

Sostanze di abuso e loro correlati neurologici

Dott.ssa Marta Leoni
Scuola di specializzazione in Psichiatria



Uso, abuso e gratificazione da sostanze psicoattive

☞ Abuso

☞ Addiction

☞ Dipendenza

☞ Rinforzo

☞ Tolleranza

☞ Tolleranza crociata e dipendenza crociata

☞ Astinenza

☞ Ricaduta

☞ Rebound

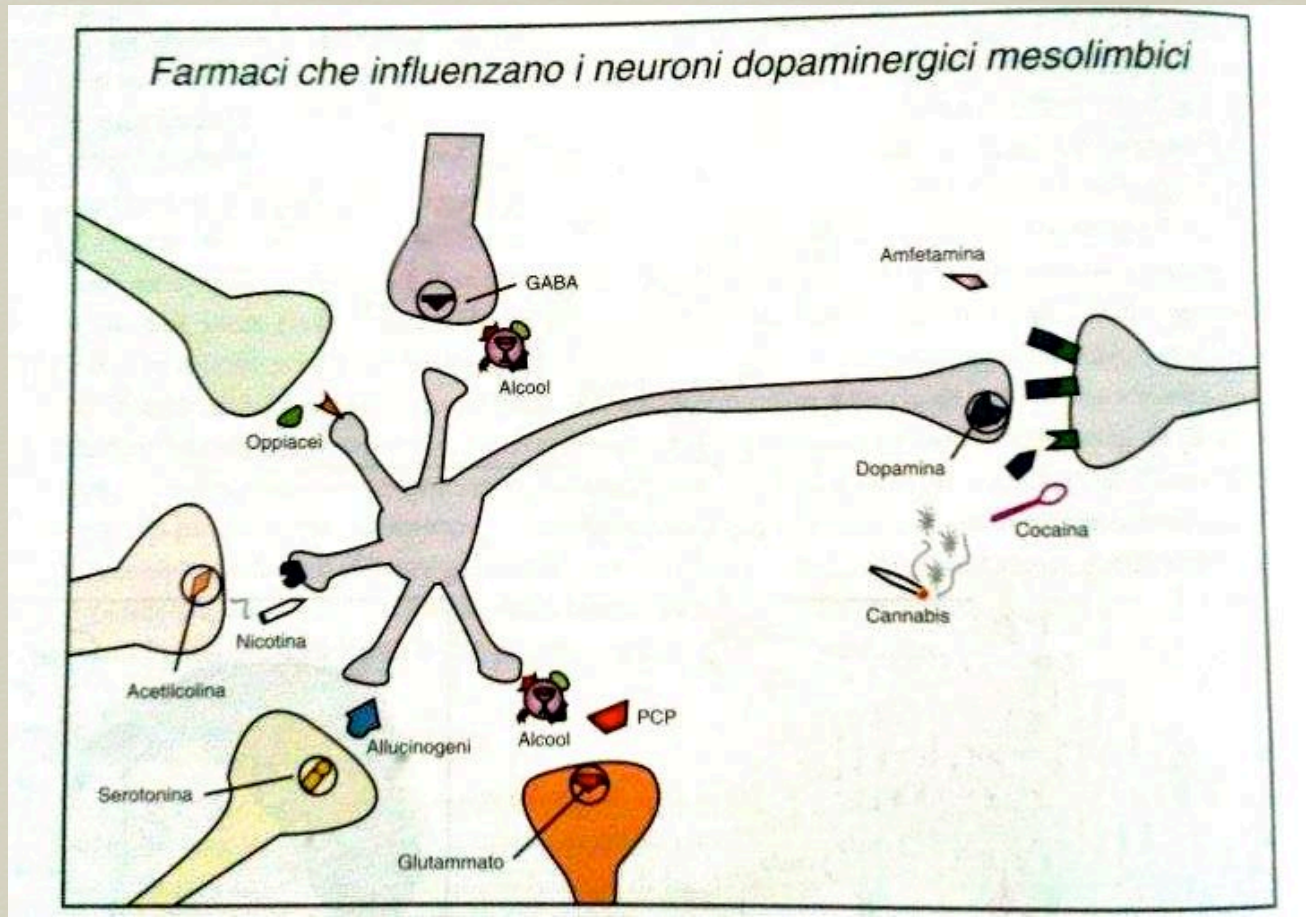
☞ Disintossicazione

Neurobiologia della sindrome da dipendenza

Gli studi su animali hanno rivelato che la zona del cervello interessata negli effetti “premio” comprende il circuito della dopamina che corre dalla parte ventrale tegmentale alla parte ventrale dello striato (il nucleo accumbens) e all’interno della corteccia prefrontale.

Poiché le droghe stimolano un rilascio di dopamina maggiore rispetto alle attività di rinforzo naturali, avviene che il sistema venga “dirottato” reindirizzando motivazioni e comportamenti verso l’utilizzo delle droghe anziché verso altre attività

Via dopaminergica mesolimbica = rifornimento e gratificazione





OPPIOIDI?

Esame clinico del SN



- ❧ il paziente è intossicato, sonnolento, confuso o agitato?
- ❧ Grandezza e simmetria della pupilla: midriasi se astinenza da oppioidi e miosi se uso di oppioidi
- ❧ Neuropatia periferica: dolore, diminuzione della sensibilità, riflessi assenti se dipendenza da alcol
- ❧ diplopia, paralisi dello sguardo laterale, nistagmo (uno o più di questi sintomi può verificarsi nell'encefalopatia di Wernicke)
- ❧ Linguaggio (biassicato per effetto di alcol o benzodiazepine; può essere rallentato in caso di intossicazione da oppioidi o da cannabis, oppure rapido o forzato in caso di intossicazione da stimolanti)
- ❧ Andatura (atassia in caso di intossicazione da alcol o da benzodiazepine, oppure danni cerebellari da alcol)

Indagini di laboratorio

- concentrazione di alcol nel respiro e nel sangue
- screening per sostanze, a livello urinario, potrebbe fornire informazioni utili, anche se spesso occorrono più di 24 ore prima che i risultati siano pronti (i risultati potrebbero confermare un sospetto uso di sostanze, e/o di più tipi di droghe, il che rappresenta un'evenienza comune)
- emocromo completo
- esami di funzionamento epatico
- Prove di coagulazione
- urea ed elettroliti, livelli di sodio e potassio
- Magnesio
- Glucosio
- Sierologia virale: controlli per epatite C, B e HIV sono importanti nei pazienti che utilizzano droghe per via iniettiva
- PCR/VES
- Siero B12 e folati, se l'MCV è elevato o se esiste un sospetto di malnutrizione
- fz tiroidea
- CPK
- Enzimi cardiaci (IMA da cocaina)
- Colture ematiche
- Controllo delle infezioni a trasmissione sessuale

