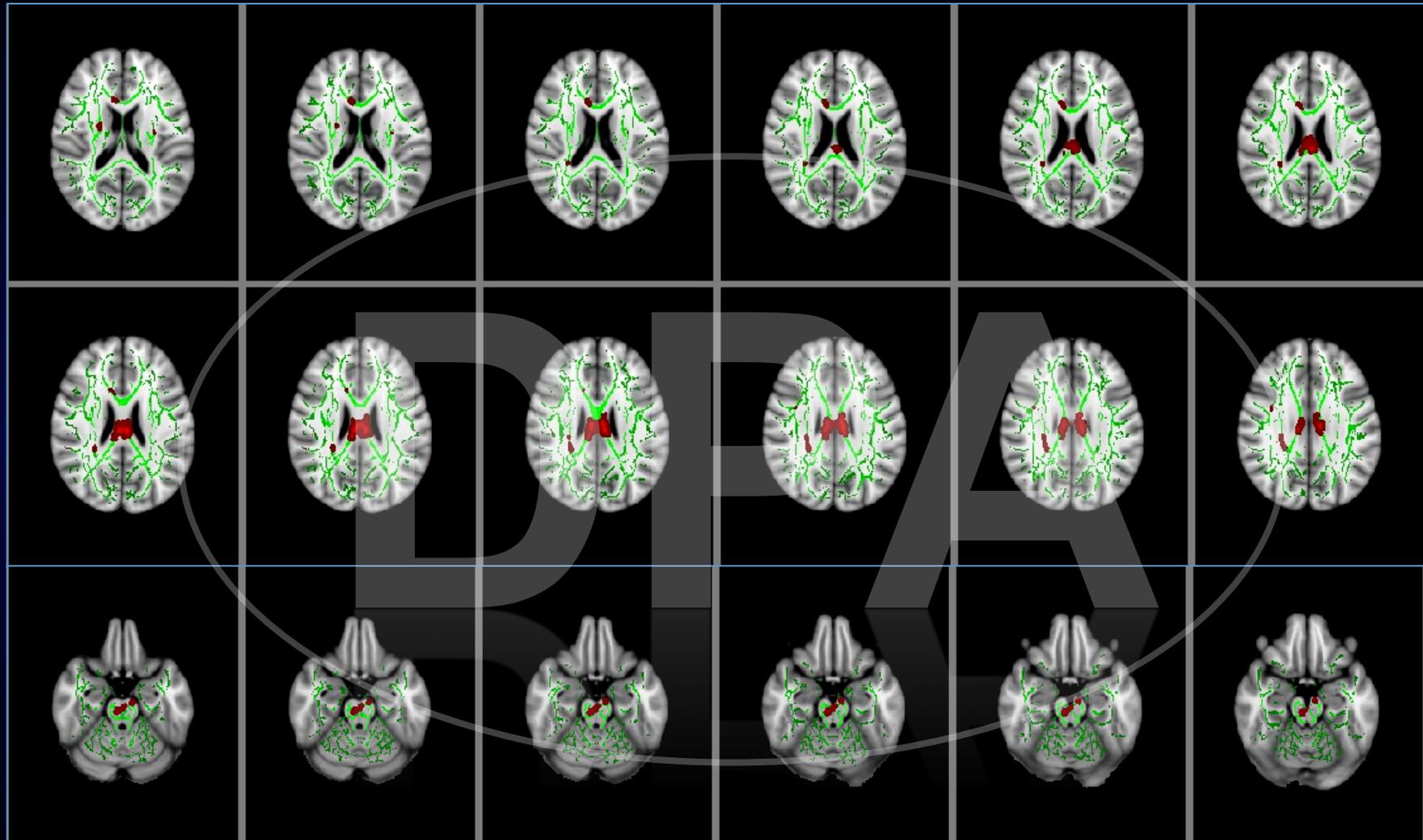
**DTI** *Integrità sostanza bianca*

**RISULTATI