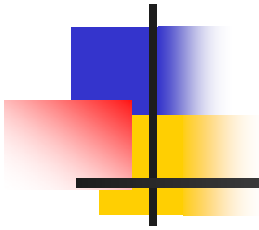


La tossicodipendenza dipende da
situazioni familiari\sociali o è un
malattia dell'individuo?



La tossicodipendenza come malattia dell'individuo



Icro Maremmani, MD

PISA-SIA (Study and Intervention on Addictions) Group
“G. De Lisio” Institute of Behavioural Sciences - Pisa

Psychiatric Unit 1, “Santa Chiara” University Hospital
University of Pisa, Italy



Drug Addiction as Normal Illness



© Maremmani

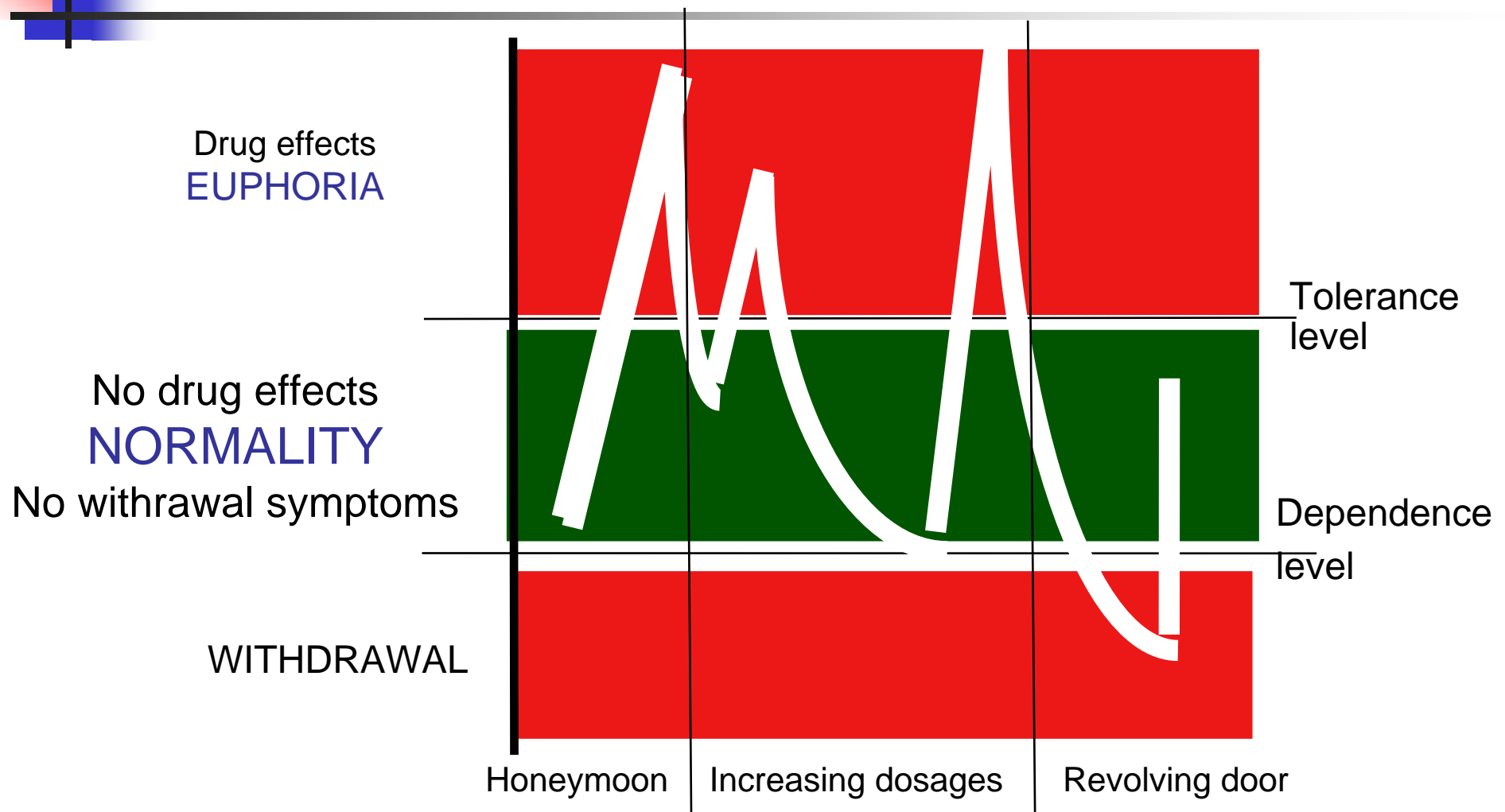
“Every abused substance self-administered by humans is self-administered by rats and monkeys as well”

Surely, a heroin-addicted rat is not a social rebel, is not suffering from socio-economic difficulties, cannot be said to belong to a dysfunctional family, nor is it a criminal at all.

That rat’s behavior is simply a result of heroin’s action upon its brain.”