Altre indagini



- ☞ TAC/RM encefalo (lesioni al capo, ematoma subdurale, prima convulsione)
- ☞ ECG (fibrillazione atriale da abuso di alcol o cardiomiopatia alcolica, aritmia indotte da psicostimolanti)
- ☞ Rx torace (ab- ingestis e altre forme di polmonite)
- ☞ ossimetria o lettura dei gas ematici (asma/CAL/ipossia).
- ☞ Screening e valutazioni brevi

| disturbo clinico neuropsichiatrico | diagnosi presunta | diagnosi connessa all'abuso di alcool e sostanze |
|---------------------------------------|--|--|
| ansia, tremori, sudorazione, insonnia | disturbo d'ansia | astinenza da alcool (e/o da sedativi) |
| depressione | depressione grave | crolli o astinenza da stimolanti |
| Perdita di coscienza | sincope vasovagale o cardiaca Commozione cerebrale, trauma cranico | intossicazione da alcool |
| convulsioni | ipoglicemia Epilessia Neoplasie cerebrali Trauma cranico Infezioni cerebrali Ipomagnesemia Ipocalcemia Iponatriemia | Convulsioni da astinenza da alcool Convulsioni da astinenza da BDZ Convulsioni provocate da stimolanti |
| Confusione | Ipo- o iperglicemia (v. delirium) | intossicazione da alcool Astinenza da alcool Astinenza da BDZ Encefalopatia di Wernicke |
| Deterioramento cognitivo | Demenza Morbo di Alzheimer Ematoma subdurale cronico Sifilide HIV/AIDS Neoplasia cerebrale Malattia cerebrovascolare Carenza di tiamina o B12 | Lesioni cerebrali alcool-correlate Sindrome di Wernicke-Korsakoff |
| Coma | trauma (ematoma subdurale, lesione al capo) ipo o iperglicemia incidente cerebrovascolare infezioni cerebrali e altri tipi di infezioni Epilessia Neoplasia cerebrale | intossicazione da alcool overdose da oppioidi overdose da BDZ |
| Delirio paranoico e allucinazioni | Schizofrenia | Allucinosi alcolica Delirium tremens Psicosi indotta da stimolanti Psicosi indotta da cannabis |

Alcol

Circa il 15% dei degenti negli ospedali ha un disturbo connesso direttamente al consumo eccessivo di alcol.

Cambiamenti morfologici del mesencefalo → intensa reattività alle “provocazioni” o ai segnali ambientali, interni o interpersonali.

Il bere eccessivamente contribuisce fino al 30% dei casi di ipertensione. L'alcol è anche un fattore di rischio per il cancro e accentua il rischio di danni al fegato dovuti all'obesità e all'epatite C

L'alcol ha proprietà di rafforzamento e ricompensa, che comprendono una leggera euforia e un effetto ansiolitico. Il sistema di ricompensa della dopamina mesolimbica cerebrale (zona ventrale tegmentale, nucleo accumbens, amigdala e corteccia prefrontale) è coinvolto in questo processo.

Farmacologicamente l'alcol è un sedativo del SNC per potenziamento della funzione inibitrice mediata dal recettore del GABA-A nel cervello e, in concentrazioni più alte, dall'inibizione della funzione eccitatoria glutammatergica di NMDA.



Gli effetti di ricompensa riflettono un miscuglio tra fz dopaminergica mesolimbica e rilascio endogeno degli oppioidi.

Durante l'esposizione, il cervello cerca di compensare e ripristinare la fz del glutammato, diminuendo il numero dei recettori del GABA-A e aumentando il numero di recettori NMDA, portando alla tolleranza. Quando si interrompe l'assunzione, la carenza relativa di GABA-A e l'eccesso della fz NMDA spiegano l'ipereccitabilità della sindrome da astinenza.

spesso carenza di magnesio → aumenta l'eccitabilità del cervello e predispone alle convulsioni da astinenza, impedisce l'utilizzo di tiamina

intossicazione acuta da alcool

- ✧ disturbi della coordinazione
- ✧ giudizio alterato
- ✧ tempo di reazione rallentato
- ✧ aumento del rischio di lesioni
- ✧ comportamenti a rischio
- ✧ acetaldeide
- ✧ aumento dell'assorbimento di endotossine dal tratto GI
- ✧ alterazione dell'assorbimento e dell'utilizzo di tiamina

Sindrome da astinenza da alcohol

∞ insonnia

∞ irritabilità alla
mattina

∞ ansia

∞ tremori

∞ sudorazione

∞ tachicardia

∞ febbre

∞ aumento
pulsazioni

∞ delirium tremens

Complicanze da abuso di alcol – 1

- ☞ coma e depressione respiratoria (soprattutto tra i bevitori intolleranti; potenzialmente letale)
- ☞ overdose da droghe
- ☞ polmonite ab ingestis
- ☞ trauma
- ☞ ustioni
- ☞ annegamento
- ☞ comportamento sessuale a rischio
- ☞ emorragia gastrointestinale superiore
- ☞ pancreatite acuta
- ☞ fibrillazione atriale

Complicanze da abuso di alcol – 2

- ☞ confusione e disorientamento (dopo)
- ☞ episodi di amnesia: amnesia retrograda durante assunzione di alcool.
- ☞ paralisi da compressione nervosa acuta (plesso brachiale, “paralisi del sabato sera”)
- ☞ tentativi di suicidio
- ☞ encefalopatia di Wernicke (v.
- ☞ malattia epatica alcolica
- ☞ malattia cardiovascolare (Beriberi)
- ☞ disturbi ematologici
- ☞ disturbi muscoloscheletrici
- ☞ malattie del sistema respiratorio

SNC e complicazioni neuropsichiatriche - 1

Encefalopatia di Wernicke: condizione neuropsichiatrica acuta, reversibile, che si presenta nelle persone dipendenti da alcol con carenza acuta di tiamina. FdR: sigle, anziani o malnutriti, malassorbimento, ripetuti episodi di vomito e diarrea. La carenza è determinata da scarsa assunzione, blocco dell'assorbimento o dell'utilizzo.

Emergenza medica con tasso di mortalità del 10-20%. Presente nel 12,5% delle persone che abusano di alcol.

Sintomi: atassia cerebellare, anormalità oculari (nistagmo, oftalmoplegia dei retti esterni, che si manifesta come diplopia), stato globale di confusione. raramente presenti tutti e tre i sintomi. I pazienti possono presentare nausea, vomito e confusione e, più raramente, ipotermia, ipotensione e coma. Spesso la diagnosi non è immediata.

La maggior parte dei pazienti che non si riprende velocemente entro le prime 48-72 ore svilupperà la sindrome di Korsakoff.

SNC e complicazioni neuropsichiatriche - 2

Sindrome di Korsakoff: l'encefalopatia di Wernicke non trattata dà luogo a cambiamenti strutturali cerebrali (nell'area dell'ippocampo, dei corpi mamillari, del tratto mamillotalamico e del talamo). E' una condizione irreversibile caratterizzata da una perdita della memoria a breve termine, da una ridotta capacità a imparare e da una confabulazione compensatoria. La memoria a lungo termine è preservata. In alcune persone si sovrappongono le caratteristiche della sindrome di Korsakoff e una patologia corticale (con atrofia corticale a dilatazione ventricolare, in particolare con coinvolgimento dei lobi frontali).

convulsioni da astinenza da alcol

ictus (stt emorragici)

ematoma subdurale (trauma + trombocitopenia)

Degenerazione cerebellare (tipicamente sul vermis cerebelli, che porta poi ad atassia del tronco, disatria, movimenti scoordinati, cadute frequenti).

