

# Il ruolo delle sostanze nei meccanismi neurobiologici dell'esordio psicotico



Luigi Janiri

Istituto di Psichiatria e Psicologia  
Università Cattolica Del Sacro Cuore

# Patterns, predictors and impact of substance use in early psychosis: a longitudinal study

Table 1. Frequency of substance use diagnoses (SCID) at baseline and 1 year

| Substance diagnosis (abuse or dependence) | Total baseline sample <i>n</i> = 300 |         | Sample who completed baseline and 1 year <i>n</i> = 203 |         |                  |         |
|-------------------------------------------|--------------------------------------|---------|---------------------------------------------------------|---------|------------------|---------|
|                                           | Baseline frequency                   | Percent | Baseline frequency                                      | Percent | 1-year frequency | Percent |
| No substance diagnosis                    | 163                                  | 54.3%   | 98                                                      | 48.3%   | 137              | 67.5%   |
| <u>Alcohol</u>                            | 33                                   | 11%     | 33                                                      | 16.3%   | 18               | 8.9%    |
| <u>Cannabis</u>                           | 41                                   | 13.7%   | 30                                                      | 14.8%   | 24               | 11.8%   |
| Amphetamine                               | 4                                    | 1.3%    | 1                                                       | 0.5%    | 1                | 0.5%    |
| Hallucinogens                             | 3                                    | 1%      | 2                                                       | 1.0%    | 0                | 0%      |
| Cocaine                                   | 0                                    | 0%      | 0                                                       | 0%      | 1                | 0.5%    |
| <u>Alcohol and cannabis</u>               | 31                                   | 10.3%   | 22                                                      | 10.8%   | 19               | 9.4%    |
| Alcohol and other drug                    | 3                                    | 1%      | 2                                                       | 1%      | 1                | 0.5%    |
| Alcohol, cannabis and other drug          | 22                                   | 7.3%    | 15                                                      | 7.4%    | 2                | 1.0%    |
| Total                                     | 300                                  | 100%    | 203                                                     | 100%    | 203              | 100%    |

**Addington J. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 115: 304–309**

# *Effetti psicotropi della cannabis - 1*

## **Basse dosi:**

- Sensazione di benessere, rilassamento, serenità
- Disinibizione, inclinazione alla comicità e al riso, accettazione delle contraddizioni e dell'ambiguità, socializzazione
- Aumento dell'appetito e dell'attività sessuale (desiderio, intensità, durata)
- **Intensificazione delle percezioni sensoriali** (soprattutto colori e suoni, ma anche sensazioni tattili, gustative ed olfattive)
- **Incremento della discriminazione sensoriale** (cromatica e timbrica, stereoscopica e stereofonica)
- **Concentrazione dell'attenzione su una sola modalità percettiva alla volta**
- **Interferenza con le prestazioni cognitive e psicomotorie** che richiedono risposte complesse a stimoli imprevisti (già a dosi che non prolungano il tempo di reazione a stimoli elementari)

## *Effetti psicotropi della cannabis - 2*

### **Dosaggi intermedi:**

- Pensieri vaganti e immaginifici, con nuova significazione dei contenuti percettivi abituali in chiave spesso “infantile”
- Rallentamento della sensazione soggettiva dello scorrimento del tempo
- **Indebolimento del confine tra sé e non sé**, con illusoria sensazione di fusionalità nei confronti delle altre persone (in realtà la comunicazione e l’empatia sono ridotte)
- **Compromissione dell’attenzione conativa e della memoria recente** (di fissazione) con perdita della capacità di integrare le informazioni

## *Effetti psicotropi della cannabis - 3*

### **Alte dosi:**

- **Disintegrazione temporale**, ovvero perdita dei riferimenti storici al passato e della preoccupazione per il futuro
- Contenuti mentali prevalentemente fantastici con frequenti **illusioni** e sensazioni di **depersonalizzazione** e **derealizzazione**
- Marcato rallentamento con **labilità emotiva**
- **Stato confusionale** con possibili reazioni paranoide



# **ALLUCINOGENI**

- Prevalenti allucinazioni visive (es.: LSD)
- Prevalenti allucinazioni uditive (es. fenciclidina)
- Dissociazione (es. ketamina)
- Stimolazione + dispercezioni (es. ecstasy)

**PSICOTOMIMETICI**

**PHANTASTICA (Lewin)**

**PSICHEDELICI**

# DROGHE PER RITI MAGICO-RELIGIOSI (SCIAMANICI, CULTURALI) O STREGONESCHI

- Peyotl (mescalina)
- Funghi (psilocibina)
- Ayahuasca (DMT + harmina)
- Polveri (bufotenina)
- Foglie (coca, khat, stramonio – “erba delle streghe”)
- Salvia divinorum (salvinorina A)



# PRINCIPALI ALLUCINOGENI SINTETICI

- **Fenciclidina** (*angel dust*, PCP) —→ sindromi simil-schizofreniche
- **2C-B** (Shulgin) (Nexus) —→ cliché visivi anni '70 cartoni animati
- **ketamina** —→ *out of body experience*
- **LSD-25** (Hofmann)

# MECCANISMI NEUROCHIMICI DELLE DISPERCEZIONI

- Agonismo parziale pre- e postinaptico 5HT (LSD, psilocibina)
- Stimolazione dopaminergica D2 (mescalina, amfetamino-simili, cocaina)
- Anticolinergici muscarinici (belladonna, stramonio)
- Recettori sigma-1 (DMT, destrometorfano)
- Agonismo recettori oppioidi  $\kappa$  (salvinorina)
- Antagonismo sistema NMDA (fenciclidina, ketamina)
- Agonismo (parziale) recettori CB1 (mit) e iperattività D2

# EFFETTI DEGLI ALLUCINOGENI

Dipendono da:

- dosi di assunzione

-basse:

↑ umore

-medie:  
(consapevolezza)

- stato di coscienza
- percezione
- onnipotenza + ↑ lucidità intellettuale
- ricordi, fantasie, sentimenti

-elevate

- depersonalizzazione
- disorientamento
- reazioni psicotiche
- tendenza al suicidio

- tipo di molecola
- condizioni psichiche generali
- contesto ed aspettative ambientali (*setting*)

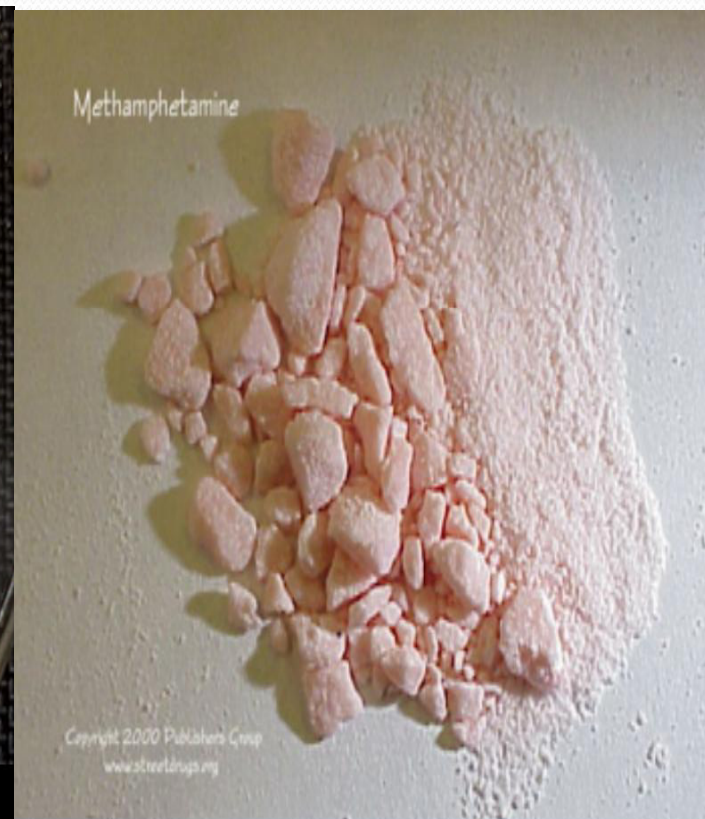
# DISTORSIONI PERCETTIVE

- Illusioni
- Intensificazione (es. della percezione del colore)
- Distorsione del senso del tempo e dello spazio
- Distorsione del senso di sé (*ego loss*, Leary)
- Allucinazioni (anche cangianti)
- Trasformazioni interiori (es. esperienze cosmico-mistiche, stati di illuminazione, identificazione con oggetti)
- Innalzamento soglia di percezione del dolore e della fame, sete, fatica (es. ecstasy)
- Fissazioni percettive (es. parti del corpo)

# Methamphetamine



Methamphetamine crystals  
Photo by Payin2Much, © 2002 Erowid.org



Methamphetamine

Copyright 2000 Publishers Group  
www.streetdrugs.org

## 2C-T-7 ('Blue Mystic')

*2C-T compounds have structural and pharmacodynamic properties similar to other phenethylamine hallucinogens (mescaline, MDMA, PMA, 2C-B) and to indoleamine hallucinogens (LSD, psilocybin)*

Erowid 2C-T-7 Vault : Chemistry

http://www.erowid.org/chemicals/2ct7/2ct7\_chemistry.shtml

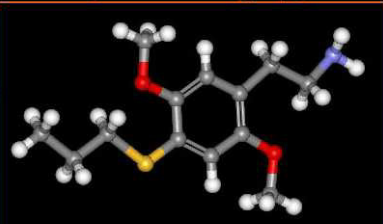
THE VAULTS OF EROWID

PLANTS & DRUGS MIND & SPIRIT FREEDOM & LAW CULTURE & ART

Help us reach our goal of 1,000 members by May 31st! Join now to show your support.

2C-T-7 Chemistry  
by Erowid

|                  |                                                   |
|------------------|---------------------------------------------------|
| NAME :           | 2C-T-7                                            |
| CHEMICAL NAME :  | 2,5-dimethoxy-4-(n)-propylthiophenethylamine      |
| CHEMICAL FORMULA | C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub> S |



2C-T-7 (C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>S)

INFORMATION

[Pihkal 2C-T-7 Synthesis](#)

[2CT7 NMR Results](#)

Last Modified - Mon, Feb 24, 2003

Created by Erowid

[ Back to 2C-T-7 Vault ] [ Back to Chemistry Vaults ]

[ Plants & Drugs ] [ Mind & Spirit ] [ Freedom & Law ] [ Arts & Sciences ] [ Library ] [ Search ] [ About ]

(content and html) © 1995-2003 Erowid.org. Please ask permission before publicly reproducing.



