

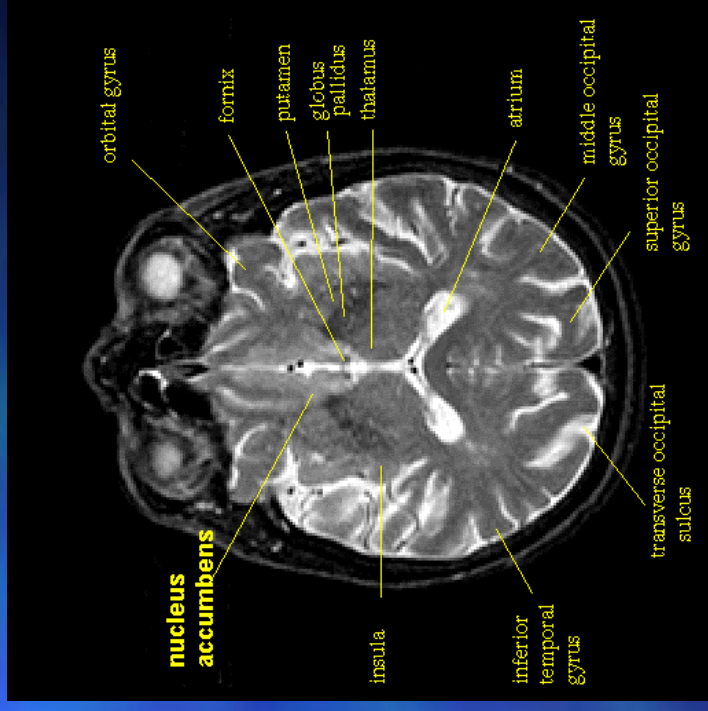
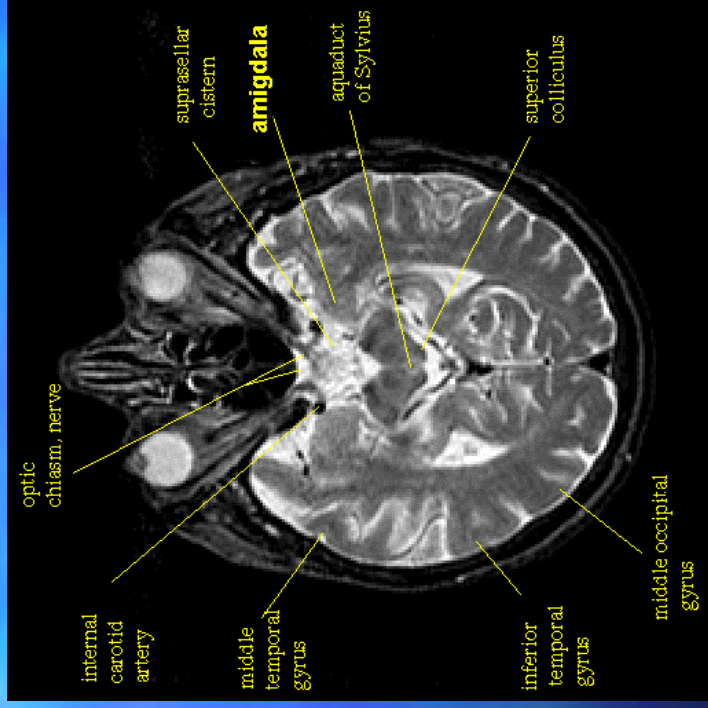
LA NEUROBIOLOGIA DELLE DROGHE

GLI ASPETTI NEUROENDOCRINI E COMPORTAMENTALI DEGLI AMFETAMINO-DERIVATI (ECSTASY)

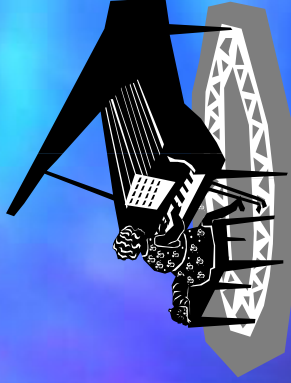
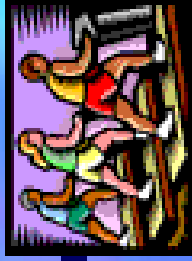
Dott. Gianandrea Borelli – Bussolengo (Vr) 4 novembre
2003

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 OPIOIDI, SEROTONINA, GABA, ACIDO GLUTAMMICO)



SECREZIONE DI DOPAMINA
DA PARTE
DELL'AMIGDALA ESTESA



GRATIFICAZIONE

ABITUAZIONE

AI RINFORZI NATURALI

(RIDUZIONE PROGRESSIVA
DELLA RISPOSTA
GRATIFICANTE)

SECREZIONE DI DOPAMINA DA
PARTE DELL'AMIGDALA ESTESA

GRATIFICAZIONE

•EROINA

•COCAINA

•ECSTASY

•LSD

•CANNABIS

•ALCOOL

•NICOTINA



MANCATA ABITUAZIONE

AGLI STIMOLI FARMACOLOGICI

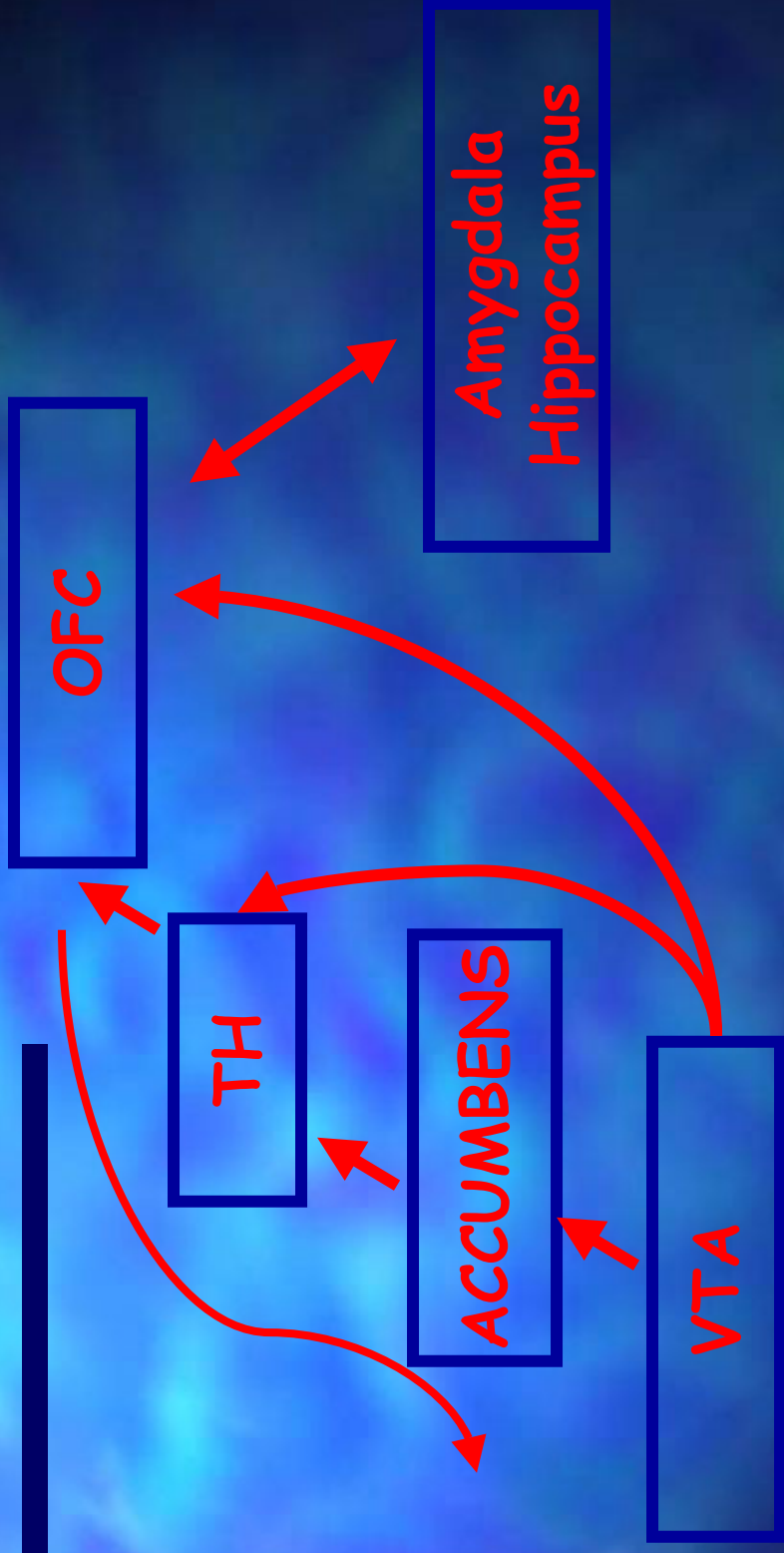
(MANCATA RIDUZIONE DELLA RISPOSTA
GRATIFICANTE)

•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

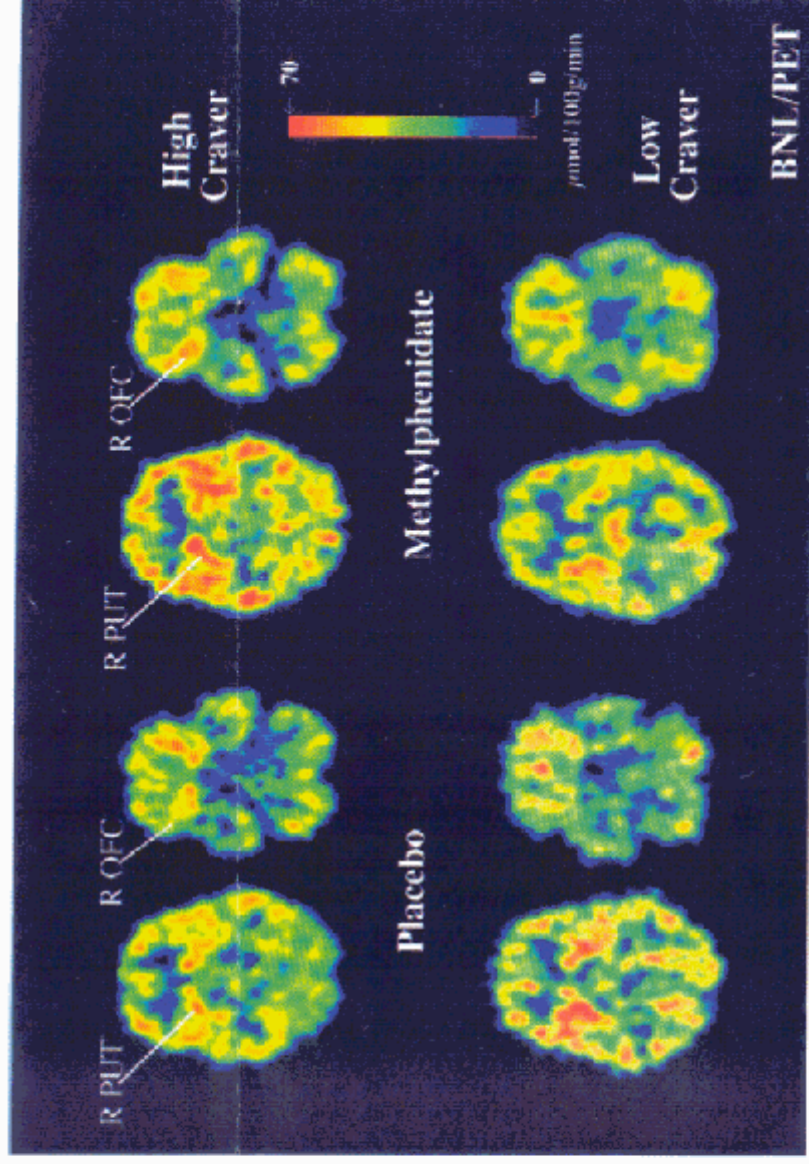


L'iperattivazione della corteccia orbito-frontale spiega il persistere del comportamento addittivo quando lo stimolo piacevole viene meno

Addiction, a Disease of Compulsion and Drive:

Involvement of the Orbitofrontal Cortex.

