

# Prevenire è meglio che curare: conoscere le sostanze d'abuso per evitarne i danni

Luigi Cervo, Ph. D.  
Psicofarmacologia  
Sperimentale  
[luigi.cervo@marionegri.it](mailto:luigi.cervo@marionegri.it)

Giovedì 30 Giugno 2022



**IMN** ISTITUTO DI RICERCHE  
FARMACOLOGICHE  
MARIO NEGRI · IRCCS

- Mi chiamo Luigi Cervo, sono nato a Napoli e non ho una famiglia facoltosa dietro le spalle
- A Milano ho sempre abitato in quartieri periferici (Ortica, Affori, Assago). Conosco bene queste realtà e le problematiche esistenti
- Quando frequentavo le medie superiori ho perso molti amici per overdose da eroina e per l'insorgere di una nuova terribile malattia: l'AIDS
- Questa è la ragione che mi ha spinto a studiare e lavorare per diventare ricercatore in Farmacologia
- Il mio obiettivo: fornire gli strumenti culturali adeguati per ridurre i rischi conseguenti l'utilizzo delle sostanze d'abuso

**... e voi, chi siete?**

**Qualcuno vuole brevemente dirmi chi siete?**

**Secondo voi che cosa è una sostanza d'abuso?**

**Quali sostanze conoscete?**

**Perché si fa uso di sostanze d'abuso?**

**Io non uso frequentemente il termine “droga”**

**In Farmacologia sono “droghe” tutti i principi biologicamente attivi di origine vegetale o animale, quindi non necessariamente sostanze d'abuso**

# Perché si fa uso di sostanze psicoattive d'abuso?

## PER SENTIRSI BENE

- Per provare nuove sensazioni
- Per fare nuove esperienze
- Per condividerle con altri



## PER SENTIRSI MEGLIO

### PER RIDURRE:

- ansia
- preoccupazioni
- paure
- depressione
- disperazione

## PER CURIOSITÀ

## PERCHÉ LO FANNO GLI ALTRI

- Il consumo nocivo di **ALCOL** provoca la morte di **3,3 milioni** di persone ogni anno, nonché la malattia e il ferimento di molte altre, e colpisce sempre più le giovani generazioni (dati relativi al 2016)
- Ogni anno il **TABACCO** uccide circa **8 milioni** di persone. Tra questi, più di **1,2 milioni** per cancro da **fumo passivo**
- Circa **270 milioni** di persone hanno utilizzato **sostanze psicoattive** nel 2017. Tra queste sarebbero **500mila** le persone che hanno perso la vita a causa dell'abuso di **SOSTANZE PSICOATTIVE ILLECITE**

[https://www.who.int/health-topics/alcohol#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/alcohol#tab=tab_1); [https://www.who.int/health-topics/tobacco#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/tobacco#tab=tab_1);  
[https://www.who.int/health-topics/drugs-psychotropic#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/drugs-psychotropic#tab=tab_1)

Data di ultima consultazione: Giugno 2022

# Sostanze d'abuso - concetti di base e definizioni

---

- **Potere Psicoattivo**

capacità di penetrare il cervello e alterare la funzionalità del sistema nervoso

- **Capacità di Indurre Assuefazione**

adattamento alla sostanza: più frequentemente avviene l'assunzione minori diventano gli effetti con conseguente aumento dei consumi

- **Capacità di Indurre Dipendenza in Soggetti Predisposti**

➤ **Fisica** - malessere se non la si assume

➤ **Psichica** - desiderio continuo di assumere la sostanza

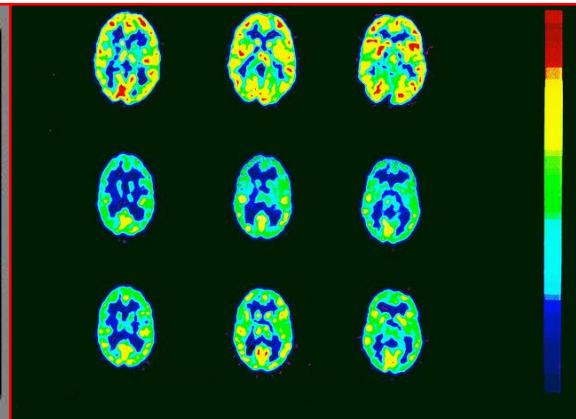
# Gli avanzamenti nelle conoscenze scientifiche hanno rivoluzionato il modo di considerare la dipendenza da sostanze psicoattive



Animali da Laboratorio



Tecniche d'immagine  
non invasive



Effetti delle sostanze  
d'abuso sul cervello

Cosa può dire la scienza?

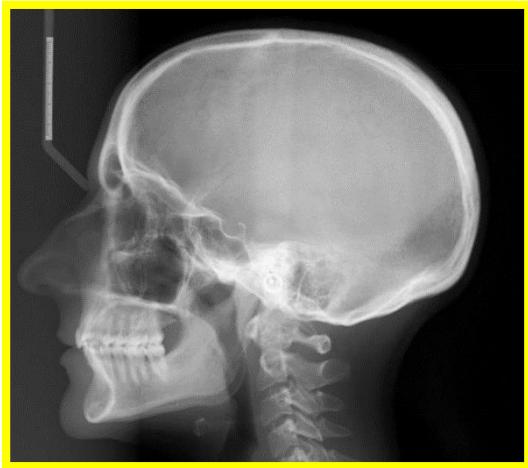
Come e Dove agiscono le sostanze d'abuso

Contribuire a determinare alcuni fattori di rischio

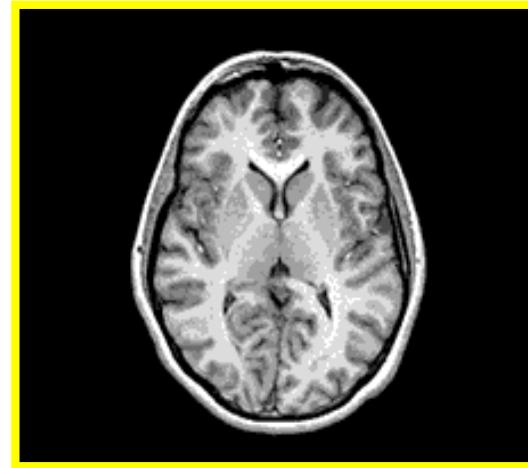
Comprendere le alterazioni cerebrali causate dalla dipendenza

# Evoluzione delle tecniche d'immagine non invasive

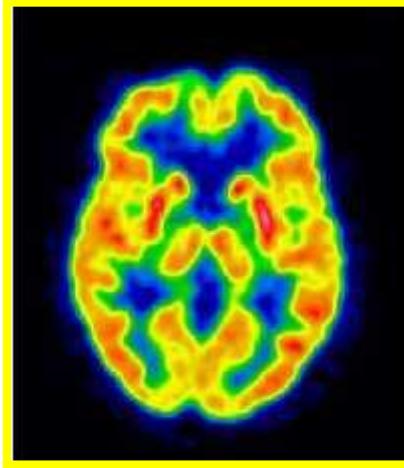
---



Radiografia cranica



Tomografia assiale computerizzata

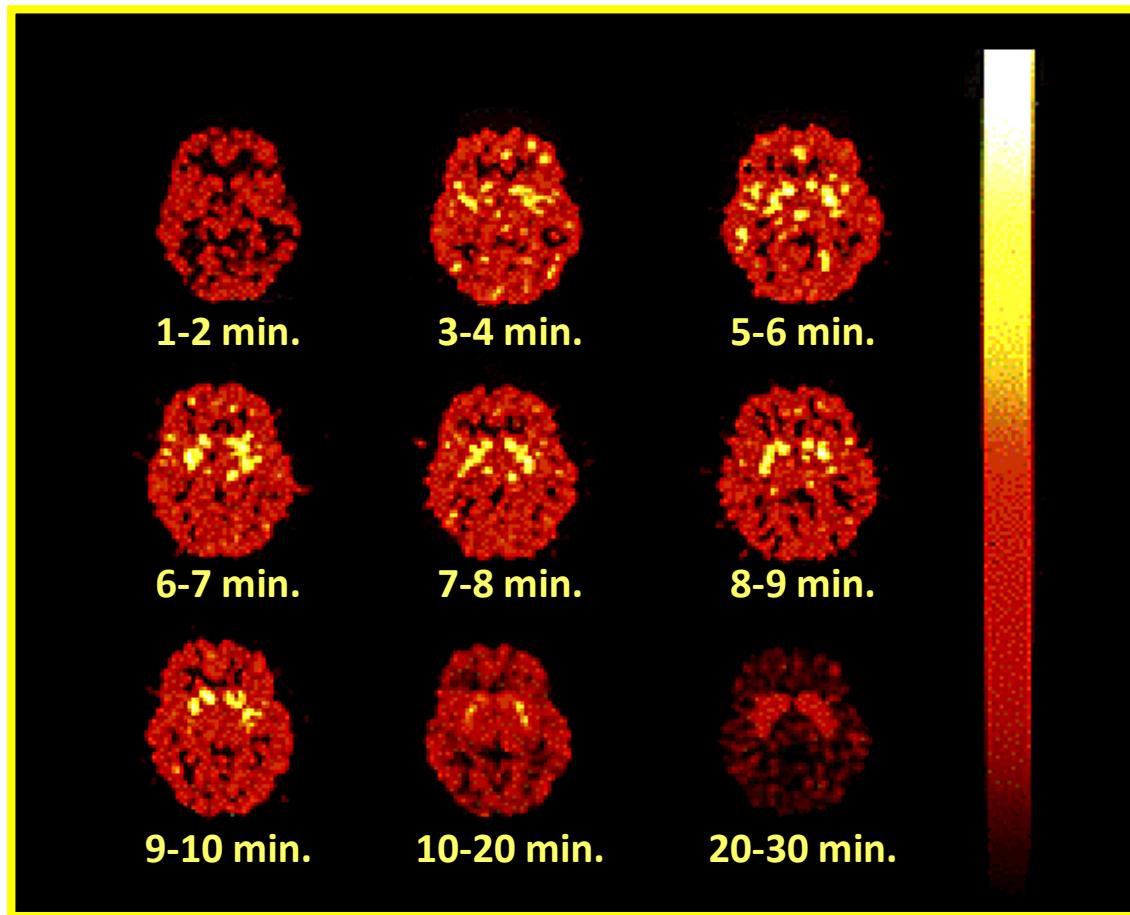


Tomografia ad emissione di positroni



Risonanza Magnetica funzionale

# Effetti della cocaina sul cervello



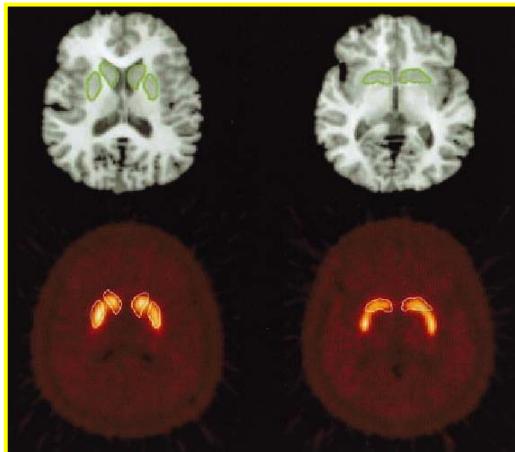
Fowler et al., 1989

La cocaina, qui marcata in GIALLO, penetra velocemente nel cervello  
e si lega ad aree specifiche

**... non solo cocaina**

---

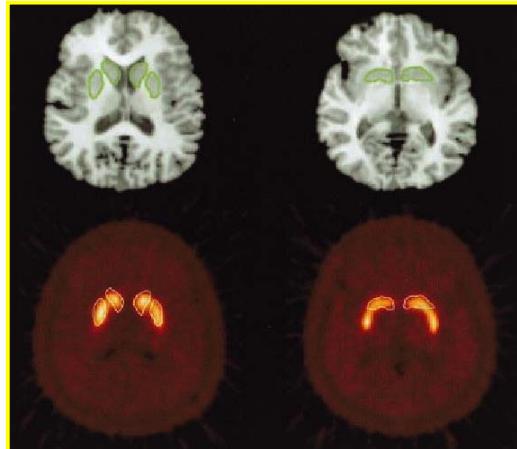
**Amfetamina - Drevets et al., 2001**



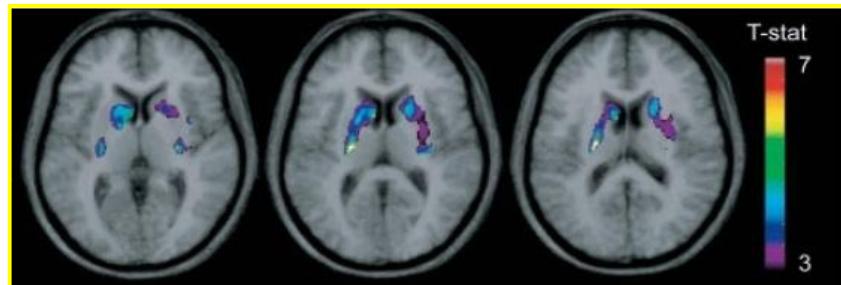
**Le sostanze d'abuso penetrano il sistema nervoso centrale**

**... non solo cocaina**

**Amfetamina** - Drevets et al., 2001



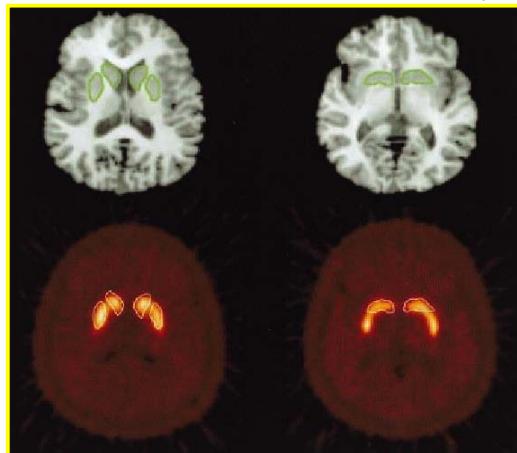
**Nicotina** - Barrett et al., 2004



**Le sostanze d'abuso penetrano il sistema nervoso centrale**

## ... non solo cocaina

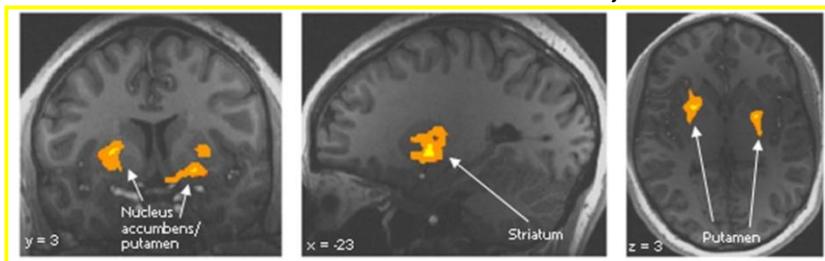
**Amfetamina** - Drevets et al., 2001



**Nicotina** - Barrett et al., 2004



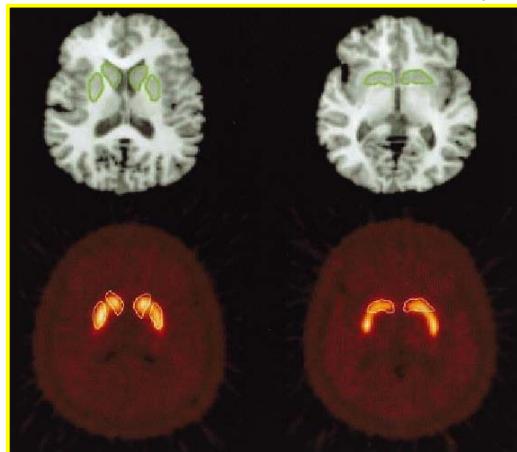
**Alcol** - Gilmar et al., 2008



**Le sostanze d'abuso penetrano il sistema nervoso centrale**

## ... non solo cocaina

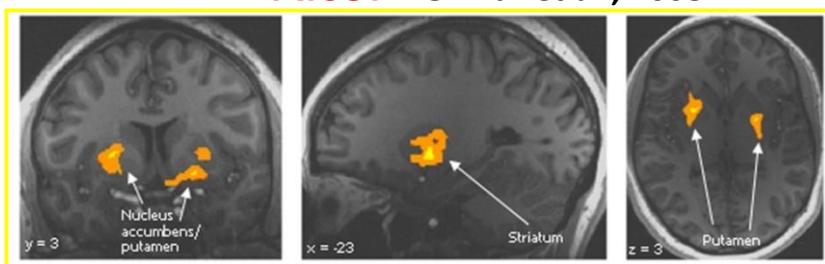
**Amfetamina** - Drevets et al., 2001



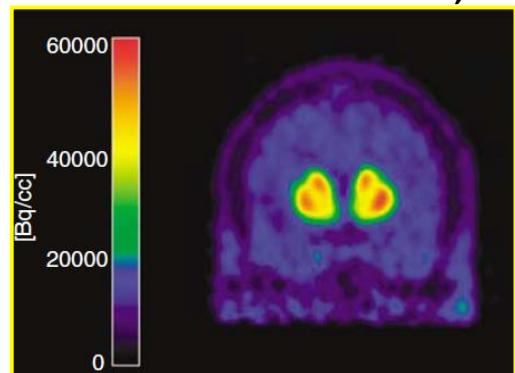
**Nicotina** - Barrett et al., 2004



**Alcol** - Gilmar et al., 2008



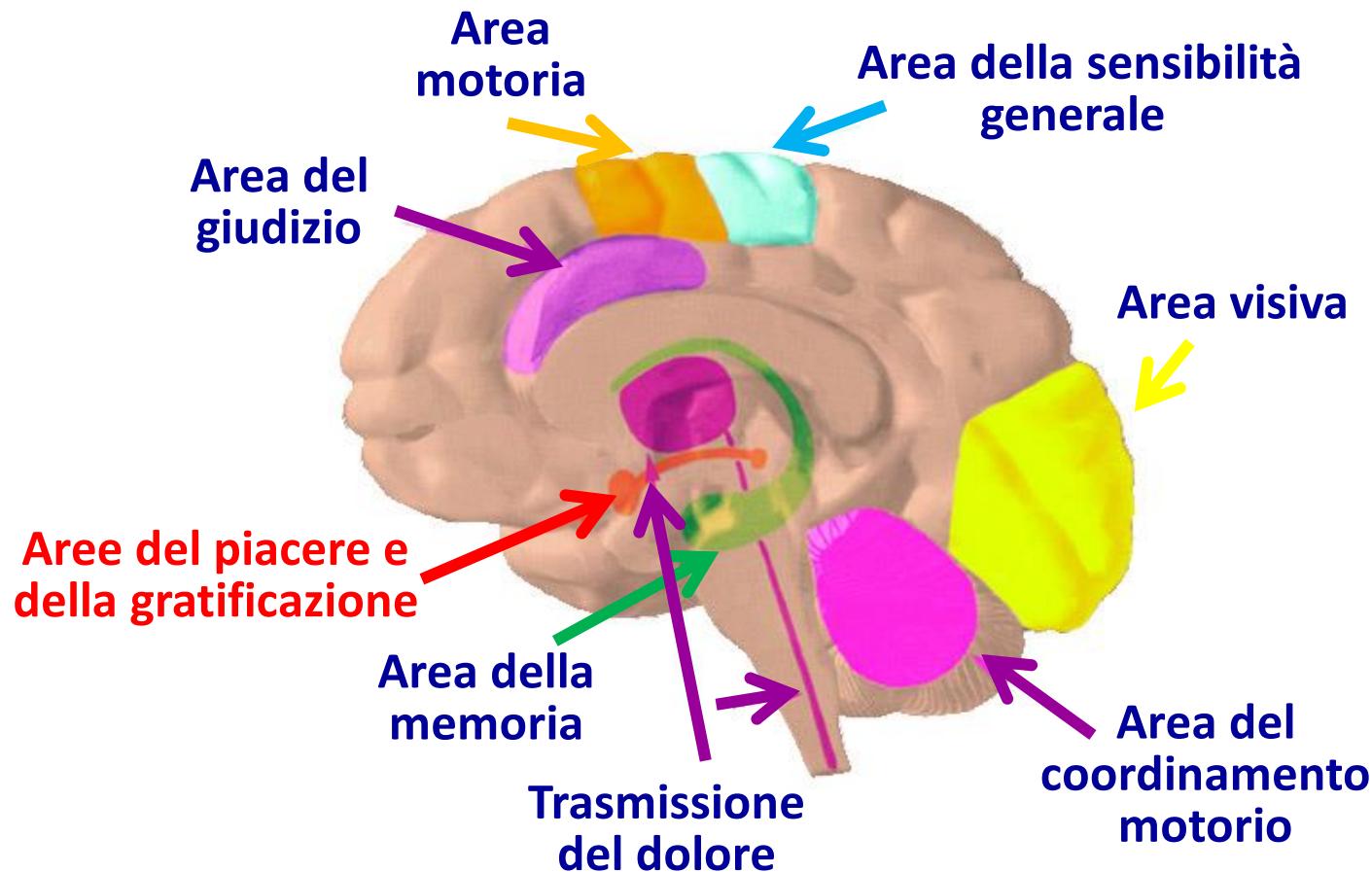
**Cannabis** - Barrett et al., 2004



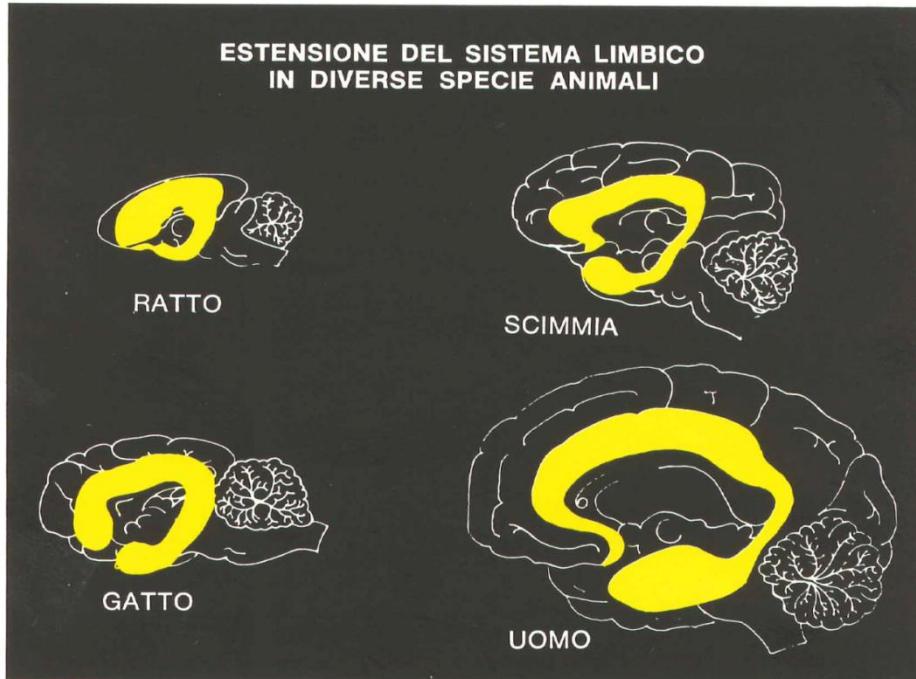
**A prescindere dal meccanismo d'azione e dagli effetti prodotti, tutte le sostanze d'abuso penetrano nel cervello e attivano il sistema limbico**

