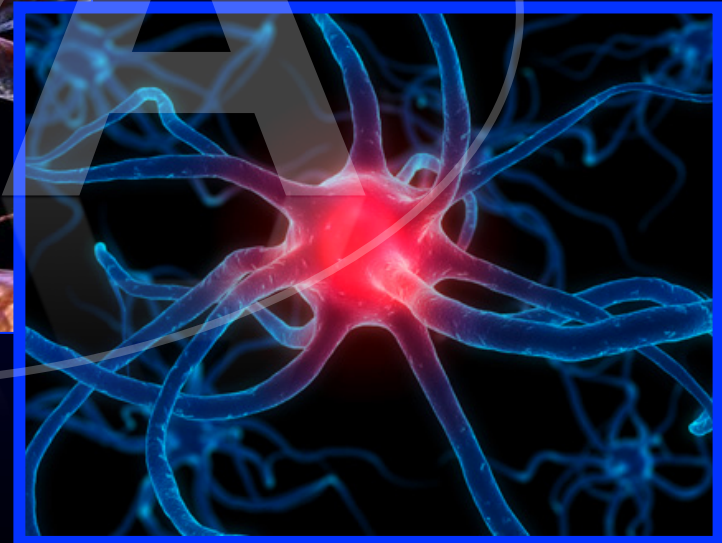
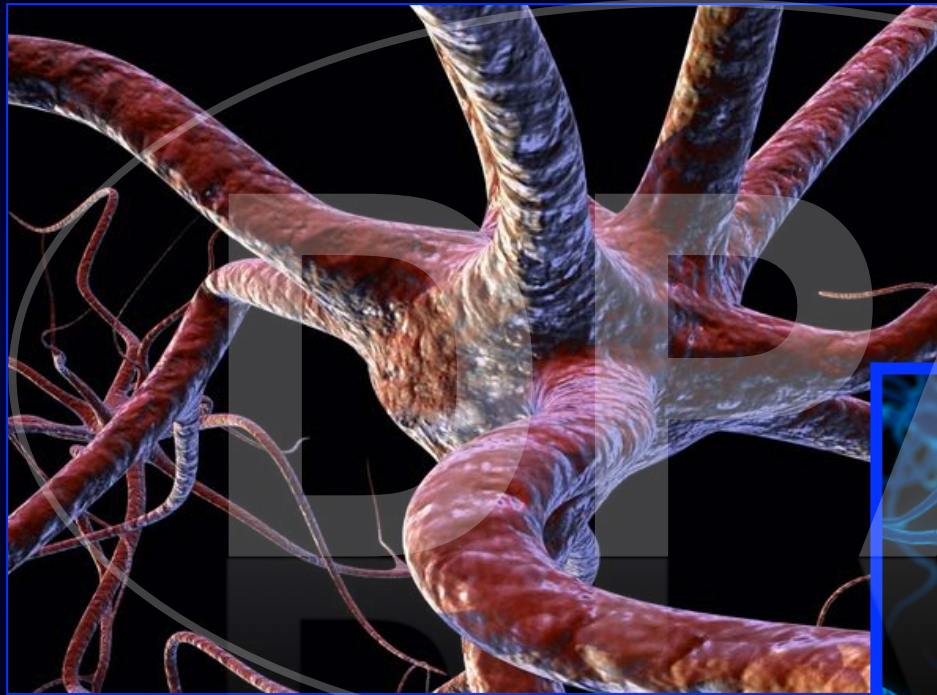


RMN @ alto campo

Alterazioni funzionali e strutturali cerebrali
nei consumatori di droghe



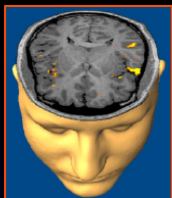
Franco Alessandrini

Risonanza Magnetica

Servizio di Neuroradiologia

Az. Ospedaliera Universitaria Integrata

Verona



RM @ alto campo

RM @ alto campo

Alta qualità
d'immagine



Imaging
“funzionale”

Elevata
velocità di
acquisizione

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

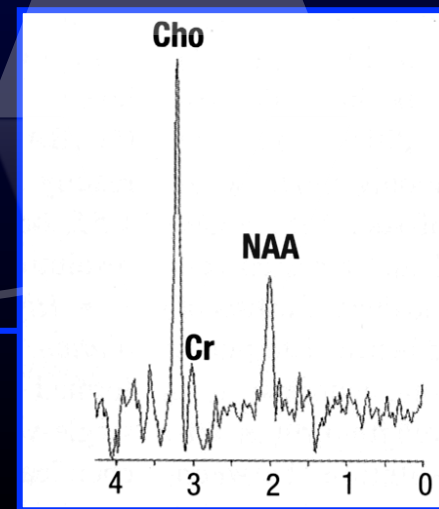
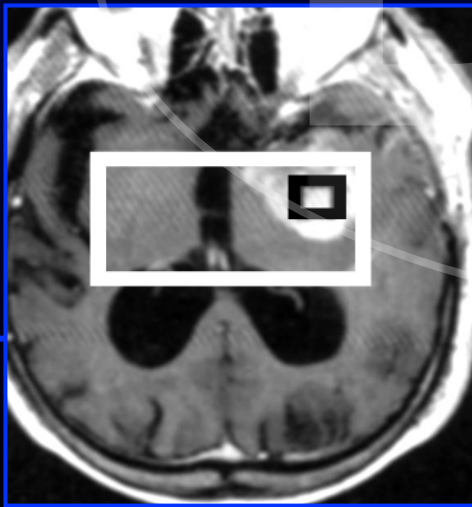
Imaging RM @ alto campo

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

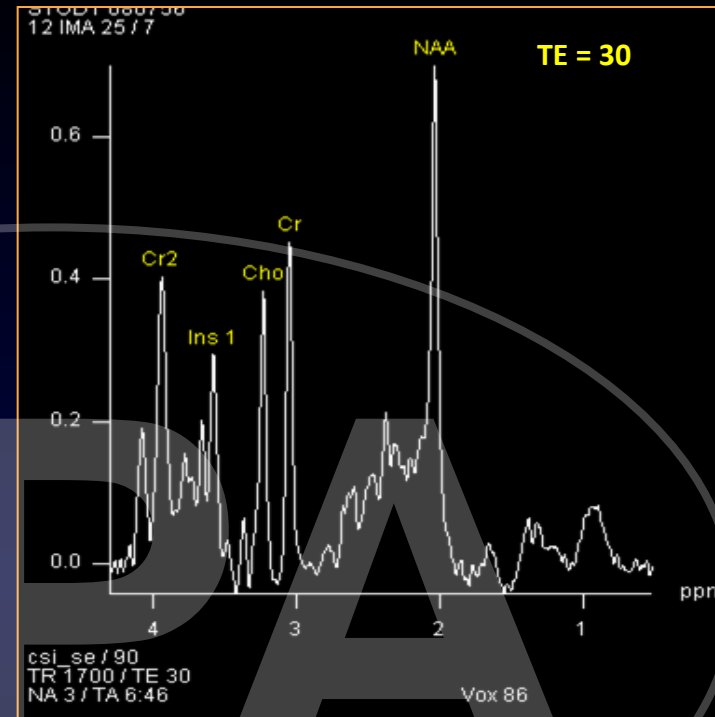
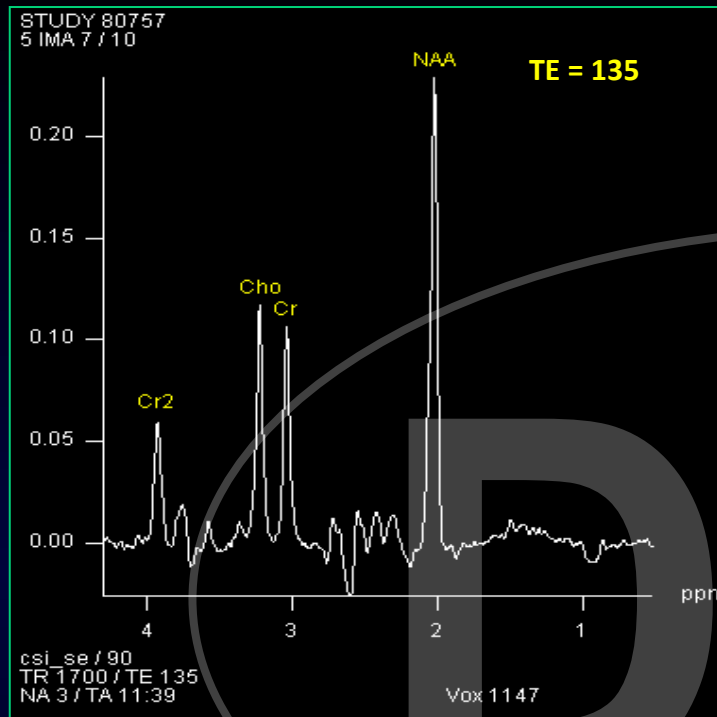
MRS

