

Pier Francesco Mannaioni
Guido Mannaioni
Emanuela Masini



■ *Club drugs*

Cosa sono e cosa fanno



STUDI E SAGGI

- 73 -

PIER FRANCESCO MANNAIONI
GUIDO MANNAIONI
EMANUELA MASINI

Club drugs
Cosa sono e cosa fanno

FIRENZE UNIVERSITY PRESS

2008

Club drugs : cosa sono e cosa fanno / Pier
Francesco Mannaioni, Guido Mannaioni e
Emanuela Masini. – Firenze : Firenze University
Press, 2008.
(Studi e saggi ; 73)

<http://digital.casalini.it/9788884537386>

ISBN 978-88-8453-737-9 (print)
ISBN 978-88-8453-738-6 (online)

Foto di copertina: Hordur Asbjornsson, Florence University of the Arts.

Progetto grafico di Alberto Pizarro Fernández

© 2008 Firenze University Press

Università degli Studi di Firenze
Firenze University Press
Borgo Albizi, 28, 50122 Firenze, Italy
<http://www.fupress.com/>

Printed in Italy

SOMMARIO

INTRODUZIONE	1
CAPITOLO 1 L'ECSTASY (METILENDIOSSIMETILAMFETAMINA, MDMA)	5
CAPITOLO 2 IL GAMMA IDROSSIBUTIRRATO DI SODIO (GHB) DALLA SALA OPERATORIA ALLE PALESTRE E ALLE DISCOTECHE	25
CAPITOLO 3 L'ABUSO DI UN FARMACO LECITO: IL ROIPNOL (FLUNITRAZEPAM)	37
CAPITOLO 4 LA CANNABIS	53
CAPITOLO 5 DALLE CAVERNE ALLE METROPOLI: LA COCAINA	73
CAPITOLO 6 GLI INALANTI E LE <i>SMART DRUGS</i>	91
CAPITOLO 7 <i>CLUB DRUGS</i> : DROGHE LEGGERE?	105
BIBLIOGRAFIA	109
INDICE DEGLI ARGOMENTI	127

INTRODUZIONE

Il policromo e variegato «mondo della droga» è fatto di due componenti. Una è l'umanità dei consumatori di droga. L'altra è rappresentata dai mezzi, le droghe, che consentono loro di raggiungere, e di mantenere spesso dolorosamente, una condizione mentale che apprezzano come felicità o normalità. Da ciò consegue che la questione delle droghe – pesanti/leggere, vecchie/nuove – deve vertere necessariamente sul loro impatto sull'organo che condiziona la felicità o la condizione di normalità: il cervello che fin dalla medicina ippocratica ha preso il posto del cuore come motore della vita di relazione.

Non è questa la sede idonea all'analisi del perché 'il mondo della droga' nella cultura occidentale è stato più che altro motivo d'aneddoto e curiosità fino agli anni successivi al secondo conflitto mondiale. Sino ad allora si usava citare le grandi personalità drogate: Thomas De Quincey per la morfina; Sigmund Freud, Arthur Conan Doyle e Robert Stevenson per la cocaina e Charles Baudelaire, per l'hashish. Nella seconda parte del Novecento ci si è trovati, invece, di fronte a un fenomeno di massa prevalentemente giovanile. Ciò richiederebbe un'interpretazione di eventi esistenziali sociali e culturali, di eguale importanza a quella degli eventi fisici, ma al di fuori della nostra competenza.

È, invece, proprio il binomio droghe-cervello al centro del nostro lavoro. Tutte le droghe agiscono sul sistema nervoso centrale. Sorge da questo punto di vista la problematica farmacologica e tossicologica che ha animato dibattiti accesi. L'eroina è attiva sul cervello ed è una droga, come la cocaina, l'alcol e la cannabis e le nuove sostanze stupefacenti, ma intere classi farmacologiche, benefiche e di largo impiego, sono attive sul cervello e non sono droghe: tale è il caso dei farmaci antiepilettici, antiparkinson e delle sempre più vaste categorie degli antidepressivi e degli antipsicotici, tipici e/o atipici. Una scelta di campo interpretativa di tale dissonanza è necessaria e molti partecipi osservatori del fenomeno droga l'hanno compiuta, forse, con un'eccessiva semplificazione che suona: tutte le droghe attivano il *pleasure brain* (cervello del piacere), non sono droghe i farmaci del cervello che non lo attivano.

Avendo questo ordine di problemi come cornice generale, in questo libro ci siamo concentrati su un un gruppo di sostanze intorno alle quali sembra essersi delineato negli ultimi decenni fenomeni e tipologie spe-

cifiche di abuso, tali da suggerire alla comunità scientifica internazionale anche una nuova nomenclatura. Il termine «drugs», usato nel titolo, si riferisce sia a farmaci impiegati in terapia, sia a sostanze d'abuso che non trovano applicazioni terapeutiche, ma sono usati comunemente in luoghi di aggregazione o «club». Questi ultimi sono da intendersi nel senso più ampio come luoghi di incontro di massa, quali, ad esempio, le discoteche e le mega manifestazioni pubbliche di solito a sfondo musicale; altri luoghi di socializzazione che hanno finalità diverse, ma rientrano nel senso in cui «club» è usato in questo lavoro, sono le palestre e le *beauty farms*. Da ciò consegue che i soggetti che usano le *club drugs* appartengono prevalentemente alla classe di età dell'adolescenza e della prima giovinezza. L'uso delle *club drugs* da parte dei giovani è in genere motivato dall'effetto antifatica, dalla stimolazione della capacità di socializzare, dalla disinibizione che esse procurano; insomma dalla ricerca di una condizione di benessere psicofisico, che è spesso temporaneo. Una di esse, il γ -idrossibutirrato di sodio (GHB), è anche usata come induttore di *fitness* fisico per un supposto effetto anabolizzante ed è per questo diffuso nelle palestre come *body builder*. Le *club drugs* più comuni sono il cosiddetto «ecstasy», il cui nome scientifico è metilen-diossi-metamfetamina (MDMA); il citato GHB, o il suo precursore gamma-butilrolattone (GBL) e il flunitrazepam (FNZ), conosciuto comunemente come Roipnol. È a queste sostanze che il National Institute of Drug Abuse statunitense (NIDA) ha attribuito nel 2005 la definizione ufficiale di *club drugs*.

L'ecstasy è un derivato dell'amfetamina, che ha in comune con questa la capacità di far dimenticare la fatica e la necessità del sonno fisiologico. Più dell'amfetamina, produce un effetto positivo sul tono dell'umore. Di qui l'aumento della capacità di socializzazione: il «club» dove l'ecstasy è più usato è la discoteca e il concerto di massa, dove è necessario stare svegli, dimenticare la fatica e aumentare la partecipazione. Il flunitrazepam (FNZ) ha come nome di commercio «Roipnol» in quanto appartenente alla famiglia delle benzodiazepine (BDZ), il gruppo farmacologico più usato nella terapia dell'insonnia, dell'ansia e dell'epilessia. La ragione della sua diffusione in club privati e discoteche consiste nella proprietà di potenziare la disinibizione, specie in associazione con le bevande alcoliche. Anche il GHB ha un nome commerciale, «Alcover», che lo indica come farmaco utile nella sindrome di astinenza da alcol e nell'attenuazione del *craving*, il desiderio insopprimibile d'alcol, dell'etilista detossificato. Proprio grazie alle sue proprietà intrinseche alcolmimetiche, anche il GHB facilita la perdita dell'inibizione, ancora una volta potenziando l'euforia alcol-indotta. Come si è accennato, esso viene usato anche nelle palestre o nei luoghi di cultura fisica in quanto gli viene volgarmente attribuita un'efficacia per la costruzione delle masse muscolari.

È evidente che l'uso sporadico di queste tre sostanze non offre motivo sufficiente per un allarme tossicologico. Rimane tuttavia da definire la tossicologia acuta e cronica delle *club drugs* in rapporto al loro uso continuato, anche se secondo un ritmo saltuario e stereotipato, che si può esem-

plificare con l'abitudine di assumerle ogni fine settimana, come avviene spesso nel caso della MDMA, del flunitrazepam o del GHB. È motivo di allarme tossicologico la loro interazione positiva con le bevande alcoliche, cui spesso possono essere ricondotte le morti del sabato notte. È ulteriore motivo d'attenzione la possibilità che i consumatori delle *club drugs* costituiscano una nuova categoria di tossicodipendenti.

La storia naturale della tossicodipendenza insegna che, allo stato attuale, esistono due tipologie di dipendenza. Esistono ancora i mono-tossicomani, coloro che iniziano e rimangono fedeli negli anni a una sola droga d'abuso. Il tipico esempio è l'eroina, che è tuttora una mono-droga iniziale in aumento in alcune zone degli Stati Uniti; anche in Italia, comunque, si verifica il fenomeno di nuovi tossicomani che ricorrono all'eroina come unica sostanza d'abuso. Con la diffusione della cultura della droga e del conseguente mercato, tuttavia, la tipologia della mono-tossicomania è sempre più frequentemente sostituita dalla poli-tossicomania. L'associazione cocaina-eroina, per esempio, è diventata quasi abituale. La larga diffusione della politossicomania accertata negli Stati Uniti trova conferma anche nel nostro paese (Community Epidemiology Work Group, 1999; Mannaioni, 1998-2000; Community Epidemiology Workshop Group, 1998; Tabella 1).

Tabella 1. Rapporto percentuale (%) tra monotossicomania e politossicomania in coorti afferenti alla Unità Operativa di Tossicologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze (AOUC) per patologia tossicologica acuta e cronica negli anni corrispondenti. Sia nella patologia acuta che nella patologia cronica la percentuale di pazienti politossicomani è stabile nel corso dei tre anni presi in esame.

PATOLOGIA ACUTA		1998	1999	2000
OVERDOSE OPIOIDI	Tot.	111	82	106
	Politox.	53 (47,8%)	32 (39%)	53 (50%)
PATOLOGIA CRONICA		1998	1999	2000
Detossificazione da oppioidi	Tot.	160	115	131
	Politox.	25 (15,6%)	26 (22,6%)	18 (13,7%)
Detossificazione da farmaci	Tot.	39	62	31
	Politox	23 (58,9%)	8 (12,9%)	6 (19,3%)
Detossificazione da alcol	Tot.	193	223	209
	Politox	13 (6,7%)	18 (8,7%)	17 (8,1%)

I giovani consumatori di *club drugs* potrebbero costituire una terza categoria di tossicodipendenza a sé stante. Da qui la necessità di valutare i possibili danni acuti e cronici che possono derivare dall'uso di ecstasy, GHB e Roipnol (Community Epidemiology Work Group, 1991). Abbiamo

ritenuto, tuttavia, utile non limitarci all'analisi delle tre sostanze inserite nella nomenclatura del Food and Drug Administration (FDA) come *club drugs*. Abbiamo dedicato, perciò, un capitolo ciascuno ai profili di tossicità della *Cannabis indica* nelle sue forme popolari (marijuana, hashish) e della cocaina fumabile (*crack*), che se non sono propriamente classificabili tra le *club drugs*, certamente vengono co-abusate insieme a ecstasy, GHB e Roipnol. Infine, nell'ultimo capitolo abbiamo ritenuto utile riportare anche il profilo tossicologico degli inalanti e delle *smart drugs*, in quanto l'abuso delle prime e l'uso delle seconde nei luoghi di aggregazione è piuttosto diffuso tra i giovani.

Proponendoci, dunque, in particolare l'obiettivo di descrivere i possibili danni derivanti dall'abuso di questo gruppo di sostanze, abbiamo concepito i capitoli che seguono secondo una struttura sostanzialmente comune che prende in esame dapprima la «storia naturale» di queste sostanze, per poi descriverne il modo d'azione sull'organismo umano e infine sia gli effetti «ricreazionali» che quelli tossici.

Gli autori desiderano ringraziare la Dott.ssa Rosanna Mastroianni per l'impagabile aiuto nella ricerca bibliografica, nell'iconografia e nella stesura del testo.

CAPITOLO 1

L'ECSTASY (METILEN-DIOSSIMETILAMFETAMINA, MDMA)

1. Storia naturale

La sintesi della metilen-dioossi-amfetamina (MDA: il primo metabolita della MDMA) risale al 1910 e al 1912 quella della metilen-dioossi-metilamfetamina (MDMA), per un brevetto Merck a opera di Anton Köllisch (Freudenmann *et al.*, 2006), come farmaco utile al controllo dell'appetito. Allora, alla vigilia della Prima Guerra Mondiale, il farmaco, ritenuto poco interessante dal punto di vista commerciale, non comparve sul mercato. In realtà, la data di nascita della MDMA (1912) è corretta, ma una ricerca successiva (Freudenmann *et al.*, 2006) esclude lo *screening* della MDMA nell'uomo come anoressizzante e colloca il farmaco come un precursore nella sintesi di sostanze emostatiche. La MDMA fu chiamata «metilsafrilamina» e alcuni studi furono condotti dalla Merck nel 1927 e nel 1959, ma non nell'uomo (ivi). L'uso della MDMA fu preceduto storicamente dall'impiego della MDA come *love pill*; tra le prime pubblicazioni a lanciare il nome gergale di «ecstasy» si cita il lavoro di Dye (1982) «MDA/MDMA: the chemical pursuit of ecstasy», che fa anche riferimento all'acronimo di strada «XTC». Strutturalmente, la MDMA può essere considerato un farmaco ibrido, un incrocio fra un allucinogeno, la mescalina, e uno stimolante, la amfetamina (Figura 1).

Il ricordo dell'azione allucinogena-psichedelica della mescalina indusse un certo numero di psichiatri ad usare la MDMA come farmaco utile a ottenere una migliore comunicazione fra paziente e terapeuta nella psicoterapia. In realtà, nella prima descrizione degli effetti della MDMA sull'uomo, Shulgin e Nichols (1978) notarono che essa produceva un'alterazione della coscienza con forti sottolineature emozionali cosicché ne proposero l'uso in psicoterapia. Negli anni Ottanta un discreto numero di psicoterapeuti californiani adoperò la MDMA con risultati incoraggianti, tali da suggerire una nuova classificazione farmacologica di MDMA e MDA come «entactogeni» (sostanze capaci di favorire un contatto più profondo con il proprio io) ed «empatogeni» (sostanze capaci di facilitare la reciproca comprensione). Gli effetti benefici dell'associazione MDMA-psicoterapia sono descritti dettagliatamente da Parrot (2007): tra essi, vengono indicati un miglior contatto interiore, uno stato d'animo euforico e disposto positivamente, e un più stretto legame cliente-terapeuta, che fa

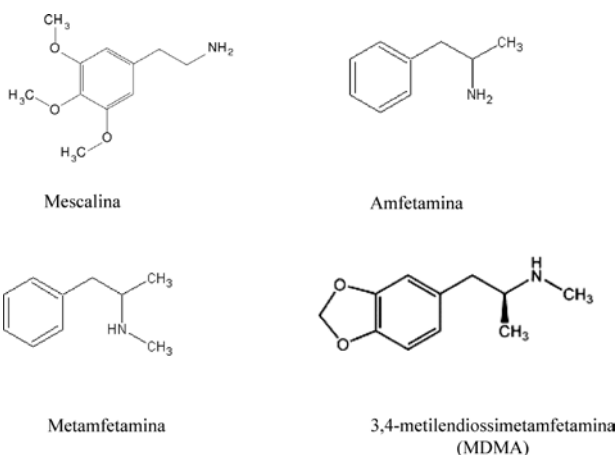


Figura 1. Analogia strutturale tra MDMA, stimolanti amfetaminici e l'allucinogeno mescalina.

Fonte: Lyles e Cadet, 2003.

cilita il transfer e diminuisce il numero di sedute. Lo stesso autore riporta gli effetti potenzialmente negativi: tra essi la psicosi 'modello' tipica delle amfetamine e facilitata dall'impiego della MDMA in individui psicologicamente predisposti. A nostra conoscenza, l'impiego della MDMA in psicoanalisi come coadiuvante non si è diffuso in Europa.

Invece, la combinazione dell'azione mescalino-simile con quella amfetamino-simile insieme alla facile produzione per sintesi della MDMA in laboratori artigianali, spiegano bene la sua attuale diffusione, specie tra la popolazione giovanile 'aggregata' (discoteche e luoghi di aggregazione di massa).

2. Epidemiologia

Per quanto attiene all'epidemiologia, la crescita della diffusione di MDMA è documentato indirettamente dal numero di chiamate rivolte in Inghilterra al National Poisons Center, Guy's Hospital, London nell'anno 1990 e 1991 (Figura 2); dall'aumento della positività per MDMA in campioni biologici di interesse medico-legale; dall'incremento della sua presenza in campioni di sangue prelevati da soggetti sospettati di guidare autoveicoli in stato di intossicazione da sostanze stupefacenti.

L'impatto e l'incidenza dell'abuso di MDMA sulla salute fisica e mentale della popolazione giovanile non è valutabile con certezza. L'epidemiologia del suo abuso può essere, infatti, costruita solo su indicatori indiretti, quali le chiamate ai centri antiveleni o la positività per MDMA risultante da *screening* preventivi su campioni biologici. Una tecnica, impiegata di recente per valutare la diffusione ambientale di sostanze d'abuso, fa uso di una metodologia analitica (cromatografia liquida accoppiata a spettrome-

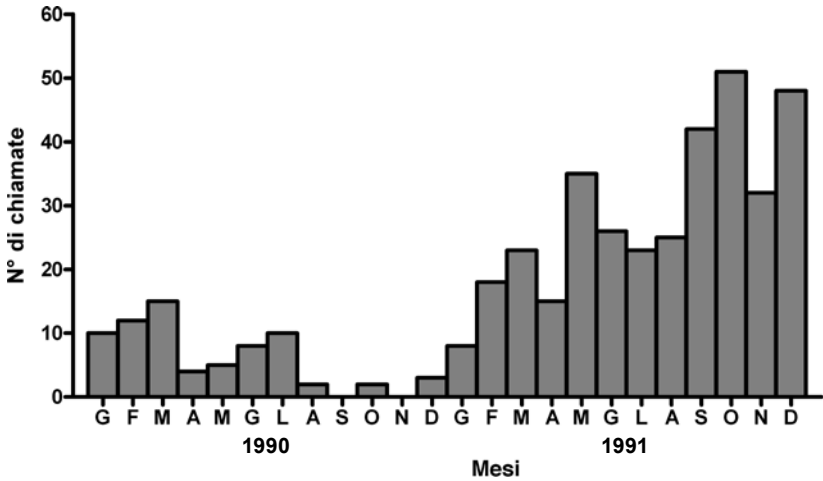


Figura 2. Numero di chiamate relative a MDMA al National Poisons Center, Inghilterra (1990-1991).

Fonte: Henry *et al.*, 1992.

tria di massa), che analizza con grande precisione la presenza di sostanze come la MDMA sia nelle acque di scarico che nelle acque di superficie. Con tale metodo, alcuni (Huerta-Fontela *et al.*, 2007) riportano concentrazioni molto prossime a quelle della cocaina sia nelle acque di scarico (225 ng/L per la cocaina; 91 ng/L per la MDMA) che nelle acque di superficie (10 ng/L per la cocaina; 3,5 ng/L per la MDMA). Ciò attesta la larga diffusione ambientale sia di una sostanza notoriamente di largo abuso (cocaina), sia dell'ecstasy comparso sulla scena più recentemente. Altri indicatori epidemiologici si rifanno al numero di ricoveri ospedalieri correlati alla MDMA (Tabella 1), dati che è però difficile scorporare, poiché quasi costantemente l'ecstasy è co-abusato insieme ad altre sostanze. Tale circostanza rende problematica l'attribuzione specifica del quadro clinico.

Notizie più definite sull'epidemiologia dell'abuso di MDMA provengono da studi di coorte e principalmente dall'analisi della mortalità MDMA-correlata. Le coorti di tali studi sono state reclutate entro una popolazione di tossicodipendenti, o, con una scelta casuale, entro una popolazione di controlli, usando come metro valutativo la somministrazione di questionari o l'intervista. Così, su 158 tossicodipendenti abituali (età media 30 anni, 62% maschi, 93% caucasici, 76% disoccupati) l'82% dei soggetti ha fatto uso di ecstasy entro l'anno precedente la rilevazione. L'uso ricreazionale della MDMA è stato valutato anche su 100 non tossicodipendenti (età tra 16 e 48 anni; 61% maschi); il 68% ha riferito di aver usato l'ecstasy per più di tre volte, per una durata massima di cinque anni di abuso. In due popolazioni selezionate (studenti universitari americani e inglesi) l'uso ricreazionale dell'ecstasy è riportato con un'incidenza diversa: 39% su un totale di 369 studenti americani e 5,2% su un più vasto campione di stu-

Tabella 1. Pazienti ricoverati per abuso di ecstasy nel 1994-1995. Dati del Servizio Autonomo di Tossicologia – AOUC e Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Firenze.

Pz	N° Cartella	Età Data di ricovero	Sintomatologia	TERAPIA
D.A. ♂	126	21 aa 11/02/1995	Cardiopalmo, malessere, brividi, midriasi, iperriflessia osteotendinea	Diazepam 1 f ev
V.L. ♀	50	14 aa 27/01/1995	Agitazione, allucinazioni floride, midriasi	Clorpromazina 1 f im x 2
G.T. ♂	1121	18 aa 23/30/1994	Modificazioni improvvisi del tono dell'umore, allucinazioni	ecstasy urin. negativo
B.P. ♂	134	21 aa 06/02/1994	Confusione, alterazioni suoni-colori, midriasi, aumento pressione arteriosa, iperriflessia osteotendinea	Propranololo 5 mg ev diuresi osmotica
A.L.R. ♂	182	20 12/02/1994	Malessere, confusione, midriasi, iperriflessia osteotendinea	Clorpromazina 1 f im
M.R. ♂	504	21aa 30/04/1994	Agitazione, tremori, parestesie mani, midriasi, iperriflessia osteotendinea	Diazepam 1 f ev
R.M. ♂	16	18 aa 25/04/1994	Agitazione, midriasi	Sol. glucosata 5% 500 cc
A.C. ♂	474	17 aa 24/04/1994	Agitazione, midriasi, iperriflessia osteotendinea	Diazepam 2 f ev + diuresi osmotica
D.C. ♂	663	20 aa 12/06/1994	Intensa agitazione, tremori, insonnia	Diazepam 1 f ev, ecstasy urinaria negativo

denti inglesi (3075 soggetti). Approssimativamente, il 20% di giovani tra i 16 e 23 anni riferisce di aver usato l'ecstasy una o più volte. Stime numeriche più precise dell'incidenza epidemiologica dell'abuso di MDMA sono si possono reperire in Green *et al.* (2003) e in Wu *et al.*, (2006).

La mortalità MDMA-correlata è l'altro indicatore epidemiologico del suo abuso da considerare con notevole attenzione (Tabella 2).

È del 1987 (Dowling *et al.*, 1987) una delle prime segnalazioni di 5 decessi attribuibili alla MDMA come fattore aritmogenico, cosa che eviden-

Tabella 2. Casi mortali e circostanze di morte da MDMA.

Caso	Età	Circostanze	Decorso clinico	Esito
1	18 M	3 compresse assunte a una festa	Ipertermia, ipertensione, aritmie	Esito a 2 ore dal ricovero
2	17 M	2 compresse assunte a una festa	Ipertermia, coma, convulsioni	Esito a 11 ore dal ricovero
3	16 F	1 compressa assunta in un club	Convulsioni, allucinazioni, ipertermia, acidosi metabolica	Esito a 36 ore dal ricovero
4	21 F	Numero imprecisato di compresse assunte a una festa	Convulsioni, ipertermia, ipertensione, raddomiolisi	Trapianto di fegato, esito per reazione di rigetto

Fonte: Henry *et al.*, 1992.

zia il rischio dell'uso ricreazionale di MDMA in soggetti potenzialmente cardiopatici. La frequenza dei decessi correlati all'assunzione di ecstasy nella popolazione giovanile (15-24 anni) in Inghilterra è stata valutata in 18 casi per il 1995-96; tra il 1997 e il 2000, le morti connesse al consumo di ecstasy furono 81, il 50% in un contesto di poliabuso, e il 7% attribuibile alla sola MDMA come causa di morte. In un'analisi successiva estesa fino al 2002 in Inghilterra e nel Galles, su 202 decessi correlati con l'ecstasy, il 17% fu ascritto alla sola MDMA (Schifano *et al.*, 2003; Schifano, 2004). Segnalazioni aneddotiche di singoli casi mortali compaiono nel 2005 (2 casi) e nel 2007 (1 caso: Karlovsek *et al.*, 2005; Klys *et al.*, 2007).

Il consumo di ecstasy nell'Unione Europea è secondo solo a quello della cannabis e le morti MDMA-correlate sono recentemente aumentate. Tuttavia, le stime sulla mortalità da MDMA sono molto variabili: si va da un decesso su 2000 alla prima assunzione a un decesso su 50.000 neo-assuntori (Schifano, 2004).

Difficile è anche la stima della dose letale di MDMA (DL_{50}). La DL_{50} nei roditori è stata stimata tra 20 e 115 mg/kg (ivi). Considerata la variabilità interspecie, in quanto gli animali di piccola taglia sono meno sensibili dei primati, una DL_{50} equivalente nell'uomo è stata indicata in 5 mg/kg (Schifano, 2004). Tale dose è equivalente a 350 mg assunti in un soggetto di 70 kg. Dal momento che la dose di una compressa può variare tra 80 e 150 mg, ci sembra eccessivo assumere che l'ingestione di 3-4 compresse possa essere fatale nel 50% dei casi, anche perché la dose efficace per un uomo medio è descritta tra 1,35 e 1,8 mg/kg, ovvero circa 3 compresse di ecstasy. È più probabile che si debba assumere una DL_{50} più elevata per l'uomo, di un ordine simile a quello dei roditori, e corrispondente all'assunzione di 20-40 compresse, come ripetutamente descritto negli studi. Per certo, tassi ematici tra 0,11 e 7 mg/L sono stati associati a casistiche mortali o ad alto rischio (ivi). Tuttavia, esistono

effettivamente casi mortali che sono stati associati a una assunzione di 1-3 compresse (Tabella 2).

I motivi della risposta variabile alla MDMA, sia in senso ricreazionale che tossicologico, sono di ordine genotipico e fenotipico. La MDMA è metabolizzata dall'enzima epatico CYP 2D6 e dalla catecol-O-metil-transferasi (COMT); il primo enzima è carente nel 5-9% e il secondo nel 25% dei caucasici. Ciò significa che esiste una discreta popolazione di soggetti che non sono capaci di metabolizzare appropriatamente la MDMA, con conseguente aumento del rischio tossicologico (Green *et al.*, 2003). La tossicità di ordine fenotipico/ambientale è potenziata da alcuni fattori come lo strenuo esercizio fisico in un ambiente con temperatura elevata, quali sono le discoteche e i luoghi di aggregazione di massa. In ultimo, l'aumento della diffusione e del rischio può essere attribuito alla rapida caduta del prezzo dell'ecstasy, che è calato da 16 a 7 sterline pro-dose dal 2001 al 2002 in Inghilterra (Green *et al.*, 2003; Schifano, 2004).

In conclusione, l'ecstasy – MDMA, secondo l'acronimo scientifico; XTC, secondo quello volgare – si può facilmente ottenere in laboratori clandestini a partire da ingredienti semplici, quali oli essenziali di semi di piante comuni come la noce moscata, lo zafferano, e la vaniglia. È confezionata come compresse contenenti da 60 a 120 mg di principio attivo, nel 70-80% prive di contaminanti e additivi. Non è confermata la sua utilità come farmaco facilitante il contatto paziente-psicoterapeuta. In base agli indicatori epidemiologici diretti e indiretti è ampiamente diffusa nei luoghi di ritrovo giovanile. Infine, la casistica relativa alla mortalità MDMA-correlata induce a riconsiderare la classificazione dell'ecstasy e delle *club drugs* come «droghe leggere».

3. Azioni farmacologiche

La fisiologia del cervello è stata attualmente ridisegnata grazie ai progressi della neurobiochimica. Esistono infatti aree cerebrali in cui la trasmissione sinaptica avviene mediante uno specifico trasmettitore che agisce su recettori altrettanto specifici. L'area mesolimbica nigro-striatale comunica prevalentemente a mezzo del neurotrasmettitore dopamina; la noradrenalina è il neurotrasmettitore prevalente nel *locus coeruleus*; la serotonina è localizzata nel rafe; l'istamina nell'ipotalamo posteriore; una più vasta e meno specifica localizzazione hanno gli amminoacidi inibitori ed eccitatori e l'acetilcolina. L'integrità e il *turnover* neuronali sono regolati dall'equilibrio tra neogenesi dei neuroni, prevalente nell'ippocampo, e la morte neuronale per necrosi e/o apoptosi, a sua volta dipendente dal rapporto tra gli antiossidanti fisiologici e lo stress ossidativo e/o nitrosativo prodotto da radicali liberi.

La MDMA agisce modificando il sistema dopaminergico, noradrenergico e serotoninergico e alterando il sistema ossido-riduttivo neuronale. Come molecola amfetamino-simile, la MDMA ripete alcune delle azioni dei composti parenti; la sua somiglianza con la mescalina produce l'inte-

razione con il sistema della serotonina; i suoi metaboliti generano radicali liberi cioè composti altamente neurotossici.

MDMA produce nell'animale da esperimento un debole effetto amfetamino-simile, aumentando la liberazione di noradrenalina e di dopamina dalle aree neuronali specifiche (Green *et al.*, 2003). Tuttavia, il bersaglio cerebrale più colpito dalla MDMA è il sistema serotoninergico. Infatti, MDMA blocca la triptofano idrossilasi, l'enzima chiave che inizia la biosintesi della serotonina; aumenta la liberazione di serotonina dai terminali presinaptici (Figura 3) e inibisce il trasportatore che opera la ricaptazione della serotonina.

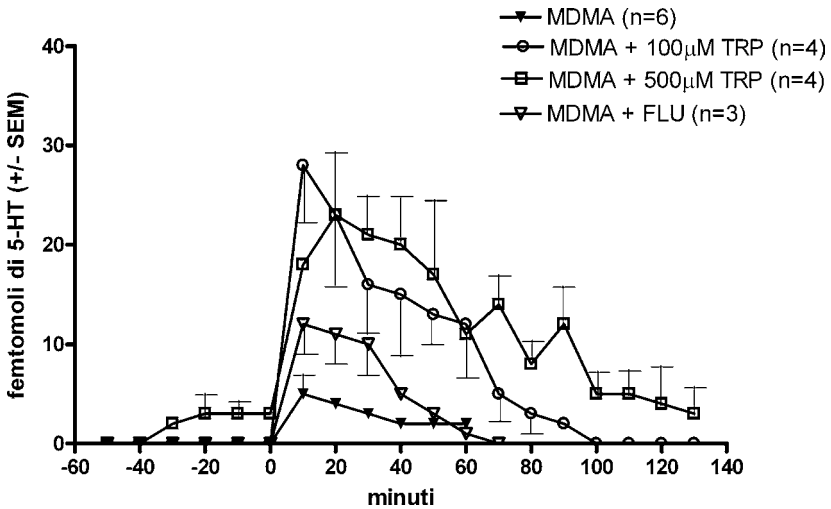


Figura 3. MDMA aumenta la liberazione di serotonina (5-HT) dai neuroni del rafe dorsale di ratto. L'effetto è potenziato dal triptofano (TRP) e dalla fluoxetina (FLU), un inibitore della ricaptazione della serotonina.

Fonte: Bradberry, 1994.

Ciò conduce a un aumento della concentrazione intrasynaptica del neurotrasmettitore serotonina che, in funzione della dose di MDMA, produce la sindrome serotoninica. La sindrome comportamentale serotoninica comprende, nell'animale da esperimento, l'aumento dell'attività locomotoria, movimento ondulatorio della testa, piloerezione, estensione degli arti anteriori, atassia, convulsioni e una mortalità dose-dipendente. L'attribuzione alla serotonina di tali segni e sintomi origina da effetti simili prodotti dalla somministrazione di un inibitore delle monoaminossidasi (MAO) insieme a L-triptofano, condizioni che aumentano la concentrazione di serotonina stimolando la sintesi (L-triptofano) e bloccando l'inattivazione (Green *et al.*, 2003; Tabella 3).

L'aumento dell'attività serotoninergica conseguente la contemporanea somministrazione di L-triptofano e inibitori delle monoaminossidasi (IMAO), risulta in un aumento della temperatura corporea di 1-2 °C. Ca-

Tabella 3. Sintomi conseguenti la somministrazione di MDMA o di L-triptofano con un inibitore delle MAO (sindrome serotoninica).

	Sindrome Serotoninica			
	MDMA		L-triptofano + IMAO	
	RATTO	UOMO	RATTO	UOMO
piloerezione	+	+	+	+
sudorazione	+	+	+	+
tremori	+	+	+	+
scialorrea	+	+	+	+
diarrea	+	+	+	+
atassia	+	+	+	+
miocloni	+	+	+	+
iperattività motoria	+	+	+	+
ipertermia	+	+	+	+

Fonte Green *et al.*, 1995.

ratteristico modo d'azione della MDMA è la quasi totale scomparsa della serotonina dalle aree cerebrali che la contengono; tale deplezione è duratura nel tempo (alcuni mesi dalla somministrazione acuta), a testimoniare la morte dei neuroni serotoninergici. Di qui consegue la classificazione della MDMA come una neurotossina selettiva per il sistema della serotonina (Green *et al.*, 2003; Lyles e Cadet, 2003; Tabella 4; Figura 4).

Tale morte neuronale è stata attribuita allo stress ossidativo e nitrosativo (Jimenez *et al.*, 2004). Nelle cellule JAR, una linea di un corio-carcinoma umano, l'MDMA produce radicali liberi e specie reattive dell'ossigeno (reactive oxygen species-ROS) (Hrometz *et al.*, 2004). Successive osservazioni sperimentali confermano che lo stress ossidativo ha un ruolo importante nella tossicità della MDMA sui neuroni serotoninergici: la MDMA aumenta la formazione dei radicali idrossilici, induce la lipoperossidazione delle membrane cellulari e diminuisce la concentrazione di antiossidanti fisiologici (vitamina E e acido ascorbico) nello striato di ratto (Darvesh *et al.*, 2005; Figura 5; Figura 6).

Assieme al ruolo dello stress ossidativo nella neurotossicità, anche lo stress nitrosativo è stato indicato come cofattore patogenetico. La MDMA quasi duplica la quantità di ossido nitrico (NO) generata dalle nitrossidosintetasi neuronali (nNOS). L'incontro dell'anione superossido (O_2^-) con NO, entrambi esaltati da MDMA, genera il perossinitrito ($ONOO^-$), un radicale altamente reattivo che altera ossidativamente le proteine, come dimostra l'aumento della nitrotirosina indotto da MDMA nello striato di ratto (Darvesh *et al.*, 2005). È rilevante l'osservazione che la tossicità comportamentale e la neurodegenerazione dalla MDMA sono fortemente diminuite dagli

Tabella 4. A) Diminuzione dose-dipendente della concentrazione in serotonina nella corteccia somatosensoriale della scimmia due settimane dopo somministrazione di MDMA (2,5; 3,75 e 5 mg/kg rispettivamente); B) la concentrazione in dopamina e noradrenalina non è modificata dopo la somministrazione di MDMA 5 mg/kg.

A

Trattamento	N	Serotonina, $\mu\text{g/g}$	% Deplezione
Controllo	3	$0,167 \pm 0.015$
MDMA			
2,50 mg/kg	2	$0,093 \pm 0.010$	-44
3,75 mg/kg	3	$0,037 \pm 0.013$	-78
5,00 mg/kg	3	$0,017 \pm 0.003$	-90

B

Trattamento	N	Dopamina $\mu\text{g/g}$	Noradrenalina $\mu\text{g/g}$
Controllo	3	$10,4 \pm 0.5$	$0,39 \pm 0.03$
MDMA	3	$9,7 \pm 0.8$	$0,41 \pm 0.02$

Fonte: Ricaurte *et al.*, 1988.

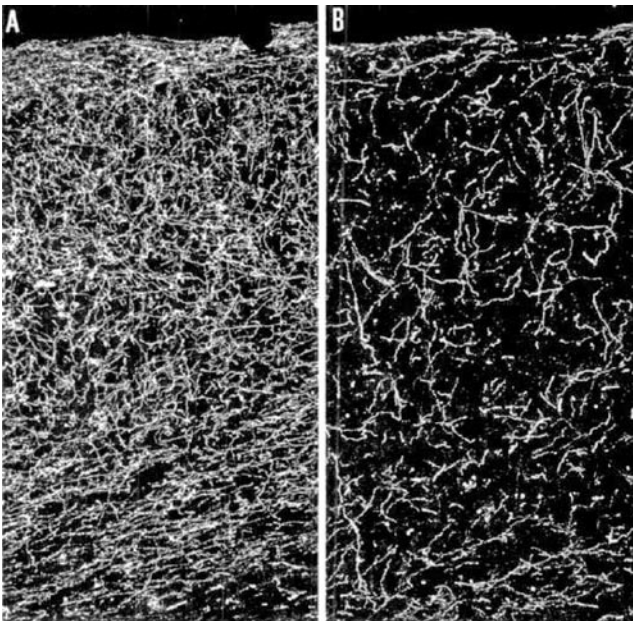


Figura 4. La scomparsa dei neuroni contenenti serotonina nella corteccia cerebrale del ratto: A) controllo; B) 5 mesi dopo MDMA, 20 $\mu\text{g/ Kg}$.

Fonte: Ricaurte, 1988.

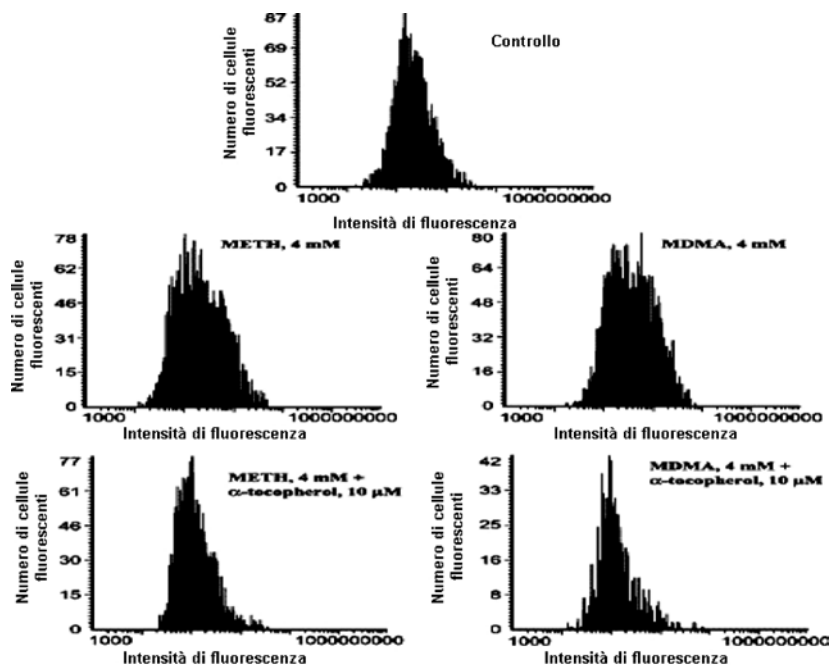


Figura 5. La produzione di radicali liberi dell'ossigeno (cellule granulose del cervello; citometria a scansione laser) è aumentata da METAMFETAMINA (METH) e da MDMA, e diminuita da α -tocoferolo.
Fonte: Jiménez et al., 2004.

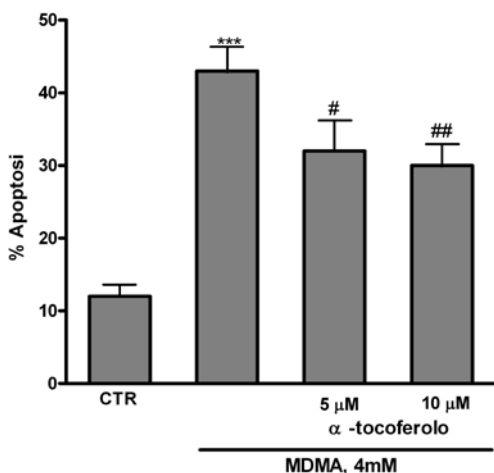


Figura 6. La apoptosi da MDMA nelle cellule granulose del cervello è diminuita da α -tocoferolo.
Fonte: Jiménez et al., 2004.

inibitori delle nNOS e negli animali privi del gene che codifica le nNOS (Itzhak e Ali, 2006). Oltre alla persistente degenerazione dei neuroni serotonergici, la termoregolazione e la regolazione del ritmo cardiaco sono consistenti bersagli del modo d'azione della MDMA. È noto che la somministrazione contemporanea di L-triptofano e di un inibitore delle MAO evoca ipertermia nel ratto (Tabella 3), allo stesso modo della somministrazione di MDMA (Figura 7). Ciò suggerisce che la risposta ipertermica – evento fondamentale nella tossicità acuta nell'uomo – è correlata alla serotonina. Studi recenti tuttavia suggeriscono che l'ipertermia da MDMA sia conseguente anche all'aumento della liberazione della dopamina, in analogia al classico modo d'azione della amfetamina (Green *et al.*, 2003).

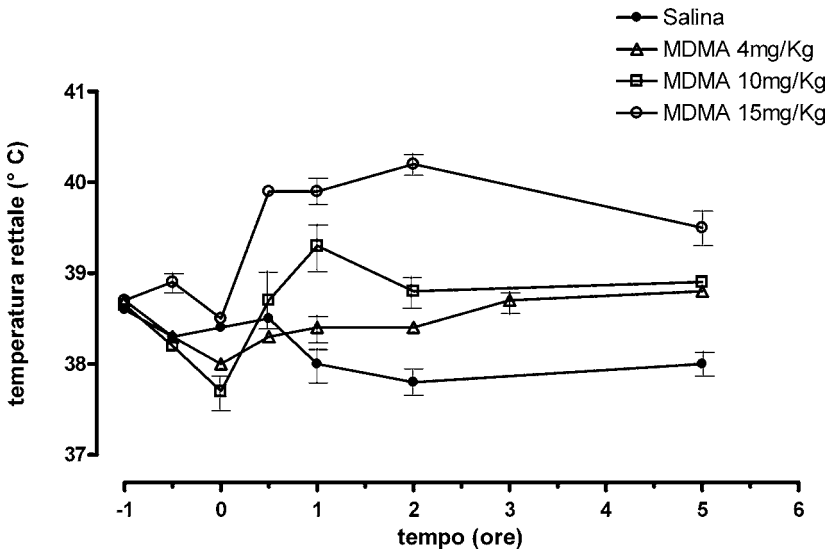


Figura 7. Effetto dose-dipendente di MDMA sulla temperatura corporea del ratto. Fonte: Green *et al.*, 2004.

