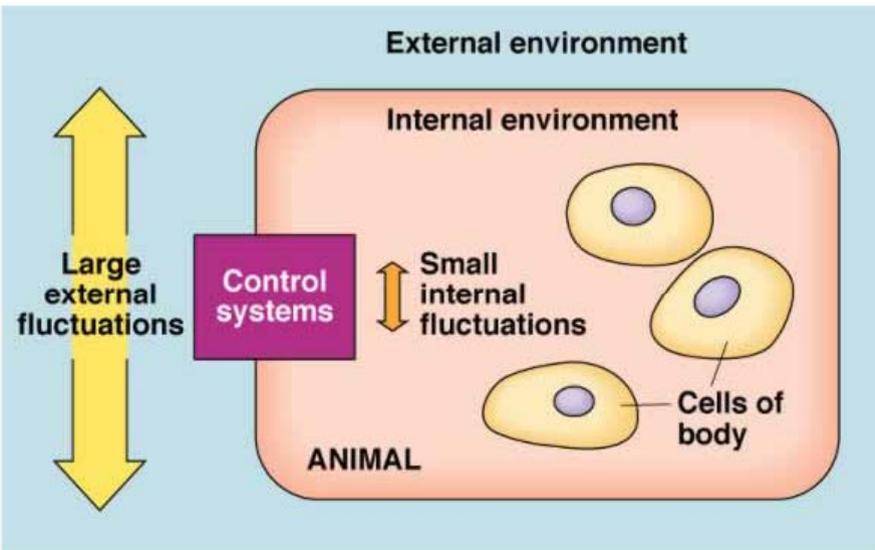
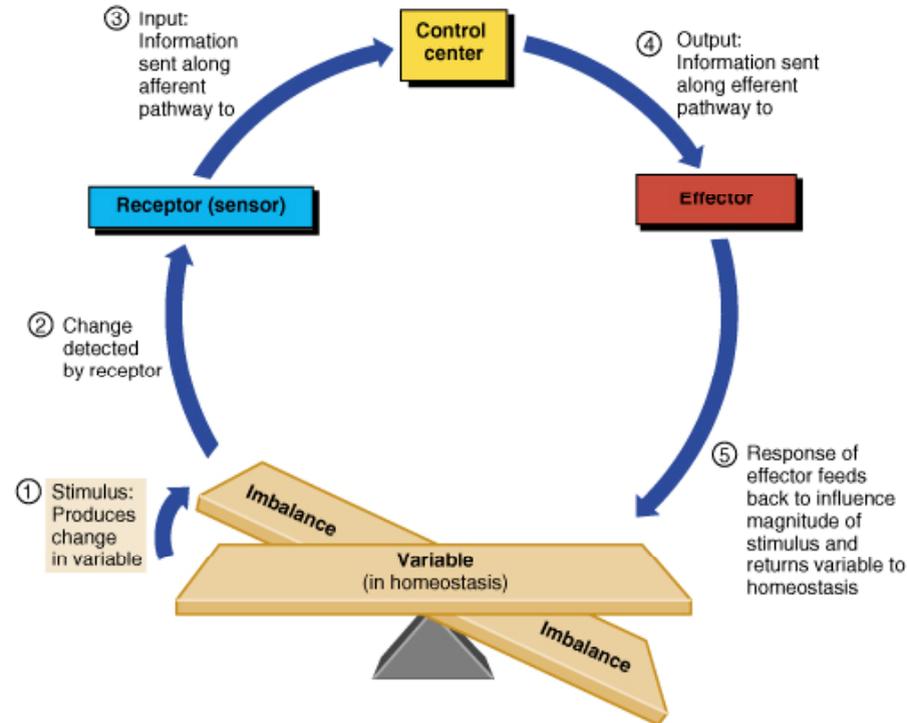


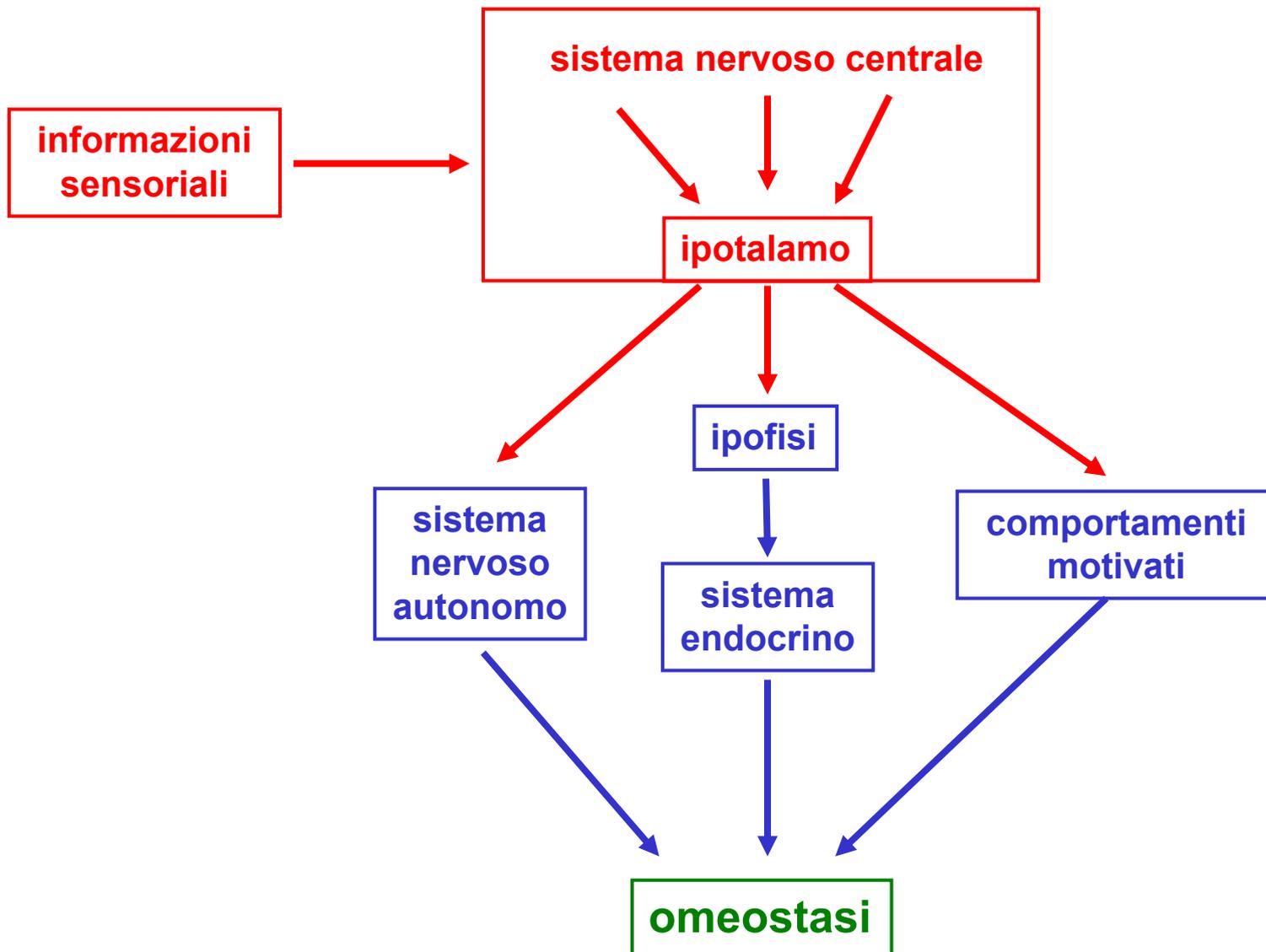
Omeostasi del mezzo interno



©Addison Wesley Longman, Inc.

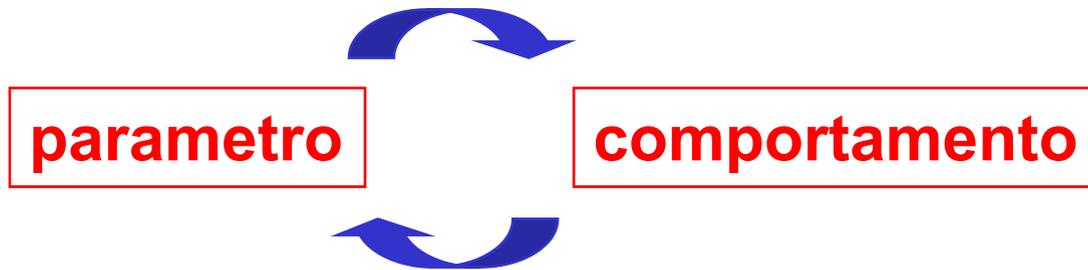


Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.



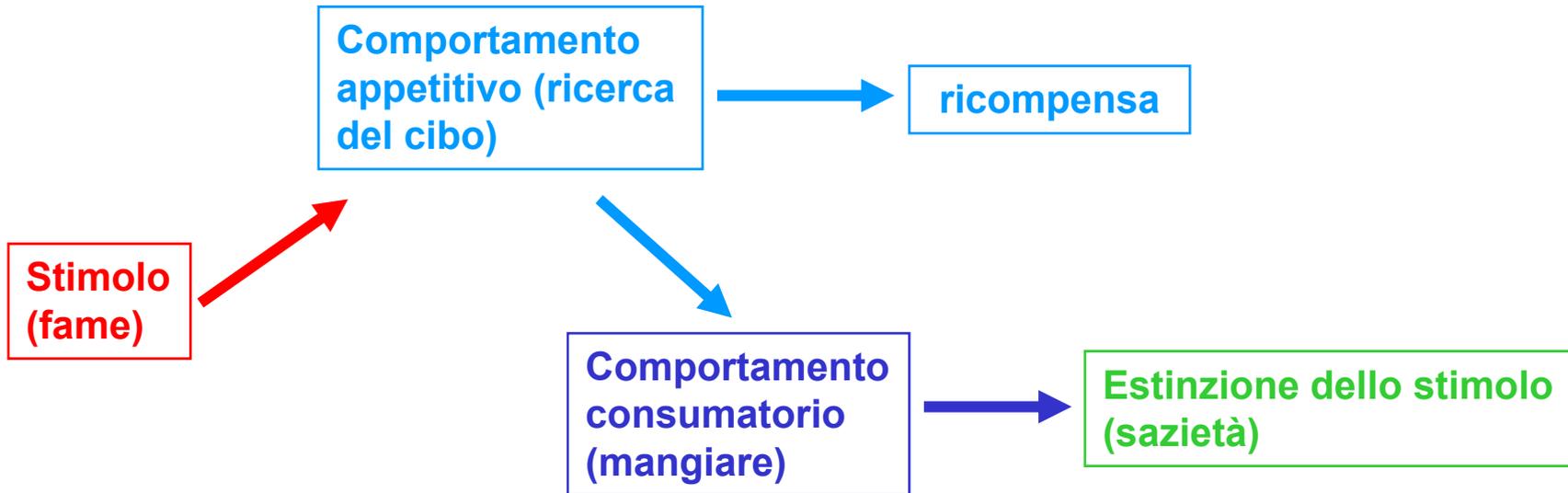
Comportamenti motivati

Omeostatici (fame, sete, termoregolazione):
operati attraverso feedback negativo



Non omeostatici (corteggiamento, accoppiamento, aggressività, esplorazione):
Attivati da uno stimolo senza un'evidente necessità interna, ma con prospettiva di ricompensa