# Salvia Divinorum

- *On numerous websites of the internet, this ancient herbal drug and its extracts are offered as a legal means of widening individual awareness. Regarding its dose-response relationship, the active ingredient, salvinorin A, is one of the most potent naturally occurring hallucinogens. Laws on controlled substances, except for Finland, Denmark and Australia, do not prohibit cultivating, consuming or dealing with Salvia divinorum. Ingestion by smoking, vaporising or chewing, induces a short-lived inebriant state with intense, bizarre feelings of depersonalization.*
- *Salvia is a highly selective full agonist of primate and cloned human cerebral kappa-opioid receptors, although its psychotomimetic effects are similar to serotonergic agonists and NMDA glutamate antagonists. Salvia has been associated with depersonalization, and feelings of levitation. These effects resolve within 30 minutes following use.*

# Morning Glory



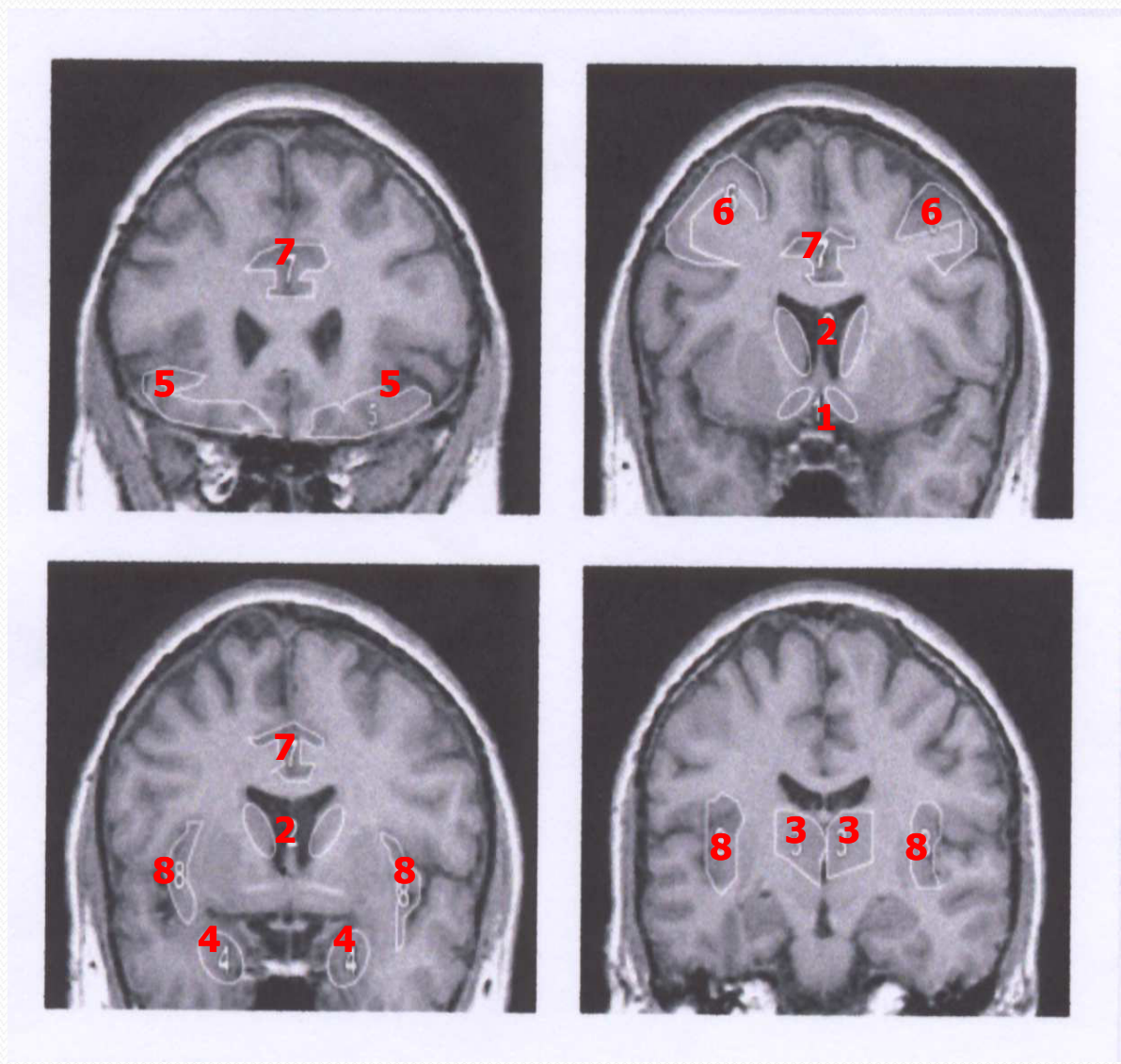
- *Ipomoea violacea* is a common ornamental plant with heart-shaped leaves and bright white, pink, or purple flowers and small, black seeds that contain LSA. Because of its fast growth and prodigious seed production, many jurisdictions consider it an invasive weed plant. It has a long history of use in Central to Southern Mexico.
- The seeds of several varieties of Morning Glory (*Ipomoea violacea*) contain a naturally occurring indole called Lysergic Acid Amide (LSA), which is closely related to LSD. Seeds are taken orally, and can be eaten whole or the active alkaloids can be extracted.

# Ketamine, Special K

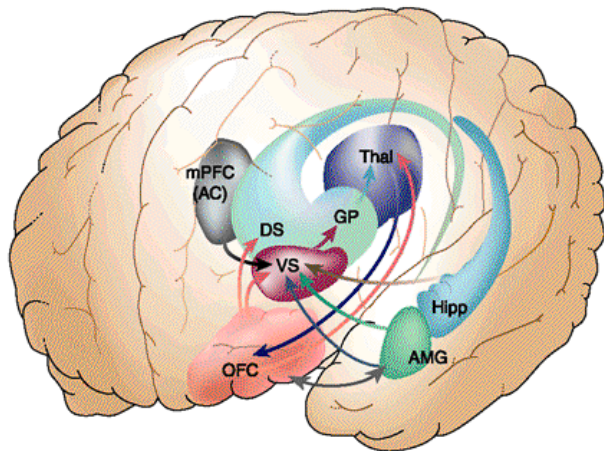
- *Ketamine is a dissociative anaesthetic used primarily in veterinary practice. It may be injected, swallowed, snorted, or smoked*
- *Like phencyclidine, ketamine interacts with the N-methyl-D-aspartate channel. Analgesic effects occur at lower doses and amnestic effects at higher doses. Toxic effects include confusion and hostility*

# *Imaging delle aree della gratificazione*

- 1. nucleus accumbens**
- 2. nucleo caudato**
- 3. talamo**
- 4. amigdala**
- 5. corteccia prefrontale orbitale**
- 6. corteccia prefrontale dorsolaterale**
- 7. cingolo anteriore**
- 8. corteccia insulare**



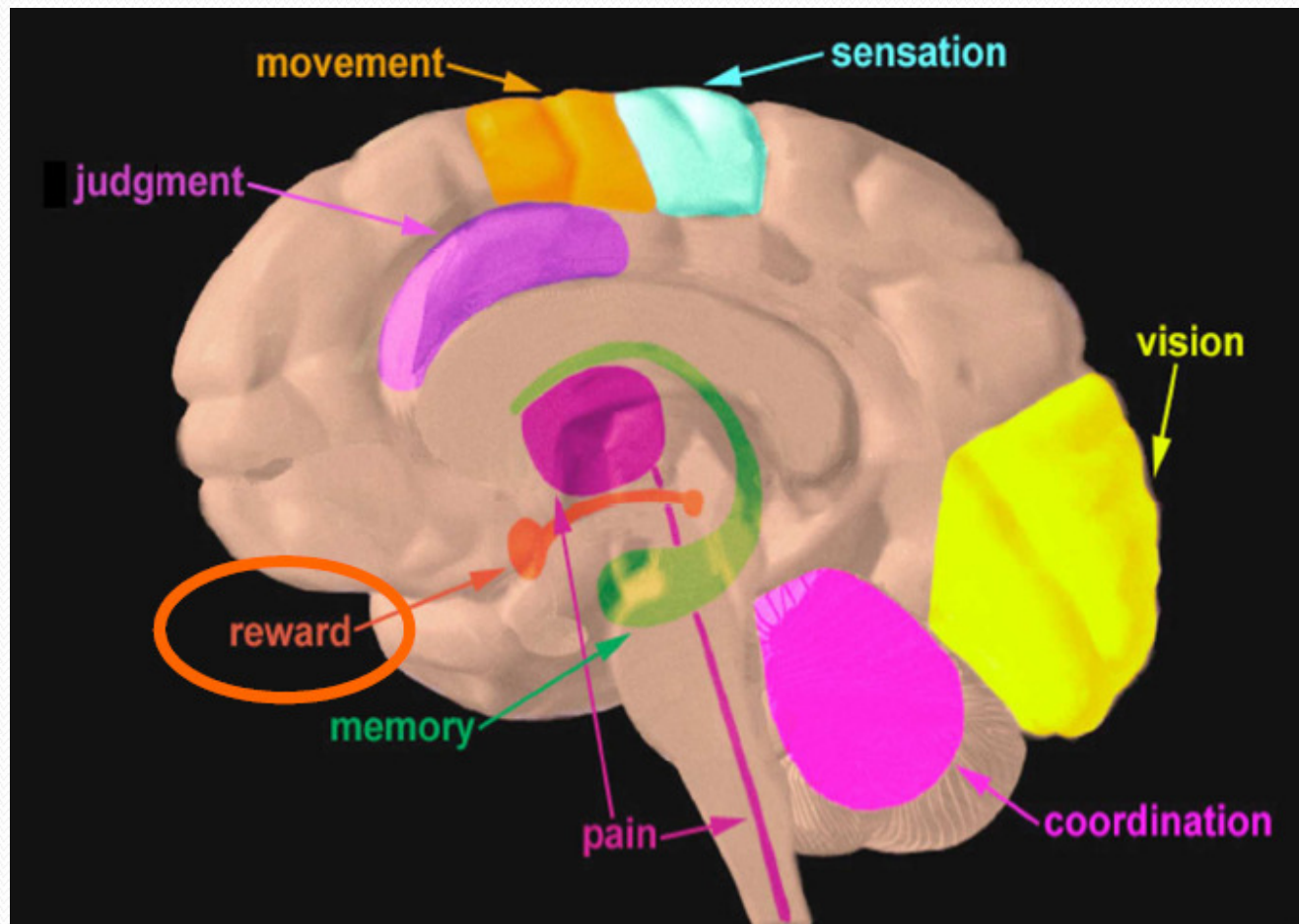
# Effetti comportamentali



## Sistema dopaminergico mesolimbico

- ✓ Insieme di neuroni connessi tra loro al fine di attivare e coordinare "pattern" comportamentali finalizzati
- ✓ Ruolo significativo nella performance di comportamenti finalizzati in risposta a stimoli incentivanti