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



**NELL'ANIMALE DA ESPERIMENTO
ESPOSIZIONE ALL'ECSTASY**



**ALTERAZIONI NELLA FUNZIONE DEL
SISTEMA SEROTONINERGICO A
CARATTERE PERSISTENTE**

Esposizione cronica
all'ecstasy

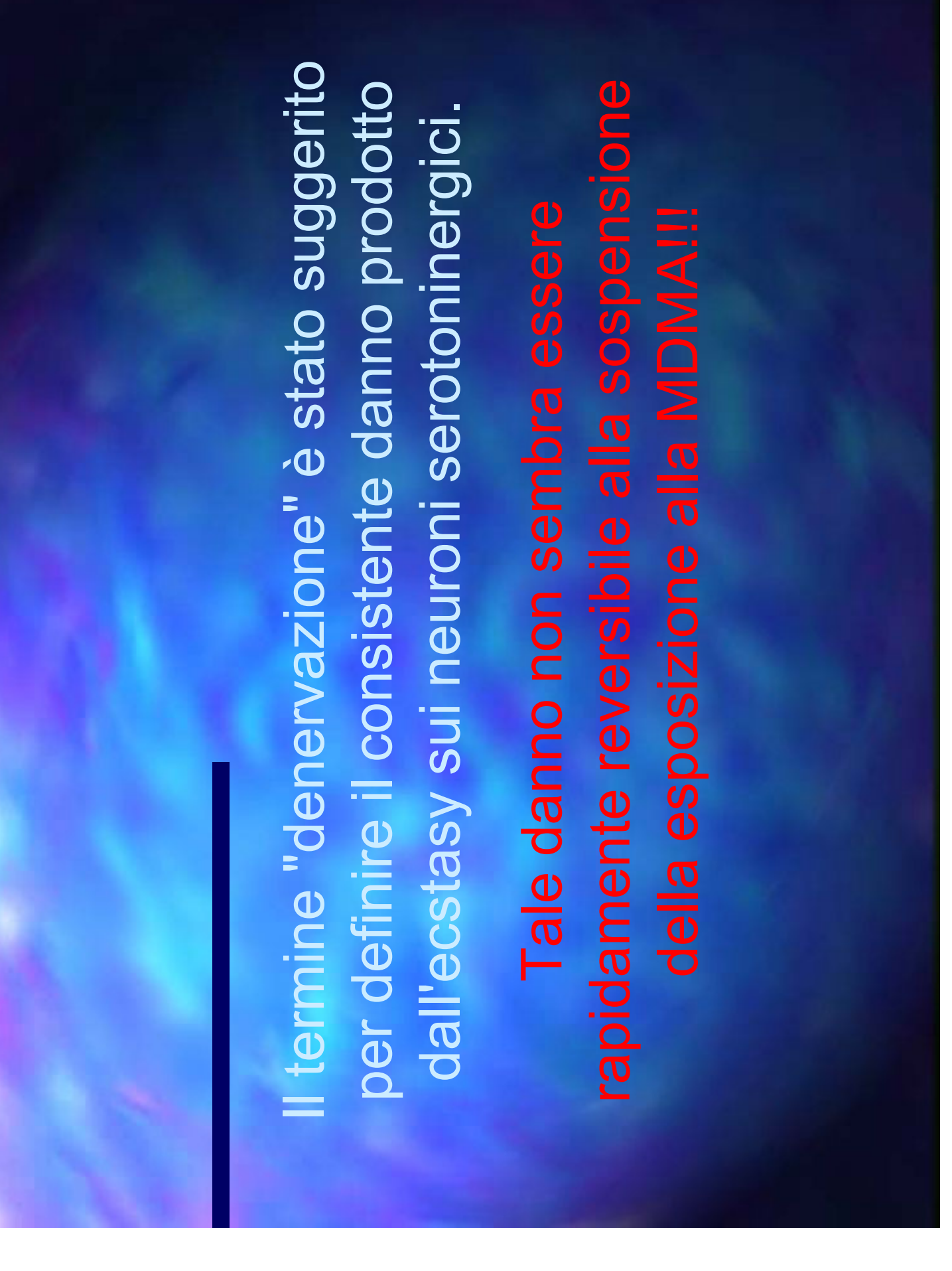
```
graph LR; A([Esposizione cronica all'ecstasy]) --> B([Alterazioni presinaptiche assoni serotoninergici]); A --> C([Possibile "deplezione" di serotonina]); A --> D([Blocco del reuptake della serotonina]); A --> E([Inibizione del transporter della serotonina]);
```

Alterazioni
presinaptiche
assoni
serotoninergici

Possibile
"deplezione"
di serotonina

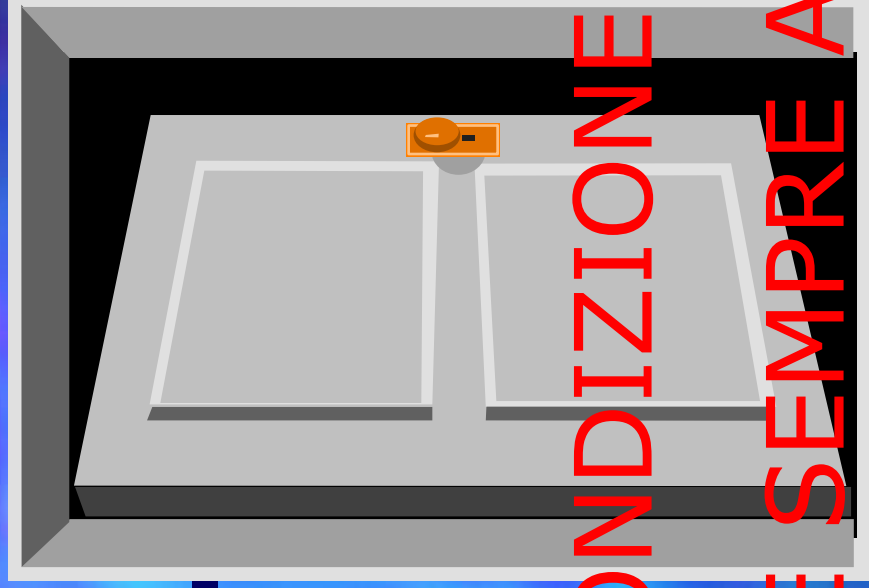
Blocco del
reuptake
della
serotonina

Inibizione del
transporter
della
serotonina



Il termine "denervazione" è stato suggerito per definire il consistente danno prodotto dall'ecstasy sui neuroni serotoninergici.

Tale danno non sembra essere rapidamente reversibile alla sospensione della esposizione alla MDMA!!!



CONDIZIONE DI
"PORTE SEMPRE APERTE"

PER LA SEROTONINA

Shankaran M, Gudelsky GA.

A neurotoxic regimen of MDMA suppresses behavioral, thermal and neurochemical responses to subsequent MDMA administration

Psychopharmacology, 1999

MDMA

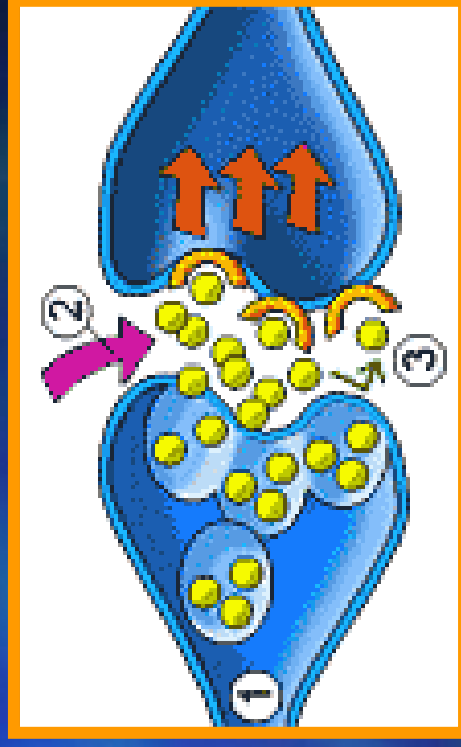
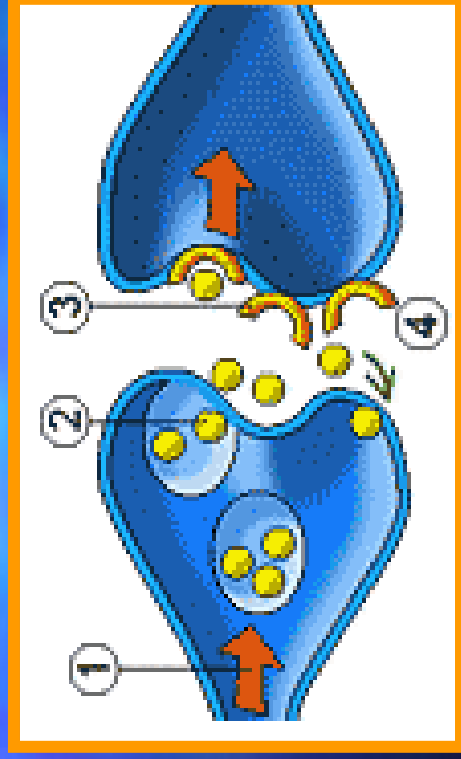