SNC e complicazioni neuropsichiatriche - 3

Sindrome del lobo frontale

Demenza alcolica: dilatazione ventricolare, restringimento corticale o entrambi. La demenza alcolica si presenta come demenza pre – senile, un cambiamento di personalità e il deterioramento della memoria in pazienti con una storia di assunzione di alcol. il coinvolgimento dei lobi frontali è comune, con o senza demenza, e può provocare/influenzare cambiamenti, giudizio alterato e lo scarso apprezzamento dei segnali sociali.

mielinolisi pontina centrale: rara malattia demielinizzante del ponte di Varolio rilevata tra i pazienti alcol dipendenti, a seguito di una correzione rapida dell'iponatriemia. I pazienti presentano tetraplegia e paralisi pseudobulbare,

Neuropatia periferica: formicolio e intorpidimento di mani e piedi, deficit sensoriale e clono della caviglia. L'ipersensibilità delle piante dei piedi può essere un segnale precoce. A volte si può recuperare con una lunga astinenza.

Esame obiettivo del paziente con disturbo da abuso di alcol

- ∞ dimensione della pupilla
- ∞ oftamoplegia, nistagmo, atassia, confusione
- ∞ segni cerebellari, atassia del tronco
- ∞ disturbi nell'andatura
- ∞ evidenza di lesioni cerebrali causate dall'alcol: alterazioni del lobo frontale, perdita della memoria e alterazioni della funzione cerebellare
- ∞ esame dello stato mentale/ MMSE
- ∞ neuropatia periferica

Caratteristiche della sindrome da astinenza da alcol

- | | |
|---------------------------------------|--|
| Inizio: 6-24 ore dopo l'ultima bevuta | - aumento pressione sanguigna |
| Apice: 24-48 ore dopo l'ultima bevuta | - aumento temperatura |
| Durata: 5 – 7 giorni | - apprensione, ansia, irritabilità, agitazione, insonnia |

Caratteristiche cliniche

iperattività autonoma

- sudorazione
- tremori
- tachicardia

Gastrointestinale

- nausea
- vomito

Convulsioni alcoliche da astinenza potrebbero manifestarsi nel 2-5% dei casi. Le convulsioni possono preannunciare l'inizio del delirium tremens

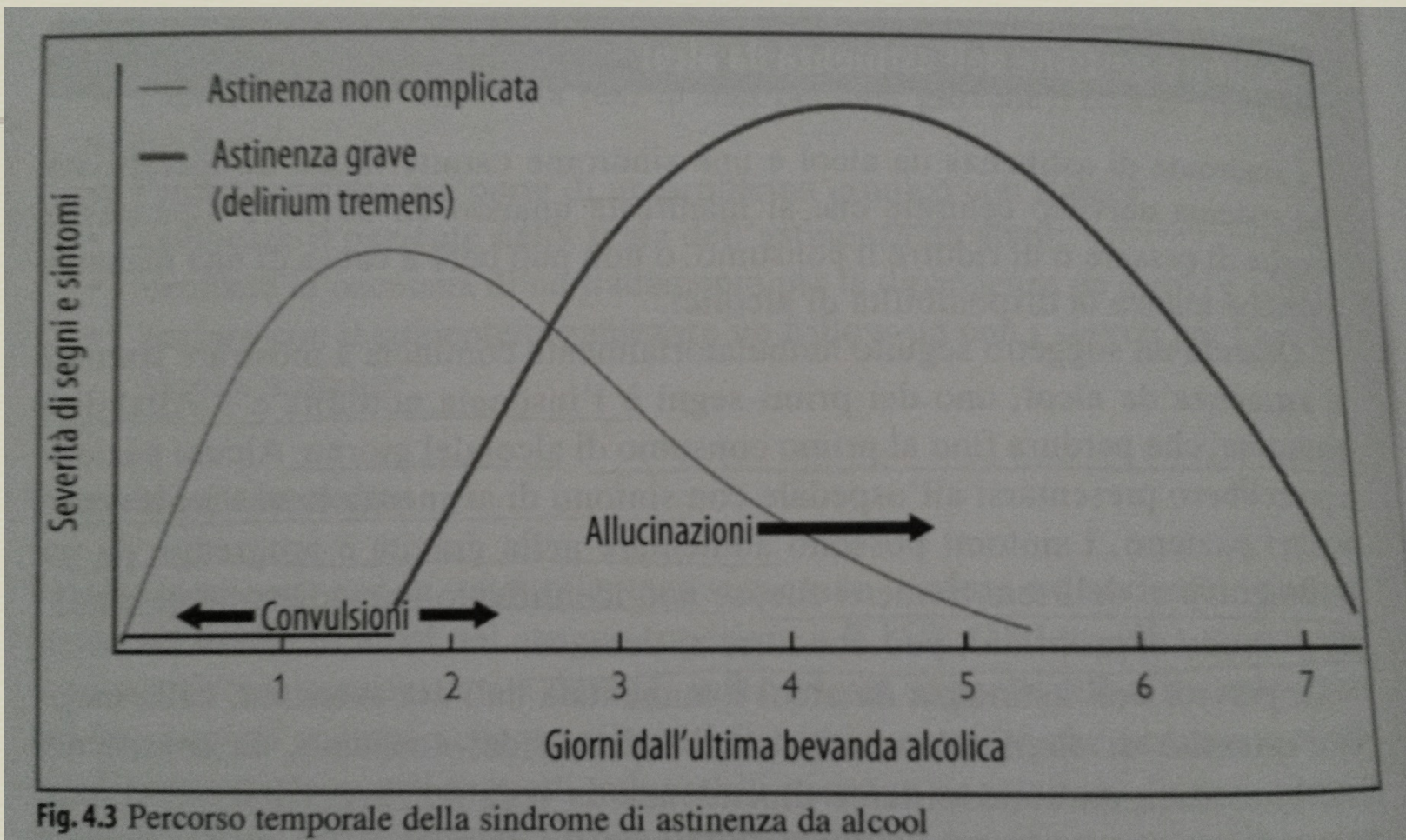


Fig. 4.3 Percorso temporale della sindrome di astinenza da alcool

Delirium tremens

Il DT rappresenta un sintomo molto grave dell'astinenza da alcol. Si manifesta nel 5% circa dei pazienti durante l'astinenza da alcol e spesso in pazienti compromessi con una lunga storia di dipendenza che interrompono il loro abuso di alcol.

Condizione potenzialmente mortale

Inizio: 48-72 ore dopo l'ultima bevuta; Durata: 3-10 giorni; Di solito preceduto da altri segni di astinenza da alcol. Le convulsioni sono segni premonitori del delirium tremens.

Caratteristiche cliniche: iperattività autonoma (tachicardia, sudorazione, tremore, ipertensione, febbre), ansia grave, forte agitazione, disidratazione, possibili valori sbilanciati degli elettroliti + offuscamento di coscienza e delirio, allucinazioni (tipicamente visive o tattili), deliri paranoidi. Potrebbe manifestarsi un collasso cardiovascolare.

Ha un tasso di mortalità fino al 15%

Gestione nella sindrome d'astinenza da alcol

Assistenza esperta, curare il paziente in una stanza quieta, con le luci soffuse, rassicurandolo costantemente e aiutandolo a riorientarsi.

