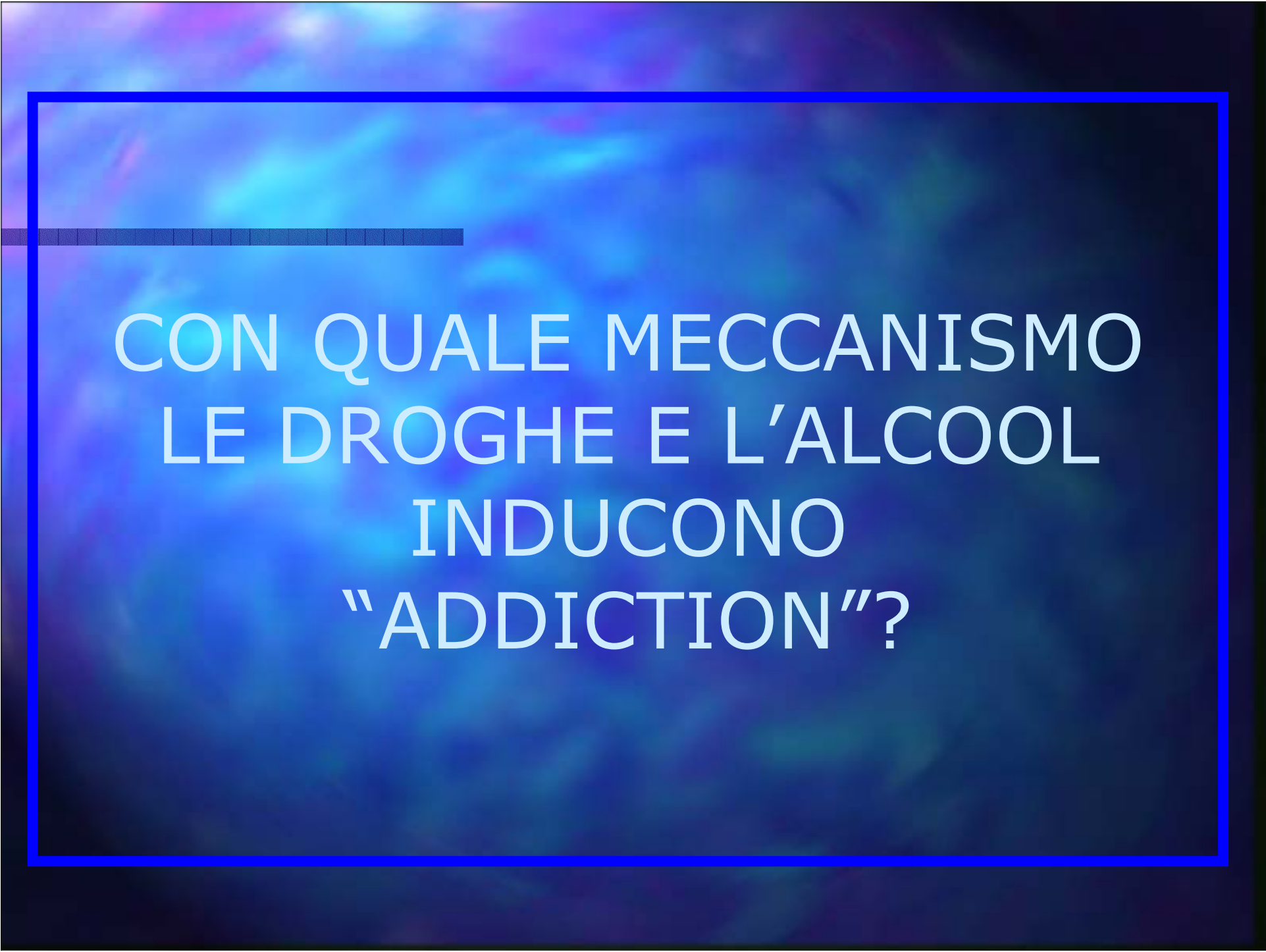


VULNERABILITA' PSICOBIOLOGICA PER LA TOSSICODIPENDENZA E L'ALCOOLISMO

Genetica
Biologia
Ambiente
Relazioni interpersonali

Dott. Gianandrea Borelli

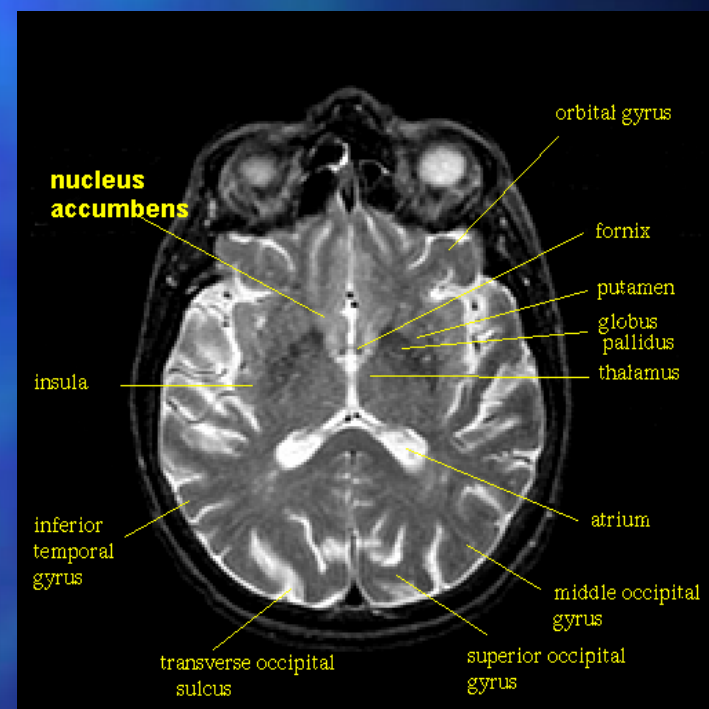
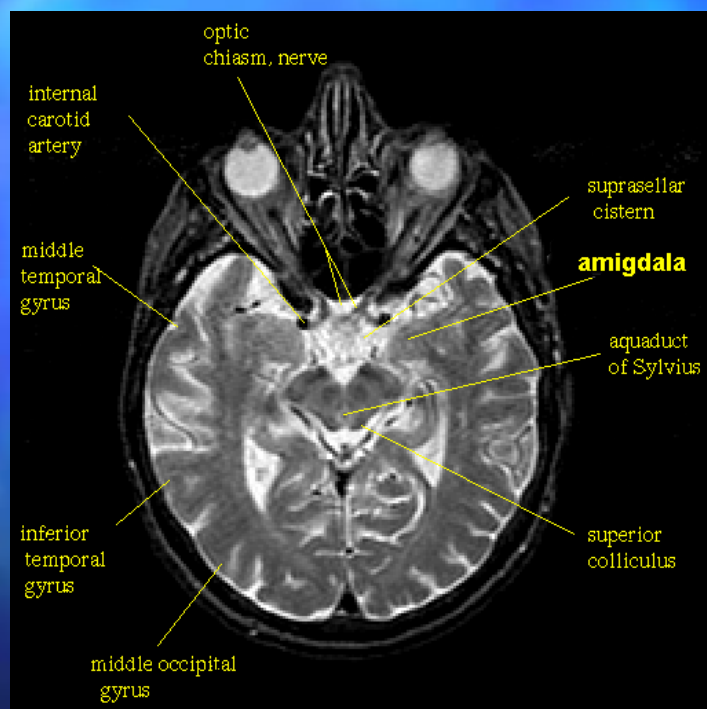
Centro Studi Farmacodipendenze
AUSL di Parma



CON QUALE MECCANISMO
LE DROGHE E L'ALCOOL
INDUCONO
"ADDICTION"?

ELEMENTI CHIAVE PER OTTENERE EFFETTI DI RINFORZO E DI GRATIFICAZIONE

- Una macro struttura del cervello che fa parte dei nuclei della base: **AMIGDALA ESTESA**



DOPAMINA (PEPTIDI OPPIOIDI, SEROTONINA, GABA, ACIDO GLUTAMMICO)

KOOB, 2000



SECREZIONE DI DOPAMINA
DA PARTE
DELL'AMIGDALA ESTESA



GRATIFICAZIONE/**RISCHIO**

ABITUAZIONE
AI RINFORZI NATURALI

(RIDUZIONE PROGRESSIVA
DELLA RISPOSTA
GRATIFICANTE)