A. Goldstein

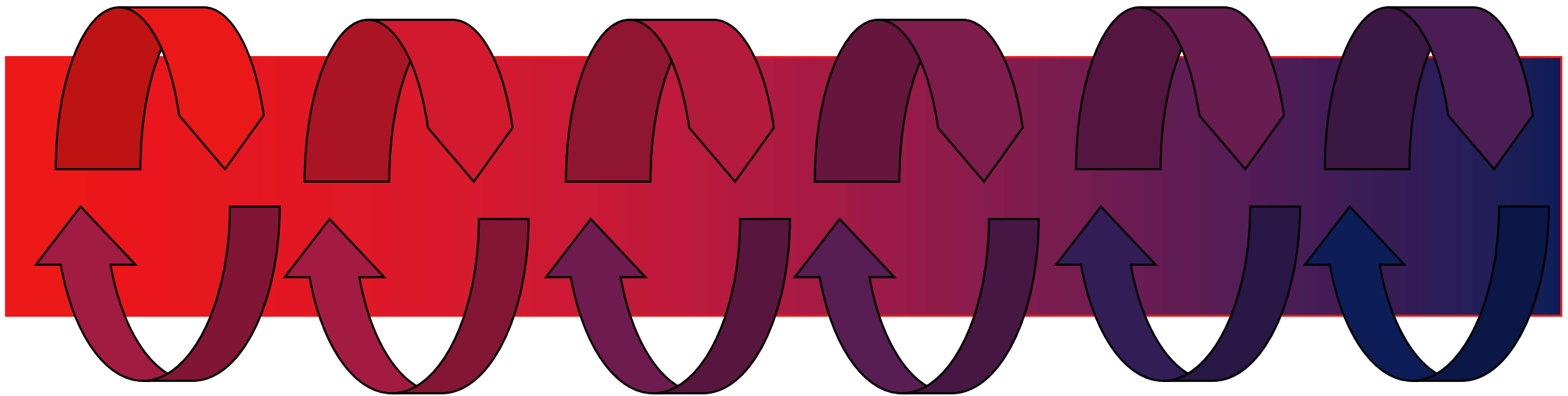
NATURAL COURSE OF DRUG ADDICTION



Natural Course of Drug Addiction: The Cycles of Addiction

Euphoria

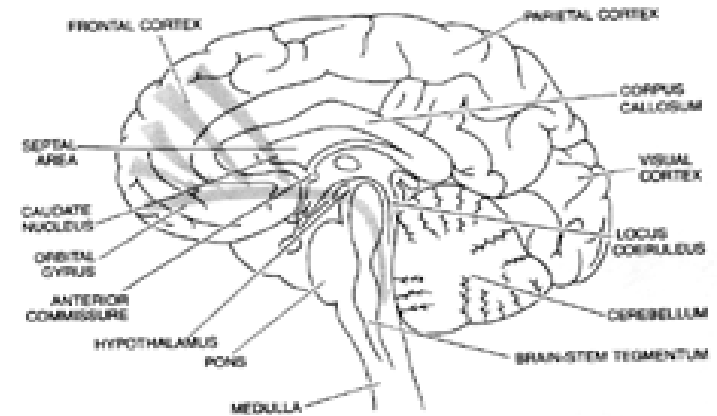
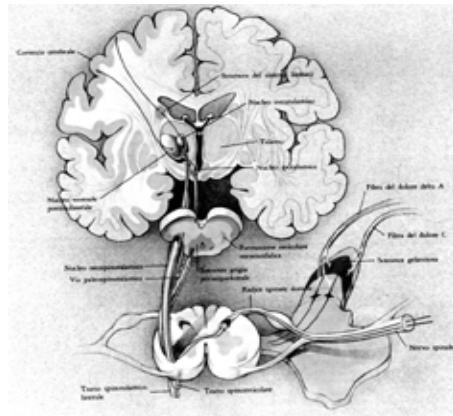
Hypophoria



Hedonia

Anhedonia

Basi Biologiche della Dipendenza



- I centri del piacere sono più numerosi dei centri del dolore



Dipendenza Basi Biologiche

Livello di
Tolleranza





Dipendenza Basi Biologiche

Livello di
dipendenza

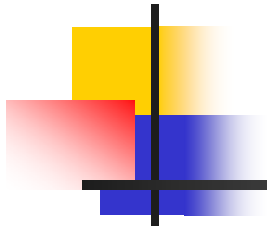
**Non sintomi di
astinenza**

Sintomi di astinenza



Dipendenza Basi Biologiche





- Depressione\euforia tristezza\felicità sono normali variazioni di stati d'animo dell'individuo???



Episodio depressivo

- Durata per almeno 2 settimane
 - Umore depresso
 - Marcata diminuzione di interesse o piacere per quasi tutte le attività
 - Significativa perdita di peso o aumento
 - Insonnia o ipersonnia
 - Agitazione o rallentamento psicomotorio
 - Affaticabilità o mancanza di energia
 - Sentimenti di svalutazione o di colpa, eccessivi o immotivati
 - Diminuita capacità di pensare o di concentrarsi o indecisione
 - Pensieri ricorrenti di morte



Episodio maniacale

- Durata di almeno 1 settimana
 - Umore anormalmente e persistentemente elevato, espansivo o irritabile
 - Autostima ipertrofica o grandiosità
 - Diminuito bisogno di sonno
 - Maggiore loquacità del solito o spinta continua a parlare
 - Fuga delle idee
 - Distraibilità
 - Aumento dell'attività finalizzata (sociale, lavorativa, scolastica o sessuale) o agitazione psicomotoria
 - Eccessivo coinvolgimento in attività ludiche con conseguenze dannose (comprare, investimenti, comportamenti a rischio)



Episodio depressivo nell'infanzia e adolescenza

■ Infanzia

- Disforia, irritabilità,
- Disturbi somatici (mal di stomaco, nausea, cefalea, vertigini, disturbi visivi)
- Talora fenomeni psicosensoriali (allucinazioni uditive)

■ Adolescenza

- Umore irritabile
- Sensazione di non essere capito
- Spiccata sensibilità al rifiuto e alle frustrazioni
- Tendenza ad interrompere le attività sociali e scolastiche
- Condotte tossicofiliche e comportamenti antisociali
- Frequenti manifestazioni psicotiche



Episodio maniacale nell'infanzia e adolescenza

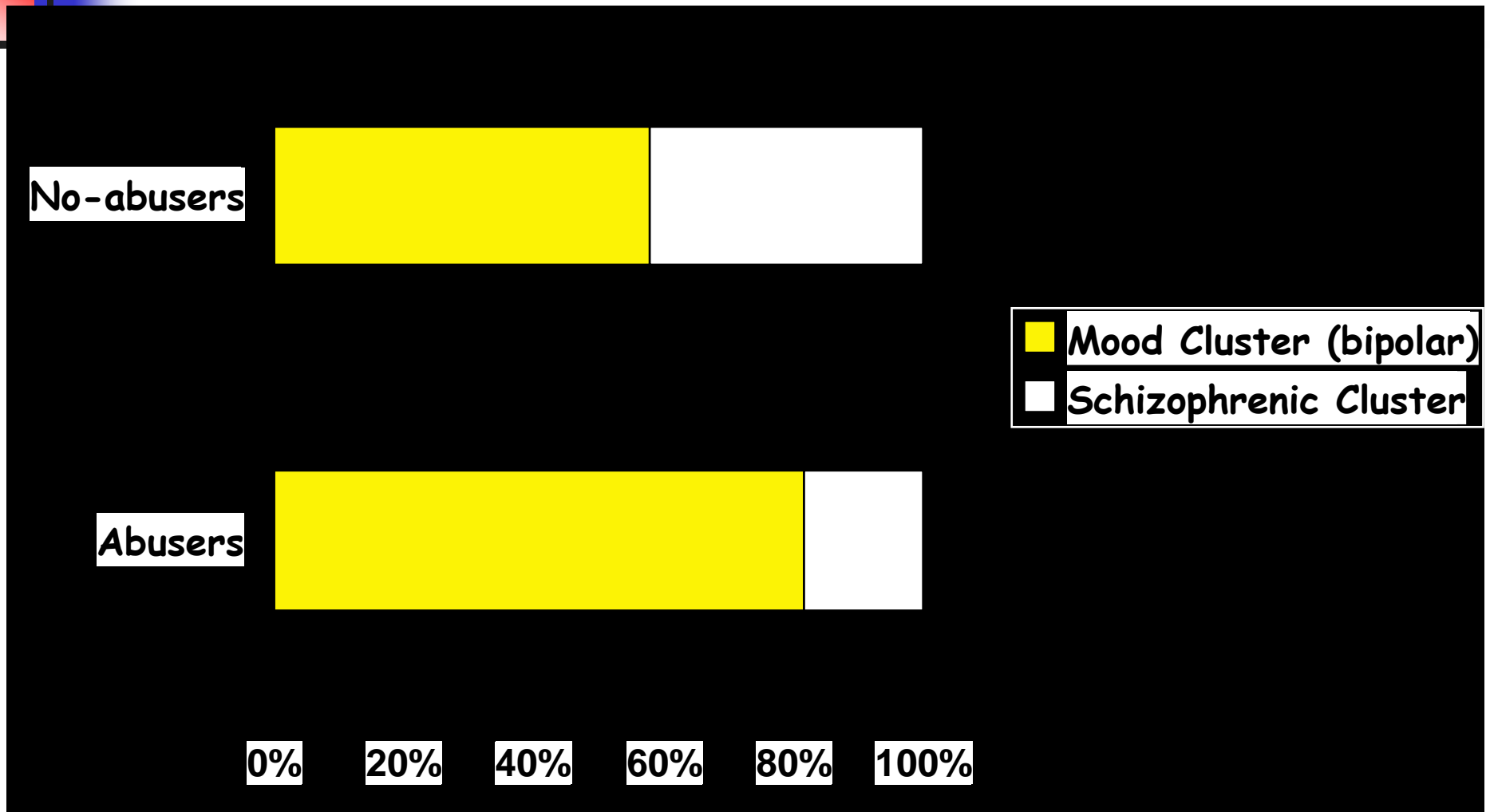
■ Infanzia

- Labilità dell'umore
- Iperattività motoria
- Difficoltà di concentrazione, ridotto rendimento scolastico
- Impulsività, esplosività, crisi clastiche

