

2 - Addiction, un approccio neurobiologico

2a - Meccanismi neurobiologici nella genesi delle dipendenze

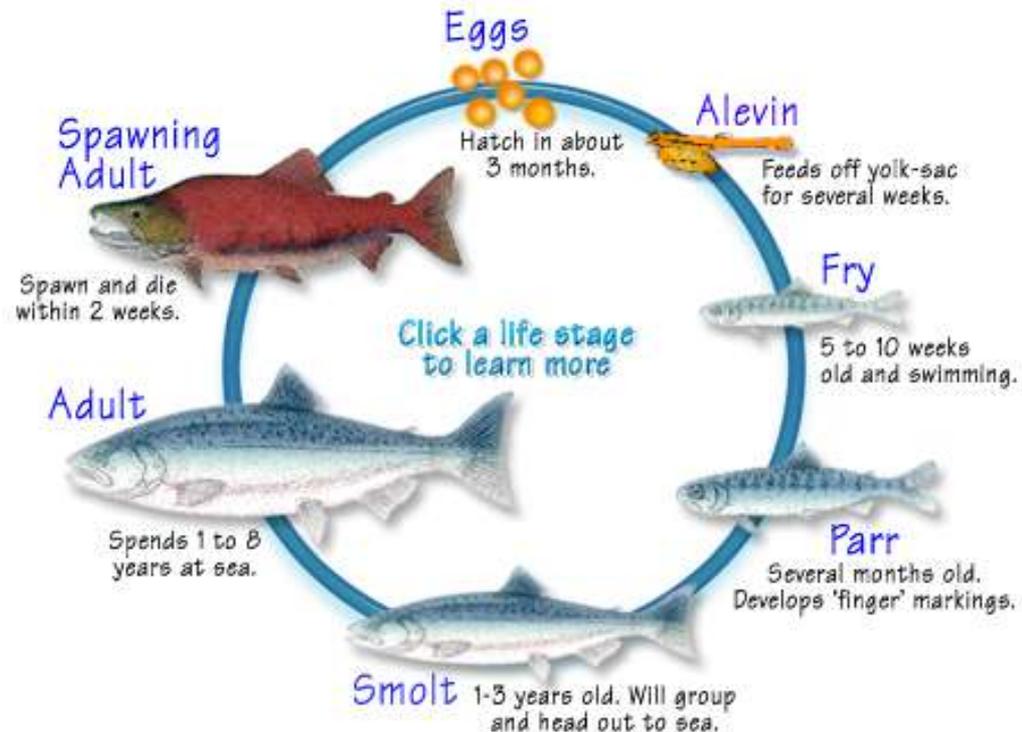




Il mistero dei salmoni:

Vivono tranquilli nell'oceano finché scatta l'orologio biologico, iniziano a risalire un fiume verso la sorgente, per strada la maggior parte muiono (di fatica, di fame, uccisi dagli orsi, ecc.), il corpo si deforma, i pochi fortunati che arrivano alle sorgenti depongono le uova e restano a proteggerle finché dopo 2-3 settimane muiono.

Chi glielo fa fare?





Maschi in lotta per il branco:

Ci sarebbero abbastanza femmine per tutti, ma per poterle avere tutte lottano, si feriscono, talora muoiono, col risultato che tutti meno uno restano senza femmine e il vincitore ad ogni stagione degli amori dovrà lottare di nuovo finché verrà spodestato

Chi glielo fa fare?



Questo sembrerebbe meno sgradevole...



***Ma nel sesso si fanno
una serie di cose che in
un altro contesto ci
disgusterebbero....***

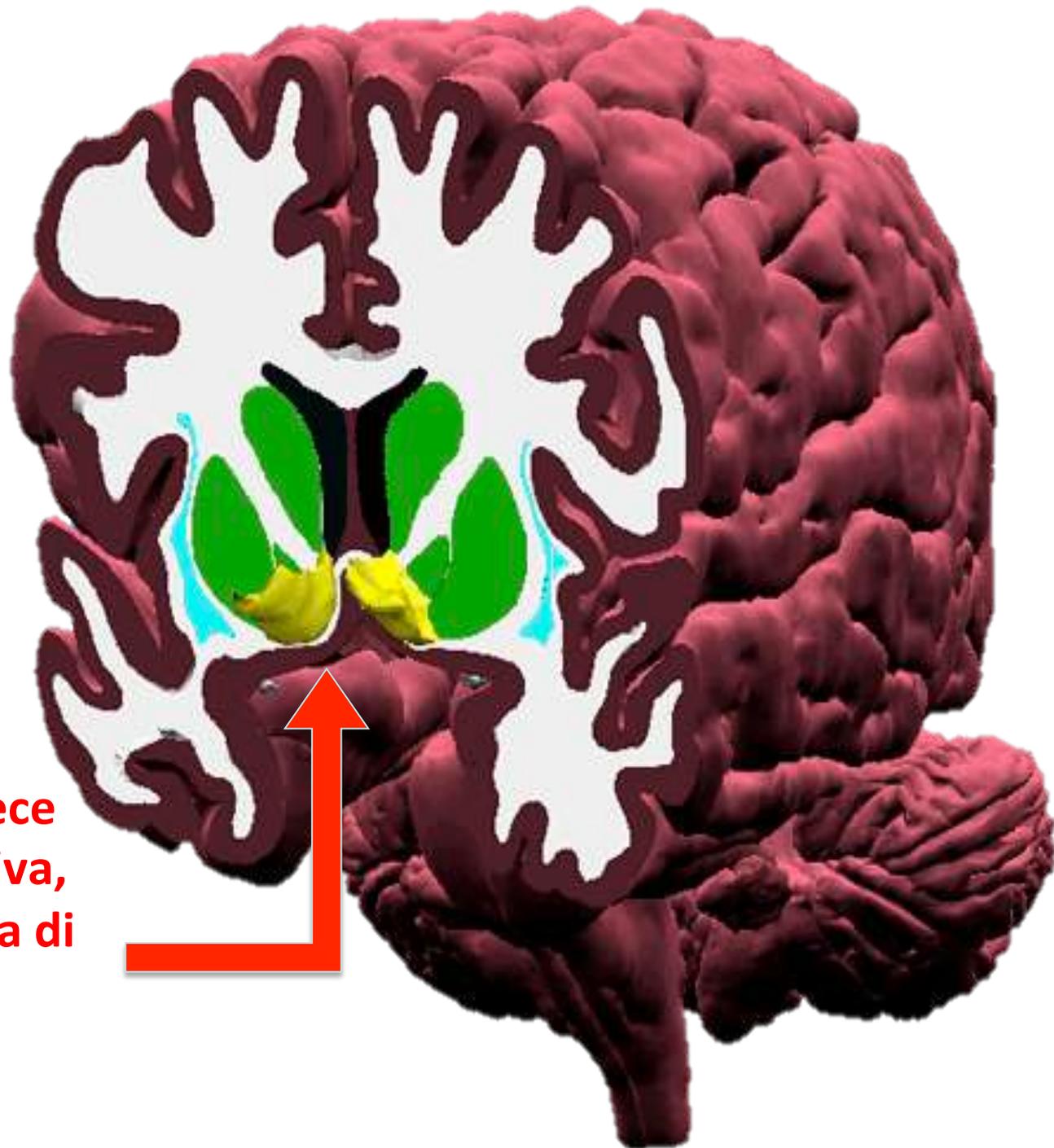
***Cosa ci fa superare
il disgusto?***



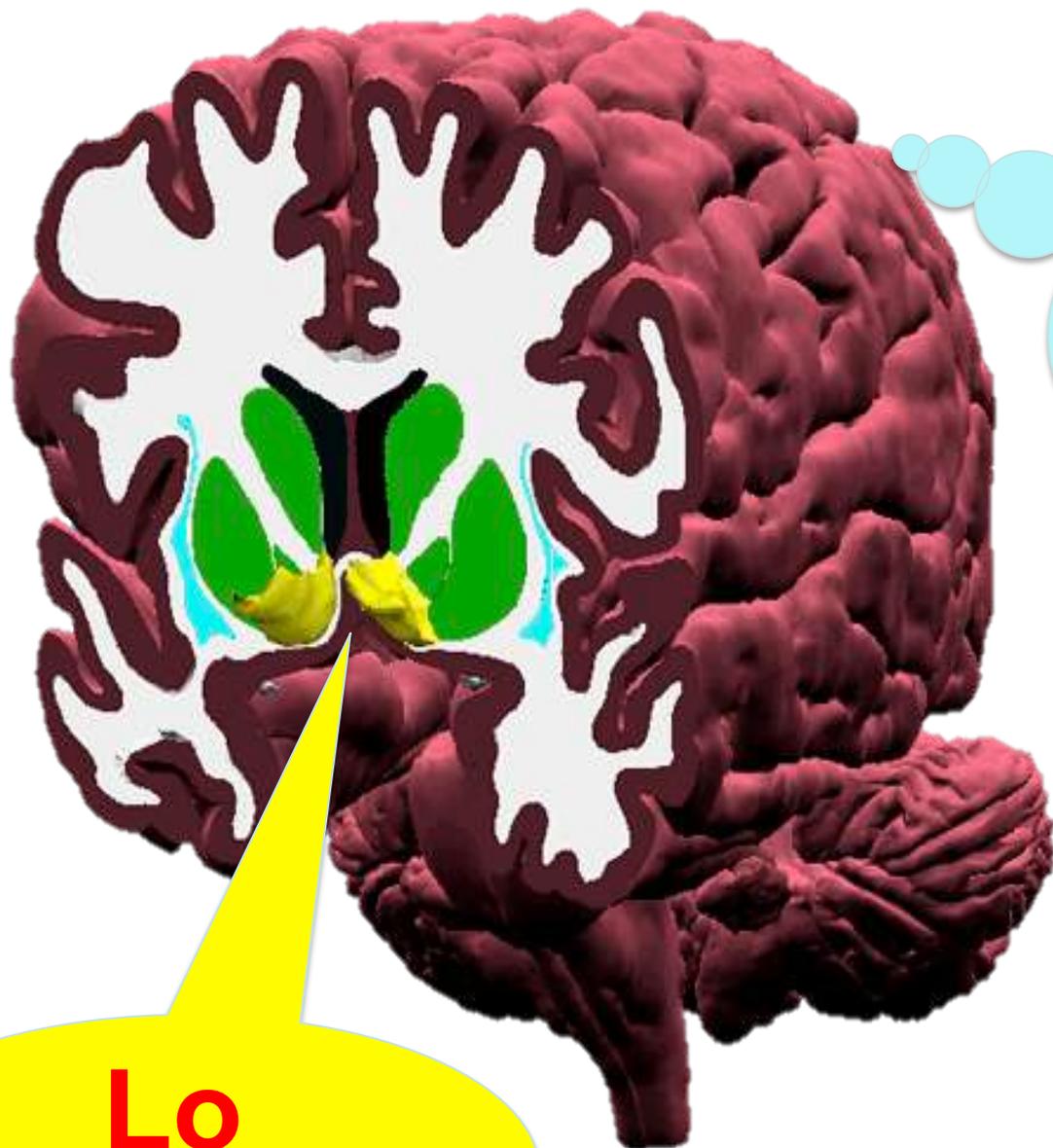
**La natura ha previsto
meccanismi di rinforzo
dei comportamenti che
fanno sopravvivere la
specie**



Questi meccanismi non si trovano nella corteccia (ovvero nella nostra parte cosciente). Nella corteccia c'è il bene del singolo, non della specie (*più ci si pensa, infatti, meno figli si fanno...*)



La spinta viene invece da una parte primitiva, non consapevole, ma di estrema potenza motivazionale



**Penso,
scelgo,
valuto,
rinuncio,
rimando...**

**Lo
voglio!!!**

Alcune piccole aree del cervello primitivo sono quindi state costruite per attivare, anche a costo di disagi, fatiche e pericoli, e persino della vita, comportamenti necessari alla sopravvivenza della specie.

Il “piacere” è la ricompensa che la natura prevede quando facciamo “la cosa giusta”, liberando **dopamina** nel cervello. Più la cosa è importante per la natura, più dopamina si libera, più il piacere (e quindi la motivazione) è intenso.

Tutti i
comportamenti che
aumentano i livelli
di dopamina, sono
altamente
desiderabili



Alcune sostanze sono “**droghe**”, perché, casualmente, attivano la plancia di comando dei nostri comportamenti. Il meccanismo costruito per perpetuare la specie diventa così la molla della tossicodipendenza.



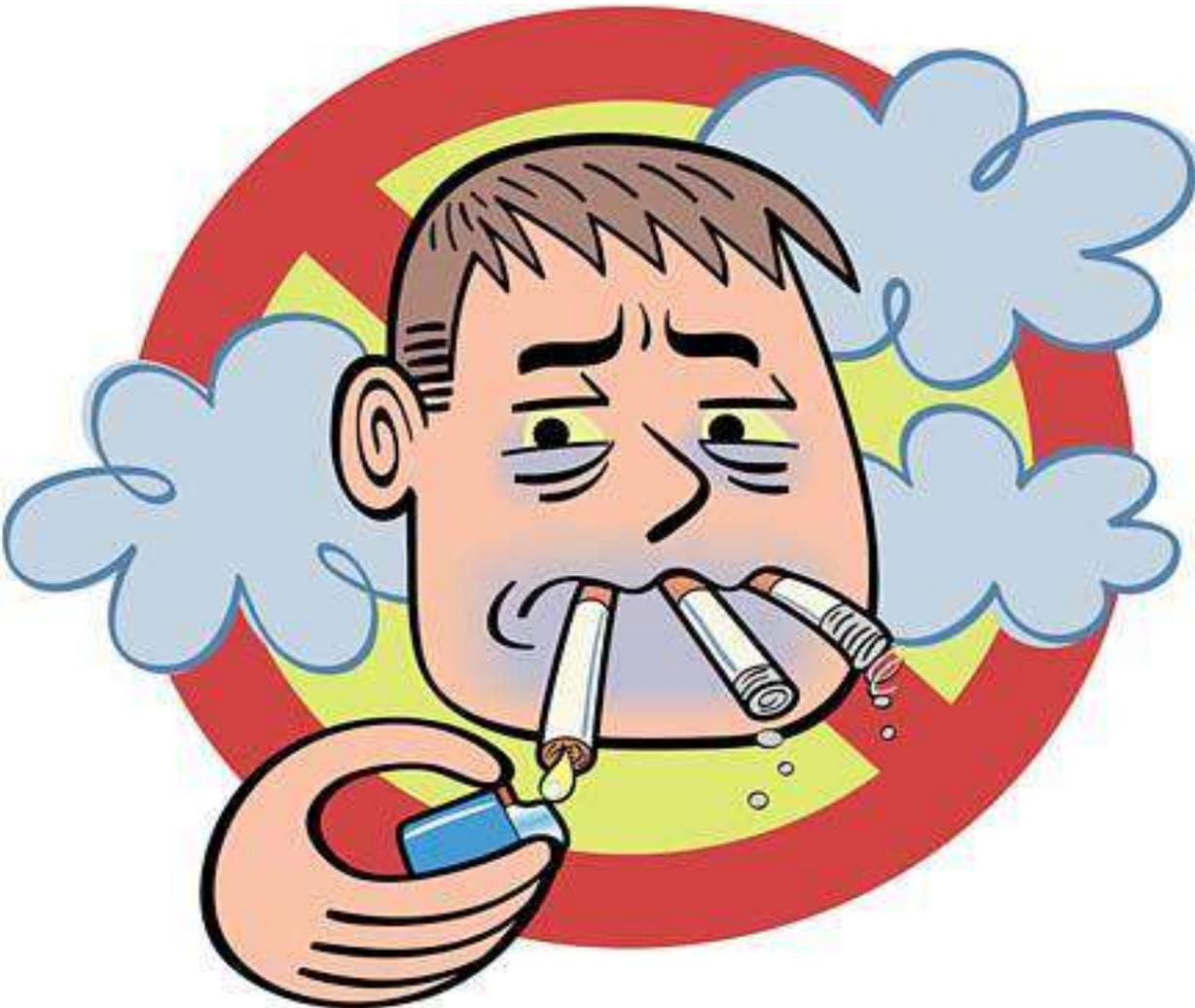
In pratica, le “droghe” fanno al nostro nucleo accumbens quello che i terroristi hanno fatto agli aerei del World Trade Center:

- **Prendono il controllo della plancia di comando**
- **Dirottano l'azione verso un altro obiettivo, che diventa prioritario**
- **Gli esiti possono essere disastrosi**

Fra l'individuo e la specie, la natura privilegia la specie, premiando comportamenti che dal punto di vista individuale sono potenzialmente letali



Per questo le droghe, che attivano le stesse vie predisposte dalla natura per la perpetuazione della specie , possono diventare più importanti della stessa sopravvivenza

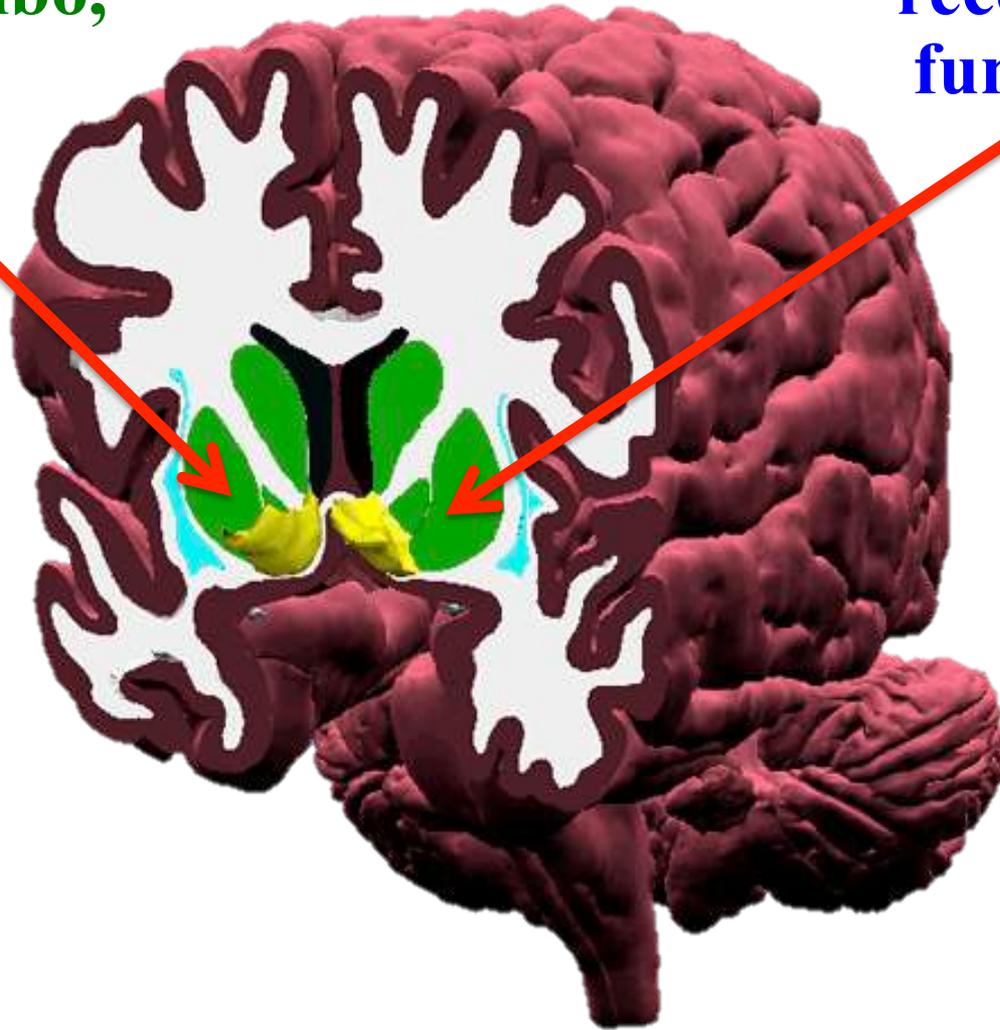


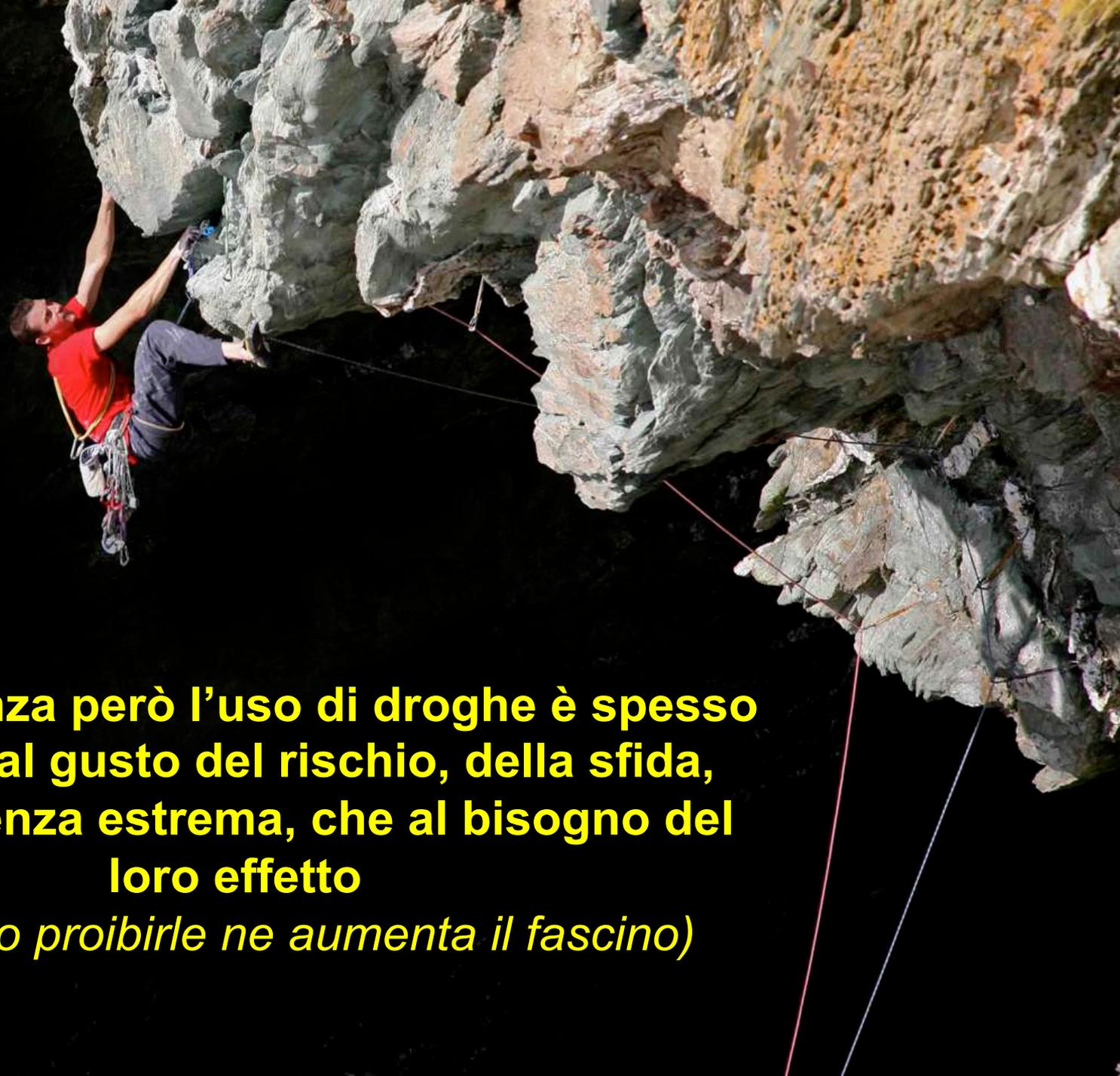
(ad esempio, chi continua a fumare dopo un infarto, o a bere quando è già in cirrosi.....)

Dipendenze

da stimoli normali
ma oggi diventati
“eccessivi” (cibo,
sesso, ecc)

da stimolazione
anomala dei
recettori (alcol,
fumo, droghe)





**In adolescenza però l'uso di droghe è spesso
più vicino al gusto del rischio, della sfida,
dell'esperienza estrema, che al bisogno del
loro effetto**

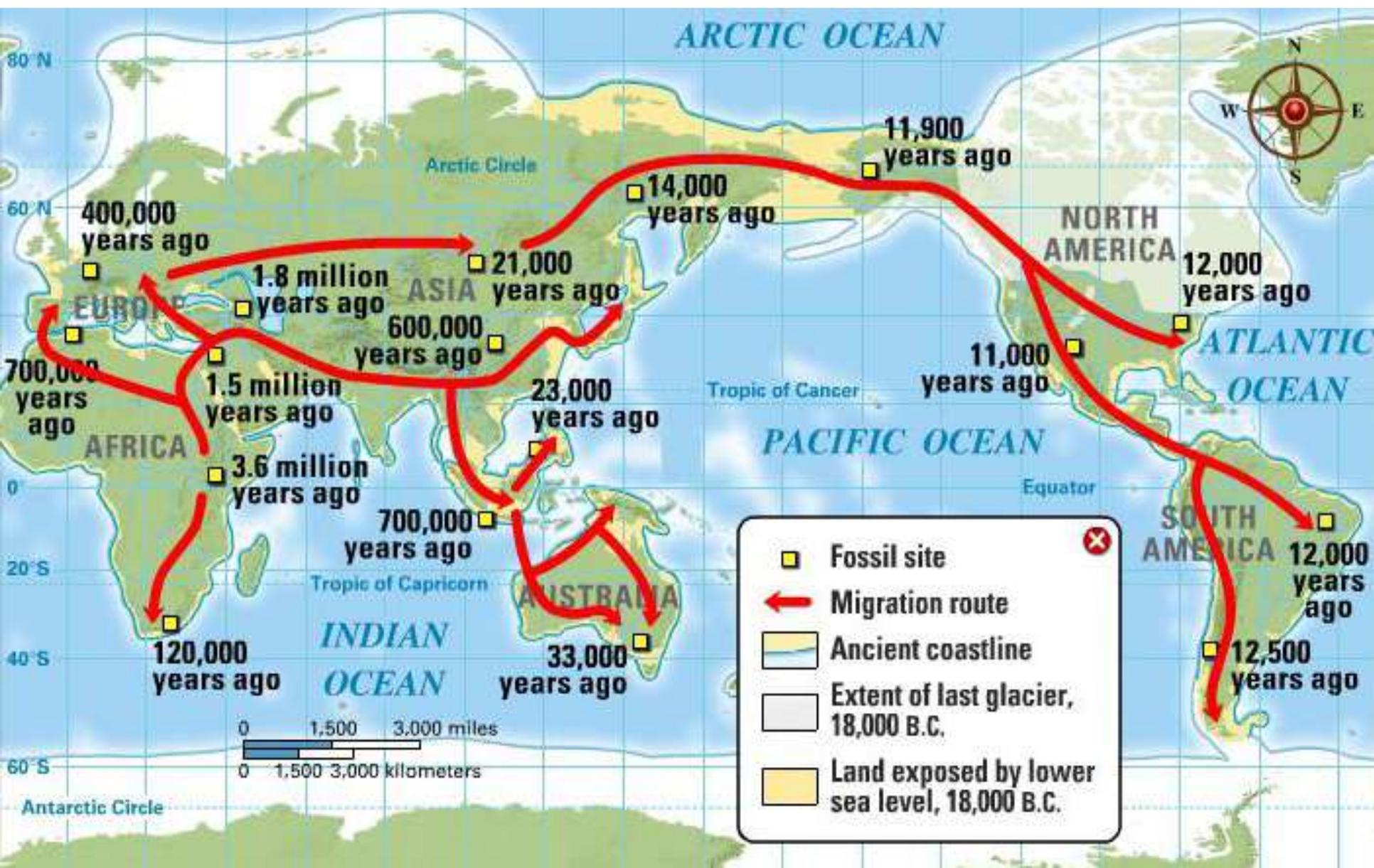
(per questo proibirle ne aumenta il fascino)

Oggi può sembrare sembrare strano, ma è la ricerca del rischio che fa evolvere la specie. Così la natura bilancia l'istinto di conservazione con l'intenso piacere dell'avventura, del rischio, dell'incertezza (soprattutto nei giovani maschi)



E' il piacere della scoperta, dell'azzardo, che ha permesso all'uomo di conquistare il mondo, di fare nuove scoperte, di incrociare corredi genetici, e di non estinguersi.