In uno studio sull'effetto di comuni sostanze d'abuso sull'aritmogenesi cardiaca, si è verificato che la MDMA prolunga la durata del potenziale d'azione nella fibra di Purkinje del cuore di pecora (Figura 8), cosa che indica la possibilità di un allungamento del tratto Q-T, prodromo di torsioni di punta e fibrillazione ventricolare, in vivo (Sheridan *et al.*, 2005).

Si deve in ultimo sottolineare che la tossicità della MDMA sul sistema nervoso centrale è ascrivibile principalmente a suoi metaboliti (probabilmente a una forma chinonica conseguente alla autossidazione). Ciò è dimostrato dal fatto che l'iniezione locale di MDMA in aree cerebrali specifiche non induce neurotossicità (Sprague e Nichols, 2005).

In conclusione, il modo d'azione della MDMA consiste in una moderata attivazione del sistema dopaminergico e noradrenergico e in una violenta

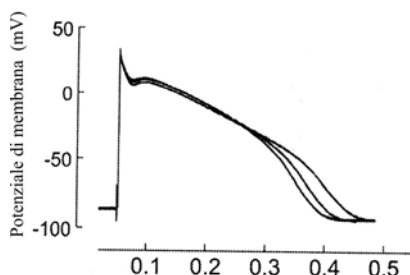


Figura 8. La MDMA aumenta la durata del potenziale di azione della fibra di Purkinje del cuore di pecora. Registrazione con microelettrodi intracellulari di un preparato guidato elettricamente.

Fonte: Sheridan *et al.*, 2005).

attivazione del sistema serotonergico, a cui segue la morte dei neuroni contenenti la serotonina, per apoptosi indotta dallo stress ossidativo e nitrosativo. Tali azioni sono ritenuti responsabili sia dell'azione empatogena ed entactogena, cioè quegli effetti che sono ricercati come ricreazionali, sia della sindrome comportamentale serotoninica, della ipertermia maligna e della tossicità sistemica.

4. Effetti ricreazionali ed effetti tossici nell'uomo

Gli eventi descritti nel paragrafo precedente relativo al meccanismo d'azione della MDMA si riferiscono a dati sperimentali ottenuti in cellule isolate o nell'animale, che non è possibile estendere automaticamente all'azione sull'uomo. Viene spesso asserito dai giovani consumatori di ecstasy (*clubbers*) che le dosi neurotossiche nell'animale sono notevolmente più elevate di quelle assunte nell'uso ricreazionale; tuttavia, sono comparse recentemente compresse di ecstasy dosate su 250 mg (Green *et al.*, 2003), rendendo possibile il verificarsi di neurotossicità con l'assunzione di poche compresse. Un altro fattore che limita l'applicazione all'uomo dei risultati descritti nell'abbondante bibliografia sperimentale è l'impossibilità di eseguire studi clinici prospettici, poiché per motivi etici i dati preclinici che indicherebbero meglio una neurotossicità non sono utilizzabili. Pertanto, la valutazione degli effetti della MDMA sull'uomo sono basati prevalentemente su studi retrospettivi, che descrivono fenomeni riferiti da assuntori, spesso poli-tossicodipendenti. Tuttavia, gli effetti possono essere suddivisi in positivamente ricreativi, indesiderati, o francamente tossicologici.

4.1 Effetti ricreazionali

L'MDMA ha effetti che vengono avvertiti come 'ricreativi', vissuti positivamente, tali per questo da giustificare la spinta a cercarne la reiterazione. In linea generale, gli effetti psicologici e comportamentali di un'assunzione

convenzionale di ecstasy possono essere descritti come euforia, disinibizione, aumento della comunicatività interpersonale, rimozione dell'ansia e della depressione. Venti «utenti ricreazionali» hanno riferito (Green *et al.*, 2003) di sentirsi più felici («estasi»), più energetici (capacità a sostenere senza fatica prolungate attività fisiche), più calmi e rilassati e più disposti a una calda amicizia (azioni empatogene ed entactogene); hanno parlato anche di un leggero stordimento insieme a un aumento della percezione della musica e dei suoni, del colore e del tatto. Tra gli effetti positivi, hanno descritto un contatto più profondo con il proprio io, e un pensiero fortemente positivo verso se e gli altri. Vale la pena riportare alcune descrizioni individuali: «calore e sicurezza in me stesso e in altre persone»; «MDMA abbatte le inibizioni della comunicazioni»; «la paranoia di cui soffrivo fu interrotta e sostituita da una immensa sensazione di amore e comprensione» (Shulgin e Nichols, 1978). Tali effetti positivi possono essere riferiti a un aumentato tono dopaminergico e serotoninergico, ben documentati nell'animale da esperimento. L'aumento del tono adrenergico sottende una moderata tachicardia e un effetto ipertensivo. In sintesi, il giovane *clubber* che usa l'ecstasy è un giovane felice, fiducioso, instancabile, pronto a ricevere in positivo la stimolazione musicale, cromatica e tattile.

4.2 Effetti indesiderati

Il periodo dell'attivazione positiva dello stato d'animo è di 4-5 ore. In tale periodo, possono verificarsi effetti indesiderati quali nausea, sudorazione, tremori, contrazioni della mandibola, bruxismo, iperriflessia, stimolo alla minzione, dolori muscolari, nistagmo (piccola sindrome serotoninica; Green *et al.*, 2003).

Come con altri stimolanti (amfetamine; cocaina) il periodo emozionalmente positivo è seguito da uno stato d'animo opposto. I *clubbers* chiamano questo periodo *midweek blues* («le tristezze di metà settimana»): 4-5 giorni dopo (metà settimana) dall'assunzione ricreazionale di ecstasy (di solito al fine settimana), il *coming off* («l'uscita dall'effetto stimolante») è descritto dai consumatori come letargia, irritabilità, insonnia, depressione, paranoia (Shulgin e Nichols, 1978; Green *et al.*, 2003). Oltre al classico effetto *rebound* post-stimolazione, vengono citati episodi aneddotici di psicopatologie, quali attacchi acuti di ansia, allucinazioni visive, delusioni paranoidee, attacchi di panico. Essi sono solitamente reversibili in pochi giorni e non ricorrono con l'assunzione successiva dell'MDMA (Shulgin e Nichols, 1978). La depressione di metà settimana è prevalente nel sesso femminile (Green *et al.*, 2003).

4.3 Effetti tossici

L'assunzione acuta di ecstasy ha un effetto positivo seguito da effetti negativi, certamente indesiderati, ma non tali da essere pericolosi per la vita o fonte di disabilità permanente. Di chiara appartenenza alla tossi-

cologia clinica sono invece gli effetti tossici MDMA-correlati. Potenzialmente fatali sono la sindrome comportamentale serotoninica, l'ipertermia maligna e la tossicità cardiovascolare.

La sindrome comportamentale serotoninica, descritta per la prima volta nel ratto (Green *et al.*, 2003; Tabella 3) è caratterizzata nell'uomo da un insieme di segni e sintomi quali: aumento dell'attività fisica; sudorazione profusa; incoordinazione motoria; iperriflessia; brivido; confusione mentale; trisma; contrattura della mandibola; mioclono, tremori e nistagmo (Schifano, 2004). La rabdomiolisi e la coagulazione intravascolare disseminata accompagnano la sindrome, e insieme alla acidosi metabolica causano la insufficienza renale acuta.

La sindrome serotoninica può comparire in forma attenuata, quasi costantemente a ogni assunzione di ecstasy. La sindrome sembra essere diretta conseguenza della stimolazione dei recettori 5HT₁ e 5HT₂, che risulta in un marcato aumento della serotonina cerebrale (Schifano, 2004). Complicanze estreme della sindrome (delirio, convulsioni, coma) sono facilitate dalla contemporanea assunzione di stimolanti dopaminergici (amfetamina, cocaina) e dagli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, spesso usati dai *clubbers* per intensificare gli effetti dell'ecstasy, che sono modificati solo in parte dalla contemporanea assunzione di alcol, oppioidi, sedativi, utili spesso per diminuire la sovrastimolazione (Schifano, 2004). Farmaci di comune prescrizione, quali gli anti-retrovirali inibitori della HIV-1 proteasi e il citalopram hanno prodotto interazioni mortali con MDMA, mediante l'inibizione degli enzimi CYP 2D6, preposti al suo metabolismo (Green *et al.*, 2003).

L'ipertermia può far parte della sindrome serotoninica, o può rappresentare una isolata complicanza fatale quando il rialzo termico diventa incontrollabile, come nell'ipertermia maligna. Il passaggio dall'ipertermia (40°C) all'ipertermia maligna (43°C) è facilitato dall'esposizione a una temperatura ambiente elevata: ratti pretrattati con MDMA ed esposti dopo 30 giorni a una temperatura ambiente elevata (30°C) sviluppano un'ipertermia che persiste anche quando sono riportati a una temperatura ambiente normale (29°C), (Green *et al.*, 2003). L'esperimento indica il rischio che comporta l'assunzione di MDMA in luoghi dove si possono raggiungere temperature ambientali elevate (discoteche, concerti di massa in un ambiente circoscritto). Temperature superiori a 43°C sono spesso causa di morte per rabdomiolisi, insufficienza renale acuta, coagulazione intravascolare disseminata. L'ipertermia è di solito indotta da dosi di MDMA superiori a 1,5mg/Kg (nessuna modificazione della temperatura corporea è stata osservata in volontari sani per una dose di 125 mg; Green *et al.*, 2004). Altro bersaglio dell'MDMA è l'apparato cardiovascolare. L'ipertensione e la disidratazione che derivano da un prolungato esercizio fisico, come la danza estrema delle discoteche, sono causa di effetti potenzialmente letali, quali la emorragia subaracnoidea, l'emorragia e l'infarto cerebrale, disordini del ritmo cardiaco fino alla fibrillazione ventricolare. In un'analisi autoptica di 27 decessi per solo MDMA è stata rilevata una

consistente ipertrofia cardiaca, che suggerisce una cardiotoxicità simile a quella indotta da altri stimolanti (26 Patel *et al.*, 2005). L'infarto del miocardio, l'infarto cerebrale e intestinale, sono descritti come eventi tossici potenzialmente letali, insieme alle aritmie ventricolari (Sheridan *et al.*, 2005; Patel *et al.*, 2005) (Figura 8).

L'assunzione reiterata di MDMA produce nell'uomo, oltre agli effetti tossici acuti, alterazioni croniche neurologiche e del sistema cognitivo. L'imponente alterazione del sistema serotoninico, ampiamente documentata nell'animale da esperimento, è confermata nell'uomo. La tecnica della tomografia a emissione di positroni (PET) ha permesso di evidenziare grossolane alterazioni del sistema serotoninergico negli assuntori di MDMA. In 14 abusatori di ecstasy, la PET ha dimostrato una diminuzione dei livelli cerebrali in serotonina correlati con la entità dell'abuso (McCann *et al.*, 1998). Risultati che confermano la lesione del sistema serotoninergico cerebrale sono stati ottenuti usando la PET in numerosi studi su soggetti ecstasy-dipendenti (Lyles e Cadet, 2003; Figura 9).

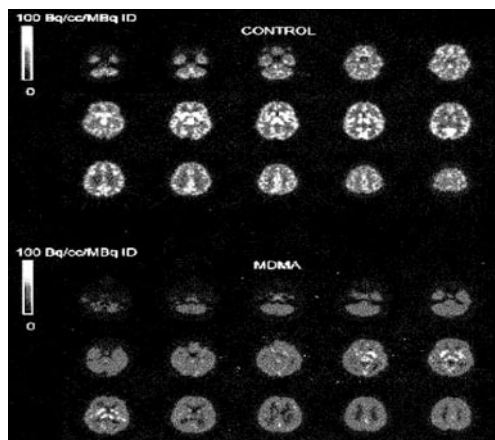


Figura 9. La scomparsa dell'immagine della serotonina valutata con la tomografia ad emissione di positroni (PET) in un gruppo di abusatori di MDMA.

Fonte: McCann *et al.*, 1998.

La serotonina ha un ruolo prominente nei processi cognitivi e nella memoria, e la degenerazione dei neuroni serotoninergici suggerisce che l'uso di ecstasy produca effetti a lungo termine sul sistema cognitivo (Klugman e Gruzelier, 2003). In realtà, l'uso dell'MDMA è associato a deficit dei processi cognitivi in una metanalisi recente di 11 studi che includono soggetti che assumono solo MDMA e di 23 studi eseguiti con criteri meno stringenti (MDMA + poliabuso). I parametri neurocognitivi deficitari erano l'attenzione e la concentrazione; l'apprendimento verbale o non verbale; la memoria; la velocità di reazione motoria e psicomotoria; il funzionamento dei sistemi esecutivi (Klugman e Gruzelier, 2003; Kalechstein *et al.*, 2007; Piper, 2007).

Il detrimento della memoria recente, remota, verbale e visiva è stato recentemente confermato in una seconda meta-analisi di 26 studi, relativi a 610 utenti ricreazionali di ecstasy (Laws e Kokkalis, 2007). Se il deficit dei processi cognitivi negli assuntori di MDMA è la manifestazione clinica della disfunzione serotoninergica, è ipotizzabile che tali utenti siano maggiormente esposti a malattie psichiatriche a forte componente serotoninergica (ansia, aggressività, disordini compulsivi) (Klugman e Gruzelier, 2003).

Come altre droghe d'abuso (eroina, cannabis, cocaina), l'MDMA modifica il sistema immunocompetente, sia a seguito dell'assunzione acuta che dell'uso cronico. La somministrazione acuta di ecstasy (100 mg in un campione di 12 utenti ricreazionali) ha prodotto una diminuzione dei linfociti CD4 T-helper (Figura 10), una diminuita risposta linfocitaria ai mitogeni, un notevole aumento delle citochine immunosoppressive, l'aumento delle cellule NK e una diminuzione della risposta anti-infiammatoria (Pacifici *et al.*, 2004).

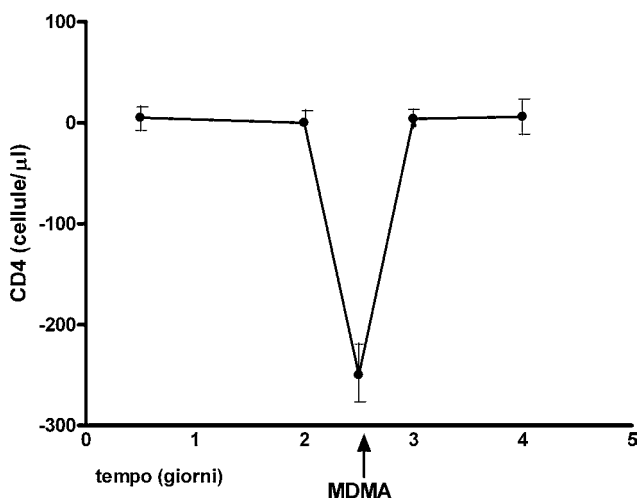


Figura 10. MDMA (100 mg e.v.) diminuisce il numero dei linfociti CD4 Th in abusatori ricreazionali di ecstasy (n =12).

Fonte: Pacifici *et al.*, 2004.

Un'estesa rassegna sulle interazioni tra MDMA e sistema immune conferma la diminuzione della produzione di IL-6, del TGF- β 1 e la diminuzione o l'aumento delle cellule NK nel sangue di consumatori abituali di ecstasy (Connor, 2004). I meccanismi che sottendono l'alterazione del sistema immune vanno da un'azione diretta sulle cellule immunocompetenti a meccanismi indiretti, quali l'alterata secrezione di serotonina, dopamina, noradrenalina, glucocorticoidi che, unitamente alla violenta attivazione comportamentale, possono indurre uno stress immunologico, del tutto analogo allo stress non farmacologico (l'ecstasy come uno «stressante» del sistema immune: Connor, 2004). Se l'azione immunosop-

pressiva condizioni negativamente la resistenza alle infezioni è argomento in discussione. Tuttavia, un caso di herpes zoster oftalmico (patologia rara nei giovani) è stato segnalato in un uomo di 24 anni, verosimilmente correlato all'assunzione di ecstasy nei giorni precedenti l'insorgenza della malattia (Zwick *et al.*, 2005). Nei soggetti HIV positivi, l'uso di MDMA è critico per l'effetto immunosoppressivo, per la scarsa aderenza ai protocolli terapeutici e per il potenziamento della tossicità prodotto dall'inibizione del metabolismo della MDMA indotta dai farmaci antiretrovirali inibitori delle proteasi (Colfax e Guzman, 2006). Un atteso potenziamento dell'immunodepressione è stato confermato in abusatori di MDMA e di derivati della cannabis (Pacifci *et al.*, 2007). Lo strenuo esercizio fisico dei *clubbers* può essere concausa di morte, producendo iperpotassiemia (da acidosi metabolica, stato ipermetabolico, iniziale raddomiolisi: Ravina *et al.*, 2004), iponatriemia (da larga assunzione di liquidi ipotonici per compensare la sudorazione), edema polmonare non cardiogeno (Chang *et al.*, 2006); pneumomediastino (Marasco e Lim, 2007).

La tossicità perinatale e neonatale dell'MDMA è tema di grande interesse, se si considera che essa facilita gli incontri tra *clubbers* in età fertile, per cui appare necessario la conoscenza degli effetti sullo sviluppo del feto. Esperimenti condotti nel ratto hanno dimostrato che questa specie è scarsamente sensibile alla neurotossicità fetale/neonatale, per l'incapacità del cervello fetale a formare metaboliti tossici, o per una più elevata attività di pulizia dei radicali liberi rispetto al cervello dell'adulto (Lyles e Cadet, 2003). In contrasto, la recente letteratura clinica (Lyles e Cadet, 2003) suggerisce che l'esposizione prenatale alla MDMA è tossica per lo sviluppo sul feto umano: neonati esposti in utero a MDMA hanno più elevata incidenza di difetti congeniti cardiovascolari e muscolo-scheletrici. Ciò può rappresentare un segnale d'allarme rispetto all'uso reiterato dell'ecstasy nella popolazione giovanile (Lyles e Cadet, 2003).

5. L'intossicazione da MDMA: poliabuso e possibili interventi farmacologici

I *clubbers*, nei loro luoghi d'incontro di massa nella vasta maggioranza associano all'ecstasy le bevande alcoliche. Esistono evidenze sperimentali che l'etanolo potenzia drammaticamente gli effetti comportamentali della MDMA. In contrasto, l'etanolo previene, nel ratto, l'effetto iperpiretico (Cassel *et al.*, 2005). Se il dato sperimentale è trasferibile all'uomo, la combinazione alcol-MDMA potenzierebbe gli effetti stimolanti la attività motoria, ma sarebbe utile nel prevenire la ipertermia (Figura 11).

Più del 90% dei soggetti che usano l'ecstasy assumono derivati della cannabis con regolarità, per mitigare gli effetti indesiderati successivi all'assunzione acuta (*comedown*), e per frenare l'eccessiva stimolazione da MDMA. Sia il delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) che gli agonisti sintetici dei recettori per i cannabinoidi (CP-55,940), producono ipotermia e hanno una forte attività antiossidante. Tali proprietà hanno suggerito che la co-assunzione di cannabis potesse mitigare la neurotossicità a lungo

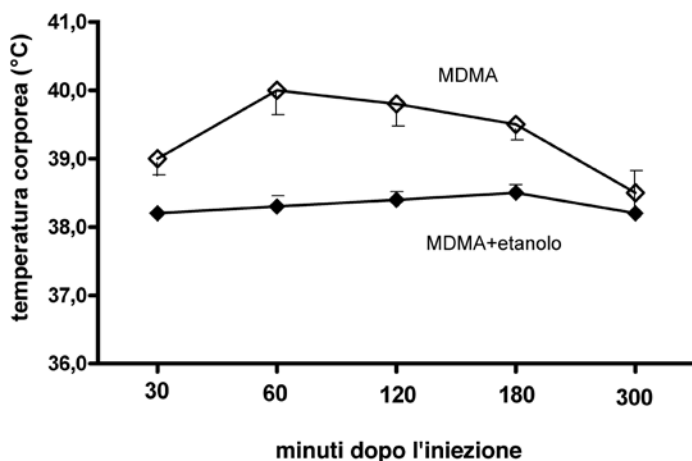


Figura 11. L'etanolo (1,5 g/Kg) diminuisce la ipertermia da MDMA (10 mg/Kg).
Fonte: Cassel *et al.*, 2005.

termine della MDMA (Tabella 5), mediante l'ipotermia, l'effetto antiossidante, o entrambi. In realtà, nel ratto la somministrazione contemporanea di THC e MDMA previene la ipertermia, la iperattività motoria e gli effetti a lungo termine, quali l'ansia e la deplezione in serotonina indotta dall'ecstasy nelle aree cerebrali specifiche (Morley *et al.*, 2004).

Se il dato sperimentale è trasferibile all'uomo, il poli-abuso di alcol, cannabis e MDMA potrebbe ridurre il rischio della ipertermia maligna.

Nella overdose da MDMA il meccanismo letale più ricorrente è la combinazione di effetti centrali (ipertermia, convulsioni) e periferici (aritmie ventricolari, *torsade de pointes*) prodotti dalla MDMA assunta reiteratamente (l'effetto ricreazionale dura meno dei tempi del *rave party*) in un ambiente a temperatura elevata, dove si compie uno sforzo fisico estremo. La terapia degli effetti tossici cardiovascolari non si discosta dalla protocolata rianimazione elettrica e meccanica, accoppiata alla farmacoterapia di elezione (farmaci anti-aritmici; farmaci dello shock). Più incerto è l'intervento sull'ipertermia. Il rapido raffreddamento (uso di coperte bagnate, borse di ghiaccio ascellari e inguinali, lavanda gastrica con soluzioni fredde) è stato più volte descritto come misura utile a ottenere una rapida caduta della temperatura, con esiti favorevoli per la risoluzione della intossicazione (Bordo e Dorfman, 2004). Tuttavia, sulla base del fatto che l'ipertermia da ecstasy è dovuta, almeno in parte, alla vasocostrizione cutanea (da attivazione simpatergica che impedisce la termodispersione) il raffreddamento può esacerbare tale vasocostrizione cutanea. Una recente segnalazione (Blessing, 2003) indica due anti-psicotici 'atipici' (la clozapina e la olanzapina) quali farmaci salva-vita nella ipertermia sperimentale, proponendoli come un possibile trattamento della ipertermia clinica.

Tabella 5. Effetto del THC (2,5 mg/kg i.p.), MDMA (5 mg/kg) e di THC + MDMA (2,5 mg/kg; 5 mg/kg i.p.) sulla concentrazione in serotonina (5HT, % del controllo) nella corteccia prefrontale del ratto.

Trattamento	Serotonina (5 HT)
THC	95
MDMA	61
MDMA+THC	80

Fonte: Morley *et al.*, 2004.

Il dantrolene è il farmaco di scelta nella terapia della ipertermia maligna, un disordine genetico ad alto rischio, in cui la muscolatura scheletrica, ipersensibile agli anestetici volatili e ai bloccanti neuromuscolari di tipo depolarizzante (alotano, succinilcolina), sviluppa una contrattura generalizzata a sua volta causa di ipertermia. Il dantrolene è un derivato dell'idantoina, sintetizzato nel 1967 (Krause *et al.*, 2004) e inizialmente usato come miorelaxante nel trattamento a lungo termine della spasticità neuromuscolare. Studi successivi condotti in una specie animale geneticamente suscettibile alla ipertermia maligna (il maiale), dimostrarono che il dantrolene era capace di prevenire e di abbattere il fenomeno. Tale risultato suggerì un ampio studio clinico (1977-1979) multicentrico, condotto in 65 ospedali, che introdusse il dantrolene come farmaco di scelta nella ipertermia maligna nell'uomo. L'indicazione terapeutica fu estesa successivamente alla sindrome maligna da neurolettici e alla intossicazione da ecstasy (Barrett, 1992; Webb e Williams, 1993) con risultati soddisfacenti per il controllo della ipertermia. L'effetto del dantrolene nel ridurre lo spasmo muscolare e la conseguente produzione di calore, risiede nel blocco dell'isoforma-1 del recettore per la rianodina, diminuendo la liberazione di Ca^{2+} dai depositi intracellulari del reticolo sarcoplasmatico. Il dantrolene è molecola lipofila scarsamente solubile in acqua (un derivato più idrosolubile, l'azumolene è allo studio) e la sua preparazione per uso endovenoso necessita dell'aggiunta di mannitolo per aumentare la idrofilia, ottenendo una soluzione con un pH finale di 9,5. Nell'intossicazione da MDMA, l'infusione di una soluzione a pH 9,5 alcalinizza l'urina e riduce la *clearance* della MDMA, il che pone dubbi sulla sua efficacia (Duffy e Ferguson, 2007). Per quanto riguarda l'intossicazione cronica da MDMA, esistono rari casi che assumono ecstasy in modo non occasionale ma continuativo, come in quello (uomo di 28 anni, che usa MDMA da 4 anni, da 2 a 4 volte la settimana, in un contesto di poli-abuso) descritto da Akhondzadeh. Il caso si configura come una tossicodipendenza che, secondo quanto riportato dallo studio, è stata interrotta dalla somministrazione di un antiepilettico, il topiramato, già segnalato come farmaco utile nella astinenza da oppioidi e da benzodiazepine e nella riduzione del consumo di cocaina. Il modo d'azione risiederebbe nell'attivazione del recettore GABA-A su un sito non benzodiazepinico, riducendo la liberazione di dopamina (Akhondzadeh e Hampa, 2005).

CAPITOLO 2

IL GAMMA IDROSSIBUTIRRATO DI SODIO (GHB) DALLA SALA OPERATORIA ALLE PALESTRE E ALLE DISCOTECHE

1. Storia naturale

La data di nascita del γ -idrossibutirrato di sodio (GHB) è il 1964, sintesi a opera di Laborit (1964), uno dei fondatori della rianimazione e della terapia intensiva. Già al tempo, nel 1950, era noto che l'acido γ -amino-butyrico (GABA) era il principale neuromodulatore inibitorio, prodotto nei neuroni dalla decarbossilazione dell'acido glutammico e capace di frenare l'attività neuronale (induzione del sonno; rimozione dell'ansia; attività antiepilettica). Il GABA avrebbe trovato ampie applicazioni nella terapia di varie sindromi neuropsichiatriche; non era tuttavia utilizzabile come farmaco del sistema nervoso centrale (SNC) in quanto, come aminoacido, non era in grado di oltrepassare la barriera ematoencefalica e quindi di penetrare nel SNC. Nel tentativo di produrre un analogo del GABA capace di transitare facilmente nel SNC, Laborit sintetizzò il GHB, analogo strutturale del GABA, portante una funzione idrossilica anziché un amino gruppo (Figura 1). Inizialmente, il GHB fu impiegato come anestetico generale, con una particolare indicazione nel parto indolore. Poco dopo la sua applicazione come anestetico generale, Bessman e Fishbein (1963) identificarono il GHB come un fisiologico costituente del cervello e Roth e Giarman (1969) dimostrarono che il GHB si forma dal GABA per l'intervento della semialdeide succinica.

IL GHB è quindi sia un componente fisiologico del cervello sia un farmaco, il cui impiego come anestetico generale presto decadde, trovando tuttavia altre strade e altri percorsi terapeutici. Ad oggi, sono due le indicazioni per il GHB come farmaco, la narcolessia e la prevenzione e terapia della sindrome di astinenza nell'alcolismo (Tabella 1).

Relativamente oscuro è il passaggio di campo del GHB da farmaco a sostanza d'abuso, *club drug*. La capacità del GHB di alleviare la sindrome di astinenza sia da alcol che da oppioidi suggerisce un'azione in qualche modo mimetica degli effetti sedativo-disforici delle due droghe maggiori, che può favorirne l'abuso. A ciò si aggiunge la facile reperibilità sia del GHB che del suo precursore (γ -butirro-lattone, GBL). Ad ogni modo, Galloway descrive già nel 1994 (Galloway *et al.*, 1994) il primo caso di dipendenza-astinenza da GHB in un paziente che aveva assunto 25 g di GHB/die per 2 anni. Malgrado la proibizione di vendere il GHB come prodotto di banco

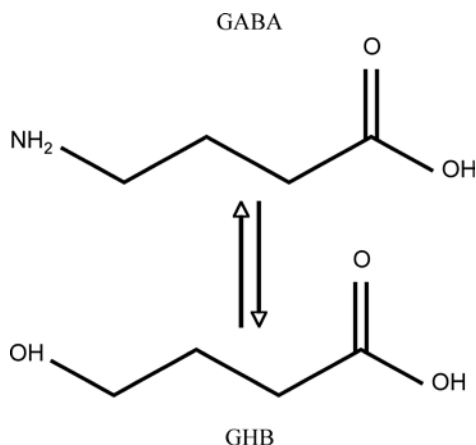


Figura 1. Principali differenze strutturali tra il GABA e il GHB.
Fonte: Bourguignon *et al.*, 2000.

Tabella 1. Farmacologia e tossicologia del GHB.

Effetti	Uso clinico
sedazione (0,1g ip) /Kg	anestesia (0,06g iv)
catalessi (0,3g ip) /Kg	narcolessia (0,1g os)
convulsioni (0,2 g ip) /Kg	astinenza da alcool (0,05g os)
euforia (dosi orali variabili)	
coma (dosi orali variabili)	

Fonte: Tunnicliff *et al.*, 1997.

– adottata dall’U.S. Food and Drug Administration, FDA, nel 1990 (Craig *et al.*, 2000) – il suo uso si è diffuso tra i *clubbers*, che hanno battezzato il GHB con nomi di strada fantasiosi, tra i quali si sottolinea *liquid ecstasy* («estasi liquida»).

L’altra via che conduce all’abuso di GHB in ‘club’ diversi dalle discoteche (palestre; *beauty farms*) segue il mito della *fitness*. IL GHB è abusato per le sue proprietà sedative, euforiche, afrodisiache, ma anche dai culturisti per costruire masse muscolari scolpite e per la decantata capacità di bruciare i grassi (Craig *et al.*, 2000) e perdere peso.

Il GHB rimane farmaco di prima scelta nella terapia della narcolessia e delle sindromi alcol-correlate (Craig *et al.*, 2000). La sua diversione come *club drug* non è dovuta soltanto alla piacevole sensazione comportamentale

farmaco-indotta, ma al modo in cui essa è percepita da soggetti inclini al comportamento farmacologicamente orientato (*drug seeking behavior*).

2. Epidemiologia

L'epidemiologia della diffusione del GHB come sostanza d'abuso è ricavabile sia dalla prevalenza dell'intossicazione acuta, sia dalla valutazione della tossicodipendenza. Per quanto attiene all'intossicazione acuta, nella primavera del 1990 il GHB compare sul mercato americano come integratore alimentare, atto a indurre il sonno naturale, la perdita di peso e il modellamento muscolare. Ma già nel novembre del 1990, nove Stati segnalano 57 casi d'intossicazione da GHB (convulsioni, coma di breve durata) che indussero la Food and Drug Administration a bandire il GHB dal mercato commerciale (1990), limitandone l'uso alla prescrizione medica (Craig *et al.*, 2000; Addolorato *et al.*, 2000). A partire da quella data numerose sono le segnalazioni aneddotiche di casi clinici di intossicazioni acute da GHB in abusatori occasionali, con un'ubiquitaria localizzazione geografica: due casi a Zurigo (Iten *et al.*, 2000); 3 casi a San Diego (Ingels *et al.*, 2000); 7 casi a New Orleans (Li *et al.*, 1998); 6 casi a Londra (Williams *et al.*, 1998), in una casistica relativa agli anni 1998-2000. Caratteristica comune della patologia tossicologica è il coma in soggetti di giovane età, risolto senza esiti, e un'anamnesi indicativa dell'assunzione di un liquido incolore in occasioni ricreative (feste; discoteche).

Un'estesa valutazione retrospettiva descrive l'impatto della intossicazione dal 1999 al 2003; i dati derivano dai database computerizzati del Poisons Control Centre della California (Anderson *et al.*, 2006). La casistica è formata da 1331 pazienti schedati nei 5 anni d'osservazione, equamente distribuiti per il genere, età media 27 anni; 229 casi (22%) necessitarono il ricovero ospedaliero, che richiese assistenza respiratoria in 216 pazienti. Da sottolineare 145 casi (11%) in cui fu necessario un più esteso intervento intensivo e 4 casi mortali, in cui il GHB agì di concerto a un poliabuso (Tabella 2). Come segnale positivo, la progressiva diminuzione dell'incidenza annuale, da 426 casi nel 1999 a 101 casi nel 2003 (Anderson *et al.*, 2006).

In Italia, la prima osservazione sulla mortalità da GHB compare nel 1995 in un uomo di 42 anni, tossicodipendente da oppioidi, in trattamento con GHB da alcuni mesi (Ferrara *et al.*, 1995). Quattro casi mortali comprendenti due donne e due uomini (età 17-41) avvennero in circostanze correlate all'ingestione di GHB in night club o dance club (tassi ematici di GHB da 11,5 a 170 µg/ml) (Tabella 3; Timby *et al.*, 2000).

Il GHB è quindi causa di eventi tossicologici acuti, talvolta mortali, entro una popolazione che lo adopera per l'effetto empatogeno (una somiglianza con l'ecstasy), alcol-mimetico, euforigeno, incrementante la libido: in un gruppo di 450 *clubbers* omo/bisessuali, 131 (29%) riferivano di usare o aver usato GHB nei mesi precedenti l'intervista (Halkitis e Palamar, 2006).

Tabella 2. Il poliabuso in 131 assuntori di GHB.

Farmaci assunti in combinazione con il GHB	n (%)
MDMA	74 (56.5%)
Metamfetamina	61 (46.6%)
Ketamina	54 (41.2%)
Alcool	34 (26.0%)
Viagra	29 (22.1%)
Marijuana	28 (21.4%)
Cocaina	26 (19.8%)
Amil nitrato	24 (18.3%)
Roipnol	14 (10.7%)
Barbiturici	14 (10.7%)
Crack	9 (6.9%)
Allucinogeni	6 (4.6%)
Eroina	2 (1.5%)

Fonte: Halkitis e Palamar, 2006.

Tabella 3. Casi di morte da GHB.

Caso	Sesso, età (anni)	Anamnesi	Referti autoptici	Concentrazione di GHB (µg/g)
1	donna 31	trovata morta a casa, dopo una notte al night club	congestione viscerale	140 (sangue)
2	uomo 31	trovato morto a casa, dopo una festa	congestione viscerale	170 (sangue)
3	donna 17	arresto cardiaco il giorno dopo una notte in discoteca	congestione viscerale	–

Fonte: Timby *et al.*, 2000.

Da rilevare è la segnalazione del GHB tra le *knock out drops* («gocce che addormentano», «che mettono fuori combattimento»): il GHB (inodore e insapore) aggiunto a bevande surrettiziamente offerte, addormenta la vittima, successivamente violentata o derubata (Bismuth *et al.*, 1997).

Per quanto attiene all'epidemiologia della tossicodipendenza, non vi sono dubbi che l'uso prolungato e giornaliero di dosi elevate di GHB conduca ad essa. Si può valutare la tossicodipendenza da GHB a partire dalla ripetuta descrizione di una sindrome d'astinenza. Otto casi di sindrome d'astinenza da GHB sono riportati da Craig *et al.*, (2000): donne (5) e uo-

mini (3) di età da 23 a 40 anni, consumatori per un tempo da 1 a 2 anni e mezzo di dosi giornaliere variabili da 20 a 25 g/die. Tremori, ansia, insonnia, paranoia, allucinazioni, delirio, comportamento psicotico, deterioramento della memoria sono i segni e sintomi prevalenti (Tabella 4).

Il caso descritto da Migliani *et al.* (2000) è interessante per la giovane età (18 anni) del soggetto, per l'elevata quantità giornaliera (5-10 ml ogni 40-60 min) e per la violenta manifestazione di allucinazioni multiple (delirio) conseguenti l'interruzione dell'assunzione. La facilitazione alla tossicodipendenza da parte del GHB è oggetto di discussione. In uno studio clinico sulla prevenzione e sulla terapia della sindrome d'astinenza da alcol, la dipendenza da GHB non comparve in 17 pazienti trattati per 6 mesi alla dose di 50mg/kg/die (Di Bello *et al.*, 1995). Tuttavia, due estesi studi clinici sul GHB nella terapia dell'alcolismo riportano l'incidenza della dipendenza nel 10-15% dei casi (McDonough *et al.*, 2004). Da segnalare che l'astinenza e la dipendenza fisica non compaiono per dosi giornaliere di 50mg/kg, ovvero 3,5 g/die per un uomo di 70 kg, una dose molto distante da 18 g/die che è considerata la dose minima giornaliera che produce dipendenza (McDonough *et al.*, 2004; Addolorato *et al.*, 2005).

Un'estesa rassegna sulla sindrome d'astinenza da GHB, relativa agli anni dal 1990 al 2002, condotta mediante database elettronici, riporta 17 pubblicazioni in tema (15 americane, 1 inglese e 1 italiana) per un totale di 38 osservazioni. Nella popolazione esaminata era preponderante il sesso maschile; l'età media era molto variabile, la maggioranza aveva abusato di GHB per circa 2 anni e l'astinenza comparve dopo due o tre mesi, 24 ore dopo l'ultima dose. La dose minima giornaliera associata all'astinenza era 18 grammi. L'analisi descrittiva degli episodi d'astinenza indica (Tabella 4) una sintomatologia dominante espressa da tremori, ansia, psicosi, delirio.

In conclusione, il GHB è abusato perchè produce euforia, rilassamento, disinibizione e aumento della sensualità combinando gli effetti dell'alcol a quelli dell'ecstasy (McDonough *et al.*, 2004; Liechti *et al.*, 2006). L'uso ricreazionale spesso conduce alla overdose: l'intossicazione da GHB era sconosciuta nel 1989, mentre rappresenta il 18% di tutte le emergenze causate da farmaci illeciti in Spagna (Liechti *et al.*, 2006) nel 2001. In un gruppo di studenti delle scuole medie di New York, 742 (3,3%) hanno riferito l'uso di *club drugs* almeno una volta: ecstasy nel 75% e il GHB nel 28% dei casi (Drasbek *et al.*, 2006).

Il profilo epidemiologico del GHB appare diverso da quello dell'ecstasy. La MDMA è, infatti, la tipica droga che produce un benessere talmente sopra le righe che non è sostenibile se non per il tempo limitato della festa, della discoteca, del concerto di massa. Dunque, non si presta a un uso continuato, dato che non è consentito stare sopra le righe ogni giorno; di qui, verosimilmente, deriva l'assenza di segnalazioni bibliografiche sulla dipendenza/astinenza: nella tossicomania da ecstasy è centrale la psicosi tossica. Diverso è il caso del GHB («estasi liquida»), in cui la disforia, la rilassatezza, la disinibizione stanno sotto le righe e sono richieste ogni giorno, anzi ogni poche ore vista la breve emivita del farmaco. Il GHB,

Tabella 4. La sindrome di astinenza da GHB: analisi di 38 casi.

Sintomi clinici rilevati (n = 38)	n (%)
Tremore	28 (74%)
Tachicardia	25 (66%)
Ansietà	23 (61%)
Allucinazioni	21 (55%)
acustiche e visive	3 (8%)
visive, acustiche e tattili	3 (8%)
Paranoia	14 (37%)
Psicosi	5 (13%)
Delirio	20 (53%)
Insonnia	20 (53%)
Diaforesi	12 (32%)
Ipertensione	11 (29%)
Nausea e/o vomito	7 (18%)

Fonte: McDonough *et al.*, 2004.

quindi, più della MDMA ottempera a tutti gli elementi costitutivi della tossicomania: tolleranza (dosi giornaliere fino a 100 grammi) dipendenza/astinenza, psicosi tossica sia da eccesso che da difetto.

3. Modo d'azione

L'effetto neuronale del GHB, è tale da indurre un aumento del potenziale di membrana, una iperpolarizzazione e la conseguente diminuzione della eccitazione neuronale. In particolari linee cellulari, il GHB aumenta la negatività intracellulare e l'effetto è bloccato dal NCS-382 (antagonista putativo dei recettori del GHB) ma non dagli antagonisti gabaergici (Andriamampandry *et al.*, 2007; Figura 2).

Vi è generale consenso sul fatto che il modo di azione del GHB si espliciti mediante la stimolazione di recettori GABA_B, la stimolazione di recettori specifici (recettori del GHB) e una serie di interazioni con differenti neuromodulatori. L'attivazione dei recettori GABA_B (localizzati nella post-sinapsi ed accoppiati a una proteina G) produce iperpolarizzazione neuronale aprendo i canali al potassio di tipo GIRK, inibendo l'influsso di Ca²⁺ bloccando i canali del Ca²⁺ voltaggio dipendenti, diminuendo i livelli intracellulari di cAMP (Figura 3).

Pertanto i recettori GABA_B producono il silenzio post-sinaptico, l'inibizione della secrezione di neurotrasmettitori e la modulazione delle dina-

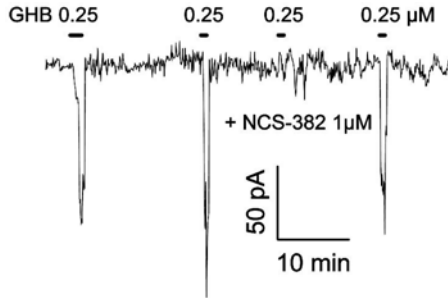


Figura 2. GHB aumenta la polarizzazione intracellulare nelle cellule CHO. L'iperpolarizzazione è bloccata da NCS-382, un antagonista dei recettori del GHB. Fonte: Andriamampandry *et al.*, 2007.