PRELIMINARI**

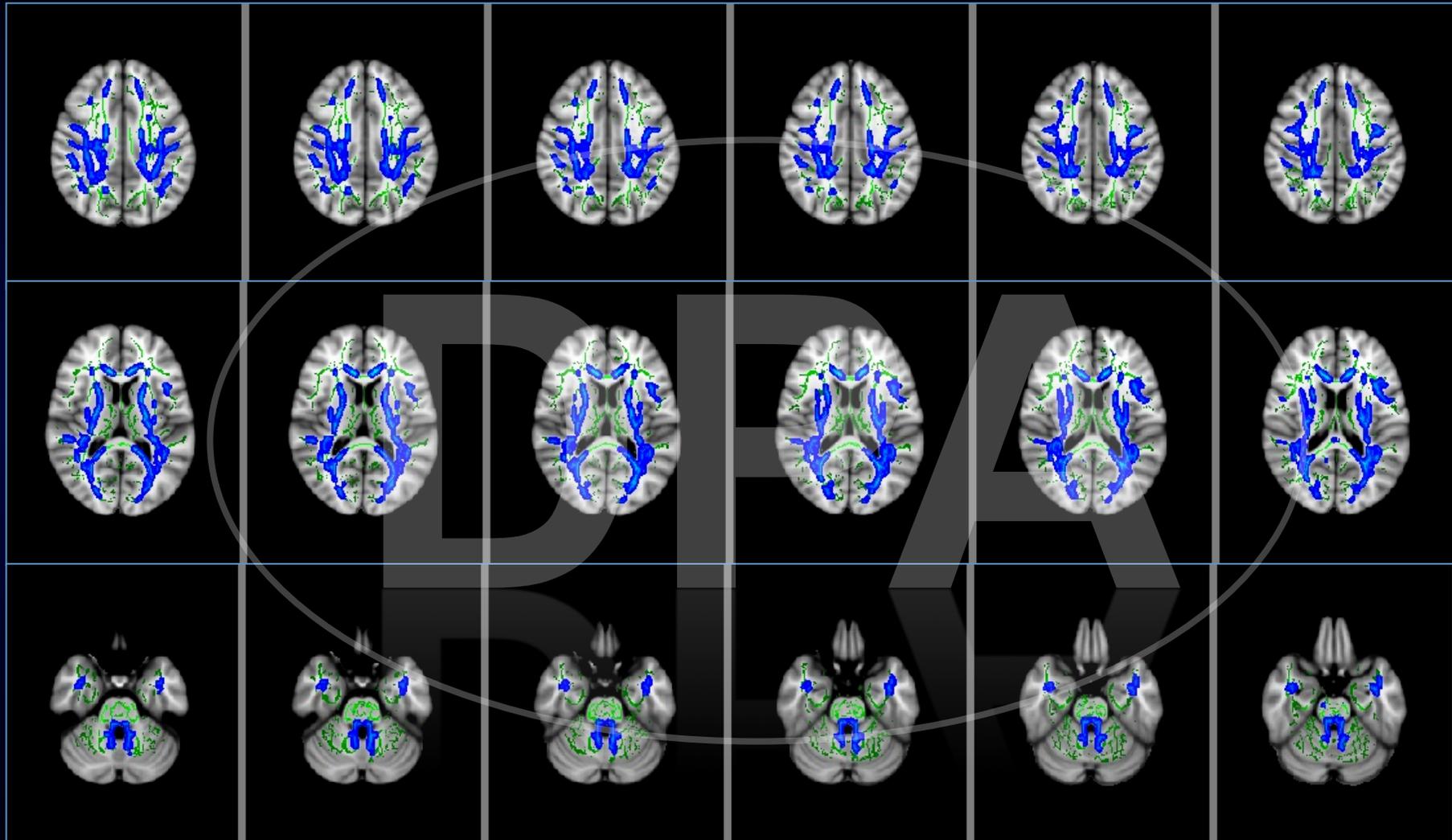
FA



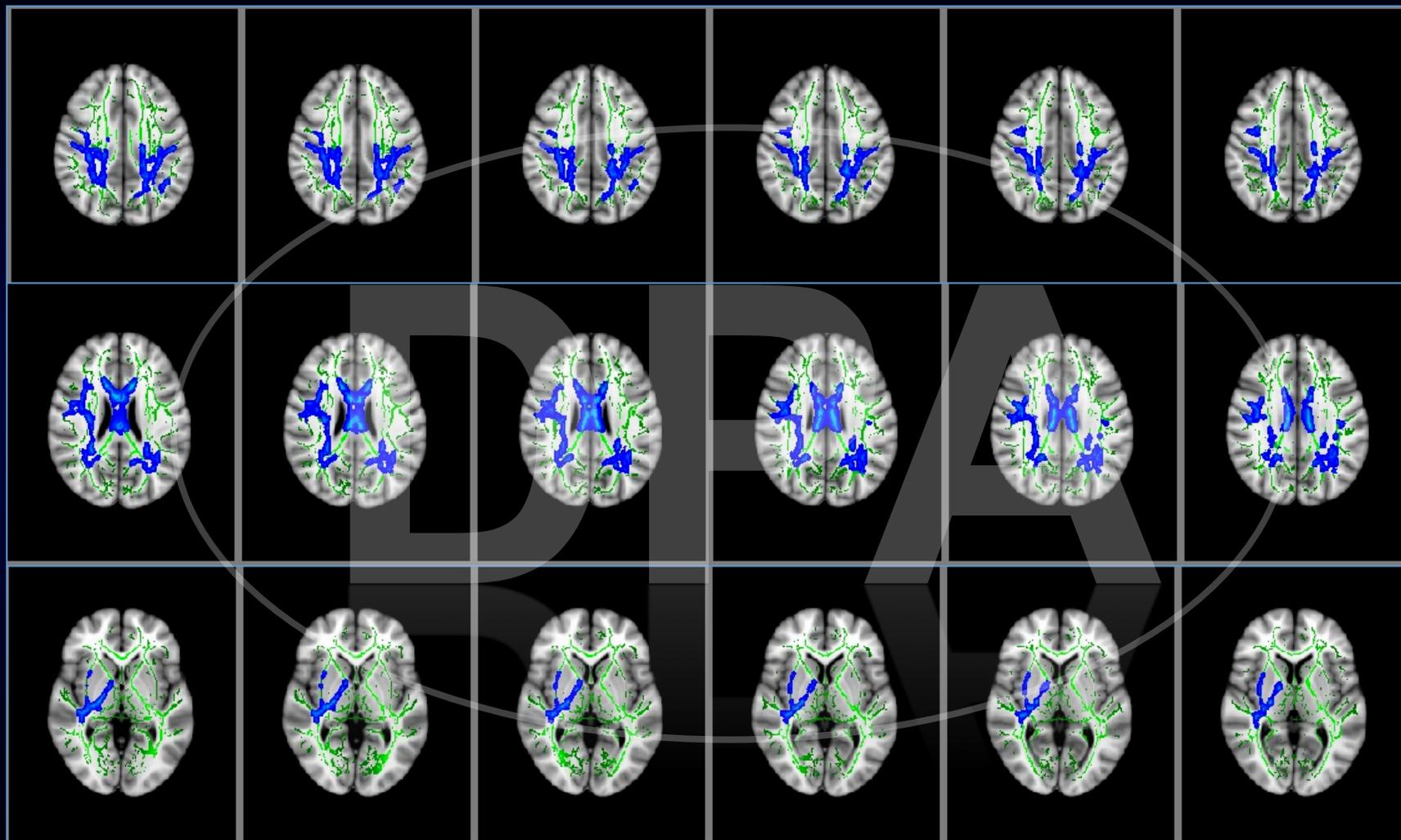
