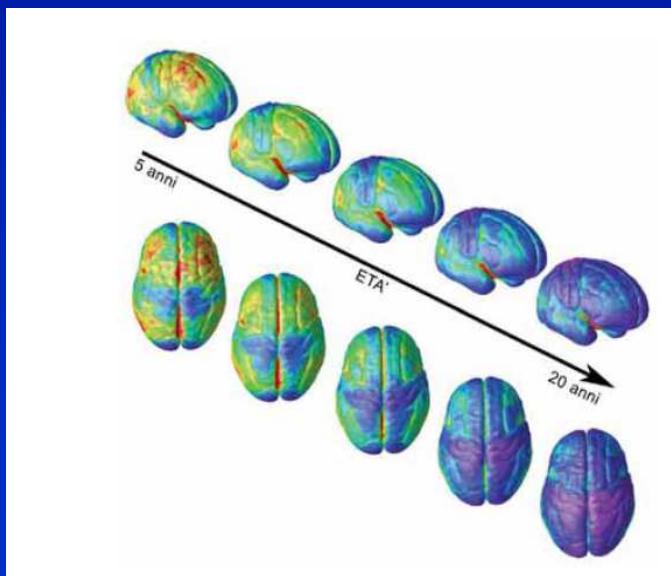


Dipendenze e Sostanze d'Abuso

L'uso precoce delle droghe è un fattore di rischio che aumenta la possibilità di sviluppare la dipendenza

Eta di soggetti umani sani

5 ← → 20



Il blu rappresenta le aree cerebrali in maturazione

Da: PNAS 2004, 101:8174-8179

Il cervello continua a svilupparsi dopo la nascita e va incontro a profondi cambiamenti durante l'adolescenza. Una delle aree cerebrali che si sviluppa in questo periodo è la **corteccia prefrontale**, che ha un ruolo importante nella capacità di prendere decisioni, e di tenere sotto controllo le emozioni e i desideri.

Corteccia prefrontale

Quindi l'assunzione di droghe durante la fase di maturazione potrebbe interferire con il corretto sviluppo della corteccia prefrontale e potrebbe avere conseguenze di lunga durata sulle funzioni cerebrali svolte da quest'area.

Droghe e maturazione del cervello

Il cervello comincia la sua maturazione acquisendo gli stimoli del mondo esterno a partire dalla nascita, ma completa tale processo tra i 20 e i 21 anni con importanti varianti individuali.

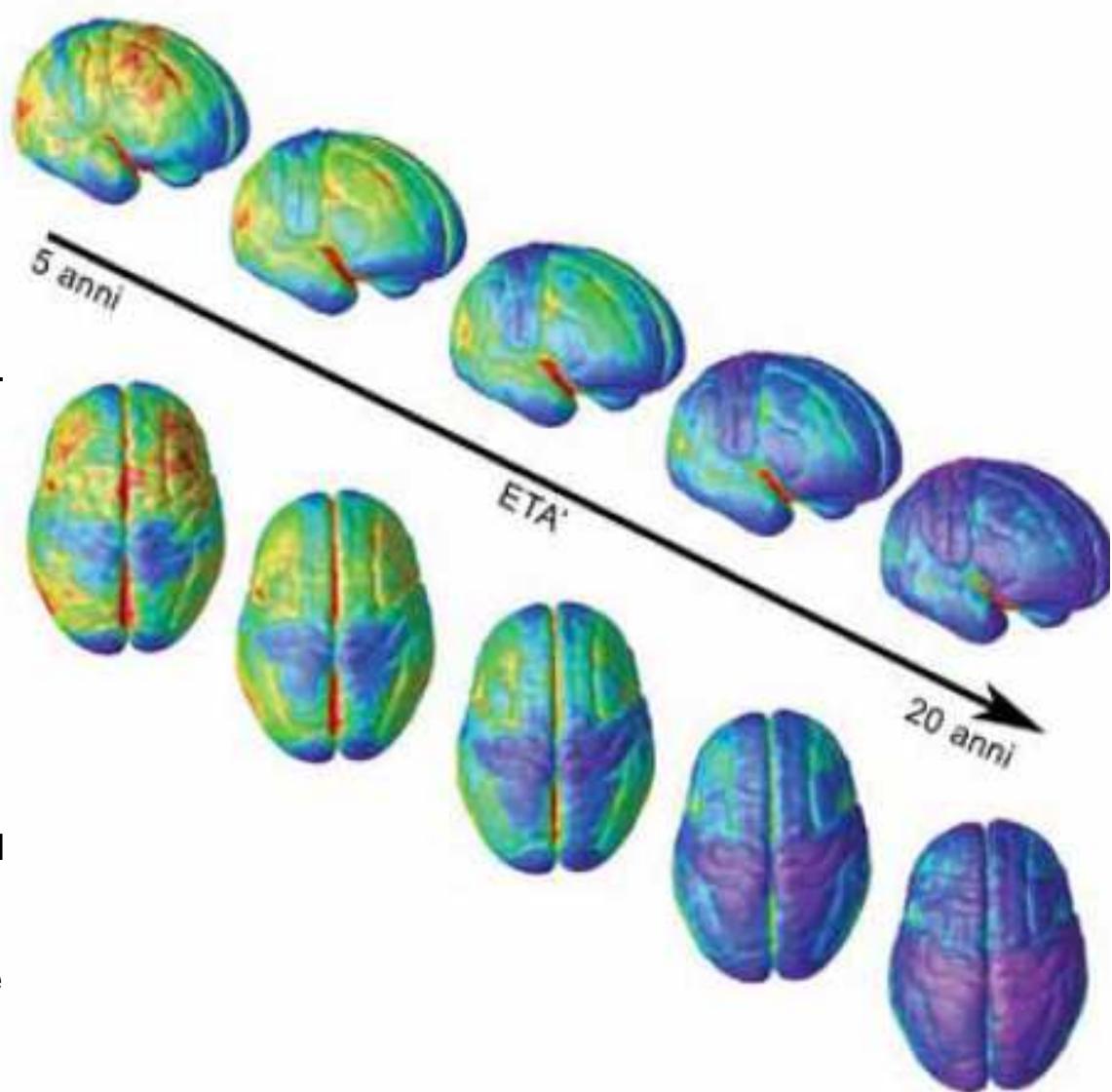
le aree giallo, verde, arancione

rappresentano le aree di immaturità cerebrale particolarmente presenti nei primi anni di vita che vanno via via riducendosi col progredire dell'età fino a raggiungere la completa maturazione (**colore blu-viola**) dopo i 20 anni.

Durante tutto questo processo le cellule cerebrali sono particolarmente sensibili e la loro maturazione può venire facilmente alterata da forti stimoli provenienti dall'esterno quali per l'appunto quelli prodotti dalle droghe e dall'alcol.

Va chiarito che tutte le sostanze stupefacenti sono psicoattive e in grado, anche a basse dosi, di interferire con la maturazione cerebrale.

Risulta evidente anche ai non esperti che, se il cervello di un ragazzo in piena maturazione, viene bombardato con sostanze in grado di stimolare enormemente e intossicare le cellule nervose in evoluzione (e quindi particolarmente sensibili) non potrà avere uno sviluppo fisiologico ma sarà deviato dalla sua naturale evoluzione.



DEFINIZIONI

**Che cosa sono:
la droga, la
dipendenza,
ecc.**



Definizione di droga (1)

Qualsiasi sostanza che, introdotta in un organismo vivente, può modificarne le capacità percettive, emotive, cognitive o motorie

(Organizzazione Mondiale della Sanità – 28° rapporto, 1993)

Definizione di droga (2)

Perché una sostanza sia inclusa tra le "droghe" è necessario che:

1. **Sia autosomministrata dalla persona (o da animali)**
2. **Provochi la stimolazione del sistema mesolimbico del cervello (circuito di reward)**

ALTERAZIONI COMPORTAMENTALI

Dipendenza: L'uso prolungato delle droghe di abuso può produrre la patologia conosciuta come **dipendenza** caratterizzata da un incontrollabile bisogno di assumere la droga, nonostante le molte conseguenze negative: mediche sociali economiche legali
la sindrome di astinenza Tale necessità impellente induce nel paziente il **craving** (termine inglese che indica desiderio spasmmodico): una ricerca compulsiva e incessante della dose

TOLLERANZA: ridotta risposta alle droghe dopo un costante uso delle stesse



Dipendenza Fisica

Si instaura quando una sostanza d'abuso è assunta per un congruo periodo con concentrazioni ematiche costanti per giorni, settimane o mesi.

In caso di sospensione brusca dell'assunzione o di somministrazione di un antagonista si manifesta la “sindrome d'astinenza” (variabile a seconda della sostanza).

Alcuni farmaci sono in grado di indurre dipendenza fisica pur non essendo “droghe” (antiipertensivi, glucocorticoidi, ...).

Dipendenza “Psicologica”