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	NAA	Cho	Creatina	MioInositolo
METH	Riduzione	Aumento	Riduzione	Aumento
Cocaina	Riduzione	Aumento	Aumento	Aumento
Opiacei	Riduzione	-----	-----	-----



Droghe

MRS

tossicodipendenza

tossicodipendenza

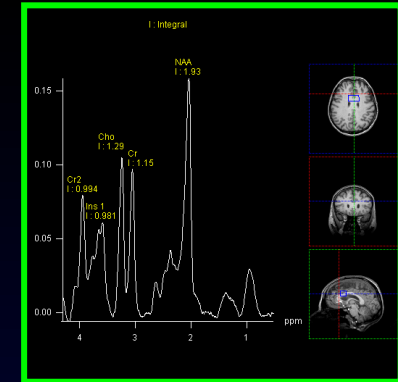
SPETTROSCOPIA

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

Λ610119

SPETTROSCOPIA

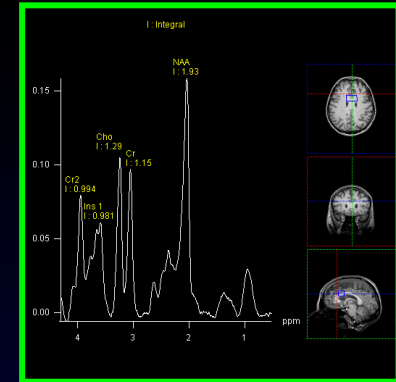
SPETTROSCOPIA

Cannabis

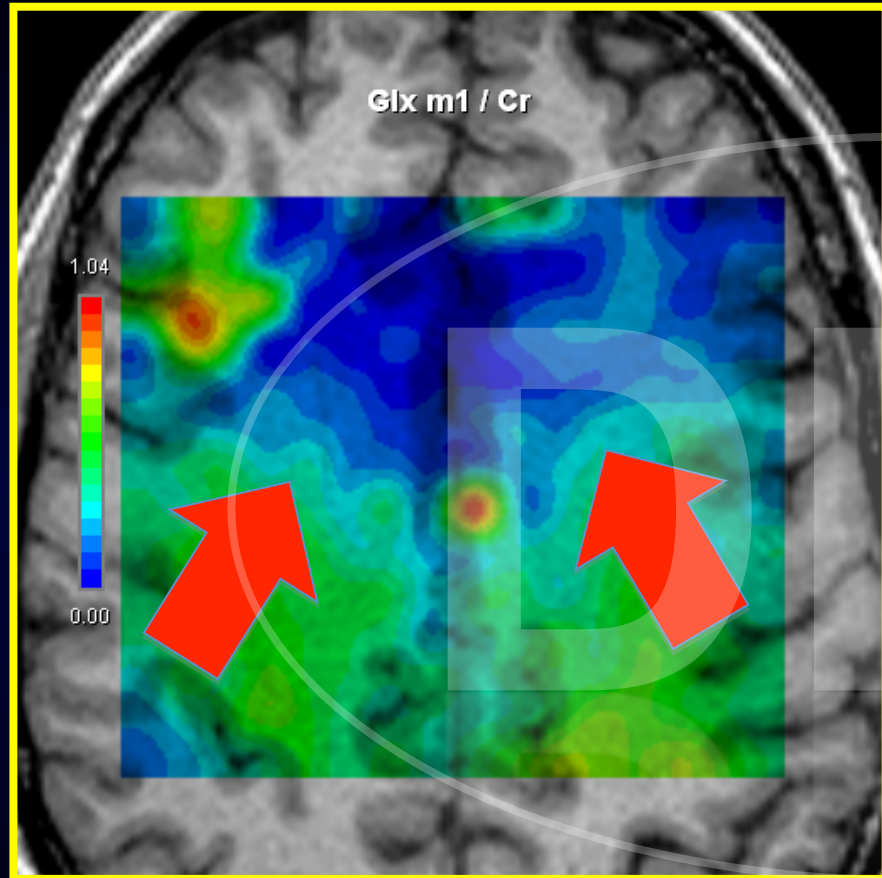
- ✓ Riduzione NAA in DLPFC (11/15, **70%**)
- ✓ Riduzione Glx (ACC) (12/15, **80%**)
- ✓ Tests neuropsicologici alterati