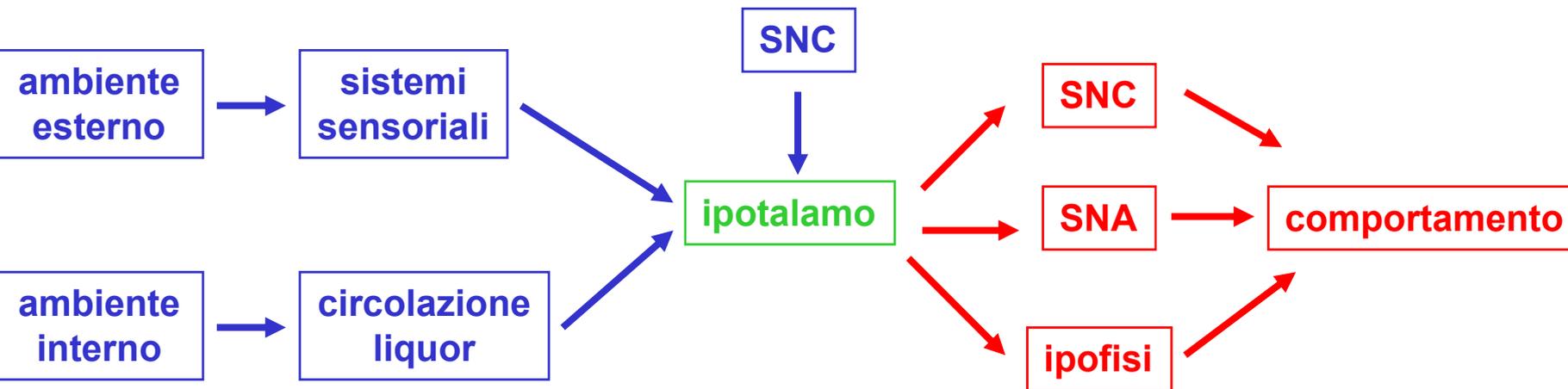




Comportamento appetitivo: appreso, variabile

Comportamento consumatorio: innato, stereotipato

L'ipotalamo: centro di controllo dei comportamenti motivati



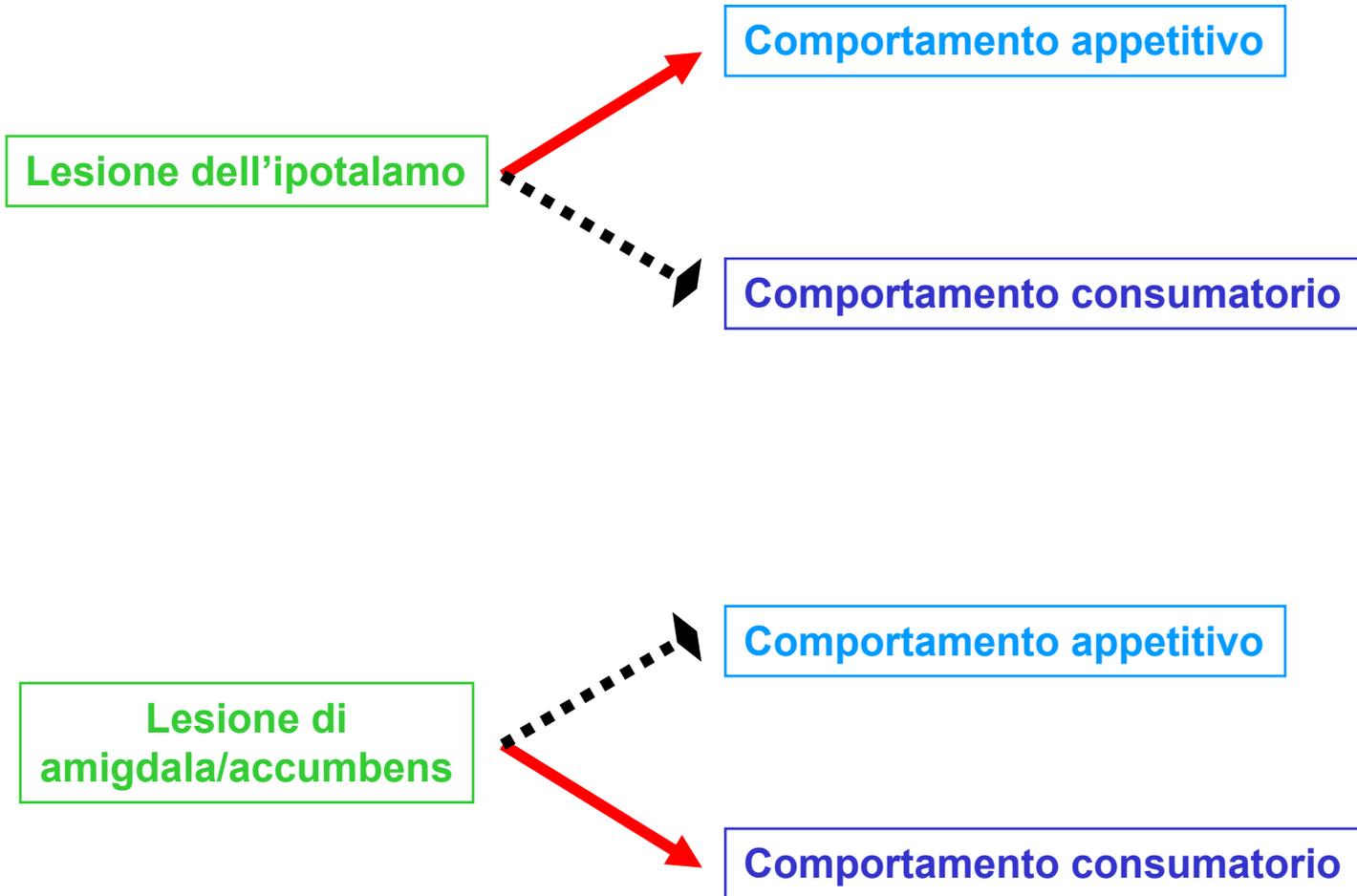
Criteri per identificare il centro di controllo di un comportamento

- 1) La lesione abolisce il comportamento
- 2) La stimolazione elettrica induce il comportamento
- 3) La stimolazione farmacologica induce il comportamento
- 4) L'attività elettrica è correlata al comportamento

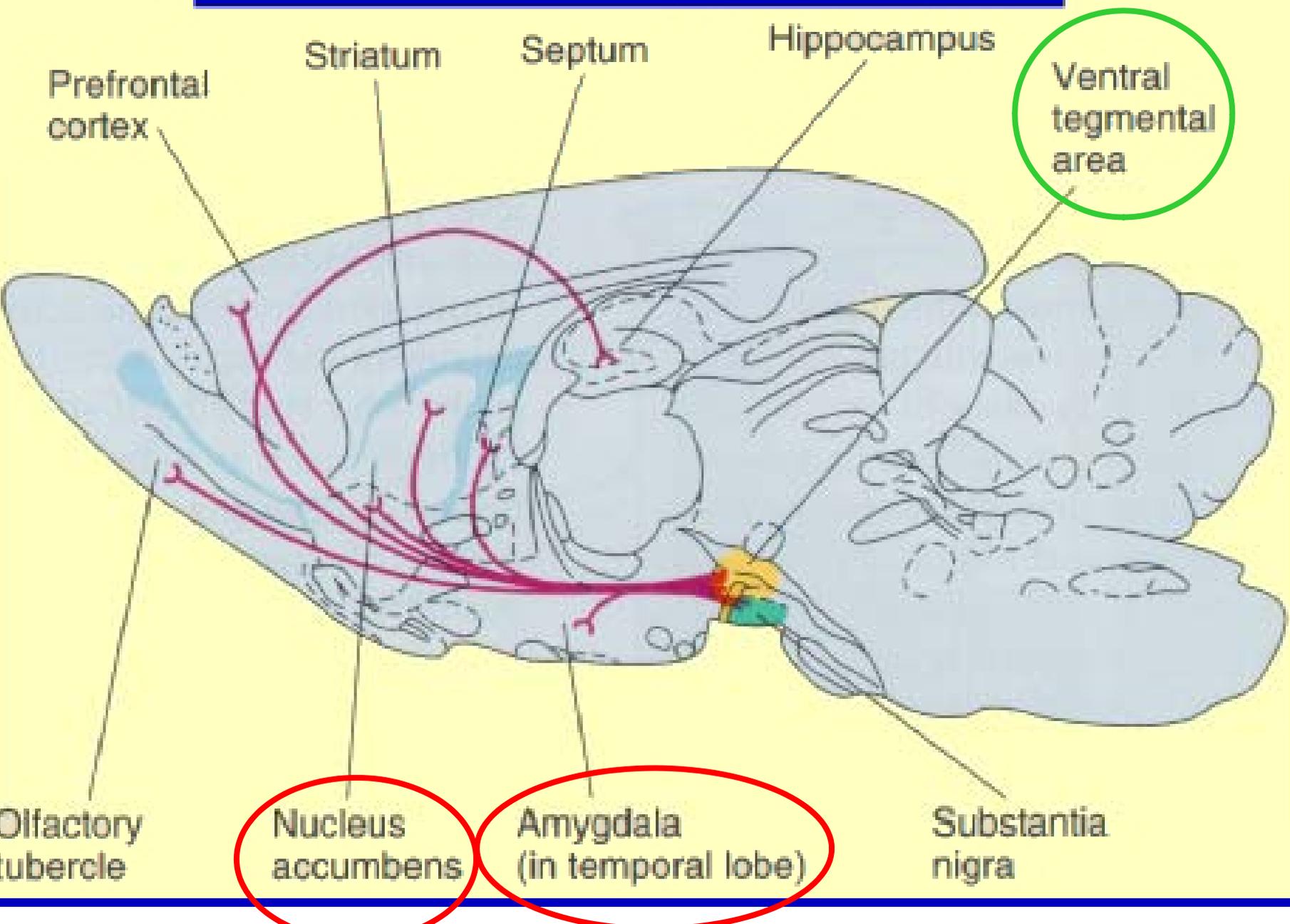
Principali centri di controllo ipotalamici

- 1) Sete
- 2) Fame
- 3) Termoregolazione
- 4) Riproduzione
- 5) Aggressività

L'ipotalamo è indispensabile per l'esecuzione di comportamenti consumatori, ma non appetitivi