I neuroni non agiscono in modo isolato, ma sono organizzati in reti complesse a formare circuiti specializzati

---



# Il sistema limbico è una formazione cerebrale filogeneticamente molto antica

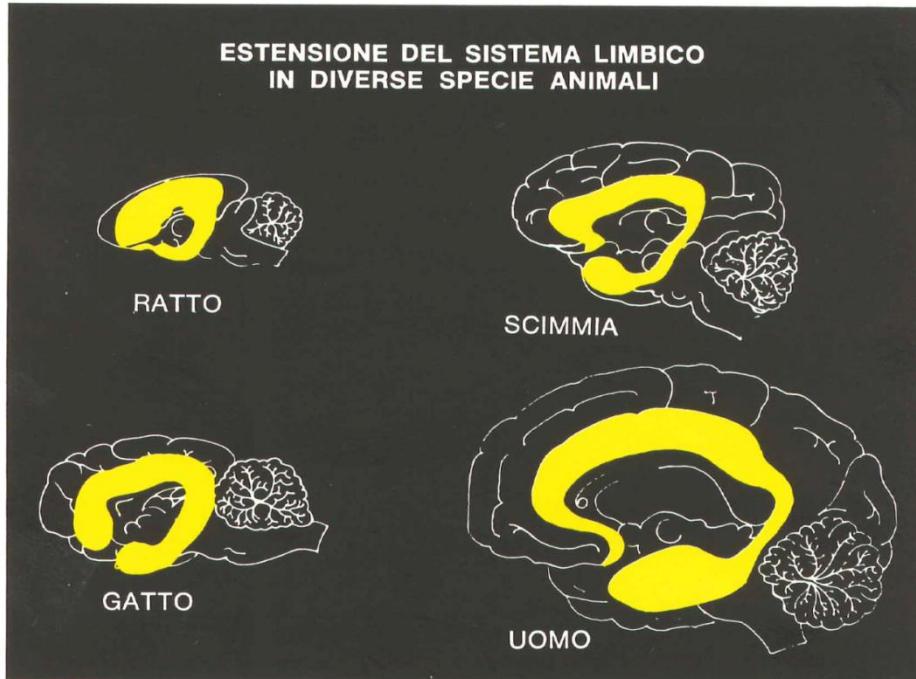


Valzelli L. 1970

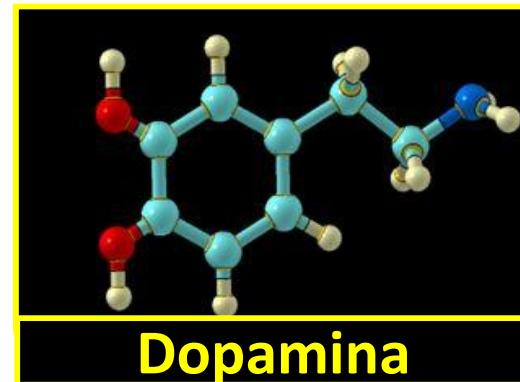
La sua rilevanza è tale che lo si ritrova, praticamente immutato, in tutte le specie animali

Ruolo importante nella genesi delle emozioni, nella motivazione  
(corteccia mediale prefrontale) e nella gratificazione (nucleo accumbens)

# Il sistema limbico è una formazione cerebrale filogeneticamente molto antica

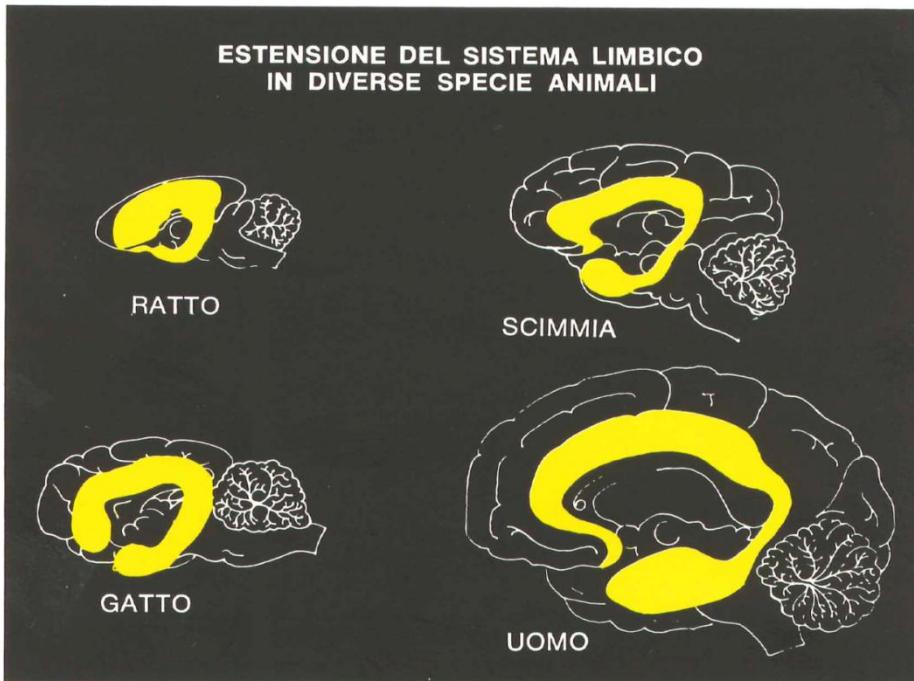


Valzelli L. 1970

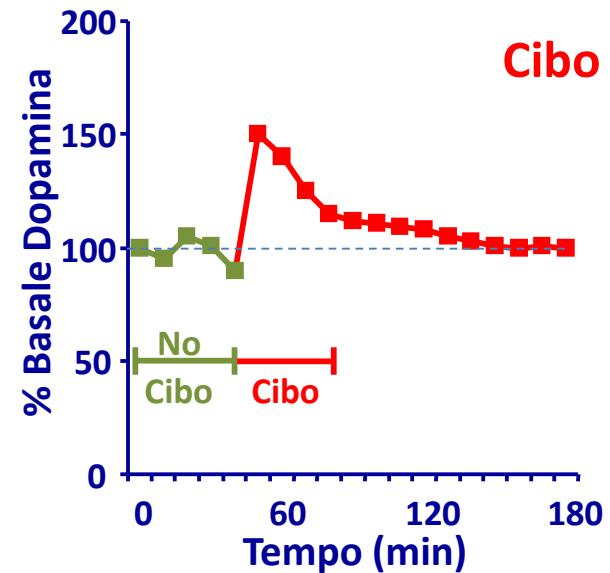


La dopamina consolida la memoria di queste associazioni, facendo in modo che non venga cancellata da nuove esperienze

# Ruolo fondamentale nel piacere, nella gratificazione



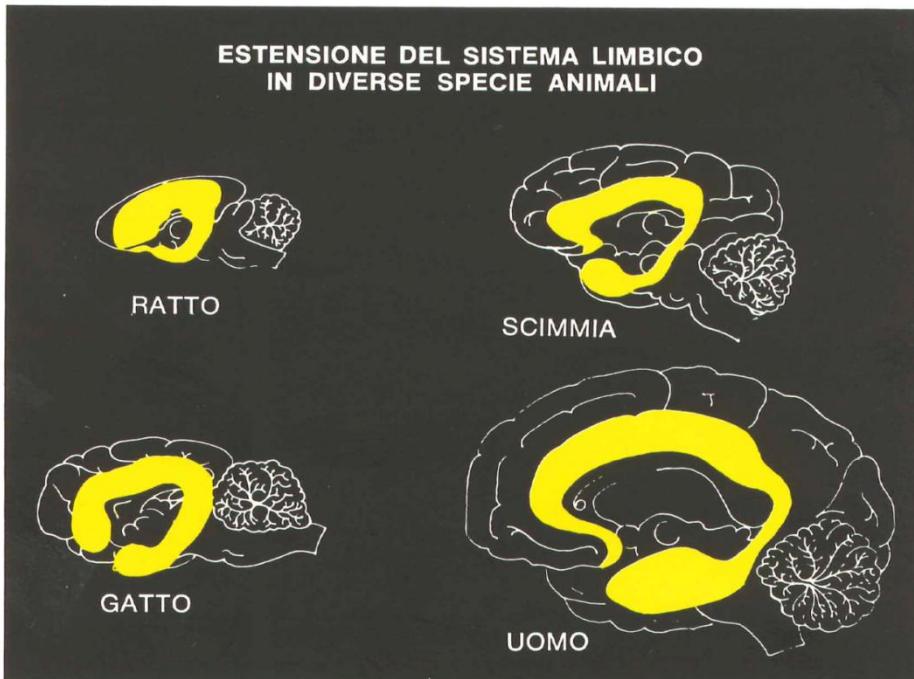
Valzelli L. 1970



Gli eventi importanti per la sopravvivenza vengono “marcati” con un aumento di dopamina

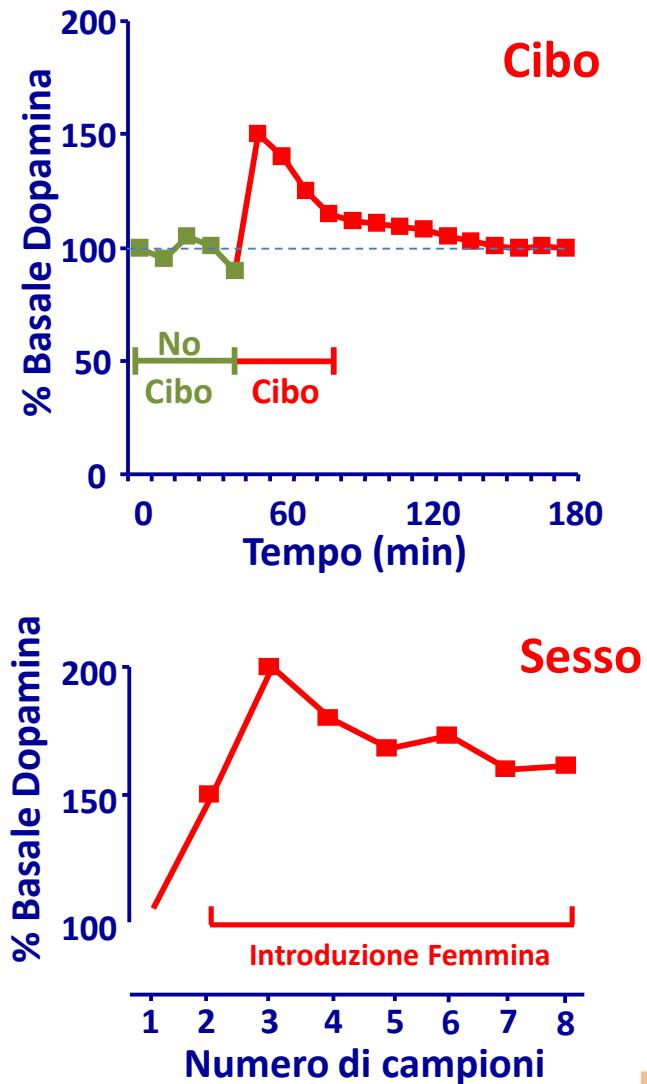
Questo aumento produce eccitazione motivazionale e fissa nella memoria le caratteristiche salienti del contesto associandole al piacere dell’evento

# Ruolo fondamentale nel piacere, nella gratificazione

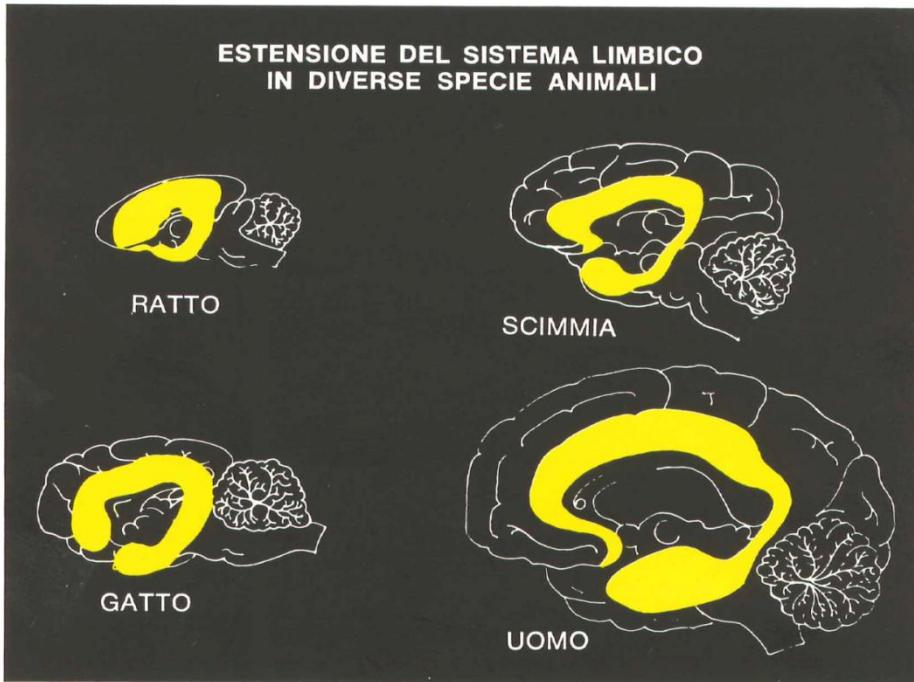


Valzelli L. 1970

L'aumento di dopamina consolida la memoria,  
facendo in modo che non venga cancellata da  
nuove esperienze

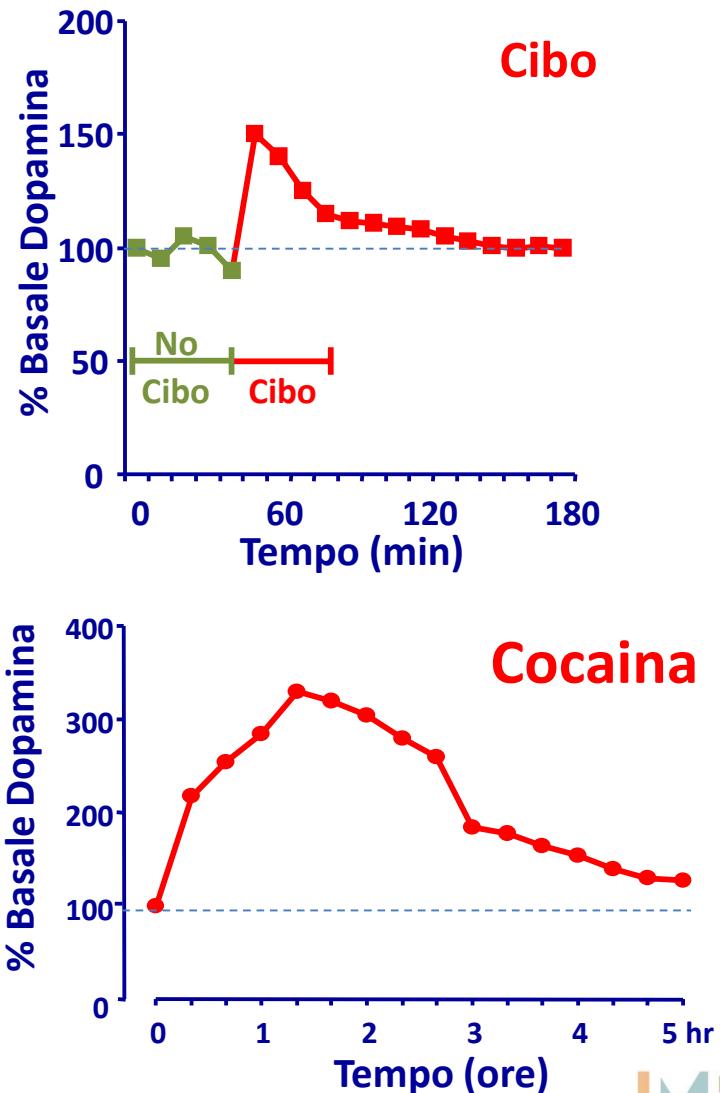


# Ruolo fondamentale nel piacere, nella gratificazione

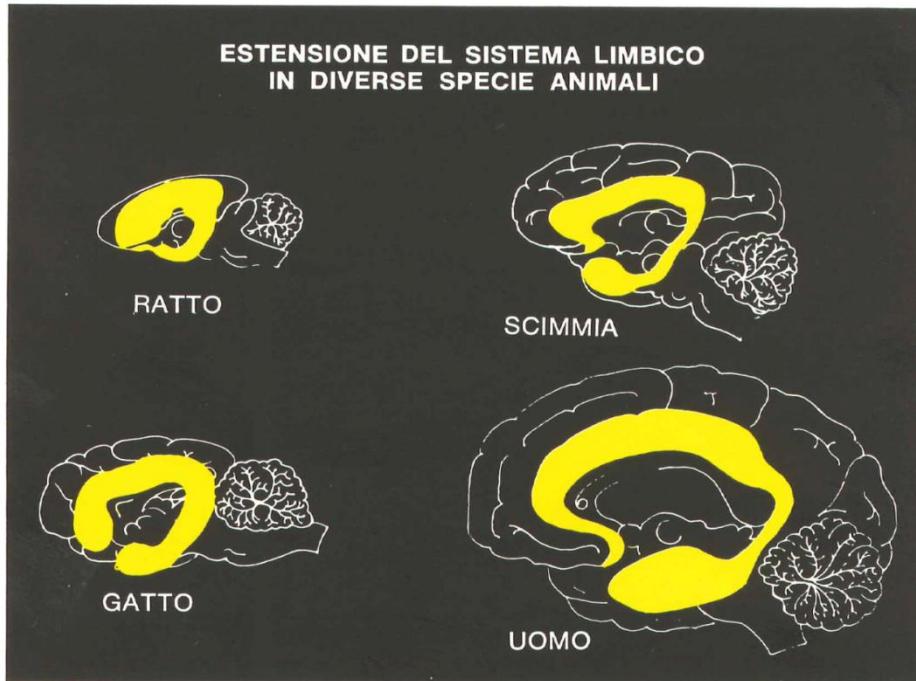


Valzelli L. 1970

L'aumento di dopamina consolida la memoria, facendo in modo che non venga cancellata da nuove esperienze

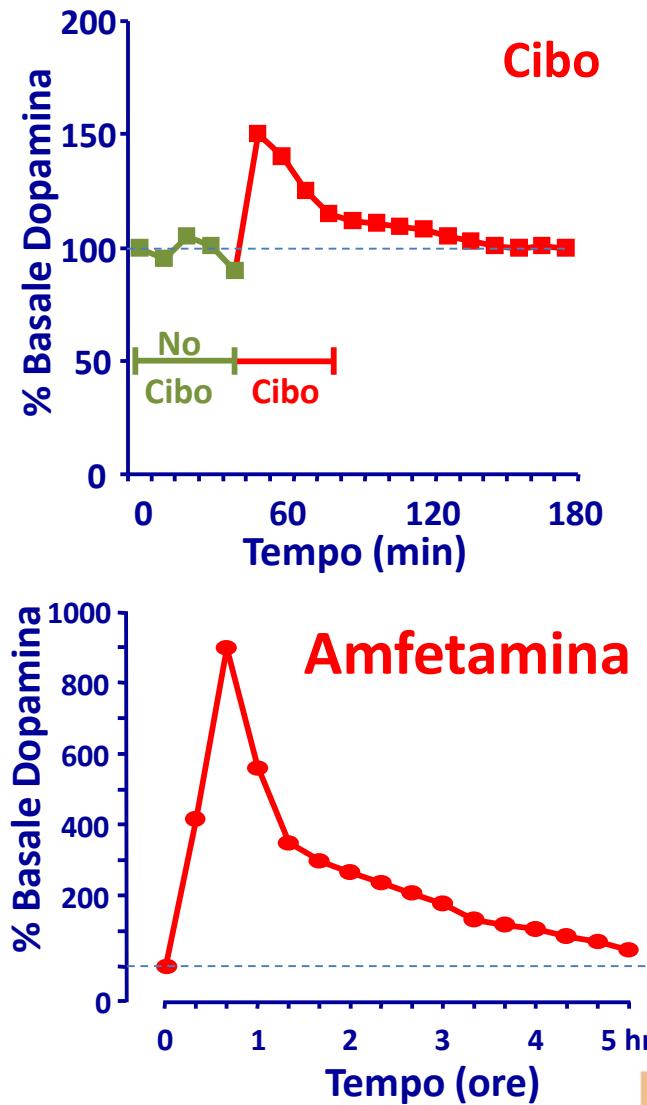


# Ruolo fondamentale nel piacere, nella gratificazione

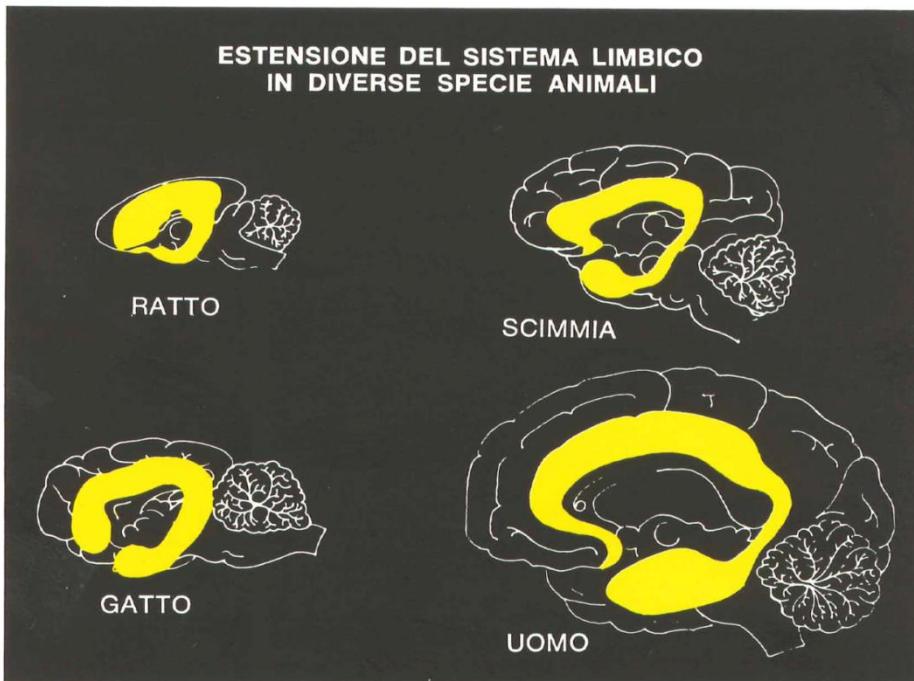


Valzelli L. 1970

L'aumento di dopamina consolida la memoria, facendo in modo che non venga cancellata da nuove esperienze