Risultati simili nei Pz schizofrenici

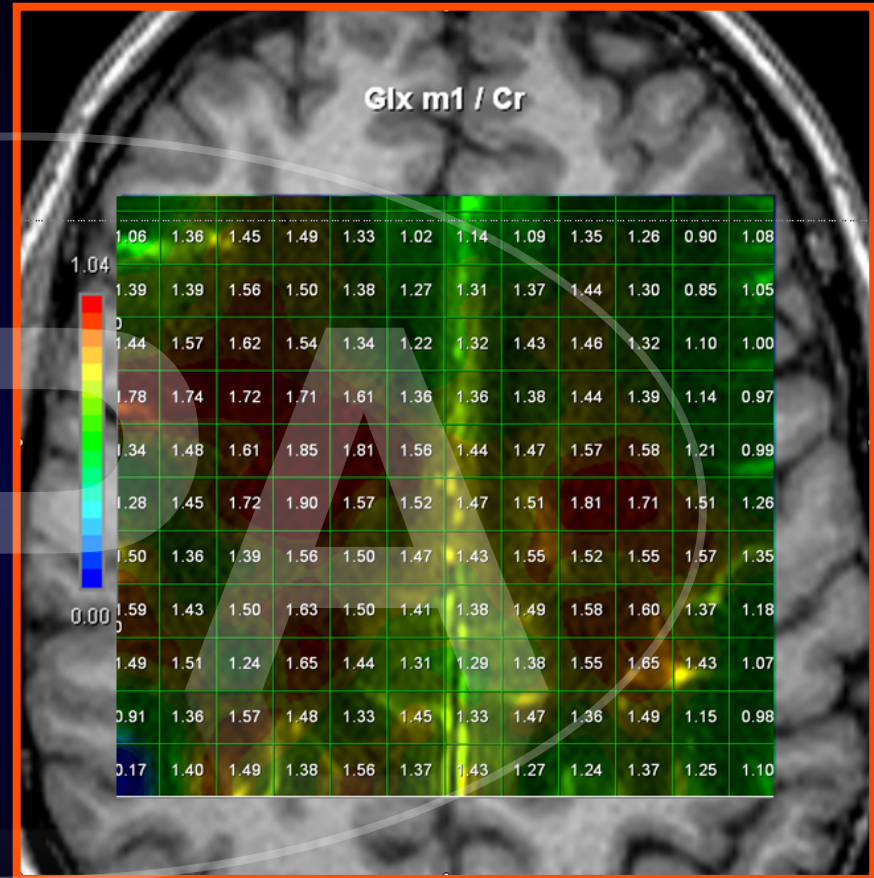
Verona



Cannabis



Volontario sano



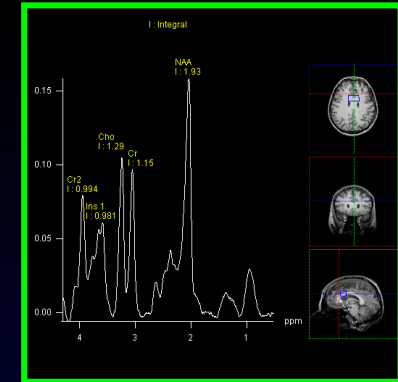
MRS COLOR MAP

Verona

AGIOLIS

SPETTROSCOPIA

SPETTROSCOPIA



- ✓ 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

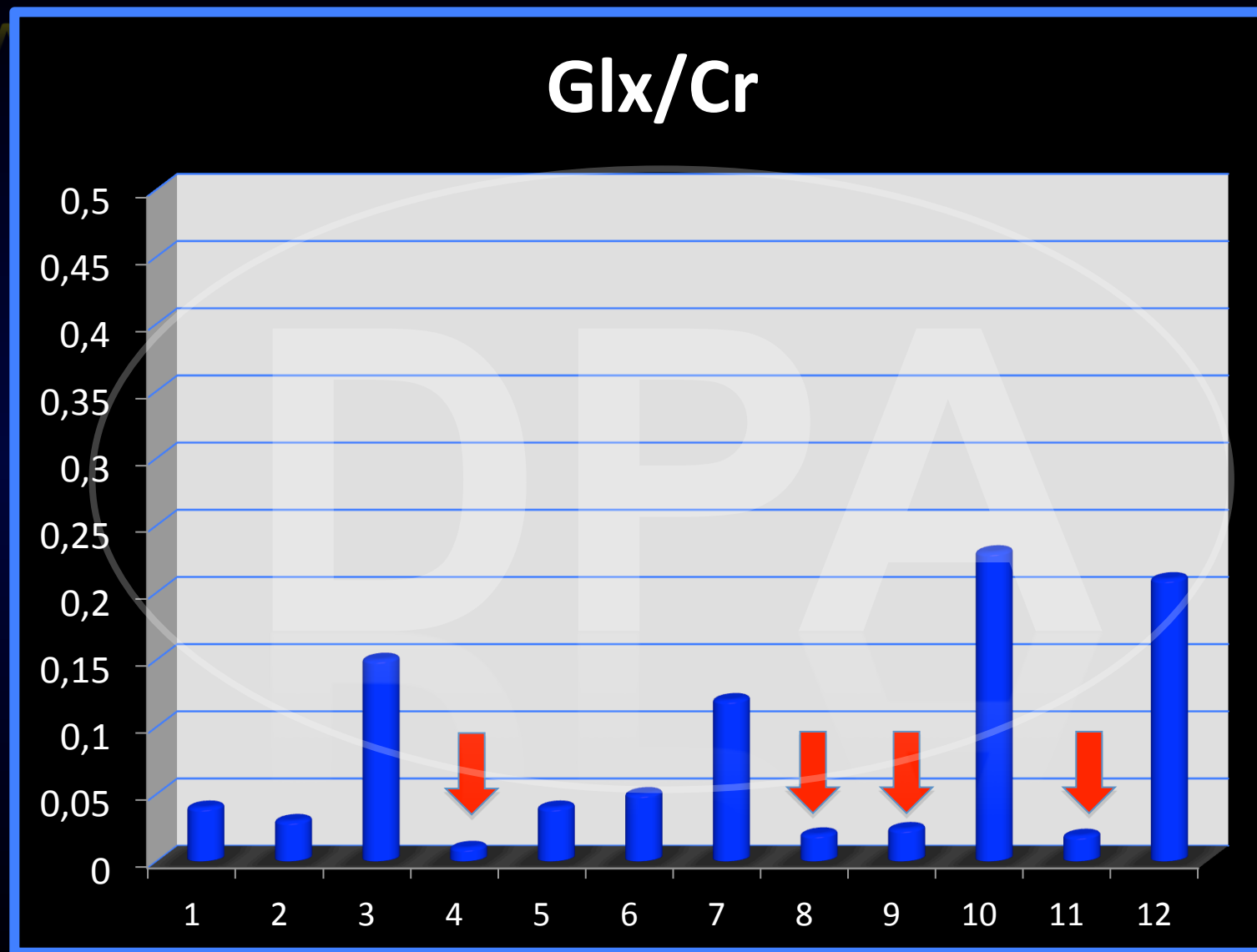
- Test TPQ (Tridimensional Personality Questionnaire)
- Tratti comportamentali
 - ✓ *Novelty seeking* (Ricerca della novità e sensazioni forti)
 - ✓ *Harm avoidance* (Evitamento del danno)
 - ✓ *Reward dependence* (Preoccupazione per la reazione delle altre persone al proprio comportamento)