# Il circuito cerebrale della gratificazione (reward)



# Il sistema del *reward*

## **Corteccia Prefrontale**

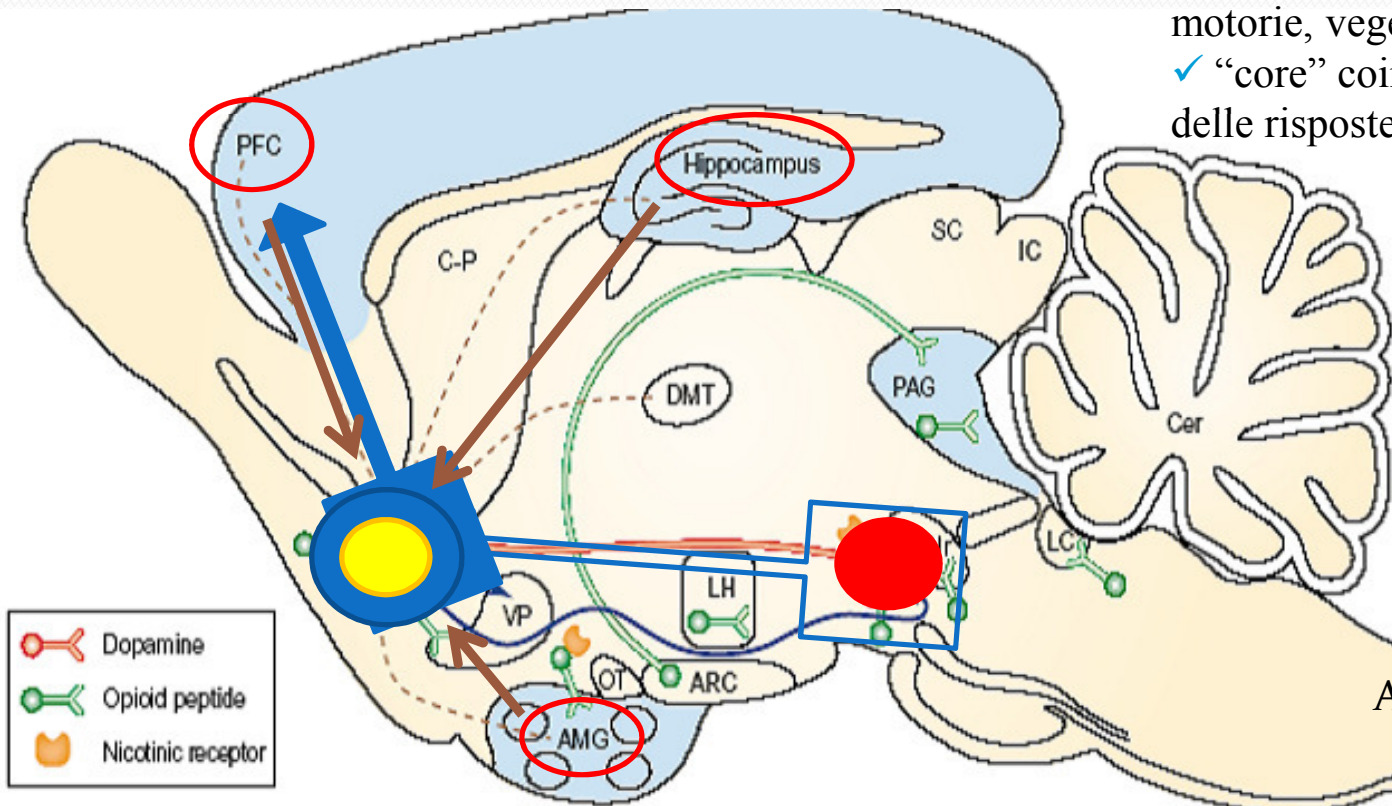
coinvolta nella regolazione della motivazione e dell'iniziativa

## **Amigdala e Ippocampo**

contribuiscono al controllo dell'emozionalità, dell'affettività e dei processi cognitivi

il **Nucleo Accumbens** è costituito da due regioni:

- ✓ “shell”, che fa parte di strutture implicate nell'integrazione delle emozioni, che provocano risposte motorie, vegetative e neuro-ormonali
- ✓ “core” coinvolta nell'integrazione delle risposte motorie



**VTA**

Area Tegmentale Ventrale

# Via dopaminergica mesolimbica

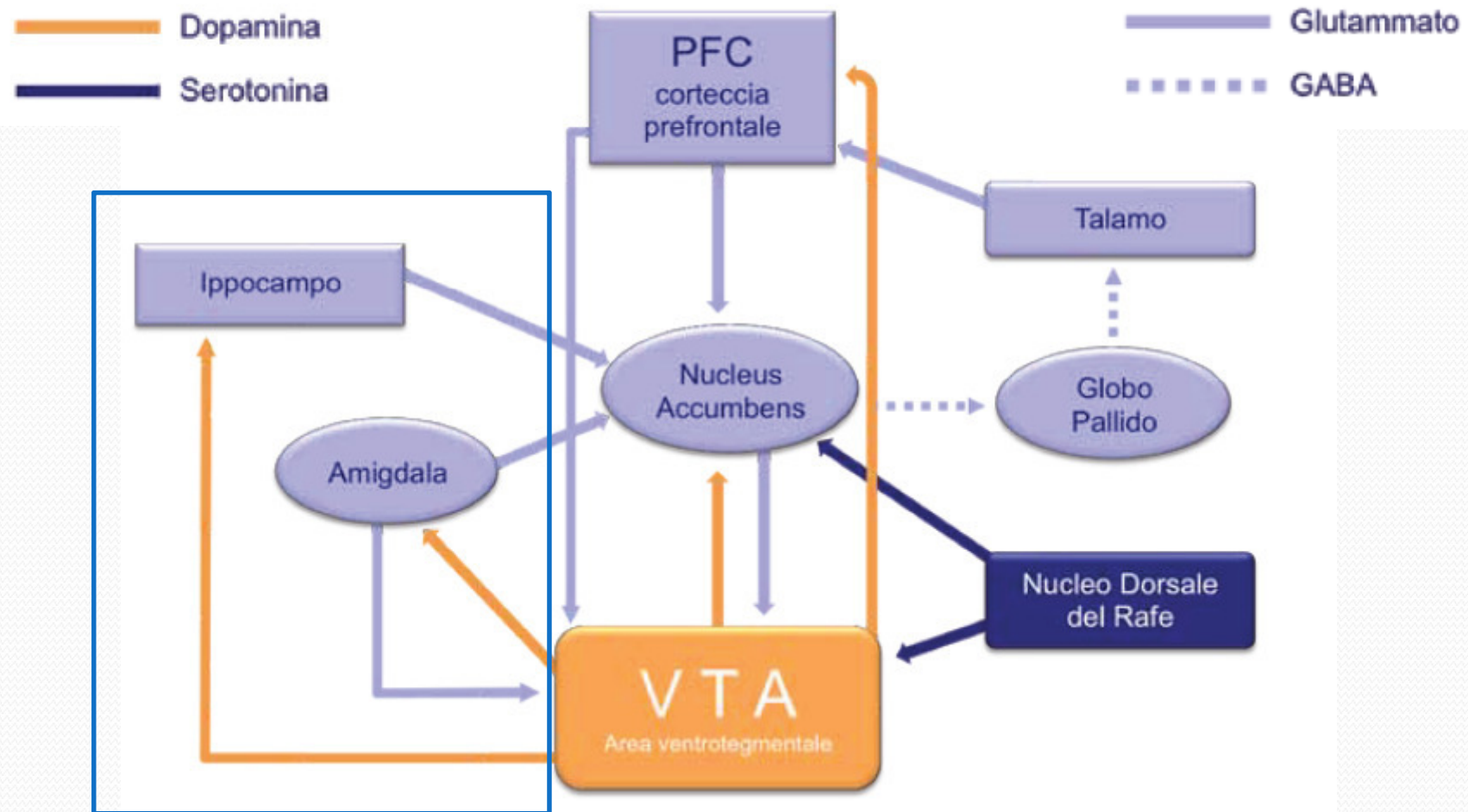
Via finale comune per il rinforzo e la gratificazione indotti da stimoli fisiologici o da sostanze d'abuso psicotrope