RD ( $\lambda_T$ )



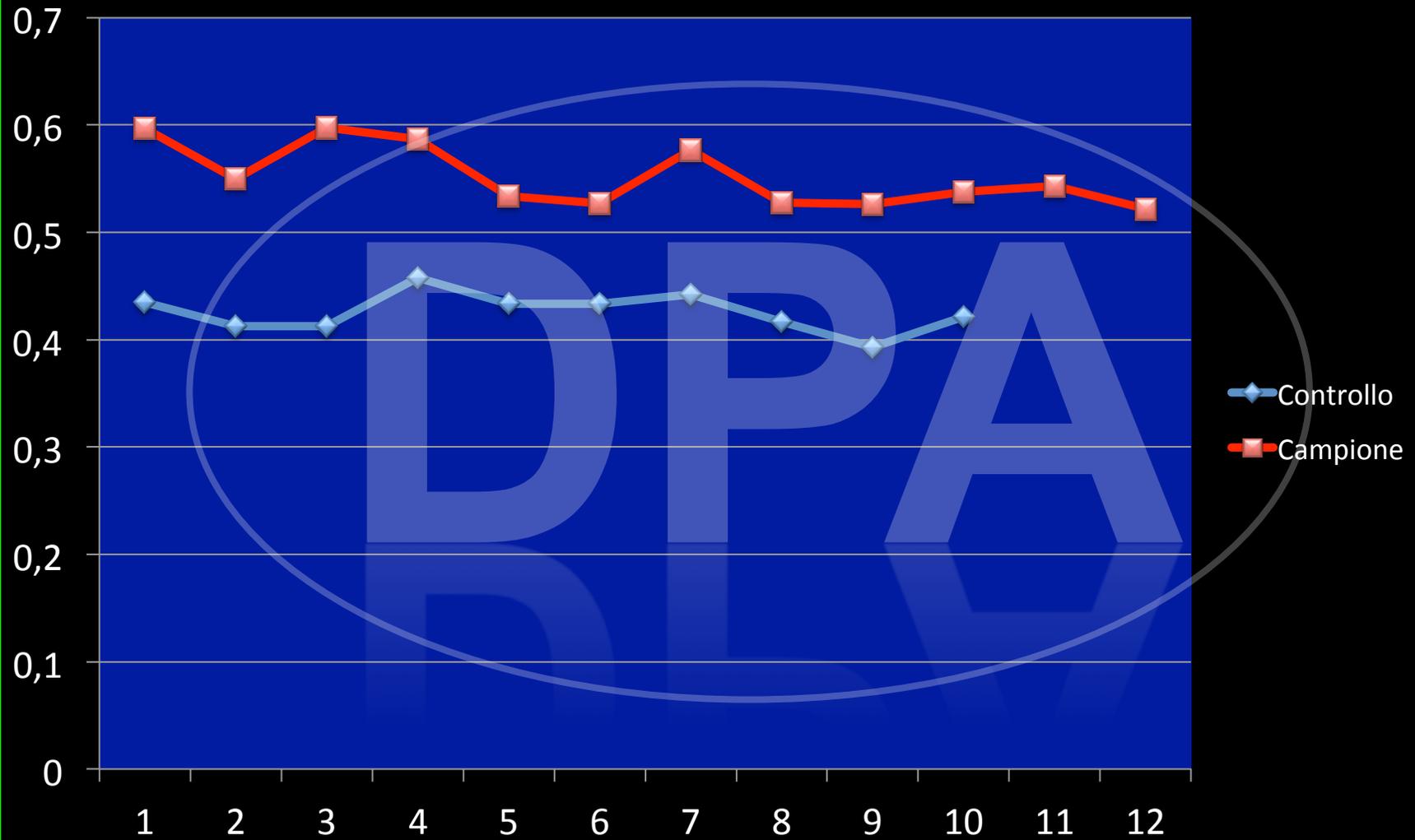
PD ( $\lambda_1$ )