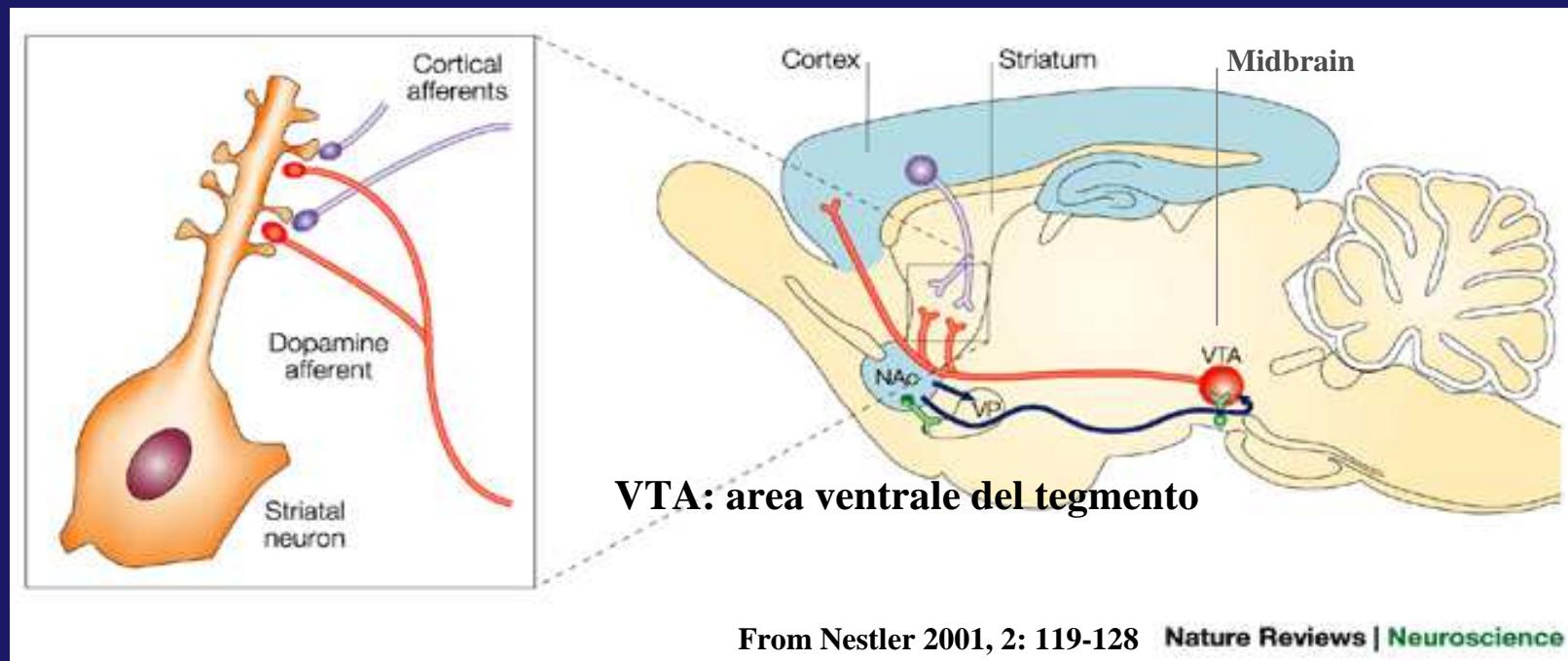
Caratterizzata dal “craving” (bramosia irrefrenabile) per la sostanza.

E’ la causa di:

- **comportamento di ricerca compulsiva della sostanza**
- **ricadute a distanza.**

Perchè le droghe d'abuso producono piacere ?

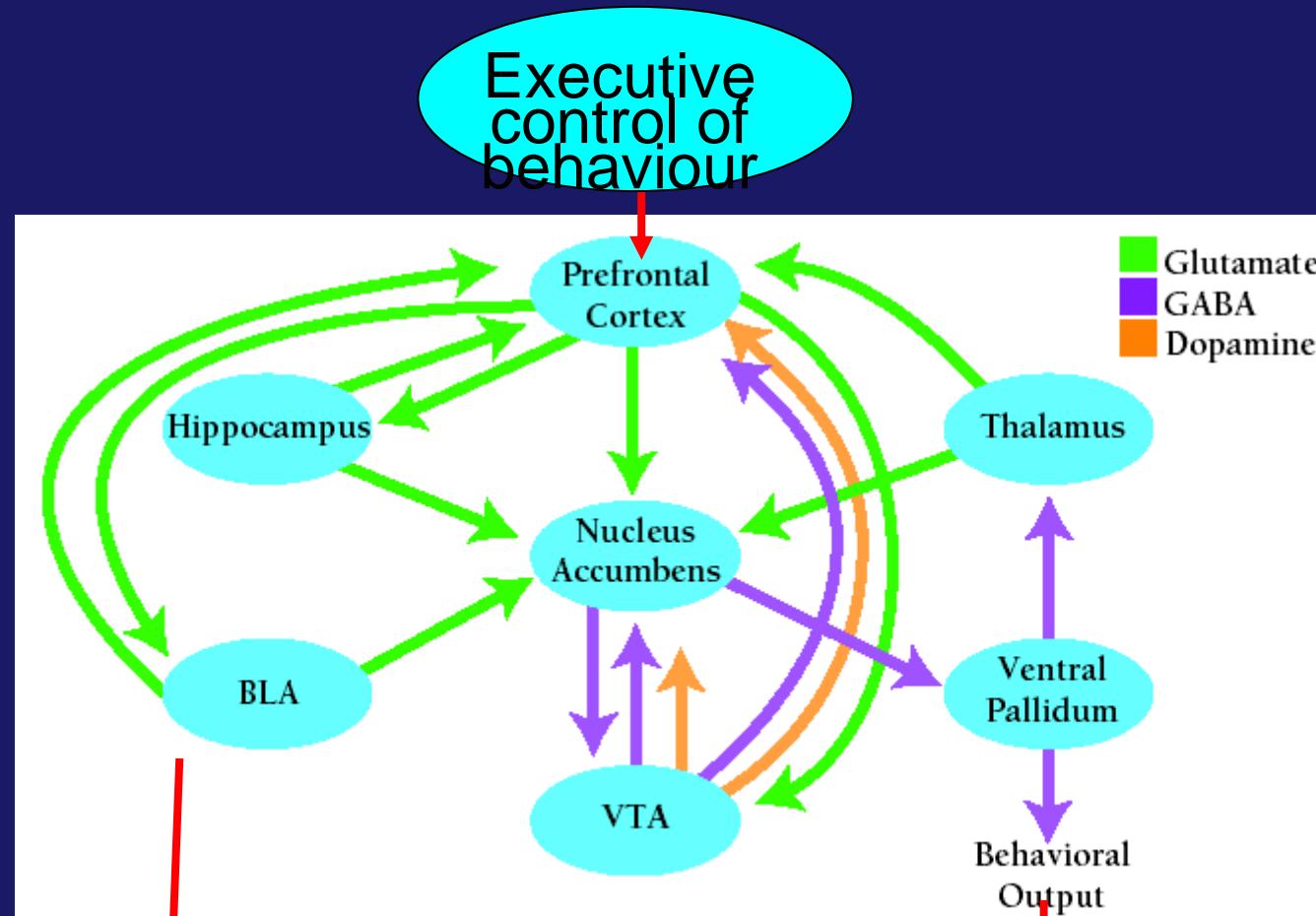
Il sistema dopaminergico meso-cortico-limbico è il substrato cruciale coinvolto nei fenomeni di ricompensa e gratificazione, e nella dipendenza da droghe di abuso



From Nestler 2001, 2: 119-128 Nature Reviews | Neuroscience

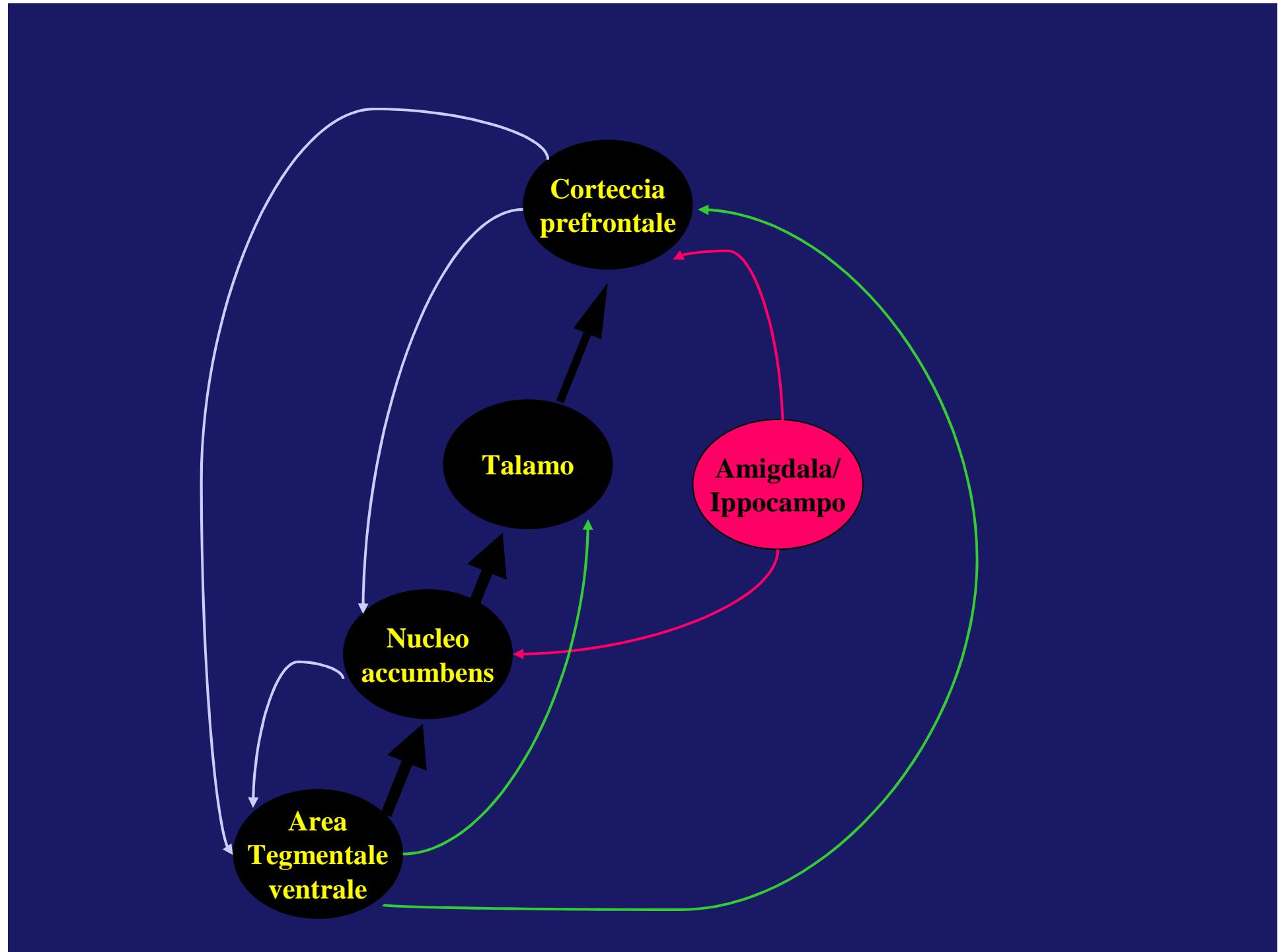
Perchè attivano una specifica rete di neuroni, chiamata **sistema di ricompensa cerebrale VTA**. I neuroni del circuito di ricompensa usano dopamine come neurotrasmettitore e vengono normalmente attivati da stimoli piacevoli. Tutte le droghe d'abuso sovra-stimolano questo circuito, inondandolo di **dopamina**. Il sistema di ricompensa cerebrale è anche detto **circuito mesocorticolimbico**