- monitoraggio stato astinenziale
- tiamina (100 mg IM o EV per 3-5 giorni poi per os, incrementato a 100 x 3 se il paziente è malnutrito o si sospetta Snd di Wernicke, non somm.re destrosio EV a meno che il paziente abbia già ricevuto la tiamina parenterale)
- sedazione con BDZ: riduce astinenza e previene convulsioni e delirium tremens. NB: nessun paziente dovrebbe essere dimesso con una semplice ricetta per le BDZ
- fluidi ed elettroliti (stt ipocaliemia, ipomagnesiemia)
- Antipsicotici: se agitato, allucinato: 2,5-5 mg di aloperidolo x 3 oppure 2.5-5 mg di olanzapina x 3

Tabella 4.11 Regime di dosaggio delle benzodiazepine

| Gravità dell'astinenza da alcool | Regime di diazepam (Australia) |
|---|---|
| Astinenza lieve (es. AWS 1-4; CIWA <10) | Riposo e rassicurazione |
| Astinenza da lieve a moderata (es. AWS 5-9; CIWA 10-14) | 5-20 mg per os 3-4 volte al giorno, riducendo a 5-10 mg al giorno per arrivare a zero in 5-7 giorni |
| Astinenza da moderata a grave (es. AWS 10-14; CIWA 15-20) | 20 mg per os quattro volte al dì, abbinato con dosaggi supplementari di 10-20 mg se necessario, fino a che il paziente è calmo e leggermente sedato; il dosaggio è poi ridotto di 5-10 mg al giorno fino a zero; oppure una dose da carico di diazepam: 20 mg per os ogni 2 ore fino a che il paziente è calmo e leggermente sedato |
| Astinenza grave/delirium tremens (DT) (es. AWS ≥15; CIWA >20) | Una dose da carico di diazepam: 20 mg per os ogni 2 ore fino a che il paziente è calmo e leggermente sedato; oppure Diazepam per via endovena lenta; se è necessario, ripetere dopo 30 minuti Una volta stabilizzato il paziente, continuare il regime di dosaggio per os come descritto per l'astinenza a livello moderato o grave |

Chemical Pathology in Brain White Matter of Recently Detoxified Alcoholics: A ^1H Magnetic Resonance Spectroscopy Investigation of Alcohol-Associated Frontal Lobe Injury

Brian C. Schweinsburg, Michael J. Taylor, Omar M. Alhassoon, John S. Videen, Gregory G. Brown, Thomas L. Patterson, Fred Berger, and Igor Grant

Decreased cerebral response to inhibitory neurotransmission in alcoholics

Published online: April 01, 2006 | <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.150.3.417>

Recovery of brain glucose metabolism in detoxified alcoholics

Published online: April 01, 2006 | <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.151.2.178>

[Abstract](#) [PDF](#) [PDF Plus](#)

Regional Cerebral Blood Flow Changes in Chronic Alcoholic Patients Induced by Naltrexone Challenge During Detoxification

Ana M. Catafau, Alvaro Etcheberrigaray, José Perez de los Cobos, Montserrat Estorch, Josep Guardia, Albert Flotats, Llufs Bernà, Carina Marí, Miquel Casas and Ignasi Carrió

Nuclear Medicine Department and Addictive Behavior Unit, Hospital de Sant Pau, Barcelona; and Departamento de Psiquiatria y Medicina Legal, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

Vol. 21, No. 7
October 1997

Regional Brain Metabolic Response to Lorazepam in Alcoholics during Early and Late Alcohol Detoxification

Nora D. Volkow, Gene-Jack Wang, John E. Overall, Robert Hitzemann, Joanna S. Fowler, Naomi Pappas, Ede Frecska, and Kathleen Piscani



- ❧ perdita neuronale o delle disfunzioni metaboliche per calo dell'N Acetil Aspartato nella sostanza bianca e aumento Inositolo, stt nella corteccia frontale sede delle funzioni cognitive superiori come attenzione e pensiero logico. Permane per un mese dopo l'astinenza
- ❧ anomalie del met del Gluc
- ❧ riduzione persistente del metabolismo striatale
- ❧ minore sensibilità al ridotto metabolismo indotto da lorazepam
- ❧ anomalie persistenti del cingolo anteriore
- ❧ ridotta attività della corteccia prefrontale alla SPECT
- ❧ minor sensibilità nel circuito striatale – talamo – cortico – orbitofrontale verso l'agonista della serotonina

Farmaci sedativo-ipnotici



Effetti collaterali

- sonnolenza, capogiri
- stanchezza
- disartria
- atassia, rischio di cadute
- ridotta capacità psicomotoria e tempo di

reazione

- scarsa memoria e concentrazione
- amnesia anterograda
- intorpidimento emotivo
- reazione paradossale e disinibizione

Farmaci sedativo-ipnotici

Overdose da BDZ/
intossicazione:

- sonnolenza, confusione
- disartria, atassia
- deterioramento della coordinazione e della concentrazione
- coma
- depressione respiratoria
- morte

Sindrome d'astinenza da BDZ -1

Sintomi e segni somatici

- sudorazione
- tremori, fascicolazioni
- dolori muscolari, rigidità e dolori articolari
- capogiri e vertigini
- parestesia, dolori a collo e colonna vertebrale
- palpitazioni
- disturbi visivi
- tinnito, cefalea
- sintomi gastrointestinali
- debolezza e capogiri, sensazione di instabilità

- menorragia e dolori al seno
- orgasmi spontanei.

Sintomi e segni psicologici

- insonnia di rimbalzo, incubi
- ansia, attacchi di panico
- irritabilità irrequietezza, agitazione
- memoria e concentrazione scarse
- percezioni distorte
- sapore metallico in bocca
- immagine distorta del proprio corpo
- sensazione di irrealtà, depersonalizzazioni derealizzazioni
- depressione, disforia

Sindrome d'astinenza da BDZ - 2

Sindrome cerebrale acuta

- confusione, disorientamento (può essere intermittente). E' una causa frequente della confusione nelle persone anziane
- deliri, paranoia
- allucinazioni (visive, uditive)
- crisi epilettica di "grande male": si manifesta da 1 a 12 giorni dopo l'interruzione delle BDZ. I pazienti che assumono dosaggi elevati hanno un rischio maggiore di avere convulsioni

Considerare l'astinenza da BDZ se un adulto presenta convulsioni non altrimenti spiegabili.

La crisi di grande male e il delirium costituiscono sintomi di astinenza gravi e potenzialmente una minaccia per la vita.

Complicanze neuropsichiatriche da utilizzo di BDZ/comorbidità

- ☞ deterioramento della memoria/amnesia anterograda: incapacità di apprendere nuove informazioni. con l'utilizzo a lungo termine, anche a dosaggi tp, il problema si presenta con gli effetti sul consolidamento della memoria.
- ☞ ansia
- ☞ depressione
- ☞ disinibizione paradossale
- ☞ psicosi
- ☞ delirio: per astinenza (confusione, deliri, allucinazioni) o per overdose (disorientamento, confusione, deficit della memoria in associazione con un livello ridotto di coscienza e altri segni di overdose).