•EROINA

•COCAINA

•ECSTASY

•LSD

•CANNABIS

•ALCOOL

•NICOTINA

SECREZIONE DI DOPAMINA DA
PARTE DELL'AMIGDALA ESTESA

GRATIFICAZIONE/RISCHIO



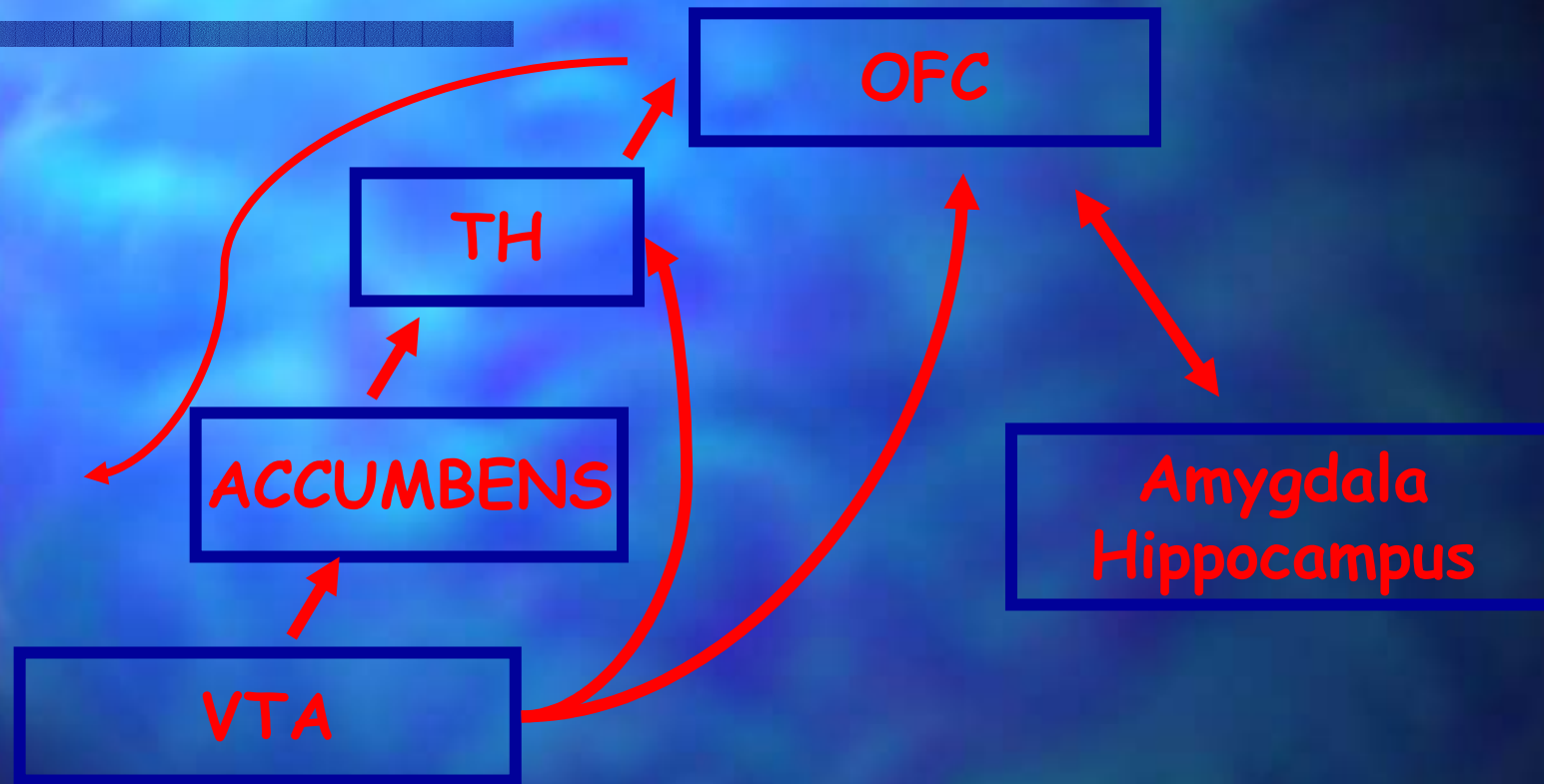
MANCATA ABITUAZIONE
AGLI STIMOLI FARMACOLOGICI
(MANCATA RIDUZIONE DELLA RISPOSTA
GRATIFICANTE)

•APPRENDIMENTO ASSOCIATIVO ABNORME

•ECESSIVO VALORE MOTIVAZIONALE AGLI STIMOLI

Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex

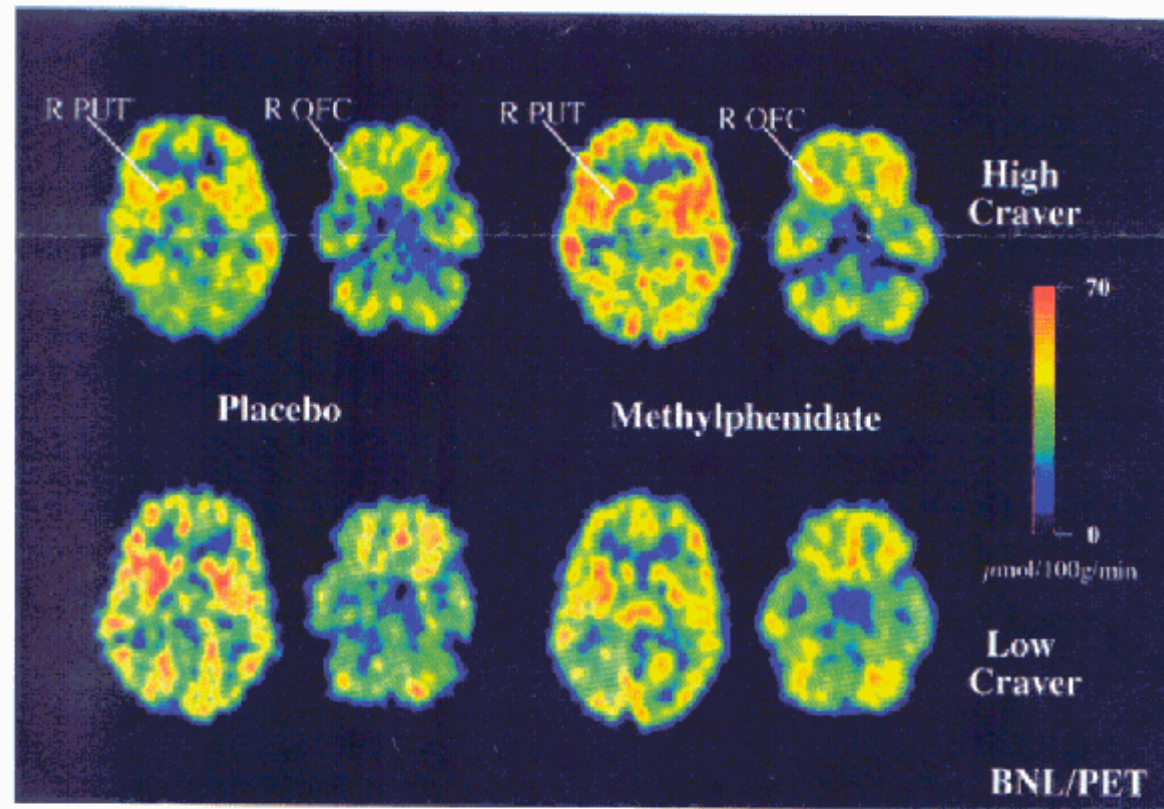
N. Volkow and J. Fowler, 2000



L'iperattivazione della corteccia orbito-frontale spiega il persistere del comportamento addittivo quando lo stimolo piacevole viene meno

Addiction, a Disease of Compulsion and Drive: Involvement of the Orbitofrontal Cortex.

Nora Volkow and Joanna Fowler, Cerebral Cortex, Mar. 2000



PER QUALI RAGIONI :

1) UN SOTTOGRUPPO CONSISTENTE DI ADOLESCENTI RIFIUTA DI ESPORSI ALLE DROGHE E NON ABUSA DI ALCOOL

2) UN SOTTOGRUPPO E' DISPONIBILE A SPERIMENTARLE IN MODO EPISODICO E TRANSITORIO

3) UN SOTTOGRUPPO INIZIA A UTILIZZARE LE DROGHE E AD ABUSARE DI ALCOOL IN MODO ABITUALE



Antecedents of substance use in adolescence

- Difficult temperament
- Aggressiveness
- Impulsivity
- Conduct problems
- Cognitive difficulties
- Deviant peers affiliation
- Poor parenting
- Maladaptation to stress
- Social anxiety
- Mood problems

(Poikolainen, Current Opinion in Psychiatry, May 2002)

Predictors at the age of 11-years

- Poor self control (Wills et al., 2001)
- Present orientation (Wills et al., 2001)
- Risk taking tendency (Wills et al., 2000)
- Negative life events (Wills et al., 1998)
- Low academic competence (Wills et al., 1998)
- Low parental support (Wills et al., 1998)
- Negative mood (Wills et al., 1995)

EARLY ONSET
SUBSTANCE
USE
IS NOT
CASUAL OR
OCCASIONAL

EARLY
ADOLESCENCE



TEMPERAMENT
RELATED
ATTRIBUTES



MIDDLE
ADOLESCENCE



DEVIANT PEER
AFFILIATION



EARLY SUBSTANCE
USE



(Wills and Cleary, 1999)

Early onset substance use is not casual or
occasional (Wills et al., 1996)

- High life stress

- non adaptive coping

- deviance prone attitude

- low parental support

- low academic competence

- low behavioral control

ESCALATORS

- High life stress

- non adaptive coping

- deviance prone attitude

- low parental support

- low academic competence

- low behavioral control

EXPERIMENTERS

- High life stress

- non adaptive coping

- deviance prone attitude

- low parental support

- low academic competence

- low behavioral control

NON-USERS

TABLE 5

Mean scores \pm SE obtained using Parental Bonding Instrument, Zuckerman Sensation Seeking Scale, Buss-Durkee Hostility inventory, Eysenck Personality questionnaire in abstinent, minimal experimenters and habitual users.

