



PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI  
**Dipartimento Politiche Antidroga**

In collaborazione con



*Ministero dell'Istruzione  
dell'Università e della Ricerca*

# Neuroscienze delle dipendenze

## Cervello, mente e droghe

Struttura, funzionamento e alterazioni droga-correlate

Elementi informativi per le scuole



In attuazione degli accordi internazionali con

**NIDA** NATIONAL INSTITUTE  
ON DRUG ABUSE

La presente brochure è scaricabile gratuitamente dal sito [www.neuroscienzedipendenze.it](http://www.neuroscienzedipendenze.it)

E-mail: [pubblicazioni@dronet.org](mailto:pubblicazioni@dronet.org)

Tel. 045 862 2235 - Fax 045 862 2239

Pubblicazione no profit e non sponsorizzata - Vietata la vendita

# Cervello, mente e droghe

Struttura, funzionamento e alterazioni droga-correlate

Elementi informativi per le scuole

A cura di

Giovanni Serpelloni  
Franco Alessandrini

Giada Zoccatelli  
Claudia Rimondo  
Maurizio Gomma  
Elisa Bellamoli  
Giuseppe Cuoghi


Con il patrocinio di



In attuazione degli accordi internazionali con

**NIDA** NATIONAL INSTITUTE  
ON DRUG ABUSE





|                            |  |
|----------------------------|--|
| <b>Giovanni Serpelloni</b> | Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri  |
| <b>Franco Alessandrini</b> | Unità di Neuroradiologia, AOUI di Borgo Trento, Verona   |
| <b>Giada Zoccatelli</b>    | Unità di Neuroradiologia, AOUI di Borgo Trento, Verona   |
| <b>Claudia Rimondo</b>     | Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga,<br>Presidenza del Consiglio dei Ministri |
| <b>Maurizio Gomma</b>      | Dipartimento delle Dipendenze - Azienda ULSS 20 Verona   |
| <b>Elisa Bellamoli</b>     | Collaboratore scientifico - European Institute for Health Promotion  |
| <b>Giuseppe Cuoghi</b>     | Collaboratore scientifico - European Institute for Health Promotion  |



# INDICE

|   |    |
|---|----|
| Prefazione  | 7  |
| 1. Il Cervello e il suo sviluppo  | 9  |
| 1.1 Il sistema nervoso  | 10 |
| 1.2 La maturazione cerebrale  | 20 |
| 1.3 Epigenetica e influenza dell'ambiente sul DNA                               | 23 |
| 1.4 Vulnerabilità e resilienza all'uso di droghe                                | 24 |
| 2. Le alterazioni cerebrali droga-correlate                                     | 29 |
| 2.1 Droghe: meccanismi d'azione   | 30 |
| 2.2 La tossicodipendenza è una malattia del cervello                            | 35 |
| 2.3 Riepilogo delle conseguenze dell'uso di droghe in adolescenza               | 38 |
| 3. Neuroimaging delle alterazioni droga-correlate                               | 41 |
| 3.1 Le nuove tecniche per documentare i danni delle droghe sul cervello         | 42 |
| Conclusioni   | 52 |
| Allegato - Creatività e prevenzione. Un contributo scientifico alla prevenzione | 53 |
| Glossario   | 59 |
| Bibliografia  | 61 |



# PREFAZIONE



 PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI  
**Dipartimento Politiche Antidroga**

**Giovanni Serpelloni**  
*Capo Dipartimento Politiche Antidroga,  
Presidenza del Consiglio dei Ministri*

Le più importanti funzioni neuropsichiche e di interazione con l'adolescente, come la capacità di giudizio, la comprensione della realtà, la memorizzazione e l'apprendimento, il controllo del comportamento, la capacità decisionale e relazionale, si sono sviluppate nell'uomo in un lungo lasso di tempo e sono caratteristiche e funzioni necessarie per la sopravvivenza, che ci permettono di interagire ed adattarci alle richieste dell'ambiente in maniera costante e flessibile.

Una buona capacità mentale è strettamente collegata all'adeguato funzionamento delle strutture cerebrali sottostanti. La struttura e le funzioni del cervello di un individuo sono il prodotto unico dell'interazione tra il patrimonio genetico e l'ambiente, le esperienze e gli apprendimenti individuali. In questo senso i modi con cui ogni cervello risponde agli stimoli dipendono dalla storia dell'individuo, dai tratti ereditari programmati nei suoi geni, dall'insieme delle situazioni che esso ha vissuto e memorizzato, dal comportamento e dalle abitudini. Ciò che siamo e come viviamo dipende principalmente dalle condizioni del nostro cervello e dalla capacità che abbiamo di mantenerlo sano ed attivo.

L'uso di qualsiasi droga interferisce con il normale funzionamento cerebrale, alterando percezioni, pensieri, azioni e soprattutto la capacità di memorizzare e ricordare.

Ciò risulta ancor più marcato se l'uso di droghe avviene in una persona di giovane età, il cui cervello è ancora in fase di maturazione. Il cervello infatti comincia la sua maturazione acquisendo gli stimoli del mondo esterno a partire dalla nascita, ma completa tale processo solo dopo i



 *Ministero dell'Istruzione,  
dell'Università e della Ricerca*

**Giovanna Boda**  
*Direttore Generale per lo studente, l'integrazione, la  
partecipazione e la comunicazione*

I momenti più significativi nella vita dei giovani avvengono in età scolare, fondamentale momento dello sviluppo, in cui gli studenti possono avvicinarsi alle sostanze psicoattive come sollievo alle difficoltà emotive che incontrano nella loro vita e come parte della ricerca di appartenenza al gruppo dei pari. La scuola quindi diviene un luogo di elezione in cui progettare ed attuare programmi di prevenzione verso tutte le dipendenze patologiche. E' importante che gli interventi di prevenzione siano orientati ad agire precocemente sui giovani, valorizzando la struttura protettiva della famiglia e della scuola, fornendo supporto ai giovani, favorendo lo sviluppo di abilità personali, e riducendo le situazioni di rischio.

La Direzione Generale per lo Studente porta avanti da anni interventi e campagne informative sul tema della lotta alle dipendenze e di promozione dei corretti stili di vita affinché i giovani possano crescere, maturare e sviluppare una personalità consapevole, pronta a promuovere stili di vita sani e rispettosi dell'etica pubblica. La collaborazione tra il Dipartimento Politiche Antidroga e il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca, sancita anche dal Protocollo d'Intesa MIUR-DPA "Prevenzione dell'uso di droghe e dell'abuso di alcol" (19 Dicembre 2012), rappresenta un importante impegno interistituzionale per la promozione e realizzazione di attività di prevenzione dell'uso di droghe e dell'abuso alcolico.

La brochure "Cervello, mente e droghe. Struttura, funzionamento e alterazioni droga-correlate" veicola in modo chiaro, scientificamente corretto ed attendibile le informazioni basilari delle diverse funzioni del cervello e di come le



21 anni, con grande variabilità individuale. Come è comprensibile, durante questo processo le cellule cerebrali risultano particolarmente sensibili e la loro fisiologica e naturale maturazione possono venire facilmente alterate e deviate dai forti stimoli provenienti dall'esterno, quali quelli prodotti dalle sostanze psicoattive. Tutte le droghe e l'alcol, soprattutto se assunte durante l'adolescenza, possono causare anomalie anche gravi nel funzionamento neuro-psichico dell'individuo, soprattutto creando una memorizzazione distorta delle percezioni, delle esperienze, delle sensazioni ed anche degli schemi cognitivi e logici che si utilizzano sotto l'effetto di sostanze. Le alterazioni funzionali vengono memorizzate e spesso sono collegate a variazioni della struttura cerebrale.

Il Dipartimento Politiche Antidroga della Presidenza del Consiglio dei Ministri ha attivato una serie di ricerche nell'ambito delle neuroscienze delle dipendenze finalizzate ad identificare e documentare gli effetti delle droghe sul cervello a studiare nuove forme di prevenzione. Utilizzando le moderne tecniche di neuroimmagine, che rappresentano ad oggi uno tra gli strumenti più avanzati per studiare il cervello, si possono "guardare" i cambiamenti nella struttura ma anche del funzionamento conseguente alla compromissione delle funzioni neuropsicologiche nei soggetti che fanno uso di droghe.

Con questa brochure si desiderano fornire informazioni relative al normale funzionamento del sistema nervoso umano e a come l'uso di sostanze psicoattive sia in grado di alterarlo, con l'intento di far comprendere in maniera semplice e chiara tali meccanismi ai lettori e di incentivare uno stile di vita sano, libero dalle droghe e dall'alcol e da qualsiasi dipendenza patologica.

sostanze psicoattive possano comprometterle, soprattutto nei giovani. Le moderne tecniche di neuroimmagine mostrano le alterazioni che queste sostanze sono in grado di provocare nel cervello degli adolescenti, ancora in piena maturazione, modificando anche il funzionamento cognitivo ed i processi di apprendimento dell'individuo. I docenti, gli studenti e tutti gli operatori della scuola, insieme alle famiglie, possono trovare valide informazioni sul funzionamento delle strutture cerebrali e sull'impronta neurocognitiva che una sostanza stupefacente lascia sul Sistema Nervoso e nella memoria dell'individuo.

Questo strumento è realizzato con informazioni e linguaggio adeguati al target di riferimento, e permette di soddisfare l'esigenza informativa della Comunità scolastica, fornendo validi strumenti didattici. Attraverso le informazioni contenute, si contribuisce far comprendere ai giovani la necessità di modificare comportamenti e stili di vita errati per il proprio benessere psico-fisico, capire le conseguenze personali e sociali dei danni procurati alla salute propria ed altrui da comportamenti scorretti, promuovere l'educazione alla salute come fondamentale diritto dell'individuo ed interesse della collettività.

1.

# Il cervello e il suo sviluppo

---



Prima di addentrarci nelle funzioni del nostro cervello e di come le sostanze stupefacenti possono alterarlo e comprometterlo, è utile avere qualche informazione di base sulla struttura e sulle funzioni generali del cosiddetto sistema nervoso centrale e periferico.

## 1.1 IL SISTEMA NERVOSO

Il **Sistema Nervoso (SN)** comprende l'insieme delle strutture che permettono all'organismo di ricevere stimoli dall'ambiente, di elaborarli e reagire ad essi velocemente e in modo appropriato. La velocità di trasmissione delle informazioni attraverso il SN è incredibilmente alta poiché esso utilizza dei canali specifici, i nervi, attraverso i quali i messaggi possono raggiungere un singolo organo o parte di esso con estrema precisione.

Le cellule del SN che trasmettono le informazioni sono i **neuroni**. Essi hanno una struttura-base comune: un **corpo cellulare** provvisto di nucleo, un lungo prolungamento chiamato **assone**, numerosi prolungamenti più corti, detti **dendriti** ("ramificazioni") (Fig. 1). Attraverso i dendriti, le cellule nervose entrano in contatto

tra loro, formando una rete intricata. I punti di contatto vengono detti **sinapsi** e si stabiliscono tra l'assone di una cellula e il dendrite di un'altra cellula. I dendriti ricevono i segnali, mentre gli assoni trasmettono i segnali agli altri neuroni.

Figura 1 - Neurone

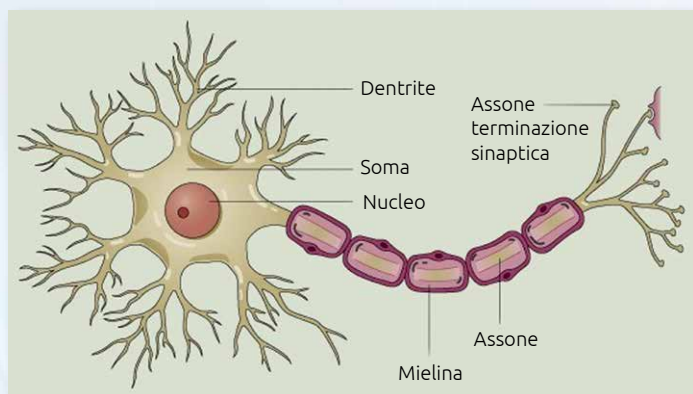
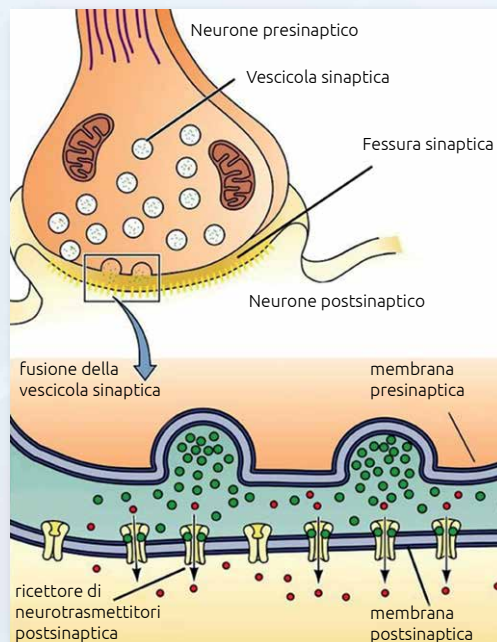


Figura 2 - Processo di trasmissione dei neurotrasmettitori.



### LA TRASMISSIONE DELL'INFORMAZIONE NERVOSA

I neuroni comunicano tra loro attraverso impulsi di tipo elettrico che partono dal corpo cellulare e percorrono l'assone arrivando alla terminazione nervosa. In corrispondenza delle sinapsi, gli impulsi elettrici provenienti dal neurone presinaptico vengono trasformati in segnali chimici tramite sostanze chiamate neurotrasmettitori. I neurotrasmettitori vengono rilasciati dalle vescicole sinaptiche del neurone presinaptico nella fessura sinaptica e poi, legandosi ai recettori del neurone postsinaptico, danno nuovamente inizio ad un segnale elettrico (Fig. 2). In questo modo, l'impulso nervoso viaggia a gran velocità attraverso migliaia di neuroni, fino ad arrivare a destinazione.



Gli assoni possono raggiungere anche 1 m di lunghezza!  
I messaggi possono viaggiare attraverso di essi ad una velocità di 360 km/h!



## IL SISTEMA NERVOSO CENTRALE E PERIFERICO

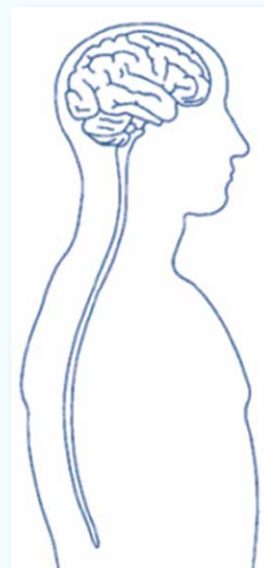
Il Sistema Nervoso (SN) viene suddiviso in centrale e periferico: le due parti, ciascuna preposta a funzioni specifiche, sono collegate e si integrano nella loro attività.

Il **Sistema Nervoso Centrale (SNC)** (Fig. 3) è formato da:

- **encefalo**, che è contenuto nella scatola cranica. Esso consente la percezione, l'integrazione e la risposta a tutti gli stimoli che arrivano dall'esterno.
- **midollo spinale**, che è contenuto e protetto dalla colonna vertebrale, dal quale si diramano i nervi verso tutte le parti del corpo. È la principale via di comunicazione fra l'encefalo ed il sistema nervoso periferico.

Il **Sistema Nervoso Periferico (SNP)** comprende tutti i nervi che si trovano all'esterno del sistema nervoso centrale. Essi trasportano l'informazione sensoriale da tutto il corpo al SNC e portano i comandi dal SNC ai muscoli, agli organi e alle ghiandole. Il SNP comprende nervi sensoriali e nervi motori. I primi trasportano segnali dagli organi di senso (occhi, orecchie, ecc.) al SNC mentre quelli motori trasportano comandi dal SNC ai muscoli.

Figura 3 - Il Sistema Nervoso Centrale (cervello e midollo spinale).



## L'ENCEFALO

L'**encefalo** umano è la struttura più complessa e organizzata che esista; è un organo molto delicato ed è protetto dalle ossa del cranio, saldate insieme a formare la **scatola cranica**.

L'encefalo è formato dal **cervello** (la sua parte più voluminosa), dal **cervelletto**, dal **tronco encefalico**, dal **talamo** e dall'**ipotalamo** (Fig. 4).

Il **cervello** rappresenta il principale centro di integrazione delle informazioni del SNC; qui infatti giungono le informazioni sensitive e vengono elaborate le risposte conseguenti; controlla i muscoli coinvolti nel movimento volontario, e

Figura 5 - Gli emisferi cerebrali.

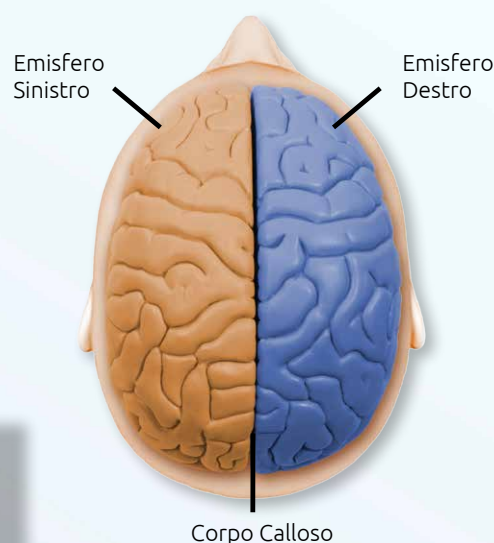
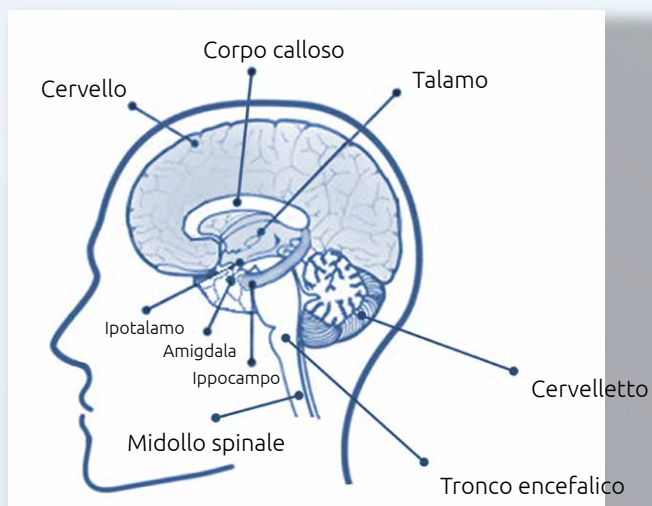
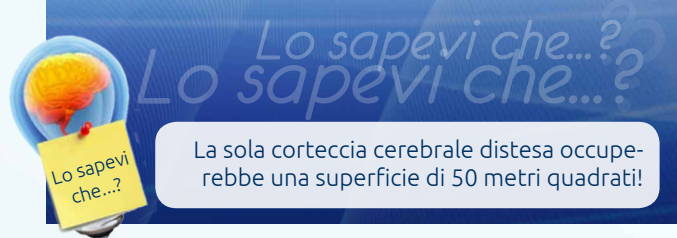


Figura 4 - Encefalo.



anche i muscoli involontari (ad esempio, il cuore). Il cervello è coinvolto in tutte le funzioni percettive, cognitive e motorie. È suddiviso in due **emisferi cerebrali** (emisfero destro ed emisfero sinistro) (Fig. 5), collegati da un fascio molto robusto di fibre nervose, detto **corpo calloso**.



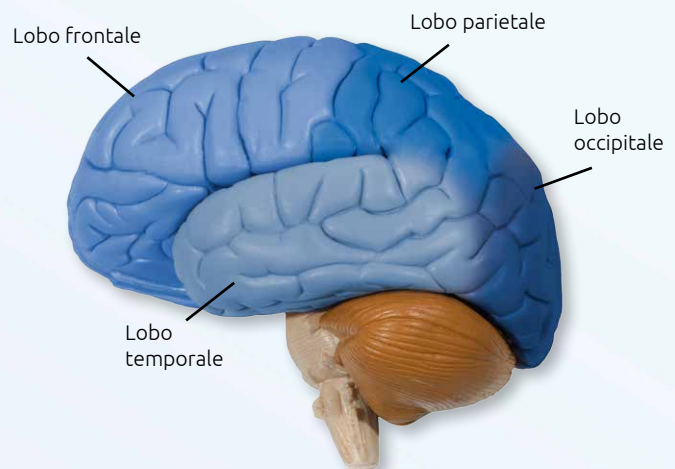
Ogni emisfero è suddiviso in 4 lobi (Fig. 6):

- il lobo frontale,
- il lobo parietale,
- il lobo occipitale,
- il lobo temporale;

che hanno funzioni diverse che spiegheremo in seguito.

La **corteccia cerebrale** è lo strato più superficiale del cervello e rappresenta, dal punto di vista evolutivo, la sua porzione più recente. La sua superficie presenta numerose pieghe, chiamate **circonvoluzioni cerebrali**. Queste ultime consentono di aumentare la superficie della corteccia cerebrale, mantenendo costante il volume della scatola cranica.

Figura 6 - I lobi centrali.



Il cervello è costituito esternamente da sostanza grigia ed internamente da sostanza bianca.

#### LA SOSTANZA GRIGIA

La sostanza (o materia) grigia è costituita dai corpi cellulari dei neuroni. Si trova principalmente negli strati superficiali del cervello (corteccia cerebrale) ed appare di colore grigio.

#### LA SOSTANZA BIANCA

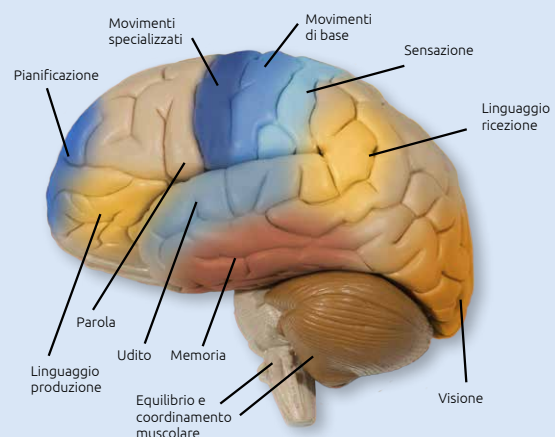
La sostanza (o materia) bianca si trova sotto la corteccia ed è composta dagli assoni dei neuroni. Appare di colore bianco a causa della mielina, una guaina isolante che li avvolge rendendo più veloce la trasmissione del segnale.

Grazie all'enorme numero di cellule e alla fitta rete di connessioni che le collegano, il cervello presiede a tutte le funzioni necessarie all'uomo: controlla le attività motorie, riceve e interpreta i segnali inviati dagli organi di senso e dall'interno del corpo, coordina le cosiddette funzioni superiori, quali il pensiero, la memoria, l'apprendimento, il linguaggio, l'espressione di emozioni e di sentimenti.

### Metodi per indagare il funzionamento del Sistema Nervoso

- **Neuropsicologia:** Lo studio dei danni manifestatisi in pazienti che avevano subito gravi lesioni cerebrali ha permesso di individuare aree specializzate in determinate funzioni e di disegnarne una vera e propria mappa (Fig. 7).
- **Neuroimmagini:** comprendono le varie tecniche di visualizzazione cerebrale. L'elettrofisiologia consente lo studio dell'attività elettrica dei neuroni, ad esempio, attraverso l'elettroencefalografia (EEG). L'emodinamica cerebrale indaga il flusso sanguigno e l'attività metabolica delle varie aree del cervello, ad esempio grazie alla

Figura 7 - Il cervello e le sue funzioni.



Risonanza Magnetica Funzionale (fMRI) e la Tomografia ad Emissione di Positroni (PET), una metodica che, basandosi sull'impiego di determinati traccianti radioattivi, consente di ottenere dettagliate informazioni sui processi metabolico-funzionali dell'organismo. E' usata molto nelle ricerche cardiologiche e neurologiche.

## LA RISONANZA MAGNETICA: cos'è e come funziona

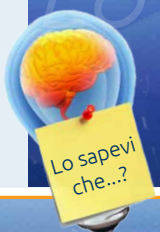
La Risonanza Magnetica (RM) è oggi l'esame radiologico più importante per lo studio del sistema nervoso perché rappresenta un metodo d'indagine non invasivo. La RM permette di visualizzare con altissima precisione e dettaglio anatomico evidenti malattie, come lesioni o danni del cervello, ma anche alterazioni legate ad un errato funzionamento delle cellule nervose. Per lo studio del cervello si usano sequenze di studio particolari che formano immagini precise di tutte le aree cerebrali, mostrando sia com'è fatto il cervello sia come esso funzioni. La RM encefalica può essere usata per produrre immagini molto particolareggiate delle strutture cerebrali (Fig.8).



Figura 8 - Immagini di RM strutturale.

Fonte: Whole Brain Atlas

Figura 9 - Esempio di apparecchiatura di Risonanza Magnetica ad alto campo magnetico (3.0 Tesla).



Lo sapevi che...? Lo sapevi che...??

Il cervello umano contiene oltre 100 miliardi di cellule nervose ed ognuna di esse contatta mediamente almeno 50.000 altri neuroni. Il numero totale dei contatti nervosi che si stabiliscono in un cervello umano supera quello stimato di tutti i corpi celesti presenti nell'universo.



In una macchina per la RM, il paziente viene sdraiato su un lettino mobile che viene fatto scorrere all'interno del magnete, in modo da avere la bobina posizionata sul distretto corporeo da esaminare (ad esempio sul capo, per lo studio dell'encefalo – Fig. 9). Al paziente viene chiesto di rimanere immobile per tutta la durata dell'esame.

Una delle applicazioni più entusiasmanti della tecnologia di RM è il metodo chiamato Risonanza Magnetica funzionale (fMRI) che individua, in modo non invasivo, variazioni nel livello di ossigenazione del sangue (effetto BOLD).