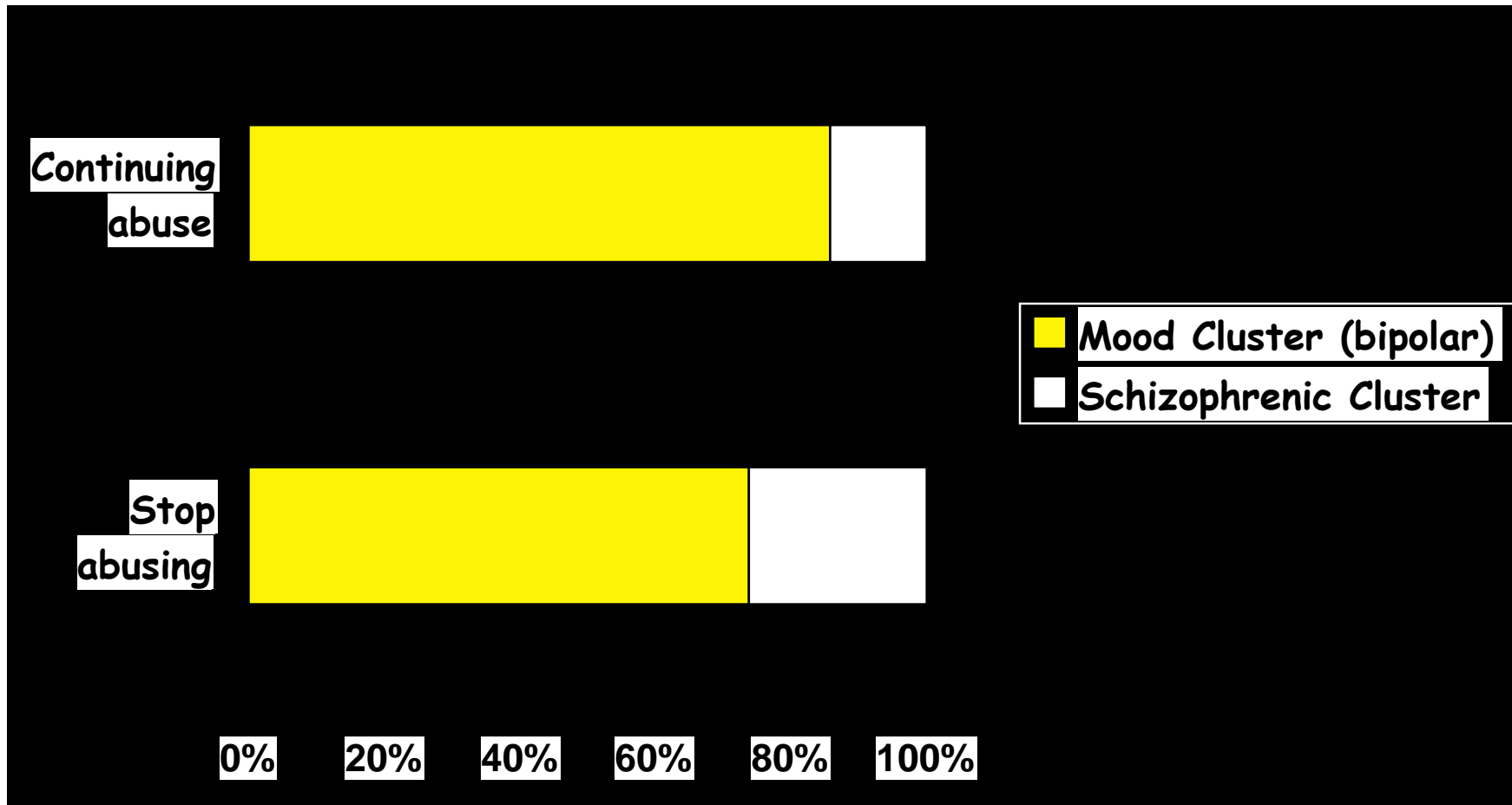
■ Adolescenza

- Frequente rilievo di sintomi psicotici
- Frequente comorbidità con altre patologie (uso di sostanze, disturbi di personalità, disturbi della condotta)
- Incostanza temporale della sintomatologia

111 In-patients with Psychotic Episode. Diagnostic Clusters in Cannabis Abusers

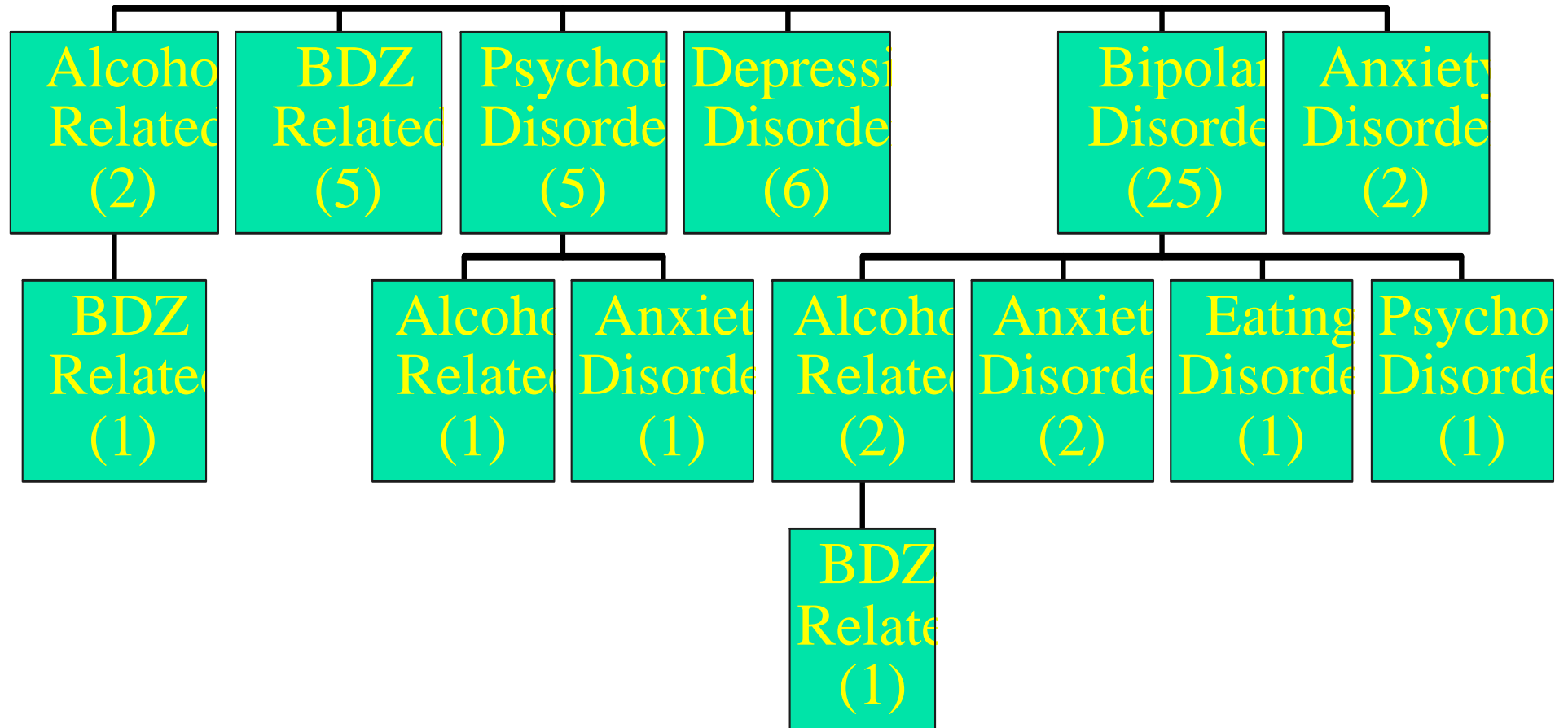


Patients who continued the abuse of cannabinoids after the onset of the first psychotic episode