Gestione dell'overdose



Di rado è una minaccia per la vita

- misure di sostegno generale
- lavaggio gastrico e carbone attivo
- flumazenil a 1 – 2 mg di infusione EV lenta porta a riprendere conoscenza *però* va ripetuto perché ha emivita breve! può indurre sindrome da astinenza! può indurre convulsioni! può indurre attacchi di panico!
- tiamina per via parenterale se concomita alcol
- se sospetto overdose da oppioidi concomitante → naltrexone
- Escludere altre cause di coma

Barbiturici

Segni e sintomi dell'overdose

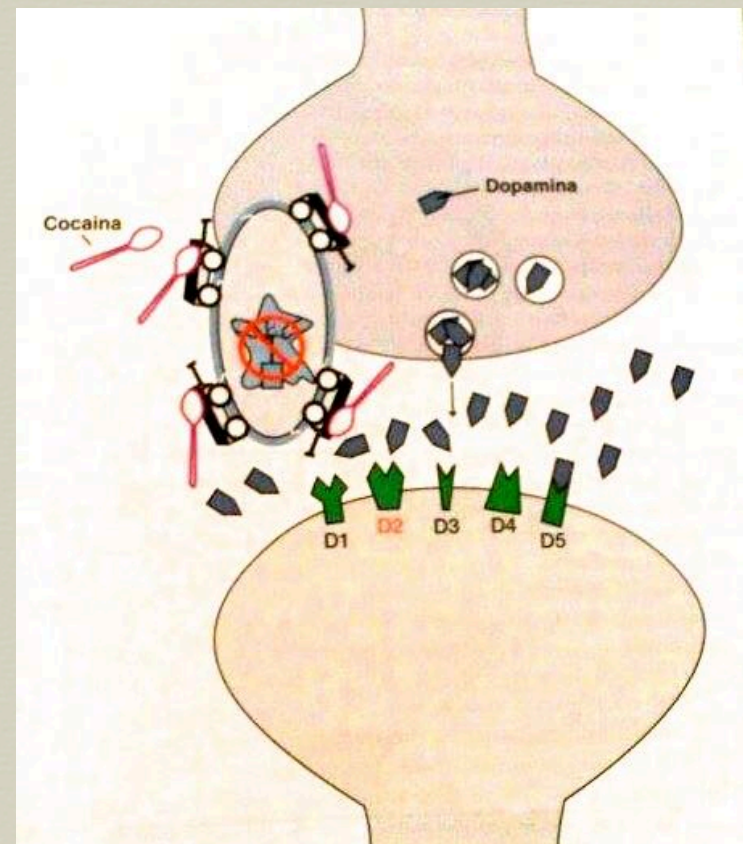
☞ letargia

☞ sonnolenza

☞ coma e morte (può mimare uno stato vegetativo!)

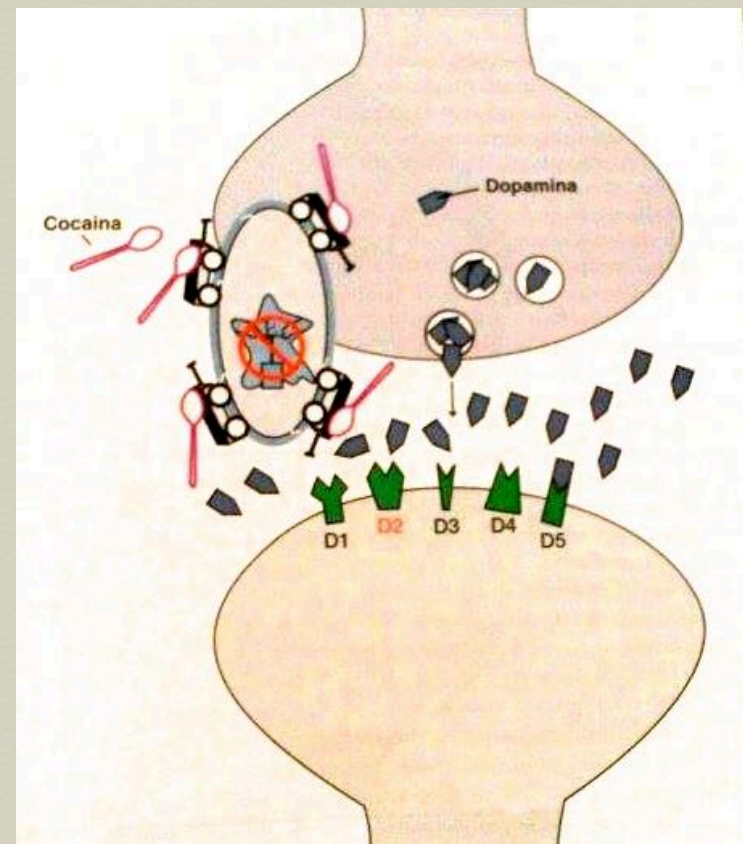
Stimolanti

Cocaina: anestetico locale e inibitore dei trasportatori delle monoamine, in particolare della dopamina (e azioni meno importanti sui trasportatori di noradrenalina e serotonina)



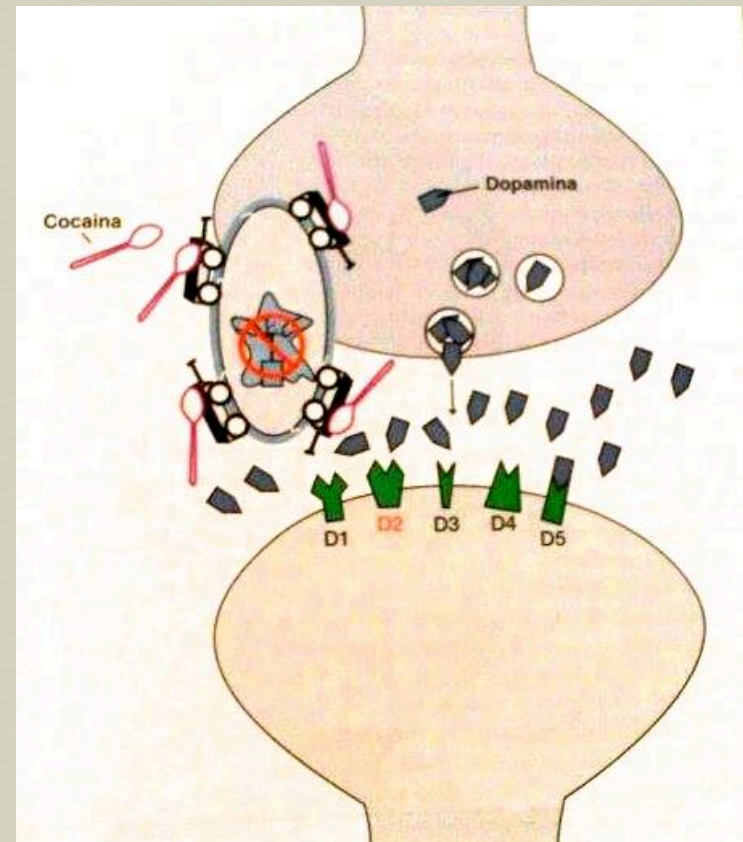
Stimolanti

Effetti della cocaina: euforia, ridurre la fatica, senso di acutezza mentale → tremore, labilità emotiva, irrequietezza, irritabilità, paranoia, panico, comportamento stereotipato ripetitivo → ansia intensa, paranoia e allucinazioni, ipertensione, tachicardia, ipereccitabilità ventricolare, ipertermia e depressione respiratoria → scompenso cardiaco acuto, ictus e convulsioni