Nucleo accumbens

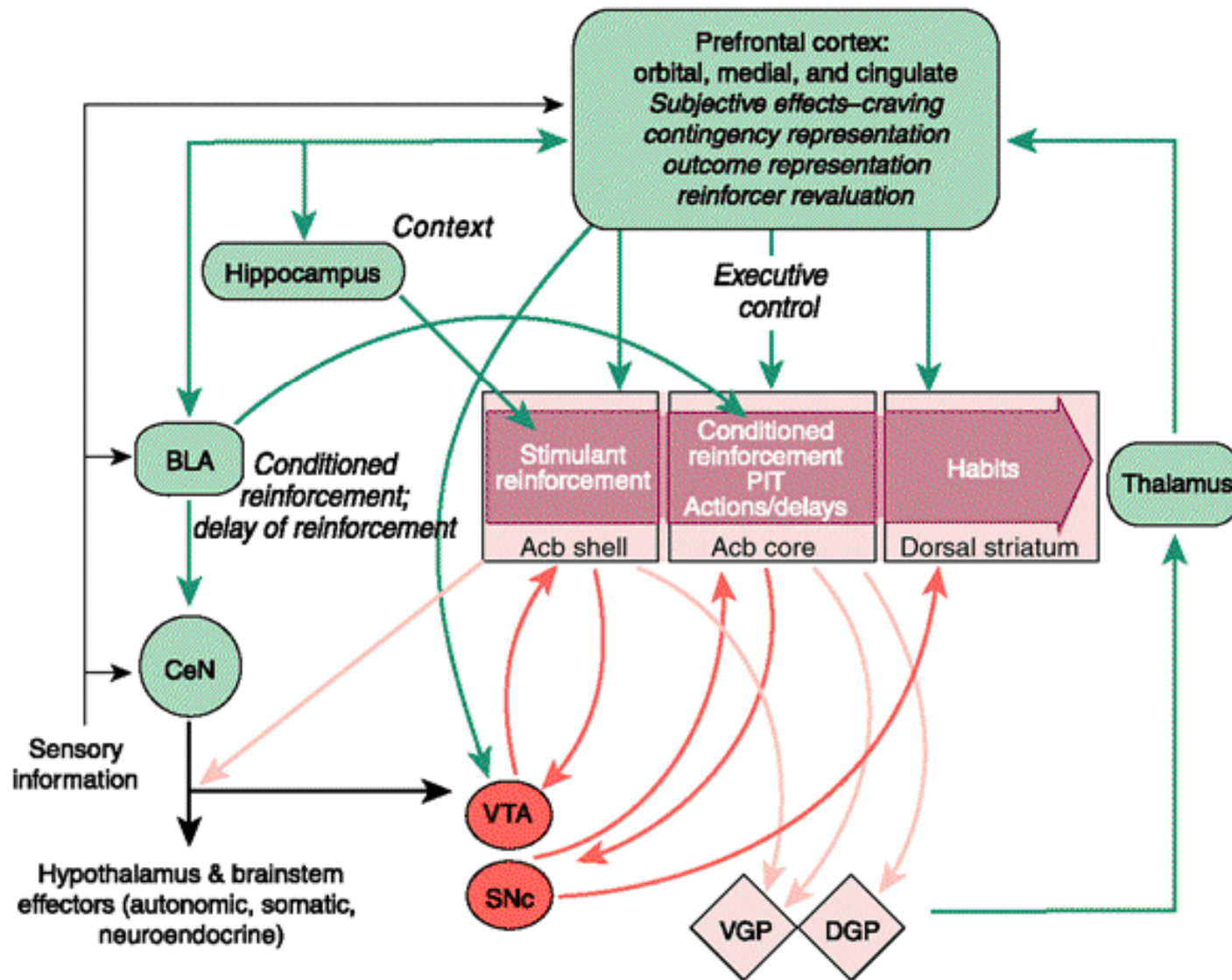
→ **Reward Learning**

processo mediante il quale uno stimolo neutro, se costantemente associato a ricompensa, acquista la capacità di evocare risposte comportamentali motivate