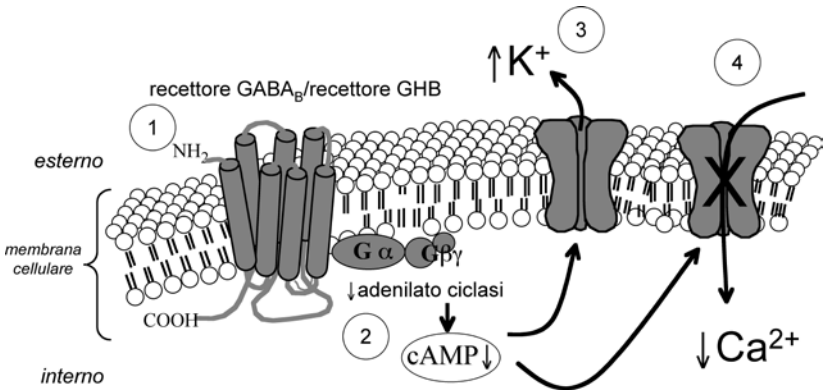


Figura 3. Il GHB deprime la liberazione di trasmettitori e produce iperpolarizzazione postsinaptica (modificata da Drasbek *et al.*, 2006). Il GHB si lega, attivandolo, o ad un proprio recettore o al recettore GABA_B (punto 1) producendo, tramite l'inibizione dell'attività di un enzima, l'adenilato ciclastasi, la riduzione dei contenuti di AMP ciclico (cAMP) intracellulare (punto 2). La riduzione dei contenuti di cAMP è a sua volta responsabile di una aumentata apertura di particolari canali permeabili allo ione potassio (K⁺) che tende quindi a passare dall'interno all'esterno della cellula (punto 3) e di una chiusura di canali al calcio (Ca²⁺) (punto 4). Da questi due eventi intracellulari risulta una iperpolarizzazione cellulare e una ridotta liberazione di neurotrasmettitori.

miche intracellulari del Ca²⁺, nella corteccia cerebrale, nel cervelletto e nel talamo. La stessa iperpolarizzazione neuronale è sottesa dall'attivazione di recettori specifici per il GHB. La presenza di recettori GHBergici, clonati con successo nel cervello dell'uomo (Andriamampandry *et al.*, 2007) è validata dal fatto che il GHB marcato si lega a specifiche aree cerebrali in modo dissimile dal legame del GABA e il legame sussiste negli animali geneticamente privi dei recettori GABA_B. Nell'animale da esperimento, gli effetti comportamentali e tossici del GHB sono selettivamente blocca-

ti da un putativo antagonista NCS-382 (Drasbek *et al.*, 2006). In concerto con l'attivazione dei recettori GABA_B e GHBergici, il GHB interagisce con numerosi sistemi di neuromodulazione (Figura 4).

Il GHB influenza la secrezione di dopamina dall'area mesolimbica (implicazioni sul rinforzo positivo della tossicodipendenza). A basse dosi, la liberazione di dopamina è aumentata, così interpretando la dipendenza, lo stato iperdinamico e il comportamento aggressivo, tipico dell'abuso. A dosi più alte, il GHB induce uno stato ipodopaminergico che ricorda l'effetto dei neurolettici (Drasbek *et al.*, 2006). Il GHB aumenta il *turnover* cerebrale della serotonina, con implicazioni sulla regolazione del sonno, dell'appetito e della cenestesi (Drasbek *et al.*, 2006; Figura 4).

L'azione ansiolitica, anticonvulsivante e ipnoinducente dei neurosteroidi è modulata dal GHB, che aumenta i neurosteroidi cerebrali allo-pregnenolone, tetraidrodeossicorticosterone e i loro precursori, progesterone e pregnenolone (Drasbek *et al.*, 2006; Figura 4). Il GHB interagisce con il sistema colinergico. Il precursore GBL (γ -butirrolattone) aumenta il contenuto di acetilcolina cerebrale, mentre il prodotto terminale (GHB) diminuisce il livello di acetilcolina nello striato e nella sostanza reticolare e riduce i livelli extracellulari di acetilcolina nell'ippocampo. Le interazioni con il sistema colinergico possono interpretare gli effetti negativi dell'abuso di GHB sulla memoria e sui processi cognitivi (Drasbek *et al.*, 2006; Figura 4).

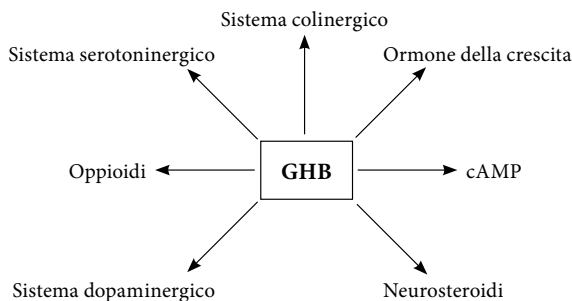


Figura 4. Il γ -idrossi-butirrato (GHB) interagisce con molti sistemi che regolano l'attività dei neuroni del sistema nervoso centrale.

Fonte: Drasbek *et al.*, 2006.

Il GHB aumenta la secrezione di ormone della crescita sia nell'animale da esperimento che nell'uomo, ma sembra non possedere un effetto anabolizzante, in quanto non aumenta la massa muscolare nei soggetti alcolisti trattati cronicamente con GHB. Un'ipotesi corrente interpreta l'effetto da GHB sull'ormone della crescita come effetto secondario dell'induzione al sonno a onde lente, durante il quale l'ormone della crescita è secreto dalla ipofisi. L'ipotesi del GHB come anabolizzante, ancorché incerta, si è diffusa nella popolazione dei *body builders* (Drasbek *et al.*, 2006), da cui l'abuso nelle palestre e nelle *beauty farms*.

I recettori degli oppioidi possono essere connessi con il GHB: il naloxone e il naltrexone bloccano l'effetto da GHB sulla liberazione di dopamina nello striato.

In conclusione, il GHB, sintetizzato nei neuroni a partire dal GABA e dalla semialdeide succinica, esercita come molecola fisiologica un effetto prevalentemente ansiolitico-sedativo, ma anche positivamente rinforzante, per il suo legarsi a recettori GABA_B e GHBergici e per la complessa interazione con multipli sistemi di neuromodulazione. Quando il sistema GHBergico è alterato dall'apporto esogeno di GHB, le complesse interazioni neuronali si accentuano nel profilo dell'effetto ricreazionale, dell'intossicazione acuta e della tossicodipendenza.

4. Effetti ricreazionali, tossicità acuta e tossicodipendenza

L'effetto ricreazionale per cui il GHB è usato/abusato è stato paragonato a una combinazione degli effetti dell'alcol (euforia; rimozione dell'ansia; obnubilamento sensoriale; incoordinazione motoria) e dell'ecstasy (aumento della sensualità; effetto empatogeno ed entactogeno) (McDonough *et al.*, 2004). Un tale profilo rende il GHB appetibile ai *clubbers* nelle feste di gruppo (*rave party*) anche in considerazione del basso costo e della facilità di reperimento (acquisto via internet). Tali effetti (alcol-mimetico; MDMA-mimetico) sono propri delle dosi medio-piccole. A dosi più elevate, domina l'effetto GABA-mimetico, ipnoinducente, da cui deriva l'uso del GHB come *knock out drug* («farmaco che mette fuori combattimento») nella violenza sessuale e nella rapina di persone, alle quali il GHB viene somministrato surrettiziamente (Abramowitz, 2004).

Anche dosi ricreazionali possono causare eventi avversi, quali uno stato confusionale, nausea, vomito, debolezza motoria e una attività motoria simile alla piccola crisi epilettica. I segni e sintomi compaiono rapidamente (15 minuti dall'ingestione) e solitamente scompaiono in tempi altrettanto brevi (vedi il rapido assorbimento e l'altrettanto rapida eliminazione: *fast-in-fast-out*; Drasbek *et al.*, 2006). Un pericolo nell'uso ricreazionale consiste nella curva dose-risposta del GHB, così ripida che effetti imponenti compaiono per piccoli aumenti della dose, cosicché è facile il passaggio dagli eventi avversi alla tossicologia clinica.

I sintomi dell'overdose da GHB sono relativamente aspecifici e includono temporanea perdita di coscienza, coma, bradicardia, depressione respiratoria, ipotermia, miosi (Drasbek *et al.*, 2006). In alcuni casi è descritta un'eccitazione paradossa, comportamento bizzarro e aggressivo, con possibili effetti lesivi a sé e agli altri. Il risveglio dal coma può essere sorprendentemente improvviso e senza postumi. Il risveglio improvviso è correlato alla breve emivita (~ 27 min; Van Sassenbroeck *et al.*, 2007).

In seguito all'uso reiterato, alcuni soggetti sviluppano la dipendenza. Nella tossicodipendenza, i soggetti ingeriscono in modo caratteristico la dose ogni 2-4 ore, anche durante la notte, per mantenere la condizione di benessere o per medicare l'insonnia e l'ansia. Tipiche dosi giornaliere sono

nell'ambito di decine di grammi e, in letteratura, sono riportate quantità superiori a 100 g/die (Drasbek *et al.*, 2006).

È noto che l'abuso prolungato di GHB conduce a una sindrome di astinenza, quando l'apporto di GHB venga a mancare. Inizialmente, la sintomatologia della sindrome di astinenza è espressa da ansia, tremore e insonnia. Il quadro clinico può deteriorarsi rapidamente con l'insorgenza di allucinazioni, delirio, psicosi. Secondo gli studi esistenti, crisi convulsive avvengono raramente.

In conclusione, il medico dell'emergenza deve sospettare il GHB come agente causale di un coma senza indicazioni di organicità, in un paziente giovane senza riferimenti anamnestici per malattie comatigene (ipertensione; diabete; cardiomiopatie). Deve ugualmente sospettare il GHB di fronte a una psicosi con delirio e allucinazioni. Tuttavia, la diagnosi differenziale tra coma o psicosi indotte da GHB e il coma o psicosi tossica indotte da altre cause (benzodiazepine; barbiturici e neurodepressivi; amfetamine; oppioidi; etanolo) può essere risolta solo con l'analisi tossicologica (identificazione nelle urine dell'agente eziologico; nel caso del GHB, il rapporto tra la concentrazione fisiologica e il superamento di tale soglia) e con l'anamnesi indicativa delle circostanze dell'episodio (occorso in discoteca; in un *rave party*; in una palestra; in seguito a un riferito uso prolungato).

5. La tossicità acuta e cronica del GHB: possibili interventi farmacologici

Nell'intossicazione acuta si applicano le linee guida del trattamento del coma, quali il controllo della ventilazione e delle condizioni cardiocircolatorie con le tecnologie e i farmaci di riferimento (pervietà delle vie aeree; ventilazione assistita; espansori plasmatici; amine pressorie); nel caso di convulsioni i farmaci antiepilettici. I farmaci antagonisti delle benzodiazepine (flumazenil) e degli oppioidi sono inefficaci, ma possono essere utili per una diagnosi *ex iuvantibus*, poiché l'assenza di risposta esclude il coma da oppioidi o da benzodiazepine.

Quale ipotesi futura, i farmaci antagonisti dei recettori GABA_B (2-idrossi-faclofen; faclofen; CGP-5426) potrebbero essere indicati nella terapia dell'intossicazione acuta, così come i farmaci antagonisti dei recettori GABA_Aergici (NVS 382). Studi clinici sugli antagonisti dei recettori GABA_B sono attualmente in corso nella malattia di Alzheimer (Drasbek *et al.*, 2006). La sostituzione del GHB con le benzodiazepine e la progressiva diminuzione della dose giornaliera è indicata nella detossicazione dalla dipendenza da GHB, unitamente agli interventi riabilitativi psico-sociali.

Nella sindrome di astinenza da GHB, alte dosi (Diazepam 300 mg) sono richieste nel caso di allucinazioni e delirio, e i barbiturici (fenobarbitale) sono indicati in caso di insuccesso delle benzodiazepine. Le basi neurobiologiche della dipendenza/astinenza da GHB verosimilmente comprendono la stimolazione continua o intermittente dei recettori GABA_B, che può condurre a modifiche plastiche dei recettori delle membra-

ne neuronali. Di conseguenza, appare razionale la scelta di un agonista dei recettori GABA_B (baclofen) come terapia di sostituzione, in analogia alle terapie sostitutive, di uso corrente in altri tipi di tossicodipendenza (oppioidi; etanolo). In tale ottica, il GHB è stato proposto come terapia sostitutiva nella dipendenza da cocaina, per l'aumento dell'espressione dei recettori dopaminergici D₁ e D₂, simile a quella indotta dalla cocaina (Schmidt-Mutter *et al.*, 1999).

6. Conclusioni

A differenza dell'ecstasy, che non ha alcuna indicazione terapeutica, il GHB possiede, in forte analogia con la morfina, il duplice profilo di farmaco e di sostanza d'abuso. La morfina spegne il dolore alla dose di 10 mg, che può essere aumentata di molte volte nella leniterapia terminale, sempre in un contesto medicalizzato. Nella tossicomania da oppioidi, l'uso endovenoso di dosi giornaliere ampiamente superiori a quelle terapeutiche causa la dipendenza/astinenza e l'overdose.

In modo simile, il GHB alle dosi 50-150 mg/kg previene e cura la sindrome di astinenza da alcol e la narcolessia. Tali dosi (3,5-10,5 g in un uomo di 70 kg) sono a distanza di sicurezza dalla dose minima tossicomanigena (18 g più volte al giorno), rendendo chiaro il confine tra il GHB come farmaco e come sostanza d'abuso.

CAPITOLO 3

L'ABUSO DI UN FARMACO LECITO: IL ROIPNOL (FLUNITRAZEPAM)

1. Storia naturale

La scoperta del nucleo delle benzodiazepine (BDZ) (Sternbach, 1961) ha avuto nella terapia e nell'acquisizione di conoscenze delle malattie mentali, lo stesso impatto dell'introduzione degli antidepressivi (IMAO, triciclici, inibitori della ricaptazione della serotonina; atipici) e degli antipsicotici di prima e ultima generazione. Fino ad allora, era possibile affrontare le sindromi psichiatriche minori (*borderline*; ansia; iperemotività; insonnia) con una sola classe di farmaci nota da quasi un secolo, i barbiturici a media-breve durata di azione (Nembutal; Seconal). Efficaci, ma contrastati da effetti collaterali massicci quali il difficile risveglio (*hangover*), un margine terapeutico minimo, e la facilità di passare dalla dose terapeutica alle dosi inducenti la tossicodipendenza e l'overdose a elevata mortalità.

La prima molecola del gruppo delle benzodiazepine, il clordiazepossido nasce nel 1961, presto seguita da numerose altre molecole diversificabili per la velocità d'insorgenza e di comparsa degli effetti (BDZ ad azione ultrabreve, breve, intermedia, lunga) in funzione delle diversità farmacocinetiche e farmacodinamiche. Fin dai primi anni Sessanta, le benzodiazepine si sostituirono ai barbiturici per il miglior indice terapeutico nel produrre effetti ansiolitici, sedativi, ipnotici, miorilassanti e anticonvulsivanti: il rischio fu ritenuto così basso da consentire la loro prescrizione da personale non medico. Tuttavia, fin dalla metà degli anni Settanta apparve chiaro che le BDZ inducevano tolleranza e dipendenza. Una rassegna critica (Owen e Tyrer, 1983) e un successivo editoriale (Nutt, 1986) concludono che le benzodiazepine possono produrre farmacodipendenza a dosi sia alte che basse; che il rischio è elevato se la durata del trattamento è superiore a 4 mesi; che la dipendenza è dimostrata dall'insorgenza di una sindrome di astinenza che compare stereotipata alla sospensione acuta della somministrazione (Owen e Tyrer, 1983; Nutt, 1986; Tabella 1; Tabella 2).

Il flunitrazepam (FNZ) appartiene alla classe delle 7-nitro-BDZ, è dieci volte più attivo del diazepam (valium) e si vende in compresse da 1-2 mg con diverse denominazioni (Roipnol, nel nostro paese, Figura 1).

Nella sua storia naturale, il FNZ è stato usato secondo quattro distinte modalità. La prima modalità è l'uso terapeutico. La presenza di un nitro gruppo e di un atomo di fluoro (flunitrazepam) conferiscono ad esso un

Tabella 1. La sindrome di astinenza da basse dosi di benzodiazepine.

Farmaco e dose media giornaliera mg	Durata del trattamento	Numero dei pazienti studiati	Sintomi di astinenza
DIAZEPAM 30	3 mesi	1	convulsioni epilettiche
DIAZEPAM 30	3 anni	1	convulsioni epilettiche (grande male)
LORAZEPAM 8 - 12	1 - 6 mesi	4	convulsioni epilettiche
LORAZEPAM 7.5	4 - 7 anni	2	panico, mioclonie convulsioni tonico-cloniche notturne

Fonte: Owen e Tyrer, 1983.

Tabella 2. La sindrome di astinenza da alte dosi di benzodiazepine.

Farmaco e dose media giornaliera mg	Durata del trattamento	Numero dei pazienti studiati	Sintomi di astinenza
CLORDIAZEPOSSIDO 300 - 600	7 mesi	11	psicosi, convulsioni epilettiche
DIAZEPAM 160	24 mesi	3	ansia, allucinazioni visive ed uditive
DIAZEPAM 80	4 anni	1	sindrome cerebrale acuta (allucinazioni visive, convulsioni, coma)

Fonte: Owen e Tyrer, 1983.

effetto ipnoinducente prevalente sull'azione ansiolitica, sedativa e mioriassante: nel trattamento dell'insonnia il FNZ accelera l'insorgenza di un sonno fisiologico, diminuisce il numero dei risvegli notturni e prolunga i periodi di sonno profondo (Simmons e Cupp, 1998): l'effetto sedativo insorge rapidamente e persiste per 8-12 ore. Il FNZ produce amnesia anterograda, circostanza che giustifica l'impiego nella sedazione preparatoria (Simmons e Cupp, 1998). A dosi variabili tra 0,5 e 2 mg, il FNZ è un utile medicazione nell'insonnia, nella iper-emotività e nella pre-anestesia.

In maggior misura di altre benzodiazepine, il FNZ può essere apprezzato per l'induzione di uno stato d'animo rilassato, reminiscente di quello indotto dall'alcol, che, con l'uso prolungato in individui predisposti, può condurre alla tossicodipendenza. Tuttavia, prove definitive sulla

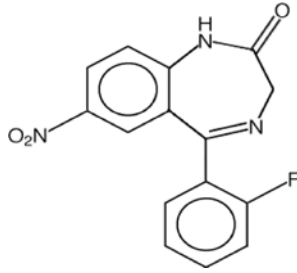


Figura 1. Struttura chimica del Flunitrazepam.

Fonte: Sloan *et al.*, 1991.

prevalenza di questa seconda modalità d'impiego (il numero di soggetti che sviluppano una tossicodipendenza a partire dall'uso terapeutico) sono ad oggi carenti.

La terza e la quarta modalità di impiego del flunitrazepam sono delineate meglio: abbiamo, infatti, informazioni sull'uso come medicazione o come componente di altre tossicodipendenze e come *club drug*. Esistono quindi quattro possibili coorti di utenti del flunitrazepam: soggetti che lo adoperano correttamente per precisi scopi terapeutici, a dosi e tempi non a rischio; soggetti che sviluppano la tossicodipendenza partendo da un uso terapeutico divenuto scorretto per dose e durata di somministrazione; tossicodipendenti che usano il FNZ nel contesto del poliabuso; soggetti che adoperano il FNZ a scopo ricreazionale (FNZ come *club drug*).

2. Epidemiologia

Non ci è nota la precisa prevalenza del corretto uso terapeutico del FNZ. Tuttavia, appartenendo al gruppo delle benzodiazepine, il FNZ è di diritto collocabile nel gruppo di farmaci più venduti nel mondo: nel 2004 in Germania furono prescritte 11 milioni di dosi giornaliere (Simmons e Cupp, 1998). Ugualmente non ci è nota la prevalenza dei soggetti che sviluppano la tossicodipendenza a partire da un non corretto uso terapeutico: ma, come per le altre benzodiazepine, esso è stato ripetutamente descritto come induttore di una tossicodipendenza (Owen e Tyrer, 1983; Nutt, 1986; Simmons e Cupp, 1998). Informazioni più precise si hanno sulla prevalenza del FNZ come farmaco di accompagnamento di altre tossicomanie. Un'analisi dettagliata della prevalenza dell'automedicazione con farmaci leciti in una coorte di tossicodipendenti da eroina rispetto a una popolazione di controllo è stata condotta presso il Servizio Autonomo di Tossicologia, Università degli Studi di Firenze nel 1987 (Barattini *et al.*, 1987; Figura 2). L'analisi fu eseguita mediante un questionario richiedente dati personali (età, scolarità, stato civile, attività lavorativa) e un'anamnesi tossicologica (inizio della tossicodipendenza, tipo di droga e

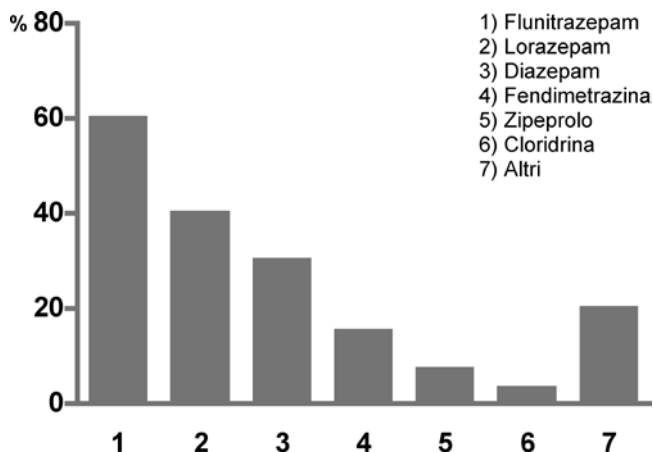


Figura 2. Uso e abuso di farmaci nei tossicodipendenti da oppioidi. Il flunitrazepam (1) risultava essere il farmaco più abusato insieme al lorazepam (2) e al diazepam (3).
Fonte: Barattini *et al.*, 1987.

modalità di somministrazione, tentativi e modalità di detossicazione, presenza di astinenza). Era stato somministrato a 160 tossicomani da eroina un elenco di 42 voci commerciali di farmaci liberamente prescrivibili o acquistabili, appartenenti al gruppo delle benzodiazepine, dei barbiturici degli stimolanti e dei neurolettici. Veniva chiesto di indicare il farmaco usato, la dose e la via di somministrazione. Una popolazione di controllo, sottoposta allo stesso questionario e comparabile per età (seconda/terza decade di vita), era formata da operai e impiegati. Nei 30 soggetti di controllo, nessuno riferì l'uso di alcuno dei farmaci presenti nel questionario. Nei 160 eroinomani osservati in overdose o in sindrome di astinenza (Victorri-Vigneau *et al.*, 2003) e nei 120 soggetti in trattamento metadonico (detossicazione e/o mantenimento), 115 (72%) riferirono di fare uso di farmaci presenti nel questionario; di essi, il 60% indicò il flunitrazepam come farmaco più usato (Barattini *et al.*, 1987). Tra i tossicodipendenti da eroina che riferirono l'abuso di FNZ (n=97), la durata dell'abuso era compresa tra 1 e 3 anni; l'induzione all'abuso era prevalentemente attribuita a suggerimenti provenienti dal gruppo, ma talvolta dipendeva da prescrizione medica; il farmaco era assunto in astinenza (80%), o per rinforzare gli effetti degli oppioidi (17%), ma anche senza rapporto con gli oppioidi (3%). La dose giornaliera era compresa tra 1 e 10 mg e riferita come efficace sia nell'elisione dell'astinenza che nel rinforzo dell'effetto degli oppioidi (Barattini *et al.*, 1987).

Un'analisi successiva è stata condotta in Israele (Gelkopf *et al.*, 1999) tra eroinomani in trattamento di mantenimento con metadone: il 66% dei pazienti riferì l'uso concomitante di benzodiazepine, rappresentato quasi interamente (92%) dal flunitrazepam. Altre consistenti segnalazioni del suo abuso da parte di questo tipo di soggetti sono riferite da Ator *et al.*

(2005) nel contesto di una ricerca sperimentale sulla sua somministrazione nella scimmia in trattamento metadonico.

L'epidemiologia degli effetti tossici acuti riporta sporadici casi di morte (Drummer *et al.*, 1993), dove FNZ e alcol hanno agito in senso sinergico. Nell'ambito della tossicità differenziale delle *club drugs*, è rilevante una segnalazione di Gable (2004). Vi è descritto il limite di sicurezza di tre *club drugs* (GHB, MDMA, FNZ), valutato come il rapporto tra la dose letale e quella ricreazionale: il FNZ risulta la sostanza meno tossica nel gruppo e il GHB la più pericolosa.

La violenza sessuale farmaco-indotta (*drug facilitated rape*) è stata sovente associata al FNZ, che è somministrabile facilmente alle vittime grazie alla pronta solubilità in acqua e/o altre bevande, ha un effetto rapido e quando portato in soluzione, non ha colore, odore o sapore. La vittima perde conoscenza rapidamente (effetto ipnotico) e al risveglio non ricorda l'accaduto (effetto amnesico), cosa che rende difficile la percezione e l'attribuzione della violenza sessuale. L'uso del FNZ come farmaco della violenza sessuale è stato descritto da Anglin (Anglin, *et al.*, 1997; Takahashi *et al.*, 2003) nel contesto di un caso clinico di sospetta violenza sessuale. Tuttavia l'uso del FNZ come facilitante la violenza sessuale non risulta particolarmente elevato. Su 1179 analisi di urine da casi di violenze sessuali, esso è stato trovato solo nello 0,6% (40% alcol; 18% cannabinoidi; 8% cocaina; 4% GHB); in 2003 vittime di violenza sessuale, la correlazione con il FNZ risulta chiara solo nello 0,4% dei casi (Slaughter, 2000). Una descrizione tipo di violenza sessuale è fornita da Ohshima (2006): 1 mg di FNZ sciolto nella bevanda che la vittima stava consumando; perdita della coscienza dopo 40 minuti; perdita della memoria delle 5 ore successive durante le quali fu commessa la violenza sessuale. Una nuova composizione di FNZ, meno solubile, che produce colorazione blu se sciolta nelle bevande, è stata messa in commercio proprio a scopo di limitare l'incidenza di questo tipo d'uso (ElSohly e Salamone, 1999).

Come *club drug*, il FNZ è diffuso tra gli adolescenti e tra i giovani nello stesso ambito dell'ecstasy e del GHB (discoteche; feste e incontri di massa) e battezzato dai *clubbers* con nomi espressivi (*roaches*; *roofies*; *Rohyp-nol*; *Rohbinol*) principalmente per l'effetto euforico alcol-mimetico e per il potenziamento dell'effetto dell'alcol e delle altre sostanze usate nel medesimo contesto. In un gruppo di 904 donne di età uguale o inferiore a 21 anni, l'uso del FNZ come *club drug* è stato riferito nel 5,9% (Rickert *et al.*, 1999). Un dato simile per questo tipo di abuso nella popolazione giovanile è l'1,8% dei casi in un gruppo di 865 soggetti riferito da Rickert (Rickert *et al.*, 2000). Un giudizio severo sul FNZ è espresso da Simmons e Cupp (1998): esso non presenta alcun vantaggio terapeutico sulle altre benzodiazepine, ma si guadagna la reputazione di *club drug* e di farmaco della violenza sessuale per la rapida sedazione, l'effetto amnesico e il potenziamento dell'azione dell'alcol.

3. Modo d'azione

L'arrivo di un potenziale d'azione nella presinapsi di un neurone GABAergico inizia una serie di eventi che in ultimo portano alla secrezione del GABA nello spazio intersinaptico. Il GABA si lega a specifici recettori postsinaptici (recettori GABA_Aergici), che mediano l'effetto ansiolitico, sedativo, anticonvulsivante, miorelassante e amnesico, per cui il sistema GABA-recettori/GABA_Aergici è il principale controllore del ritmo sonno-veglia, dello stato d'animo, del tono e attività muscolare e della memoria. Il complesso GABA-recettori-GABA_A (GABA_A, in quanto situati sul soma neuronale, a differenza del recettore terminale GABA_B) modula la inibizione neuronale con un preciso meccanismo molecolare. Il recettore GABA_A è una glicoproteina transmembrana composta da quattro subunità, che comprendono un canale ionico che conduce lo ione cloro all'interno del neurone: il legame con l'agonista aumenta la permeabilità al cloro, iperpolarizza il neurone e deprime la risposta eccitatoria. Sulle quattro subunità sono distribuiti molti punti leganti che aumentano o diminuiscono la frequenza o la durata dell'apertura del canale ionoforo: le benzodiazepine aumentano la frequenza dell'apertura del canale ionoforo indotta dal GABA e ne potenziano gli effetti neuroinibitori.

Nelle vescicole cerebrali di topo, il FNZ aumenta la captazione di $^{36}\text{Cl}^-$ indotta dal GABA (Allan *et al.*, 1992; Figura 3): il suo modo di azione consiste quindi nell'aumento della permeabilità al cloro (in analogia con il meccanismo di azione di tutte le benzodiazepine), cui consegue l'iperpolarizzazione e la inibizione neuronale.

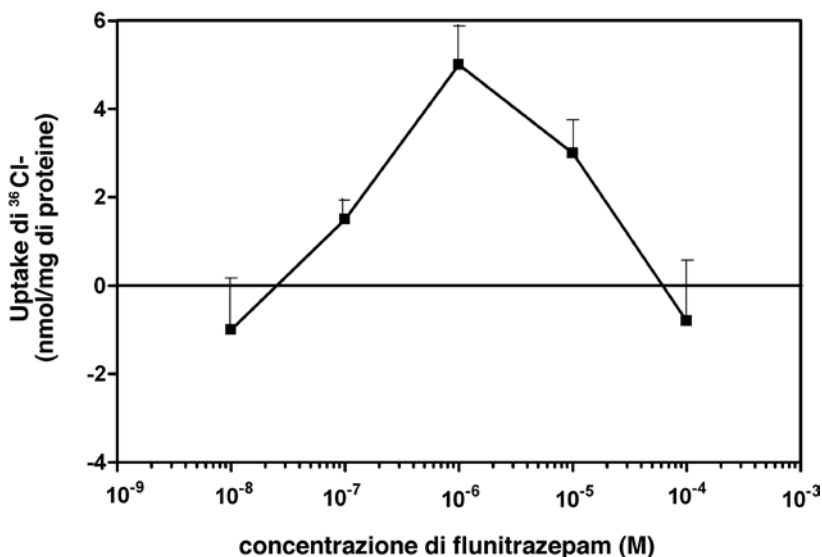


Figura 3. FNZ aumenta la captazione (*uptake*) di $^{36}\text{Cl}^-$ nelle vescicole cerebrali di topo.
Fonte: Allan *et al.*, 1992.

Come modo d'azione peculiare del farmaco (FNZ) e non della categoria (BDZ), l'intensa azione ipnoinducente è attribuibile alla rapida cinetica di assorbimento e distribuzione. Tali caratteristiche spiegano bene la predilezione del FNZ entro il gruppo delle BDZ, sia come *club drug*, che come droga di abuso: chi si attenda un effetto da un farmaco, sia esso ricreazionale o rinforzante una tossicodipendenza, sceglie il farmaco che soddisfa tali effetti più celermente; entro gli oppioidi, si preferisce l'eroina ad azione rapida rispetto alla morfina ad azione lenta. Altro effetto relativamente peculiare del flunitrazepam è la rilevante azione amnesiogenica (substrato sia dell'efficacia terapeutica nella preanestesia, sia della violenza sessuale e non). Ciò è interpretabile sulla base di una maggiore potenza: il FNZ è attivo a dosi le più basse entro il gruppo delle BDZ (0,5-1 mg/70 kg); nell'animale da esperimento, esso produce un effetto ansiolitico alla dose di 10^{-15} mol/kg (Molodavkin *et al.*, 2003). Come *club drug* e come sostanza d'abuso è ipotizzabile l'interazione del FNZ con il sistema dopaminergico, in cui l'aumento della secrezione di dopamina conduca a un rinforzo positivo tipico delle due condizioni. Il suo effetto è stato valutato sulla liberazione di dopamina nello striato di ratto, usando la microdialisi in vivo. Sia la somministrazione endovena, sia la microinfusione di FNZ nello striato, diminuiscono la liberazione di dopamina in modo dose/concentrazione dipendente; l'effetto è bloccato dal flumazenil, un antagonista delle benzodiazepine (Figura 4, Takada *et al.*, 1993). Tale effetto, in quanto eliminato da un loro antagonista, è attribuibile all'attivazione dei recettori GABA_A, che esercitano un controllo inibitorio sui neuroni dopaminergici (Takada *et al.*, 1993).

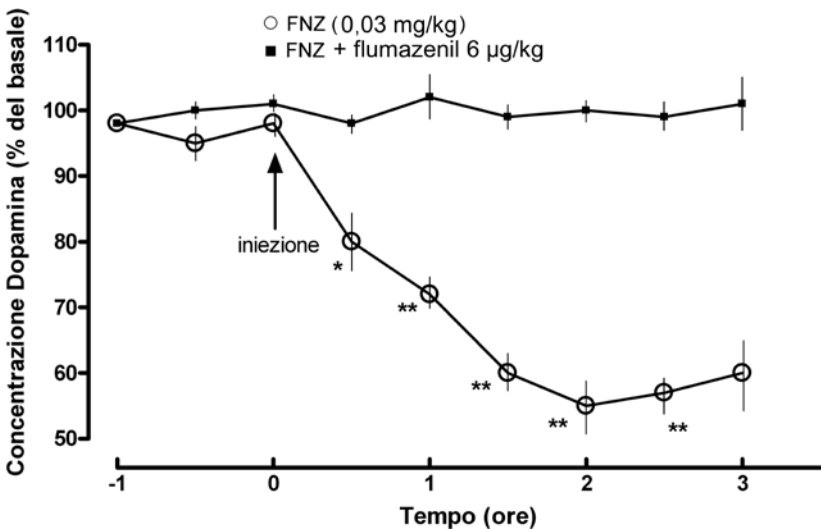


Figura 4. Effetto del FNZ (○; 0,03 mg/kg ev) e del FNZ (0,03 mg/kg ev) + Flumazenil (■; 6 µg/kg e.v.) sulle concentrazioni di dopamina (DA) nel dializzato dello striato di ratto. Fonte: Takada *et al.*, 1993.

Anche il flurazepam, un analogo strutturale del flunitrazepam, diminuisce la liberazione di dopamina dal *nucleus accumbens* di ratto in modo sensibile al flumazenil (Zetterstrom e Fillenz, 1990). L'inibizione dopaminergica sembra dunque tipica del gruppo, in quanto un'altra benzodiazepine (diazepam) analogamente riduce la liberazione di dopamina, preferenzialmente nel nucleo caudato del ratto (Invernizzi *et al.*, 1991; Figura 5). Se riferiti all'uomo, i dati escluderebbero l'attivazione dopaminergica alla base dell'abuso di FNZ: il sistema di rinforzo delle tossicomanie sarebbe invece depresso, al contrario di quanto accade con le altre *club drugs*: sia l'ecstasy che il GHB aumentano la liberazione di dopamina, evento in comune con molte tossicodipendenze. Tuttavia come molte benzodiazepine, il FNZ induce tossicodipendenza di cui esistono ampie evidenze sperimentali.

Tolleranza e dipendenza fisica sono state dimostrate nel ratto, dove è necessario aumentare di 5 volte la dose di farmaco per ottenere, al termine di un trattamento cronico, la stessa neuro-sedazione iniziale (dose iniziale 163 mg/Kg; dose finale 839 mg/Kg; Ryan e Boisse, 1983) e la sospensione della somministrazione induce una sindrome d'astinenza stereotipata (Ryan e Boisse, 1983). La sindrome d'astinenza da BDZ (lorazepam) sembra associata a un'alterazione recettoriale (*up-regulation*) dei recettori GABA_A (Miller *et al.*, 1988). Nel ratto, l'impianto sottocutaneo di FNZ produce dipendenza fisica, dimostrata dall'insorgenza di convulsioni tonico-cloniche precipitate dal flumazenil (Jing *et al.*, 1995; Figura 6). Tuttavia il preciso modo d'azione delle benzodiazepine (e del FNZ) nella patogenesi della dipendenza rimane dubbio: la sensibilità al GABA è diminuita nei neuroni serotoninergici del rafe del ratto cronicamente trattato con diazepam (Rickert *et al.*, 1999).

Concludendo sul modo d'azione, il flunitrazepam facilita selettivamente le azioni post-sinaptiche del GABA (Gallonge *et al.*, 1984). Ove si consideri che il GABA modula numerosi sistemi di neurotrasmissione, è ipotizzabile che il suo effetto, inclusa l'induzione della dipendenza, si estenda ad altri neurotrasmettitori.

4. Effetti ricreazionali, tossicità e tossicodipendenza

Come *club drug*, l'effetto ricreazionale prodotto dal FNZ principalmente consiste nell'induzione di uno stato d'animo rilassato, simile a quello tipico delle bevande alcoliche. Nei luoghi dell'aggregazione giovanile, il FNZ è di solito assunto per la via orale, ma può essere fiutato dopo la frammentazione della compressa, portato in soluzione e iniettato, o fumato come aggiunta a una sigaretta di marijuana (Simmons e Cupp, 1998). È possibile che i giovani *clubbers* usino il Roipnol come sostituto delle bevande alcoliche (un alcol a poco prezzo di pronto effetto, facilmente usabile e reperibile). L'azione mimetica e vicariante dell'alcol nei luoghi di aggregazione di massa è coerente con il modo di azione delle due sostanze: sia l'etanolo che il FNZ aumentano la frequenza

dell'apertura del canale al cloro indotta dal GABA, agendo su due distinti punti leganti sullo stesso recettore GABA_A. Il confine tra dose ricreazionale e dose tossica è molto tenue per cui l'uso ricreazionale del FNZ può trasformarsi in eventi a rischio. Per quanto attiene alla tos-

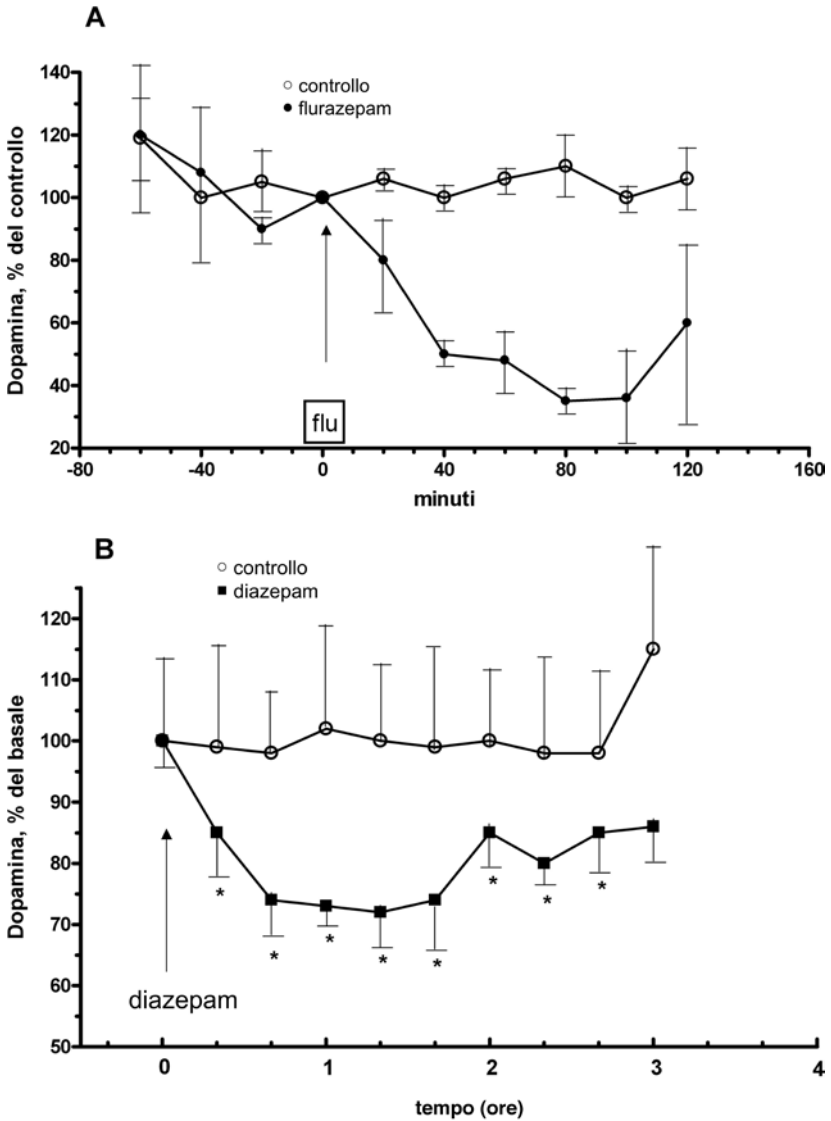


Figura 5. Effetto del Flurazepam (flu, 10^{-5} M; A) e del Diazepam (5 mg/kg ip; B) sulla concentrazione in Dopamina (DA) nei dializzati dal *nucleus accumbens* di ratto. Fonte: Invernizzi *et al.*, 1991.

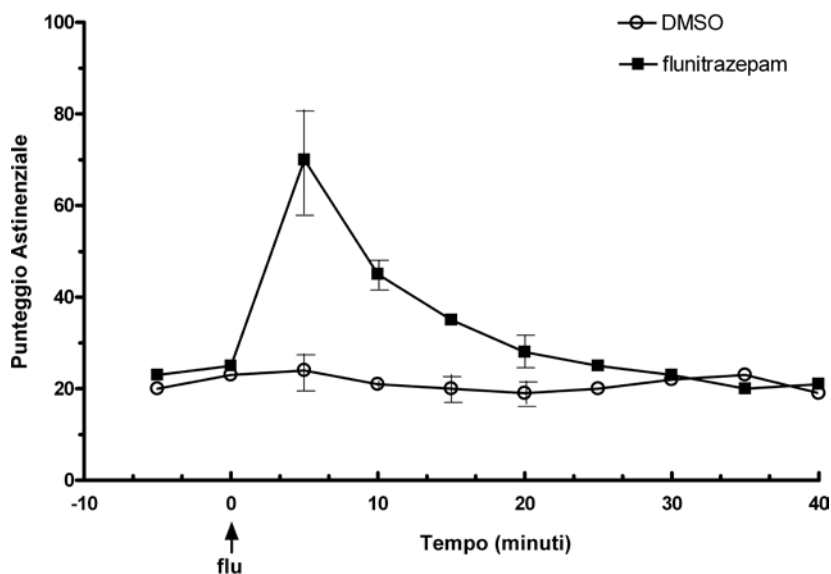


Figura 6. La Sindrome di astinenza da FNZ: ratti ricevono un impianto sottocutaneo di 2 capsule contenenti 270 mg di FNZ, a intervalli settimanali, per 5 settimane.