Stimolanti

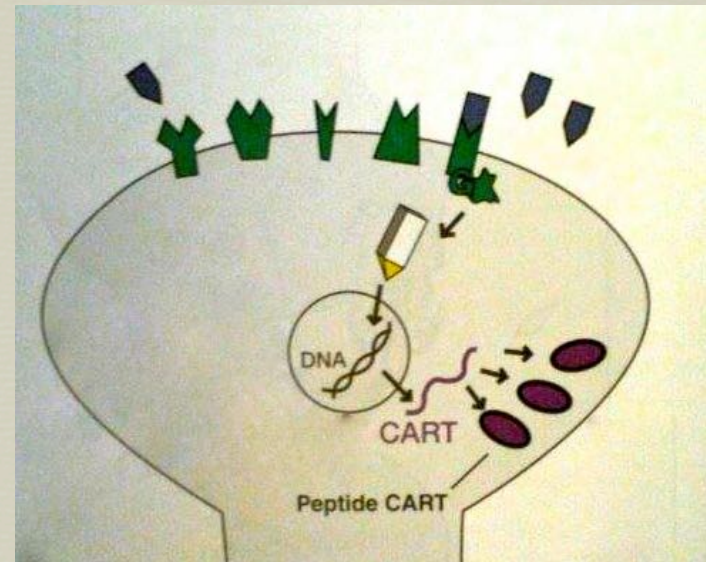
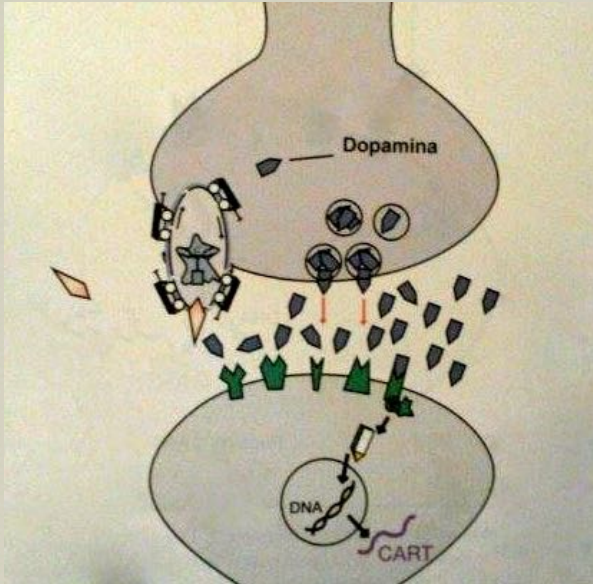
Astinenza da cocaina:
abbattimento, voglia
compulsiva di più cocaina,
agitazione e ansia, senso di
fatica, depressione, senso di
svuotamento, ipersonnia e
iperfagia, anergia, diminuito
interesse, anedonia.



Stimolanti

Amfetamine (*d-amfetamina* e *metamfetamina*)

Inducono il rilascio di dopamina. Effetti simili a cocaina ma meno intensi e più duraturi.



Stimolanti - intossicazione

Amfetamine

- ☞ nausea, vomito, mascelle serrate, bruxismo, movimenti stereotipati, ipertermia, tachipnea, sudorazione, midriasi, tachicardia, ipertensione, aritmie, collasso CV, irrequietezza, ansia, insonnia, spasmi, crisi epilettiche, emorragia cerebrale, ictus, delirio, psicosi, depressione, iperattività sessuale, rabdomiolisi

MDMA

- ☞ fatica, nausea, secchezza della bocca, irrequietezza, insonnia, mascelle serrate, bruxismo, ipertermia, ipertensione, tachiaritmia, asistolia, arterite, collasso CV, tossicità epatica, crampi, rabdomiolisi, disidratazione, intossicazione da acqua e iponatriemia, IRA, irrequietezza delle gambe, disturbi della deambulazione, sensibilità tattile aumentata, compromissione memoria e apprendimento, emorragia cerebrale o edema cerebrale per intossicazione da acqua e iponatriemia, agitazione, psicosi

Cocaina

- ☞ Tremore, sudorazione, ipertermia, epistassi, tachicardia, ipertensione, tachiaritmia, IMA, ischemia periferica, dispnea, tachipnea, emottisi, dolore addominale, infarto intestinale, ischemia epatica, rabdomiolisi, IRA, tic, attività muscolari stereotipate, crisi epilettica, emorragia intracranica, ictus ischemico, vasculite cerebrale, sintomi psichiatrici, attività sessuale a rischio

Stimolanti - complicanze



- ∞ effetti farmacologici attesi: irrequietezza, iperattività, insonnia, disturbi del sonno
- ∞ complicazioni neuropsichiatriche: ansia, attacchi di panico, depressione e aumentato rischio suicidario, agitazione, aggressività, violenza, comportamento caotico, irregolare e a volte criminale, psicosi indotta da stimolanti, ipomania, mania, disturbo percettivo, depersonalizzazione, confusione e delirio.

Utile TAC o RMN per escludere eventi cerebro vascolari



Am J Psychiatry. 1992 Aug;149(8):1016-22.

Decreased brain metabolism in neurologically intact healthy alcoholics.

Volkow ND¹, Hitzemann R, Wang GJ, Fowler JS, Burr G, Pascani K, Dewey SL, Wolf AP.

Int J Neuropsychopharmacol. 2006 Apr;9(2):147-53. Epub 2005 Jul 8.

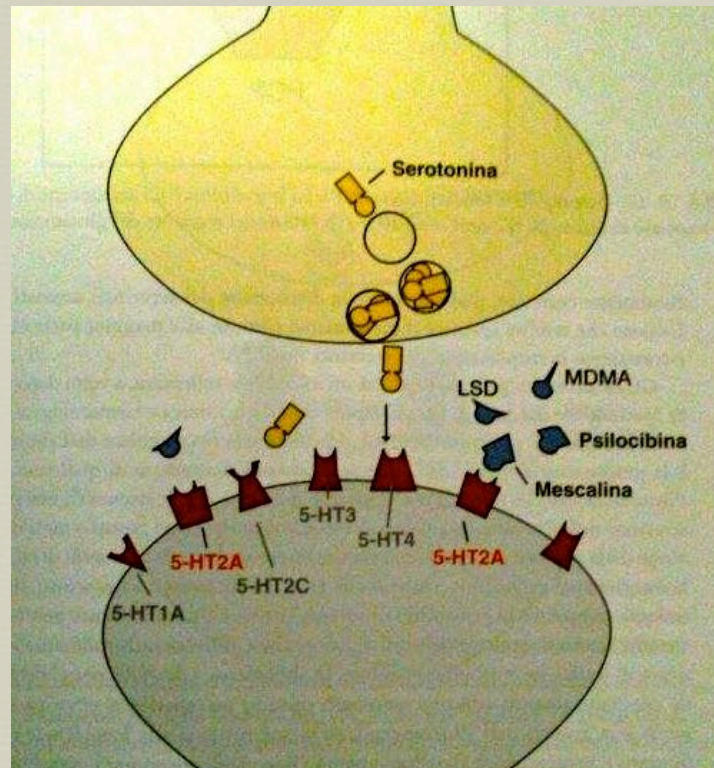
Decreased frontal white-matter volume in chronic substance abuse.

Schlaepfer TE¹, Lancaster E, Heidbreder R, Strain EC, Kosel M, Fisch HU, Pearlson GD.