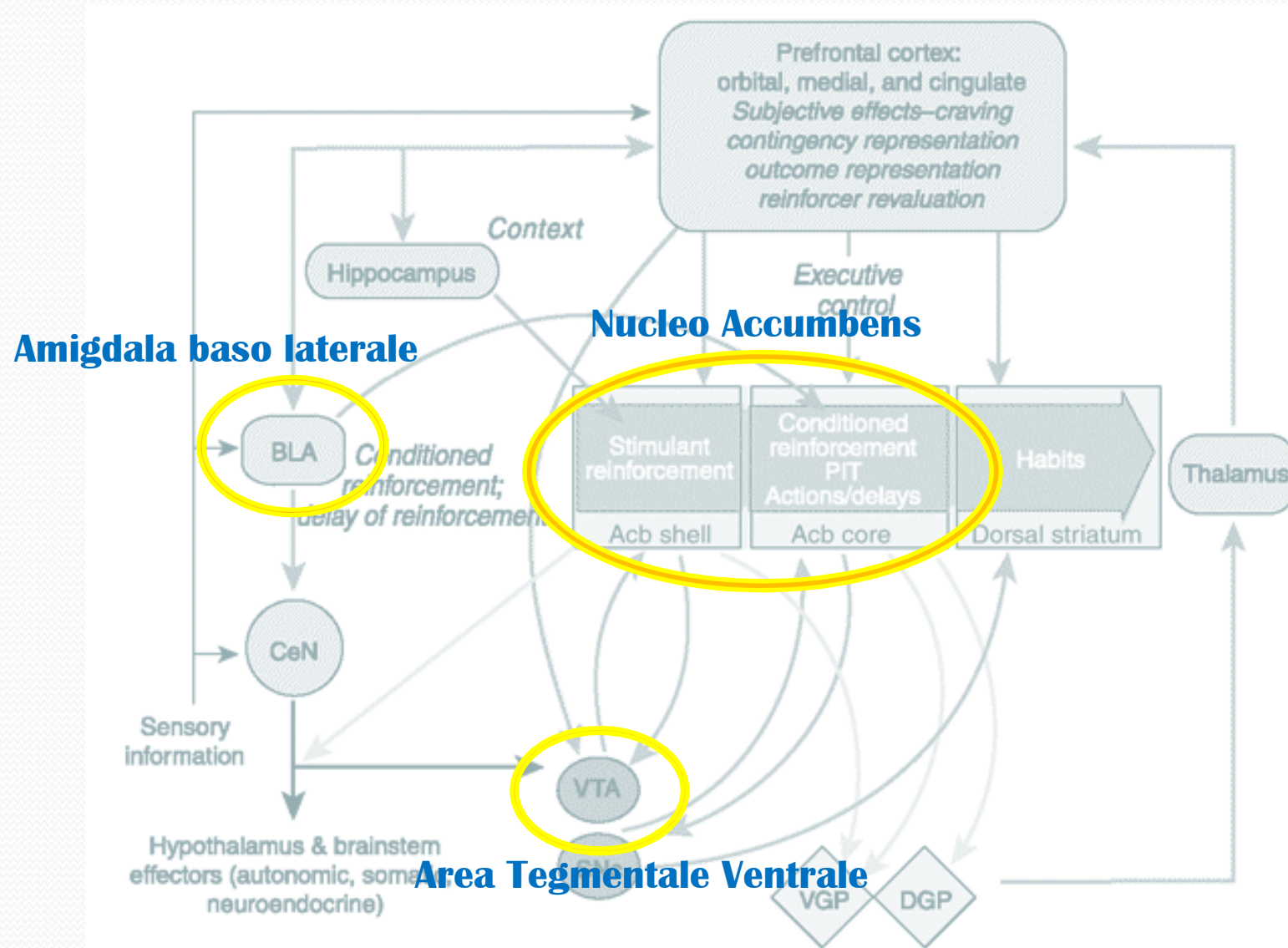
# Reward learning



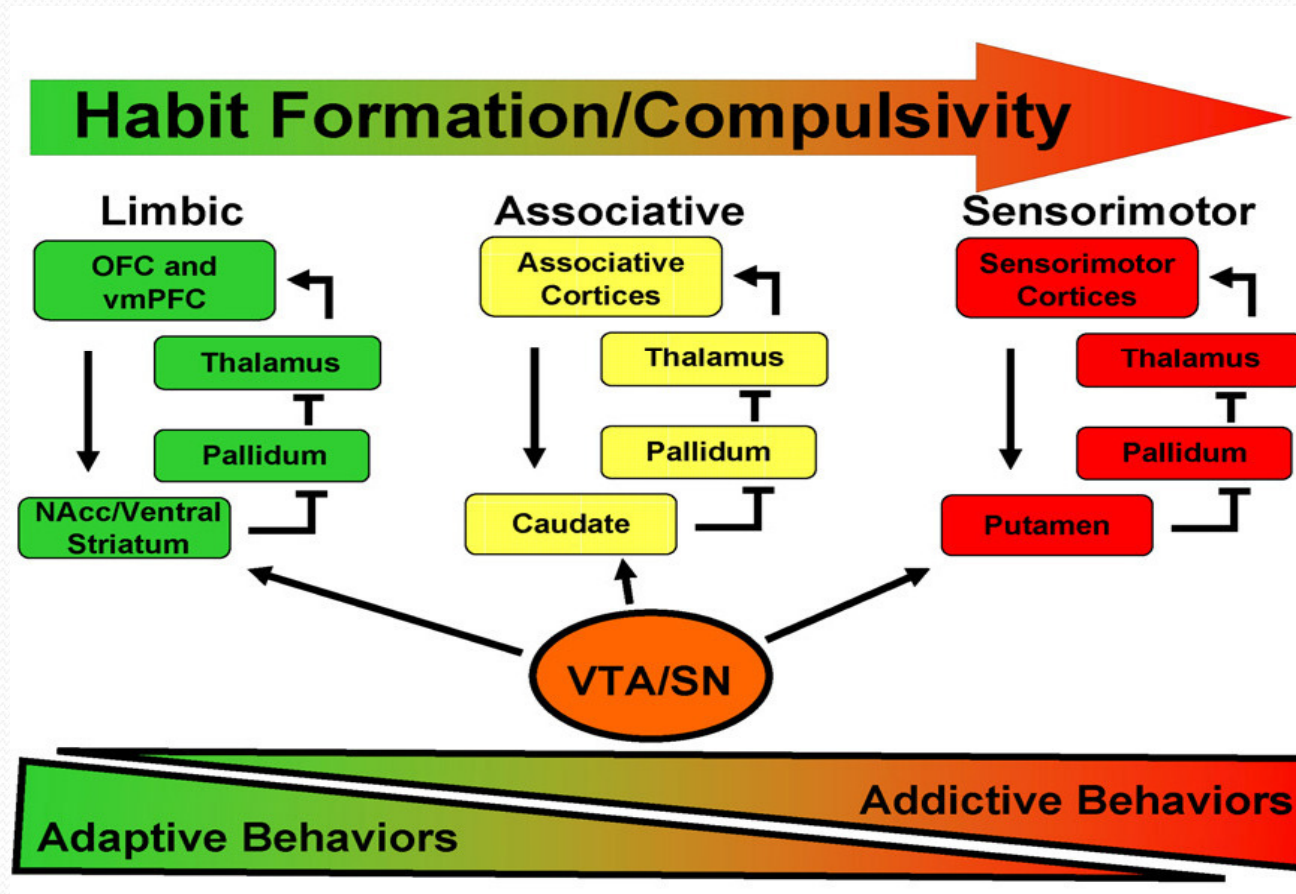
# Rinforzo: dal gesto alla compulsione



# Rinforzo: dal gesto alla compulsione



# The Addictive Process: from Impulsivity to Compulsivity

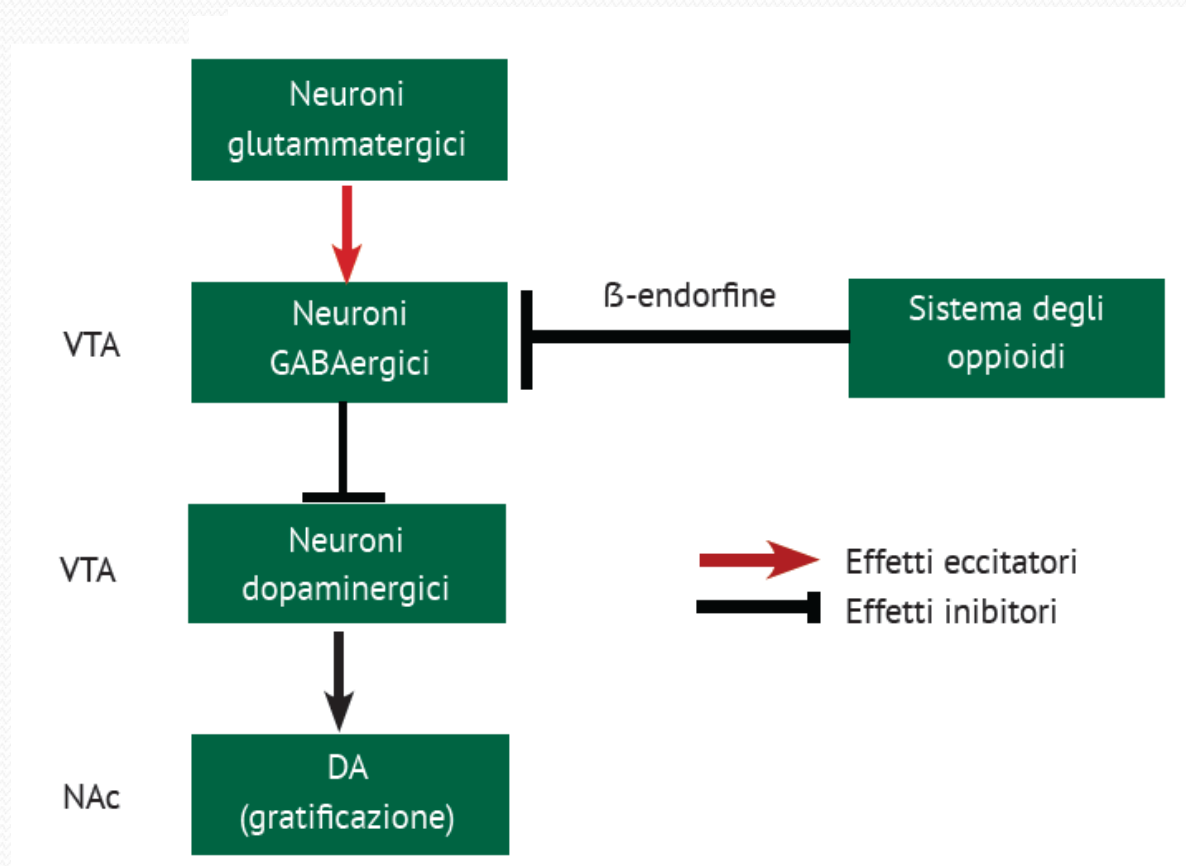


(Brewer and Potenza, 2008; *Biochemical Pharmacology* 75:63–75)

# Modulazione del sistema del Reward

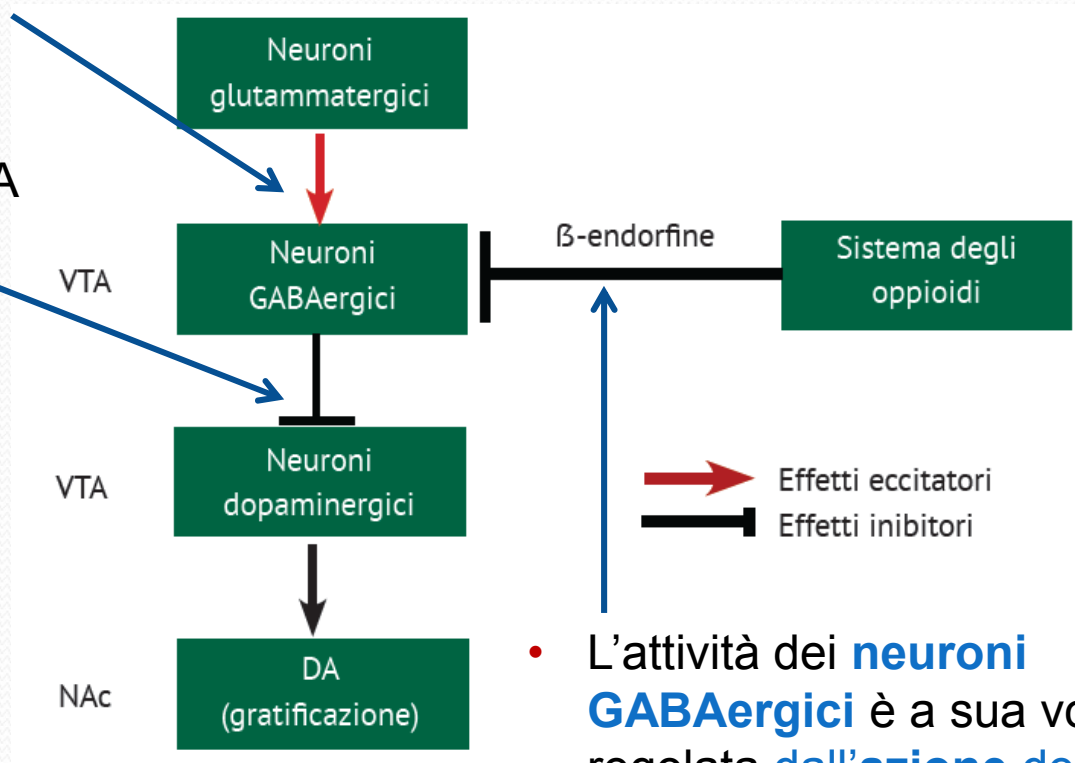
- L'attività del sistema mesolimbico è modulata da **3 sistemi di neurotrasmettitori**:

- Il sistema **GABAergico**
- Il sistema **glutammatergico**
- Il sistema degli **oppioidi endogeni**



# Modulazione del circuito del Reward: GABA e GLU

- Nella VTA, il **GLU** rilasciato dai neuroni GLU **attiva i neuroni GABAergici** portando al rilascio di GABA
- Il **GABA** rilasciato **riduce l'attivazione dei neuroni dopaminergici** nella VTA: la quantità di dopamina rilasciata nel NAc non è in grado di attivare il circuito della gratificazione



- L'attività dei **neuroni GABAergici** è a sua volta regolata **dall'azione delle endorfine**, che aumentano invece il rilascio di dopamina attivando il circuito della gratificazione

# I recettori degli oppioidi

- I **peptidi oppioidi endogeni** interagiscono con **tre sottotipi** di **recettori**:

## **Recettori $\mu$**

- High affinity for endorphins
- Lower affinity for enkephalins

## **Recettori $\delta$**

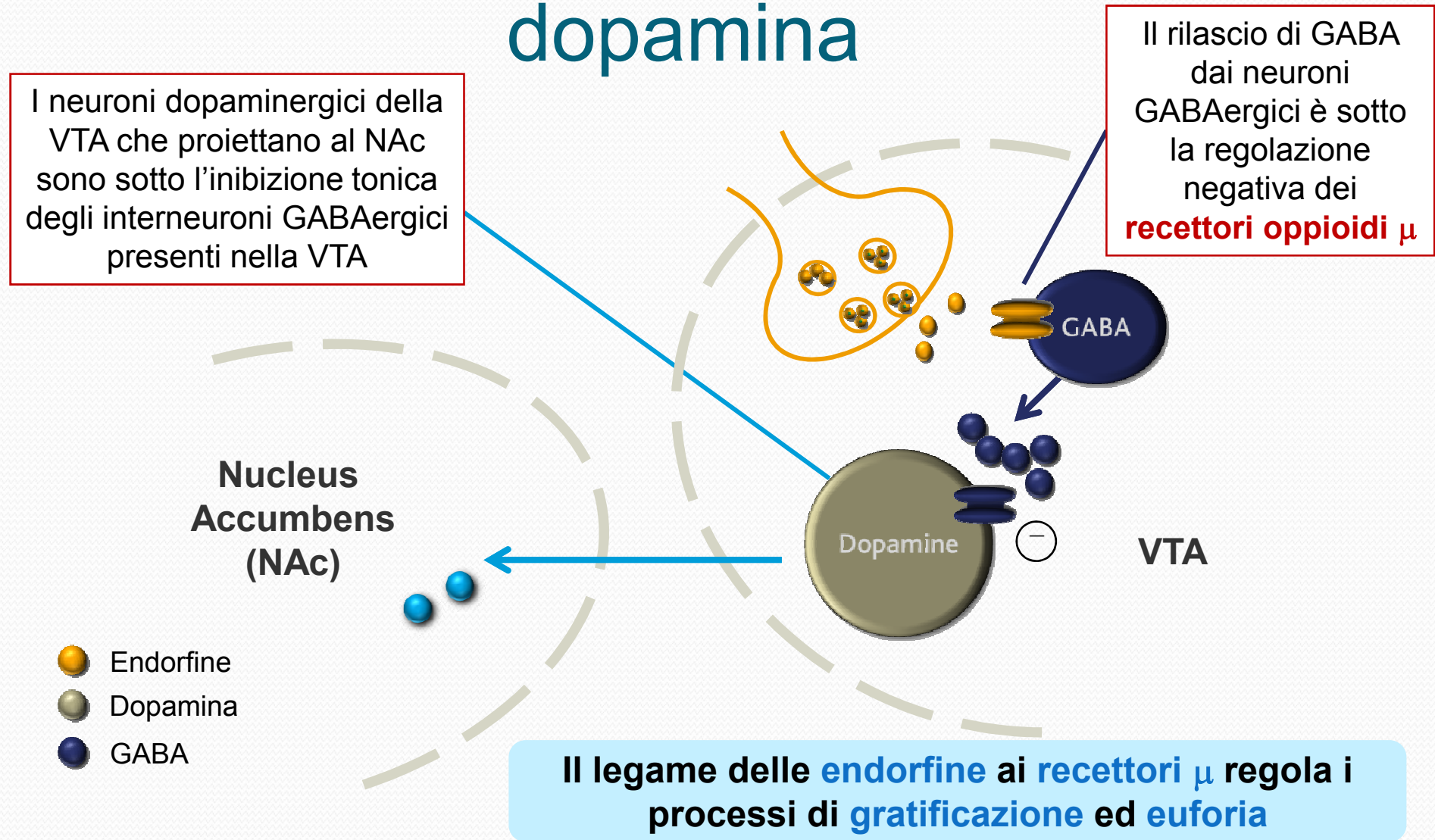
- High affinity for enkephalins
- Lower affinity for endorphins