**DEPLEZIONE DI SEROTONINA NEL CERVELLO
DEL RATTO (NUCLEI DELLA BASE - STRIATO)**

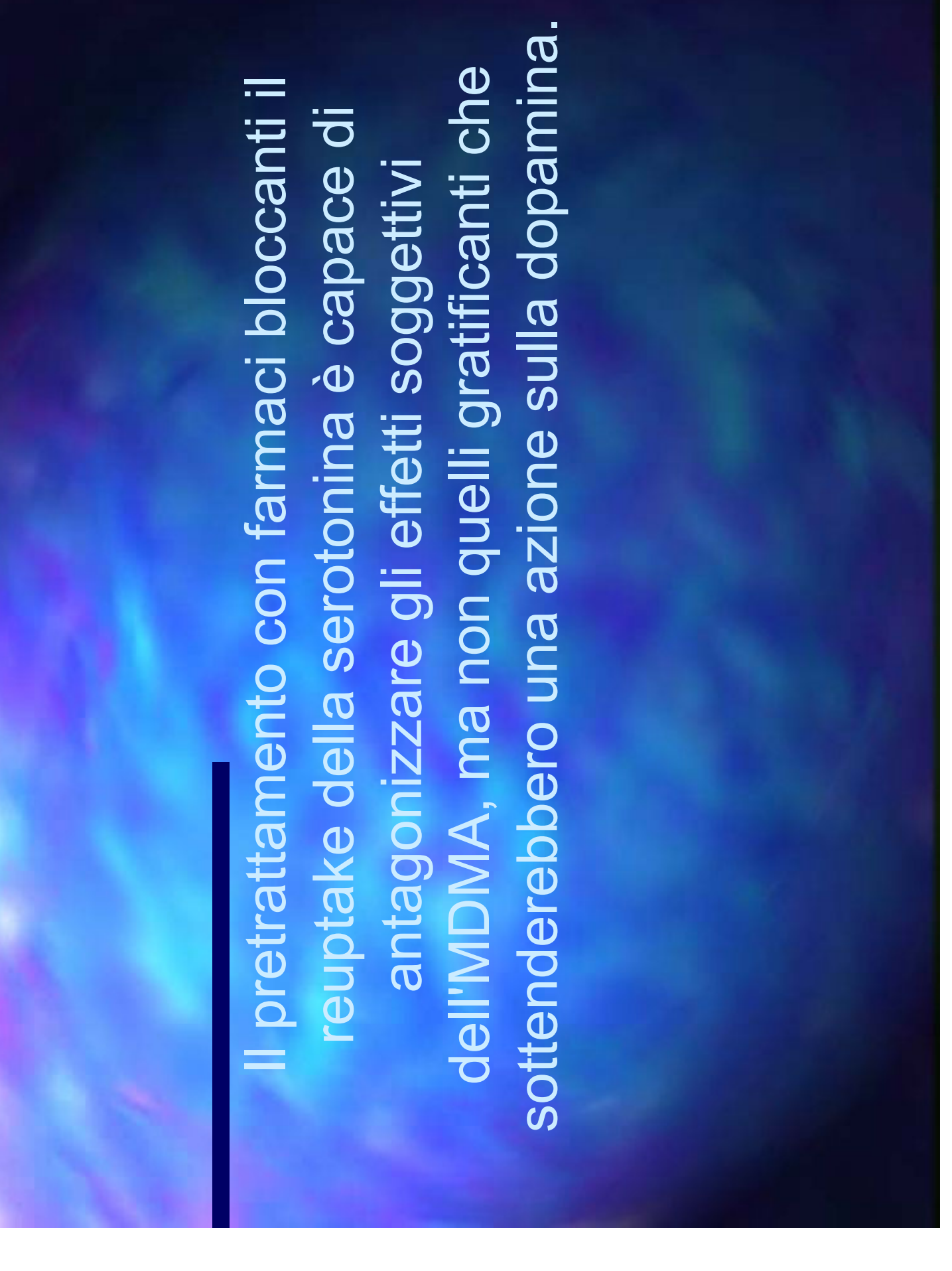
**DEFICIT SEROTONINERGICO NELLA
CORTECCIA FRONTALE, NELL'IPPOCAMPO E
NELLO STRIATO DEL TOPO "SOTTO ECSTASY"**

- L'MDMA sembra essere capace di incrementare il release di dopamina attraverso un meccanismo vescicolare;

- Secondo altri autori l'incremento di dopamina extracellulare sarebbe il frutto di un'alterazione del transporter della dopamina



L'MDMA sembra essere capace di indurre una place-preference condizionata, verosimilmente proprio in relazione alla sua azione dopaminergica, lasciando intuire che con l'ecstasy si possa instaurare un rapporto additivo.



Il pretrattamento con farmaci bloccanti il reuptake della serotonina è capace di antagonizzare gli effetti soggettivi dell'MDMA, ma non quelli gratificanti che sottenderebbero una azione sulla dopamina.

Effetti desiderati

- miglioramento del tono dell'umore
- percezione di intimità
- apertura ai rapporti interpersonali
- effetti energizzanti ed attivanti
- incremento dell'autopercezione
- stati alterati di coscienza
- cambiamento della percezione sensoriale

(Nadia Solowij,



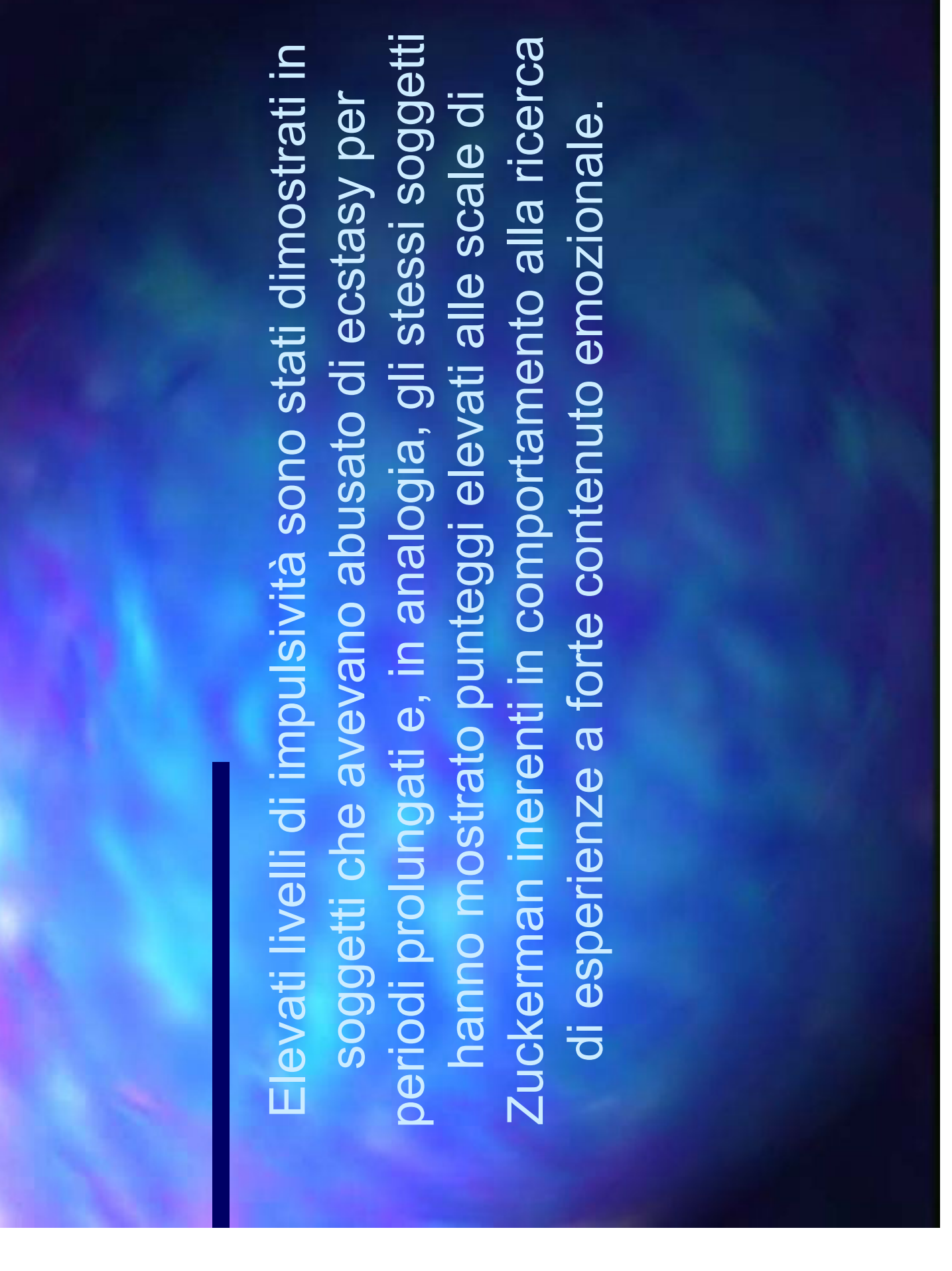
I disturbi del tono dell'umore, una condizione di irritabilità e di difficoltà psicologiche e relazionali emergono già dopo alcuni mesi di esposizione all'ecstasy



Nostri studi su un campione più omogeneo di consumatori di MDMA con una spiccata preference per l'ecstasy, e che erano stati esposti anche all'alcool e alla cannabis in modo episodico, mostravano una mancata risposta in prolattina e cortisolo all'agonista serotoninergico d-fenfluramina, supportando l'ipotesi, almeno in relazione a specifiche aree del cervello, di un impairment del sistema della serotonina nella fase precoce dopo la sospensione delle sostanze.

I consumatori di ecstasy erano più aggressivi dei soggetti di controllo, con incrementati punteggi al Buss Durkee Hostility Inventory, avevano un punteggio elevato di novelty seeking al Threedimensional Personality Questionnaire e presentavano una condizione di depressione misurabile sia clinicamente che con la scala di Hamilton.

A dodici mesi dalla sospensione di MDMA i tratti temperamentali continuavano a correlare con la risposta serotoninergica, come ci si poteva aspettare trattandosi di condizioni stabili e geneticamente determinate; al contrario la aggressività si era ridotta e non presentava più la correlazione osservata a tre settimane di astinenza con il quadro neuroendocrino; persistevano invece i disturbi del tono dell'umore.



Elevati livelli di impulsività sono stati dimostrati in
soggetti che avevano abusato di ecstasy per
periodi prolungati e, in analogia, gli stessi soggetti
hanno mostrato punteggi elevati alle scale di
Zuckerman inerenti in comportamento alla ricerca
di esperienze a forte contenuto emozionale.

Un nostro studio su un campione più allargato di consumatori, rispetto ai soggetti inclusi nel protocollo neuro-ormonale, rileva nuovamente elevati punteggi alla scala per la ricerca di novità (Cloninger TPQ) e difficoltà nell'adattamento sociale evidenziati con la scala di Eysenck.

Research report

Effects of (±) 3,4-methylene-dioxymethamphetamine (ecstasy) on dopamine system function in humans

Gilberto Serra^{a,*}, Amir Zaimovic^a, Gabriele Moi^a, Francesca Giusti^a,
Simona Giardini^a, Roberto Delgado^b, Gianni Laviole^c, Teodora Macchia^a,
Francesca Brambilla^a

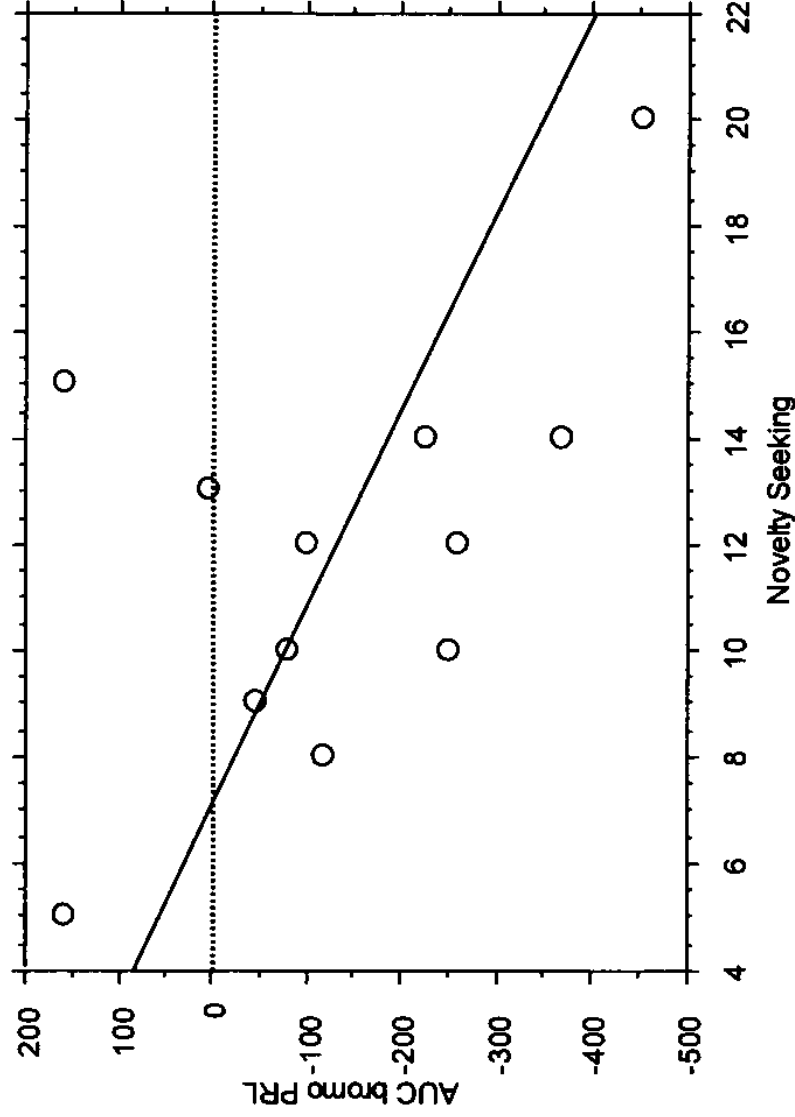


Fig.3

Research report

Effects of (±) 3,4-methylene-dioxymethamphetamine (ecstasy) on dopamine system function in humans