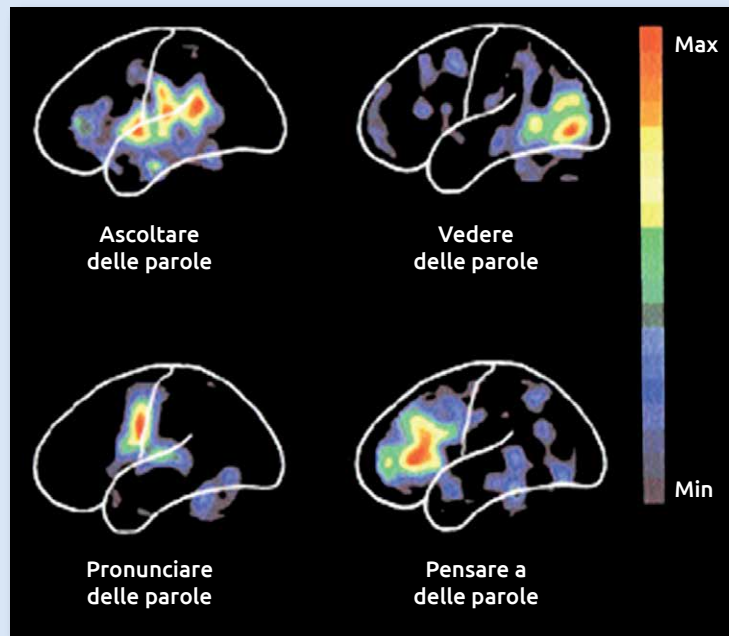
Quando vi è un incremento di attività in una zona del cervello, si registra un aumento del flusso sanguigno cerebrale in quest'area e quindi anche dell'ossigeno.

Il sangue rifornisce di ossigeno proprio le cellule cerebrali che vengono sottoposte all'aumentato lavoro.

Osservando le variazioni nel flusso sanguigno, la RM funzionale può individuare le zone del cervello più attive in un preciso momento in tempo reale e che regolano determinate funzioni (Fig.10).

Figura 10 - Esempio di RM funzionale (emisfero sx). Nei colori giallo e rosso le zone del cervello che più si attivano quando vengono svolti determinati compiti.

Fonte: Marcus E. Raichle, Department of Radiology and Neurology, Washington University School of Medicine, St. Louis.



I due emisferi cerebrali sono preposti in misura diversa al controllo delle funzioni neuropsicologiche (Tab. 1). L'emisfero sinistro controlla prevalentemente il linguaggio, la capacità di fare calcoli e quella di formulare ed esprimere concetti. L'emisfero destro è coinvolto prevalentemente nella percezione dello spazio, nell'espressione delle emozioni e nel senso artistico.

Tabella 1 - Principali differenze funzionali fra i due emisferi cerebrali.

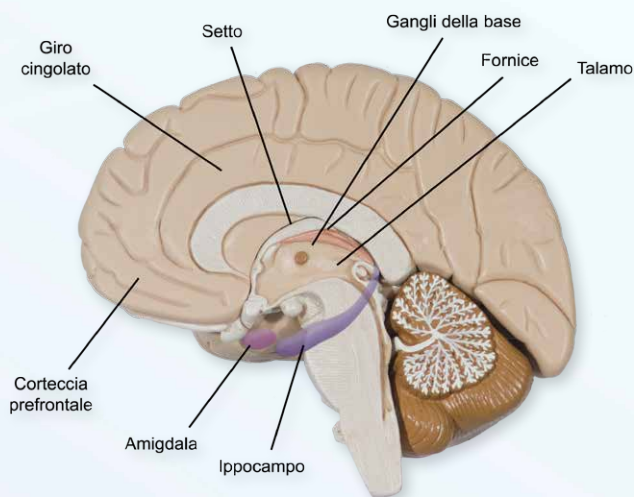
| EMISFERO SINISTRO  | EMISFERO DESTRO   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comunicazione verbale, scrittura, calcolo</li> <li>• Elaborazione verbale delle emozioni</li> <li>• Elaborazione analitica del mondo circostante</li> <li>• Esecuzione di sequenze motorie complesse</li> <li>• Percezione dei suoni ad alta frequenza</li> <li>• Riconoscimento dei volti</li> <li>• Esecuzione di sequenze motorie apprese volontariamente</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comunicazione non verbale (gesti ed espressioni)</li> <li>• Capacità visuo-spaziali: percezione della profondità, localizzazione e relazioni spaziali</li> <li>• Conoscenza spaziale del proprio corpo e del suo inserimento nell'ambiente</li> <li>• Percezione ed elaborazione di strutture, di immagini e contesti nella loro globalità</li> <li>• Percezione della tonalità e modulazione della voce</li> <li>• Percezione dei suoni a bassa frequenza</li> <li>• Discriminazione delle espressioni facciali</li> <li>• Apprendimento associativo non cosciente</li> </ul> |

## NEUROBIOLOGIA DELLE EMOZIONI E DELLA MOTIVAZIONE AL COMPORTAMENTO

Dato l'insieme delle informazioni a nostra disposizione, quale risposta si dovrebbe produrre? Come scegliamo la risposta più adatta? Come avviene la presa di decisioni? Il numero di risposte possibili è infinito. Sicuramente il cervello è di fondamentale importanza nel prendere una decisione. Una certa situazione attiva specifiche regioni del cervello e questo permette di attivare dei circuiti funzionali interconnessi necessari per suscitare una data risposta e integrare un insieme di risposte. Il cervello guida la nostra motivazione a fare qualcosa.

La motivazione rappresenta la competenza dell'uomo di saper controllare gli stati comportamentali ed è una funzione adattiva fondamentale di quell'insieme di strutture e nuclei neuronali che costituiscono il sistema limbico (Heimer & Van Hoesen, 2006). Nel 1930 l'anatomista americano James Papez descrive per la prima volta un circuito di aree situate profondamente nel cervello il cui ruolo era di controllo delle emozioni (paura, rabbia, ira, ecc.). Dal 1978, queste stesse aree prendono il nome di sistema limbico, un circuito cerebrale definito da una relazione struttura-funzione non unilaterale, bensì da un sistema interconnesso dove ciascuna emozione coinvolge aree diverse ma connesse tra loro (Fig. 11).

Figura 11 - Rappresentazione schematica delle aree cerebrali del sistema limbico. Immagine sagittale del cervello.



Nel 1978 il neurologo francese Paul Broca identifica un gruppo di aree sulla superficie mediale del cervello funzionalmente distinte dalla corteccia circostante. Dal termine latino "limbus" ossia orlo, chiamò questo gruppo di aree sistema limbico perché formano un anello attorno al tronco encefalico (corteccia cingolata, area temporale compreso l'ippocampo e amigdala - frecce rosse).

La neurobiologia delle emozioni studia quindi le risposte comportamentali "viscerali" (fame, sete, attività sessuale – Fig. 13) e i pattern emozionali (es. rabbia) mediante l'uso di tecniche di neuro immagine (ad es. la fMRI) che permettono di vedere in vivo quali aree del cervello si attivano in situazioni emotive o motivazionali (Fig. 12).

Figura 12 - Con la fMRI è possibile studiare ed identificare le aree del sistema limbico coinvolte ad esempio nell'emozione della paura (l'amigdala in rosso nelle immagini del cervello in sezione coronale - A) o del disgusto (insula e corteccia occipito-temporale in giallo/arancione nelle immagini in sezione assiale - B).

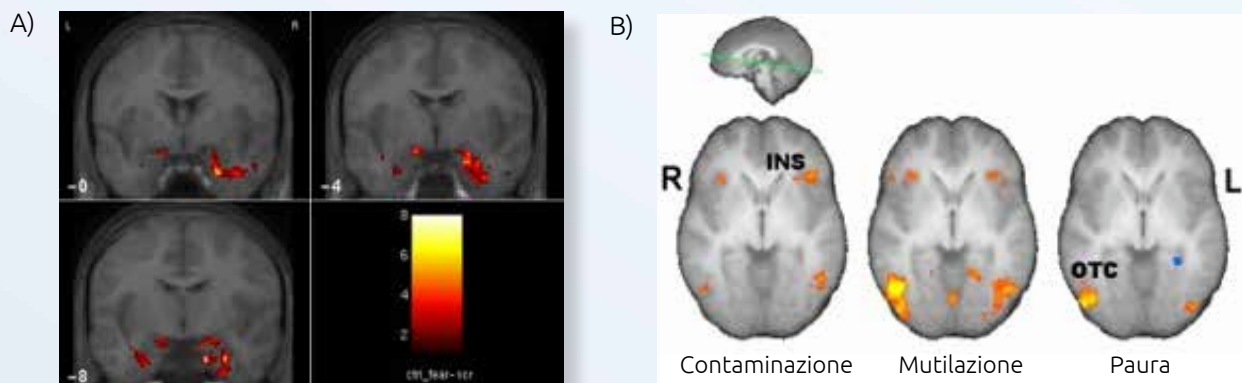
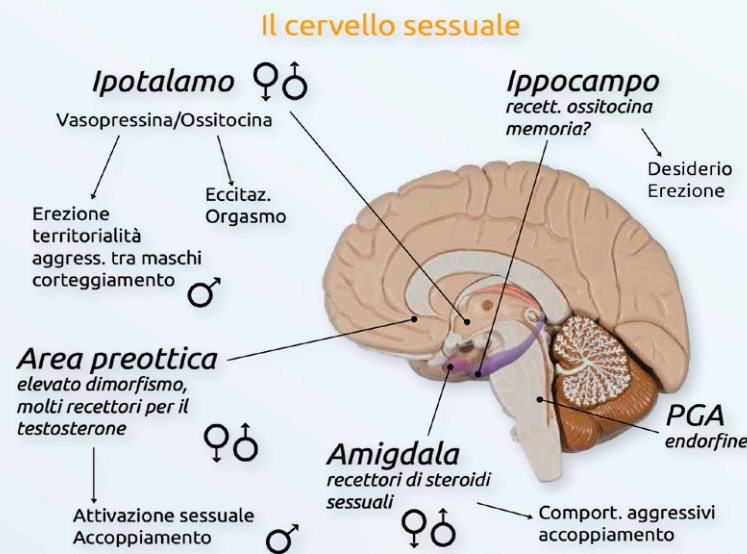


Figura 13 - La base neurobiologica della sessualità. Quest'ultima è una parte importante della nostra vita ed il cervello ne coordina gli aspetti motivazionali, comportamentali e fisiologici rilasciando ormoni per stabilire quando l'organismo può riprodursi (vasopressina, ossitocina, endorfine, testosterone, ecc.). Nel comportamento e nella psicologia sessuale esistono delle differenze tra maschi e femmine. Parliamo di un vero e proprio cervello sessuale con strutture sottocorticali medial e sistemi bio-chimici diversi implicati nelle diverse fasi.



## LA COMPLESSITÀ DELLE RISPOSTE COMPORTAMENTALI RIFLETTE LA COMPLESSITÀ DEL SISTEMA LIMBICO

Nel corso dell'evoluzione, gli esseri viventi hanno sviluppato il mantenimento dell'omeostasi ossia l'equilibrio fisiologico dell'organismo, mediante la capacità di saper anticipare eventuali squilibri e essere motivati all'esplorazione dell'ambiente, alla ricerca di risorse in grado di prevenire tali squilibri. La proprietà più importante per un essere vivente è la sua capacità di mantenere uno stato d'equilibrio compatibile con una vita sana, nonostante le continue variazioni della chimica corporea (Damasio, 2010).

Gli esseri umani sono costantemente aggiornati sullo stato del loro equilibrio omeostatico, tramite stimoli che dalla periferia del corpo, da ogni organo e da ogni cellula che li compongono, informano il sistema nervoso attraverso impulsi neuronali specifici. Questi impulsi raggiungono strutture neuronali o nuclei sottocorticali dove le informazioni sono codificate in mappe o immagini (rappresentazioni) mentali relativamente precise. Le rappresentazioni prodotte vengono successivamente elaborate in strutture (ad es. nella sostanza grigia periacqueduttale) che svolgono funzioni complesse di tipo motorio, metabolico ed endocrino ed elaborano le risposte anche in forma di emozioni che si esprimono come paura, rabbia, riso, pianto (Critchley et al., 2004). Da questo insieme di nuclei contenuti nel bulbo, ponte e mesencefalo, informazioni già elaborate e integrate con le risposte emesse raggiungono le cortecce limbiche per via talamica. Le rappresentazioni più dettagliate dello stato di equilibrio omeostatico sono codificate e aggiornate nella corteccia dell'insula anteriore (Craig, 2005) con un controllo diverso da parte del sistema nervoso autonomo sull'insula anteriore sinistra (che reagisce a stimoli termici in funzione della loro intensità reale) e destra (che reagisce a stimoli termici in funzione della loro intensità percepita) (Craig, 2002).

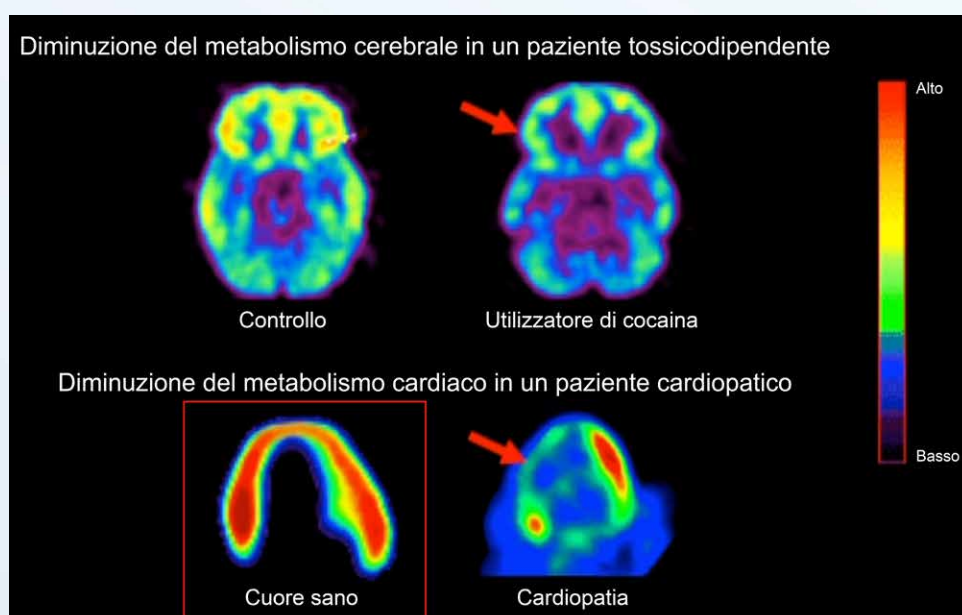
Il cervello costruisce mappe o rappresentazioni mentali sempre più dettagliate di uno stimolo disponibile quanto più esso, nel processo di valutazione, è gratificante. La rappresentazione mentale, a livello dell'amigdala basolaterale, comprende sia i caratteri sensoriali sia quelli emozionali-edonici dello stimolo. Il grado di salienza della rappresentazione è determinato dal nucleo accumbens (Palmiter, 2007) ed è proporzionale alla quantità di dopamina liberata a seguito della percezione (la prima volta che lo stimolo è percepito e successivamente dal segnale che ne predice la disponibilità). Uno stimolo nuovo o inatteso ha salienza maggiore di quella di uno stimolo atteso perché superiore alle aspettative. La salienza si attenua con la ripetizione. Il valore edonico e la salienza di un nuovo stimolo sono valutati in riferimento allo stato attuale della rappresentazione corporea. La modificazione dello stato corporeo – metabolica, posturale,



espressiva, motoria – indotta dal nuovo stimolo eccita contemporaneamente le cortecce dell'insula e del cingolo anteriore e si manifesta come emozione a seguito dell'interazione comunicativa tra queste aree cerebrali (Craig, 2009). Secondo la teoria delle emozioni di James e Lange (James, 1890) e la sua recente evoluzione nella teoria del "somatic marker" di Damasio (Damasio et al., 2000), la valutazione dello stato corporeo e delle sue possibili modificazioni in risposta ad uno stimolo rappresenta la base per la nascita delle sensazioni emotive. I nostri sistemi di valutazione hanno la capacità di conferire valore biologico a uno stimolo in base ai segnali che ne predicono la disponibilità. Questa capacità consente la modificazione della rappresentazione corporea in "come se" lo stimolo-oggetto fosse stato consumato e spiega l'impatto dell'emozione prodotta da questa simulazione nella successiva fase di decisione, su cosa fare e come ad opera della corteccia prefrontale ventro-mediale. Quanto più elevato è il punteggio attribuito dal processo di valutazione in termini di valore edonico e salienza, tanto maggiore sarà l'influenza della sensazione dell'emozione sulla decisione da prendere e sulla motivazione che la sostiene. Il nucleo accumbens ha il compito di determinare il grado di motivazione o la quantità di energie da spendere per l'esecuzione dell'azione (Salamone et al., 2012). La motivazione ad operare dipende quindi dalla quantità di dopamina che si libera nel nucleo accumbens quando riceve l'informazione dalla corteccia (Amato & Pani, 2013). Questa decisione viene trasmessa alle aree premotorie e motorie per l'esecuzione. Queste informazioni tratte dalla neurobiologia delle emozioni e della motivazione permettono di comprendere meglio il ruolo delle droghe sul cervello e come si instaura il processo di dipendenza e di ricerca compulsiva delle sostanze stupefacenti. Quando viene alterato il sistema della motivazione e della gratificazione, a livello cerebrale gli stimoli collegati alle droghe e al loro consumo diventano particolarmente salienti e piacevoli, guidando il comportamento di scelta verso l'uso cronico e favorendo così lo sviluppo di una dipendenza.

## LA DIPENDENZA DA DROGHE È UNA MALATTIA DEL CERVELLO

E' ormai noto che la tossicodipendenza è una malattia del cervello che compromette le sue strutture e le sue funzioni. Questa acquisizione è stata possibile grazie all'impiego di tecniche di imaging (delle speciali radiografie in grado di esplorare e fotografare le strutture cerebrali ma anche il loro funzionamento) che hanno permesso di mettere a confronto il cervello di persone affette da dipendenza da sostanze stupefacenti con il cervello di persone sane e di comprendere quali sono i mutamenti che potrebbero determinare comportamenti socio-patologici che portano al continuo consumo della sostanza, nonostante le conseguenze catastrofiche che questo comporta. La diapositiva successiva illustra come queste immagini siano in grado di evidenziare le differenze. Il cervello di una persona tossicodipendente ha difficoltà di funzionamento come il cuore di una persona cardiopatica.



Nella parte superiore della figura sono presenti delle immagini del cervello ottenute attraverso l'impiego della tomografia ad emissione di positroni (PET) per la misurazione del metabolismo cerebrale del glucosio. Il glucosio, infatti, è la sostanza che le cellule dei nostri organi (compreso il cervello ma anche il cuore) utilizzano per produrre energia e funzionare correttamente. Durante questo processo che consuma glucosio si sprigiona un'energia che è possibile fotografare con la PET come una luminosità giallo-rossa. Nella parte inferiore immagini del cuore, anch'esse ottenute con tomografia a emissione di positroni, in cui viene misurato il consumo di glucosio da parte del tessuto miocardico.

A sinistra, vediamo il cuore di una persona sana, che consuma una gran quantità di glucosio che è necessario per far contrarre il muscolo, a destra invece, il cuore di una persona affetta da infarto miocardico. Dove c'è la freccia, vediamo un'area dove vi è una diminuzione del consumo di glucosio che è esattamente l'area in cui è presente il danno. Il tessuto non è più in grado di funzionare correttamente e non può consumare normalmente glucosio.

La stessa strategia è utilizzata per il cervello. Si vedono il cervello di una persona sana, e quello di un consumatore di cocaina dove la freccia indica una zona di ridotto consumo di glucosio. Questa è l'area della corteccia frontale, che si trova proprio sopra gli occhi. Vediamo come nel consumatore di cocaina questa non funzioni correttamente e ciò è visibile dal ridotto consumo di glucosio. Questa zona del cervello è di straordinaria importanza nel controllare e inibire i nostri comportamenti e regolare le nostre emozioni. Perciò, quando questa non funziona correttamente, l'individuo non è in grado di regolare bene i propri istinti, come nel caso di un consumatore di cocaina o di eroina che desidera interrompere l'uso di droga ma non riesce a farlo. Una delle più importanti cause della dipendenza risiede proprio nel fatto che la corteccia frontale non funziona correttamente e le persone non riescono a controllare i loro comportamenti, compreso l'uso di droghe.

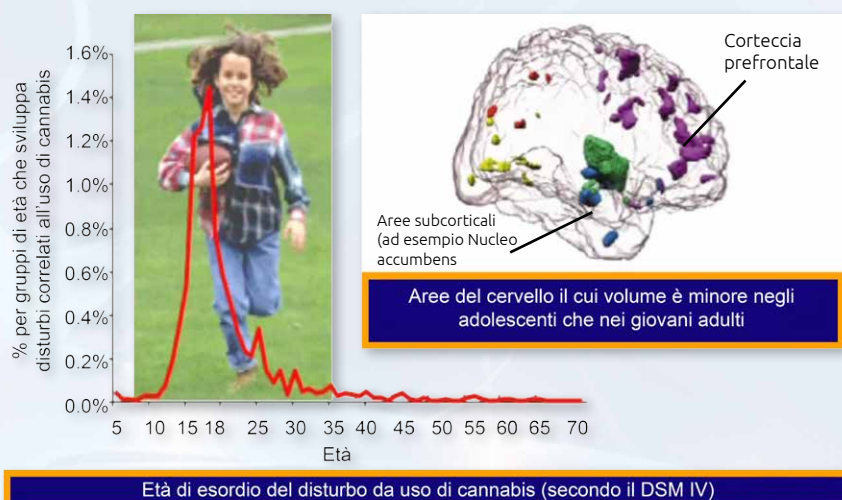
## LA REGOLA D'ORO: O LO USI O LO PERDI

Le attività quotidiane e gli hobbies possono essere un fattore determinante per lo sviluppo del cervello. La ricerca mostra, ad esempio, che esercitarsi con costanza al pianoforte aumenta velocemente l'ampiezza delle aree della corteccia cerebrale coinvolte nel controllo del movimento delle mani. Ma allo stesso modo, il mancato esercizio induce lo sfoltimento e la progressiva diminuzione delle connessioni non utilizzate, con successiva perdita.



## LA DIPENDENZA E' UNA MALATTIA CHE SI MANIFESTA PREVALENTEMENTE NELLA FASE DELLO SVILUPPO E PUÒ AVERE INIZIO NELL'INFANZIA E NELL'ADOLESCENZA

L'adolescenza e l'infanzia sono un periodo fortemente a rischio per l'uso di sostanze. La figura a lato mostra come l'età in cui viene fatta la maggior parte delle diagnosi di dipendenza da marijuana negli Stati Uniti è la tarda adolescenza e i primi anni della giovinezza. Un profilo demografico molto simile si verifica anche nella mappatura di droghe quali l'alcool, la nicotina e l'eroina, sebbene per queste il rischio maggiore di dipendenza si



verifichi in media fra i 20-25 anni di età. E' più improbabile che la dipendenza si instauri se si comincia l'uso intorno ai trenta, trentacinque anni. Grazie a numerosi studi che hanno tentato di comprenderne i motivi,

si sa ora che diversi sono i fattori che rendono il cervello dell'adolescente maggiormente vulnerabile agli effetti tossici delle droghe. Il cervello dell'adolescente non è completamente formato rispetto ad un cervello adulto e le sue aree interne non sono ancora del tutto funzionalmente e strutturalmente collegate tra loro. Le più importanti connessioni che vengono compromesse dall'uso di sostanze stupefacenti sono quelle che vanno dalla corteccia frontale alle aree più interne del cervello (aree limbiche). Queste connessioni sono fondamentali perché permettono di esercitare il controllo dei nostri comportamenti e reazioni e modulano le nostre emozioni. La corteccia frontale non funziona correttamente nella persona affetta da dipendenza da droghe.

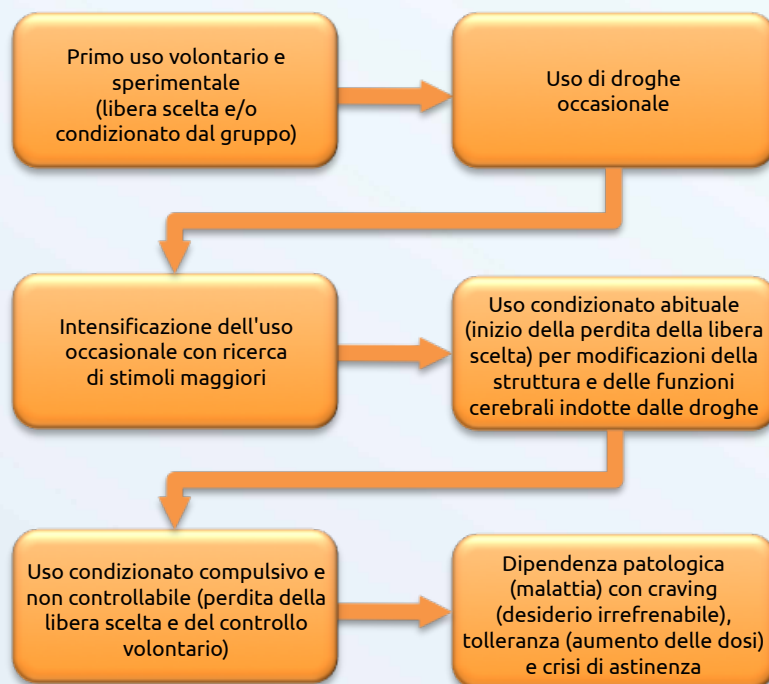
Nell'adolescente, proprio questa area cerebrale non è ancora ben collegata con le aree del sistema limbico e, di conseguenza, il cervello dell'adolescente è meno in grado di controllare i propri desideri e le emozioni. Non riesce a farlo perché tale connessione non è completamente formata fino ai 20 anni.

Sappiamo anche che il cervello dell'adolescente è più plastico, il che significa che la sua capacità di cambiamento, se viene esposto alle droghe, è molto più veloce di quella del cervello adulto. Inoltre, quando questi cambiamenti si verificano, sono molto più duraturi.



Questo naturalmente spiega perché un adolescente esposto alle droghe arriva alla tossicodipendenza più velocemente di un adulto, e perché gli effetti sono molto più duraturi rispetto alla persona che ha iniziato a far uso di sostanze in età adulta. Questo dato va tenuto ben presente quando si programmano interventi di prevenzione. Questi infatti, devono essere attuati precocemente e poi proseguiti durante le fasi dell'adolescenza e dell'età adulta, dove costituiscono il periodo di maggior rischio e vulnerabilità.