	PBI Paternal care	PBI Maternal care	SSS Zuckerman Sensation Seeking Total scores	BDHI Direct aggression	EPQ Social maladaptation
abstinent	25,49 \pm 0,42	27,59 \pm 0,38	15,96 \pm 0,29	3,01 \pm 0,14	2,69 \pm 0,11
minimal experimenters	24,2 \pm 0,65	27,0 \pm 0,56	20,05 \pm 0,47	4,18 \pm 0,47	3,49 \pm 0,17
habitual users	21,7 \pm 0,98	24,4 \pm 0,96	19,45 \pm 0,45	4,37 \pm 0,24	4,55 \pm 0,17

TABLE 6

School under-achievements in abstinent, minimal experimenters and habitual users

	School under-achievements
abstinent	2,28%
minimal experimenters	7,75%
habitual users	8,21%

Gerra et al., Substance Use and Misuse in press

Dopamine D2 receptor gene variants: association and linkage studies in impulsive-addictive-compulsive behaviour.

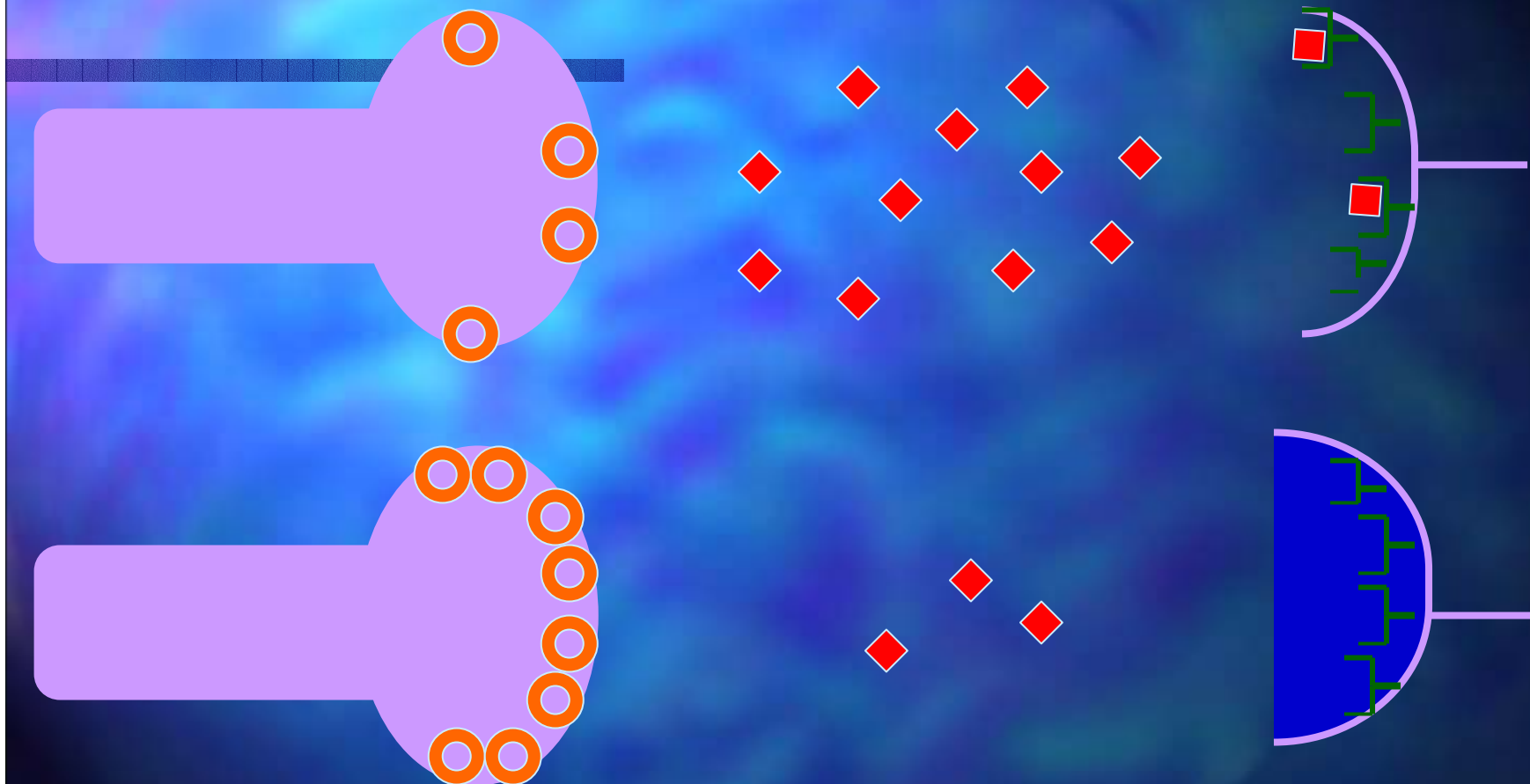
Blum et al., 1995

comportamento impulsivo-addittivo-compulsivo
alterazioni genetiche recettore D2 per la dopamina

“Reward Deficiency Syndrome”

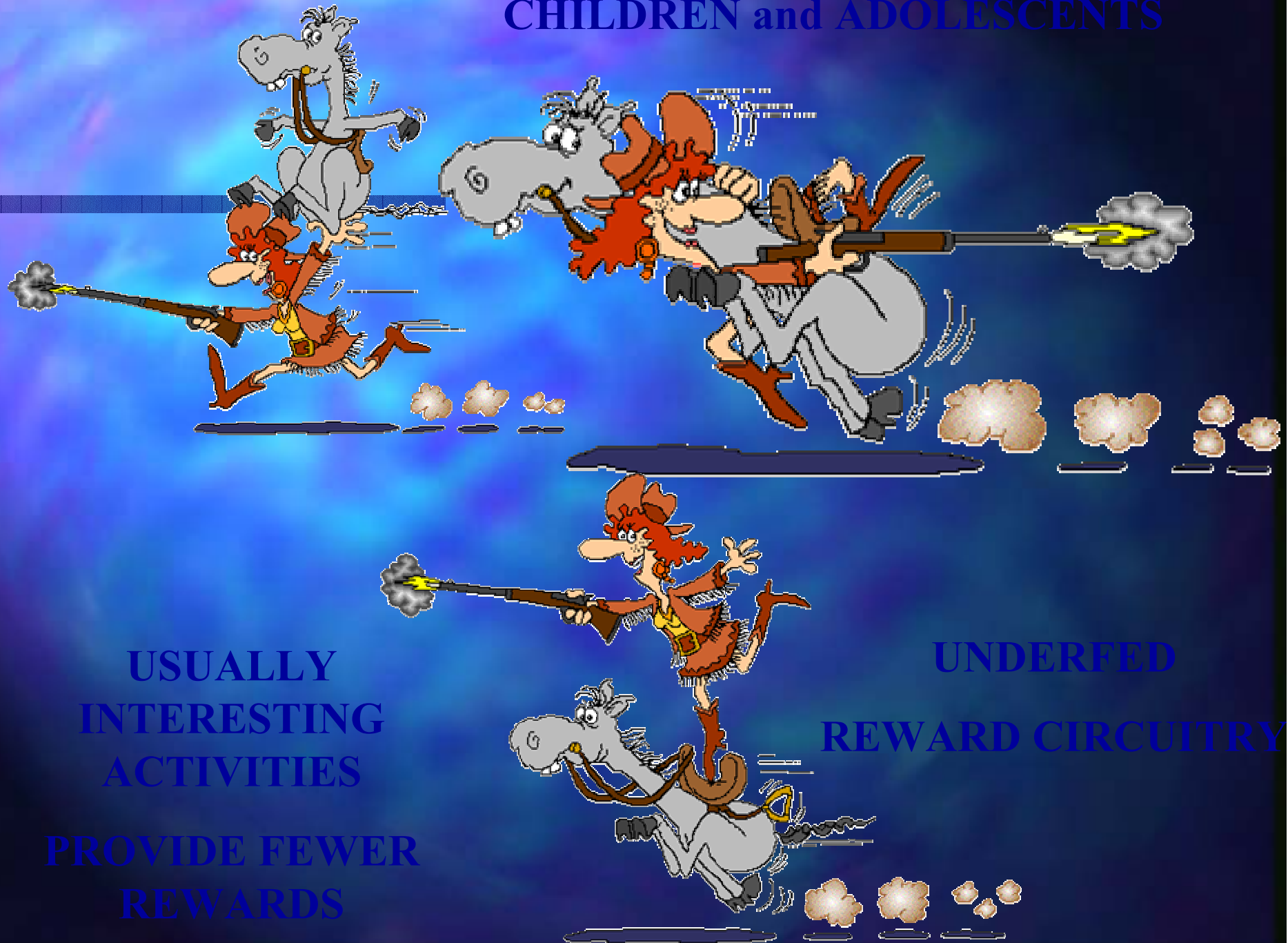


IPER-DENSITA' DEL DOPAMINE TRANSPORTER: scarsa DA intrasynaptica



N. Volkow and
J. Fowler, 2000

CHILDREN and ADOLESCENTS



USUALLY
INTERESTING
ACTIVITIES

PROVIDE FEWER
REWARDS

UNDERFED
REWARD CIRCUITRY

Il temperamento
non è
una malattia:
può divenire
una risorsa!



Am J Med Genet

**Dopamine transporter polymorphism associated
with externalizing behavior problems in children.**

Young et al., 2002

**The 9-repeat variant of the DAT1
is a significant risk allele
for externalizing behavior
at ages 4 ($P=0.001$) and 7 years
($P=0.02$).**

Alcohol Alcohol

The A1 allele of the D2 dopamine receptor gene is associated with high dopamine transporter density in detoxified alcoholics.