Maremmanni et al., Heroin Add & Rel Clin Probl, 2000

Psychiatric comorbidity in heroin addiction. PISA MMTP





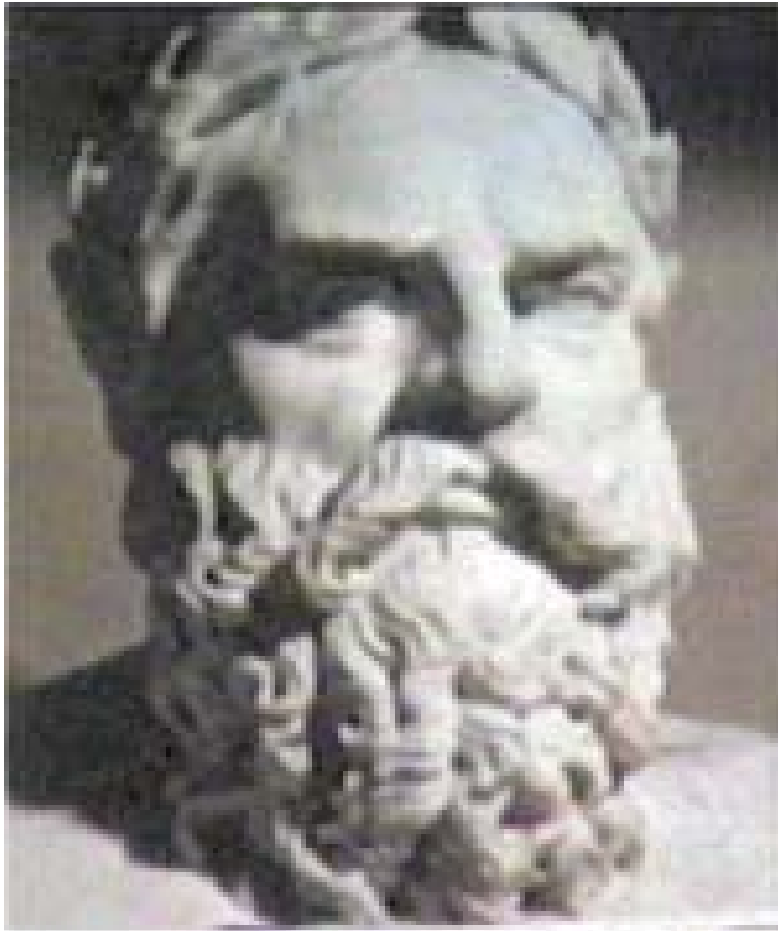
Caratteristiche distintive fra Mania e Ipomania

- Difficoltà a mantenere nel tempo una conversazione sensata
- L'umore euforico diviene querulomane se ostacolato
- Deliri di grandiosità
- Deliri di persecuzione, influenzamento, amorosi
- Perdita di insight o di giudizio con drastiche conseguenze sociali



Ipomania ed uso di sostanze

| Without alcohol and substance abuse | With alcohol and substance abuse |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">Less sleepMore drive and energyMore self-confidenceIncreased work motivationIncreased social activityIncreased physical activity (in work also)More plans and ideasLess shy, less inhibitedMore talkative than usualExtremely happy mood, overoptimisticMore puns and jokes, laughing moreFaster thinking | <ul style="list-style-type: none">More traveling, imprudent drivingIncreased spending and/or buyingFoolish business behavior or investmentMore irritable, impatientAttention too easily drawnIncreased sex drive and interest in sex |
| Sunny Side | Dark Side |



*Empedocle
5° Sec A.C.*



Terra



Aria



Acqua



Fuoco

I quattro elementi

Temperamenti affettivi

Iperlimico

Depressivo

Ciclotimico

Irritabile

Akiskal, 1979



☾ Sanguineus
☾ Unser complexion sind von lusten vil
☾ Darumb sey wir hochmütig ons selb



☾ Colericus
☾ Unser complexion ist gut von feuer
☾ Schlabi vil kriegem ist unser abentruer



☾ Phlegmaticus
☾ Unser complex ist mit wasser mit getan
☾ Demm wir sehtlich nit mügen lan



☾ Melancholicus
☾ Unser complexion ist von adre vilch
☾ Darüb sey wir schandmüdigkeit gleich



...di tutte le forze naturali, la vitalità non si può trasmettere...la vitalità non attecchisce mai. Si ha o non si ha, come la salute o gli occhi marroni o l'onore o la voce baritonale.

***The Crack-Up* F. Scott Fitzgerald. 1936**



Temperamento ipertimico

- 1) Grande energia
- 2) Molte ore di lavoro
- 3) Molte idee ed iniziative
- 4) Estroversione e cordialità
- 5) Ridotto bisogno di riposo
- 6) Stabilità degli obiettivi
- 7) Determinazione e perseveranza
- 8) Vita sentimentale e matrimoniale stabile



Temperamento depressivo

1. Triste, pessimista, privo di humor o incapace di gioire
2. Tranquillo, passivo o indeciso, chiuso od introverso
3. Scettico, ipercritico o lamentoso
4. Tendenza a preoccuparsi e a rimuginare
5. Coscenzioso o autodisciplinato
6. Autocritico, con tendenza all'autoimprovero e svalutazione
7. Preoccupato per la propria inadeguatezza, fallimento ed eventi negativi



**Nasce l'uomo a fatica,
Ed è rischio di morte il nascimento.
Prova pena e tormento
Per prima cosa; e in sul principio**

stesso

**La madre e il genitore
Il prende a consolar dell'esser nato.**

.....