Verona

Test di personalità

Verona

MRS RISULTATI INIZIALI

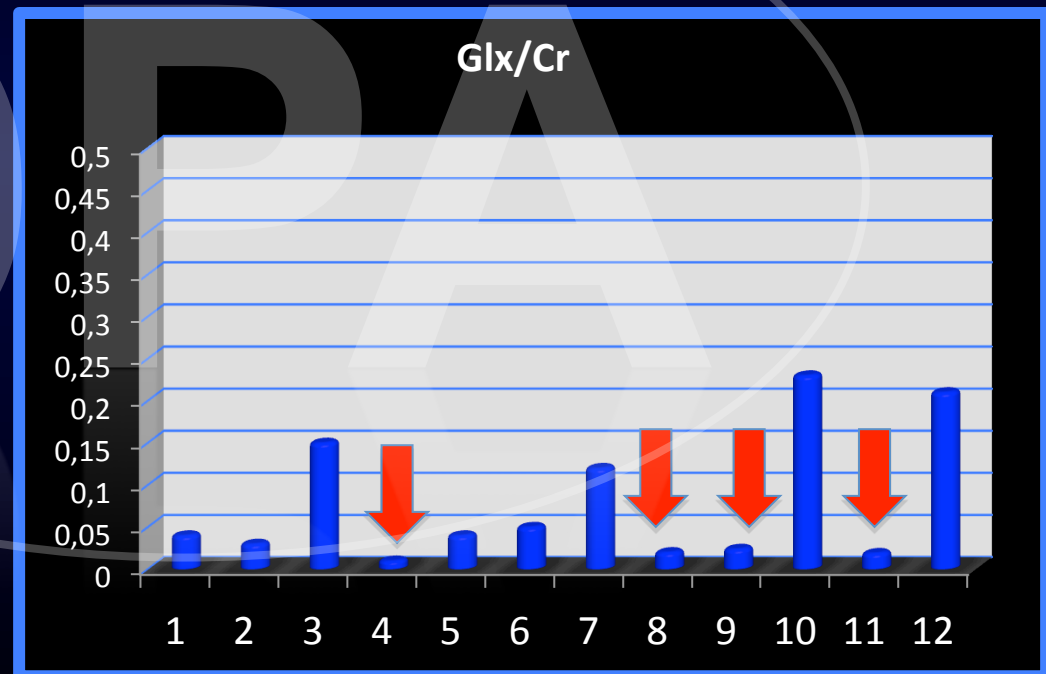


Considerazioni

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



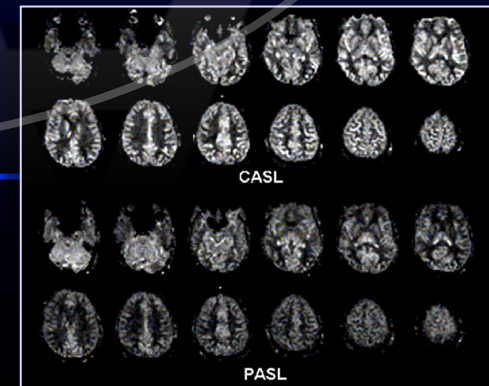
Imaging RM @ alto campo

Imaging RM @ alto campo

Perfusione (PWI)

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

2. pASL - cASL (senza mdc)

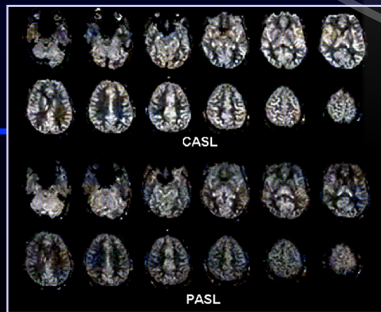


Imaging RM @ alto campo

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

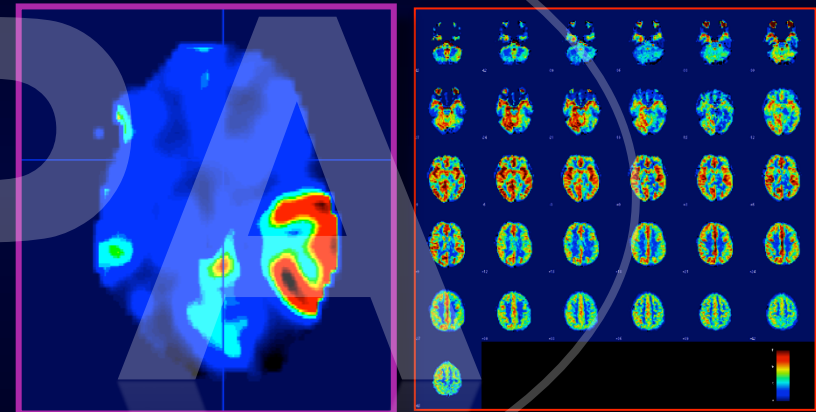


Imaging RM @ alto campo

Imaging RM @ alto campo

Perfusione senza mdc (cASL)

- No mdc
- Non invasiva
- Analisi quali & quantitativa

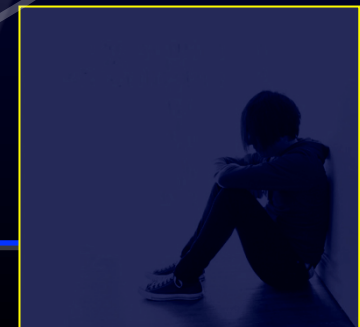


- ✓ I protoni legati alle molecole del sangue, “marcati” a livello del collo con impulsi di RF, vengono utilizzati come tracciante endogeno
- ✓ Si valuta la perturbazione/variazione di segnale negli strati distali, quando i protoni “marcati” diffondono a livello encefalico

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)

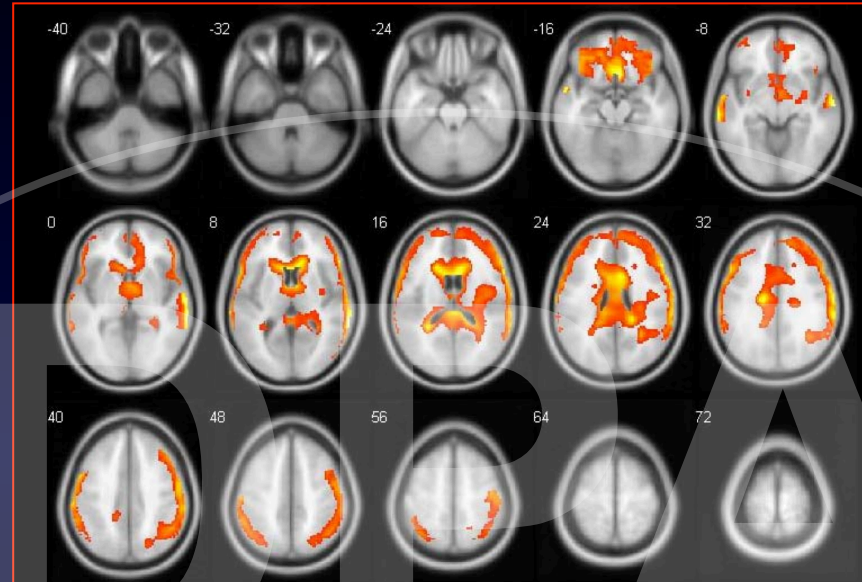
Risultati: *iperperfusione prefrontale*

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

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

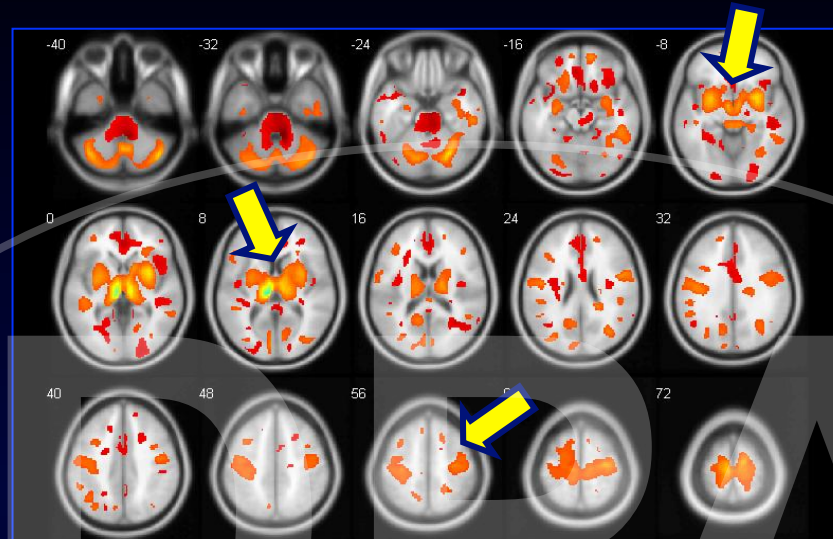
1. GMD *ridotta* in molte aree, soprattutto nel talamo posteriore
2. GMD *maggiore* *: orbito-frontale, fronto mesiale bil., versante anteriore della DLPFC