Laine et al., 2001

Alcoholics with the A1/A2 genotypes had statistically significantly higher DAT densities than subjects with the A2/A2 genotypes

NON SOLO LA DOPAMINA E' IMPLICATA NEI
TEMPERAMENTI A RISCHIO:

LE ALTERAZIONI DELLE FUNZIONI DI:

- SEROTONINA
- GABA
- OPPIOIDI ENDOGENI
- NORADRENALINA

SEMBRANO ESSERE ASSOCIATE
A CARATTERISTICHE PROBLEMATICHE
DELLA PERSONALITA'

SEROTONINA:

Controllo degli impulsi

Socievolezza

Senso di benessere

Disponibilità alle relazioni affettive

Controllo appetito

Alcohol Clin Exp Res

**Serotonin transporter promoter polymorphism
genotype is associated with:**

- behavioral disinhibition
- negative affect

in children of alcoholics

Twitchell et al., 2001

5-HT Transporter Promoter Polymorphism: short allele

Ser.T. AUSL, Parma; RIS-Carabinieri, Parma;
Istituto di Genetica, Università degli Studi di Parma

Tabella 1. Ripartizione dei genotipi - tossicodipendenti e controlli

	LL%	LS%	SS%	L%	S%
Heroin addicts	26.73	43.56	29.70	48.51	51.49
Controls	33.66	50.50	15.84	58.91	41.09
Sign.			p<0.05		p<0.03

Gerra et al., Neuropsychiatric Genetic, in press

5-HT Transporter Promoter Polymorphism: short allele

Ser.T. AUSL, Parma; RIS-Carabinieri, Parma;
Istituto di Genetica, Università degli Studi di Parma

Tabella 3. Reati e genotipi - tossicodipendenti

	LL%	LS%	SS%	L%	S%
Violent offenders	20.00	40.00	40.00	40.00	60.00
Non violent offenders	33.33	47.05	19.61	56.86	43.13
Sign.			P<0.05		P<0.05

Gerra et al., Neuropsychiatric Genetic, in press

Association between low activity serotonin transporter promoter genotype and early onset alcoholism with habitual impulsive violent behavior.

Hallikainen et al., 1999

Table 1 5-HTTLPR genotypes and allele frequencies

	LL	LS	SS	L	S
Type 1 (n=114)	50 (0.44)	37 (0.32)	27 (0.24)	0.60	0.40
Type 2 (n=51)	15 (0.30)	18 (0.35)	18 (0.35)	0.47	0.53
Healthy controls (n=54)	26 (0.48)	20 (0.37)	8 (0.15)	0.67	0.33

Serotonergic function in cocaine addicts: prolactin responses to sequential D,L- fenfluramine challenges.

Buydens-Branchey et al., 1999

Paternal history of cocaine addicts:

Type 1

- no history of paternal alcoholism
- non-aggressive behavior
- normal response to d-fenfluramine

Type 2

- paternal history of alcoholism
- aggressive behavior
- blunted responses to d-fenfluramine

demotivazione
mancanza di progettualità
scarsa considerazione di sé
difficoltà di comunicazione
ostilità/opposizione
ansia sociale
comportamento incoerente

nell'adolescenza

sospetto di ...

Assunzione di cannabis?

Generico disagio adolescenziale?

Difficoltà relazionali?

Pattern culturale?

OPPURE?.....

.....

.....

Anandamides: tolerance and cross-tolerance to delta 9-tetrahydrocannabinol.

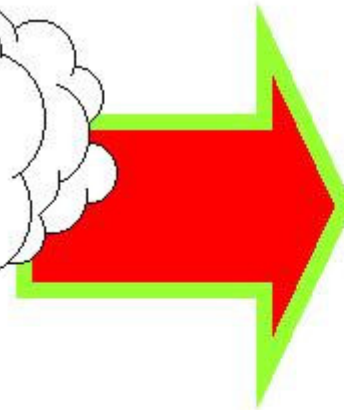
Fride E

Pharmacol Biochem Behav, 59(2):347-52 1998 Feb

IL TOPO ESPOSTO AL FUMO DI CANNABIS SVILUPPA
TOLLERANZA ANCHE PER ANANDAMIDE



exposed to cannabis



tolerance
for
anandamide

Proc Natl Acad Sci

A missense mutation in human fatty acid amide hydrolase associated with problem drug use.

Sipe et al., 2002

a natural single nucleotide polymorphism in the human gene

that encodes

the principal endocannabinoid-inactivating enzyme

fatty acid amide hydrolase

(FAAH)

in homozygous form is strongly associated with both street drug use and problem drug/alcohol use

FAAH : important risk factor for problem drug use and dependence

Science 2002

**Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children.
Caspi et al., 2002**

**Maltreated children with a genotype
conferring high levels
of MAOA expression
were less likely to develop
antisocial problems.**

Polymorphism of the monoamine oxidase A gene promoter

Ser.T. AUSL, Parma; RIS-Carabinieri, Parma;
Istituto di Genetica, Università degli Studi di Parma

	Allele 1	Allele 2	Allele 3	Allele 4
Violent offenders	34.00	4.00	58.00	4.00
Non violent offenders	17.65	3.92	74.51	3.92
	P<0.05	n.s.	n.s.	n.s

Gerra et al., Brain Behavioral Res., submitted

Hum Mol Genet

Sequence variability and candidate gene analysis in complex disease: association of mu opioid receptor gene variation with substance dependence.

Hoehe et al., 2000

Mu opioid receptors polymorphism.

Impairment of:

Stress response?

Analgesia mechanism?

Coping strategies?

**LA GRAVIDANZA: CONDIZIONE AMBIENTALE CHE INFLUENZA
LA BIOLOGIA DEL CERVELLO DELLA PROLE**

**NELL'ANIMALE
DA ESPERIMENTO**

STRESS DA IMMOBILIZZAZIONE



alterate noradrenalina e dopamina nella prole

STRESS DA SOVRAFFOLLAMENTO



alterati CRF ACTH e cortisolo nella prole

CONSEQUENTI

alterazioni del comportamento sessuale e dell'aggressività
nell'animale divenuto adulto

(Reznikov, et al., 1999; Faraone and Biederman, Biol Psychiatry 1998)

Prog. Brain Res 2001

The neurobiology of stress in human pregnancy: implication for the development of the fetal nervous system.

Wadhwa et al.

Le influenze dello stress prenatale attraverso l'azione degli ormoni della madre sullo sviluppo del feto possono persistere dopo la nascita

Alterazioni temperamentali

Alterazioni della reattività
comportamentale

J. Genet Psychol 1997 Dec 158:4411-26

Children's ability to delay gratification: longitudinal relationship to mother-child attachment

Paradigma comportamentale per lo studio della capacità di **dilazionare la fruizione delle gratificazioni** nel bambino

Attaccamento parentale sicuro:
ridotta impulsività

Attaccamento parentale
insicuro e disorganizzato:
aumentata impulsività



EZIOPATOGENESI DEL “TUTTO E SUBITO”

Science 1989 May 26;244(4907):933-8

Delay of gratification in children.

Mischel W, Shoda Y, Rodriguez MI

Department of Psychology, Columbia University, New York 10027

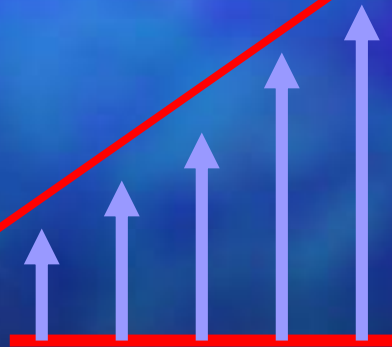
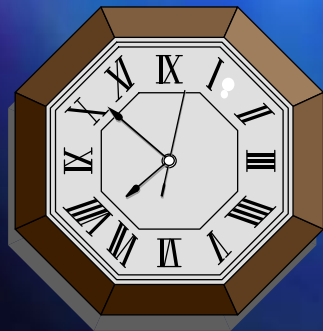
J Pers Soc Psychol 1988 Apr;54(4):687-96

The nature of adolescent competencies predicted by preschool delay of gratification.

Mischel W, Shoda Y, Peake PK

Department of Psychology, Columbia University, New York, New York 10027.

- maggiori competenze sociali e cognitive
- migliori performance scolastiche, capacità di adattamento alla frustrazione e allo stress
- capacità razionali e attentive
- maggiore fluidità verbale
- più strutturata progettualità



**REWARD
DELAY A 4
ANNI DI ETÀ**

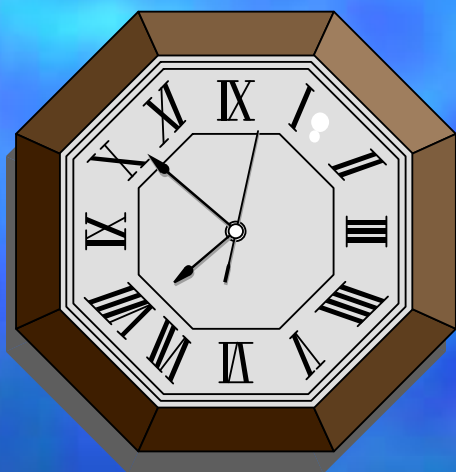
J Exp Psychol Gen 1999 Mar;128(1):78-87

Heroin addicts have higher discount rates for delayed rewards than non-drug-using controls.

