

Parte 3

Possibili applicazioni del neuroimaging



3.1 Permanenza di alterazioni cerebrali dopo assunzione di droghe anche a seguito di un periodo di cessazione dell'uso: il contributo del neuroimaging

Giada Zoccatelli¹, Franco Alessandrini¹, Giovanni Serpelloni², Claudia Rimondo³, Catia Seri³, Andrea Federspiel⁴

¹ Servizio di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

² Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri, Roma

³ Sistema Nazionale di Allerta Precoce e Risposta Rapida sulle Droghe, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri, Roma

⁴ Department of Psychiatric Neurophysiology, University Hospital of Psychiatry, Bern, Switzerland

1. Premesse e rationale

L'obiettivo principale di questo lavoro è quello di definire un più corretto paradigma relativo alla guida sotto l'effetto di sostanze stupefacenti. Attualmente infatti, la condizione di guida sotto l'effetto di droghe viene erroneamente correlata, ai fini del ritiro della patente di guida, soltanto al riscontro laboratoristico delle sostanze stupefacenti nel sangue, pensando che gli effetti delle sostanze sul cervello e le sue funzioni si esauriscano con la scomparsa delle droghe da tale liquido biologico. Infatti, non viene applicato l'art. 187 del Codice della Strada qualora l'esame su campione ematico dia riscontri negativi sebbene in presenza di dati tossicologici su altri campioni biologici e di segni e sintomi suggestivi di consumo di droghe.

Nell'attuale paradigma non si tiene conto dell'effetto neuroplastico che l'uso di sostanze comporta sul cervello e che è invece in grado di modificare e di mantenere alterate nel tempo importanti strutture e funzioni cerebrali (anche dopo la sospensione dell'uso di droghe) indispensabili per poter guidare automezzi. Pertanto, a nostro avviso, quindi, questo paradigma ha bisogno di essere rivisto.

La negatività al controllo ematico, infatti, non è sempre correlabile all'"assenza di effetti" in grado di compromettere la capacità di guida in persone che consumano sostanze stupefacenti, in quanto l'azione di tali sostanze sul cervello e sulle funzioni cognitive non si esaurisce con il catabolismo e l'escrezione di tali sostanze dall'organismo. Esse, infatti, creano nel soggetto consumatore una memoria cellulare che si concretizza in un effetto neuroplastico.

In altre parole, il ripetersi di una certa esperienza emotiva e sensoriale, ottenuta e mantenuta con l'uso di sostanze, determina, nel tempo, la creazione di nuove reti neuronali. Tali reti, tuttavia, descrivono modifiche anche profonde della struttura e delle funzioni cerebrali. In altre parole, gli effetti e le alterazioni dei neurotrasmettitori e del metabolismo cerebrale del glucosio (fonte di energia primaria per il normale funzionamento del glucosio), che l'uso di sostanze determina, non cessano con la scomparsa delle sostanze dal campione ematico, ma permangono anche per lungo tempo per effetto della plasticità neuronale che le sostanze provocano nel cervello. Gli effetti sul lobo frontale, in particolare, sono documentabili, grazie all'impiego delle moderne tecniche di neuroimaging, anche a distanza di 100 giorni dopo la sospensione dell'uso (come per la cocaina).

Guida sotto l'effetto di sostanze stupefacenti: necessità di un nuovo paradigma

Negatività del controllo ematico non sempre correlabile all'assenza di effetti

Necessità di rivedere il paradigma alla luce delle evidenze scientifiche



Il paradigma attualmente in uso “solo presenza di sostanze stupefacenti nel sangue = dimostrazione di guida sotto l’effetto di sostanze stupefacenti” necessita pertanto, a nostro avviso, di una profonda revisione. Anche tutti gli altri esami eseguiti su liquidi e materiali biologici quali urina, saliva, capelli, assumono un significato legale diverso (fermo restando la necessità di escludere falsi positivi) in quanto “prova” di consumo, anche se non recente, e quindi di presenza di possibile alterazione neurocognitiva.

Valorizzazione del dato clinico per le sostanze non rilevabili con i test

Va inoltre valorizzato anche il dato clinico (visita neuropsicologica). Infatti, molte nuove sostanze stupefacenti non sono ancora facilmente documentabili nel sangue, al pari dell’LSD o di altri allucinogeni che hanno una brevissima permanenza nel sangue ma che possono provocare sindromi alienatorie anche a distanza di settimane dopo l’assunzione (flashback).

Le sindromi astinenziali: compromissione delle funzioni neuro-cognitive

Si sottolinea inoltre che le crisi astinenziali, durante le quali è raro rilevare sostanze stupefacenti nel sangue, rappresentano altri “effetti” dell’uso di sostanze stupefacenti, in grado di compromettere le funzioni neuro cognitive ad in particolare l’attenzione e la reattività.

Art. 119 del CdS: requisiti necessari al conseguimento e mantenimento della patente

Per valutare poi la compatibilità alla guida di chi usa sostanze e viene trovato positivo ai test tossicologici non eseguiti su sangue, andrebbe considerato un ulteriore importante aspetto. L’art. 119 del Codice della Strada fissa i criteri e i requisiti necessari per poter avere l’abilitazione alla guida. Tuttavia, tali criteri, tra cui l’esclusione dell’uso di sostanze, non devono essere presenti solo al momento dell’acquisizione della patente, ma vanno mantenuti durante tutto il periodo in cui tale abilitazione resta attiva. Pertanto, se un guidatore risulta positivo anche ai test non ematici, ciò è chiaramente in contrasto con quanto previsto dall’art. 119 e cioè che tali requisiti debbano permanere costantemente e non debbano venir meno durante tutto il periodo di validità della patente di guida.

Questi concetti dovrebbero essere fatti propri ancora prima che dalle Forze dell’Ordine, dai magistrati che trattano i casi di ricorso dei guidatori trovati positivi alle sostanze stupefacenti, casi che possono non essere sostenuti da prove ematiche ma solo da accertamenti condotti su altri materiali biologici, quali le urine o i capelli.

2. Priorità e alcuni dati epidemiologici

Gli incidenti stradali rappresentano una priorità per la sanità pubblica

Gli incidenti stradali rappresentano un problema di assoluta priorità per la sanità pubblica per l’alto numero di morti e di invalidità permanenti e temporanee che causano nel mondo. Agli enormi costi sociali e umani, si aggiungono quindi anche elevati costi economici, che rendono la questione della sicurezza stradale un argomento di enorme importanza per i sistemi sanitari di tutti i Paesi. La grande maggioranza degli incidenti gravi e di quelli mortali sono dovuti ad una serie di comportamenti scorretti, principalmente eccesso di velocità, guida distratta e pericolosa, mancato rispetto della precedenza o della distanza di sicurezza. Il numero di persone coinvolte in un incidente stradale mortale ammonta ogni anno attorno a 1,2 milioni, oltre a 50 milioni quello delle persone ferite. L’Organizzazione Mondiale della Sanità prevede che, senza nuovi interventi e campagne di prevenzione, il tasso di mortalità e ferimento sia destinato a crescere del 65% tra l’anno 2000 e 2020. Tra i fattori che aumentano il rischio di incidentalità, una voce importante è rappresentata dalla guida sotto l’effetto di sostanze psicoattive tra i conducenti, spesso associate all’assunzione di alcol.

Dalla Relazione annuale al Parlamento sull'uso di sostanze stupefacenti e sulle tossicodipendenze in Italia (Roma, 2012), le percentuali degli assuntori, in ordine all'uso dichiarato negli ultimi 12 mesi, hanno registrato i seguenti dati: eroina 0,6% (0,8% nel 2010), cocaina 2,1% (2,9% nel 2010); cannabis 18,2% (18,5% nel 2010); stimolanti - amfetamine - ecstasy 1,3% (1,7% nel 2010); allucinogeni 2,3% (2,7% nel 2010). Tra i fattori di rischio legati allo stato del conducente, l'uso di sostanze stupefacenti spesso associato all'assunzione di alcol rappresenta quindi una voce importante dell'aumentata probabilità di provocare un incidente stradale. Un fenomeno sempre più comune è poi il policonsumo, ossia l'uso associato e contemporaneo di più sostanze psicoattive che amplifica gli effetti delle singole sostanze (si pensi ad esempio all'uso associato di alcol, cocaina e cannabis che potenziano gli effetti psicostimolanti) (Tabella 1).

La guida in stato di ebbrezza costituisce reato, sanzionato dall'art. 186 del Decreto Legislativo n.285 del 1992 del Codice della Strada e s.m.i. Il tasso alcolemico massimo nel sangue consentito dalla legge è pari a 0,5 grammi per litro (g/l). L'art. 186 del Codice della Strada stabilisce che è vietato guidare in stato di ebbrezza in conseguenza dell'uso di bevande alcoliche.

La guida in stato di alterazione psico-fisica per uso di sostanze stupefacenti costituisce reato, sanzionato dall'art. 187 del Decreto Legislativo n.285 del 1992 del Codice della Strada e s.m.i. (articolo così da ultimo modificato dalla Legge 29.07.2010 n° 120.)

Chiunque guida in stato di alterazione psico-fisica correlabile all'assunzione di sostanze stupefacenti o psicotrope è punito con l'ammenda da euro 1.500 a euro 6.000 e l'arresto da sei mesi ad un anno. All'accertamento del reato consegue in ogni caso la sanzione amministrativa accessoria della sospensione della patente di guida da uno a due anni.

Normativa sulla guida in stato di ebbrezza e in stato psicofisico alterato

3. Tipi di droghe e loro effetti sull'organismo

L'assunzione di sostanze psicoattive (cannabis, cocaina, eroina, ecstasy, amfetamine, ecc.) rappresenta un grave rischio per l'organismo ed in particolare per l'integrità delle capacità neuro-psichiche del sistema nervoso dell'uomo. Le droghe, infatti, modificano il funzionamento delle principali capacità cerebrali agendo direttamente sui neuro-trasmittitori, le molecole che coordinano la trasmissione degli impulsi nervosi, determinando gravissime conseguenze quali la perdita della capacità di reagire agli stimoli, l'incapacità di valutare e controllare le proprie azioni, sdoppiamento della personalità, alterazioni mentali, una distorta percezione dello spazio e del tempo e alterazioni delle funzioni cognitive che sono di vitale importanza in termini di sicurezza alla guida di un veicolo.

In Tabella 1 vengono riportate le sostanze stupefacenti più frequentemente riscontrate nei conducenti di veicoli sottoposti ad accertamenti clinici e tossicologici durante l'attività di controllo delle Forze dell'Ordine, e in Tabella 2 i loro principali effetti sul funzionamento cerebrale.

Sostanze psicoattive e guida di un veicolo

Gli effetti neurotossici delle sostanze psicoattive sono potenziati dalla poli-assunzione: seri pericoli per chi si mette alla guida

Tabella 1 - Sostanze stupefacenti più frequentemente riscontrate nei conducenti di veicoli, in ordine di frequenza e in associazione con altre sostanze (poliabusso) (Relazione al Parlamento, Roma 2011).

Sostanza psicoattiva		Policonsumo	
1.	alcol	1.	alcol e nicotina
2.	cannabis	2.	cannabis e alcol e nicotina
3.	cocaina	3.	cocaina e cannabis e alcol e nicotina
4.	oppiacei (eroina)	4.	eroina e alcol e nicotina
5.	metamfetamine (MDMA)	5.	MDMA e alcol e nicotina

Le alterazioni neuro-psichiche permangono nel tempo

Tabella 2 - Sostanze stupefacenti riscontrate nei conducenti di veicoli e loro effetti alla guida (Relazione al Parlamento, Roma 2011).

Sostanza psicoattiva	Effetti
Alcol	L'alcol è in assoluto la sostanza più frequentemente associata ad incidenti stradali e comportamenti a rischio, e causa disabilità alla guida con rischio di incidente correlato alla concentrazione ematica della sostanza (g/l). ¹⁻⁴ Gli effetti dell'alcol alterano i processi di attenzione e lo stato di vigilanza, provocando disturbi visivi, in particolare della visione laterale, rendono difficoltosa la coordinazione dei movimenti e rallentano i tempi di reazione.
Sedativi/ipnotici <ul style="list-style-type: none">cannabiseroina	Il grado di compromissione cerebrale conseguente all'assunzione di cannabis varia in relazione alla quantità di principio attivo assunto (THC) e al tempo di esposizione alla sostanza. I cannabinoidi e gli oppiacei in generale compromettono l'attività di guida provocando deficit di attenzione e di vigilanza, difficoltà di coordinazione motoria e distorsioni percettive. ⁵⁻⁷ Gli effetti si manifestano con sonnolenza, difficoltà di coordinazione, alterazione dell'umore (euforia e depressione). ⁸⁻⁹
Psicostimolanti <ul style="list-style-type: none">cocainaamfetaminederivati	Rappresentano un fattore di rischio elevato per la guida in quanto portano ad un'alterazione delle proprie capacità, in particolare all'incapacità di valutare i rischi connessi alla propria condotta. ¹⁰⁻¹¹
Allucinogeni <ul style="list-style-type: none">ecstasyLSD	Alterano le funzioni neuro e psico-motorie, indipendentemente dalla quantità assunta provocando confusione mentale, allucinazioni e sintomi psicotici. ¹² L'uso di allucinogeni rende incompatibile la guida di un veicolo. ¹³⁻¹⁵

<p>Nuove sostanze</p> <ul style="list-style-type: none"> • ketamina • GHB/GBL • inalanti • cannabinoidi sintetici • catinoni sintetici • piperazine 	<p>Agiscono sul Sistema Nervoso Centrale. Provocano alterazioni del controllo del comportamento, del sistema percettivo e regolatorio dell'umore, della fame, del comportamento sessuale, del controllo muscolare e della percezione sensoriale. Alcune di queste sostanze possono provocare effetti anche a distanza di giorni dalla cessazione del consumo. 16-24</p>
<p>Policonsumo</p>	<p>Il rischio di condotte inadeguate alla guida e di incidenti stradali aumenta in caso di policonsumo, fenomeno molto comune soprattutto tra i giovani. L'uso associato e contemporaneo di più sostanze psicoattive amplifica infatti gli effetti delle singole sostanze. 12, 25, 26</p>

Principali tecniche di neuroimmagine: nel campo delle dipendenze nuove informazioni neurobiologiche

Le moderne tecniche di neuroimmagine hanno dimostrato che il consumo, anche occasionale, di droghe e alcol può causare alterazioni neuroplastiche macro e microstrutturali a cui sono correlate alterazioni funzionali e metaboliche nel tessuto cerebrale. In materia di sicurezza stradale e prevenzione degli incidenti stradali, è fondamentale conoscere la permanenza e la tipologia delle alterazioni cerebrali e i tempi di recupero della normale funzionalità cerebrale dopo la cessazione dell'assunzione delle diverse sostanze stupefacenti. Infatti, dopo l'assunzione di droghe e alcol, quanto tempo è necessario affinché le funzionalità cerebrali non siano più alterate e sia possibile tornare ad una guida sicura?

A questa domanda hanno cercato di rispondere diversi ricercatori, utilizzando diverse metodiche di neuroimmagine.

Di seguito vengono riportate le principali tecniche e le più importanti evidenze scientifiche a sostegno dell'ipotesi che droghe e alcol modificano le capacità di guida per un'influenza diretta sui meccanismi di funzionamento cerebrale che permangono nel tempo, anche dopo periodi di non assunzione e, nei casi più gravi, possono addirittura rimanere permanenti.

Questo è particolarmente vero quando l'uso di alcol e sostanze stupefacenti avviene tra le persone di giovane età. Gli effetti dell'alcol e delle droghe sugli adolescenti e giovani adulti possono avere conseguenze molto gravi ed essere particolarmente pericolosi se avvengono in concomitanza della guida di un veicolo, magari in individui neo-patentati. Diversi studi^{7, 27, 28} indicano che l'uso di sostanze stupefacenti durante la giovane età può turbare il normale sviluppo cerebrale, con effetti nocivi sui circuiti neurali che sottendono la capacità cognitiva in modo ancora più grave che negli adulti. Lo sviluppo del cervello avviene tramite diverse fasi di maturazione dei circuiti neurali, un processo dinamico e vulnerabile ai rischi di danni neuro-cognitivi che possono avvenire durante i numerosi cambiamenti (biologici, ormonali, psicologici) durante l'adolescenza. La vulnerabilità del cervello adolescenziale può, infatti, predisporre un ragazzo a comportarsi in modo pericoloso e azzardato, sperimentare cose e situazioni rischiose come l'assunzione di alcol e droga mettendosi poi alla guida di un veicolo. Fino ai ventuno anni d'età circa avvengono sostanziali cambiamenti comportamentali e neurochimici cerebrali e una serie d'importanti modifiche fisiologiche in regioni del cervello coinvolte nella capacità di rinforzo di sostanze come alcol e droghe. È chiaro quindi che l'uso di sostanze stupefacenti può provocare importanti alterazioni neurali che, durante le diverse fasi di sviluppo cerebrale, potrebbero causare danni a lungo termine anche irreversibili. Alcuni studi hanno inoltre enfatizzato che la tarda maturazione della corteccia prefrontale possa essere dovuta a traiettorie differenziali di tale corteccia



in seguito ad uso di cannabis durante lo sviluppo del sistema limbico^{26,29} portando allo sviluppo di comportamenti impulsivi e condotte a rischio durante l'adolescenza.