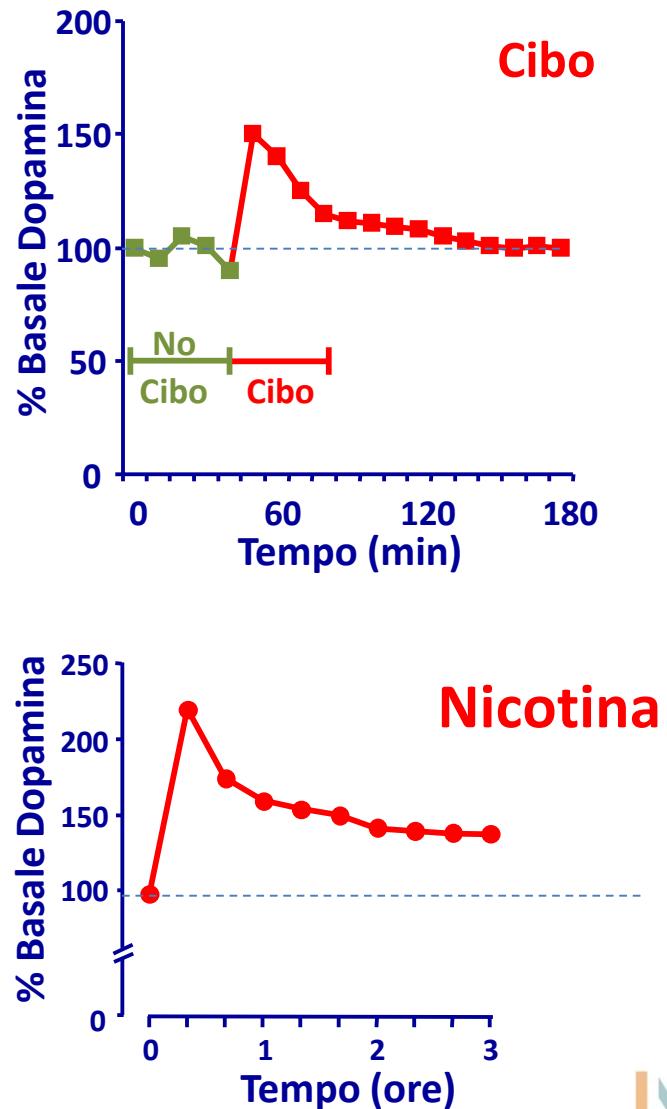


# Ruolo fondamentale nel piacere, nella gratificazione



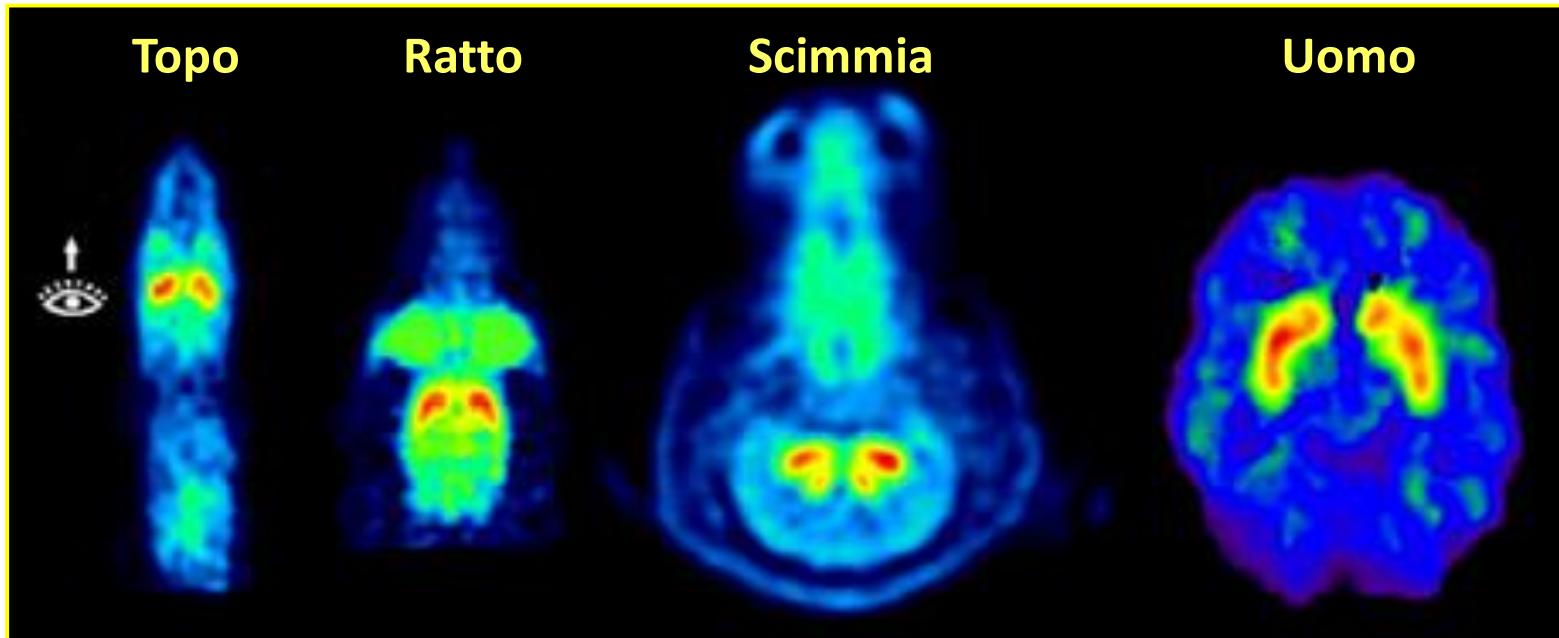
Valzelli L. 1970

L'aumento di dopamina consolida la memoria, facendo in modo che non venga cancellata da nuove esperienze



... e in tutte le specie animali studiate

---

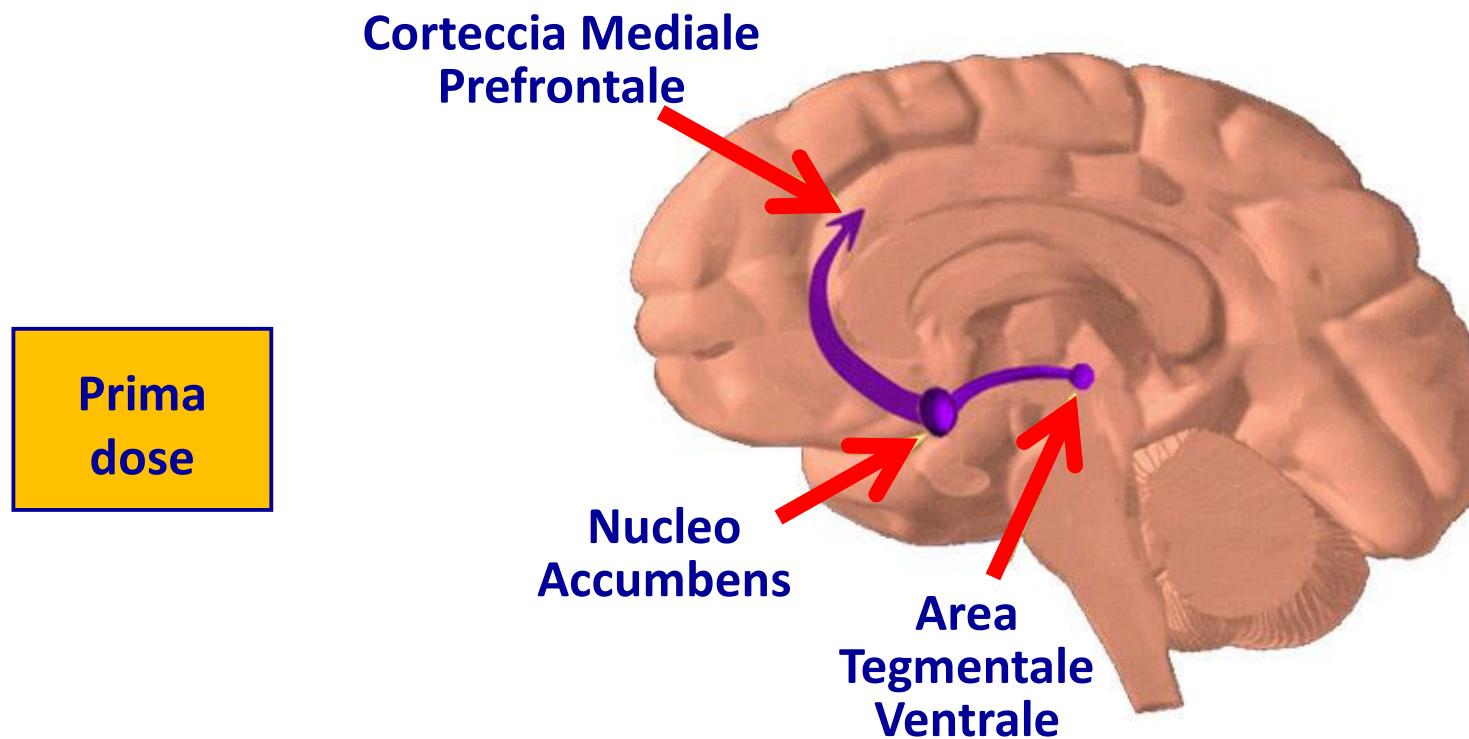


Schiffer et al., 2007

**la cocaina penetra nel cervello e aumenta la trasmissione dopaminergica nel sistema limbico (qui marcato in ROSSO)**

Pur non sapendo perché si cominci, iniziamo a comprendere che cosa avviene nel cervello di chi assume sostanze psicoattive d'abuso

---

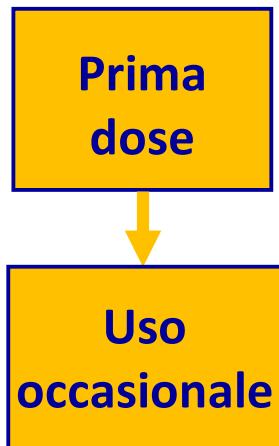


Attivazione del sistema del piacere e della ricompensa nei soggetti predisposti

**Tuttavia, l'uso di sostanze psicotrope, anche se occasionale,  
può comportare gravi rischi per la salute**

---

- Ipersensibilità Individuale - Sovradosaggio



## Ipersensibilità individuale

---

**la Repubblica.it**

**25 Febbraio 2017**

**Milano, 14enne  
precipitata dalla terrazza  
dopo uno spinello nel  
Bicocca Village**



**I ragazzi che erano con lei hanno raccontato che poco prima dell'incidente girava una canna e la giovane era particolarmente "su di giri", irrequieta dopo aver fumato. Si sarebbe messa a vagare, per poi prendere le scale e cadere.**

## Ipersensibilità individuale

---

# **CORRIERE DELLA SERA**

Genova, 29 luglio 2017

**Ragazza 16enne muore dopo aver preso una pasticca di ecstasy**

**La giovane aveva passato la serata con tre amici**

**I quattro avrebbero assunto ecstasy ma solo Adele si è sentita male ed è morta per arresto cardiaco**

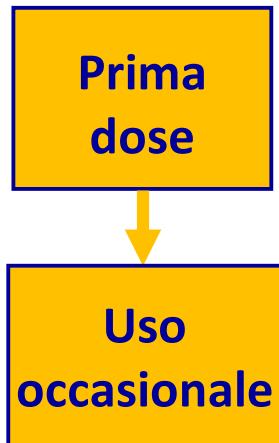
**«... non era la prima volta che prendevamo l'Mdma»**

**«... lo facevamo ogni tanto per sballarci nel fine settimana, ma non eravamo mai stati male»**

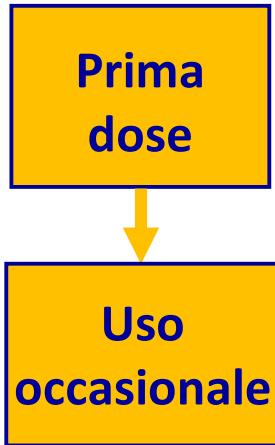
# Tuttavia, l'uso di sostanze psicotrope, anche se occasionale, può comportare gravi rischi per la salute

---

- **Ipersensibilità Individuale - Sovradosaggio**
- **Tossicità da sostanze da taglio**  
Zucchero, Lattosio, Destrosio, Mannitolo, Piombo, Caffeina, Procaina, Paracetamolo, Strichnina, Fenobarbital, Chinino, Clenbuterolo, Scopolamina, Lidocaina, etc. etc.



# Giorgia è una normalissima ragazza di diciassette anni

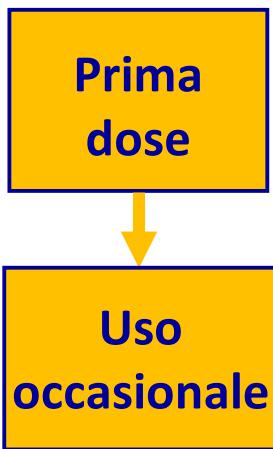


- Una sera di fine anni '90 assume mezza pasticca di **ecstasy**
- Dopo giorni di agonia, nel corso dei quali gli svenimenti si susseguivano continui e i dolori erano incessanti, Giorgia viene portata in ospedale
- Dopo molte analisi cliniche si scopre che la pasticca era stata fabbricata con l'aggiunta di veleno per topi

Giorgia riesce a tornare alla normalità solo dopo essersi sottoposta a trapianto di fegato e a molti anni di lenta riabilitazione

# L'uso di sostanze psicotrope, anche se occasionale, può comportare gravi rischi per la salute

---



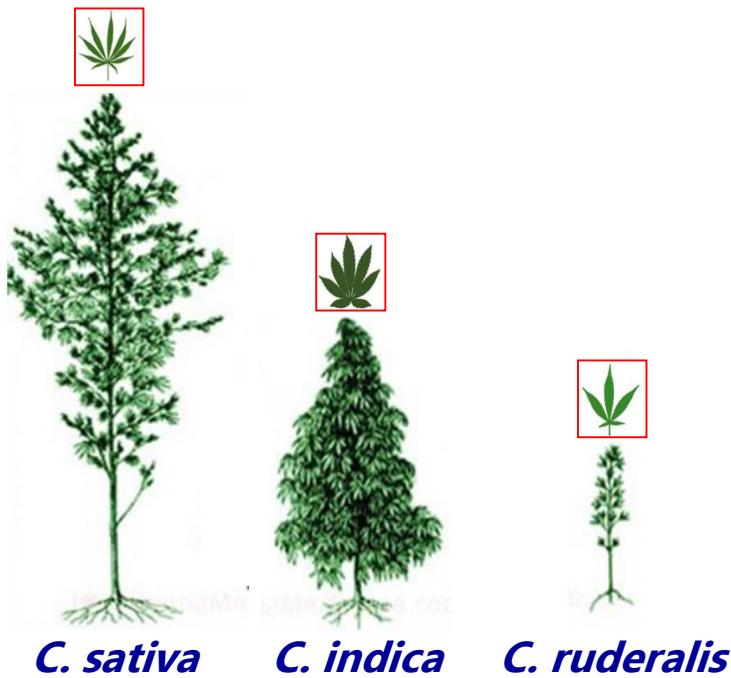
- Sostanze illegali di provenienza ignota
- Composizione e qualità sono sempre incerte
- Non sappiamo mai con certezza che cosa stiamo assumendo
- ... non solo sostanze illecite, ricordiamo il famigerato «vino al metanolo» (1986, ditta Ciravegna in provincia di Cuneo, avvelenamento e intossicazione di parecchie persone con lesioni molto gravi, cecità, e addirittura morte in 23 persone)

**Se dico cannabis che cosa vi viene in mente?**

**Se dicesse marijuana?**

**Se dicesse hashish?**

## ... in principio 3 specie di Cannabis



- Fitocomplesso, le cui proprietà biologiche non sono riconducibili ad un singolo costituente
- I **fitocannabinoidi (metoterpeni)** sintetizzati nei tricomi ghiandolari delle infiorescenze sono almeno 100
  - $\Delta$ -9 tetraidrocannabinolo
  - Cannabidiolo

**Non esisteva una singola cannabis,  
ma specie diverse con profilo chimico diverso**

American Herbal Pharmacopoeia, 2013; ElSohly and Gul, 2014

Anche oggi siamo in presenza di 3 cannabis:

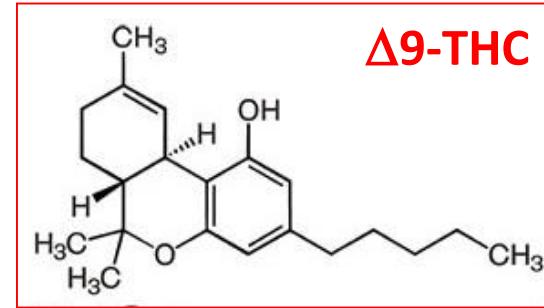
---

## CANNABIS, UNA E TRINA, QUASI UNA DIVINITÀ' MITOLOGICA

- Cannabis da Strada
- Cannabis Light
- Cannabis Terapeutica

# La “nuova” cannabis o marijuana

## Progressivo aumento del titolo di $\Delta 9$ -THC



anni '70 - Cannabis



2-12%  $\Delta 9$ -THC

# La “nuova” cannabis o marijuana

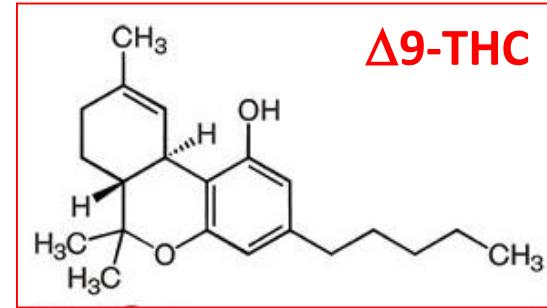
## Progressivo aumento del titolo di $\Delta 9$ -THC



anni '70 - Cannabis



2-12%  $\Delta 9$ -THC



$\Delta 9$ -THC

1980 - Skunk



12-15%  $\Delta 9$ -THC

# La “nuova” cannabis o marijuana

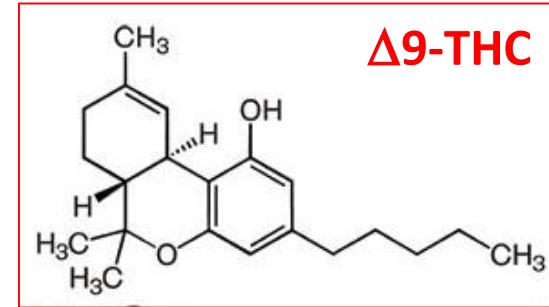
## Progressivo aumento del titolo di $\Delta 9$ -THC



anni '70 - Cannabis



2-12%  $\Delta 9$ -THC



$\Delta 9$ -THC

1980 - Skunk



12-15%  $\Delta 9$ -THC

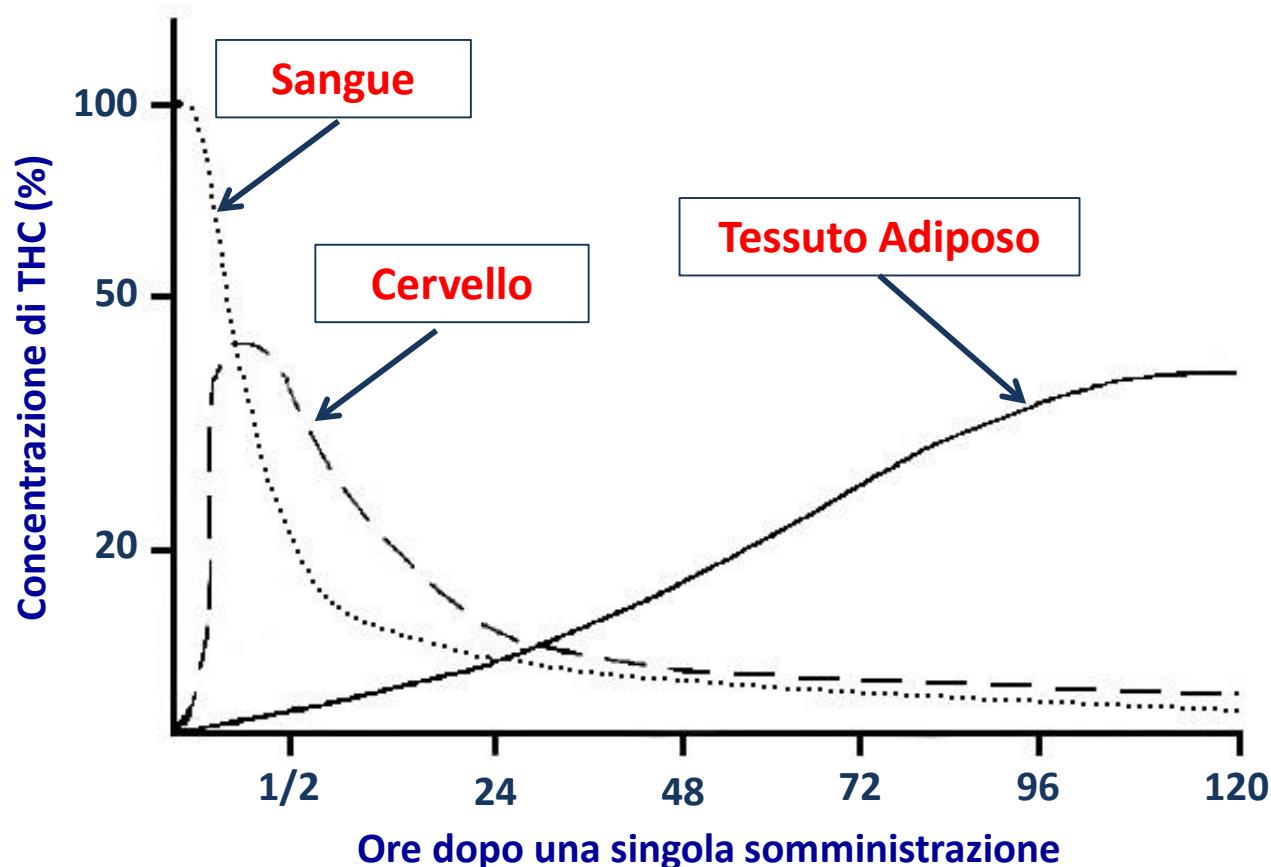
1995 - White Widow



20%  $\Delta 9$ -THC

## ... anche la cannabis o marijuana altera le funzioni cerebrali

Il  $\Delta 9$ -THC, inalato con il fumo dello spinello, viene velocemente assorbito dai polmoni concentrandosi nel ...