**Ma perchè dare al sole,
Perchè reggere in vita
Chi poi di quella consolar convenga?
Se la vita è sventura,
Perchè da noi si dura?
Intatta luna, tale
È lo stato mortale.
Ma tu mortal non sei,
E forse del mio dir poco ti cale.**

Giacomo Leopardi

Il cantico di un pastore errante dell'Asia

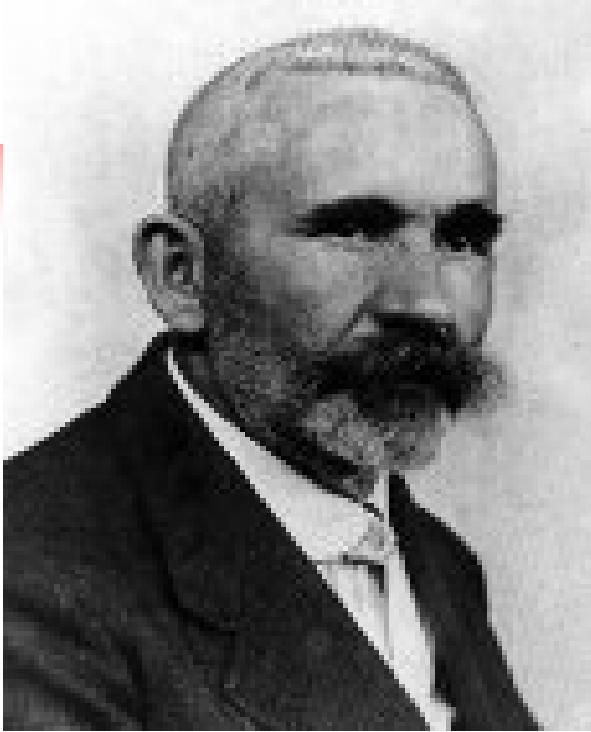


Temperamento ciclotimico (artistico)



- 1. Apatia alternata ad euforia**
- 2. Pessimismo e tendenza a rimuginare alternati ad ottimismo e spensieratezza**
- 3. Sensazione di testa confusa alternata con ideazione creativa e perspicace**
- 4. Autostima variabile tra scarsa e spropositata fiducia in sé stessi**
- 5. Ipersonnia alternata a periodi di ridotta necessità di sonno**
- 6. Introversione alternata a disinibita ricerca di compagnia**
- 7. Aumentata loquacità alternata a ridotta attività verbale**
- 8. Tendenza al pianto immotivato alternata con eccessiva scherzosità e tendenza al gioco di parole**
- 9. Marcata incostanza quantitativa e qualitativa della produttività**





“Questi uomini si offendono facilmente e sono di indole calda: loro si infiammano, e nelle situazioni più insignificanti vanno incontro ad accessi di furia sconfinata.”

Kraepelin

(1921)



“Sono un uomo di passione, capace e pronto a intraprendere cose più o meno folli per le quali mi capita più o meno di pentirmi”.

Vincent van Gogh



“E’ la lava dell’immaginazione che con la sua eruzione previene il terremoto, dicono che i poeti non divengono mai pazzi, ... ma ci vanno tanto vicino che non possono fare a meno di pensare che far rime sia utile ad anticipare e prevenire la follia.”

George Gordon, Lord Byron



Predittori di Disturbi dell'Infanzia-adolescenza

| | Ansia Disturbi sonno | Inibizione sociale | Disturbi alimentazione |
|-------------------|-------------------------|-----------------------|---------------------------|
| ■ DEP | - - - | + | |
| ■ HYP | - - - | | - |
| ■ CYC | +++ | | + |
| ■ IRR | - - - | | - |
| ■ Età | +++ | | |
| ■ Sesso femminile | ++++ | | +++++ |

Signoretta, Maremmani, Liguori et al., JAD, 2005



Predittori di Disturbi dell'Infanzia-adolescenza

| | Antisociale Aggressivo | Antisociale Iperattivo | N° disturbi |
|-------------------|---------------------------|---------------------------|-------------|
| ■ DEP | - | -- | -- |
| ■ HYP | - | ++ | -- |
| ■ CYC | + | ++ | ++ |
| ■ IRR | | ++ | -- |
| ■ Età | +++ | | + |
| ■ Sesso femminile | - | --- | |

Signoretta, Maremmani, Liguori et al., JAD, 2005



Psychiatric comorbidity in heroin addiction Pisa-Naltrexone Treatment Program

Depressive Disorders
(17)

Major Depression
Recurrent
(4)

Major Depression
Single Episode
(10)

Depressive Episode
with incong. man.
(2)

Dystymic
Disorder
(1)

Bipolar Disorders
(16)

Bipolar I
Depressive Episode
(1)

Bipolar II
Depressive Episode
(14)

Cyclothymic
Disorder
(1)

*Maremmani et al., New Trends in Clinical
and Experimental Psychiatry, 1994*

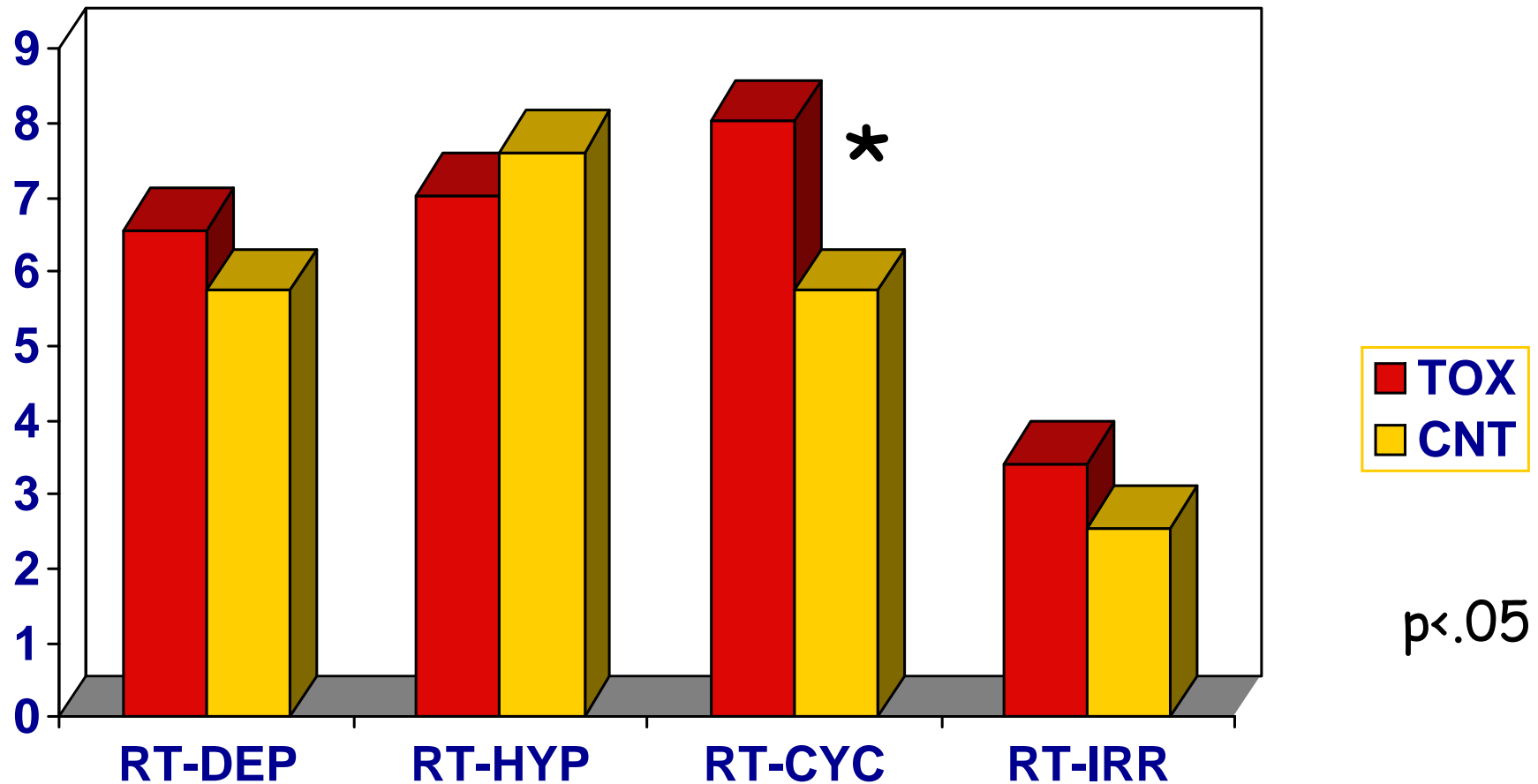
Bipolar spectrum and heroin addiction



| | | |
|---|------|-------|
| Affective disorders without familiarity | 9/40 | 22.5% |
| Affective disorders with familiarity | +16 | 62.5% |
| Affective temperaments | +14 | 97.5% |