Flu: Flumazenil, 40 mg /kg ev, dopo la quinta settimana;

Fonte: Jing *et al.*, 1995.

sicità acuta, le BDZ come unica fonte di danno sono raramente causa di morte per overdose, con una maggiore incidenza per le molecole ad azione breve: una casistica di intossicazioni mortali coinvolge il triazolam (Sunter *et al.*, 1988; Bal *et al.*, 1989; Steentoft e Worm, 1993) mentre la mortalità da flunitrazepam come sola causa di morte è riferita da Drummer *et al.* (1993).

Più estesa è la bibliografia sulla mortalità indotta dalla co-ingestione di alcol e benzodiazepine, frequente fra i *clubbers* (Tanaka, 2002). La loro usuale co-assunzione è stata oggetto di approfondimento, allo scopo di valutare il meccanismo del sinergismo degli effetti. Nell'ingestione contemporanea di alcol etilico e di benzodiazepine, l'etanolo inibisce l'ossidazione di quest'ultime, bloccando la formazione del complesso BDZ-enzima ossidativo (CYP 3A4). Si produce per questo l'aumento dei livelli ematici delle benzodiazepine e il potenziamento dell'effetto. All'opposto, l'abuso cronico di alcol etilico induce il CYP 2E1 e accelera il metabolismo di alcune benzodiazepine: ciò risulta in una diminuzione degli effetti farmacologici e tossici (Tanaka, 2002; Figura 7). Tuttavia, una successiva osservazione sulle interazioni tra alte dosi di FNZ e etanolo, condotta in microsomi epatici dell'uomo, ha dimostrato che la formazione dei metaboliti del primo è inibita solo debolmente dall'alcol etilico (Tanaka *et al.*, 2005), fatto che suggerisce un meccanismo centrale farmacodinamico alla base del sinergismo tossico alcol-FNZ.

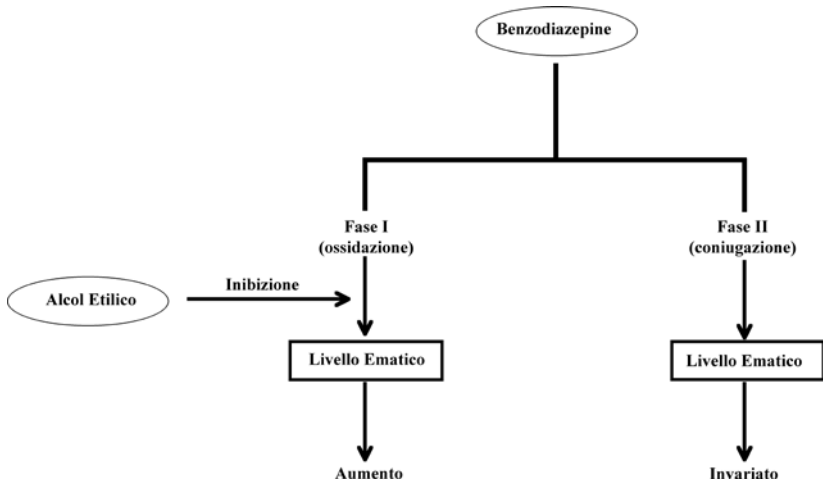


Figura 7. Il meccanismo della interazione tra alcol etilico e benzodiazepine.
Fonte: Tanaka, 2002.

L'intossicazione acuta da FNZ (Barnett e Broad, 2003) si presenta con una sintomatologia stereotipata, con quasi immediata perdita di coscienza, coma di profondità proporzionale alla dose, ma raramente impegnativo delle funzioni vitali (dinamica respiratoria; validità della circolazione). Il coma è armonico senza segni di lato e presenta una marcata ipotonia muscolare come segno relativamente patognomonico (effetto miorelassante delle BDZ). La rapida cinetica di eliminazione rende benigna la prognosi del coma che, se soccorso in tempo utile, è rapidamente risolto dalla somministrazione dell'antagonista (flumazenil). Caratteristica dell'overdose da FNZ è l'amnesia (di circa 10 ore nel caso descritto da Barnett e Broad, 2003). È questa tipica azione amnesiogenica ad alte dosi che ha apposto al Roipnol la etichetta di *date rape drug* («farmaco della violenza sessuale»), la cui prevalenza entro gli effetti acuti è stata in precedenza descritta (Saum e Inciardi, 1997).

In volontari sani, 1mg di FNZ come ipnoinducente ha prodotto un risveglio più disturbato (*hangover*) rispetto ad altre BDZ (Takahashi *et al.*, 2003). Le benzodiazepine, e il FNZ in particolare, portano a una marcata diminuzione della capacità di guidare autoveicoli (Takahashi *et al.*, 2003): di conseguenza è altamente probabile che l'uso di bevande alcoliche e di FNZ possa essere collegato al numero elevato di incidenti automobilistici causati dai giovani al termine di incontri di gruppo.

La tossicità cronica da FNZ coincide con quella delle BDZ nell'induzione di una tossicodipendenza in cui sono presenti la tolleranza e la dipendenza-astinenza. La dinamica d'insorgenza dei fondamentali elementi costitutivi delle tossicomanie, tolleranza e dipendenza fisica è già stata descritta. Nell'uomo, la tossicodipendenza da FNZ non si discosta dalla sintomatologia presente nella dipendenza da altre benzodiazepine (Mannaioni, 1980). Quando il farmaco viene assunto quotidianamente, la sintomatologia riflette

effetti inibitori, prevalenti a livello della corteccia cerebrale, dei nuclei e delle vie che controllano la motilità (cervelletto e sistema extrapiramidale). Il soggetto presenta deficit cognitivi e la potente azione amnesica deteriora la memoria; da questo una relativa incapacità a fronteggiare i compiti richiesti dalla società e il conseguente isolamento, che ricorda quello dell'alcolista. Il soggetto presenta inoltre deficit della deambulazione, che può essere incerta fino all'atassia (Mannaioni, 1980). Si deve sottolineare il fatto che nell'uomo l'uso prolungato non si accompagna necessariamente a un incremento della dose come avviene nell'animale da esperimento. Tuttavia, anche quando la dose è mantenuta costante per lunghi periodi, la diminuzione fino al distacco totale dell'auto-somministrazione risulta difficile. Quando una benzodiazepina (il FNZ tra esse) è assunta per un periodo medio-lungo, anche alle dosi terapeutiche mirate alla correzione di un sintomo (ad esempio per combattere l'insonnia) e l'assunzione è interrotta drasticamente, il sintomo che si intendeva curare ricompare in modo più evidente rispetto all'entità iniziale (ad esempio, l'insonnia, ricompare più intensa, se si interrompe acutamente la somministrazione del FNZ). Il fenomeno (*rebound*; «rimbalzo») è classificabile al confine della sindrome d'astinenza, e rispetto ad essa si pone in una diagnosi differenziale. La sindrome d'astinenza da BDZ (il FNZ tra esse) si rende manifesta clinicamente: a) se le BDZ sono state assunte con un regolare dosaggio per più di 4 mesi; b) se l'interruzione dell'assunzione è stata improvvisa; c) se il farmaco appartiene al gruppo delle BDZ ad azione breve; d) se sono stati impiegati dosaggi elevati (Owen e Tyrer, 1983; Nutt, 1986). Tuttavia nella rassegna di Owen e Tyrer (1983), è riportata un'ampia casistica clinica di reazioni astinenziali sia da alte che da basse dosi di benzodiazepine.

La sintomatologia della sindrome d'astinenza presenta un insieme di sintomi, soggettivamente riferiti, e segni rilevabili obiettivamente. Tra i sintomi soggettivi, una recrudescenza dell'ansia con tendenze psicotiche, che comprendono allucinazioni visive e uditive, agitazione con labilità emozionale, nausea, anoressia, insonnia. Tra i segni obiettivamente rilevabili, tremore con contrazioni muscolari, atassia con sudorazione profusa, vomito e diarrea, delirio e stato confusionale. Il segno patognomonico della sindrome di astinenza da benzodiazepine è l'insorgenza di crisi epilettiche generalizzate con la caratteristica del grande male. Nella casistica riportata da Owen e Tyrer (1983), l'attacco epilettico è presente in due casi su otto nel gruppo dell'astinenza conseguente ad alte dosi, e in quattro casi su undici, nel gruppo dell'astinenza conseguente al dosaggio basso. Se un soggetto che adopera benzodiazepine a dosi terapeutiche (ad esempio, FNZ per indurre il sonno) per tempi lunghi, è ricoverato per una patologia intercorrente e l'anamnesi tossicologica non è fatta accuratamente, o il paziente non riferisce l'uso di benzodiazepine ritenendolo non importante, la loro sospensione improvvisa può indurre in settimana-decima giornata un episodio comiziale di difficile inquadramento diagnostico. In questo, la dipendenza da benzodiazepine ricorda l'alcolismo cronico, in cui il delirio e la crisi epilettica (*delirium tremens*) compaiono molti giorni dopo la sospensione improvvisa delle bevande alcoliche.

Distinguere i sintomi soggettivi dalla sindrome d'astinenza dal noto fenomeno del peggioramento delle condizioni preesistenti quando venga sospesa una terapia con BDZ (effetto *rebound*) richiede notevole esperienza clinica. Infatti, la recrudescenza dell'ansia e il peggioramento dell'insonnia sono comuni sia alla sindrome di astinenza (Owen e Tyrer, 1983; Nutt, 1986) che al fenomeno *rebound*, che è presente quando una normale terapia è interrotta improvvisamente. Il FNZ assunto alla dose di 1 mg/die per 14 giorni e sospeso improvvisamente produce un marcato peggioramento dell'insonnia (Kales *et al.*, 1978; Hajak *et al.*, 1998); viene segnalato un analogo fenomeno *rebound* dell'ansia (Lader, 1994; Tabella 3).

Tabella 3. Effetto del flunitrazepam sulla induzione del sonno.

Condizioni	Giorni di osservazione	Latenza della induzione del sonno (minuti)
nessun farmaco	da 2 a 4	43 ± 4.2
somministrazione del farmaco (flunitrazepam 1 mg)	da 5 a 11	40 ± 2
sospensione del farmaco	da 12 a 14	67.7 ± 9

Fonte: Kales *et al.*, 1978.

La capacità del FNZ di indurre dipendenza fisica in paragone ad altre BDZ è stata analizzata da Fialip *et al.* (1987). Il FNZ ha prodotto, secondo questo studio, convulsioni astinenziali su 48 pazienti analizzati, nella stessa misura del diazepam. Un'analisi sperimentale della posizione del FNZ come induttore di tossicodipendenza è stata eseguita da Sloan *et al.* (1991). Lo studio riferisce che nei cani trattati cronicamente con FNZ la somministrazione dell'antagonista (flumazenil) ha prodotto una sindrome d'astinenza più intensa rispetto a quanto è avvenuto in gruppo trattato con diazepam (DZ). La conclusione degli autori sottolinea che FNZ e DZ differiscono nella capacità di indurre dipendenza fisica nel cane (Sloan *et al.*, 1991). Pazienti cronicamente trattati con FNZ lamentano un estenuante affaticamento. Ciò è stato messo in relazione all'insorgenza di una insufficienza surrenalica secondaria. In un soggetto che aveva assunto FNZ 1 mg/die per 35 anni come ipnoinducente, giunto all'osservazione medica per persistente esaurimento fisico, la concentrazione plasmatica di ACTH, del cortisolo nel siero e nelle urine erano drammaticamente diminuite. I valori tornarono alla normalità sostituendo il FNZ con il DZ e riducendo progressivamente la dose fino all'introduzione del placebo (Mussig *et al.*, 2006).

5. Conclusioni

Il Roipnol® compresse da 1 mg è facilmente acquistabile nelle farmacie del nostro paese con una ricetta compilata adeguatamente (il FNZ è inserito nella tabella IV della Farmacopea Ufficiale, insieme a tutte le benzo-

diazepine). In Inghilterra, il Rohypnol compresse da 1 mg è egualmente di facile acquisto, ma le compresse sono rivestite da un film che conferisce una colorazione blu quando sono sciolte in acqua o in una bevanda (ElSohly e Salamone, 1999). Negli Stati Uniti, esso non è mai entrato nel regolare repertorio di farmaci prescrivibili, né è presente nei *drug stores* come prodotto di banco; tuttavia, un florido commercio clandestino lo importa attraverso la frontiera con il Messico, dove il Rohypnol è di facile approvvigionamento (ivi).

Il FNZ è, quindi, diffuso secondo tre modalità: attraverso le farmacie; attraverso le farmacie in una confezione particolare; al di fuori delle farmacie e della prescrizione medica. Il suo uso accompagnato da prescrizione medica specialistica è correttamente indirizzato alla terapia dei disturbi del sonno. Il rischio che si corre, anche adoperando il farmaco a posologie corrette, sta nel difficile distacco cui può seguire un peggioramento dei sintomi (il *rebound*) e, per trattamenti particolarmente prolungati, l'induzione di un'insufficienza surrenalica secondaria (Mussig *et al.*, 2006). Per questo in Francia, oltre alla necessaria compilazione di una ricetta per sostanze stupefacenti, l'acquisto in farmacia del Roipnol® è stato ulteriormente limitato in senso restrittivo: il farmaco non può essere prescritto per più di quattordici giorni e il farmacista non può consegnare una quantità superiore alla dose per sette giorni (Victorri-Vigneau *et al.*, 2003). Ciò serve a impedire il passaggio dall'uso all'abuso, che avviene, ancorché raramente, anche a partire da posologie terapeutiche (Owen e Tyrer, 1983; Nutt, 1986). Il primo rischio dell'uso del Roipnol è, dunque, la possibile induzione alla dipendenza.

Nel Regno Unito, l'idea di rivestire di un film le compresse che spargono una colorazione blu in una bevanda ne mette in evidenza un secondo rischio. Infatti, tale modifica nella tecnica farmaceutica corrisponde a un tentativo di salvaguardare le vittime potenziali del FNZ inteso come farmaco della violenza e della violenza sessuale, per la sua pronta induzione di perdita di coscienza cui segue una totale amnesia: la strana colorazione della bevanda muoverebbe al sospetto la possibile vittima. Negli Stati Uniti, il Rohypnol viene massicciamente contrabbandato attraverso la frontiera messicana.

Il Rohypnol che penetra illecitamente negli Stati Uniti segue diverse vie di distribuzione, che comportano margini di rischio diversificati. È ipotizzabile che il FNZ sia usato da chi abbia sviluppato una tossicodipendenza primaria (evenienza trascurabile come prevalenza epidemiologica). Più intensa è la diffusione dell'uso/abuso negli eroinomani come lenitivo della sindrome di astinenza o come potenziante l'effetto orgasmico-disforico. Altra via di diffusione è l'uso/abuso di FNZ nei *clubbers*. Nei luoghi dell'associazione di massa giovanile, l'assunzione di una dose standard (1 mg) ogni fine settimana non costituisce rischio, ove essa non sia accompagnata da un grave affaticamento (la danza 'estrema') che può produrre una diminuita capacità alla guida di autoveicoli, e ove l'assunzione occasionale non continui per lunghi periodi. Tuttavia, nei luoghi d'incontro giovanili

(discoteche, concerti) lo stato d'animo piacevolmente rilassato e disponibile indotto da una prima dose di FNZ è di breve durata, vista la velocità del metabolismo del farmaco (prontamente ossidato nel fegato dal CYP 3A4). I *clubbers* possono essere indotti all'assunzione di dosi successive, al fine di recuperare la brillantezza dello stato d'animo scomparso. Ciò può portare all'overdose con perdita di coscienza e amnesia retrograda. Il pericolo maggiore della diffusione del FNZ nei club sta nella frequente associazione con l'alcol e le altre *club drugs* (MDMA; GHB), in un poliabuso che rende il *clubber* pericoloso a sé e agli altri.

Il FNZ induce un sonno fisiologico a dosi terapeutiche e un coma se in eccesso di dose; è peculiare l'effetto amnesico, da cui deriva un deterioramento della memoria nell'uso prolungato. Produce *rebound* della sintomatologia al termine di cicli terapeutici; produce dipendenza/astinenza; facilita la violenza a scopo di furto o di rapina, e la violenza sessuale; potenzia la disinibizione indotta dall'alcol e dalle altre *club drugs* inducendo comportamenti pericolosi a sé e agli altri. Ma tutto questo, come nel caso delle sostanze 'stupefacenti', è da ascrivere al farmaco solo in minima parte, poiché il maggior peso deve essere attribuito al suo cattivo uso.

CAPITOLO 4

LA CANNABIS

1. Storia naturale

La *Cannabis sativa* è una pianta erbacea a ciclo annuale. Il suo esatto luogo di origine non è stato fino ad oggi chiarito: si ritiene generalmente che sia l'Asia Centrale. La preistoria di questa pianta è sicuramente cinese. L'uso per la fabbricazione dei tessuti è testimoniato da reperti rinvenuti in queste zone e appartenenti all'era neolitica, 5.200-6.000 anni fa. Il più antico documento riguardante l'uso della cannabis è una descrizione di questa sostanza in un compendio di medicina cinese *L'erbario dell'imperatore Shen Nung*, datato 2.700 a.C. La cultura cinese si interessò principalmente alle attività terapeutiche della cannabis, mentre le azioni stupefacenti rimasero in secondo piano. Dalla Cina la pianta passò all'antica India, dove l'uso rimase confinato ai sacerdoti che l'utilizzarono non tanto come rimedio contro le malattie, ma principalmente per cerimonie religiose e pratiche meditative. Secondo gli Indù il Dio Siva aveva scoperto la cannabis e la aveva mescolata in una bibita chiamata *bhang*, che in aggiunta conteneva semi di papavero, ginger, chiodi di garofano, cardamomo, noce moscata e latte. Una preparazione più potente era costituita dai fiori e dalle parti superiori delle foglie ed era chiamata *ganja*; e una ancora più potente era chiamata *charas* con un alto contenuto in resina.

Dall'uso rituale di preparare bevande o alimenti consumati per riti sacri, si passò successivamente all'uso popolare. L'uso della cannabis conobbe un incremento, quando si diffuse l'abitudine di fumare parti di questa pianta e per almeno 300 anni la marijuana è stata così popolare in India quanto l'alcol nei paesi occidentali. Le ripetute migrazioni delle tribù nomadi dell'Asia centrale ne favorirono la diffusione nel bacino del Mediterraneo, nel Medio Oriente e oltre le montagne del Caucaso, fino all'Europa occidentale. Alcune fonti storiche hanno fatto risalire all'800 a.C. l'uso della pianta in Grecia: pare, infatti, che la bevanda indicata da Omero nell'*Odissea* con il nome di *nephente* fosse in realtà a base di cannabis. L'ipotesi è avvalorata dal termine stesso («ne» negativo, «phente» ansietà) e dalla testimonianza dello storico Diodoro Siculo (I° secolo a.C.) che descrisse l'uso di una droga efficace per cancellare ogni ansietà da parte delle donne di Tebe. Nel V secolo a.C. Erodoto descrisse «la cul-

tura sciita della morte»: foglie secche di questa pianta venivano «gettate su braci ardenti provocando vapori intossicanti».

Galeno, celebre medico e filosofo greco vissuto nel II secolo a.C., esaltò le virtù terapeutiche della cannabis e la citò espressamente come droga voluttuaria suggerendo di offrirla agli spiriti prima di un banchetto, per «produrre gioia e felicità». In Egitto e in Israele la pianta era comunemente utilizzata, oltre che durante le cerimonie religiose, per scopi terapeutici, nei parti difficili, per alleviare i crampi, l'epilessia o curare la gotta. I Sufi, sacerdoti mistici dell'Islam, hanno ereditato l'uso rituale della pianta dalle tradizioni zoroastriane sopravvissute alle conquiste musulmane.

Nell'Europa centrale, prima dell'espansione dell'Impero romano, la cannabis era già coltivata e usata nelle isole britanniche dalla tribù dei Celti e dei Pitti intorno al III-IV secolo a.C. A testimonianza di questo, un gran numero di pipe di varie forme e dimensioni sono state ritrovate in questa regione. Purtroppo, i monaci amanuensi incaricati di stilare gli annali della storia ufficiale, intendendo censurare la memoria dei loro culti e riti pagani, hanno cancellato le tracce storiche di tali popolazioni. Anche Plinio il Vecchio (III secolo a.C) nella *Naturalis Historia*, menziona la cannabis; alcuni riferimenti si trovano anche nel codice *Anicia Juliana*, scritto dal medico di Nerone Dioscoride, nel quale non solo vengono elencate le sue proprietà terapeutiche, ma viene riportato anche il primo disegno botanico e descritta l'intossicazione acuta (Figura 1).

Nel Medioevo il clima di terrore instaurato dai tribunali dell'Inquisizione colpì anche la cultura e l'uso della cannabis. In Spagna ne fu vietato l'uso nel XII secolo. In Francia nel XIII secolo, Giovanna D'Arco venne accusata di usare ogni tipo di «erba diabolica» compresa la cannabis per i rituali di stregoneria di cui veniva accusata. Infine, nel 1484, una Bolla papale ne proibì l'uso ai fedeli, ma non riuscì a impedirne la diffusione nel nord Europa. L'uso della cannabis divenne oggetto di proibizione nel Medioevo anche nel mondo arabo. Le fonti riferiscono che l'emiro Sudun Sceikuni diede l'ordine di estirpare tutte le piante di cannabis e di imprigionare tutti coloro che erano dediti al suo uso, che nel frattempo si era diffuso anche tra le classi meno abbienti.

A partire dal XVI secolo i viaggiatori provenienti dall'Asia e dall'Africa introdussero l'impiego della cannabis in Europa come medicina. Poi, essa trovò qui un altro momento di diffusione dopo la spedizione di Napoleone in Egitto. In quelle terre l'uso della pianta a scopo voluttuario era estremamente popolare e si diffuse rapidamente tra i soldati francesi, malgrado l'Editto emanato da Napoleone. Nell'articolo 1 di questo documento, pubblicato l'8 ottobre 1800, si legge: «L'uso della bevanda, che alcuni musulmani preparano con la canapa (hashish) e il fumare i semi della canapa sono proibiti in tutto l'Egitto. Coloro che hanno queste abitudini perdono la ragione e sono presi da deliri violenti che li spingono a eccessi di ogni specie».

Nel continente americano la cannabis fu importata dai colonizzatori inglesi, portoghesi e spagnoli. La pianta si era diffusa in Spagna



Figura 1. Pianta di *Cannabis sativa* con relativi particolari botanici.

grazie agli Arabi, anche se non veniva comunemente utilizzata come stupefacente. Sembra che l'uso come sostanza psicotropa sia stato introdotto dagli schiavi africani e, successivamente, dagli immigrati messicani negli Stati Uniti, anche se era già conosciuto dagli indiani aborigeni: il famoso Toro Seduto includeva cannabis nella mistura del suo «calumet della pace» (Commission of Inquiry, Cannabis Information Canada, 1972).

Intorno alla metà del XIX secolo, a Parigi, venne fondato da Théophile Gautier il celebre *Club des Haschischins* alle cui riunioni mensili partecipavano Alexandre Dumas padre, Victor Hugo, Honoré de Balzac e Charles Baudelaire: fu proprio quest'ultimo a dare una vivida descrizione degli effetti allucinogeni provocati dall'assunzione di parti della cannabis (Nahas, 1974). Al di là delle diverse motivazioni che spinsero questi intellettuali a sperimentare tale droga, o anche semplicemente ad assistere alle riunioni del *Club des Hashischins*, gli effetti che essi descrivono appaiono sostanzialmente convergenti. La colorita descrizione di Gautier sugli effetti della cannabis insieme a quella di Dumas contenuta ne *Il Conte di Montecristo*, influenzarono sicuramente l'immaginario dell'epoca.

Nel 1845, lo psichiatra francese Moreau de Tours descrisse nel trattato *Du hashish et de l'aliénation mentale* i risultati ottenuti con l'uso di estratto di cannabis nel trattamento di pazienti affetti da malattie psichiche. Il periodo di massima popolarità in medicina si ebbe, infatti, tra il 1840 e il 1900. In questo periodo, numerose furono le citazioni sugli usi terapeutici della cannabis e al volgere del secolo essa era diffusamente utilizzata in Italia e all'estero per numerose affezioni. La gloria fu, tuttavia, di breve durata. L'importante farmacopea *Medicamenta* del 1924 dedicava già poco spazio alla cannabis affermando che «non ha grande importanza terapeutica essendo di azione incostante perché facilmente alterabile e molto spesso mal tollerata. Si prescrive come ipnotico e sedativo generale e nella demorfinizzazione». L'interesse medico per la cannabis diminuì quasi di colpo soprattutto con l'avvento delle nuove sostanze sintetiche, come l'aspirina e i barbiturici, che, fabbricate in compresse, erano più facili da somministrare in concentrazioni note. Allora, vennero emanate in tutto il mondo leggi dirette a limitare tra le popolazioni l'uso improprio ed eccessivo della cannabis.

Il primo paese «proibizionista» dell'epoca contemporanea sembra essere stato l'Egitto, dove la coltivazione divenne illegale nel 1879 (Khalifa, 1975). Successivamente, la cannabis venne proibita in Grecia (1890) perché ritenuta causa di pazzia (Stefanis *et al.*, 1975). Per la stessa ragione fu messa fuori legge in Jamaica nel 1913 (Comitas, 1975), in Utah e in California nel 1915 (Normil, 1977). In Canada la cannabis fu inclusa nella legge che regolava l'uso degli stupefacenti nel 1923 e nel 1928 fu la volta del Sudafrica, dove la proibizione fu motivata dalla convinzione che desse dipendenza.

Negli Stati Uniti, a partire dagli anni Venti, crebbe enormemente l'uso della cannabis come *club drug* soprattutto tra gli immigrati messicani, la popolazione di colore e i musicisti aderenti alla cultura del *Black Urban Jazz*. Essa fu proibita legalmente a livello federale nel 1937 con il *Marijuana Tax Act*. Anche l'uso medico, peraltro già molto diminuito, venne fortemente ostacolato.

Dopo la costituzione dell'ONU, la sua Commissione Stupefacenti sancì nel 1961 l'inclusione della cannabis nella categoria degli stupefacenti in quanto ritenuta «particolarmente adatta a determinare abuso ed effetti dannosi senza che ciò sia bilanciato da sostanziali vantaggi terapeutici» (Solomon, 1969). Il proibizionismo della cannabis entrò di conseguenza automaticamente in vigore nelle leggi di tutti i paesi membri: ultimo in ordine di tempo il Nepal, in cui essa è rimasta legale fino al 1973 (Fisher, 1975). Le pene erano particolarmente severe in molti paesi: in Georgia (USA), fino al 1971, la cessione di marijuana a persona minore di 21 anni poteva essere punita anche con la pena di morte (Grinspoon, 1971). Tuttavia, nonostante la loro illegalità, nel mondo occidentale si è assistito a partire dagli anni Sessanta a un'espansione epidemica dell'abuso di preparati a base di cannabis.

Dal punto di vista sociale, si possono individuare due tendenze culturali dell'uso di cannabis:

- a) un filone «popolare tradizionale», nell'ambito del quale l'uso della sostanza viene considerato «multidimensionale e multifunzionale». L'utilizzazione artigianale della canapa come tessuto, l'uso medicinale, quello rituale e quello alimentare, come ingrediente per i cibi, sono strettamente collegati. Questo tipo di atteggiamento è tipico delle classi sociali inferiori nei paesi dove l'uso di cannabis fa parte della tradizione culturale (India e Indocina, paesi arabi, Africa, America centrale e, in parte, meridionale).
- b) un filone «contemporaneo», tipico dei paesi occidentali e dei giovani che utilizzano la cannabis per i suoi effetti psichici con motivazioni esclusivamente edonistiche, di esperienza individuale e/o di gruppo.

Vi sono, di conseguenza, due momenti nell'epidemiologia dell'uso della cannabis: il primo è relativo alla sua lenta diffusione – endemica – nei paesi africani, arabi e centroamericani; il secondo alla rapida diffusione epidemica nel mondo occidentale.

L'ulteriore storia della cannabis si è fatta in questi ultimi decenni. Più cronaca, in effetti, che storia essa è mossa dalla recenti scoperte nel campo delle neuroscienze e del suo diffusissimo uso tra la popolazione giovanile, da sola e in associazione con le altre droghe d'abuso, nonché dal vivace dibattito, nei paesi del mondo occidentale industrializzato, sulla depenalizzazione/legalizzazione, e idealmente liberalizzazione, delle «cosiddette droghe leggere».

2. Epidemiologia

Secondo le ultime stime della World Health Organization (WHO), basate su dati non ufficiali dell'UNDCP (United Nations Drug Control Programme), la cannabis risulta essere la droga più diffusa al mondo. Si calcola che sia utilizzata da circa il 2,5% della popolazione mondiale, che equivale a circa 140 milioni di persone. Nell'ultimo decennio si è registrato un aumento del consumo principalmente nei paesi in via di sviluppo ed è stata documentata una maggiore diffusione soprattutto tra le donne (WHO, 2000).

La *Cannabis sativa* L., così classificata da Linneo nel 1753, è una pianta erbacea annuale che cresce spontaneamente in tutte le zone a clima temperato e tropicale. Ne sono particolarmente ricchi l'India, il Pakistan, la regione del Caucaso, il Marocco, l'Iran, il Nepal, la Siria e l'Arabia. Può essere coltivata anche in Europa, ottenendo però una pianta meno ricca in principi attivi, poiché la loro produzione è influenzata in gran parte dal clima, dal terreno di coltivazione e dall'esposizione alla luce solare (Bertol *et al.*, 2000).

In Europa la cannabis rimane ancora oggi la droga più diffusa, di maggiore consumo. Il suo uso è aumentato in maniera rilevante dagli anni Novanta. Più di 45 milioni di cittadini europei hanno provato la cannabis almeno una volta e circa 15 milioni ne hanno fatto uso negli

ultimi 12 mesi. Il consumo è maggiore nei gruppi di fasce di età inferiori: essa, infatti, risulta la sostanza stupefacente più diffusa in età scolare. Va rilevato che l'aumento del consumo della cannabis è stato proporzionalmente più elevato in quei paesi che presentavano all'inizio degli anni Novanta bassi livelli di prevalenza (ad esempio Grecia, Finlandia, Svezia), rispetto a quei paesi in cui questi livelli erano inizialmente più elevati (Danimarca, Regno Unito, Germania) (OEDT, 2000). Un'indagine recente effettuata su 3075 studenti universitari di dieci diverse Università del Regno Unito ha evidenziato che il 60% degli intervistati aveva avuto usato diverse volte derivati della cannabis, mentre il 20% ne riferiva un uso costante, una volta o più volte la settimana (Webb *et al.*, 1996); altri studi riportano che il 30-40% degli studenti inglesi tra i quindici e i sedici anni hanno avuto esperienze con la cannabis (Miller e Plant, 1996). Un'ulteriore ricerca condotta in Germania su un campione di 1228 adolescenti tra i 14 e i 17 anni riporta che il 34,8% dei maschi e il 30,2% delle femmine ne hanno fatto uso almeno una volta. Tra coloro che riferivano un uso prolungato, solo il 26% del campione aveva interrotto l'abitudine nei 18 mesi del *follow up*, mentre il 74% aveva continuato l'assunzione: tra questi ultimi l'incidenza delle remissioni spontanee era cosa poco frequente. Quest'ultimo dato indica che il consumo di cannabis tra gli adolescenti è meno transitorio di quanto si possa pensare (Perkonig *et al.*, 1999).

In Italia non esistono stime certe sull'abuso di cannabis tra la popolazione. Secondo alcuni dati del 2005 a proposito dello stato delle tossicodipendenze, si calcola che circa quattro milioni d'italiani –circa 500.000 di età compresa tra i 19 e i 21 anni –hanno fatto uso di cannabis, mentre nel 2001 erano due milioni in totale. La percentuale di utilizzatori di cannabinoidi, in crescita nel tempo, sembra negli anni più recenti essersi stabilizzata intorno al 10% della popolazione di età inferiore ai 25 anni.

3. *Modo d'azione*

La pianta *Cannabis sativa* varietà *indica* contiene una moltitudine di costituenti chimici: fino ad oggi ne sono stati individuati circa 400. Di questi, più di 60 sono rappresentati dai cannabinoidi, molecole a 21 atomi di carbonio dalle caratteristiche farmacologiche ancora in gran parte sconosciute (Ashton, 1999). Il componente psicoattivo più importante è sicuramente il delta-9-tetraidrocannabinolo (THC), isolato e caratterizzato solo nel 1964 da ricercatori israeliani che sono riusciti a concludere gli studi inizialmente intrapresi da R. Adams negli anni Quaranta (Gao ni e Mechoulam, 1964). Somministrando questo composto da solo, si potevano osservare tutti gli effetti sistemici del fumo di cannabis: aumento della frequenza cardiaca, ipotensione, aumento dell'appetito, euforia seguita da sonnolenza, depersonalizzazione, distorsioni spazio-temporali, alterazioni della vista e dell'udito (Holister, 1986). Successivamente, sono stati individuati altri composti a struttura simile, definiti cannabinoidi,

di cui solo alcuni sono dotati di attività farmacologica. Fra questi ci sono il delta-8-tetraidrocannabinolo (Δ^8 THC), il cannabinolo (CBN), il cannabidiolo (CBD) e il cannabicromene (CBC). Nella Tabella 1 sono riportati alcuni cannabinoidi naturali e le loro proprietà.

Tabella 1. Le proprietà di alcuni cannabinoidi naturali.

<i>Δ^9-tetraidrocannabinolo (Δ^9-THC)</i> disponibile in forma sintetica come dronabinol (THC in olio di sesamo)	Principale cannabinoide psicoattivo nella <i>Cannabis sativa</i> ; ampiamente responsabile degli effetti psichici e fisici
<i>Δ^8-tetraidrocannabinolo (Δ^8-THC)</i> cannabinoide naturale disponibile anche in forma sintetica	Un po' meno potente di Δ^9 -THC ma altrimenti simile. Solo piccole quantità presenti nella pianta. Pare avere pochi effetti psicoattivi nei bambini
<i>Cannabinolo</i> cannabinoide naturale	Meno potente del Δ^9 -THC
<i>Cannabidiolo</i> cannabinoide naturale	Non interagisce con i recettori per i cannabinoidi. Privo di effetto psicotropo e dei principali altri effetti del Δ^9 -THC, ma ha attività anticonvulsivante. Può attenuare alcuni effetti fisiologici indesiderati del THC
<i>Cannabicromene</i> cannabinoide naturale	Non interagisce con i recettori per i cannabinoidi. Non psicoattivo ma accresce alcuni effetti del THC
<i>Idrossi(Δ^9-THC)</i> metabolita naturale del (Δ^9 -THC) nell'organismo	Psicoattivo: può essere responsabile di alcuni degli effetti fisiologici della cannabis
<i>Acido (-)-Δ^8-THC-dioico</i>	Non interagisce con i recettori per i cannabinoidi; non psicoattivo ma ha attività analgesica
<i>Anandamide (arachidonil etanolamide)</i> ligando endogeno per i recettori dei cannabinoidi	Non strutturalmente simile ai cannabinoidi, ma connesso alle prostaglandine. Sembra mimare le azioni del THC e degli altri cannabinoidi

Le sostanze psicoattive raggiungono la massima concentrazione nella resina che trasuda dalla parte superiore delle infiorescenze, ma sono presenti anche sulla superficie inferiore delle foglie, a livello dei peli cellulari e ghiandolari. Solo una trascurabile quantità è contenuta nel fusto e nei semi (Bertol *et al.*, 2000). Dalla cannabis si possono ottenere diverse preparazioni (Tabella 2) dotate di attività stupefacente variabile, tra queste, la marijuana e l'hashish sono le più frequenti nella nostra cultura.

Tabella 2. Preparazioni di cannabis

Forma	Fonte	Contenuto di THC (valore approssimato)
Marijuana (USA)	Foglie secche/steli/fiori/semi	
Cannabis (UK) (erba di Cannabis)	Sigaretta tradizionale (sigaretta alla marijuana, reefer) degli anni '60 e degli anni '70	1-3 % THC (~10 mg/ sigaretta)
	Sigaretta moderna (joint) degli anni '80-'90; è il risultato di una coltivazione intensiva e di più potenti sottospecie (sinsemilla, skunkweed, netherweed, e altre)	6-20% THC (60-200 mg/joint, oltre 300mg se associato con l'olio di hashish)
Hashish (USA)	Resina, secreta dalla pianta	
Resina di Cannabis	Pezzi, tavolette, lastre	10-20% THC
Olio di Hashish	Prodotto di estrazione tramite solventi organici	15-30% THC (talvolta superire al 65%)

La marijuana deriva dalla pianta intera essiccata: contiene foglie, sommità fiorite, semi e steli. Conserva quindi la concentrazione iniziale in THC della pianta, che può essere estremamente variabile, ma che, secondo studi degli anni Settanta, è in media di 10 mg (1-3%) per ogni *reefer* (spinello). L'hashish si ottiene, invece, separando la resina contenuta nelle sommità fiorite dal resto della pianta. Si tratta quindi di una droga che può contenere THC fino al 20%.

Si è diffuso inoltre anche l'olio di hashish, un estratto concentrato della resina a elevata attività: il contenuto in THC è del 15-30%, ma in certi casi può superare il 60%. Questa sostanza viene aggiunta alla semplice sigaretta di marijuana per aumentarne l'effetto.

Secondo studi recenti, il contenuto in THC di queste preparazioni è decisamente aumentato negli ultimi anni, grazie a nuove tecniche di produzione e di coltivazione della cannabis (Hall, 1998). Così, un moderno *joint* può contenere 60-150 mg di THC (6-20%) o più di 300 mg se è presente anche olio di hashish (Solowij, 1998). I fumatori attuali di cannabis sono, quindi, esposti a una dose di THC molto maggiore rispetto ai fumatori degli anni Sessanta o Settanta. Questo dato non è d'importanza trascurabile, dal momento che la maggioranza degli effetti del THC è dose-dipendente e che molte delle nostre conoscenze sulla tossicità di questo composto derivano da studi compiuti proprio in quegli anni. La tossicità della cannabis varia anche in relazione al grado di conservazione. È noto, infatti, che il THC, quando esposto alla luce e a temperatura ambiente, si converte nel tempo in cannabinolo, composto sprovvisto di azione psicotossica (Turk *et al.*, 1971).

La modalità di assunzione è determinante nello sviluppo dell'effetto. La via preferita è quella inalatoria, perché permette un maggiore e più ra-

rido assorbimento dei principi attivi. Circa il 50% del THC e degli altri cannabinoidi presenti in una sigaretta a base di cannabis vengono inalati. La percentuale che viene assorbita a livello polmonare è variabile, ma in fumatori abituali, che aspirano profondamente e trattengono per alcuni secondi il fumo nei polmoni, si calcola che quasi tutta la quantità di principio attivo inalata passi in circolo (Busto *et al.*, 1989). Nel giro di secondi si possono percepire effetti soggettivi e oggettivi, che saranno pienamente presenti dopo alcuni minuti. La massima concentrazione nel sistema nervoso centrale viene raggiunta entro 15 minuti e coincide con l'apice degli effetti fisici e psichici. Questi ultimi permangono per 2-4 ore, per poi iniziare un lento declino. È stato calcolato che 2,5 mg di THC in una sigaretta possono essere sufficienti per determinare chiare alterazioni psichiche in fumatori occasionali.

Dal circolo sanguigno, i cannabinoidi si distribuiscono rapidamente a tutti gli organi, raggiungendo per primi i tessuti più irrorati: cervello, polmoni, fegato, reni, surreni e gonadi. Nell'encefalo, i cannabinoidi si concentrano principalmente nella corteccia frontale, nel sistema limbico (ippocampo e amigdala), nelle aree sensitive (visiva e uditiva), motorie (gangli della base e cervelletto) e nel ponte. L'emivita plasmatica del THC è di circa 56 ore in fumatori occasionali e di 28 ore in fumatori abituali. Questa differenza è dovuta principalmente al fatto che il THC viene metabolizzato da enzimi ossidativi microsomiali in sede polmonare ed epatica, la cui attività viene aumentata dall'uso della sostanza (Busto *et al.*, 1989).

Per la loro natura altamente lipofila, i cannabinoidi si accumulano nel tessuto adiposo, da cui vengono rilasciati lentamente; l'emivita tissutale è di circa 7 giorni e per l'eliminazione di una singola dose possono essere necessari anche 30 giorni. I cannabinoidi possono penetrare nella circolazione fetale attraverso la placenta ed essere trasmessi con il latte materno (British Medical Association, 1997). Il THC viene trasformato in più di 20 metaboliti attivi, alcuni di essi con potenza maggiore rispetto al composto di partenza: questo meccanismo è alla base dell'estrema variabilità delle risposte individuali verso una stessa dose di THC. Il 15-30% del THC e dei suoi metaboliti viene eliminato con le urine, la rimanente parte viene escreta nell'intestino e nella bile (40-60%), il 15% circa viene riassorbito, prolungando gli effetti della cannabis (Maykut, 1985; Klahr *et al.*, 1989).