The mesotelencephalic dopaminergic system



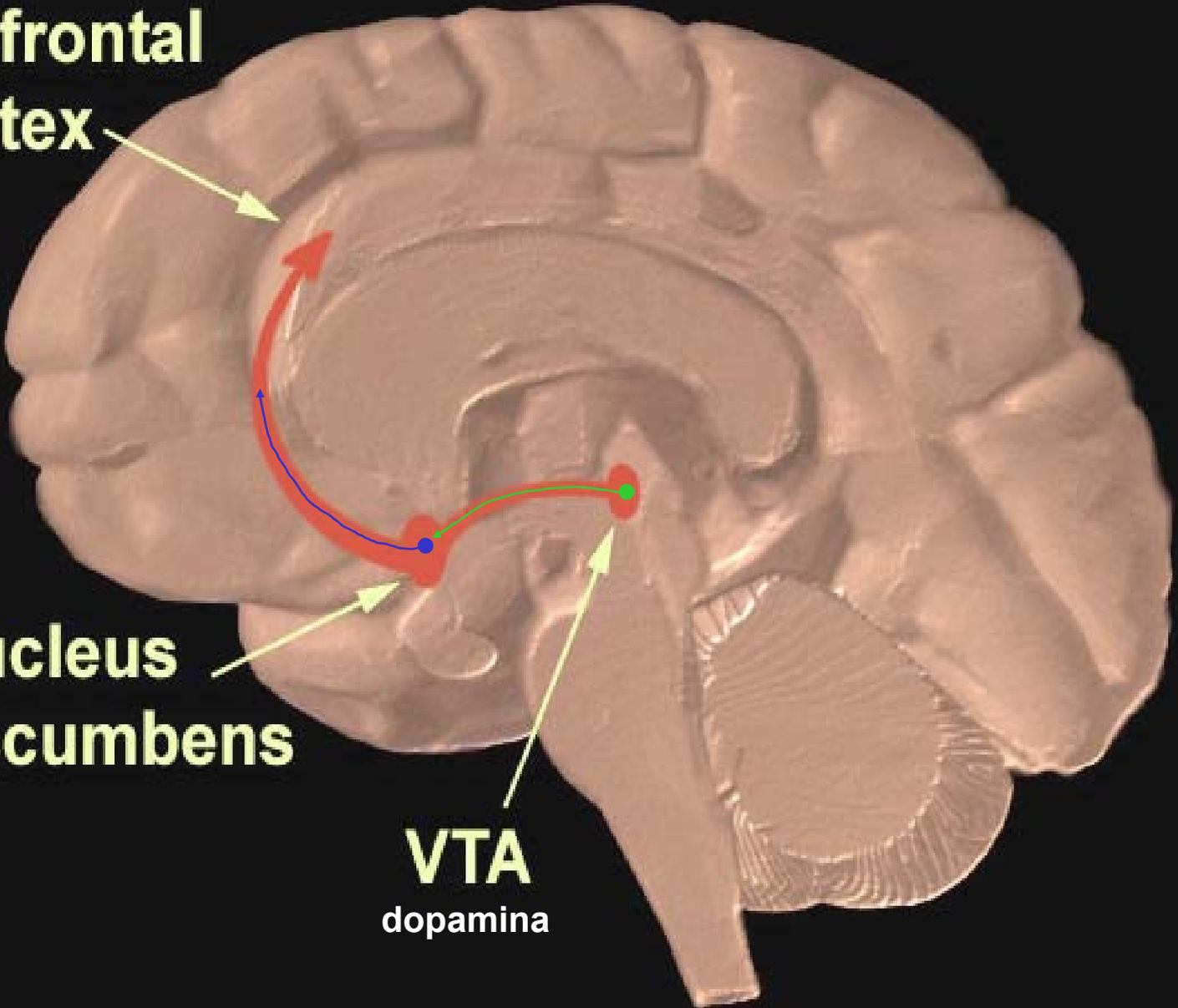
**prefrontal
cortex**



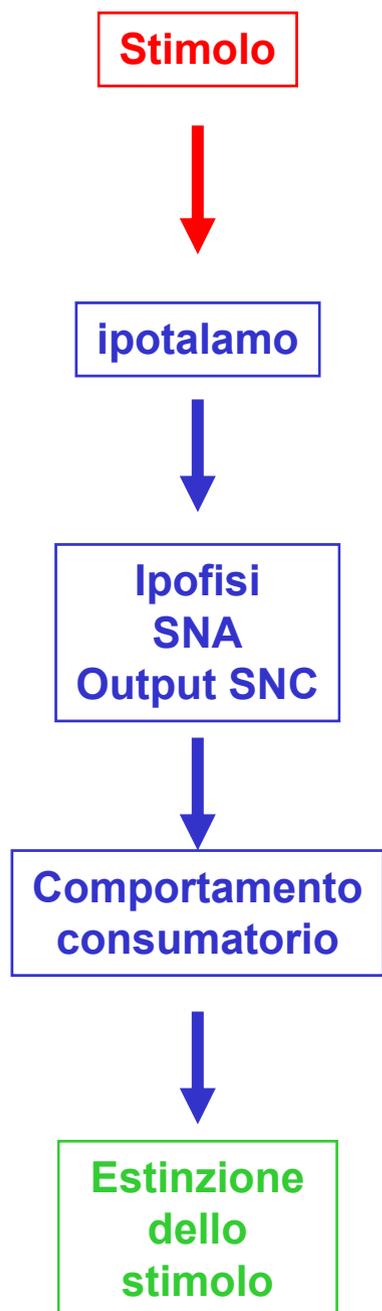
**nucleus
accumbens**



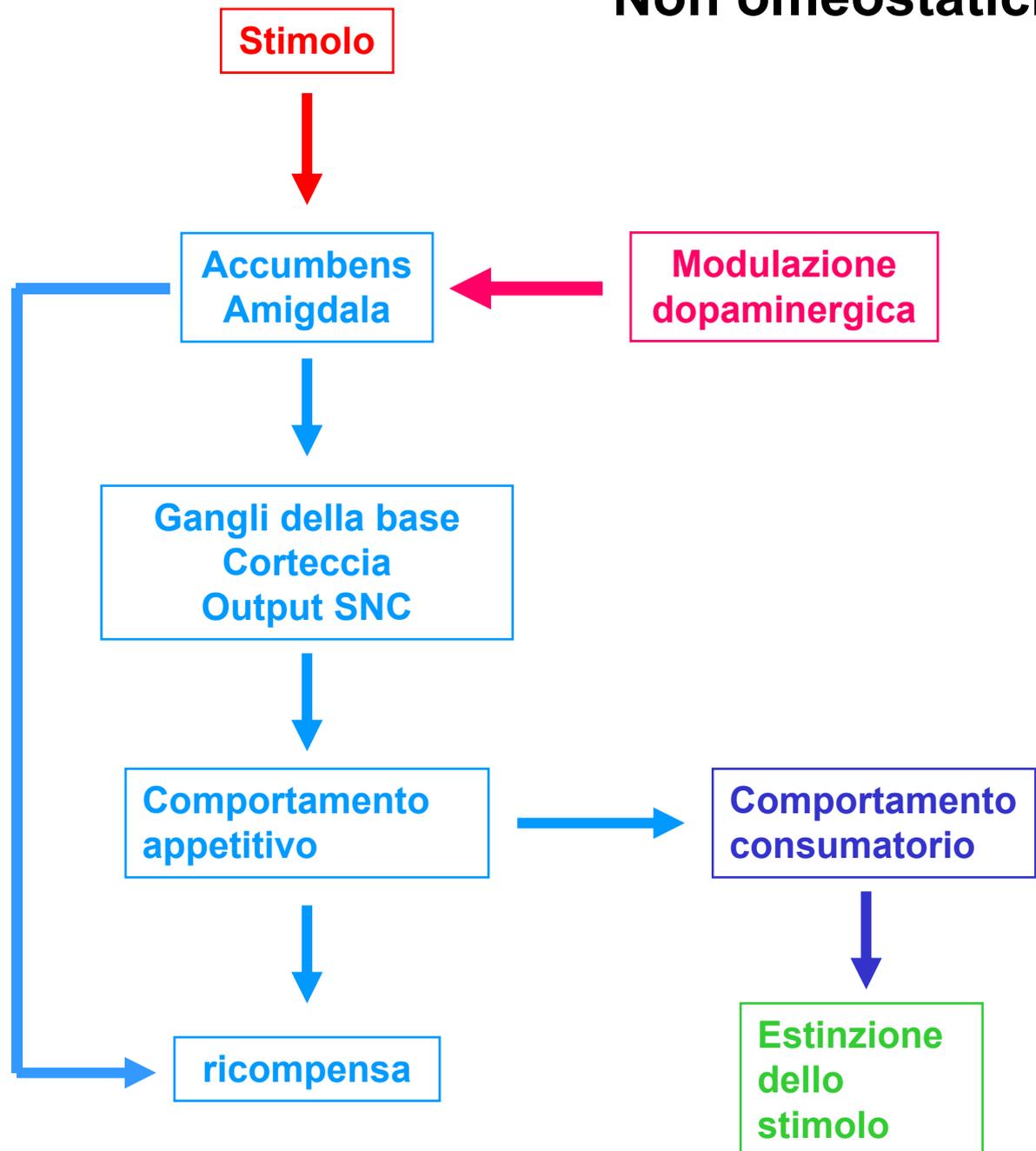
VTA
dopamina



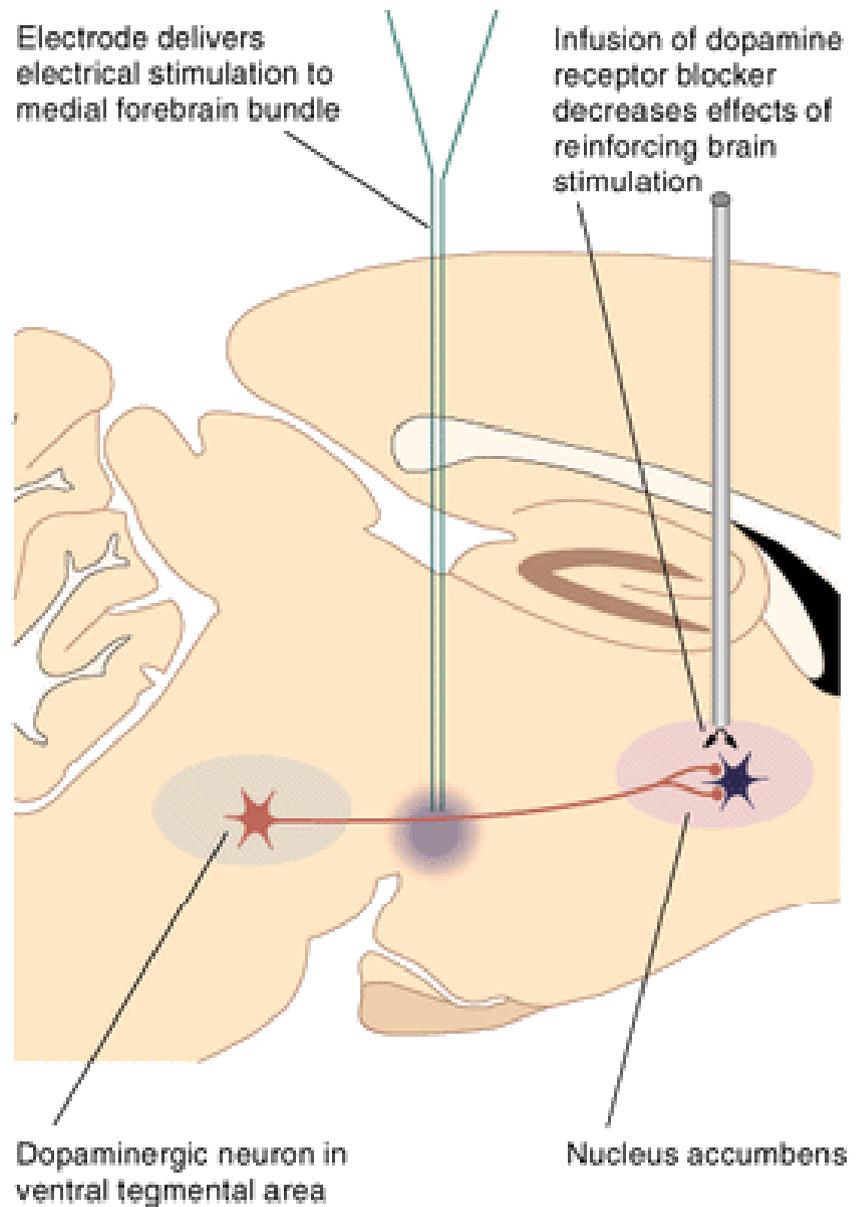
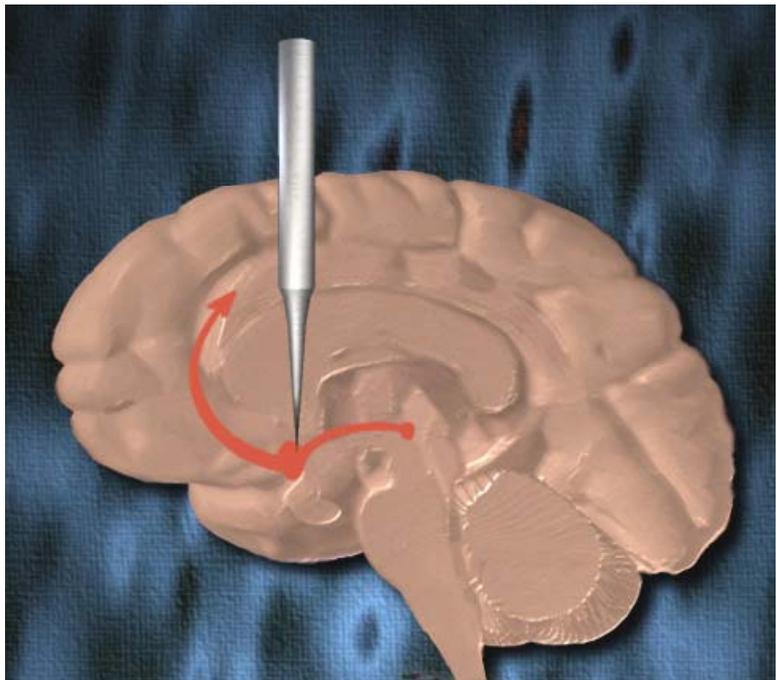
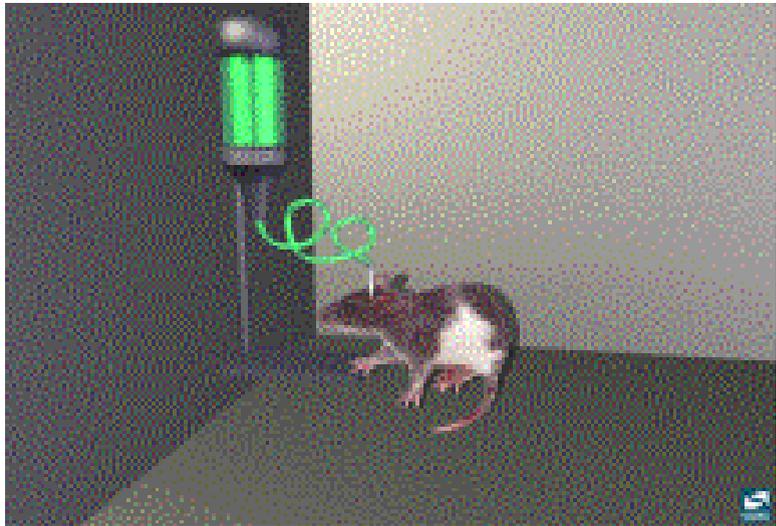
Omeostatici

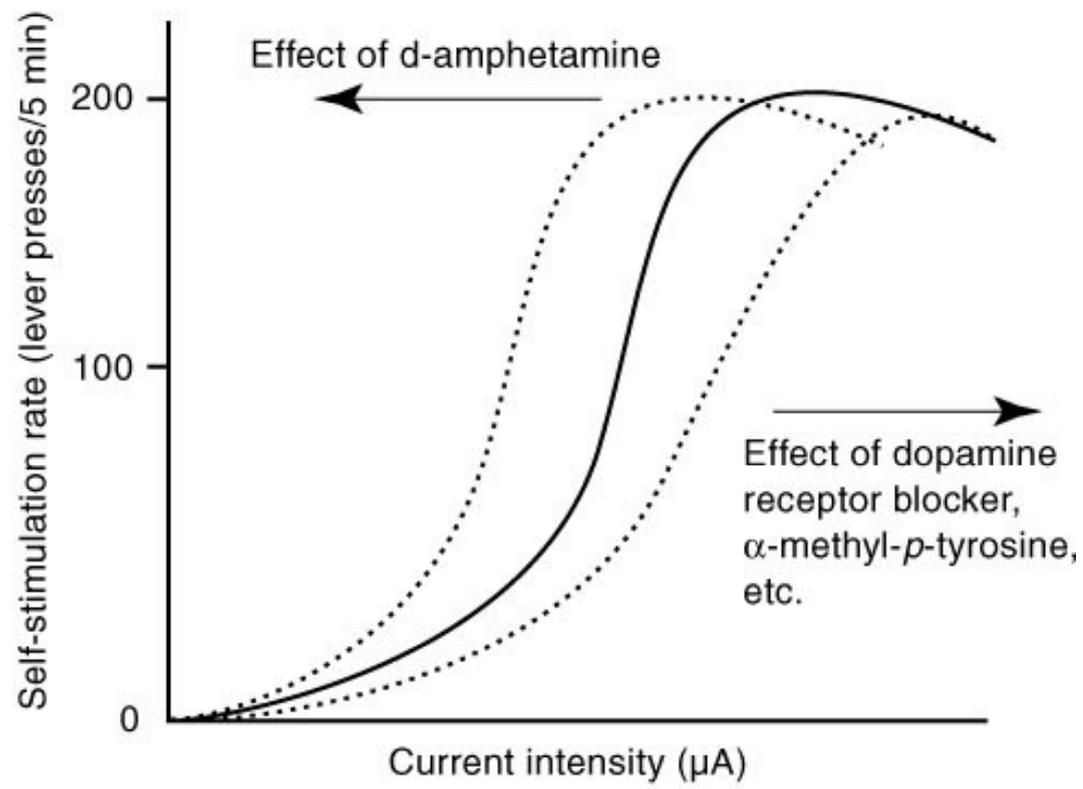
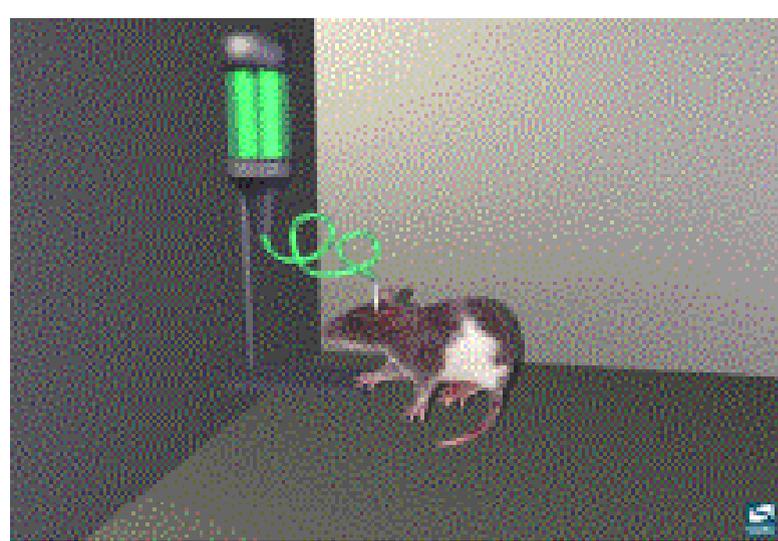