Kirby KN, Petry NM, Bickel WK

Department of Psychology, Bronfman Science Center, Williams College, Williamstown, Massachusetts 01267, USA.

Il “discounting model of impulsiveness” (Ainslie, 1975) utilizza gratificazioni in denaro:



Ridurre i tempi di attesa rispetto alle gratificazioni

Marker
di tossicodipendenza



PERGAMON

Psychoneuroendocrinology 25 (2000) 479–496

www.elsevier.com/locate/psyneuro

PNEC

Neuroendocrine correlates of temperamental traits in humans

G. Gerra ^{a,*}, A. Zaimovic ^a, M. Timpano ^a, U. Zambelli ^a,
R. Delsignore ^b, F. Brambilla ^c

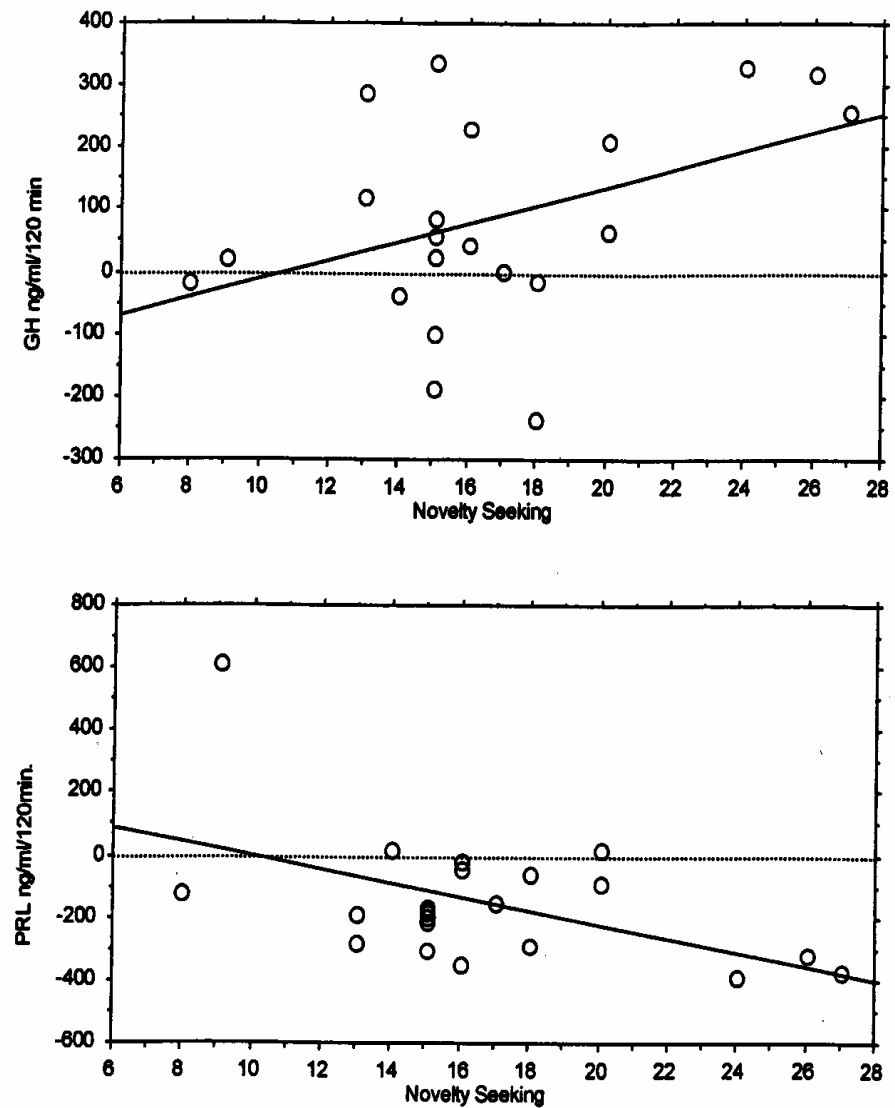


Fig. 4. Upper panel: Correlation of novelty seeking TPQ scores with GH AUCs during bromocriptine challenge in healthy subjects. Lower panel: Correlation of novelty seeking TPQ scores with PRL AUCs during bromocriptine challenge in healthy subjects.

J Child Psychol Psychiatry 2001

Perceived maternal control and support: effects on hostile biased social information processing and aggression among clinic-referred children with high aggression.