MD



# FA



# Considerazioni

- Alterata integrità della s. bianca (danno micro-strutturale esteso ...)
- Lobi frontali, C. calloso, L. temporali, L. occipitali, Tronco, Cervelletto ...
- ✓ *Fascicolo longitudinale superiore e inferiore*
- ✓ *Fascicolo arcuato*
- ✓ *Corpo calloso*
- ✓ *Capsula interna & esterna*
- Ripercussioni su processi cognitivi....
- Uso di sostanza → Alterato metabolismo → Danno strutt. → Alterata funzione

# Spiegazioni possibili

## Demielinizzazione

- **Aumento FA**
- **Aumento** della RD ( $\lambda_T$ ) (Song et Al, 2002)
- Riduzione e successivo **incremento** della PD ( $\lambda_1$ ) (Concha, 2006 ; Sidaros, 2008)

## Meccanismi:

- ✓ Demielinizzazione → Degenerazione assonale → Accumulo extracellulare
- ✓ Danno al microcircolo → stroke ischemico → Deg. assonale cronica

Quindi i valori di  $\lambda_T$  e  $\lambda_1$  potrebbero riflettere deg. assonale e demielinizzazione...

- ✓ Restano da documentare i valori  $\lambda_1$  nei soggetti di studio prima dell'uso (prevenzione)
  - ✓ Allargare il numero di soggetti di studio e di studi longitudinali
-

# Considerazioni

## Neuroimaging INTEGRATO

- MRS: elevata affidabilità
- PWI: ottima sensibilità
- DTI: elevata specificità

# Considerazioni

## Neuroimaging INTEGRATO

- buona caratterizzazione dell'entità dei danni
- Analisi NON INVASIVA
- "WORK IN PROGRESS" ....
- ✓ RECLUTAMENTO DEI SOGGETTI
- ✓ Overlap dei dati per poliabuso
- ✓ Estendere i campioni di studio ed analisi longitudinali

# Conclusioni

CONCLUSIONI

## RM @ alto campo

- Nuove possibilità di analisi del danno cerebrale
- Integrazione delle metodiche
- Approccio multidisciplinare



## Dipendenze

DIPENDENZE

# Dipartimento Politiche Antidroga



PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH

**NIDA** NATIONAL INSTITUTE  
ON DRUG ABUSE  
*The Science of Drug Abuse & Addiction*

**SERVIZIO DI NEURORADIOLOGIA**  
AZ. OSPEDALIERA UNIVERSITARIA INTEGRATA  
VERONA

 **DIPARTIMENTO DELLE DIPENDENZE**  **REGIONE DEL VENETO**  
Regione del Veneto - Azienda ULSS 20  Azienda ULSS 20 - VERONA

  
**UNIVERSITÄRE  
PSYCHIATRISCHE  
DIENSTE BERN**

 *Ministero della Salute*



**unieri**  
United Nations  
Interregional Crime and Justice  
Research Institute