## COME SI DIVENTA DIPENDENTI: PERCORSO EVOLUTIVO



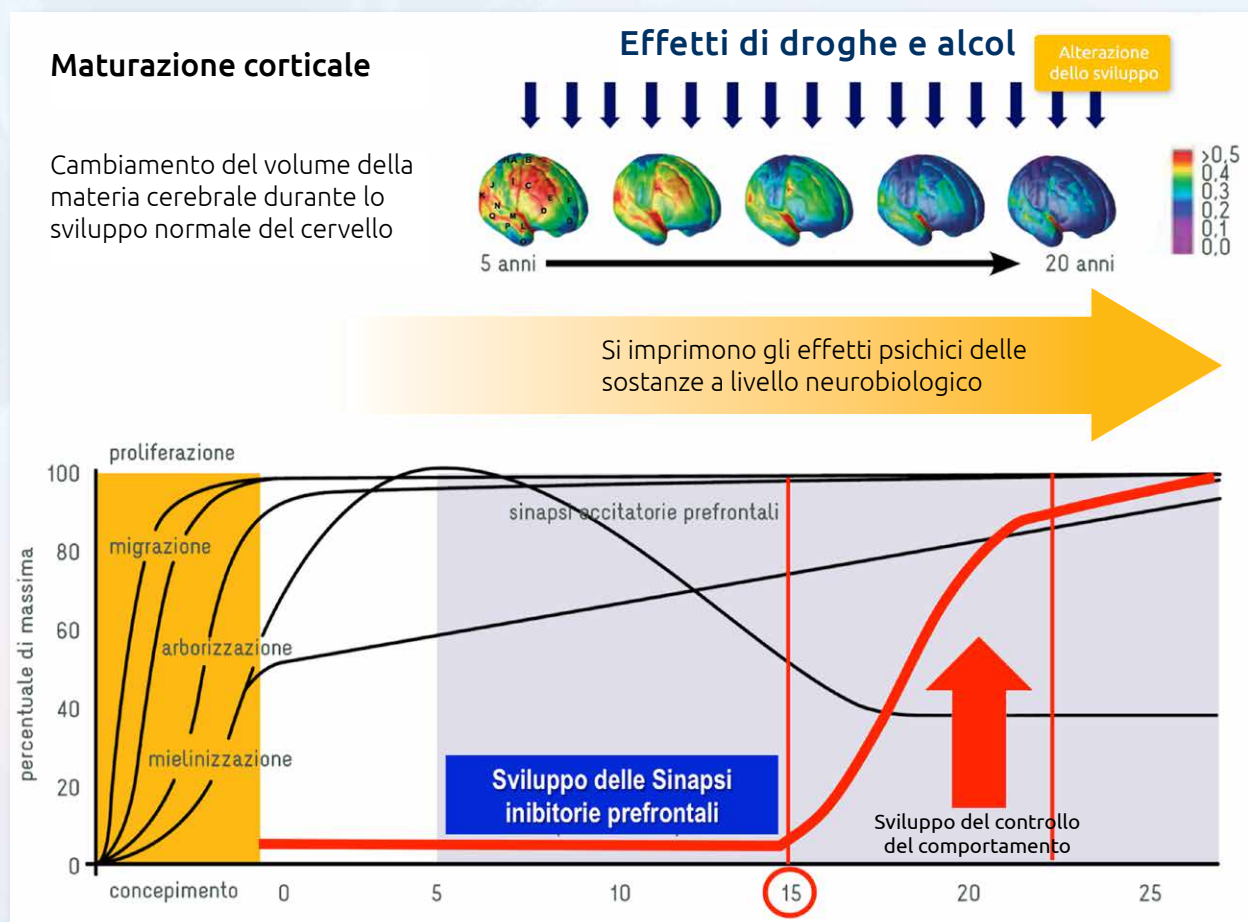


## 1.2 LA MATURAZIONE CEREBRALE

Verso la fine degli anni '90, importanti ricerche hanno gettato nuova luce su come matura il cervello dall'infanzia all'età adulta. Il cervello cambia continuamente al crescere dell'età. Sono stati fatti numerosi studi volti a definire come avvengano questi cambiamenti. Misurando quali aree cerebrali si modificano nel corso del tempo tra i 4 e i 21 anni di età, è stata individuata una iniziale perdita di sostanza grigia intorno ai 4-8 anni nelle aree parietali dorsali e sensorimotorie, che si estende lateralmente e caudalmente nelle corteccie temporali e anteriormente nelle aree prefrontali dorsolaterali. Le prime aree cerebrali a maturare sono quelle per la gestione delle funzioni (sensorimotorie) primarie. Le aree con funzioni più avanzate (coinvolte nell'orientamento spaziale, nel linguaggio e nel ragionamento) maturano per ultime, in tarda adolescenza. Pertanto, il cervello di un adolescente di 14-15 anni è parzialmente sviluppato e ancora fortemente influenzato dalle pulsioni emotive. Il sistema limbico responsabile degli impulsi emotivi si sviluppa infatti precocemente, ed è situato nelle strutture profonde del cervello. La corteccia prefrontale e frontale, che sono le zone cerebrali deputate alla razionalità, alla cognizione, alle funzioni sociali e al linguaggio, maturano più tardi, attorno ai 25 anni. Sono le regioni che bloccano le decisioni prese d'impulso sotto la spinta delle emozioni. La prevalenza di comportamenti a rischio durante l'adolescenza è quindi facilmente spiegabile con l'immaturità di alcune regioni cerebrali rispetto ad altre, in particolare dallo scarso controllo delle regioni corticali frontali sugli impulsi primari dettati dal sistema limbico.

Figura 14 - Dal concepimento alla nascita si verificano una serie di fenomeni di sviluppo cellulare (proliferazione, migrazione, arborizzazione e mielinizzazione) che portano alla formazione ed eliminazione di sinapsi e guidano lo sviluppo del cervello umano nelle diverse fasce d'età. La formazione delle sinapsi inibitorie prefrontali avviene tra i 15 e i 20 anni di età, a differenza delle sinapsi eccitatorie prefrontali che, invece, si formano già al concepimento e raggiungono un picco intorno ai 5 anni. Per questa ragione, gli adolescenti manifestano comportamenti più istintivi e sono meno in grado di controllare gli impulsi. I cervelli in alto nell'immagine rappresentano l'evoluzione del volume di sostanza grigia nelle diverse parti della corteccia cerebrale, dai 5 ai 20 anni. I colori più scuri corrispondono ad una perdita di volume inteso come sfoltimento e precisazione dei circuiti nervosi, ovvero maturazione cerebrale.

Fonte: Gogtay, Giedd et al.; 2004



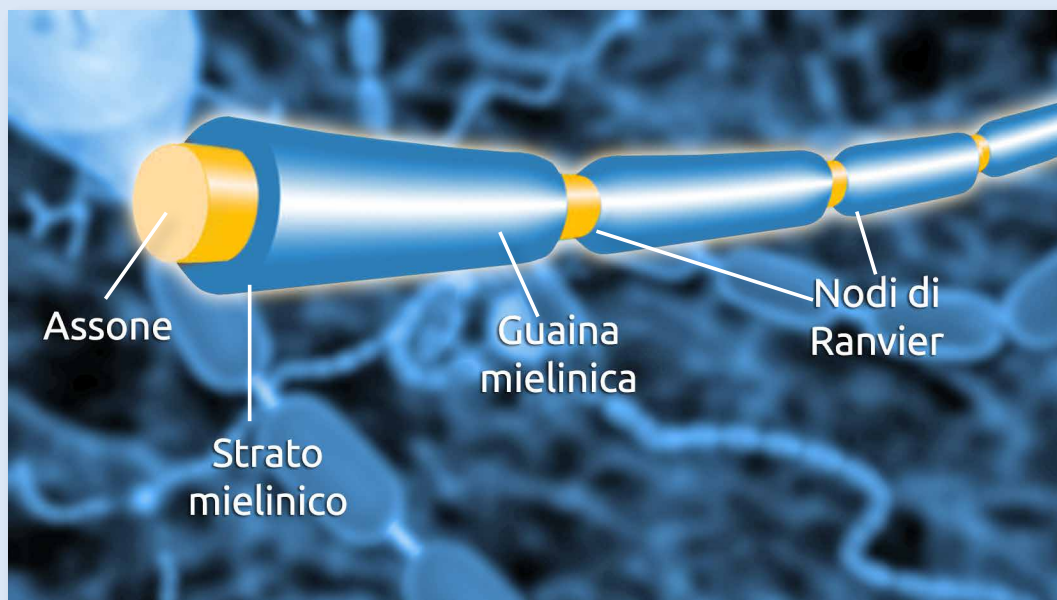


## LO SVILUPPO CEREBRALE: come avviene

Lo **sviluppo cerebrale** può essere diviso in tre processi:

1. **PROLIFERAZIONE e SINAPTOGENESI:** la prima è la fase in cui si generano nuovi neuroni e avviene principalmente prima della nascita, la sinaptogenesi consiste nella formazione di nuove connessioni (sinapsi) tra i neuroni delle diverse aree cerebrali.
2. **PRUNING** o sfoltimento sinaptico: processo dello sviluppo neurologico che facilita i cambiamenti nelle strutture neuronali attraverso una "potatura" dei neuroni meno efficienti e meno usati.
3. **MIELINIZZAZIONE:** processo con cui gli assoni delle vie neurali più funzionali vengono ricoperti da una guaina isolante, la mielina, che rende la trasmissione nervosa più veloce e stabile (Fig.12).

Figura 15 - Assone ricoperto da mielina.



Questi processi iniziano durante la vita intrauterina ma non si concludono con la nascita: con tempi e misure diverse essi proseguono nel corso della vita. Un'importante fase di sinaptogenesi avviene tra i 6 e i 12 anni, quando s'infittiscono i collegamenti tra i neuroni, formando ciascuno dozzine di sinapsi con altri neuroni e creando nuove vie per gli impulsi nervosi. In questa fase **non viene alterato il numero dei neuroni, ma il numero delle sinapsi**. Successivamente avviene un consistente sfoltimento delle connessioni (pruning), che si verifica dalla preadolescenza e si protrae fin oltre i 20 anni. Il pruning delle connessioni sinaptiche è guidato sia dal corredo genetico che dal principio secondo il quale "ciò che non si usa si perde", ovvero la sopravvivenza delle sinapsi è determinata dal loro stesso utilizzo. In altre parole, se non si esercitano determinate funzioni non si utilizzano determinate sinapsi e queste verranno quindi abbandonate e rimosse. Il risultato è un cervello più funzionale con connessioni più veloci e specializzate. Durante questo processo le cellule cerebrali sono particolarmente vulnerabili e l'eventuale uso di sostanze stupefacenti interferisce e compromette la maturazione cerebrale.

Figura 16 - Durante l'adolescenza, vi è un periodo di maggiore vulnerabilità poiché le regioni frontali deputate al controllo del comportamento, maturano dopo delle regioni limbiche, deputate al sistema di gratificazione e delle emozioni. Nell'immagine, questo periodo a rischio è definito dall'area colorata in blu.

Fonte: Casey et al., 2008

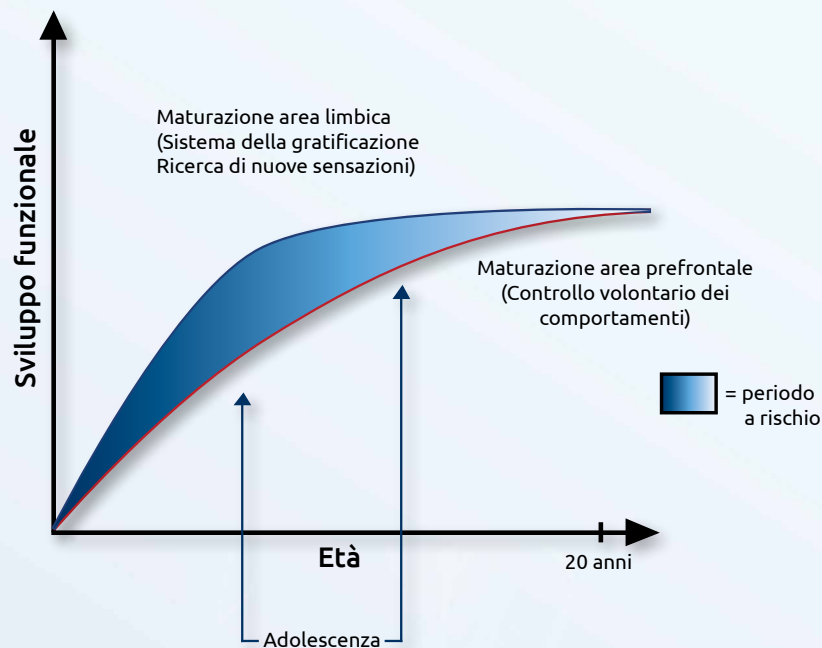
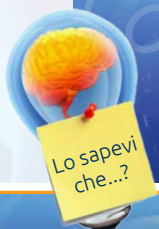
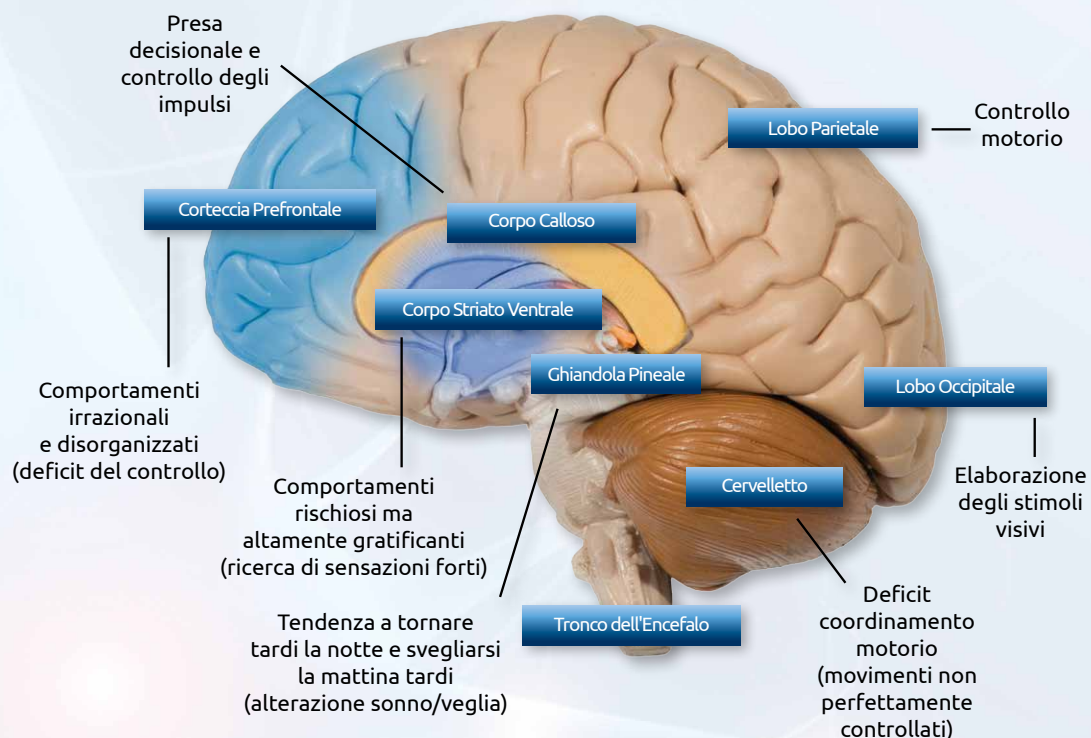


Figura 17 - I comportamenti problematici attivano diverse aree nel cervello dell'adolescente. I comportamenti sono quindi guidati da specifici circuiti cerebrali.



Il cervello raggiunge la sua dimensione massima intorno ai 12 anni. La massima dimensione del cervello non coincide però con la sua piena maturazione che avviene, invece, intorno ai 20 anni!

## 1.3 EPIGENETICA E INFLUENZA DELL'AMBIENTE SUL DNA

Nella lotta alle dipendenze è necessario considerare il ruolo dell'epigenetica, una scienza che permette di comprendere come l'ambiente influisce sulla genetica. E' un processo interattivo che inizia dal momento del concepimento e continua per tutta la vita. La costituzione genetica di un individuo, la sua natura, definisce infatti come quella persona risponderà all'ambiente.



L'ambiente però in grado di influenzare l'espressione genetica dell'individuo attraverso stimoli sia psichici che chimici. Studi effettuati su animali di laboratorio hanno dimostrato che la dipendenza da sostanze stupefacenti è in grado di produrre modificazioni della morfologia, della biochimica e della funzionalità di specifici sistemi neuronali del sistema nervoso centrale, ai quali si associano modificazioni di lunga durata di alcuni geni del DNA portando ad anomalie comportamentali che caratterizzano lo stato di tossicodipendenza. Una possibile modificazione genica è quella che porta all'attivazione o all'inibizione di alcuni fattori di trascrizione, proteine che si legano al DNA e che controllano il trasferimento di informazioni tra i neuroni. Modificazioni di questo tipo a carico dei sistemi neuronali che presiedono al comportamento motivato sarebbero quindi la base neurobiologica dei disturbi sia fisici che psicologici della dipendenza.

L'esposizione cronica alle droghe può avere l'effetto di sensibilizzare la trascrizione genica. Ad esempio, alcuni studi hanno mostrato che vari geni sono sovra-regolati (ossia aumenta l'espressione genica del corrispondente RNA messaggero) dopo esposizione cronica alla cocaina (Kumar et al., 2005; Wang et al., 2010; Renthal et al., 2009; Russo et al., 2009). Queste variazioni epigenetiche si verificano principalmente



attraverso reazioni di acetilazione e metilazione di alcune proteine, che comportano un rimodellamento della cromatina (ossia la forma in cui si dispone il DNA) e causano una reazione a cascata che si ripercuote sui fattori di trascrizione e sull'espressione dei geni a livello del circuito cerebrale della ricompensa. L'alterazione genica può rimanere definitiva e irreversibile, anche quando la loro espressione è tornata ai livelli di base.

Questi risultati costituiscono un punto di riferimento per sviluppi futuri sia nell'ambito dei test diagnostici, sia nello studio di trattamenti per la cura della dipendenza da droghe.



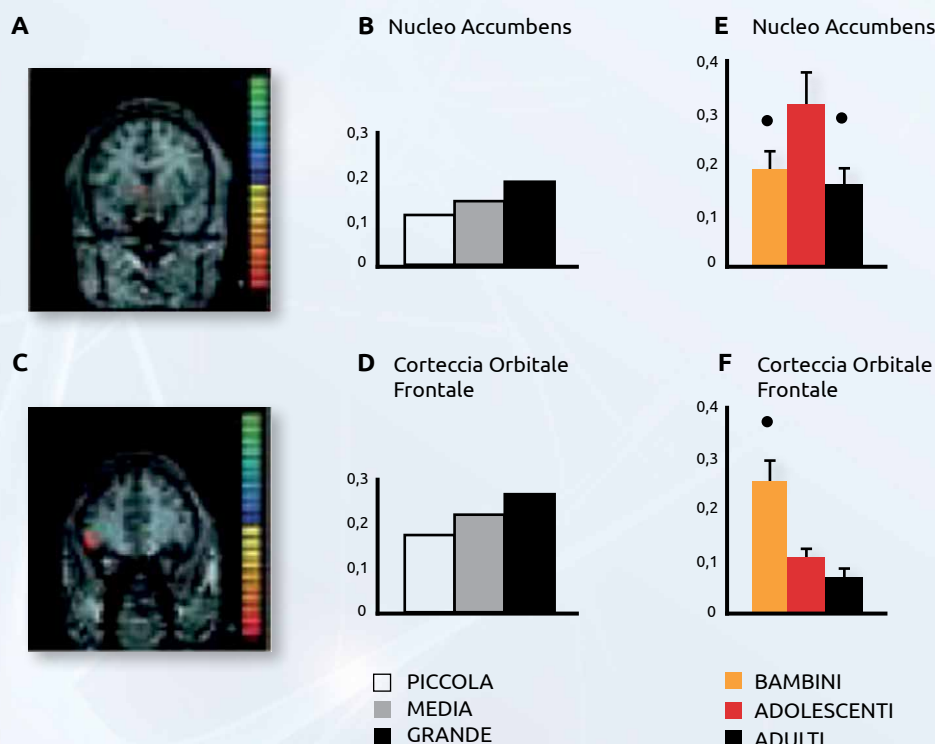
## 1.4 VULNERABILITÀ E RESILIENZA ALL'USO DI DROGHE

Il cervello dei giovani è più sensibile alle ricompense e più esposto ai rischi della suggestione del piacere immediato. Se il piacere immediato può venire ricercato attraverso l'uso di droghe, il cervello dell'adolescente, ancora in piena maturazione, non potrà avere uno sviluppo fisiologico normale, ma i suoi delicati sistemi neuropsicologici verranno alterati e compromessi, talvolta anche in modo permanente. Le evidenze epidemiologiche e della pratica clinica hanno dimostrato che non tutti gli individui, entrati in contatto con sostanze stupefacenti, hanno un uguale rischio di sviluppare uno stato di dipendenza. Alcuni individui, infatti, risultano più vulnerabili rispetto ad altri allo sviluppo di questa malattia. La vulnerabilità rappresenta una condizione per cui un determinato evento esterno determina risultati patologici, ma non costituisce, di per sé, una garanzia di sviluppo della patologia. Le caratteristiche individuali, ma anche quelle dell'ambiente familiare e sociale, concorrono a creare le condizioni di aumentato/ridotto rischio e costituiscono la "vulnerabilità" dell'individuo (Serpelloni e Gerra, 2002). Ciò comporta un diverso grado di vulnerabilità tra ragazzi.

I fattori possono essere di tipo individuale, quali il genotipo (cioè il corredo genetico dell'individuo) e il conseguente sviluppo di diversificati sistemi della gratificazione e del controllo degli impulsi. Altri fattori importanti sono quelli familiari e socio-ambientali. La mancanza di adeguate cure, supporto e controllo parentale, violenze, abusi e condizioni di privazione affettiva, eventi e condizioni di vita stressanti (Fig. 19) possono portare ad un rischio aumentato sia di ricercare e sperimentare sostanze, sia una volta provate, di intraprendere percorsi evolutivi verso la dipendenza.

Figura 18 - Studio di RM Funzionale sulle attivazioni cerebrali durante ricompensa monetaria. A, B, C, D mostrano che il nucleo accumbens e la corteccia orbitale frontale rispondono in maniera proporzionale alla ricompensa. E, F dimostrano che negli adolescenti il nucleo accumbens risponde in maniera estremamente più elevata delle aree corticali. Ciò spiegherebbe la maggior impulsività nei giovani.

Fonte: Canali S., 2012



Va tuttavia ricordato che le condizioni di vulnerabilità non rappresentano una traiettoria né un destino obbligato ed immodificabile verso la tossicodipendenza. Queste persone possono essere messe in condizione di protezione ed evitare l'uso di droghe e lo sviluppo delle dipendenza mediante una buona e sinergica azione educativa da parte della famiglia, della scuola e della comunità. La vulnerabilità quindi non è "predestinazione" ma uno stato prevenibile e modificabile di maggior rischio di ricorrere all'uso di sostanze e di sviluppare tossicodipendenza. Non va dimenticato, infine, che condizioni di vulnerabilità all'uso di sostanze possono comparire anche negli adulti e negli anziani in relazione ad eventi di vita stressanti, negativi o problematici, in grado cioè di attivare condizioni psichiche che possono portare la persona ad avere un maggior rischio di uso di droghe o di abuso alcolico.



Figura 19 - Tipologia dei fattori condizionanti l'uso di droghe.

**1. Fattori individuali**  
(condizioni genetiche con deficit del sistema dopaminergico e controllo comportamentale)



**2. Fattori ambientali**  
(famiglia, gruppo dei pari, scuola, disponibilità di droga, ecc)



**3. Fattori che derivano dalle caratteristiche delle sostanze**



## VULNERABILITÀ E RESILIENZA

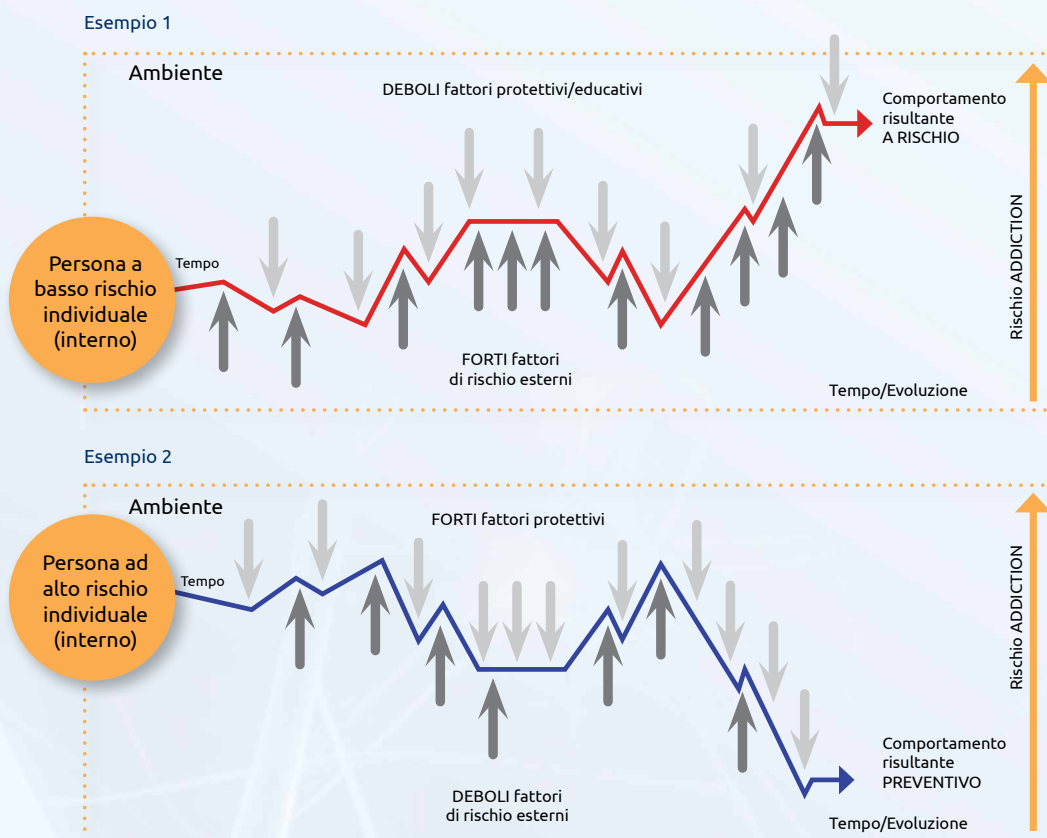
Lo "stato di vulnerabilità" rappresenta una combinazione di fattori di rischio e di fattori di protezione in grado di dare luogo a situazioni in cui l'individuo, sottoposto a rischi, può sviluppare uno stato di tossicodipendenza. In termini preventivi, è da sottolineare l'importante ruolo ricoperto da famiglia, scuola, comunità medica e anche dai media, che possono creare condizioni favorevoli per ridurre il rischio di uso di sostanze e il possibile sviluppo di dipendenza. Le buone cure parentali ed il supporto educativo costante possono influenzare lo stato di vulnerabilità individuale, fungendo da fattori protettivi. Fattori di rischio per l'uso di sostanze si sono invece dimostrati i maltrattamenti, gli abusi, le violenze e l'abbandono in giovane età con evidenze scientifiche che dimostrano anche alterazioni delle strutture cerebrali in relazione alla presenza di tali condizioni nel tempo. Anche il deficit di attenzione e i disordini di iperattività si sono dimostrati correlati ad un maggior rischio di sviluppo di dipendenza per cocaina, stimolanti, cannabis, alcol e tabacco. Va evidenziata anche l'importanza che i fattori socio-ambientali possono avere sul condizionamento dei comportamenti a rischio. Evidenze scientifiche infatti hanno dimostrato che la "disapprovazione sociale" nei confronti dell'uso di droghe può influenzare l'uso di cannabis negli individui e più forte è questo fattore, meno gli adolescenti usano tale droga. La presenza di norme sociali e di una cultura che siano contro e non accondiscendenti l'uso di droghe, quindi, sono uno dei fattori che possono influenzare anche la qualità di vita dei giovani e il loro sviluppo e che quindi deve essere supportato anche con un atteggiamento generale di scoraggiamento dell'uso di droghe da parte della società.