La dopamina premia quindi comportamenti che oggi spesso criticiamo.



**Oggi quasi tutto quello che è pericoloso è vietato....
... ma nelle fiabe che raccontiamo ai nostri bambini solo
correndo grandissimi rischi il protagonista diventa adulto**



**In passato, e anche oggi in
altre culture, si diventava
adulti attraverso riti di
iniziazione anche molto
pericolosi (del resto da noi
a 18 anni forse non si
usavano spinelli, ma si
andava in guerra)**



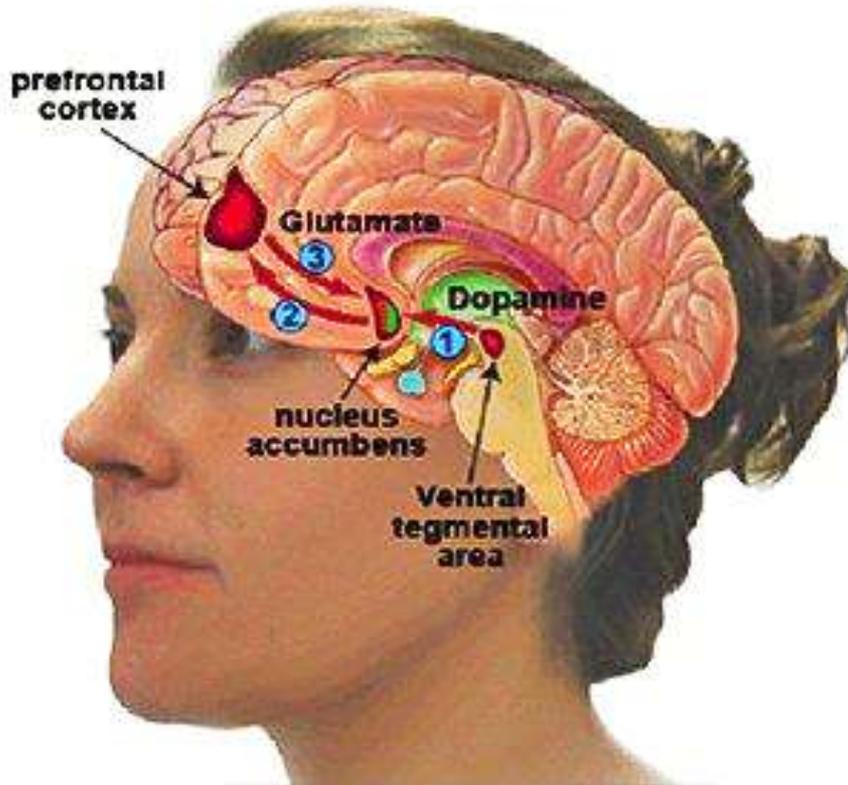
**In una società
iperprotetta
oggi i giovani
cercano altri
riti (se proibiti
meglio...)**



In adolescenza quindi avere comportamenti “a rischio” (compreso, ma non solo, usare droghe vietate, o abusare di droghe lecite) è sì pericoloso, ma in fondo è più “naturale” che essere “saggi, prudenti e giudiziosi”



Dipendenza come “malattia neurobiologica”



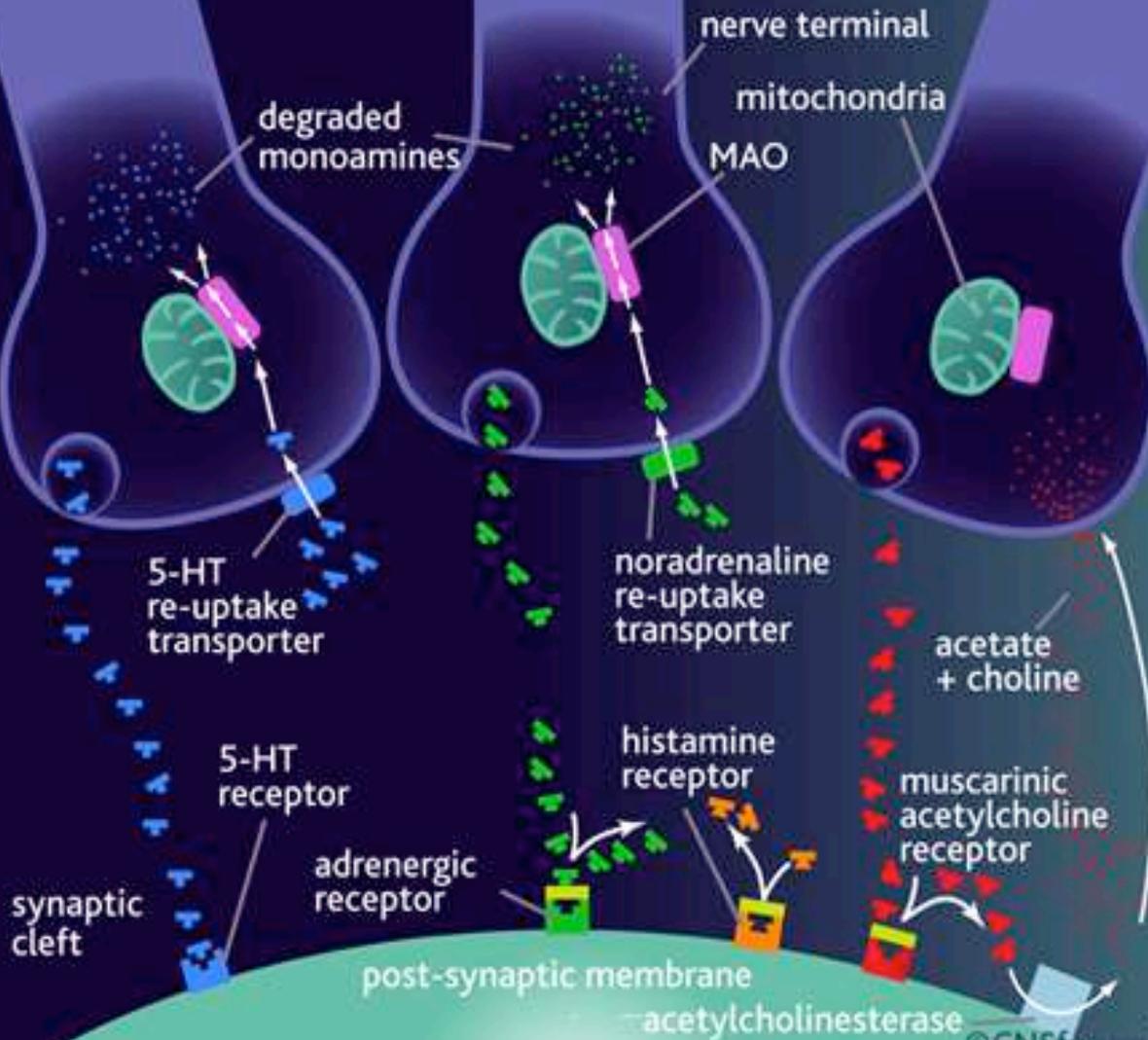
Le campagne sul problema “droga” propongono modelli di “guarigione”, sintetizzabili nel “dare una svolta alla propria vita”, che presuppongono un cervello sostanzialmente illeso, che, liberato dall’intossicazione, recuperi tutte le sue potenzialità e sensibilità e scelga di nuovo la “retta via” ..

L’essere “malattia” della tossicodipendenza significa proprio il contrario: la malattia non consiste nei danni collaterali, ma si fonda su una modifica del cervello comune a tutti i dipendenti, modifica che è alla base del recidivismo, del comportamento ambivalente, della difficoltà a concepire un benessere che non sia “drogato”.

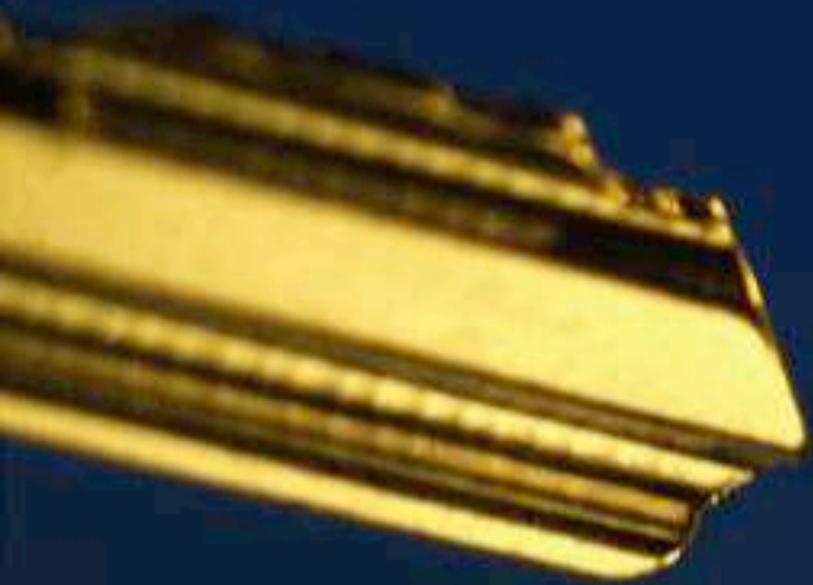
Tossicodipendenti non si nasce, si diventa e, almeno in parte, si resta per sempre . Anche se si nasce “predisposti”, ciò che chiamiamo tossicodipendenza accade dopo.

Droghe e neuromediatori

- acetylcholine
- 5-HT
- noradrenaline
- histamine
- tricyclic antidepressant

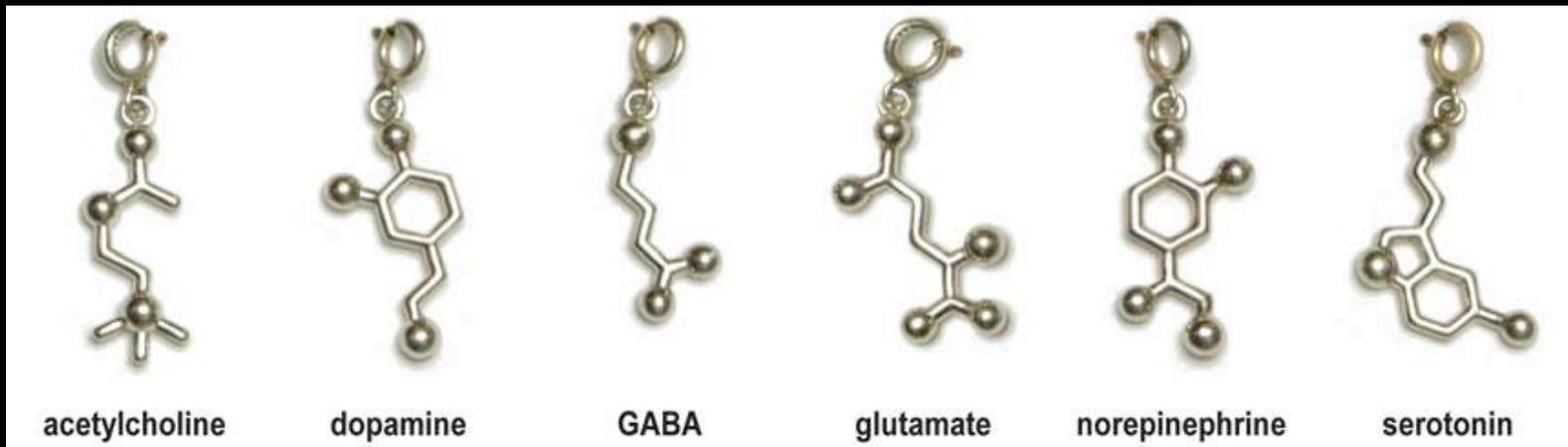


Droghe sono tutte quelle sostanze che, casualmente (se naturali) o appositamente sintetizzate, agiscono con effetti gratificanti sui sistemi di neurotrasmissione (in particolare, ma non solo, su quelli dopaminergici)

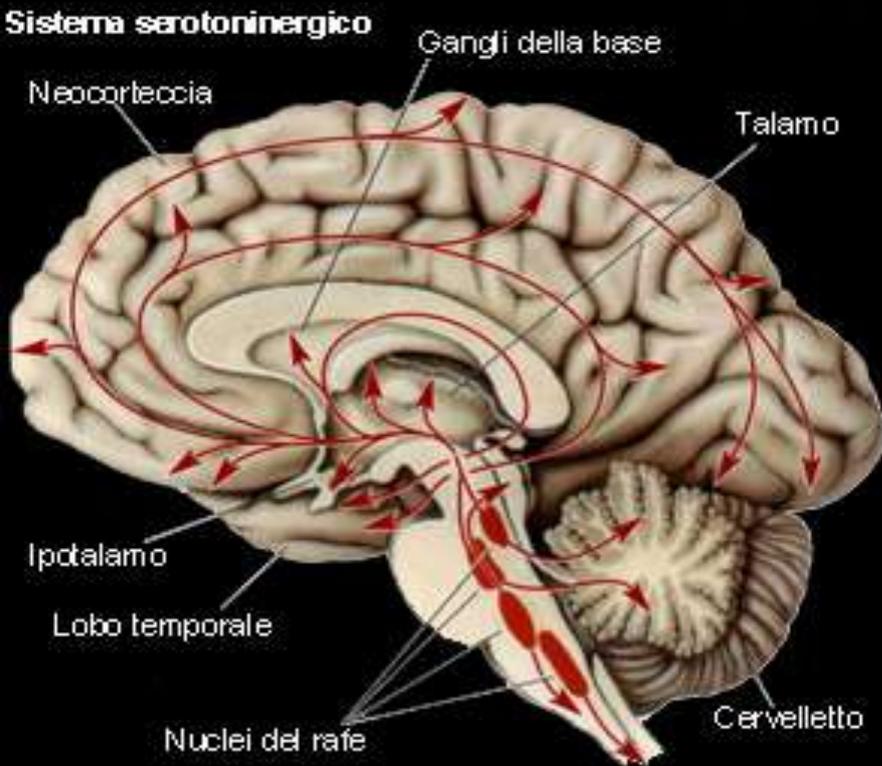


In altre parole, morfina, cocaina, cannabis, ecc, sono droghe perché, sole fra i miliardi di sostanze naturali, casualmente per la loro forma sono chiavi che aprono serrature costruite per altre chiavi (i neuromediatrici)

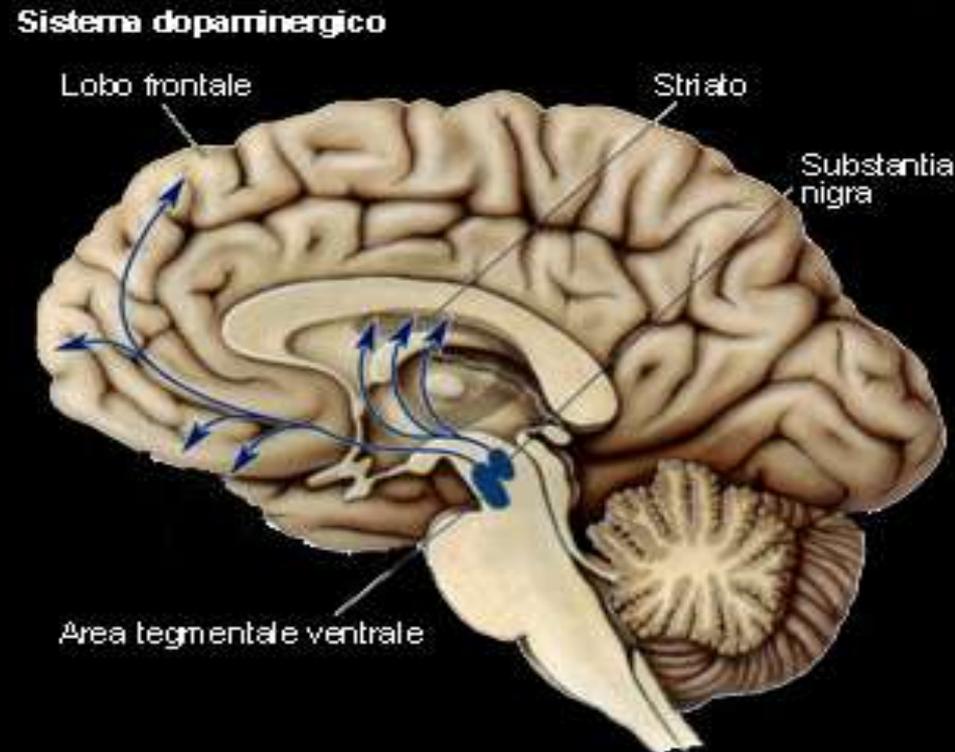
Neuro media tori



Sistema serotoninergico



Sistema dopaminergico



Sostanze che dirigono l'attività dei neuroni

Neurotrasmettitori

Neuromodulatori

Eccitatori

Inibitori

glutammato

gaba

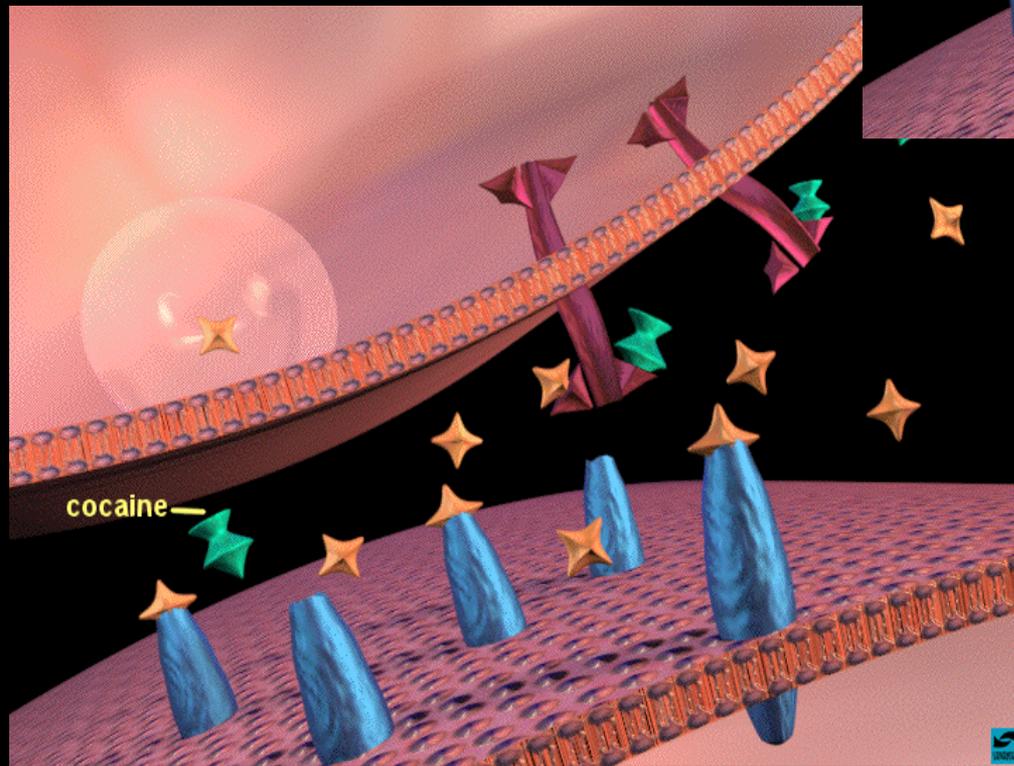
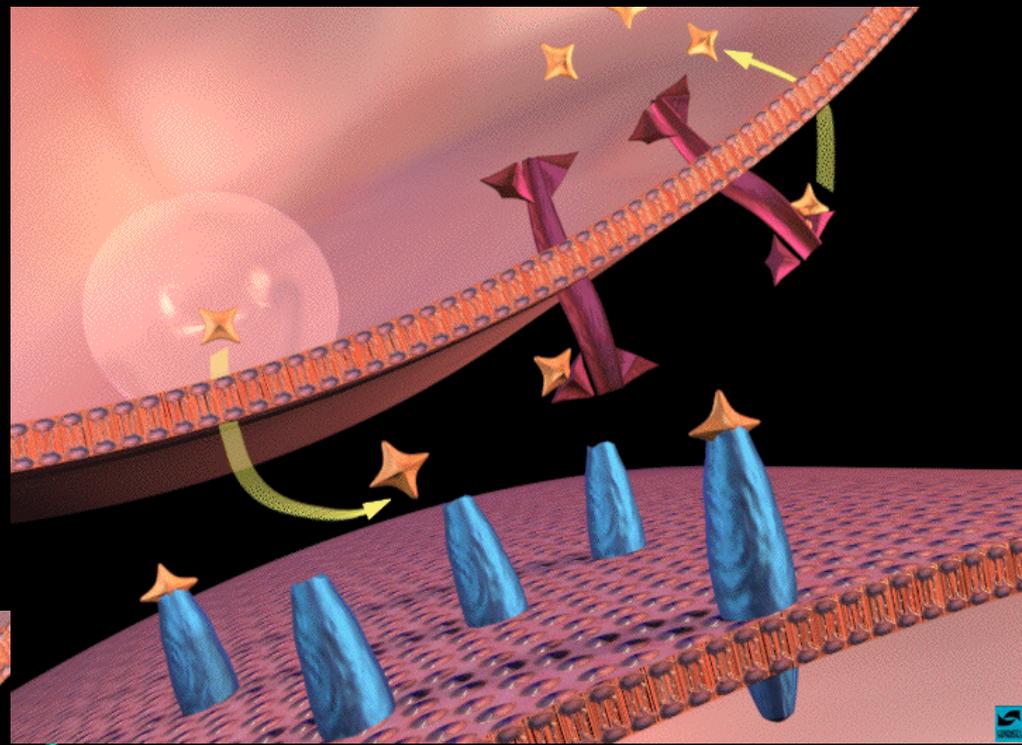
Serotonina
Dopamina
Noradrenalina
Endorfine

Il Glutammato è oggi considerato il principale aminoacido eccitatorio del SNC, ma è stato difficile riconoscere il suo ruolo di neurotrasmettitore, in quanto è presente solo in piccolissime quantità.

Il riconoscimento del suo ruolo nasce dalla scoperta di recettori specifici per questa molecola.

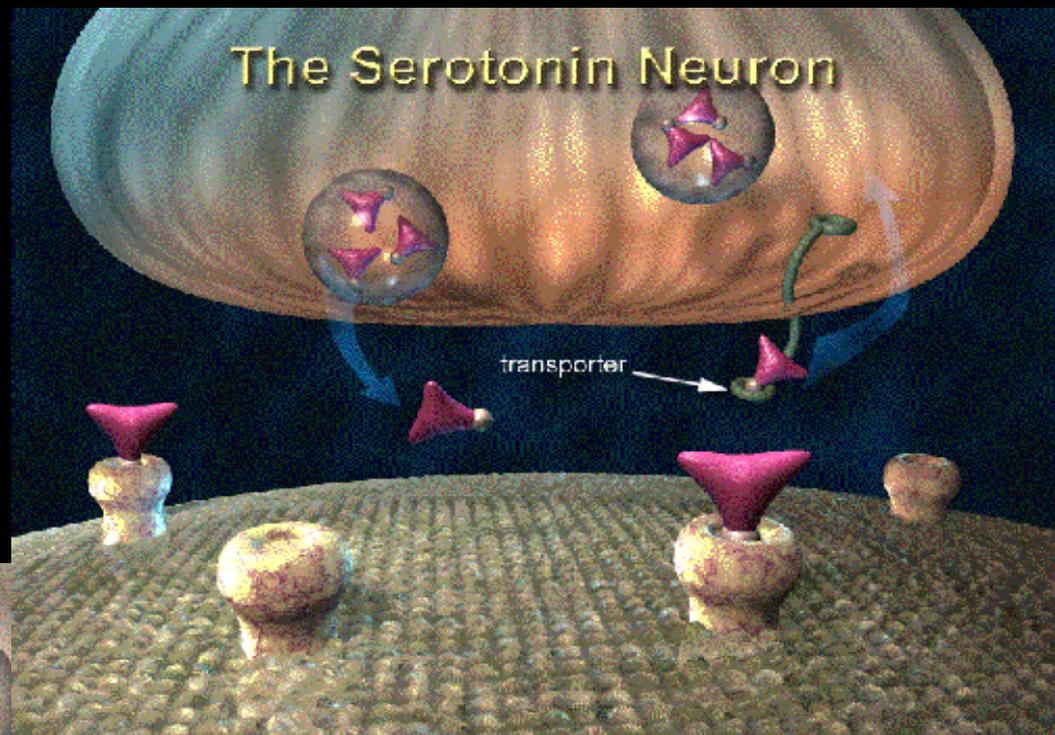
L'acido gamma amino butirrico (GABA) è invece ritenuto il maggiore neurotrasmettitore inibitorio.