Non omeostatici

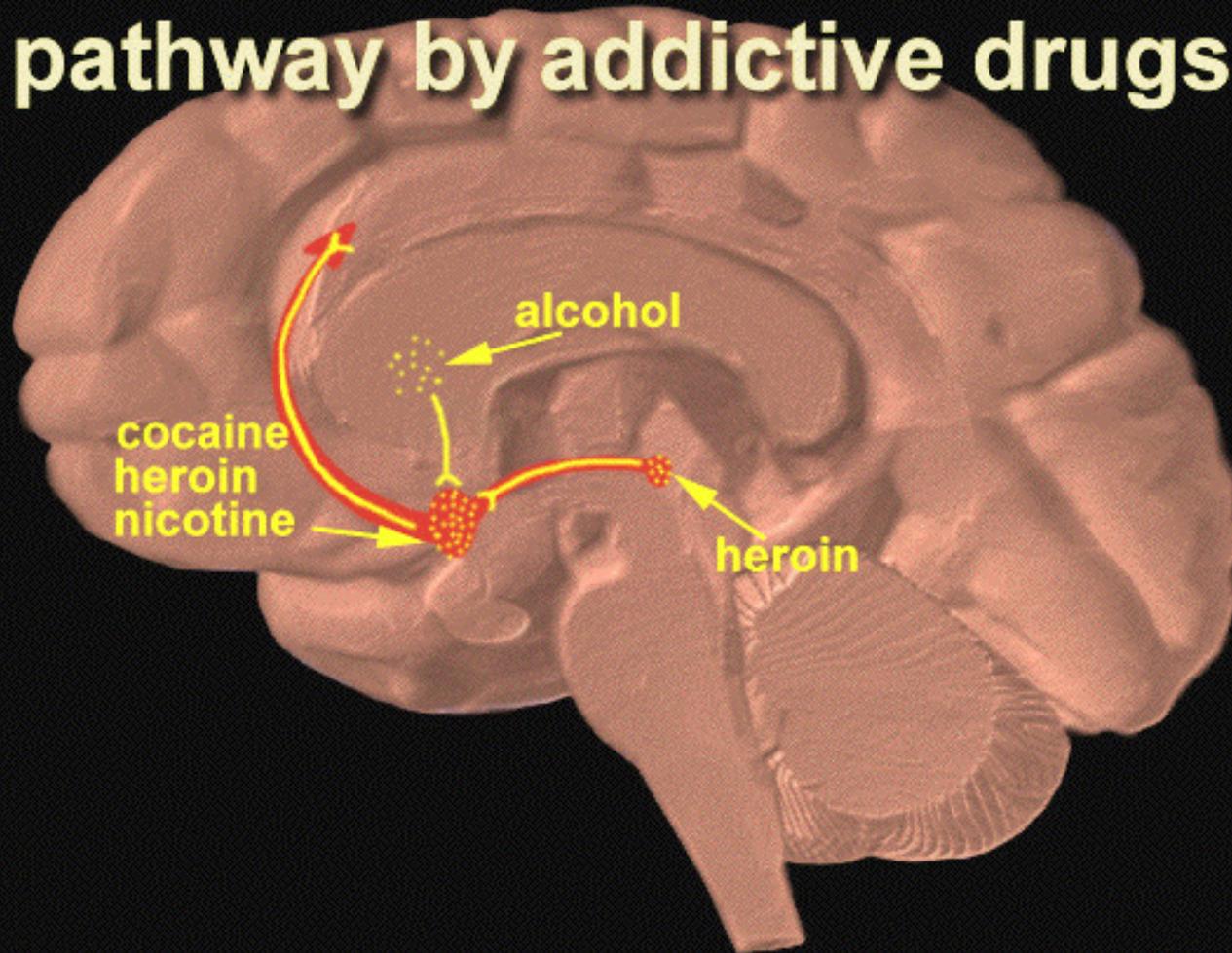


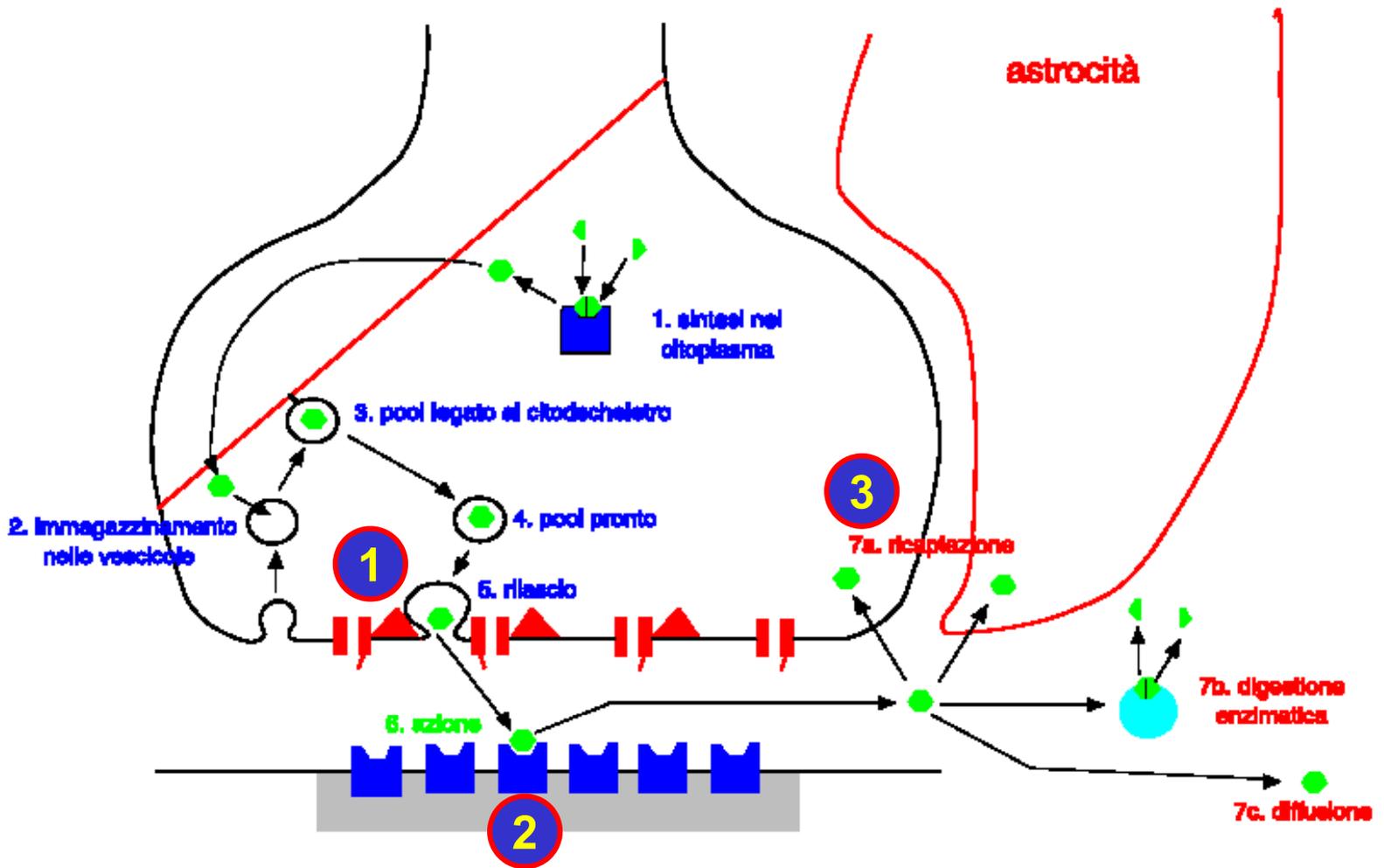
Autostimolazione del nucleo accumbens





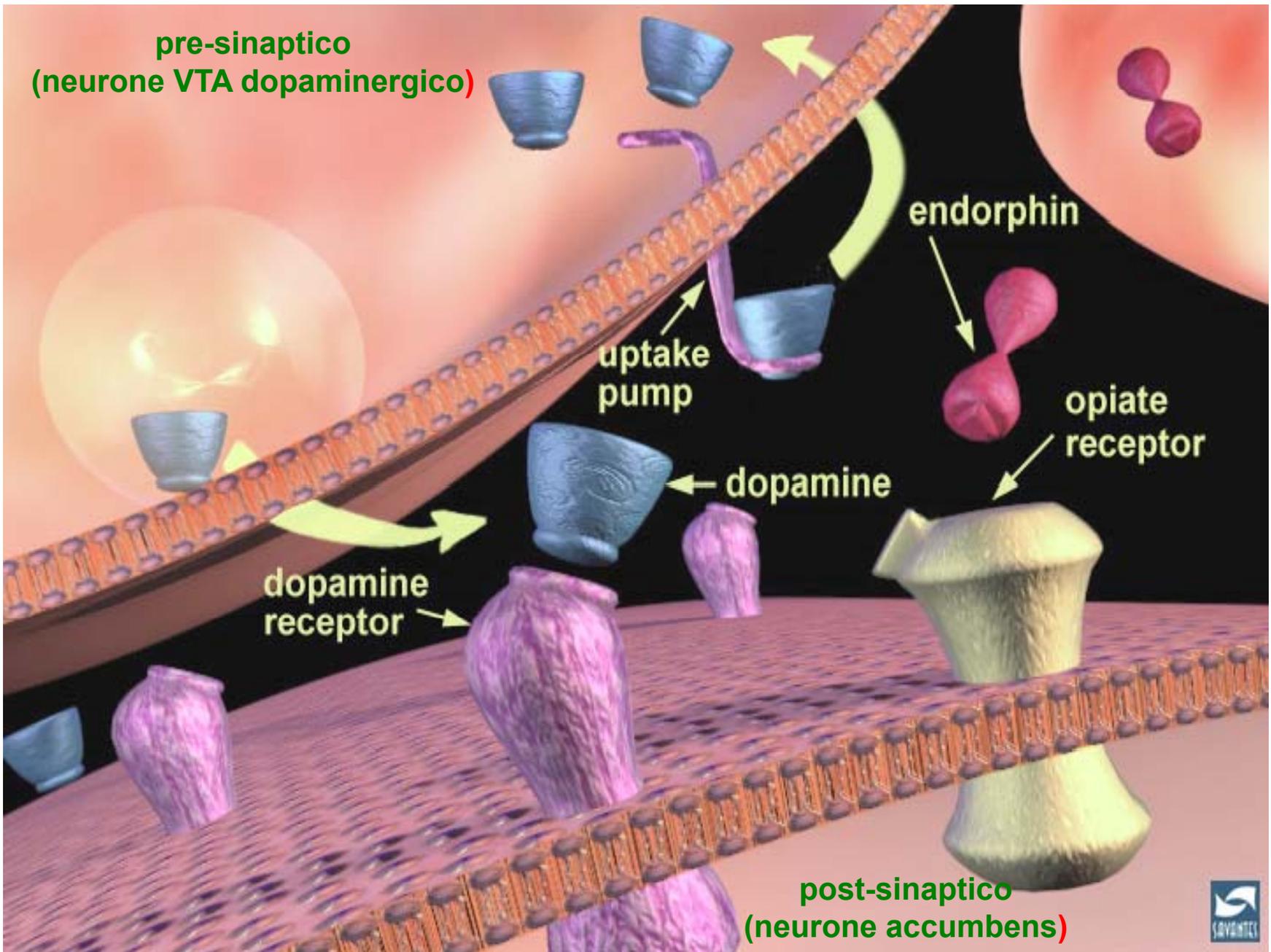
Activation of the reward pathway by addictive drugs



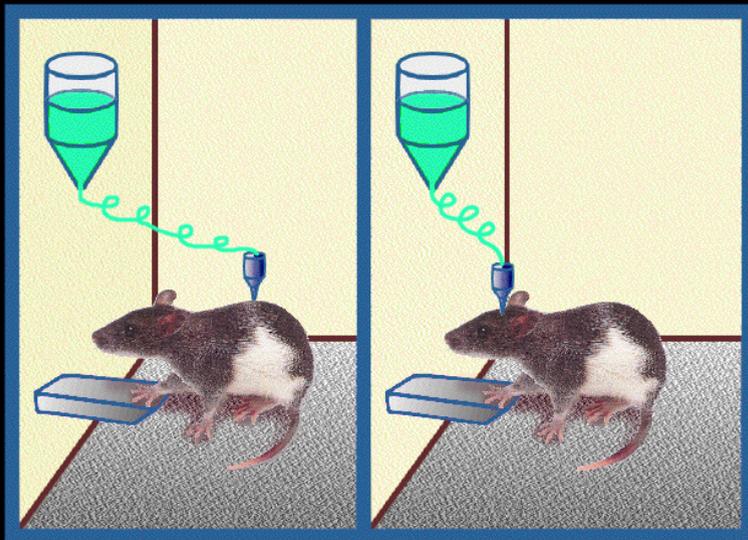


1. Rilascio del neurotrasmettitore
2. Azione sul neurone postsinaptico
3. Ricaptazione del neurotrasmettitore

pre-sinapico
(neurone VTA dopaminergico)