Gomez et al., 2001

lack of parental support

**negative parenting
and insecure attachment**

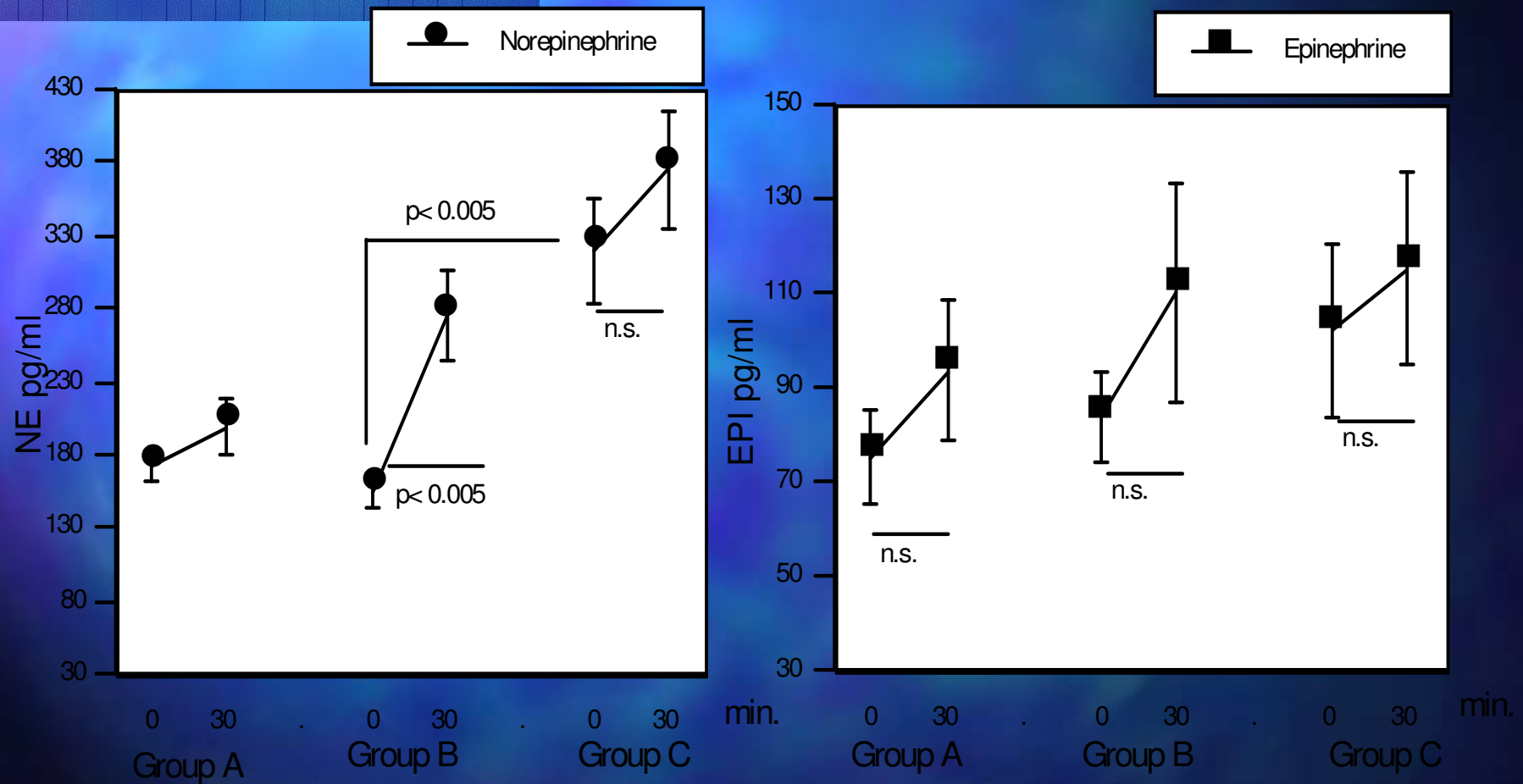
more hostile social cognitions

hostile behavior

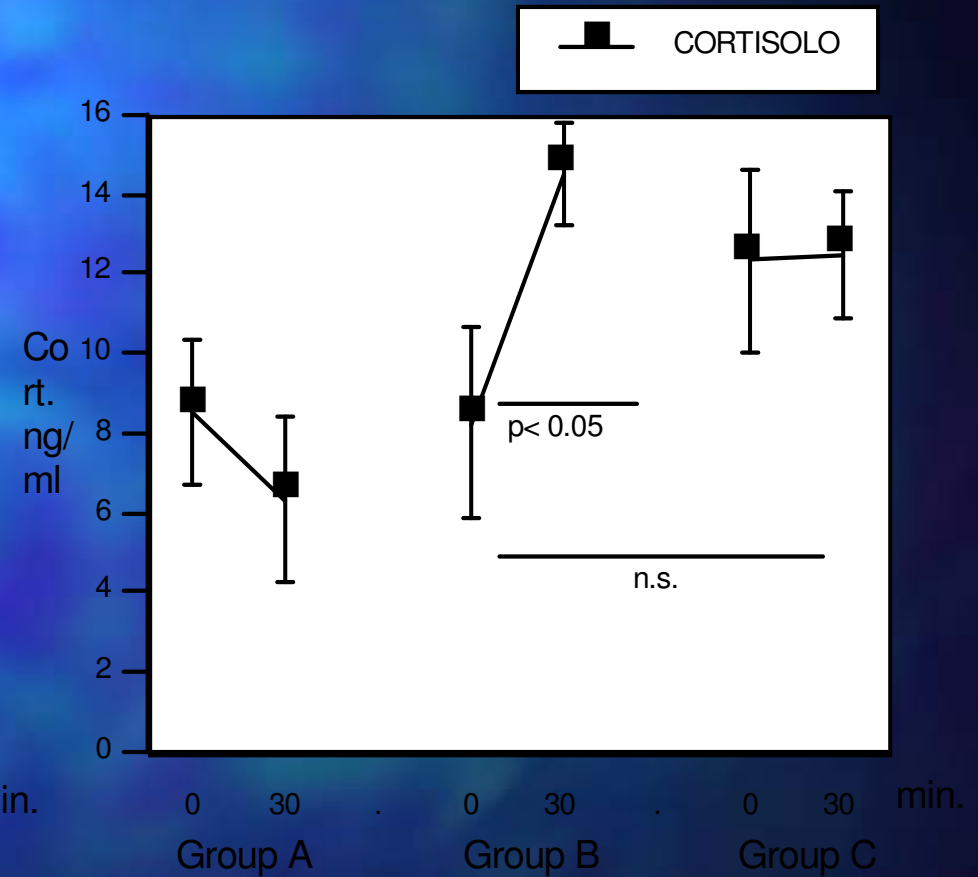
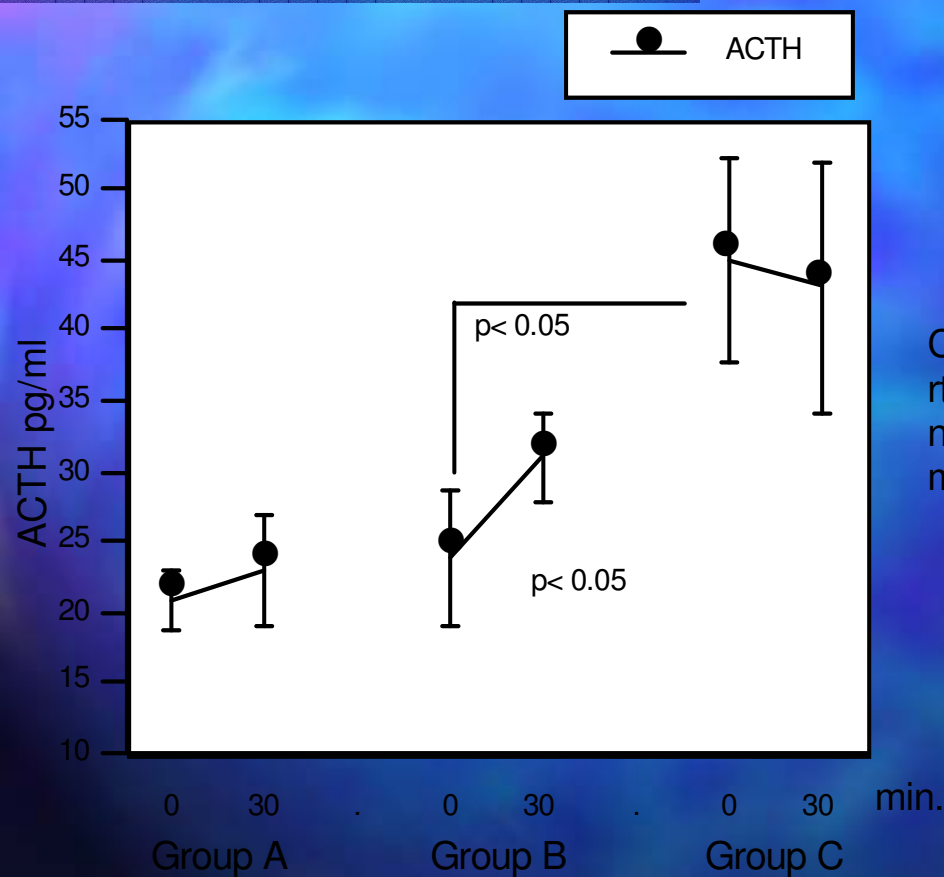
AGGRESSIVENESS



Neurotransmitter-hormonal responses to psychological stress in peripubertal subjects: relationship to aggressive behavior.
Gerra et al., Life Sciences 62(7),617-625 1998.



Neurotransmitter-hormonal responses to psychological stress in peripubertal subjects: relationship to aggressive behavior.
Gerra et al., Life Sciences 62(7),617-625 1998.

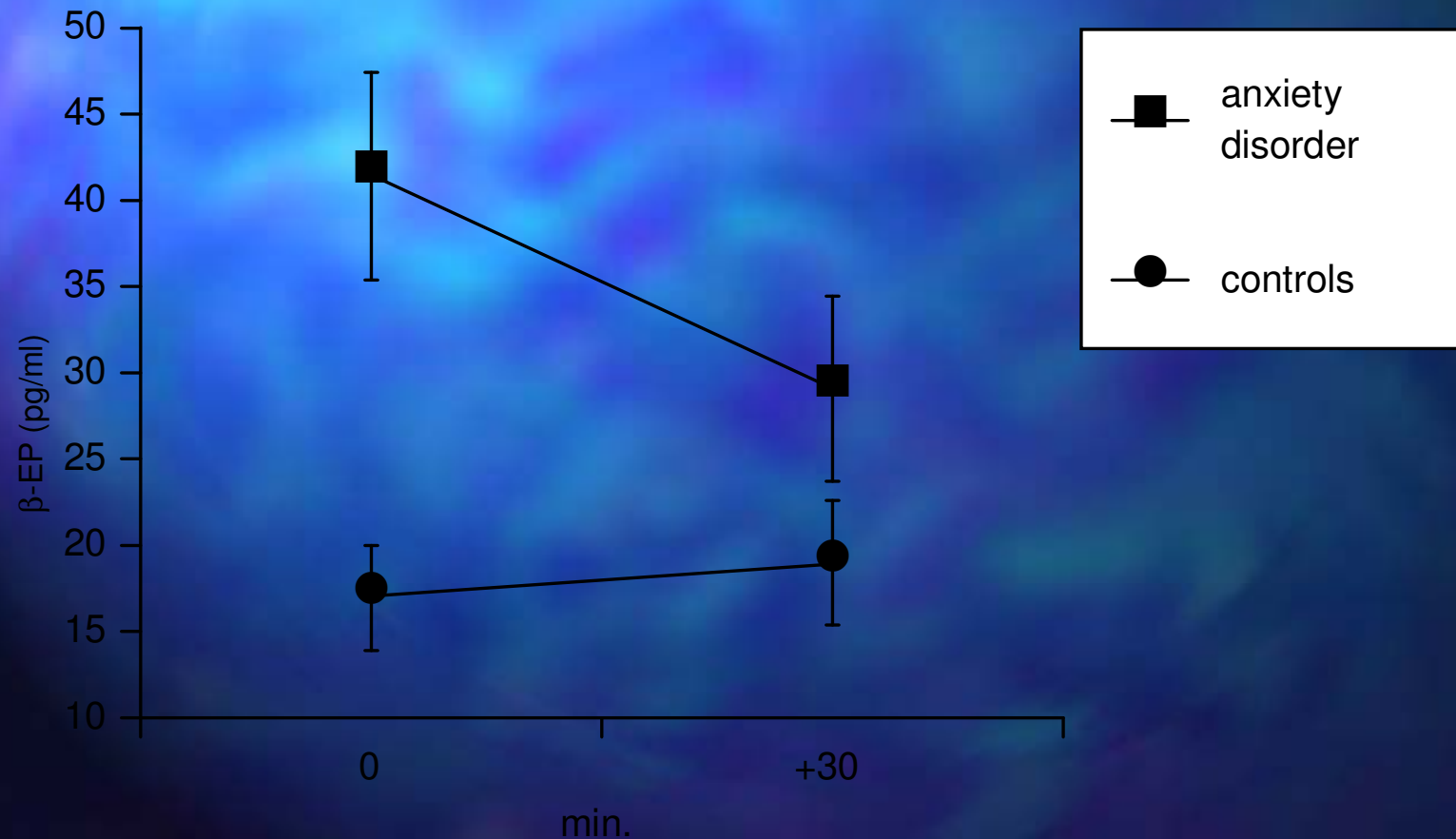


Depressed adolescents
at risk for substance abuse:
HPA-axis was found active
when the system is normally quiescent
and unable to express any response
during coping processes
with stressful conditions

(Rao et al., 1999)