- ❧ anomalie nella corteccia umana associate all'astinenza
- ❧ flusso sanguigno cerebrale basso nella corteccia frontale laterale
- ❧ la risposta dopaminergica striatale o la disponibilità del recettore era notevolmente inferiore rispetto ai controlli, anche dopo 4 mesi dall'ultimo utilizzo
- ❧ alla PET, dopo 10 giorni dalla cessazione il metabolismo cerebrale è nettamente ridotto, dopo 100 giorni non è ancora a normali livelli.
- ❧ metodica RM dell'Arterial Spin Labeling, metodica RM che permette lo studio non invasivo delle dinamiche di flusso sanguigno cerebrale: negli astinenti permane alterato flusso a livello prefrontale e sottocorticale
- ❧ riduzione della densità della sostanza grigia, stt nel talamo posteriore e maggiore densità corticale nella parte mediale della corteccia prefrontale.

Allucinogeni



Allucinogeni – effetti



- ↪ effetti psichedelici
- ↪ ansia/panico
- ↪ midriasi
- ↪ nistagmo laterale, in alcuni casi
- ↪ agitazione
- ↪ tachipnea
- ↪ pelle secca e arrossata

LSD and post-hallucinogen perceptual disorder

J. S. Madden

Issue

Version of Record online: 24 JAN 2006

DOI: 10.1111/j.1360-0443.1994.tb00966.x

J Intern Med. 1993 Feb;233(2):111-2.

Hallucinogenic mushroom use by Danish students: pattern of consumption.

Lassen JF¹, Lassen NE, Skov J.

Compr Psychiatry. 2009 May-Jun;50(3):245-50. doi: 10.1016/j.comppsy.2008.07.009. Epub 2008 Sep 23.

Prevalence of psychotic symptoms in substance users: a comparison across substances.

Smith MJ¹, Thirthalli J, Abdallah AB, Murray RM, Cottler LB.

Addiction. 1993 Oct;88(10):1327-34.

Adverse consequences of lysergic acid diethylamide.

Abraham HD¹, Aldridge AM.



- ∞ deliri paranoici e flashback per coinvolgimento dei 5HT
- ∞ diminuisce l'attività spontanea del locus caeruleus, attivando il GABA; nella corteccia frontale aumenta il rilascio di glutammato.
- ∞ difetti visivi come pseudoallucinazioni geometriche, zone d'ombra, trascinamento di immagini
- ∞ potenziali evocati visivi alterati anche dopo 26 anni di astinenza.

Cannabis - intossicazione



- ☞ ansia e attacchi di panico
- ☞ paranoia
- ☞ disforia
- ☞ deterioramento cognitivo (deteriorato livello di attenzione, concentrazione, capacità di apprendere, memoria)
- ☞ distorsioni percettive
- ☞ dispercezioni uditive e visive o illusioni
- ☞ confusione e deliro

Cannabis - astinenza

- ↪ letargia
- ↪ irritabilità
- ↪ irrequietezza, ansia
- ↪ insonnia
- ↪ cambiamenti di umore
- ↪ appetito ridotto
- ↪ contrazioni muscolari
- ↪ cefalea

Cannabis - complicanze

- ↪ deterioramento cognitivo
- ↪ attacchi di ansia e panico
- ↪ sindrome amotivazionale
- ↪ depressione
- ↪ paranoia
- ↪ delirium (confusione, deliri persecutori, allucinazioni, labilità emotiva, panico, depersonalizzazione e derealizzazione)
- ↪ psicosi funzionale acuta
- ↪ psicosi cronica

[Am J Addict](#). 2007 Sep-Oct;16(5):331-42.

Treatment of cannabis use disorders: a review of the literature.

[Nordstrom BR](#)¹, [Levin FR](#).

SUBSTANCE MISUSE PAPERS

Pharmacology and effects of cannabis: a brief review

C. HEATHER ASHTON

The British Journal of Psychiatry Feb 2001, 178 (2) 101-106; DOI: 10.1192/bjp.178.2.101

[Trends Pharmacol Sci](#). 1999 Jul;20(7):287-94.

Pharmacological and biochemical interactions between opioids and cannabinoids.

[Manzanares J](#)¹, [Corchero J](#), [Romero J](#), [Fernández-Ruiz JJ](#), [Ramos JA](#), [Fuentes JA](#).

[Author information](#)

[Science](#). 1999 Jan 15;283(5400):401-4.

Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB1 receptor knockout mice

[Ledent C](#)¹, [Valverde O](#), [Cossu G](#), [Petitet F](#), [Aubert JF](#), [Beslot F](#), [Böhme GA](#), [Imperato A](#), [Pedrazzini T](#), [Roques BP](#), [Vassart G](#), [Fratta W](#), [Parmentier M](#).

[Author information](#)

[Eur J Neurosci](#). 2000 Nov;12(11):4038-46.

Cocaine, but not morphine, induces conditioned place preference and sensitization to locomotor responses in CB1 knockout mice.

[Martin M](#)¹, [Ledent C](#), [Parmentier M](#), [Maldonado R](#), [Valverde O](#).

[Neuroimage](#). 2004 Nov;23(3):914-20.

Abnormal brain activity in prefrontal brain regions in abstinent marijuana users.

[Eldreth DA](#)¹, [Matochik JA](#), [Cadet JL](#), [Bolla KI](#).

[Br J Psychiatry](#). 2001 Feb;178:116-22.

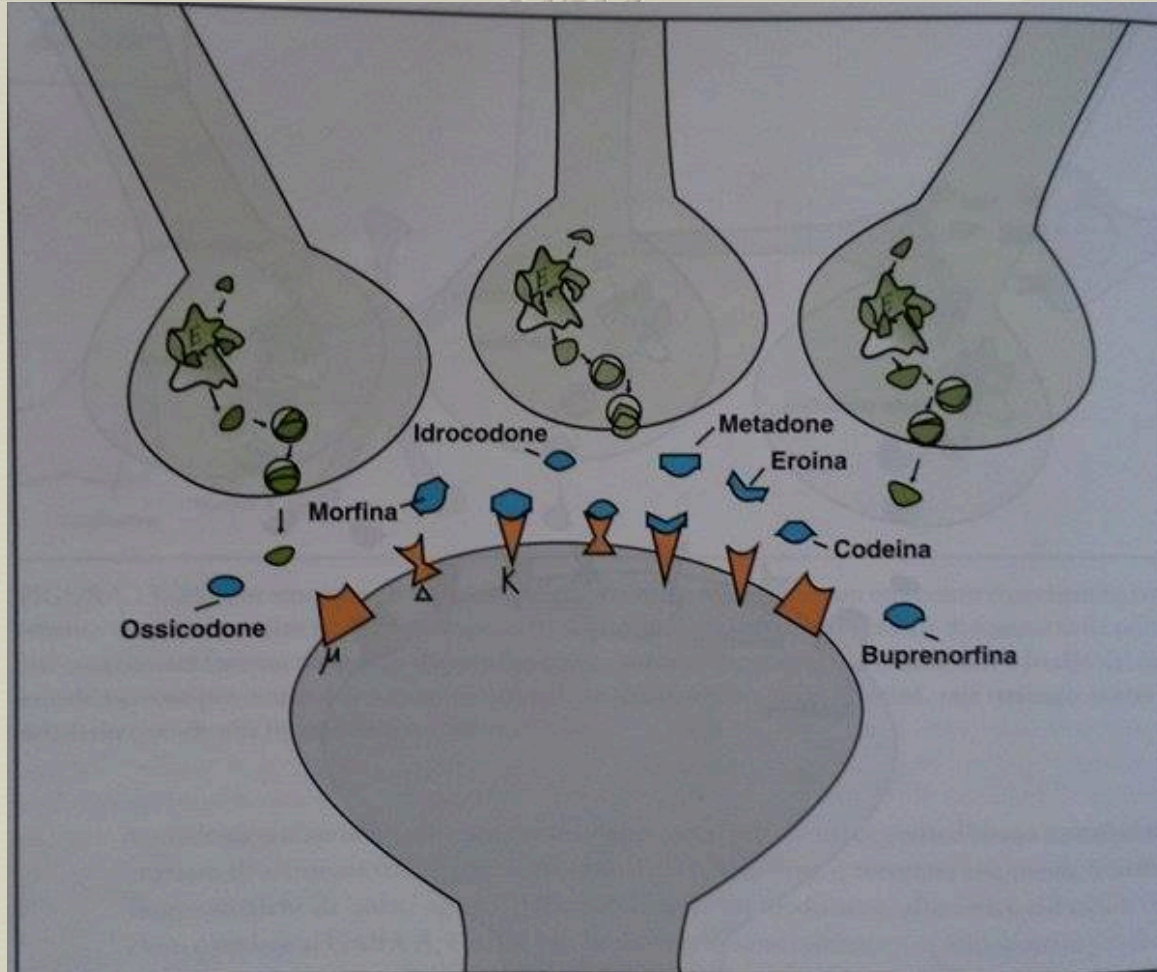
Psychiatric effects of cannabis.