L'identificazione del delta-9-THC ha portato alla sintesi di potenti agonisti cannabinoidi, i quali hanno permesso di scoprire, all'inizio degli anni Novanta, la presenza nell'organismo umano di due tipi di recettori cui si legano i cannabinoidi esogeni: il recettore CB₁, espresso quasi esclusivamente nel sistema nervoso centrale, ma presente anche a livello di alcuni sistemi ghiandolari, nel microcircolo e nei testicoli e il recettore CB₂, inizialmente identificato nelle cellule del sistema immunitario, ma trovato anche a livello bronchiale e nel sistema nervoso centrale. I recettori CB₁ sono prevalentemente presenti nei gangli della base e nel cervelletto, connessi con l'attività motoria e la postura, nella

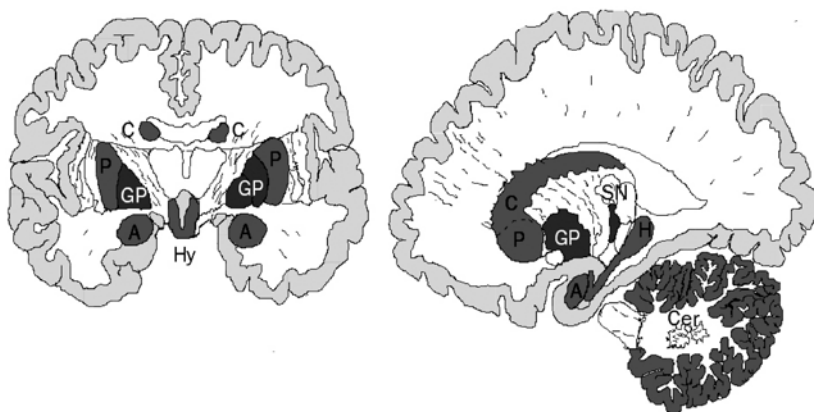


Figura 2. La concentrazione dei recettori per i cannabinoidi CB₁ è più alta nei gangli della base, globus pallidus (GP) e substantia nigra (SN); moderata nel cervelletto (Cer), ippocampo (H), nucleo caudato (C), putamen (P), ipotalamo (Hy) e amigdala (Am); bassa nella corteccia; molto bassa nella sostanza bianca.

Fonte: Baker *et al.*, 2003.

corteccia cerebrale, nell'ippocampo e nel talamo – aree connesse con i processi cognitivi e con la percezione sensoriale – nell'ipotalamo, nel ponte e nel midollo allungato – aree connesse con il sistema autonomo e le funzioni endocrine. La distribuzione dei recettori per i cannabinoidi a livello cerebrale può essere evidenziata, iniettando a un animale da esperimento THC o altri cannabinoidi marcati con radioisotopi, (Figura 2) e sicuramente questi composti svolgono molte delle loro azioni attraverso l'interazione con i loro recettori specifici.

A livello biochimico, l'azione degli agonisti sui recettori CB₁ pre e post sinaptici determina l'inibizione della liberazione dei neurotrasmettitori. L'inibizione dell'adenilato-ciclastasi condurrebbe anche alla diminuzione di una corrente di uscita di potassio, potenziando la neurotrasmissione legata ai recettori GABA_B (Acido gamma-amminobutirrico). A livello postsinaptico, i CB₁ agonisti rallentano una corrente di influsso di calcio, inibendo indirettamente la ricaptazione del GABA (Di Marzo e De Petrocelli, 1997).

È stata dimostrata la presenza del recettore CB₁ anche nel midollo spinale (Glass *et al.*, 1997), nelle fibre periferiche del sistema autonomo che innervano i vasi deferenti e in una grande varietà di tessuti, compreso il polmone (Rice *et al.*, 1997) e l'intestino (Pertwee *et al.*, 1996).

Il secondo sottotipo di recettore per i cannabinoidi (CB₂) è stato clonato nel 1993 in cellule di leucemia promielocitica umana HL60 (Munro *et al.*, 1993). Attraverso l'accoppiamento con una proteina G_i, inibisce l'adenilato ciclastasi ma, in contrasto con il CB₁, non modula l'attività né dei canali del calcio di tipo Q né dei canali del potassio del tipo *inward rectifying*. È assente nell'encefalo, ma è stato descritto nella milza, nei macrofagi, nel

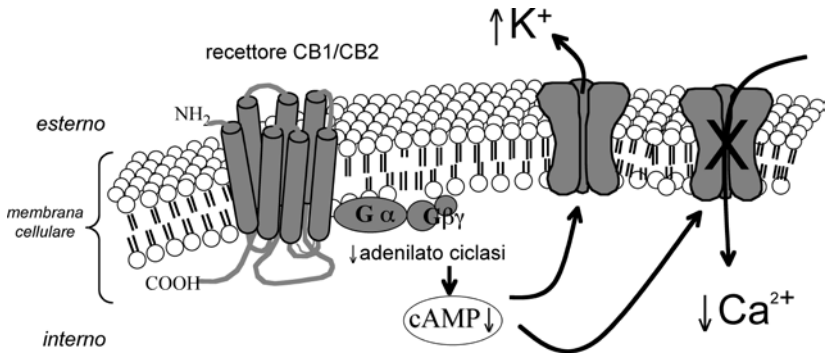


Figura 3. Struttura del recettore per i cannabinoidi (CB_r).

I recettori per i cannabinoidi CB₁ e CB₂ sono accoppiati a proteine G (G_i o G_o). Sono costituiti da un'unica molecola proteica che attraversa la membrana plasmatica con 7 segmenti apolari che presentano un dominio amino-terminale glicosilato (NH₂) extracellulare e un carbossi-terminale (COOH) implicato nella trasduzione intracellulare. L'attivazione dei recettori per i cannabinoidi inibisce l'enzima adenilato ciclasi e blocca l'entrata di calcio nella cellula attraverso canali di tipo N, determinando un effetto inibitorio complessivo sulle funzioni cellulari.

timo, nel fegato, nel polmone, nel rene, nei granulociti e a livello delle terminazioni nervose periferiche (Pertwee, 1997). La più alta concentrazione di RNA messaggero per il CB₂ è stata trovata nei linfociti B e nelle cellule *Natural Killer* (NK) (Galiegue *et al.*, 1995) (Figura 3).

Come successe per la morfina negli anni Settanta, la scoperta di recettori per i cannabinoidi esogeni ha suggerito la possibilità dell'esistenza, nei tessuti dei mammiferi, dei corrispettivi ligandi endogeni. Questa possibilità ha trovato conferma solo nel 1992, con la determinazione e la caratterizzazione del primo «endocannabinoide» che si legava selettivamente al recettore CB₁ nel cervello di ratto (Devane *et al.*, 1992). La nuova sostanza, che è stata chiamata anandamide (arachidonil-etanolamide, AEA), dalla parola sanscrita *ananda* che significa beatitudine, mostra un profilo farmacologico molto simile a quello del delta-9-THC, con fenomeni talvolta di tolleranza crociata. Si lega ai recettori CB₁ e CB₂ con una debole maggiore affinità per il CB₁. Infatti, quando l'anandamide è protetta dall'idrolisi operata dalla *Fatty Acid Amide Hydrolase* (FAAH) per mezzo dell'inibitore dell'enzima fenil-metil-sulfonil-fluoruro, la sua affinità per il recettore CB₁ è pari a quella del delta-9-THC (Pertwee *et al.*, 1995). L'anandamide sembra essere agonista parziale sui canali del calcio di tipo N e i test sull'animale hanno messo in evidenza un comportamento di tipo bifasico: a concentrazioni molto basse gli effetti sono opposti a quelli del delta-9-THC, mentre a concentrazioni superiori il loro profilo è assai simile. Le ragioni di questo comportamento non sono state ancora chiarite, ma sono state formulate due ipotesi: la prima è che basse concentrazioni di anandamide indurrebbero la normale dissociazione della proteina G_i associata al recettore CB₁, ma non sarebbero in grado di attivare l'adeni-

lato ciclasi; la seconda è che l'anandamide potrebbe avere una elevata affinità per il recettore CB_1 , accoppiato a una proteina G_s .

Successivamente si è visto che altri composti, amidi ed esteri di acidi grassi a catena lunga, mostravano proprietà cannabimimetiche sia *in vitro* che *in vivo*. Fra questi composti ci sono l'etanamide dell'acido palmitico (palmitoiletanolamina, PEA), il 2-arachidonil-glicerolo (2AG) e l'oleamide. Il 2AG, isolato dal tessuto intestinale di cane nel 1995 (Mechoulam *et al.*, 1995), è stato in seguito estratto anche dalla milza e dal pancreas, ed è stato trovato nel cervello in concentrazioni molto maggiori rispetto all'anandamide. Il 2AG si lega ai recettori CB_1 e CB_2 , agendo a livello centrale e periferico, ma il suo ruolo non è stato completamente compreso. Potrebbe essere il ligando primario per il recettore CB_2 ad avere un ruolo ausiliario nei confronti dell'anandamide per le cellule che esprimono il recettore CB_1 . Esistono altre due amidi di acidi grassi a lunga catena che possono essere importanti per la regolazione del complesso meccanismo dei recettori per i cannabinoidi; queste sono la palmitoiletanolamide (PEA) e l'oleamide. La PEA è presente nella frazione lipidica del cervello, fegato e nei muscoli scheletrici di ratto e nel muscolo cardiaco di altre specie animali insieme ad altre N-aciletanolamidi, presenti soprattutto nei tessuti danneggiati. È chiaro che questo endocannabinoide ha un importante ruolo neuroprotettivo, anti-infiammatorio e immuno-regolatore. Anche il ruolo endogeno della PEA è da definire, in quanto ha scarsa affinità sia per il recettore CB_1 e CB_2 , ma le sue azioni sono molteplici, e può essere definita un *entourage compound* (Didier e Di Marzo, 1999). L'oleamide è stata isolata per la prima volta nel liquido cerebro-spinale di uomo, privato del sonno ed è capace di indurre il sonno fisiologico nei mammiferi. Tale sostanza si comporta principalmente come modificatore allosterico del recettore $GABA_A$ e potenzia inoltre l'azione della serotonina sui recettori $5HT_{2A}$ (Solinas *et al.*, 2007).

4. Azioni farmacologiche

La cannabis, nelle sue forme tradizionali, possiede spiccate proprietà euforizzanti, ragione per la quale è la droga più usata in tutto il mondo fin dai tempi più antichi. I principi attivi contenuti nella cannabis producono una varietà di effetti che comprendono una modificazione dello stato di coscienza, con euforia e rilassamento, e della percezione spazio-temporale, tipica della disinibizione psicologica cui è associata anche una disinibizione comportamentale e per la quale viene ricercata come «droga ricreativa». Oltre a ciò determina un rallentamento del tempo di reazione, del controllo motorio e un'alterazione delle funzioni cognitive, quali l'attenzione e la memoria. Gli effetti gratificanti si hanno già alla prima assunzione: la sostanza induce, infatti, un'amplificazione delle sensazioni piacevoli e del tono dell'umore con risoluzione dell'ansia. Da ciò consegue che l'individuo desidera riprovare tali sensazioni: attraverso questo meccanismo la cannabis e le altre droghe inducono un «rinforzo positi-

vo». Il meccanismo neurochimico che sta alla base della gratificazione e del «rinforzo» varia a seconda della classe farmacologica cui la sostanza appartiene. Tuttavia, sembra che esista una via finale comune e che questa consista nella trasmissione dopaminergica (Di Chiara, 1995). Dati recenti indicano che le proprietà gratificanti della cannabis siano mediate dal sistema dopaminergico mesolimbico-corticale, mentre le azioni negative sulle funzioni cognitive, quali attenzione, memoria a breve termine sembrano modulate anche dall'attivazione del sistema mesolimbico-mesocorticale (Di Chiara, 1995), oltre che da una riduzione dell'attività dei neuroni colinergici in diverse regioni del cervello, compreso l'ippocampo (Gifford e Ashby, 1996).

La depressione dell'attività del sistema colinergico cerebrale non è l'unico meccanismo attraverso il quale i cannabinoidi possono alterare i meccanismi cognitivi. Recettori CB₁ sono presenti nell'ippocampo sui neuroni glutamatergici dove inibiscono la trasmissione sinaptica mediata dal glutammato. Strettamente connessa con questa osservazione è quella che i cannabinoidi e l'anandamide inibiscono il potenziamento a lungo termine (LTP) a livello ippocampale, considerato una forma di memoria elementare (Zhu e Lovinger, 2007).

A questo punto viene da domandarsi se gli effetti dei cannabinoidi sulla memoria siano transitori o permanenti. La emivita del THC nell'uomo è in media tra le 20 e le 30 ore. Questa lunga emivita facilita l'accumulo di sostanza nei consumatori abituali di cannabis. Tuttavia, gli effetti delle singole assunzioni, pur essendo di lunga durata, sono reversibili. La situazione è diversa nei soggetti che ne fanno un uso ripetuto; in tal caso le alterazioni dei processi cognitivi sono persistenti. Studi effettuati in soggetti che usavano cannabis da 16 anni con una frequenza trisettimanale hanno evidenziato alterazioni della memoria a breve termine, della memoria di lavoro e della capacità di attenzione (Fletcher *et al.*, 1996). Risultati pubblicati da un centro svedese di disintossicazione hanno dimostrato che i soggetti che assumevano cannabis per periodi da 6 mesi a 25 anni presentavano alterazioni cognitive e del carattere che possono essere riassunte con una serie di semplici frasi quali «hanno difficoltà a trovare le parole esatte per descrivere quello che esse significano [...], sono incapaci di mantenere un dialogo», situazione che ci riporta alla descrizione degli effetti dell'hashish fatta da Baudelaire. Numerosi studi hanno inoltre focalizzato l'attenzione che i cannabinoidi alterano le capacità individuali alla guida di un veicolo ed hanno evidenziato una correlazione positiva tra il consumo di cannabis e il numero di incidenti stradali.

Due studi effettuati dal Dipartimento dei Trasporti del Regno Unito hanno evidenziato la positività del test per la cannabis e per l'alcol nel 70-80% degli incidenti mortali (Dipartimento dell'Ambiente, dei Trasporti e delle Regioni, 1998). In altri paesi europei la situazione è simile, tanto che l'Organizzazione Mondiale della Sanità (1997) ha dichiarato: «esiste una ragionevole compatibilità e coerenza di dati circa la correlazione tra uso

di cannabis e incidenti stradali, il rischio inoltre è notevolmente aumentato se la cannabis è assunta insieme all'alcol».

La cannabis, in questi ultimi mesi, si è trovata al centro di un importante dibattito scientifico-sociale e politico. Mentre da una parte si propone il suo uso con finalità terapeutiche e un recente decreto del Ministro della Salute ha raddoppiato la quantità massima di cannabis che in Italia una persona può detenere a uso personale, dall'altra parte la stampa internazionale mette in risalto che «la droga sicura della generazione hippy degli anni Settanta» sta producendo un aumento dell'incidenza della schizofrenia e dei disturbi psicotici tra quanti ne avevano fatto uso in età giovanile (Moore *et al.*, 2007).

La schizofrenia, una grave forma di psicosi, è una malattia caratterizzata da allucinazioni, paranoia, disturbi della memoria e dell'attenzione associata a depressione, ansia e difficoltà di relazioni sociali. Le sue cause non sono conosciute, sebbene siano chiamati in causa anche «eventi esterni stressanti» che interagendo con i geni possono produrre modificazione dei complessi processi biochimici cerebrali. Un recente studio, che ha coinvolto 1037 partecipanti, ha mostrato che la marijuana interagendo con il patrimonio genetico individuale, può aumentare l'incidenza di psicosi. Il gene per l'enzima catecolo-orto-metiltransferasi (COMT) coinvolto nel metabolismo della dopamina, è presente in alcuni individui in una variante dove l'aminoacido metionina (MET) è sostituito con una valina (VAL): quando questa sostituzione è presente una volta (MET/VAL), si ha un aumento dell'incidenza di psicosi di 2 volte, che aumenta a 10 volte se siamo di fronte a una mutazione VAL/VAL (Caspi *et al.*, 2005). La cannabis agirebbe da fattore scatenante. Un recente editoriale (Kopala, 2007), citando i risultati di una meta-analisi riferisce che il rischio di sviluppare psicosi nei consumatori di cannabis è del 41%.

In questi ultimi anni, numerosi lavori scientifici hanno evidenziato che il sistema dei cannabinoidi è coinvolto nella regolazione dei meccanismi omeostatici che controllano i comportamenti «alcol orientati». Ci sono dati che indicano come nell'animale esposto cronicamente all'alcol vi sia una *down-regulation* del recettore CB₁, e studi provenienti da diversi laboratori hanno chiaramente dimostrato che un antagonista dei recettori CB₁, il Rimonabant, determina una riduzione dell'assunzione di alcol in ratti geneticamente predisposti verso tale sostanza (Freedland *et al.*, 2001). Pertanto si può ipotizzare che l'uso della cannabis aumenti il rischio di assunzione di bevande alcoliche.

A livello dell'apparato respiratorio, se da una parte gli agonisti selettivi CB₂ svolgono un'azione broncodilatante e antiinfiammatoria (Giannini *et al.*, 2008), l'impatto del fumo di cannabis sul sistema bronco-alveolare è notevole. È ampiamente noto dalla letteratura relativa che i danni indotti dal fumo attivo di cannabis sono, come per il tabacco, di due ordini: la cancerogenesi polmonare e la broncopatia cronica ostruttiva. Si potrebbe obiettare che fumare un pacchetto di sigarette al giorno è pratica relativamente frequente per il fumatore di tabacco, mentre non

lo è nel caso dei derivati della cannabis; ma bisogna ricordare che il potenziale cancerogeno della cannabis è decisamente superiore a quello espresso dal tabacco (Gong *et al.*, 1984). A livello cardiovascolare, nel soggetto sano, pochi mg di THC inducono un aumento della frequenza e della gittata cardiaca, conseguente a un'augmentata liberazione di catecolamine e a una stimolazione dei recettori adrenergici, mentre la tachicardia è correlata alla dose assunta; al contrario, l'assunzione di dosi elevate e prolungate nel tempo di THC determina una ipotensione ortostatica. Nel volontario sano, il fumo di marijuana determina marcata iperemia pupillare, miosi e una riduzione dose-dipendente della pressione intraoculare. L'acuità visiva non è modificata, ma il blefarospasmo, la fotofobia e un alterato riflesso dell'accomodazione possono determinare una riduzione della vista. Sono riportate anche alterazioni nella visione e nella percezione dei colori (Green, 1982).

La stimolazione dell'appetito, soprattutto per i cibi dolci, e la bocca secca vengono riferite da coloro che fumano cannabis a scopo ricreazionale, come effetti avversi; la nausea è riferita soltanto da coloro che sperimentano il fumo di cannabis la prima volta, mentre è chiaramente riportato che il THC ha proprietà antiemetiche.

5. Effetti ricreazionali ed effetti tossici

Nella società occidentale la cannabis inizia a essere usata come droga ricreazionale a partire dagli anni Settanta del secolo scorso. In quel periodo l'uso della cannabis non era visto come una tossicodipendenza, in quanto non sembrava indurre una sindrome di astinenza come l'alcol o gli oppiacei. Nel trentennio successivo il numero di giovani che si sono avvicinati alla cannabis è costantemente aumentato, mentre è diminuita l'età di coloro che la sperimentavano per la prima volta (Hall e Pacula, 2003).

Anche la pericolosità sociale della sostanza, tuttavia, è più definita, in considerazione del fatto che sia gli animali che l'uomo sviluppano tolleranza agli effetti del delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) (Adams e Martin, 1996). Studi osservazionali su consumatori abituali hanno descritto, infatti, una sindrome di astinenza da cannabis che si manifesta con ansia, insonnia, disturbi dell'appetito e depressione (Copeland *et al.*, 2001). In genere, ci si avvicina a questa droga nell'adolescenza, in un periodo dunque importante nel quale eventi esterni possono indurre cambiamenti importanti nella vita di un individuo. La cannabis viene spesso associata ad altre droghe come l'ecstasy o la cocaina, ragione per cui l'apparente innocenza del primo spinello e in generale il consumo di derivati della cannabis sono stati indicati come via di accesso alla tossicomania (*gateway drug*). Ciò rimane, comunque, oggetto di discussione. A tale proposito, è opportuno ricordare che nelle popolazioni del nord dell'Africa, dell'India e dell'America Centrale, in cui l'uso della cannabis fa parte delle abitudini di vita, il passaggio alla tossicodipendenza non si verifica. È tuttavia altrettanto vero che i giovani che utilizzano

la cannabis sono più propensi a usare altre droghe, sia perché è divenuto più facile reperirle, sia a causa dei suoi effetti farmacologici (Hall, 2006). Studi sugli animali hanno, infatti, evidenziato che il THC modifica la plasticità delle aree neuronali coinvolte nei meccanismi della gratificazione (Gardner, 2005), cosicché il passaggio alla politossicomania è sempre più frequente e questo complica notevolmente il quadro della diagnosi e della terapia.

Il soggetto che abusa moderatamente di derivati della cannabis appare rilassato, assente dalla realtà, pronto all'allegria e al riso immotivato. Questi effetti euforizzanti sono probabilmente il motivo principale dell'uso così diffuso. Si tratta di un'azione dose-dipendente e inizialmente si hanno delle risposte simili all'assunzione di piccole dosi di alcol, come la loquacità, la disinibizione e la sensazione di piacere. Recenti studi effettuati nell'uomo con le nuove tecnologie di *neuroimaging* hanno evidenziato che dopo l'assunzione acuta di cannabis si ha l'aumento del metabolismo cellulare in particolari aree cerebrali, soprattutto in quelle connesse con il comportamento e i processi di gratificazione (Voruganti *et al.*, 2001), (Figura 4).

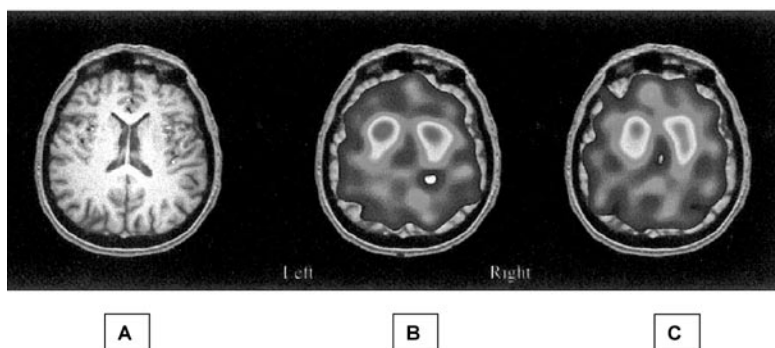


Figura 4. A) Immagini SPECT (Tomografia computerizzata ad emissione di singolo fotone, con radiotracciante D_2) sono state co-registrate con una scansione a risonanza magnetica, a livello dei gangli basali. Il confronto tra B e C verso A indica la diminuzione del 20% (B e C) della percentuale di legame nei recettori striatali D_2 a seguito dell'uso di cannabis.

Fonte: Voruganti *et al.*, 2001.

Segni soggettivi sono: l'iperemia congiuntivale, la tachicardia e l'instabilità pressoria. L'aumento dell'appetito è caratteristico insieme a quello dell'apprezzamento del gusto del cibo dolce e degli aromi.

L'abuso prolungato di derivati della cannabis produce una tossicità organo-specifica. È stato dimostrato che il THC abbassa nel maschio, transitoriamente, i livelli di testosterone, la produzione di spermatozoi e la loro mobilità e nella donna interferisce con il ciclo dell'ovulazione e con la produzione di ormoni gonadotropici (Kolodny *et al.*, 1974). Un

ampio studio su un esteso campione di donne che usavano cannabis in gravidanza, come verificato dal controllo delle urine, non ha evidenziato alcun incremento dell'incidenza di malformazioni alla nascita. Il fumo cronico di hashish e/o di marijuana espone a un aumentato rischio di broncopneumopatia cronica ostruttiva e di carcinoma polmonare, non solo per i comuni prodotti della combustione del materiale fumato, ma anche per la presenza di sostanza cancerogene specifiche come il campestrolo, il beta-sitosterolo, assenti nel fumo di tabacco (Pertwee, 1997). La tromboangiite obliterante è una patologia molto diffusa tra le popolazioni del Nord Africa, dove l'uso della cannabis è endemico. Questa azione può essere legata allo stile di vita di quella popolazione, ma sicuramente la stimolazione dei recettori beta-adrenergici da parte del THC e il conseguente aumento del fabbisogno di ossigeno da parte del cuore possono predisporre all'angina e all'infarto. Il disordine del metabolismo glucidico può sicuramente concorrere alla patogenesi della vasculite (Ashton, 1999).

Va ricordato, inoltre, che il THC è un potente inibitore – del resto come la cocaina che viene spesso usata in associazione con la cannabis – della risposta immunologica sia umorale (legata alla sintesi di anticorpi) che cellulo-mediata (legata alla genesi di cellule immuno-competenti). È verosimile l'ipotesi che l'abuso cronico di cannabis, insieme alla cocaina predispongano, mediante la diminuzione delle difese immunitarie, alle infezioni batteriche e virali. Nell'uso ricreazionale è infine frequente la combinazione tra l'uso della cannabis e l'ecstasy, per controbilanciare l'eccessiva stimolazione conseguente all'assunzione di quest'ultimo.

6. L'intossicazione acuta da cannabis: possibili interventi terapeutici

L'intossicazione acuta da derivati della cannabis non esiste come quadro clinico definito. Ogni soggetto risponde in maniera individuale alla loro assunzione e questo dipende da diversi fattori: la personalità del soggetto, la sua esperienza, il contesto in cui la sostanza viene assunta e la dose di THC. Una dose elevata può determinare ansia, paura, paranoia, depressione, disorientamento, confusione mentale e allucinazioni e i soggetti con personalità *borderline* ne sono particolarmente suscettibili.

I casi di ospedalizzazione per intossicazione acuta sono rari, come pure assenti sono i casi di morte. Non esiste su di essi una documentazione del tutto affidabile (Tewari e Sharma, 1980). In letteratura si trova la descrizione di venti casi di intossicazione acuta da cannabis conseguenti alla somministrazione per via endovenosa di estratto crudo di marijuana (Vaziri *et al.*, 1981). La sintomatologia consisteva in cefalea severa, alterazione della visione, irritabilità, sensazione di freddo; dopo circa venti minuti dall'iniezione era presente dispnea, mialgie diffuse, febbre e distress gastrointestinale. Ipotensione, rabdomioli e insufficienza renale erano i quadri clinici più frequenti. Gli esami di laboratorio hanno evidenziato leucocitosi con trombocitopenia, aumento delle

transaminasi, ipoalbuminemia, alteazioni elettrolitiche e mioglobinuria (Brandenburg e Wernick, 1986).

Atassia, instabilità affettiva, nistagmo orizzontale, fini tremori, tachicardia, iperemia congiuntivale, confusione mentale e pallore sono i sintomi osservati, soprattutto nei bambini, in seguito ad ingestione di dolci contenenti derivati della cannabis. Questa sintomatologia recede nel giro di 6-12 ore. L'assunzione acuta di cannabis induce una compromissione cognitiva soprattutto a carico della memoria e dell'attenzione. La memoria a breve termine è compromessa e le associazioni mentali sono rallentate. Questo distacco dalla realtà è la base dello sviluppo di piacevoli vissuti fantastici e rende difficile sostenere un'attività psichica finalizzata.

Si ha anche compromissione delle funzioni psicomotorie. La cannabis produce effetti sul controllo muscolare, sul tempo di reazione e sulla capacità di portare a termine compiti semplici e complessi. Vi sono convincenti dimostrazioni, basate su indagini sui livelli plasmatici in THC nelle vittime di incidenti stradali, che guidare in stato di intossicazione da «fumo di cannabis» è la causa di un aumento del rischio di incidenti stradali.

La comparsa di psicosi acuta associata all'uso della marijuana è cosa nota da tempo. I primi casi sono stati descritti nei soldati americani durante la guerra del Vietnam. Si verifica la comparsa di idee suicide, ansia intensa, attacchi di panico e paranoia; in certi soggetti si possono alternare sensazioni di euforia e di disforia. Si possono avere distorsioni temporo-spaziali e alterazione dei suoni e dei colori. Dopo il primo effetto euforizzante, la cannabis determina un'azione depressiva sul sistema nervoso centrale e si manifesta tipicamente sonnolenza. È stato descritto anche per i cannabinoidi il fenomeno della comparsa dei flashback evidenziato negli abusatori di LSD (Benyamina *et al.*, 2008).

Nel marzo del 2007 il *Sunday Independent* ha rivolto le proprie scuse ai lettori per la posizione che aveva assunto nel 1997 in favore della legalizzazione della cannabis. L'articolo spiegava che la cannabis venduta oggi è assai più potente di quella di un decennio fa. Vi è infatti un aumento di 25 volte del contenuto in THC: il quotidiano riportava le ricerche pubblicate sulla rivista *The Lancet*, secondo le quali la marijuana è più pericolosa dell'LSD o dell'ecstasy. Robin Murray, professore di psichiatria presso il London's Institute of Psychiatry, ha stimato che il 10% degli schizofrenici nel Regno Unito avrebbero potuto evitare questa malattia se non avesse fatto uso di cannabis (Moore *et al.*, 2007). Tuttavia la relazione causale dell'associazione tra uso di cannabis e psicosi è ancora oggetto di dibattito: potrebbe essere, infatti, una predisposizione alla psicosi a causare l'uso di cannabis invece che l'uso della cannabis la causa dell'insorgenza dei sintomi psicotici (Leweke e Koethe, 2008).

È stato documentato infarto del miocardio ed edema polmonare in una giovane donna dopo aver fumato marijuana (Charles *et al.*, 1979). Gli elevati livelli circolanti in catecolamine e la tachicardia che si ha in seguito al fumo di cannabis rappresentano sicuramente un fattore di rischio per la comparsa di eventi cardiovascolari. La diagnosi d'intossicazione

acuta da cannabis non sempre è agevole, soprattutto quando si tratta di poliabuso; comunque può essere supportata dal rilevamento di una positività plasmatica e urinaria per il THC. C'è una scarsa correlazione tra le concentrazioni plasmatiche e urinarie in THC e gli effetti psicotomimetici. Gravi alterazioni dei parametri vitali nei consumatori occasionali di cannabis sono estremamente rari. L'ipotensione risponde bene alla somministrazione di liquidi; inoltre, è necessario un controllo accurato del bilancio elettrolitico, dei parametri emogasanalitici e della funzionalità renale, poiché può essere presente rabdomiolisi e distress respiratorio. La depressione del livello di coscienza deve essere trattata con la terapia tradizionale, che prevede la somministrazione di glucosio, naloxone e tiamina. Il diazepam può risultare necessario per sedare il paziente, mentre i sintomi psicotici possono essere controllati con la somministrazione di aloperidolo, sebbene, in rari casi, potrebbero comparire reazioni distoniche e/o convulsioni.

Recentemente è stato visto che il delta -9-tetraidrocannabinolo (dronabinolo), un agonista usato per la terapia della nausea e del vomito indotto da chemioterapici, può essere di utilità per il trattamento delle dipendenze da cannabis (Levin e Kleber, 2008).

CAPITOLO 5

DALLE CAVERNE ALLE METROPOLI: LA COCAINA

1. Storia naturale

La cocaina è una sostanza stupefacente con molteplici effetti su diversi organi e apparati. Chimicamente è un alcaloide, ovvero una sostanza contenente un gruppo azotato che si ottiene dalle foglie della coca (*Erythroxylon coca*) (Figura 1), pianta originaria del Sud America, principalmente del Perù e della Bolivia, o per sintesi chimica dall'ecgonina, molecola derivata dalla distruzione della cocaina stessa.

Si tratta di una molecola conosciuta fino dall'antichità; infatti, inclusioni funerarie rinvenute nella zona costiera del Perù e risalenti al 2000 a.C., mostrano foglie di coca essiccate a testimonianza che tale uso nell'ambito delle popolazioni andine è antichissimo. Inoltre, uno studio recente ne ha dimostrato chiaramente la presenza tra i popoli preistorici dell'America centrale (Indriati e Buikstra, 2001). In Europa, la pianta *Erythroxylon coca* fu, invece, importata da Nicolas Monardes nel 1580 (Mannaioni, 1989), ma ciò non introdusse allora l'uso centro-americano di masticare un bolo di foglie di coca. Solo nel 1860 Albert Niemann isolò ed estrasse l'alcaloide cocaina dalla foglie dell'*Erythroxylon coca*. (Figura 1).

Sempre verso la fine del XIX secolo la cocaina trova ad opera di Sigmund Freud i suoi primi utilizzi a scopo terapeutico come antidepressivo, come primo anestetico locale (Koller, 1884 in Mannaioni, 1989) e come agente 'stimolante' in bevande comuni quali il «vin Mariani» (vino alla cocaina, Figura 2) e nella formula originale della Coca Cola (Pemberton, 1886 in Mannaioni 1989). Quasi contemporaneamente, si hanno le prime descrizioni di effetti collaterali indotti dalla cocaina quali la tendenza all'abuso e la dipendenza psicologica (Figura 3).

La cocaina (sotto forma di cocaina cloridrato) si diffonde legalmente come anestetico locale e come antidepressivo dalla fine dell'Ottocento fino al 1914, data del *Harrison Narcotic Act*, quando la sostanza è posta sotto prescrizione medica (e indirettamente fuori dal libero commercio) in seguito alla segnalazione dei primi casi di abuso/dipendenza. Da allora l'uso/abuso di cocaina segue alterne vicende epidemiologiche. Molto presente tra gli anni Venti e Quaranta; in declino, perché sostituita dagli psicostimolanti anfetaminici, negli anni successivi al secondo conflitto

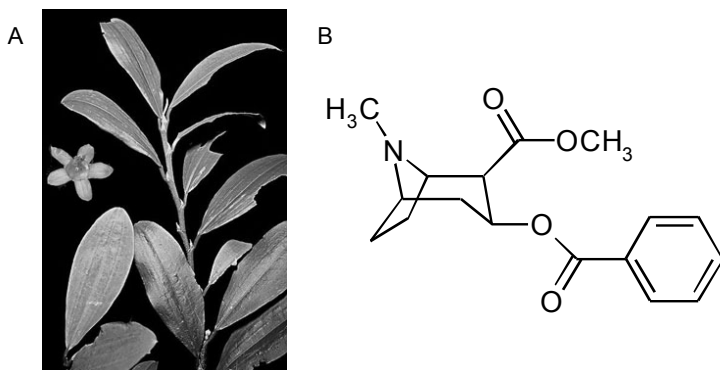


Figura 1. Foglie di *Erythroxylon coca* e infiorescenza (A) e struttura chimica dell'alcaloide cocaina (B).

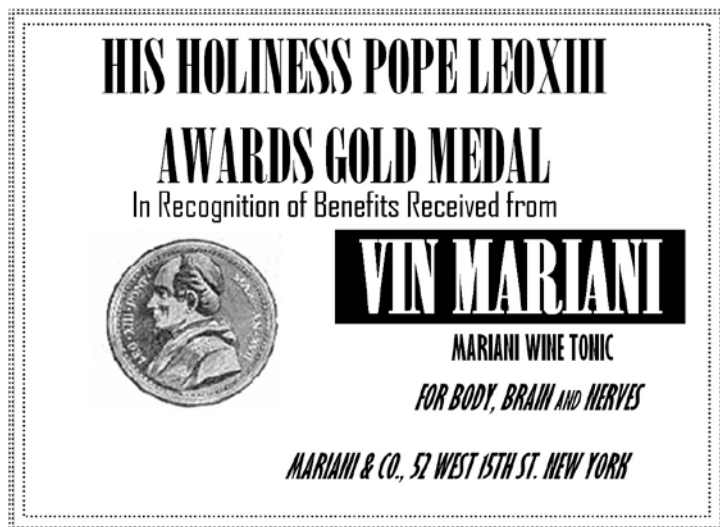


Figura 2. Locandina pubblicitarie degli inizi del '900 del vin Mariani. La ricetta originaria di questa cosiddetta bevanda «tonica», al pari di quella della coca-cola, conteneva cocaina.

mondiale; in forte ascesa dagli anni Settanta ad oggi nella tumultuosa espansione delle tossicodipendenze. In particolare, la storia naturale dell'abuso di cocaina è radicalmente cambiata in seguito all'introduzione sul mercato della forma fumabile di cocaina, meglio nota come *crack* o *cocaina base*. Il *crack* si ottiene tramite un processo chimico (in gergo «lavaggio») che elimina le impurità (in gergo «taglio») e cristallizza la sostanza come base libera (*cocaina base*). Si tratta di una droga nata negli USA e attualmente molto diffusa anche in Europa. Concepire il *crack* ha

THE LANCET.

LONDON: SATURDAY, NOVEMBER 1, 1890.

COCAINE CRAVING.

To the Editors of THE LANCET.

SIRS,—I have a patient who suffers from cocaine craving. I find it impossible to keep cocaine out of his reach. This habit has brought him into a very low state of health. Perhaps some of your readers might be able to give me some suggestion as to treatment. I have tried the usual remedies in vain. He suffers from great nervousness, sleeplessness, and has become very thin.—I am, Sirs, yours truly,
 Oct. 28th, 1890. IRENE.

Figura 3. Prima segnalazione pubblicata nel 1890 sull'autorevole rivista medica *The Lancet* che descrive accuratamente la sindrome da astinenza da cocaina ed il *craving* di cocaina, inteso come voglia insopprimibile di assumere la sostanza stessa.

Traduzione: «Signori, io ho un paziente che è affetto dal desiderio insopprimibile verso la cocaina. È per me impossibile limitargliene l'assunzione. Questa abitudine ha condotto il paziente ad uno stato di pessima salute. Forse, qualcuno dei vostri lettori potrebbe essermi di aiuto nel suggerirmi eventuali terapie. Io ho provato tutti gli usuali rimedi ma invano. Il paziente soffre di estrema irritabilità, insonnia ed ha perso notevole peso....»

costituito una tipica operazione di *drug design*; infatti, così come si progetta un nuovo farmaco, è stata progettata una nuova droga. La cocaina cloridrato non può essere fumata perché si decompone alle temperature richieste per passare allo stato di vapore. Invece il *crack* o *cocaina base* può essere fumato in quanto non si decompone alle temperature necessarie per il passaggio allo stato di vapore.

Esistono due tipi di *cocaina base*: il *crack* e la base libera *free-base*. Il *crack* si ottiene facilmente mescolando la cocaina cloridrato con una sostanza alcalina (bicarbonato di sodio; ammoniacale) che la converte in base. Riscaldando quindi una miscela di cocaina cloridrato con una sostanza alcalina, la cocaina base precipita sotto forma di frammenti cerei: 1 grammo di cocaina cloridrato rende circa 0,89 grammi di cocaina base. Altro modo meno comune di fumare la cocaina è quello di ottenere la base libera (*free-base*) dissolvendo la cocaina cloridrato in acqua alcalinizzata ed estraendo la *cocaina base* con etere o altro solvente organico. La differenza che corre tra assumere cocaina per via intra-nasale (la metodologia tradizionale) e fumare *crack* o base libera (di solito mescolati a tabacco, usando pipe particolari che emettono il peculiare suono di «crack») ricorda la differenza che corre tra fiutare tabacco e fumare sigarette. La cocaina fumabile arriva più rapidamente al sistema nervoso centrale, ha un effetto più immediato e più intenso, che si raggiunge con una dose minore e con un costo contenuto. Quindi, la differenza tra cocaina cloridrato e *crack* non consiste nella qualità dell'effetto finale, del tutto analogo tra le

due forme, ma nel fatto che l'effetto è più intenso e si raggiunge più rapidamente nella seconda forma.

L'introduzione, anche nel mercato illecito europeo, del *crack* è uno dei temi all'ordine del giorno riguardo alle conseguenze sociali dell'uso/abuso di cocaina. Infatti, negli Stati Uniti ha segnato il suo passaggio da una classe sociale relativamente medio-elevata a una popolazione assai più vasta, espandendo così la epidemia del cocainismo. Fino alla metà degli anni Ottanta i cocainomani americani appartenevano principalmente alla classe media e usavano cocaina cloridrato per via nasale, raramente per via endovenosa, al costo variabile di 50-200 dollari/grammo (CEWG, 2002; Hatsukami and Fischman, 1996). Dalla metà di quel decennio, l'avvento del *crack* sul mercato illecito statunitense ha esteso rischio e la frequenza del cocainismo ed ha diffuso l'uso della cocaina, arrivando a interessare la fascia giovanile, grazie all'abbattimento del costo della dose (3-5 dollari per dose di *crack* a fronte di 50-200 dollari per un grammo di cocaina cloridrato).

2. Epidemiologia

La cocaina è la droga più venduta al mondo, dopo le foglie e la resina di cannabis. In termini di quantitativi sequestrati (578 tonnellate in tutto il mondo nel 2004), il traffico di cocaina ha continuato a prevalere nell'America meridionale (44%) e settentrionale (34%), seguite dall'Europa occidentale e centrale (15%) (Osservatorio europeo delle droghe e delle tossicodipendenze OEDT, 2006). Il consumatore di cocaina è generalmente riconducibile, secondo l'OEDT, ad uno dei seguenti gruppi: il gruppo «trattamento», termine con cui si intende i consumatori in trattamento per dipendenza agli oppioidi (eroina), spesso in terapia con metadone; il gruppo «strada», cioè quanti non sono in trattamento per altre dipendenze ma sono socialmente emarginati; e il gruppo «party» caratterizzato da consumatori di cocaina/*crack* integrati che spesso assumono la sostanza in contesti ricreativi. Il gruppo «party», in costante aumento e responsabile di fatto dell'inserimento della cocaina/*crack* tra le *club drugs*, è anche quello in cui il sesso femminile è presente in percentuali maggiori: l'uso nell'ambito di questo gruppo è caratterizzato da un uso inalatorio (*sniffing*) o attraverso il fumo (*crack*) della cocaina, prevalente rispetto alla via iniettiva, e da una consuetudine molto spiccata a combinare cocaina e alcol, cocaina e farmaci e cocaina e cannabis (Serpelloni and Bertoncelli, 2006).