Cocaina



**Blocco
ricaptazione
dopamina**

Extasy



**Blocco
ricaptazione
serotonina**

Cannabis - azione indiretta (recettori modulatori presinaptici)

Direzione del segnale
dei neurotrasmettitori

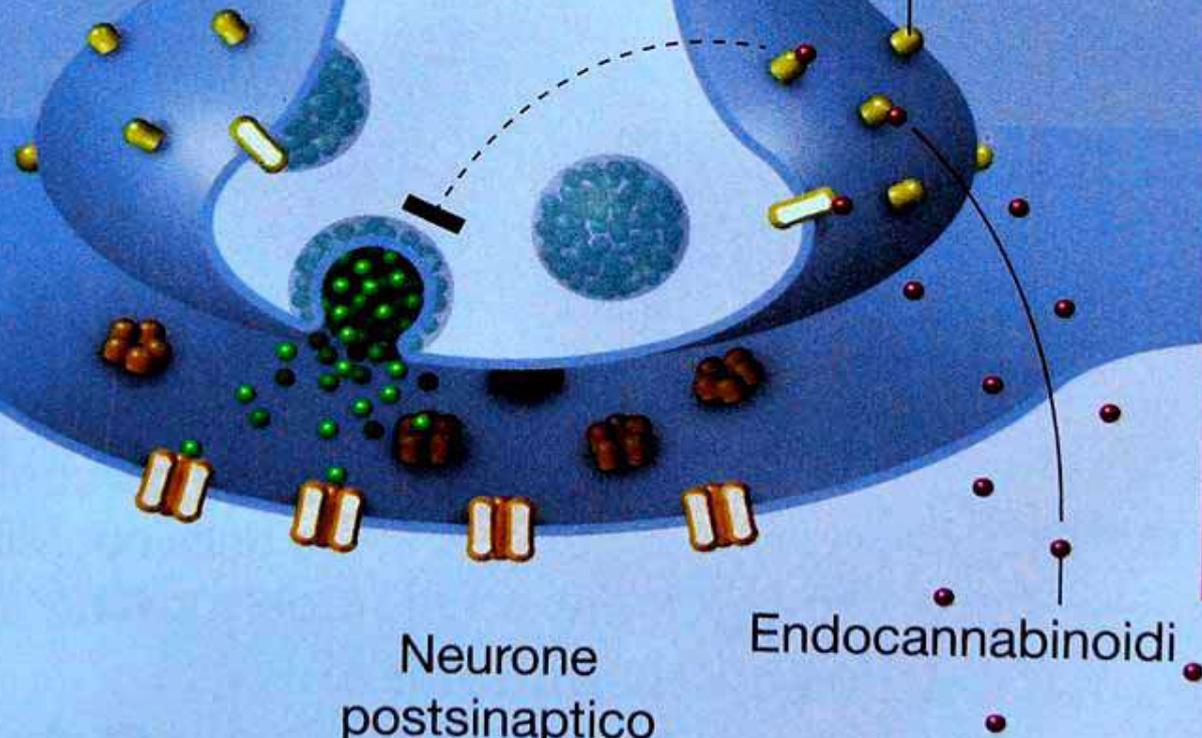
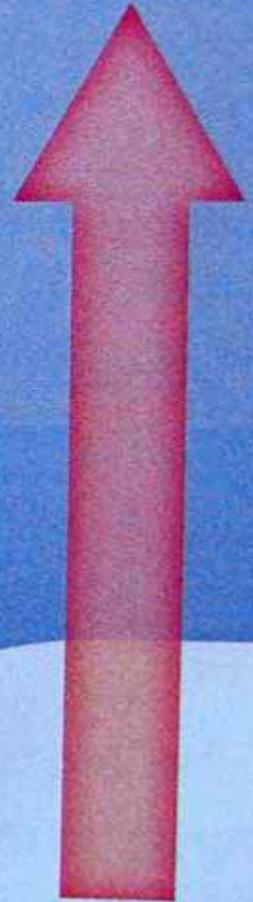
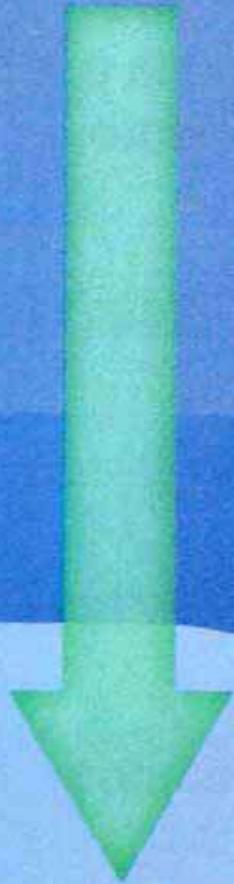
Direzione del segnale
degli endocannabinoidi

Neurone
presinaptico

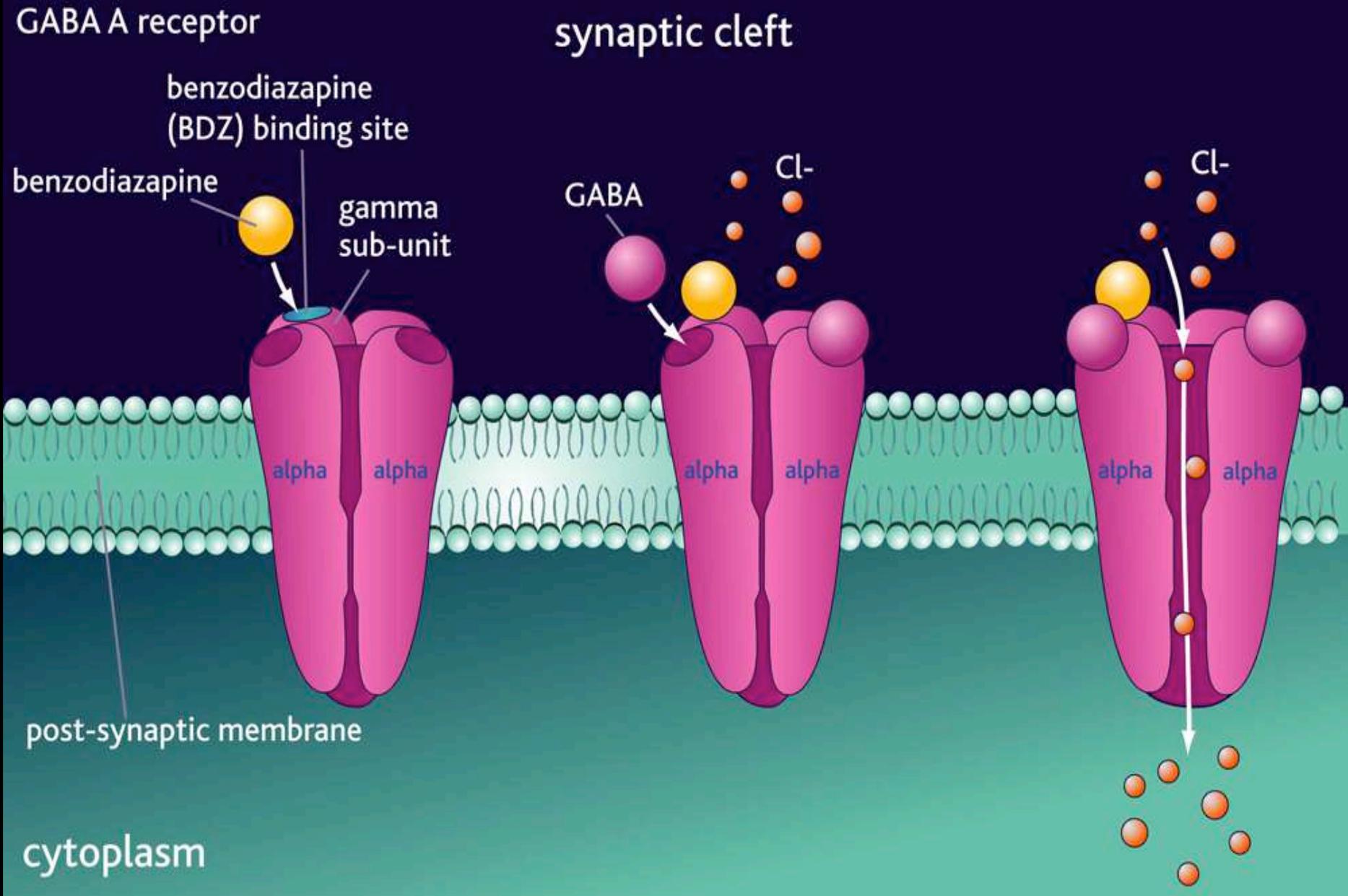
Recettore CB1

Neurone
postsinaptico

Endocannabinoidi



BDZ - azione sui recettori post-sinaptici del GABA



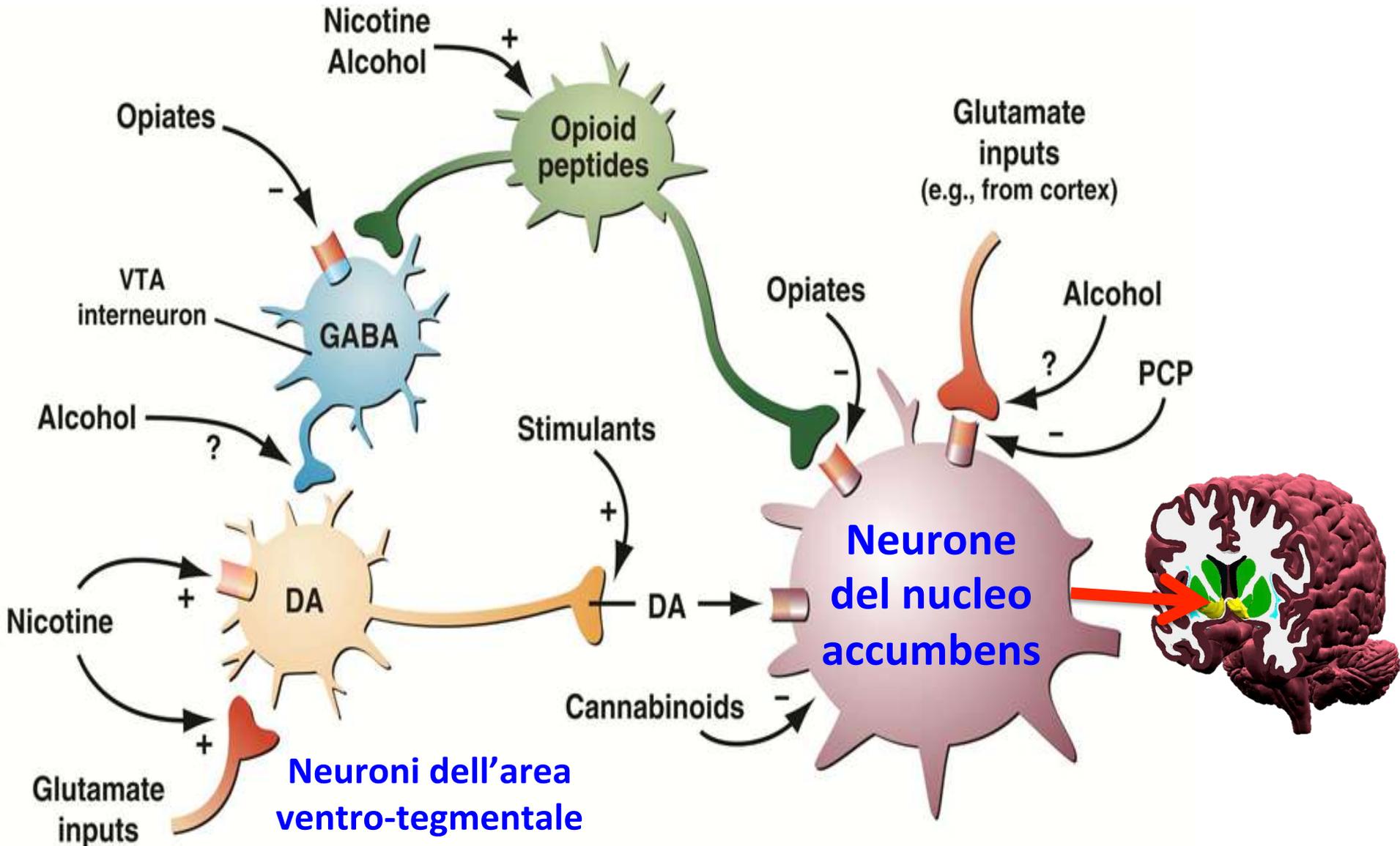
Fanno eccezione a questa regola alcol e solventi (benzina, trielina, ecc), che non hanno alcun “recettore bersaglio”, ma agiscono in modo più grossolano e aspecifico sulla membrana cellulare

Teoria di Goldstein: gli effetti centrali dell’ etanolo sono dovuti alla sua capacità di aumentare la fluidità della membrane neuronali, modificandone l’ assetto della “porzione lipidica”; questa alterazione provoca un disturbo funzionale a carico delle “proteine di membrana” coinvolte nella modulazione dell’ attività nervosa, in particolare le proteine che formano i canali ionici, modulate dai neurotrasmettitori



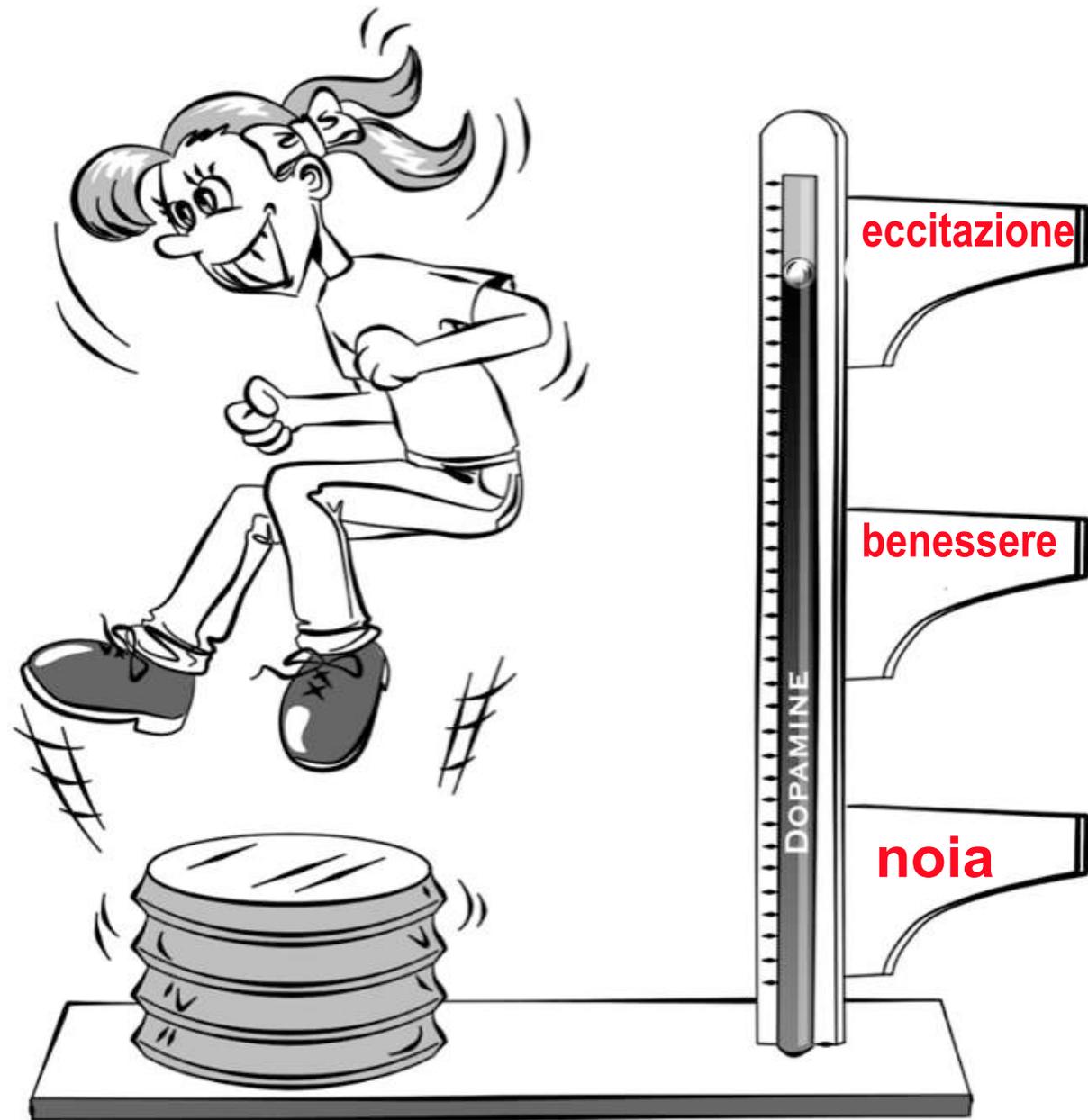
Questo spiega anche la tossicità neuronale che caratterizza l’abuso cronico di alcolici e solventi assai più di quello di altre droghe

Tutte le sostanze che danno dipendenza hanno come via finale comune il rilascio di dopamina



Di fatto l'insorgere della tossicomania è legata soprattutto alla disponibilità sinaptica di **dopamina**

Le droghe che mettono in funzione prevalentemente altri mediatori (ad es. extasy e allucinogeni, che agiscono soprattutto sulla **serotonina**), pur potendo essere neurotossiche, sono poco tossicomaniogene



Dopamine Pump

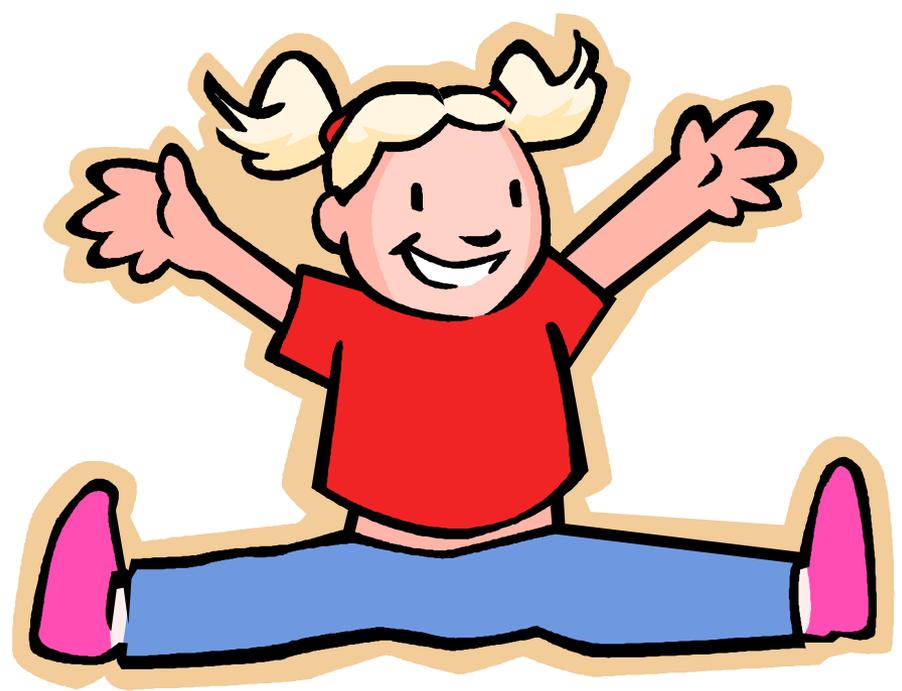
Droghe e felicità

La felicità, come altre emozioni, nasce dall'attivazione da parte di specifici neurotrasmettitori di alcune aree del cervello.

Le droghe agiscono sugli stessi circuiti sostituendo i neurotrasmettitori endogeni.

La **dopamina** innesca la “**felicità da desiderio**” (senso di euforia legato alla voglia di ottenere qualcosa di piacevole, come sesso, cibo, potere, ecc.). Attivata artificialmente da cocaina e amfetamine, e, indirettamente, dagli oppiacei

La **serotonina** innesca la “**felicità da appagamento**” (il senso di benessere, calore, pienezza, che si prova dopo aver soddisfatto un desiderio). Attivata dall'extasy e dagli oppiacei.



Anche l' amore è una dipendenza?

In senso stretto no (se si escludono le dipendenze da relazione), ma i circuiti cerebrali attivati sono in parte gli stessi delle droghe:

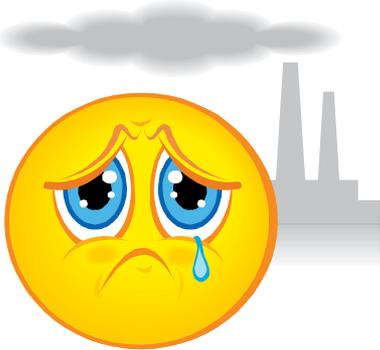


L' eccitazione dell'innamoramento è mediata dagli stessi circuiti dopaminergici attivati dalle **droghe stimolanti**

Il **benessere dell'amore raggiunto** (appagamento) è mediato dagli stessi circuiti serotoninergici attivati da **oppiacei ed extasy**

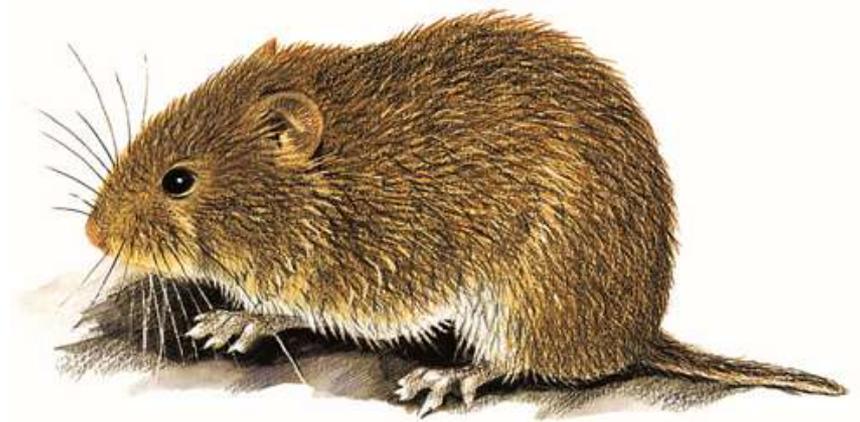


Il **dolore dell'abbandono** (senso di vuoto, disperazione, mancanza di emozioni e di interessi) presenta forti analogie con l' **astinenza da oppiacei**



Solo gli **psichedelici** non sostituiscono emozioni naturali. Forse anche per questo la dipendenza da psichedelici è praticamente inesistente.

Neuromediatori e fedeltà



Le arvicole americane di pianura e di montagna sono molto simili, ma le prime sono monogame e fedeli, le seconde promiscue.



Se però blocchiamo la produzione di ossitocina e vasopressina, le arvicole di pianura diventano promiscue come le loro cugine di montagna.



Le arvicole di montagna invece restano promiscue anche se iniettiamo i due neuromediatori perché hanno meno recettori .

I neurotrasmettitori nell'evoluzione



Per una caccia fruttuosa serviva:

Attivare il desiderio del cibo

➤ **Dopamina**

Rincorrere a lungo la preda

➤ **Adrenalina**

Sopportare il dolore

➤ **Oppiacei**

Dilazionare la soddisfazione per poter nutrire il gruppo

➤ **Serotonina**

Se questi sistemi sono disfunzionali (*tossicodipendenza secondaria*)

Inefficienza vie dopaminergiche

- **Noia, vuoto, senso di vita "piatta", monotonia**

Inefficienza vie adrenergiche (asse cortico-surrenalico)

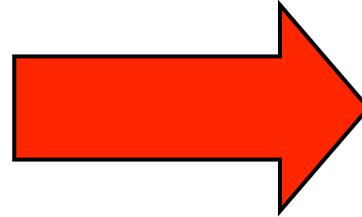
- **Stanchezza, facile esauribilità**

Inefficienza sistemi oppioidi

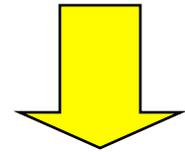
- **Angoscia, inquietudine, eccessiva "feribilità", sofferenza morale**

Inefficienza vie serotoninergiche

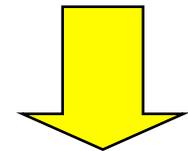
- **Umore basso, pessimismo, irrequietezza, delusioni, aggressività**



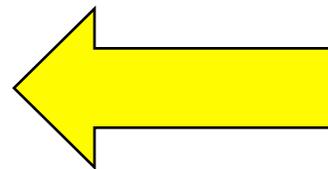
Disagio



**Ricerca sollievo
nell' uso di
droghe**



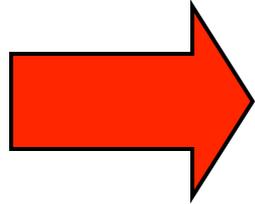
**Aggravamento
disfunzioni**



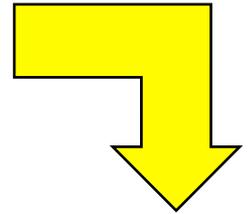
Ma l' inizio può essere diverso

(tossicodipendenza primaria)

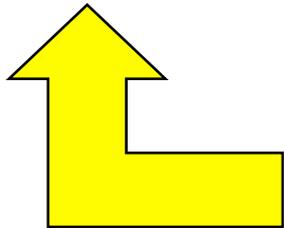
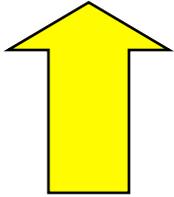
Uso di droghe



Disfunzioni acquisite sistemi recettoriali



Disagio



Inefficienza vie dopaminergiche

- **Noia, vuoto, senso di vita "piatta", monotonia**

Inefficienza vie adrenergiche (asse cortico-surrenalico)

- **Stanchezza, facile esauribilità**

Inefficienza sistemi oppioidi

- **Angoscia, inquietudine, eccessiva "feribilità", sofferenza morale**

Inefficienza vie serotoninergiche

- **Umore basso, pessimismo, aspettative negative, irrequietezza, delusioni, aggressività**

Neurobiologia dell'addiction

(dipendenza come “malattia” del cervello)

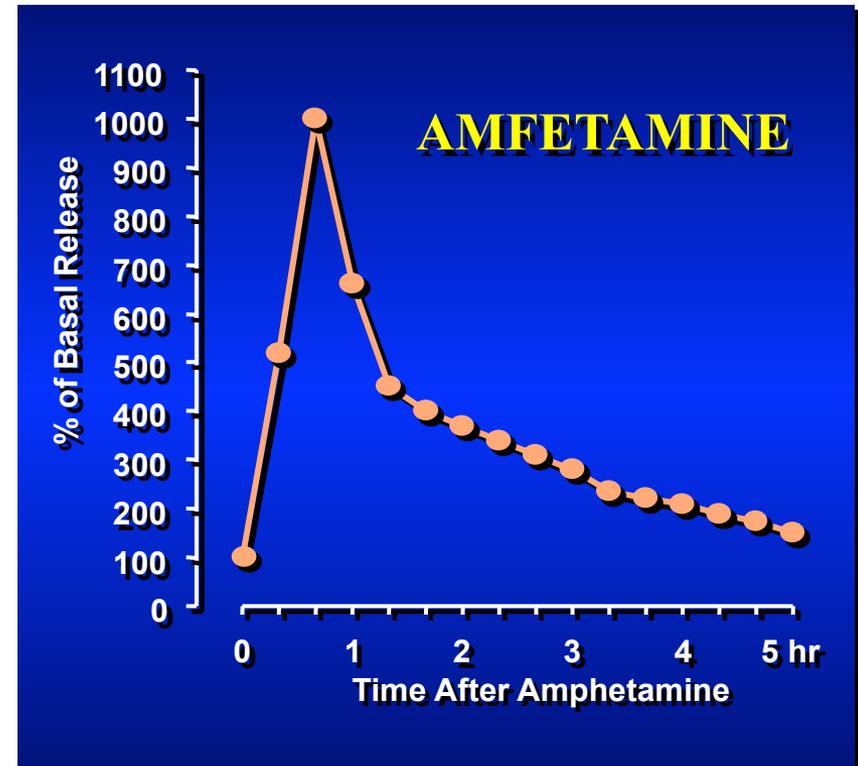
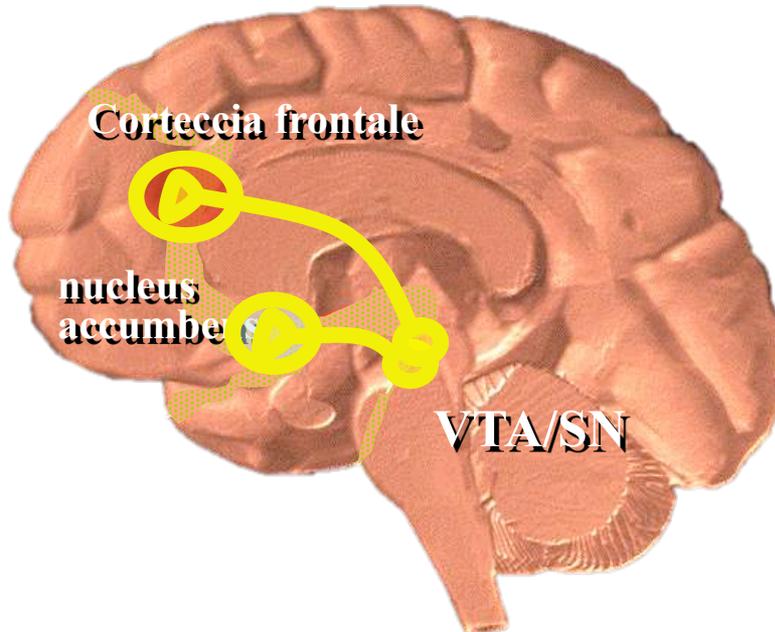
Le vie dopaminergiche mettono in contatto il cervello “inferiore” (mesencefalo”) con alcune aree frontali del cervello “superiore”.