Nahas, 1975

# Cannabis da Strada

---

## Effetti Acuti

- Alterazione funzioni neuropsichiche
  - Alterazione dei processi cognitivi
  - Rallentamento dei riflessi
  - Riduzione dello stato di vigilanza
  - Alterazioni del coordinamento psicomotorio
- 
- Non guidare sotto i suoi effetti
  - Non utilizzare cannabis insieme ad alcol

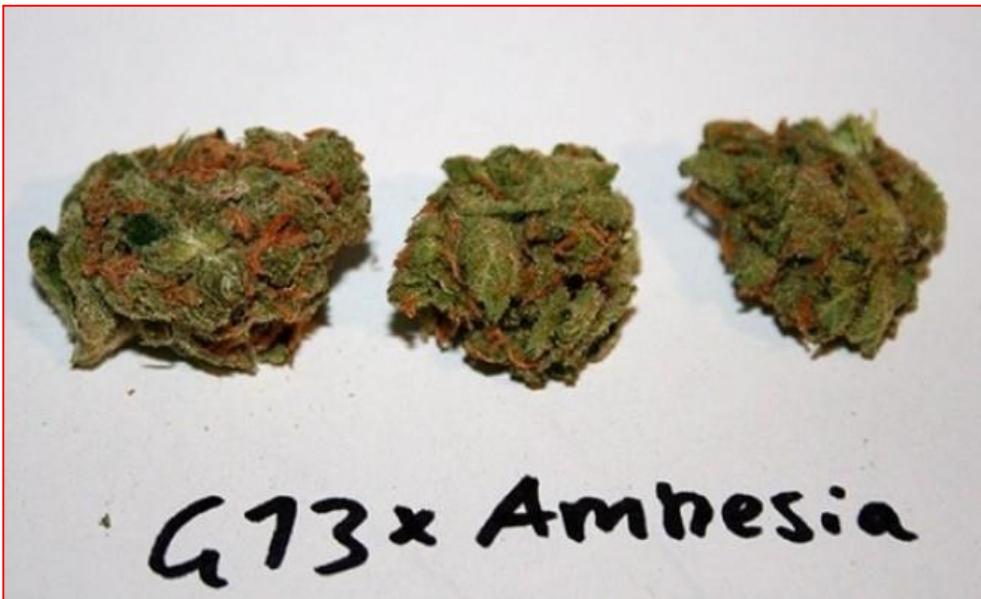
# Cannabis da Strada

---

## Effetti Cronici

- Alterazioni della memoria
- Alterazione delle funzioni cognitive superiori
- Rischio di cancro al polmone
- Rischio di dipendenza nei soggetti predisposti
- Compromissione dello sviluppo fisiologico del cervello degli adolescenti (!?)

# Amnesia



**AMNESIA** è molto diversa dalla semplice marijuana

E' una sostanza più potente che può provocare perdita di memoria, ma allo stesso tempo anche mancanza di concentrazione, attacchi d'ansia e paranoia.

Il metadone o le altre sostanze usate per confezionare amnesia (si sono registrati alcuni casi di dosi prodotte con l'uso degli acidi contenuti nelle batterie delle automobili) spruzzate sulla marijuana crea un mix micidiale che può provocare danni irreversibili a livello cerebrale

# Cocktail di alcol e altre sostanze d'abuso - Poliabuso

---



**Il consumo contemporaneo di più sostanze psicoattive è pericolosissimo perché amplia in maniera imprevedibile gli effetti negativi di ciascuna sostanza e i rischi conseguenti**

- L'alcol interferisce a livello del fegato con il metabolismo dei farmaci in generale e delle sostanze d'abuso in particolare
- Determina variazioni pericolose nelle loro concentrazioni plasmatiche e cerebrali
- L'assunzione di alcol è sempre controindicata quando si stanno assumendo altre sostanze/farmaci psicoattivi

# Cannabis - Indicazioni Terapeutiche per soggetti “malati”

---

- Disturbi che coinvolgono la spasticità con dolore (sclerosi multipla, lesioni al midollo spinale)
- Nausea e vomito (risultante dalla chemioterapia, radioterapia e terapia combinata per l'HIV ed Epatite C)
- Dolore cronico (in particolare dolore neurogenico)
- Trattamento palliativo del cancro e dell'AIDS
- Glaucoma



L'uso di cannabis è indicato solo quando i risultati con i protocolli terapeutici riconosciuti sono insoddisfacenti o quando sono troppi e gravi gli effetti collaterali che si verificano

**... ma nei soggetti sani, soprattutto se adolescenti,  
cannabis, nuova cannabis e derivati alterano:**

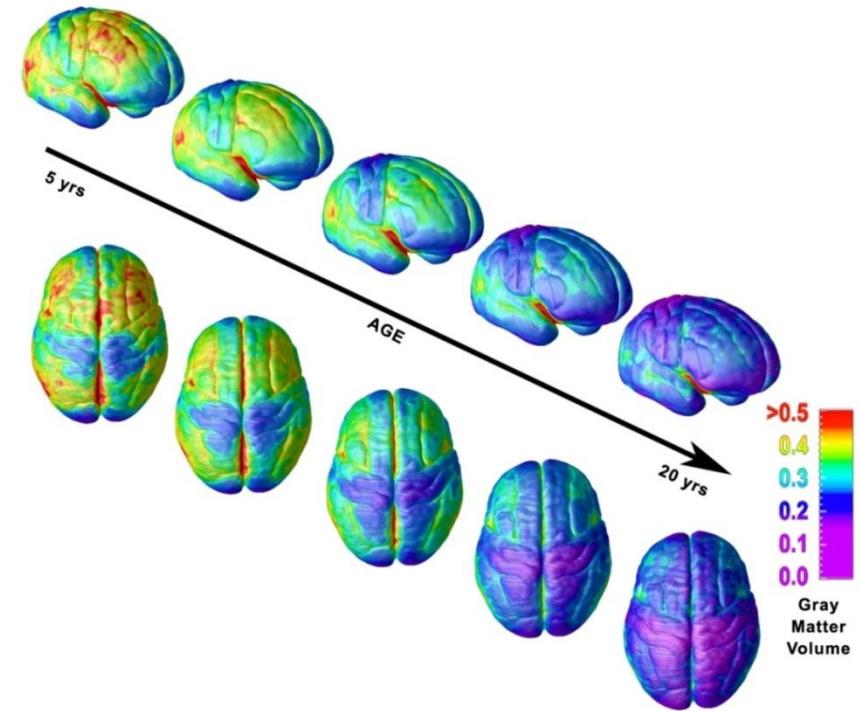
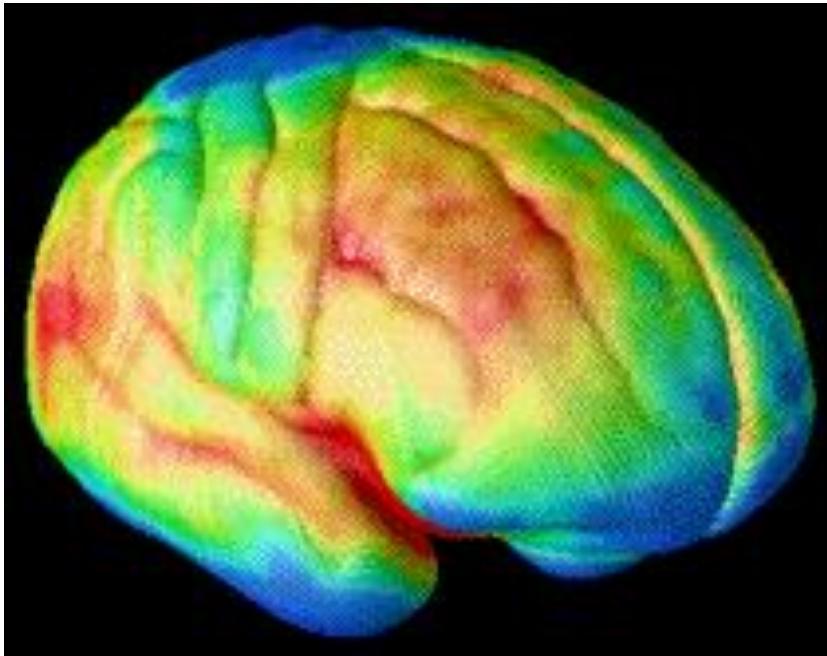
---

- le funzioni neuropsichiche
- i processi cognitivi
- i riflessi
- lo stato di vigilanza
- il coordinamento psicomotorio



**Inoltre, il consumo frequente e prolungato potrebbe indurre, in soggetti vulnerabili, alterazioni della memoria e delle funzioni cognitive superiori**

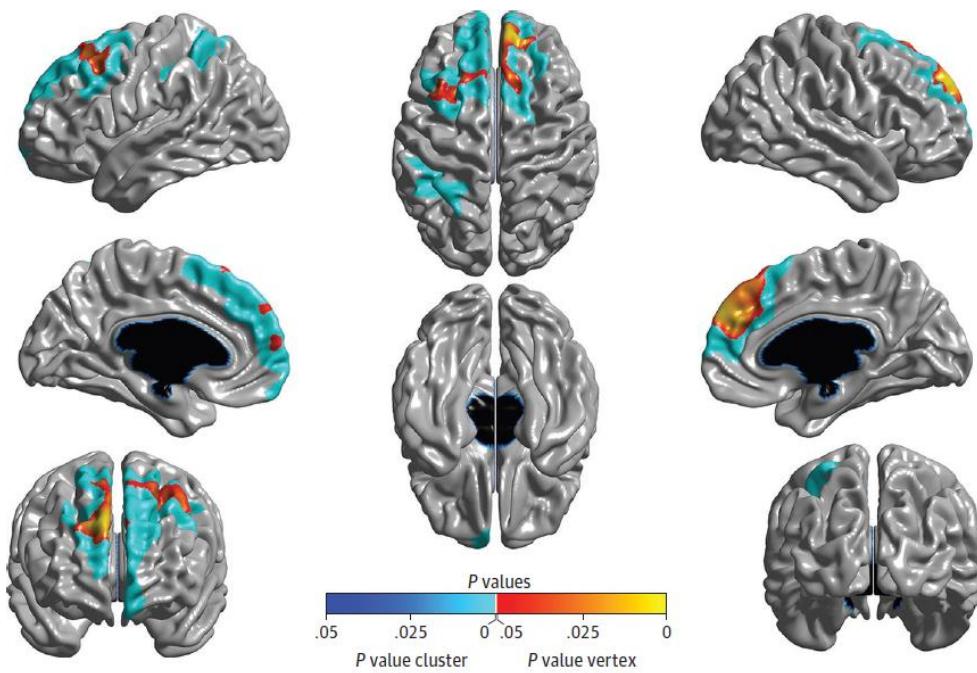
# Il cervello adolescente



- Il cervello adolescente non ha ancora raggiunto il suo pieno sviluppo
- Riduzione della materia grigia, sfoltimento e precisazione dei circuiti neurali
- E' quindi possibile che possa rispondere in modo diverso alle sostanze d'abuso

# Associazione tra consumo adolescenziale di cannabis da strada e neurosviluppo

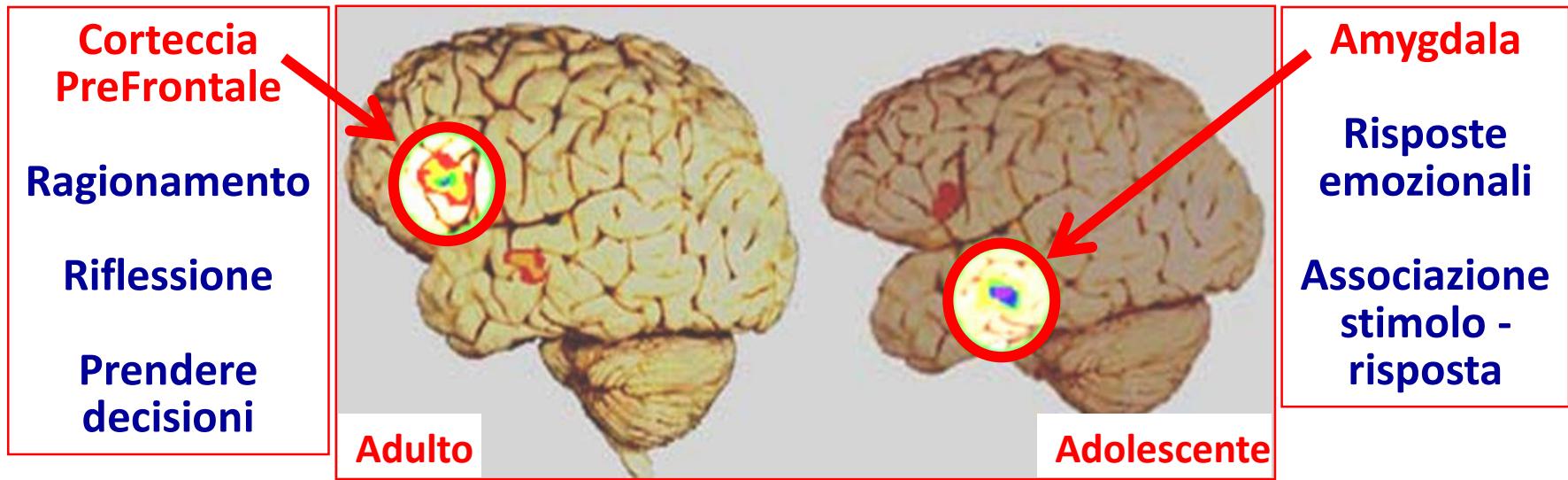
800 giovani in Regno Unito, Germania, Francia e Irlanda



L'analisi longitudinale (da 14 a 19 anni) ha rivelato un assottigliamento corticale correlato all'uso di cannabis in modo dose-dipendente in entrambi i sessi

I consumatori di cannabis mostrano un significativo assottigliamento corticale nelle aree cerebrali dove sono maggiormente espressi i recettori CB1

# Il cervello adolescente



- La **Corteccia PreFrontale** è una delle ultime aree del cervello a maturare
- Il **cervello adolescente** tende ad utilizzare altre aree, come l'**Amygdala**, quando si prendono decisioni e/o se ne valutano le conseguenze

# Cannabis Light

---

- Legge 2/12/2016, n. 242: “Disposizioni per la promozione della coltivazione e della filiera agroindustriale della canapa”
- Permessata la coltivazione di Cannabis con un contenuto complessivo di  $\Delta 9$ -THC non superiore allo 0,2% e, comunque, entro lo 0,6%
- La Legge non prevede, ma neanche vieta, la vendita delle infiorescenze per consumo personale attraverso il fumo o altra analoga modalità di assunzione



# Cannabis Light

---

**Sebbene la specie Canapa prevista dalla legge italiana sia una pianta molto versatile con la quale si possono sostituire:**

- **Prodotti in cotone, cordame, prodotti tessili, tele**
- **Isolanti per edilizia, quasi tutte le plastiche**
- **La fibra di vetro, diversi prodotti acrilici**

**e dalla quale si possono ottenere:**

- **carta, cemento e altri materiali da costruzione, quasi tutte le fibre e plastiche, lettiera per animali e concimi**
- **I cui semi sono molto ricchi in acidi polinsaturi, nutrienti e salutari**
- **e dalla biomassa di canapa può produrre energia**

**etc. etc.**

# Cannabis Light

---

Sono andato e vado a visitare le fiere che cercano di rilanciarla ...



IO NON SONO UNA  
**DROGA**

VIENI A SCOPRIRLO AL 4.20 HEMP FEST

# Cannabis Light

---

Visitare le fiere che cercano di rilanciarla è molto deprimente:



Vendita semi da collezione

# Cannabis Light

---

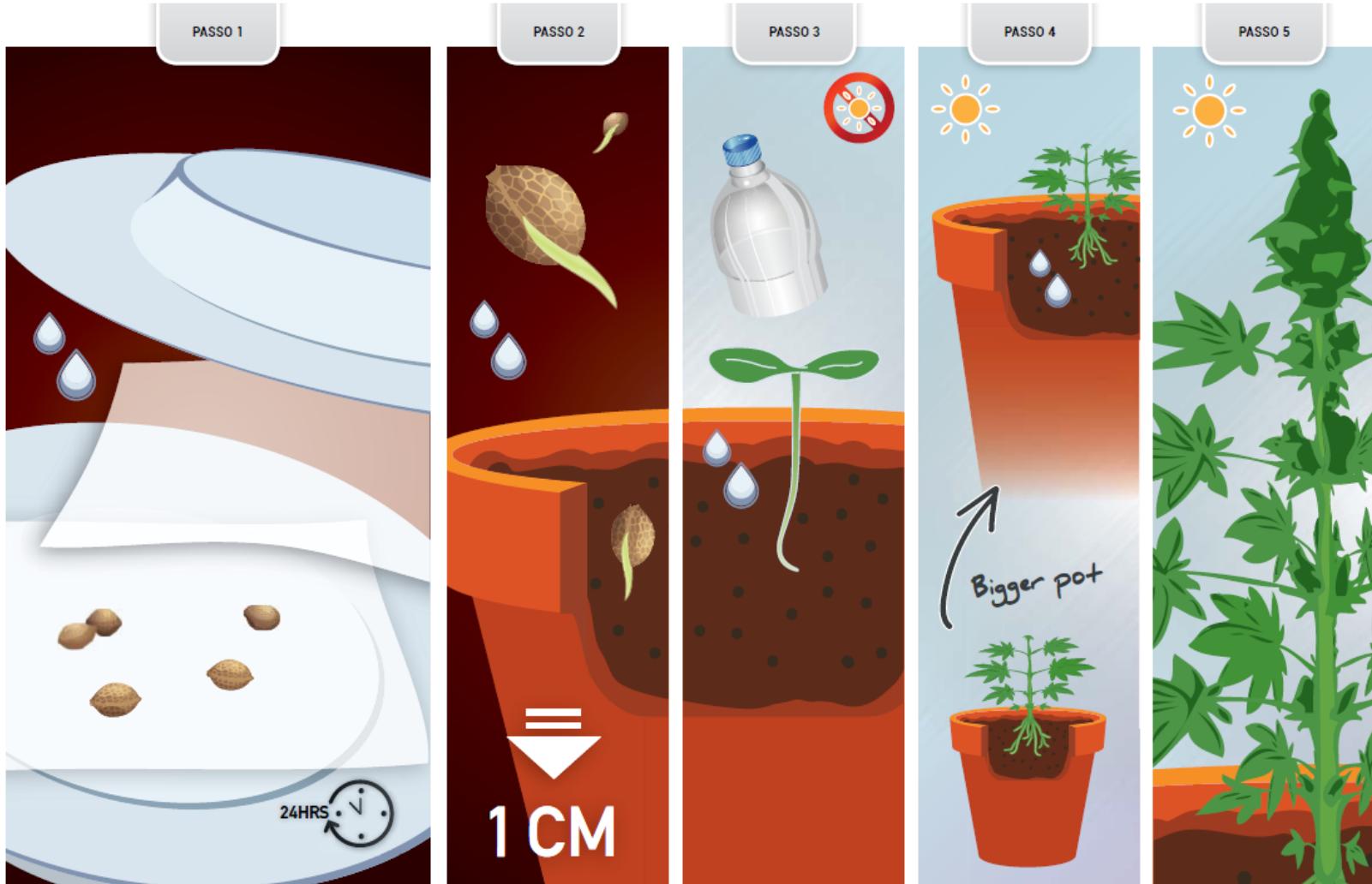
## Welcome to Paradise Seeds

- Quali semi di cannabis comprare
- Femminizzati
- Autofiorenti
- CBD-Rich
- Controllo qualità
- La genetica della Cannabis
- Coltivare piante di Cannabis

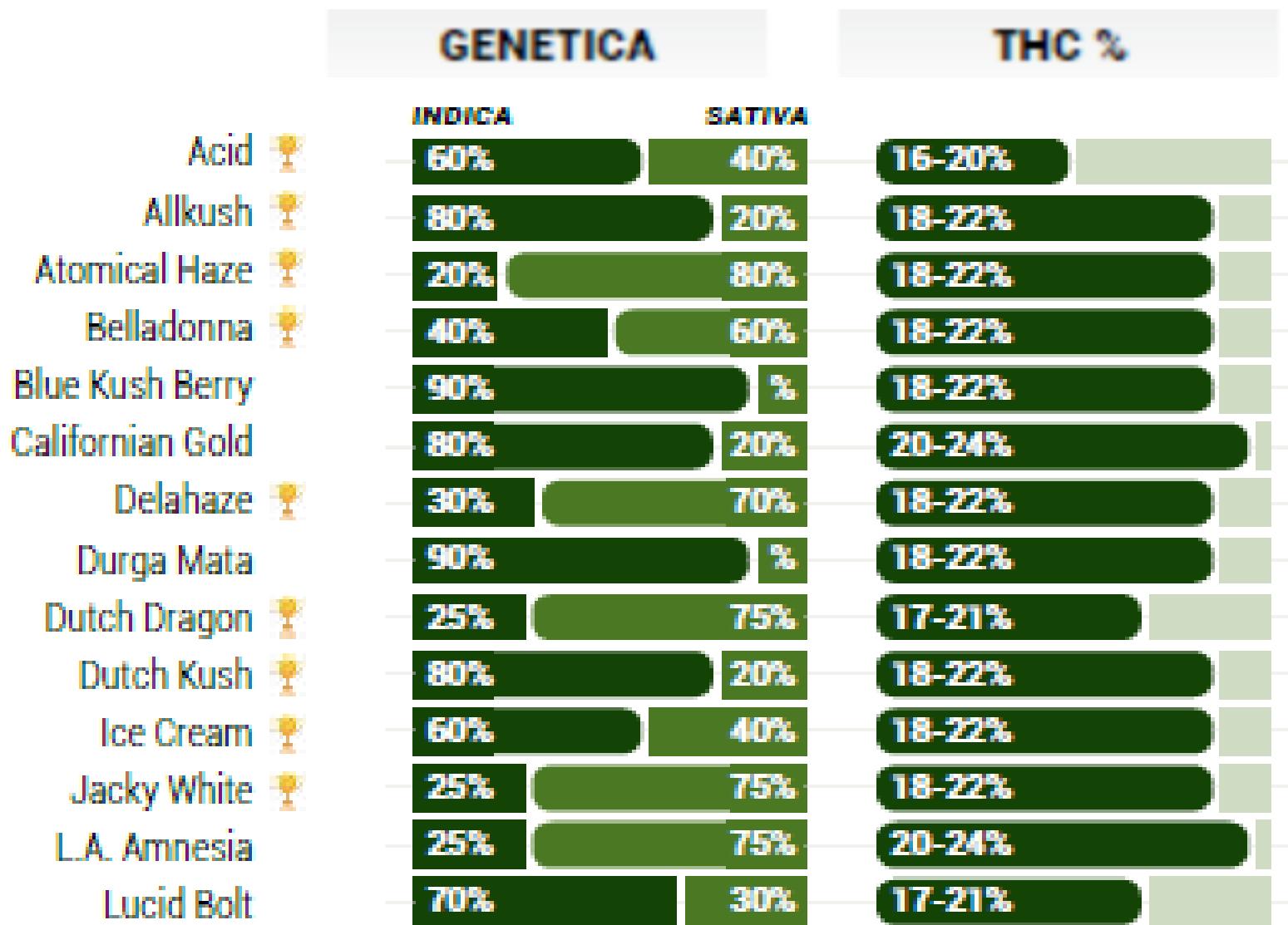
(Nella nostra esperienza, molte persone nuove nel mondo della coltivazione hanno bisogno di un piccolo aiuto per ottenere il massimo dalle loro piante e, naturalmente, vogliamo che tu ottenga il meglio dai tuoi acquisti Paradise Seeds)