Negli Stati Uniti il Community Epidemiology Working Group (CEWG), organo del National Institute of Health (NIH), informa, nei suoi rapporti annuali, sulla frequenza dei ricoveri d'urgenza per cocaina-*crack* ogni 100.000 abitanti dei principali nuclei urbani e sul loro andamento per blocchi quinquennali; sul numero di decessi correlati alla cocaina; sulla percentuale di ricoveri programmati nei centri di trattamento attribuibili alla cocaina; sulla percentuale di soggetti arrestati e

trovati positivi per la cocaina (CEWG, 2002). L'epidemiologia dell'uso/abuso di cocaina e *crack* in Italia, sia a livello regionale che nazionale non era invece, fino a poco tempo fa, ben delineata. Recentemente, gli studi epidemiologici a livello nazionale e regionale che vengono riassunti in una relazione annuale al Parlamento sullo stato delle tossicodipendenze, hanno permesso di raggiungere una conoscenza maggiore del fenomeno dell'uso/abuso di cocaina, ma non viene ancora presa in considerazione l'opportuna distinzione epidemiologica tra la forma *free base* e la cocaina cloridrato. Pertanto, i dati riportati in seguito tengono conto del fenomeno di uso/abuso di cocaina, ma non distinguono tra le diverse forme farmaceutiche disponibili. Avico e i suoi collaboratori hanno pubblicato nel numero di giugno del 1996 del CEWG alcuni dati sulla diffusione dell'uso/abuso di cocaina in Italia, quali la quantità di cocaina sequestrata (2600 Kg nel 1995) e il numero di tossicodipendenti accolti nei servizi pubblici (120.000 nel 1994) e nelle comunità terapeutiche (15.000 nel 1994); di essi il 90% era rappresentato da eroino-dipendenti e solo l'1,63% da dipendenti da cocaina e l'1,50% da dipendenti da *crack*. Lo studio riporta la percentuale di tossicodipendenti nella popolazione carceraria e il numero dei decessi per droga nel 1995 (1043); questi ultimi però non sono stati analizzati per tipo di droga utilizzata (Avico e Dell'Utri, 1996). In Italia le indagini epidemiologiche circa l'uso/abuso di sostanze che inducono dipendenza (e quindi anche la cocaina/*crack*) sono condotte, con andamento annuale a partire dal 2001, dall'Italian Population Survey on Alcohol and Drugs (IPSAD) sulla popolazione generale, dall'European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs (EPSAD) sulla popolazione scolarizzata e dal Progetto Sistema Integrato Multicentrico di Indicatori (progetto SIMI) sulla popolazione tossicodipendente in terapia presso i Servizi per le tossicodipendenze (SerT). Tutte queste indagini evidenziano un aumento del fenomeno di uso/abuso di cocaina negli ultimi anni. In particolare, l'indagine IPSAD nella popolazione generale mette in luce, analizzando i consumi di cocaina per classi d'età, un *trend* in significativa crescita di utilizzatori della cocaina in ogni fascia di età e in entrambi i sessi (Figura 4).

Risultati analoghi sono stati ottenuti nell'indagine ESPAD volta a quantificare il *trend* nella popolazione scolarizzata di entrambi i sessi. Infine, i dati dello studio SIMI hanno evidenziato l'aumento continuo e costante del numero di nuovi utilizzatori 'problematici' di cocaina, intendendosi come consumo problematico quel «consumo di stupefacenti per via parenterale, oppure il consumo da lunga data/regolare» (OEDT, 2004) (Figura 5).

Al contrario, la mortalità legata alla cocaina non è facilmente valutabile poiché gli studi a disposizione presentano notevoli differenze. In particolare, i dati del Gruppo Italiano Tossicologi Forensi (GITF) – che si basano su riscontri analitico-tossicologici effettuati nei casi di decesso in cui sia stata disposta perizia medico legale da parte della magistratura e sono relativi a sei città italiane per l'anno 2005 – risultano in netto

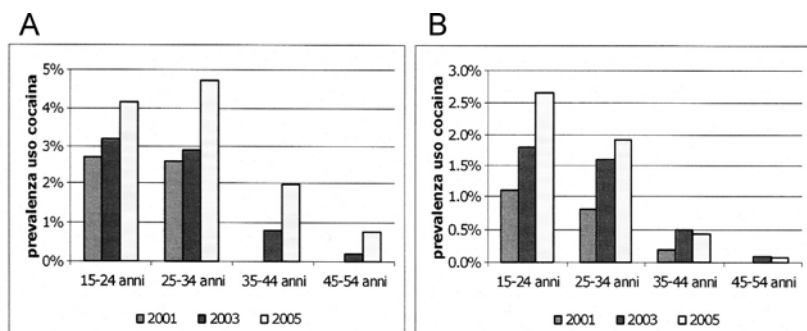


Figura 4. Uso di cocaina (una o più somministrazioni negli ultimi 12 mesi) nella popolazione generale maschile (A) e femminile (B) secondo l'indagine dell'Italian Population Survey on Alcohol and Drugs. Distribuzione per genere, classi d'età ed anno di rilevazione

Fonte: indagine IPSAD, 2006.

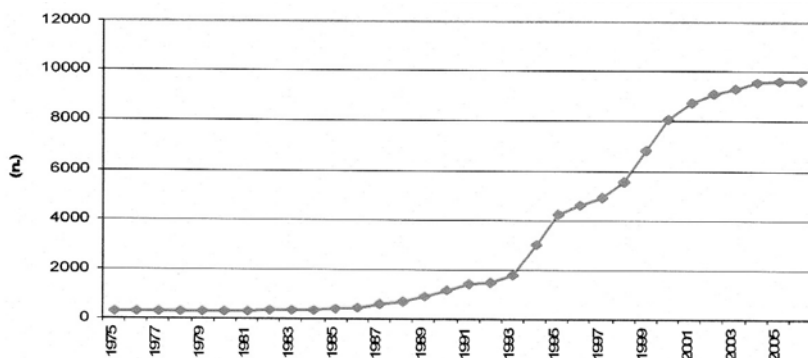


Figura 5. Incidenza di primo uso 'problematico' di cocaina in Italia. Elaborazione su dati ottenuti dal Ministero della Salute e dal Progetto Sistema Integrato Multicentrico di Indicatori

Fonte: progetto SIMI Italia, 2006.

contrasto con i dati della Direzione centrale dei servizi antidroga (DCSA) nelle medesime città, che sono ottenuti in base a elementi circostanziali e non analitici. Infatti, i dati del GITF indicano una quota del 38,5% di deceduti per causa certa con meno di 30 anni, a fronte dell'11,8% rilevato dalla DCSA per causa probabile. I decessi per overdose da cocaina, rilevati su elementi circostanziali dal registro della DCSA sembrano, quindi, sottostimare in modo rilevante l'effettiva mortalità determinata dall'uso/abuso di cocaina.

In conclusione, tutte le indagine epidemiologiche condotte in Italia hanno evidenziato come il fenomeno di uso/abuso di cocaina, nelle diverse modalità di assunzione, sia un fenomeno in crescita costante e rile-

vante da un punto di vista sociale. È necessario trattare la cocaina come *club drug*, anche se non ufficialmente classificata come tale, poiché questa sostanza viene usata negli stessi luoghi di aggregazione sociale in cui è diffuso il consumo delle altre *club drugs*.

3. *Modo d'azione ed effetti ricreativi*

Il meccanismo di azione della cocaina cloridrato e quindi anche del *crack* è ben delineato e sottende sia gli aspetti ricreazionali che quelli tossicologici. Esso include:

- a) il blocco della ricaptazione neuronale del neurotrasmettitore dopamina;
- b) il blocco della ricaptazione neuronale di altri neurotrasmettitori come la noradrenalina e la serotonina, sia nel sistema nervoso centrale che nella periferia;
- c) il blocco del canale rapido al sodio, meccanismo responsabile dell'effetto anestetico locale della cocaina.

La dopamina così come la noradrenalina e la serotonina sono dei neurotrasmettitori, cioè molecole che consentono la comunicazione nervosa tra cellule cerebrali. I neurotrasmettitori sono rilasciati nella sinapsi dalla presinapsi dove sono contenuti in vescicole (Figura 6). Per terminare la propria azione un neurotrasmettitore può venire distrutto da particolari enzimi (questo è il caso del neurotrasmettitore acetilcolina distrutto dall'enzima acetilcolinesterasi) oppure venire ricaptato e re-immagazzinato nelle vescicole presinaptiche da appositi trasportatori. La cocaina si lega con specifici trasportatori localizzati a livello della membrana presinaptica, i trasportatori della dopamina o *dopamine transporter* (DAT) e i trasportatori della serotonina e della noradrenalina, bloccandoli e perciò inibendo la ricaptazione della dopamina, noradrenalina e serotonina dallo spazio intersinaptico nelle vescicole presinaptiche (Figura 6).

La conseguenza di questo blocco porta a un aumento della concentrazione di neurotrasmettitori nello spazio intersinaptico, con conseguente modificazione della trasmissione nervosa del cosiddetto *reward brain* o *pleasure brain* (le aree cerebrali del piacere), costituito dai nuclei cerebrali dell'area del tegmento ventrale (*ventral tegmental area*, VTA), *nucleus accumbens* e corteccia prefrontale (Figura 7).

Secondo recenti teorie scientifiche, l'aumento nello spazio intersinaptico di dopamina nel *nucleus accumbens* è stato recentemente proposto come fattore importante nell'insorgenza dei fenomeni di tossicodipendenza da cocaina (Di Chiara *et al.*, 2004; Thomas *et al.*, 2008). Mentre con i primi due meccanismi di azione deriva un aumento delle concentrazioni extracellulari della dopamina, serotonina e noradrenalina, con conseguente aumento delle attività sinaptiche mediate da questi neuro-

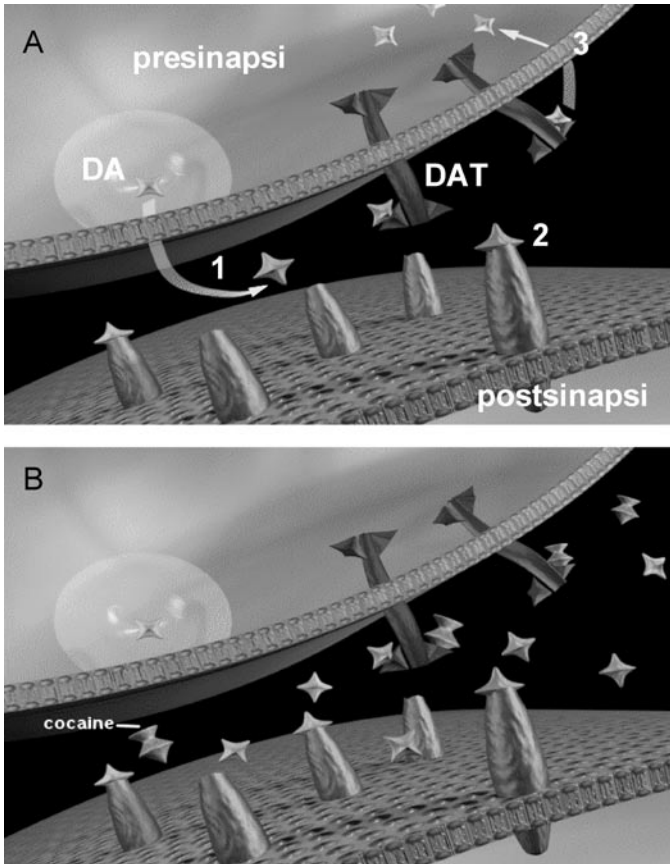


Figura 6. Rappresentazione schematica del meccanismo di azione della cocaina nel sistema nervoso centrale.

In (A) è rappresentata la normale neurotrasmissione dopaminergica. Il neurotrasmettitore dopamina (DA) viene rilasciato dalle vescicole presinaptiche (1), dove è contenuto, nello spazio intersinaptico, per legarsi ai propri recettori localizzati nella postsinapsi (2) e generare la neurotrasmissione dopaminergica. La dopamina è successivamente ricaptata da un trasportatore specifico (dopamine transporter, DAT) (3) e immagazzinata nuovamente nelle vescicole presinaptiche. Quando è presente la cocaina (B), essa si lega al trasportatore per la dopamina (DAT) impedendo alla dopamina di essere trasportata nuovamente nelle vescicole presinaptiche, aumentando la concentrazione di dopamina nello spazio intersinaptico e potenziando quindi la neurotrasmissione dopaminergica.

Fonte: <www.nida.nih.gov>.

trasmettitori (iperattivazione delle aree cerebrali dopaminergiche, noradrenergiche, serotoninergiche), il terzo meccanismo d'azione spiega l'effetto anestetico della cocaina. Infatti, molti farmaci utilizzati come anestetici locali (lidocaina, xilocaina) riconoscono, come meccanismo

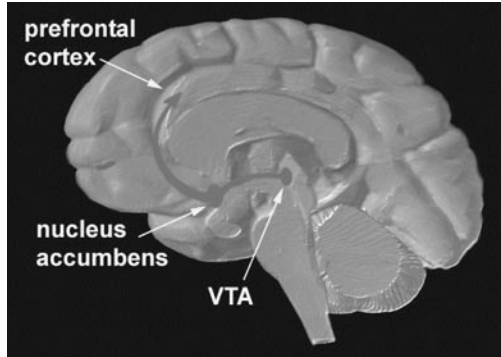


Figura 7. Rappresentazione schematica del *pleasure brain* con le connessioni tra area del tegmento ventrale (*ventral tegmental area*, VTA), *nucleus accumbens* e corteccia prefrontale (*prefrontal cortex*).

Fonte: <www.nida.nih.gov>.

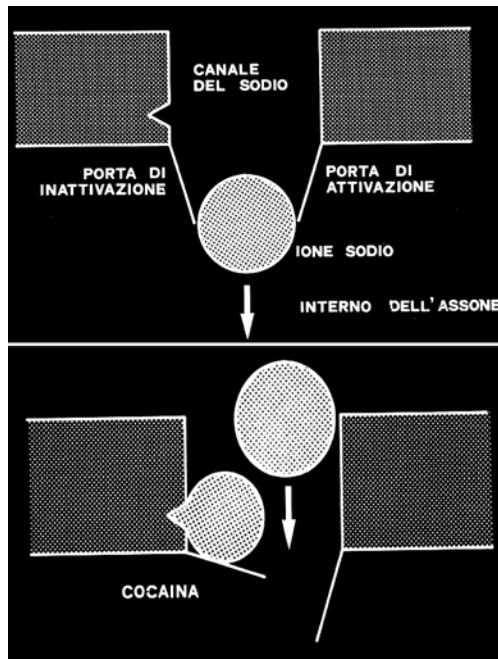


Figura 8. Rappresentazione schematica del meccanismo di azione della cocaina sui canali rapidi al sodio.

In (A) è rappresentata la normale apertura del canale ionico del sodio (Na^+) che consente l'entrata di questo ione dall'esterno verso l'interno dell'assone. In (B), il legame della cocaina con un sito legante posto all'interno del canale impedisce al Na^+ di entrare all'interno dei neuroni e impedisce la genesi dei potenziali di azione responsabili della trasmissione nocicettiva.

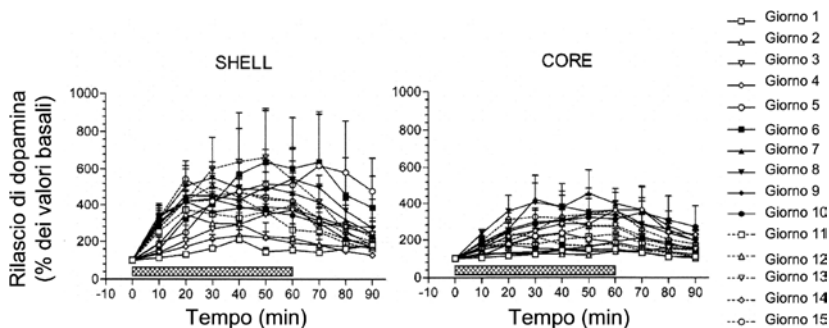


Figura 9. Aumento della concentrazione extracellulare di dopamina nella parte periferica (*shell*) e nella parte centrale (*core*) del *nucleus accumbens* in seguito alla autosomministrazione di cocaina (evidenziata dalla barra) in ratti resi dipendenti alla cocaina.

Fonte: Di Chiara *et al.*, 2004.

di azione anestetico, il blocco dei canali rapidi al sodio, a loro volta responsabili della trasmissione della sensazione dolorosa dalla periferia al sistema nervoso centrale. È chiaro, quindi, che un farmaco in grado di bloccare fisicamente il canale rapido al sodio è in grado di rallentare o annullare anche la trasmissione dolorosa avendo quindi un effetto anestetico locale (Figura 8).

L'iperattivazione dopaminaergica, noradrenergica e serotonergica spiega bene gli effetti sia dell'uso moderato che dall'abuso tossicologico di cocaina (Galloway, 1988; Carrera *et al.*, 2004). Infatti, nell'uso moderato (autosomministrazioni saltuarie di cocaina cloridrato per via nasale), gli effetti sono positivamente rinforzanti e fortemente apprezzati: comprendono la dilatazione della personalità, l'euforia, l'aumento dell'energia, la parola scorrevole, l'ideazione iperattiva, l'aumento dell'autostima e dell'interesse sessuale (libido). Nel parallelo neurobiochimico, ciò riflette l'iperattivazione del sistema dopaminergico e del sistema simpatico in seguito all'aumentata concentrazione dei rispettivi neurotrasmettitori in particolari aree cerebrali. La somministrazione ripetuta di dosi anche moderate di cocaina (e di altri psicostimolanti) conduce al fenomeno della sensitizzazione o *sensitization*, cioè a un forte aumento dell'attivazione affettiva e locomotoria, per cui le dosi successive sono percepite come più efficaci della dose iniziale, aprendo la strada alla tossicodipendenza. Il fenomeno della *sensitization* è attribuito a complesse interazioni fra cocaina, sistema dopaminergico e sistema degli amminoacidi eccitatori (Vanderschuren e Kalivas, 2000).

La tossicodipendenza da cocaina è più sfumata nell'espressione della sindrome di astinenza rispetto ad altre tossicomanie come per esempio la tossicomania da oppioidi. Tuttavia, segni chiari di una dipendenza sono l'estremo esaurimento (*crash*), l'anedonia, intesa come l'inca-

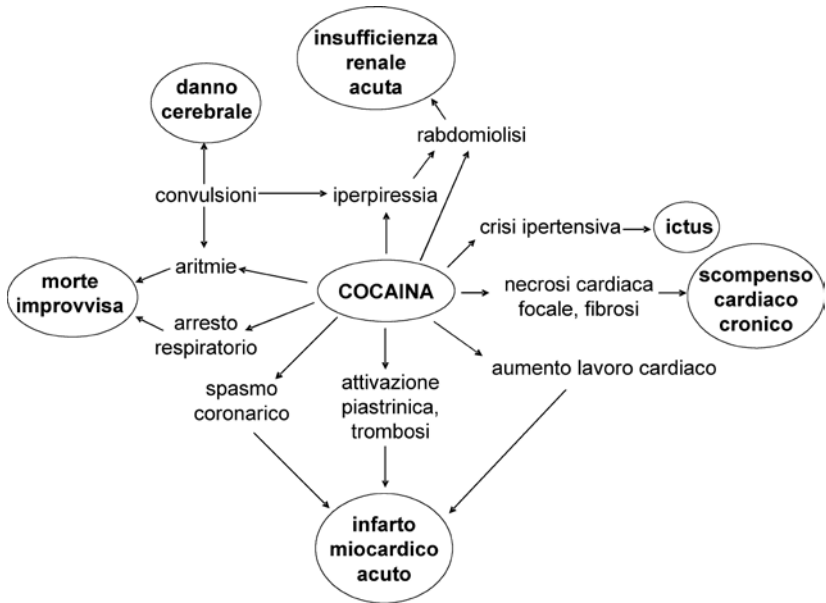


Figura 10. Patofisiologia delle complicanze mediche del cocainismo acuto e cronico (escluse le complicanze riproduttive).

Fonte: Benowitz, 1992.

pacità di una persona a provare piacere, e il desiderio insopprimibile della droga (*craving*). Tali sintomi formano una triade che compare nell'astinenza che segue la brusca interruzione dell'assunzione di cocaina. Quando l'abuso si fa pesante sia per la dose/frequenza, sia per il tipo di cocaina (cloridrato, *crack*, base libera), sia per la via di somministrazione (via inalatoria, via endovenosa), compare la tossicità della cocaina, ben rappresentata nella Figura 10 e nella Tabella 1 (Benowitz, 1992). Eventi patologici importanti come l'infarto del miocardio, l'ictus, la morte improvvisa, la psicosi paranoide sono i principali effetti tossici di questa sostanza.

4. Effetti tossici

4.1 Cocaina e sistema cardiovascolare

L'aumento della mortalità per overdose da cocaina, quasi costantemente attribuibile alla morte cardiogena, è un tema d'attualità molto importante. Il rischio cardiovascolare della cocaina, sia nell'uso acuto che cronico, è ampiamente noto e descritto (Kloner *et al.*, 1992; Lange e Hillis, 2001). Essa ha delle proprietà farmacologiche che condizionano fortemente la funzionalità cardiovascolare. Una prima proprietà in comune con il sistema nervoso centrale è il blocco della ricaptazione delle

Tabella 1. Complicanze mediche derivanti dalla intossicazione e dall'abuso di cocaina nell'uomo.

<i>Complicanze cardiovascolari</i>	<i>Complicanze respiratorie</i>
IPERTENSIONE	PNEUMOMEDIASTINO
Emorragia intracranica	PNEUMOTORACE
Dissezione/rottura aortica	EDEMA POLMONARE
ARITMIE	ARRESTO RESPIRATORIO
Tachicardia sinusale	
Tachicardia sopraventricolare	<i>Complicanze metaboliche</i>
Tachiaritmie ventricolari	IPERTERMIA
ISCHEMIA	RABDOMIOLISI
Ischemia e infarto miocardio	
Infarto renale	<i>Complicanze riproduttive</i>
Infarto intestinale	COMPLICANZE OSTETRICHE
MIOCARDITE	Aborto spontaneo
SHOCK	Rottura della placenta
MORTE IMPROVVISA	Placenta previa
	Rottura prematura delle membrane fetali
<i>Complicanze neurologiche</i>	Ritardo di crescita intrauterina
CEFALEA	Malformazioni congenite
CONVULSIONI	COMPLICANZE NEONATALI
DEFICIT NEUROLOGICI FOCALI	Crack baby sindrome
ICTUS	Infarto cerebrale
Emorragia subaracnoidea	Ritardo dello sviluppo neurocognitivo
Emorragia intracranica	
Infarto cerebrale	<i>Complicanze infettive</i>
Embolismo	SINDROME DA IMMUNODEFICIENZA ACQUISITA (aids)
ENCEFALOPATIA TOSSICA/COMA	ENDOCARDITE INFETTIVA
COMPLICANZE NEUROLOGICHE	EPATITE B
	BOTULISMO
	TETANO

catecolamine (noradrenalina; dopamina) a livello delle fibre adrenergiche cardiache, insieme all'incremento della loro liberazione. L'aumentata concentrazione di noradrenalina a livello dei recettori adrenergici di tipo post-sinaptici produce:

- nella muscolatura liscia vascolare, aumento dell'influsso dello ione calcio con conseguente vasocostrizione, e una risposta ipertensiva;
- sui cardiomiociti, la stimolazione dei recettori ha effetto inotropo positivo (cioè aumenta la forza di contrazione cardiaca) e aritmogeno.

La seconda proprietà farmacologica della cocaina si riconduce all'effetto anestetico locale determinato dalla sua azione sui canali rapidi al sodio. Nel miocardio, come nei nervi periferici, la cocaina blocca il canale rapido del sodio, producendo una diminuzione della depolarizzazione e

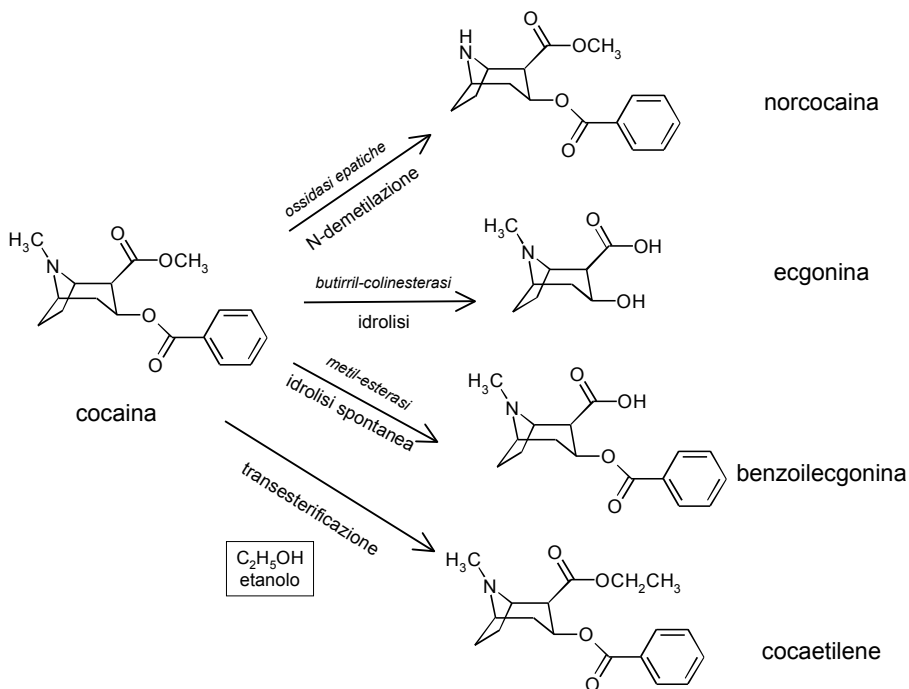


Figura 11. Metabolismo della cocaina. In evidenza i prodotti metabolici derivati dalle reazioni di N-demetilazione e dalla idrolisi della cocaina (norcocaina, ecgonina e benzoilecgonina) ad opera degli enzimi ossidasi epatiche, butirrilcolinesterasi e metil-esterasi rispettivamente; in basso, in evidenza la formazione del metabolita tossico cocaetilene ad opera della reazione di transesterificazione con l'alcol etilico (etanolo).

un rallentamento nella velocità di conduzione dello stimolo. La somma di questi effetti porta il cuore a contrarsi più violentemente in presenza di una vasocostrizione coronarica, di un'elettrogenesi rallentata e di stimoli aritmogeni. Si legge così l'infarto del miocardio, l'angor e la morte cardiaca acuta da alterata elettrogenesi.

La cardiotossicità da cocaina, che si può prevedere già con grande probabilità nel monouso della cocaina, è potenziata in maniera sensibile quando cocaina e bevande alcoliche siano assunte contemporaneamente – una pratica comune. Quando la cocaina è assunta insieme all'etanolo, una quota significativa è convertita in cocaetilene, mediante una transesterificazione nei microsomi epatici (Linari *et al.*, 2001) (Figura 11). Il cocaetilene conserva tutte le proprietà farmacotossicologiche della cocaina, ha una emivita più lunga e una psicotossicità e una cardiotossicità maggiori (Harris *et al.*, 2003). La cocaina è normalmente distrutta dalle metil-esterasi, enzimi che producono un metabolita inattivo, la benzoilecgonina (Figura 11). Quando assunta insieme all'etanolo, circa un sesto della dose di cocaina si trasforma in cocaetilene rallentando significativamente la formazione della benzoilecgonina attraverso il metabolismo detossificante, e producendo il metabolita tossico. Inoltre, l'etanolo inibisce le metil-esterasi, diminuendo la clearance della cocaina e mantenendo nel tempo più alti livelli di cocaina, sia in circolo che nei tessuti (Harris *et al.*, 2003). La consuetudine di associare la cocaina alle bevande alcoliche è quindi fonte di rischio più elevato, specie cardiovascolare.

4.2 Cocaina e sistema immunitario

La diffusione del *crack* e le conoscenze sulla tossicità della cocaetilene introducono a riconsiderare il rischio di contrarre l'infezione da HIV nella popolazione utente o dipendente dalla cocaina. Sulla base di numerosi dati sperimentali in vivo e in vitro (Donahoe and Klein, 1996), che dimostrano una accentuata immunodepressione e una perdita di resistenza alle infezioni in cellule immunocompetenti esposte alla cocaina, è stata suggerita l'ipotesi che sia cocaina che cocaetilene facilitino la progressione della infezione da HIV-1 (Goodkin *et al.*, 1998). L'uso della forma fumabile è, inoltre, un fattore di rischio ulteriore per la infezione da HIV e da altre malattie trasmesse sessualmente.

L'uso del *crack* è stato correlato a malattie trasmesse sessualmente (tra cui la infezione da HIV), poiché il comportamento sessuale dei fumatori di *crack* include la molteplicità dei partner, l'atto sessuale come merce di scambio per la droga e l'uso infrequente o assente di ogni profilassi verso le malattie sessualmente trasmesse. In uno studio sulla sieroprevalenza HIV in 16 municipalità americane, comprendenti etnie e classi sociali diverse, la sieropositività HIV era presente nel 7,5% su un totale di 3.383 fumatori di *crack* (Kral *et al.*, 1998) rispetto a una incidenza simile (12,7% su 6.402) tossicodipendenti per via endovenosa. L'uso/abuso di

cocaina facilita non solo l'infezione da HIV, ma accelera la progressione della malattia verso la demenza da HIV. Le caratteristiche di una encefalite da HIV erano infatti presenti nel 50% dei reperti autoptici cerebrali di soggetti cocainomani con infezione da HIV, rispetto al 17% osservato nei reperti autoptici cerebrali di omosessuali egualmente infetti (Nath *et al.*, 2001). Un'ipotesi coerente rispetto a questo fenomeno, che associa la cocaina con l'aumento della neurotossicità da HIV, risiede nell'attribuirlo alle alterazioni della permeabilità della barriera ematoencefalica, che consentirebbe un aumento dell'ingresso cerebrale sia di virus sia di cellule immunitarie (monociti) infetti (Nath *et al.*, 2001).

4.3 L'intervento terapeutico

Sfortunatamente non esistono allo stato attuale strategie terapeutiche utili a trattare la dipendenza da cocaina (Kreek *et al.*, 2005). Nell'esauritiva analisi della letteratura proposta da Kreek e dai suoi collaboratori vengono riportati dati sperimentali e clinici sulle seguenti categorie di farmaci di possibile impiego:

- a. *Antidepressivi*: gli antidepressivi triciclici (in particolare il principio attivo desipramina) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina (i più moderni Prozac® ed Efexor®) sono stati largamente impiegati nel trattamento dei soggetti cocaino-dipendenti, con risultati di non comprovata efficacia, tranne in casi di comorbidità psichiatrica, in cui un modesto beneficio è stato ottenuto. La ragione dell'impiego di tali farmaci si fonda sulla somiglianza con il meccanismo di azione della cocaina nell'inibizione della ricaptazione delle monoamine (serotonina, noradrenalina, dopamina).
- b. *Agonisti dopaminergici*: sulla base della deplezione in dopamina nell'uso cronico di cocaina (la dopamina prima aumenta e poi, nell'abuso cronico, diminuisce nelle aree cerebrali precedentemente descritte), agonisti dopaminergici (metilfenidato, bromocriptina, pergolide, amantadina) hanno dimostrato debole efficacia nel trattamento di soggetti cocaino-dipendenti. Tra essi il metilfenidato ha prodotto risultati più accettabili, specie quando impiegato in soggetti con iperattività e deficit dell'attenzione. Essendo noto che la cocaina occupa un punto legante sul trasportatore della dopamina (che è stato clonato: si tratta del punto legante la dopamina ampiamente descritto) sono allo studio antagonisti della cocaina che occupino la stessa posizione, in modo da rendere il trasportatore della dopamina non più disponibile per la cocaina stessa, ma ancora disponibile per il trasporto della dopamina (Meltzer *et al.*, 2002).
- c. *Farmaci GABA mimetici*: agonisti GABAergici modulano indirettamente gli effetti della dopamina. L'agonista dei recettori GABA_B (baclofen) si è dimostrato utile nel ridurre il *craving*, in protocolli clinici a medio termine, ma non a lungo termine (Kreek *et al.*, 2005).

- d. *Disulfiram*: il disulfiram, impiegato da molto tempo, con relativo successo nel trattamento dell'alcolismo, ha ricevuto recentemente attenzione come possibile farmaco per il trattamento della dipendenza da cocaina. Presupposto del meccanismo di azione del disulfiram è l'inibizione da parte di un metabolita attivo (dietyl-ditiocarbamato) della dopamina-beta idrossilasi, enzima che converte la dopamina a noradrenalina. Si aumenterebbe così la concentrazione di dopamina nei nuclei dopaminergici, soggetti a una deplezione in dopamina dall'uso cronico di cocaina. Il disulfiram è adesso sottoposto a studi clinici controllati (Kreek *et al.*, 2005). Il disulfiram è inoltre indicato nel trattamento dell'abuso combinato alcol/cocaina.
- e. *Altri farmaci*: nell'abuso combinato oppioidi/cocaina trovano razionale indicazione sia il naltrexone che la buprenorfina. Recentemente il modafinil, approvato per il trattamento della narcolessia, è stato proposto come medicamento sostitutivo nella terapia della dipendenza da cocaina (Vocci and Elkashef, 2005; O'Brien, 2005).
- f. *Nuove ipotesi terapeutiche - enzimi*: la cocaina è metabolizzata per idrolisi spontanea in benzoilecgoina (il metabolita principale), in norcocaína da parte del sistema delle ossidasi epatiche P-450 dipendenti, e in ecgoína metilestere da parte della butirrilcolinoesterasi (Figura 11). L'utilizzo dell'enzima purificato butirrilcolinoesterasi allo scopo di metabolizzare/distruggere il principio attivo cocaina, protegge l'animale da esperimento dalla tossicità acuta della cocaina stessa (Mattes *et al.*, 1998). È quindi prospettabile l'impiego delle butirrilcolinoesterasi purificate nella terapia della overdose da cocaina.
- g. *Nuove ipotesi terapeutiche - anticorpi e vaccini*: l'immunofarmacoterapia applicata alle tossicodipendenze risale a molti anni addietro (Kantak *et al.*, 2000), usando come antigene, cioè come molecola in grado di stimolare una risposta immunitaria, eroina coniugata. Il concetto della immunofarmacoterapia si basa sulla produzione da parte del nostro organismo di anticorpi diretti contro le sostanze tossiche assunte. In pratica, è una sorta di vaccinazione contro molecole tossiche (eroina, cocaina) con produzione di anticorpi diretti e specifici per tali sostanze in grado di legarle, impedirne l'effetto, ed eliminarle velocemente dal nostro organismo. Di recente, sono state prodotte numerose osservazioni sperimentali e cliniche in relazione alla immunofarmacoterapia della dipendenza da cocaina. Sono state impiegate due tradizionali strategie immunologiche: l'immunizzazione attiva, tramite l'iniezione dell'aptene cocaina coniugato ad immunogeni proteici, o l'immunizzazione passiva, con la somministrazione di anticorpi di tipo bloccante (che semplicemente neutralizzano la cocaina) o di tipo catalitico (capaci di accelerare il metabolismo/distruzione della cocaina). Si prospetta, al fine di aumentare la penetrazione degli anticorpi nel sistema nervoso centrale, la transfezione con un virus batteriofago che penetri nel sistema nervoso centrale, geneticamente modificato per esprimere migliaia di copie di anticor-

pi anti-cocaina. Un protocollo di fase I per la valutazione della sicurezza e immunogenicità di un vaccino anti-cocaina è stato eseguito in doppio cieco randomizzato verso placebo in 34 soggetti cocaino-dipendenti (Kosten *et al.*, 2002). Il tema della immunoterapia della dipendenza da cocaina è trattato da Nutt e i suoi collaboratori (Nutt and Lingford-Hughes, 2004).

CAPITOLO 6

GLI INALANTI E LE SMART DRUGS

1. Gli inalanti: storia naturale

Gli inalanti sono sostanze volatili che producono vapori chimici che se inalati inducono un effetto psicoattivo e uno stato di alterazione mentale. Nonostante che anche altre sostanze possano essere assunte per via inalatoria, il termine «inalanti» si usa per descrivere quelle che vengono consumate esclusivamente in questo modo (Figura 1). Questa definizione si riferisce attualmente a un'ampia gamma di prodotti chimici differenti che hanno effetti farmacologici diversi. Di conseguenza è difficile farne una classificazione precisa.

Questi prodotti possono essere suddivisi in quattro gruppi:

- a) i solventi volatili;
- b) gli aerosol;
- c) i gas;
- d) i nitriti.

I solventi volatili sono liquidi che evaporano a temperatura ambiente. Questi composti sono di facile reperimento per la popolazione giovanile in quanto economici e legali. Generalmente contengono solventi diversi come gli idrocarburi alifatici (isobutano, *n*-butano e propano), gli idro-



Figura 1. Alcuni inalanti in uso.

carburi aromatici (toluene e xilene), gli idrocarburi alogenati (tetra e trichloroetilene), comunemente utilizzati per il lavaggio a secco, e i chetoni (acetone) (Ramsey *et al.*, 1989). Comunque, è il toluene a possedere il più elevato potenziale d'abuso. Conosciuto anche come metilbenzene o fenilmetano, è un liquido chiaro e infiammabile, usato come solvente industriale per la preparazione delle vernici.

Gli aerosol sono nebulizzatori che contengono propulsori e solventi. Includono vernici polverizzate, atomizzatori per deodoranti e lacche per capelli, nebulizzatori di oli vegetali e nebulizzatori utilizzati per proteggere i tessuti.

Tra i gas abbiamo alcuni anestetici, come l'etere, il cloroformio, l'alotano e il protossido di azoto, comunemente conosciuto come «gas esilarante», che è il più conosciuto e abusato. Tra i prodotti casalinghi e commerciali che contengono gas si trovano gli accendini alimentati a butano e le bombole di gas propano.

I nitriti sono considerati una speciale classe di inalanti. I nitriti alifatici sono liquidi altamente volatili e infiammabili usati in medicina come diagnostici e per la terapia dell'angina di petto e delle intossicazioni da cianuro e da solfuro di idrogeno (Bruckner e Peterson, 1977). Tra questi il più noto è il nitrito d'amile, acquistabile in fiale e utilizzato come antidoto nell'intossicazione da cianuro; i consumatori di droga lo chiamano abitualmente come *snapper* o *popper*. Il nitrito di cicloesile è presente nei deodoranti per ambienti, mentre il nitrito di butile è una sostanza illegale che viene confezionata e venduta in piccole bottiglie, note anch'esse come *poppers*. A differenza di molti altri inalanti che agiscono direttamente sul sistema nervoso centrale, i nitriti liberano il monossido di azoto (NO), una sostanza con potente azione rilasciante la muscolatura liscia. Gli inalanti sono generalmente utilizzati per le loro azioni euforizzanti. I nitriti, in particolare, sono utilizzati soprattutto in un contesto di polibuso per migliorare la prestazione sessuale, in quanto inducono una sensazione simil-orgasmica.

La volontaria inalazione di sostanze volatili («inalanti») può essere causa di serie alterazioni del sistema nervoso centrale e modificare in senso negativo il normale sviluppo psicologico, emozionale e neurobiologico (Lubman *et al.*, 2006). Data la loro natura altamente lipofila, i solventi organici raggiungono rapidamente il cervello: il picco si ha in 1-3 minuti, sebbene la loro concentrazione a livello cerebrale rimanga elevata per un prolungato periodo di tempo (Gerasimov, 2004; Gerasimov *et al.*, 2005). Studi di *imaging* effettuati negli animali da esperimento hanno evidenziato un accumulo di queste sostanze nella sostanza bianca cerebrale. I solventi a catena alifatica vengono generalmente eliminati immutati per via inalatoria, mentre quelli a catena aromatica sono metabolizzati dalle ossidasi microsomiali epatiche in metaboliti idrofili ed escreti con le urine. Va però ricordato che la psicofarmacologia degli inalanti è stata a lungo studiata negli individui esposti professionalmente a queste sostanze e non è chiaro se la loro cinetica è la stessa nell'esposizione acuta ad alte

concentrazioni di solventi diversi praticata dai giovani, la categoria che ne fa più uso di esse a scopi 'ricreativi' (Dinwiddie, 1994).

L'uso degli inalanti ha una lunga storia di cui si hanno tracce certe tra i Greci e gli Etruschi, che includevano tali pratiche in contesti mistici e religiosi. Scoperte archeologiche recenti fanno pensare che le sacerdotesse dell'Oracolo di Delfi profetizzassero sotto l'effetto dell'ossido di carbonio, esalato tra le crepe delle rocce su cui era edificato il tempio di Apollo (Cohen, 1977). Tra le popolazioni che vivevano tra il Tigri e l'Eufrate era pratica consolidata aspirare incensi, unguenti e profumi durante le cerimonie religiose. Del tutto carenti sono le notizie storiche sull'uso degli inalanti dai tempi antichi fino ai decenni della Rivoluzione industriale; dal secolo Diciannovesimo in poi tali sostanze hanno avuto una vasta diffusione per i loro effetti euforizzanti. Il famoso «gas esilarante», scoperto nel 1799 dallo scienziato inglese Sir Humphrey Davy fu subito usato, insieme con l'etere e il cloroformio, come sostanza ricreativa. Fra gli 'estimatori' troviamo Guy de Maupassant e Charles Baudelaire. In effetti, a differenza che nei tempi più recenti, tra la fine del Diciannovesimo e i primi decenni del Ventesimo secolo, sostanze volatili come il monossido di azoto, il cloroformio e l'etere sono state droghe per adulti (Lubman *et al.*, 2008).

Il cloroformio, l'etere, il protossido d'azoto sono diventate nel secolo scorso sostanze popolari per i loro effetti sul sistema nervoso centrale e le prime testimonianze sul loro uso anche nella popolazione giovanile risalgono ai primi anni Trenta (Faucett e Jensen, 1952). Dall'inizio degli anni Sessanta l'abitudine di inalare solventi si è diffusa nelle scuole degli Stati Uniti, senza raggiungere la popolarità che avevano queste sostanze nel Canada in alcune comunità di nativi (Williams e Storck, 2007). Esse hanno avuto poi una certa popolarità negli anni Settanta-Ottanta, ma non hanno mai raggiunto la diffusione della cannabis e dell'alcol.

Nel tempo le sostanze usate sono cambiate, ma il problema relativo a questo tipo di droghe esiste ancora in molti paesi, soprattutto negli Stati Uniti, in Messico, in Canada, in Giappone, in Inghilterra, nei paesi scandinavi e in Germania.

2. Epidemiologia

In anni recenti, gli inalanti sono diventate un serio problema tra gli adolescenti di tutto il mondo. Infatti, sono spesso la prima droga sperimentata dai giovani, sebbene esista una notevole variabilità sia tra le sostanze usate che nella modalità di assunzione.

Dopo le prime testimonianze dell'uso degli inalanti da parte della popolazione giovanile apparse negli Stati Uniti intorno agli anni Trenta che riguardavano l'uso di derivati del petrolio, gli studi mettono in evidenza che gas e solventi volatili come il gas degli accendisigari, la vernice a spruzzo e i diluenti delle vernici sono attualmente i composti più comunemente abusati. Questo è per esempio il caso in Australia, sebbene le comunità indigene facciano ancora uso di derivati del petrolio (Cairney *et al.*, 2002;

Lubman *et al.*, 2006). Nel Regno Unito l'abuso di gas butano è stato recentemente associato a numerosi decessi (Field-Smith *et al.*, 2001). Un'indagine effettuata negli Stati Uniti intorno agli anni Novanta ha rilevato che circa il 3% dei bambini delle classi elementari conosce gli inalanti ed è venuto in contatto con tali sostanze almeno una volta (Balaster, 1987).