A seconda della presenza maggiore di fattori di rischio o protettivi, vi possono essere percorsi diversi per i giovani. Più fattori di rischio ci sono (scarsi fattori educativi, stress, maltrattamenti, alta disponibilità di sostanze, familiarità, ecc.) in assenza di fattori protettivi (soprattutto di tipo educativo ed ambientale), e maggiore è la probabilità che le persone sviluppino uno stato di vulnerabilità alla dipendenza.



Figura 20 - Esempi di possibili evoluzioni comportamentali in base al bilanciamento delle azioni dei fattori di rischio e dei fattori protettivi. Il rischio individuale di base può variare in relazione alla presenza di condizioni in grado di creare uno stato di vulnerabilità del soggetto indipendentemente dall'ambiente. L'esempio 1 riporta la possibile evoluzione di una persona con basso rischio individuale che nel tempo viene condizionata nei comportamenti da deboli fattori protettivi e forti fattori di rischio, con la risultante di un comportamento a rischio d'uso di sostanze e, quindi, di dipendenza. In questo caso, si tratta di una vulnerabilità sostenuta soprattutto da fattori ambientali. L'esempio 2 mostra la possibile evoluzione di una persona con stato di vulnerabilità individuale elevato (e quindi potenzialmente più a rischio) già all'inizio del suo percorso evolutivo, che però, nel tempo, incontra forti fattori protettivi di fronte di deboli fattori di rischio, esprimendo quindi un comportamento risultante di tipo preventivo, a basso rischio di dipendenza.

Fonte: Serpelloni et al.; 2009



## LE DROGHE SONO IN GRADO DI MODIFICARE LA STRUTTURA DELLE CELLULE NERVOSE



Figura 21 - Una cellula del cervello di un soggetto con dipendenza da metamfetamine differisce fisicamente nella struttura da una cellula cerebrale di un soggetto sano. Come si vede dalle immagini, i neuroni dei soggetti dipendenti da metamfetamina hanno dendriti più lunghi e più spessi di quelli dei cervelli sani.

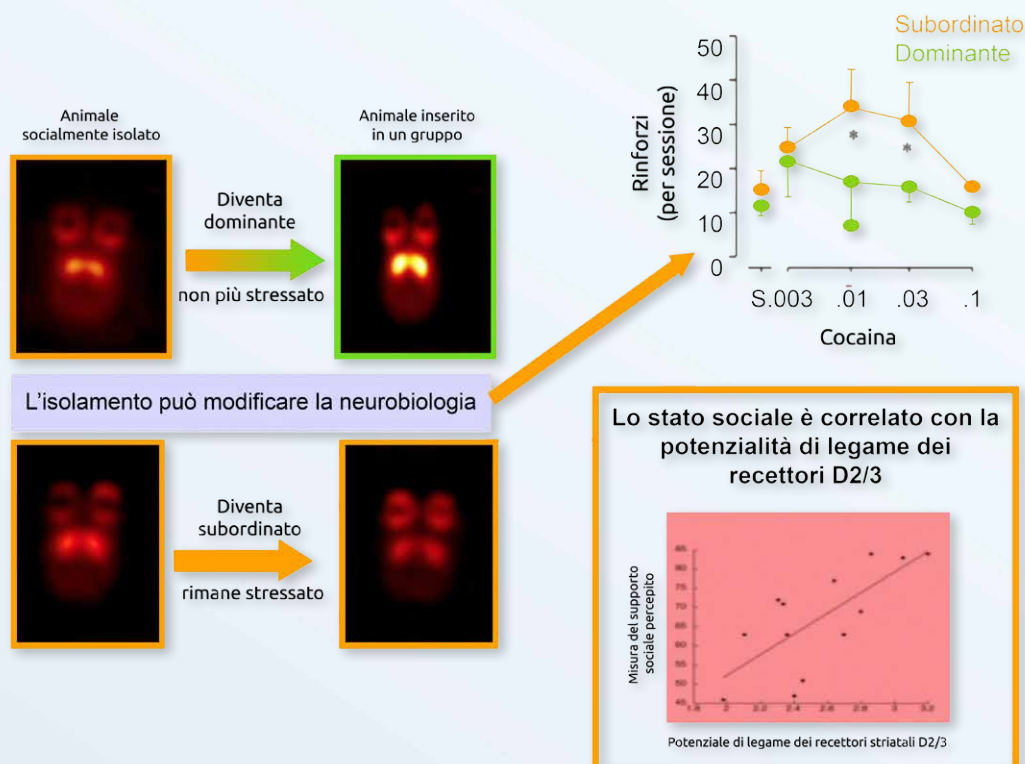
Fonte: <http://learn.genetics.utah.edu/content/addiction/>



## INFLUENZA DELL'ISOLAMENTO SOCIALE E USO DI DROGHE

Un interessante studio condotto da Morgan D. (2002) ha riguardato animali (ma esistono studi simili anche sull'uomo), cresciuti in isolamento ai quali, raggiunta l'età adulta, sono stati misurati, attraverso la PET, i recettori della dopamina (successivamente sono stati collocati in un contesto di gruppo, così da consentire lo sviluppo di socialità), ciò che è stato riscontrato è che gli animali che erano diventati socialmente attivi (dominanti) presentavano un aumento dei recettori della dopamina, mentre quelli che erano socialmente isolati (subordinati) avevano mantenuto livelli molto bassi, in alcuni casi erano addirittura diminuiti. Agli animali, sia ai dominanti che ai subordinati, è poi stata misurata in laboratorio la loro propensione ad assumere cocaina. Dall'analisi è emerso che gli animali con alti livelli di recettori della dopamina non assumevano cocaina mentre quelli con livelli molto bassi l'assumevano prontamente. Ciò rinforza il concetto, già dimostrato in altri studi sull'uomo, che bassi livelli di recettori della dopamina (da isolamento sociale) espongono l'individuo ad una probabilità maggiore di assunzione molto più rapida di cocaina rispetto alle persone che presentano alti livelli di recettori (buon inserimento sociale).

Figura 22 - Effetti di un agente sociale stressante sui recettori cerebrali DA D2 e propensione alla somministrazione di droghe.







2.

## Le alterazioni cerebrali droga - correlate

---



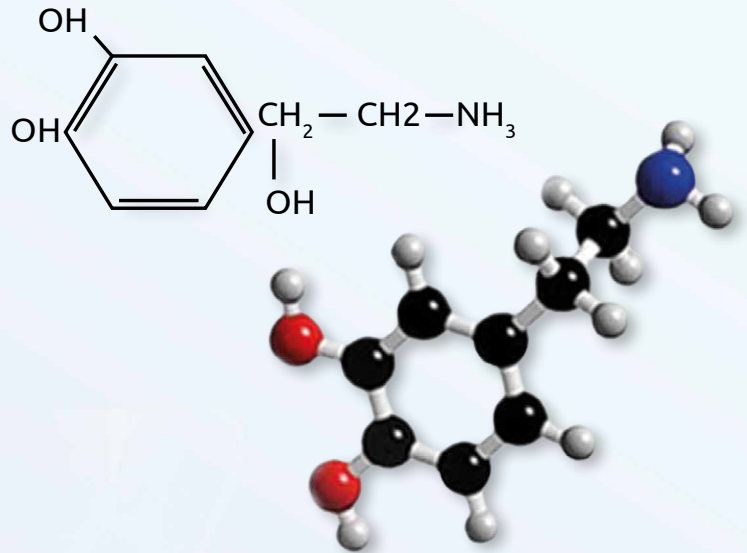
## 2.1 DROGHE: MECCANISMI D'AZIONE

### IL PIACERE ED IL SISTEMA DELLA GRATIFICAZIONE

Il piacere è uno dei fattori chiave che ha permesso l'evoluzione e la sopravvivenza dell'uomo. Il nostro cervello è programmato per indurci a ricercare e ripetere le attività per noi piacevoli, come ad esempio mangiare, stare insieme agli amici, avere rapporti sessuali, ecc.



Figura 23 - Molecola di dopamina.



Se proviamo piacere è perché nel cervello vi è un importante sistema formato da un gruppo di cellule nervose, presenti nell'area tegmentale ventrale (VTA), sopra al tronco encefalico, che mandano messaggi di piacere ai neuroni di un nucleo che produce dopamina, l'ormone del piacere (nucleo accumbens) e a quelli di alcune aree delle regioni frontali. Queste strutture insieme costituiscono il sistema della gratificazione e del piacere. La trasmissione dei messaggi di piacere avviene attraverso la produzione del neurotrasmettitore chiamato dopamina.

Tutte le droghe agiscono attraverso questo importante sistema cerebrale, determinando il rilascio di grandi quantità di dopamina e, di conseguenza, una sensazione temporanea di intenso piacere (Fig. 24 e 25).

Figura 24 - Nelle immagini 1 e 2 la PET evidenzia come il nucleo accumbens viene attivato, producendo piacere, da immagini che anticipano ricompense monetarie, alimentari, sessuali.

Fonte: Canali S., 2012

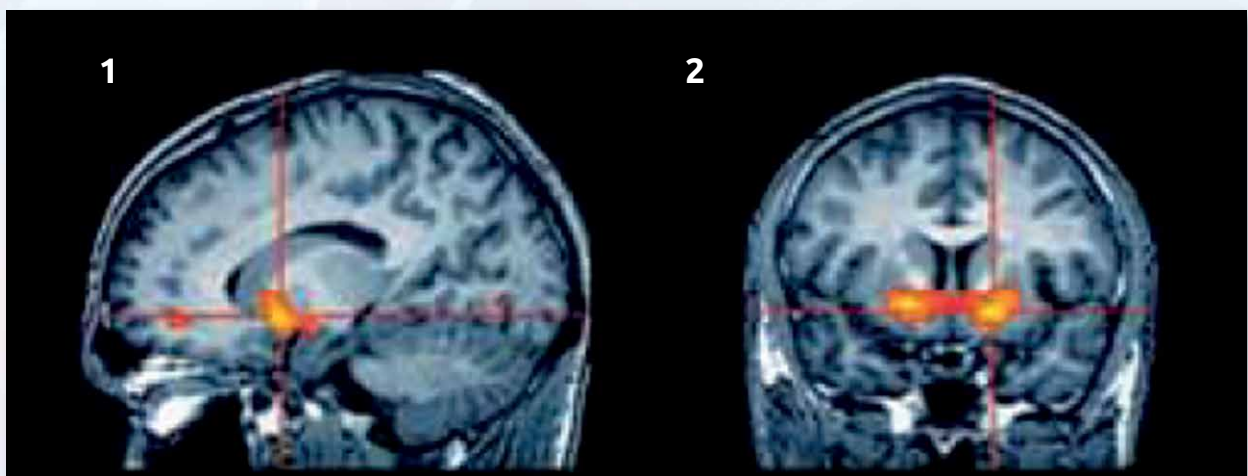
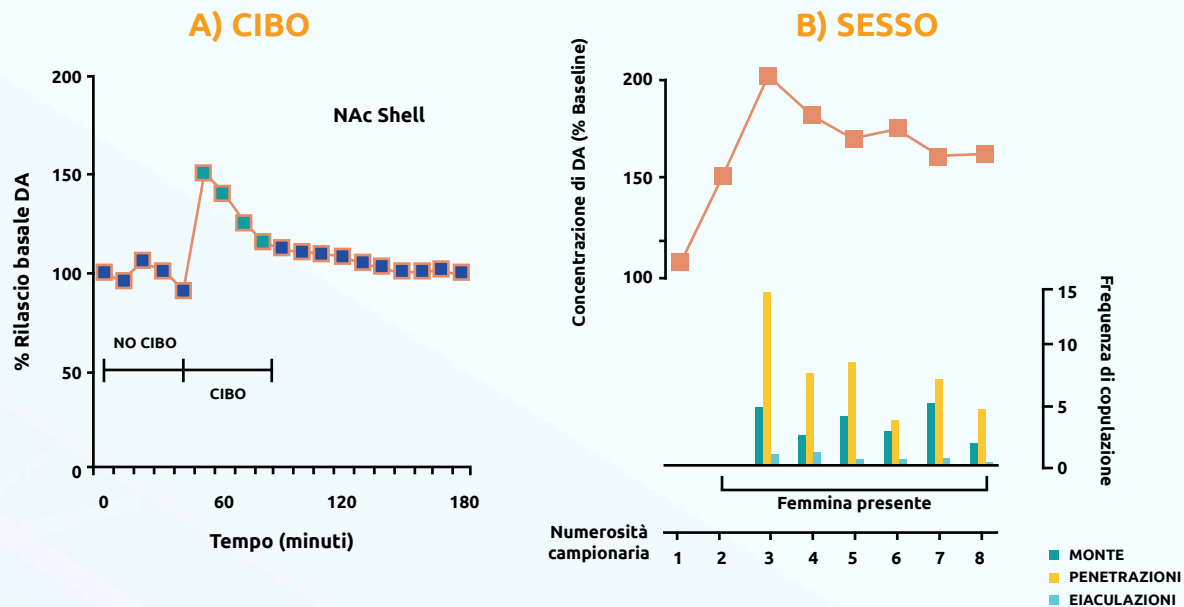


Figura 25 - A) Nelle cavie, il livello di dopamina rimane costante in assenza di cibo. Quando il cibo viene assunto, i livelli di rilascio basale di dopamina aumentano di oltre il 50% nel nucleo accumbens. Poco dopo l'assunzione di cibo, i livelli di dopamina si riducono progressivamente fino a livelli basali. B) I livelli di dopamina nelle cavie in presenza delle femmine raddoppiano all'aumentare delle frequenze di accoppiamento. I livelli di dopamina tendono quindi a ridursi al calare delle frequenze di copulazione pur mantenendo livelli alti rispetto alla baseline.

Fonte: Di Chiara et al, 1998 - Fiorino & Philips, 1997



## IL FALSO PIACERE DELLE DROGHE

Le droghe hanno diversi meccanismi d'azione ma tutte hanno la capacità di aumentare la quantità di dopamina nel sistema della gratificazione. La cocaina, ad esempio, impedendo il riassorbimento della dopamina nel neurone che l'ha liberata, fa sì che essa rimanga nella fessura sinaptica (Fig. 26) per un periodo di tempo prolungato, stimolando i neuroni del circuito della gratificazione in misura anomala e molto maggiore rispetto a quanto non facciano gli stimoli piacevoli naturali. Il cervello recepisce questa informazione come una scossa di intenso piacere, molto superiore rispetto ai piaceri naturali, e che tenderà, quindi, a voler ripetere.

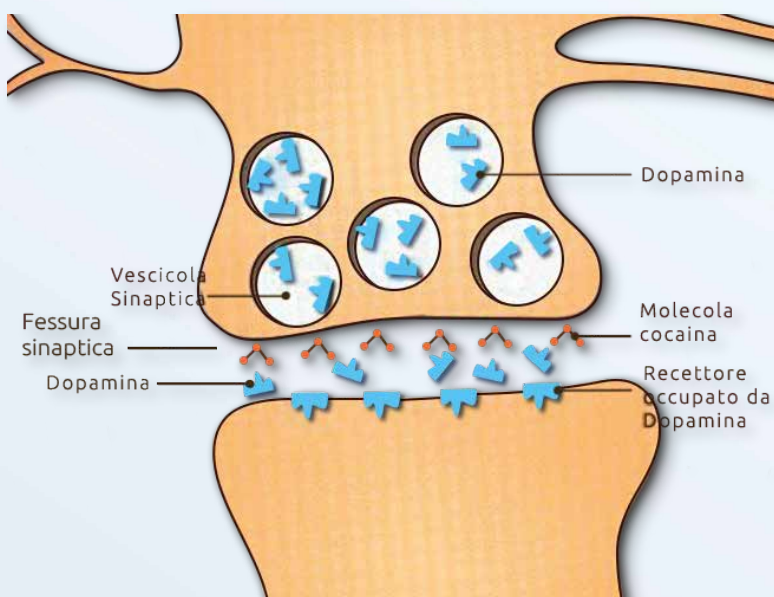


Figura 26 - Le droghe usano diversi meccanismi d'azione. La cocaina ad esempio causa una lunga permanenza della dopamina nella fessura sinaptica, impedendone il riassorbimento nei neuroni.

Fonte: [www.sims.it](http://www.sims.it)



Figura 27 - Tutte le droghe hanno la capacità di aumentare l'attività della dopamina nel sistema della gratificazione, in misura molto maggiore e prolungata rispetto agli stimoli piacevoli naturali. Nei grafici è stato misurato l'aumento di Dopamina nel Nucleo Accumbens in risposta all'assunzione di quattro tipi di droghe diverse. Come si nota, l'aumento di dopamina è molto maggiore rispetto a quello della figura precedente.

Fonte: Di Chiara e Imperato, 1988

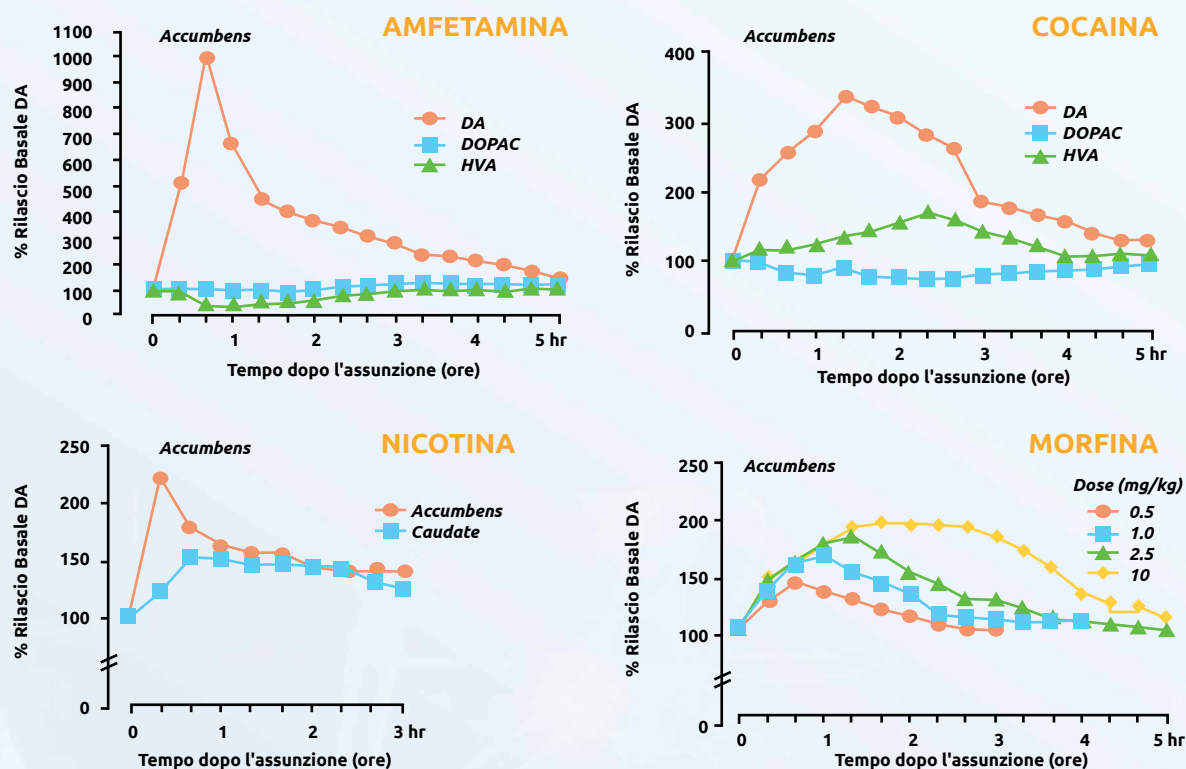
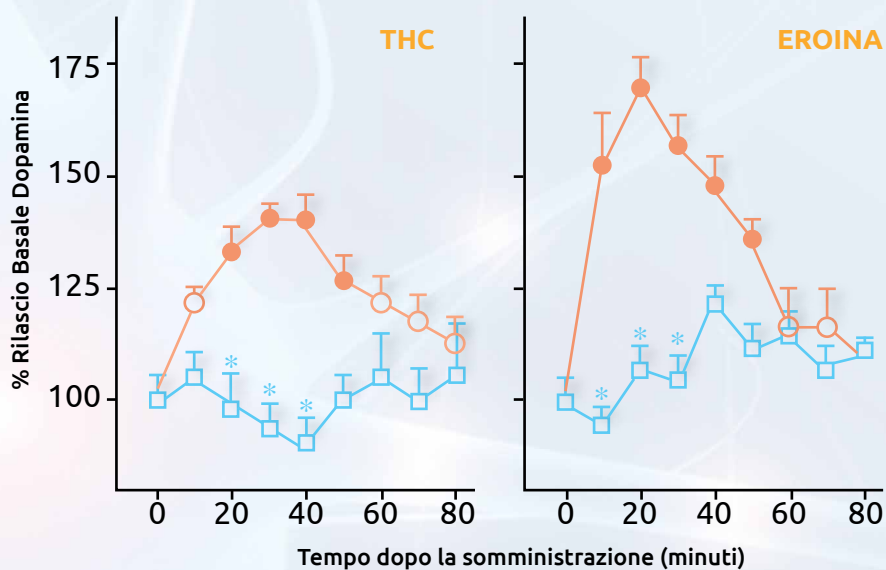


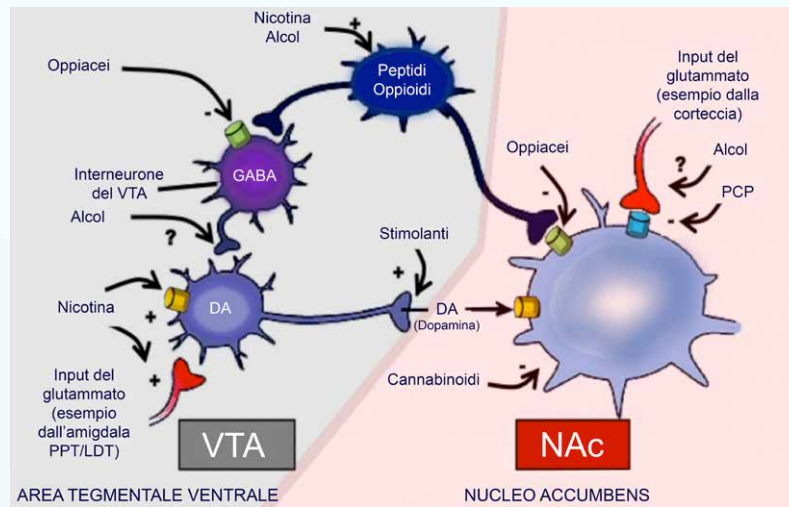
Figura 28 - L'aumento di dopamina nel Nucleo Accumbens in risposta alla somministrazione di THC (cannabis) e di eroina.

Fonte: Tanda, Pontieri, Di Chiara, 1997





LE DROGHE AGISCONO SULLA GRATIFICAZIONE E SUI CIRCUITI AUSILIARI ATTRAVERSO MECCANISMI DIVERSI MA TUTTE PRODUCONO EFFETTI DOPAMINERGICI SIMILI NELLE AREE CEREBRALI DELLA GRATIFICAZIONE (Area Ventrale Tegmentale e Nucleo Accumbens)



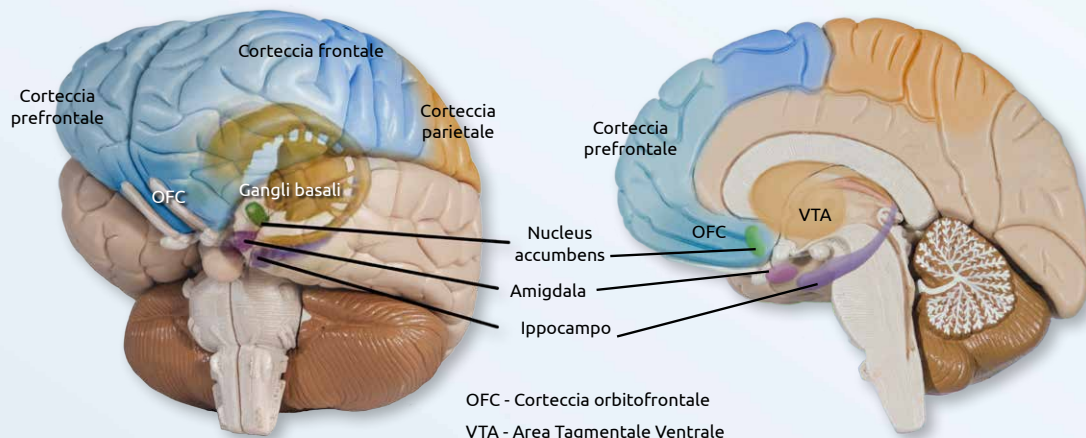
Le sostanze attivano i sistemi dopaminergici attraverso meccanismi molto diversi, come viene illustrato nella figura sopra riportata. A destra, è visibile il nucleo accumbens; le frecce indicano il rilascio della dopamina che stimola il nucleo accumbens. La cocaina e gli altri stimolanti, come le anfetamine, interagiscono direttamente con il rilascio della dopamina, incrementandola attraverso vari meccanismi. Altre sostanze come gli oppiacei o l'alcol lo fanno indirettamente riducendo il rilascio delle sostanze che hanno un effetto inibitore sulla dopamina e determinando quindi indirettamente un suo incremento. Pertanto, indipendentemente dal meccanismo, l'azione comune è la stessa: l'aumento della dopamina che stimola il nucleus accumbens.