* **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

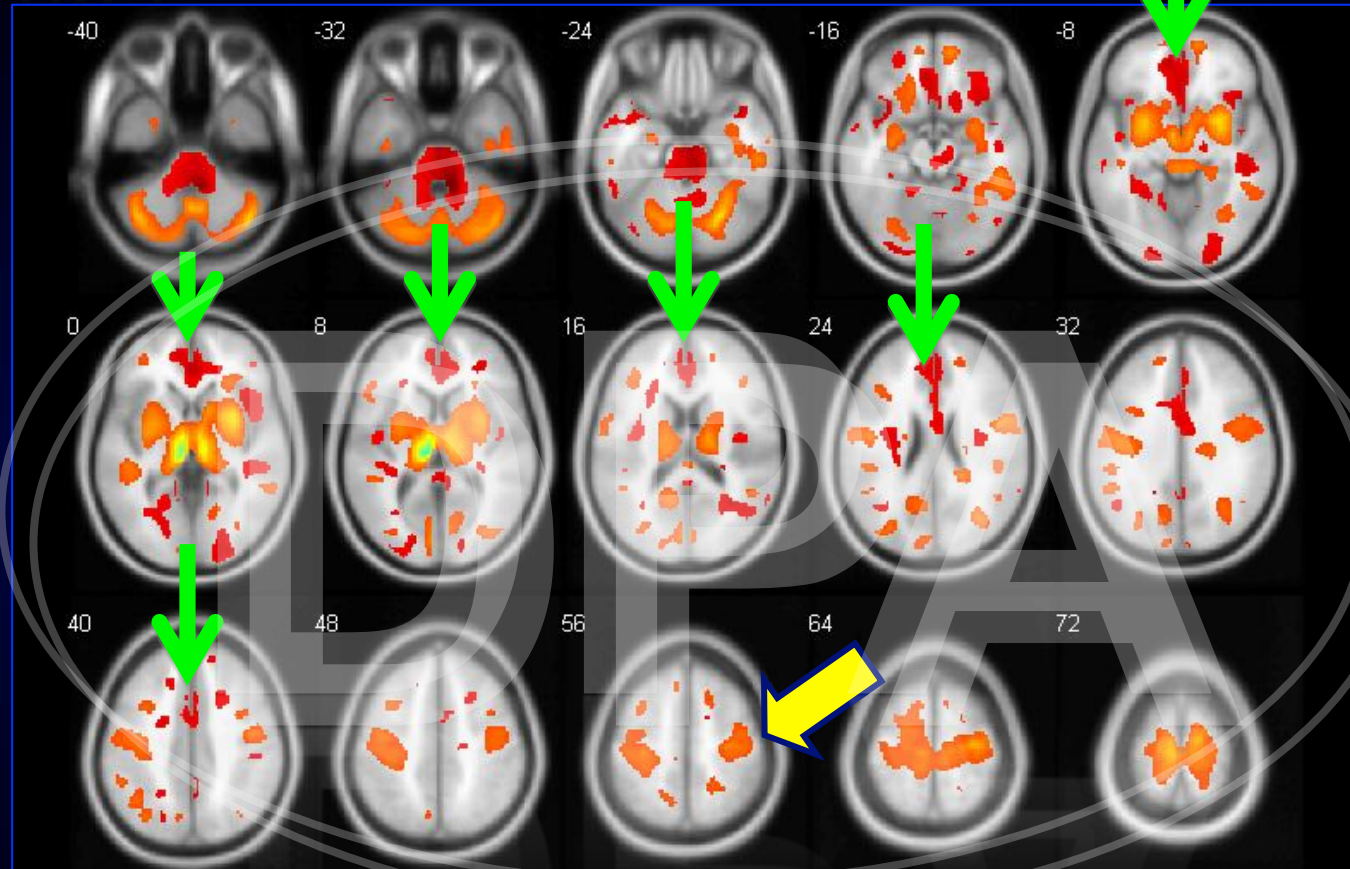
Riduzione della GMD (arancione) in:

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

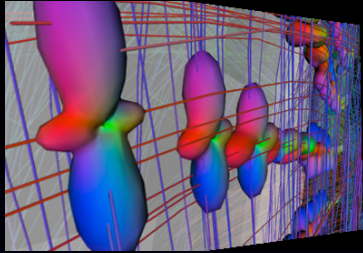
Ipotesi: aumentata perfusione secondaria a disfunzione neuronale ?

Verona

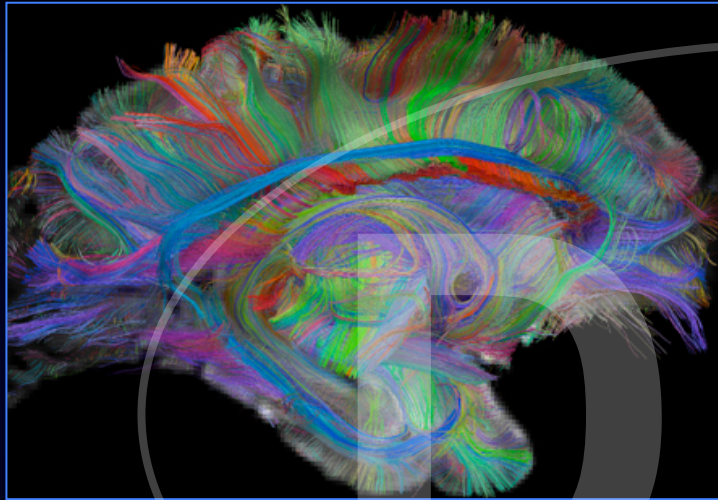
VBM



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)

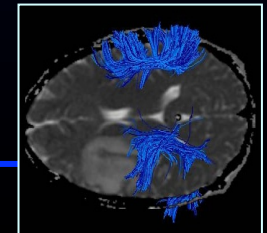
indice di direzionalità (integrità) dei fasci della s. bianca