CNS areas affected by drugs of abuse

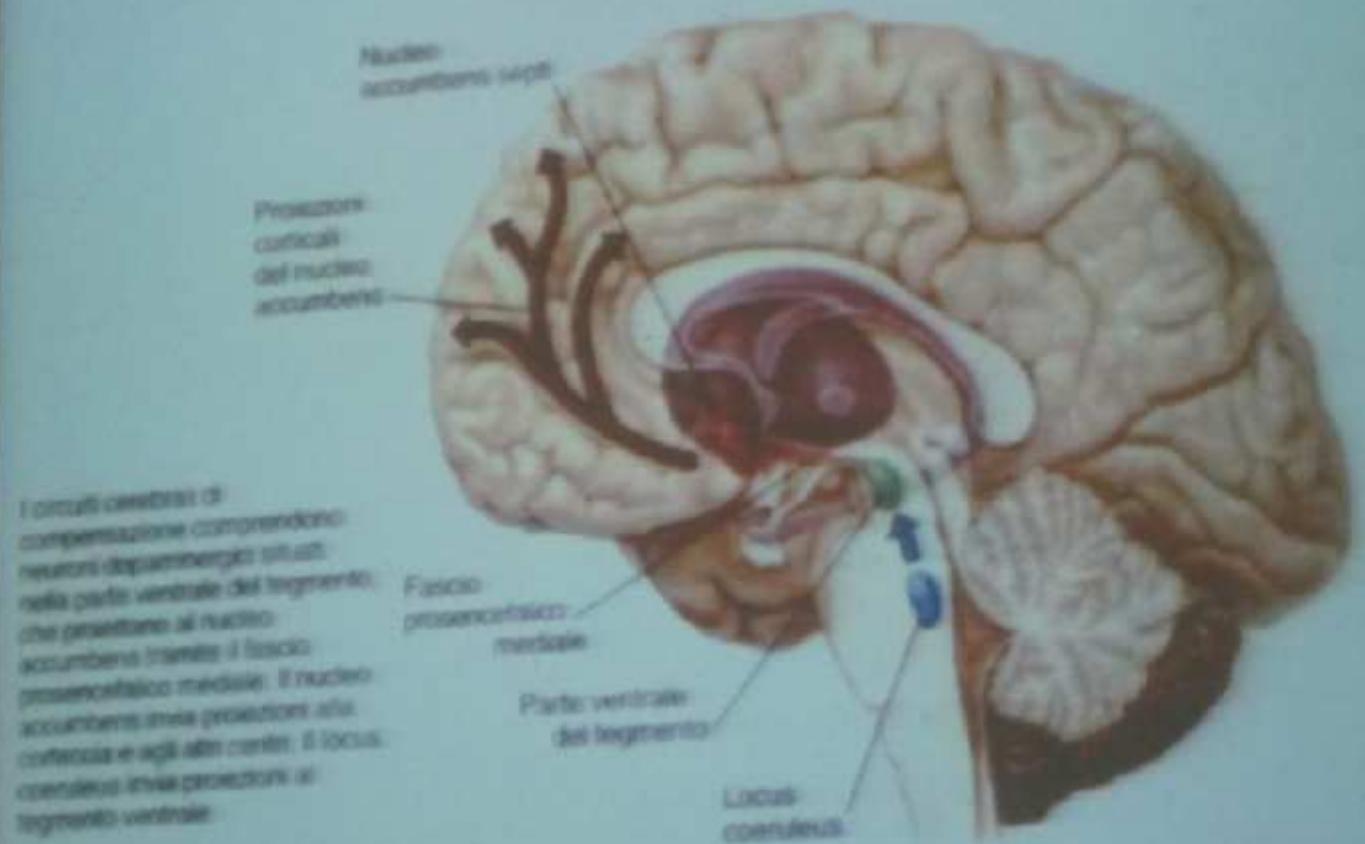


Associative learning
underlying the affective
responses of animals
to salient events

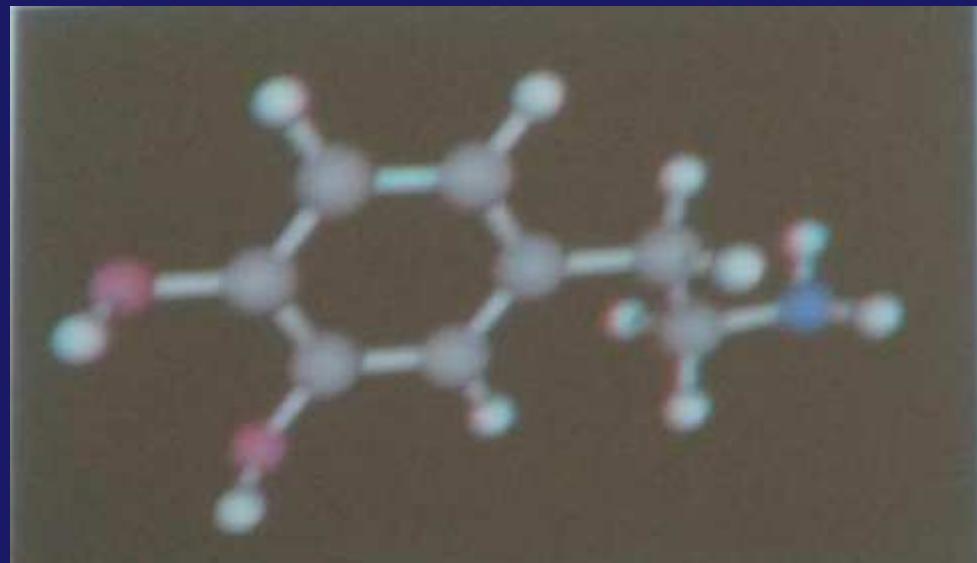
Motor
executions



Circuito cerebrale di compensazione



La DOPAMINA
è solo uno (forse il più importante) dei
neuotrasmettitori coinvolti nel piacere.



Tale sistema, detto “a ricompensa”,
(reward-system), viene attivato fisiologicamente
da stimoli “piacevoli” :

il cibo

il sonno

l'attività sessuale

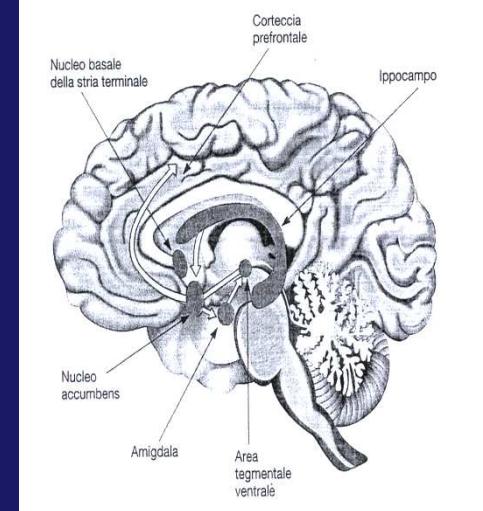
Cura della prole

la riuscita di una prestazione intellettuale

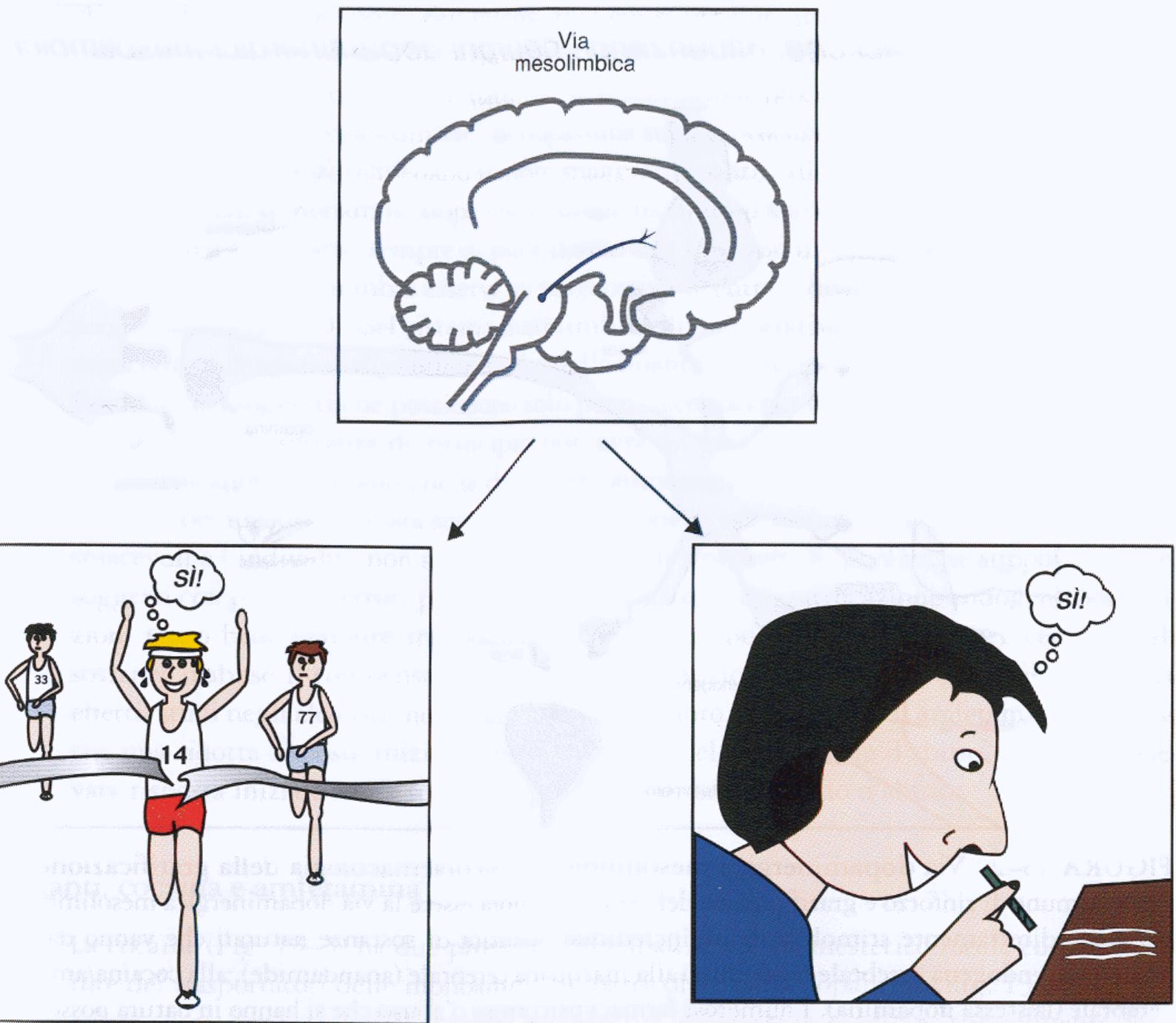
il successo atletico

l'ascolto di una sinfonia

Lo stesso sistema è stimolato anche da comportamenti ad alta carica emotiva(es: il gioco d'azzardo) o dall'assunzione di sostanze psicoattive