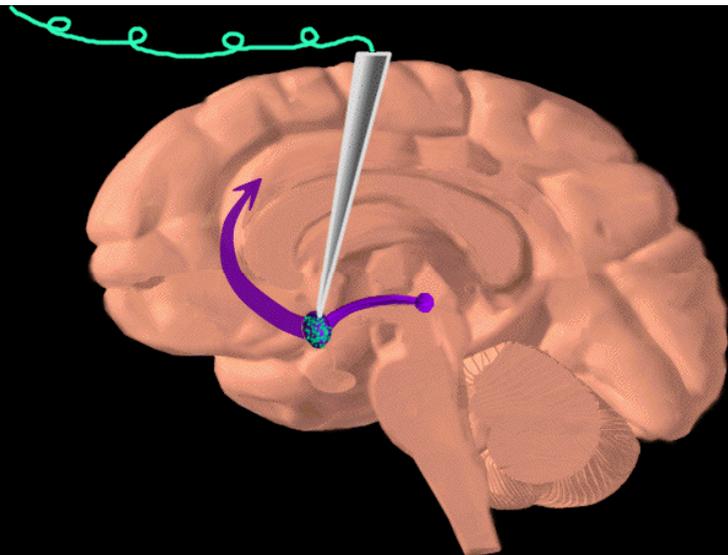


self-administration



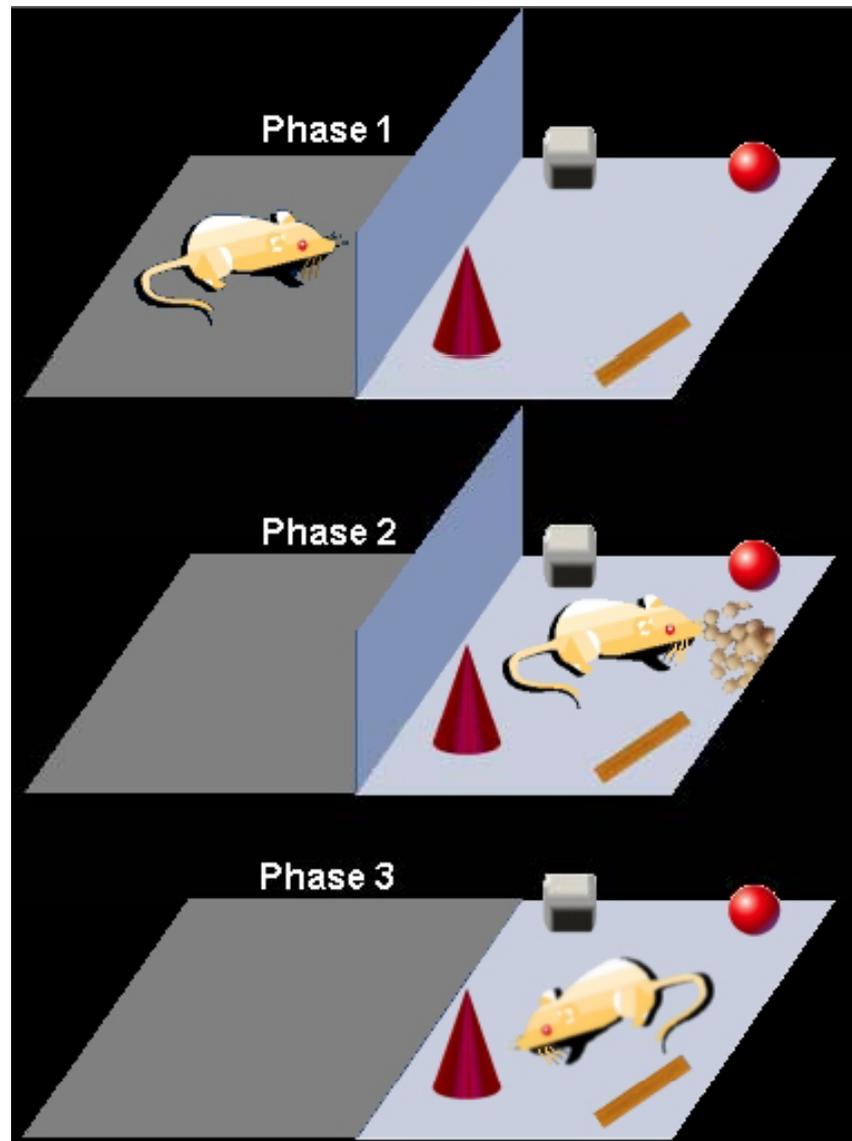
51

self-stimulation



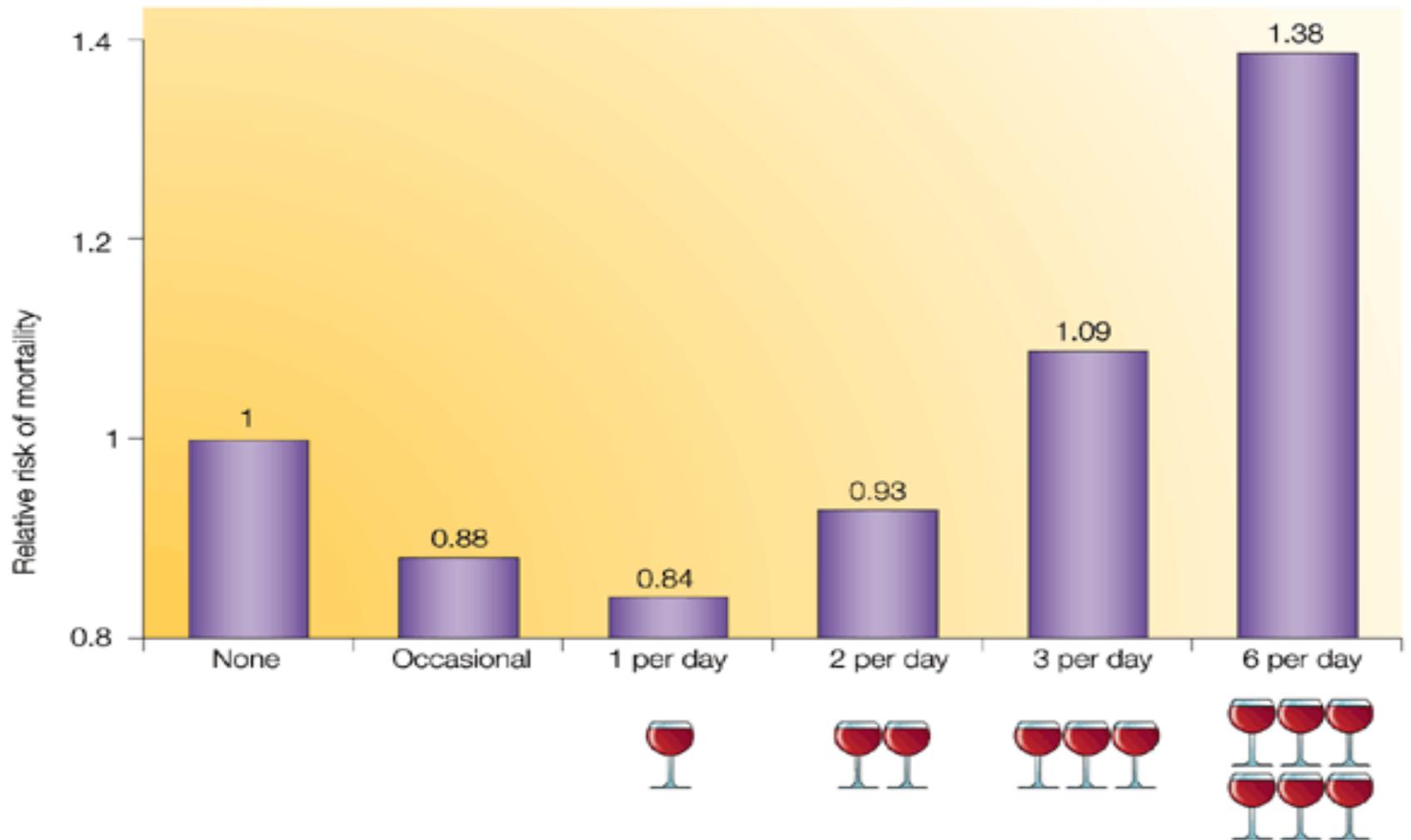
52

place conditioning



Conditioned Place Preferences

Uso ed abuso di sostanze



- ✓ **Stimolanti** del sistema nervoso centrale, tra cui **cocaina, amfetamine, caffeina, nicotina**;
- ✓ **Psichedeliche**, cioè droghe che generano allucinazioni e sinestesie e che modificano gli stati di coscienza: Tra queste troviamo **LSD, mescalina, psilocibina**; altre sostanze come **marijuana e hashish**, pur essendo considerate allucinogene, hanno effetti prevalentemente stimolanti;
- ✓ **Deprimenti** del sistema nervoso centrale, di cui l'**alcol** è la sostanza più nota. Inoltre rientrano nella categoria alcuni farmaci come i **barbiturici, gli anestetici, gli ansiolitici** e alcuni prodotti come **gas, diluenti di vernice, colle** possono essere trasformate in droghe se inalati a fini sedativi o ipnotici o anestetici;
- ✓ **Stupefacenti analgesici**, come l'**oppio** e i suoi **derivati** o sostanze di sintesi come il **metadone**.

Per **abuso di sostanze** si intende l'assunzione di una sostanza che porta ad un deterioramento o sofferenza clinicamente significativi, definito dalla presenza di una o più delle seguenti caratteristiche per almeno un periodo di 12 mesi:

1. **Uso ricorrente della sostanza che determina fallimento nel raggiungimento degli obblighi lavorativi, scolastici o casalinghi;**
2. **Uso ricorrente della sostanza in situazioni nelle quali risulta essere fisicamente pericoloso;**
3. **Problemi legali ricorrenti relativi all'uso della sostanza;**
4. **Uso della sostanza continuato nonostante la presenza di problemi sociali o interpersonali persistenti o ricorrenti, determinati dalla sostanza stessa.**

La dipendenza da sostanze è caratterizzata dalla presenza di tre o più dei seguenti sintomi intervenuti nell'anno trascorso:

- 1. La sostanza spesso viene assunta in quantità maggiori e per un periodo più lungo di quello inizialmente deciso;**
- 2. Ogni sforzo privo di successo o desiderio persistente di terminare o controllare l'uso di sostanze;**
- 3. Viene impiegato molto tempo in attività necessarie ad ottenere la sostanza o il recupero degli effetti determinati da essa;**
- 4. Attività sociali, lavorative o ricreative importanti sospese o ridotte a causa della sostanza;**
- 5. Uso continuato della sostanza nonostante l'attuale o il passato manifestarsi di problemi ricorrenti psichici o fisici che, con grande probabilità, sono causati o vengono peggiorati dall'assunzione di quella sostanza;**
- 6. Tolleranza;**
- 7. Astinenza.**

Dipendenza (addiction): stato nel quale l'organismo è indotto ad un comportamento compulsivo (ripetere l'esperienza); il comportamento è:

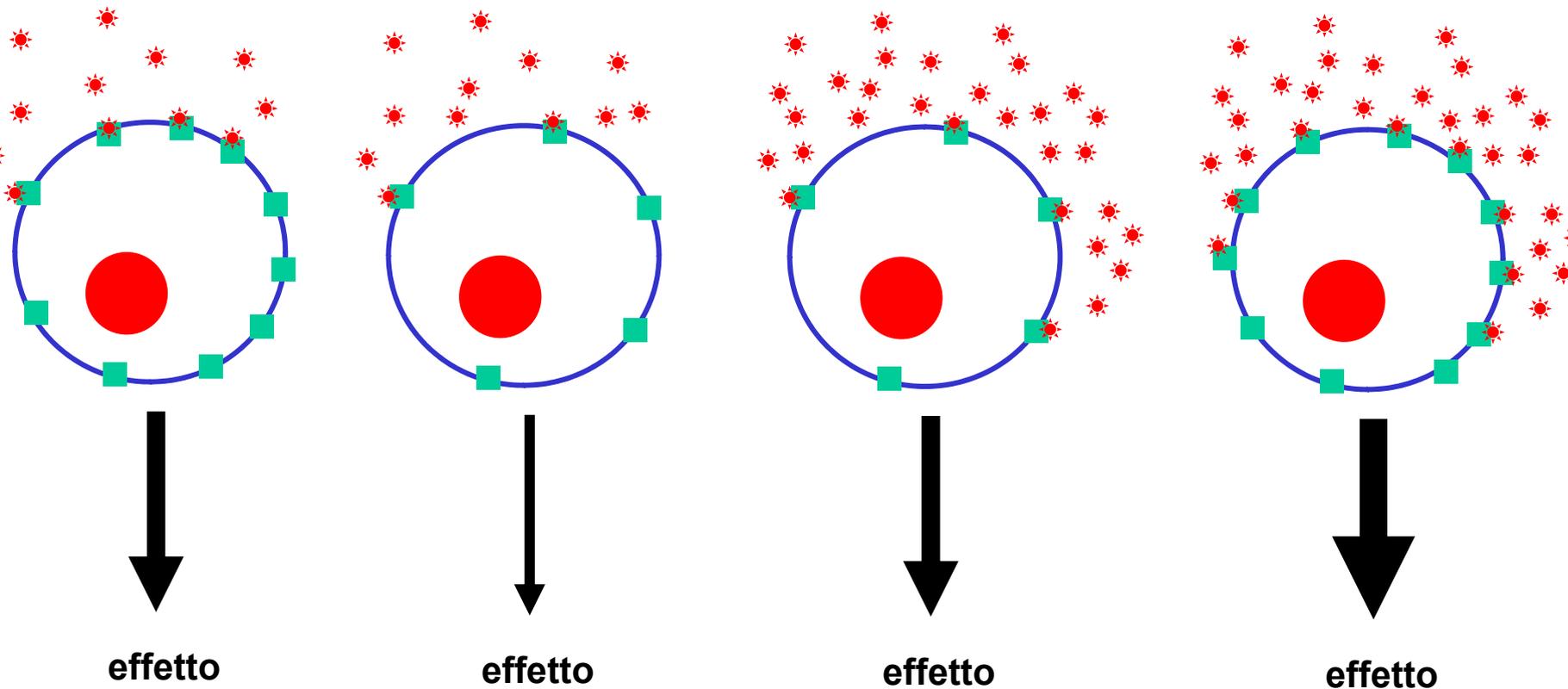
piacevole (ricompensa)
incontrollato

Tolleranza (tolerance): stato nel quale l'organismo non risponde più ad una sostanza: è necessario aumentare la dose per ottenere lo stesso effetto

Dipendenza fisica (dependence): stato nel quale l'organismo funziona solo in presenza di una sostanza. Si evidenzia con la comparsa di disturbi fisici quando la sostanza è assente (**astinenza**, withdrawal)

Sono dovute a meccanismi d'azione diversi su diverse regioni cerebrali o diverse parti dell'organismo

Down-regolazione recettoriale e tolleranza



Modificazioni a lungo termine:

- Quantità di neurotrasmettitore liberato
- Quantità/funzione dei recettori postsinaptici
- Modificazioni di espressione genica
- Modificazioni strutturali di circuiti nervosi
- Modificazioni regressive (atrofia-degenerazione)



Tolleranza

Dipendenza fisica

Fattori farmacocinetici e farmacodinamici che influenzano l'effetto di una sostanza introdotta nell'organismo

- 1. Via di somministrazione**
- 2. Accumulo in distretti specifici**
- 3. Capacità di attraversare la barriera ematoencefalica**
- 4. Competizione con sostanze endogene o esogene**
- 5. Meccanismi di inattivazione, metabolismo ed escrezione**

Dose efficace e dose letale

La differenza fra DE e DL determina la “maneggevolezza” di un farmaco:
Se $DL-DE$ è grande il farmaco è maneggevole
Se $DL-DE$ è piccola il farmaco non è maneggevole

$DL-DE$ non è fissa e dipende da diversi fattori individuali

Via di somministrazione

Orale

dose efficace raggiunta in un tempo relativamente lungo (minuti-ore)
competizione con alimenti
meccanismo di assorbimento intestinale

Inalazione

dose efficace raggiunta in breve tempo (secondi) se la sostanza può essere concentrata (es. gas anestetici).
Problema della temperatura di vaporizzazione

Endovena

dose efficace raggiunta in pochi secondi (secondo la concentrazione della sostanza)
gravi rischi di contaminazione o infezione da patogeni contaminanti

Accumulo in distretti specifici

Le sostanze liposolubili (insolubili in acqua) tendono a concentrarsi nel tessuto adiposo da dove vengono rilasciate lentamente.