## **Recettori $\kappa$**

- High affinity for dynorphins
- Selectivity for dynorphins

- Tutti i sottotipi di recettori degli oppioidi sono **accoppiati** a **proteine G** e mediano una trasmissione di tipo **inibitorio**

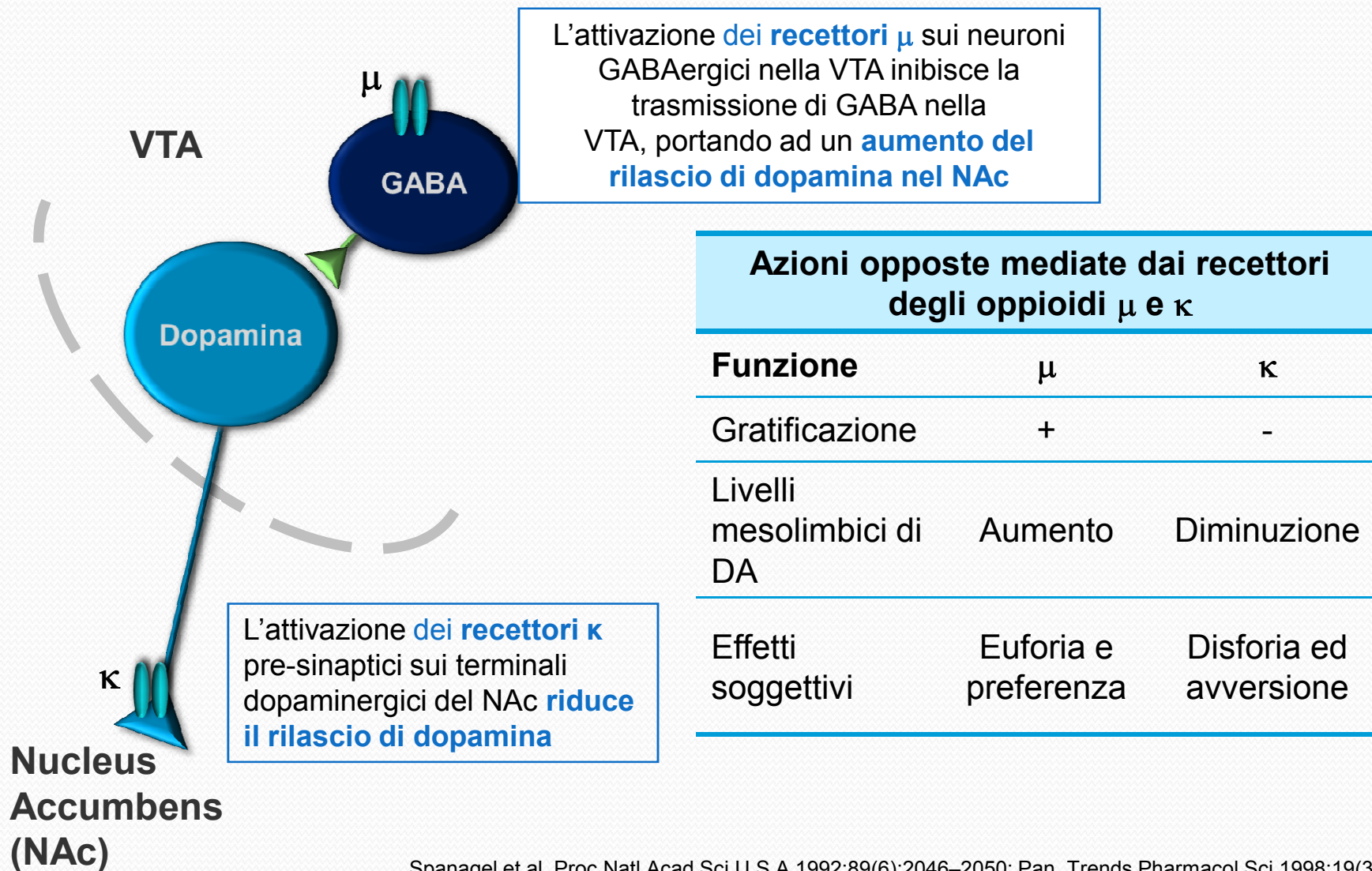
# Le endorfine modulano il rilascio di dopamina



# Enkefaline e recettori $\delta$

- Anche il legame delle **enkefaline** ai **recettori  $\delta$**  porta ad un **aumento** di **dopamina** nel **NAc** e ad effetti di euforia e gratificazione
- Si pensa che i recettori  **$\delta$**  regolino l'umore e le risposte emotive e sembra che abbiano un ruolo nei **processi ansiolitici** ed **antidepressivi**

# Dinorfine ed endorfine sono sistemi opposti



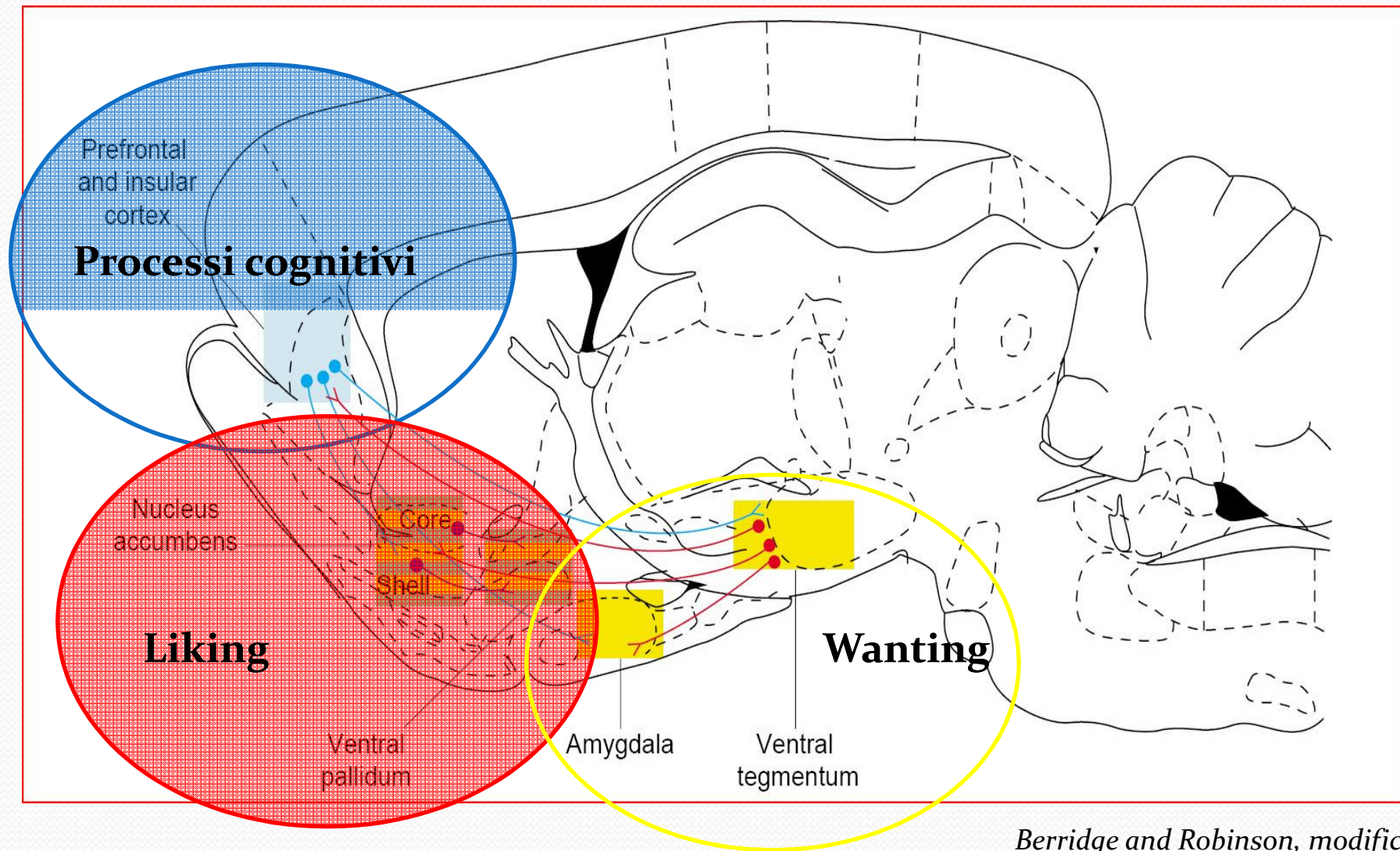
## *Incentive salience*

- Disfunzione corticale frontale (che regola la produzione decisionale e il controllo inibitorio): alterazioni nel giudizio e impulsività
- Dissociazione tra *liking* e *wanting*



- Amplificazione dell' *incentive salience*: l' utilizzatore vuole in modo crescente la sostanza, mentre gli piacerà sempre meno (tolleranza)