Aspettativa



Il cervello gioca a poker

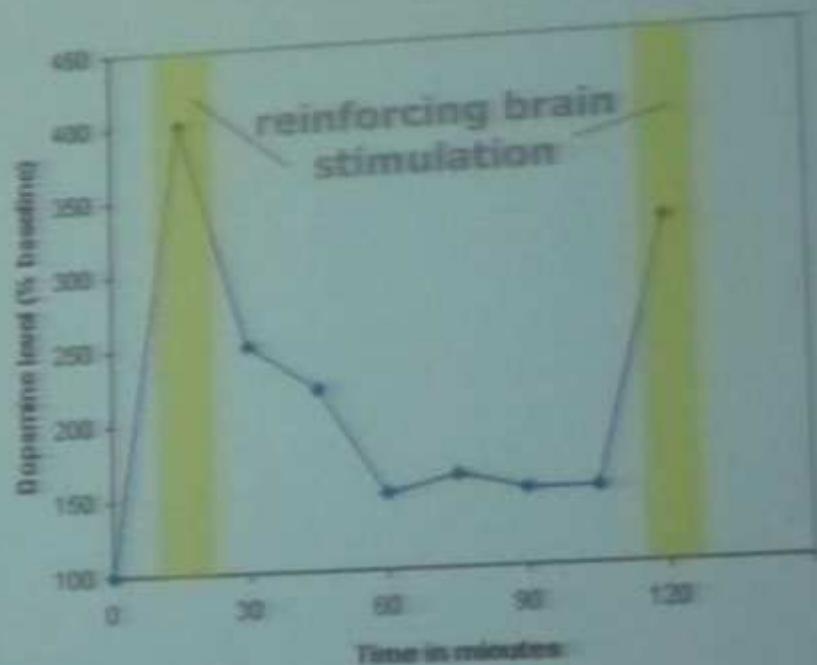
- Il gioco d'azzardo produce uno schema di attivazione cerebrale simile a quello della cocaina



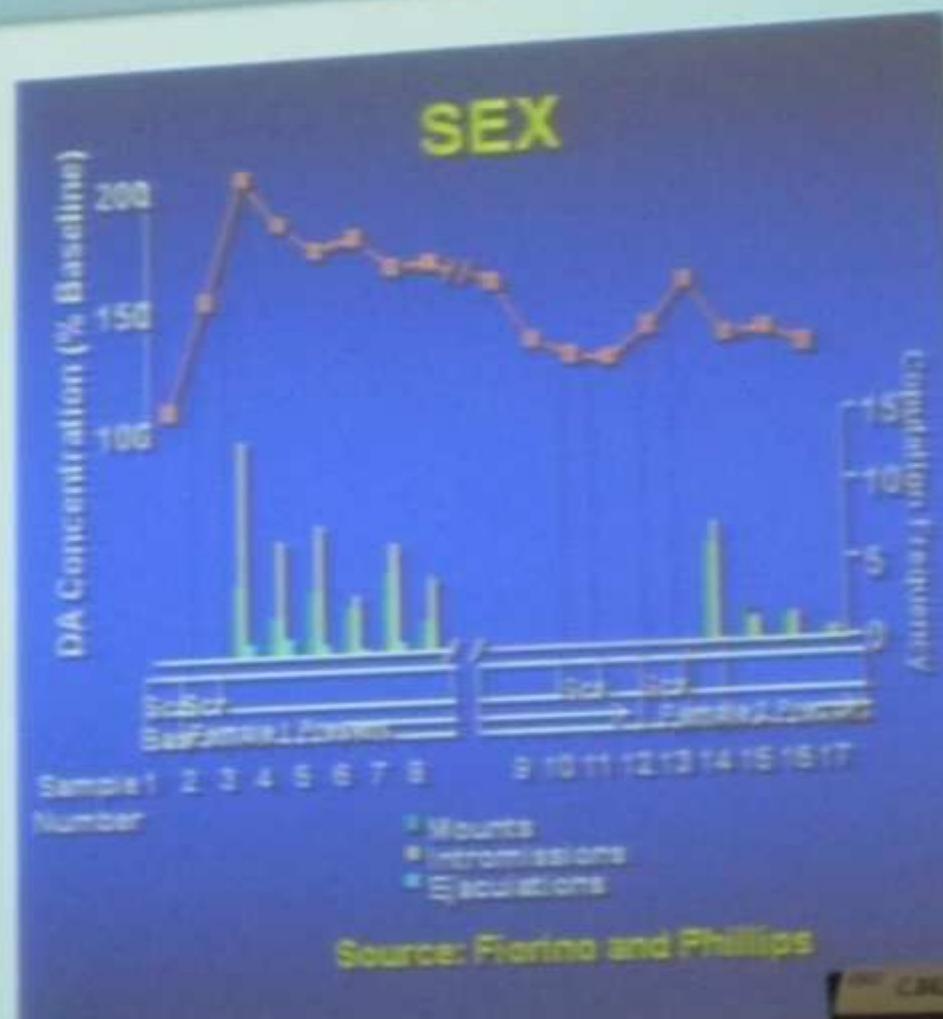
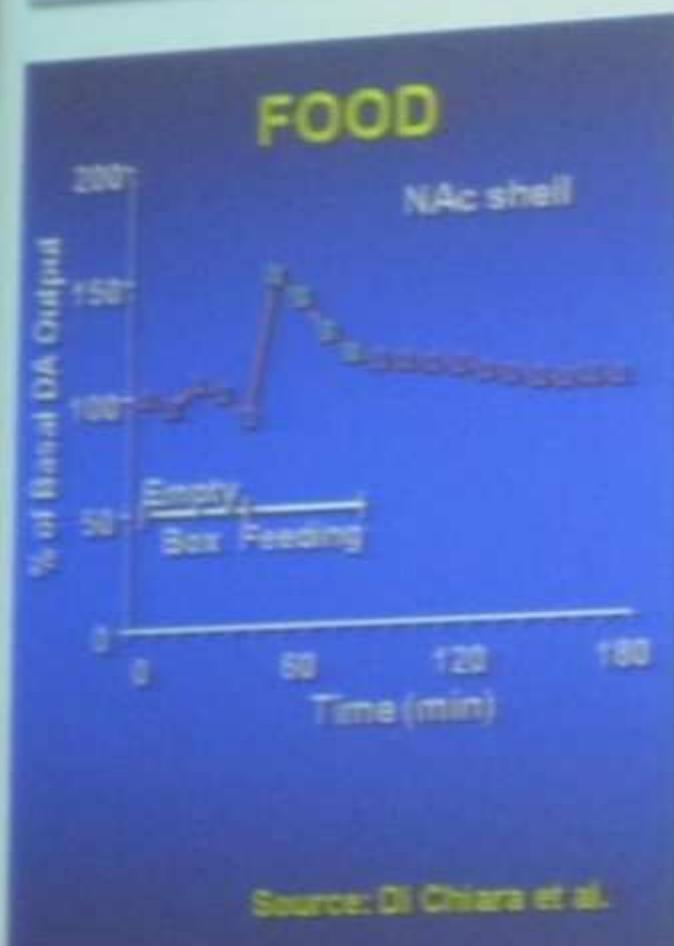
Stimoli naturali e proprietà gratificanti

- Cibo
- Sete
- Sesso
- Cura della prole

Reinforcing brain stimulation releases dopamine in the nucleus accumbens



Gli stimoli naturali e l'aumento di dopamina nel sistema di gratificazione



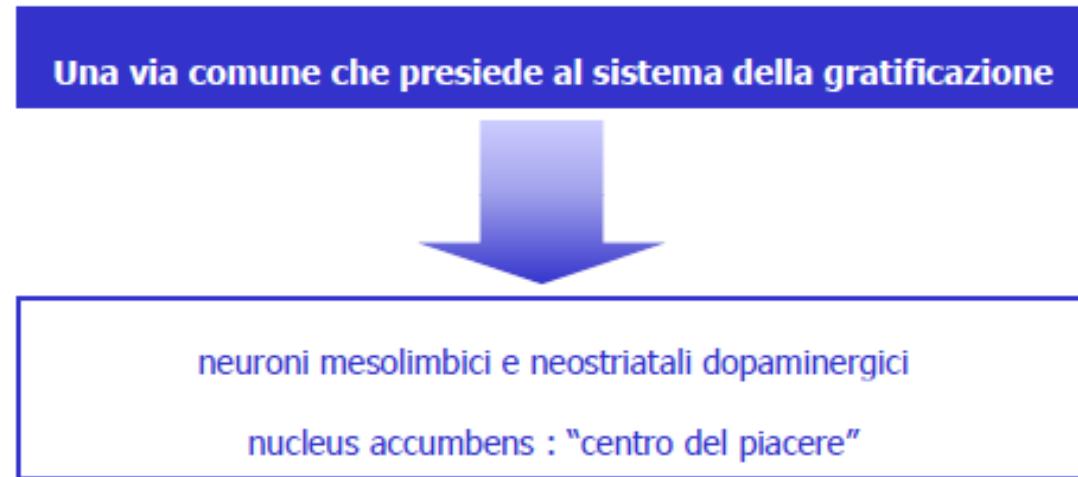
In un cervello sano la percezione dell'oggetto del desiderio attiva una sequenza ben precisa che è regolata da sostanze endogene:

- aumento dell'attenzione
- desiderio (di consumare)
- consumo
- piacere
- voglia di rifarlo

Le droghe esogene, introdotte nell'organismo, fanno inceppare questo processo.

DOPAMOINA mediatore dell' ASPETTATIVA

Fig. 10: Sistema della gratificazione



Il sistema dopaminergico viene considerato non come sistema del "liking" o dell'apprendimento di nuovi stimoli piacevoli o spiacevoli ma come il sistema del "wanting", cioè quello dell'aspettativa e del desiderio rispetto agli stimoli piacevoli.

Liking: Dopaminergico, GABAergico, Oppioide

La dopamina: il mediatore dell'aspettativa del nuovo piuttosto che fruizione del rinforzo in sé.