Gilberto Serra^{a,*}, Amir Zaimovic^a, Gabriele Moi^a, Francesca Giusti^a,
Simona Giardini^a, Roberto Delgado^b, Gianni Laviole^c, Teodora Macchia^a,
Francesca Brambilla^a

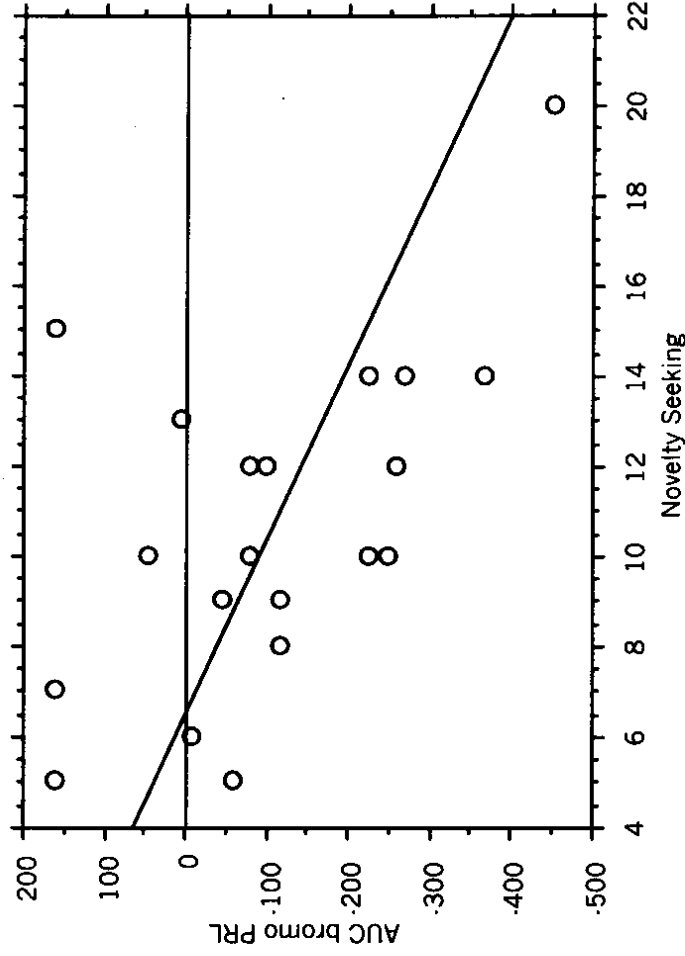
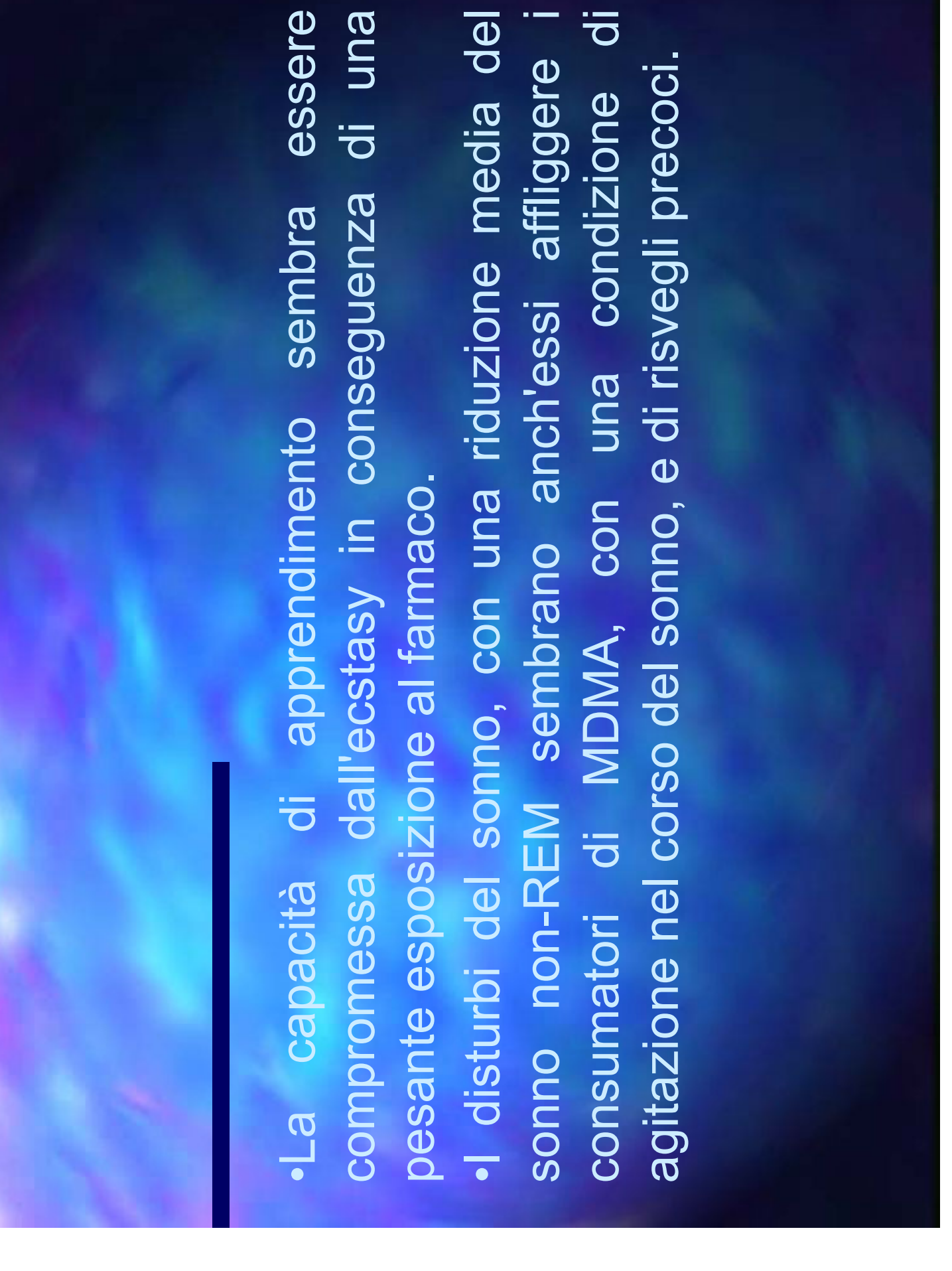
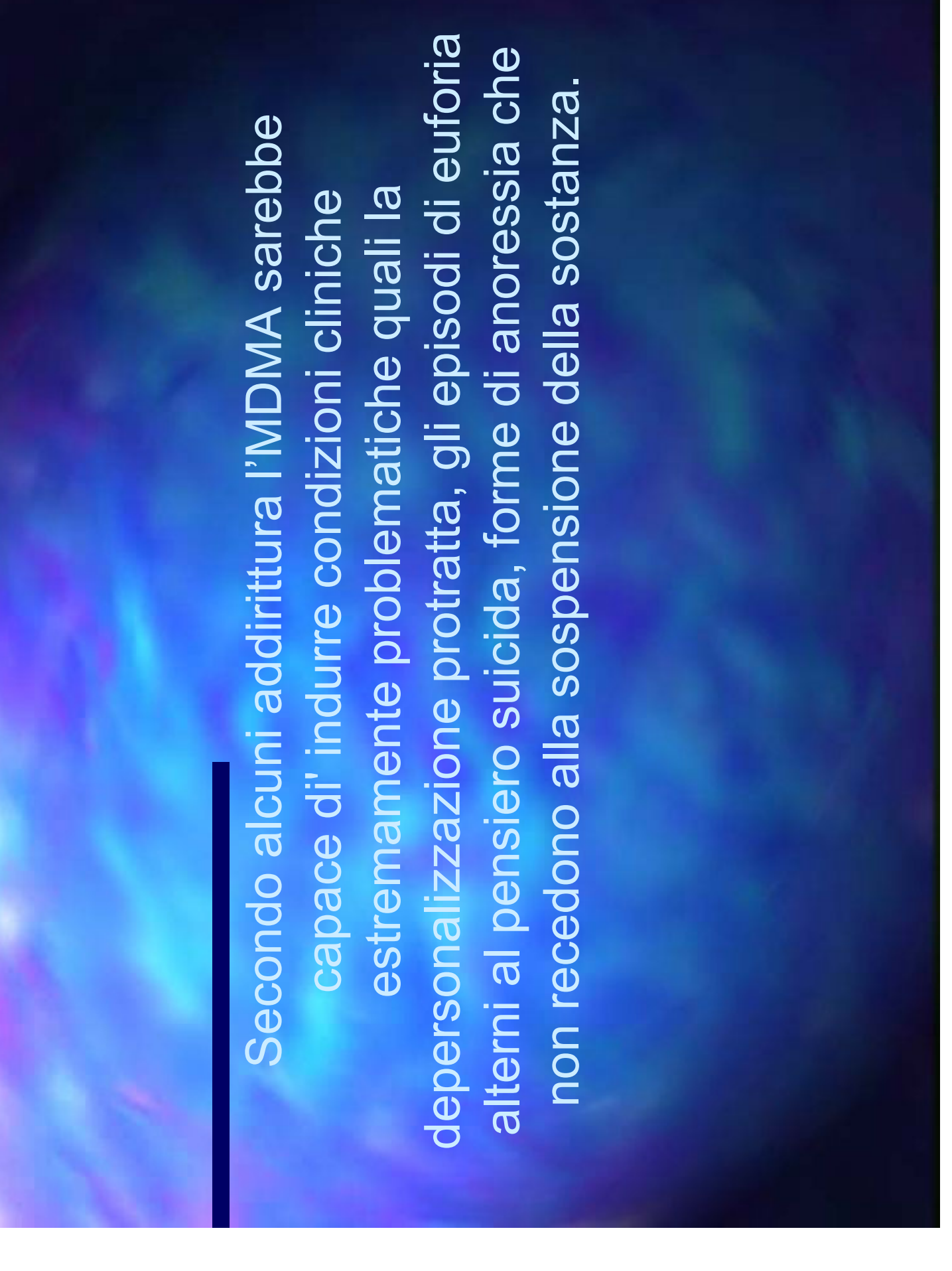


Fig. 3. Upper panel: correlation of Novelty Seeking TPQ scores with PRL AUCs during bromocriptine challenge in healthy subjects. Lower panel: correlation of Novelty Seeking TPQ scores with PRL AUCs during bromocriptine challenge in ecstasy users.