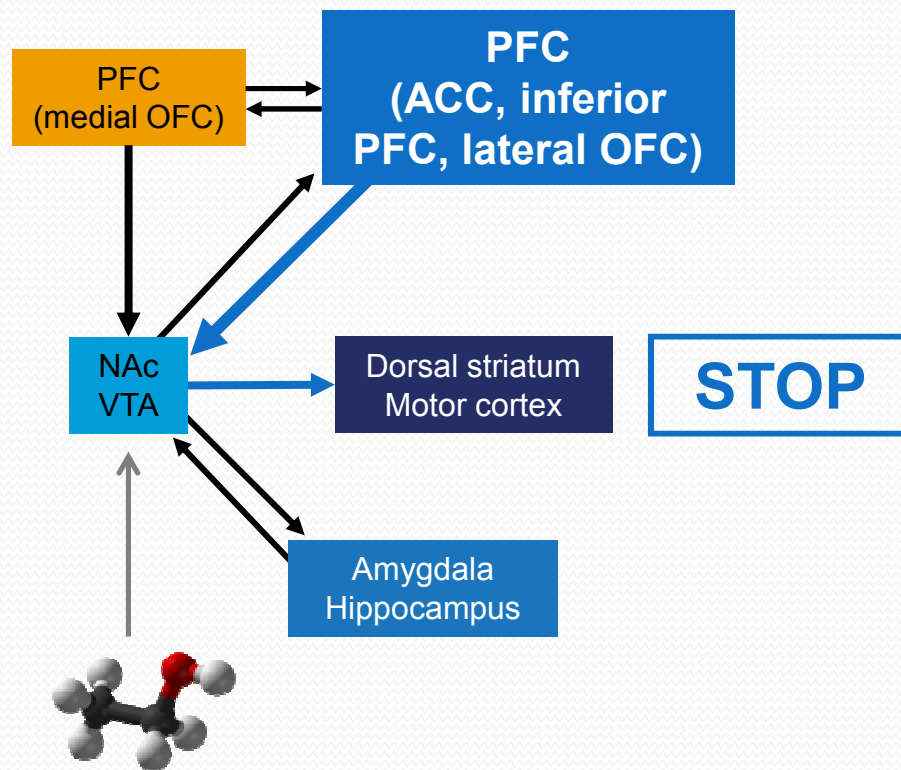
# Liking e Wanting



*Berridge and Robinson, modificato*

# Sistema motivazionale: Cervello non dipendente

**Cervello non dipendente –  
il controllo inibitorio  
bilancia i segnali di GO**



In un **organismo non dipendente**  
la dipendenza è controllata da un  
**sistema di STOP e GO bilanciato**

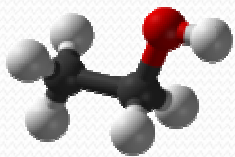
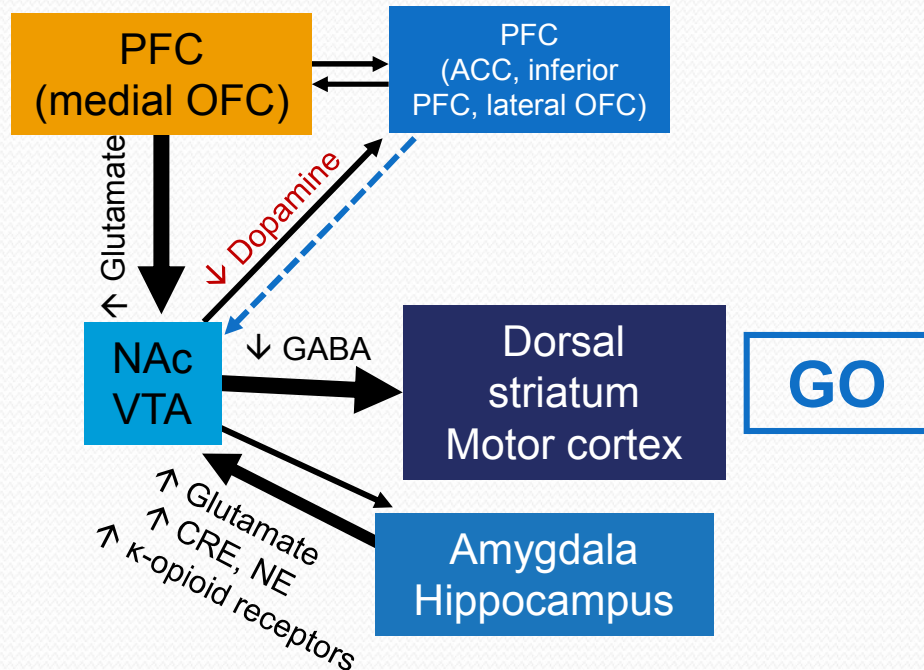


- Sistema GO → cavallo
- Sistema STOP → fantino

PFC=prefrontal cortex; ACC=anterior cingulate cortex;  
OFC=orbitofrontal cortex

# Disregolazione del sistema motivazionale e perdita del controllo: cervello dipendente

## Cervello dipendente



PFC=prefrontal cortex; ACC=anterior cingulate cortex; OFC=orbitofrontal cortex; CRF=corticotropin-releasing factor

## I segnali di GO sono potenziati:

- Anticipazione della gratificazione attesa (memory)
- Aumento della rilevanza (motivation)
- Aumento della gratificazione (reward)

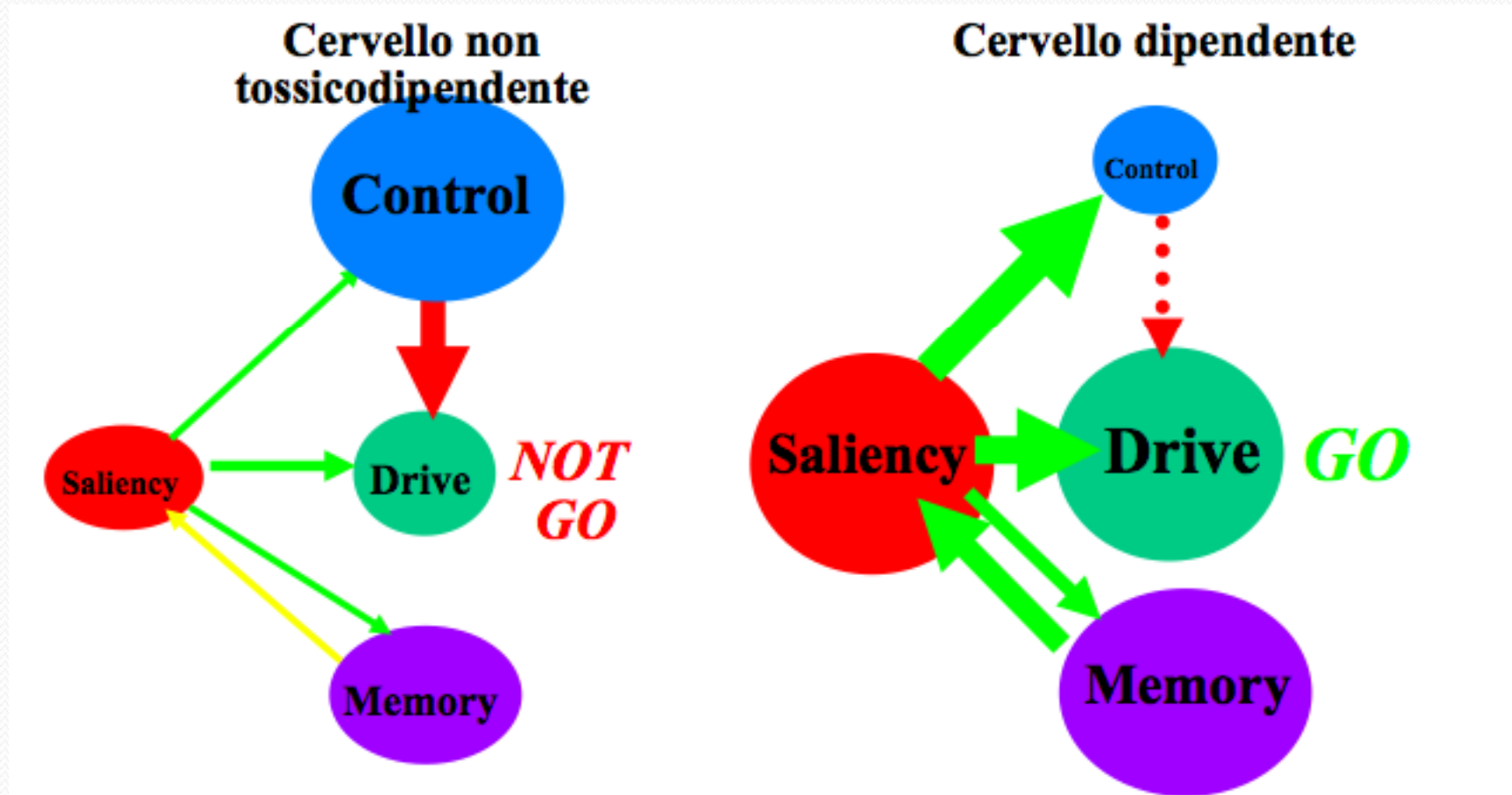
## I segnali di STOP sono ridotti:

- Ridotta attività della PFC a seguito della riduzione della DA, rimozione del controllo inibitorio