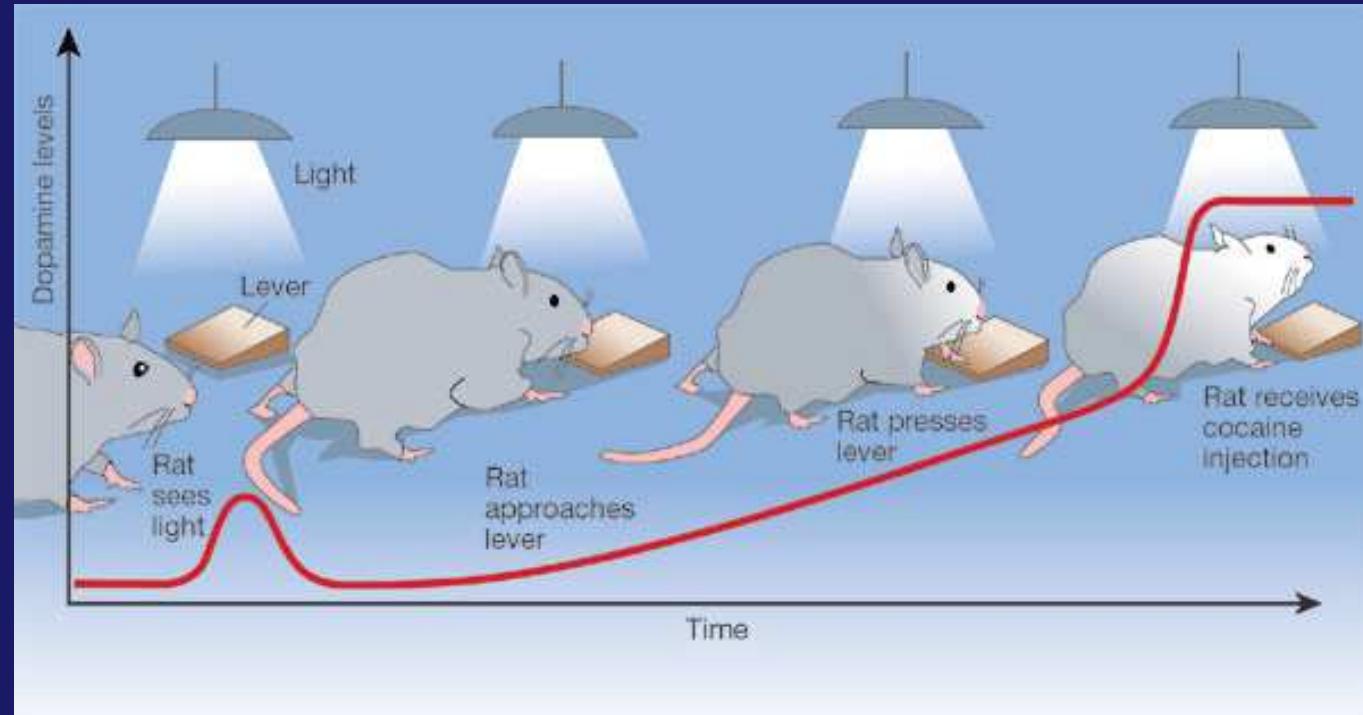
1-inaspettata possibilità di consumare cibo stimola l'incremento di dopamina nella parte periferica dell'accumbens (shell);

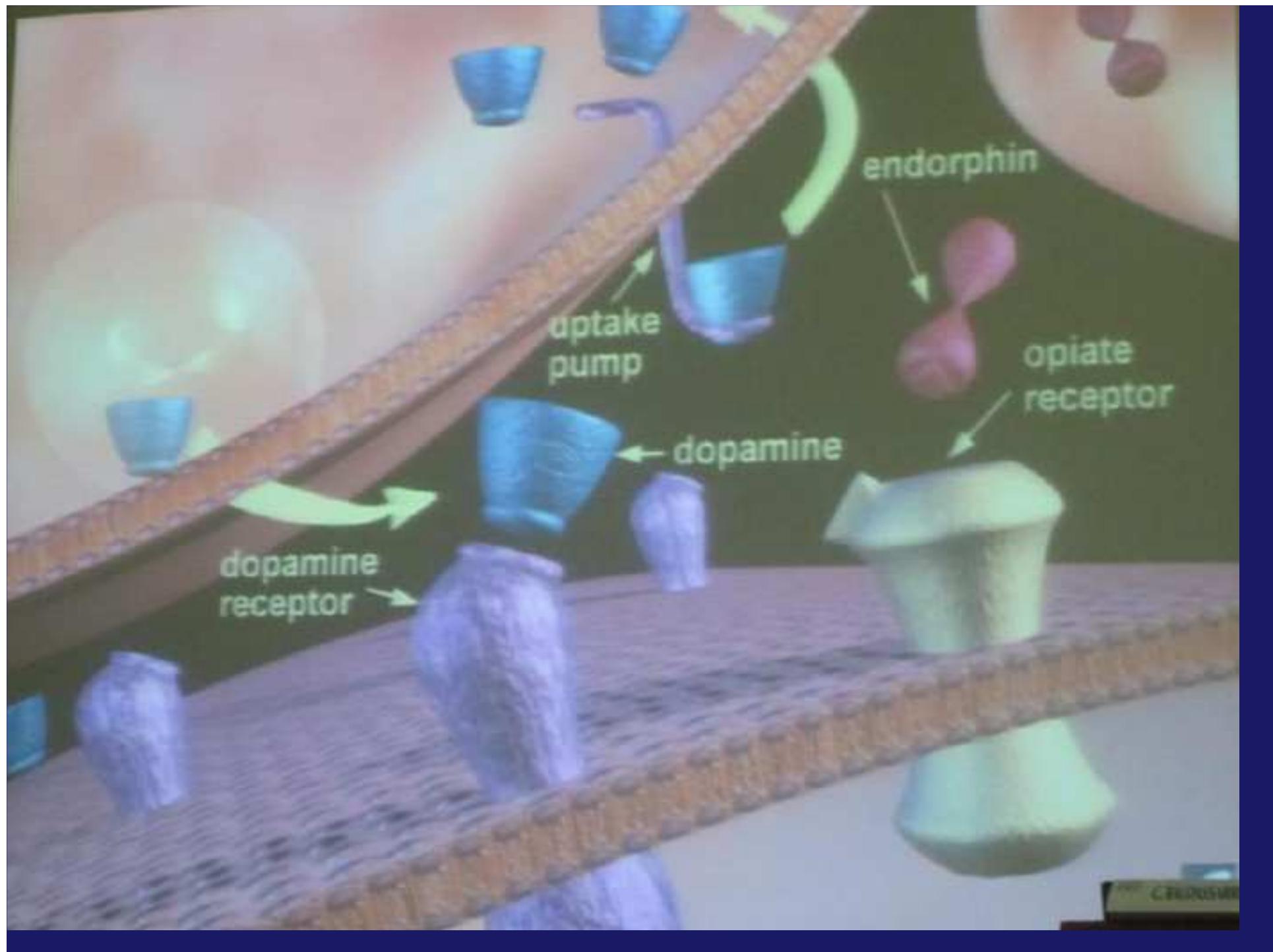
2-l'esposizione allo stimolo appetitivo, e cioè la presentazione di cibo attraverso una scatola perforata, incrementa la dopamina in modo significativamente più consistente proprio nella parte centrale o "core" dell'accumbens.