- Più elevati livelli di ostilità alla scala SCL-90 sono stati evidenziati da Parrott (2000) soltanto nei pazienti che avevano assunto dosi elevate di ecstasy.
- Difficoltà della progettualità, dell'attenzione e delle performance cognitive sono state descritte nei consumatori di ecstasy, insieme con un persistente deficit della memoria, anche in soggetti che avevano fatto dell'ecstasy solo un impiego ricreazionale.

- 
- La capacità di apprendimento sembra essere compromessa dall'ecstasy in conseguenza di una pesante esposizione al farmaco.
 - I disturbi del sonno, con una riduzione media del sonno non-REM sembrano anch'essi affliggere i consumatori di MDMA, con una condizione di agitazione nel corso del sonno, e di risvegli precoci.



Secondo alcuni addirittura l'MDMA sarebbe capace di' indurre condizioni cliniche estremamente problematiche quali la depersonalizzazione protratta, gli episodi di euforia alterni al pensiero suicida, forme di anoressia che non recedono alla sospensione della sostanza.

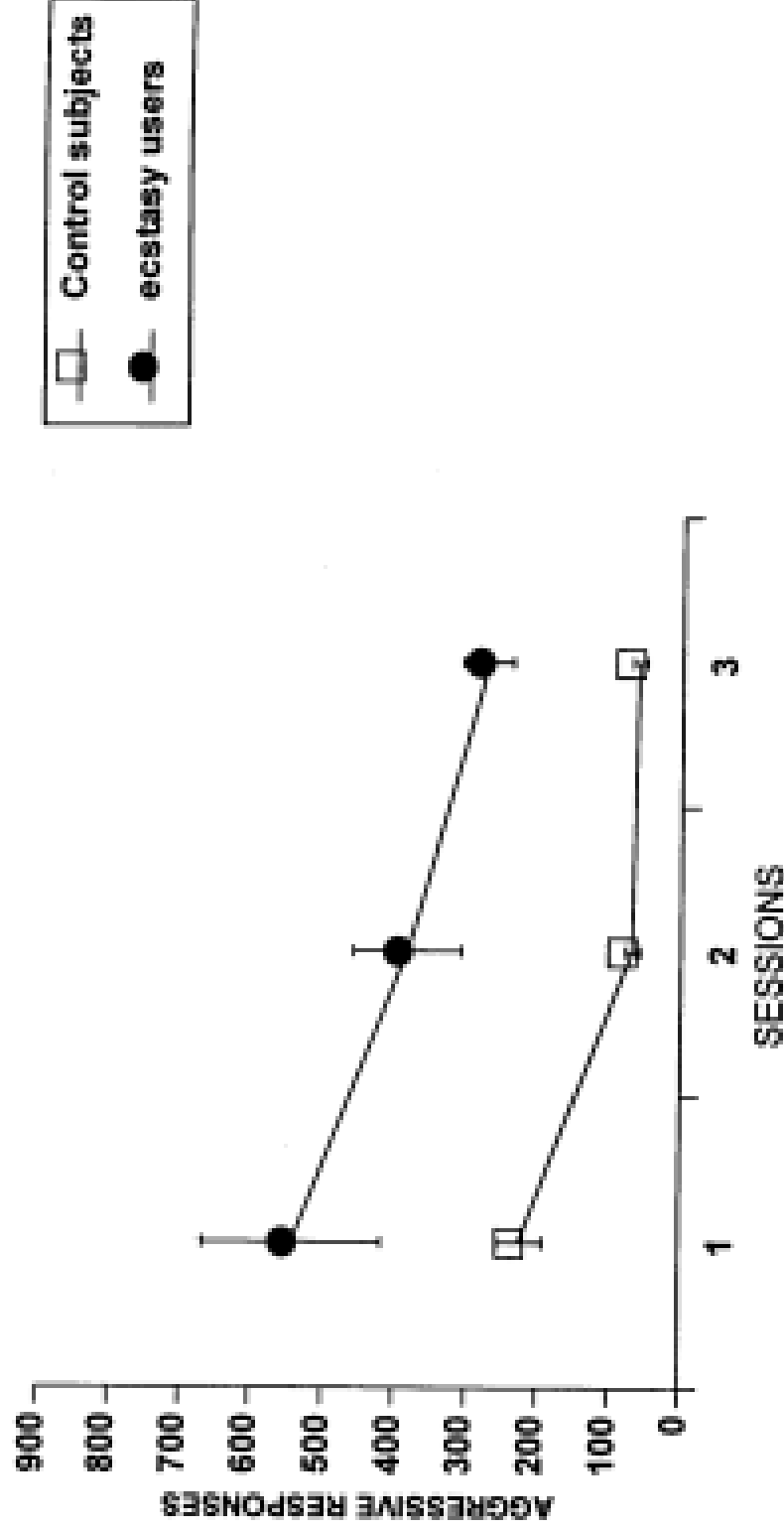
La relazione tra ecstasy e comportamento aggressivo è stata approfondita in uno studio preliminare in laboratorio umano, verificando l'aggressività sperimentalmente indotta in consumatori di MDMA astinenti da 3 settimane: gli ecstasy users sono più aggressivi dei controlli normali, e anche significativamente più aggressivi degli eroinomani, con accentuate risposte alle provocazioni indotte dal test, durante tutte e tre le sessioni dell'esperimento.

Experimentally induced aggressive behavior in subjects with 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("Ecstasy") use history

Psychobiological correlates

Gilberto Gerra^{a,*}, Amir Zaimovic^a, Roberta Ampollini^a, Francesca Giusti^a,
Roberto Delisignore^b, Maria Augusta Raggi^c, Gianni Laviole^d,
Teodora Macchia^d, Francesca Brambilla^a

Figure 2



Experimentally induced aggressive behavior in subjects with 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("Ecstasy") use history

Psychobiological correlates

Gilberto Gerra^{a,*}, Amir Zaimovic^a, Roberta Ampollini^b, Francesca Giusti^b,
Roberto Delsignore^b, Maria Augusta Raggi^c, Gianni Laviole^d,
Teodora Macchia^d, Francesca Bruni^e