## LE PRINCIPALI AREE CEREBRALI COINVOLTE NELLA DIPENDENZA

Le strutture cerebrali implicate nella dipendenza sono l'area tegmentale ventrale (VTA) e il nucleus accumbens (NAc), componenti chiave del sistema della gratificazione; l'amigdala e l'ippocampo, che, insieme a VTA e NAc, sono i principali componenti del sistema limbico che controlla impulsi, emozioni e memoria. La corteccia prefrontale, deputata alla cognizione e alla pianificazione, la corteccia orbitofrontale e il giro del cingolo anteriore, che sono regioni connesse dal punto di vista neuroanatomico con le strutture limbiche, sono le aree frontali maggiormente coinvolte nella tossicodipendenza (Fig. 29).

Figura 29 - Principali regioni cerebrali coinvolte nella tossicodipendenza.

Fonte: Winslow, 2007



## COME SI DIFENDE IL CERVELLO DALL' ECCESSIVA QUANTITÀ DI DOPAMINA?

Nello stesso modo in cui si abbassa il volume della radio troppo alto, così il cervello abbassa l'effetto derivante dall'eccessiva quantità di dopamina producendone meno o riducendo il numero di recettori che possono riceverne il segnale. Come risultato, il livello di dopamina normalmente utilizzabile dal cervello di chi consuma droghe, può diventare eccezionalmente basso in assenza di droghe. Di conseguenza, la capacità di provare piacere in condizioni normali viene fortemente ridotta. Solo la droga, in quantità sempre maggiore, sarà in grado di far rilasciare nelle sinapsi del cervello quantità di dopamina tali da fargli provare una sensazione di benessere. La droga diventa così, poco per volta, l'unica fonte di piacere.

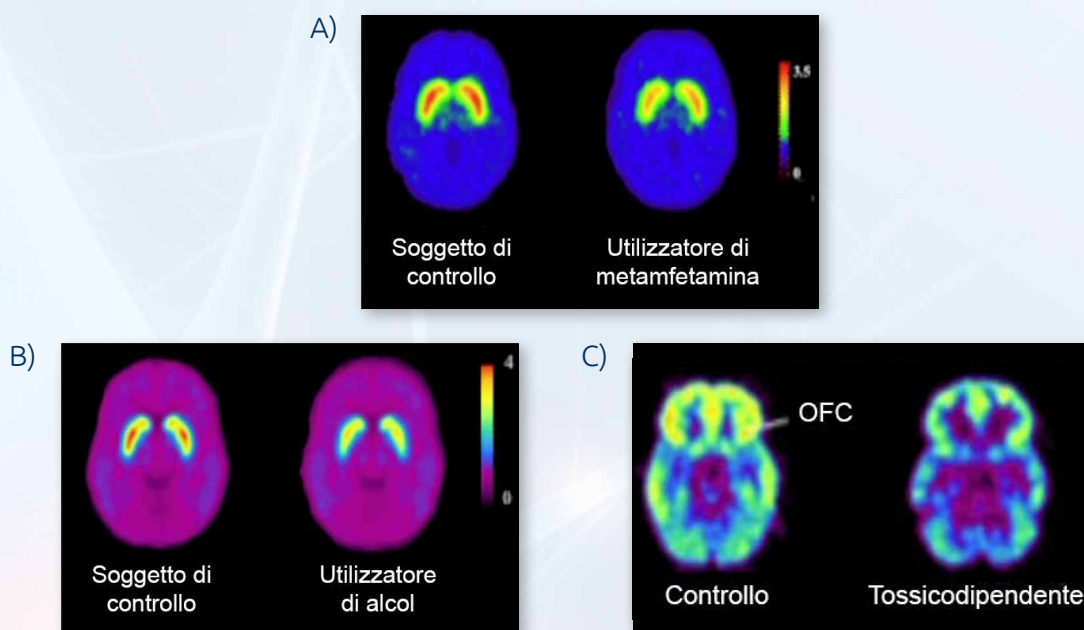


## UNA RIDUZIONE DEI LIVELLI DI RECETTORI CEREBRALI PER LA DOPAMINA E' ASSOCIATA AD UN NON CORRETTO FUNZIONAMENTO DELLA CORTECCIA CEREBRALE FRONTALE

I notevoli e repentini cambiamenti nei livelli di dopamina dovuti all'uso di droghe determinano delle modificazioni (neuroadattamenti) nel cervello che producono poi, in ultima analisi, dei cambiamenti plastici di lunga durata osservabili nelle persone affette da dipendenza da sostanze stupefacenti.

Figura 30 - Immagini del cervello con tecnica PET. Mostrano il grado di funzionamento cerebrale a livello dei nuclei profondi (A e B) e della corteccia cerebrale (C).

Fonte: Volkow et al., 2002

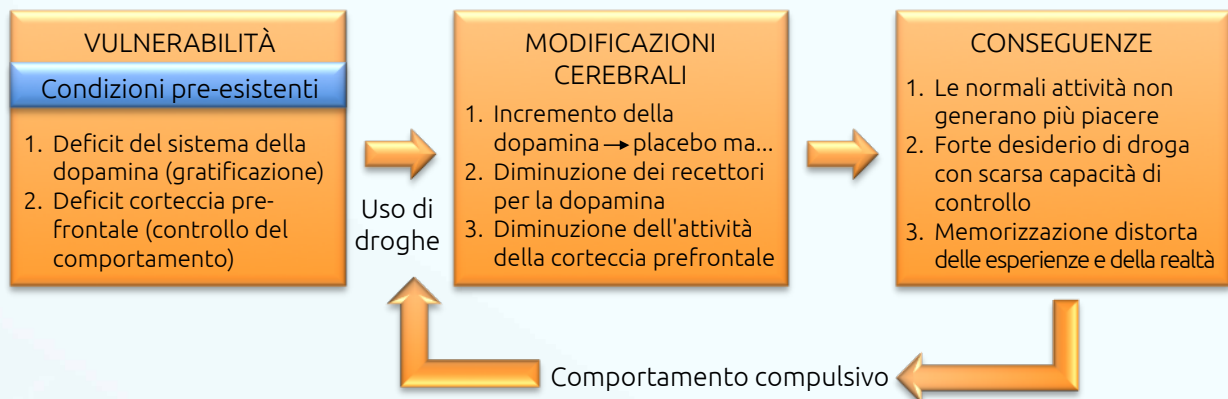


Attraverso le tecniche di imaging si è cercato di capire se vi sia una riduzione dei recettori della dopamina nel cervello e come questa influenzi le diverse funzioni cerebrali. Ciò che è stato dimostrato ancora una volta è che quando si ha una riduzione dei recettori DT della dopamina, come nel caso degli alcolisti, dei consumatori di metanfetamine, questa, a sua volta, è associata ad una diminuzione dell'attività della corteccia frontale (OFC), deputata al controllo volontario dei comportamenti.

Nella Figura 30 si può vedere come nel soggetto di controllo sano il metabolismo della corteccia frontale sia attivo, ben funzionante e come invece nel soggetto affetto da dipendenze questo risulti molto ridotto.

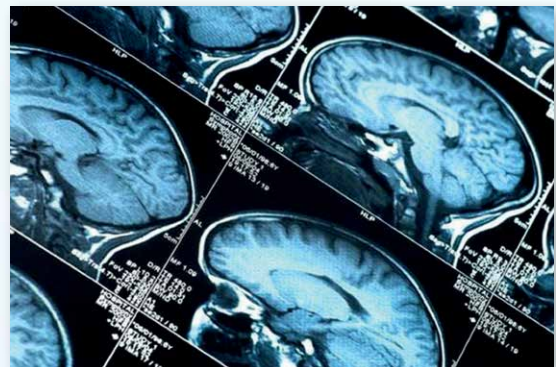
Ciò che emerge è che più basso è il livello dei recettori DT della dopamina, minore è l'attività della corteccia orbito frontale. La corteccia prefrontale è quindi di fondamentale importanza per regolare la capacità di controllo volontario e delle emozioni.

La diminuzione dei recettori DT della dopamina è associata ad una ridotta attività cerebrale nell'area della corteccia frontale deputata al controllo. Tali fattori costituiscono i meccanismi che stanno alla base del consumo compulsivo di sostanze.



## 2.2 LA TOSSICODIPENDENZA È UNA MALATTIA DEL CERVELLO

La tossicodipendenza è una vera e propria malattia che altera il funzionamento e la struttura del cervello. I cambiamenti cerebrali provocati dalle droghe possono essere duraturi e persistere anche dopo che se ne è cessato l'uso. Più precocemente si usano droghe e più facilmente si inducono alterazioni strutturali e funzionali che possono compromettere, anche in età adulta, l'intelligenza e le funzioni cognitive della persona. L'utilizzo continuo di droghe, nonostante la consapevolezza delle conseguenze negative associate a questa condotta, è conseguenza di un'evidente perdita di controllo sul proprio comportamento. Gli individui con storia di uso cronico di sostanze psicoattive presentano infatti problemi di memoria, di attenzione, scarsa capacità di prendere le decisioni migliori e di frenare, o inibire, i comportamenti inadatti. Questi deficit sono secondari a compromissioni causate al cervello dalle droghe stesse. I circuiti cerebrali responsabili del giudizio, dell'apprendimento e della memoria, iniziano a subire cambiamenti fisici di lunga durata.



### I SISTEMI NEUROCHIMICI COINVOLTI NELLA DIPENDENZA

Il cervello funziona attraverso l'utilizzo di una serie di sistemi interni ben integrati tra loro e molto complessi che ne regolano il normale funzionamento sotto vari aspetti. Questi sistemi sono particolarmente sensibili alla presenza di sostanze stupefacenti:

- **il sistema dopaminergico** che è coinvolto nel controllo di funzioni fondamentali per il comportamento emozionale, quali il raggiungimento di un obiettivo, le motivazioni, l'attenzione, l'apprendimento e la gratificazione, ma anche i movimenti volontari e la loro pianificazione;



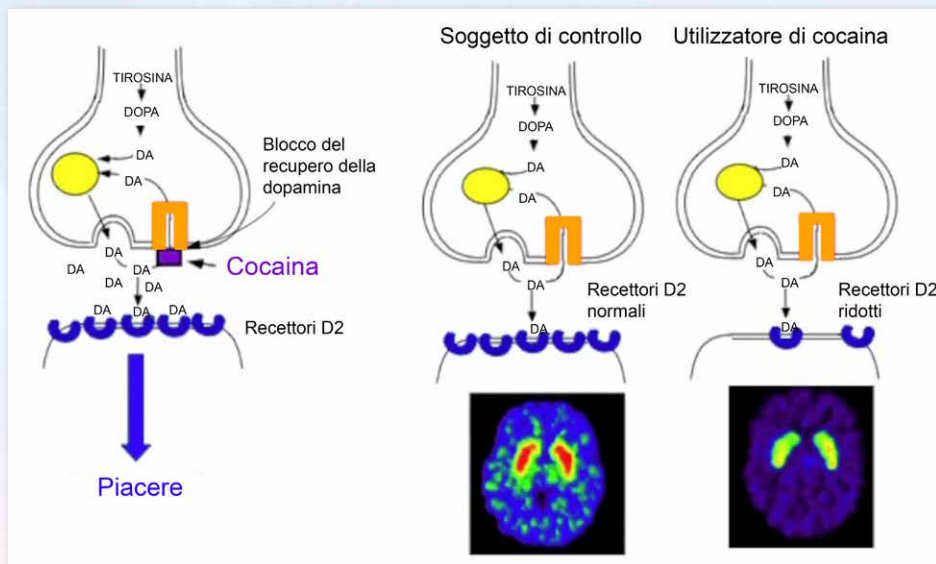
- **il sistema serotoninergico** che riveste un ruolo importante nella regolazione dell'umore, nel controllo dell'appetito, del sonno, dell'attivazione psicofisica e del dolore;
- **il sistema noradrenergico** che svolge un'importante funzione nella regolazione delle risposte comportamentali e del sistema nervoso autonomo verso stimoli ambientali potenzialmente pericolosi;
- **il sistema del GABA** responsabile della regolazione dell'eccitabilità neuronale in tutto il sistema nervoso;
- **il sistema delle endorfine** neurotrasmettitori dotati di proprietà analgesiche;
- **il sistema degli endocannabinoidi** coinvolto in un gran numero di processi fisiologici, tra i quali il controllo motorio, la memoria e l'apprendimento la percezione del dolore, la regolazione dell'equilibrio energetico, e in comportamenti come l'assunzione di cibo)

Le droghe sono in grado di modificare fortemente questi sistemi e la continua iperstimolazione può causare una profonda trasformazione sia della struttura, sia del loro fisiologico e regolare funzionamento.

### L'USO RIPETUTO DI SOSTANZE MODIFICA LA STRUTTURA E LE FUNZIONI DEL CERVELLO E INDEBOLISCE IL SISTEMA DOPAMINERGICO CEREBRALE CON ALTERAZIONI DEI NORMALI MECCANISMI DEL PIACERE CHE DIVENTANO MOLTO MENO SENSIBILI

Sono stati condotti numerosi studi per cercare di capire come l'uso ripetuto di droga colpisca il cervello umano e dove si verificano i cambiamenti molecolari e funzionali. Sappiamo che, nel caso della cocaina, per esempio, il meccanismo con cui è incrementata la disponibilità della dopamina sui ricettori è attraverso l'interruzione del normale meccanismo che la riassorbe dopo essere stata liberata, in seguito ad uno stimolo.

Figura 31 - L'uso ripetuto di cocaina o di altre droghe riduce i livelli dei recettori D2 per la dopamina.  
Fonte: Volkow ND, 2012



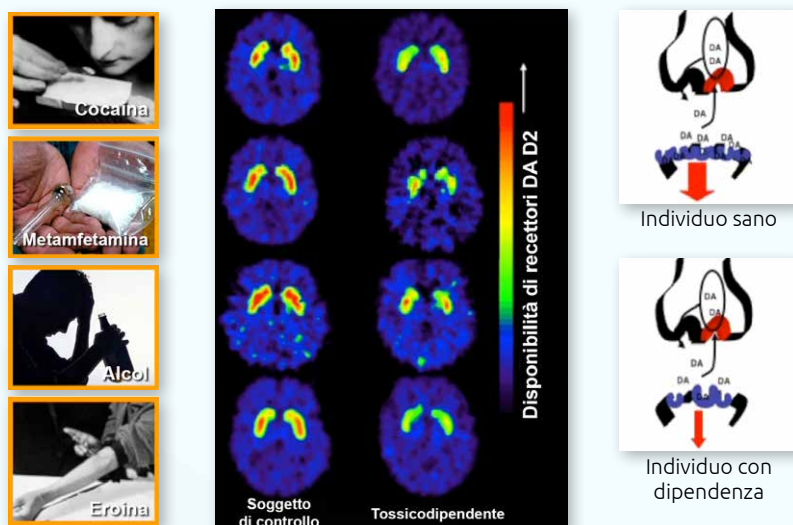
In questo modo la dopamina resta, in maniera anomala, più a lungo a contatto con i recettori stimolandoli più a lungo. Questo induce la sensazione di piacere. Quindi, quando la cocaina blocca questo processo di riassorbimento, la dopamina si accumula, stimola i recettori e produce un intenso effetto gratificante. Contemporaneamente il cervello si difende da questo "iperstimolo" con una riduzione dei recettori D2. Nella Figura 31 è visibile il cervello di un soggetto di controllo sano e si possono visualizzare i recettori DT della dopamina con tomografia ad emissione di positroni. La maggior parte di essi sono presenti nella parte centrale del cervello (aree rosse centrali). Nell'immagine di un consumatore di cocaina si può vedere chiaramente la riduzione significativa dei recettori dopaminergici DT (aree gialle/verdi a bassa intensità).



## DIMINUZIONE DEI RECETTORI DOPAMINERGICI DT ANCHE IN SOGGETTI AFFETTI DA DIPENDENZA DA ALCOL, EROINA E METAMFETAMINA

In questo studio realizzato dal National Institute on Drug Abuse (NIDA), con la collaborazione di più laboratori, condotto non solo su soggetti con dipendenza da cocaina, ma anche su soggetti con dipendenza da alcool, eroina, metamfetamina e nicotina, è visibile una riduzione significativa del livello di recettori dopaminergici DT nel cervello.

Figura 32 - Ridotti livelli di recettori per la dopamina (DA D2) negli individui tossicodipendenti.  
Fonte: Volkow ND, 2012



## LA SENSIBILIZZAZIONE DEI NEURONI E LA NEUROPLASTICITÀ

Recentemente è stato scoperto un fenomeno di estremo interesse clinico: la cosiddetta "sensibilizzazione". Si è osservato che iniziali e precoci somministrazioni anche di basse dosi di cocaina, amfetamina, eroina, marijuana e perfino di nicotina, sensibilizzano il soggetto a ricercare in tempi successivi gli stessi effetti psichici nelle successive somministrazioni. Ad esempio, una persona che è stata sensibilizzata in giovanissima età con cannabis ricercherà e sperimenterà maggiormente, in età più avanzata, anche altre droghe più potenti. Chi invece non ha avuto questa sensibilizzazione, avrà molte meno probabilità di usare droghe in adolescenza (Serpelloni et al., 2011). Questo contribuisce anche a spiegare perché si ricade così facilmente nella dipendenza se uno riprende anche per una sola volta a fumare, a bere o ad usare droga, dopo aver smesso per un certo tempo. È stato scoperto che la cocaina non sensibilizza solo verso se stessa ma anche nei confronti dell'eroina e viceversa. Sono stati fatti studi con la marijuana, la quale può a sua volta indurre sensibilizzazione verso la cocaina, l'eroina ed altre droghe (Schenk 2002, Ellgreen 2007).



Inoltre, il cervello presenta un fenomeno importante chiamato plasticità neuronale, ovvero l'adattamento delle sue strutture agli stimoli esterni, che avviene attraverso la produzione o l'eliminazione di sinapsi, la progressiva mielinizzazione delle fibre nervose, le variazioni nella concentrazione dei neurotrasmettitori e, infine, nella variazione del numero dei recettori per i differenti neurotrasmettitori. I processi di plasticità neuronale sono controllati, in parte, dagli stessi neurotrasmettitori. Poiché le diverse droghe, come la cocaina, l'amfetamina, la marijuana, l'eroina e l'alcol modificano l'azione di molti neurotrasmettitori, esse alterano le normali condizioni e quindi la plasticità cerebrale, arrivando ad influenzare lo sviluppo neurobiologico del cervello dell'adolescente modificandone la struttura e quindi le sue funzioni cognitive, emotive e comportamentali. Il consumo di sostanze, pertanto provoca cambiamenti morfologici e funzionali dei neuroni di molti circuiti cerebrali.

## 2.3 RIEPILOGO DELLE CONSEGUENZE DELL'USO DI DROGHE IN ADOLESCENZA



L'esposizione alle droghe durante l'adolescenza, periodo in cui lo sviluppo dei neuroni è ancora in corso, può alterare i processi di maturazione del cervello. La maturazione cerebrale comporta una modulazione continua delle strutture e delle reti neurali (neuroplasticità) con una rimodellazione anche dei sistemi neurobiologici della gratificazione e del controllo degli impulsi e un contemporaneo adattamento dei processi cognitivi e di apprendimento, che saranno fondamentali nel futuro per l'interpretazione della realtà, per poter affrontare i percorsi di vita e sviluppare la propria autonomia.

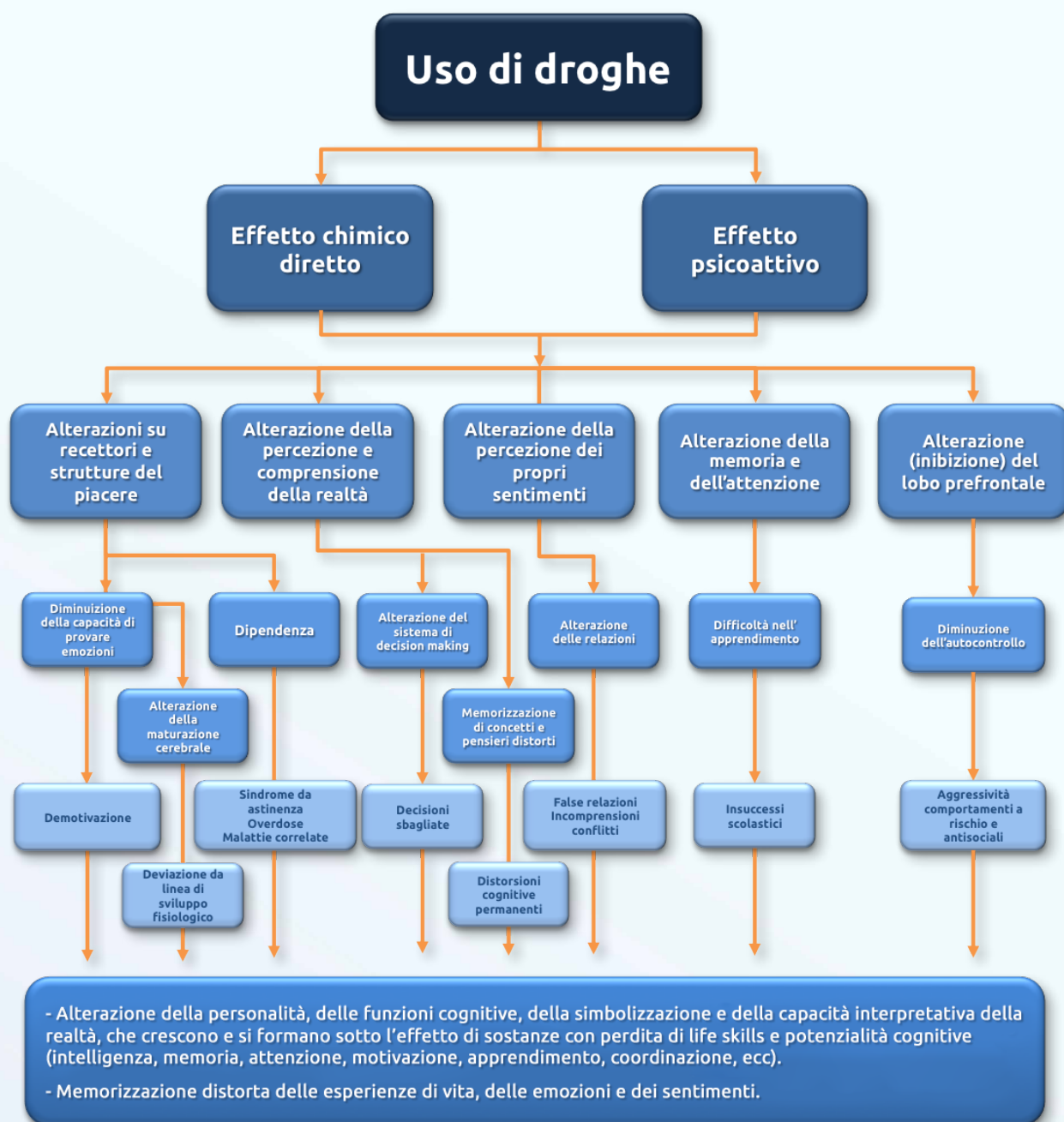
Mentre le cellule cerebrali si sviluppano e le relazioni tra esse si consolidano, l'adolescente matura la sua personalità e il funzionamento mentale. Com'è comprensibile, durante questo processo le cellule cerebrali sono particolarmente sensibili e la loro fisiologia e naturale crescita, possono venire facilmente alterate e deviate da eventi esterni particolarmente forti (traumi ed altri eventi negativi), e dall'influenza delle sostanze stupefacenti e psicotrope quali le droghe. Esse infatti, anche a basse dosi, interferiscono con lo sviluppo cerebrale.

Le alterazioni che queste sostanze sono in grado di provocare nel cervello degli adolescenti danneggiano importanti e delicati meccanismi neuropsichici all'interno di un sistema nervoso in piena maturazione, creando, oltre a documentabili danni fisici, anche il persistere di percezioni alterate del proprio essere e del mondo esterno, portando ad interpretare in modo distorto la realtà e le emozioni. Anche il funzionamento cognitivo dell'individuo, il suo grado di consapevolezza, la capacità di analizzare, riconoscere ed affrontare i problemi, la motivazione verso i normali obiettivi quotidiani e la capacità di affrontare i problemi della vita, i processi di apprendimento oltre che il quoziente intellettivo, subiranno delle alterazioni.

Attraverso le neuroimmagini è emerso che l'uso prolungato di droghe provoca un'alterazione del volume di sostanza grigia (che sembra corrispondere ad una compromissione del funzionamento neuropsicologico) e danneggia la sostanza bianca (rallentando quindi la comunicazione neuronale). Si può verificare quindi un invecchiamento precoce del cervello con sintomi simili alle demenze presenti nelle persone anziane (demenza d'Alzheimer), sindromi neurologiche, malattie cerebrovascolari ed un aumentato rischio di ischemie ed emorragie cerebrali.



Tabella 2 - Principali effetti neuro-psichici derivanti dall'uso di droghe.  
Fonte: Serpelloni G., 2012







3.