DOPAMINA E RICOMPENSA

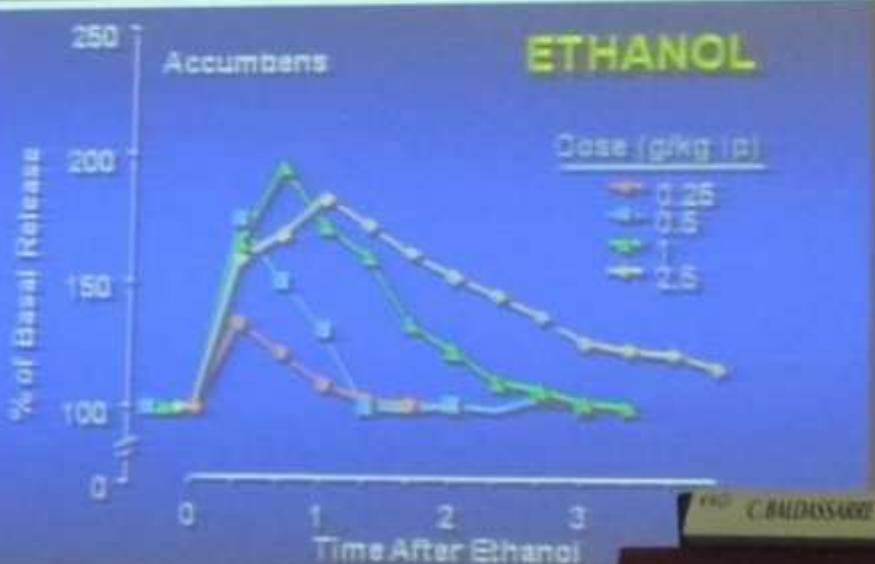
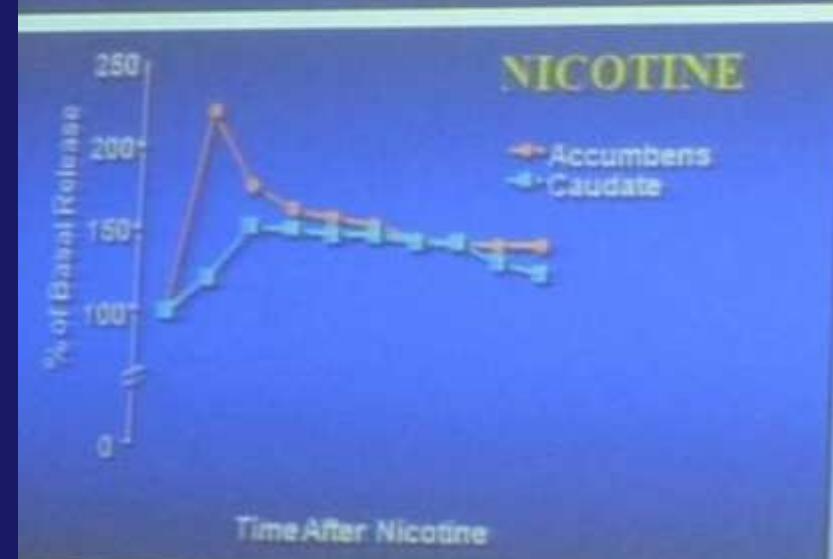
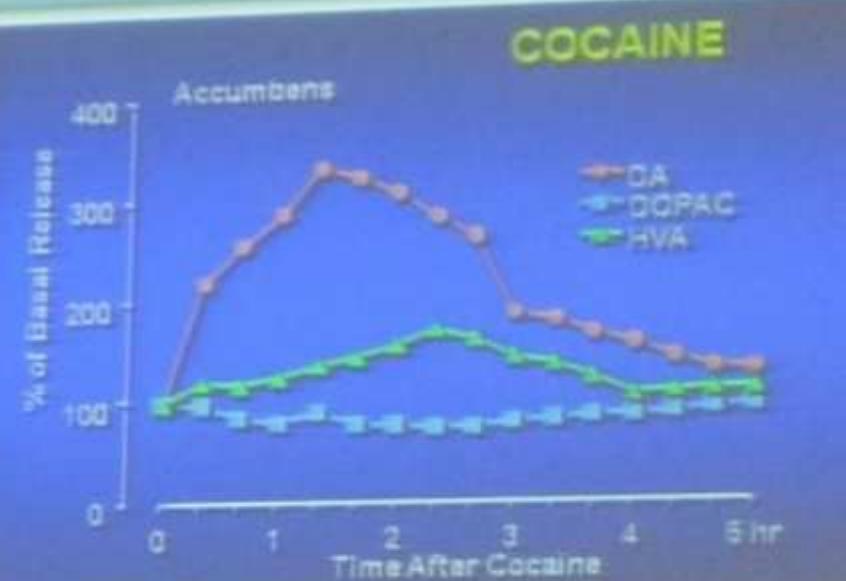
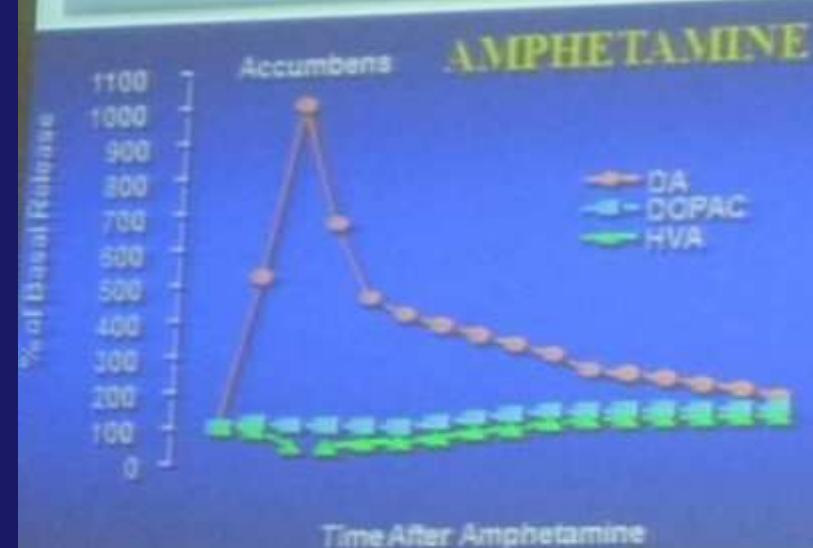
La dopamina svolge un ruolo importante nel rafforzamento di un comportamento, come ad esempio accade quando si impara meglio un compito in cui c'è una ricompensa positiva.

Nel diagramma, la linea rossa indica il rilascio di dopamina nel nucleus accumbens di ratti che erano stati allenati a premere una leva per ricevere una iniezione di cocaina e, in alcuni esperimenti, hanno imparato ad associare un flash di luce con la somministrazione di droga. Gli autori hanno rilevato un piccolo picco di dopamina in risposta allo stimolo visivo; i livelli di dopamina continuano poi ad aumentare man mano che il ratto si avvicina alla leva e la preme, e raggiungono il massimo valore immediatamente dopo che l'animale ha ricevuto la droga (ricompensa). Il rilascio di dopamina in risposta allo stimolo visivo non avviene in animali che non hanno mai imparato ad associare lo stimolo visivo con la cocaina. From: Self D. 2003 Nature 422: 573





Effects of Drugs on Dopamine Release



Gli effetti gratificanti delle sostanze d'abuso sono associati ad un incremento di dopamina a livello centrale e ad una occupazione dei recettori D2 della dopamina.

La cocaina, l'eroina, l'alcol, la nicotina, la cannabis ed altre sostanze psicoattive agiscono, direttamente o indirettamente, su una struttura del proencefalo nota come nucleo accumbens provocando grandi e rapidi rilasci di dopamina.

Questo aumento di dopamina è fondamentale per lo sviluppo della dipendenza.

Le sostanze d'abuso:

- ★ aumentano il release di dopamina nel sistema di gratificazione (sistema dopaminergico mesolimbico corticale) al pari degli stimoli naturali
- ★ attivano **le stesse aree cerebrali** stimolate dagli stimoli naturali

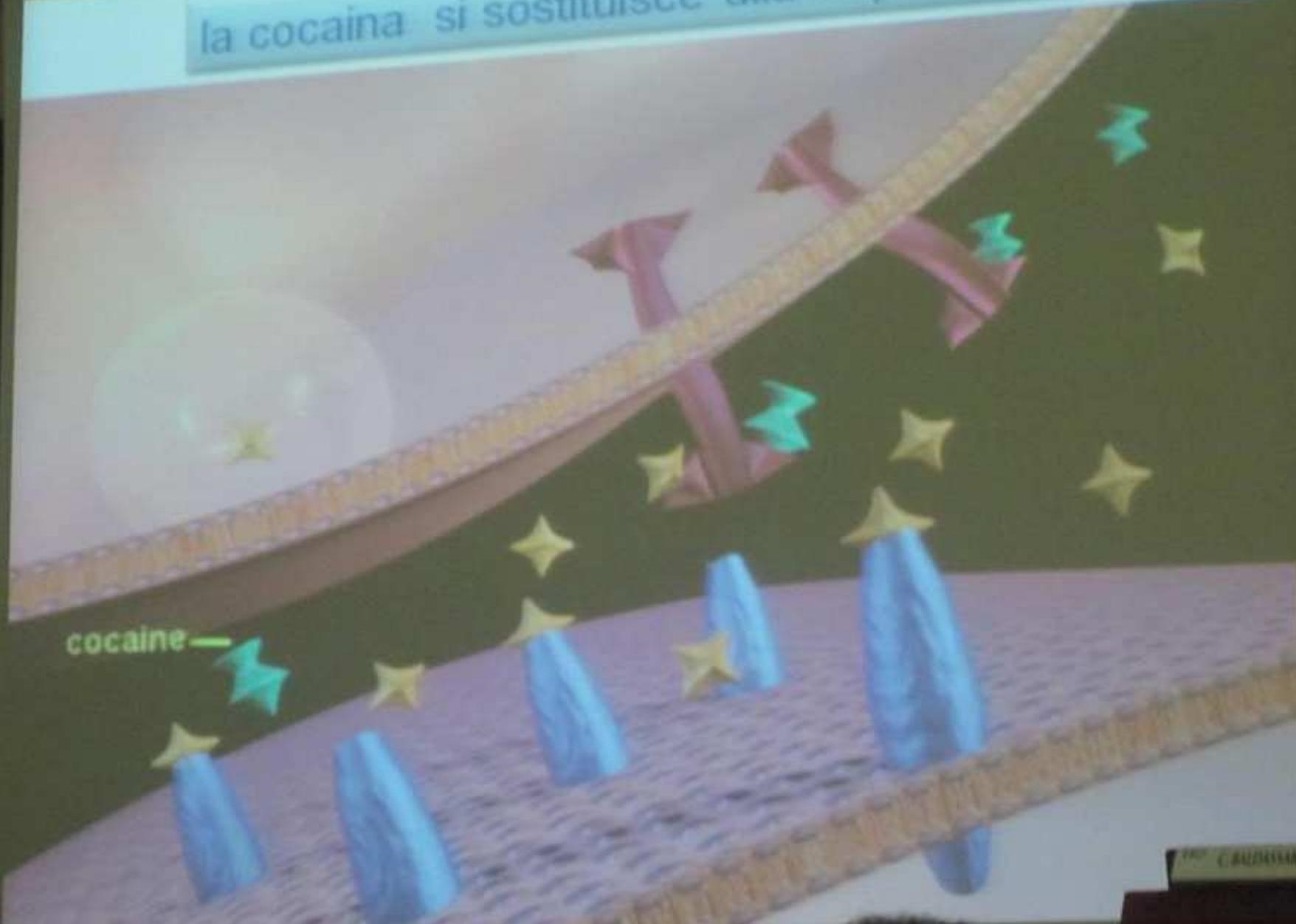
Il piacere derivante dal loro consumo è così tanto più intenso rispetto a quello prodotto dall'azione normale da rendere quest'ultima trascurabile. Le sensazioni prodotte dall'eroina possono per esempio essere molto più intense di quelle che si provano durante un orgasmo e sono capaci di sostituire il desiderio sessuale.