La dopamina, oltre a dare “piacere”, fissa nella memoria che quella sostanza “merita” di essere riutilizzata.

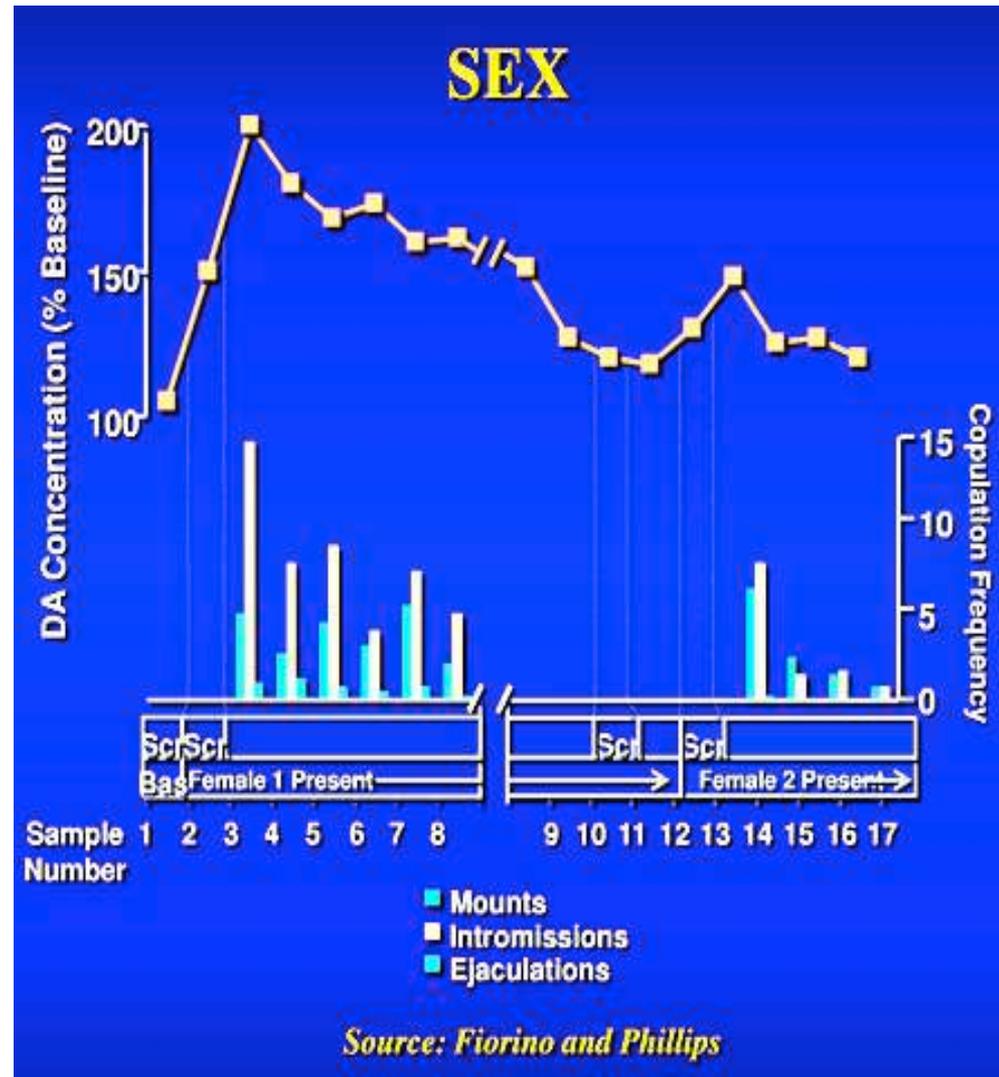
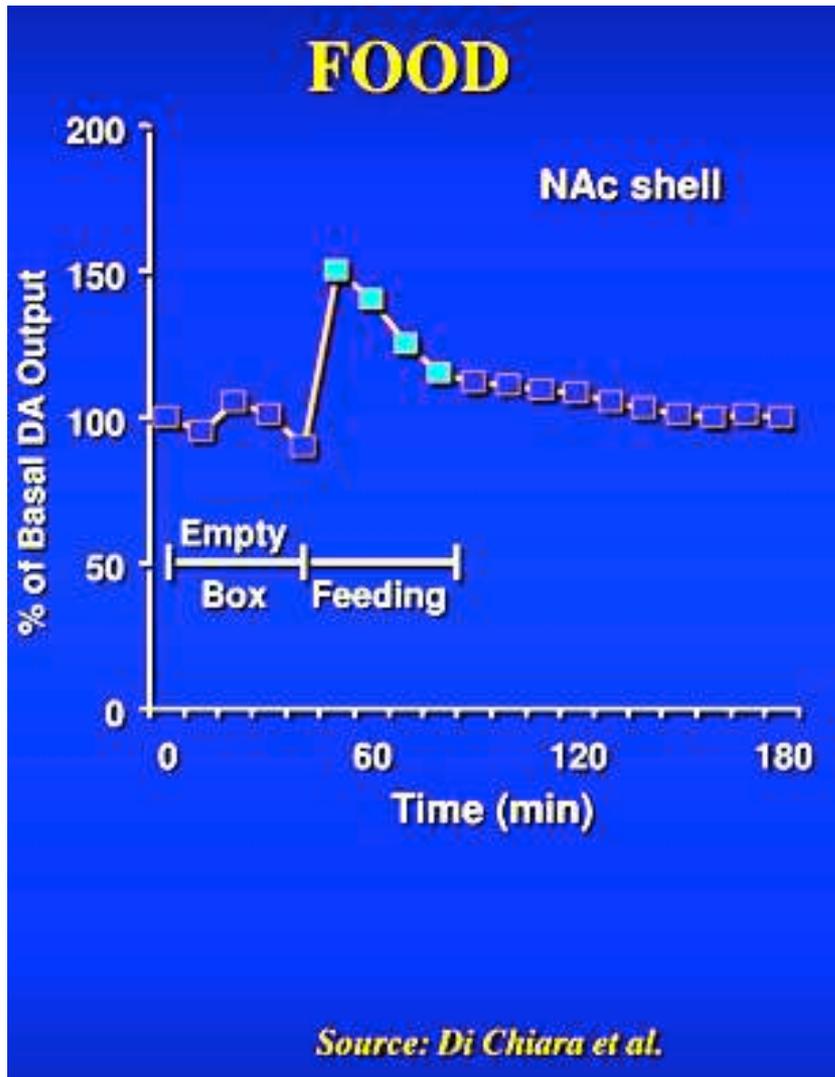
Attiva quindi il desiderio di riassumere la sostanza e comportamenti di ricerca della stessa (“la voglio ancora!”)



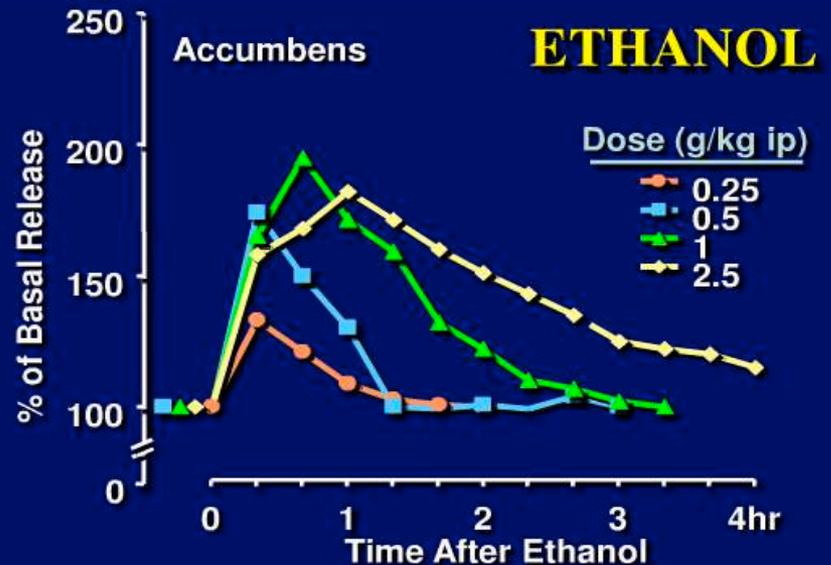
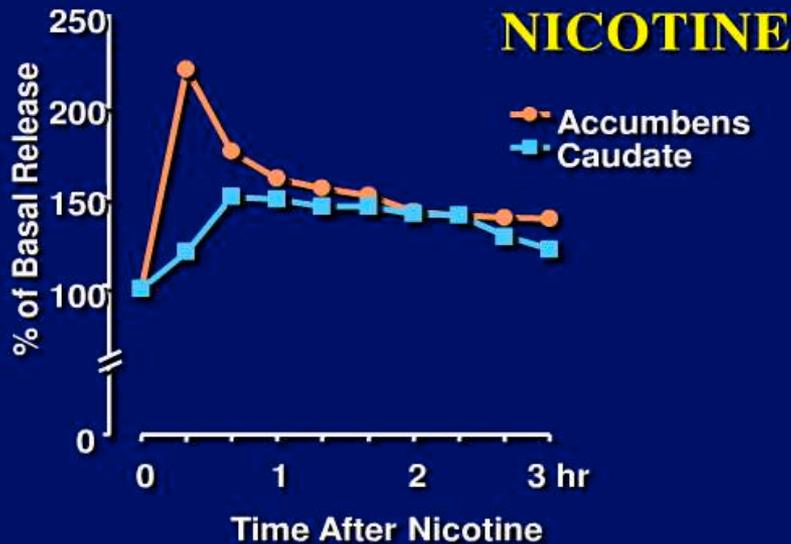
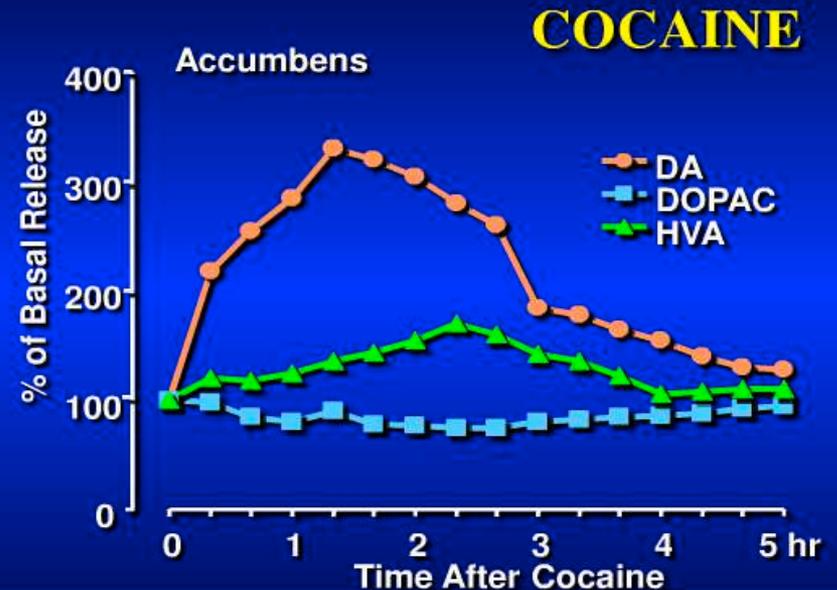
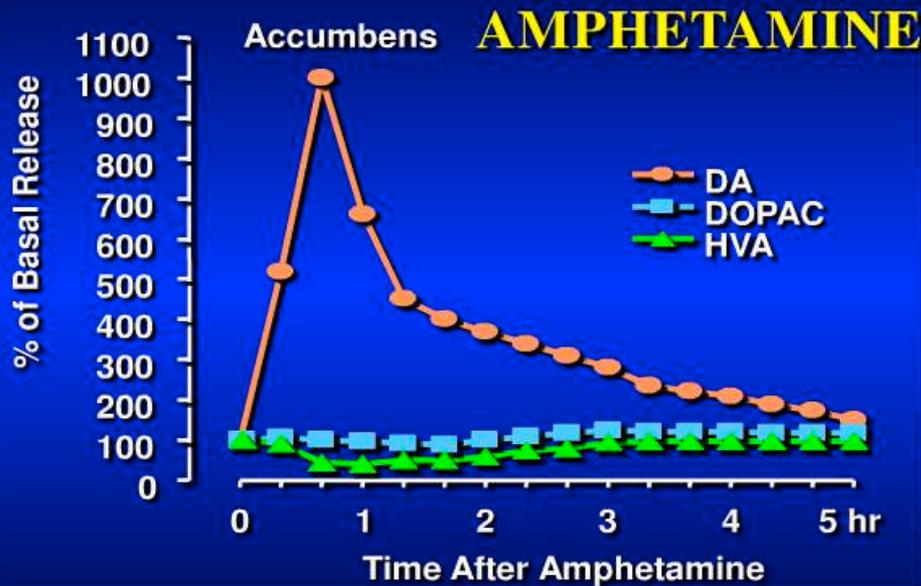
Craving



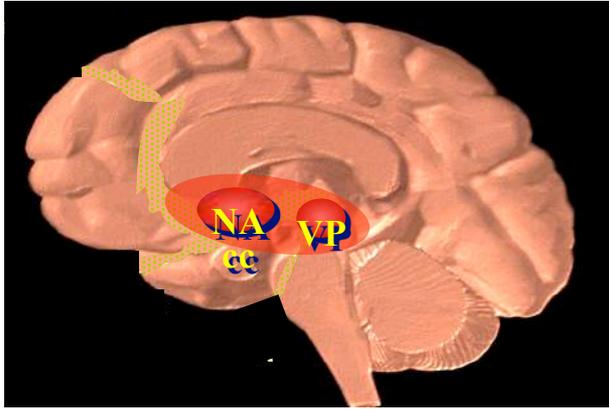
Lo stesso meccanismo vale per tutti gli stimoli piacevoli (cibo, sesso, ecc.) ma, a differenza delle droghe, l'intensità e la frequenza del rilascio di dopamina di solito non è tale da indurre craving



Effects of Drugs on Dopamine Release



DA (dopamina) e attivazione della dipendenza



1) Circuiti della ricompensa

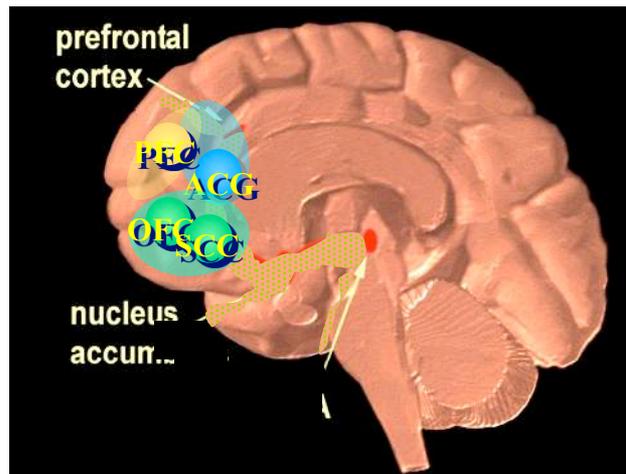
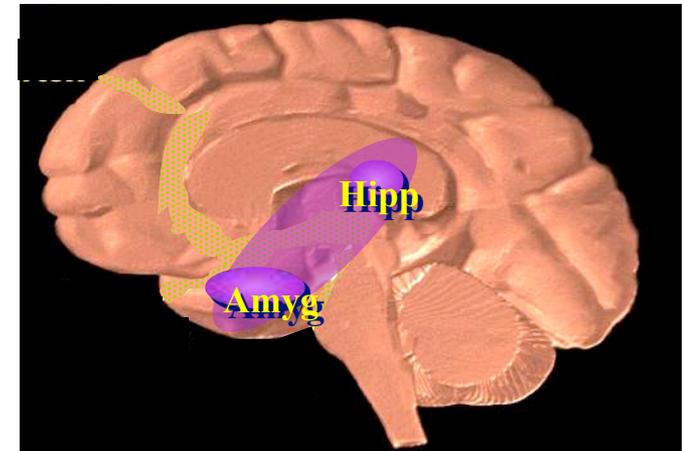
L'aumento di dopamina ha un effetto gratificante (reward - ricompensa) che porta a ripetere il comportamento che l'ha provocato.

(in natura, l'orsetto prova piacere mangiando nuove bacche)

2) Circuiti della memoria

Lo stimolo dopaminergico, e gli stimoli neutri abitualmente associati, vengono memorizzati stabilmente con un processo di apprendimento

(in natura, l'orsetto memorizza che quelle bacche sono buone)



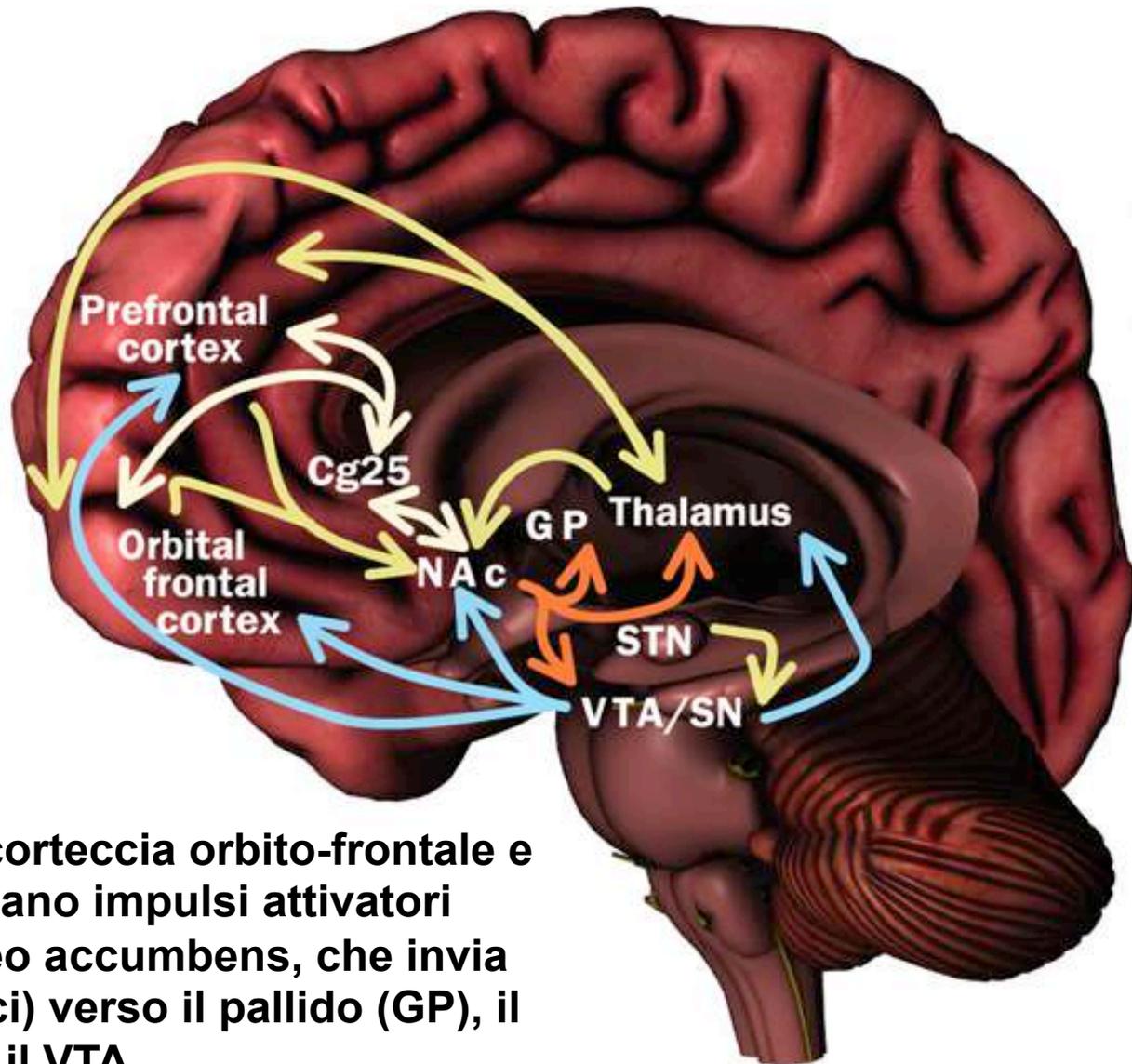
3) Circuiti della motivazione e del controllo esecutivo

DA è coinvolta non solo con la ricompensa, ma anche con la motivazione e la funzione esecutiva attraverso la modulazione dell'attività frontale.

(in natura, l'orsetto si attiva non appena rivede quelle bacche)

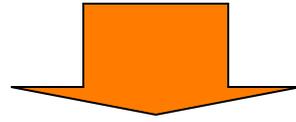
Corteccia prefrontale - i circuiti inibitori

La corteccia prefrontale (PFC), la corteccia orbito-frontale (OFC) il nucleo accumbens (Nac) e il talamo ricevono impulsi dopaminergici attivatori dall'area ventro-tegmentale (VTA) e dalla sostanza nigra (SN).

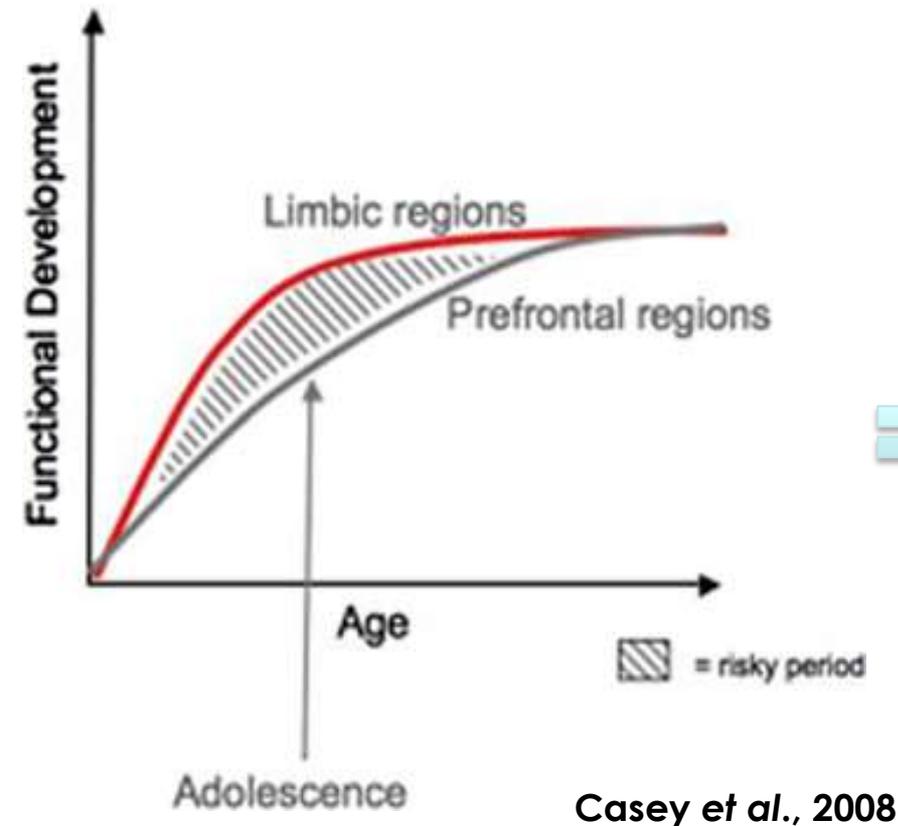


La corteccia prefrontale, la corteccia orbito-frontale e il talamo a loro volta inviano impulsi attivatori (glutammato) verso il nucleo accumbens, che invia impulsi inibitori (GABAergici) verso il pallido (GP), il talamo e il VTA

L'area prefrontale è l'ultima che matura



gli adolescenti hanno minori capacità di limitare o deviare l'attivazione comportamentale



Neuroplasticità e addiction

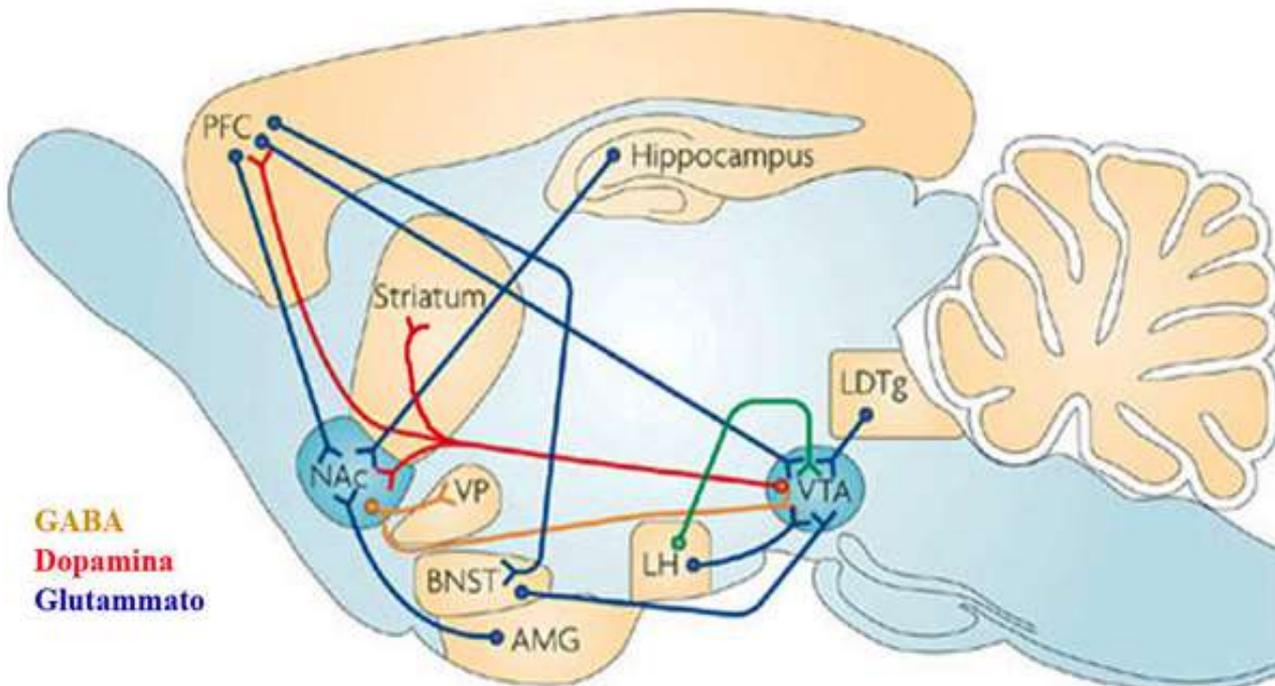
Potenziamento sinaptico a lungo termine (LTP) e depressione sinaptica a lungo termine (LTD)

1° fase:

Una dose di cocaina produce un forte **LTP** nelle sinapsi glutammatergiche (eccitatorie) che attivano i neuroni dell'Area Ventro-Tegmentale.