E' possibile che la sostanza non faccia "effetto" per lungo tempo, che si tenda ad aumentare la dose somministrata e che si raggiunga improvvisamente la dose letale (es. barbiturici).

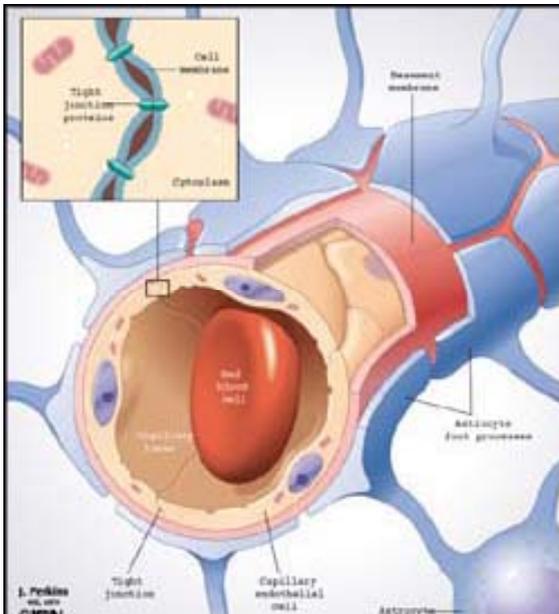
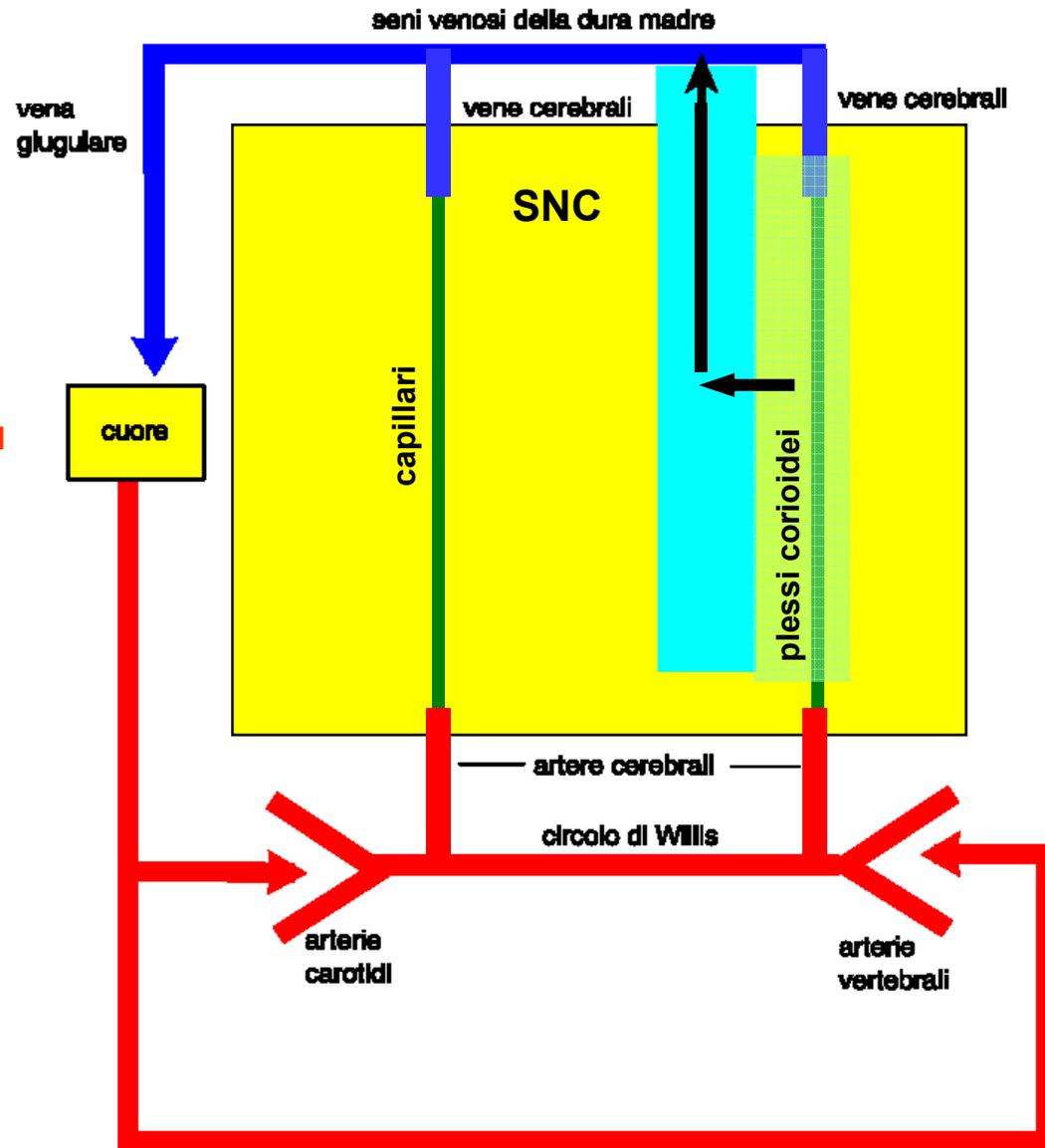
Altre sostanze, possono accumularsi in tessuti specifici e dare tossicità cronica locale (molto spesso nei sistemi di eliminazione, fegato, rene ecc...)

Capacità di attraversare la barriera ematoencefalica

Tutte le sostanze psicoattive passano la barriera (nel senso che se non passano la barriera non possono essere psicoattive)

Le sostanze liposolubili la superano più facilmente e si accumulano nel tessuto nervoso

Alcune sostanze sono rese più liposolubili per ottenere un effetto più rapido e intenso (eroine e morfina)



Competizione con sostanze endogene o esogene

Qualsiasi sostanza introdotta nell'organismo determina un effetto interagendo o interferendo con un meccanismo fisiologico

Lo stesso vale per il trasporto nei tessuti e nelle cellule e per i processi di metabolismo ed eliminazione della sostanza

In queste condizioni la sostanza esogena entra in competizione con sostanze endogene e può determinare disturbi o effetti collaterali legati all'alterazione di vie metaboliche fisiologiche (es. cocaina e utilizzazione cerebrale di glucosio).

Al tempo stesso, diverse sostanze esogene possono interagire fra loro potenziando o annullando i propri effetti (es. alcol e barbiturici o oppiacei)

Meccanismi di inattivazione, metabolismo ed escrezione

L'inattivazione di sostanze esogene è dovuta all'azione di specifici sistemi enzimatici (nei tessuti o nel fegato)

Il metabolismo e l'escrezione avvengono principalmente attraverso fegato o rene

L'intensità e la durata degli effetti di qualsiasi sostanza (DE, DL ecc...) dipendono strettamente dalla funzionalità dei meccanismi di metabolismo, inattivazione ed escrezione

In molti casi tali meccanismi sono tanti più attivi quanto più frequente è l'assunzione della sostanza (es. induzione enzimatica). Di conseguenza, riprendere l'uso di una sostanza dopo un periodo di astensione può potenziarne gli effetti proprio perché il metabolismo è meno efficace.

Ovviamente, gli effetti della sostanza (specialmente quelli tossici o indesiderati) sono fortemente condizionati dalla presenza di condizioni patologiche a carico dei sistemi di eliminazione.

Cocaina

Una dose di 25-250 mg di cocaina inalata causa entro pochi secondi o minuti:

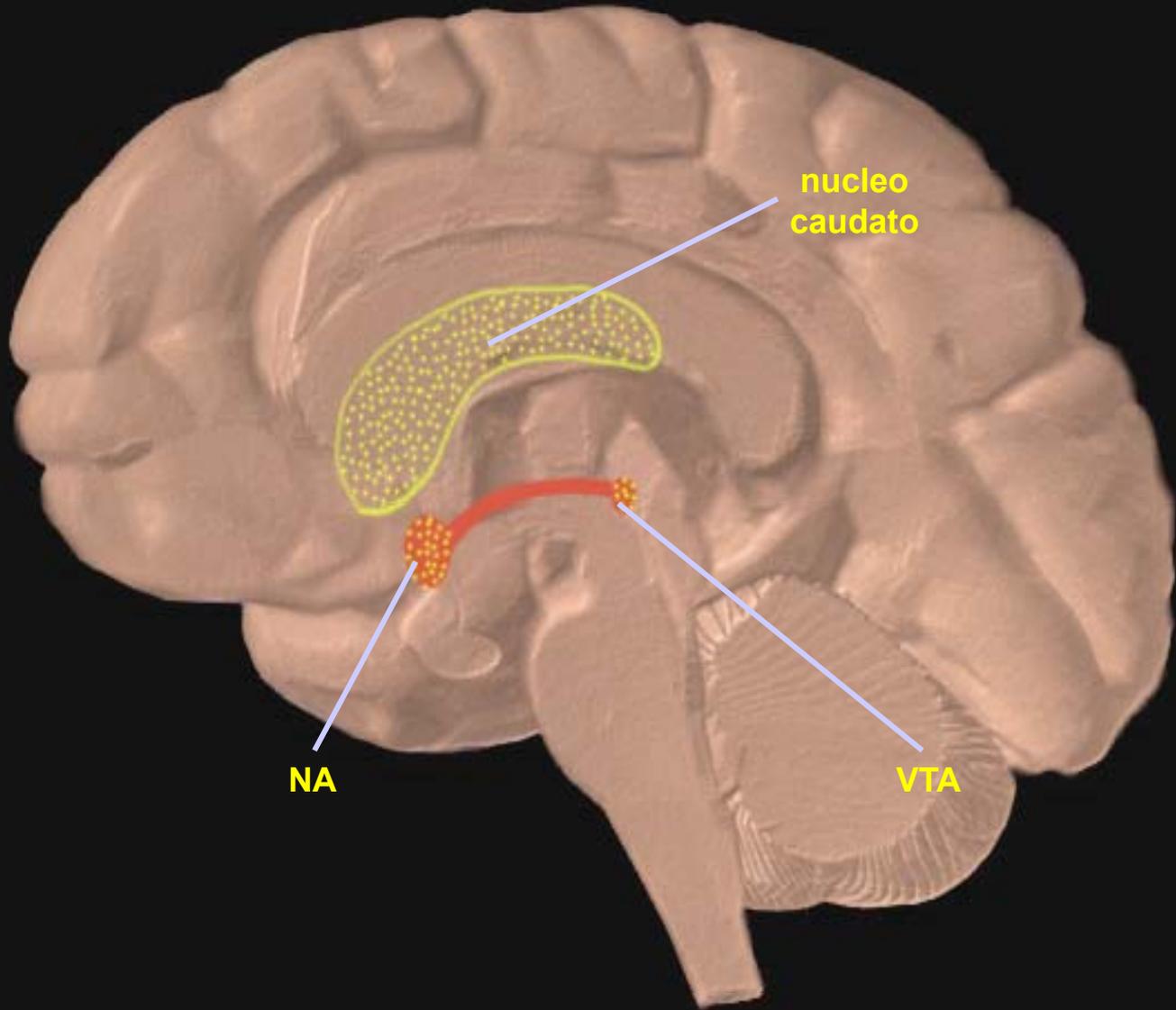
- **euforia**
- **eccitazione**
- **riduzione del senso di fame**
- **sensazione di forza**

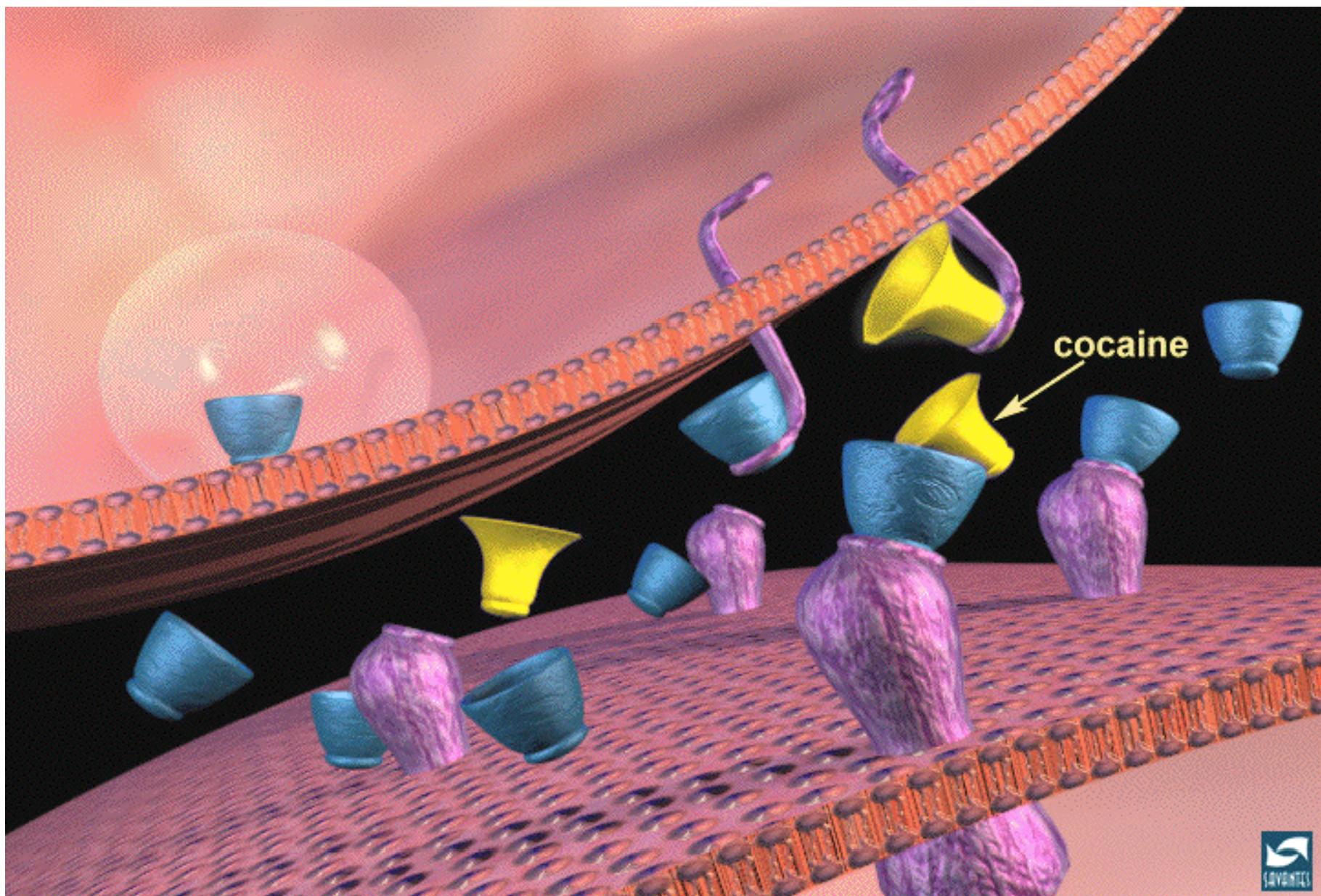
La fase "high" dura circa un'ora ed può essere seguita da un periodo di depressione (l'effetto "down" può indurre il soggetto ad assumere altra cocaina e dare inizio alla dipendenza.