Danni reversibili ed irreversibili dopo assunzione di sostanze stupefacenti: la capacità di recupero dipende da vari fattori

Gli studi clinici sono concordi nell'affermare che tanto più è precoce l'inizio del consumo di cannabis, maggiore è il rischio di sviluppare disturbi psichiatrici o dipendenza da altre sostanze in età adulta, poiché un consumo di cannabis in adolescenza è in grado di modificare in modo permanente circuiti neuronali di specifiche aree cerebrali.³⁰ Infine, il consumo di cannabis come sostanza d'iniziazione in età precoce può indurre in persone vulnerabili, all'uso successivo di altre droghe come eroina e cocaina, aspetto che definisce la cannabis una "droga gateway".³¹

La reversibilità delle alterazioni cerebrali sembra possibile con la cessazione del consumo, grazie al ruolo della plasticità cerebrale per il recupero cognitivo lontano dall'effetto delle droghe e alcol, ma tutto ciò richiede tempo.³²

La gravità e la conseguente reversibilità delle alterazioni cerebrali a causa dell'uso di alcol e droghe dipendono da vari fattori: la durata dell'uso, la quantità di sostanza assunta, la modalità di tale assunzione, la sensibilità individuale, la compresenza di altre malattie (cerebrali, cardio-vascolari, psichiatriche, ecc.).

I danni cerebrali da sostanze stupefacenti possono essere divisi tra quelli provocati direttamente (su cellule e sui circuiti cerebrali) e quelli provocati indirettamente attraverso gli scompensi ed i danni circolatori creati dalla sostanza stessa. Ad esempio durante il caso estremo dell'overdose si ha un'intensa riduzione dell'afflusso di sangue nei vari organi, tra cui il cervello. In pochi minuti la mancanza di ossigeno può far morire, in modo irreversibile, le cellule cerebrali. Tra le altre complicanze circolatorie c'è l'aumento della pressione arteriosa che può portare allo sviluppo di un'emorragia cerebrale.

Un altro danno irreversibile è ad esempio la psicosi tossica, ossia uno stato di pazzia permanente, dopo un uso frequente e prolungato di cocaina.³³ Molto spesso, dopo assunzione di cocaina si possono manifestare episodi psicotici reversibili come pensieri deliranti (spesso di tipo persecutorio) o di allucinazioni di vario genere.³³ Sono importanti campanelli d'allarme che possono pre-annunciare, se non si sospende l'uso della cocaina, una psicosi tossica permanente.³⁴

Altri disturbi, non meno trascurabili, sono i disturbi del carattere (tendenza all'impulsività, irascibilità, sbalzi del tono dell'umore). Essi fanno parte degli effetti indotti dalla sostanza stessa ma, con il ripetersi dell'uso, possono diventare permanenti.³⁵ Lo stesso si può dire dei disturbi dell'attenzione e della memoria a breve e lungo termine: le alterazioni avvengono in concomitanza all'uso della sostanza e possono permanere per lungo tempo anche dopo l'astinenza. L'astensione completa e un lungo periodo di astinenza favorisce il recupero della funzionalità cerebrale ma la reversibilità o meno dei deficit dipende anche dal tipo e dalla modalità di assunzione (il poli-abuso peggiora la prognosi), dall'età d'uso (prima avviene e più i danni sono permanenti) e dalla durata (più anni di assunzione si associano a danni irreversibili).

Una vera campagna di prevenzione dagli incidenti stradali deve prevedere quindi, con criterio prudenziale, un'attenzione particolare ai reali tempi di permanenza degli effetti e del recupero cerebrale individuali e stretti regimi di astinenza. Infatti, nonostante il processo di disintossicazione appaia facile da raggiungere, la quasi totalità dei soggetti con dipendenza spesso ricade nell'uso di sostanze stupefacenti in un periodo variabile da pochi giorni a qualche anno. Una sostanza stupefacente lascia sempre un'impronta neuro cognitiva e mnesica sul Sistema Nervoso dell'uomo. Perciò, non si può fare a meno di considerare gli effetti delle droghe sul cervello anche a distanza di giorni o mesi dall'assunzione.

4. Principali tecniche di indagine: le neuroimmagini

Le scoperte scientifiche degli ultimi anni hanno dimostrato che la tossicodipendenza è una malattia cronica del cervello. In particolare, l'uso di droga porta al danneggiamento delle strutture cerebrali implicate nel ragionamento sociale nell'attenzione, nell'apprendimento, nel coordinamento, nella reattività, nei processi decisionali, nella capacità di giudizio e nella gratificazione dell'individuo, con conseguenti effetti sulle performance psico-fisiche e sull'adattamento sociale. La possibilità di studiare attraverso le moderne tecniche di visualizzazione cerebrale (neuroimmagine) il cervello di chi utilizza sostanze stupefacenti permette di dimostrare scientificamente quali effetti nocivi, anche permanenti, possa provocare l'uso di sostanze sullo sviluppo e sul funzionamento delle funzioni cerebrali, con una ricaduta sulle politiche di prevenzione degli incidenti stradali causati da guida in stato di ebbrezza alcolica e da sostanze stupefacenti mirate non solo all'abuso ma anche semplicemente all'uso di tali sostanze. Le diverse tecniche di neuroimmagine rendono possibile visualizzare oltre che la sede e l'estensione del danno cerebrale, anche l'impatto che le sostanze hanno sui processi mentali e sull'attività cerebrale. Nel campo delle dipendenze patologiche, possono fornire informazioni importanti sugli effetti neurobiologici delle diverse sostanze stupefacenti sul cervello.

Pertanto, le neuroimmagini non rappresentano più solo metodiche puramente sperimentali bensì strumenti utili per conoscere i meccanismi neurali della dipendenza e le conseguenze dell'uso di sostanze, oltre che per individuare le cure più adeguate per i pazienti e per monitorare la risposta alle terapie.

Le principali tecniche di neuroimmagine comprendono la Tomografia Assiale Computerizzata (TAC), la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN), la tomografia a emissione di positroni (PET), la tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone (SPECT), e rivelano diversi aspetti della struttura o del funzionamento del cervello, dalla conoscenza dell'anatomia e della composizione tissutale del cervello, dei processi biochimici, fisiologici e funzionali, all'attività dei neurotrasmettitori, la distribuzione delle sostanze e la loro cinetica. Tutte insieme e associate ad altre tecniche di ricerca, consentono una comprensione multidimensionale della complessa malattia che è la dipendenza da droghe e degli effetti che le sostanze stupefacenti hanno sul cervello nel breve e lungo termine.

Sostanze
stupefacenti e
funzionamento
cerebrale: evidenze
scientifiche
sull'effetto
dell'alcol

1. Alcol

Tanto più è elevato il tasso alcolemico nel sangue e tanto maggiore è la probabilità di incorrere in incidenti stradali, soprattutto tra i giovani guidatori che risultano maggiormente esposti a tale rischio. Infatti, i giovani al di sotto dei 20 anni hanno un rischio 5 volte maggiore di provocare un incidente a causa dell'assunzione di alcol rispetto ai conducenti over 30, a causa di una maggiore vulnerabilità delle strutture anatomiche, ancora in via di sviluppo, agli effetti neurotossici dell'alcol.³⁶

Uno studio di RM con Spettroscopia ad idrogeno (1H MRS) ha inoltre dimostrato che le alterazioni cerebrali dopo il consumo di alcol permangono quasi per un mese dopo l'astensione³⁶. Nello studio, la MRS ha misurato la concentrazione dei metaboliti cerebrali nella sostanza bianca frontale e parietale, in un gruppo di 37 soggetti astinenti dall'alcol (27,9 giorni di astinenza) confrontato con 15 soggetti di controllo non bevitori. I risulta-

Abuso di alcol: sono
state riscontrate
alterazioni
metaboliche
permanenti nel
tempo

ti dimostrano nei soggetti astinenti una riduzione del 14,7% di N-Acetil-Aspartato (NAA) nella sostanza bianca frontale, un metabolita che indica il grado di integrità neuronale. In quell'area del cervello gli stessi soggetti presentano inoltre un aumento dell'11,8% di Inositolio (Ins), un marker di densità delle cellule gliali. È possibile considerare questi risultati come una prova della perdita neuronale o delle disfunzioni metaboliche date dal consumo di alcol nella corteccia frontale, sede delle funzioni cognitive superiori come attenzione e pensiero logico. Si verifica quindi un danno globale al metabolismo cerebrale delle cellule neurali che si manifesta con una ridotta concentrazione di NAA per effetto di stress ossidativo dato dal consumo di alcol e un aumento dell'Ins, per la proliferazione degli astrociti come risposta osmotica alla riduzione cellulare. È importante sottolineare come l'alterazione metabolica permanga nel tempo, in questo studio dopo circa 1 mese di astinenza dalla sostanza. Nel soggetto alcolista che ha cessato il consumo della sostanza, le funzioni cerebrali non possono quindi considerarsi ripristinate nel breve periodo. Studi relativi ai consumatori di alcol hanno fornito evidenze sul mantenimento delle alterazioni cerebrali anche dopo la sospensione dell'uso. Per esempio, anomalie del metabolismo del glucosio (incluse nella corteccia frontale) sono state documentate in soggetti alcolisti con una durata media di astinenza di 11 giorni.³⁷

Da studi sul metabolismo cerebrale è emersa una riduzione persistente del metabolismo striatale in seguito ad un'astinenza da alcol protratta più a lungo.³⁷ Inoltre, i soggetti alcolisti hanno mostrato una minore sensibilità al ridotto metabolismo indotto da lorazepam, una benzodiazepina che facilita la neurotrasmissione dell'acido gamma-amminobutirrico nel circuito striatale-talamo-corteccia orbito frontale durante una prima detossificazione (1-4 settimane)³⁸ e nella corteccia orbitofrontale durante una detossificazione protratta (8-11 settimane), indicando degli adattamenti di lunga durata correlati alla droga in queste aree cerebrali. Sono state documentate, inoltre, anomalie persistenti del cingolo anteriore successive alla disintossicazione da alcol.³⁹ Una ridotta attività nella corteccia prefrontale nei soggetti alcolisti durante la disintossicazione è stata documentata anche in altri laboratori utilizzando gruppi di studio e tecniche (SPECT) leggermente diversi.⁴⁰ I soggetti alcolisti mostrano una minor sensibilità nel circuito striatale-talamo-cortico orbitofrontale verso l'agonista della serotonina m-clorofenilpiperazine, che costituisce l'evidenza dell'importanza della serotonina in queste anomalie.⁴⁰

2. Eroina

Il consumo di eroina e altri oppioidi provoca un rallentamento generale della funzionalità psicofisica: in particolare, si avvertono meno il dolore fisico e quello emozionale. Per mantenere tale condizione "estatica", i consumatori di eroina sono sempre alla ricerca di nuova sostanza, in quantità sempre maggiori a causa dell'assuefazione che essa produce. Tale condizione porta in molti casi all'overdose, al coma o addirittura alla morte. L'eroina presenta pericolosi effetti a lungo termine sull'organismo: è una droga molto additiva la cui cessazione dell'uso può generare un'esperienza molto spiacevole per il soggetto. Per queste condizioni e per lo stile di vita che il suo consumo impone al consumatore, l'eroina porta allo sviluppo di sindromi depressive.

L'eroina agisce sul sistema oppioide, legandosi a particolari sottotipi di recettori. Alcuni studi di neuroimmagine hanno dimostrato che, tra questi, il recettore mu appare essere particolarmente alterato nella dipendenza da oppioidi poiché principalmente coinvolto nell'effetto neurotossico della sostanza⁴¹. A tal proposito, uno studio con PET al carbo-

nio [¹¹C-PET]⁴² ha evidenziato, in persone consumatrici di eroina e cocaina, un'aumentata densità dei recettori mu nella corteccia cingolata anteriore anche dopo un periodo di non consumo della sostanza. La permanenza dell'alterazione anche dopo la cessazione dell'uso potrebbe riflettere un aumento dei livelli dei recettori mu oppure una diminuzione dei livelli di oppioidi endogeni: in entrambi i casi questo porterebbe ad un aumento del craving per la sostanza e quindi ad un'alta probabilità di ricaduta nell'assunzione.

L'assunzione abituale di eroina determina una progressiva riduzione dei neurotrasmettitori che agiscono sui meccanismi cerebrali che regolano la percezione del dolore (tra cui, i più noti, sono le endorfine), oltre alla perdita di gran parte dei recettori attraverso i quali la sostanza agisce sulle cellule nervose⁴³. Se non viene assunta una nuova dose di eroina, la mancanza della sostanza in aggiunta alla riduzione delle endorfine e dei recettori provoca la comparsa della crisi da astinenza. La crisi da astinenza comincia a manifestarsi dopo poche ore dall'ultima assunzione e raggiunge il massimo di intensità entro 1 o 2 giorni. I principali sintomi della crisi da astinenza comprendono agitazione, allucinazioni, insonnia, dolori diffusi, tremori, aumento della produzione di sudore, di saliva e di muco nasale, nausea, vomito, diarrea e crampi addominali e sono tanto più intensi quanto maggiore è stata la durata del consumo di eroina. La crisi da astinenza scompare dopo l'assunzione di una nuova dose o, nel caso in cui l'astinenza prosegua, nel giro di 3-7 giorni. Durante il periodo di astinenza la sostanza non è rilevabile nel sangue ma vi sono alterazioni neuropsichiche in grado di compromettere l'attenzione e il coordinamento. Quando la dose di eroina è superiore a quella che l'organismo è in grado di sopportare ("overdose"), o quando l'eroina viene presa in associazione ad altre sostanze, la sensazione di calma e rilassatezza si trasforma in una progressiva depressione del respiro e del sistema circolatorio, sino a giungere all'arresto cardiocircolatorio e quindi alla morte⁴⁴.

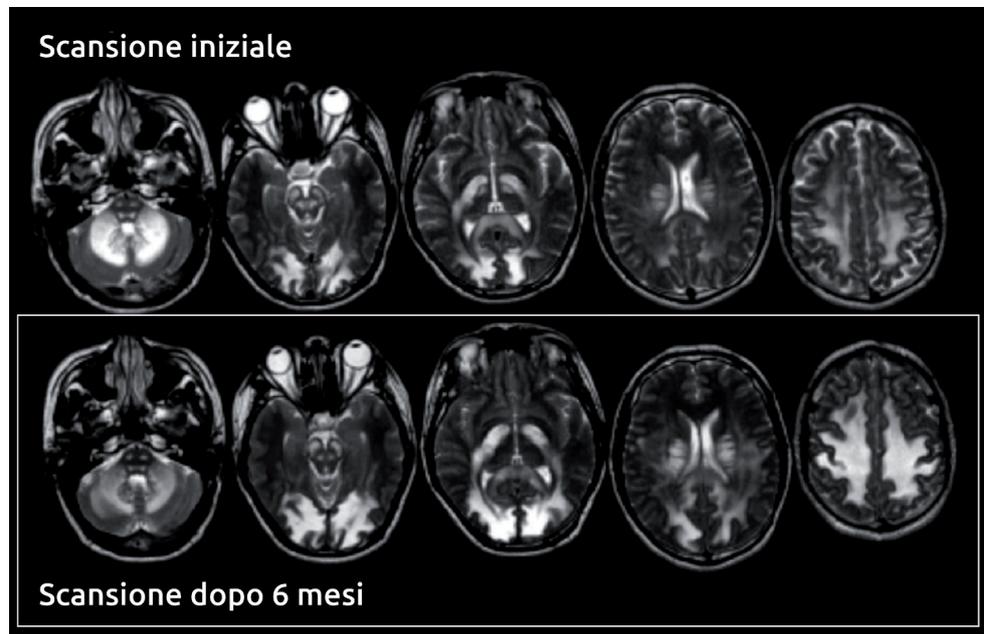
Una modalità di assunzione sempre più diffusa è l'inalazione dei vapori di eroina riscaldata su un foglio di alluminio, pratica nota come "chasing the dragon" (ossia "andare a caccia del drago", dove il drago è la nuvola di fumo di eroina che si alza dal foglio arroventato spostandosi continuamente e che il consumatore aspira con una cannuccia. Da qui il nome). I danni cerebrali dell'eroina inalata sono ben documentati in letteratura dai casi clinici riportati negli studi con Risonanza Magnetica⁴⁵ e rappresentano un marker specifico per questo tipo di sostanza e per questa modalità d'assunzione.