I neuroni attivati dell'AVT rilasciano più dopamina nelle regioni bersaglio (nucleo accumbens, striato dorsale, corteccia prefrontale).

(attivano lo stesso processo anche le altre droghe tossicomaniogene, non gli psicofarmaci e le droghe, come l' LSD, che non danno dipendenza)



GABA
Dopamina
Glutammato

Questa fase fa apprendere l'associazione fra sostanza e piacere, ma non è ancora dipendenza.

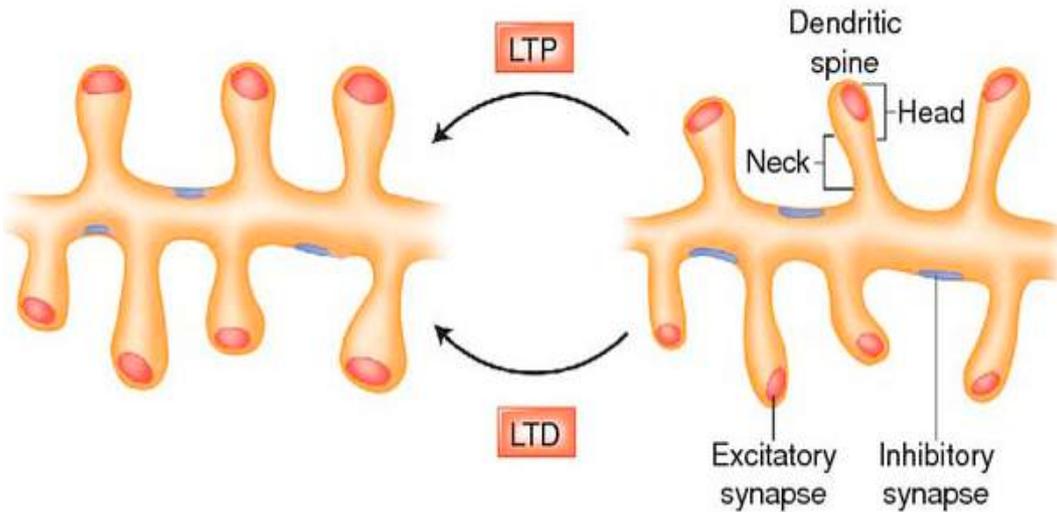
Ehi, questo mi piace!



2° fase:

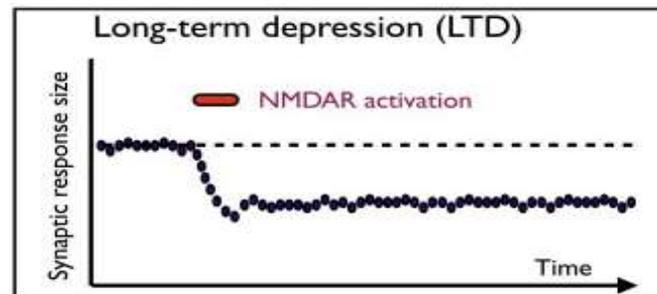
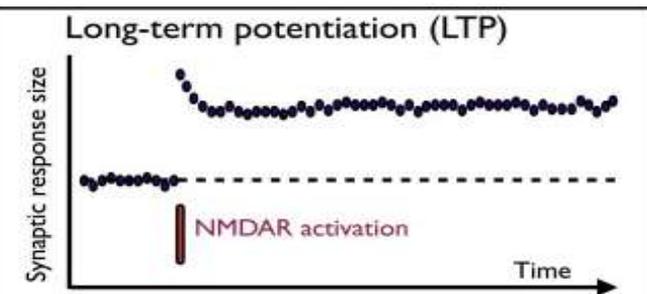
Ripetendo le somministrazioni di cocaina, non vi è ulteriore LTP nelle sinapsi glutammatergiche dell'AVT (sarebbe inutile, ha già appreso che "la cocaina è buona" e l'LTP è già massimale), ma una **LTD** delle sinapsi inibitorie dell'AVT che provengono dall'accumbens e utilizzano il GABA (inibitorie).

Se oltre a potenziare (LTP) le sinapsi eccitatorie depotenziamo (LTD) quelle inibitorie, avremo ulteriore potenziamento del rilascio di dopamina.



Questa fase avvia il **craving** (si sta bene anche senza sostanza, ma il desiderio è forte)

La voglio!!!

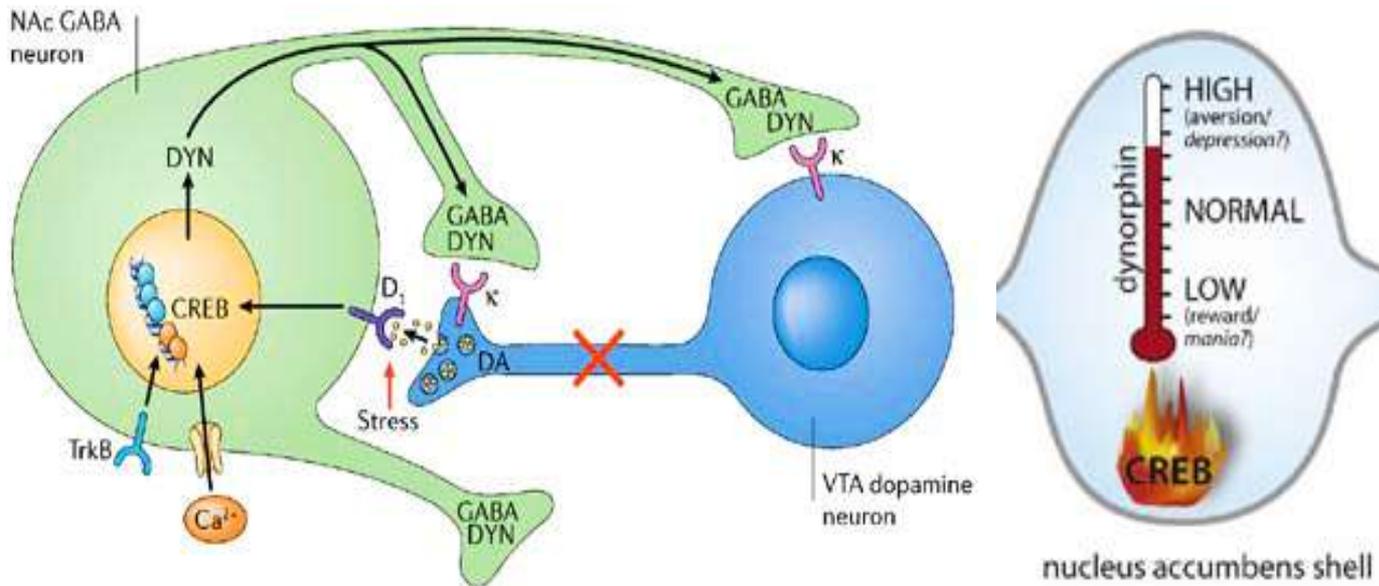


3° fase:

Dopo alcuni gg di somministrazioni ripetute di cocaina, le strutture bersagliate da un eccesso di dopamina si modificano per equilibrare l'eccesso di eccitazione.

Nell'accumbens aumenta il rilascio di **Dinorfina** (una delle endorfine), che diminuisce l'attività elettrica di quest'area contrastando l'eccessiva stimolazione del circuito del piacere. Inoltre le sinapsi eccitatorie glutammatergiche vanno incontro ad **LTD**, depotenziandosi. Entrambi i cambiamenti riducono l'efficacia del circuito del piacere.

Di qui nascono la **tolleranza** (bisogno di dosi sempre maggiori per avere lo stesso effetto) e l'**astinenza** (in assenza di altra cocaina, l'indebolimento del circuito del piacere porta depressione, letargia, irritabilità, calo interesse per altre attività)



Ancora, ne ho bisogno!



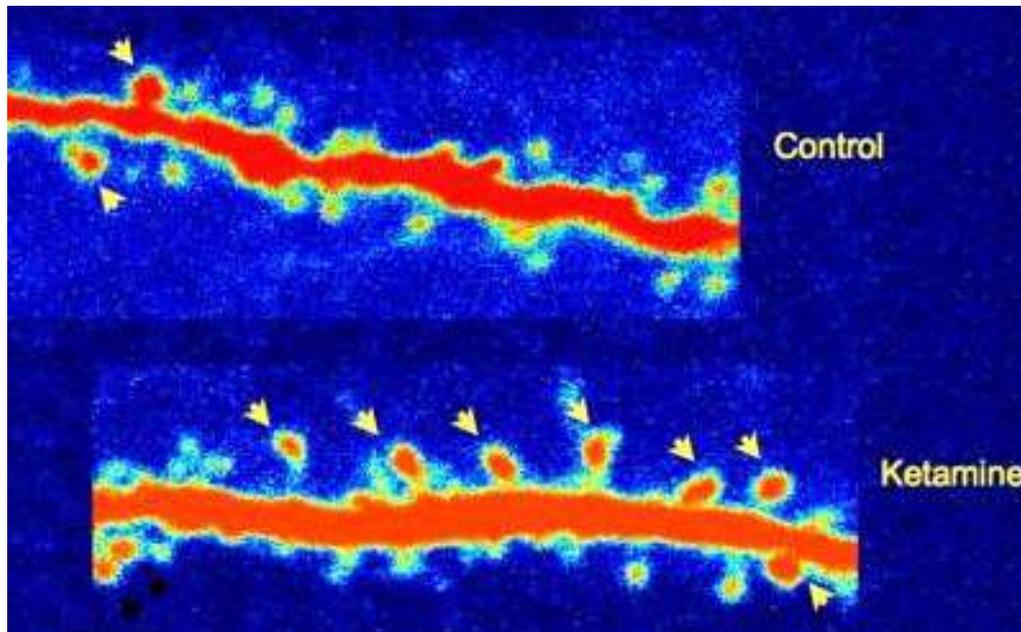
4° fase:

La cessazione dell'assunzione di cocaina e la conseguente sindrome astinenziale portano, nell'accumbens, un'ulteriore tentativo di compenso.

Non potendo modificare a breve termine le LTD e LTP già attivate, nei neuroni spinosi dell'accumbens si attiva una crescita sovrabbondante di **spine dendritiche** (e quindi di sinapsi, con aumento dell'eccitabilità), e una **LTP** delle stesse.

Ad ogni fase di astinenza il processo nel tempo si rinforza.

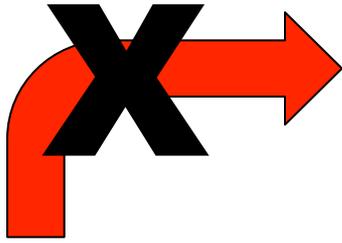
Di qui si crea una **sensibilizzazione** stabile alla droga, persistente anche dopo una lunghissima cessazione dell'uso (anche per questo una sola sigaretta riattiva la voglia anche dopo decenni di astinenza).



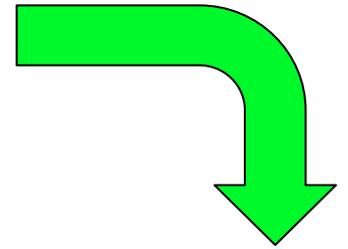
Il cammino verso la tossicodipendenza è ora completo!!

Solo un tiro e poi basta...

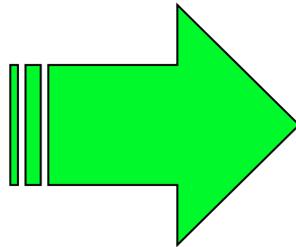




Ehi, questo mi piace!

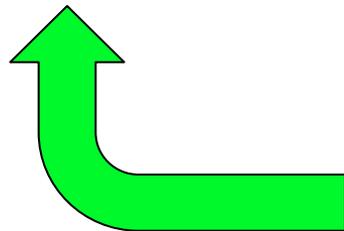


Solo un tiro e poi basta...

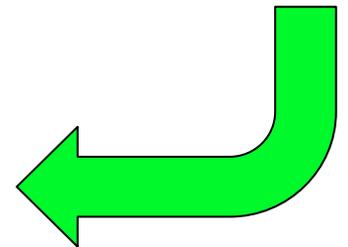


Non posso!

La voglio!!!



Ancora, ne ho bisogno!



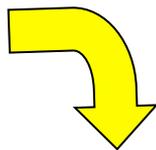
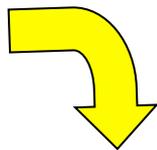
Cinetica e addiction



Le sostanze d'abuso per poter essere "rinforzanti" devono avere sostanzialmente una caratteristica.: arrivare al cervello rapidamente

La rapidità con cui la concentrazione aumenta in determinate aree del cervello, rende una sostanza piacevole e un'altra neutra. La variabile è una variabile "cinetica", cioè la variazione nel tempo delle concentrazioni della sostanze nei fluidi corporei.

Le sostanze che "arrivano veloci" sono euforizzanti e potenzialmente tossicomane. Le altre no.



La stessa sostanza può essere resa euforizzante e tossicomaniaca cambiando la via di somministrazione, se in questo modo si cambia la cinetica (il metadone non è tossicomaniaco, ma lo diventa se utilizzato per via endovenosa)

Una sostanza assunta per bocca arriva “lenta” mentre invece iniettata arriva “rapida”.

L'alcol pur essendo assunto per bocca viene assorbito rapidamente. Se assunto assieme al cibo l'assunzione è più lenta e meno tossicomaniaca.

La via polmonare (crack) rende più euforizzante una sostanza (cocaina) che già lo è per via nasale. Lo stesso vale per la sigaretta rispetto al tabacco da fiuto o da masticare.

Le “slot machine” (veloci) attivano dipendenza più del “gratta e vinci” (meno veloce) e questo a sua volta più del totocalcio (lento)

Cambiando le caratteristiche chimiche di una sostanza si possono creare varianti che “arrivano più veloci”, come l'eroina rispetto alla morfina. Non è un discorso di potenza d'azione, perché l'eroina è meno potente della morfina, ma arriva più velocemente, e quindi in realtà “colpisce più duro”. La codeina invece è assai più lenta.

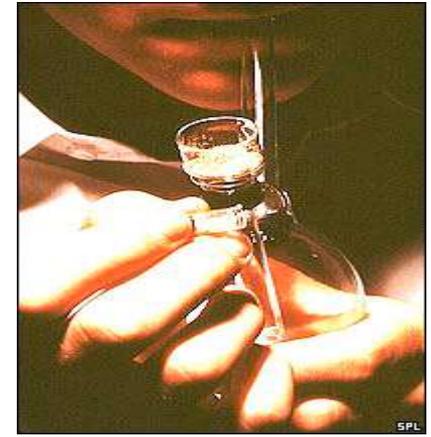
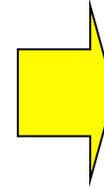
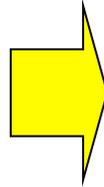
più rapidità



più effetti



più addiction



Oppio



Morfina per OS



Eroina a sniffo



Eroina per fumo o EV

Foglie di coca



Cocaina



Crack

Tabacco da masticare



Snuff



Sigarette

Cinetica e addiction

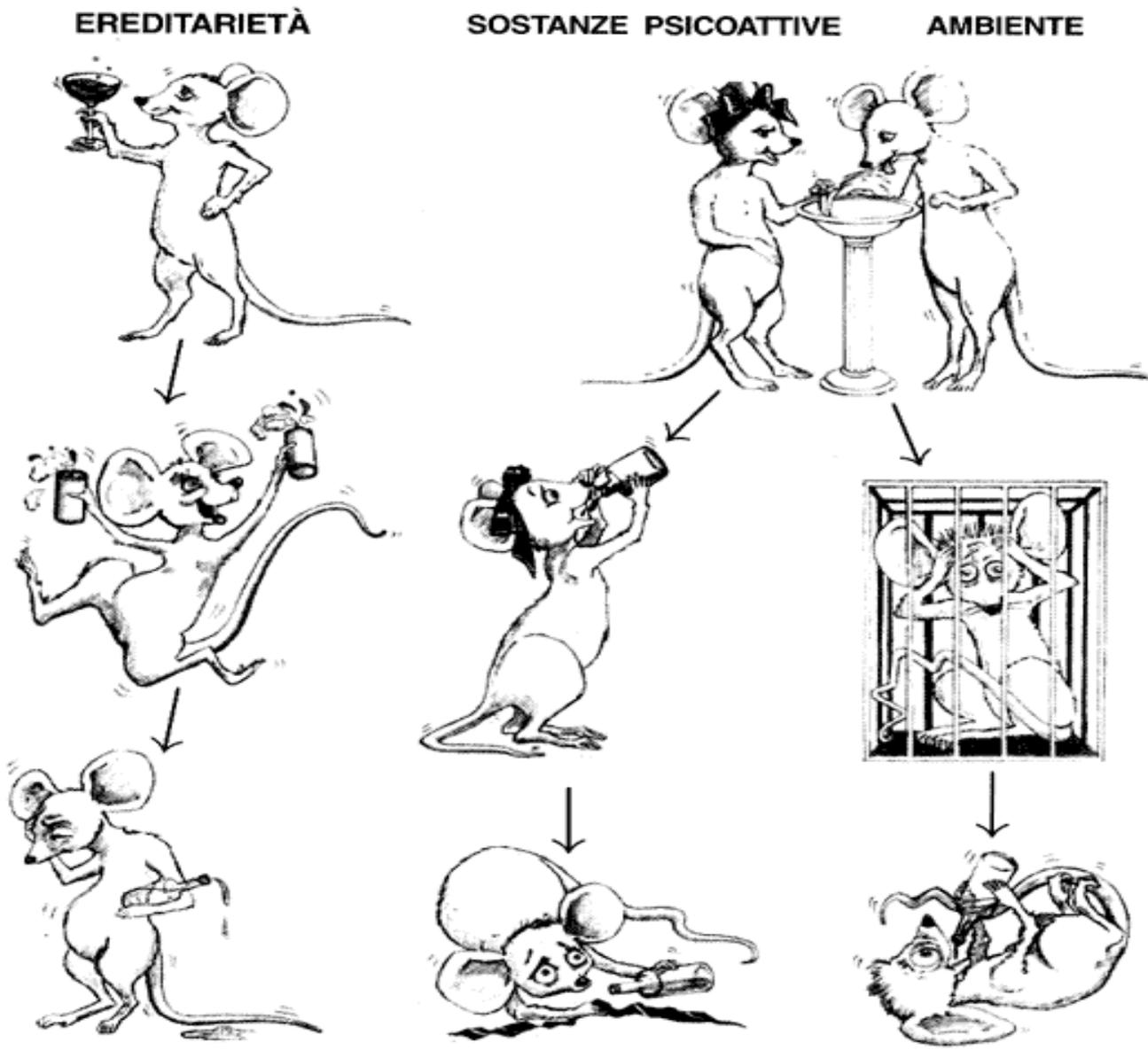
L'altro elemento centrale è la durata (emivita). Più l'effetto è breve, più è rapido il disagio astinenziale e più intensa è la ricerca di una nuova assunzione.

Il piacere comporta il desiderio, ma sono i circuiti dello stress attivati dal disagio astinenziale a creare dipendenza e perdita di controllo.

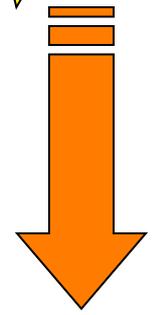
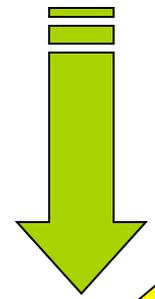
Piacere,
rapidità e
breve emivita
sono le
premesse
della
dipendenza



Stress, CRF (Corticotropin Releasing Factor) e induzione del craving



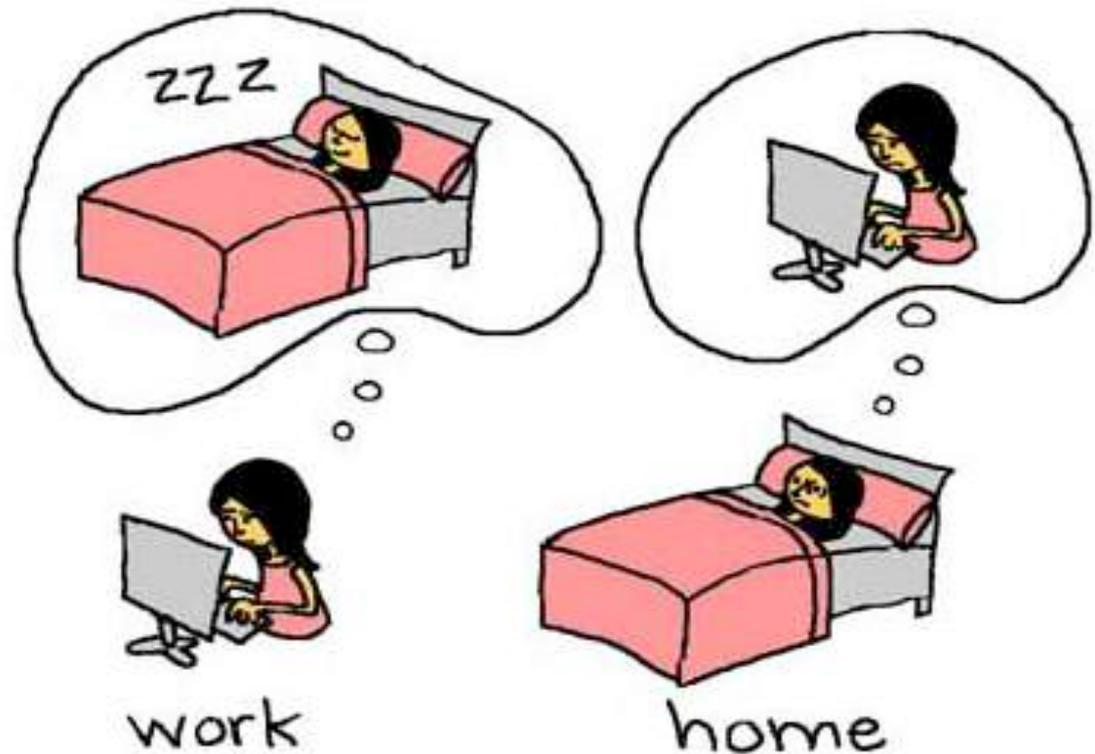
benessere



craving

Stress, CRF e craving

Le persone stressate possono risultare particolarmente suscettibili all'assunzione compulsiva di cibo o alla dipendenza da sostanze a causa di alti livelli nel cervello dell' "ormone dello stress" (CRF - corticotropin-releasing factor)



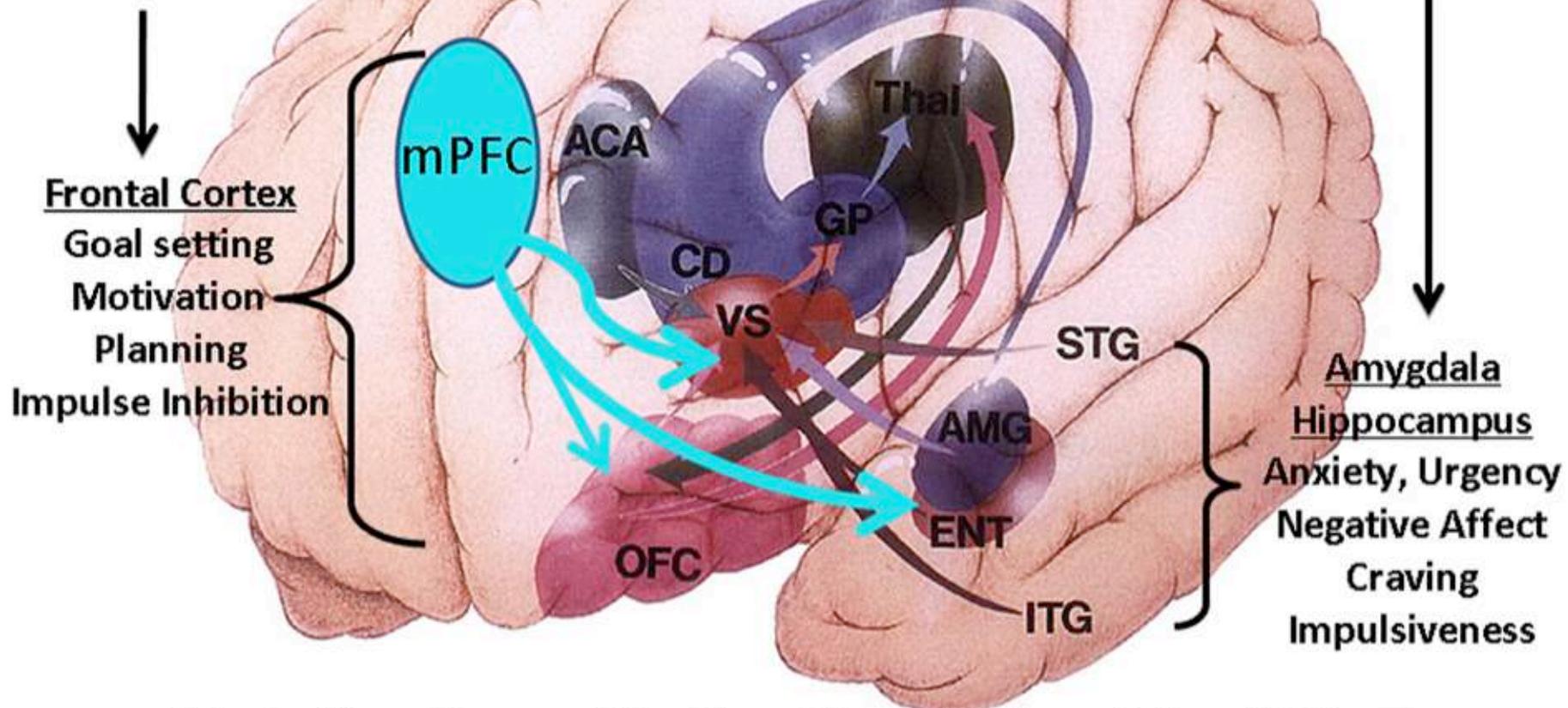
Incrementando con stimoli stressanti (es. scosse elettriche) il livello di CRF nel cervello dei ratti, questi mostrano un esagerato e irrefrenabile desiderio (craving) per una gratificazione (zucchero, alcol, ecc). Analogamente le persone stressate hanno maggiori probabilità di sperimentare intensi craving che le portano ad agire compulsivamente nei confronti di cibo e sostanze.