2. Diffusività Parallela (PD)

3. Diffusività Radiale (RD)

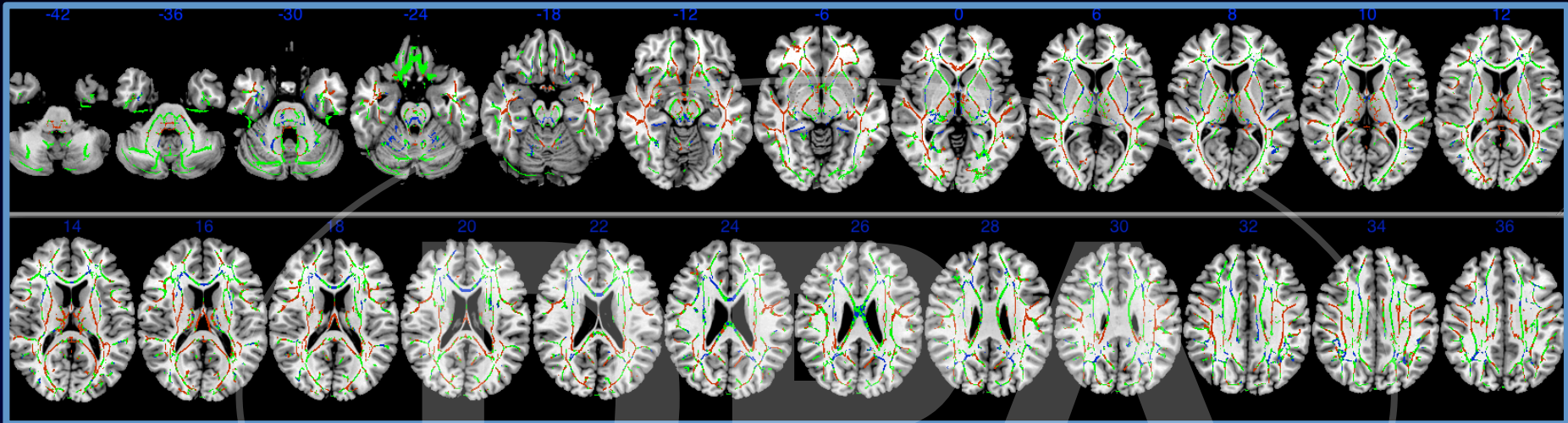
4. Diffusività Media (MD)

parametri



Verona

AGLIU9



TBSS: Tract Based Spatial Statistics

Cannabis

Uso lifetime : 2 anni (quotidiano – weekend)