Sebbene gli inalanti siano tra le sostanze più diffuse tra i giovani, il loro uso differisce notevolmente in funzione della cultura del paese e della diversa disponibilità. Ad esempio in Texas, una delle sostanze più utilizzate è il *Texas-shoe-shine*, un nebulizzatore per calzature che contiene toluene, mentre gli indiani nativi del Canada usano in prevalenza il *gasoline*, una miscela di idrocarburi alifatici contenenti piccole percentuali di paraffina, naftalene e idrocarburi aromatici. Si riporta che il 7% degli studenti delle scuole primarie canadesi usasse nei primi anni Settanta facesse abitualmente uso di tali sostanze (Angle e Eade, 1975). Il loro uso, invece, è stato fino agli anni Ottanta scarsamente diffuso nella popolazione adulta e solo il 4% dei pazienti che si rivolgevano ai centri antiveleni per problematiche connesse agli inalanti aveva un'età superiore ai 25 anni (Smart, 1983).

Indagini più recenti del National Institute of Drug Abuse (NIDA) indicano che oltre 12 milioni di americani hanno abusato di inalanti almeno una volta e tale percentuale sale notevolmente tra la popolazione giovanile. In Italia dati dell'Osservatorio Nazionale delle Tossicodipendenze indicano che l'abuso di inalanti raggiunge il suo apice tra i 12 e i 14 anni di età. Anche se le statistiche non sono così allarmanti come quelle d'oltreoceano, risulta che lo 0,4% degli adolescenti abbia 'sperimentato' queste sostanze. Un'indagine dell'Italian Population Survey on Alcohol and Drugs (IPSAD), finalizzata a rilevare nella popolazione residente in Italia di età compresa tra i 15 e i 24 anni il consumo di bevande alcoliche, tabacco e sostanze psicotrope sia legali che illegali, mette in luce che ecstasy, cannabinoidi e solventi sono droghe prettamente giovanili, con tassi di prevalenza intorno al 3-4%; inoltre, un'ulteriore indagine epidemiologica effettuata sulla popolazione studentesca di numerosi paesi europei ha mostrato che il consumo di inalanti, sebbene sia un fenomeno giovanile, sta aumentando con il progredire dell'età (Osservatorio Europeo delle Droghe e delle Tossicodipendenze, 2004; Medina-Mora e Real, 2008).

La popolazione maschile è 3-4 volte più esposta di quella femminile e l'uso sembra associato più a problematiche di isolamento sociale e/o geografico che a differenze razziali e/o culturali (Cairney *et al.*, 2002). Un'elevata incidenza si ha, per esempio, tra gli adolescenti di comunità povere del Sud America, dell'Est Europeo e dell'Asia (Pagare *et al.*, 2004). In questi contesti l'abitudine di inalare prodotti chimici per raggiungere stati di alterazione psichica si protrae per anni ed è associata al poliabuso, soprattutto di bevande alcoliche. Nella storia di questo tipo di consumatori sono spesso presenti difficoltà sociali, familiari e frequenti problemi psicologici (Lubman *et al.*, 2006). Ciò conferma che i fattori che contribuiscono all'abuso di inalanti sono soprattutto le sfavorevoli condizioni socio-economiche e non fattori razziali e culturali in sé: povertà, episodi

di abuso subiti in età infantile, un precoce abbandono scolastico sono le circostanze più frequenti (Cocorc, 1989).

Un più stretto controllo e una diminuita disponibilità di queste sostanze porterebbe sicuramente a un decremento dell'uso di inalanti. Inoltre, la prevenzione dovrebbe prevedere una corretta informazione tra i giovani dei loro rischi, insieme alla promozione di sani modelli di vita. In letteratura vi è testimonianza di interventi in questo senso: l'uso di inalare *gasoline* ha avuto un drastico arresto in una piccola comunità urbana canadese dopo che la popolazione è stata informata di casi di morte avvenuti per intossicazione da piombo (contenuto nel *gasoline*) (Angle e Eada, 1975).

3. *Modo d'azione*

Le conoscenze sulla neurobiologia degli inalanti sono piuttosto scarse se confrontate con quelle delle altre sostanze d'abuso e, sebbene il profilo farmacologico di quelli comunemente abusati differisca notevolmente, ci sono evidenze che queste sostanze possano interagire con comuni *targets* molecolari. La maggior parte degli effetti comportamentali si ha a concentrazioni micromolari attraverso modificazioni recettoriali e/o di canali ionici; mentre ad alte concentrazioni si osserva un'alterata permeabilità delle membrane cellulari (Bowen, 2006). L'esposizione acuta a solventi determina un'inibizione del recettore NMDA (N-metil-D-aspartato) per interazione con la subunità NR1-NR2B, con una concentrazione inibitoria 50 (IC_{50}) di 1,5 mM, mentre è stato evidenziato in cellule di ippocampo di ratto che un'esposizione subcronica al toluene determina una *upregulation* delle subunità NR2A e NR2B dello stesso recettore NMDA, associata a una diminuzione della risposta mediata dal recettore GABA (acido gamma-amminobutirrico) (Bale *et al.*, 2005). Evidenze sperimentali, ottenute in preparazioni cellulari *in vitro* indicano che l'inalazione di toluene e percloroetilene determina un'attivazione delle subunità $\alpha_1\beta_1$ del recettore GABA_A, della subunità α_1 del recettore per la glicina e del recettore per la serotonina 5HT₃ (Beckstead *et al.*, 2000; Lopreato *et al.*, 2003), oltre ad un'inibizione del recettore colinergico nicotinico (Bale *et al.*, 2005). Il toluene determinerebbe anche un'inibizione dei canali K^+/Ca^{2+} dipendenti, in maniera opposta a quanto osservato con l'etanolo (Del Re *et al.*, 2006).

Sebbene tutti questi risultati siano concordi nell'indicare che un'esposizione cronica ai solventi determini un danno neuronale eccitotossico, la maggior parte degli studi nell'uomo indicano alterazioni della sostanza bianca e della componente lipidica della mielina, anche se l'esatto meccanismo della neurotossicità deve essere ancora chiarito (Filley *et al.*, 2004). In modo simile a tutte le altre sostanze d'abuso, gli inalanti potenziano la trasmissione dopaminergica mesolimbica, determinando un'attivazione *c-fos* sia nell'area tegmentale anteriore che nel *nucleus accumbens* (Chien *et al.*, 2005). Essi condividono alcune azioni con altre sostanze ad azione neurodeprimente come l'etanolo, le benzodiazepine e i barbiturici. Osservazioni recenti indicano che gli effetti neurofarmacologici degli inalanti

sono più ampi e simulano anche alcune azioni delle amfetamine e della fenciclidina (Bowen, 2006). Quando un'esposizione cronica ai solventi venisse interrotta, si viene ad instaurare una iperattivazione del recettore glutammatergico, similmente a quanto avviene nella sindrome di astinenza da alcol (Chen *et al.*, 1999).

4. Modalità d'uso degli inalanti e azioni farmacologiche

Gli inalanti sono utilizzati con metodologie diverse che hanno dato origine a una terminologia «di strada»: *sniffing*, *snorting*, *huffing*, *glading* e *dusting* sono i diversi modi di indicare le modalità disposizione. Infatti, possono essere utilizzati per via nasale (*sniffing*), attraverso l'inalazione di esalazioni da contenitori; aspirando aerosols (*glading*) direttamente in bocca (*snorting*); convogliando i vapori da inalare in sacchetti di plastica o di carta (*bagging*). Con il termine *dusting*, di recente introduzione, s'intende l'abuso, attraverso batuffoli di cotone impregnati, di solventi usati per la pulizia dei computer. Benché le sostanze chimiche contenute negli inalanti possano produrre vari effetti farmacologici, la maggioranza produce un rapido effetto euforizzante che assomiglia all'intossicazione alcolica, caratterizzata da un'eccitazione iniziale, seguita poi da sonnolenza, disinibizione, incoordinazione motoria, difficoltà nel linguaggio e agitazione. Se l'assunzione viene prolungata, quasi tutti i solventi e gas producono anestesia, diminuzione della sensibilità percettiva fino al coma e alla morte per depressione respiratoria.

Sebbene alcuni inalanti mostrino effetti pro-convulsivanti, la maggior parte delle sostanze comunemente abusate hanno azioni anti-convulsivanti (Bowen, 2006) per le loro azioni sui recettori GABA_A e NMDA. In modo simile ad altre sostanze ad azione neurodeprimente, l'inalazione di toluene determina a basse concentrazioni (500-4000 ppm) iperreattività. A concentrazioni più elevate (6000-15000 ppm) si ha sedazione, incoordinazione motoria e anestesia (Bowen, 2006). Un'esposizione prolungata a concentrazioni elevate determina coma e morte per depressione respiratoria.

In generale possiamo affermare che l'esposizione a sostanze inalanti ha un effetto bifasico simile a quello che segue l'assunzione di bevande alcoliche: un'azione euforizzante a basse dosi e deprimente a dosi elevate (Bowen, 2006). L'effetto totale può durare da pochi minuti fino a una mezz'ora ed è seguito da una diminuzione della pressione arteriosa dovuta a una intensa vasodilatazione, accompagnata da tachicardia e cefalea. Uno degli effetti più subdoli e rischiosi, conseguente allo stato euforico è il senso di invulnerabilità, cioè quella pericolosa alterazione delle facoltà critiche e di giudizio che porta a fare cose da «supereroi». Altri possibili effetti sono la nausea, il vomito, una certa debolezza muscolare, con iporiflessia, apatia e deterioramento cognitivo, cui spesso segue un non adeguato rendimento sul lavoro e/o nelle relazioni sociali. I *nitriti* determinano dilatazione vasale, aumentano la frequenza cardiaca e producono sensazione di calore e di eccitazione che può durare alcuni minuti.

Gli inalanti provocano l'insorgenza di tolleranza: a ogni nuova assunzione è necessario un quantitativo maggiore per avere gli stessi effetti e ciò comporta un rischio sempre più elevato per la salute. Si ha inoltre aumento della salivazione, ipersensibilità alla luce, diplopia, rigidità muscolare.

L'interruzione dell'assunzione dopo un uso protratto determina una sintomatologia da carenza caratterizzata da intensa ansia, depressione e nervosismo; sintomatologia che tende a scomparire in breve tempo.

5. Effetti ricreazionali

Gli effetti degli inalanti sono in genere molto rapidi; l'assunzione della sostanza per inalazione attraverso i polmoni determina un passaggio rapido nel circolo sanguigno. L'effetto euforico è breve, 1-2 minuti, ma molto intenso, definito generalmente come un improvviso senso di ubriachezza e stordimento. Una sensazione d'improvviso appagamento, accompagnata da euforia e propensione al riso incontrollabile; tipico è l'effetto del protossido di azoto, da cui deriva il nome di «gas esilarante». In alcuni casi, in relazione alla dose assunta si possono avere allucinazioni. La breve durata dell'effetto spesso si traduce in assunzioni ripetute a brevissima distanza di tempo l'una dall'altra, in modo da mantenere 'l'ebbrezza' per diverse ore.

Diversi segni clinici possono essere correlati all'inalazione di questo genere di sostanze, come l'odore dell'alito, l'evidente mancanza di coordinazione motoria, il rallentamento delle funzioni psichiche, una difficoltà nell'eloquio e un frequente edema palpebrale. Caratteristica inoltre la presenza di eczemi intorno al naso e alla bocca e di residui di tali sostanze sulle mani, sul viso e sugli indumenti (Lubman *et al.*, 2006).

Tra gli inalanti, una certa notorietà è stata conseguita dal *popper* (nitrito d'amile), non di rado venduto nei sexy shop per le sue presunte proprietà afrodisiache, il cui uso determina un'improvvisa vasodilatazione seguita da ipotensione e tachicardia.

6. Intossicazione acuta da inalanti

Coloro che abusano di inalanti corrono il rischio di soffrire di una serie di conseguenze mediche devastanti. L'inalazione prolungata di composti chimici altamente concentrati che si trovano nei solventi o in aerosol, può determinare gravi aritmie fino all'arresto cardiaco e la morte in pochi minuti. Questa sindrome è conosciuta come «morte istantanea per inalazione» ed è spesso conseguente all'impulsivo uso della sostanza o all'incoordinazione motoria che si ha nella fase di intossicazione acuta.

Tra il 1971 e il 1999 sono stati segnalati nel Regno Unito 1857 casi di morte conseguenti all'uso di inalanti (Field-Smith *et al.*, 2001). Nell'87% dei casi si trattava di maschi sotto i 20 anni di età; alcuni di essi alle prime esperienze deceduti per aritmie cardiache in conseguenza all'uso di toluene e butano.

Gli inalanti sensibilizzano il miocardio alle azioni delle catecolamine, determinando l'insorgenza di aritmie ventricolari mortali, conseguenti all'inibizione a livello cardiaco dei canali del sodio- voltaggio dipendenti. La morte può avvenire anche per asfissia o per soffocamento, quando si respirano i vapori da un sacchetto di plastica o si inala il vomito che può prodursi durante l'uso di inalanti. Frequenti sono gli incidenti stradali dovuti alle azioni pericolose («sindrome del supereroe») fatte sotto gli effetti di tali sostanze.

L'uso ripetuto di inalanti è associato a danni a carico del sistema nervoso centrale e periferico; ad alterazioni renali e polmonari. Sono presenti neuropatie periferiche, danni cerebellari e a carico dei nervi cranici, atrofia cerebrale e demenze. A parte la neuropatia periferica, clinicamente simile alla sclerosi multipla, i danni neurologici sono generalmente aspecifici e senza evidente correlazione con la dose assunta. Va comunque ricordato che tali alterazioni si osservano soprattutto con l'assunzione di toluene e di *n*-esano, mentre la neuropatia periferica è spesso associata all'uso di metil-*n*-butilchetone.

A livello renale, possiamo avere acidosi tubulare soprattutto con i composti contenenti toluene, calcolosi renale, glomerulonefrite e insufficienza renale (Kaneko *et al.*, 1992). Sono state osservate epatiti acute e aplasia midollare. A livello polmonare si può avere una polmonite chimica e danno diretto al tessuto polmonare con conseguente asfissia.

Gli inalanti passano rapidamente la placenta e sono associati a un aumento del rischio malformativo, di aborti spontanei e parto prematuro. Studi effettuati su modelli animali con somministrazione cronica di inalanti hanno evidenziato che l'esposizione prenatale al toluene o al tricloruro di etilene determina basso peso alla nascita, anomalie scheletriche e ritardato sviluppo neuro-comportamentale (Bowen, 2006).

I nitroderivati sono soprattutto utilizzati per incrementare le prestazioni sessuali. L'uso di queste sostanze in tale contesto è associato a pratiche sessuali poco sicure che accrescono il rischio di contrarre e diffondere infezioni come l'HIV e l'epatite. Va inoltre ricordato che recenti ricerche sugli animali hanno evidenziato che ci possa essere una certa correlazione tra l'abuso di inalanti e lo sviluppo di infezioni e tumori. Gli inalanti avrebbero, infatti, un'azione deprimente il sistema immunitario (Soderberg, 1999; Lampinen *et al.*, 2007).

Non esistono protocolli terapeutici codificati per il trattamento dell'intossicazione acuta e cronica da inalanti. Infatti, il trattamento terapeutico di tali situazioni cliniche è sintomatico e diverso a seconda della sostanza implicata e del danno d'organo prevalente. È comunque buona norma correggere lo stato di acidosi metabolica e somministrare ossigeno per l'ipossia cerebrale.

7. Le smart drugs

Con il termine *smart drugs*, che letteralmente significa «droghe furbe» si intendono una serie di composti sia di origine vegetale che sintetica che

contengono vitamine, principi attivi di estratti vegetali, tra cui i più diffusi sono l'efedrina, la caffeina, la taurina, ma anche sostanze con caratteristiche allucinogene. Le *smart drugs* permettono di aumentare le potenzialità cerebrali, la capacità d'apprendimento e memoria, nonché di migliorare le *performances* fisiche di chi le assume e anche di fornire effetti psichedelici.

Per taluni il termine di *smart drugs* indica una serie di bevande energetiche o pastiglie stimolanti che tentano di simulare l'effetto dell'ecstasy, che assicurano effetti eccitanti pur rimanendo nella legalità, come la caffeina, il ginseng, ecc. Vengono proposte e consumate soprattutto in ambienti giovanili come le discoteche e *rave parties*. Ma le *smart drugs* vengono confuse spesso con le droghe naturali o etniche. Il consumo di quest'ultime si diffonde spesso in ambienti più alternativi rispetto alle discoteche.

In realtà, sembra che l'espressione *smart drugs* («droghe furbe» prenda origine dal fatto che non sono perseguite o perseguibili dalla legge, in quanto non presenti, come tali o come principi attivi, nelle tabelle legislative delle sostanze stupefacenti e psicotrope proibite. Gli *smart shops*, termine anglosassone, che potremmo tradurre in italiano con il termine «negozi furbi», costituiscono nel nostro paese una moda recente che emula quanto successo nel decennio scorso nei Paesi Bassi, in Gran Bretagna e in Germania.

Le *smart drugs* promettono di aumentare le potenzialità cerebrali di chi li assume. Secondo le descrizioni di chi le ha provate, queste 'droghe' aumentano la capacità di apprendimento e di memoria, rallentano o addirittura prevengono l'invecchiamento cerebrale e di conseguenza la diminuzione delle sue funzioni vitali come la memoria, la capacità di concentrazione e di apprendimento. La pericolosità di questi prodotti è resa evidente dal genere di droghe vegetali da cui derivano; per esempio, *Salvia divinorum* (pianta inserita nella tabella I del DPR 309/90) la *Argyreia nervosa*, la *Sida cordifolia*, e la *Sida acuta*, il *Citrus aurantium*, l'*Ipomoea violacea* e il *Trichocereus pachanoi*. La pubblicizzazione delle *smart drugs* di origine vegetale viene spesso accompagnata da raccomandazioni e avvertenze che ne sconsigliano l'uso a chi faccia uso di psicofarmaci o sia affetto da particolari patologie, come l'ipertensione o il diabete, e ciò indica una certa loro pericolosità.

Qui di seguito si descrivono gli effetti delle principali *smart drugs* di origine vegetale, in quanto maggiormente consumate nel poliabuso della popolazione giovanile.

Il Citrus aurantium L. (Rutaceae), (Figura 2) è una pianta che proviene dal sud-est asiatico, ma attualmente coltivata anche in Europa.

La polpa del frutto e soprattutto la buccia contengono un'ampia varietà di composti chimici biologicamente attivi, tra cui sostanze ad azione simpaticomimetica come la *p*-sinefrina, la *p*-octopamina e la tiramina. Queste amine biogene sono stimolanti del sistema nervoso centrale. Inoltre la sinefrina ha diversi effetti farmacologici: aumenta, infatti, la lipolisi, attraverso una stimolazione dei recettori adrenergici β_3 ; provoca vasocostrizione e aumento della pressione sanguigna attraverso un'attivazione



Figura 2. La pianta del *Citrus aurantium* L.

dei recettori adrenergici α_1 . Pertanto, l'uso di tale pianta può provocare importanti effetti avversi sul sistema cardiovascolare (Health Canada, 2004). Negli Stati Uniti il composto è utilizzato come decongestionante nasale e vasocostrittore, mentre in Europa si usa per il trattamento dell'asma e dell'ipotensione.

Anche l'*Ephedra sinica* (Ephedraceae), nota anche come *Ma-huang*, che potrebbe essere grossolanamente tradotto in italiano come «astringente giallo», «equiseto giallo», o ancora «canapa gialla», è una pianta asiatica che contiene amine simpaticomimetiche come l'efedrina e composti analoghi, per cui i suoi effetti sono simili a quelli del *Citrus aurantium*. Le preparazioni a base di *Ephedra sinica* vengono pubblicizzate in modo suadente, invitante, e rassicurante. Questa pianta viene definita dai consumatori la miglior *herbal ecstasy* sul mercato. In Asia viene utilizzata per curare l'asma, le allergie, la febbre da fieno, e come stimolante il sistema nervoso centrale, nella narcolessia e negli stati depressivi. Ha inoltre un'attività antivirale e diuretica. La sua assunzione produce una intensa

sensazione di benessere, aumentando la resistenza al dolore e alla fatica. Viene spesso usata dagli atleti come doping, per migliorare le prestazioni. I più comuni effetti avversi associati all'uso di efedrina sono: tremori, stati d'ansia e di confusione, irrequietezza, insonnia e stati psicotici; in seguito a overdose possono manifestarsi psicosi paranoidee e allucinazioni. A livello cardiovascolare, l'efedrina induce ipertensione arteriosa, vasocostrizione, tachicardia, ischemia del miocardio e arresto cardiaco (Pentel, 1984). Ricercatori del New England Medical Center di Boston hanno rilevato che persone che assumevano tra gli integratori alimentari il *Ma-huang*, che è una fonte naturale di efedrina, hanno presentato crisi ipertensive, attacchi cardiaci e si sono avuti anche casi di morte improvvisa (Van Mieghem *et. al.*, 1978).

Il nome della *Salvia divinorum* (Figura 3) può sembrare familiare; tuttavia non si tratta della pianta aromatica impiegata in cucina ma di una pianta allucinogena.

La *Salvia divinorum* (Lamiaceae) contiene la Salvinorina A, è un composto terpenoide con attività allucinogena, dovuta all'azione agonista esercitato sui recettori kappa (κ) degli oppiacei, la cui stimolazione sembra correlata agli effetti psicotropi che le si associano. Gli effetti di questa



Figura 3. La pianta della *Salvia divinorum*.

pianta si hanno dopo 5-10 minuti dall'assunzione, che avviene di solito per via inalatoria, e consistono in allontanamento dalla realtà, seguito da uno stato confusionale con allucinazioni e attacchi di panico. La potenza degli effetti della pianta dipende dal tipo di prodotto assunto ed è massima nel caso dell'estratto e proporzionalmente minore se fumata o se vengono masticate le foglie. Quando vengono assunti 200-500 µg di Salvinorina A gli effetti sono immediati e perdurano per circa un'ora (Roth *et al.*, 2002). La *Salvia divinorum* o «Salvia degli Dei» a seguito di un decreto del Ministero della Salute pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 9 Agosto 2004, sulle «Disposizioni di sequestro dal commercio dei prodotti contenenti *Salvia divinorum* o il suo principio attivo Salvinorina A» in Italia non è più venduta negli *smart shops*. Con un Decreto dell' 11 gennaio 2005 è stata inserita nella Tabella I delle Sostanze Psicotrope.

La *Sida Acuta* è conosciuta anche come *morning mallow* ed è presente nelle Hawaii e in Australia. Appartiene alla famiglia delle Malvacee ed ha effetti sedativi e afrodisiaci, contiene efedrina, una sostanza stimolante usata, come si è accennato, per il doping sportivo.

La *Sida cordifolia* è una pianta che proviene dall'India, contiene anch'essa efedrina (0,8-1,2%) e altri composti amfetaminici soprattutto negli estratti delle radici, dei semi e del fusto. È utilizzata nella medicina ayurvedica come coadiuvante nella terapia dell'asma ed è presente anche in prodotti indicati per aumentare il tono dell'umore e l'energia vitale. Le sue caratteristiche sono analoghe a quelle del *Citrus aurantium* e dell'*Ephedra sinica* e viene propagandata come ecstasy vegetale.

La *K-ceremony* è nota come «bevanda della pace». È base di kava (*Piper methysticum* Forst), una pianta originaria dalle Isole dell'Oceano Pacifico. Il rizoma di questa pianta viene utilizzato dagli abitanti di queste isole per produrre infusi capaci di produrre uno stato di spensieratezza. Molto diversa dalle *xplore*, questa sostanza è indicata per chi cerca una comunione spirituale con se stesso e con gli altri, oppure semplicemente per sembrare più disinibiti e simpatici in compagnia. L'effetto sul sistema nervoso è inizialmente stimolante, successivamente induce depressione e anche una paralisi dei centri respiratori. L'azione irritante e l'insolubilità della resina ha limitato il suo uso come anestetico locale, ma per oltre 125 anni le radici di kava sono state trovate efficaci nel trattamento della gonorrea acuta e cronica, nelle vaginiti, nella leucorrea, nell'incontinenza notturna e in altri disturbi del tratto genito-urinario. Nell'azione locale somiglia al pepe. Una resina al 20% di olio di kava in olio di sandalo, chiamato «Gonosan», è usata per curare per la gonorrea. Essendo un anestetico locale esso allevia il dolore ed ha un effetto afrodisiaco; ha anche un effetto antisettico a livello urinario. È un forte diuretico ed è utile per la gotta, reumatismi, bronchiti e altri disturbi.

Il *Khat* è un grosso arbusto chiamato «il fiore del paradiso» (*Celastrus edulis*) che masticato dà effetti simili all'amfetamina. L'efficacia di queste piantine di colore verde-rossastro provenienti da Arabia e Africa orientale (Yemen, Zambia, Somalia, Etiopia) svanisce nel giro di pochi giorni; quin-

di è una droga che deve essere distribuita rapidamente. Il *Khat* contiene sostanze attive denominate catina e catinone, molecole simili alle amfetamine, ma con effetti più blandi. Di fatto, il consumo di queste piante è diffuso nelle sole comunità dei paesi del Corno d'Africa, dove non è illegale. Sono soprattutto i somali a farne uso, masticandone le foglie o preparandoci un infuso. La scoperta delle proprietà di questo arbusto è tramandata da un racconto yemenita. Un pastore notò che una delle sue capre si era distaccata dal gregge, quindi la vide più tardi raggiungere nuovamente il gregge correndo in maniera insolitamente veloce. Ciò si verificò per diversi giorni, sino a quando il pastore, incuriosito, scoprì che quella capra si allontanava dalle altre per brucare le foglie e i germogli dell'arbusto del *Khat*. Le assaggiò egli medesimo e «quella notte non dormì e fu in grado di stare alzato e di pregare e meditare per molte ore». In tal modo, narra il mito, furono scoperti gli effetti euforizzanti di questa pianta.

Le altre piante vendute negli *smart shops* sono l'*Argyreia nervosa*, l'*Ipomoea violacea* e la *Rivea corymbosa*, tutte appartenenti alle *Convolvulaceae*, note per contenere derivati dell'acido lisergico come l'ergina e la lisergamide, che sono allucinogeni e che, come tutti gli alcaloidi dell'ergot con struttura chimica analoga, si legano ai recettori D₂ della dopamina. Il loro uso determina effetti psicomimetici come alterazione del pensiero, della coscienza e della percezione (allucinazioni).

Infine il *Trichocereus pachanoi* «Button et Rose» che appartiene alla *Cactaceae*, è un cactus originario del Perù che era impiegato dagli Inca nei loro rituali a scopi magici e divinatori; contiene fenil-alchil-amine ed ha effetti allucinatori.

In conclusione, dobbiamo essere consapevoli che 'naturale' o 'vegetale' non è sinonimo di sicuro. Utilizzare una pasticca a base di *Ma-huang*, ad esempio per migliorare le prestazioni atletiche o per passare una notte in allegria in discoteca, non ha nulla a che vedere con l'uso di tali sostanze nella medicina tradizionale cinese. Inoltre il caso delle *smart drugs* mette in evidenza che se da una parte esiste una legge che proibisce la detenzione e lo spaccio di determinate sostanze, considerate stupefacenti, dall'altra ci troviamo di fronte alla possibilità di acquistare e detenere prodotti vegetali contenenti quei medesimi principi attivi: essi sono al momento venduti liberamente, perché le piante che li contengono non sono incluse nella lista delle sostanze stupefacenti.

CAPITOLO 7

CLUB DRUGS: DROGHE LEGGERE?

Il cervello è nell'uomo il centro fondamentale della vita di relazione, l'organo il cui funzionamento condiziona la normalità, gli stati d'umore, la felicità. Ricercate e 'sperimentate' dai loro consumatori per raggiungere stati che apprezzano come condizioni di vita 'normale' o 'felice', tutte le droghe, in effetti, agiscono sul sistema nervoso centrale.

La nuova tassonomia del sistema nervoso centrale, che si distingue dalla vecchia, pur sempre valida, nomenclatura topografica (cellule; nuclei; proiezioni e vie di comunicazione), si concentra su una visione neurobiochimica (cellule che in un determinato nucleo producono un neurotrasmettitore prevalente, responsabile di effetti comportamentali). Nell'ambito di questa nuova concezione, si intende con *pleasure brain* una serie di nuclei, situati nel sistema mesolimbico-nigrostriatale le cui cellule sintetizzano, immagazzinano e secernono uno specifico neurotrasmettitore, la dopamina, accettato come punto di partenza per una condizione psicologica positiva (*reward*; premio; rinforzo positivo).

In effetti, alcune droghe (eroina, cocaina, alcol, cannabis, amfetamine) producono, almeno nell'animale da esperimento, l'attivazione dei neuroni del *pleasure brain*, con la conseguente sovrapproduzione e sovraesposizione della dopamina ad altre zone sia del sistema nervoso centrale sia della periferia effettrice. Qui, almeno secondo i parametri della psicofarmacologia sperimentale, si manifestano effetti comportamentali paragonabili alla sensazione di benessere. Al paradigma dopaminergico fanno eccezione alcune droghe, quali le preparazioni etnotossicologiche del peyote, di psilocybe, di olololiciu e dell'amanita muscaria, attive su altri neuroni che producono trasmettitori diversi dalla dopamina.

Se, dunque, si accetta l'ipotesi che alcune droghe occidentali si fondano su un modo di azione comune si arriva alla critica di un concetto ampiamente diffuso, con gravi corresponsabilità mediatiche, tra i giovani, che ostinatamente credono all'esistenza di «droghe pesanti» e «droghe leggere». Se è vero, come sperimentalmente è vero, che le droghe maggiormente diffuse (eroina, alcol, cocaina) agiscono sullo stesso bersaglio (la dopamina), cade la distinzione delle droghe in «pesanti» e «leggere».

Viene da chiedersi l'origine di questo grossolano equivoco tossicologico, peraltro universalmente accettato da giovanissimi, giovani e meno giovani. È possibile che tale classificazione in «droghe pesanti» e «leg-

gere» derivi da un'inesatta traduzione nella nostra lingua dell'originale terminologia anglosassone *hard drugs* e *soft drugs*. Nel lessico originale l'aggettivo *hard*, «pesante», non ha la connotazione tossicologica che indica rischio, lesività, danno, ma si riferisce piuttosto al contesto sociale-ambientale: una *hard drug* non è considerata tale per la sua carica lesiva, ma per l'ambiente in cui è usata. Eroina e alcol, *hard drugs* per eccellenza, sono classificati come tali perchè usate da un'umanità di consumatori appartenenti al sottosviluppo etnico, culturale ed economico: le popolazioni non caucasiche dei grandi ghetti urbani. Cocaina ed ecstasy, le *soft drugs*, sono «leggere» perchè diffuse in un contesto sociale stabile, armonioso, sicuro: la gioventù dai «colletti bianchi», portata a credere che eroina e alcol siano pericoli, mentre cocaina ed ecstasy gioiosi passatempi. Nella realtà tossicologica chi usa eroina può contrarre una malattia che può condurre alla morte per overdose o alle malattie concomitanti (le infezioni da virus dell'epatite e HIV); in modo simile chi usa l'ecstasy può contrarre una malattia che conduce alla rabdomiolisi, alla ipertermia maligna e alla morte cardiovascolare.

È dunque tempo di abbandonare la dicotomia pesante/leggera e di riconoscere onestamente, e far conoscere, che tutte le droghe danno un premio e hanno un rischio, talvolta superiore alla fuggevolezza del premio. In questo contesto, tornando al titolo della presente opera, siamo anche critici nell'accogliere la definizione ufficiale di *club drugs*, introdotta nel 2005 dal FDA (la Food and Drug Administration, l'equivalente americano del nostro Ministero della Sanità) per ecstasy, GHB e Roipnol. Di recente, fra l'altro, è stato proposto da più parti di inserire tra le *club drugs* la chetamina. Tale proposta è da ritenersi inappropriata dal punto di vista della collocazione farmacologica e tossicologica. Infatti, la chetamina (nome di commercio, Ketalar) è un anestetico generale, ad uso parenterale nell'anestesia pediatrica, che induce perdita della sensibilità dolorifica associata a una dissociazione mentale. Il meccanismo d'azione, cioè l'antagonismo verso i recettori degli aminoacidi eccitatori, colloca la chetamina come farmaco d'abuso preferenzialmente entro le sostanze psichedeliche. Per questo non abbiamo ritenuto opportuna una sua trattazione tra le *club drugs*.

Tentare di sintetizzare le problematiche reali alle *club drugs* e alle *smart drugs* non è compito facile: difficile è per esempio scrivere sull'ecstasy senza cadere o nella semiologia farmaco-tossicologica o nella fuorviante aneddotta. Il lettore, specialista e non, è per questo invitato a porre attenzione ai paragrafi di ogni capitolo. In essi vi troverà la descrizione degli effetti ricreazionali (cioè il premio atteso, variabile dall'empatia all'aumento dell'autostima, all'effetto antifatica); degli effetti indesiderati (sensazioni spiacevoli e spiacevoli effetti, tuttavia fugaci e scarsamente consistenti sul piano fisico e comportamentale); e infine degli effetti tossici (la dipendenza come malattia; la morte da eccesso o da interazione con altre droghe, cioè da poliabuso). L'analisi degli effetti ricreazionali, degli effetti indesiderati e della tossicità presentata nei singoli capitoli conduce a una sola conclusione generale: il premio che ci si può aspettare dall'ecstasy è diverso da quelli

che ci si può attendere dal GHB e dal Roipnol, nella stessa misura in cui i meccanismi di dipendenza e di morte da ecstasy sono diversi dalla morte e dalla tossicodipendenza indotte dal GHB e dal Roipnol.

Pertanto, riteniamo sbagliato e fuorviante identificare le cosiddette *club drugs* e *smart drugs* sia come gruppo unitario sia come droghe leggere. Ciò è sbagliato in quanto non vi è affinità chimica (le molecole sono diverse) e il meccanismo d'azione è dissimile; infine, ecstasi, GHB, Roipnol, cocaina, cannabis e inalanti producono dipendenza e morte in maniera diversa. *Club drugs* e *smart drugs* non sono quindi un gruppo omogeneo di droghe, come gli oppioidi, gli ipnosedativi e le amfetamine, ma vanno analizzate singolarmente in base al rapporto costo/rischio/premio. In effetti, la loro sola affinità e comunanza risulta essere la diffusione tra i giovani e i giovanissimi nei *rave parties*, nelle discoteche, nei concerti di massa e nelle palestre.

Considerare le sostanze valutate in questa sede come componenti di un 'Club', anche se ciò è vero in senso topografico, può spingere i giovani e i giovanissimi ad accettare il concetto della loro «leggerezza» e «innocuità». E le *smart drugs* sono 'furbe' solo in quanto furbo è stato colui che le ha introdotte nella non cultura giovanile, aggiungendole, in una specie di *drug design*, alle droghe storicamente presenti. Non vi è, infatti, nulla di 'leggero' nella morte da ecstasi o nel collasso cardiocircolatorio da inalazione di solventi.

La tolleranza e l'aquiescenza verso l'idea che *club* e *smart drugs* siano innocue costituisce un pericolo oggettivo, non solo perché si induce a sottovalutare la loro tossicità intrinseca, ma anche per la mancata presa di coscienza che esse fanno parte di un fenomeno assai comune, il poliabuso, che vede sempre più frequentemente il «mix» di *club drugs*, *smart drugs*, alcol e droghe tradizionali come mezzo devastante per raggiungere la massima empatia («high», «flash»). Tuttavia, in questo nostro contributo abbiamo scelto di non dedicare al poliabuso una trattazione specifica, in quanto il poliabuso sfugge, per sua definizione, ad ogni possibile tassonomia didattica. Esso consiste infatti nella sempre variabile mescolanza di droghe 'antiche' (eroina, alcol, cannabis) con le droghe 'moderne' (*club* e *smart drugs*) cosicché ci si trova di fronte a quadri clinici che non sono identificabili (e quindi non descrivibili) con l'attuale semeiologia tossicologica, ma soltanto attraverso l'analitica tossicologica della autopsie (decesso da eroina più alcol e/o più cocaina, ecc.).

In queste considerazioni conclusive, abbiamo sottolineato la centralità del *pleasure brain*, forse amplificando il suo ruolo come motore dei vari premi che le diverse droghe distribuiscono all'umanità dei consumatori di droga. È vitale tuttavia sottolineare che, oltre alle droghe, il *pleasure brain* è attivato in misura forse maggiore, ma certamente più fisiologica da altri stimoli. Lo attivano, la lettura di un'opera letteraria, l'ascolto di una buona musica, la visione di un quadro o di una scultura (la sindrome di Stendhal), il raggiungimento della pienezza sensoriale; da tutto ciò si può ricavare piacere (*pleasure brain*). È possibile che si debba ricorrere alle droghe quando non si è capaci di attivarlo con i magnifici stimoli fisiologici di cui siamo dotati.

BIBLIOGRAFIA

Introduzione

- Community Epidemiology Work Group (CEWG) (1991). *Epidemiologic trends in drug abuse*. Bethesda, National Institutes of Health (NIH).
- Community Epidemiology Workshop group (CEWG) (1998) *National Institute on Drug Abuse. Epidemiologic Trends in Drug Abuse. Volume II, Proceedings December 1997*. Washington DC, National Institutes of Health.
- Community Epidemiology Work Group (CEWG) (1999) *Epidemiologic trends in drug abuse: volume I: highlights and executive summary*. Bethesda, National Institutes of Health (NIH)
- Mannaioni P.F., Unpublished personal observations (1998-2000). Firenze, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Unità Operativa di Tossicologia Medica.

Capitolo 1

- Akhondzadeh S. e Hampa A.D. (2005) Topiramate prevents ecstasy consumption, a case report. *Fundam Clin Pharmacol* 19, 601-602.
- Barrett P.J. (1992) Ecstasy and dantrolene. *BMJ* 305, 1225.
- Blessing W.W. (2003) New treatment for Ecstasy-related hyperthermia. *Intern Med J* 33, 555-556.
- Bordo D.J. e Dorfman M.A. (2004) Ecstasy overdose: rapid cooling leads to successful outcome. *Am J Emerg Med* 22, 326-327.
- Bradberry C.W. (1994) Microdialysis assessment of the impact of (+)3,4-methylenedioxymethamphetamine, cocaine, and cocaethylene on serotonergic neurons. *Drug Dev Res* 33, 1-9
- Cassel J.C., Riegert C., Rutz S., Koenig J., Rothmaier K., Cosquer B., Lazarus C., Birthelmer A., Jeltsch H., Jones B.C., e Jackisch R. (2005) Ethanol, 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) and their combination: long-term behavioral, neurochemical and neuropharmacological effects in the rat. *Neuropsychopharmacology* 30, 1870-1882.
- Chang S.H., Lai T.I., Chen W.J. e Fang C.C. (2006) MDMA-induced acute pulmonary edema in a patient without other organ dysfunction. *Am J Emerg. Med* 24, 734-736.

- Colfax G. e Guzman R. (2006) Club drugs and HIV infection: a review. *Clin Infect Dis* 42, 1463-1469.
- Connor T.J. (2004) Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy"): a stressor on the immune system. *Immunology* 111, 357-367.
- Darvesh A.S., Yamamoto B.K., e Gudelsky G.A. (2005) Evidence for the involvement of nitric oxide in 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced serotonin depletion in the rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* 312, 694-701.
- Dowling G.P., McDonough E.T. III e Bost R.O. (1987) "Eve" and "Ecstasy". A report of five deaths associated with the use of MDEA and MDMA. *JAMA* 257, 1615-1617.
- Duffy M.R. e Ferguson C. (2007) Role of dantrolene in treatment of heat stroke associated with Ecstasy ingestion. *Br.J Anaesth.* 98,148-149.
- Dye C., (1982) *MDA/MDMA: the chemical pursuit of ecstasy*. Phoenix, Arizona, Do It Now Foundation.
- Freudenmann R.W., Oxler F. e Bernschneider-Reif S. (2006) The origin of MDMA (ecstasy) revisited: the true story reconstructed from the original documents. *Addiction* 101, 1241-1245.
- Green A.R., Cross A.J. e Goodwin G.M. (1995) Review of the pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or "Ecstasy"). *Psychopharmacology* 119, 247-260.
- Green A.R., Mechan A.O., Elliott J.M., O'Shea E. e Colado M.I. (2003) The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy"). *Pharmacol Rev* 55, 463-508.
- Green A.R., O'Shea E. e Colado M.I. (2004) A review of the mechanisms involved in the acute MDMA (ecstasy)-induced hyperthermic response. *Eur J Pharmacol* 500, 3-13.
- Henry J.A., Jeffreys K.J. e Dawling S. (1992) Toxicity and deaths from 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy") *Lancet* 340, 384-387.
- Hrometz S.L., Brown A.W., Nichols D.E. e Sprague J.E. (2004) 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy)-mediated production of hydrogen peroxide in an in vitro model: the role of dopamine, the serotonin-reuptake transporter, and monoamine oxidase-B. *Neurosci Lett* 367, 56-59.
- Huerta-Fontela M., Galceran M.T. e Ventura F. (2007) Ultrapformance liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis of stimulatory drugs of abuse in wastewater and surface waters. *Anal Chem* 79, 3821-3829.
- Itzhak Y. e Ali S.F. (2006) Role of nitrenergic system in behavioral and neurotoxic effects of amphetamine analogs. *Pharmacol Ther* 109, 246-262.
- Jimenez A., Jorda E.G., Verdaguer E., Pubill D., Sureda F.X., Canudas A.M., Escubedo E., Camarasa J., Camins A. e Pallas M. (2004) Neurotoxicity of amphetamine derivatives is mediated by caspase pathway activation in rat cerebellar granule cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 196, 223-234.