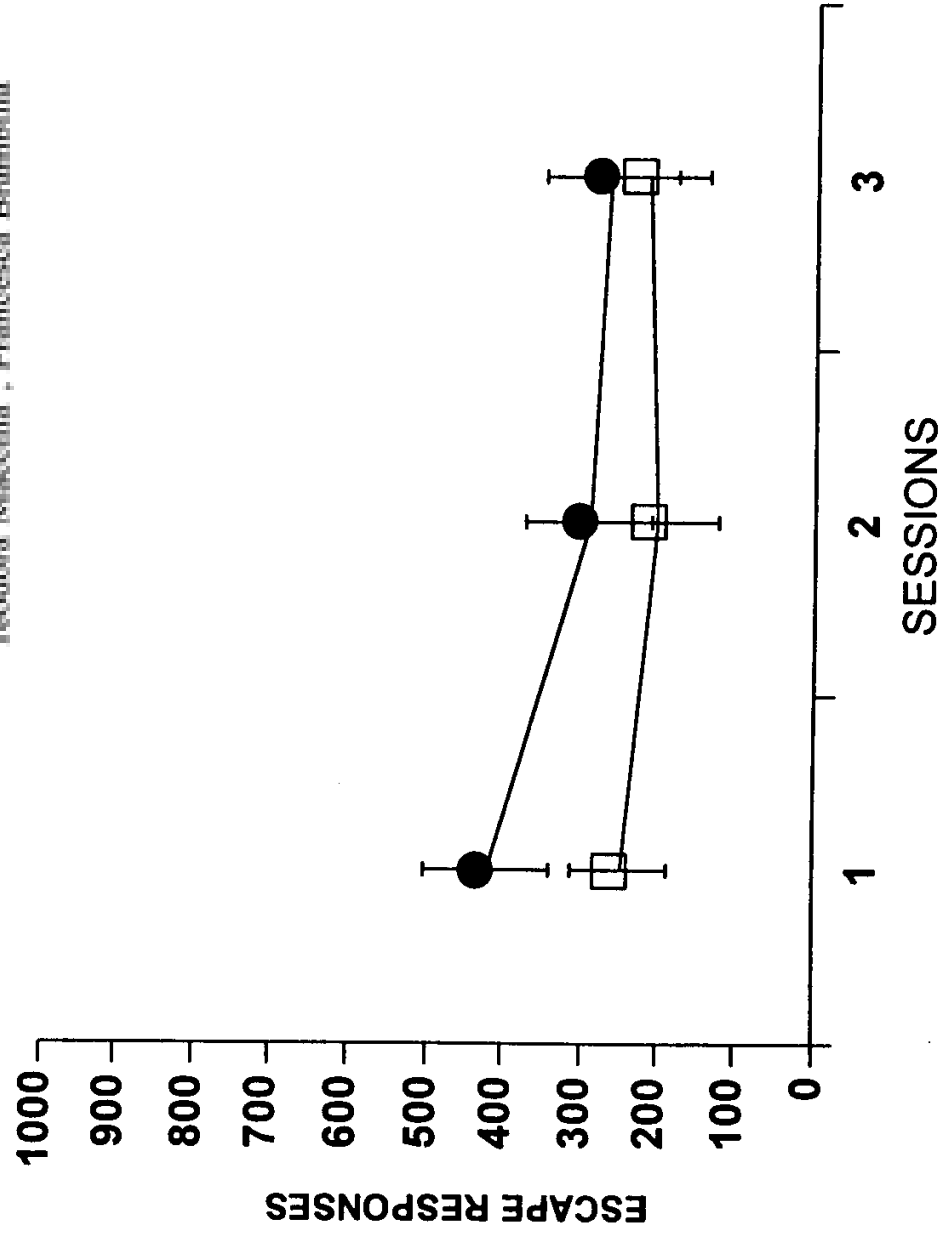


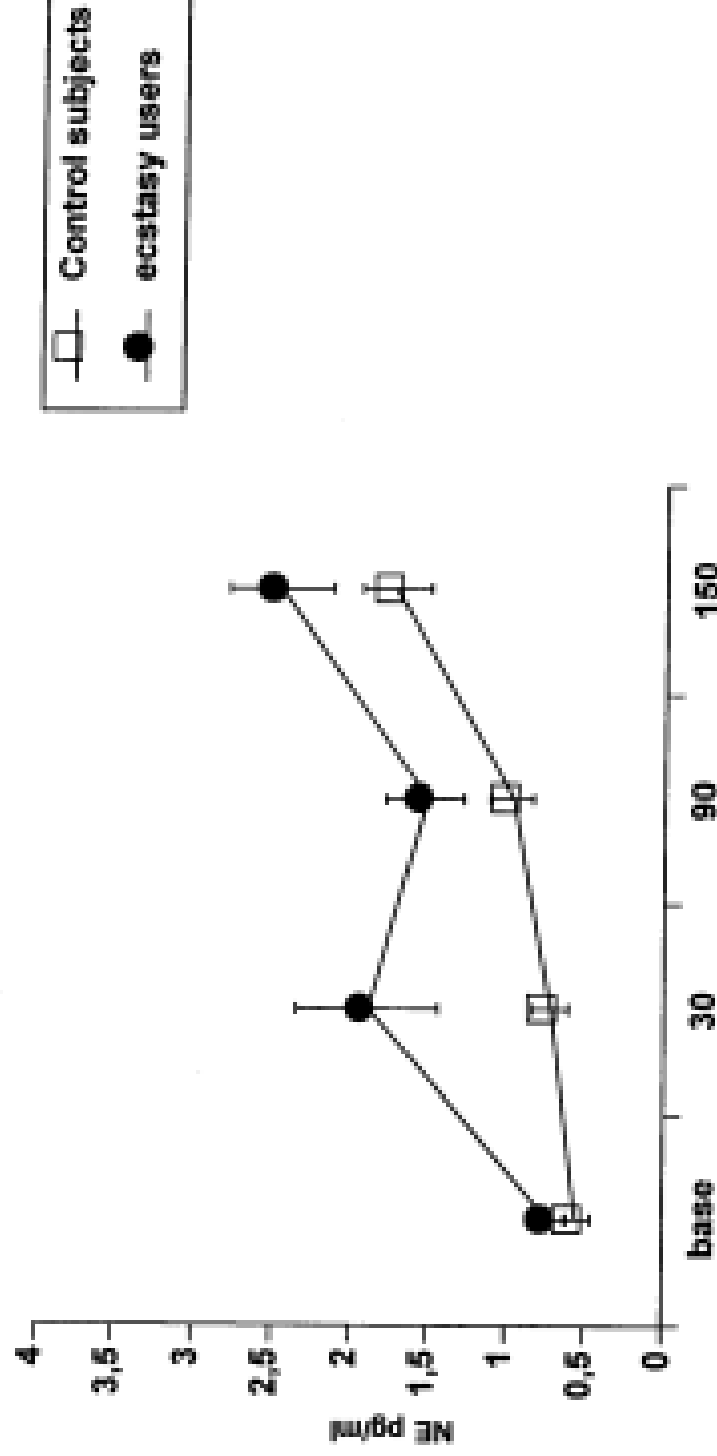
Figure 3

Experimentally induced aggressive behavior in subjects with 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("Ecstasy") use history

Psychobiological correlates

Gilberto Gerra^{a,*}, Amir Zaimovic^a, Roberta Ampollini^a, Francesca Giusti^a,
Roberto Delsignore^b, Maria Augusta Raggi^c, Gianni Lavioola^d,
Teodora Macchia^d, Francesca Brumbilla^e

Figure 4



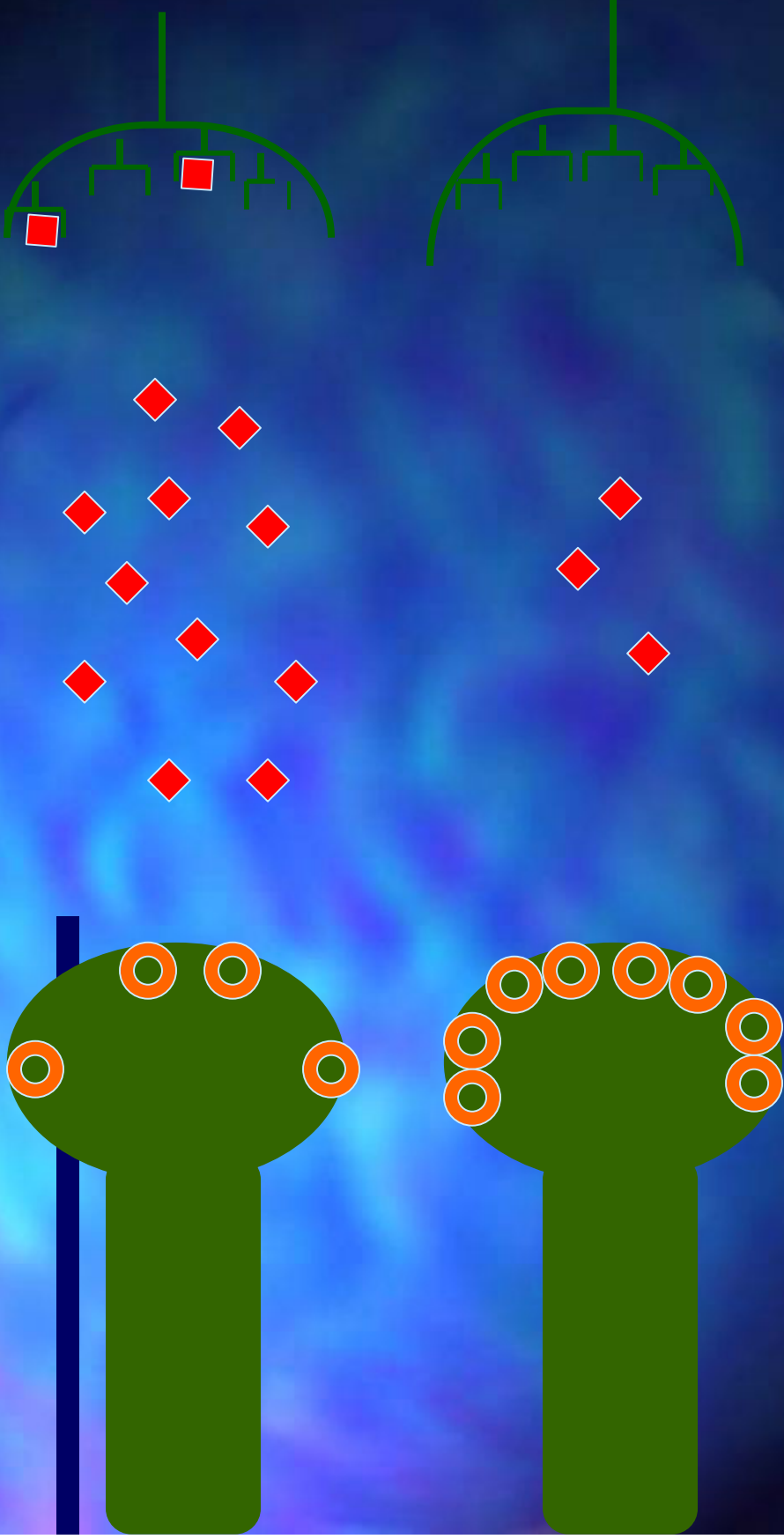
Da più parti è stato ipotizzato che l'ecstasy possa assumere il ruolo di una gate-way drug, proprio per il basso costo, la diffusione nel mondo degli adolescenti senza stigmatizzazioni, la capacità di indurre disturbi, anche quando utilizzata a livello ricreazionale, favorendo, in individui caratterizzati dalla vulnerabilità psico-biologica, l'impiego di altre sostanze per medicare le difficoltà fatte emergere dall'ecstasy.

Occorre da ultimo sottolineare che l'abbinamento con la musica techno, o comunque con musica molto ritmata, sembra essere l'ambito elettivo in cui i consumatori fruiscono degli effetti dell'ecstasy

Questa associazione può indurre un sinergismo fondato su elementi biochimici, essendo stati dimostrati gli effetti neuroendocrini, e in particolare sulle catecolamine, della musica techno.



IPER-DENSITA' DEL DOPAMINE TRANSPORTER: scarsa DA intrasinalptica



CHILDREN and ADOLESCENTS



USUALLY
INTERESTING
ACTIVITIES
PROVIDE FEWER
REWARDS

UNDERFED
REWARD CIRCUITRY



Tab. 3

Correlation (r) between temperamental scales, hormonal and emotional changes induced by music

	von Zersen	Now- lis	Δ GH	Δ PRL	Δ ACTH	Δ β - EP	Δ NE	Δ EPI	Δ CORT
Techno:									
NS	-0.459	-0.477	-0.110	0.053	-0.093	-0.312	-0.504	-0.122	-0.115
HA	0.632	0.548	0.147	-0.016	0.086	0.316	0.521	0.132	0.078
RD	0.019	0.027	0.045	-0.087	-0.037	0.052	0.038	0.061	0.019
Classical:									
NS	0.002	0.050	-0.035	0.005	-0.038	-0.032	0.009	-0.041	-0.026
HA	-0.074	-0.004	0.043	0.006	0.055	0.097	0.034	-0.003	0.034
RD	0.085	-0.054	0.098	-0.006	0.112	0.101	-0.040	0.087	0.051

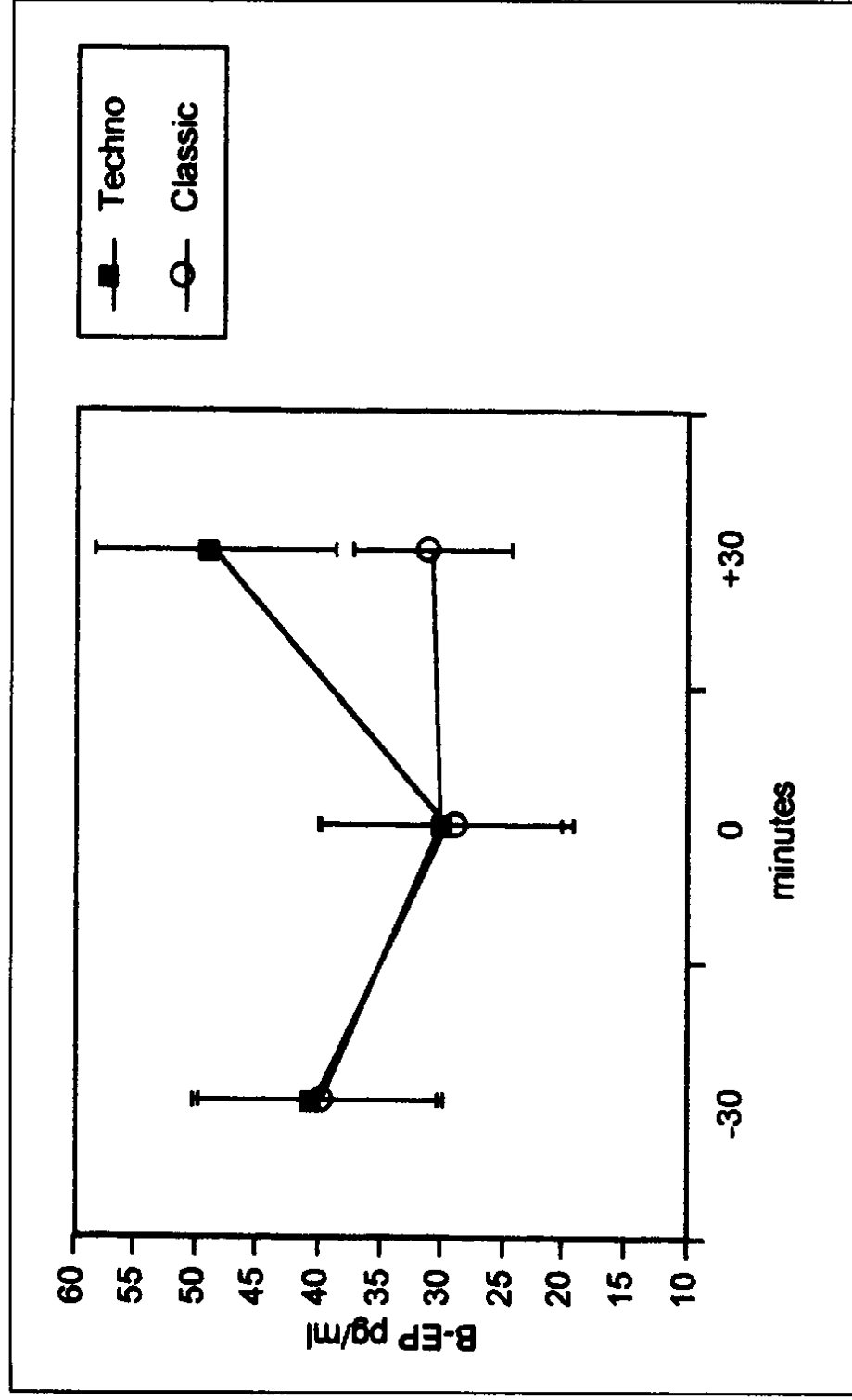


Fig. 1. β -EP (mean \pm SEM) responses to classic and techno music in healthy volunteers (significant difference between the two trials at 30 min.: $p < 0.05$).