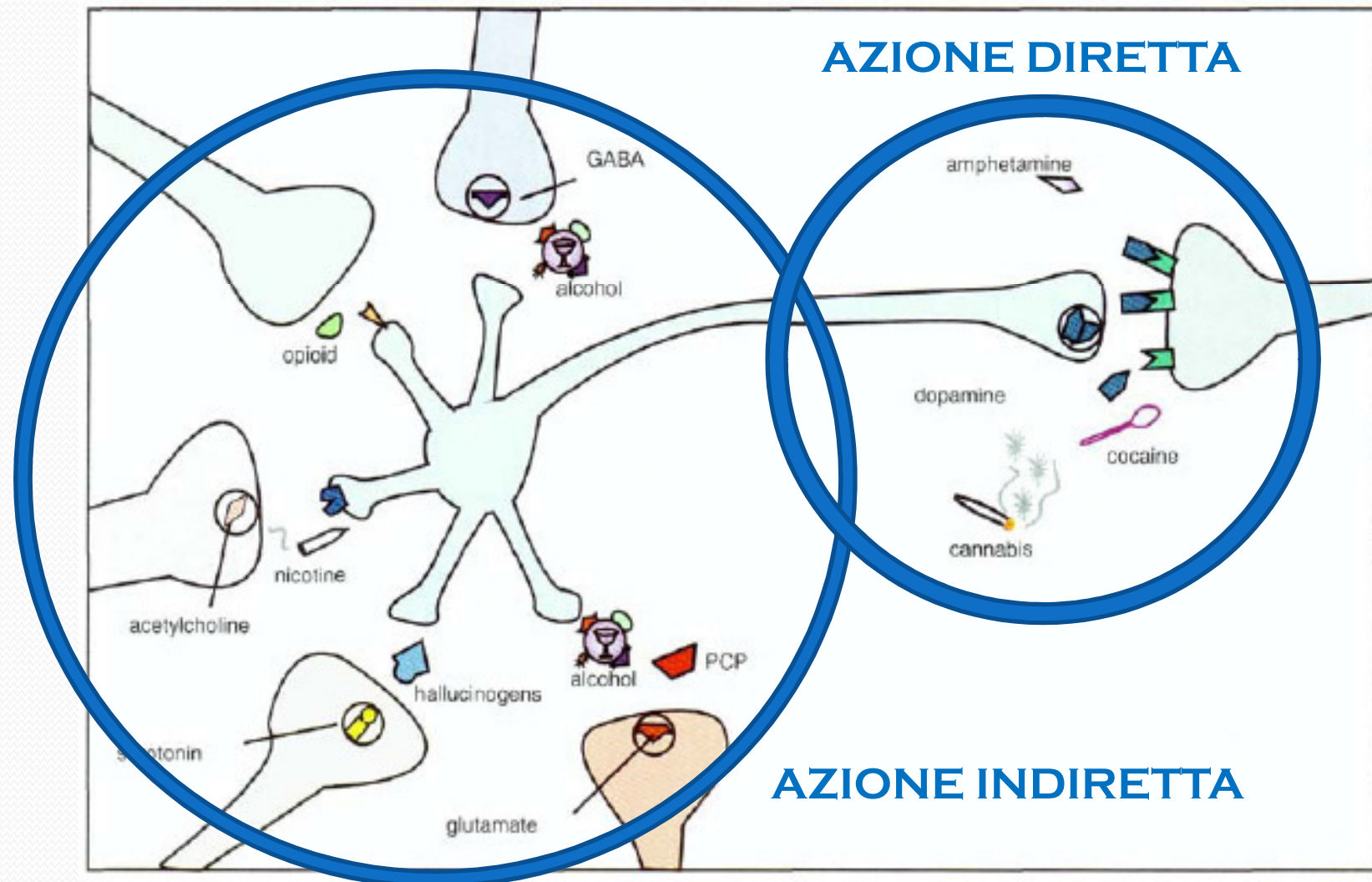
**Incapacità di controllare la spinta a cercare ciò di cui si è dipendente, uso compulsivo**

# La mente dipendente



Source: Adapted from Volkow et al., Neuropharmacology, 2004.

# Il neurone mesolimbico dopaminergico



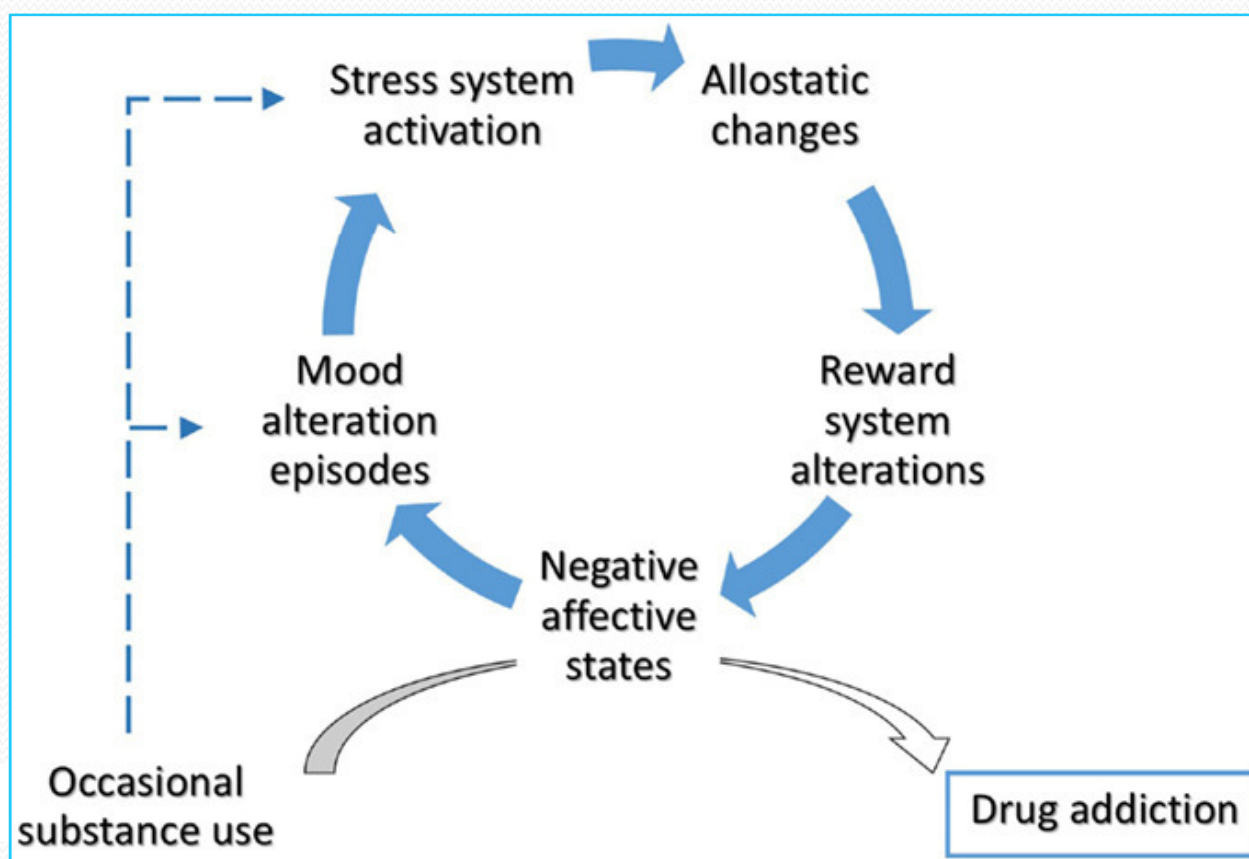


## Allostasis as a conceptual framework linking bipolar disorder and addiction

**Mauro Pettorruso<sup>1\*</sup>, Luisa De Risio<sup>1</sup>, Marco Di Nicola<sup>1</sup>, Giovanni Martinotti<sup>2</sup>, Gianluigi Conte<sup>1</sup> and Luigi Janiri<sup>1</sup>**

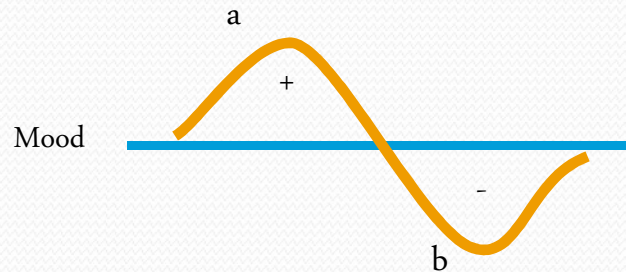
<sup>1</sup> Department of Neuroscience, Institute of Psychiatry and Clinical Psychology, Catholic University of Sacred Heart, Rome, Italy

<sup>2</sup> Department of Neuroscience and Imaging, Institute of Psychiatry, "G. d'Annunzio" University of Chieti-Pescara, Chieti, Italy



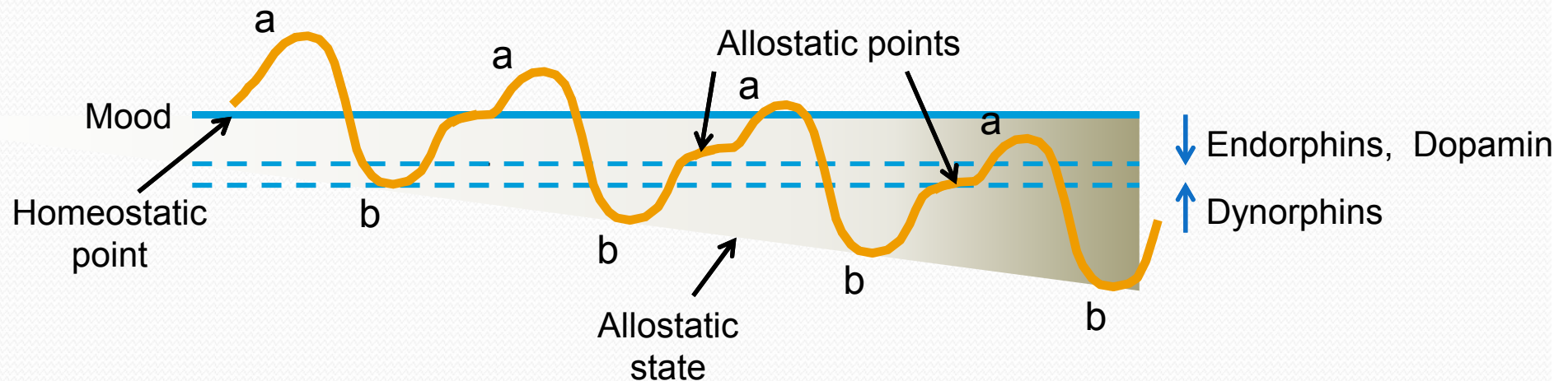
# Omeostasi e allostasi nella transizione a dipendenza

The initial experience of a drug (e.g., alcohol) with no prior drug history



a = positive hedonic or positive mood state  
b = negative hedonic or negative mood state

The changes in the affective state in an individual with repeated frequent drug use



↑=increased / ↓=decreased functional activity of the neurotransmitters

Grazie