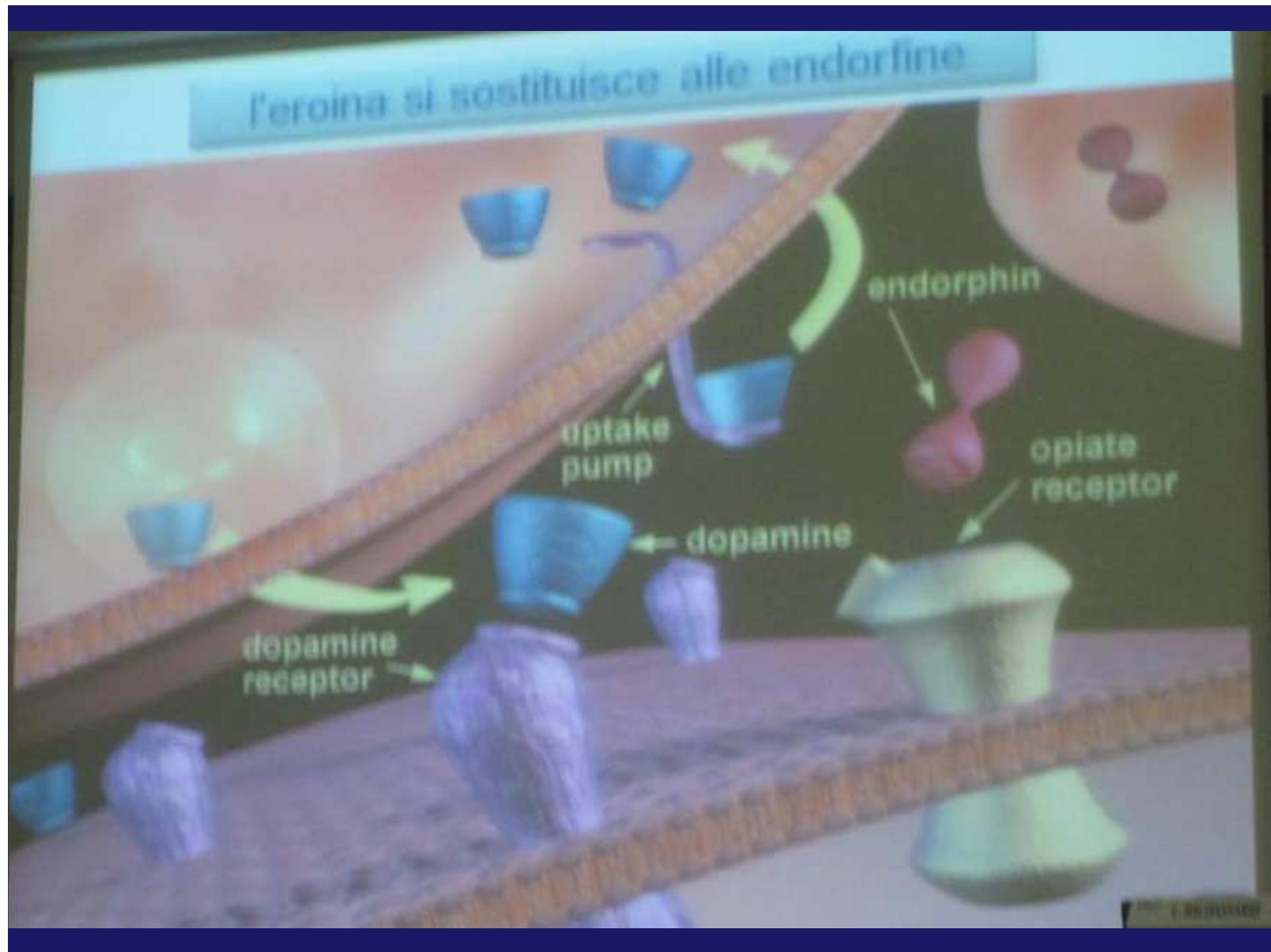
Gli stimoli fisiologici come la fame, la sete e il sesso non vengono insomma più recepiti e l'unico desiderio è per la droga.

La cocaina, l'eroina, l'alcol, la nicotina, la cannabis ed altre sostanze psicoattive agiscono, direttamente o indirettamente, su una struttura del proencefalo nota come nucleo accumbens provocando grandi e rapidi rilasci di dopamina.

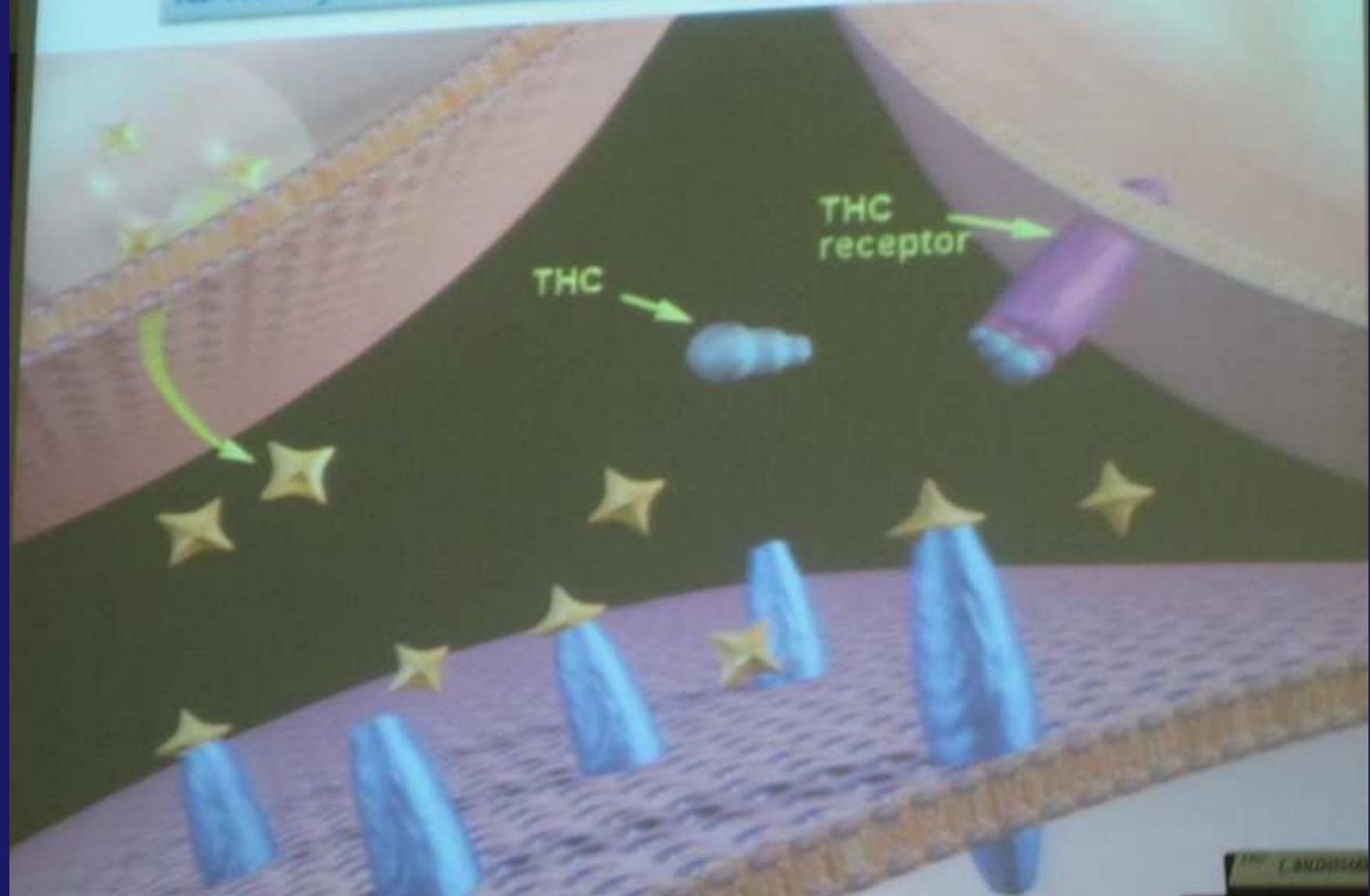
Questo aumento di dopamina è fondamentale per lo sviluppo della dipendenza.

la cocaina si sostituisce alla dopamina





la marijuana si sostituisce all'anandamide



THE CANNABINOID

DIPENDENZA

- La dipendenza psicologica è caratterizzata dal “craving” (desiderio, incontrollabile con la sola volontà, di assumere cibo o sostanze)

IL CRAVING

- Bramosia irrefrenabile per una sostanza (“drug seeking behaviour”)
- Un intenso stato motivazionale in cui il soggetto dipendente ricerca solamente l’assunzione di droga, con esclusione di tutte le altre attività.

CRAVING

(letteralmente "fame")

DESIDERIO IRRESISTIBILE INTRUSIVO, CHE COMPORTA LA PERDITA DI CONTROLLO ED UNA SERIE DI AZIONI TESE ALLA SUA SODDISFAZIONE.

Il CRAVING rappresenta la punta massima del desiderio.

Tale termine descrive l'essenza stessa dell'addiction in termini di compulsione.

Se si potesse operare una distinzione tra dipendenza fisica e psichica, il craving potrebbe coincidere con l'esperienza psichica della tossicodipendenza.

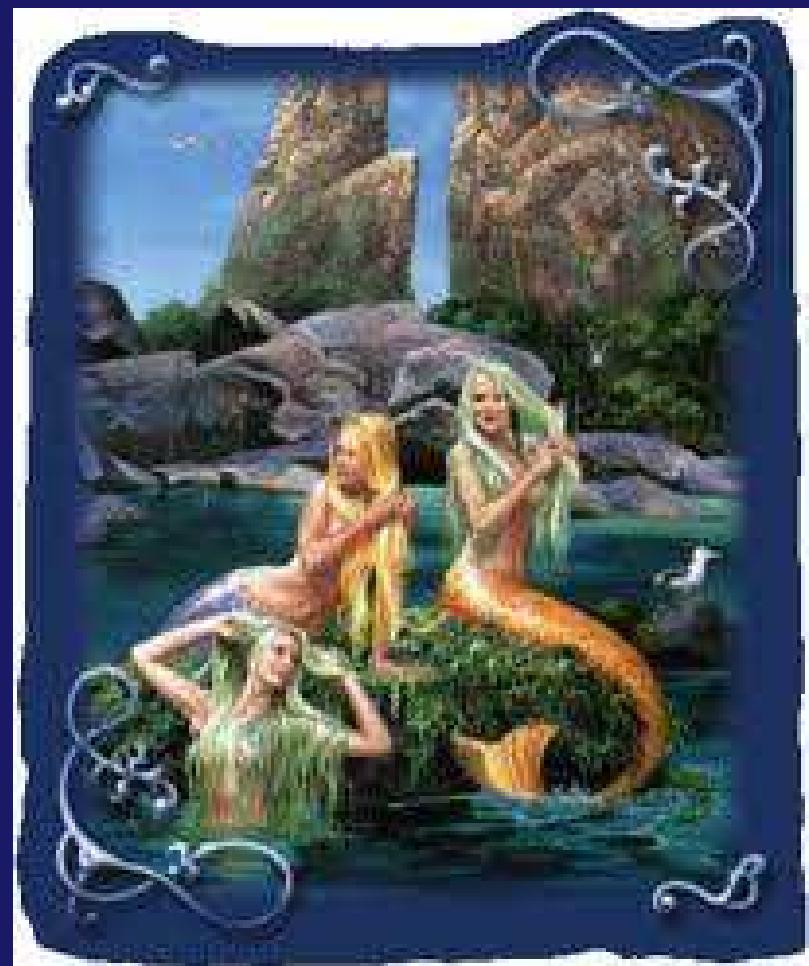
Fig. 1: Definizione di Craving



Il craving è il desiderio impulsivo per una sostanza psicoattiva, per un cibo o per qualunque altro oggetto-comportamento gratificante: questo desiderio impulsivo può indurre il comportamento addittivo e la compulsione finalizzati a fruire dell'oggetto di desiderio.