Eroina inalata: il fenomeno "chasing the dragon" dilaga tra i giovani

La leucoencefalopatia spongiforme (SL) progressiva è una grave patologia cerebrale, progressiva e irreversibile, di cui sono stati riportati molti casi a seguito di ripetute inalazioni dei vapori di eroina. Si sospetta che la causa sia da ricercarsi nella contaminazione di piccole quantità di eroina con una sostanza termoattivata, che svilupperebbe un effetto neurotossico sul tessuto nervoso⁴⁶. Nei soggetti con SL l'encefalo presenta simmetriche e diffuse alterazioni della sostanza bianca (Figura 1). Ad oggi, non si conoscono trattamenti per questa patologia per la quale si registra una mortalità del 25%, aggravata dalla tendenza, sempre più diffusa tra i consumatori di eroina, ad assumere anche altre sostanze stupefacenti e/o psicotrope (alcol, alcuni farmaci sedativi e tranquillanti, cocaina, ecstasy, hashish e marijuana). Questo comportamento è molto pericoloso perché agli effetti dell'eroina sull'organismo si vanno ad aggiungere anche quelli prodotti dalle altre sostanze.

Leucoencefalopatia spongiforme: grave complicanza cerebrale dell'abuso di eroina inalata

Figura 1 - Sezioni assiali del tessuto cerebrale in un soggetto che consuma abitualmente eroina inalata (prima fila di immagini) con segni di demielinizzazione della sostanza bianca a livello del cervelletto, della corteccia occipitale e parietale bilateralmente (zone chiare). Nella seconda fila di immagini (segnate dal riquadro) le stesse aree cerebrali evidenziano un peggioramento del quadro clinico con aumento progressivo della demielinizzazione nonostante 6 mesi di astinenza dalla sostanza stupefacente.⁴⁶



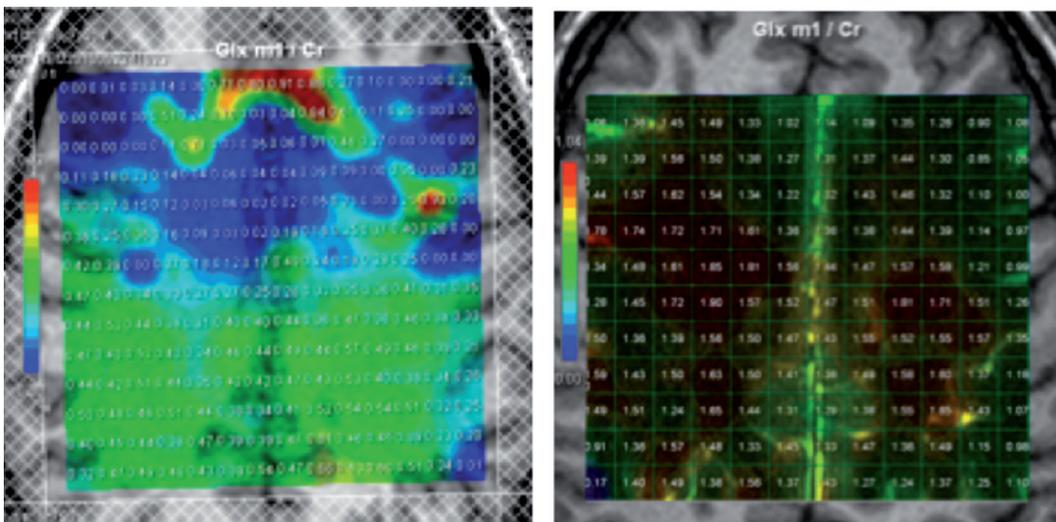
La spettroscopia ad idrogeno può identificare le alterazioni metaboliche prima della manifestazione clinica dei danni demielinizanti

Dalla revisione della letteratura pubblicata da Licata e Renshaw⁴⁷ (2010) risulta che gli studi sull'abuso di droghe che hanno utilizzato la tecnica di Spettroscopia ad idrogeno (H1-MRS) hanno identificato cambiamenti biochimici nel cervello. Le alterazioni più costanti tra le varie classi di metaboliti sono la riduzione dell'N-acetil-aspartato (NAA) e l'aumento del mio-inositolo (mi). L'NAA viene considerato un indice del buon funzionamento dei neuroni (la sua scomparsa è infatti legata alla morte neuronale), mentre il mi è una molecola semplice che agisce come regolatore del volume cellulare. Dagli studi emergono inoltre grandi variazioni di altri metaboliti come la colina (Cho), un indice dello stato di degradazione delle membrane, la creatina (Cr), un indice del metabolismo energetico cerebrale, e del glutammato (Glu), il principale neurotrasmettitore eccitatorio del Sistema Nervoso⁴⁸. Questi cambiamenti biochimici potrebbero essere alla base della neuropatologia cerebrale che dà origine ai deficit cognitivi e comportamentali associati alla tossicodipendenza, nonché predire la presenza di alterazioni della microstruttura cerebrale prima che i segni clinici siano evidenti all'indagine strutturale⁴⁹.

Per questa serie di motivazioni, il Verona Neuroscience Group, in collaborazione con il Dipartimento delle Politiche Antidroga di Roma ha studiato la presenza e il rapporto tra i principali metaboliti cerebrali in 12 ragazzi consumatori abituali di eroina inalata (età media 17 anni, età media del primo utilizzo della sostanza 15 anni). L'obiettivo dello studio è stato identificare la presenza di eventuali alterazioni metaboliche negli adolescenti dipendenti dall'eroina inalata (anni medi di dipendenza 2 anni). Sono state utilizzate 3 sequenze di MRS con una RM ad alto campo magnetico (3.0 Tesla). Le sequenze di MRS sono state posizionate in modo da campionare la corteccia cingolata anteriore (ACC). L'uso di un magnete ad alto campo ha permesso di rilevare la composizione dei principali metaboliti (NAA, Cr, Cho, mi, Glu). Nei ragazzi analizzati, il composto glutammato+glutammina (Glx) è risultato fortemente ridotto rispetto ai valori medi riscontrati in ragazzi non dipendenti di

pari età, a livello della ACC. Gli stessi soggetti mostrano inoltre un aumento di ml e di Cho. Le immagini morfologiche non mostrano segni di leucoencefalopatia spongiforme ma lievi alterazioni di segnale nelle sequenze FLAIR a livello della sostanza bianca periventricolare. La presenza di un alterato metabolismo energetico nei ragazzi dipendenti da eroina inalata prima che siano evidenti i segni di demielinizzazione a livello clinico-strutturale rappresenta un dato importante per il valore predittivo della tecnica MRS. La riduzione di Glx e l'aumento di ml e Cho rappresentano quindi marker di alterazione metabolica nel consumo cronico di eroina inalata e permettono di stabilire il grado di deficit cerebrale associato al consumo della sostanza anche in assenza di evidenti segni clinici. Il passo successivo dello studio prevede di monitorare nel tempo i ragazzi per evidenziare gli ulteriori cambiamenti metabolici anche durante l'astinenza dalla sostanza e l'eventuale progressione della patologia demielinizzante.

Figura 2 - A sinistra: mappa colorimetrica mediante tecnica di MRS della concentrazione metabolica di Glx e Cr a livello della ACC in un ragazzo di 17 anni dipendente da eroina inalata. La zona in blu corrisponde al punto più carente di Glx/Cr (< 0.04 ppm). A destra: mappa della concentrazione metabolica di Glx/Cr in un ragazzo di pari età non consumatore di eroina.



3. Cocaina

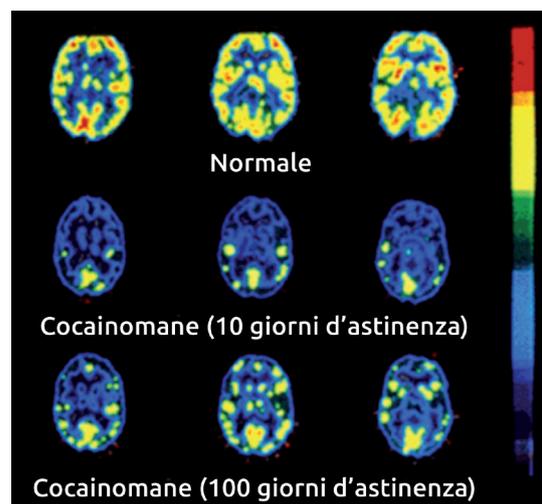
L'assunzione di cocaina, nell'immediato, rende la persona piena di energia e falsamente sicura di sé. Gli effetti a breve termine della sostanza possono però trasformare questa energia e sicurezza in ansietà, panico e paranoia. Finito l'effetto euforizzante della cocaina i consumatori si sentono stanchi e depressi. A livello cerebrale l'assunzione di cocaina e/o crack provoca stress mentale e difficoltà a livello fisico. Sono ancora in corso di studio gli effetti a lungo termine del consumo di cocaina sul metabolismo cerebrale ma anomalie nella corteccia umana associate all'astinenza da cocaina nei consumatori regolari di cocaina sono stati documentati nel laboratorio americano della dott.ssa Nora Volkow⁵⁰.

I ricercatori del NIDA hanno infatti dimostrato che i valori del flusso sanguigno cerebrale (CBF) relativo per la corteccia frontale laterale risultavano molto più bassi nei consumatori di cocaina rispetto ai soggetti del gruppo di controllo. Nello studio di follow up, i consumatori attivi di cocaina mostravano differenze nel metabolismo del glucosio cerebrale rispetto ai consumatori di cocaina testati nel giro di 1 settimana dall'ultimo uso di cocaina e ai consumatori di cocaina testati 2-4 settimane dopo l'ultimo uso di cocaina.⁵⁰ Interessante

il fatto che il metabolismo del glucosio fosse maggiore nella corteccia orbitofrontale e nello striato nel gruppo dei consumatori rispetto ai soggetti normali di confronto. Durante l'astinenza protratta (1-6 settimane dall'ultimo uso), il metabolismo cerebrale del glucosio è stato riscontrato essere inferiore nei consumatori di cocaina rispetto ai soggetti del gruppo di controllo, un effetto che risultava più accentuato nella corteccia frontale. Gli stessi studiosi hanno inoltre dimostrato la rilevanza del neurotrasmettitore dopamina nell'astinenza. Sono stati analizzati i consumatori di cocaina durante una prima astinenza (fino ad un mese dall'ultimo uso di cocaina) e dopo astinenza protratta (fino a 4 mesi dall'ultimo uso di cocaina), ed è stato visto che la risposta dopaminergica striatale o la disponibilità del recettore era notevolmente inferiore rispetto ai soggetti normali di confronto anche dopo 4 mesi dall'ultimo uso³⁴.

Lo studio che ha maggiormente interessato la comunità scientifica circa la capacità di recupero del metabolismo cerebrale dopo la cessazione dell'uso di cocaina riguarda uno studio con PET e analisi follow-up del cervello dopo 10 e 100 giorni di non uso⁵¹. Dopo 10 giorni dalla cessazione dell'uso di cocaina, il metabolismo cerebrale di un individuo che aveva assunto cocaina appare nettamente ridotto rispetto al metabolismo di un cervello non assuntivo (Figura 3). Dopo 100 giorni di non uso, il metabolismo cerebrale non presenta ancora normali livelli di flusso sanguigno, mostrando una generale ed estesa ipoperfusione sanguigna nelle aree frontali e prefrontali della corteccia cerebrale.

Figura 3 - Nell'immagine in basso il normale livello di funzionamento del cervello è indicato in giallo/rosso (tanto giallo equivale a un adeguato metabolismo ossia un normale flusso sanguigno cerebrale). Nella prima riga dall'alto un esempio di normale funzionamento del cervello che non assume droga. Nella riga centrale un cervello che assume cocaina in astinenza da 10 giorni. È evidente la riduzione del flusso sanguigno (poco giallo). L'ultima riga dimostra lo stesso cervello che assume cocaina dopo 100 giorni di astinenza. Dopo più di 3 mesi il metabolismo cerebrale non è ancora tornato a valori normali di funzionamento. Il dato sconvolgente è proprio questo mancato recupero metabolico nonostante i 100 giorni di astinenza⁵¹.



Cocaina e cervello:
aumenta la
richiesta metabolica
per riparare le
alterazioni corticali

Il Verona Neuroscience Group, in collaborazione con il Dipartimento Politiche Antidroga della Presidenza del Consiglio dei Ministri, grazie all'utilizzo di tecniche avanzate di Risonanza Magnetica ad alto campo (3.0 Tesla) ha ottenuto recenti ed interessanti risultati da uno studio con continuous Arterial Spin Labeling (cASL), una metodica di RM che permette lo studio non invasivo delle dinamiche di flusso sanguigno cerebrale. A questo scopo sono stati reclutati 10 soggetti cocainomani (età media 32 anni) e analizzati con cASL durante

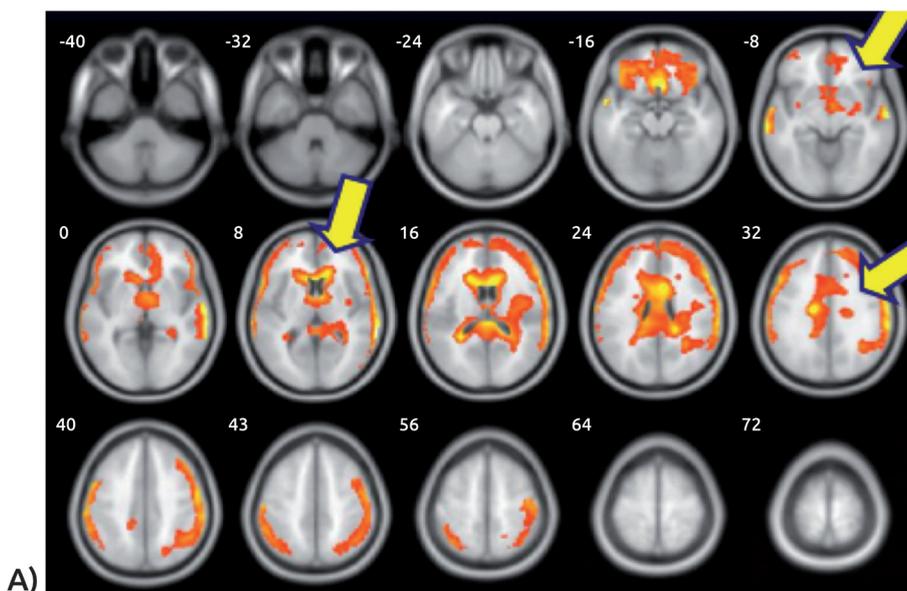
una condizione di riposo (rCBF). Il gruppo sperimentale era costituito da consumatori abituali di cocaina (uso life time pari a circa 2 anni) ma tutti non consumatori della sostanza da 30 a 90 giorni²⁴.

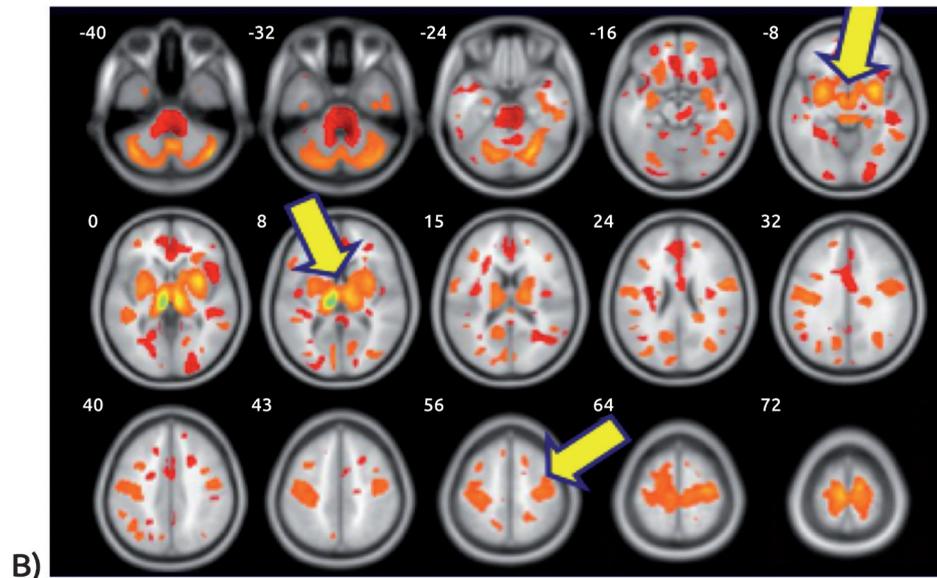
L'attività metabolica a riposo dei soggetti è stata confrontata con un gruppo di controllo di non consumatori, paragonabile per sesso ed età. Nei cocainomani astinenti le immagini cASL (Figura 4, A) mostrano la permanenza di un alterato flusso sanguigno cerebrale a livello della corteccia prefrontale e di alcune strutture sottocorticali (nuclei della base) anche durante il non uso. In particolare, si è evidenziata un'iperperfezione di queste aree cerebrali. L'eziologia dell'aumentata perfusione potrebbe riflettere l'aumentata richiesta metabolica necessaria a riparare le alterazioni alla sostanza bianca prefrontale⁵¹. Il volume intracranico totale (TIV) è stato calcolato sugli stessi soggetti tramite tecnica VBM (voxel-based morphometry) per l'analisi della densità della sostanza grigia cerebrale. I cocainomani non consumatori tendono ad avere una riduzione della densità di sostanza grigia in parecchie regioni, soprattutto nel talamo posteriore (Figura 4, B). Gli stessi soggetti dimostrano inoltre una maggiore densità corticale nella parte mediale della corteccia prefrontale, la stessa area che nell'analisi con cASL mostra un'iperperfezione sanguigna.