## Neuroimaging delle alterazioni droga-correlate

---

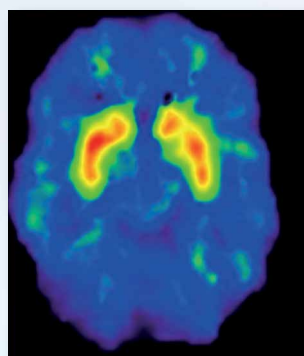


## 3.1 LE NUOVE TECNICHE PER DOCUMENTARE I DANNI DELLE DROGHE SUL CERVELLO

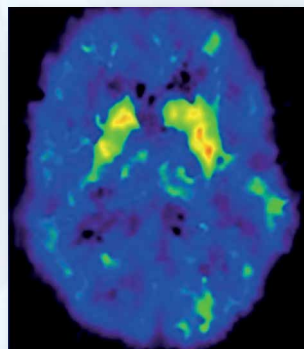
Gli studi di neuroimmagine hanno iniziato ad indagare le conseguenze sul cervello derivanti dall'uso di sostanze, studiando il volume, la forma, l'integrità del cervello (neuroimaging strutturale) ed il suo funzionamento (neuroimaging funzionale) nei consumatori di droga. Gli studi funzionali possono indagare gli effetti acuti dopo l'assunzione delle diverse sostanze e quelli cronici dopo un periodo di astinenza. Poiché alcune alterazioni possono persistere per parecchio tempo dopo l'assunzione della sostanza, gli effetti cronici possono diventare anche permanenti e compromettere definitivamente la corretta funzionalità cerebrale.

Figura 33 - Immagini ottenute mediante tecnica PET delle molecole che fungono da trasportatori della dopamina in soggetti dipendenti da metanfetamina. La prima figura in alto mostra il normale trasporto del neurotrasmettitore della dopamina a livello del talamo in un soggetto sano (aree in rosso). La figura in basso mostra invece il ridotto trasporto dopaminergico in consumatori di metanfetamina. La riduzione metabolica (mancanza di aree in rosso) corrisponde ad un'alterazione del trasporto recettoriale nel talamo con conseguente rallentamento delle abilità motorie (grafico in alto) e deficit di memoria (grafico in basso).

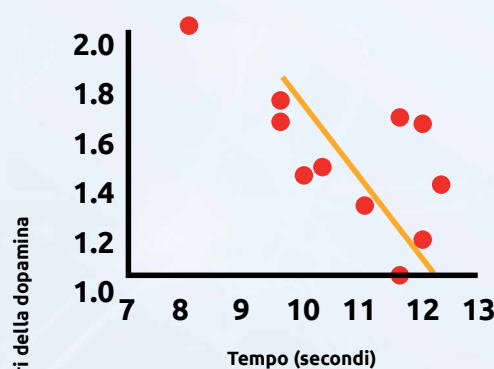
Fonte: Volkow ND et al.; 2001



Soggetto di controllo

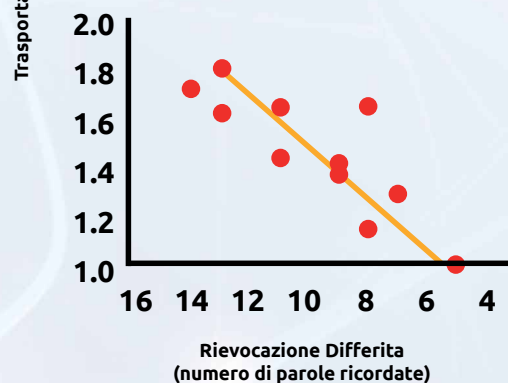


Dipendente da Metanfetamina



### COMPITO MOTORIO

La perdita di trasportatori per la dopamina nei soggetti dipendenti da metanfetamina può risultare in un rallentamento delle reazioni motorie.



### COMPITO DI MEMORIA

La perdita di trasportatori per la dopamina nei soggetti dipendenti da metanfetamina può risultare in una compromissione della memoria.



## EFFETTI CRONICI DELLE SOSTANZE STUPEFACENTI



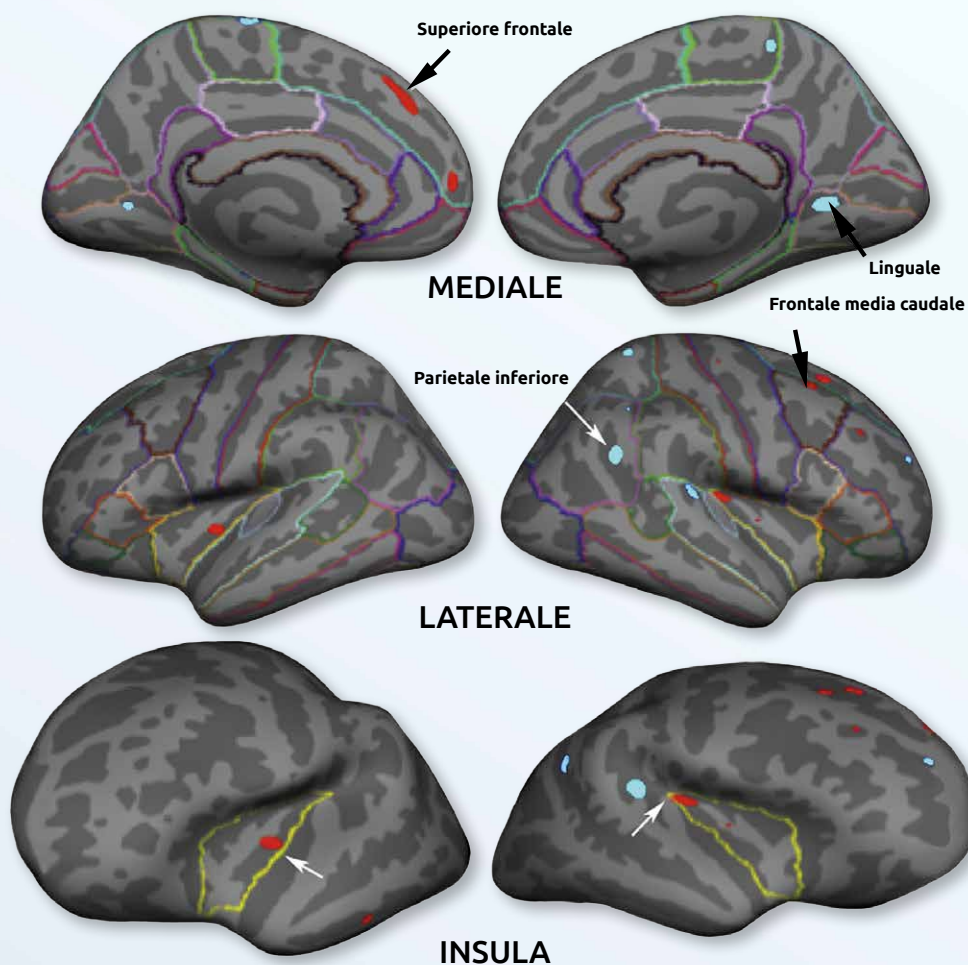
**Una sostanza stupefacente lascia sempre un'impronta neurocognitiva sul Sistema Nervoso e nella memoria dell'uomo.** È molto importante ricordare che l'effetto sul cervello non si esaurisce con la fuoriuscita (metabolizzazione) della droga dal corpo umano. Il cervello memorizza e ricorda tutti i suoi effetti e questo può influenzare il suo corretto funzionamento e le sue modalità di interpretazione della realtà, anche successivamente. Risulta quindi imprescindibile considerare gli effetti delle droghe sul cervello anche a distanza di giorni o mesi dall'assunzione. La reversibilità delle alterazioni cerebrali è possibile con la **completa cessazione del consumo** grazie alla capacità del cervello di modificare la propria struttura ed il proprio funzionamento grazie alla plasticità cerebrale, ma tutto ciò richiede lunghi tempi di

totale astinenza. Non si deve dimenticare che il tempo trascorso (a volte anni) sotto l'effetto di sostanze può creare comunque perdite di esperienze e relazioni importanti che modificano il cervello.

## EFFETTI DELL'USO DI CANNABIS

Figura 34 - Differenze nello spessore corticale tra consumatori di cannabis e non consumatori. Il colore rosso indica che lo spessore corticale è minore nei consumatori di cannabis rispetto ai controlli mentre l'azzurro mostra dove lo spessore corticale è maggiore. Le differenze di spessore corticale in queste aree sono la causa dei deficit nelle capacità di attenzione, di memorizzazione e di apprendimento riscontrate nei consumatori di cannabis.

Fonte: Lopez-Larson MP et al.; 2011





Un passo importante per lo studio dell'integrità cerebrale è l'analisi della connettività "anatomica" esistente tra le varie strutture cerebrali, possibile grazie alla presenza di assoni in grado di trasportare l'informazione tra diverse aree cerebrali. La diffusione dell'acqua all'interno del cervello gioca un ruolo fondamentale nei processi di trasporto degli enzimi, dei substrati metabolici e dei metaboliti. Pertanto, dalla misura della mobilità dell'acqua è possibile ricavare importanti informazioni per descrivere la struttura dei tessuti su scala microscopica. L'integrità microstrutturale della materia bianca cerebrale è studiabile mediante RM. Sono stati sottoposti a RM convenzionale e ad analisi di DTI (tensore di diffusione) un campione di 6 adolescenti (età media 17 anni) con consumo quotidiano di cannabis da circa 2 anni, e un gruppo di controllo di pari età che non utilizza cannabis per il confronto statistico. L'elaborazione delle immagini DTI ha mostrato nei ragazzi che consumano cannabis (Fig. 35) valori di AF (anisotropia frazionaria, ossia un indice di integrità microstrutturale) ridotti lungo il corpo calloso, la corteccia prefrontale dorso laterale particolarmente a sinistra, il giro parietale superiore e il cervelletto. Questo studio dimostra quindi la sostanziale rilevanza clinica del danno localizzato lungo le vie di connessione interemisferica (corpo calloso) e nelle aree frontali di controllo comportamentale e decisionale in chi consuma abitualmente cannabis (Serpelloni et al., 2011).



Figura 35 - Visualizzazione del piano trasversale dell'encefalo mediante sequenza RM volumetrica e sovrapposizione della mappa DTI con statistiche TBSS (Tract-Based Spatial Statistic) per la misura della diffusività anisotropica delle molecole d'acqua in un gruppo di adolescenti che utilizzano abitualmente cannabis. Le informazioni ottenute dalla mappa TBSS evidenziano un ridotto valore di anisotropia frazionaria (AF) in diverse e interconnesse aree cerebrali, come il corpo calloso, la corteccia cingolata anteriore e la corteccia prefrontale dorso laterale (in rosso). La riduzione di AF corrisponde ad un'estesa degenerazione delle fibre di sostanza bianca cerebrale con importanti modificazioni della connettività anatomica che coinvolge aree d'elezione per il controllo comportamentale e decisionale del ragazzo dipendente dalla cannabis.

Fonte: Serpelloni et al., 2011

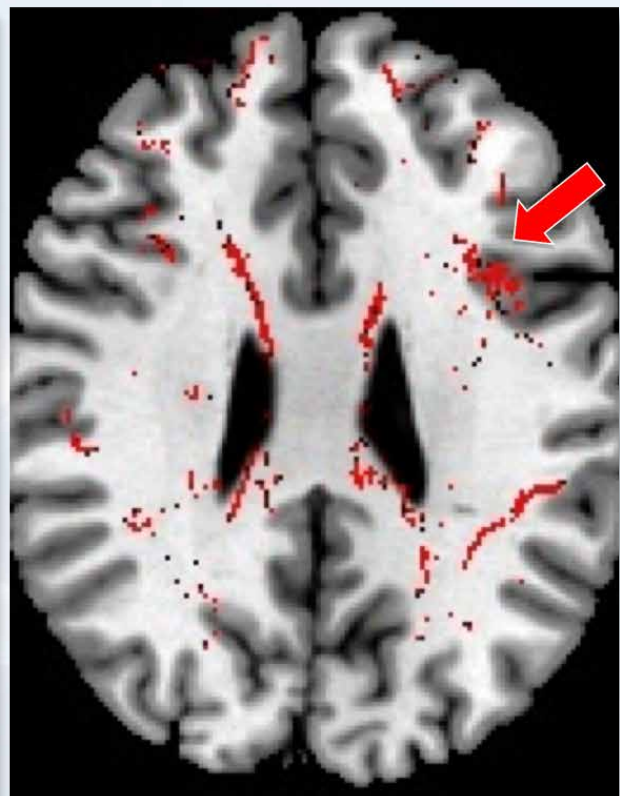
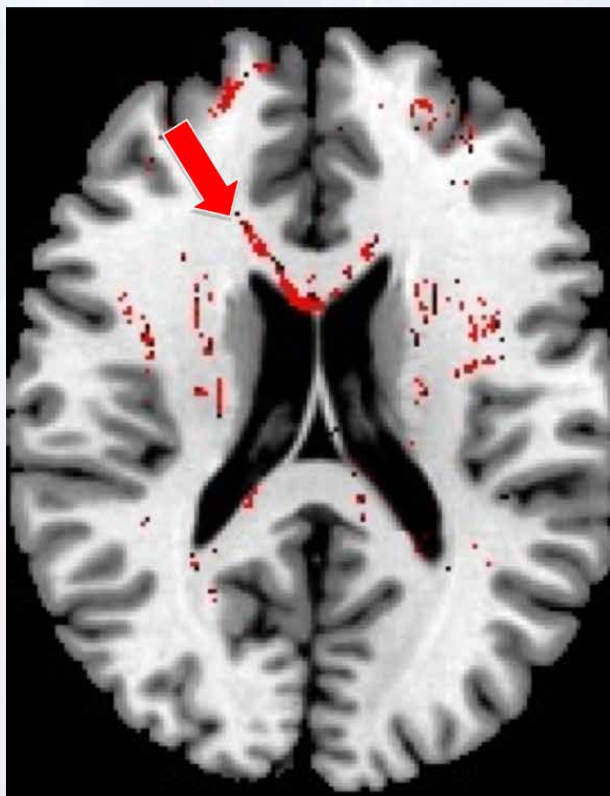




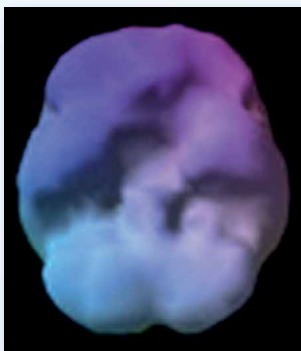
Figura 36 - Immagine DTI che mostra un'area cerebrale (talamo) in cui sono state riscontrate anomalie nei movimenti di diffusione delle molecole d'acqua attraverso i tessuti cerebrali in adolescenti con uso frequente di cannabis. Queste alterazioni suggeriscono un danno o un arresto nello sviluppo della guaina mielinica che circonda gli assoni dei neuroni nei consumatori.

Fonte: Ashtari M. et al., 2009

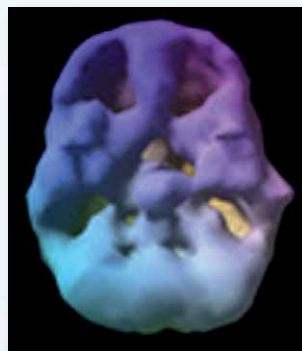


Figura 37 - Con la tecnica SPECT - Single Photon Emission Computed Tomography - in cui si utilizzano isotopi ad emissione di raggi gamma, è stato possibile visualizzare la distribuzione del tracciante radioattivo e studiare così il metabolismo cerebrale di due soggetti dipendenti da marijuana e di un soggetto sano che non ne fa uso (ricostruzioni SPECT in sezione assiale). Nei consumatori di cannabis si osserva una progressiva diminuzione del flusso sanguigno nella corteccia prefrontale e nella porzione posteriore dei lobi temporali bilateralmente.

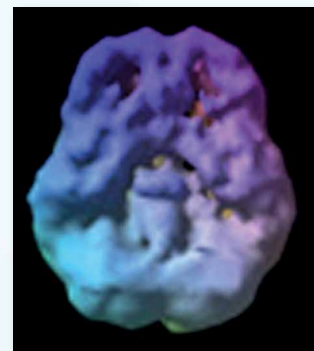
Fonte: Amen et al., 1998



Soggetto sano che non fa uso di Cannabis



Soggetto di 18 anni; 3 anni di consumo di Cannabis 4 volte alla settimana

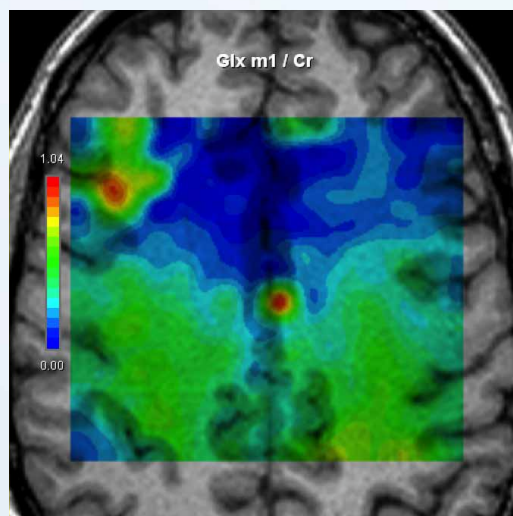


Soggetto di 28 anni; 10 anni di uso soprattutto nel fine settimana

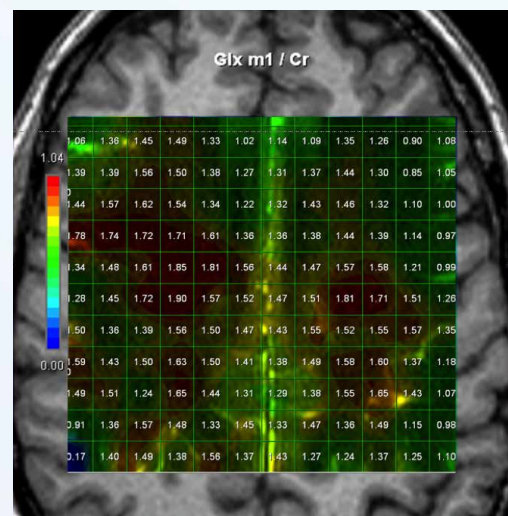


Figura 38 - Immagine di Risonanza Magnetica spettroscopica (1H-MRS). L'immagine a sinistra mostra una forte riduzione del glutammato/creatina (area in blu) a livello della Corteccia Cingolata Anteriore in un soggetto di 15 anni che fa uso di cannabis. L'immagine a destra mostra invece la normale concentrazione degli stessi metaboliti in un soggetto di pari età che non fa uso di cannabis (area in verde). Questo deficit di glutammato potrebbe essere preesistere all'uso di cannabis e il suo deficit viene incrementato con tale droga.

Fonte: Unità di Neuroscienze, Dipartimento delle Dipendenze ULSS 20 - Verona.



Utilizzatore di Cannabis e deficit di glutammato (in blu) - N=9

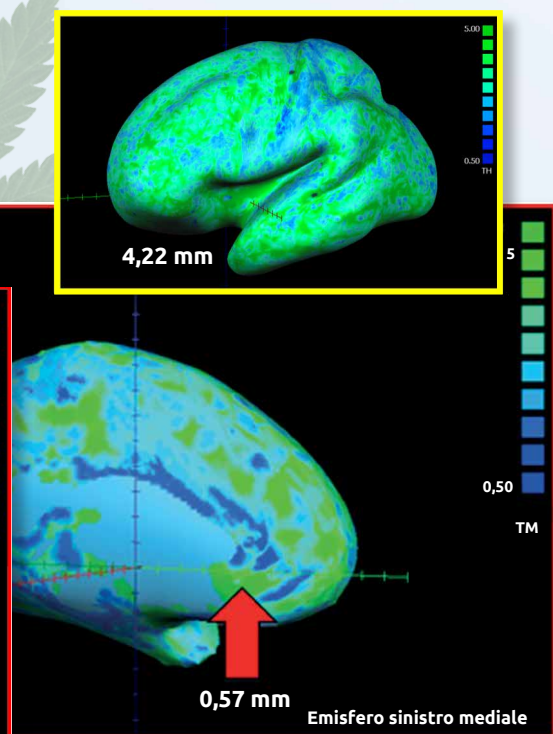
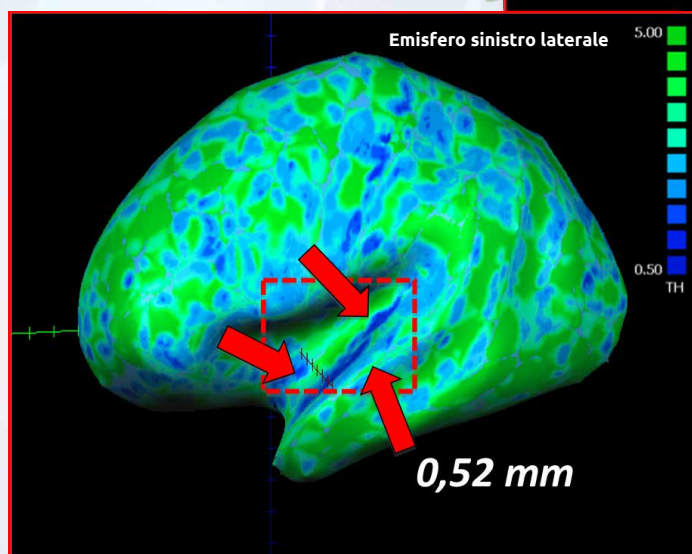


Soggetto sano di controllo e glutammato normale (in verde scuro)

Figura 39 - Rappresentazione del grado di spessore della corteccia cerebrale dell'emisfero sinistro in adolescenti che fanno uso di cannabis rispetto a coloro che non la usano. La scala colorimetrica a destra delle immagini indica, in millimetri, lo spessore nelle diverse aree. Le zone blu corrispondono alle aree cerebrali con più ridotto spessore (aree temporo-mesiali e corteccia cingolata anteriore, indicate dalla freccia). La perdita di tessuto corticale in queste aree è causa di deficit nelle capacità di attenzione, di memorizzazione e di apprendimento.

Fonte: Serpelloni et al., 2011.

- 6 ragazzi età media 17 anni
- Uso quotidiano di cannabis da circa 3 anni
- Riduzione dello spessore corticale nel lobo temporale
- Deficit di memoria e attenzione



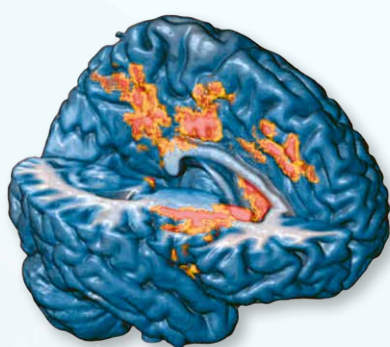


## EFFETTI DELL'USO DI COCAINA

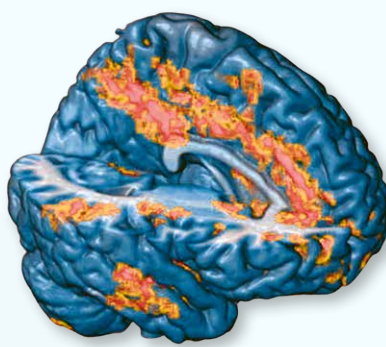
È stato riscontrato che il cervello di chi usa cocaina invecchia più velocemente del cervello di chi non ne fa uso. Lo indicano i risultati di una ricerca (Ersche KD et al. 2012) da cui è emerso che i consumatori cronici di cocaina perdono quasi il doppio di volume cerebrale l'anno rispetto ai coetanei sani (Fig. 40).

Figura 40 - Ricostruzione 3D della perdita di materia cerebrale nel normale invecchiamento (a sinistra) e nei consumatori di cocaina (a destra). Le aree in rosso sono quelle che indicano la perdita. Come si può vedere nei consumatori di cocaina la perdita di tessuto cerebrale è molto maggiore.

Fonte: Ersche KD et al.; 2012



**Normale invecchiamento**

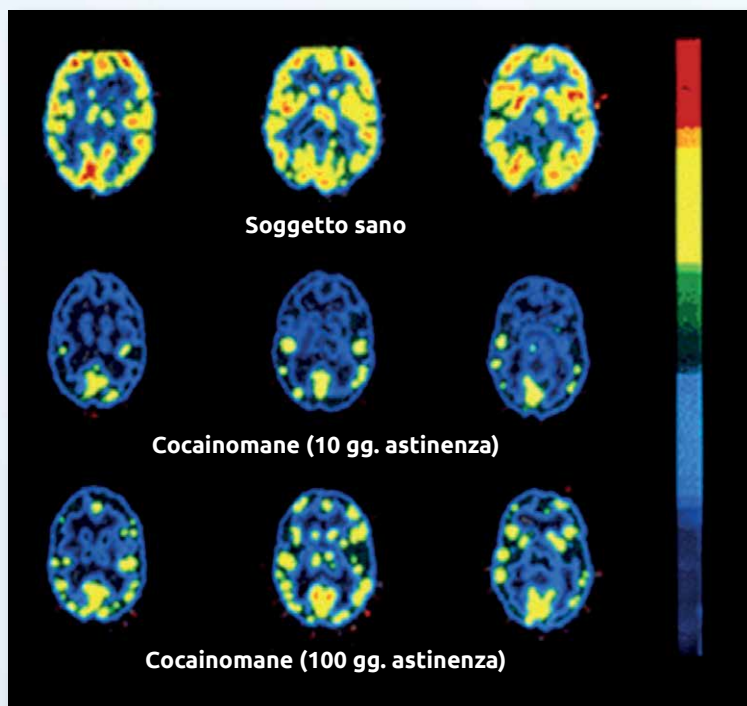


**Invecchiamento nei consumatori di cocaina**



Figura 41 - Nell'immagine (PET) in basso, nella prima riga dall'alto un esempio di il normale livello di funzionamento del cervello (il giallo/rosso equivale a un adeguato metabolismo cioè un normale flusso sanguigno cerebrale). Nella riga centrale, un cervello che assume cocaina ma 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 oltre 3 mesi il metabolismo cerebrale non è ancora tornato a valori normali di funzionamento e l'area che viene più compromessa è proprio la corteccia prefrontale, sede del controllo volontario dei comportamenti.