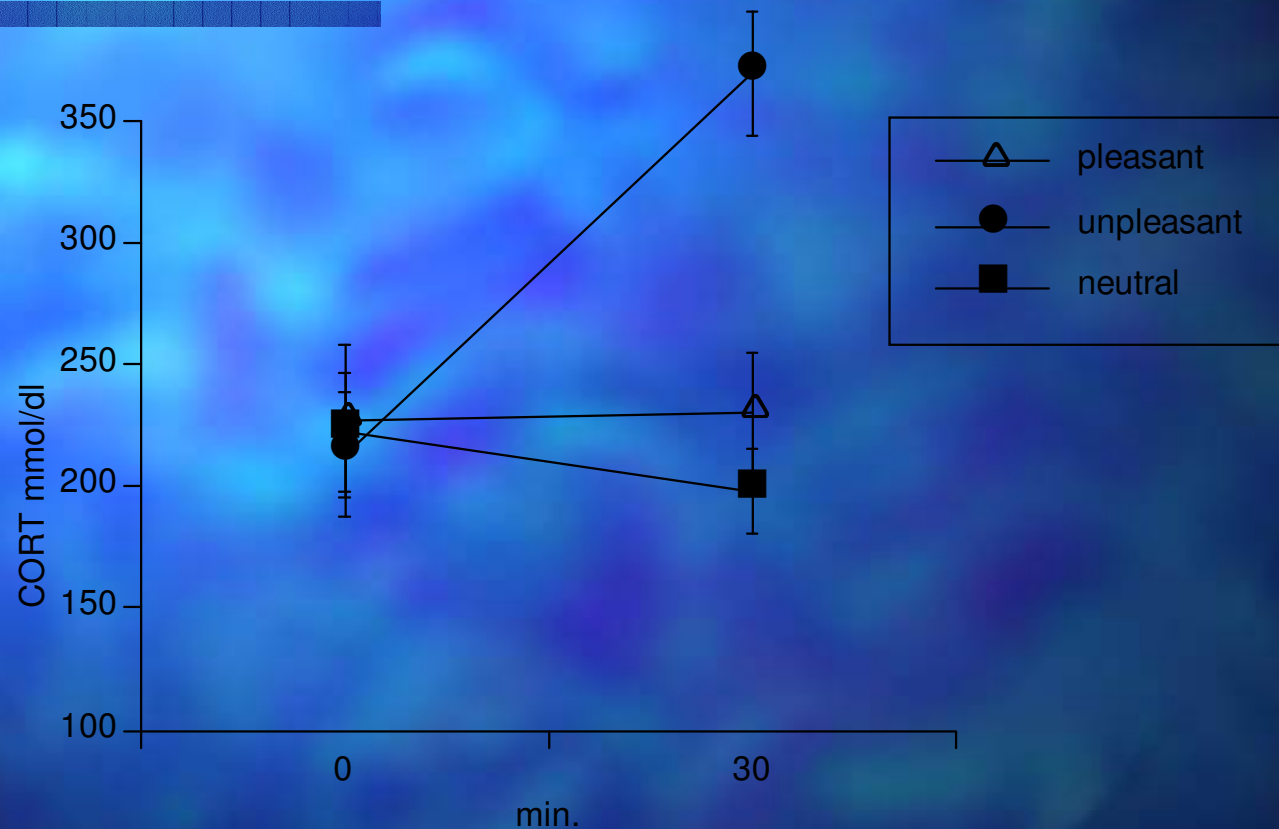
Neuroendocrine responses to psychological stress in adolescent with anxiety disorders.

Gerra et al., Neuropsychobiology, 42:82-92, 2000.



NEUROENDOCRINE RESPONSES TO EXPERIMENTALLY-INDUCED EMOTIONS AMONG ABSTINENT OPIOID DEPENDENT SUBJECTS

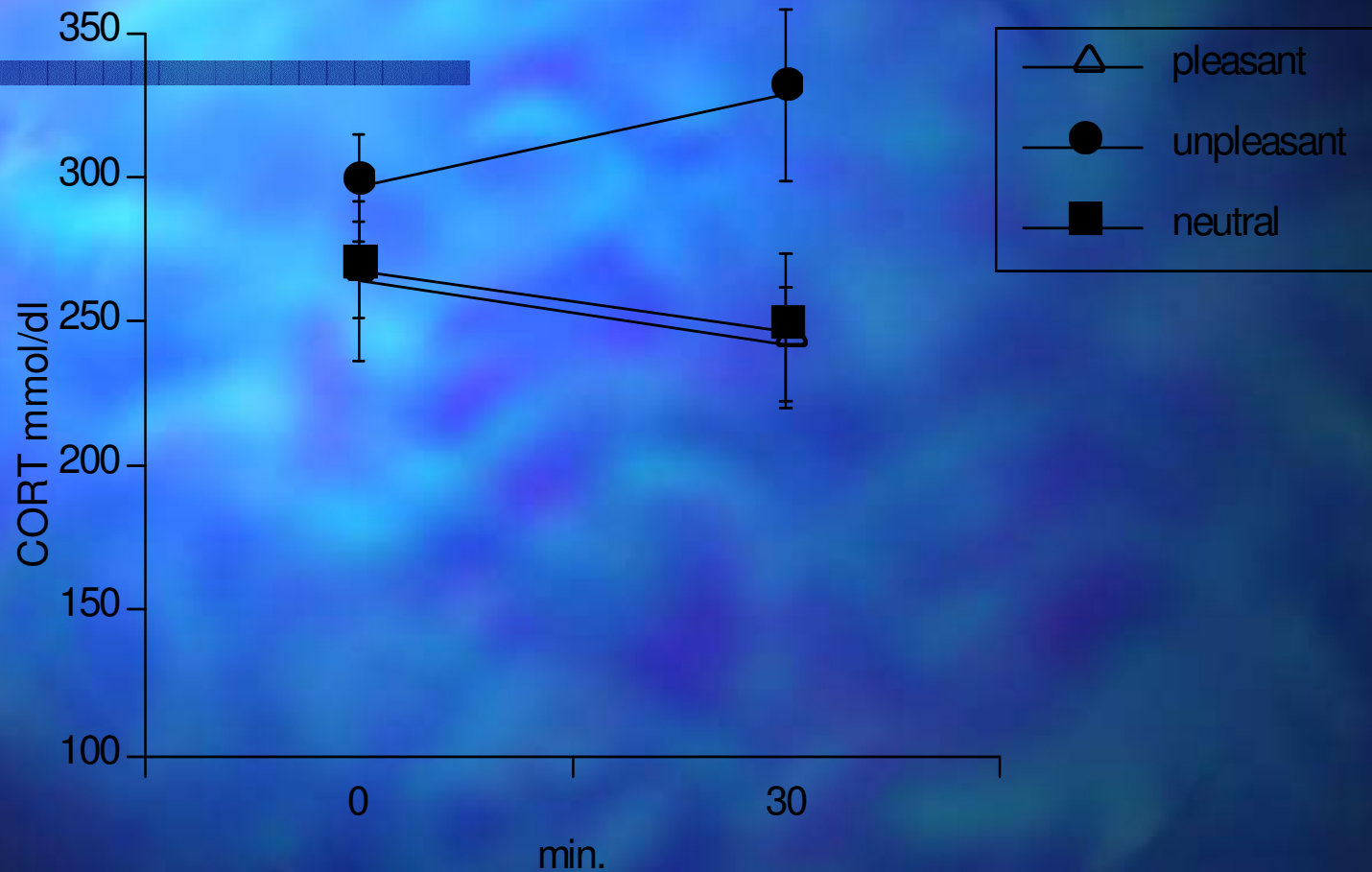
Gerra et al., in press, Drug and Alcohol Dependence



Control subjects

NEUROENDOCRINE RESPONSES TO EXPERIMENTALLY-INDUCED EMOTIONS AMONG ABSTINENT OPIOID DEPENDENT SUBJECTS

Gerra et al., in press, Drug and Alcohol Dependence



Abstinent heroin addicts

Serum dopamine beta hydroxylase and maltreatment in psychiatrically hospitalized boys

Galvin et al., 1991, 1995, 1997

LA DOPAMINA BETA-IDROSSILASI
ENZIMA CHIAVE NEGLI EQUILIBRI DELLE MONOAMINE CEREBRALI E'
RIDOTTA NEGLI ADOLESCENTI CON DISTURBO DELLA CONDOTTA



GLI ELEMENTI AMBIENTALI E RELAZIONALI INCIDONO
SULLA BIOLOGIA DEL CERVELLO

Parental socialization styles and psychosocial development in 16 to 19 year old adolescents

Sepúlveda G, Almonte C, Valenzuela C, Avendaño A
Rev Chil Pediatr 1991 Nov-Dec 62:6 396-403

negative power style



- realistic or negative world view
- preconventional moral development
- higher frequency of relational problems
- psychotropic consumption
- maladjusted behaviours

inductive style



- idealistic world view
- autonomous and conventional moral development
- satisfactory interpersonal relationships
- low frequency of psychotropic consumption

Child Dev 1992 Oct;63(5):1266-81

Impact of parenting practices on adolescent achievement: authoritative parenting, school involvement, and encouragement to succeed.

Steinberg L, Lamborn SD, Dornbusch SM, Darling N

6.400
students

**Authoritative
parenting**



- high acceptance
- supervision
- psychological autonomy granting



**better adolescent school
performance and stronger school
engagement**

Health Educ Q 1994 Spring;21(1):103-16

Authoritative parenting, child competencies, and initiation of cigarette smoking.

Jackson C, Bee-Gates DJ, Henriksen L

937
students

- authoritative parenting was positively associated with child competencies
- authoritative parenting was inversely related to rates of child smoking intention and behaviors

Child Dev 1991 Oct;62(5):1049-65

Patterns of competence and adjustment among adolescents from authoritative, authoritarian, indulgent, and neglectful families.