Le alterazioni cerebrali riscontrate nei soggetti astinenti potrebbero rappresentare un effetto neurotrofico, un effetto dell'astinenza stessa. In uno studio di Poole⁵² è stata riscontrata un'analogia alterata alta densità neuronale, in particolare nelle aree prefrontali, in soggetti schizofrenici e bipolari.

Aumentato spessore corticale nelle zone di iperperfezione sanguigna: un effetto neurotrofico dell'astinenza

Figura 4 - A) aree di iperperfezione cerebrale nella corteccia frontale e prefrontale, e nelle aree sottocorticali (freccie gialle) di soggetti cocainomani. B) zone di ridotta densità neuronale (in arancione) e di aumentata densità neuronale (in rosso) mediante tecnica VBM negli stessi soggetti. Le zone di aumentata densità neuronale corrispondono alle aree frontali di aumentato flusso sanguigno (Verona Neuroscience Group, 2011).





4. Cannabis e suoi derivati

Cannabis e disturbi psichici: dalla paranoia alla schizofrenia

La cannabis è principalmente utilizzata per il suo effetto rilassante e la sensazione di apparente benessere che procura. In realtà, è stato dimostrato che il consumo di cannabis può causare difficoltà nella memorizzazione, anche di fatti ed eventi appena accaduti⁵³. Essa infatti altera la memoria a breve termine e la memoria processuale (working memory). Può causare stati d'ansia acuti, paranoia, confusione mentale oltre che alterazioni del coordinamento, un calo dell'attenzione, l'alterazione delle capacità di giudizio e dei processi decisionali, insonnia, irritabilità e depressione⁵⁴. Tra gli effetti a lungo termine del consumo cronico di cannabis vi è lo sviluppo di malattie mentali che includono schizofrenia e depressione, specialmente per gli individui maggiormente vulnerabili per storia familiare di sintomi psicotici⁵⁵. La cannabis e i cannabinoidi in generale aumentano a livello cerebrale il rilascio e/o la sintesi degli oppioidi endogeni⁵⁶. Esistono due tipi di recettori cannabinoidi nel cervello: il CB₁ e il CB₂.

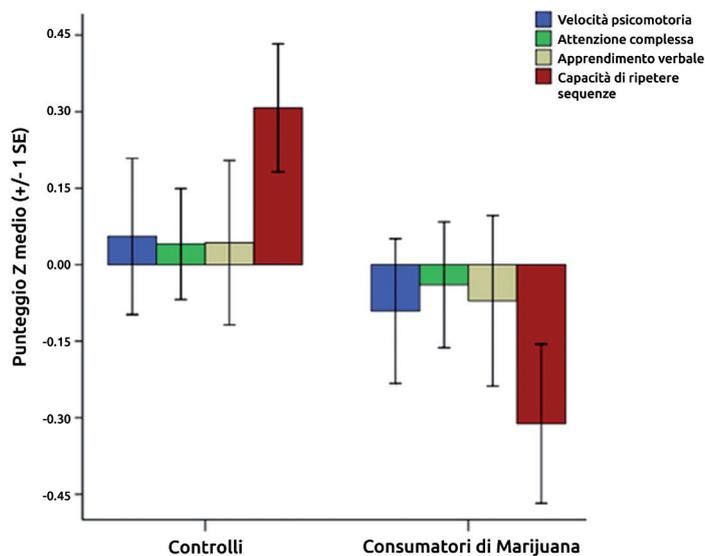
Difficoltà nel pensiero logico, capacità decisionale e apprendimento anche dopo 1 mese di astinenza

I recettori CB₁ sono ampiamente distribuiti nella corteccia cerebrale, nell'ippocampo, nel cervelletto, nel talamo e nei gangli della base e vengono fortemente coinvolti e stimolati dall'introduzione di fitocannabinoidi esterni come il THC, dando alterazione della loro morfologia e della loro densità numerica. Alcuni studi hanno dimostrato che questo recettore è coinvolto nella dipendenza da cannabinoidi e oppiacei⁵⁷⁻⁵⁸. La cannabis va quindi a modificare direttamente il rilascio dei neurotrasmettitori a livello cerebrale.

In uno studio americano⁵⁹ è stata dimostrata con tecnica PET la presenza di anomala attività cerebrale nella corteccia prefrontale di soggetti astinenti per 25 giorni dall'assunzione di marijuana. Gli autori hanno sottoposto i partecipanti a una versione modificata di un test (noto come "Test di Stroop" o "Color-Word Test") per lo studio delle capacità esecutive, ossia le funzioni cognitive superiori. La performance al test e il metabolismo cerebrale durante il compito sono stati confrontati tra gli 11 soggetti astinenti e gli 11 soggetti non consumatori. I soggetti astinenti hanno mostrato un ipometabolismo nella corteccia cingolata sinistra (ACC), nella corteccia laterale prefrontale sinistra (LPFC), e un ipermetabolismo bilaterale a livello dell'ippocampo. Anche dopo 25 giorni dalla cessazione dell'uso, i soggetti consumatori di marijuana presentavano persistenti alterazioni del funzionamento

metabolico nelle aree cerebrali responsabili deputate al controllo delle funzioni cognitive esecutive. Le alterazioni quindi permangono dopo la cessazione dell'uso e coinvolgono la capacità decisionale, il pensiero logico e l'apprendimento. La differente attività metabolica riscontrata nei soggetti astinenti può rappresentare un denominatore comune per lo sviluppo e il mantenimento della dipendenza dalla sostanza, oltre che per lo sviluppo associato di malattie neuropsichiatriche^{52,60}. È stato condotto uno studio su un ampio campione di adolescenti (n=65) per esaminare il funzionamento neuropsicologico di adolescenti consumatori di canna-bis (n=31) sottoposti ad astinenza monitorata per un mese e confrontati con un gruppo di controllo. Durante questo mese di astinenza, ad un sottogruppo è stata somministrata settimanalmente una piccola batteria di test neuropsicologici. Dopo soli alcuni giorni di cessazione dall'uso, i consumatori di cannabis mostravano un peggioramento della memoria verbale, della capacità attentiva e della memoria di lavoro⁶¹. Dopo un intero mese dalla cessazione dell'uso, è stato riscontrato che un gruppo più ampio di consumatori di cannabis presentava deficit di attenzione complessa, di apprendimento verbale, di ripetizione di sequenze, ed una minore velocità psicomotoria (Figura 5). Sono state rilevate inoltre correlazioni dipendenti dal dosaggio tra l'aumentata esposizione alla cannabis durante la vita e una minore funzionalità cognitiva. Altri studi su consumatori di cannabis adolescenti hanno riscontrato risultati simili.⁶²

Figura 5 - Funzionamento neuropsicologico nei consumatori di marijuana adolescenti dopo un mese di astinenza. Sono stati osservati deficit ($p < .01$) della velocità psicomotoria, dell'attenzione complessa, dell'apprendimento verbale e della capacità di ripetere sequenze (Medina, Hanson et al., 2007)⁶¹.



I risultati ottenuti da uno studio⁶³ sulla ricostruzione della morfologia cerebrale ha dimostrato che assumendo cannabis, si assiste ad una riduzione dei solchi cerebrali in entrambi gli emisferi, oltre ad uno spessore corticale più sottile nel lobo frontale destro.

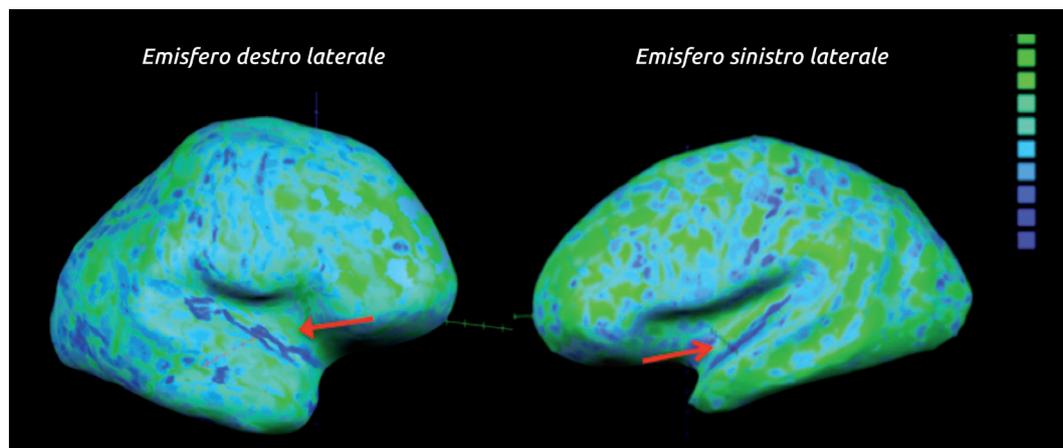
La formazione dei giri e dei solchi del cervello rappresenta un normale processo evolutivo, mentre l'uso di cannabis in giovane età sembra portare ad alterazioni morfologiche e asimmetrie emisferiche che si manifestano attraverso una rallentata girificazione cerebrale. Un cervello sotto l'effetto della cannabis sembra, infatti, rallentare o alterare il suo normale processo evolutivo, mostrando una morfologia prematura, simile per struttura ad un cervello di età inferiore rispetto alla propria tappa evolutiva⁶⁴.

Riduzione dello spessore corticale soprattutto nelle regioni temporomiesiali e parietali

Sono stati reclutati presso l'Unità Operativa di Neuroscienze di Verona dieci giovani ragazzi che fanno uso quotidiano o settimanale di cannabis. Grazie all'utilizzo di una RM ad alto campo magnetico (3.0 Tesla), è stato possibile ottenere una mappa dello spessore della corteccia cerebrale di questi giovani.

La mappa è stata confrontata con quella ottenuta da un gruppo di ragazzi di pari età non dipendenti da droghe. I risultati ottenuti mostrano una riduzione dello spessore corticale (aree in blu nella Figura 6) soprattutto nelle regioni temporo-mesiali e parietali, nei ragazzi che fanno uso di cannabis. Le regioni temporo-mesiali normalmente coinvolte nelle capacità di memoria e di apprendimento risultano quindi alterate, assieme alle aree di controllo motorio (lobo parietale). Questi risultati vanno comunque considerati preliminari, è attualmente in corso una fase di ampliamento dei dati per incrementare l'omogeneità e il numero del campione di studio. Si stanno inoltre analizzando i dati dei test cognitivi e neuropsicologici per il confronto tra neuroimmagini e deficit comportamentali (apatia, rallentamento motorio) e cognitivi (smemoratazza, rallentamento del pensiero) il più delle volte riscontrati nei soggetti che fanno uso di cannabis.

Figura 6 - Rappresentazione tridimensionale della mappa di spessore corticale dell'emisfero destro e sinistro. La mappa mostra il grado di spessore della corteccia in adolescenti che fanno uso di cannabis. La scala colorimetrica a destra dell'immagine indica, in millimetri, lo spessore nelle diverse aree. Le zone blu corrispondono alle aree cerebrali con più ridotto spessore (aree temporo-mesiali indicate dalla freccia). La perdita di tessuto corticale in queste aree causa deficit nella capacità di memorizzazione e di apprendimento. Fonte: Unità di Neuroscienze Verona, 2010.



Il consumo di cannabis modifica la reazione del cervello agli stimoli

La reattività agli stimoli rappresenta un importante processo cognitivo per chi si mette alla guida di un veicolo e il consumo di cannabis modifica la reazione del cervello agli stimoli. A suggerirlo è uno studio da poco pubblicato su *Addiction Biology*⁶⁵. Lo studio con Risonanza Magnetica funzionale (fMRI), opera di un gruppo dell'Università di Amsterdam (Olanda) ha identificato in un gruppo di 31 accaniti fumatori di cannabis (età media 18-25 anni) una maggiore reattività agli stimoli nella corteccia orbito frontale, nella corteccia cingolata anteriore, nello striato, nell'area tegmentale ventrale e nell'amigdala. Il gruppo è stato confrontato con 20 fumatori occasionali di cannabis e 20 soggetti controllo. I partecipanti hanno eseguito un compito di reattività funzionale mediante un paradigma evento-relato. La risonanza magnetica funzionale ha evidenziato che durante la visione delle immagini riferite alla cannabis, nei forti consumatori della sostanza c'è una maggiore attivazione dell'area tegmentale ventrale rispetto agli altri gruppi, e che l'attivazione delle

aree prefrontali e del nucleo striato correlava con il grado di dipendenza dalla sostanza in un sottogruppo dei consumatori frequenti. Lo studio dimostra che a livello cerebrale la reattività agli stimoli è associata al grado di dipendenza dalla sostanza. La reattività agli stimoli diventa quindi uno strumento per indagare il grado di dipendenza dalla droga nei consumatori frequenti di cannabis.

Uno studio⁶⁶ condotto dalla Dalhousie University, ad Halifax in Canada, ha inoltre esaminato un campione totale di 49.411 persone per determinare se il consumo di cannabis aumenti il rischio di scontri automobilistici. Si tratta del primo studio concentrato esclusivamente sull'uso della cannabis, considerato separatamente degli effetti dell'alcol e di altre sostanze stupefacenti. L'indagine ha raccolto i dati dai campioni di sangue dei conducenti coinvolti negli scontri automobilistici su strade pubbliche. I risultati ottenuti mostrano che se la cannabis è consumata prima di guidare un veicolo, il rischio di collisione è quasi raddoppiato. La ricerca ha anche rivelato che la possibilità aumenta se alla guida c'è una persona di età inferiore ai 35 anni. In conclusione, gli autori sostengono che il consumo di cannabis danneggia le capacità motorie importanti per una guida sicura, aumentando la probabilità di collisioni⁶⁶.

Mettersi alla guida entro tre ore dopo l'assunzione di Cannabis aumenta quasi del doppio le probabilità di causare un incidente

5. LSD

Le droghe definite "psicodeliche" comprendono gli allucinogeni come LSD e mescalina, le droghe dissociative come ketamina (NMDA) e fenciclidina (PCP), e sostituti analoghi alle amfetamine.

Gli allucinogeni come LSD provocano diversi effetti sul Sistema Nervoso, in particolare sul sistema visivo e sul sistema uditivo^{67,68}. Da molto tempo si sa che gli allucinogeni possono inoltre portare a permanenti deliri paranoici e avere importanti effetti a lungo termine, con esperienze definite di "flashback" simili a deliri e paranoie circa eventi creduti reali ma che in realtà non esistono⁶⁸⁻⁷⁰. Diversi studi hanno dimostrato il coinvolgimento del sistema recettoriale post-sinaptico 5-HT.^{67,71} L'LSD agisce indirettamente sull'attività del locus caeruleus, un nucleo cerebrale sottocorticale coinvolto nella ricezione di nuovi impulsi sensoriali con ampie proiezioni corticali. L'LSD diminuisce l'attività spontanea del locus caeruleus attivando il neurotrasmettitore inibitorio GABA (acido gamma aminobutirrico), nella corteccia frontale la droga aumenta invece il rilascio di un neurotrasmettitore eccitatorio, il glutammato, aumentando così i potenziali neuronali eccitatori. Questi alterati meccanismi recettoriali si traducono in panico e pensieri paranoici tra i consumatori di LSD.⁷² Gli effetti comportamentali riscontrati negli assuntori di LSD hanno molte similitudini con i sintomi di alcuni disturbi neuropsichiatrici come la schizofrenia.⁷³ Gli effetti possono durare in media 12 ore o anche più e possono rappresentare per il soggetto un'esperienza terrificante.

Un soggetto che ha assunto LSD alla guida di un'automobile può creare un incidente perché sotto l'effetto di un'allucinazione. Difetti visivi possono permanere anche dopo lunghi periodi dalla cessazione dell'uso, come pseudo-allucinazioni geometriche, zone d'ombra attorno agli oggetti e trascinarsi d'immagini lungo il campo visivo. Tutto questo quindi rappresenta un rischio per la guida. Le alterazioni visive possono essere permanenti o lentamente reversibili⁷⁴. I potenziali evocati visivi misurati con tecnica elettrofisiologica (qEEG) in soggetti con consumo cronico di LSD, sono stati trovati alterati anche dopo 26 anni di

astinenza^{69, 75}. Diversi studi hanno dimostrato che gli effetti neurotossici dell'LSD coinvolgono la corteccia cerebrale e in particolare il sistema di controllo inibitorio⁷⁵. In alcuni soggetti i fenomeni di flashback possono rimanere continui e permanenti⁷⁴ e rappresentano un vincolo per le normali attività quotidiane, tra cui la guida di un veicolo.