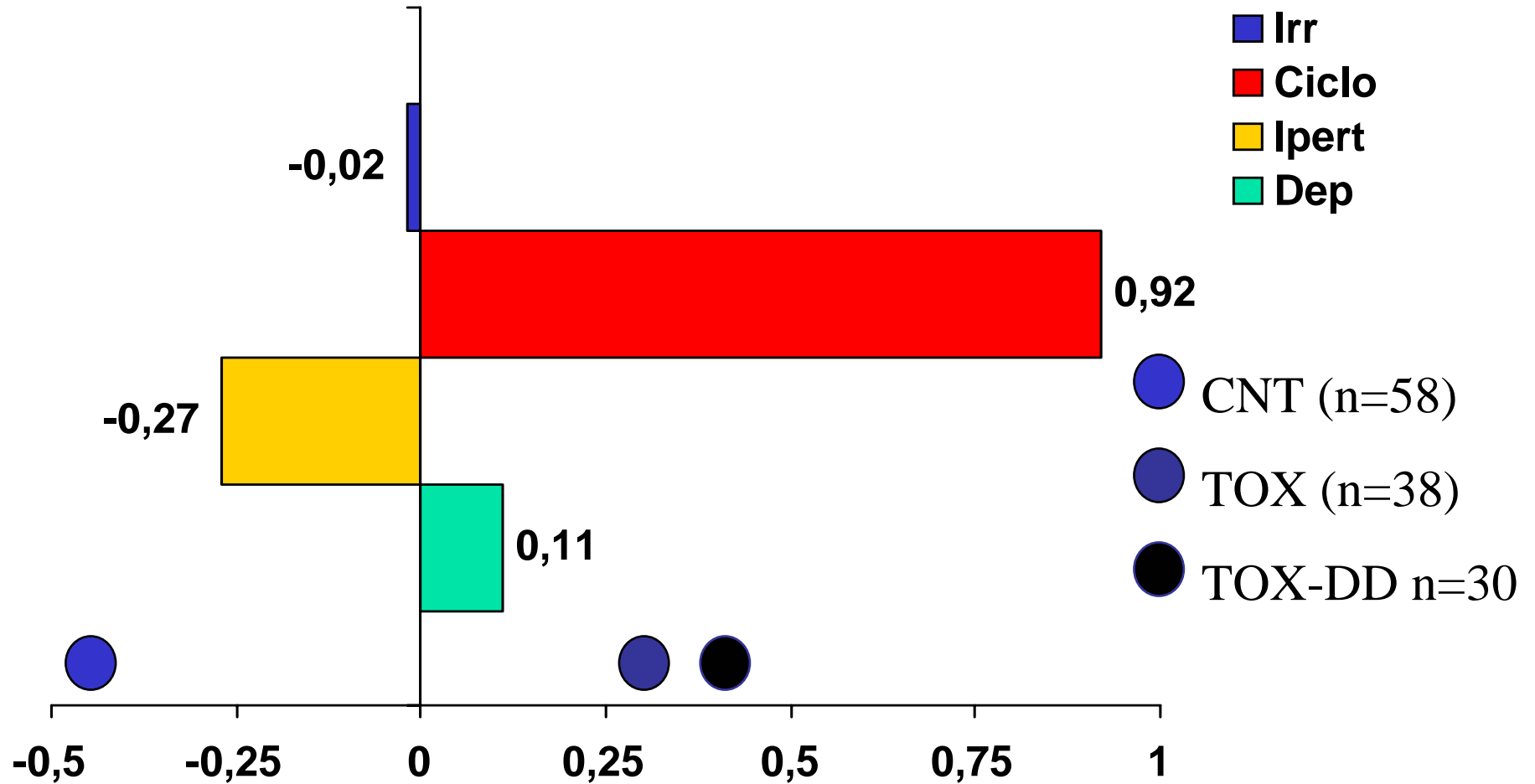
*Maremmani et al., New Trends in Clinical
and Experimental Psychiatry, 1994*

Affective Temperaments in 36 Heroin Addicts vs 41 Controls

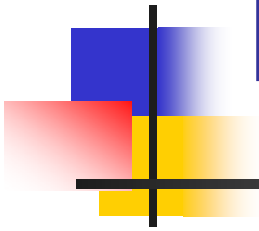


Maremmanni et al, Heroin Add & Rel Clin Probl, 2003

Affective Temperaments in 68 Heroin Addicts with and without psychiatric comorbidity



Ma allora tutti i drogati sono
bipolari?





Disturbi di Personalità predittori di Abuso di Sostanze

Disturbo della Condotta
Nell'Infanzia-
adolescenza



Disturbo di
Personalità
Antisociale



Abuso di Sostanze



L'ipotesi della “self medication”

“gli specifici effetti psicotropi delle sostanze di abuso interagiscono con disturbi psichici e stati di sofferenza emotiva in modo da renderle compulsivamente necessarie per individui suscettibili”.

Khantzian, 1985



L'ipotesi della “self selection”

Gli effetti delle droghe potrebbero dipendere sia dalle proprietà intrinseche delle stesse, sia dalla reattività dell'assuntore

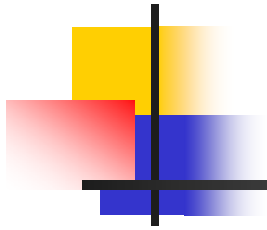
Gli effetti sono definiti dalla coppia sostanza-individuo: alcuni individui diverranno dipendenti dagli effetti piacevoli di una sostanza, mentre altri, non li proveranno, per un diverso substrato di personalità, e non diverranno dipendenti



“Sensation-seeking-behaviour” e patologia della gratificazione. Carenza o eccesso ?

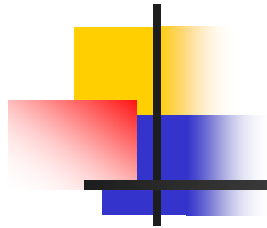
Si può speculare che il “sensation-seeking-behaviour” abbia un carattere di congruità rispetto al versante espansivo dell’umore, e che l'esposizione a esperienze "stimolanti" abbia la sua base in una risposta di gratificazione iperintensa nei soggetti in fase espansiva, tale da comportare un rinforzo positivo particolarmente condizionante.

E' altresì possibile, che, nelle fasi ipoforiche, la memoria della gratificazione sostenga, con un condizionamento prioritario, i comportamenti sensation-seeking, stavolta in senso correttivo rispetto a una carenza di gratificazione



- Ma allora il drogato è un predestinato su base genetica?