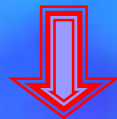
Lamborn SD, Mounts NS, Steinberg L, Dornbusch SM

authoritative, authoritarian, indulgent, neglectful



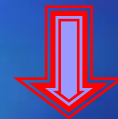
good
psychosocial
competence

no
behavioral
dysfunction



obedience and
conformity
to the
standard of
adults

poorer
self-conception



strong sense
of
self-confidence

school
misconduct
and
substance
abuse



poor
psychosocial
competence

behavioral
dysfunction

Two types of permissive families

I MECCANISMI DI AUTOMEDICAZIONE

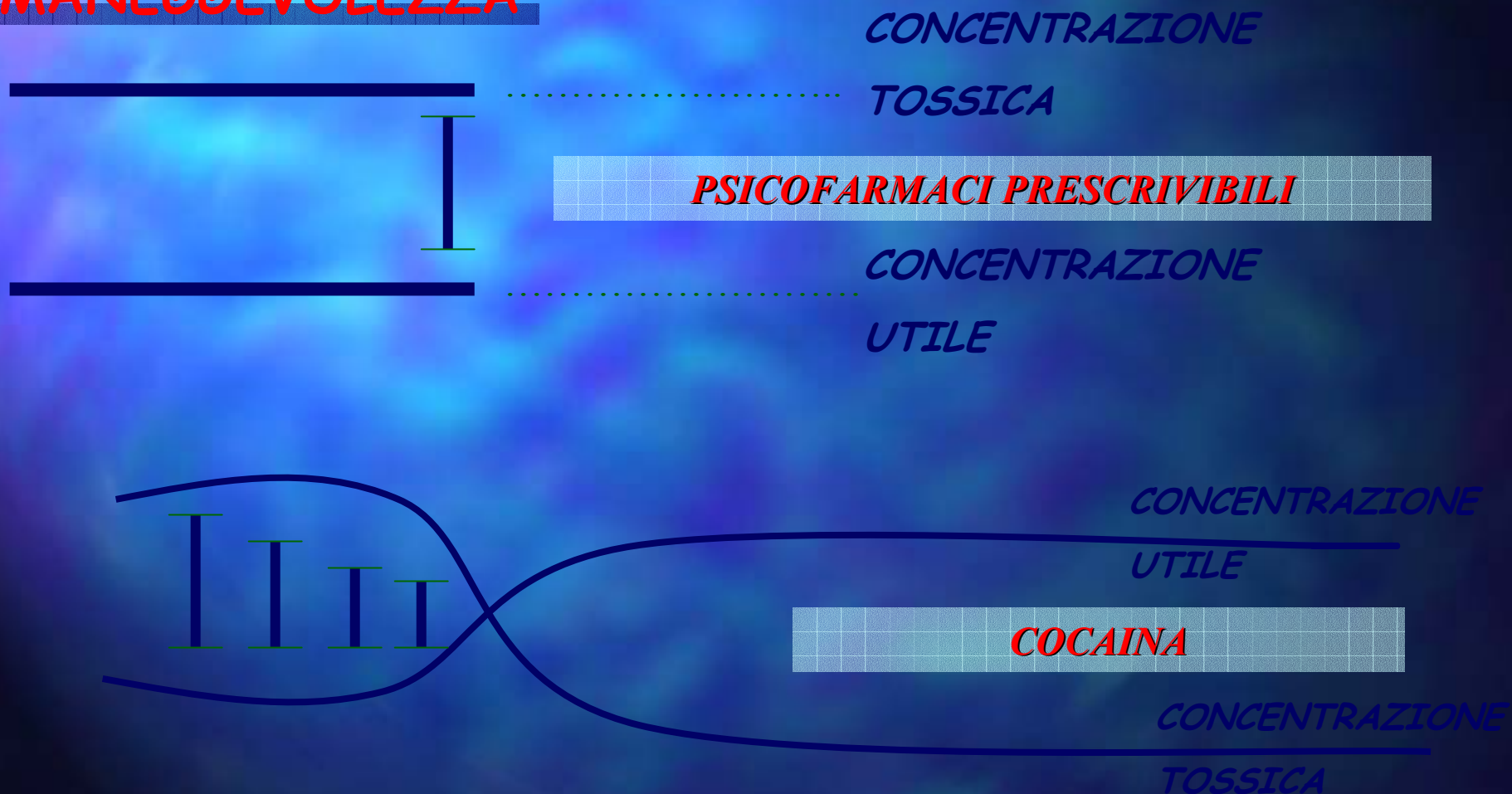
- Malumore
- Ansia sociale
- Maladattamento
- Senso di inadeguatezza
- Iperattività e deficit d'attenzione
- Aggressività
- Bisogno di sensazioni forti
- Disturbi psicotici

**LE DROGHE E L'ALCOOL OTTENGONO
UN INIZIALE MIGLIORAMENTO!!!**

(Kantzan, 1990, 1997)

PERCHE' LE DROGHE D'ABUSO NON SONO IN FARMACIA?

UN PROBLEMA DI MANEGGEVOLEZZA



Il percorso clinico dei consumatori di cannabis

Sindrome amotivazionale

(Lynskey and Hall, Addiction, 2000)

*Disturbi della memoria,
difficoltà nella
focalizzazione dei concetti*

(Solowij et al., 1995)

Pensiero paranoide

(Mathers and Ghodse, 1993)

Ostilità e turbe dell'umore

(Caspari, 1999)

DISTURBI PSICOTICI

(Gray and Thomas, 1996)

*Depersonalizzazione e
derealizzazione*

(Vienzel et al., 1996)

Towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia: cognitive impairments due to dysregulation of the endogenous cannabinoid system.

Emrich et al., 1997

Il sistema dei cannabinoidi endogeni,
recentemente scoperto,
può essere considerato
un sistema rilevante di regolazione,
una disfunzione del quale pare essere responsabile
di un sottotipo di schizofrenia

COCAINA

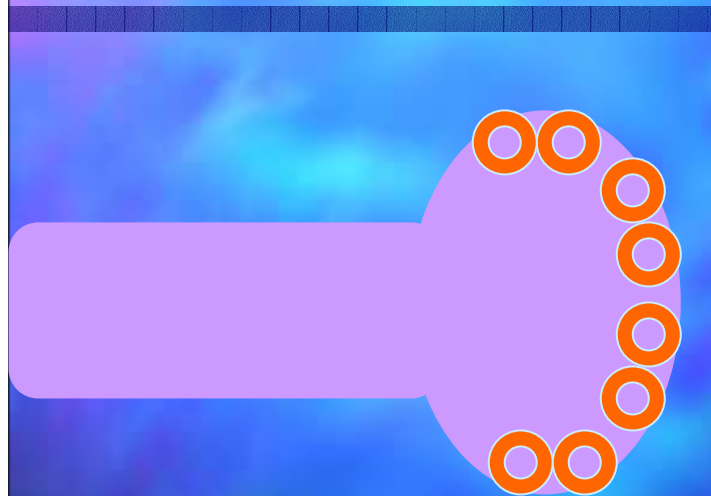
BLOCCO TRANSPORTER
DOPAMINA: Apparente
effetto terapeutico

DEPLEZIONE
DOPAMINA!!!

Il metilfenidato
agisce con lo
stesso meccanismo,
ma con una
cinetica diversa

N. Volkow and
J. Fowler, 2000

ECSTASY



BLOCCO TRANSPORTER
SEROTONINA:
Apparente effetto
terapeutico

DEPLEZIONE
SEROTONINA!!!

fluoxetina
agisce con lo
stesso
meccanismo ma
con una cinetica
diversa

McCann and
Ricaurte, 2000

DINNER WITH DADDY AS A PROTECTIVE FACTOR!!!

UNA RELAZIONE INTENSA ED EMPATICA

COINVOLTI CON LE VITE DEI FIGLI

UN GENITORE "PROPOSITIVO"

UN GENITORE CHE NON RINUNCIA A DIRE IL
SUO
PUNTO DI VISTA

UN GENITORE CHE CONSIDERA LA "PERSONA"
DEL FIGLIO E NON APPLICA REGOLE STANDARD

**AZIONI SULL'ASSETTO DEI
NEUOTRASMETTITORI !!!!!!!!!!!**

LA RELAZIONE SCUOLA-FAMIGLIA E' PROTETTIVA

UNA FAMIGLIA DENARO-CENTRICA?

O UNA FAMIGLIA LIBRO-CENTRICA?

SCUOLA LABORATORIO DI ADULTI E GIOVANI CHE
ATTRAVERSO IL SAPERE CURRICOLARE SCOPRONO
I VALORI

UNA SCUOLA CHE ORIENTA VERSO OBIETTIVI "ALTI":
"ATTACCA IL TUO ARATRO A UNA STELLA!"

UNA SCUOLA CHE FA VIVERE FORTI EMOZIONI
GRAZIE AL CONTENUTO DEL SAPERE, CHE APPARE
NON ESTRANEO ALLA VITA

AZIONI SULL'ASSETTO DEI NEUROTRASMETTITORI !!!!!!!!!!!

L'ADESIONE AI VALORI E' PROTETTIVA

IL SENSO DI APPARTENENZA

OBLATIVITA' e VOLONTARIATO

UN GENITORE CHE TRASMETTE ENTUSIASMO PER
I VALORI CON L'ESEMPIO

L'ACCETTAZIONE DEI LIMITI: LA PERCEZIONE DI
ESSERE AMATI NONOSTANTE I PROPRI DIFETTI

IL SENSO DI TRASCENDENZA

**AZIONI SULL'ASSETTO DEI
NEUROTRASMETTITORI !!!!!!!!!**