Età media : 17 anni

Campione di ricerca: 12 soggetti

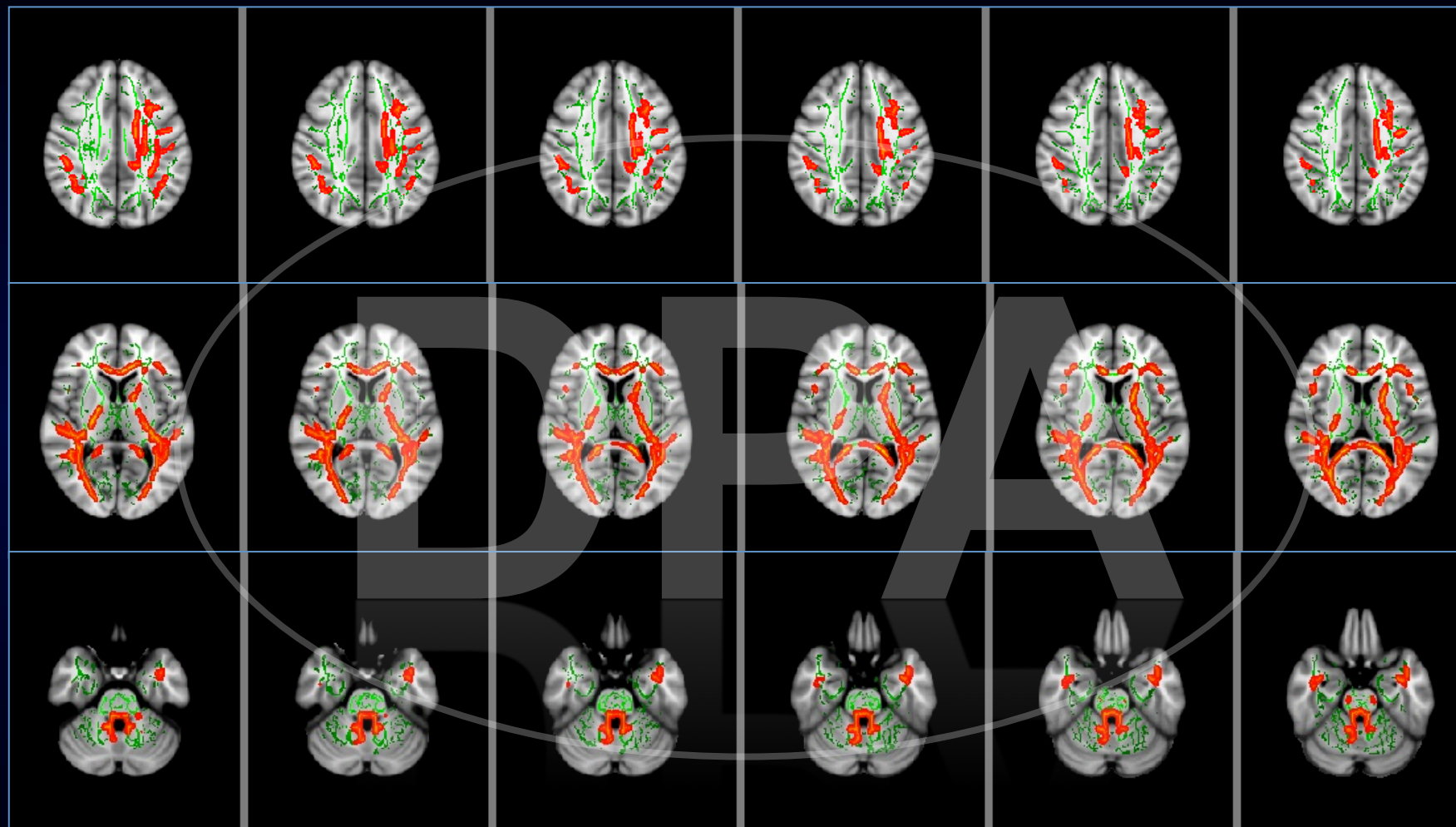
Gruppo di controllo: 10 soggetti

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

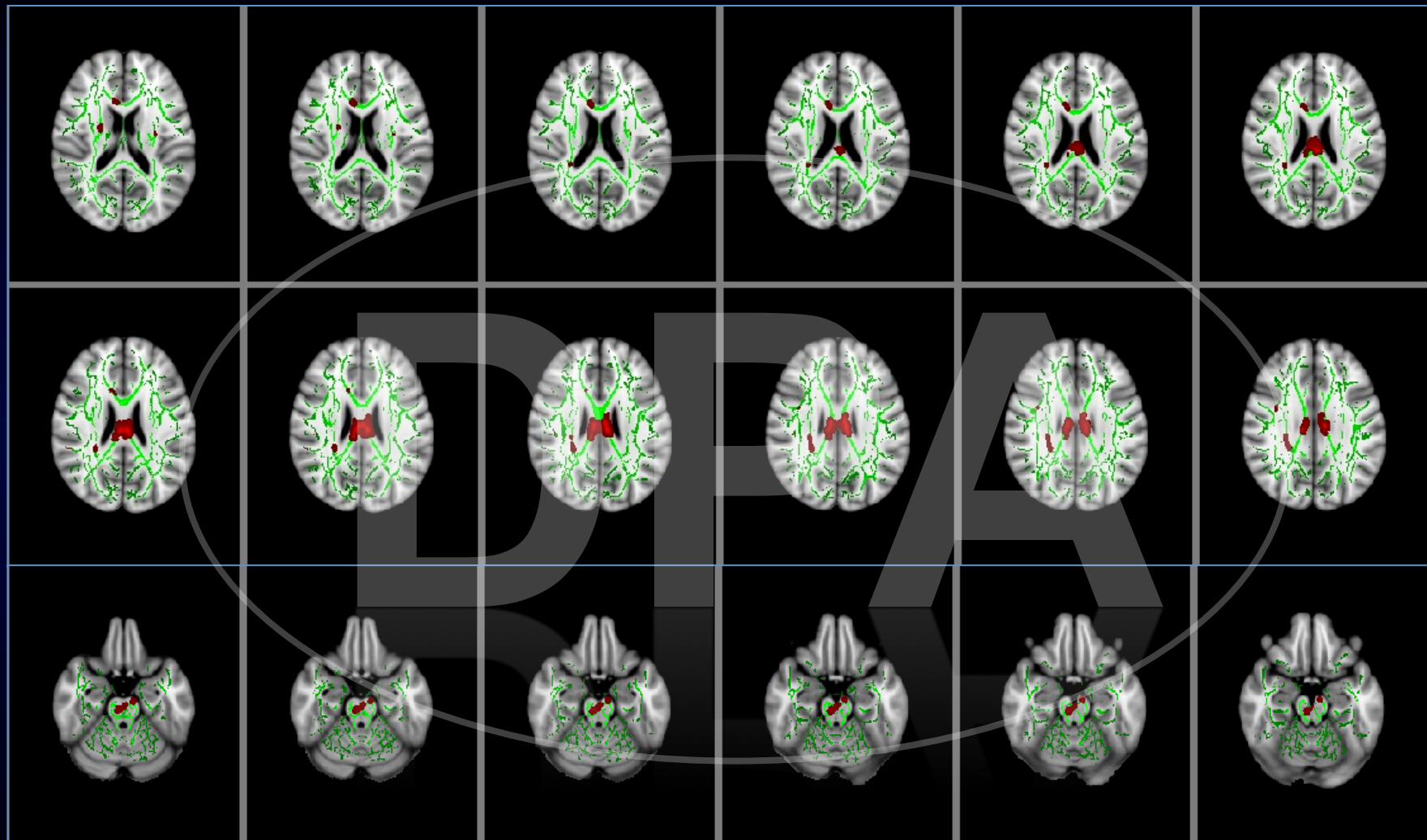
DTI *Integrità sostanza bianca*

RISULTATI PRELIMINARI

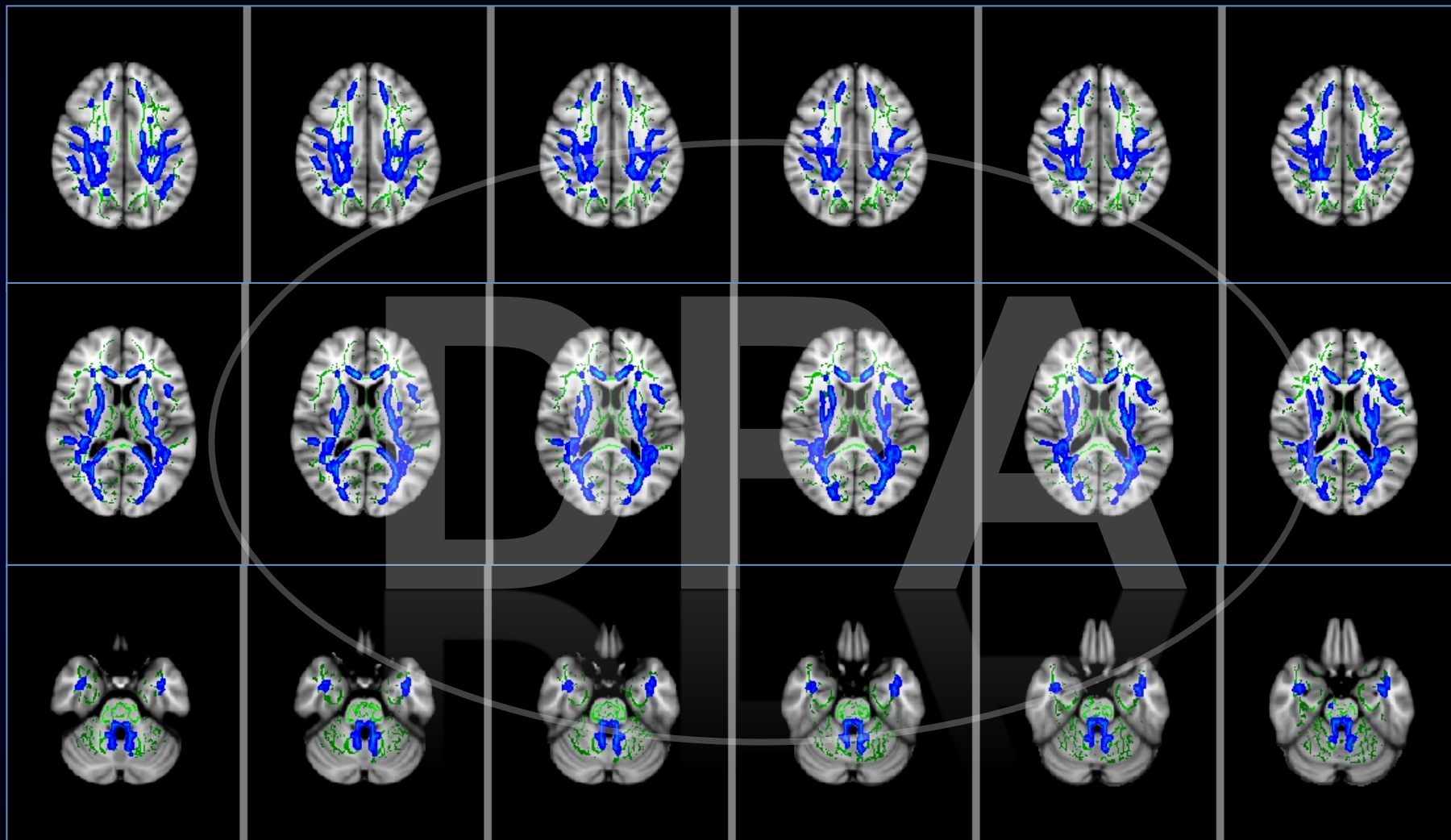
FA



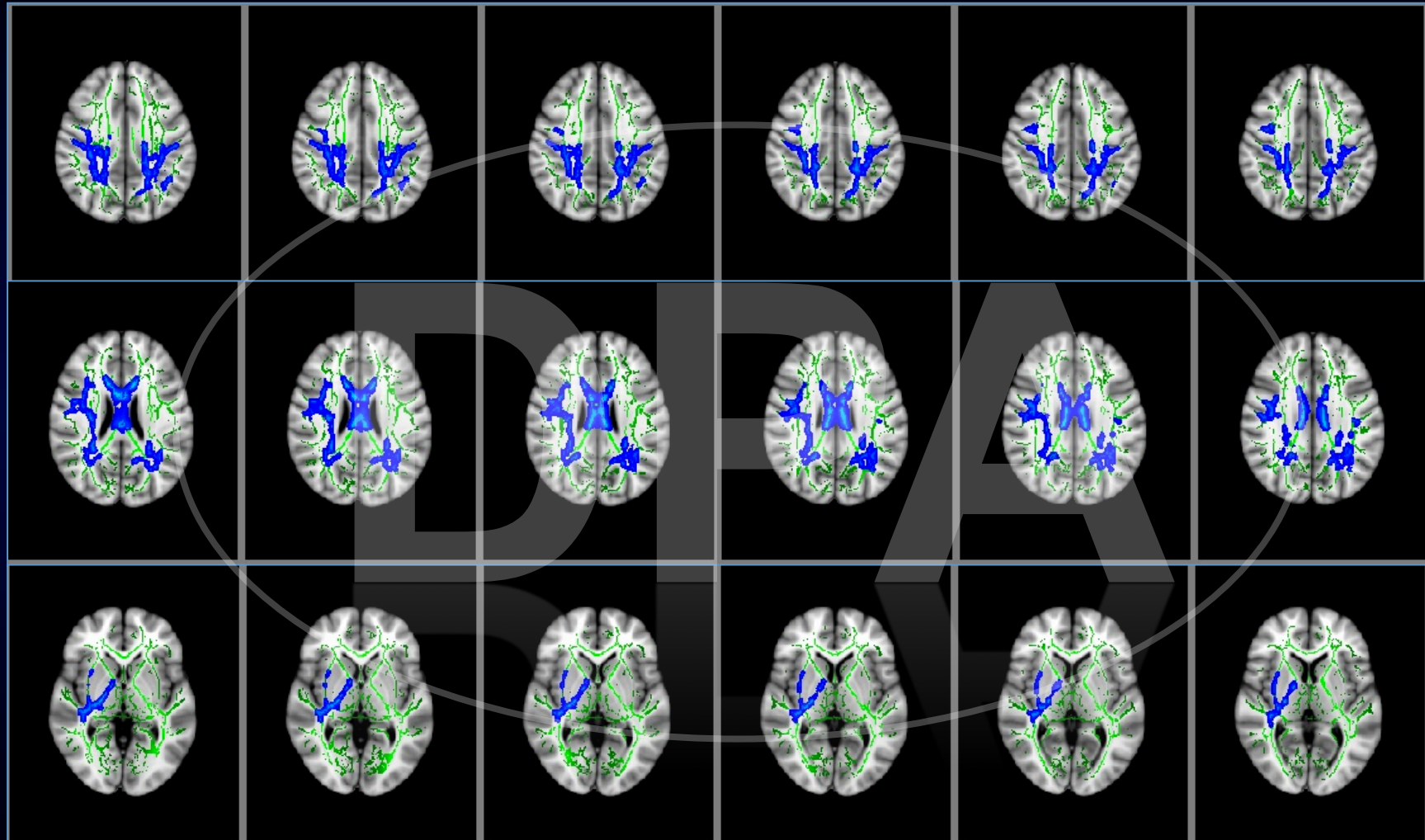
RD (λ_T)



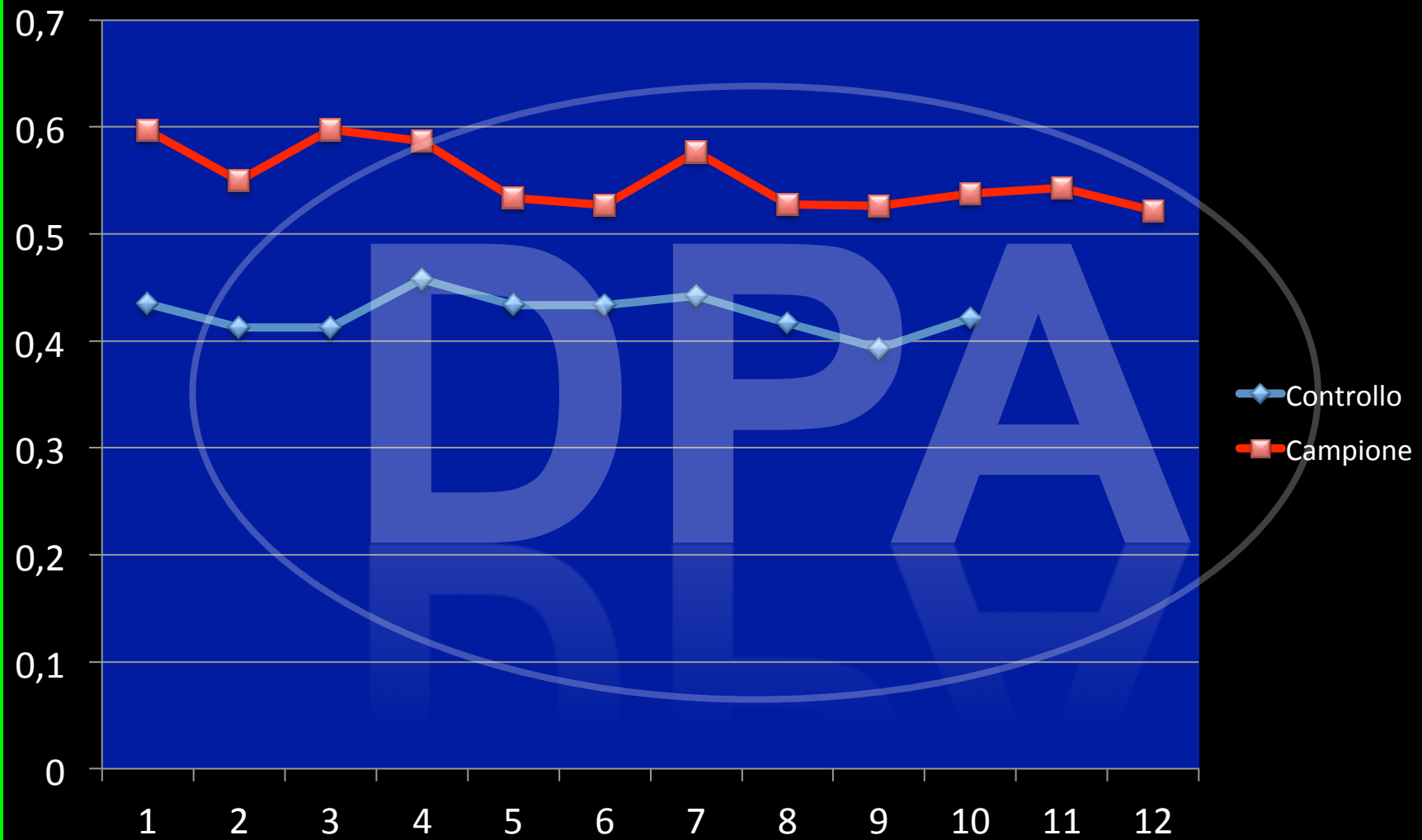
PD (λ_1)



MD



FA



Considerazioni

- Alterata integrità della s. bianca (danno micro-strutturale esteso ...)
- Lobi frontali, C. calloso, L. temporali, L. occipitali, Tronco, Cerebelletto ...
- ✓ *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 (λ_T) (Song et Al, 2002)
- Riduzione e successivo **incremento** della PD (λ_1) (Concha, 2006 ; Sidaros, 2008)

Meccanismi:

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

Quindi i valori di λ_T e λ_1 potrebbero riflettere deg. assonale e demielinizzazione...

- ✓ Restano da documentare i valori λ_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

RM @ alto campo

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



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 - Azienda ULSS 20

REGIONE DEL VENETO

Azienda ULSS 20 - VERONA



UNIVERSITÄRE
PSYCHIATRISCHE
DIENSTE BERN



Ministero della Salute



unieri
United Nations
Interregional Crime and Justice
Research Institute