Bipolar II Spectrum



Mood

Chronic hypomania

Hyperthymia

Cyclothymia

Spontaneous hypomania

Stimulants associated
hypomania

Anxiety-Sensitivity

Panic-separation anxiety

Interpersonal sensitivity

OCD – BDD insecurity

Social Phobic inhibition

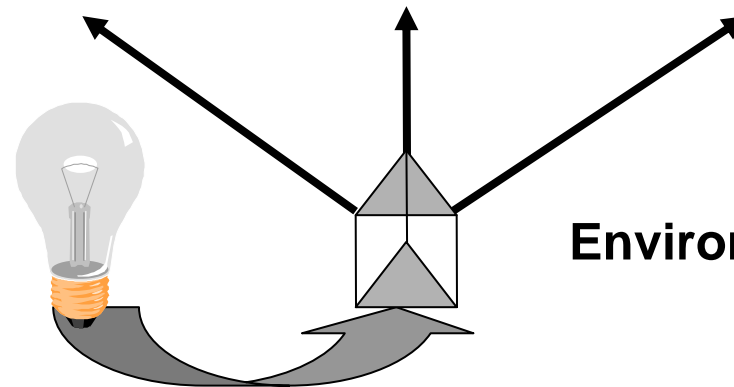
Antisocial-impulsive- addictive behavior

CDs/Antisocial personality

ADHD/Substance-alcohol
abuse

ICDs-EDs

Stimulants-alcohol abuse



**Environmental age-gender-related
stressors**

Cyclothymic-anxious-sensitive temperament



Substance abuse in bipolar patients

Cocaine
Stimolants

Alcohol
Cannabinoids

Opioids
Sedatives

Poliabuse

IPOMANIA

MANIA

MIXED STATES

DEPRESSION

Himmelhoch et al., 1976; Estroff et al., 1985; Mirin et al., 1988;
Brady & Sonne, 1995; Winokur et al., 1995; Marenmani et al., 2000



SOSTANZE DI ABUSO

- Alcool
- Oppiacei
 - Morfina
 - Eroina
- Stimolanti
 - Cocaina
 - Anfetamina
- Inalanti
 - anestetici
 - solventi
 - aerosol
- Sedativi
 - BDZ
- Cannabinoidi
- Allucinogeni
 - Classici
 - LSD
 - PCP (Polvere degli angeli)
 - MDMA (Estasi)
- Nicotina
- Caffeina
- Cioccolato



COMPORAMENTI DI ABUSO

- Attività lavorativa
- Attività sessuale
- Condotta alimentare
- Giuoco d'azzardo
- Attività rischiose



Drug Addiction: definition

Drug-Addiction: brain disease displaying behavioral alterations (craving and loss of control upon one's behavior), characterized by a chronic relapsing course, induced by the continued exposure to certain substances (Substance Use Disorder) which share a biological target (mesolimbic pathway of gratification) and the property of appetite reinforcement.

The Problem of Drug Addiction

AVAILABILITY ON THE MARKET

BEGINNING OF USE

ADDICTION

MEDICALLY ASSISTED REHABILITATION

Social Problems

Cultural Aspects

Personality Characteristics

Psychopathological Problems



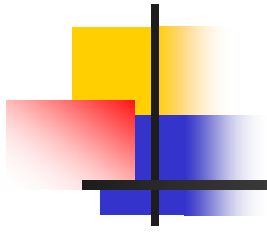
Discriminant features of heroin addicts

- Primary withdrawal
 - Opposing symptoms of acute intoxication
- Secondary withdrawal (Hypophoria)
 - disphoria
 - High sensibility to pain
 - Social and personal dysfunction
 - Incapacity to feel pleasure
- Relapsing behaviour
- Craving



CRAVING

- Strong attraction to various substances and situations available in the environment
- Presence of neurovegetative somatic symptoms
- Behavioral activation of the search for the available substance or situations
- Incapable of interrupting this behavior even in the presence of danger or obstacles to one's health or social desirability





Pharmacological Rationale for Long-acting Opioid Medication Treatment of Narcotic Addiction

Tolerance Level

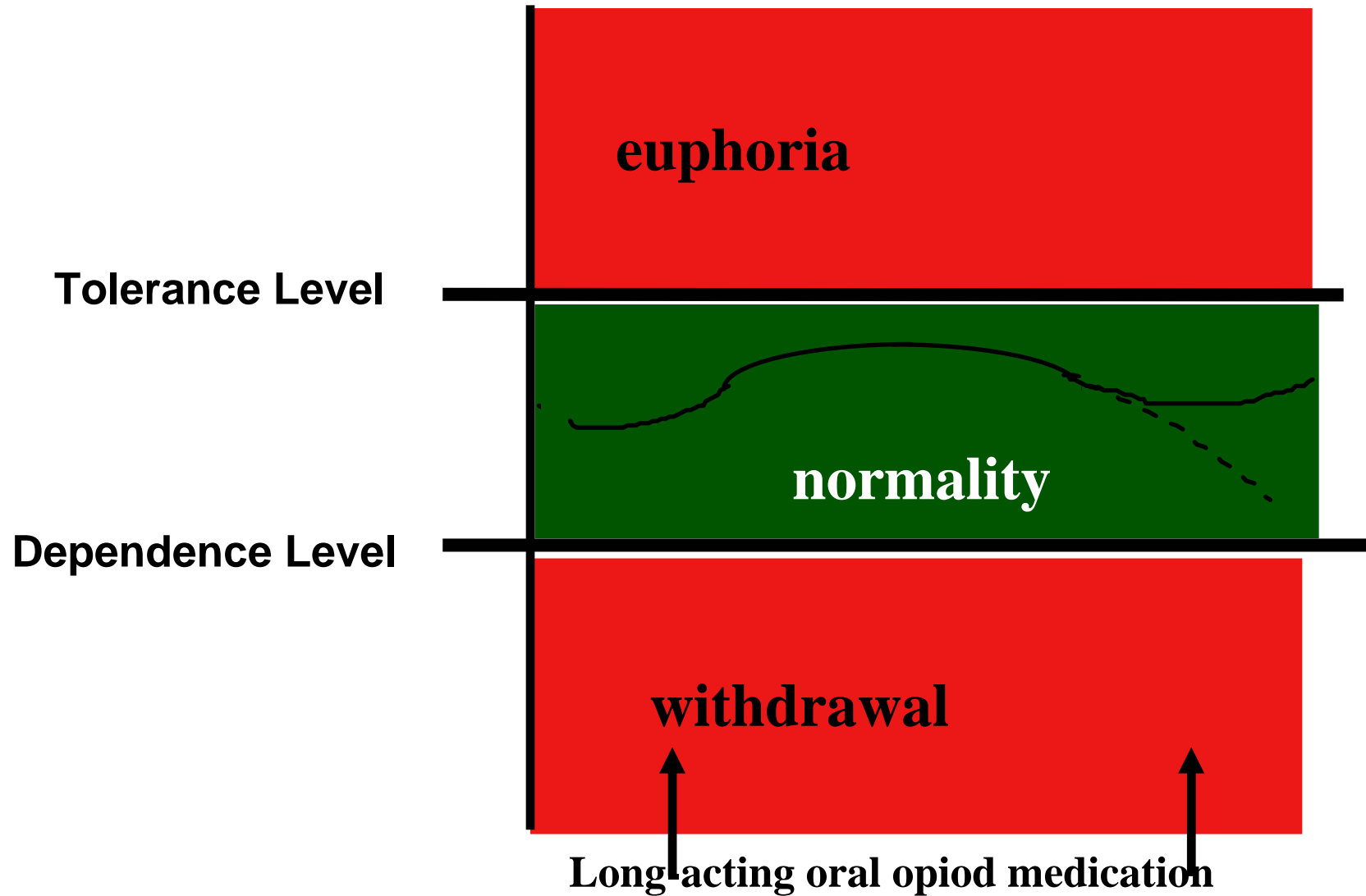
**Appetite
CRAVING**

Dependence Level

Absence of craving

**Phobic
CRAVING**

Pharmacological Rationale for Long-acting Opioid Medication Treatment of Narcotic Addiction