L'astinenza induce depressione, ansia, paranoia, senso di spossatezza fisica. Si associano spesso diversi sintomi neuropsichiatrici:

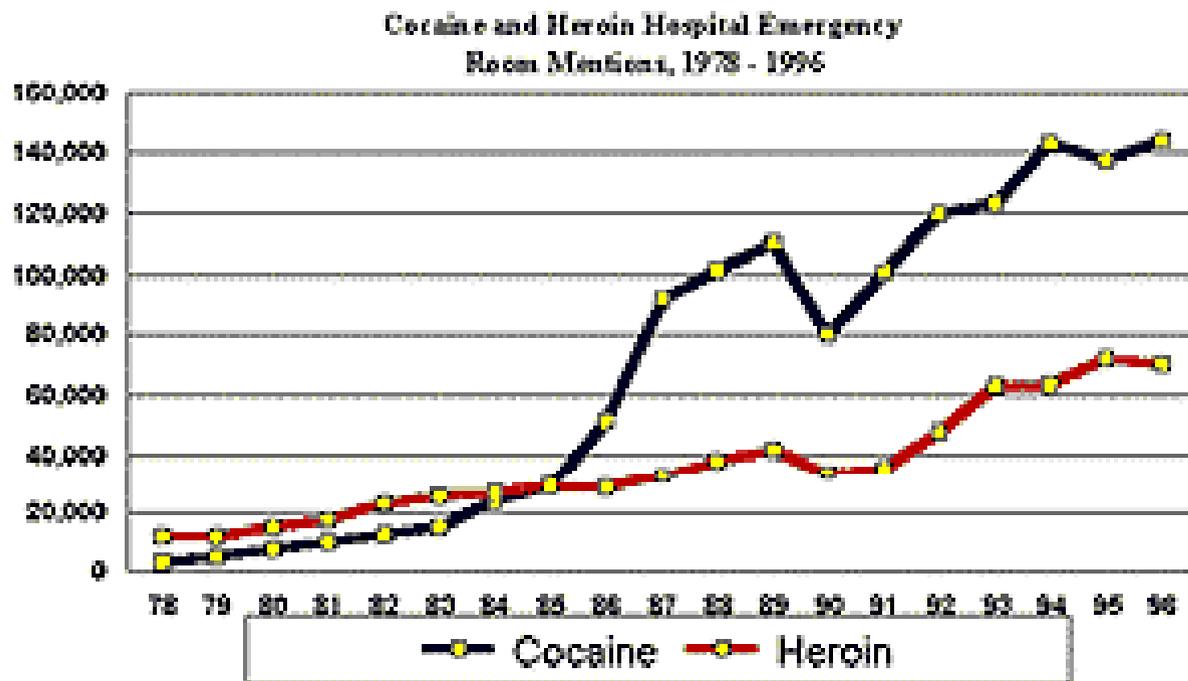
- **cefalea**
- **disturbi del movimento**
- **insonnia**
- **parestesie ed allucinazioni**
- **comportamento fortemente asociale**

Segno tipico è la ridotta utilizzazione di glucosio nella corteccia, con alterazioni del metabolismo energetico





L'assunzione di cocaina può essere causa di morte.
La sostanza induce un notevole incremento della pressione arteriosa con vasocostrizione cerebrale che può esitare in emorragie o ictus cerebrali.
L'overdose può dare gravi disturbi cardiocircolatori o respiratori, anche letali.



Source: NHS Drug Abuse Warning Network

STIMOLANTI (amfetamine, ecstasy/MDMA...)

Stimolano il sistema nervoso centrale ed il sistema ortosimpatico, impedendo il reuptake sinaptico di catecolamine.

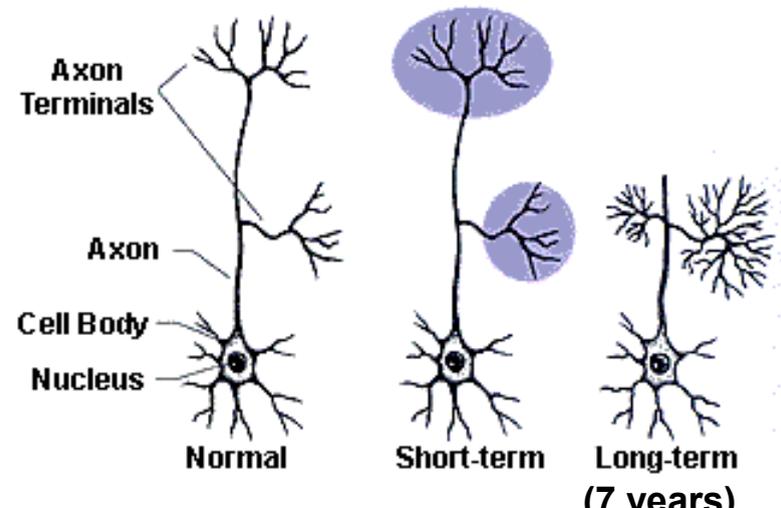
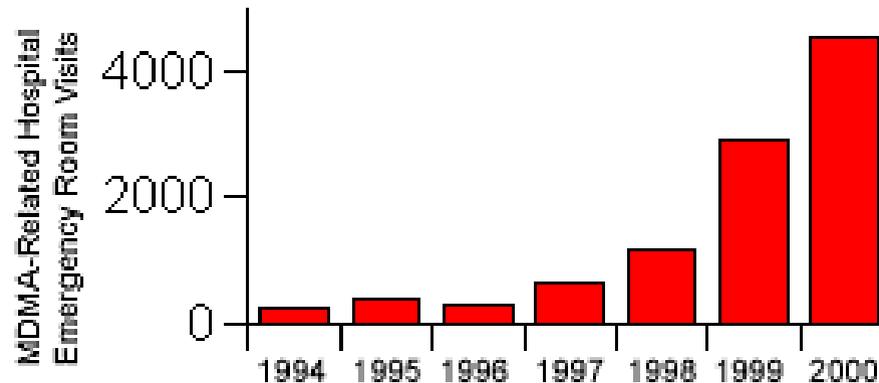
Danno tolleranza, dipendenza e dipendenza fisica (sindrome d'astinenza con fatica e depressione)

Effetti a breve termine:

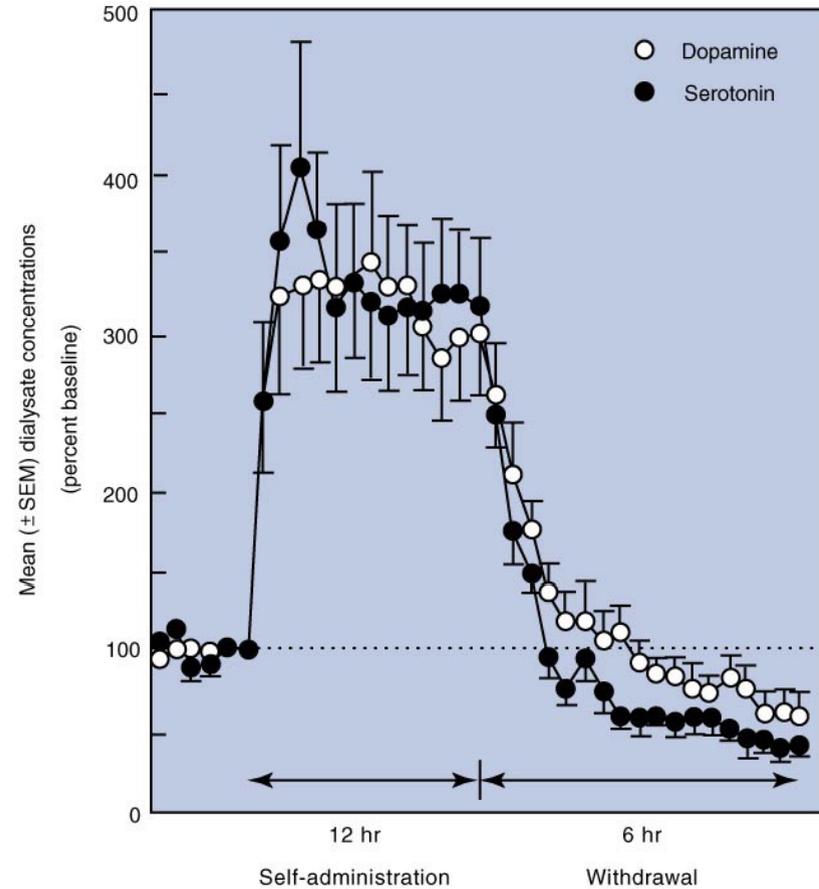
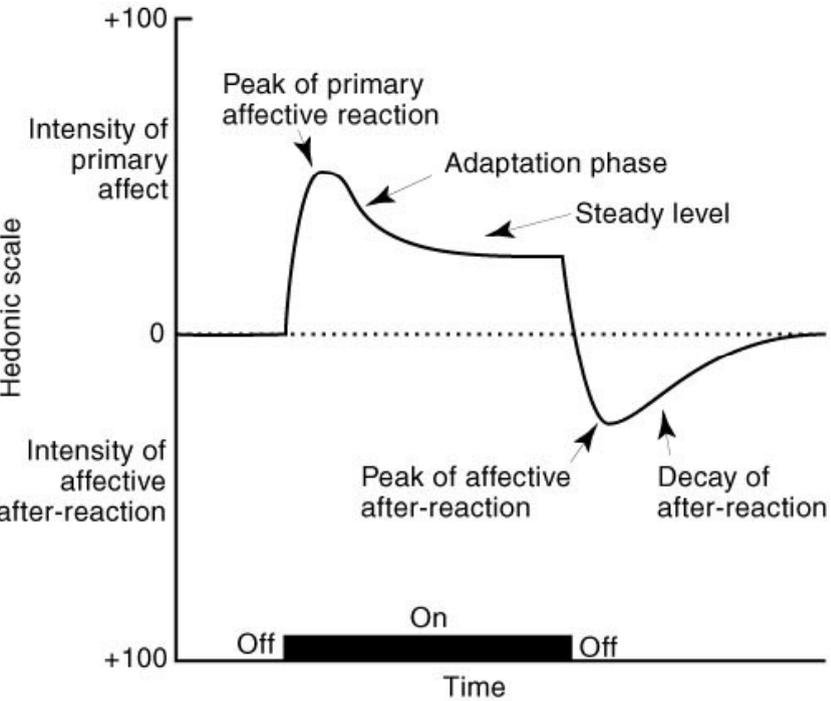
- aumento frequenza cardiaca
- aumento pressione arteriosa
- riduzione appetito (effetto anoressizzante)
- midriasi
- innalzamento del tono dell'umore
- effetto antifatica

Effetti a lungo termine:

- insonnia
- psicosi paranoide
- allucinazioni
- comportamento violento
- perdita di peso
- tremore



Deplezione di neurotrasmettitori (dopamina, serotonina) ed effetto rebound dopo assunzione di psicostimolanti



Oppiacei

Effetti a breve termine

- analgesia
- breve euforia (rush)
- nausea
- sedazione, sonnolenza
- ridotta ansietà
- ipotermia
- depressione respiratoria
- depressione dei riflessi respiratori (tosse)