Iniettando nel nucleus accumbens dei ratti dosi differenziate di CRF, in risposta a un segnale precedentemente associato al rilascio di una zolletta di zucchero i ratti agiscono sulla leva per ottenere la ricompensa con intensità proporzionale alla quantità di CRF (l'iniezione di una dose elevata di CRF triplica l'intensità del craving)

Drug and stress innate immune gene induction
creates the neurobiology of addiction

Disrupts frontal cortical
behavioral control
mechanisms.

Increases limbic
negative affect,
craving and anxiety.



Adapted from Crews and Boettiger, Pharm. Biochem. Behav. 2009



↑ **Ansia**



**Uso di droga
(Self-Medication)**



↓ **CRF**

*Stress e uso di droghe -
fase iniziale*

↑ **CRF**



STRESS

↓ **Ansia**



↑ **Ansia**



Ricaduta

*Stress e uso cronico di
droghe - fase astinenziale*

↑ **CRF**

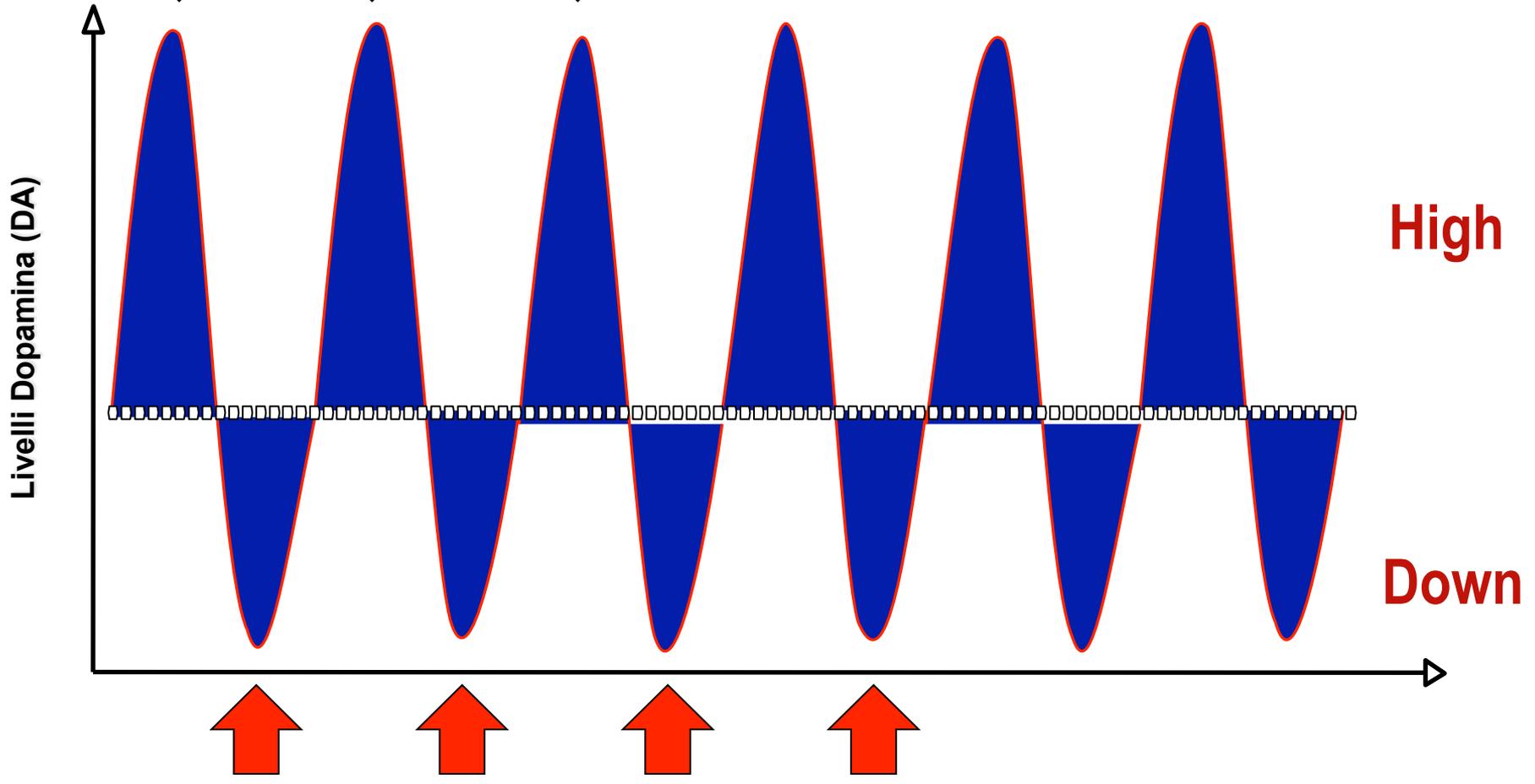
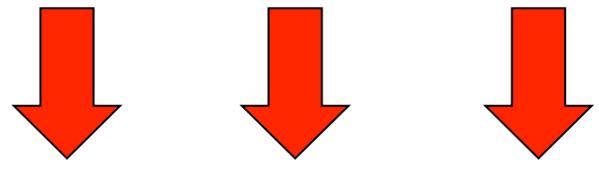


Astinenza



Uso prolungato di droga

L'abuso nasce qui



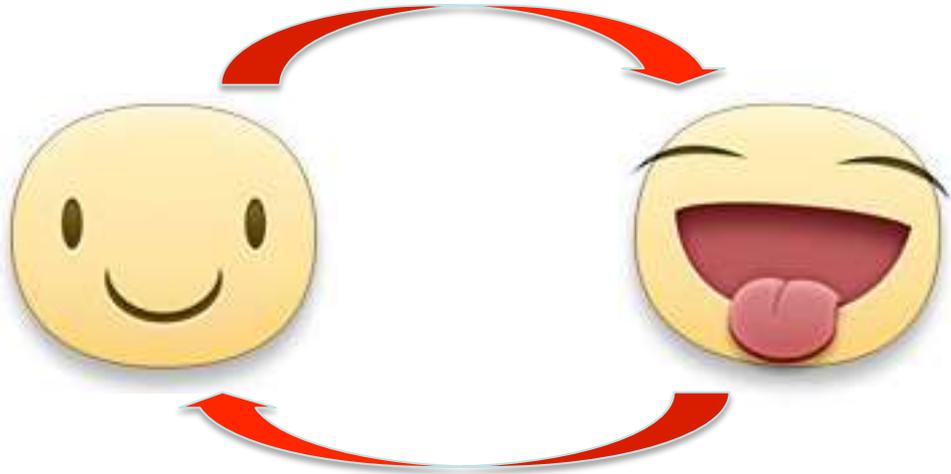
Ma la dipendenza si consolida qui

Dipendenza - un gioco in perdita!



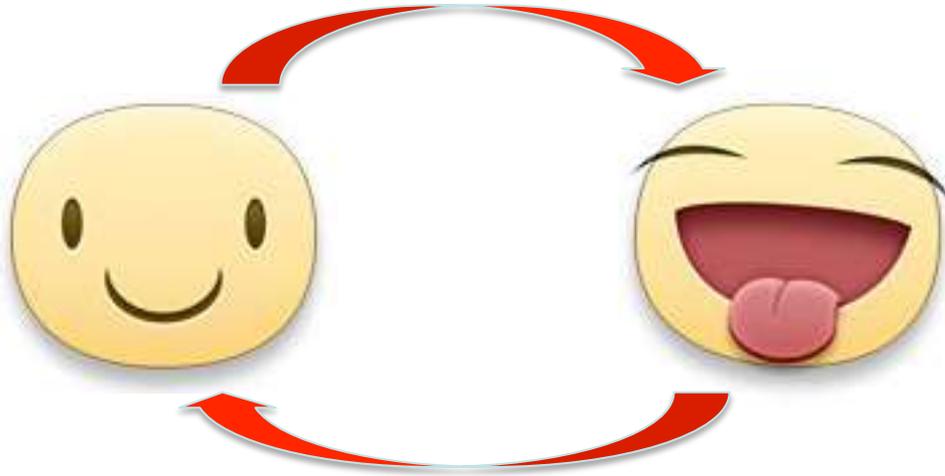
L'idea (moralistica) del “drogato che se la gode” è l'opposto della realtà

La dipendenza è solo un'eccessiva ricerca del piacere?

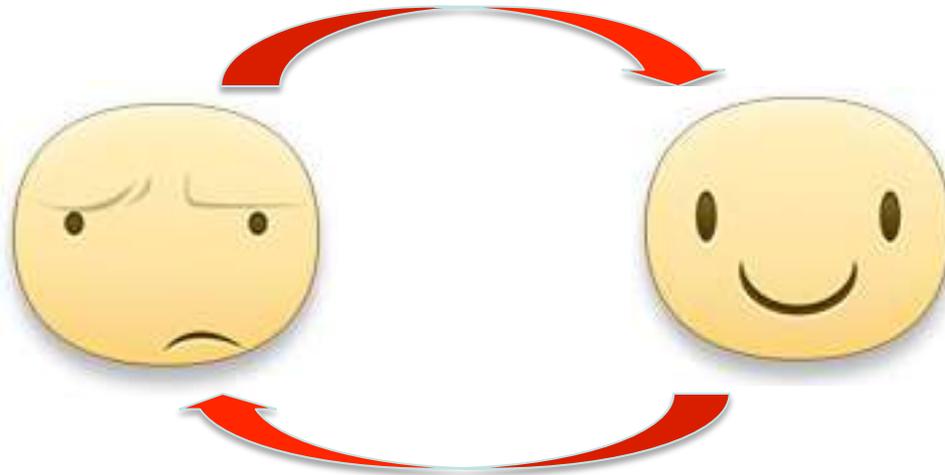


No, se una persona di base ha già un buon benessere, la ricerca del piacere resta episodica e contenuta (non ne ha “bisogno”) e di solito non diventa dipendenza pur mantenendo l’aspetto di piacevolezza
(uso “ludico”, autolimitantesi)

La dipendenza è solo un'eccessiva ricerca del piacere?



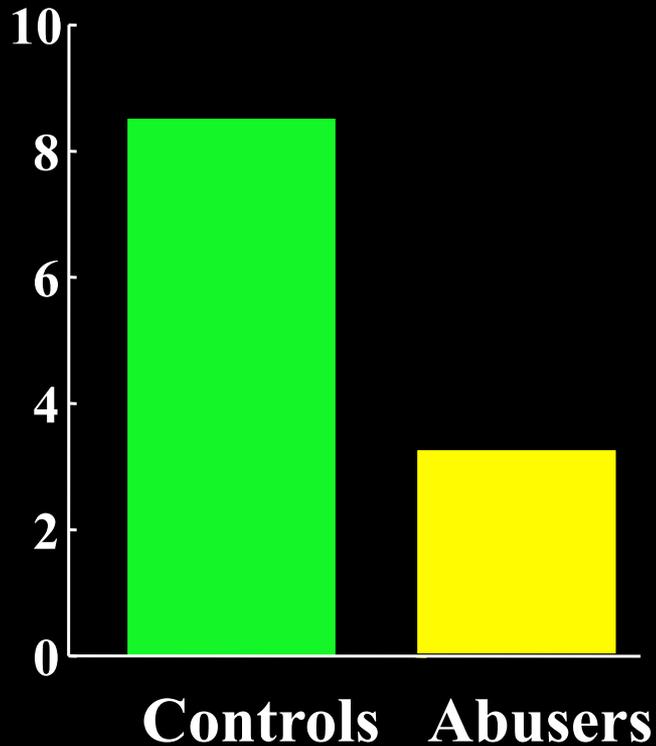
No, se una persona di base ha già un buon benessere, la ricerca del piacere resta episodica e contenuta (non ne ha “bisogno”) e di solito non diventa dipendenza pur mantenendo l’aspetto di piacevolezza
(uso “ludico”, autolimitantesi)



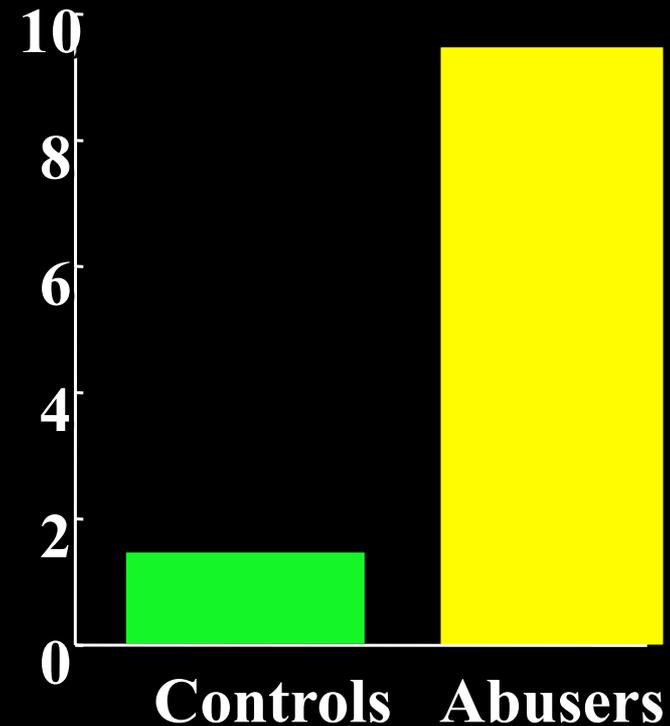
Quando però la persona ha un malessere di base, l’uso di droghe diventa un tentativo di stare meglio, e siccome l’efficacia è breve si ripete all’infinito, dando meno piacere, ma distorcendo la volontà (craving)
(uso “autoterapeutico”, progressivo)

Effetti della somministrazione di cocaina nei soggetti “normali” e in soggetti già cocainomani (self report)

Piacere



Craving



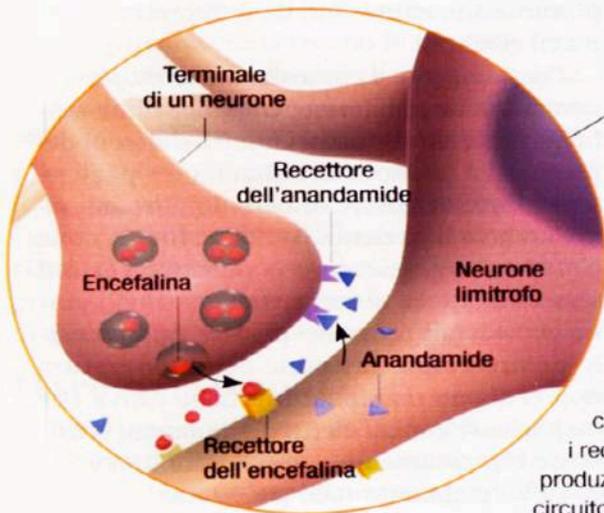
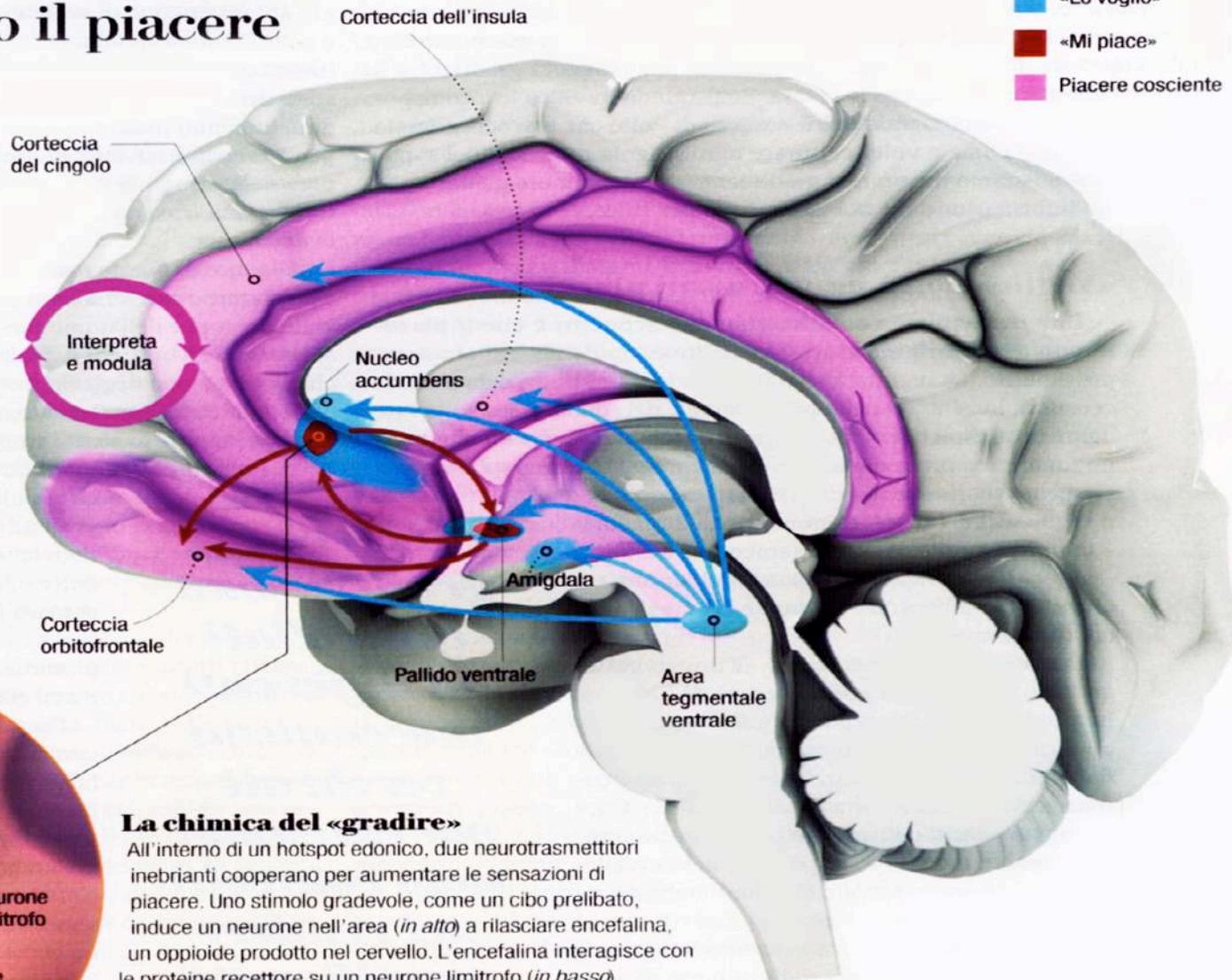
Con il tempo la somministrazione della droga causa sempre meno piacere ma sempre più bramosia

Le strade verso il piacere

- «Lo voglio»
- «Mi piace»
- Piacere cosciente

Volere e piacere

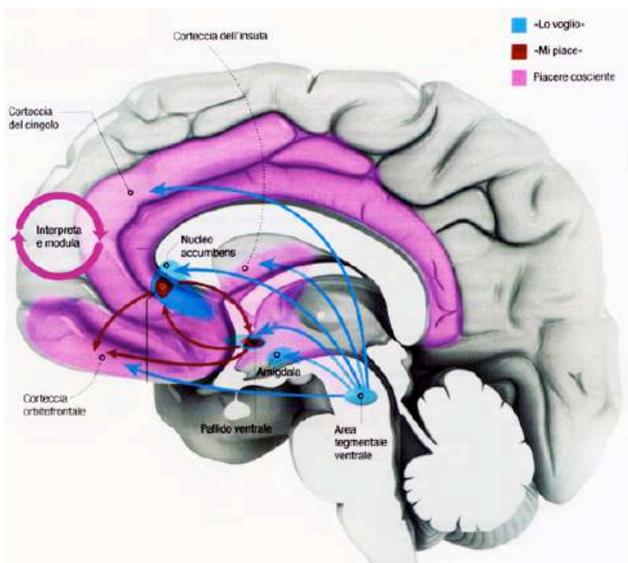
Un circuito neurale (*in azzurro*), che ha origine vicino al tronco cerebrale e si estende fino al prosencefalo, era considerato l'unico mediatore del piacere. Oggi invece è più concentrato sul desiderio. In aggiunta a questa via, diversi *hotspot* edonici (*in rosso*) interagiscono per generare la sensazione del piacere soggettivo. Un mantello di regioni corticali (*in rosa*) traduce successivamente le informazioni ricevute dai circuiti «voglio» e «mi piace» nel piacere cosciente, e regola questa sensazione sulla base dei segnali in arrivo da altre regioni cerebrali.



La chimica del «gradire»

All'interno di un hotspot edonico, due neurotrasmettitori inebrianti cooperano per aumentare le sensazioni di piacere. Uno stimolo gradevole, come un cibo prelibato, induce un neurone nell'area (*in alto*) a rilasciare encefalina, un oppioide prodotto nel cervello. L'encefalina interagisce con le proteine recettore su un neurone limitrofo (*in basso*), innescando potenzialmente la produzione di anandamide, la versione cerebrale della marijuana. Allontanandosi per diffusione dalla sede di sintesi, l'anandamide può interagire con i recettori situati sul primo neurone, intensificando la sensazione di piacere e forse anche stimolando la produzione di ulteriore encefalina. Insieme, queste sostanze formano un circuito ad anello che esalta il piacere. È il circuito del «gradimento».

Desiderio (craving) e piacere non sempre coincidono



Il cuore della dipendenza non è, come molti pensano (e su questa base moralisticamente giudicano) solo la ricerca del piacere (lo è all'inizio, ma poi progressivamente sempre meno).

La spinta verso una sostanza, o un comportamento, può essere incontrollabile anche se poi non vi è soddisfazione, anzi la **“bramosia senza piacere”** è una costante nelle forme più gravi.



Il **“mangiatore compulsivo”** ad esempio dopo l'abbuffata sta peggio di prima, ma anche se lo sa non riesce a trattenersi

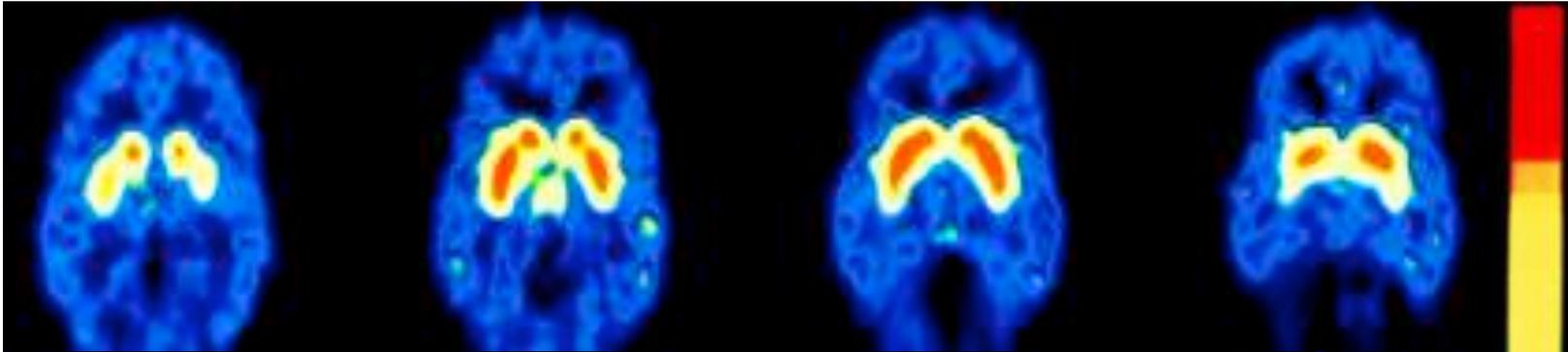


Anche nel tabagismo con gli anni il bisogno di fumare è molto maggiore del piacere che offre

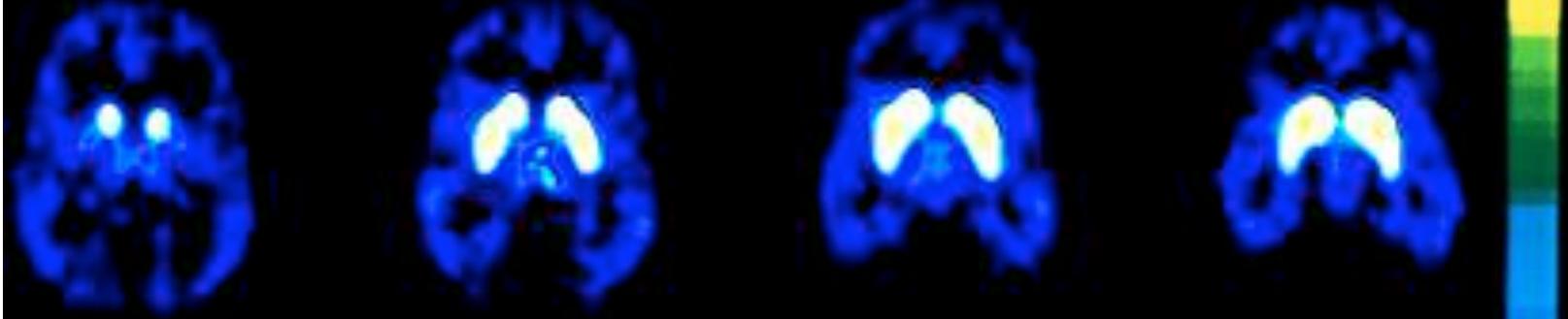
Questo spiega l'inefficacia delle esortazioni alla “forza di volontà”, o perché l'idea di sapersi controllare sia illusoria. Non si tratta infatti di una lotta fra volontà e piacere, ma di una distorsione della stessa volontà

Effetti dell'abuso di cocaina sui recettori D2 per la dopamina

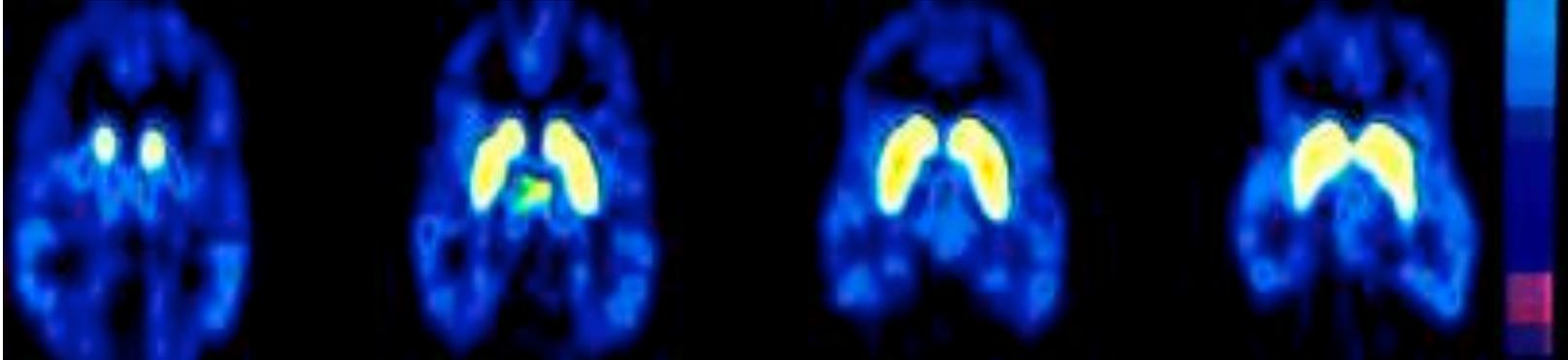
**Soggetti
normali**



**Abusatori di
cocaina (un
mese dopo la
fine degli
abusi)**



**Abusatori di
cocaina (4
mesi dopo la
fine degli
abusi)**



Volkow et al., Synapse 14(2): 169-177, 1993.