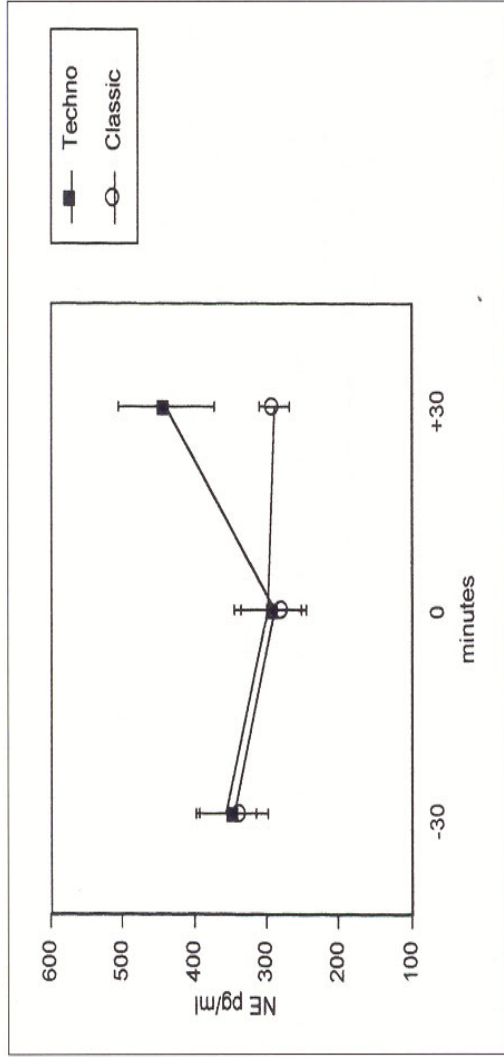


Fig. 2. NE (mean \pm SEM) responses to classic and techno music in healthy volunteers (significant difference between the two trials at 30 min.: $p < 0.01$).

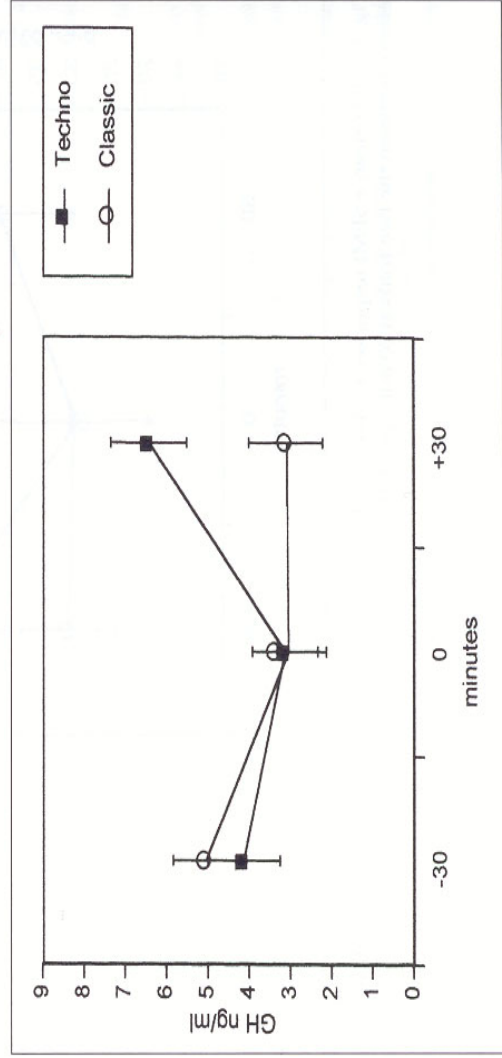


Fig. 3. GH (mean \pm SEM) responses to classic and techno music in healthy volunteers (significant difference between the two trials at 30 min.: $p < 0.05$).

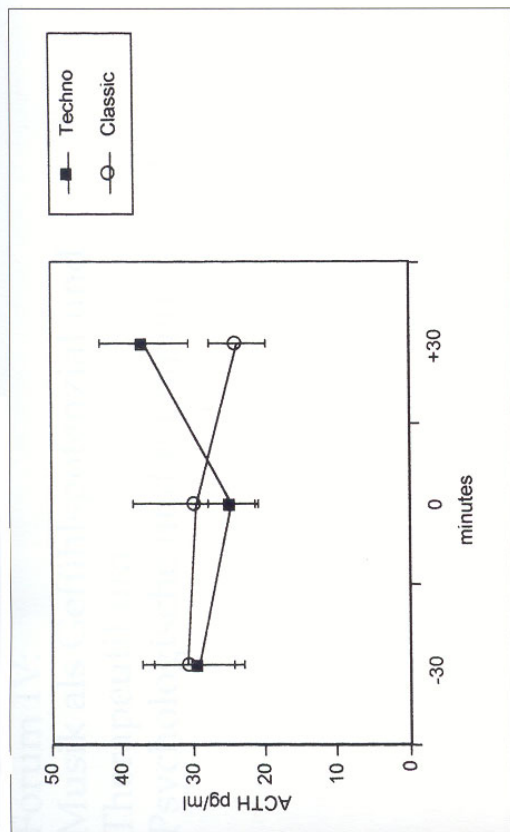


Fig. 4. ACTH (mean \pm SEM) responses to classic and techno music in healthy volunteers (significant difference between the two trials at 30 min.: $p < 0.05$).

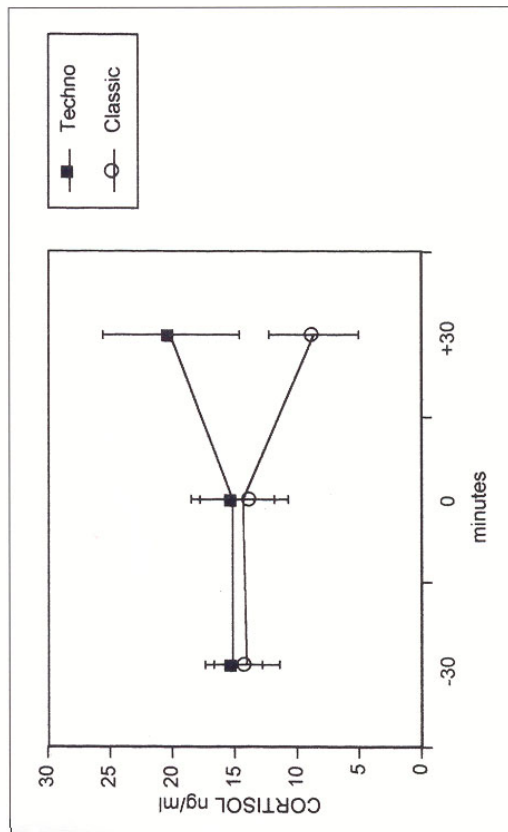


Fig. 5. CORTISOL (mean \pm SEM) responses to classic and techno music in healthy volunteers (significant difference between the two trials at 30 min.: $p < 0.05$).



Ketamine bottle

Photo by Erowid, © 2000 Erowid.org

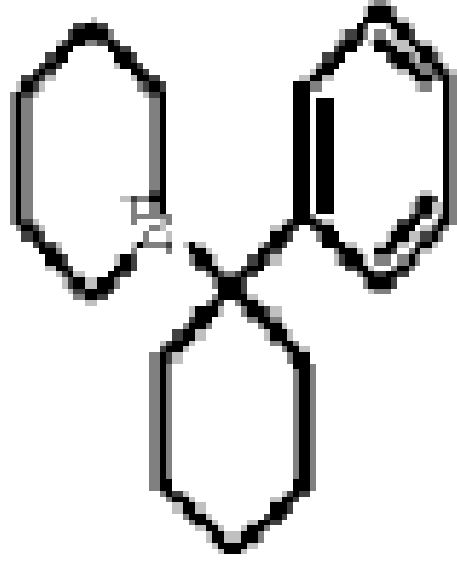


Ketamine HCl

photo copyright Erowid



PCP E KETAMINA



phencyclidine



ketamine

KETAMINA: TANTI NOMI MA...

- 1966: L'AZIENDA FARMACEUTICA PARKE-DAVIS USA LA KETAMINA COME ANESTETICO NEGLI ANIMALI

TERMINOLOGIA DI USO PIU' COMUNE

NOMI "DA STRADA"

- "MEAN GREEN"
- "ROCK MESC"
- "ROCK MESCALINE"



• KETALAR

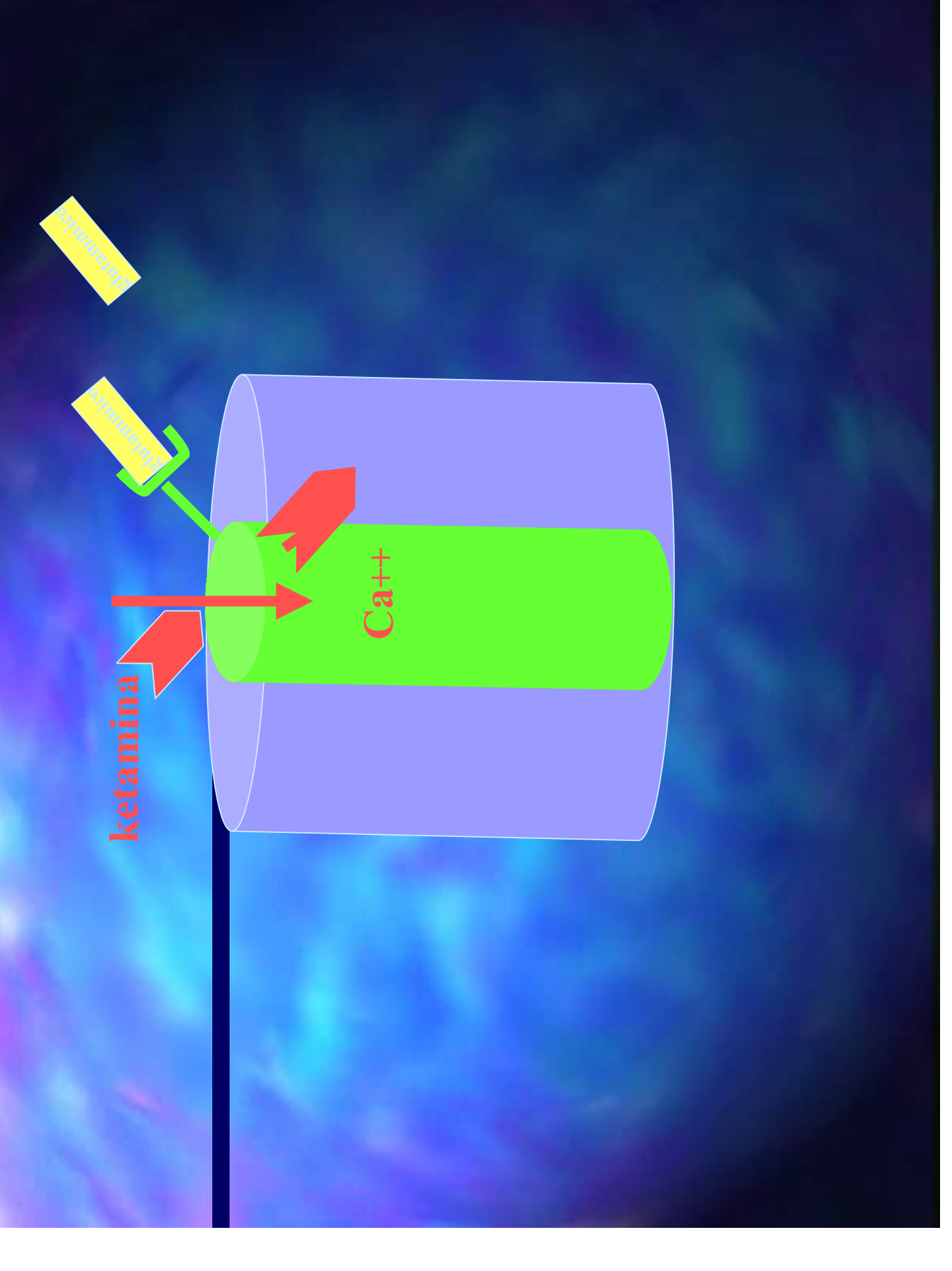
IN CAMPO VETERINARIO

ketamina

ketamina

ketamina

Ca⁺⁺



KETAMINA

AZIONE
DIRETTA

INIBIZIONE DEL
RECETTORE NMDA

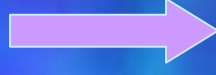
• TRASMISSIONE
COLINERGICA,
MUSCARINICA,
NICOTINICA