6. Amfetamine e metamfetamine

Tra gli effetti a breve termine del consumo di amfetamine e metamfetamine vi sono la sensazione di energia e sicurezza di sé che possono tuttavia velocemente degenerare in irritabilità e idee paranoiche. Vi sono alcuni studi sugli effetti a lungo termine dell'uso di metamfetamine.

Confusione mentale e amfetamine: difficoltà nel compiere una scelta

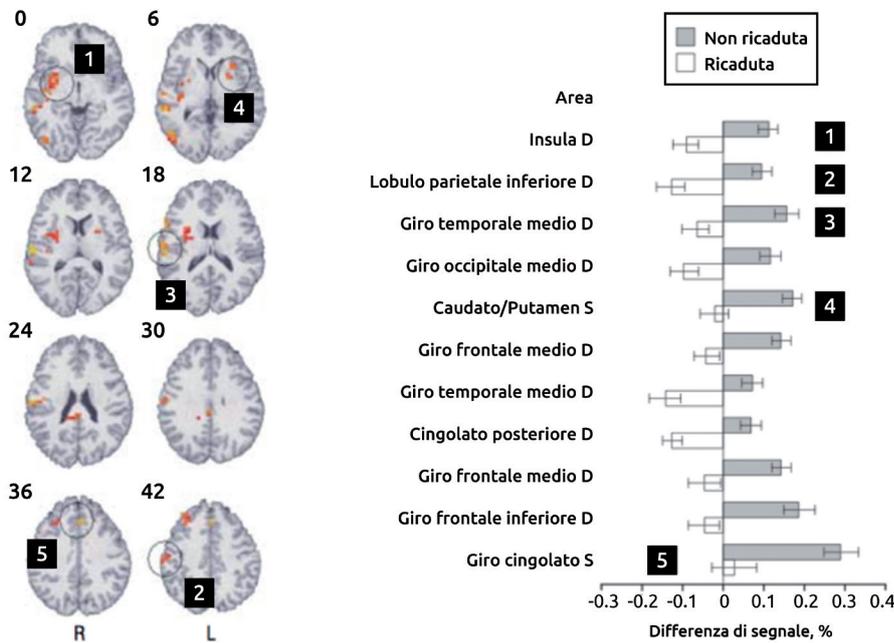
Tra questi, al Psychopharmacology Department dell'Università di Bristol, il professor David Nutt ha descritto nelle sue ricerche che i consumatori di metamfetamine, in particolare chi ne faceva uso per via endovenosa, apparivano molto depressi, con difficoltà cognitive, con pensiero confuso, difficoltà nella memorizzazione e nel ricordo, incapacità nel risolvere problemi⁷⁶.

Altri studi di neuroimmagine hanno inoltre dimostrato una riduzione dei livelli dei recettori D2 nel nucleo striato del cervello in associazione ad un ridotto metabolismo nella corteccia orbitofrontale e nel giro del cingolo anteriore nei consumatori di metamfetamine⁷⁷. Alcuni studi di neuroimmagine con fMRI hanno investigato la capacità decisionale in soggetti consumatori di amfetamine durante l'astinenza prolungata⁷⁸. I soggetti (N=40) dovevano svolgere con fMRI un compito mentale di doppia scelta dopo 3-4 settimane di astinenza, mantenendo l'astensione dalla sostanza per almeno un anno.

Le alterazioni cognitive permangono e rendono pericolosa la guida, il ricordo e l'esecuzione delle corrette regole di sicurezza stradale

I risultati hanno dimostrato una differenza nell'attivazione cerebrale dei soggetti che non hanno mantenuto l'astinenza (N=18). La loro capacità decisionale è risultata alterata a livello del circuito cerebrale coinvolto nella presa di decisioni, in particolare nella previsione di eventi con esito negativo, come dimostrato da una ridotta attivazione dell'insula destra, del giro temporale medio destro, della corteccia cingolata posteriore destra (Figura 7). Questi soggetti azzardano scelte più rischiose, maggiormente e immediatamente gratificanti, anche se pericolose e perseverano nell'errore. Questi comportamenti e la presenza di un alterato circuito neuronale in soggetti che hanno cessato l'uso di amfetamine rappresentano un rischio concreto per la sicurezza stradale poiché l'incapacità decisionale può alterare la guida anche a distanza di settimane dalla cessazione dell'uso.

Figura 7 - Sulla sinistra le immagini di RM mostrano le aree di alterata attivazione cerebrale nei soggetti astinenti con ricaduta nell'assunzione di metamfetamine (aree cerchiare). I numeri indicano le aree con una maggior significativa differenza di segnale di attivazione (grafico a sinistra).



7. Ecstasy

L'Ecstasy (3,4-metilenediossimetamfetamina o MDMA) è una sostanza stimolante con effetti allucinogeni che può far sentire il soggetto rilassato, sicuro, amabile, pieno di energia. L'effetto acuto più comune è tuttavia l'ansietà e, in chi ne assume alte dosi, la paranoia e la derealizzazione.

L'uso abituale di ecstasy provoca problemi del sonno, mancanza di energia, drastica perdita di peso, depressione e ansietà cronica. L'uso di ecstasy è associato a problemi nella memorizzazione e consolidazione delle informazioni⁷⁹, in particolare a deficit della memoria procedurale (necessaria per la corretta esecuzione delle manovre di guida). I consumatori possono diventare psicologicamente dipendenti dalla sensazione di euforia che induce la sostanza.

L'ecstasy agisce su alcune aree del cervello, le zone sottocorticali, alterando i livelli del neurotrasmettitore serotoninergico (5-HT). La serotonina aumenta, infatti, subito dopo l'assunzione di MDMA, così come i livelli di dopamina, un altro importante recettore cerebrale⁸⁰. Studi con PET e SPECT hanno misurato i livelli di trasporto recettoriale di 5-HT in consumatori di ecstasy rilevandone una notevole riduzione dopo consumo abituale della sostanza⁸¹.

Altri studi hanno dimostrato i deficit cognitivi presenti nei consumatori di ecstasy, deficit che persistono dopo un periodo cronico di utilizzo anche con l'astinenza dalla sostanza⁸⁰. Non è ancora del tutto chiaro se questi deficit possano essere o meno reversibili⁸². Questi risultati riflettono una vulnerabilità del sistema recettoriale 5-HT nella corteccia orbito-frontale e nei circuiti d'interconnessione corticolimbici per un effetto neurotossico cumu-

L'ecstasy induce euforia e allucinazioni: l'uso cronico rende questi effetti permanenti

Astinenza: le capacità mentali rimangono alterate



lativo dell'ecstasy.

In uno studio di MJ Morgan⁸³ (2006) su 20 soggetti che non consumavano ecstasy da almeno 5 giorni, la combinazione di elevata impulsività e alterata capacità decisionale rilevata nei soggetti a livello comportamentale hanno rappresentato importanti fattori di rischio per future ricadute nell'assunzione.

Questi risultati dimostrano come l'ecstasy modifica il controllo degli impulsi e la capacità decisionale anche dopo diversi giorni di sospensione dell'uso. Questo rappresenta un rischio per un consumatore astinente che si mette alla guida di un veicolo perché, nonostante l'astensione dalla sostanza, le sue capacità mentali sono ancora alterate⁸³.

8. Altre sostanze

Nuove droghe e molecole sintetiche: pericolo reale per chi si mette alla guida

Oltre alle sostanze fino ad ora descritte, ne esistono altre, alcune delle quali apparse sul mercato solo negli ultimi anni (molecole di origine sintetica) che sono in grado di alterare fortemente le condizioni psico-fisiche dei consumatori, sia nella fase acuta ma anche nei giorni e nelle settimane successive alla cessazione del consumo. Si tratta di sostanze che non vengono ricercate nei dispositivi dei test di screening con cui generalmente si esegue il primo controllo sui conducenti di veicoli fermati dalle Forze dell'Ordine e la loro presenza nell'organismo può essere rilevata solamente attraverso specifici esami laboratoristici eseguiti su matrice urinaria e/o ematica.

Tuttavia, i loro effetti, soprattutto nella fase acuta, possono essere riconosciuti mediante un attento esame obiettivo condotto dallo specialista al momento del controllo.

Nonostante questo, però, l'assunzione di sostanze come la Ketamina, gli inalanti o le molecole di sintesi come i cannabinoidi e i catinoni sintetici, di seguito presentati nel dettaglio, può provocare importanti alterazioni a livello cerebrale che possono compromettere le capacità di guida anche a distanza di settimane o mesi dalla cessazione dell'uso. Alla luce di quanto riportato, quindi, si ritiene indispensabile che vengano eseguiti sui conducenti di veicoli test specifici per valutare la loro idoneità alla guida anche in considerazione dell'assunzione di sostanze che possono non essere rilevate con i tradizionali test tossicologici finalizzati al rilevamento della sostanze nel sangue e che gli effetti neuro-psichici di queste sostanze possono manifestarsi anche a distanza di tempo dalla cessazione del consumo, fattore questo che può compromettere seriamente l'incolumità del conducente e di terze persone.

Ketamina

Ketamina: flashback e perdita dell'orientamento tra i sintomi pericolosi per la guida

La ketamina è una arilcicloalchilamina, strutturalmente correlata alle ciclidine quali ad esempio l'etilciclidina, la fenciclidina, la roliciclidina e la tenociclidina. E' una molecola di origine sintetica, sintetizzata nel 1962, brevettata in Belgio nel 1963. È stata progettata nell'ambito della ricerca di analoghi strutturali delle cicloesilamine a cui appartiene anche la fenciclidina (PCP).⁸⁴⁻⁸⁵

Gli effetti analgesici, anestetici e sulla memoria della ketamina sono principalmente dovuti all'antagonismo non competitivo sul recettore NMDA (N-metil-D-aspartato), legandosi allo stesso sito di legame del PCP. Tuttavia è stato osservato in diversi studi sperimentali che la ketamina ha azione su numerosi altri target biologici. E' infatti documentata una inibi-

zione dose-dipendente, della ricaptazione dei neurotrasmettitori noradrenalina, dopamina e serotonina, con conseguente aumento della neurotrasmissione monoaminergica nel cervello. Altri studi riportano l'interazione della ketamina con il sistema glutammatergico e con il sistema oppioide⁸⁴. La ketamina è un anestetico dissociativo che induce una perdita di risposta non solo agli stimoli del dolore, ma anche all'ambiente circostante e genera una sensazione di dissociazione della mente dal corpo ("out-of-body experience"). Essa, a differenza di altri anestetici, stimola il sistema cardiovascolare producendo variazioni del battito cardiaco, della risposta cardiaca e della pressione ematica⁸⁵.

Inoltre, in letteratura si riporta che la ketamina produce sintomi quali flashback, allucinazioni, disforia, ansia, insonnia, perdita dell'orientamento anche dopo diversi giorni dalla cessazione dell'uso^{18, 86}.

In uno studio di valutazione degli affetti neurocognitivi e psicologici a lungo termine connessi all'uso ricreazionale di ketamina è risultato che nei soggetti esaminati ad un anno di distanza dal primo controllo, l'uso di ketamina inficiava sia le funzioni cognitive che il benessere psicologico²⁰. L'uso di ketamina comporta inoltre disturbi della memoria anche per tre giorni dopo l'ultima assunzione. Vengono inoltre riportati episodi di flashbacks a distanza della cessazione.

GHB/GBL

Con l'acronimo GHB viene indicato l'acido gamma-idrossibutirrico. Tuttavia, comunemente il termine include anche i suoi corrispondenti sali di sodio o di potassio. Viene chiamato in gergo "scoop", "ciliegia" o "ecstasy liquida", anche se la sua struttura chimica è molto diversa da quella dell'ecstasy. È un liquido incolore ed inodore. Il suo sale sodico è un solido/polvere bianca mentre le formulazioni farmaceutiche di GHB sono in forma liquida. Il GHB per uso ricreazionale si trova sia in forma liquida che sottoforma di polvere, tavolette, capsule. Il GHB è una molecola con effetto deprimente del Sistema Nervoso Centrale (SNC), inizialmente sviluppata come farmaco anestetico e successivamente impiegata negli studi per il trattamento della narcolessia (disturbo del sonno). È un metabolita del neurotrasmettitore acido gamma-aminobutirrico (GABA) e per questo si trova fisiologicamente nel cervello, ma in concentrazioni molto più basse rispetto alle dosi assunte come droga. Preso fuori dal controllo medico, il GHB può essere pericoloso e per questo è posto sotto controllo in numerosi Paesi. Il GHB agisce sul cervello in almeno due siti: sui recettori GABAB e su un sito d'azione specifico proprio per il GHB stesso⁸⁷.

Il GHB viene assorbito in 10-15 minuti e i suoi effetti possono durare fino a 7 ore, a seconda della dose, raggiungendo la massima intensità entro i 30-60 minuti. La durata degli effetti è in media pari a 1-2 ore a cui può far seguito un ulteriore periodo di 1-2 ore in funzione delle modalità di assunzione della sostanza (a stomaco vuoto o pieno, miscelato con alcol o altri liquidi, assunto lentamente o in un'unica soluzione ecc.).

Il GBL, o gamma-butyrolattone, è il precursore del GHB (lattone ciclico del GHB). È un prodotto endogeno derivante dal gamma-aminobutirrico. Le sue proprietà farmacologiche sono da attribuire al GHB, in cui il GBL si converte. È utilizzato come agente farmacologico, come solvente e come reagente in numerose sintesi chimiche. Si presenta sotto forma di liquido incolore con un leggero odore. È utilizzato come agente farmacologico, come solvente e come reagente in numerose sintesi chimiche⁸⁷.

Non è disponibile un test rapido o utilizzato nella routine per il rilevamento del GHB né del GBL. Per tale ragione la sua presenza non viene generalmente rilevata⁸⁸.

GHB/GBL: necessari test e studi per identificarne gli effetti a lungo termine

Inalanti

Gli inalanti possono portare seri problemi di coordinazione motoria fino allo sviluppo di una demenza cognitiva

Il termine “inalanti” viene utilizzato per indicare una serie di sostanze la cui caratteristica principale è l'assunzione quasi esclusiva per inalazione. Questa definizione comprende un'ampia gamma di prodotti chimici differenti che possono anche avere effetti farmacologici diversi. Si possono individuare quattro categorie generali di inalanti: i solventi volatili, gli aerosol, i gas e i nitriti, in base alla forma in cui sono spesso reperibili nei prodotti domestici, industriali e medici. Essi inducono un effetto psicoattivo o uno stato di alterazione mentale. I nitriti vengono spesso considerati una speciale classe di inalanti. A differenza di molti altri inalanti che agiscono direttamente sul Sistema Nervoso Centrale (SNC), i nitriti principalmente dilatano i vasi sanguigni e rilassano la muscolatura. Mentre altri inalanti vengono utilizzati per modificare l'umore, i nitriti sono utilizzati principalmente per migliorare le prestazioni sessuali⁸⁹.

Benché le sostanze chimiche che si trovano negli inalanti possano produrre vari effetti farmacologici, la maggioranza degli inalanti produce un'euforia rapida che assomiglia all'intossicazione alcolica, caratterizzata da un'eccitazione iniziale, seguita poi da sonnolenza, disinibizione, stordimento ed agitazione. Se vengono inalate sufficienti quantità, quasi tutti i solventi e i gas producono anestesia, una diminuzione della sensibilità percettiva e possono condurre persino ad uno stato di incoscienza. Tutti effetti altamente incompatibili con la guida di veicoli⁸⁹. Le sostanze chimiche contenute nei solventi, nei gas e negli aerosol possono produrre una varietà di effetti quali aggressività, apatia, deterioramento cognitivo e mancata concentrazione. Altri possibili effetti sono nausea, sonnolenza, balbuzie, letargia, riflessi rallentati, debolezza muscolare generalizzata e apatia, perdita di peso, debolezza muscolare, disorientamento, deficit di attenzione, mancanza di coordinamento, irritabilità e depressione⁸⁹.

Gli effetti neurotossici dell'abuso prolungato di inalanti includono sindromi neurologiche che riflettono danni del cervello in zone che includono il controllo cognitivo, motorio, visivo ed uditivo. Le anomalie cognitive perdurano nel tempo e possono andare da un lieve deterioramento fino ad una demenza severa^{89, 90}. Altri effetti possono includere difficoltà nel coordinare i movimenti, spasticità e perdita di sensibilità dell'udito e della vista⁸⁷.