Cocaina



Amfetamina



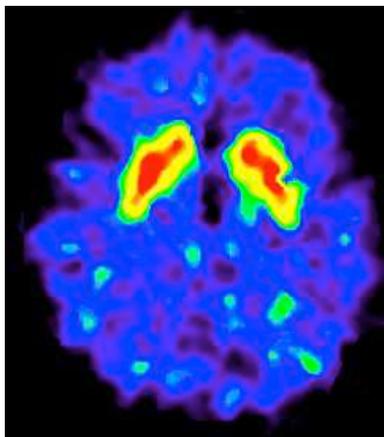
Alcol



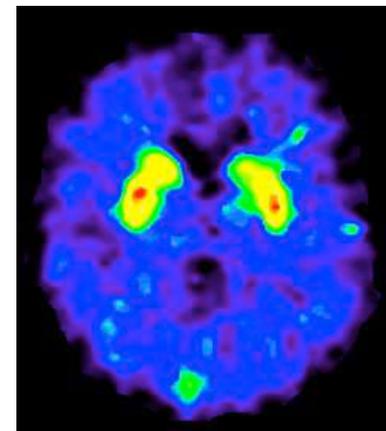
Eroina



Cibo



Control



Addicted

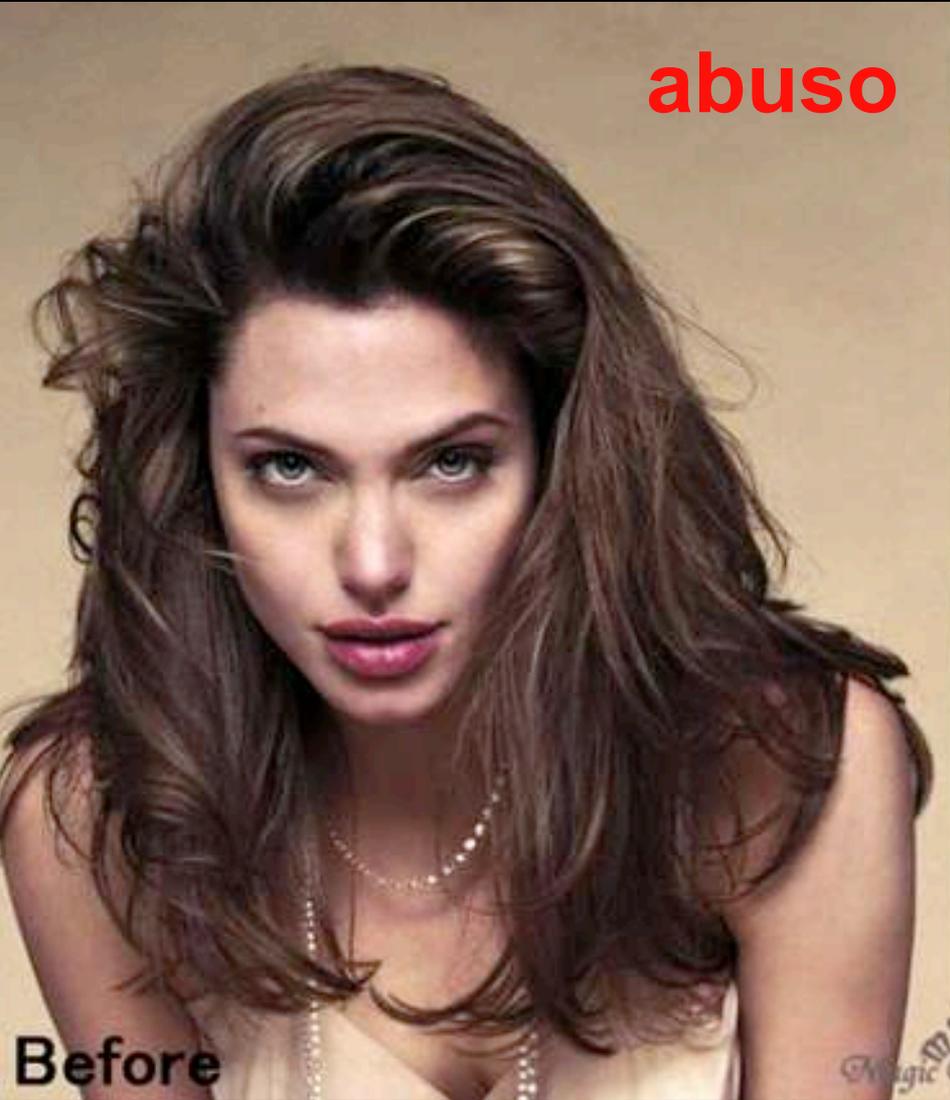
Cosa succede ai cervelli intossicati dalle sostanze?

Il sistema che funziona a “dopamina” è offuscato, in conseguenza del meccanismo di adattamento del sistema recettoriale all'eccesso di dopamina.

Durante l'astinenza da cocaina, i recettori D2 aumentano, ma a 4 mesi sono ancora grandemente ridotti. Con gli anni lo spegnimento del sistema D2 aumenta: i cocainomani più anziani sono quelli con minor numero di recettori.

Con l'età i recettori tendono spontaneamente a ridursi anche nelle persone normali, ma nei cocainomani questo processo è accelerato. Un cocainomane di 35 anni ha gli stessi recettori D2 di un soggetto normale di 55 anni.

Addiction - c'è un prima e un dopo



Forte piacere con basso craving

Forte craving con poco piacere

**Perché il cervello
prova sempre
meno piacere?**

**Nella nostra società si è
afferzata la centralità
dell'individuo e la
“felicità” è divenuta un
diritto irrinunciabile
(tutte le pubblicità
propongono modelli di
persone belle, ricche e
soprattutto felici)**



La natura però, cui il nostro cervello ancora risponde (la vita è completamente cambiata, ma la chimica del cervello è quello di 100.000 anni fa) , non è d'accordo!

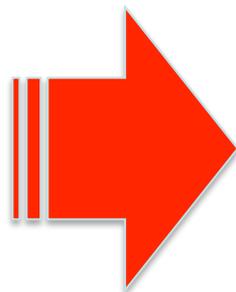


In natura un animale troppo "felice" (ma anche troppo "spento") diventa presto un animale morto!



**La nostra mente desidera un piacere sempre più intenso,
ma il nostro cervello lo sente come una minaccia e
progressivamente si spegne.**

**Questo processo è in parte irreversibile, e toglie piacere
e interesse verso le normali cose della vita**



**Smettere di usare droghe,
trovare un lavoro, recuperare
la salute, non bastano per una
vera “uscita dal tunnel”.**

**Le persone “recuperate”
infatti hanno la strana
abitudine di ricadere**

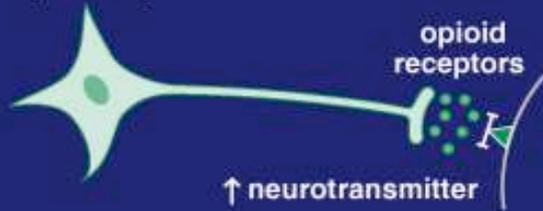
**La vera difficile sfida è
recuperare la capacità di
provare piacere, interesse,
stimolo per la vita, senza
l’aiuto di sostanze**



INTOXICATION

Reward transmitters:

Opioid Peptides



Dopamine



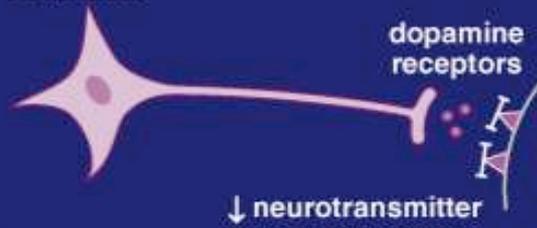
DEPENDENCE

Reward transmitters:

Opioid Peptides



Dopamine



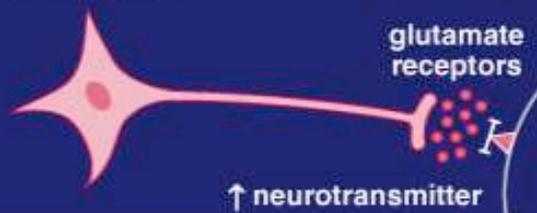
Stress transmitter:

CRF



Arousal transmitter:

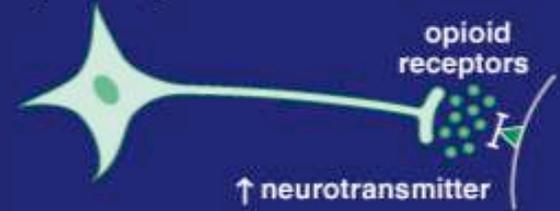
Glutamate



RELAPSE

Reward transmitters:

Opioid Peptides

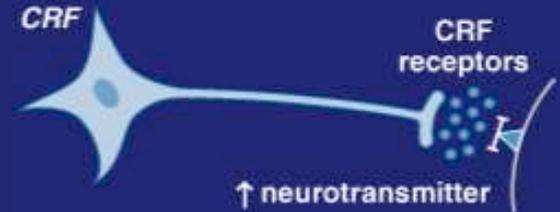


Dopamine



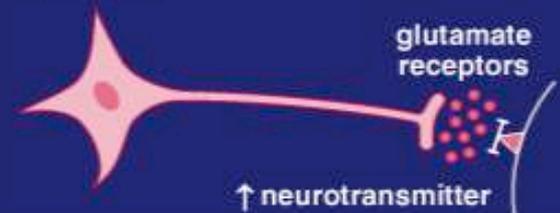
Stress transmitter:

CRF



Arousal transmitter:

Glutamate



Variazioni
neurochimiche
associate all'uso di
droghe, alla
dipendenza ed alle
recidiva.

**Non riusciamo a capire
perché non smette!
Eppure fino a due anni fa
stava bene, era contento,
ed era più duro di noi
contro la droga.
Perché non torna tutto
come prima?**



Perché è così difficile smettere?

Il piacere, nella tossicodipendenza, c'è meno di prima, mentre il desiderio è più forte, ed è proprio questa anomalia che distingue l'uso dalla dipendenza.

Ma allora, chi glielo fa fare?

L'incapacità di smettere senza ricadere, continuando a rischiare (e perdere) vita, salute, libertà, affetti per una droga che pure fino ad una certa età non era usata né desiderata, e che sempre meno dà benessere, è uno degli aspetti più incomprensibili e frustranti per i familiari, per gli amici, per gli stessi tossicodipendenti, nonché per gli operatori poco preparati

Sarà per il problema dell'astinenza fisica alla sospensione?



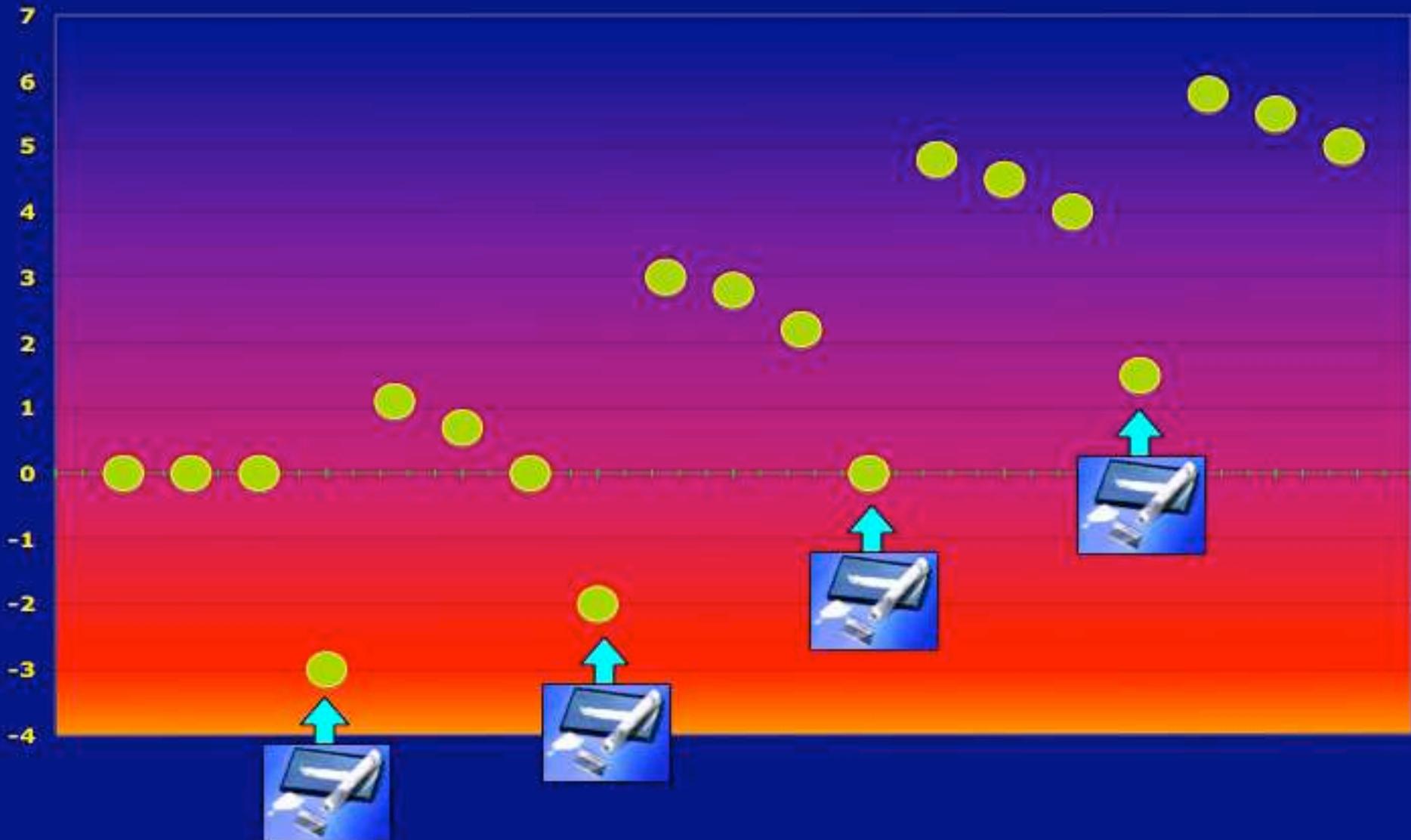
No, anche se lo pensano in molti (genitori, politici, medici, e spesso gli stessi tossicodipendenti)

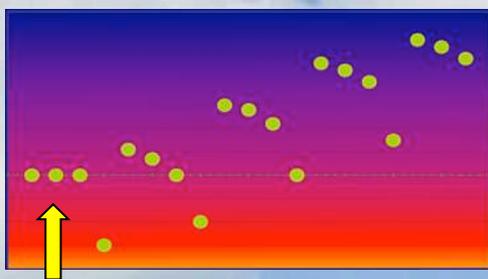
- **E' facilmente trattabile**
- **Non sempre è presente**
- **Si può essere dipendenti da droghe incapaci di causarla**

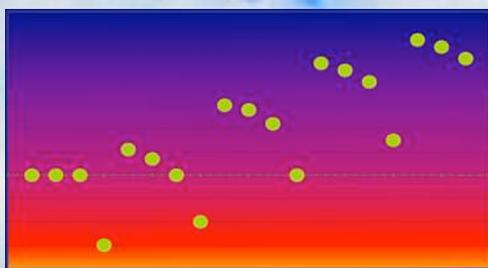
Per questo quasi mai la sola disassuefazione (in ospedale, in CT, ecc) è risolutiva

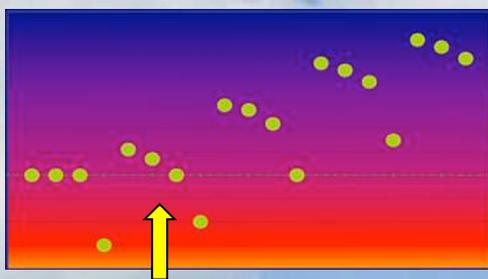
Dipendenza motivazionale

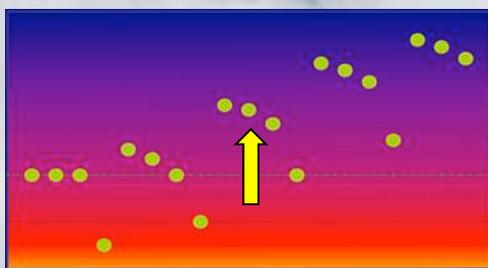
Effetto di una droga stimolante (cocaina, amfetamina) sulla soglia motivazionale (intensità di stimolazione necessaria)

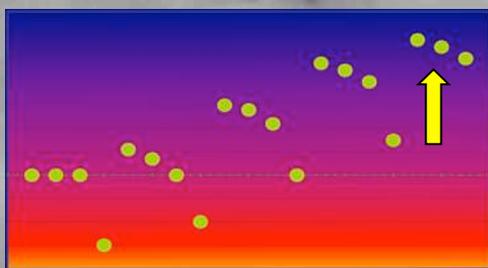












**Soggetto “sano”
(uso “sensation-seeking”)**

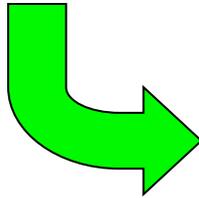


Conseguenze:

**Anedonia, noia, inquietudine, e
altri disturbi minori ma
duraturi del carattere**



Soggetto “vulnerabile”
(uso “autoterapeutico”)



Conseguenze:

**Depressione, angoscia,
isolamento, incapacità
di uscirne da soli**





**Il problema della volontà:
Dipendenze - determinismo o libero arbitrio?**

Neuroscience vs philosophy: Taking aim at free will

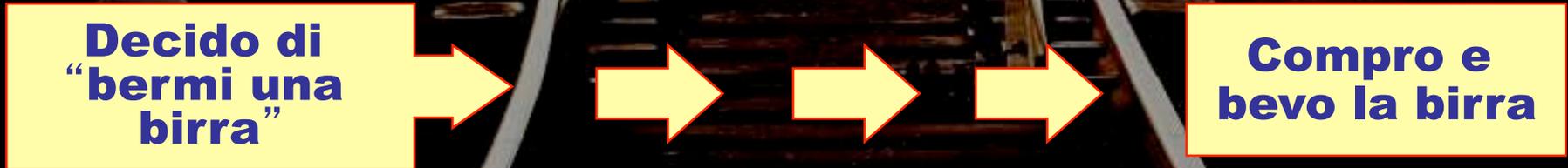
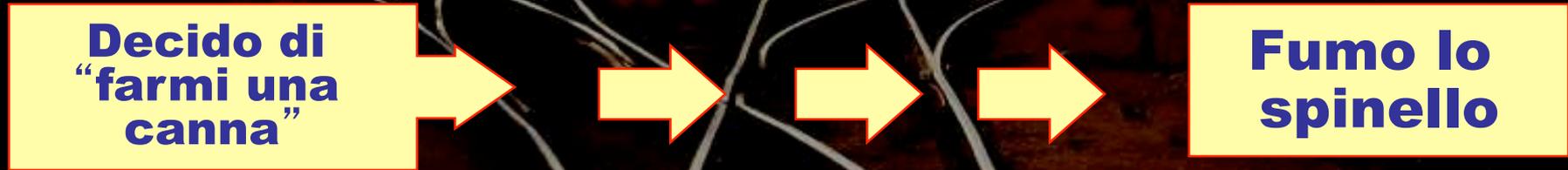
Scientists think they can prove that free will is an illusion. Philosophers are urging them to think again. Kerri Smith - *Nature* 477, 23-25 (2011)

Si chiede a dei volontari di schiacciare a piacere e quando ne viene voglia il tasto rosso a destra o il tasto verde a sinistra



Il momento della “decisione” è solo il momento in cui ci rendiamo conto “coscientemente” di una decisione già presa senza il controllo cosciente?

“Libero arbitrio” nell’ uso di droghe

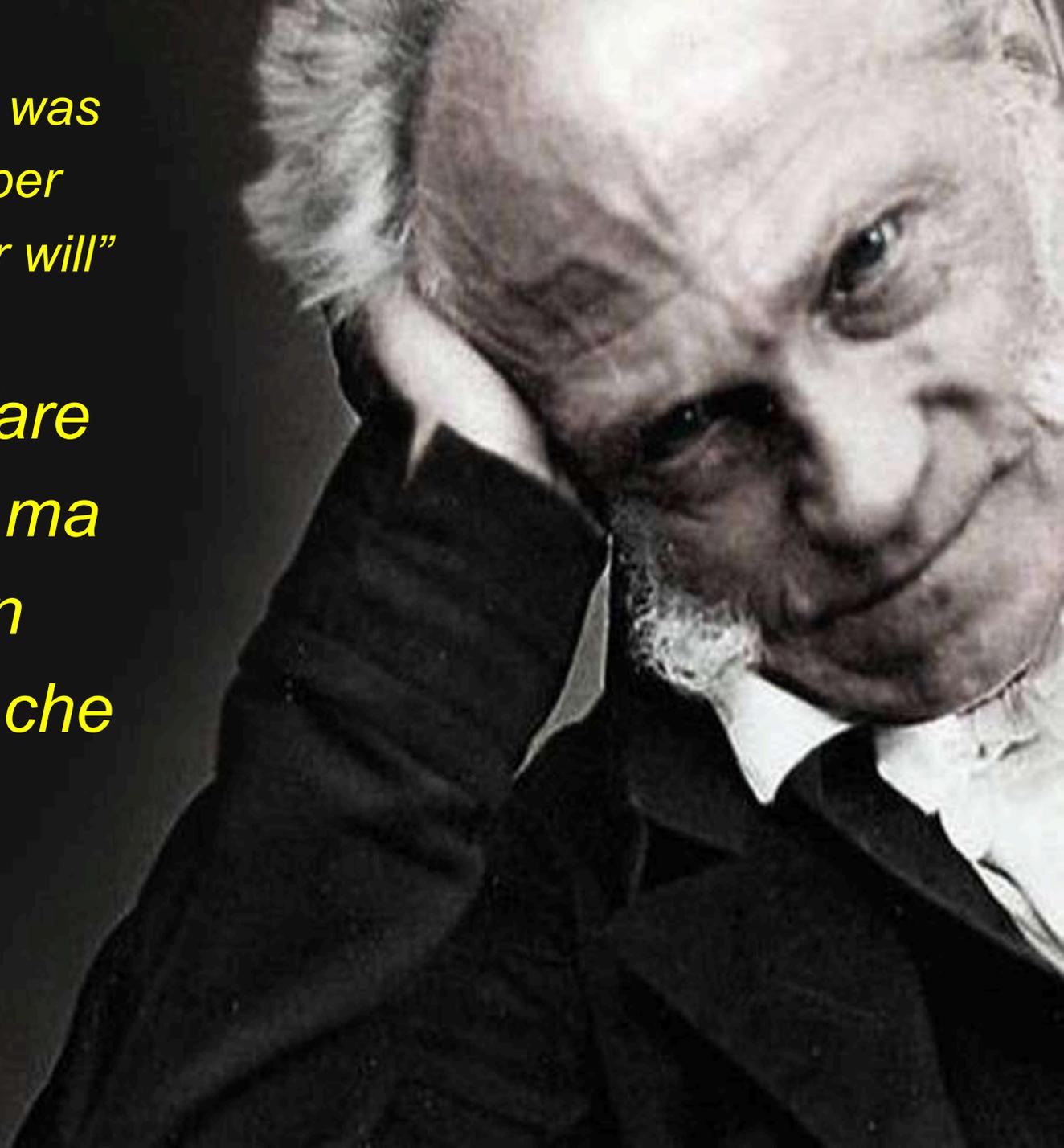


La risposta al “Lo sai che non devi bere, perché non ti fermi quando ti viene voglia?” è che forse la “decisione” è stata presa prima di esserne consapevoli, e quando diventa cosciente (quando pensiamo di scegliere) in realtà è già in avanzato stato di realizzazione