[Johns A](#)¹.



- ❧ slatentizza schizofrenia e depressione
- ❧ PET: anomala attività cerebrale nella corteccia prefrontale di soggetti astinenti per 25 giorni durante Stroop Test. Ipometabolismo nella corteccia cingolata sinistra, nella corteccia laterale prefrontale, e un ipermetabolismo bilaterale ippocampale.
- ❧ riduzione dei solchi cerebrali in entrambi gli emisferi, oltre ad uno spessore corticale più sottile nel lobo frontale destro
- ❧ se usata in giovane età: rallentata girificazione cerebrale soprattutto nelle regioni temporomesiali e parietali.

Oppioidi



Oppioidi - complicanze



- overdose: decesso per depressione respiratoria
- prolungamento QT e aritmia ventricolare
- complicanze connesse a contaminanti e adulteranti (emboli)
- reazione acuta all'eroina: grave cefalea occipitale, febbre, tremore, tachipnea, leucocitosi, edema polmonare non cardiogeno, cianosi, coma e morte per depressione respiratoria
- complicanze da uso promiscuo di siringhe (ricordare complicanze vascolari: spasmi vascolari, vasculiti, ischemia distale, embolia, ictus, aneurismi)

Oppioidi - overdose

Sintomi

☞ nausea, vomito

☞ sonnolenza

Segni

☞ paziente letargico

☞ sudori freddi

☞ respirazione lenta, profonda
(2-7/min)

☞ ipotermia

☞ bradicardia

☞ ipotensione

☞ miosi

☞ coma

☞ rischio di morte per depressione
respiratoria

oppiodi – gestione overdose



- ☞ Esiste un antidoto per eroina e metadone: naloxone (0,4-2 mg per via EV, però emivita breve!), poco utile con buprenorfina.

Oppioidi - astinenza

Sintomi fisici

- ☞ rinorrea
- ☞ lacrimazione
- ☞ sudorazione
- ☞ vampate di calore e di freddo
- ☞ piloerezione
- ☞ crampi addominali
- ☞ nausea, vomito, diarrea
- ☞ dolori alle ossa e muscolari, crampi

Sintomi neuropsichiatrici

- ☞ insonnia
- ☞ irrequietezza, ansia, irritabilità, agitazione
- ☞ craving

Segni fisici

- ☞ sbadigli, rinorrea, lacrimazione,
- ☞ febbre
- ☞ tachicardia, ipertensione lieve
- ☞ irrequietezza, ansia, agitazione
- ☞ midriasi

Oppioidi – imaging opportuno

↪ RxT

↪ TAC/MRI cranio (infezione intra-cerebrale?)

Opioids: first lessons from knockout mice

Brigitte L. Kieffer

MECHANISMS OF VISUAL ATTENTION IN THE HUMAN CORTEX*

Sabine Kastner and Leslie G. Ungerleider

Laboratory of Brain and Cognition, National Institute of Mental Health, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20892; e-mail: sabine@ln.nimh.nih.gov, lgu@ln.nimh.nih.gov

Full-length review

Effects of methamphetamine-induced neurotoxicity on the development of neural circuitry: a hypothesis

Douglas O. Frost^{a,*}, Jean-Lud Cadet^b

^a*Department of Pharmacology and Experimental Therapeutics and Neuroscience Program, University of Maryland School of Medicine, 655 West Baltimore St., Baltimore, MD 21201, USA*

^b*Molecular Neuropsychiatry Section, National Institute of Drug Abuse, Baltimore, MD, USA*

Accepted 22 August 2000

Insights from proton magnetic resonance spectroscopic imaging and their relevance to addiction

Stephanie C. Licata¹ and Perry F. Renshaw²

Frontocortical *N*-acetylaspartate reduction associated with long-term IV heroin use

R. Haselhorst, PhD, K. M. Dürsteler-MacFarland, MA, K. Scheffler, PhD, D. Ladewig, MD, F. Müller-Spahn, MD, R. Stohler, MD, J. Seelig, PhD and E. Seifritz, MD

Neuropsychopharmacology. 2001 Feb;24(2):97-129.

Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis.

Koob GF¹, Le Moal M.



- ❧ PET al carbonio, ha evidenziato, in persone consumatrici, l'aumento dei recettori mu nella corteccia cingolata anteriore anche dopo un periodo di non consumo (craving?)
- ❧ Leucoencefalopatia spongiforme progressiva: complicanza cerebrale dopo inalazione dei vapori di eroina riscaldata (chasing the dragon). Marker specifico per questo tipo di sostanza e modalità d'assunzione.
- ❧ riduzione delle endorfine endogene e dei recettori
- ❧ spettroscopia a idrogeno: riduzione NAA e aumento mI, variazione Cho e del glutammato

Droghe da party - GHB

☞ nausea, vomito

☞ sedazione, incoscienza e coma

☞ debolezza eloquio
farfugliato, tremori e
collasso

☞ ipotensione, bradicardia,
depressione respiratoria

☞ atassia e nistagmo

☞ agitazione e ansia

☞ delirio e allucinazioni

☞ amnesia, disorientamento,
confusione

☞ evidenza di abuso di altre
sostanze

Ketamina

- ☞ tachicardia
- ☞ midriasi
- ☞ pressione sanguigna elevata
- ☞ eloquio farfugliato e atassia
- ☞ delirio
- ☞ mancanza di reattività emotiva
- ☞ nistagmo



Grazie per l'attenzione

Biografia

- ☞ Stahl, *Psicofarmacologia essenziale*, Centro scientifico editore
- ☞ Latt et al, *Medicina delle dipendenze*, Springer
- ☞ Zoccatelli et al., *Permanenza di alterazioni cerebrali dopo assunzione di droghe anche dopo un periodo di cessazione dell'uso: il contributo del neuroimaging*, Italian journal on Addiction vol 1 Numero 5-6, 2011