# Cannabis Light



# Cannabis Light



# Cannabis Light

	GENETICA	THC %
Lucid Bolt	70%	30% 17-21%
Magic Bud	50%	50% 16-20%
<b>Mendocino Skunk</b>	60%	40% 20-24%
Nebula	40%	60% 18-22%
Opium	50%	50% 17-21%
Original Cheese	50%	50% 16-20%
<b>Org. White Widow</b>	50%	50% 18-22%
Sensi Star	90%	1% 20-24%
Space Cookies	60%	40% 18-22%
Spoetnik #1	90%	1% 18-22%
Sweet Purple	40%	60% 12-16%
Wappa	60%	40% 20-24%
White Berry	75%	25% 18-22%

# Cannabis Light

---

- Non necessariamente innocua
- Mancanza di Studi Scientifici dopo assunzione cronica
- Attenzione ai prodotti edibili contenenti Cannabis:  
quegli prodotti con semi e/o farina non contengono principi attivi  
quegli contenenti infiorescenza (dolcetti, tisane, etc.) possono essere causa di sovradosaggio (ritardo nell'assorbimento di  $\Delta 9$ -THC)



# Cannabis Terapeutica

---

**Quando si parla di cannabis terapeutica, di quale “preparazione” parliamo?**

**Della cannabis di Plinio il vecchio (nella sua *Naturalis Historia*, 77-78 d.C.), di quella in voga negli anni ‘70 o della nuova cannabis “da strada”?**

**Non confondere cannabis coltivata per finalità terapeutiche con “cannabis di strada” o con “cannabis light”**

**Queste sostanze non sono innocue e non si può addurre la loro presunta bontà per la salute per giustificarne l’uso voluttuario (edonico)**

- **Attenzione ad autocurarsi**

# Cannabis terapeutica, la normativa italiana

---

In Italia dal 2006 i medici possono prescrivere preparazioni magistrali contenenti sostanze attive a base di cannabis per uso medico

Dal 2007 è possibile importare estratti secchi di cannabis prodotti a fine terapeutici da altri paesi (Bedrocan, Bediol, Bedrobinol, Bedrolite, Bedica e Sativex) per le preparazioni galeniche

Dal settembre 2014, le infiorescenze per le **preparazioni galeniche** possono essere prodotte anche dallo *Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare* di Firenze

La produzione è stata avviata nel 2016

# Cannabis terapeutica, la normativa italiana

---

**Preparazioni galeniche magistrali a base di  
estratto secco di cannabis**

Cartine per decozione

Cartine per vaporizzazione

Estratto oleoso

Capsule decarbossilate ad uso orale

**Capsule apribili per decozione di cannabis micronizzata**

**E' vietato dispensare la cannabis tal quale!!!!**

# Cannabis Terapeutica – Differenti Varietà

Varietà	Δ9-THC	CBD	Profilo Terpenico	Provenienza
<b>Bedrocan®</b>	± 22%	< 1 %	Sativa	Olanda
<b>Bedrobinol®</b>	± 12%	< 1 %	Sativa	Olanda
<b>Bediol®</b>	± 6,5%	± 8%	Sativa	Olanda
<b>Bedica®</b>	± 14%	< 1 %	Indica	Olanda
<b>Bedrolite®</b>	< 1%	± 9%	Sativa	Olanda
<b>FM1</b>	13-20%	<1%	Sativa	Italia
<b>FM2</b>	5-8%	7,5-12%	Sativa	Italia
<b>Pedanios 22/1</b>	± 22%	<1%	Sativa	Canada
<b>Pedanios 8/8</b>	± 8%	± 8%	Indica	Canada
<b>Pedanios 1/9</b>	<1%	± 9%	Ibrido	Canada

# Cannabis terapeutica, la normativa italiana

---

**La cannabis terapeutica può essere prescritta, con i costi di approvvigionamento a carico del paziente, da un qualsiasi medico**

**Il prezzo dipende dal tipo di farmaco o di preparato prescritto**

**La rimborsabilità dei farmaci a base di cannabinoidi è competenza dei singoli Sistemi Sanitari Regionali**

**Alla luce di questa previsione, assistiamo a grandi disparità di accesso ai cannabinoidi medici tra pazienti di Regioni diverse**

# Cannabis Terapeutica - Potenziali indicazioni

---

- Disturbi che coinvolgono la spasticità con dolore (sclerosi multipla, lesioni al midollo spinale)
- Nausea e vomito (risultante dalla chemioterapia, radioterapia e terapia combinata per l'HIV ed Epatite C)
- Dolore cronico (in particolare dolore neurogenico)
- Trattamento palliativo del cancro e dell'AIDS
- Glaucoma

L'uso di cannabis è indicato solo quando i risultati con i protocolli terapeutici riconosciuti sono insoddisfacenti o quando sono troppi e gravi gli effetti collaterali che si verificano

# Cannabis Terapeutica - Efficacia

Indicazioni	Dati disponibili	Rilevanza/grandezza dell'effetto	Qualità evidenze
Dolore Cronico			
Nausea e vomito da chemioterapia			
Perdita di peso in pazienti con HIV/AIDS			
Anoressia/cachessia da cancro o anoressia nervosa			
Spasticità da sclerosi multipla o paraplegia da danno midollare			
Sindrome di Tourette			
Glaucoma			

21/11/2019

CORRIERE DELLA SERA

ROMA / CRONACA

## Roma, è allarme droghe sintetiche, nel 2019 il 154% di sequestri in più

«Attenzione agli acquisti dei giovanissimi sul dark web. Bastano dieci euro per una dose che provoca danni gravissimi». Il capo della polizia Gabrielli: c'è una grande domanda di stupefacenti



# Le Nuove Sostanze Psicoattive - Fentanyl - Eroina sintetica

Il mercato nero si è aperto al sintetico

- A Milano la prima vittima dell'eroina sintetica (uomo, 37 anni, Aprile 2017)
- Sembrava un'overdose senza tracce di eroina
- C'è voluto circa 1 anno per trovare l'analogo del **fentanyl** che l'ha ucciso
- Il **Fentanyl** è un oppioide sintetico circa 50-100 volte più potente della morfina per l'OMS è un analgesico essenziale per i tumori avanzati



La dose letale per l'essere umano è 2 milligrammi, un granello ...

# Le Nuove Sostanze Psicoattive - Fentanyl - Eroina sintetica

---

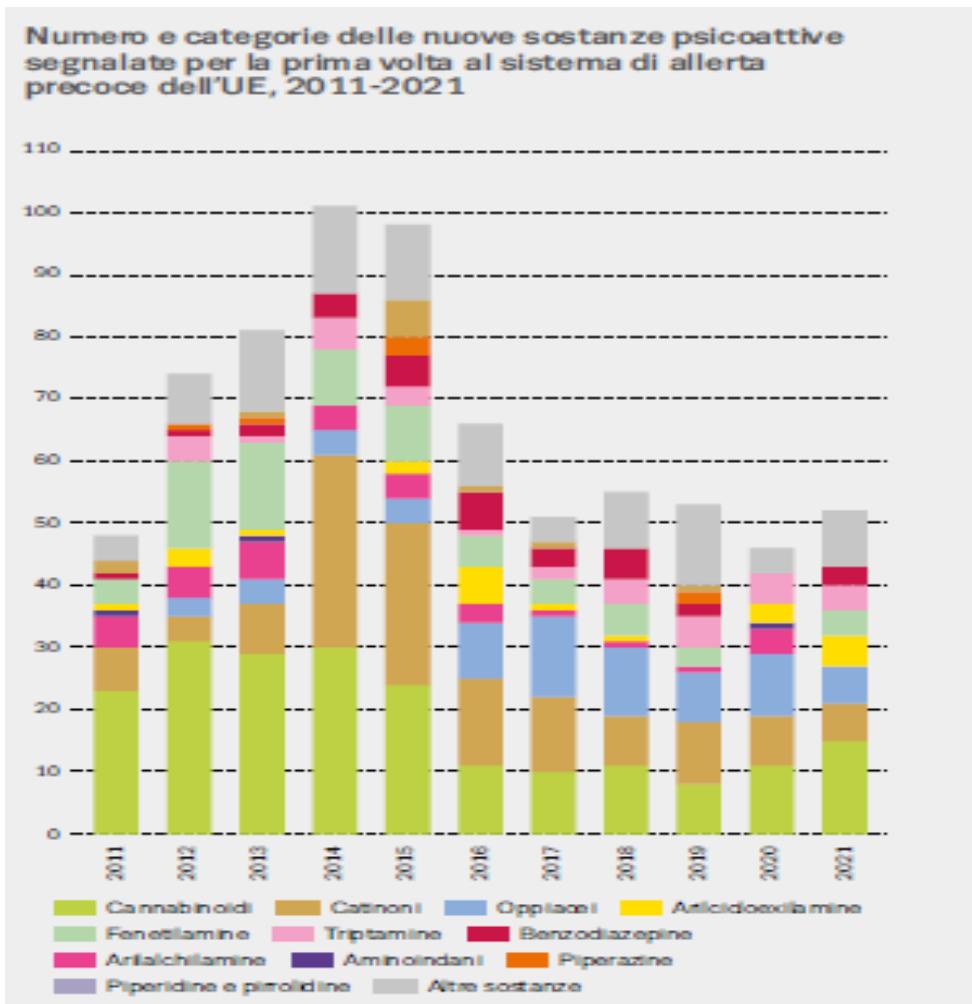
## Il mercato nero si è aperto al sintetico

- I derivati del fentanyl sono più di 50
- Il carfentanil (utilizzato in veterinaria per i grandi animali) ha un effetto analgesico 10mila volte più potente di quello della morfina
- Negli Stati Uniti metà dei casi di overdose sono causati da derivati del Fentanyl e negli ultimi anni il numero dei morti è cresciuto in modo impressionante provocando, nel 2017, oltre 60 mila decessi

**Ma non esistono solo i derivati del Fentanyl**

# ... non solo le “classiche” sostanze d’abuso: Nuove Sostanze Psicoattive : la nuova frontiera dell’abuso

## NPS in Europe (source EMCDDA)



- Sostanze chimiche di nuova sintesi che cambiano in continuazione per aggirare le norme legislative
- Il loro uso è in costante, allarmante aumento
- Dal 2005 oltre 560 NSP identificate in Italia e in Europa
- Registrati molti casi di intossicazione acuta

# Nuove Sostanze Psicoattive: la nuova frontiera dell'abuso

NPS groups	Examples
Aminoindanes	2-AI, MDAI
Phencyclidine-type substances	Ketamine, methoxyeticyclidine
Phenethylamines	25B-NBOMe, PMMA
Plant-based substances	Khat <sup>1</sup> , kratom <sup>2</sup> , salvia divinorum <sup>3</sup>
Piperazines	BZP, TFMPP
Synthetic cannabinoids	JWH-018, AKB-48
Synthetic cathinones	Mephedrone, MDPV
Tryptamines	5-MeO-DMT, 5-MeO-DPT

E' molto facile procurarsene:  
bastano uno o due clicks nel  
giusto sito web e ...

Molte di queste NSP sono  
praticamente sconosciute così  
come sconosciuti sono i loro  
effetti acuti e cronici

The screenshot shows a web browser displaying the Silk Road anonymous marketplace. The page features a header with the Silk Road logo and navigation links for messages, orders, account, settings, and log out. Below the header, there's a news section with links to various items. The main content area displays a grid of product listings, each with an image, name, description, and price. Products include 10 Grams high grade MDMA 80+%, Amphetamine sulfate / Speed freebase..., 2g Jack Frost (weed) \*420, 5 Grams of pure MDMA crystals, 100 red Y tablets 111mg (lab tested)..., Michael Jackson Discography 1971-2009..., 3.5g Albino Rhino (weed), Smiles tabs on silkroad, 10mg Flexeril (muscle relaxant)..., and \*\*\*10gr. Amphetamine Sulphate... . The prices listed are \$61.17, \$28.59, \$2.52, \$42.04, \$89.77, \$2.52, \$12.37, \$33.22, and \$33.19 respectively.

# Nuove Sostanze Psicoattive: la nuova frontiera dell'abuso



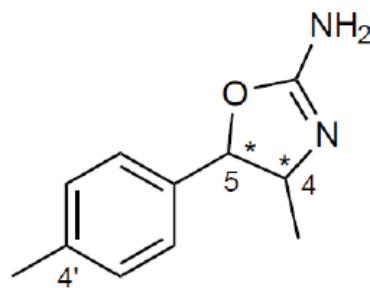
...FedEx o il servizio postale le consegneranno direttamente all'acquirente

Ma attenzione, i carabinieri dei NAS (Nuclei Antisofisticazioni e Sanità) controllano i siti web, tracciano gli ordini e schedano gli acquirenti



# Nuove Sostanze Psicoattive: la nuova frontiera dell'abuso

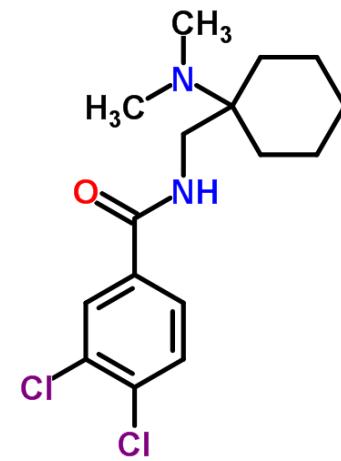
## para-Metil-4-metilaminorex



4,4'-DMAR



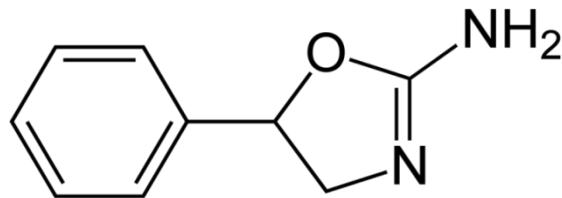
Unique ID: <u>013</u>	Quantity: <u>01000</u>
<b>Cautions:</b>  <b>Handle With Care!</b> Inhalation may cause drowsiness. Chemical may be active in sub-milligram levels: Wear correct PPE. Only permitted for commercial or industrial use only.	<b>Additional Information:</b>  Store in a cool dry place If adverse reaction occurs please contact medical center immediately We advise transferring to an air tight container once open. MSDS & supporting paperwork is available from supplier on request.



AH-7921

# Nuove Sostanze Psicoattive: la nuova frontiera dell'abuso

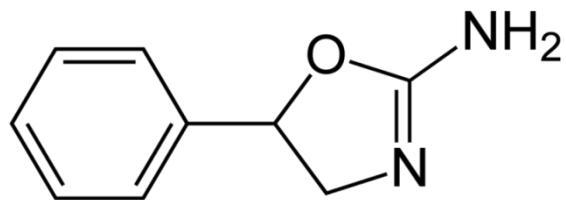
---



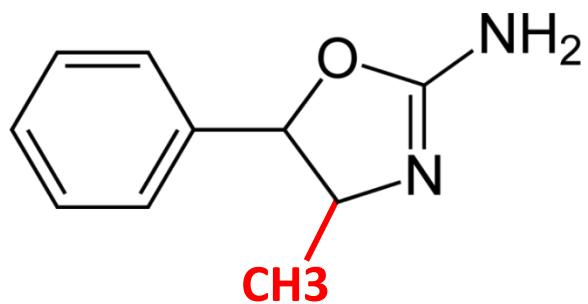
**Aminorex è uno psicostimolante.**  
**Sviluppato nel 1962 come farmaco**  
**anoressizzante, è stato ritirato nel 1972**  
**causa decessi per ipertensione polmonare.**  
**Sostanza vietata**

# Nuove Sostanze Psicoattive: la nuova frontiera dell'abuso

---

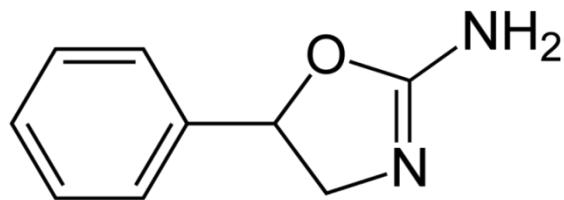


Aminorex è uno psicostimolante.  
Sviluppato nel 1962 come farmaco anorettante, è stato ritirato nel 1972 causa decessi per ipertensione polmonare.  
Sostanza vietata

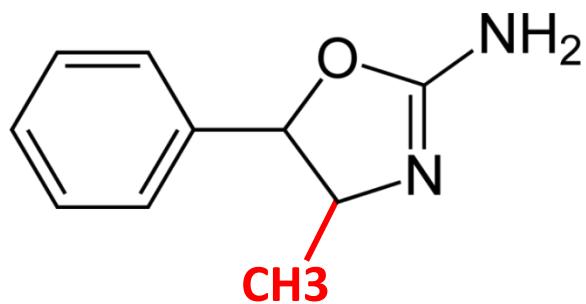


4-Methylaminorex  
a metà degli anni '80 viene “scoperto”  
il suo utilizzo a scopo “ricreativo”.  
Sostanza inserita tra quelle vietate

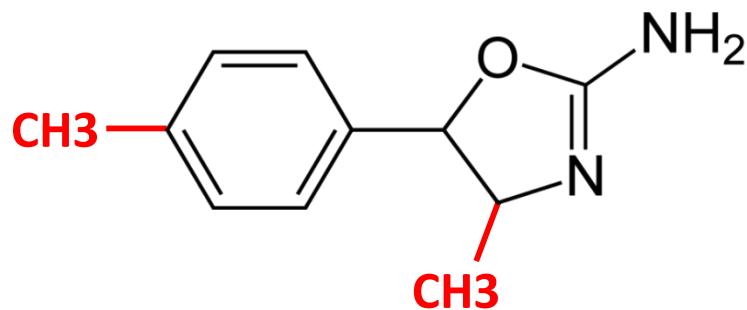
# Nuove Sostanze Psicoattive: la nuova frontiera dell'abuso



**Aminorex è uno psicostimolante.**  
Sviluppato nel 1962 come farmaco anorettante, è stato ritirato nel 1972 causa decessi per ipertensione polmonare.  
Sostanza vietata



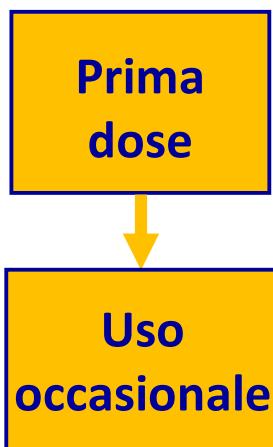
**4-Methylaminorex**  
a metà degli anni '80 viene "scoperto"  
il suo utilizzo a scopo "ricreativo".  
Sostanza inserita tra quelle vietate



**4,4'-Dimethylaminorex (4,4'-DMAR)**  
Ha fatto la sua comparsa nel dicembre 2012 in Olanda. Si ritiene abbia causato la morte di almeno 30 persone.  
Sostanza liberamente venduta fino a Settembre 2015

# Tuttavia, l'uso di sostanze psicotrope, anche se occasionale, può comportare gravi rischi per la salute

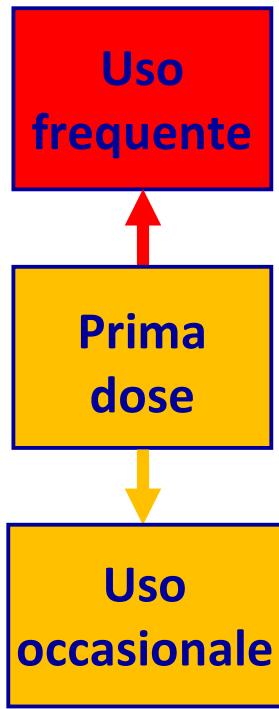
---



- **Ipersensibilità Individuale - Sovradosaggio**
- **Tossicità da sostanze da taglio**  
Zucchero, Lattosio, Destrosio, Mannitolo, Piombo, Caffeina, Procaina, Paracetamolo, Strichnina, Fenobarbital, Chinino, Clenbuterolo, Scopolamina, Lidocaina, etc. etc.
- **Incidenti automobilistici**
- **Patologie direttamente correlate all'utilizzo di sostanze d'abuso**  
Malattie Cardiovascolari, Malattie Respiratorie, Malattie Epatiche, Patologie Neurologiche, Complicazioni Gastrointestinali, Cancro
- **Patologie indirettamente correlate all'utilizzo di sostanze d'abuso**  
Sindrome da Immunodeficienza Acquisita (AIDS), Epatite C (HCV), Epatite B (HBV)