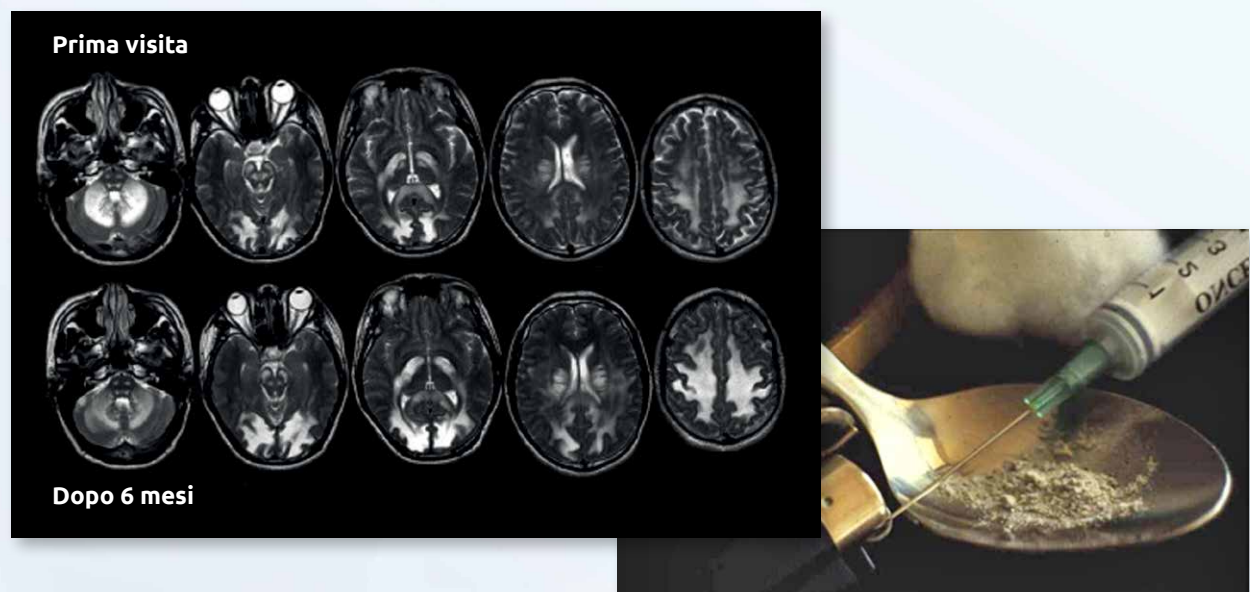
Fonte: Volkow ND, et al., 1992



## EFFETTI DELL'USO DI EROINA

Figura 42 - 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.

Fonte: Bartlett E. et al.; 2005



## EFFETTI DELL'USO DI ALCOL

Figura 43 - Immagine PET in cui si nota come il metabolismo cerebrale risulti fortemente ridotto nel cervello di un alcolista rispetto ad un soggetto di controllo (la colorazione più scura indica una minore attività cerebrale).

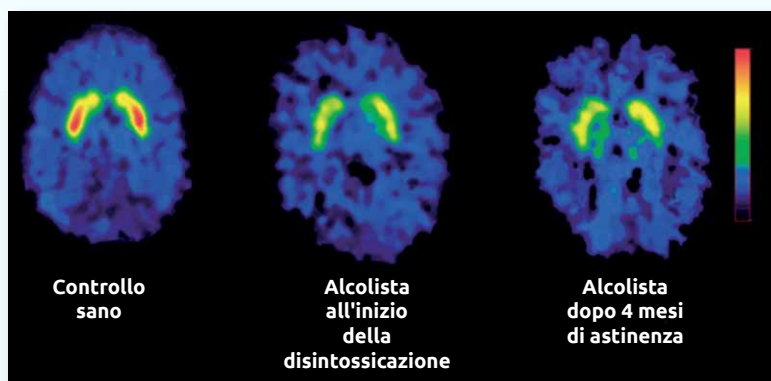
Fonte: niaaa.nih.gov





Figura 44 - Immagine PET in cui viene mostrata la densità di recettori per la dopamina a livello del nucleo striato in un soggetto di controllo (sinistra), in alcol-dipendente testato all'inizio del trattamento per la disintossicazione e dopo 4 mesi di astinenza. Nel soggetto in disintossicazione non si assiste ad un recupero significativo di densità recettoriale. L'uso cronico di alcol distrugge le cellule cerebrali.

Fonte: Volkow ND et al. 2002



## EFFETTI DELL'USO DI METAMFETAMINA

Figura 45 - I ricercatori hanno mappato le zone di perdita cerebrale provocata dall'uso di metamfetamine. Nella figura, la parte azzurra rappresenta quella integra e quella rossa la parte danneggiata. I danni causati dall'assunzione delle metamfetamine sono evidenziati in rosso e corrispondono ad una perdita di tessuto cerebrale superiore al 5% rispetto ai soggetti normali. Le zone colpite sono deputate a svolgere importanti funzioni cognitive, la loro compromissione causa deficit alla memoria (ippocampo), alle emozioni ed al sistema della gratificazione (sistema limbico).

Fonte: Thompson et al., 2004

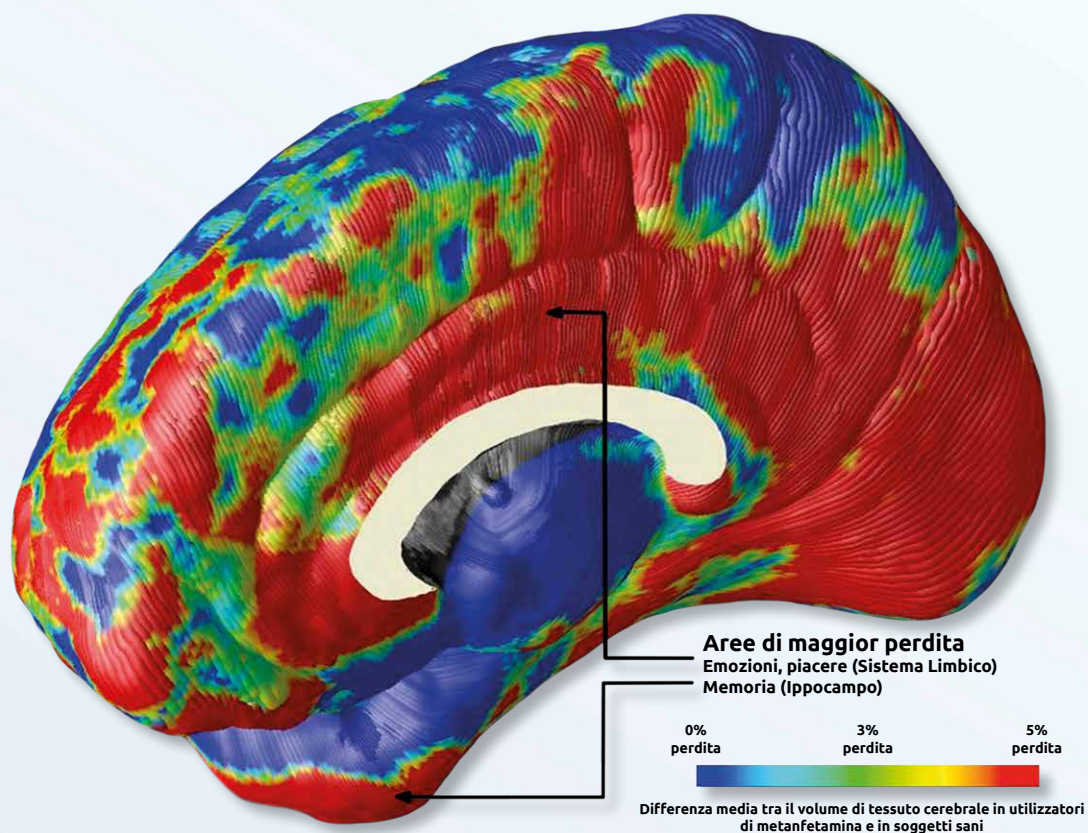
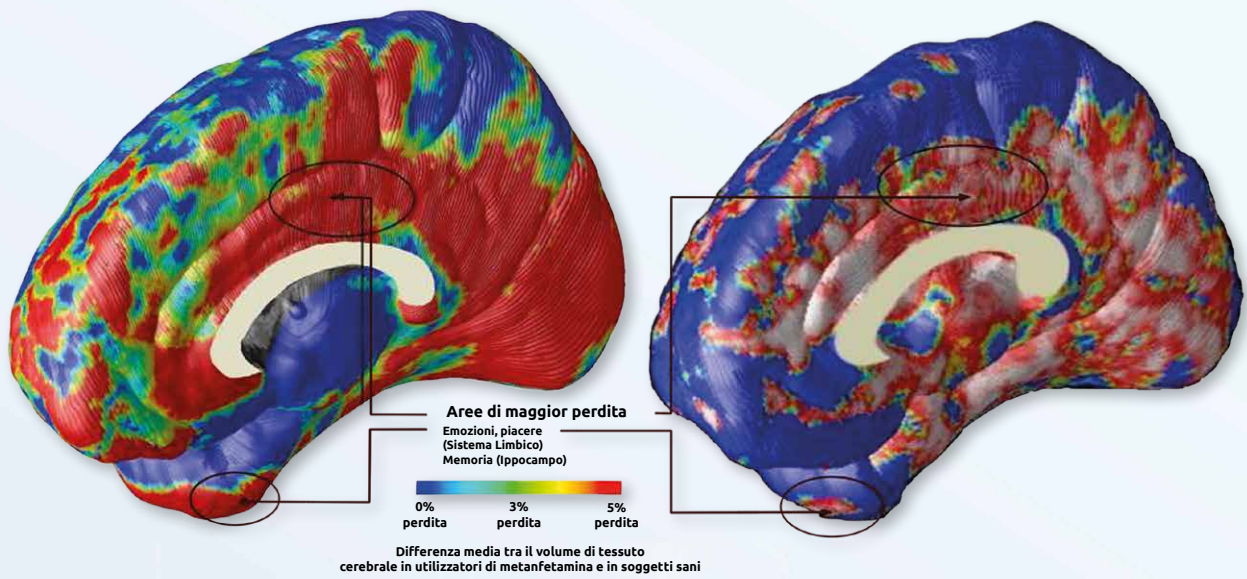


Figura 46 - Gli stessi ricercatori che hanno mappato la perdita di sostanza grigia nei soggetti che usano metanfetamina (sinistra) dimostrano che le aree cerebrali colpite dalla droga sono simili a quelle colpite dal morbo di Alzheimer (destra) e che i danni al cervello hanno una gravità simile.





## LA DIPENDENZA E' UNA MALATTIA PREVEDIBILE, CURABILE E GUARIBILE

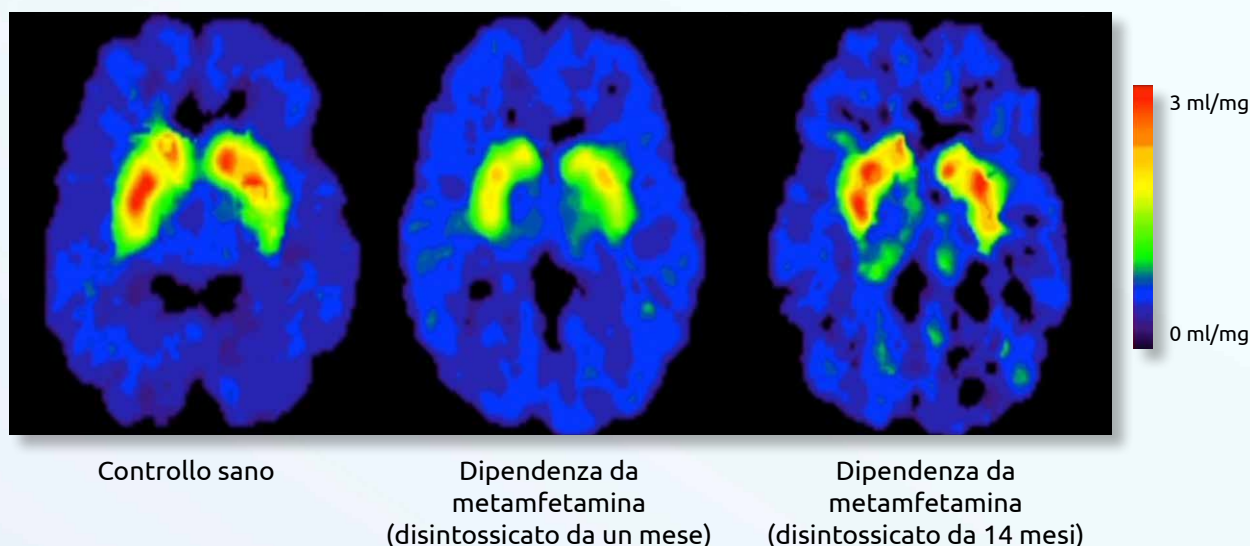
Attraverso studi clinici e tecniche di imaging è stato dimostrato che la tossicodipendenza può essere curata e che può esservi un parziale recupero dei cambiamenti cerebrali prodotti dal consumo protratto di sostanze. Lo studio sotto riportato (Fig. 47) mostra il cervello di un consumatore di metanfetamine dopo un mese di astinenza, quello di un consumatore dopo 14 mesi di astinenza senza ricadute e quello di un soggetto sano di controllo. Il recupero è nettamente visibile. Il cervello del soggetto con 14 mesi di astinenza è simile a quello del soggetto sano di controllo.

Non tutti gli individui però hanno un recupero così veloce: alcuni rispondono, altri meno e si sta ancora cercando di capire da cosa dipenda questo recupero (probabilmente dalla resilienza del cervello). Ci sono individui che sono in grado di recuperare più velocemente di altri ma dipende anche dalla precocità ed efficacia degli interventi terapeutici che per alcuni soggetti possono essere più efficaci di altri.

Ogni individuo infatti risponde in maniera differente ai trattamenti ed è importante comprendere quale sia quello più appropriato per quel soggetto in base alle sue caratteristiche cliniche, socio-ambientali, neuropsichiche o alle sue decisioni e al grado di controllo comportamentale e motivazionale.

Figura 47 - Recupero parziale dei trasportatori cerebrali della dopamina in soggetti dipendenti da metamfetamina dopo un'astinenza prolungata.

Fonte: Volkow et al., 2001



## CONCLUSIONI

Dopo queste informazioni scientifiche che pensiamo siano state utili per comprendere meglio le conseguenze delle droghe sul nostro cervello e il suo funzionamento oltre che per conoscere in modo più approfondito i pericoli derivanti dall'uso di droghe, vogliamo rimarcare quattro importanti concetti:

- La comunità scientifica è ormai concorde nel ritenere che la maturazione del cervello si concluda dopo i 20 anni. Come è comprensibile, durante il processo di maturazione, le cellule cerebrali sono particolarmente sensibili e la loro fisiologia e naturale maturazione possono venire facilmente alterate e deviate dall'assunzione di droghe e alcol. Tutte le sostanze stupefacenti sono in grado, anche a basse dosi, di interferire con la maturazione cerebrale. Mentre le cellule cerebrali maturano e le relazioni tra esse si consolidano, la persona sviluppa la sua personalità, il suo funzionamento mentale e le sue capacità di interpretare correttamente la realtà.
- Se il cervello di un ragazzo in piena maturazione viene esposto all'uso di sostanze in grado di alterare il normale funzionamento, esso non potrà avere uno sviluppo fisiologico normale ma sarà deviato dalla sua naturale maturazione. L'uso di sostanze psicoattive può scardinare e sbilanciare importanti e delicati sistemi all'interno di un cervello in fase di maturazione, creando, oltre a documentabili danni strutturali e funzionali, anche il persistere di percezioni, credenze e convinzioni alterate del proprio essere e del mondo esterno.
- Va ricordato che tali percezioni e quanto esse sono vissute sotto l'effetto delle sostanze, vengono memorizzate dall'individuo creando quindi distorsioni cognitive ed interpretative della realtà, dei sentimenti e delle sensazioni provate che possono permanere per lungo tempo, se non addirittura per tutta la vita, condizionando il corretto "sentire", il "pensare", il "volere" e in ultima analisi, il proprio modo di pensare e di agire.
- L'uso di sostanze, soprattutto in adolescenza, comporta sempre fenomeni di neuroplasticità con modifiche strutturali e funzionali del proprio cervello che, nel tempo, potrà perdere parte della propria performance e portare ad una riduzione importante, in età adulta, anche del quoziente intellettivo.

Pertanto, il semplice ma efficace consiglio che ci sentiamo di dare, da studiosi di neuroscienze, è quello di trattare sempre molto bene il proprio cervello evitando l'uso di qualsiasi sostanza stupefacente e l'abuso alcolico.





# Allegato

## Creatività e prevenzione

---

Un contributo scientifico alla prevenzione



# CREATIVITA' E PREVENZIONE



**Giovanni Serpelloni**  
*Capo Dipartimento  
Politiche Antidroga,  
Presidenza del Consiglio  
dei Ministri*

**Nora Volkow**  
*Direttore  
National Institute on  
Drug Abuse, USA*



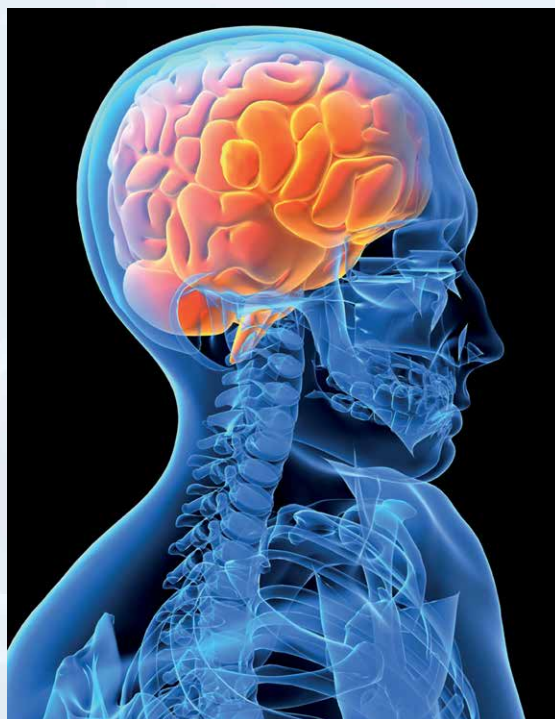
La creatività, sia essa espressa attraverso le arti quali la musica, il canto, la danza, il teatro o la pittura, o sia essa espressa nella vita di tutti i giorni o nel proprio lavoro, rappresenta la capacità cognitiva della mente di creare e di inventare, di sviluppare nuove idee, di generare nuovi stimoli oltre che dare impulso allo sviluppo e al cambiamento. La creatività può generare bellezza e rendere la vita migliore per tutti; può essere fonte di piacere e sostenere ed entusiasmare i giovani creando e rafforzando in loro la motivazione ad esprimere al meglio le proprie potenzialità e mantenere stili di vita sani.

Da un punto di vista neuropsicologico, la creatività e la soddisfazione per quello che si fa risultano strettamente legate ai sistemi neuropsichici e dei neurotrasmettitori, in primis, la dopamina in grado di determinare un profondo stato di gratificazione ed appagamento in chi fa attività creative e di espressione della propria fantasia. L'arte, in generale, così come anche l'armonico esercizio fisico collegato alla danza, possono risultare un canale estremamente importante e significativo per dare concretezza a tale fantasia. Pertanto, proteggere e promuovere la creatività, soprattutto dei più giovani, risulta importante per mantenere in essi una condizione di benessere e far sperimentare loro esperienze positive.

## CERVELLO SANO E CREATIVO

Il cervello e la mente sono ciò che ci rende unici e che guida i nostri comportamenti quotidiani, i nostri sentimenti e quindi il nostro modo di essere e di vivere. Il cervello e le sue funzioni svolgono un ruolo essenziale nello sviluppo del pensiero critico, nell'espressione e nella formazione della propria consapevolezza. Studi condotti attraverso le neuroscienze hanno messo chiaramente in evidenza il coinvolgimento dei lobi temporali, dei lobi frontali e del sistema limbico proprio nella generazione di questi importanti processi cognitivi. Inoltre, diversi studi hanno documentato che l'esercizio musicale influenza fortemente l'attività cerebrale e le connessioni neurali, determinando un aumento delle funzioni esecutive superiori, in particolar modo quelle legate all'apprendimento.

Anche per questa ragione risulta quindi essenziale preservare e promuovere la condizione di salute del cervello dei più giovani e coinvolgerli direttamente in attività di tipo creativo, al fine di trarre gratificazione da ciò che fanno e poter apprendere comportamenti di salute anche attraverso il gioco e il divertimento.



## USO DI DROGHE, DIPENDENZE E SVILUPPO CEREBRALE

Le dipendenze sono malattie evolutive che possono svilupparsi dall'uso di sostanze e che spesso iniziano durante l'adolescenza con l'uso di tabacco, alcol e/o cannabis. Gli studi degli ultimi 20 anni hanno evidenziato che il cervello umano, pur essendo completo già alla nascita, arriva alla sua piena maturità solamente dopo il 20° anno di età. Il cervello di un adolescente di 14-15 anni è parzialmente sviluppato e fortemente legato ed influenzato dalle emozioni. Il sistema limbico che media l'emotività e gli impulsi si sviluppa infatti precocemente ed è situato nelle strutture profonde del cervello. La corteccia prefrontale e frontale, che sono le parti legate alla razionalità, alla cognizione, alle funzioni sociali e al linguaggio, maturano completamente più tardi, attorno ai 25 anni, e sono le regioni che possono controllare volontariamente e razionalmente i comportamenti e le decisioni prese d'impulso, sotto la spinta delle emozioni (Figura 1).

Figura 1 - Aree cerebrali di volume inferiore negli adolescenti rispetto agli adulti.

Illustrazione delle aree del cervello che mostrano i cambiamenti strutturali più rilevanti durante la prima e l'ultima fase dell'adolescenza.

Fonte: Sowell, E.R. et al., Nature Neuroscience, 2, 859-861, 1999

## DROGHE E FUNZIONI CEREBRALI

I giovani devono sapere che le droghe possono interferire profondamente con il regolare sviluppo cerebrale e con i meccanismi neurobiologici e psicologici della gratificazione, dell'attenzione, della memorizzazione, dell'autocontrollo o della capacità di giudizio, con riduzione a volte anche permanente delle performance psicofisiche della persona, oltre che dei suoi valori e delle sue potenzialità artistiche e creative (Figura 3). Consumare droghe, inoltre, può provocare un profondo stato di demotivazione con conseguente perdita di interesse, della capacità di provare piacere in ciò che si fa, e possibile comparsa di disturbi psicotici.

L'uso di cannabis, in particolare, la sostanza più frequentemente utilizzata tra gli adolescenti per la bassa percezione del rischio che essi hanno nei suoi confronti, comporta negli anni anche una riduzione del quoziente intellettivo, alterate funzioni cognitive, perdita della memoria e della capacità di giudizio e può accelerare, come altre droghe, l'invecchiamento del cervello.

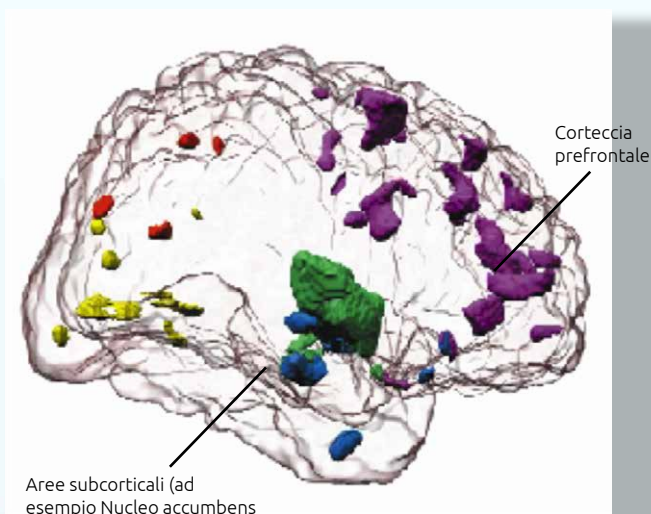


Figura 2 - L'uso di droghe colpisce diverse regioni del cervello ma in tutte queste, direttamente o indirettamente, viene aumentata la quantità di dopamina nel nucleo accumbens innescando un meccanismo di disregolazione metabolica che favorisce la comparsa di dipendenza.

Fonte: Nestler E.J., 2004.