*“Mensch kann tun was
er will; er kann aber
nicht wollen was er will”*

*“L'uomo può fare
ciò che vuole, ma
non può non
volere che ciò che
vuole”*

-Arthur Schopenhauer-



stimoli gratificanti:
morfina-
cocaina

stimoli avversi:
stress

Nucleo accumbens

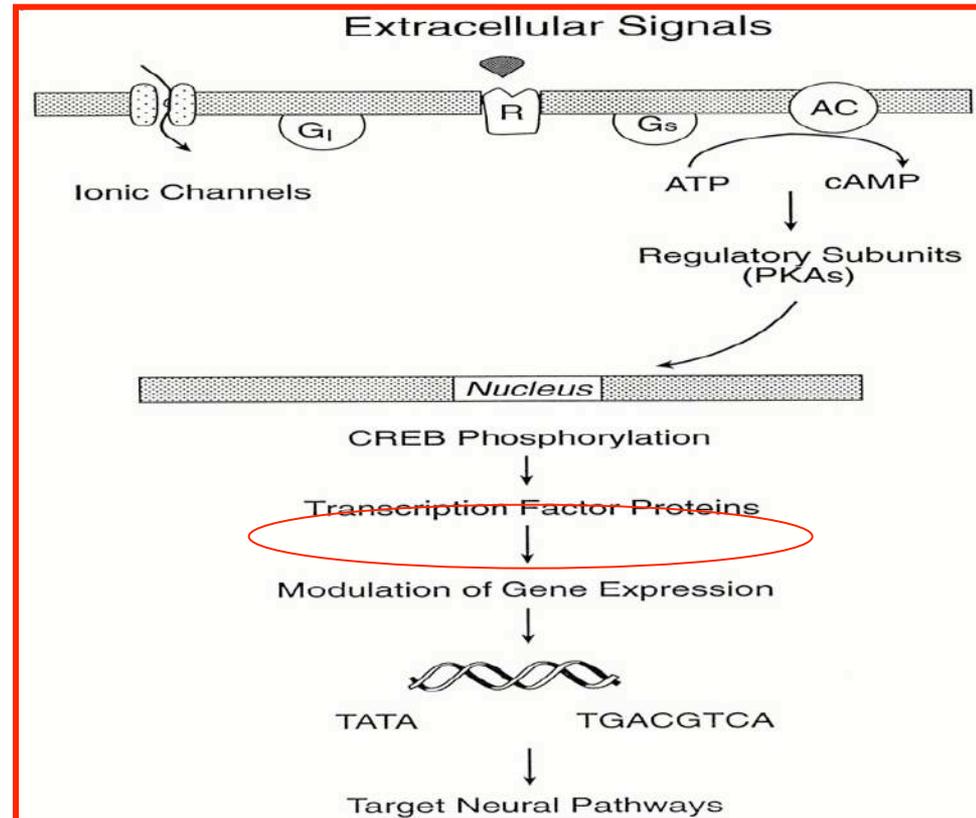
**Attivazione
fattore di
trascrizione
CREB**

cAMP response element
(CRE)-binding protein

**Riduzione della reazione a
stimoli ansiogeni, avversivi e
dolorosi**

“memoria dell’ addiction”

- Le droghe lasciano una traccia mnemonica modulando la trascrizione dei geni dei neuroni
- A lungo termine viene alterata la soglia dell’ attivazione dopaminergica striatale:
- **traccia psico-biologica persistente**



Le radici della tossicodipendenza

Da **“colpa”** a **“vulnerabilità”**

Iniziare a drogarsi e smettere è una libera scelta, quindi i tossicodipendenti “se la sono andata a cercare”

Iniziare a drogarsi è una libera scelta, con gli anni però può diventare una vera malattia

Non si inizia e non si prosegue per caso! La dipendenza nasce da una predisposizione

**“Just say NO!”
“O ti fai, o ci sei!”**

C’è chi “si fa” per riuscire ad “esserci”

Le radici della tossicodipendenza

Disturbi precoci dell'aggressività precedono spesso l'uso di droghe: il 90% dei bambini con aggressività patologica nella prima infanzia ne farà poi abuso (l'aggressività tardiva, che insorge a 12-13 aa, si risolve con la maturazione)

Facendo scegliere a dei topolini fra acqua e alcol, ed incrociando fra loro quei pochi che preferiscono l'alcol, si ottengono razze pure di topi alcolisti

La presenza di almeno un genitore fumatore raddoppia la possibilità che i figli usino o abbiano usato droghe illegali

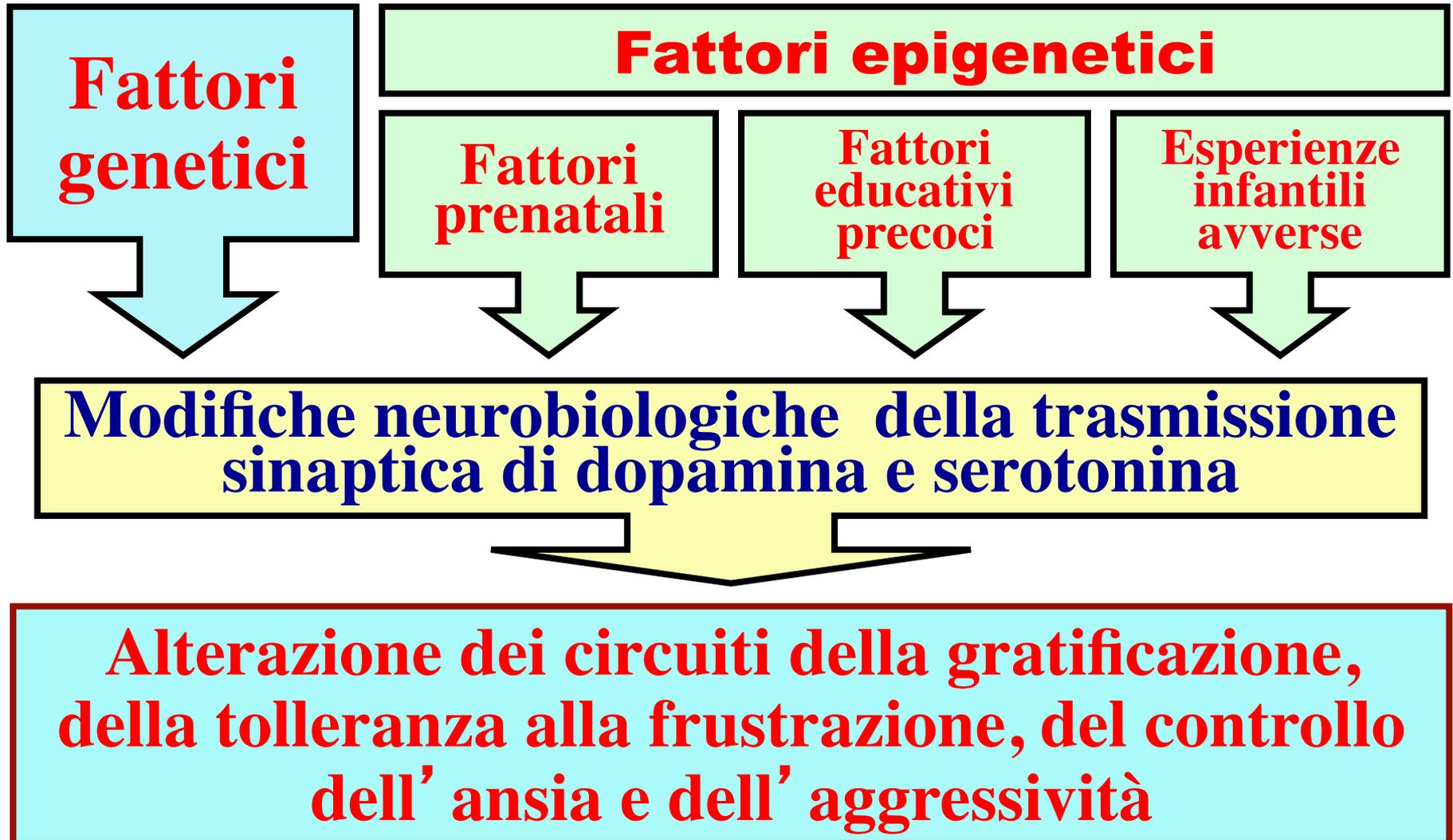
Di solito chi ha usato oppiacei per motivi antalgici non ne ha tratto vantaggi psicologici e ne ha cessato l'uso, senza "nostalgie", una volta conclusa la terapia

Due gemelli mono-ovulari hanno il doppio delle possibilità di condividere l'uso di sostanze rispetto a due gemelli bi-ovulari

L'uso di droghe nasce quindi su un terreno che predispone alcuni, molto più altri, a trarne un qualche vantaggio esistenziale

Le radici della dipendenza

Vulnerabilità psicobiologica



1 - fattori genetici

In moltissimi quadri psichiatrici, il bagaglio genetico ha un peso rilevante.

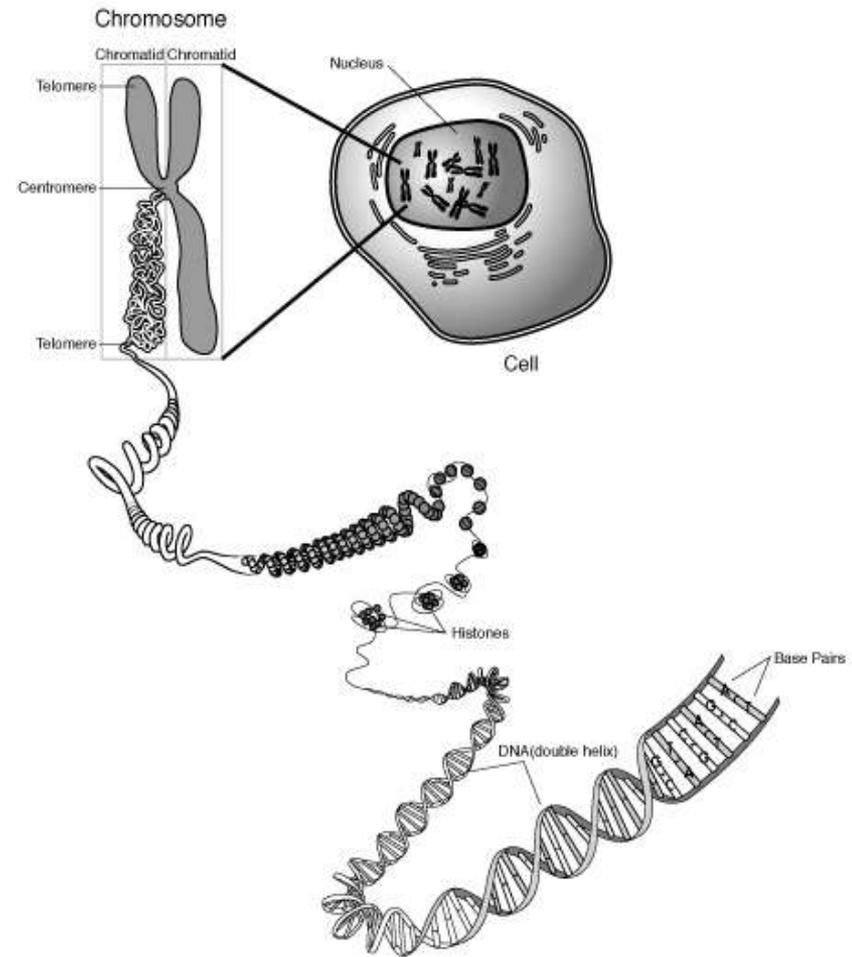
Lo stesso vale per i comportamenti di abuso e dipendenza, che in senso lato fanno parte dei disturbi psichiatrici.

Tossicodipendenti e alcolisti hanno frequentemente in famiglia altri quadri di abuso o quadri di sofferenza psichica di altra natura



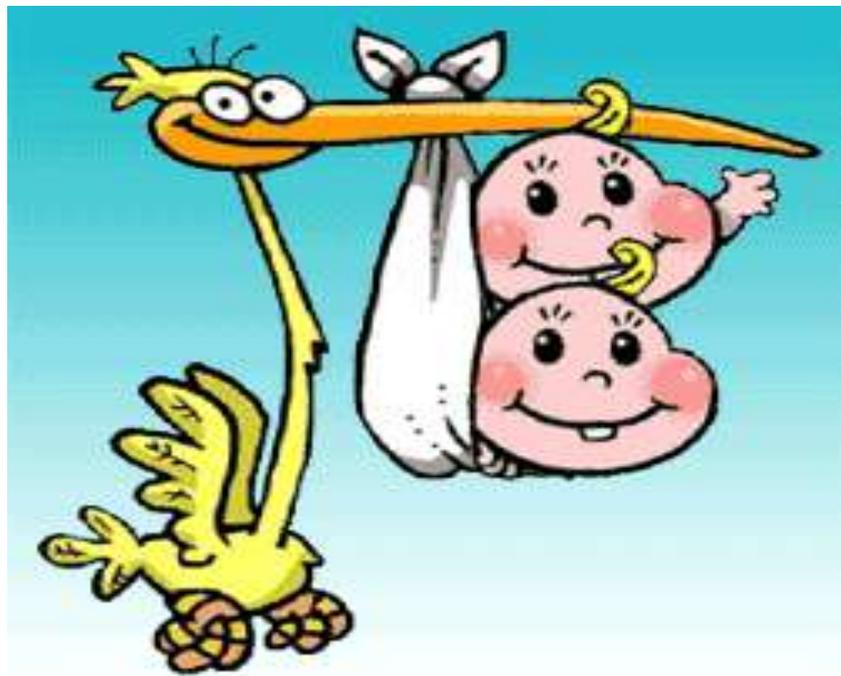
Temperamenti e tratti della personalità sono influenzati dal patrimonio genetico.

In associazione con le varianti genetiche che incidono sulla trasmissione monoaminergica, possono evidenziarsi molto precocemente nella storia individuale, influenzando lo sviluppo dei fattori di rischio o dei fattori protettivi



Già dopo poche settimane i bambini mostrano reazioni profondamente diverse agli stimoli e alle persone





Studi sui gemelli dimostrano che i fattori genetici contribuiscono per una percentuale che, a seconda degli studi, va dal 63% (Kendler, 2003) al 78% (Van den Bree, 1998) della varianza dell'abuso/dipendenza di cocaina. Simili percentuali si ottengono per altre sostanze d'abuso (es. THC)

Il semplice uso di sostanze risulta determinato prevalentemente da fattori ambientali piuttosto che genetici. Nel caso della cocaina, l'uso appare dipendere solo per il 39% da fattori genetici (Van den Bree, 1998). Lo stesso trend si osserva nel caso del semplice uso di cannabis.

Questa dicotomia dimostra la fondamentale differenza tra i meccanismi alla base dell'uso di sostanze e del loro abuso.

La familiarità non è specifica per una sostanza ma si estende a tutte le sostanze d'abuso e spesso si associa a disturbi della personalità e psichiatrici.

Polimorfismi del transporter della dopamina

La variante 9-9 del gene che codifica il transporter della dopamina comporta un rischio significativo di comparsa di “externalizing behavior” fra 4 e 7 aa di età. Questo modello comportamentale aggressivo e antisociale spesso porta allo sviluppo di disturbi della condotta e disturbi da deficit dell’attenzione e iperattività (ADHD), e in età adolescenziale-adulta all’uso di droghe e a comportamenti delinquenti.

(Young et al., 2002, Am J Med Genet)

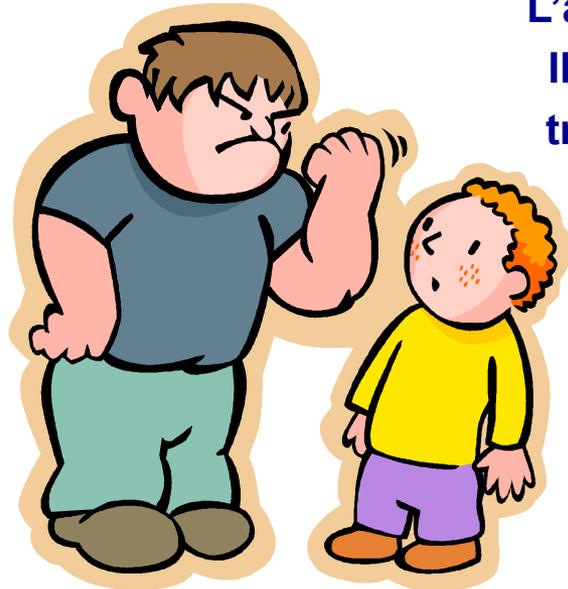


Polimorfismi del transposter della serotonina

L’allele 5-HTTLPR codifica la proteina transposter della serotonina. Il polimorfismo short (“S”) dell’allele, che riduce l’efficienza della trascrizione, è più elevato in individui maschi con: disordini della condotta, aggressività, ADHD. Già a 12 mesi i bambini con polimorfismo SS (corto-corto) mostrano:

- minor piacere in una situazione strutturata di gioco
- emozioni negative più intense
- maggiore intolleranza ed angoscia verso i limiti

(Cadoret et al., 2003, Auerbach et al., et al., 2001, Lakatos et al., 2003)



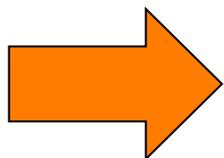
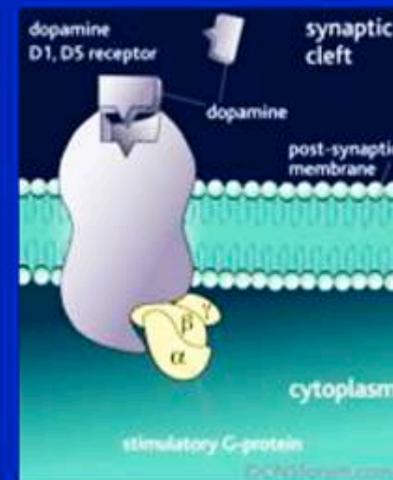
Polimorfismo dei geni che codificano per recettori dopaminergici D2

Il recettore D2 è centrale nei circuiti del piacere.

Una variante del gene, detta A1, comporta una ridotta espressione dei recettori D2 nell'accumbens e nello striato dorsale.

D2 Receptor Review

- **Low levels of receptors**
 - Increased self administration in animals
 - Increased “pleasantness” of methylphenidate
- **High levels of receptors**
 - Decreased “pleasantness” of methylphenidate
 - Protective



Soggetti anedonici, non dominanti, che sviluppano più facilmente dipendenza da alcol, cocaina, nicotina, ecc.

Fra gli alcolisti con variante A1 la dipendenza è più grave e precoce, intossicazioni e danni più marcati, i fallimenti terapeutici più frequenti. Un alto livello di recettori D2 appare invece protettivo

2 - fattori prenatali

La sofferenza psicologica della madre in gravidanza (ad es. madre “picchiata”) attiverrebbe in lei modifiche ormonali da stress che possono alterare lo sviluppo del cervello del feto



Studi su animali delle conseguenze dello stress prenatale evidenziano modifiche neurobiologiche permanenti con diversa sensibilità agli effetti di droghe e alcol e differenti reazioni comportamentali dopo l'assunzione

3- fattori educativi precoci

Conseguenze biologiche dell'attaccamento e separazione materna



Capacità dei bambini a dilazionare la gratificazione: relazione longitudinale con l'attaccamento madre-bambino *Gomez et al., 2001*

**Attaccamento
parentale
sicuro:
buona capacità
di dilazionare la
fruizione delle
gratificazioni,
ridotta
impulsività**



Attaccamento parentale insicuro e disorganizzato: scarsa capacità di dilazionare la fruizione delle gratificazioni, aumentata impulsività

E' sempre colpa delle famiglie?



Meno di quanto si pensi. Vi sono famiglie calde e positive con figli “tossici”, e famiglie catastrofiche con figli senza problemi.

La conflittualità familiare è spesso frutto, e non causa, dei problemi.

***“La famiglia è come la vitamina C!”* (più di quel tanto è ininfluente: una famiglia deve poter offrire un po’ di affetto e accettazione, tutto il resto se lo gioca la predisposizione e, in parte, il contesto)**

4 - esperienze infantili avverse

Abusi

Emotivi Fisici Sessuali

Trascuratezza

Emotiva Fisica

Disfunzioni familiari

Madri picchiate

Separazione o divorzio dei genitori

Malattia mentale in un familiare

Abuso di sostanze in un familiare

Incarcerazione di un familiare

Some Hurts Can't Be
Fixed with a Band-aid



Aumentano il rischio di iniziazione alle droghe in adolescenza e la comparsa di problemi di alcolismo e tossicodipendenza in età adulta

**Predisposizione
neurobiologica innata
(eredità) e acquisita
(sviluppo pre- e post-
natale)**

**Fattori protettivi o
precipitanti
(situazione familiare,
eventi stressanti,
relazioni sociali ed
affettive, ecc)**

**Atteggiamenti
familiari
verso l' uso di
alcol, tabacco,
psicofarmaci,
altre droghe**

**Ambiente:
cultura
facilitante o
limitante,
disponibilità
e costo della
sostanza**

**Uso di
droghe**

Uso continuativo

Induzione alterazioni neurobiologiche

Tossicodipendenza

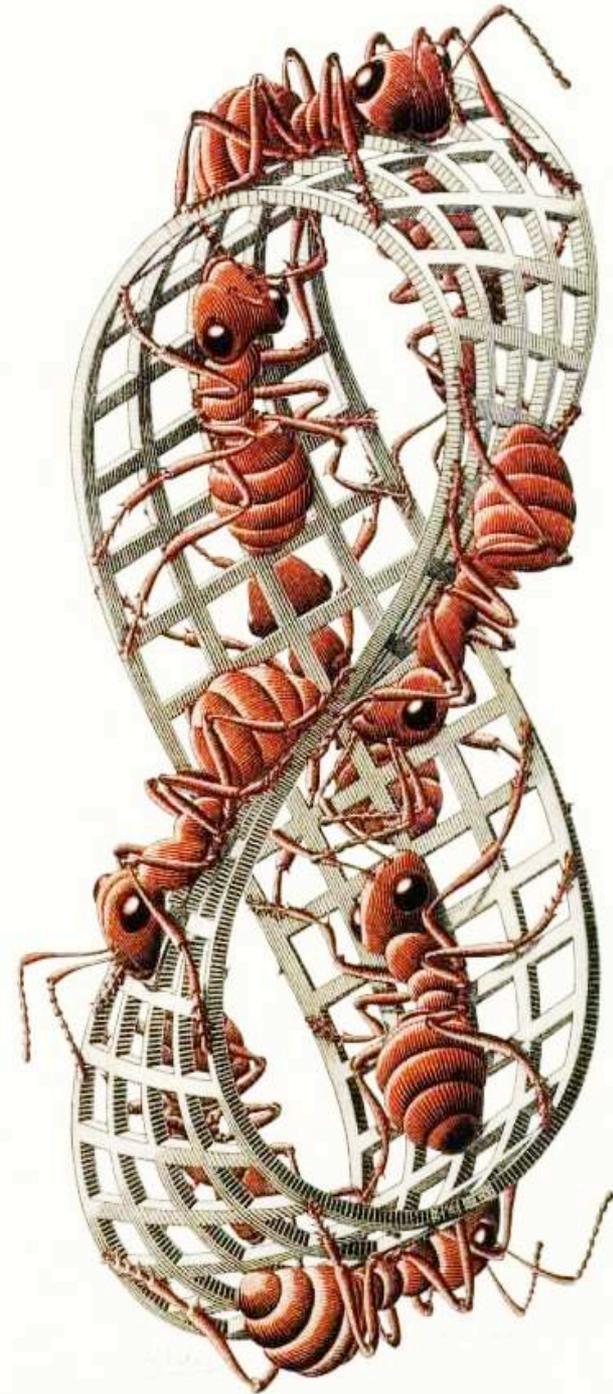
Tossicodipendenza come “malattia cronica recidivante”

E' la definizione che meglio descrive un fenomeno complesso, radicato nella personalità, che non “guarisce” mai del tutto, che va soggetto a miglioramenti, ed anche a remissioni complete, ma può sempre recidivare anche a lunghissima distanza di tempo (così come del resto molte patologie psichiatriche, dove però la cronicità è culturalmente e politicamente accettata).

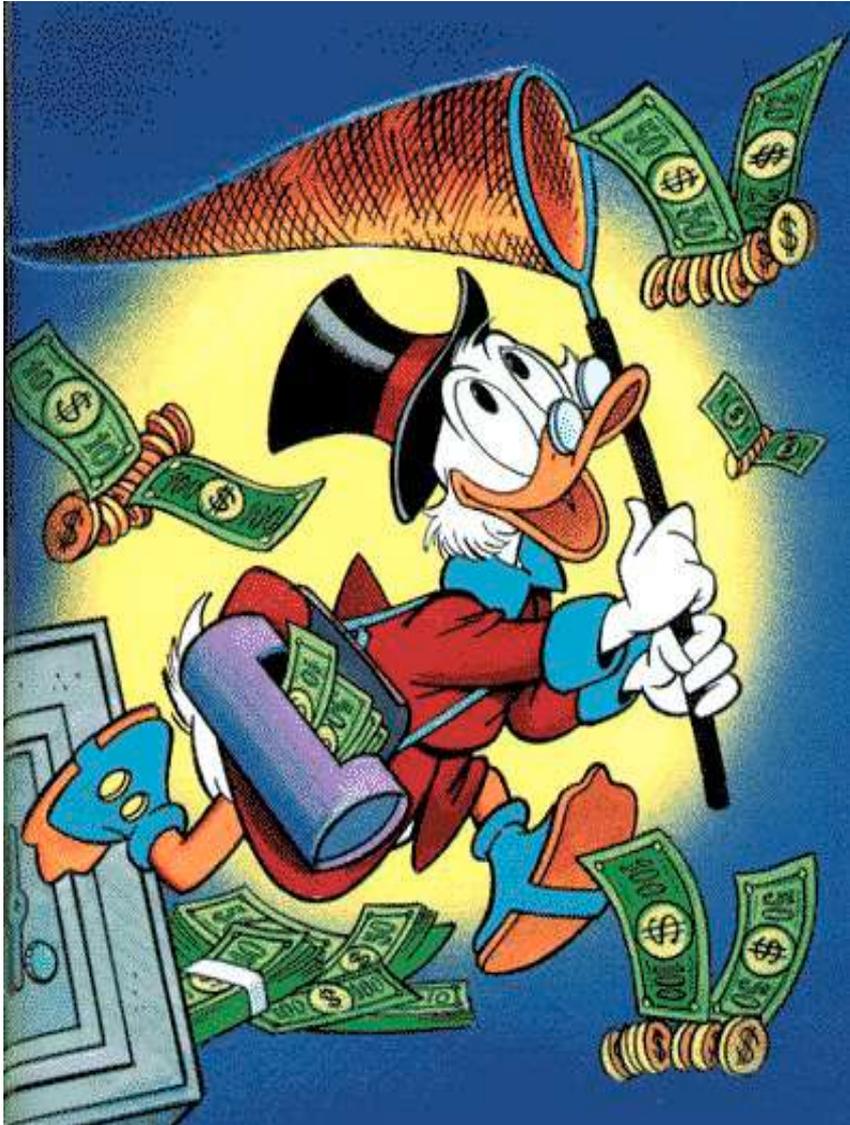
La “cura” è quindi un “accompagnamento terapeutico”, che può durare molti anni e talvolta tutta la vita, e dove le ricadute non sono “fallimenti” ma momenti di un percorso

Cronicità non vuol però dire incurabilità né resa (la qualità della vita sociale e relazionale può essere eccellente)

Il concetto di malattia non va inteso come irresponsabilità. Non si è responsabile della propria dipendenza, ma lo si è rispetto alla scelta di avviare un percorso di recupero. Del resto vale per ogni malattia: non si è responsabili di avere il diabete, ma di curarlo sì.



Comportamenti di abuso/dipendenza



Da sostanze psicoattive

Da cibo (in genere dolci)

Da persone (madre, partner)

Da gruppi (es. sette religiose)

Da oggetti significativi: denaro, casa (“mal del mattone”), ecc

Dall’immagine fisica

Dall’immagine sociale

Dal potere

Dal lavoro

Da gioco d’azzardo

Da comportamenti a rischio

Da sesso (sex-addiction)

ecc. ecc.