endorfina



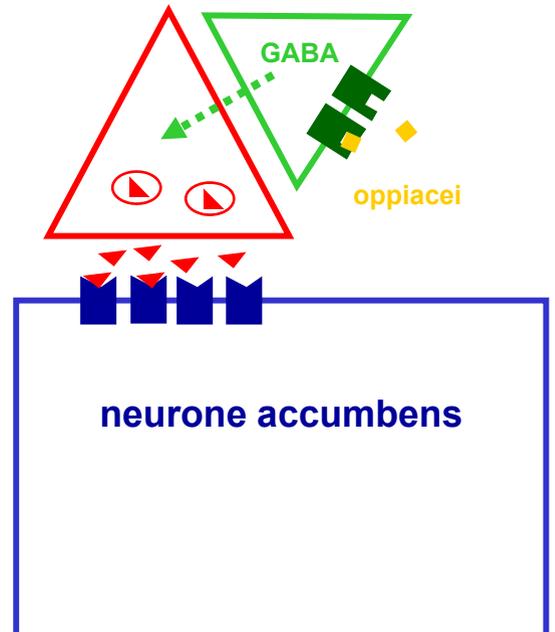
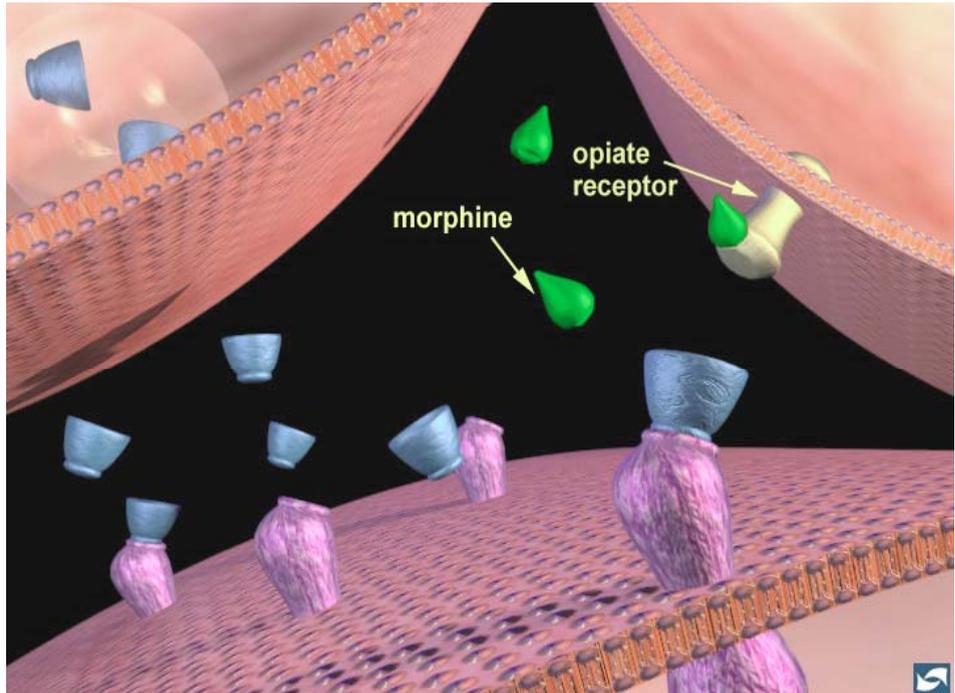
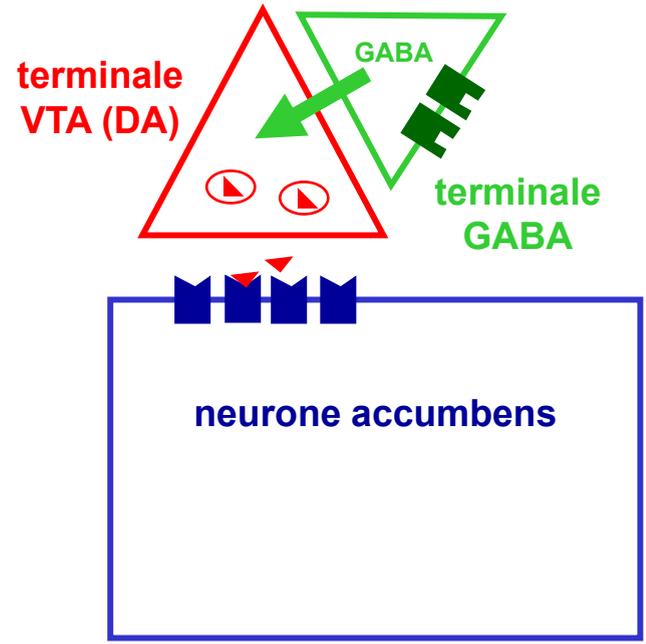
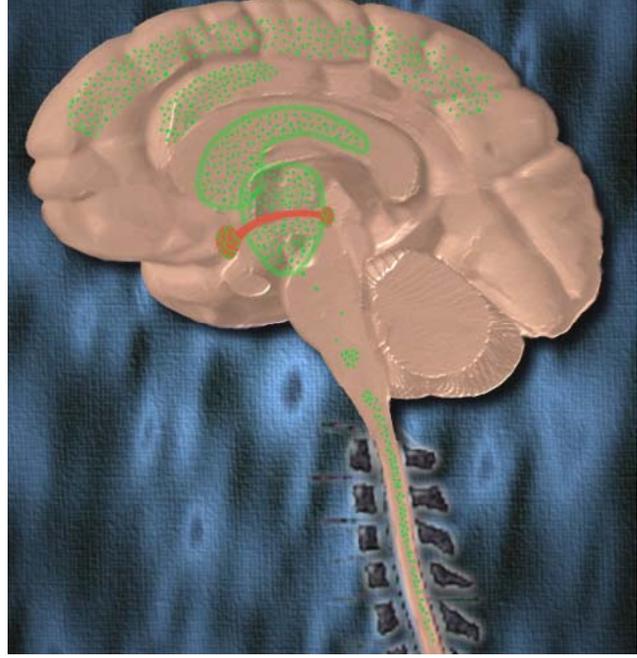
morfina

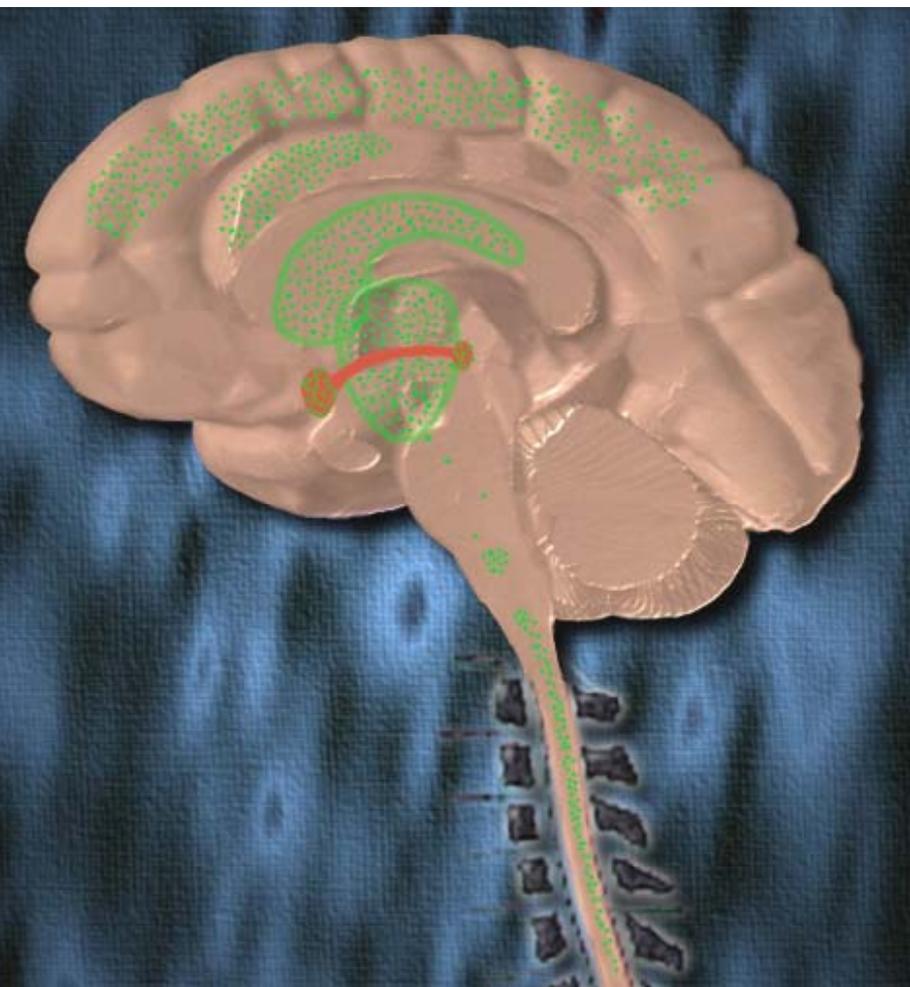
Effetti a lungo termine:

- **Tolleranza**
- **Dipendenza** (4-6 ore dopo l'ultima somministrazione)
- **Astinenza** (8-12 ore dopo l'ultima somministrazione: sudorazione, febbre, crampi, diarrea, sensazione di freddo; può durare per diversi giorni)

Meccanismo d'azione degli oppiacei

Modulazione del rilascio di DA nel nucleo accumbens

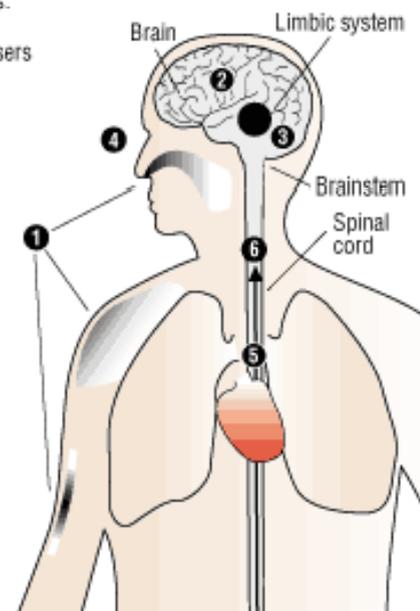




How heroin affects the brain and body

- 1 Heroin enters the bloodstream through a vein, muscle or the nose. It reaches the brain in less than 10 seconds when injected, or in 10-15 minutes when sniffed or smoked.
- 2 In the brain, heroin is converted to morphine, which binds to opiate receptors in the limbic system, brain stem and spinal cord.
- 3 In the limbic system of the brain, morphine causes the release of dopamine, which produces feelings of intense pleasure, a warm flushing of the skin and dry mouth — the initial "rush" of heroin that lasts a few minutes.
- 4 As morphine diffuses through the brain, users feel a comfortable "high" that lasts for four to five hours. The arms and legs feel heavy, and users feel pleasantly drowsy. Speech slurs, pupils constrict, eyelids droop.
- 5 In the brainstem, morphine slows down breathing and heart rate, sometimes to the point of death.
- 6 In the spinal cord, it blocks transmission of pain messages from the body to the brain.
- 7 Over time, neurons in the brain adapt to the presence of morphine. When the drug is withdrawn, users suffer grueling nausea, vomiting, cramping, severe shaking and diarrhea for three days to several weeks. Psychological cravings can last months or years.

SOURCE: National Institute on Drug Abuse



Oppiacei sintetici come **Fentanyl** e **Meperidina** sono molecole di sintesi commercializzate per uso chirurgico. Sono estremamente pericolose perché 50 volte più potenti dell'eroina nell'arrestare il respiro (durante un intervento chirurgico la respirazione è assistita)

CANNABINOIDI

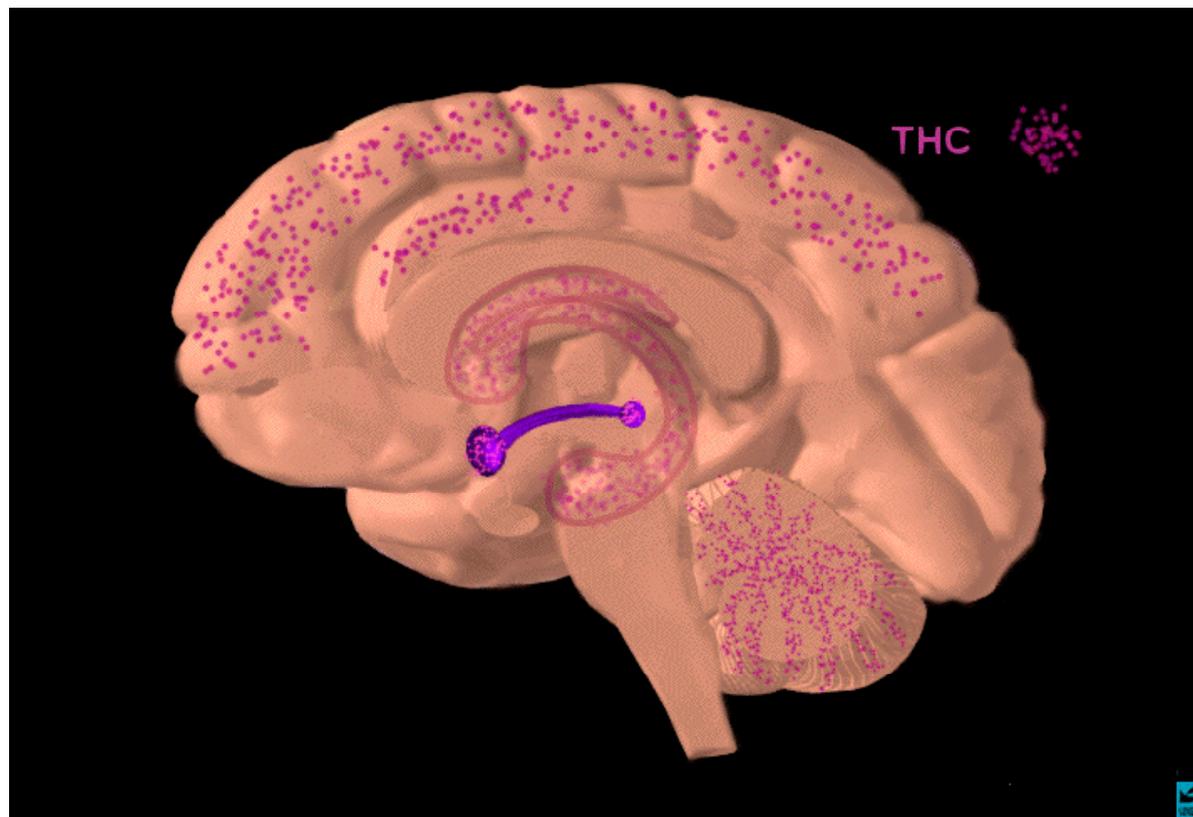
- rilassamento
- ridotta coordinazione motoria
- ipotensione arteriosa
- sonnolenza
- ridotta attenzione
- alterazione senso spazio-tempo

Ad alte dosi:

- allucinazioni
- illusioni
- disturbi della memoria
- disorientamento

Ligando endogeno:

anandamide



Allucinogeni - LSD

Sostanza sintetizzata da Albert Hoffman alla Sandoz nel 1938. Lo stesso Hofmann ne scoprì casualmente gli effetti allucinogeni.

Sostanza inodore, incolore, insapore (leggermente amara) già efficace a bassissime dosi. Agisce stimolando i sistemi serotoninergici

- distorsione della percezione spazio-tempo
- colori vividi (alterazione delle modalità percettive: vedere i suoni, udire i colori)
- allucinazioni
- confusione, panico, ansia
- boufées psicotiche
- reazioni emotive (paura, euforia, melanconia)
- reazione “flashback”: i sintomi ricompaiono spontaneamente anche diverse settimane dopo l’ultima assunzione
- rumentamento frequenza cardiaca e pressione arteriosa
- brividi
- debolezza muscolare

La qualità degli effetti dipende fortemente dalla personalità e dalla predisposizione del soggetto (good & bad trips).

Non induce dipendenza, ma induce tolleranza molto in fretta

Può scatenare un psicosi franca (schizofrenia)