• INTERAZIONE CON
I RECETTORI
SEROTONINERGICI

• INTERAZIONE CON
I CANALI Ca^{++} IONICI
L-TYPE

KETAMINA E PCP COME ANESTETICI
DISSOCIATIVI

PATOFISIOLOGIA DELLA SCHIZOFRENIA



IPOFUNZIONE DI UNA "SOTTOPOPOLAZIONE"
DI NMDA RECETTORI?

(Tsai and Coyle, 2002)

RIDUZIONE DELLA FUNZIONE
DEGLI NMDA RECETTORI
IN RISPOSTA AL GLUTAMMATO



STRATEGIA
NEUROPROTETTIVA?



EFFETTI COMPORTAMENTALI ED EFFETTI ATTESI

- FENOMENI DI NATURA DISSOCIATIVA (DROGA PSICHEDELICA)
- DROGA "MISTICA"
- ESPERIENZE SIMILI ALLA TRANCE
- ABBANDONO DEL PROPRIO CORPO
- PERCORSO VERSO UN TUNNEL DI LUCE
- ESPERIENZE SIMILI ALLA MORTE
- "NUOVA NASCITA", "GALLEGGIAMENTO NELL'ETERNITA'"



(Bowdel et al., 1998; Greyson and Flynn, 1984; Bailey, 1996; Ring, 1980; Collier, 1972; Crysell, 1998; Grof, 1988; Carroll, 1998)

QUADRO DISSOCIATIVO DELLA KETAMINA

- DOLORE
- ANGOSCIA
- DISTRESS
INTERNO

VENGONO
ATTRIBUITI
AD ALTRI

PERCEZIONE DI SE' DIVERSA
E DISSOCIATA

KETAMINA:

EFFETTI INDESIDERATI E COMPLICANZE ACUTE

- ANSIA, ATTACCHI DI PANICO
- FLASHBACKS
- SINTOMI SIMILI AL PTSD
- CAMBIAMENTI PERCETTIVI PERSISTENTI
- MANIA, DEPRESSIONE E TENDENZA AL SUICIDIO
- INSONNIA, INCUBI, TERRORI NOTTURNI
- SENSAZIONE SPIACEVOLE DI IRREALTA'
- PARANOIA E ALTRI FALSI CONVINCIMENTI (ALLUCINAZIONI GRANDIOSE, AGGRESSIONI E "EMERGENZE SPIRITUALI")

(Grof, 1988)

KETAMINA: EFFETTI FISIOLOGICI

A DOSI "PSICHEDELICHE"

(SUB-ANESTETICHE):

- AUMENTA IL BATTITO CARDIACO
- AUMENTA LA FREQUENZA DEL RESPIRO



KETAMINA:

TOLLERANZA, DIPENDENZA ED ASTINENZA

LA KETAMINA SEMBRA INDURRE UN
APPENDIMENTO CONDIZIONATO, CON LA
TENDENZA A REITERARE L'ASSUNZIONE

(Ginger et al., 2002; Beardsley and Blaster, 1987;
Ghonheim et al., 1985)

LA DIPENDENZA DALLA KETAMINA È SIMILE A
QUELLA PER LA COCAINA, CON CRAVING ED
ELEVATA TOLLERANZA

(Jensen et al., 2001; Morita et al., 1995)

KETAMINA ED EFFETTI A LUNGO TERMINE

- ALLUCINAZIONI PERSISTENTI
- STEREOTIPIE
- COMPORTAMENTI INVOLONTARI
- FRAMMENTAZIONE DELLA PERSONALITA'

(Grof and Grof, 1986)

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

Blum et al., 1995

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

“Reward Deficiency Syndrome”



Shopping Compulsivo

E' un disturbo caratterizzato dall'impulso irrefrenabile e immediato all'acquisto, da una tensione crescente alleviata solo comprando. Ogni stato emotivo negativo viene invertito nella spinta incontrollabile ed irrefrenabile ad effettuare un acquisto nonostante la compromissione delle sfere finanziaria, relazionale, lavorativa e psicologica.

Il Compulsive Buying può rappresentare una variazione del Disturbo Ossessivo Compulsivo (DOC). Prima di spiegare la relazione tra il disturbo ossessivo compulsivo e la dipendenza da shopping è d'obbligo chiarire il concetto di "compulsione".

La **compulsione** è un comportamento ripetitivo (lavarsi continuamente le mani, riordinare o controllare) o un'azione mentale (ad esempio contare, ripetere mentalmente delle parole), una coercizione psichica, un atto che non si può fare a meno di compiere, il cui obiettivo è la riduzione dell'ansia o il disagio e non quello di fornire una gratificazione.

I soggetti affetti da questa patologia sostengono di essere "assaliti dall'urgenza di comprare, come in preda ad un'ossessione che li costringe a mettere in atto il comportamento".

- Molti di loro descrivono questo impulso irrefrenabile come **intrusivo** (Christenson et al., 1994).

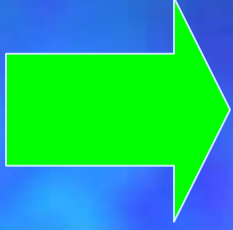
- Inoltre, secondo McElroy e coll. (1994), tale disturbo presenta caratteristiche sia di tipo **egosintonico**, poiché genera sollievo e piacere dopo l'acquisto, sia di tipo **egodistonico**, in quanto crea stress, conseguenze negative e sentimenti di colpa

Sex Addiction

Lo sviluppo di questa malattia è simile a quello di altre dipendenze:

- aumenta lo stimolo.
- molta energia viene utilizzata per la ricerca di eventi sessuali.
- sviluppo della tolleranza.
- sintomi di astinenza (psichica).

TUTTO RUOTA ATTORNO ALLA SESSUALITA'



- La malattia si manifesta con fantasie erotiche che aumentano.
- Il comportamento è incontrollabile nonostante le conseguenze negative in famiglia, nel lavoro, nel campo sociale o problemi legate alla malattia a trasmissione sessuale

IMPORTANZA DI UN ANAMNESI ACCURATA:

Molto frequentemente la sex-addiction è correlata ad abuso di alcool e di farmaci.

- Il sesso patologico è spesso coperto dalla vergogna e per questo il paziente non ne vuole parlare o lo nasconde.

Internet Addiction Disorder

E' ormai assodato che l'uso eccessivo di Internet porta progressivamente delle difficoltà soprattutto nell'area relazionale dell'individuo, il quale viene assorbito dalla sua esperienza virtuale, rimanendo "agganciato" alla Rete (Jamison, 2000).

Un'analisi delle più recenti pubblicazioni internazionali su questo argomento sta evidenziando da varie parti del mondo come l'inadeguato utilizzo della Rete possa indurre in una situazione di dipendenza psicologica con conseguenti danni psichici e funzionali per il soggetto

I.A.D. (Internet Addiction Disorder)

indica la sigla psichiatrica con cui si definisce tale patologia; l'Internet Addiction Disorder si manifesta sotto forma di sintomi astinenziali e di tolleranza

Nel 1995 IVAN GOLDBERG, osservando questa nuova realtà, propone ironicamente di introdurre nel DSM una nuova sindrome: l'Internet Addiction Disorder, indicando i criteri diagnostici utili al riconoscimento di tale disturbo.

Questo gesto ironico e provocatorio ha avuto un sorprendente impatto in ambito clinico, tanto che molti psichiatri e psicologi hanno iniziato a pensare che Goldberg potesse avere ragione, che veramente fosse possibile sviluppare una dipendenza nei confronti della rete così come per la droga o l'alcol.

Criteria diagnostici per l'Internet Addiction Disorder
(Goldberg, 1995)

**UN USO MALADATTIVO DI INTERNET,
CHE CONDUCE A MENOMAZIONE O
DISAGIO CLINICAMENTE SIGNIFICATIVI
COME MANIFESTATO DA TRE (O PIÙ)
DEI SEGUENTI, CHE RICORRONO IN
QUALUNQUE MOMENTO DELLO STESSO
PERIODO DI 12 MESI:**



1. Bisogno di trascorrere un tempo sempre maggiore in rete per ottenere soddisfazione.
2. Marcata riduzione di interesse per altre attività che non siano Internet.
3. Sviluppo, dopo la sospensione o diminuzione dell'uso della rete, di agitazione psicomotoria, ansia, depressione, pensieri ossessivi su cosa accade on-line, classici sintomi astinenziali.
4. Necessità di accedere alla rete sempre più frequentemente o per periodi più prolungati rispetto all'intenzione iniziale.
5. Impossibilità di interrompere o tenere sotto controllo l'uso di Internet.
6. Dispendio di grande quantità di tempo in attività correlate alla rete.
7. Continuare a utilizzare Internet nonostante la consapevolezza di problemi fisici, sociali, lavorativi o psicologici recati dalla rete.

Le numerose attività che si possono svolgere on-line fanno sì che l'Internet Addiction Disorder non sia una categoria omogenea di disturbi, ma si manifesti sotto varie forme:

- 1. Cybersexual Addiction**
- 2. Cyber-Relational Addiction**
- 3. Net Compulsions**
- 4. Information Overload**
- 5. Computer Addiction**

L'elemento fondamentale che emerge dalla ricerca è comunque che, mentre i normali utenti non riportano interferenze nella vita quotidiana e vedono Internet come una risorsa, i soggetti dipendenti subiscono da moderati a gravi problemi, a causa dell'abuso della Rete (Young, 1996).

Tali problemi sono di varia natura e si manifestano in diversi ambiti della sfera personale:

- **nell'ambito relazionale e familiare**
- **nell'ambito lavorativo e scolastico**
- **nell'ambito della salute**
- **dal punto di vista finanziario**

PER CONCLUDERE.....

Griffiths (1997) sostiene che le dipendenze da prodotti tecnologici, tra cui Internet, condividono con le dipendenze da sostanze alcune caratteristiche essenziali:

- DOMINANZA (SALIENCE)
- ALTERAZIONI DEL TONO DELL'UMORE
- TOLLERANZA
- SINTOMI D'ASTINENZA
- CONFLITTO
- RICADUTA