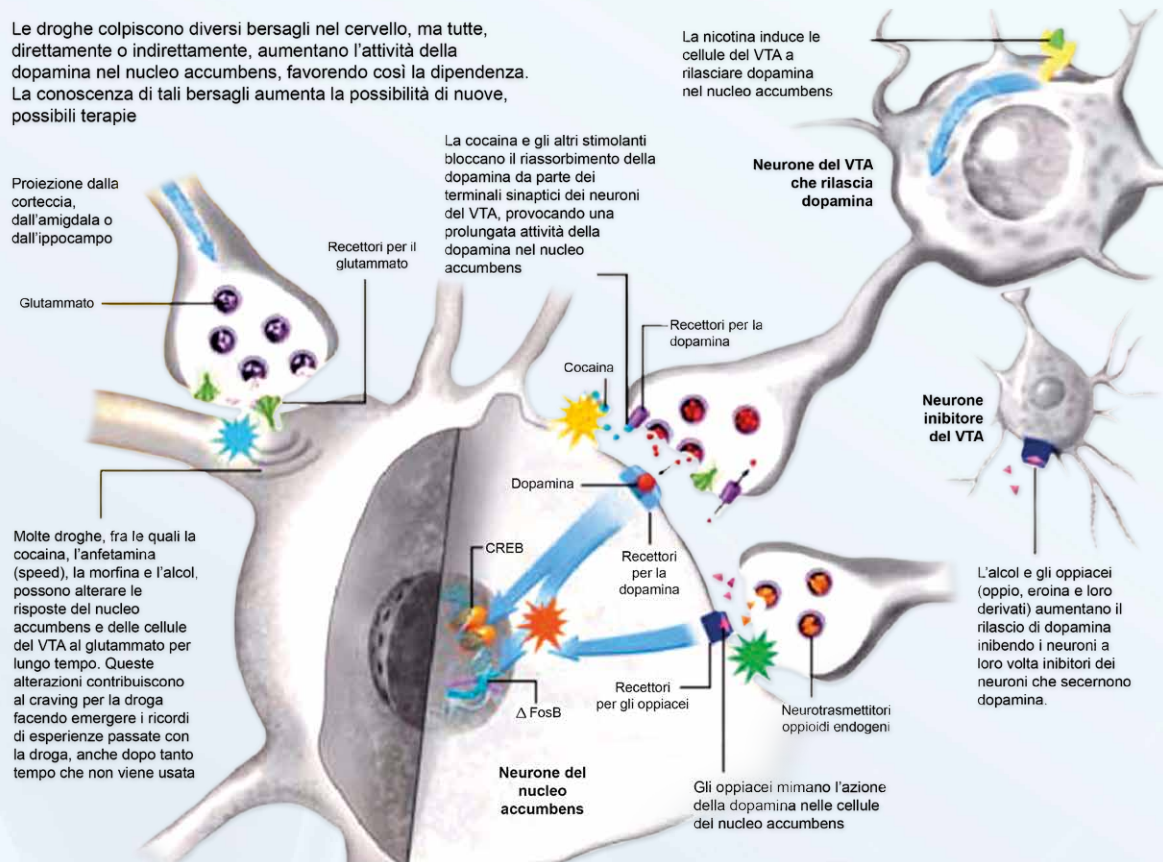
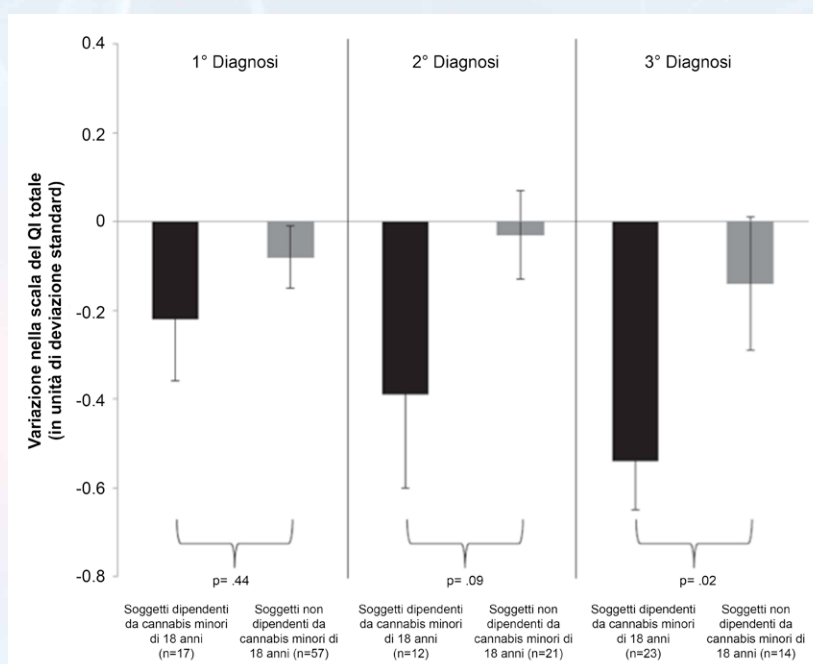


Figura 3 - Vulnerabilità degli adolescenti. Variazioni del QI dall'infanzia all'età adulta con 1, 2, 3 o più diagnosi di dipendenza da cannabis in funzione dell'età di inizio della dipendenza. Gli individui con una dipendenza da cannabis sviluppata prima dei 18 anni mostrano un declino del QI maggiore rispetto agli individui senza dipendenza.

Fonte: Madeline H. Meier et al., Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to middle age, PNAS Early Edition, 2012.

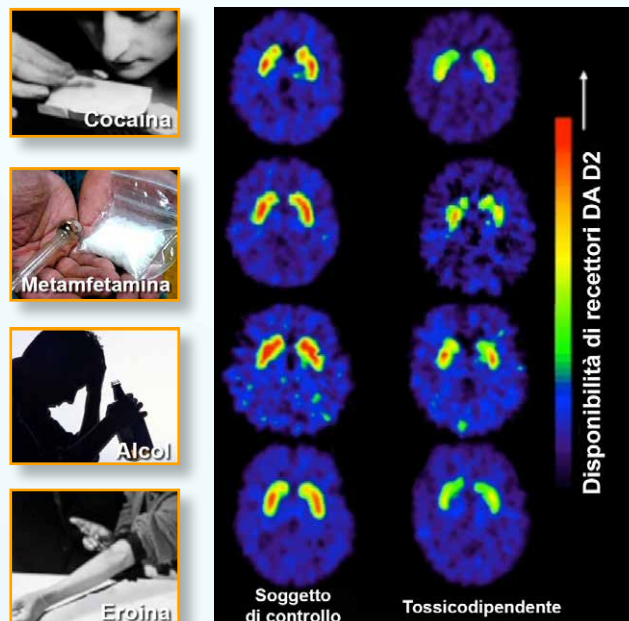




L'esposizione del cervello alle droghe, soprattutto se precoce, può comportare profonde conseguenze di plasticità cerebrale. Il cervello, infatti, mostra chiari cambiamenti funzionali, strutturali e metabolici causati dall'uso continuativo di droghe che possono persistere a lungo, anche dopo una prolungata astinenza. I circuiti cerebrali responsabili del giudizio, dell'apprendimento e della memoria, infatti, iniziano a subire cambiamenti fisici di lunga durata e il comportamento di desiderio/ricerca della droga si fa automatico e compulsivo, innescando quindi una vera e propria dipendenza. La transizione verso la dipendenza può avere fenomeni di neuroplasticità su tutte quelle strutture che possono subire cambiamenti del sistema dopaminergico mesolimbico ed in particolare sui recettori. L'uso di droghe, infatti, aumenta la dopamina nel nucleo accumbens che è considerato la causa dei neuroadattamenti e che determinano, poi, lo sviluppo di una dipendenza (Figura 4).

Figura 4 - L'uso ripetuto di droghe reduce i livelli dei recettori d2 della dopamina.

Fonte: N. Volkow, 2012.



## INDICATORI E FATTORI DI RESILIENZA

Alcune persone sono più resistenti di altre all'uso di sostanze. Le caratteristiche che aiutano ad essere meno a rischio sono:

- L'assenza di familiarità all'uso di sostanze
- La presenza di sistemi neurobiologici della gratificazione e controllo degli impulsi ben funzionanti
- L'assenza di disturbi comportamentali
- L'essere in età adulta
- L'essere una donna
- Aver avuto modelli educativi ben strutturati
- Avere una situazione familiare/affettiva stabile
- Avere un'alta consapevolezza e percezione del rischio di dipendenza
- Avere amici/partner che non fanno uso di sostanze
- Avere scarsa disponibilità di sostanze nell'ambiente circostante

## PROMOZIONE DELLA SALUTE

Promuovere tra i giovani attività artistiche, magari collegate a messaggi antidroga, quando il loro cervello e i loro sistemi cognitivi sono ancora in fase di maturazione e le loro strutture neuronali ancora in fase di sviluppo, significa dare loro uno strumento in più per rafforzare le proprie capacità di vita, per potenziare in loro le abilità generali legate ai temi della salute e del benessere, accrescendo il loro ruolo attivo nella promozione della salute e favorendo in questi l'adozione di comportamenti finalizzati alla protezione di se stessi, all'aumento della loro autostima e della self-efficacy e alla promozione di buone relazioni sociali. Aumentando, quindi, negli adolescenti la capacità di gestione delle sfide quotidiane, favorendo un maggior senso di controllo personale e fornendo informazioni sulla pericolosità delle sostanze e quindi facendo crescere in loro la percezione del rischio, aumenta la possibilità che si riduca in loro la motivazione ad utilizzare droghe, che si riducano la vulnerabilità e la suscettibilità alla pressione esterna e che diminuisca, così, il ricorso alle droghe.

Siamo convinti infatti che, anche senza l'uso di droghe, si possano raggiungere condizioni di benessere pienamente soddisfacenti e sicuramente positive e costruttive, restando fortemente ancorati alla realtà quotidiana e al buonsenso, creando allo stesso tempo forti entusiasmi ed emozioni in grado di motivare i giovani a vivere a pieno le loro potenzialità espressive.



## CONCLUSIONI

L'obiettivo di questo libro, quindi, è quello di mostrare come si possa fare prevenzione e informazione anche in modo creativo, tramite attività artistiche con finalità educative e formative, rivolte ai ragazzi, agli adolescenti e ai bambini, affinché siano in grado di far fronte in maniera alternativa e con piena consapevolezza all'attrazione che le droghe possono avere su di loro.

Siamo convinti che promuovere lo studio e l'esercizio di discipline come la musica e la danza possa costituire per i giovani un ottimo stimolo educativo ed una valida alternativa all'uso di sostanze stupefacenti poiché rappresentano valori positivi e portano ad esprimere stili di vita sani.

# GLOSSARIO

**Amigdala:** è una struttura localizzata al centro del cervello. È costituita da un gruppo di nuclei disposti a forma di mandorla situata in profondità nel lobo temporale mediale. L'amigdala coinvolta nelle reazioni emotive come la rabbia e nei ricordi con forte tensione emotiva. L'amigdala influenza il comportamento alimentare, l'interesse sessuale e la reazione istintiva di «fuga o lotta» che vengono manifestate in situazioni di paura o di stress.

**Area tegmentale ventrale (VTA):** è un insieme di neuroni che sta alla base di diverse funzioni. Ad esempio, è stato scoperto che essa fa parte del sistema di "ricompensa", che in qualche modo rinforza determinati comportamenti adattivi. Inoltre, questa proiezione è coinvolta in aspetti della dipendenza da droghe e altri disturbi psichiatrici.

**Cervelletto:** è localizzato sopra il tronco cerebrale ed ha il compito di coordinare i movimenti e di controllare la corretta posizione del corpo, mantenendolo in equilibrio. Recenti ricerche suggeriscono che il cervelletto potrebbe avere un ruolo insieme alla corteccia cerebrale nei processi cognitivi superiori come il pensiero e il ragionamento.

**Corteccia prefrontale:** comprende le aree che occupano la parte più anteriore del cervello. Ad essa sono attribuite le funzioni intellettive superiori. Esistono varie ragioni per attribuire alla corteccia prefrontale tali funzioni: nell'uomo questa regione è molto più sviluppata rispetto alle altre aree corticali, è estremamente ricca di connessioni che la collegano a tutti gli altri sistemi del cervello; è una delle strutture evolutivamente più recenti e tra quelle che maturano più lentamente nel corso della vita (15-25 anni).

La corteccia prefrontale è particolarmente importante perché svolge la funzione di direttore d'orchestra del cervello, controllando il funzionamento di tutte le altre aree. Essa presiede anche al "controllo esecutivo", ossia la coordinazione dei circuiti neurali necessari a pianificare ed attuare un comportamento mirato ad un determinato scopo, che coinvolge l'intero sistema cerebrale e permette il pieno sviluppo dell'individuo. Essa gestisce inoltre le situazioni ambigue, ed è persino in grado di modificare l'umore.

**Effetto BOLD (blood oxygenation level dependent = dipendente dal livello di ossigenazione del sangue):** corrisponde alla variazione dell'ossigenazione sanguigna dovuta alle caratteristiche paramagnetiche dell'emoglobina deossigenata (desossiemoglobina) presente nel sangue.

**Ipotalamo:** è una piccola formazione dell'encefalo. Secerne numerosi ormoni e, oltre a regolare l'attività dell'ipofisi, controlla il sonno e la veglia, la temperatura corporea, la fame e la sete.

**Ippocampo:** è localizzato nella zona mediale del lobo temporale. Esso ha una forma particolare che ispirò ai primi anatomisti l'immagine di un cavalluccio marino (il nome, infatti, deriva dal greco e significa "cavalluccio marino"). Gli esseri umani e gli altri mammiferi possiedono due ippocampi, uno in ogni emisfero del cervello. L'ippocampo fa parte del sistema limbico ed è implicato nella memoria e nell'apprendimento.

**Mielina:** è una sostanza costituita da lipidi che avvolge la maggior parte degli assoni. Contribuisce ad isolare e a proteggere le fibre nervose oltre che ad aumentare la velocità di trasmissione dell'impulso nervoso.

**Neurotrasmettitore:** è una molecola che funge da messaggero tra i neuroni. Quando l'impulso nervoso raggiunge l'estremità di un assone, il neurotrasmettitore è rilasciato nello spazio sinaptico. Fino ad ora, nel cervello sono state identificate diverse dozzine di neurotrasmettitori; ciascuno possiede un ruolo specifico nella funzione cerebrale e nel comportamento.

**Nucleo accumbens:** si trova nello striato ventrale. L'accumbens contiene due sottocompartimenti funzionalmente distinte: l'involucro (shell) e il nucleo (core). L'involucro è fortemente interconnesso con ipotalamo e area tegmentale ventrale ed è importante nel regolare comportamenti di assunzione di droghe (Kelley 2004).

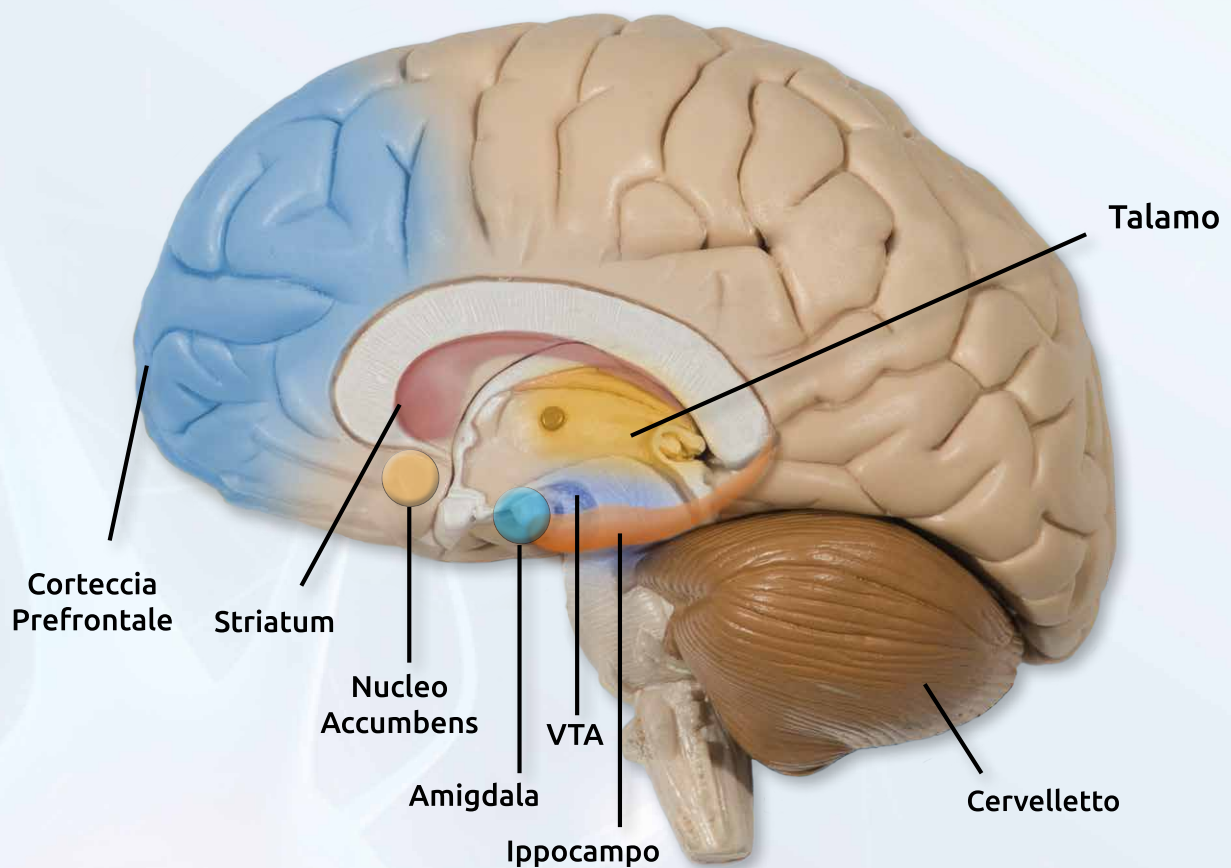




**Recettori:** sono le molecole localizzate sulla superficie dei neuroni, la loro struttura si abbina precisamente a quella dei messaggeri chimici (come i neurotrasmettitori o gli ormoni) liberati durante la trasmissione sinaptica. I messaggeri chimici si fissano ai recettori come una chiave nella serratura per attivare la cellula ricevente (di solito un dendrite o il corpo cellulare).

**Talamo:** è un importante centro di smistamento e controllo delle informazioni sensoriali destinate alle diverse zone del cervello. Esso, infatti, rappresenta una grande stazione, posta al centro del cervello, cui arrivano tutte le informazioni sensoriali dalla periferia, che esso ridistribuisce alla corteccia cerebrale.

**Tronco dell'encefalo:** collega il cervello al midollo spinale. Il tronco dell'encefalo controlla le funzioni di base necessarie alla sopravvivenza di tutti gli animali, come la frequenza cardiaca, la frequenza respiratoria, i processi digestivi e il sonno.



# BIBLIOGRAFIA

- Amen, D. G. & Waugh, M. High resolution brain SPECT imaging of marijuana smokers with AD/HD. *Journal of Psychoactive Drugs*;30, 1998 209-14.
- Ashtari M, Cervellione K, Cottone J, Ardekani BA, Kumra S. Diffusion abnormalities in adolescents and young adults with a history of heavy cannabis use. *Journal of Psychiatric Research* 43 (2009) 189–204.
- Ashtari M, Cervellione K, Cottone J, Ardekani BA, Kumra S. Diffusion abnormalities in adolescents and young adults with a history of heavy cannabis use. *Journal of Psychiatric Research* 43 (2009) 189–204.
- Bartlett E, Mikulis DJ. Chasing "chasing the dragon" with MRI: leukoencephalopathy in drug abuse. *British Journal of Radiology* (2005) 78, 997-1004.
- Becker B, Wagner D, Gouzoulis-Mayfrank E, Spuentrup E, Daumann J. The impact of early-onset cannabis use on functional brain correlates of working memory. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010
- Canali S. "Passioni, cervello, emozioni, morale", 2012.
- Cloak, C., Alicata, D., Chang, L., Andrews-Shigaki, B., & Ernst, T. (2011). Age and sex effects levels of choline compounds in the anterior cingulate cortex of adolescent methamphetamine users. *Drug and Alcohol Dependence*, 207– 215.
- Di Chiara G, Imperato A. Opposite effects of mu and kappa opiate agonists on dopamine release in the nucleus accumbens and in the dorsal caudate of freely moving rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 244 (3), 1067-1080, 1988.
- Ersche KD, Jones PS, Williams GB, Robbins TW, Bullmore ET. Cocaine dependence: a fast-track for brain ageing? *Mol Psychiatry*. 2012 Apr 24.
- Goldstein, R.Z., Volkow, N. (2002) Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry* 2002, 159: 1642-1652.
- Giedd N. Adolescent brain maturation. In: Tremblay RE, Barr RG, Peters RDeV, Boivin M, eds. *Encyclopedia on Early Childhood Development* [online]. Montreal, Quebec: Centre of Excellence for Early Childhood Development; 2010:1-5. Available at: <http://www.child-encyclopedia.com/documents/GieddANGxp.pdf>. Accessed [02/05/2012].
- Giedd JN, Lenroot RK, Shaw P, Lalonde F, Celano M, White S, Tossell J, Addington A, Gogtay N. Trajectories of anatomic brain development as a phenotype. *Novartis Foundation Symposium* 2008;289:101-112; discussion 112-108,193-105.
- Giedd. J. N. (2004). Structural magnetic resonance imaging of the adolescent brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1021, 77-85.
- Giedd, J. N. (2006). Structural Magnetic Resonance Imaging of the Adolescent Brain. *Adolescent Brain Development: Vulnerabilities and Opportunities*, 77–85.
- Giedd JN, White SL, Celano M. Structural magnetic resonance imaging of typical pediatric brain development. In: Charney DS, Nestler EJ, eds. *Neurobiology of mental illness*. 3rd ed. New York, NY: Oxford University Press; 2008: 1209-1217.
- Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:8174-9.
- Gogtay, N., Giedd, J.N., Lusk, L., Hayashi K.M., Greenstein, D., Vaituzis, A.C., Herman, D.H., Nugent, T.F., Clasen, L., Toga, A., Rapoport, J.L., Thompson, P.M. (2004) Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(21), 8174 –8179.
- Goldstein RZ, Volkow ND, Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications, *Nat Rev Neurosci*. 2011 Oct 20;12(11):652-69. doi: 10.1038/nrn3119.
- Madeline H Meier et al., Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife, *PNAS Early Edition*, 2012.
- Nestler EJ, Molecular mechanisms of drug addiction, *Neuropharmacology*. 2004;47 Suppl 1:24-32.
- Lopez-Larson MP, Bogorodzki P, Rogowska J, McGlade E, King JB, Terry J, Yurgelun-Todd D. Altered prefrontal and insular cortical thickness in adolescent marijuana users. *Behav Brain Res*. 2011 Jun 20;220(1):164-72.
- Paul M Thompson, Dynamic Mapping of Human Cortical Development during Childhood through Early Adulthood, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 101 no. 21, 8174–8179, May 2004.
- Paus T, How environment and genes shape the adolescent brain, *Horm Behav*. 2013 Apr 23.
- Serpelloni G., Bricolo F., Gomma M. (a cura di) (2010) *Elementi di Neuroscienze e Dipendenze*. Manuale per operatori dei Dipartimenti delle Dipendenze. 2° edizione. Verona, Tipolitografia La Grafica.
- Serpelloni G., Bonci A., Rimondo C. (a cura di) (2019) *Linee di indirizzo per le attività di prevenzione e l'identificazione precoce dell'uso di sostanze*. Verona, Cierre Grafica.
- Serpelloni G et al., *Neuroscienze delle dipendenze: il Neuroimaging*, Verona 2012.
- Serpelloni G., Gomma M., Rimondo C. (a cura di) (2011) *Diagnosi e intervento precoce dell'uso di sostanze nei minori mediante counseling motivazionale, drug test e supporto educativo alla famiglia: metodi e razionale*.
- Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, Clasen L, Evans A, Giedd J, Rapoport JL. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* 2007;104(49):19649-19654.

Shaw P, Greenstein D, Lerch J, Clasen L, Lenroot R, Gogtay N, Evans A, Rapoport J, Giedd J. Intellectual ability and cortical development in children and adolescents. *Nature* 2006;440(7084):676-679.

Spear LP. (2010) *The behavioral neuroscience of adolescence*. New York: WW Norton & Company.

Sowell, ER et al., *Nature Neuroscience*, 2, 859-861, 1999.

Sowell ER, Peterson BS, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW. *Nature Neuroscience*. March 2003; 6(3), 309-315. Mapping cortical change across the human life span.

Sowell ER, Thompson PM, Leonard CM, Welcome SE, Kan E, Toga AW. *The Journal of Neuroscience*. September 22, 2004; 24(38):8223-8231. Longitudinal mapping of cortical thickness and brain growth in normal children.

Tanda G., Pontieri FE, Di Chiara G. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common  $\mu$ 1 opioid receptor mechanism. *Science* 276 (5321), 2048-2050, 1997.

Tapert, S. & Schweinsburg, A.D. (2005). The human adolescent brain and alcohol use disorders (pp 177-197). In M. Galanter(Ed.), *Recent developments in alcoholism: VolXVII*. Washington D.C.: American Psychiatric Press.

Thompson, P.M., Hayashi, K.M., Simon, S.L., Geaga, J.A., Hong, M.S., Sui, Y., Lee, J.Y., Toga, A.W., Ling, W. and London, E.D. Structural abnormalities in the brains of human subjects who use methamphetamine, *J. Neurosci.*, 24:6028-6036, 2004.

Volkow ND et al., Changes in brain glucose metabolism in cocaine dependence and withdrawal. *Am J Psychiatry* 1991; 148:621-626.

Volkow, N. D., Fowler, J. S. & Wang, G. J. (2003) The addicted human brain: insights from imaging studies. *Journal of Clinical Investigation*, 111, 1444 -1451.

Volkow ND, Hitzemann R, Wang G-J, Fowler JS, Wolf AP, Dewey SL. Long-term frontal brain metabolic changes in cocaine abusers. *Synapse* 11:184-190, 1992.

Volkow ND, Preventing Drug Abuse & Addiction, Presentation to the III International Congress on Neuroscience and Addiction, Verona, 2012.

Volkow ND, Wang GJ, Maynard L et al. Effects of alcohol detoxification on dopamine D2 receptors in alcoholics: a preliminary study. *Psychiatry Res*. 2002; 116:163-72.

Winters, K.C., & Lee, S. (2008). Likelihood of developing an alcohol and cannabis use disorder during youth: Association with recent use and age. *Drug and Alcohol Dependence*, 92, 239-247.







PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI  
**Dipartimento Politiche Antidroga**

In collaborazione con



*Ministero dell'Istruzione  
dell'Università e della Ricerca*

Con il patrocinio di



Visita i nostri portali:

[www.politicheantidroga.it](http://www.politicheantidroga.it)  
<http://gambling.dronet.org/>  
<http://alcol.dronet.org>  
[www.allertadroga.it](http://www.allertadroga.it)  
<http://cocaina.dronet.org>  
<http://drogainbreve.dronet.org>  
[www.italianjournalonaddiction.it](http://www.italianjournalonaddiction.it)

<http://consorzioetico.dronet.org/>  
<http://formazioneallerta.dronet.org/>  
[www.drugsonstreet.it](http://www.drugsonstreet.it)  
[www.dreamonshow.it](http://www.dreamonshow.it)  
[www.drogaprevenzione.it](http://www.drogaprevenzione.it)  
[www.neuroscienzedipendenze.it](http://www.neuroscienzedipendenze.it)  
[www.dpascientificcommunity.it](http://www.dpascientificcommunity.it)

[www.dronet.org](http://www.dronet.org)  
[www.drugfreedu.org](http://www.drugfreedu.org)  
[www.droganograzie.it](http://www.droganograzie.it)  
[www.droganews.it](http://www.droganews.it)  
[www.drogaedu.it](http://www.drogaedu.it)  
<http://cannabis.dronet.org>  
<http://diagnosiprecoce.dronet.org>

Per informazioni o richieste:

Dipartimento Politiche Antidroga  
Presidenza del Consiglio dei Ministri  
Via della Ferratella in Laterano, 51 - 00184 Roma  
E-mail: [direzionedpa@governo.it](mailto:direzionedpa@governo.it)  
Tel. +39 06 67796350  
Fax +39 06 67796843



Regione del Veneto - Azienda ULSS 20  
Dipartimento delle Dipendenze

Si ringrazia

Progetto



**EIHP**  
RESEARCH  
EUROPEAN INSTITUTE  
for HEALTH PROMOTION

Progetto

**SANINCITTÀ**

DEL COMUNE DI VERONA