Cannabinoidi sintetici

Cannabinoidi sintetici: effetti simili e addirittura superiori alla cannabis

I cannabinoidi sintetici, come indicato dal nome, sono molecole analoghe ai cannabinoidi naturali, ma di natura sintetica. Sono molecole originariamente progettate nell'ambito della ricerca scientifica e sintetizzate in laboratori chimico-farmaceutici con l'obiettivo di individuare molecole che conservino alcune proprietà del THC, privandole però dei suoi tipici effetti psicoattivi⁹¹. Negli ultimi 3 anni si è assistito ad un fenomeno del tutto nuovo che ha rivoluzionato le tendenze giovanili, e non solo, rispetto all'uso di droghe. Alle sostanze comunemente utilizzate per lo “sballo” si sono aggiunte le molecole di sintesi, quelle cioè preparate artificialmente in laboratori spesso clandestini. L'evoluzione del fenomeno ha condotto all'individuazione da parte delle organizzazioni internazionali che fanno un regolare monitoraggio delle droghe ad uso “ricreazionale”, della comparsa sul mercato di molecole di sintesi con attività sul recettore CB₁, proprio i cannabinoidi sintetici che vengono aggiunti a miscele vendute come profumatori d'ambienti o incensi, sia online sia in smart shop^{55, 91}.

A causa della capacità dei cannabinoidi sintetici individuati di agire come agonisti sui recettori CB₁²³, è possibile per il consumatore sviluppare facilmente tolleranza a queste mole-

cole. A supporto di quanto sopra riportato, si segnala che, come evidenziato in un articolo scientifico tedesco⁹², gli effetti dei prodotti contenenti cannabinoidi sintetici sono simili, quando non superiori, a quelli successivi al consumo di cannabis. L'assunzione di tali prodotti, infatti, genera, dopo soli dieci minuti, congiuntivite, aumento del battito cardiaco, xerostomia e una alterazione della percezione e dell'umore, effetti che perdurano per circa sei ore. Anche gli effetti nel lungo termine sono paragonabili a quelli del consumo di cannabis.

Catinoni sintetici

I catinoni sintetici prendono il nome dal catinone, molecola prodotta dalle foglie della pianta del Khat (*Catha Edulis*). Tra i catinoni sintetici più noti si evidenziano il mefedrone, il metilendiossiprovalerone (MDPV) e il butilone, recentemente inseriti nella lista italiana delle sostanze stupefacenti (Tabella I del DPR 309/90). I catinoni si presentano prevalentemente sotto forma di polvere o di compresse e vengono generalmente ingeriti o sniffati. Vengono venduti su Internet o in smart shop come concime per le piante o sali da bagno ed etichettati come non per uso umano⁹³.

Si tratta di molecole apparse sulla scena del consumo da qualche anno che possiedono attività stimolante sul Sistema Nervoso Centrale, analoghe alle fenetilamine. Provocano effetti simili a quelli provocati dalle amfetamine, famiglia cui appartiene anche l'ecstasy. Danno sensazioni di aumento dei livelli di energia, euforia, desiderio di socializzare, agitazione, sensazione di distacco, vista sfocata, midriasi, bruxismo, aumento della frequenza cardiaca e degli impulsi sessuali. Non esistono ancora studi sugli effetti nel medio-lungo termine di queste molecole ma si suppone che possano provocare conseguenze a livello cerebrale simili a quelle provocate dalle amfetamine⁹³.

Catinoni sintetici:
effetti simili alle
amfetamine

Piperazine

Alcuni esempi di molecole appartenenti alla famiglia delle piperazine, usate a scopo ricreazionale, sono la benzilpiperazina (BZP), la trifluorometilfenilpiperazina (TFMPP) e la metaclorofenilpiperazina (mCPP). Si tratta di molecole ad attività stimolante sul Sistema Nervoso Centrale tra i cui effetti si evidenziano emicrania, nausea, vomito, forti dolori addominali, ansia, alterazione dell'umore, irritabilità, insonnia, stato confusionale, tremori, crisi convulsive. Nemmeno per le piperazine sono disponibili studi scientifici sugli effetti delle molecole sull'organismo, ed in particolare sul cervello, dopo la cessazione dell'uso. Tuttavia, considerata la loro azione psicoattiva, è possibile affermare che il loro consumo possa provocare alterazioni cerebrali tali da non essere compatibili con la guida di autoveicoli, nemmeno dopo la cessazione dell'uso⁹⁴.

Piperazine:
incompatibilità alla
guida dei veicoli

5. Policonsumo

Un fenomeno sempre più comune è il policonsumo, ossia l'uso associato e contemporaneo di più sostanze psicoattive che amplifica gli effetti delle singole sostanze. Un recente studio genetico ha identificato a livello cerebrale, precisamente nell'amigdala, un set di circa 100 recettori mu-oppioidi coinvolti nel mantenimento della dipendenza in persone che fanno uso di diverse sostanze stupefacenti⁹⁵. La ricerca condotta in Francia dal Département de Médecine Translationnelle et Neurogénétique ha esaminato il comportamento

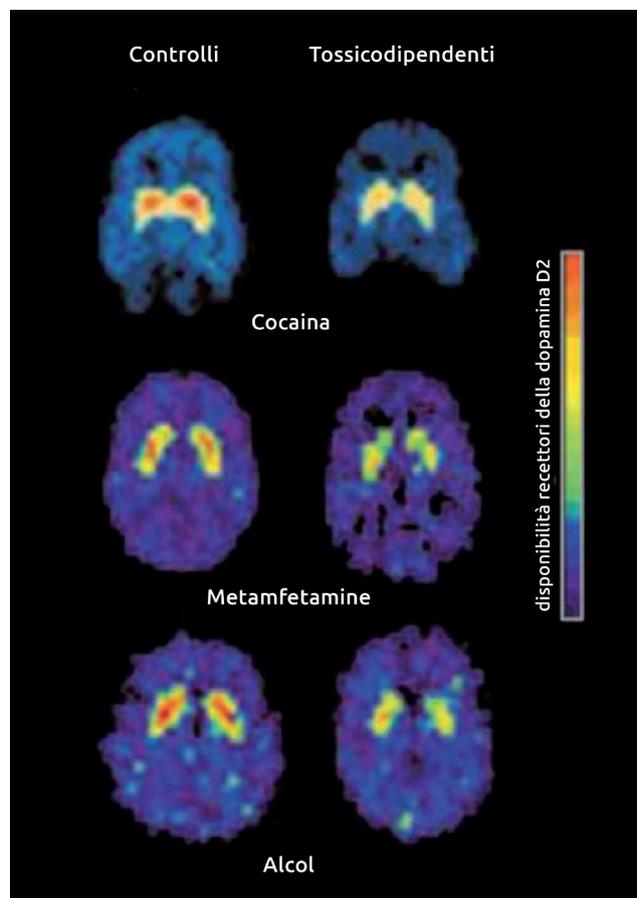
Il policonsumo
rappresenta un
fenomeno in
crescita e sempre
più frequente
anche tra chi si
mette alla guida

secretivo dei geni recettoriali in quattro gruppi di studio scelti in base alla sostanza assunta in modo cronico (morfina, nicotina, THC e alcol) immediatamente dopo l'assunzione e in un gruppo di soggetti in astinenza da quattro settimane. Il pattern di regolazione recettoriale dei geni mu-oppioidi variava fortemente tra i quattro gruppi di studio. Inoltre, la regolazione dei geni convergeva in modo evidente nel gruppo di astinenti rivelando una nuova forma di adattamento recettoriale, finora mai registrato in altri studi nel campo della dipendenza.

Policonsumo, cervello e astinenza: effetti neurotossici di riprogrammazione trascrizionale genetica a lungo termine

Questa ricerca dimostra che nel cervello di una persona che ha cessato l'uso di sostanze si sviluppano a livello cerebrale una serie di regolazioni genetiche trascrizionali date dall'effetto neurotossico dell'assunzione di droga, che porta ad una riprogrammazione genetica trascrizionale che persiste anche dopo un prolungato periodo di non utilizzo della sostanza. Questa riprogrammazione rappresenta un unitario meccanismo neuroadattivo molecolare che induce modificazioni nella connettività neuronale, nella comunicazione del segnale cellulare e nella plasticità sinaptica. Il risultato più importante dello studio è che questi riadattamenti cerebrali persistono nel lungo termine, anche dopo 4 settimane di non uso e contribuiscono alla ricaduta e quindi al mantenimento dei disordini d'abuso di sostanze. Numerose evidenze scientifiche hanno inoltre dimostrato un'alterazione della funzione dei neurotrasmettitori dopaminergici con la poliassunzione di sostanze, in particolare una riduzione nei livelli dei recettori per la dopamina D2 anche dopo un lungo periodo di astinenza dall'assunzione di sostanze stupefacenti quali cocaina, oppiacei e alcol⁹⁶.

Figura 8 - Riduzione della disponibilità dei recettori della dopamina D2 striatali nei consumatori di sostanze durante l'astinenza da cocaina, da metanfetamina, e da alcol rispetto al gruppo di confronto (Volkow et al., 1999)⁹⁶.



6. Conclusioni e raccomandazioni

Nei tossicodipendenti la non assunzione prolungata dalla sostanza stupefacente o psicotropa provoca nell'immediato sintomi spiacevoli alla cui base vi sono anche fenomeni di riprogrammazione genetica trascrizionale. La neurobiologia della sindrome da astinenza da droga rappresenta un capitolo interessante e in continuo sviluppo nel campo della dipendenza⁹⁷.

Numerose evidenze scientifiche hanno dimostrato un'alterazione della funzione dei neurotrasmettitori dopaminergici, in particolare una riduzione nei livelli dei recettori per la dopamina D2 anche dopo un lungo periodo di cessazione dell'assunzione di sostanze stupefacenti quali cocaina, oppiacei e alcol⁹⁷⁻⁹⁸. Il risultato più importante di queste ricerche è la dimostrazione di un'alterazione metabolica cerebrale, legata all'effetto neuroplastico delle sostanze, a cui corrispondono alterazioni funzionali che persistono nel tempo, anche a distanza di qualche mese, dopo la prima assunzione. L'effetto neurotossico delle diverse sostanze stupefacenti non si esaurisce quindi nell'arco di qualche ora (con la scomparsa della sostanza dall'organismo) o con un breve periodo di astinenza (effetti a breve termine) ma persistono anche dopo la cessazione dell'uso ed è necessario un lungo periodo di non uso (giorni, mesi, anni a seconda del tipo di sostanza e della quantità assunta) affinché la funzionalità possa tornare a valori di normalità. Inoltre, non è chiaro se queste alterazioni possano regredire completamente o essere compensate con funzioni vicarianti. La funzionalità cognitiva viene maggiormente compromessa se l'uso prolungato di sostanze è avvenuto durante la fase della maturazione cerebrale⁹⁹⁻¹⁰⁰.

Alla luce di quanto descritto si raccomanda di considerare gli effetti a lungo termine delle diverse sostanze stupefacenti sul funzionamento cerebrale anche nella valutazione dell'idoneità alla guida dei conducenti consumatori, considerando quindi non solo l'alterazione del conducente nell'immediatezza dell'assunzione, ma anche le alterazioni cerebrali che il consumo pregresso, rilevabile anche indirettamente mediante accertamenti clinico-tossicologici su liquidi o materiali biologici diversi dalla saliva o sangue, può aver causato nel soggetto. L'astensione dall'uso di droga, dopo che questa è stata comunque assunta, non significa un'automatica ripresa della normale funzionalità cerebrale in tempi brevi, benché la sostanza sia stata completamente metabolizzata e benché i risultati di laboratorio condotti sui campioni biologici (in particolare sangue) del paziente risultino negativi. Questa considerazione è importante soprattutto nell'ambito della sicurezza stradale^{11, 101}.

I risultati scientifici ottenuti grazie alle neuroimmagini dimostrano che una persona fermata alla guida in stato di ebbrezza o sotto l'effetto di droghe potrebbe presentare un alterato funzionamento cerebrale anche molto tempo dopo la cessazione dell'uso e dopo che sono svaniti gli effetti acuti delle diverse sostanze non più rilevabili nel sangue⁵¹. Possono rimanere alterate funzioni cognitive importanti per la sicurezza stradale, come la capacità attentiva (porre attenzione ad ostacoli e segnaletiche), la capacità decisionale (fermarsi o meno ad un segnale di stop), la memorizzazione (ricordo delle norme del codice stradale e delle corrette procedure di guida), la coordinazione motoria (capacità di guida), ecc.

Pur evidenziando la necessità di eseguire ulteriori studi relativi all'incidentalità tra i consumatori al di fuori dell'effetto farmacologico diretto, una corretta politica di prevenzione dagli incidenti stradali dovrebbe necessariamente considerare le recenti scoperte scientifiche dall'ambito delle neuroscienze e approvare nuove norme di sicurezza basate su criteri più prudenziali e scientifici. Tali criteri dovrebbero tenere conto della vulnerabilità del si-

Nuova sfida nel campo delle dipendenze: la neurobiologia della sindrome di astinenza

L'effetto neurotossico delle diverse sostanze non si esaurisce immediatamente con la sospensione ma permane nel tempo

stema nervoso agli effetti delle droghe, anche nel lungo termine, dell'effetto neuroplastico che esse provocano e dei tempi di recupero della funzionalità cerebrale verso parametri di normalità, che possono richiedere anche mesi di completa astinenza da alcol e droghe. Si ritiene necessario quindi introdurre criteri più prudenziali relativamente alla sospensione della patente di guida in tutte quelle persone che usano sostanze rilevabili su qualsiasi matrice biologica (sangue, ma anche urina e capelli) e non riservare tale provvedimento sanzionatorio solo a coloro che presentino tracce rilevabili di sostanze stupefacenti nel sangue. Il paradigma, infatti, "uso di sostanze = stato di alterazione = sostanze rilevabili nel sangue" non risulta più accettabile alla luce delle nuove evidenze scientifiche sugli effetti cerebrali nel medio-lungo termine, sostenuti dalla neuroplasticità indotta dalle droghe, che rendono pericolosa la guida.

Bibliografia

1. Jones AW. Biomarkers of recent drinking, retrograde extrapolation of blood-alcohol concentration and plasma-to-blood distribution ratio in a case of driving under the influence of alcohol. *J Forensic Leg Med.* 2011 Jul;18(5):213-6. 2011 Mar 15.
2. Phillips DP, Brewer KM. The relationship between serious injury and blood alcohol concentration (BAC) in fatal motor vehicle accidents: BAC = 0.01% is associated with significantly more dangerous accidents than BAC = 0.00%. *Addiction.* 2011 Sep;106(9):1614-22.
3. Arria AM, Caldeira KM, Vincent KB, Garnier-Dykstra LM, O'Grady KE. Substance-related traffic-risk behaviors among college students. *Drug Alcohol Depend.* 2011 Nov 1;118(2-3):306-12.
4. Huang WS, Lai CH. Survival risk factors for fatal injured car and motorcycle drivers in single alcohol-related and alcohol-unrelated vehicle crashes. *J Safety Res.* 2011 Apr;42(2):93-9.
5. Laumon B, Gadegbeku B, Martin JL, Biecheler MB; SAM Group. Cannabis intoxication and fatal road crashes in France: population based case-control study. *BMJ.* 2005 Dec 10;331(7529):1371.
6. Blows S, Ivers RQ, Connor J, Ameratunga S, Woodward M, Norton R. Marijuana use and car crash injury. *Addiction.* 2005 May;100(5):605-11.
7. Fergusson DM, Horwood LJ (2001) Cannabis use and traffic accidents in a birth cohort young adults. *Accident Anal Prev* 33:703-711.
8. Darke S, Kelly E, Ross J. Drug driving among injecting drug users in Sydney, Australia: prevalence, risk factors and risk perceptions. *Addiction.* 2004 Feb;99(2):175-85.
9. Pulido J, Barrio G, Lardelli P, Bravo MJ, Regidor E, de la Fuente L. Association between cannabis and cocaine use, traffic injuries and use of protective devices. *Eur J Public Health.* 2011 Dec;21(6):753-5.
10. Tucker KA, Potenza MN, Beauvais JE, Browndyke JN, Gottschalk PC, Kosten TR. Perfusion abnormalities and decision making in cocaine dependence. *Biol Psychiatry.* 2004 Oct 1;56(7):527-30.
11. Dastrup E, Lees MN, Bechara A, Dawson JD, Rizzo M. Risky car following in abstinent users of MDMA. *Accid Anal Prev.* 2010 May;42(3):867-73.
12. Brookhuis KA., Waard D, N Samyn. Effects of MDMA (ecstasy), and multiple drugs use on (simulated) driving performance and traffic safety. *Psychopharmacology* Volume 173, Numbers 3-4, 2004: 440-445.
13. Strassman RJ. Adverse reactions to psychedelic drugs. A review of the literature. *J Nerv Ment Dis.* 1984 Oct;172(10):577-95. Review.
14. PJ. Hooft, HP. van de Voorde. Reckless behavior related to the use of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy): Apropos of a fatal accident during car-surfing. *International Journal of Legal Medicine* Volume 106, Number 6, 1994:328-329.
15. Logan BK, Couper FJ (2001). 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) and driving impairment. *J Forens Sci* 46:1426-1433.
- 16.
17. Eaton LK, Kinchen S, Ross J, Hawkins J, Harris WA, Lowry R, et al. (2006). Youth risk behavior surveillance - United States, 2005, surveillance summaries. *Morbidity and Mortality Weekly Report*; 55:1-108.
18. Osservatorio Europeo delle Droghe e delle Tossicodipendenze, European Database on New Drugs - 2011.
19. Celia J. A. Morgan et al. Consequences of chronic ketamine self-administration upon neurocognitive function and psychological wellbeing: a 1-year longitudinal study. *Addiction*, 105, 121-133 (2009).
20. Nicholson, K. L. & Balster, R. L. (2001) GHB: a new and novel drug of abuse. *Drug and Alcohol Dependence*, 63, 1-22.
21. Dart, R.C. (ed). *Medical Toxicology*. Third Edition, Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, PA. 2004., p. 1110.
22. Mura P, Kintz P, Ludes B et al. Comparison of the prevalence of alcohol, cannabis and other drugs between 900 injured drivers and 900 control subjects: results of a French collaborative study. *Forensic Sci Int.* 2003 Apr 23;133(1-2):79-85.
23. Cherpitel CJ, Ye Y, Watters K, Brubacher JR, Stenstrom R. Risk of injury from alcohol and drug use in the emergency department: a case-crossover study. *Drug Alcohol Rev.* 2012 Jun;31(4):431-8. doi: 10.1111/j.1465-3362.2011.00341.x. Epub 2011 Aug 8.
24. Atwood BK, Huffman J, Straiker, Ken Mackie K. JWH018, a common constituent of 'Spice' herbal blends, is a potent and efficacious cannabinoid CB1 receptor agonist. *British Journal of Pharmacology* (2010), 160,

585–593.