Craving secondo Omero

*"E' il richiamo
irresistibile delle
sirene."*



Craving secondo Anna



Craving secondo Gennaro



CRAVING da rinforzo positivo

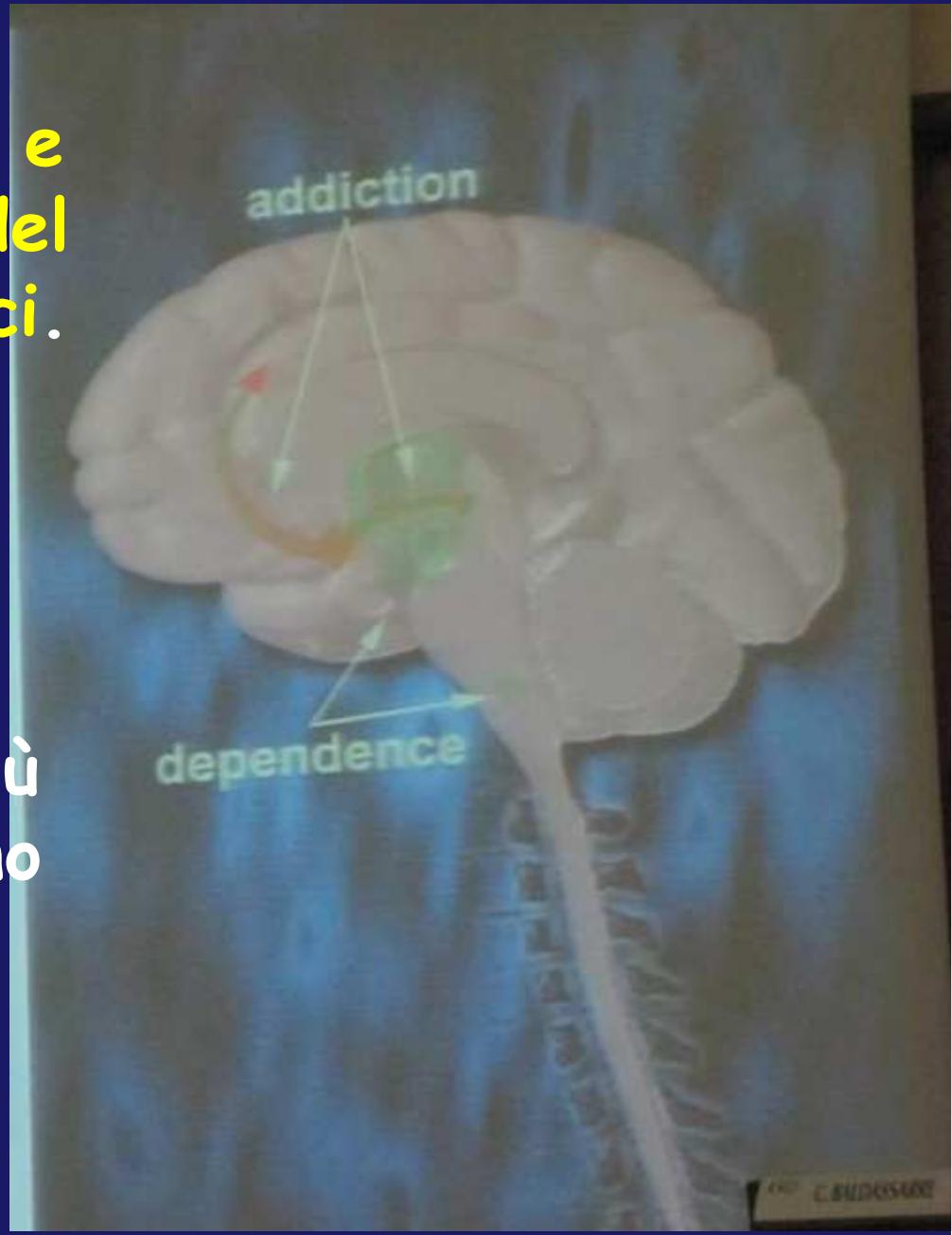
Tutti sanno che ciò che piace si ricorda e soprattutto quello che piace si vuole provare e, quando manca, si desidera.

Questo processo è un meccanismo fisiologico naturale presumibilmente finalizzato a **riconoscere gli stimoli utili per la sopravvivenza dell'individuo.**

Il craving può essere visto come l'espressione patologica di questo processo naturale

**Le regioni cerebrali
coinvolte nel desiderio e
nel soddisfacimento del
bisogno sono molteplici.**

**Le regioni cerebrali
coinvolte nel
soddisfacimento del
bisogno sono quelle più
ancestrali e coincidono
con le aree della
gratificazione.**



Neuroimaging

Tecniche di neuroimmagine (FRMI, MRI, PET, SPECT, etc.) hanno dato un grande contributo nel definire meglio questi meccanismi (Fowler, 2007).

Queste tecniche oggi permettono di evidenziare e rappresentare non solo le strutture ma anche il funzionamento e le attività delle aree e delle connessioni cerebrali variamente coinvolte nei processi disfunzionali che portano alla dipendenza.

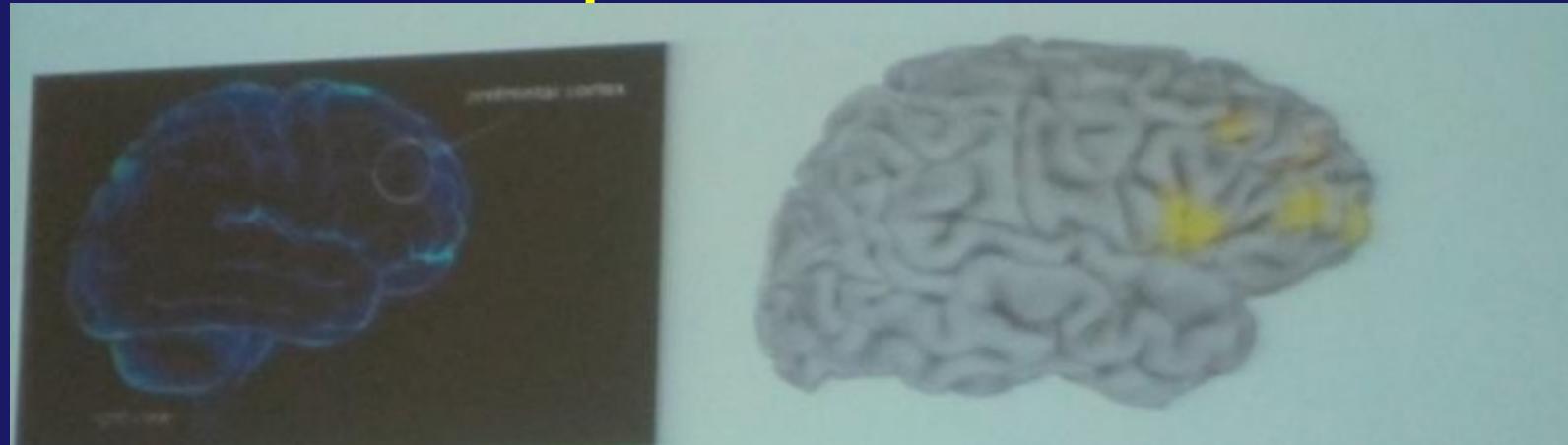


Aree del craving visibili

Oggi il craving visualizzato mediante una "mappatura topografica" delle aree cerebrali che si attivano in relazione a stimoli trigger (interni e/o esterni) in grado di elicitare tale condizione.



Corteccia prefrontale e controllo



L'area prefrontale è la sede elettiva delle funzioni razionali e del **controllo del comportamento volontario**.

Può avere un ruolo di "controller inibitorio" in seguito all'attivazione del craving.

Interviene nel processo decisionale per il controllo cognitivo e comportamentale.

Wexler 2001, Paulus 2002, Kauman 2003

Dopamine D2 receptors in addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats

Paul M Johnson & Paul J Kenny

Nature Neuroscience pubblicato il 28 MARZO 2010

Desiderio compulsivo in obesità: evidenze scientifiche per l'addiction da cibo

- I substrati neurobiologici, attivati da cibi appetitosi, sono simili a quelli attivati da sostanze da abuso e da droghe e possono pertanto determinare dipendenza.
- Nei ratti, a cui si da accesso a sostanze che danno dipendenza l'uso casuale può indurre un uso compulsivo delle stesse, effetto che coincide con un'attività ridotta dei circuiti di gratificazione del cervello e che si riflette in una elevata soglia di risposta di auto stimolazione intracranica (ICSS).
- Questo aumento della soglia di gratificazione si ipotizza coincidere, nel caso del contatto con cibi appetitosi, con l'aumento del desiderio di consumarne. Così, i disturbi dell'area cerebrale deputata alla gratificazione si pensa siano un segno distintivo della dipendenza.

- Animali ammessi ad una dieta tipo “caffetteria” determina uno spostamento delle preferenze alimentari per il cibo appetibile.
- Il progredire dell’obesità è collegato alla profonda riduzione della funzione di ricompensa nel cervello, come di può rilevare dall’innalzarsi della soglia di risposta alla stimolazione intracranica (ICSS).

La disfunzione della gratificazione dieta-indotta perdura fino a due settimane dopo la sospensione del cibo appetibile.

- L’analisi del tessuto striato, mediante western blot, dimostra la riduzione peso-dipendente dei livelli di recettori D2 per la dopamina, un adattamento osservato sia negli obesi che in coloro che dipendono da sostanze.

SISTEMA DOPAMINERGICO MESOCORTICO-LIMBICO

ANIMALI ALCOOL PREFERENTI

Livelli più bassi di DA

Compensano tale deficit con
> assunzione di alcool

Farmaci dopaminomimetic i e antagonisti

< numero
di
recettori
D1 e D2

Alterano il consumo
volontario di alcool

Questi risultati suggeriscono che il libero accesso ad una dieta con cibi appetibili provoca un deficit nel cervello della funzione della gratificazione come nelle dipendenze da sostanze, ciò favorisce il consumo di cibi appetibili e quindi lo sviluppo ed il mantenimento dell'obesità.

Questi risultati sono paralleli a quelli precedentemente osservati in esperimenti nei quali le cavie avevano libero accesso a sostanze d'abuso.

Ciò a dimostrazione che l'obesità e la tossicodipendenza possono derivare da un comune processo di neuroadattamento.