# Un numero rilevante di soggetti non si limita ad un consumo occasionale, ma comincia ad usarle frequentemente

---

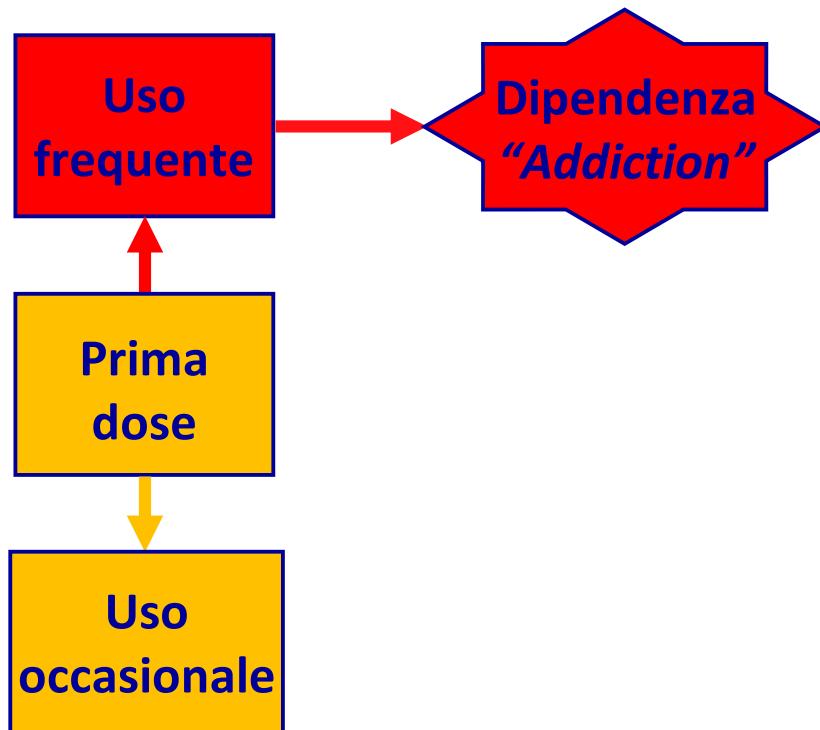


... e qui i problemi possono diventare più gravi:  
da utilizzatore frequente  
a consumatore problematico

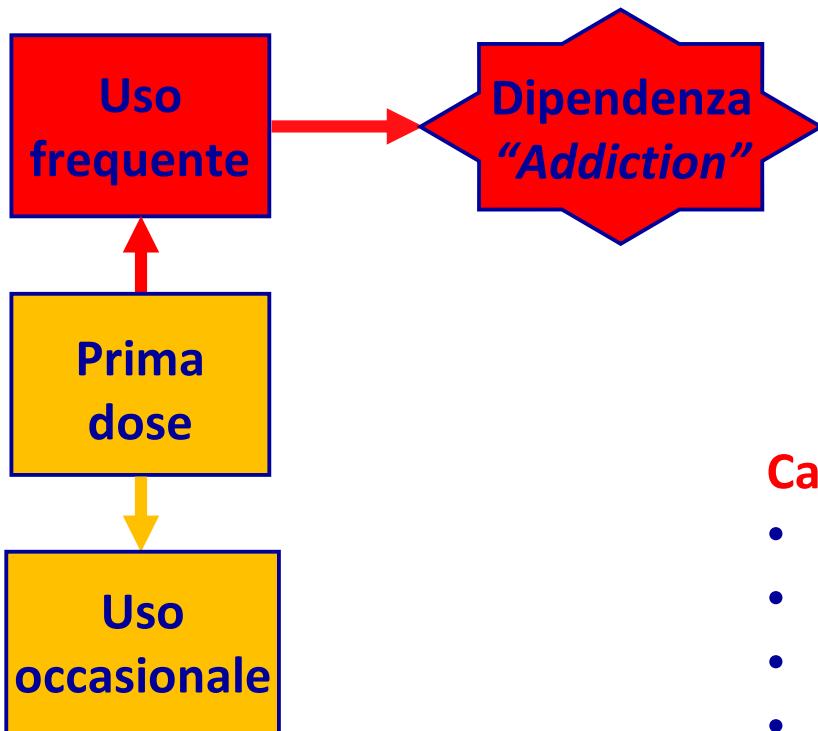
Insorgenza di  
problemi sociali, psicologici, fisici o legali  
correlati all'intossicazione e/o al consumo  
regolare di sostanze psicoattive d'abuso

# L'uso frequente di sostanze psicotrope può indurre dipendenza, con conseguenze gravi e durature

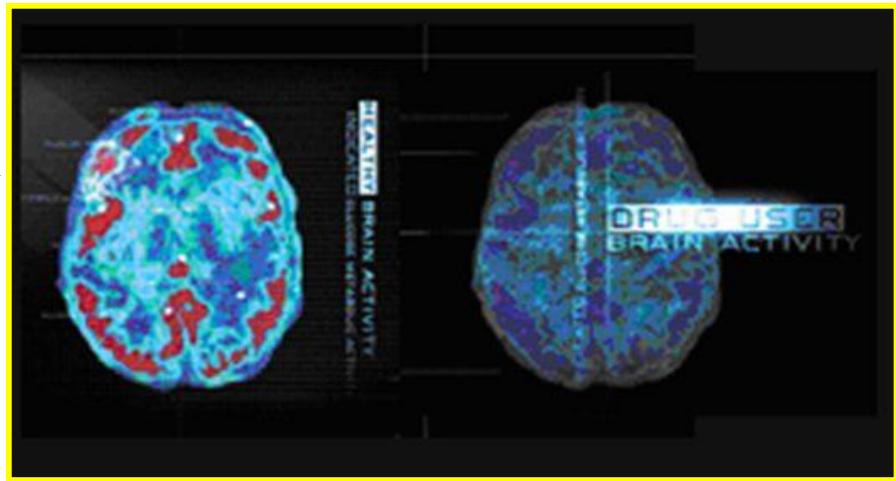
---



# L'uso frequente di sostanze psicotrope può indurre dipendenza, con conseguenze gravi e durature



## Che cosa è la Dipendenza?

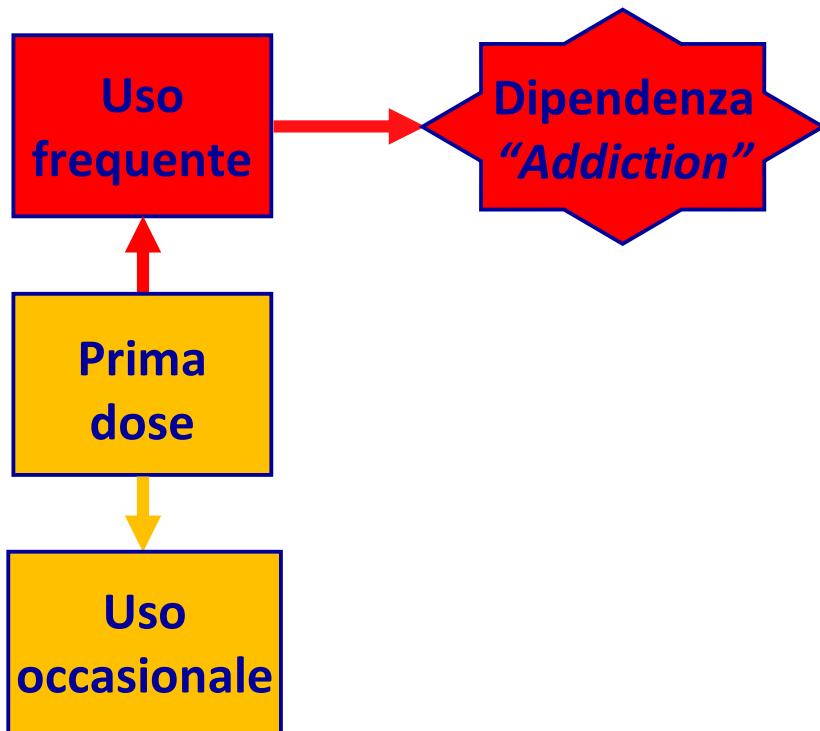


**Caratterizzata da:**

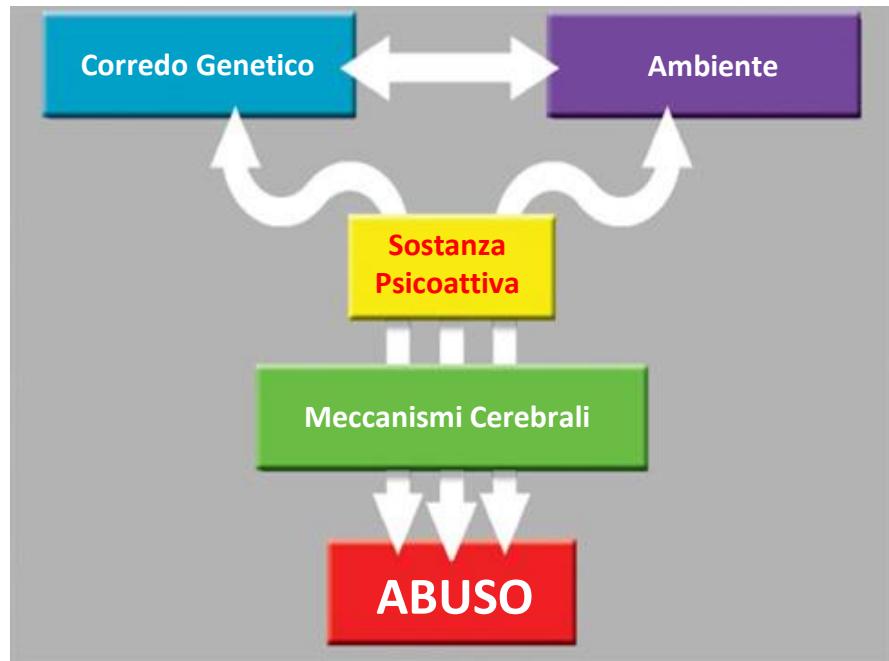
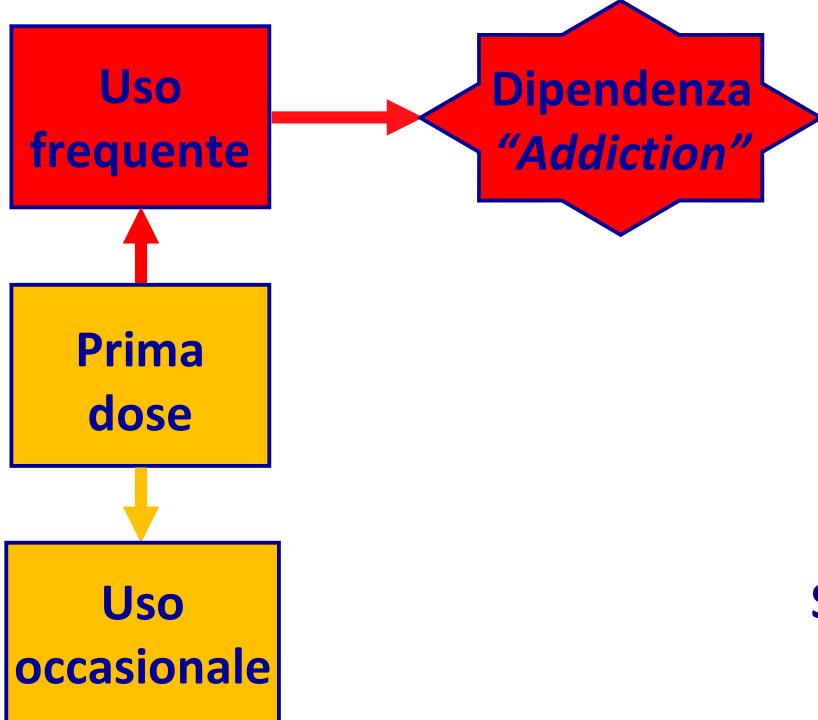
- Negazione del problema
- Abuso nonostante le conseguenze negative
- Comportamento compulsivo
- Cambiamenti persistenti nella struttura e nelle funzioni del cervello

# Perché alcuni consumatori diventano dipendenti ed altri no?

---



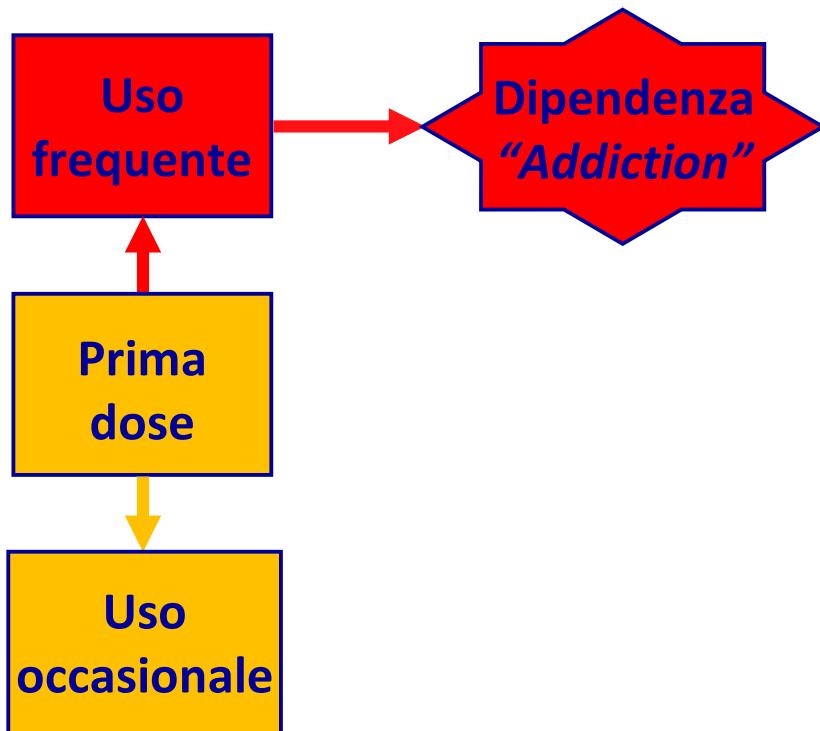
# Le ragioni di questa transizione non sono note



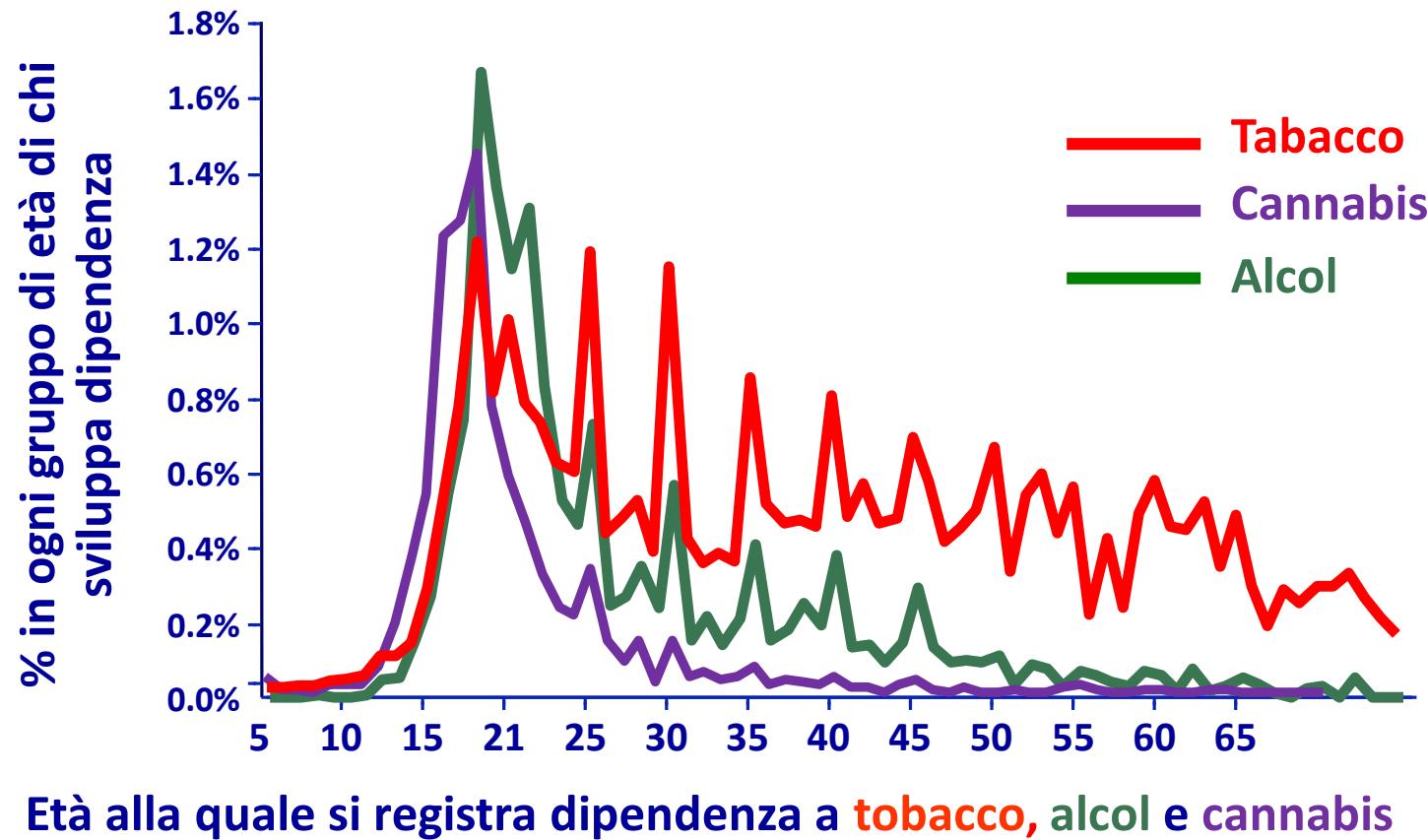
Si ritiene che una complessa interazione tra corredo genetico e fattori ambientali possa favorire gli effetti cerebrali della sostanza determinando la transizione verso la dipendenza

# Gli adolescenti reagiscono in modo diverso alle sostanze d'abuso rispetto agli adulti

---

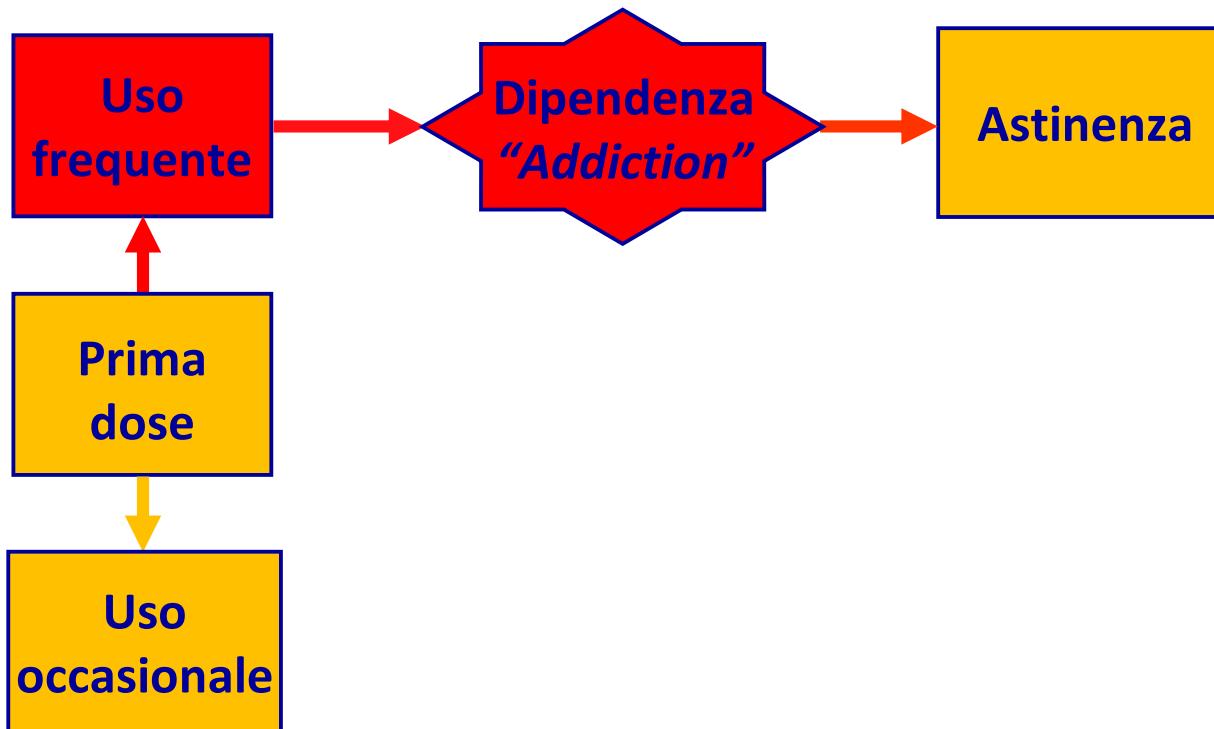


# La dipendenza è una patologia dello sviluppo: spesso inizia nell'adolescenza o nei primi anni dell'età adulta



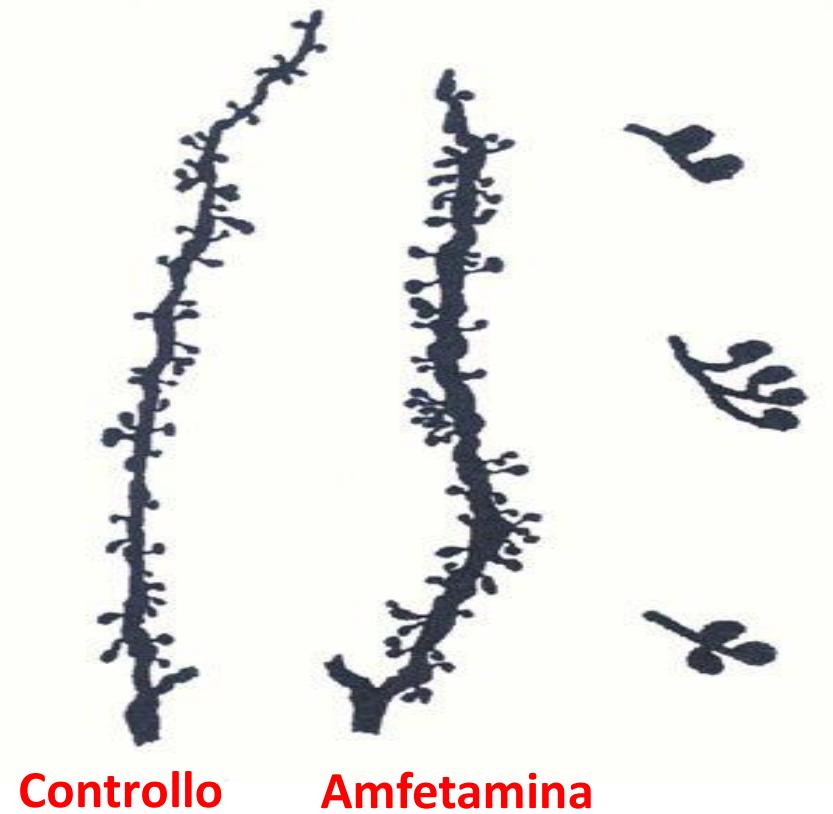
# L'astinenza smaschera i cambiamenti plasticci avvenuti nel cervello a seguito dell'uso cronico di sostanze d'abuso