25. Serpelloni G., Bricolo F., Gomma M. Elementi di Neuroscienze e Dipendenze. Manuale per operatori dei Dipartimenti delle Dipendenze, 2° edizione, 8 giugno 2010.
26. Calafat A, Blay N, Juan M, Adrover D, Bellis MA, Hughes K, Stocco P, Siamou I, Mendes F, Bohrn K. Traffic risk behaviors at nightlife: drinking, taking drugs, driving, and use of public transport by young people. *Traffic Inj Prev.* 2009 Apr;10(2):162-9.
27. Hanson KL, Medina KL, Padula CB, Tapert SF, Brown SA. Impact of Adolescent Alcohol and Drug Use on Neuropsychological Functioning in Young Adulthood: 10-Year Outcomes. *J Child Adolesc Subst Abuse.* 2011 Jan 1;20(2):135-154.
28. Fagerlund, A., Heikkinen, S., Autti-Ramo, I., Korkman, M., Timonen, M., Kuusi, T., et al. (2006). Brain metabolic alterations in adolescents and young adults with fetal alcohol spectrum disorders. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 30(12), 2097–2104.
29. Hanson KL, Winward JL, Schweinsburg AD, Medina KL, Brown SA, Tapert SF. Longitudinal study of cognition among adolescent marijuana users over three weeks of abstinence. *Addict Behav.* 2010 Nov;35(11):970-6. Epub 2010 Jun 13.
30. Casey BJ, Getz S, Galvan A. (2008). The adolescent brain. *Dev Rev*;28(1):62-77.
31. Fried PA, Watkinson B, Gray R (2005). Neurocognitive consequences of marijuana—a comparison with pre-drug performance. *Neurotoxicol Teratol* 27:231—239.
32. Morral, A. R., McCafrey, D. F., & Paddock, S. M. (2002). Reassessing the marijuana gateway effect. *Addiction*, 97, 1493-1504.
33. Hirvonen J., Goodwin R., Li C-T, Terry G., Zoghbi S., Morse C., Pike V., Volkow N., Huestis M., Innis R. Reversible and regionally selective downregulation of brain cannabinoid CB1 receptors in chronic daily cannabis smokers. *J Nucl Med.* 2011; 52 (Supplement 1):10.
34. Vorspan, F., Bloch, V., Brousse, G., Bellais, L., Gascon, J., Lépine, J. Prospective assessment of transient cocaine-induced psychotic symptoms in a clinical setting 2011 *American Journal on Addictions* 20 (6), pp. 535-537.
35. Volkow N.D., Wang G.J., Fowler J.S., Logan J., Gatley S.J., Hitzemann, R., Chen A.D., Dewey S.L., and Pappas N. Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. *Nature* 386:830-833, 1997.
36. Karila, L., Petit, A., Phan, O., Reynaud, M. (2010) Cocaine induced psychotic disorders: A review *Revue Medicale de Liege* 65 (11), pp. 623-627.
37. Schweinsburg B.C., Taylor MJ., Alhassoon OM et al. Chemical Pathology in Brain White Matter of Recently Detoxified Alcoholics: A 1H Magnetic Resonance Spectroscopy Investigation of Alcohol-Associated Frontal Lobe Injury *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* Volume 25, Issue 6, pages 924–934, June 2001.
38. Volkow ND, Wang G-J, Hitzemann R, Fowler JS, Overall JE, Burr G, Wolf AP: Recovery of brain glucose metabolism in detoxified alcoholics. *Am J psychiatry* 1994; 151:178-183.
39. Volkow ND, Wang G-J, Hitzemann R, Fowler JS, Wolf AP, Pappas N, Biegon A, Dewey SL: Decreased cerebral response to inhibitory neurotransmission in alcoholics. *Am J Psychiatry* 1993; 150:417-422.
40. Volkow ND, Wang G-J, Overall JE, Hitzemann R, Fowler JS, Pappas N, Frecka E, Piscani K: Regional brain metabolic response to lorazepam in alcoholics during early and late alcohol detoxification. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21:1278-1284.
41. Catafau AM, Etcheberrigaray A, Perez de los Cobos J, Estorch M, Guardia J, Flotats A, Bema L, Mari C, Casas M, Carrio I. Regional cerebral blood flow changes in chronic alcoholic patients induced by naltrexone challenge during detoxification. *J Nucl Med* 1999; 40:19-24.
42. Kieffer, B. L. (1999) Opioids: first lessons from knockout mice. *Trends in Pharmacological Sciences*, 20, 19^26.
43. Zubieta, J., Greenwald, M. K., Lombardi, U., et al (2000) Buprenorphine-induced changes in mu-opioid receptor availability in male heroin-dependent volunteers: a preliminary study. *Neuropsychopharmacology*, 23, 326^334.
44. Yuan K, Qin W, Liu J et al. Altered small-world brain functional networks and duration of heroin use in male abstinent heroin-dependent individuals *Neuroscience Letters* Volume 477, Issue 1, 14 June 2010, Pages 37-42.
45. Keogh CF, Andrews GT, Spacey SD, Forkheim KE, Graeb DA. Neuroimaging features of heroin inhalation toxicity: "chasing the dragon". *AJR Am J Roentgenol.* 2003 Mar;180(3):847-50.
46. Hill MD, Cooper PW, Perry JR. Chasing the dragon - neurological toxicity associated with inhalation of heroin vapour: case report. *CMAJ* January 25, 2000 vol. 162 no. 2.
47. Bartlett E, Mikulis DJ. Chasing "chasing the dragon" with MRI: leukoencephalopathy in drug abuse. *Br J Radiol.* 2005 Nov;78(935):997-1004.(Berl), 157, 1^10.
48. Licata S.C., Renshaw P.F. Neurochemistry of drug action. Insights from proton magnetic resonance spectroscopic imaging and their relevance to addiction. *New York Academy of Sciences* 1187 (2010) 148-171.
49. Haselhorst R, Dürsteler-MacFarland KM, Scheffler K, Ladewig D, Müller-Spahn F, Stohler R, Seelig J, Seifritz E. Frontocortical N-acetylaspartate reduction associated with long-term i.v. heroin use. *Neurology.* 2002 Jan 22;58(2):305-7.
50. Kaufman J.N. et al, 2003. Cingulate hypoactivity in cocaine users during a GO-NOGO task as revealed by event-related functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience* 23(21):7839-7843.
51. Volkow ND, Fowler JS, Wolf Ap, Hitzemann R, Dewey S, Bendriem B, Alpert R, Hoff A: Changes in brain glucose metabolism in cocaine dependence and withdrawal. *Am J Psychiatry* 1991; 148:621-626.
52. Volkow ND, Hitzemann R, Wang GJ, Fowler JS, Wolf AP, Dewey SL, Handlesman L. Long-term frontal brain metabolic changes in cocaine abusers. *Synapse.* 1992 Jul;11(3):184-90.
53. Poole R, Brabbins C. Drug induced psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 1996;168:135-138.
54. Jacobsen, LKPugh, . K RConstable. RT. , M Westerveld, W. Einar Mencl. Withdrawal in Abstinent Adolescent Cannabis *Biological Psychiatry* Volume 61, Issue 1, 1 January 2007, Pages 31-40.
55. National Institute on Drug Abuse. National Survey Results on Drug Use From the Monitoring the Future Study, 2005 (www.monitoringthefuture.org); Osservatorio Europeo delle Droghe e delle Tossicodipendenze, *Relazione Annuale 2004: evoluzione del fenomeno della droga nell'Unione Europea ed in Norvegia*, 2004.



56. Serpelloni G., Diana M., Gomma M., Rimondo C., Cannabis e danni alla salute, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 2011.
57. Manzanares J, Corchero J, Romero J, Fernández-Ruiz JJ, Ramos JA, Fuentes JA. Pharmacological and biochemical interactions between opioids and cannabinoids. *Trends Pharmacol Sci.* 1999 Jul;20(7):287-94.
58. Ledent, C., Valverde, O., Cossu, G., et al (1999) Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB1 receptor knockout mice. *Science*, 283, 401-404.
59. Martin, M., Ledent, C., Parmentier, M., et al (2000) Cocaine, but not morphine, induces conditioned place preference and sensitization to locomotor responses in CB1 knockout mice. *European Journal of Neuroscience*, 12, 4038-4046.
60. Eldreth DA. , Matochik JA. , Cadet JL. , Bolla KI. Abnormal brain activity in prefrontal brain regions in abstinent marijuana users. *NeuroImage* Volume 23, Issue 3, November 2004, Pages 914-920.
61. Johns A: Psychiatric effects of cannabis. *Br J Psychiatry* 2001; 178:116-122.
62. Medina, K.L., Hanson, K., Schweinsburg, A.D., Cohen-Zion, M., Nagel, B.J., & Tapert, S.F. (2007). Neuropsychological functioning in adolescent marijuana users: Subtle deficits detectable after 30 days of abstinence. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13(5), 807-820.
63. Pope HG, Jr, Gruber AJ, Hudson JI (2003) Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association? *Drug Alcohol Depend* ; 69:303-310.
64. Ma N., Liu Y., Li N., Wang C.X., Zhang H., Jiang X.F. Addiction related alteration in resting-state brain connectivity. *Neuroimage*, 49 (2010): 738-744.
65. Martín-Santos R., Fagundo A.B., Crippa J.A., Atakan Z., Bhattacharyya S., Allen P. Neuroimaging in cannabis use: a systematic review of the literature. *Psychological Medicine*, 2010(3) 40: 383-398.
66. Cousijn J, Goudriaan AE., Ridderinkhof KR, van den Brink W, DJ. Veltman, RW. Wiers. Neural responses associated with cue-reactivity in frequent cannabis users. *Addiction Biology*, 2012.
67. M. Asbridge, JA. Hayden, JL. Cartwright. Acute cannabis consumption and motor vehicle collision risk: systematic review of observational studies and meta-analysis. *BMJ* 2012; 344.
68. Hintzen A., Passie T. (2011). The pharmacology of LSD. A Critical Review. Oxford University Press.
69. Markel H, Lee A, Holmes RD & Domino EF: LSD flashback syndrome exacerbated by selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants in adolescents. *J Pediatr* 1994; 125:817-819.
70. Abraham HD & Aldridge AM: Adverse consequences of lysergic acid diethylamide. *Addiction* 1993; 88:1327-1334.
71. Madden JS. LSD and post-hallucinogen perceptual disorder. *Addiction* 1994;89:762-763.
72. Nichols, D.E. (1997) Role of Serotonergic Neurons and 5-HT Receptors in the Action of Hallucinogens," in *Handbook of Experimental Pharmacology. Serotonergic Neurons and 5-HT Receptors in the CNS*, H.G. Baumgarten and M. Göthert, Eds., Springer-Verlag GmbH & Co., Heidelberg, Germany, pp 563-585.
73. Nichols CD, Sanders-Bush E. A single dose of lysergic acid diethylamide influences gene expression patterns within the mammalian brain. *Neuropsychopharmacology*. 2002 May;26(5):634-42.
74. González-Maeso J, Sealfon SC. Psychedelics and schizophrenia. *Trends Neurosci.* 2009 Apr;32(4):225-32. Epub 2009 Mar 5.
75. Smith MJ., Thirhalli J., Abdallah AB. , Murray RM., Cottler LB. Prevalence of psychotic symptoms in substance users: a comparison across substances *Comprehensive Psychiatry* Volume 50, Issue 3, May-June 2009, Pages 245-25.
76. Abraham HD. Hallucinogen-related disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA, eds. *Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*, seventh edition. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000:1015-1024.
77. Nutt, D. (1993) Neurochemistry of drugs other than alcohol. *Current Opinion in Psychiatry*, 6, 395-402.
78. Volkow N.D., et al., 2001a. Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: Association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *American Journal of Psychiatry* 158(12): 2015-2021.
79. Paulus MP, Tapert SF, Schuckit MA. Neural activation patterns of methamphetamine-dependent subjects during decision making predict relapse. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Jul;62(7):761-8.
80. Blagrove M., Seddon J., George S., Parrot AC., Stickgold R., Walker MP., Jones KA., Morgan MJ. Procedural and declarative memory task performance, and the memory consolidation function of sleep, in recent and abstinent ecstasy/MDMA users. *Journal of Psychopharmacology*, November 2011, 25 (11).
81. Boot, B. P., McGregor, I. S. & Hall, W. (2000) MDMA (Ecstasy) neurotoxicity: assessing and communicating the risks. *Lancet*, 355, 1818-1821.
82. Semple, D. M., Ebmeier, K. P., Glabus, M. F., et al (1999) Reduced in vivo binding to the serotonin transporter in the cerebral cortex of MDMA ('ecstasy') users. *British Journal of Psychiatry*, 175, 63-69.
83. Reneman L, Lavalaye J, Schmand B, de Wolff FA, van den Brink W, den Heeten GJ, Booij J. Cortical serotonin transporter density and verbal memory in individuals who stopped using 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or "ecstasy"): preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry*. 2001 Oct;58(10):901-6.
84. Morgan MJ (2000) Ecstasy (MDMA): a review of its possible persistent psychological effects. *Psychopharmacology* 152:230-248.
85. Wolff, A.R. Winstock. Review - Ketamine. From Medicine to Misuse by K. *CNS Drugs* 2006, 20(3), 199-218.
86. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Report on the risk assessment of ketamine in the framework of the joint action on new synthetic drugs, 2002.
87. US Natl Inst Health; DailyMed. Current Medication Information for Ketamine Hydrochloride (May 2008). Available from, as of November 19, 2008: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=7337>.
88. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use; European Public Assessment Report (EPAR) (Scientific Discussion); Xyrem, p.2 (2007). Available from, as of March 19, 2008: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/xyrem/324056en6.pdf>
89. Crookes CE, Faulds MC, Forrest AR, Galloway JH. A reference range for endogenous gamma-hydroxybutyrate in urine by gas chromatography-mass spectrometry. *J Anal Toxicol.* 2004 Nov-Dec;28(8):644-9.
90. National Institute on Drug Abuse. NIDA InfoFacts, Inhalants, 2005.
91. Sharp, C.W., and Rosenberg, N. Inhalant related disorders. In: Tasman, A.; Kay, J.; and Lieberman, J.A. (eds.), *Psychiatry*, Vol. 1. Philadelphia: W.B. Saunders, 835-852, 1997.
92. Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Il fenomeno dei cannabinoidi sintetici e le azioni di contrasto e control-