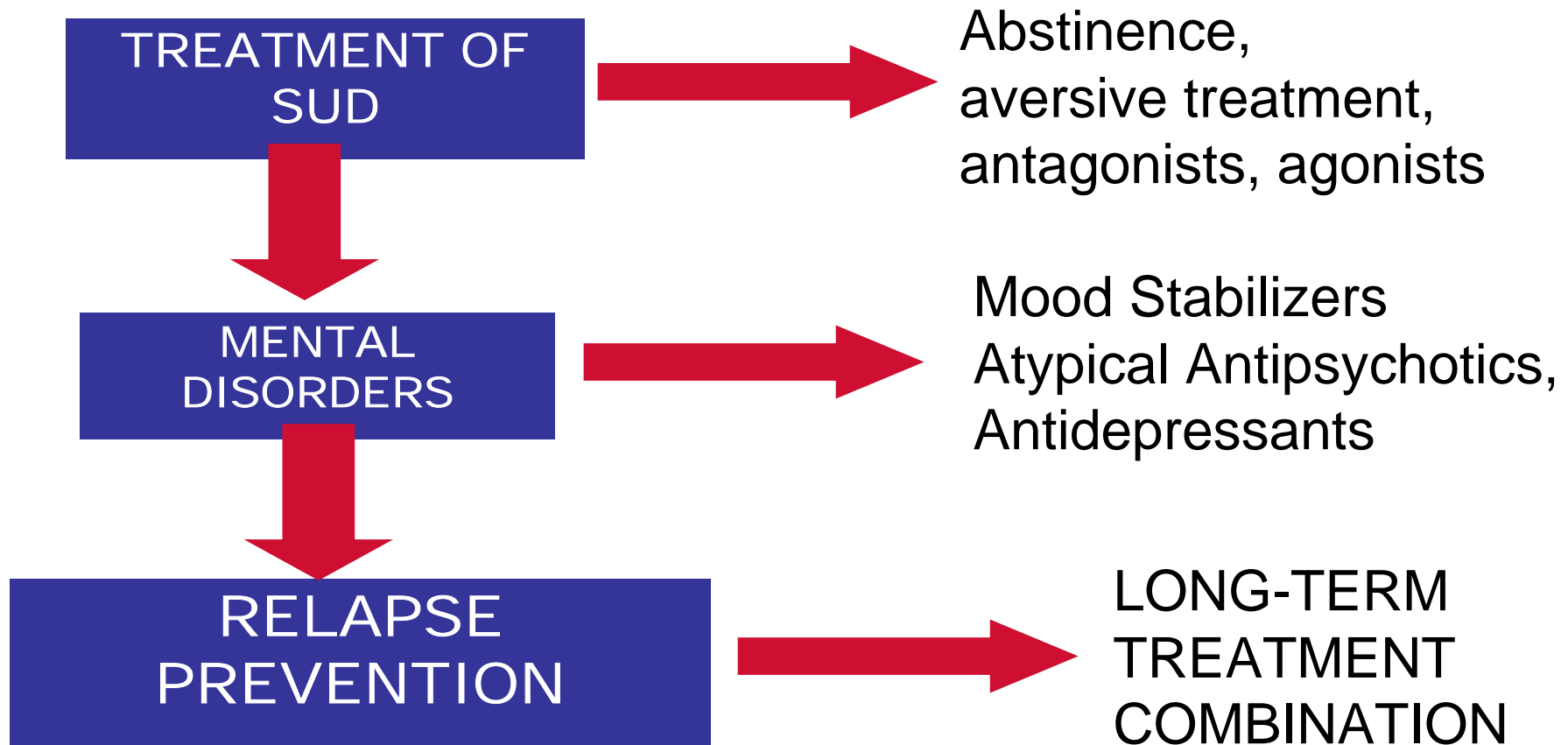




**E ora monsieur le docteur
giacchè voi siete piuttosto
consapevole di ciò che in me è in
grado di essere aggredito e
curato....spero che voi disponiate
dell'abilità tecnica adeguata per
somministrarmi l'esatta quantità
di scaltri liquidi, di agenti
speciosi, di morfina mentale che
solleverà il mio avvilitamento,
equilibrerà ciò che sta andando a
pezzi, riunirà ciò che è separato,
ricomporrà ciò che è stato
distrutto**

(Antonin Artaud, Antology, 1965)

Hierarchical approach to treat double diagnosed patients





The Role of Pharmacotherapy as an Approach to Drug Addiction

- Some experts state that drug-addiction should not be approached through the chronic use of other “substances”.
- In their view, addiction is not comparable with other chronic diseases, such as diabetes or hypertension.

- These conditions and drug addiction both display elements of altered physiology, which do not tend to spontaneously readjust.
- In all chronic conditions, different strategies may be preferable at different stages, to challenge the same pathophysiological substrate at different degrees of abnormality.



The Role of Pharmacotherapy as an Approach to Drug Addiction

- Addiction is determined by biological, psychological and social factors
- Treatment strategies should consider all three of these factors, especially the biological ones neglected in the past
- According to each individual clinical evaluation the treatment should be oriented to one or more of these factors



The Role of Pharmacotherapy as an Approach to Drug Addiction

- Is indicated in the treatment of withdrawal syndrome and overdose
- Improves retention rates in outpatient programs, so as to limit money spent by the public health system
- Offers a variety of ancillary facilities which may help treated patients to minimize their risk of relapse
- May be helpful as long-term option for those patients who are functional as long as they are on medication, but lose social and productive skills when they are in a “drug-free” condition



Treatment efficacy

- **The scientific community, generally, considers a 30% improvement of target symptoms as sufficient to demonstrate the clinical efficacy of a pharmacological treatment**
- **In the case of addiction there are “experts” and leaders of public opinion who await a type of “vaccine” which would give a life-time immunity in one single administration (ha-ha!!!)**



Expectations for Pharmacologically Treated Patients Must Be Realistic.

- The main goal is to diminish the use of the substances involved, alcohol included, as much as possible. Achieving a drug-free condition definitely comes second.
- The psychopathological symptoms and the general health status of the patient deserve major attention.
- While under treatment, patients may start or continue working, and improve their family and social relationships.
- Drug-related criminal activities are likely to be minimized or extinguished.



An Anti-craving Medication Should Possess Two Critical Features:

- It must act as an antidote to withdrawal from the abused substance,
- The sensation of **well-being** achieved by the administration of the medication must **not produce** a drive to **self-administration**



An Anti-craving Medication Should...

- control and prevent withdrawal symptoms
 - control and prevent the craving
 - control and prevent the relapsing behavior
 - restore whatever **pathophysiological damage** has been done by chronic intoxication.
-



An Anticraving Medication Should

- be administered orally
 - have long-lasting effects (over 24 hrs).
 - be safe, well-tolerated and free of toxic effects in the long term.
 - improve the condition of a significant subgroup of patients, not less than 15-20%
-