---

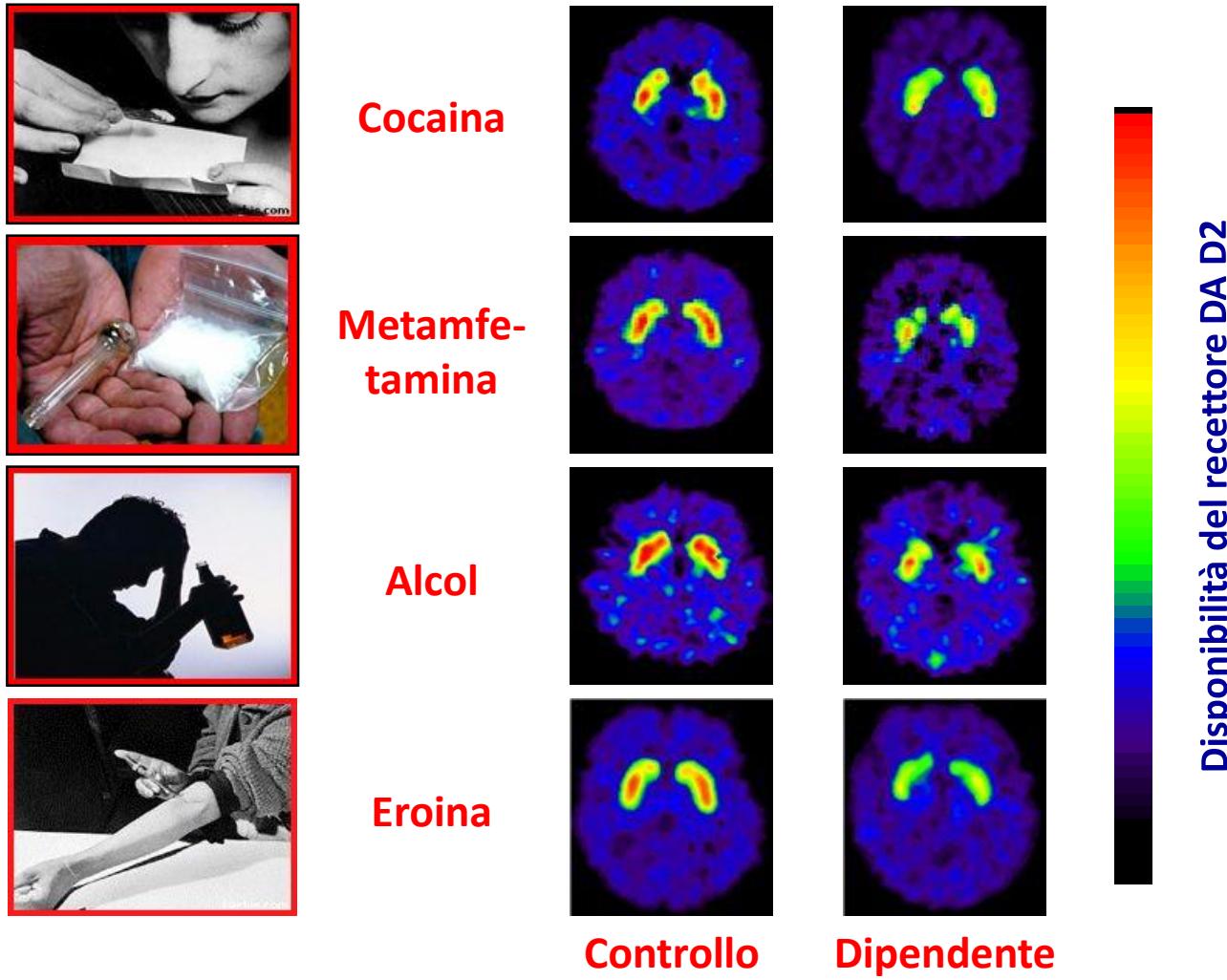


**Strutturalmente ... aumento della densità delle spine dendritiche  
dei neuroni dopaminergici del nucleo accumbens**

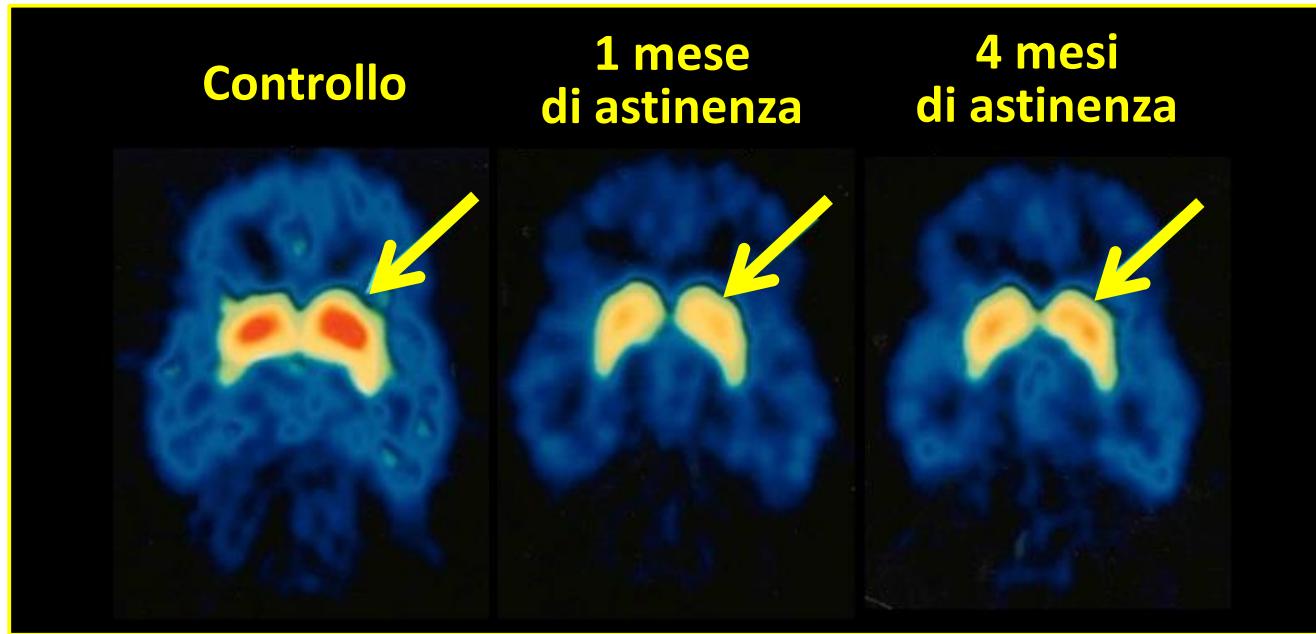
---



# *Funzionalmente ... riduzione della funzionalità del sistema dopaminergico limbico*

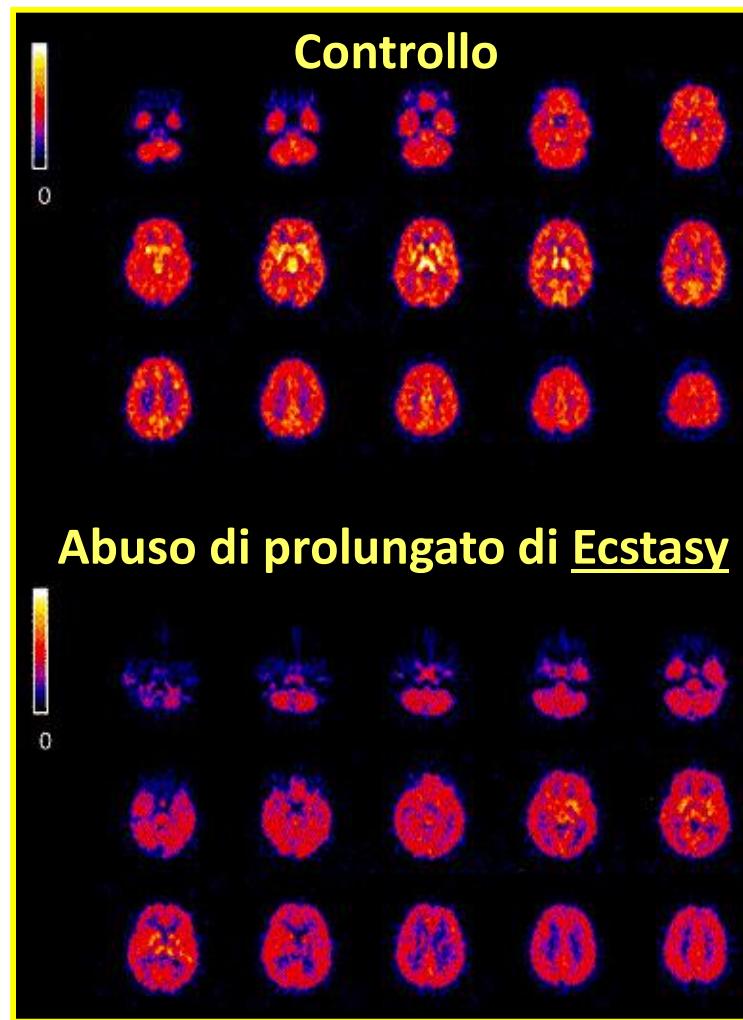


# L'astinenza smaschera le risposte adattative sviluppatesi nel cervello dipendente - Cocaina



- La ridotta funzionalità della dopamina limbica è responsabile della profonda apatia, del profondo stato amotivazionale che caratterizza le prime, lunghe, fasi dell'astinenza
- Si ritiene che possa contribuire alla perdita di controllo sul consumo di sostanza d'abuso

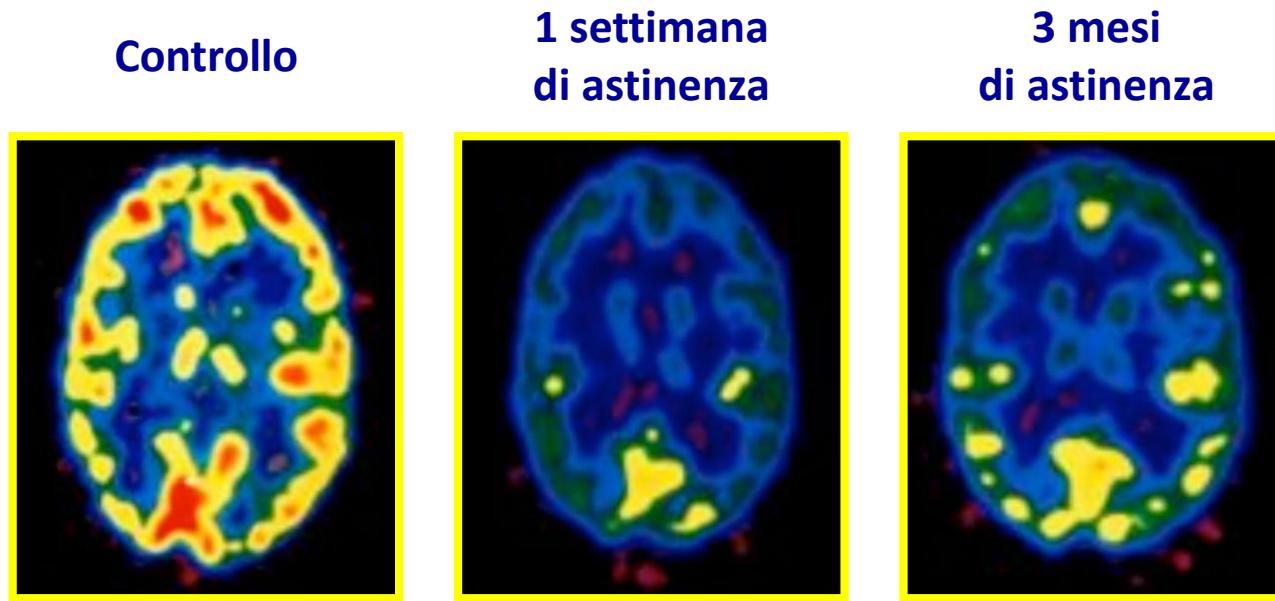
# L'astinenza smaschera le risposte adattative sviluppatesi nel cervello dipendente - Ecstasy



McCann et al., 1998

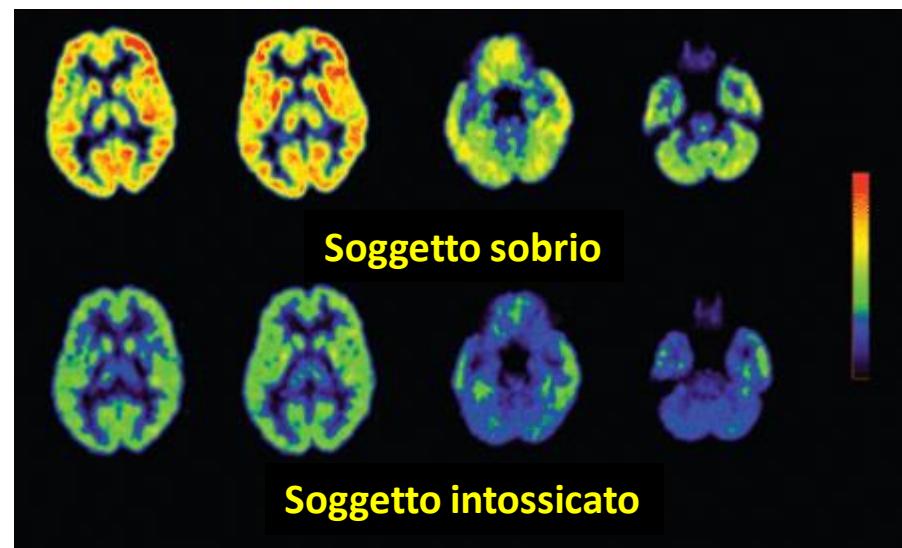
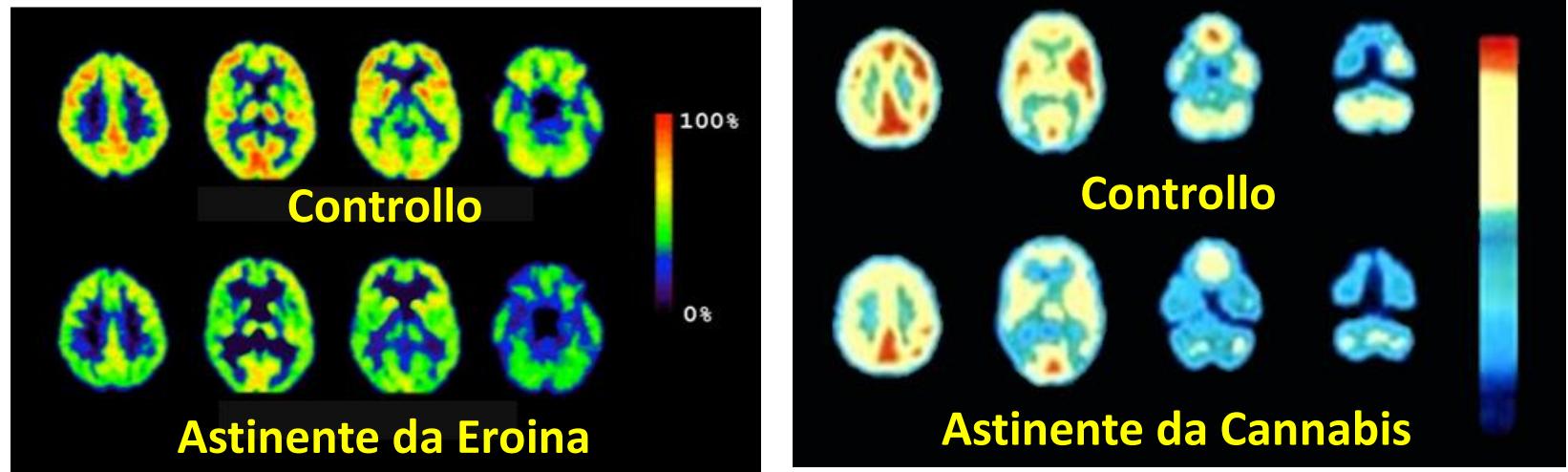
## ... non solo Dopamina

L'astinenza smaschera le risposte adattative sviluppatesi nel cervello dipendente - Cocaina



- Il **metabolismo del glucosio** è ridotto in tutto il cervello
- Il ridotto metabolismo della corteccia frontale potrebbe contribuire alla perdita di controllo che caratterizza la dipendenza
- Non si è più capaci di prendere decisioni

# Riduzione del metabolismo basale del glucosio durante l'astinenza

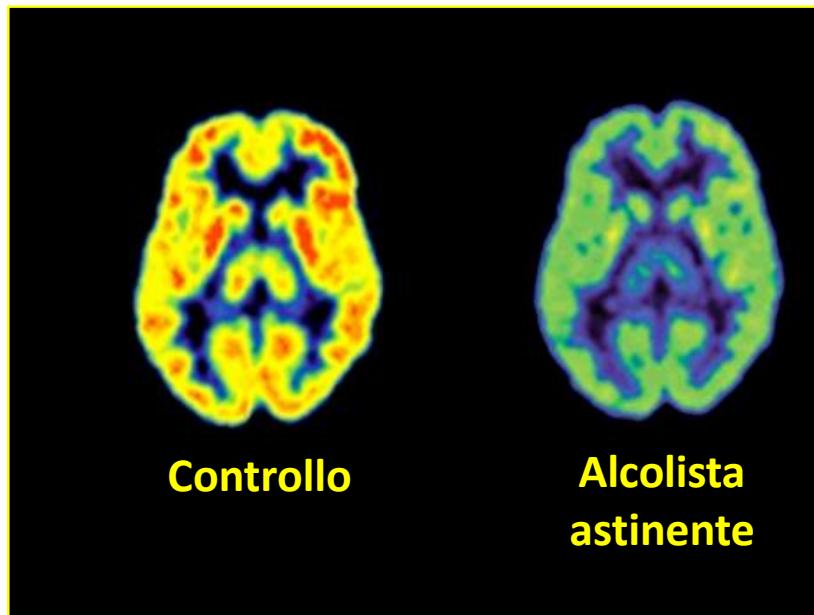


Wang et al. 2000

... non solo Dopamina

L'astinenza smaschera le risposte adattative sviluppatesi nel cervello dipendente - Alcol

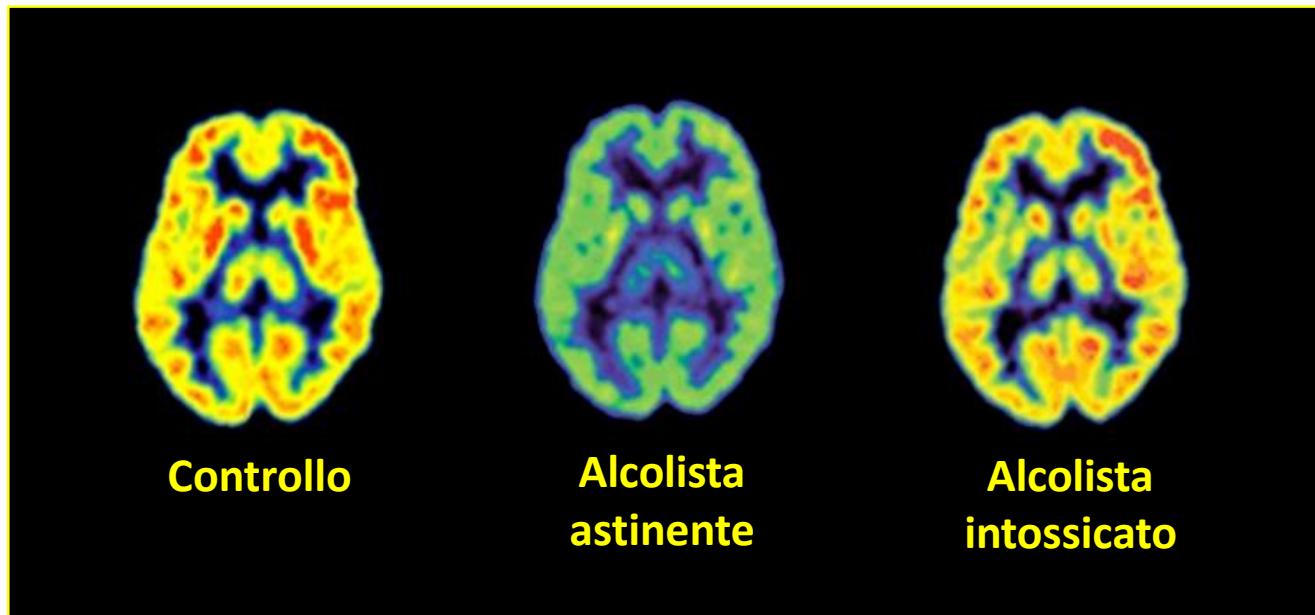
La riduzione è talmente profonda da risultare presente anche dopo 100 giorni di astinenza



... non solo Dopamina

L'astinenza smaschera le risposte adattative sviluppatesi nel cervello dipendente - Alcol

... ma basta una nuova bevuta per riattivare il cervello

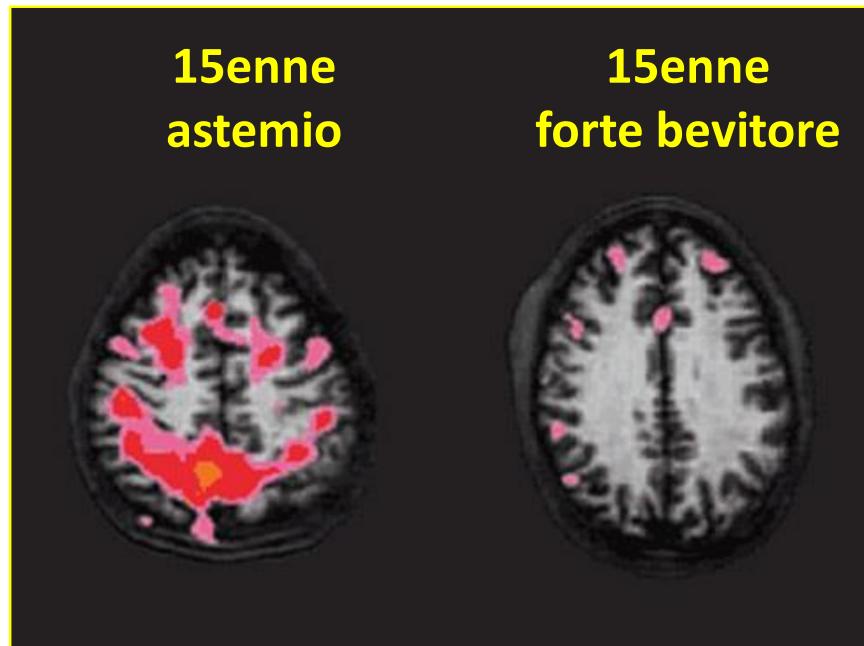


# Effetti dell'alcol sulle funzioni cerebrali di un adolescente

---

## Attività cerebrale durante un test di memoria

Images from S. Tapert, University of California



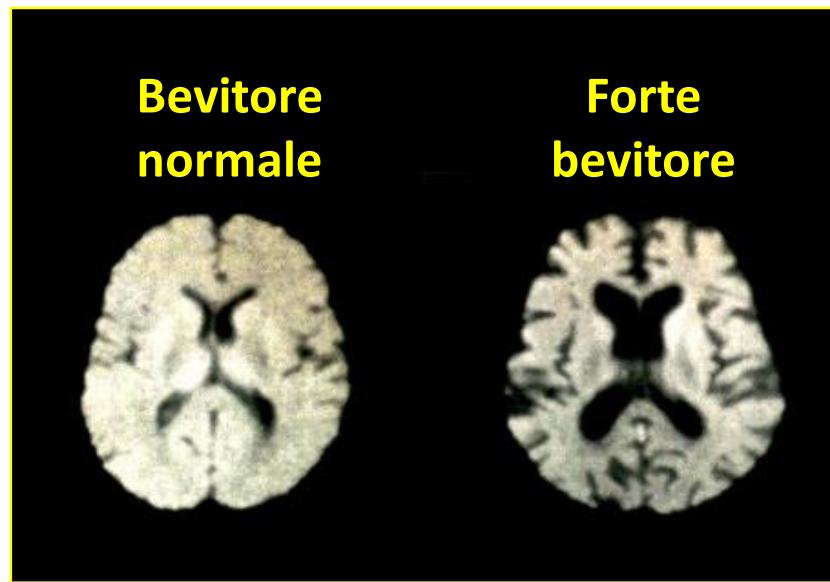
Le immagini rappresentano l'attivazione di due cervelli, un “cervello di non-bevitore” e di un “cervello di un forte bevitore” durante un test di memoria