- lo degli smart shop, Report gennaio 2011.
93. Auwärter V, Dresen S, Weinmann W et al. 'Spice and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs?' *Journal of Mass Spectrometry* 44 (5), pp. 832–837. 2009.
 94. Sistema Nazionale di Allerta Precoce - Dipartimento Politiche Antidroga. Report di attività 2012 Sistema Nazionale di Allerta Precoce. 22 giugno 2012.
 95. Osservatorio Europeo delle Droghe e delle Tossicodipendenze, Report on the risk assessment of BZP in the framework of the Council decision on new psychoactive substances, Lisbon, Febbraio 2009.
 96. Merrer J Le, Befort K, Gardon O, Filliol D, Darcq E, Dembele D., Becke, JAJr & B L. Kieffer. Protracted abstinence from distinct drugs of abuse shows regulation of a common gene network. *Addiction Biology* 2011.
 97. <http://www.drugabuse.gov/publications/addiction-science/drug-use-changes-brain/repeated-drug-exposure-also-changes-brain-function>
 98. Koob, G. F. & Le Moal, M. (2001) Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology*, 4, 97^129.
 99. Dipartimento Politiche Antidroga, Relazione annuale al Parlamento 2011 sull'uso di sostanze stupefacenti e sulle tossicodipendenze in Italia, 2011
 100. Roussotte F, Soderberg L, Sowell E Structural, Metabolic, and Functional Brain Abnormalities as a Result of Prenatal Exposure to Drugs of Abuse: Evidence from Neuroimaging. *Neuropsychology Review*, volume 20, number 4, 376-397
 101. Frost, D. O., & Cadet, J. L. (2000). Effects of methamphetamine-induced neurotoxicity on the development of neural circuitry: a hypothesis. *Brain Research. Brain Research Reviews*, 34(3), 103–118.
 102. Smink BE, Movig KL, Lusthof KJ, De Gier JJ, Uges DR, Egberts AC The relation between the use of psychoactive substances and the severity of the injury in a group of crash-involved drivers admitted to a regional trauma center. *Traffic Inj Prev*. 2008 Jun;9(2):105-8.
 103. Foll BL; Gallo A; Strat YL; Lu L; Philip G Genetics of dopamine receptors and drug addiction: a comprehensive review. *Behavioural Pharmacology February 2009, Volume 20, Issue 1, pp.1-17*
 104. Noonan M.A., Bulin S.E., Fuller D.C., Eisch A.J. Reduction of Adult Hippocampal Neurogenesis Confers Vulnerability in an Animal Model of Cocaine Addiction. *The Journal of Neuroscience*, January 6, 2010, 30(1): 304-315.
 105. Osservatorio Europeo delle Droghe e delle Tossicodipendenze, Relazione Annuale 2006: evoluzione del fenomeno della droga in Europa, 2006.
 106. Movig KL, Mathijssen MP, Nagel PH, van Egmond T, de Gier JJ, Leufkens HG, Egberts AC Psychoactive substance use and the risk of motor vehicle accidents. *Accid Anal Prev*. 2004 Jul;36(4):631-6.
 107. Herz, A. (1997) Endogenous opioid systems and alcohol addiction. *Psychopharmacology*, 129, 99^111.
 108. Rodgers J (2000) Cognitive performance amongst recreational users of ecstasy. *Psychopharmacology* 151:19-24
 109. Bendszus, M., et al., 2001. Sequential MR imaging and proton MR spectroscopy in patients who underwent recent detoxification for chronic alcoholism: Correlation with clinical and neuropsychological data. *American Journal of Neuroradiology* 22(10): 1926-1 932.
 110. Birken D.L., and Oldendorf, W.H., 1989. N-acetyl-L-aspartic acid: A literature review of a compound prominent in 1 H-N M R spectroscopic studies of brain. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 13(1): 23-31.
 111. Blum, K ChenTJ. H. , Morse S, J Giordano, A Lih Chaun Chen, J Thompson; C Allen, A Smolen; J Lubar, EStice, B. W Downs, R L. Waite; MA. Madigan, M Kerner, F Fornari, ER. Braverman. Overcoming qEEG Abnormalities and Reward Gene Deficits During Protracted Abstinence in Male Psychostimulant and Polydrug Abusers Utilizing Putative Dopamine D2 Agonist Therapy: Part 2. *Postgraduate Medicine: Volume: 122 No.6.*
 112. Bolla K.I., et al., 2003. Orbitofrontal cortex dysfunction in abstinent cocaine abusers performing a decision-making task. *Neuroimage* 19(3): 1085-1094.
 113. Dahchour, A. & De Witte, P. (2000) Ethanol and amino acids in the central nervous system: assessment of the pharmacological actions of acamprosate. *Progress in Neurobiology*, 60, 343^362.
 114. Di Iorio CR., TJ. Watkins, MS. Dietrich, A Cao, JU. Blackford, B Rogers, MS. Ansari, RM. Baldwin, R Li, RM. Kessler, RM. Salomon, M Benningfield, RL. Cowan. Evidence for Chronically Altered Serotonin Function in the Cerebral Cortex of Female 3,4-Methylenedioxymethamphetamine Polydrug Users. *Archives of General Psychiatry*, December 5, 2011.
 115. Downer E.J., Campbell V.A. Phytocannabinoids, CNS cells and development: A dead issue? *Drug Alcohol Rev* 2010;29:91–98.
 116. Everitt BJ, Robbins TW (2005) Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci* 8:1481–1489.
 117. Jayanthi S., Buie S., Moore S. Heavy marijuana users show increased serum apolipoprotein C-III levels: evidence from proteomic analyses. *Molecular Psychiatry*, 2010, 15: 101-112.
 118. Jorenby, D. E., Leischow, S. J., Nides, M. A., et al (1999) A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *New England Journal of Medicine*, 340, 685^691.
 119. Kastner S, Ungerleider LG (2000) Mechanisms of visual attention in the human cortex. *Annu Rev Neurosci* 23:315–341.
 120. Kreibich A.S., Briand L., Cleck J.N., Ecke L., Rice K.C., Blendy J.A., Stress-induced potentiation of cocaine reward: a role for CRF R1 and CREB *Neuropsychopharmacology*. 2009 Nov; 34(12): 2609-1
 121. Koob GF and Zorrilla EP Neurobiological mechanisms of addiction: Focus on corticotropin-releasing factor *Current Opinion in Investigational Drugs* 2010, Number:63-71 (21 December 2009).
 122. Yang S., Salmeron B.J., Ross T.J., Xi Z.X., Stein E.A., Yang Y. Lower glutamate levels in rostral anterior cingulate of chronic cocaine users – A (1) H-MRS study using TE-averaged PRESS at 3 T with an optimized quantification strategy. *Psychiatry Res*. 2009 Dec 30;174(3): 171-6.
 123. Yuan K, Qin W, Liu J et al. Altered small-world brain functional networks and duration of heroin use in male abstinent heroin-dependent individuals *Neuroscience Letters* Volume 477, Issue 1, 14 June 2010, Pages 37-42.
 124. ISTAT, L'uso e l'abuso di alcol in Italia. Anno 2010, Roma 2011.
 125. ISTAT, Incidenti Stradali. Anno 2009, Roma 2010.
 126. Lassen JF, Lassen NF & Skov J: Hallucinogenic mushroom use by Danish students: pattern of consumption. *J*

- Int Med 1993; 233:111-112.
127. Li, L., Coles, C. D., Lynch, M. E., & Hu, X. (2009). Voxelwise and skeleton-based region of interest analysis of fetal alcohol syndrome and fetal alcohol spectrum disorders in young adults. *Human Brain Mapping*, 30(10), 3265–3274. PMID: 2748153.
 128. Liu, X., et al., 1998. Smaller volume of prefrontal lobe in polysubstance abusers: A magnetic resonance imaging study. *Neuropsychopharmacology* 18(4): 243-252.
 129. Louk, J. M. J., Vanderschuren, L. J. & Kalivas, P.W. (2000) Alterations in dopaminergic and glutamatergic transmission in the induction and expression of behavioral sensitization: a critical review of preclinical studies. *Psychopharmacology* (Berl), 151, 99^120.
 130. Maldonado, R., Saiardi, A., Valverde, O., et al (1997) Absence of opiate rewarding effects in mice lacking dopamine D2 receptors. *Nature*, 388, 586^589.
 131. Manzanares, J., Corchero, J., Romero, J., et al (1999) Pharmacological and biochemical interactions between opioids and cannabinoids. *Trends in Pharmacological Sciences*, 20, 287^294.
 132. Mata I., Perez-Iglesias R., Roiz-Santiañez R., Tordesillas-Gutierrez D., Pazos A., Gutierrez A., Vazquez-Barquero J.L., Crespo-Facorro B. Gyrification brain abnormalities associated with adolescence and early-adulthood cannabis use. *Brain research* (2010) 297-304.
 133. JA. Matochik, DA. Eldreth, J-L Cadet, KI. Bolla Altered brain tissue composition in heavy marijuana users *Drug and Alcohol Dependence* Volume 77, Issue 1, 7 January 2005, Pages 23-30.
 134. Maze I., Covington H.E., Dietz D.M. et al. Essential Role of the Histone Methyltransferase G9a in Cocaine-Induced Plasticity. *Science* 2010, Vol. 327(5962): 213-216.
 135. Wolf, M. E. (1998) The role of excitatory amino acids in behavioral sensitization to psychomotor stimulants. *Progress in Neurobiology*, 54, 679^720.
 136. Morón J.A. e Green T.A. Exploring the molecular basis of addiction: drug-induced neuroadaptations. *Neuropsychopharmacology* (2010) 35, 337-338.
 137. Nordstrom BR, Levin FR, (2007) Treatment of cannabis use disorders: a review of the literature, *Am J Addict*, 16(5):331–344.
 138. Nutt DJ, Fone KC. Stimulants: use and abuse in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Curr Opin Pharmacol*. 2005 Feb;5(1):87-93.
 139. Parvaz MA., Alia-Klein N, Woicik PA., Volkow ND., Goldstein RZ. Neuroimaging for drug addiction and related behaviors. *Reviews in the Neurosciences*, Volume 22, Number 6, 2011.
 140. Pilla, M., Perachon, S., Sautel, F., et al (1999) Selective inhibition of cocaine-seeking behaviour by a partial dopamine D3 receptor agonist. *Nature*, 400, 371^375.
 141. Quickfall J., Crockford D. (2006). Brain Neuroimaging in Cannabis Use: A Review. *The Journal of Neuropsychiatry and clinical neuroscience*, vol. 18, No.3.
 142. Ramaekers JG, Berghaus G, van Laar M, Drummer OH. Dose related risk of motor vehicle crashes after cannabis use. *Drug Alcohol Depend*. 2004 Feb 7;73(2):109-19.
 143. Relazione del Ministro della Salute al Parlamento sugli interventi realizzati in materia di alcol e problemi alcolcorrelati. Anni 2008-2009, Roma 2011.
 144. Risinger R.E., et al., 2005. Neural correlates of high and craving during cocaine self-administration using BOLD fMRI. *Neuroimage* 26(4): 1097-1108.
 145. Sharp, C.W., and Rosenberg, N.L. Inhalants. In: Lowinson, J.H.; Ruiz, P.; Millman, R.B.; and Langrod, J.G. (eds.), *Substance Abuse: A Comprehensive Textbook*, 3d. ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 246-264, 1996.
 146. Ronen A, Chassidim HS, Gershon P, Parmet Y, Rabinovich A, Bar-Hamburger R, Cassuto Y, Shinar D. The effect of alcohol, THC and their combination on perceived effects, willingness to drive and performance of driving and non-driving tasks. *Accid Anal Prev*. 2010 Nov;42(6):1855-65.
 147. Sanders-Bush, E. Neurochemical Evidence That Hallucinogenic Drugs are 5-HT_{2c} Receptor Agonists: What Next? In: Lin, G.C., and Glennon, R.A., eds. *Hallucinogens: An Update*. National Institute on Drug Abuse Research Monograph No. 146. NIH Pub. No. 94-3872. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, 1994.
 148. Saunders B.T., Robinson T.E.. A Cocaine Cue Acts as an Incentive Stimulus in Some but not Others: Implications for Addiction. *Biol Psychiatry* 2009.
 149. Schlaepfer T.E., et al., 2006. Decreased frontal white-matter volume in chronic substance abuse. *International journal of Neuropsychopharmacology* 9(2): 147-153.
 150. Strang, J., Bearn, J. & Gossop, M. (1999) Lofexidine for opiate detoxification: review of recent randomised and open controlled trials. *American Journal on Addictions*, 8, 337^348.
 151. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. National Findings From the 2002 National Survey on Drug Use and Health. SAMHSA, 2002.
 152. Tanabe J, Tregellas JR, Dalwani M, Thompson L, Owens E, Crowley T, Banich M. Medial Orbitofrontal Cortex Gray Matter Is Reduced in Abstinent Substance-Dependent Individuals *Biological Psychiatry*, volume 65, Issue 2, 15 January 2009, pp. 160-164.
 153. Vagnozzi R, Signoretti S, Cristofori L, Alessandrini F, Floris R, Isgrò E, Ria A, Marziale S, Zoccatelli G, Tavazzi B, Del Bolgia F, Sorge R, Broglio SP, McIntosh TK, Lazzarino G. Assessment of metabolic brain damage and recovery following mild traumatic brain injury: a multicentre, proton magnetic resonance spectroscopic study in concussed patients. *Brain*. 2010 Nov;133(11):3232-42.
 154. Vella S, Kreis R, Lovblad KO, Steinlin M. Acute leukoencephalopathy after inhalation of a single dose of heroin. *Neuropediatrics* 2003;34:100.
 155. Vermeeren A, Coenen AM. Effects of the use of hypnotics on cognition. *Prog Brain Res*. 2011;190:89-103.
 156. Volkow ND, Chang L, Wang G-J et al. Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *Am J Psychiatry* 2001; 158:2015-2021.
 157. Volkow ND, Fowler JS, Wolf AP, Hitzemann R, Dewey S, Bendriem B, Alpert R, Hoff A: Changes in brain glucose metabolism in cocaine dependence and withdrawal. *Am J Psychiatry* 1991; 148:621-626.
 158. Volkow ND, Hitzemann R, Wang G-J, Fowler JS, Burr G, Pascani K, Dewey SL, Wolf AP: Decreased brain metabolism in neurologically intact healthy alcoholics. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1016-1022.
 159. Volkow N.D., Wang G.J., Fischman M.W., Foltin R.W., Fowler J.S., Abumrad N.N., Vitkun S., Logan J., Gatley S.J., Pappas N., Hitzemann R.; and Shea, C.E. Relationship between subjective effects of cocaine and dopa-

- mine transporter occupancy. *Nature* 386: 827-830, 1997.
160. Volkow ND, Hitzemann R, Wang G-J, Fowler JS, Burr G, Pasciani K, Dewey SL, Wolf AP: Decreased brain metabolism in neurologically intact healthy alcoholics. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1016-1022.
 161. Ross B.; Kreis R.; and Ernst, T., '992. Clinical tools for the 90S: Magnetic resonance spectroscopy and metabolite imaging. *European Journal of Radiology* 14(2): 128-140.
 162. Warner T.D., et al., 2006. Diffusion tensor imaging of frontal white matter and executive functioning in cocaine-exposed children. *Pediatrics* 118(5): 2014-2024.
 163. Wexler B.E., et al., 2001. Functional magnetic resonance imaging of cocaine craving. *American Journal of Psychiatry* 158(1): 86-95.
 164. Pierce R.C., Vanderschuren LJM. (2010). Kicking the habit: the neural basis of ingrained behaviors in cocaine addiction. *Neuroscience and biobehavioral review*. In press.
 165. World Health Organization, *World Report on road traffic injury prevention*, Geneva, 2004.
 166. Chiamulera, C., Epping-Jordan, M. P., Zocchi, A., et al (2001) Reinforcing and locomotor stimulant effects of cocaine are absent in mGluR5 null mutant mice. *Nature Neuroscience*, 4, 873^874.
 167. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use; *European Public Assessment Report (EPAR) (Scientific Discussion); Xyrem, p.2 (2007)*. Available from, as of March 19,2008: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/xyrem/324056en6.pdf>.
 168. Domingues SC, Mendonça JB, Laranjeira R, Nakamura-Palacios EM. Drinking and driving: a decrease in executive frontal functions in young drivers with high blood alcohol concentration. *Alcohol*. 2009 Dec;43(8):657-64.
 169. Mata I, Perez-Iglesias R, Roiz-Santiañez R, Tordesillas-Gutierrez D, Pazos A, Gutierrez A, Vazquez-Barquero JL, Crespo-Facorro B. Gyrification brain abnormalities associated with adolescence and early-adulthood cannabis use. *Brain Res*. 2010 Mar 4;1317:297-304. Epub 2010 Jan 4.
 170. Bolla KI, Brown K, Eldreth D, et al: Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology* 2002; 59:1337—1343.
 171. Soderberg, L.S. Immunomodulation by nitrite inhalants may predispose abusers to AIDS and Kaposi's sarcoma. *Journal of Neuroimmunology* 83(1- 2):157-161, 1998.
 172. Volkow, N. D., Fowler, J. S. & Wang, G. J. (1999) Imaging studies on the role of dopamine in cocaine reinforcement and addiction in humans. *Journal of Psychopharmacology*, 13, 337^345.