# Effetti dell'alcol sulle funzioni cerebrali di un adolescente

---

## Riduzione della massa cerebrale

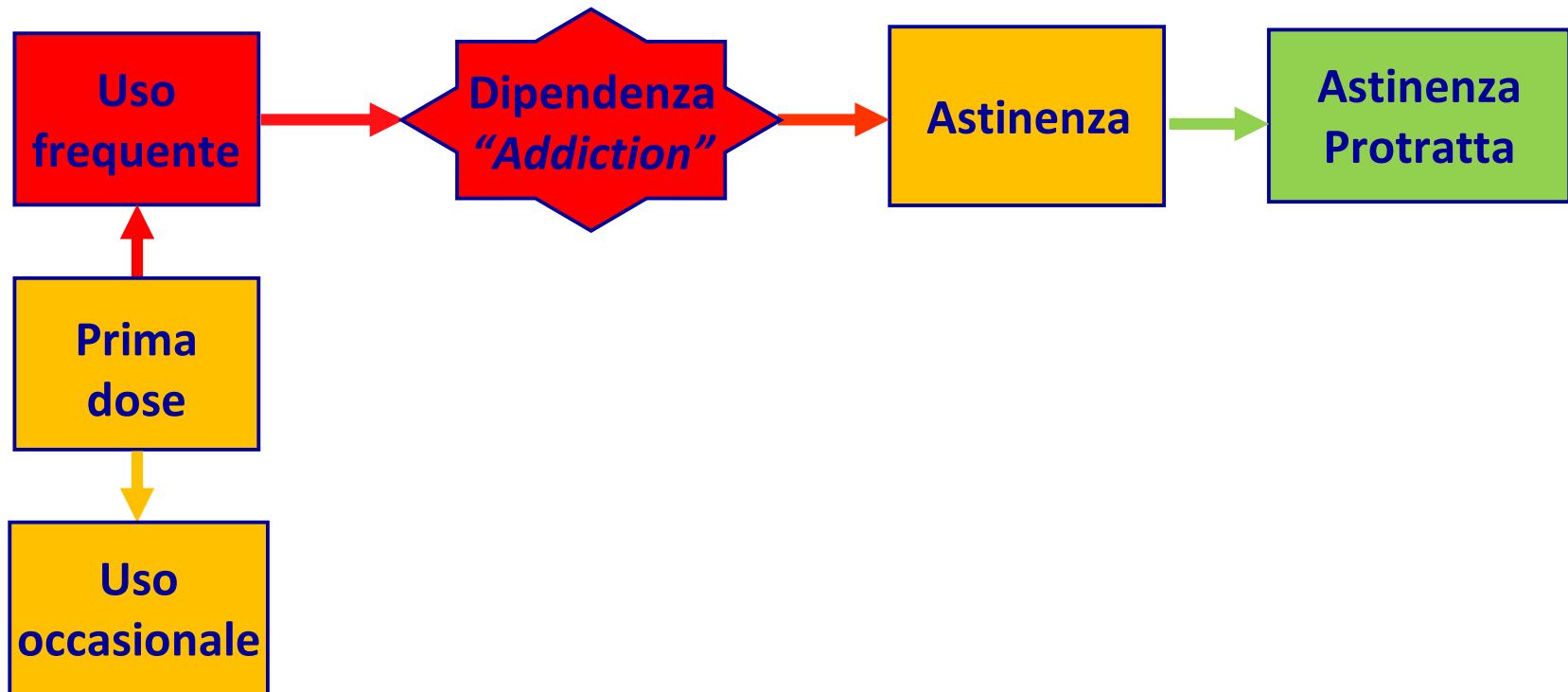
Photo courtesy of A. Pfefferbaum, PhD



La riduzione strutturale dimostra la tossicità dell'alcol dopo assunzione cronica

# Rappresentazione schematica del ciclo dell'abuso

---

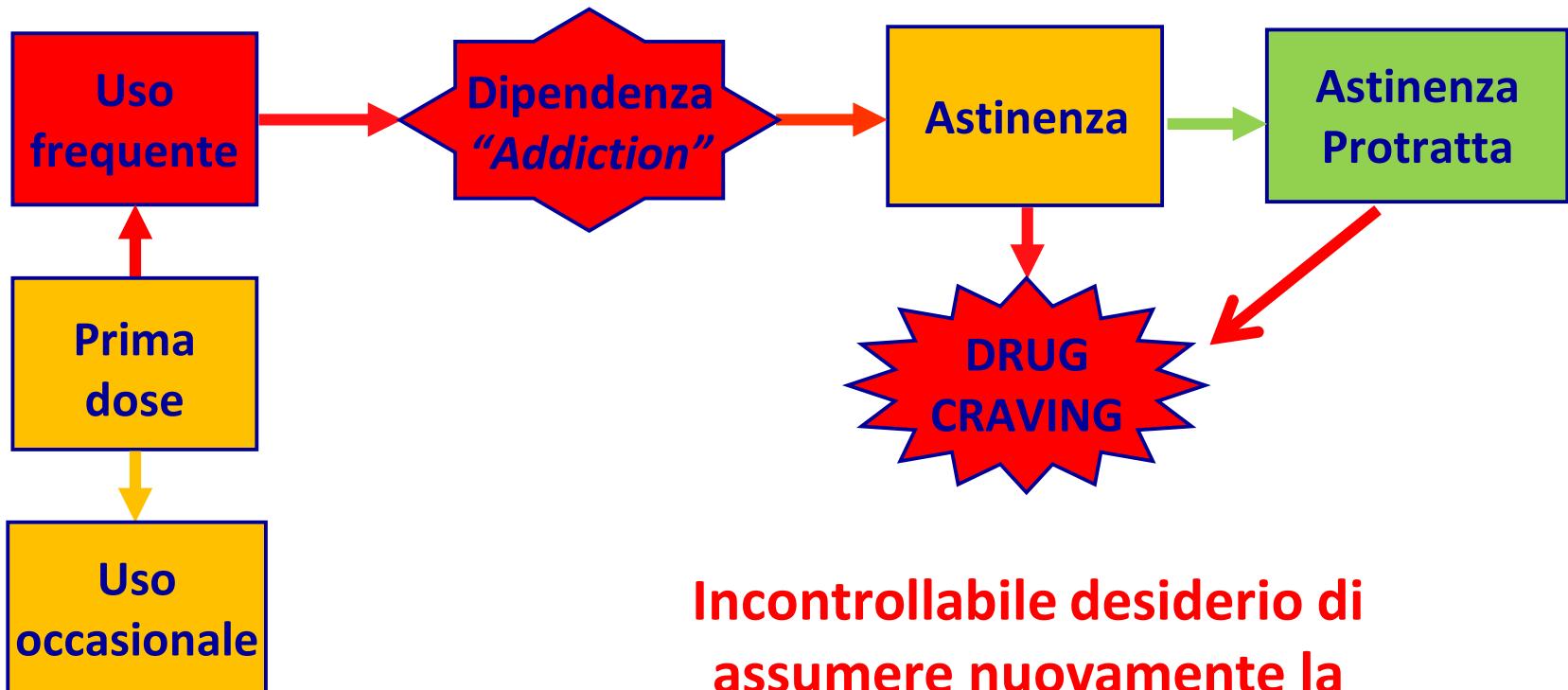


# Rappresentazione schematica del ciclo dell'abuso

---

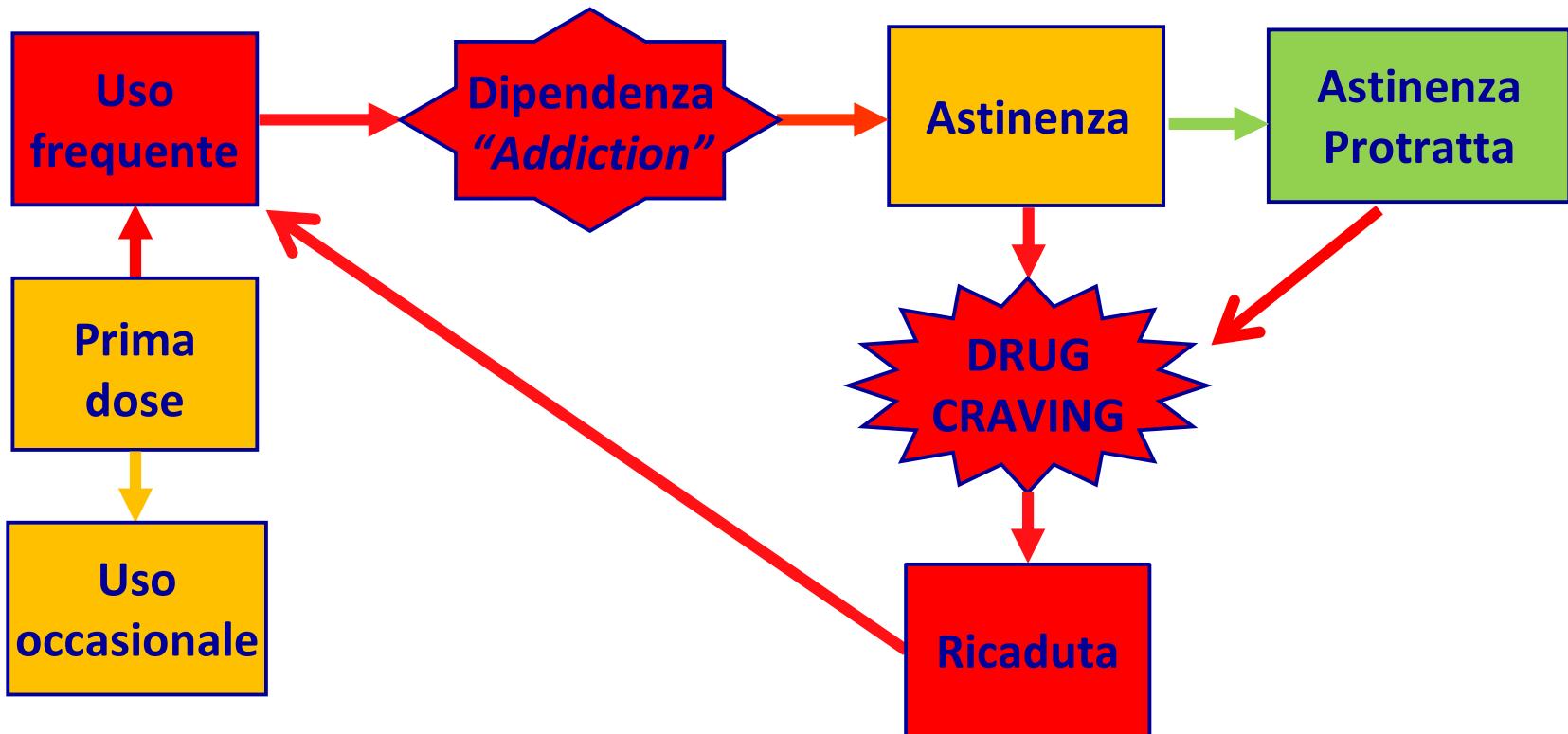


# Rappresentazione schematica del ciclo dell'abuso



Incontrollabile desiderio di  
assumere nuovamente la  
sostanza d'abuso

# Rappresentazione schematica del ciclo dell'abuso



# Drug Craving

“... quando soggetti disintossicati vengono in contatto con stimoli ambientali e non, che sono stati associati all’abuso, riportano **craving** che spesso si risolve con la ricaduta nella ricerca e nel consumo di sostanza psicoattiva”

## Stimoli che inducono “craving”:

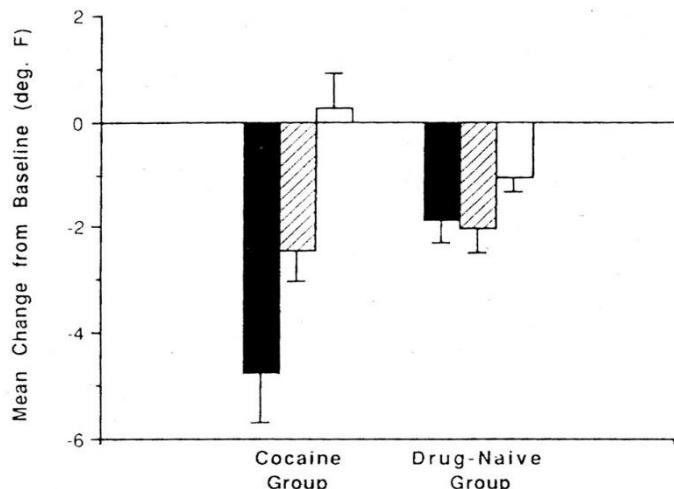
- Stati dell’umore
- Persone specifiche
- Luoghi specifici
- Eventi o momenti dell’anno
- Oggetti legati all’abuso  
(monete, polveri bianche, pipe di vetro, specchi, siringhe e lame da barba)



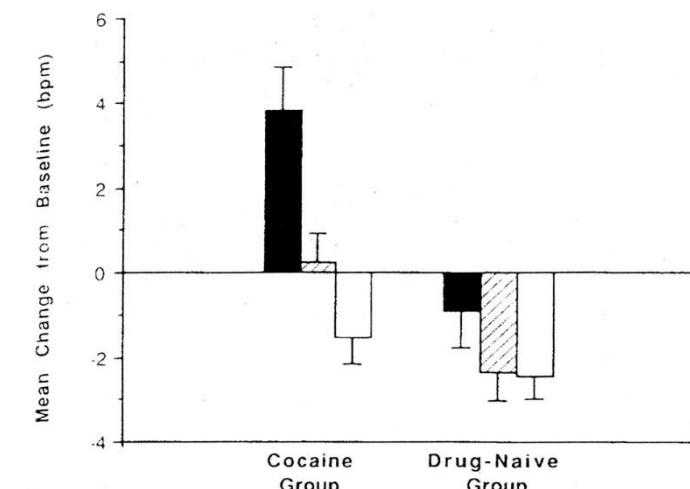
# Che cosa succede durante il “drug craving”?

Due tipi di effetti: periferici e centrali

## Diminuzione della temperatura



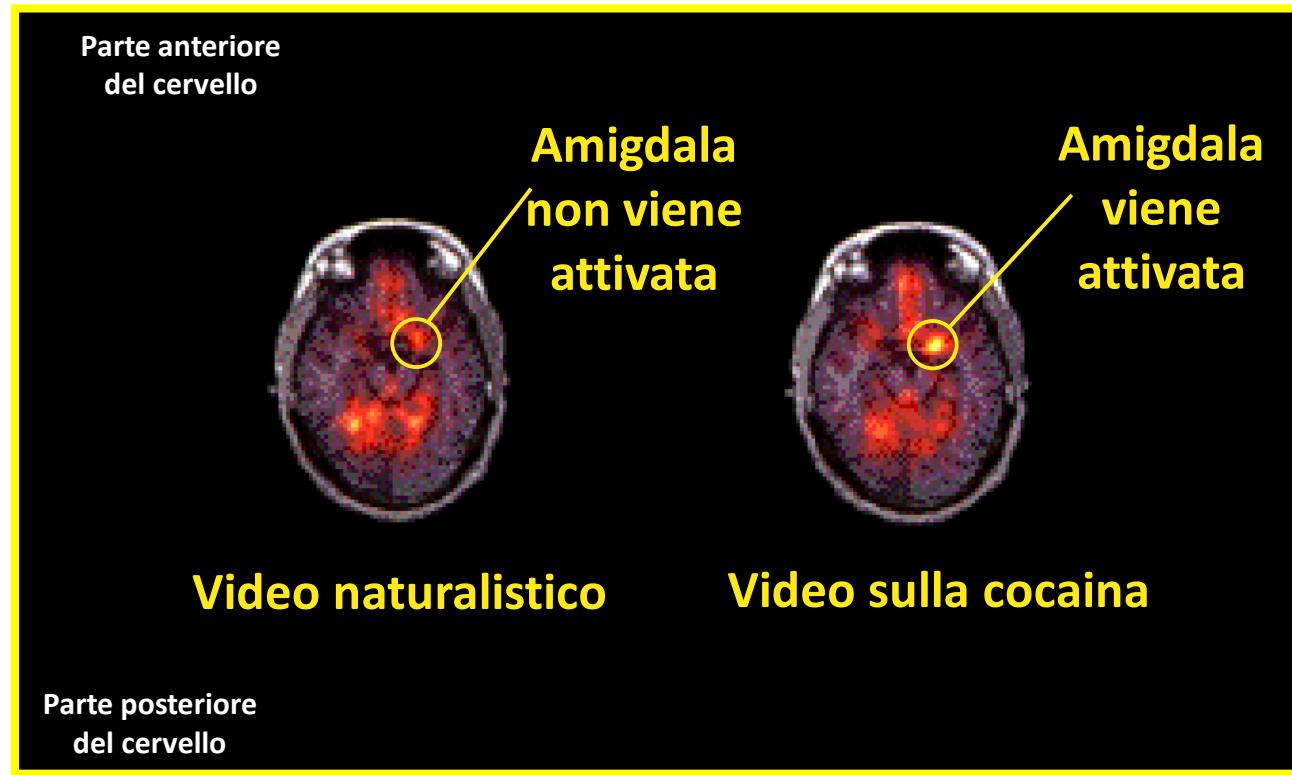
## Aumento della frequenza cardiaca



- Cocaina
- ▨ Eroina
- Situazione di controllo

# Il ricordo della sostanza

... con cui si dovrà convivere per tutta la vita



Area critica per la **MEMORIA**, per l'associazione **STIMOLO – RISPOSTA**,  
e per **RIEVOCARE EMOZIONI**

# C'è, forse, una buona notizia ...

- L'abuso di sostanze psicoattive si può prevenire
- La dipendenza è una malattia cronica recidivante da cui si può uscire

La funzionalità del sistema dopaminergico sembra ristabilirsi dopo prolungata astinenza

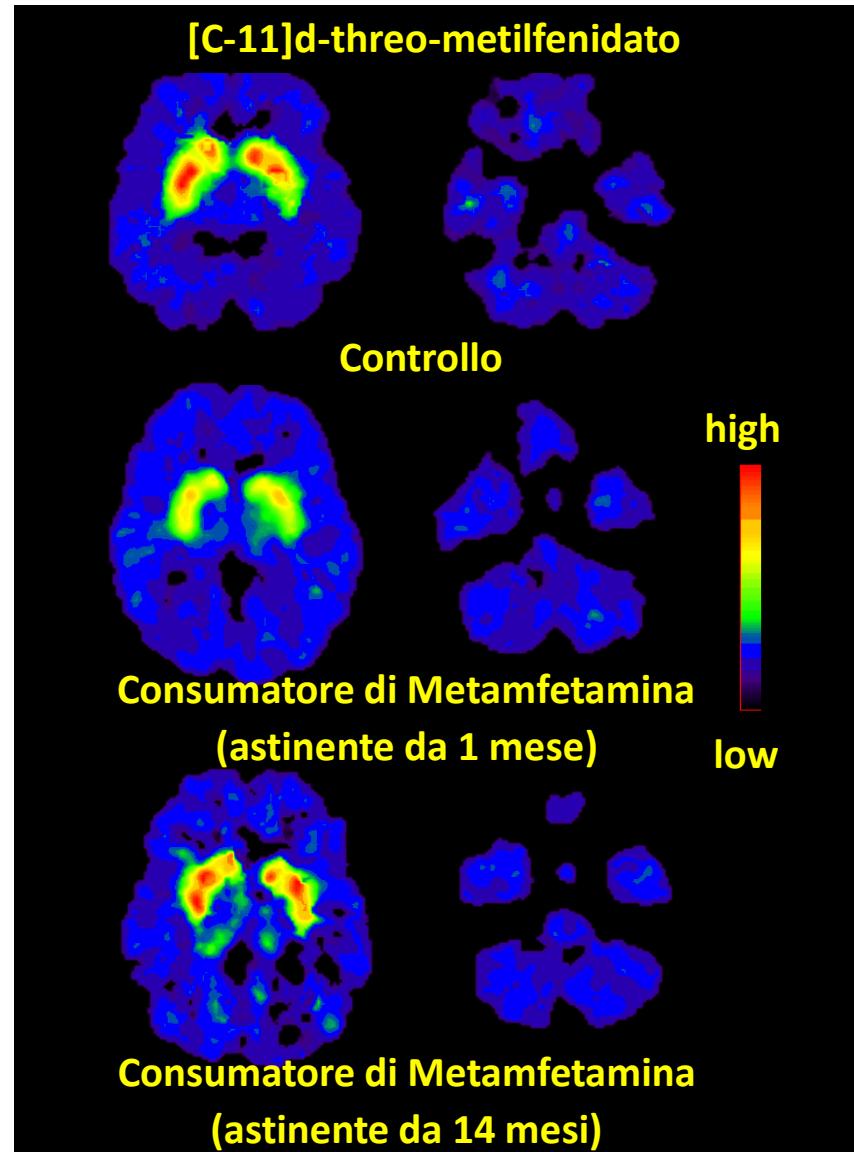


Photo courtesy of Nora Volkow, M.D., Ph.D.