- Kalechstein A.D., De La G.R., Mahoney J.J. III, Fantegrossi W.E. e Newton T.F. (2007) MDMA use and neurocognition: a meta-analytic review. *Psychopharmacology (Berl)* 189, 531-537.
- Karlovesek M.Z., Alibegovic A. e Balazic J. (2005) Our experiences with fatal ecstasy abuse (two case reports). *Forensic Sci Int* 147 Suppl, S77-S80.
- Klugman A. e Gruzelier J. (2003) Chronic cognitive impairment in users of 'ecstasy' and cannabis. *World Psychiatry* 2, 184-190.
- Klys M., Rojek S., Wozniak K. e Rzepecka-Wozniak E. (2007) Fatality due to the use of a designer drug MDMA (Ecstasy). *Leg Med (Tokyo)* 9, 185-191.
- Krause T., Gerbershagen M.U., Fiege M., Weisshorn R. e Wappler F (2004) Dantrolene – A review of its pharmacology, therapeutic use and new developments. *Anaesthesia* 59, 364-373.
- Laws K.R. e Kokkalis J. (2007) Ecstasy (MDMA) and memory function: a meta-analytic update. *Hum Psychopharmacol* 22, 381-388.
- Lyles J. e Cadet J.L. (2003) Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, Ecstasy) neurotoxicity: cellular and molecular mechanisms. *Brain Res Rev* 42, 155-168.
- Marasco S.F. e Lim H.K. (2007) Ecstasy-associated pneumomediastinum. *Ann R Coll Surg Engl* 89, 389-393.
- Morley K.C., Li K.M., Hunt G.E., Mallet P.E. e McGregor I.S. (2004) Cannabinoids prevent the acute hyperthermia and partially protect against the 5-HT depleting effects of MDMA ("Ecstasy") in rats. *Neuropharmacology* 46, 954-965.
- McCann U.D., Szabo Z., Scheffel U., Dannals R.F. e Ricaurte G.A. (1998) Positron emission tomographic evidence of toxic effect of MDMA ("Ecstasy") on brain serotonin neurons in human beings. *Lancet* 352,1 433-437.
- Pacifici R., Pichini S., Zuccaro P., Farre M., Segura M., Ortuno J., Di Carlo S., Bacosi A., Roset P.N., Segura J. e de la Torre R. (2004) Paroxetine inhibits acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine on the immune system in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 309, 285-292.
- Pacifici R., Zuccaro P., Farre M., Poudevida S., Abanades S., Pichini S., Langohr K., Segura J., e de la Torre R. (2007) Combined immunomodulating properties of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and cannabis in humans. *Addiction* 102, 931-936.
- Parrott A.C. (2007) The psychotherapeutic potential of MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine): an evidence-based review. *Psychopharmacology (Berl)* 191, 181-193.
- Patel M.M., Belson M.G., Wright D., Lu H., Heninger M. e Miller M.A. (2005) Methylenedioxymethamphetamine (ecstasy)-related myocardial hypertrophy: an autopsy study. *Resuscitation* 66, 197-202.
- Piper B.J. (2007) A developmental comparison of the neurobehavioral effects of ecstasy (MDMA). *Neurotoxicol Teratol* 29, 288-300.
- Ravina P., Quiroga J.M. e Ravina T (2004) Hyperkalemia in fatal MDMA ("ecstasy") toxicity. *Int J Cardiol* 93, 307-308.

- Ricaurte G.A., Forno L.S., Wilson M.A., De Lanney L.E., Irwin I., Molliver M.E. e Langston J.W. (1988) (+/-)3,4-Methylenedioxymethamphetamine selectively damages central serotonergic neurons in nonhuman primates. *JAMA* 260, 51-55.
- Schifano F. (2004) A bitter pill. Overview of ecstasy (MDMA, MDA) related fatalities. *Psychopharmacology* (Berl) 173, 242-248.
- Schifano F., Oyefeso A., Webb L., Pollard M., Corkery J. e Ghodse A.H. (2003) Review of deaths related to taking ecstasy, England and Wales, 1997-2000. *BMJ* 326, 80-81.
- Sheridan R.D., Turner S.R., Cooper G.J. e Tattersall J.E. (2005) Effects of seven drugs of abuse on action potential repolarisation in sheep cardiac Purkinje fibres. *Eur J Pharmacol* 511, 99-107.
- Shulgin A.T. e Nichols D.E., (1978) Characterization of three new psychotomimetics. In: Stillman DC, Wilette RE, (a cura di). *The psychopharmacology of the allucinogens*. New York: Pergamon Press.
- Sprague J.E. e Nichols D.E. (2005) Neurotoxicity of MDMA (ecstasy): beyond metabolism. *Trends Pharmacol Sci* 26, 59-60.
- Webb C. e Williams V. (1993) Ecstasy intoxication: appreciation of complications and the role of dantrolene. *Anaesthesia* 48, 542-543.
- Wu L.T., Schlenger W.E. e Galvin D.M. (2006) Concurrent use of methamphetamine, MDMA, LSD, ketamine, GHB, and flunitrazepam among American youths. *Drug Alcohol Depend* 84, 102-113.
- Zwick O.M., Fischer D.H. e Flanagan J.C. (2005) "Ecstasy" induced immunosuppression and herpes zoster ophthalmicus. *Br J Ophthalmol* 89, 923-924.

Capitolo 2

- Abramowitz M.Z. (2004) GHB and date rape. *Br J Psychiatry* 185, 176-177.
- Addolorato G., Caputo F., Capristo E., Stefanini G.F. e Gasbarrini G. (2000) Gamma-hydroxybutyric acid efficacy, potential abuse, and dependence in the treatment of alcohol addiction. *Alcohol* 20, 217-222.
- Addolorato G., Leggio L., Abenavoli L., Gasbarrini G., Caputo F., Vignoli T., Lorenzini F., e Bernardi M. (2005) Gamma hydroxybutyric acid (GHB) withdrawal does not occur at therapeutic dosage. *Drug Alcohol Depend* 77, 209.
- Anderson I.B., Kim S.Y., Dyer J.E., Burkhardt C.B., Iknoian J.C., Walsh M.J. e Blanc P.D. (2006) Trends in gamma-hydroxybutyrate (GHB) and related drug intoxication: 1999 to 2003. *Ann Emerg Med* 47, 177-183.
- Andriamampandry C., Taleb O., Kemmel V., Humbert J.P., Aunis D. e Maitre M. (2007) Cloning and functional characterization of a gamma-hydroxybutyrate receptor identified in the human brain. *FASEB J* 21, 885-895.
- Bessman S.P. e Fishbein W.N. (1963) Gamma-hydroxybutyrate, a normal brain metabolite. *Nature* 200, 1207-1208.

- Bismuth C., Dally S. e Borron S.W. (1997) Chemical submission: GHB, benzodiazepines, and other knock out drops. *J Toxicol Clin Toxicol* 35, 595-598.
- Bourguignon J.J., Schmitt M. e Didier B. (2000) Design and structure-activity relationship analysis of ligands of gamma-hydroxybutyric acid receptors. *Alcohol* 20, 227-236.
- Craig K., Gomez H.F., McManus J.L. e Bania T.C. (2000) Severe gamma-hydroxybutyrate withdrawal: a case report and literature review. *J Emerg Med* 18, 65-70.
- Di Bello M.G., Gambassi F., Mugnai L., Masini E. e Mannaioni P.F. (1995) Gamma-hydroxybutyric acid induced suppression and prevention of alcohol withdrawal syndrome and relief of craving in alcohol dependent patients. *Alcolologia* 7, 111-118.
- Drasbek K.R., Christensen J. e Jensen K. (2006) Gamma-hydroxybutyrate – A drug of abuse. *Acta Neurol Scand* 114, 145-156.
- Ferrara S.D., Tedeschi L., Frison G. e Rossi A. (1995) Fatality due to gamma-hydroxybutyric acid (GHB) and heroin intoxication. *J Forensic Sci* 40, 501-504.
- Galloway G.P., Frederick S.L. e Staggers F. Jr. (1994) Physical dependence on sodium oxybate. *Lancet* 343, 57.
- Halkitis P.N. e Palamar J.J. (2006) GHB use among gay and bisexual men. *Addict Behav* 31, 2135-2139.
- Ingels M., Rangan C., Bellezzo J. e Clark R.F. (2000) Coma and respiratory depression following the ingestion of GHB and its precursors: three cases. *J Emerg Med* 19, 47-50.
- Iten P.X., Oestreich A., Lips R. e Brabetz M. (2000) A new drug reaches Switzerland: coma after intake of gamma-hydroxybutyrate (GHB). *Schweiz Med Wochenschr* 130, 356-361.
- Laborit H. (1964) Sodium 4-hydroxybutyrate. *Int J Neuropharmacol* 3, 433-451.
- Li J., Stokes S.A. e Woeckener A. (1998) A tale of novel intoxication: seven cases of gamma-hydroxybutyric acid overdose. *Ann Emerg Med* 31, 723-728.
- Liechti M.E., Kunz I., Greminger P., Speich R. e Kupferschmidt H. (2006) Clinical features of gamma-hydroxybutyrate and gamma-butyrolactone toxicity and concomitant drug and alcohol use. *Drug Alcohol Depend* 81, 323-326.
- McDonough M., Kennedy N., Glasper A. e Bearn J. (2004) Clinical features and management of gamma-hydroxybutyrate (GHB) withdrawal: a review. *Drug Alcohol Depend* 75, 3-9.
- Migliani J.S., Kim K.Y. e Chahil R. (2000) Gamma-hydroxy butyrate withdrawal delirium: a case report. *Gen Hosp Psychiatry* 22, 213-215.
- Roth R.H. e Giarman N.J. (1969) Conversion in vivo of gamma-aminobutyric to gamma-hydroxybutyric acid in the rat. *Biochem Pharmacol* 18, 247-250.

- Schmidt-Mutter C., Muller C., Zwiller J., Gobaille S. e Maitre M. (1999) Gamma-hydroxybutyrate and cocaine administration increases mRNA expression of dopamine D1 and D2 receptors in rat brain. *Neuro-psychopharmacology* 21, 662-669.
- Timby N., Eriksson A. e Bostrom K. (2000) Gamma-hydroxybutyrate associated deaths. *Am J Med* 108, 518-519.
- Tunnicliff G. (1997) Sites of action of gamma-hydroxybutyrate (GHB)-a neuroactive drug with abuse potential. *J Toxicol Clin Toxicol* 35(6), 581-90.
- Van Sassenbroeck D.K., De Neve N., De Paepe P., Belpaire F.M., Verstraete A.G., Calle P.A. e Buylaert W.A. (2007) Abrupt awakening phenomenon associated with gamma-hydroxybutyrate use: a case series. *Clin Toxicol (Phila)* 45, 533-538.
- Williams H., Taylor R. e Roberts M. (1998) Gamma-hydroxybutyrate (GHB): a new drug of misuse. *Ir Med J* 91, 56-57.

Capitolo 3

- Allan A.M., Baier L.D. e Zhang X. (1992) Effects of lorazepam tolerance and withdrawal on GABAA receptor-operated chloride channels. *J Pharmacol Exp Ther* 261, 395-402.
- Anglin D., Spears K.L. e Hutson H.R. (1997) Flunitrazepam and its involvement in date or acquaintance rape. *Acad Emerg Med* 4, 323-326.
- Ator N.A., Griffiths R.R. e Weerts E.M. (2005) Self-injection of flunitrazepam alone and in the context of methadone maintenance in baboons. *Drug Alcohol Depend* 78, 113-123.
- Bal T.S., Johnson B., Kilner E.A., Sunter J.P. e Cowan W.K. (1989) Three deaths involving triazolam – Analytical aspects. *J Forensic Sci Soc* 29, 119-123.
- Barattini M., Fantozzi R., Masini E. e Mannioni P.F. (1987) Abuse of licit drugs in heroin addicts. *Clin Ter* 120, 183-198.
- Barnett J.M. e Broad R.M. (2003) Flunitrazepam used in a case of poisoning. *J Clin Forensic Med* 10, 89-91.
- Drummer O.H., Syrjanen M.L. e Cordner S.M. (1993) Deaths involving the benzodiazepine flunitrazepam. *Am J Forensic Med Pathol* 14, 238-243.
- ElSohly M.A. e Salamone S.J. (1999) Prevalence of drugs used in cases of alleged sexual assault. *J Anal Toxicol* 23, 141-146.
- Fialip J., Aumaitre O., Eschaliere A., Maradeix B., Dordain G. e Lavarenne J. (1987) Benzodiazepine withdrawal seizures: analysis of 48 case reports. *Clin Neuropharmacol* 10, 538-544.
- Gable R.S. (2004) Acute toxic effects of club drugs. *J Psychoactive Drugs* 36, 303-313.
- Gallager D.W., Lakoski J.M., Gonsalves S.F. e Rauch S.L. (1984) Chronic benzodiazepine treatment decreases postsynaptic GABA sensitivity. *Nature* 308, 74-77.

- Gelkopf M., Bleich A., Hayward R., Bodner G. e Adelson M. (1999) Characteristics of benzodiazepine abuse in methadone maintenance treatment patients: a 1 year prospective study in an Israeli clinic. *Drug Alcohol Depend* 55, 63-68.
- Hajak G., Clarenbach P., Fischer W., Rodenbeck A., Bandelow B., Broocks A. e Ruther E. (1998) Rebound insomnia after hypnotic withdrawal in insomniac outpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 248, 148-156.
- Invernizzi R., Pozzi L. e Samanin R. (1991) Release of dopamine is reduced by diazepam more in the nucleus accumbens than in the caudate nucleus of conscious rats. *Neuropharmacology* 30, 575-578.
- Jing X., Wala E.P. e Sloan J.W. (1995) Flunitrazepam and nordiazepam slowly released from silastic capsules induce physical dependence in rat. *Drug Alcohol Depend* 39, 63-70.
- Kales A., Scharf M.B. e Kales J.D. (1978) Rebound insomnia: a new clinical syndrome. *Science* 201, 1039-1041.
- Kaufmann R.M., Frey R., Battista H.J. e Kasper S (2004) Flunitrazepam and driving ability. *Fortschr Neurol Psychiatr* 72, 503-515.
- Lader M. (1994) Anxiolytic drugs: dependence, addiction and abuse. *Eur Neuropsychopharmacol* 4, 85-91.
- Mannaioni P.F. (1980) *Le tossicodipendenze*. Padova: Piccin Editore.
- Miller L.G., Greenblatt D.J., Roy R.B., Summer W.R. e Shader R.I. (1988) Chronic benzodiazepine administration. II. Discontinuation syndrome is associated with upregulation of gamma-aminobutyric acid receptor complex binding and function. *J Pharmacol Exp Ther* 246,177-182.
- Molodavkin G.M., Voronina T.A., Chernyavskaya L.I., Burlakova E.B., Khorseva N.I. e Seredenin S.B. (2003) Pharmacological activity of phenazepam and flunitrazepam in ultralow doses. *Bull Exp Biol Med* 135 Suppl 1, 39-41.
- Mussig K., Friess E., Wudy S.A., Morike K., Haring H.U. e Overkamp D. (2006) Secondary adrenal failure due to long-term treatment with flunitrazepam. *Clin Endocrinol* 65, 549-550.
- Nutt D. (1986) Benzodiazepine dependence in the clinic: reason for anxiety? *TIPS* 7, 457-460.
- Ohshima T. (2006) A case of drug-facilitated sexual assault by the use of flunitrazepam. *J Clin Forensic Med* 13, 44-45.
- Owen R.T. e Tyrer P. (1983) Benzodiazepine dependence. A review of the evidence. *Drugs* 25, 385-398.
- Rickert V.I., Wiemann C.M. e Berenson A.B. (1999) Prevalence, patterns, and correlates of voluntary flunitrazepam use. *Pediatrics* 103, E6.
- Rickert V.I., Wiemann C.M. e Berenson A.B. (2000) Flunitrazepam: more than a date rape drug. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 13, 37-42.
- Ryan G.P. e Boisse N.R. (1983) Experimental induction of benzodiazepine tolerance and physical dependence. *J Pharmacol Exp Ther* 226, 100-107.

- Saum C.A. e Inciardi J.A. (1997) Rohypnol misuse in the United States. *Subst Use Misuse* 32, 723-731.
- Simmons M.M. e Cupp M.J. (1998) Use and abuse of flunitrazepam. *Ann Pharmacother* 32, 117-119.
- Slaughter L. (2000) Involvement of drugs in sexual assault. *J Reprod Med* 45, 425-430.
- Sloan J.W., Martin W.R. e Wala E.P. (1991) A comparison of the physical dependence inducing properties of flunitrazepam and diazepam. *Pharmacol Biochem Behav* 39, 395-405.
- Steenstoff A. e Worm K. (1993) Cases of fatal triazolam poisoning. *J Forensic Sci Soc* 33, 45-48.
- Stenbach L.H. (1961) Quinazolines and 1,4-Benzodiazepines. IV. ^{1,2} Transformations of 7-Chloro-2-methylamino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepine 4-Oxide³. *J Org Chem* 26, 4936-4941.
- Sunter J.P., Bal T.S. e Cowan W.K. (1988) Three cases of fatal triazolam poisoning. *BMJ* 297, 719.
- Takada K., Murai T., Kanayama T. e Koshikawa N. (1993) Effects of midazolam and flunitrazepam on the release of dopamine from rat striatum measured by in vivo microdialysis. *Br J Anaesth* 70, 181-185.
- Takahashi T., Okajima Y., Otsubo T., Shinoda J., Mimura M., Nakagome K. e Kamijima K. (2003) Comparison of hangover effects among triazolam, flunitrazepam and quazepam in healthy subjects: a preliminary report. *Psychiatry Clin Neurosci* 57, 303-309.
- Tanaka E. (2002) Toxicological interactions between alcohol and benzodiazepines. *J Toxicol Clin Toxicol* 40, 69-75.
- Tanaka E., Nakamura T., Terada T., Shinozuka T. e Honda K. (2005) Preliminary study of the in vitro interaction between alcohol, high-dose flunitrazepam and its three metabolites using human liver microsomes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 96, 88-90.
- Victorri-Vigneau C., Basset G., Bourin M. e Jolliet P. (2003) Impacts of the new flunitrazepam regulations on the consumption of hypnotics. *Therapie* 58, 425-430.
- Zetterstrom T. e Fillenz M. (1990) Local administration of flurazepam has different effects on dopamine release in striatum and nucleus accumbens: a microdialysis study. *Neuropharmacology* 29, 129-134.

Capitolo 4

- Adams I.B. e Martin, B.R. (1996) Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction* 91, 1585-1614.
- Ashton C.H. (1999) Adverse effects of cannabis and cannabinoids. *Br J Anaesth* 83, 637-649.
- Ashton C.H. (2001) Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *Br J Psychiatry* 178, 101-106.

- Baker D., Pryce G., Giovannoni G. e Thompson A.J. (2003) The therapeutic potential of cannabis. *Lancet Neurol* 2, 291-298.
- Bertol E., Mari F., Lodi F. e Marozzi E. (2000) *Trattato di Tossicologia Forense*. Padova: Cedam, 221-297.
- Benyamina A., Lecacheux M., Blecha L., Reynaud M. e Lukasiewicz M. (2008) Pharmacotherapy and psychotherapy in cannabis withdrawal and dependence. *Expert Rev Neurother* 8, 479-491.
- Brandenburg D. e Wernick R. (1986) Intravenous marijuana syndrome. *West J Med* 145, 94-96.
- British Medical Association (1997) *Therapeutic uses of cannabis*. London: Harwood Academic Publisher.
- Busto U., Bendayan R. e Sellers E.M. (1989) Clinical pharmacokinetics of non-opiate abused drugs. *Clin Pharmacokinet* 16, 1-26.
- Caspi A., Moffitt T.E., Cannon M., McClay J., Murray R., Harrington H., Taylor A., Arseneault L., Williams B., Braithwaite A., Poulton R. e Craig I.W. (2005) Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry* 57, 1117-1127.
- Charles R., Holt S. e Kirkham N. (1979) Myocardial infarction and marijuana. *Clin Toxicol* 14, 433-438
- Comitas L. (1975) The soul nexus of Ganja in Jamaica. In: V. Rubin (ed.) *Cannabis and Culture*. The Hague and Paris: Mouton Publishers, 119-132.
- Copeland J., Swift W. e Rees V. (2001) Clinical profile of participants in a brief intervention program for cannabis use disorder. *J Subst Abuse Treat* 20, 45-52.
- Devane W.A., Hanus L., Breuer A., Pertwee R.G., Stevenson L.A., Griffin G., Gibson D., Mandelbaum A., Etinger A. e Mechoulam R. (1992) Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 258, 1946-1949.
- Di Chiara G. (1995) The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. *Drug Alcohol Depend* 38, 95-137.
- Didier M.L., Di Marzo V. (1999) The palmitoylethanolamide and oleamide enigma: are these two fatty acid amides cannabimimetic? *Curr Med Chem* 6, 757-773.
- Di Marzo V. e De Petroccelli L. (1997) The endogenous cannabinoid signalling system: chemistry, biochemistry and physiology. *J Sci Biol Chem* 1.
- Fisher J. (1975) Cannabis in Nepal: an overview. In: V. Rubin (ed.) *Cannabis and Culture*. The Hague and Paris: Mouton Publishers, 247-256.
- Fletcher J.M., Page J.B., Francis D.J., Copeland K., Naus M.J., Davis C.M., Morris R., Krauskopf D. e Satz P. (1996) Cognitive correlates of long-term cannabis use in Costa Rican men. *Arch Gen Psychiatry* 53, 1051-1057.

- Freedland C.S., Sharpe, A.L., Samson H.H., Porrino L.J. (2001) Effects of SR141716A on ethanol and sucrose self-administration. *Alcohol Clin Exp Res* 25, 277-282.
- Galiègue S., Mary S., Marchand J., Dussossoy D., Carrière D., Carayon P., Bouaboula M., Shire D., Le Fur G. e Casellas P. (1995) Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Eur J Biochem* 232, 54-61.
- Gaoni Y. e Mechoulam R. (1964) Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J of the American Chem Society* 86, 1646-1647.
- Gardner E.L. (2005) Endocannabinoid signaling system and brain reward: emphasis on dopamine. *Pharmacol Biochem Behav* 81, 263-284.
- Giannini L., Nistri S., Mastroianni R., Cinci L., Mannaioni P.F. e Masini E. (2008) Activation of cannabinoid receptors prevents antigen-induced asthma-like reaction in guinea pigs. *J Cell Mol Med* [preprint in edizione elettronica]
- Gifford A.N. e Ashby C.R. Jr. (1996) Electrically evoked acetylcholine release from hippocampal slices is inhibited by the cannabinoid receptor agonist, WIN 55212-2, and is potentiated by the cannabinoid antagonist, SR 141716A. *J Pharmacol Exp Ther* 277, 1431-1436.
- Glass M., Dragunow M. e Faull R.L. (1997) Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience* 77, 299-318.
- Gong H. Jr., Tashkin D.P., Simmons M.S., Calvarese B. e Shapiro B.J. (1984) Acute and subacute bronchial effects of oral cannabinoids. *Clin Pharmacol Ther* 35, 26-32
- Green K. (1982) Marijuana and the eye-a review. *J Toxicol-Cutan Ocular Toxicol* 1, 3-32.
- Grinspoon L. (1971) *Marijuana Reconsidered*. Cambridge, Mass: Harvard University Press, 218-230.
- Hall W. (1998) Cannabis use and psychosis. *Drug Alcohol Rev* 17, 433-444.
- Hall W.D. (2006) Cannabis use and the mental health of young people. *Aust NZJ Psychiatry* 40, 105-113.
- Hall W.D. e Pacula R.L. (2003) *Cannabis use and dependence: public health and public policy*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Holister L.E. (1986) Health aspects of cannabis. *Pharmacological Rev* 38, 1-20.
- Khalifa A.M. (1975) Traditional patterns of hashish use in Egypt. In: V. Rubin (ed.) *Cannabis and Culture*. The Hague and Paris: Mouton Publishers, 195-199.
- Klahr A.L., Roerich H. e Miller N.S. (1989) Marijuana. In Giannini A.J. e Slaby A.E., *Drugs of abuse*, Orodell, NJ: Eds Medical Economics Company Inc., 97-125.

- Kogan N.M. e Mechoulam R. (2007) Cannabinoids in health and disease. *Dialogues Clin Neurosci* 9, 413-430.
- Kolodny R.C., Masters W.H., Kolodner R.M. e Toro G. (1974) Depression of plasma testosterone levels after chronic intensive marihuana use. *N Engl J Med* 290, 872-874.
- Kopala M. (2007) Reefer madness. *CMAJ* 177, 988.
- Levin F.R. e Kleber H.D. (2008). Use of dronabinol for cannabis dependence: two case reports and review. *Am J Addict* 17, 161-164.
- Leweke F.M. e Koethe D. (2008) Cannabis and psychiatric disorders: it is not only addiction. *Addict Biol* 13, 264-275.
- Maykut M.O. (1985) Health consequences of acute and chronic marihuana use. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 9, 209-238.
- Mechoulam R., Ben-Shabat S., Hanus L., Ligumsky M., Kaminski N.E., Schatz A.R., Gopher A., Almog S., Martin B.R., Compton D.R., *et al.*, (1995) Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol* 50, 83-90.
- Miller P.M. e Plant M. (1996) Drinking, smoking, and illicit drug use among 15 and 16 year olds in the United Kingdom. *BMJ* 313, 394-397.
- Moore T.H., Zammit S., Lingford-Hughes A., Barnes T.R., Jones P.B., Burke M. e Lewis G. (2007) Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 370, 319-328.
- Moreira F.A., Lutz B. (2008) The endocannabinoid system: emotion, learning and addiction. *Addict Biol* 13, 196-212.
- Munro S., Thomas K.L. e Abu-Shaar M. (1993) Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 365, 61-65.
- Nahas G.G. (1974) *The medical use of cannabis. Marijuana in science and medicine*. New York: Raven Press, 247-261.
- Normil (1977) (National Organization for the Reform of Marijuana Law), *The Marijuana Issue*. Washington, 1.
- Osservatorio Europeo delle droghe e delle Tossicodipendenze (OEDT) (2000) *Relazione annuale sull'evoluzione del fenomeno della droga nell'Unione Europea; 11 Ottobre*. Lisbona.
- Perkonig A., Lieb R., Hofler M., Schuster P., Sonntag H. e Wittchen A.U. (1999) Patterns of cannabis use, abuse and dependence over time: incidence, progression and stability in a sample of 1228 adolescents. *Addiction* 94, 1663-1678
- Pertwee R.G. (1997) Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol Ther* 74, 129-180.
- Pertwee R.G., Fernando S.R., Griffin G., Abadji V. e Makriyannis A. (1995) Effect of phenylmethylsulphonyl fluoride on the potency of anandamide as an inhibitor of electrically evoked contractions in two isolated tissue preparations. *Eur J Pharmacol* 272, 73-78.
- Pertwee R.G., Fernando S.R., Nash J.E., Coutts A.A. (1996) Further evidence for the presence of cannabinoid CB1 receptors in guinea-pig small intestine. *Br J Pharmacol* 118, 2199-2205.

- Quickfall J. e Crockford D. (2006) Brain neuroimaging in cannabis use: a review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 18, 318-332.
- Ranganathan M. e D'Souza D.C. (2006) The acute effects of cannabinoids on memory in humans: a review. *Psychopharmacology* (Berl) 188, 425-444.
- Rice W., Shannon J.M., Burton F. e Fiedeldey D. (1997) Expression of a brain-type cannabinoid receptor (CB₁) in alveolar type II cells in the lung: regulation by hydrocortisone. *Eur J Pharm* 319, R3-R4.
- Solinas M., Yasar S. e Goldberg S.R. (2007) Endocannabinoid system involvement in brain reward processes related to drug abuse. *Pharmacol Res* 56, 393-405.
- Solomon D. (1969) *The Marijuana Papers*. London: Panther Books, 60.
- Solowij N. (1998) *Cannabis and cognitive functioning*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Stefanis C., Ballas C. e Madianou D. (1975). Sociocultural and epidemiological aspects of Hashish use in Grece. In: V. Rubin (ed.) *Cannabis and Culture*. The Hague and Paris: Mouton Publishers, 303-326.
- Tewari S.N. e Sharma J.D. (1980) Detection of delta-9-tetrahydrocannabinol in the organs of a suspected case of cannabis poisoning. *Toxicol Lett* 5, 279-281.
- Turk R.F., Manno J.E., Jain N.C. e Forney R.B. (1971) The identification, isolation, and preservation of delta-9-tetrahydrocannabinol (delta-9-THC). *J Pharm Pharmacol* 23, 90-195.
- Vaziri N.D., Thomas R., Sterling M., Seiff K., Pahl M.V., Davila J. e Wilson A. (1981) Toxicity with intravenous injection of crude marijuana extract. *Clin Toxicol* 18, 353-366.
- Voruganti L.N., Slomka P., Zabel P., Mattar A. e Awad A.G. (2001) Cannabis induced dopamine release: an in-vivo SPECT study. *Psychiatry Res* 107, 173-177.
- Webb E., Ashton C.H., Kelly P. e Kamali F. (1996) Alcohol and drug use in UK university students. *Lancet* 348, 922-925.
- World Health Organization (WHO). *World drug report 2000*. United Nations Publication.
- Zhu P.J. e Lovinger D.M. (2007) Persistent synaptic activity produces long-lasting enhancement of endocannabinoid modulation and alters long-term synaptic plasticity. *J Neurophysiol* 97, 4386-4389.

Capitolo 5

- Avico U. e Dell'Utri A. (1996) Drug abuse patterns and trends in Italy. In: Community Epidemiology Work Group, *Epidemiologic Trends in Drug Abuse*. Bethesda: NIH.
- Benowitz N.L. (1992) *How toxic is cocaine?*. Chichester: Ciba Foundation, 125-142.

- Carrera M.R.A., Meijler M.M. e Janda K.D. (2004) Cocaine pharmacology and current pharmacotherapies for its abuse. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 12, 5019-5030.
- Community Epidemiology Work Group Epidemiologic (CEWG) (2002). *Trends in Drug Abuse*. Bethesda: NIH.
- Di Chiara G., Bassareo V., Fenu S., De Luca M.A., Spina L., Cadoni C., Acquas E., Carboni E., Valentini V. e Lecca D. (2004) Dopamine and drug addiction: the nucleus accumbens shell connection. *Neuropharmacology* 47, 227-241.
- Donahoe R. e Klein T.W. (1996) Cocaine, alcohol, and host defenses – Introduction. *Journal of Neuroimmunology* 69, 53.
- Galloway M.P. (1988) Neurochemical interactions of cocaine with dopaminergic systems. *Trends Pharmacol Sci* 9, 451-455.
- Goodkin K., Shapshak P., Metsch L.R., McCoy C.B., Crandall K.A., Kumar M., Fujimura R.K., McCoy V., Zhang B.T., Reyblat S., Xin K.Q. e Kumar A.M. (1998) Cocaine abuse and HIV-1 infection: Epidemiology and neuropathogenesis. *Journal of Neuroimmunology* 83, 88-101.
- Harris D.S., Everhart E.T., Mendelson J. e Jones R.T. (2003) The pharmacology of cocaethylene in humans following cocaine and ethanol administration. *Drug and Alcohol Dependence* 72, 169-182.
- Hatsukami D.K. e Fischman M.W. (1996) Crack cocaine and cocaine hydrochloride – Are the differences myth or reality? *Jama-Journal of the American Medical Association* 276, 1580-1588.
- Indriati E. e Buikstra J.E. (2001) Coca chewing in prehistoric coastal Peru: dental evidence. *Am J Phys Anthropol* 114, 242-257.
- Kantak K.N., Collins S.L., Lipman E.G., Bond J., Giovanoni K. e Fox B.S. (2000) Evaluation of anti-cocaine antibodies and a cocaine vaccine in a rat self-administration model. *Psychopharmacology* 148, 251-262.
- Kloner R.A., Hale S., Alker K. e Rezkalla S. (1992) The Effects of Acute and Chronic Cocaine Use on the Heart. *Circulation* 85, 407-419.
- Kosten T.R., Rosen M., Bond J., Settles M., Clair Roberts J., Shields J., Jack L. e Fox B. (2002) Human therapeutic cocaine vaccine: safety and immunogenicity. *Vaccine* 20, 1196-1204.
- Kral A.H., Bluthenthal R.N., Booth R.E. e Watters J.K. (1998) HIV seroprevalence among street-recruited injection drug and crack cocaine users in 16 US municipalities. *American Journal of Public Health* 88, 108-113.
- Kreek M.J., Bart G., Lilly C., LaForge K.S. e Nielsen D.A. (2005) Pharmacogenetics and human molecular genetics of opiate and cocaine addictions and their treatments. *Pharmacol Rev* 57, 1-26.
- Lange R.A. e Hillis L.D. (2001) Medical progress – Cardiovascular complications of cocaine use. *N Engl J Med* 345, 351-358.
- Linari G., Antonilli L., Nencini P. e Nucerito V. (2001) Ethanol combined with cocaine inhibits amylase release in guinea pig pancreatic lobules. *Pharmacol Res* 44, 41-45.

- Mannaioni P.F. (1989) Il rischio da cocaina: tossicità, dipendenza e trattamento. *Punta Ala Meeting*, 189-200.
- Mattes C.E., Belendiuk G.W., Lynch T.J., Brady R.O. e Dretchen K.L. (1998) Butyrylcholinesterase: an enzyme antidote for cocaine intoxication. *Addiction Biology* 3, 171-188.
- Meltzer P.C., Liu S.H., Blanchette H.S., Blundell P. e Madras B.K. (2002) Design and synthesis of an irreversible dopamine-sparing cocaine antagonist. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 10, 3583-3591.
- Nath A., Maragos W.F., Avison M.J., Schmitt F.A. e Berger J.R. (2001) Acceleration of HIV dementia with methamphetamine and cocaine. *Journal of Neurovirology* 7, 66-71.
- Nutt D. e Lingford-Hughes A. (2004) Infecting the brain to stop addiction? *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101, 11193-11194.
- O'Brien C.P. (2005) Anticraving medications for relapse prevention: A possible new class of psychoactive medications. *American Journal of Psychiatry* 162, 1423-1431.
- Osservatorio Europeo delle Droghe e delle Tossicodipendenze (OEDT) (2004) *Relazione annuale 2003: Evoluzione del fenomeno della droga nell'Unione Europea e in Norvegia*. Lussemburgo: Ufficio delle pubblicazioni ufficiali delle Comunità europee.
- Osservatorio Europeo delle Droghe e delle Tossicodipendenze (OEDT) (2006) *Evoluzione del fenomeno della droga in Europa. Relazione annuale 2006*. Lussemburgo: Ufficio delle pubblicazioni ufficiali delle Comunità europee.
- Serpelloni G. e Bertoncelli S. (2006) Cocaina: profili dei soggetti in base alle modalità d'uso, agli aspetti comportamentali e sociali. In: Serpelloni G., Macchia T., Gerra G. (a cura di), *Cocaina Manuale di aggiornamento tecnico scientifico - 2006*. Verona: Dipartimento Dipendenze ULSS20 Regione Veneto, 185-198.
- Thomas M.J., Kalivas P.W. e Shaham Y. (2008) Neuroplasticity in the mesolimbic dopamine system and cocaine addiction. *Br J Pharmacol* 154, 327-342.
- Vanderschuren L.J. e Kalivas P.W. (2000) Alterations in dopaminergic and glutamatergic transmission in the induction and expression of behavioral sensitization: a critical review of preclinical studies. *Psychopharmacology* 151, 99-120.
- Vocci F.J. e Elkashef A. (2005) Pharmacotherapy and other treatments for cocaine abuse and dependence. *Current Opinion in Psychiatry* 18, 265-270.

Capitolo 6

- Angle M.R. e Eade N.R. (1975) *Gasoline Sniffing and tetraethyl lead poisoning in a Northern Native Community*. Ottawa, Canada: Health and Welfare, Canada.

- Balaster R.L. (1987) Abuse potential evaluation of inhalants. *Drug Alcohol Depend* 49, 7-10.
- Bale A.S., Tu Y., Carpenter-Hyland E.P., Chandler L.J. e Woodward J.J. (2005) Alterations in glutamatergic and gabaergic ion channel activity in hippocampal neurons following exposure to the abused inhalant toluene. *Neuroscience* 130, 197-206.
- Beckstead M.J., Weiner J.L., Eger E.I., Gong D.H. e Mihic S.J. (2000) Glycine and gamma-aminobutyric acid(A) receptor function is enhanced by inhaled drugs of abuse. *Mol Pharmacol* 57, 1199-1205.
- Bowen S.E. (2006) Increases in amphetamine-like discriminative stimulus effects of the abused inhalant toluene in mice. *Psychopharmacology (Berl)* 186, 517-524.
- Bruckner J.V. e Peterson R.G. (1977) Review of the aliphatic and aromatic hydrocarbons. In: Sharp C.W., Brehm M.L. (a cura di), *Review of Inhalants: Euphoria to Dysfunction*. Washington, DC: U.S. Government Printing Office.
- Cairney S., Maruff P., Burns C. e Currie B. (2002) The neurobehavioural consequences of petrol (gasoline) sniffing. *Neurosci Biobehav Rev* 26, 81-89.
- Chen F., Jarrott B. e Lawrence A.J. (1999) Up-regulation of cortical AMPA receptor binding in the fawn-hooded rat following ethanol withdrawal. *Eur J Pharmacol* 384, 139-146.
- Chien T.H., Chan M.H., Tang Y.C. e Chen H.H. (2005) Toluene exposure during the brain growth spurt reduces behavioral responses to non-competitive N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in adult rats. *Psychopharmacology (Berl)* 182, 468-474.
- Cocores J.A. (1989) Volatile Substance Abuse. In: Giannini A.J. e Slaby A.E. (a cura di), *Drugs of abuse*. Orodell, NJ: Eds Medical Economics Company Inc., 265-284.
- Cohen S. (1977) Inhalant abuse: An overview of the problem. In: Sharp C.W., Brehm M.L. (a cura di), *Review of Inhalants: Euphoria to Dysfunction*. Washington, DC: U.S. Government Printing Office.
- Del Re A.M., Dopico A.M. e Woodward J.J. (2006) Effects of the abused inhalant toluene on ethanol-sensitive potassium channels expressed in oocytes. *Brain Res* 1087, 75-82.
- Dinwiddie SH (1994) Abuse of inhalants: a review. *Addiction* 89, 925-939.
- Faucett R.L. e Jensen R.A. (1952) Psychologic aspects of pediatrics: addiction to the inhalation of gasoline fumes in a child. *J Pediatr* 41, 364-368.
- Field-Smith M.E., Taylor J.C., Norman C.L., Bland J.M., Ramsey J.D. e Anderson H.R. (2001). Trends in Deaths Associated with the Abuse of Volatile Substances. London: St George's Hospital Medical School.
- Filley C.M., Halliday W. e Kleinschmidt-DeMasters B.K. (2004) The effects of toluene on the central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 63, 1-12.

- Gerasimov M.R. (2004) Brain uptake and biodistribution of [11C]toluene in nonhuman primates and mice. *Methods Enzymol* 385, 334-349.
- Gerasimov M.R., Ferrieri R.A., Pareto D., Logan J., Alexoff D. e Ding Y.S. (2005) Synthesis and evaluation of inhaled [11C]butane and intravenously injected [11C]acetone as potential radiotracers for studying inhalant abuse. *Nucl Med Biol* 32, 201-208.
- Health Canada (2004) Products containing bitter orange or synephrine: suspected cardiovascular adverse reactions. *Canadian Adverse reaction newsletter* 14, 3-4.
- Kaneko T., Koizumi T., Takezaki T. e Sato A. (1992) Urinary calculi associated with solvent abuse. *J Urol* 147, 1365-1366.
- Lampinen T.M., Mattheis K., Chan K. e Hogg R.S. (2007) Nitrite inhalant use among young gay and bisexual men in Vancouver during a period of increasing HIV incidence. *BMC Public Health* 7, 35.
- Lopreato G.F., Phelan R., Borghese C.M., Beckstead M.J. e Mihic S.J. (2003) Inhaled drugs of abuse enhance serotonin-3 receptor function. *Drug Alcohol Depend* 70, 11-15.
- Lubman D.I., Hides L. e Yucel M. (2006) Inhalant misuse in youth: time for a coordinated response. *Med J Aust* 185, 327-330.
- Lubman D.I., Yucel M. e Lawrence A.J. (2008) Inhalant abuse among adolescents: neurobiological considerations. *Br J Pharmacol* 154, 316-326.
- Medina-Mora M.E. e Real T. (2008) Epidemiology of inhalant use. *Curr Opin Psychiatry* 21, 247-251.
- Osservatorio Europeo delle Droghe e delle Tossicodipendenze (OEDT) (2004) *Relazione Annuale 2004: evoluzione del fenomeno della droga nell'Unione Europea ed in Norvegia*. Lussemburgo: Ufficio delle pubblicazioni ufficiali delle Comunità europee.
- Pagare D., Meena G.S., Singh M.M. e Sahu R. (2004) Risk factors of substance use among street children from Delhi. *Indian Pediatr* 41, 221-225.
- Pentel P. (1984) Toxicity of over-the-counter stimulants. *JAMA* 252, 1898-1903.
- Ramsey J., Anderson H.R., Bloor K. e Flanagan R.J. (1989) An introduction to the practice, prevalence and chemical toxicology of volatile substance abuse. *Hum Toxicol* 8, 261-269.
- Roth B.L., Baner K., Westkaemper R., Siebert D., Rice K.C., Steinberg S., Ernsberger P. e Rothman R.B. (2002) Salvinorin A: A Potent Naturally Occurring Nonnitrogenous Kappa Opioid Selective Agonist. *Pro Natl Acad Sci* 99, 11934-11939.
- Smart R.G. (1983) *Forbidden Highs: The Nature, Treatment and Prevention of Illicit Drug Abuse*. Toronto: Addiction Research Foundation.
- Soderberg L.S. (1999) Increased tumor growth in mice exposed to inhaled isobutyl nitrite. *Toxicol Lett* 104, 35-41.

- Van Mieghem W., Stevens E. e Cosemans J. (1978) Ephedrine-induced cardiopathy. *Br Med J.* 1, 816.
- Williams J.F., Storck M. e Committee on Substance Abuse & Committee on Native American Child Health (2007) Inhalant abuse. *Pediatrics* 119, 1009-1017.

INDICE DEGLI ARGOMENTI

I numeri di pagina in corsivo indicano i luoghi in cui l'argomento è trattato più estesamente.

- Acetilcolina 10, 32, 79
Acetone, vedi anche chetoni 92
Acido gamma-amino-butyrico (GABA) 25-26, 31, 33, 42, 44-45, 62, 87, 95
Acido lisergico 103
Aerosol 92, 97
Alcol 1-3, 18, 22, 25-26, 28-29, 33, 35, 38, 41, 44, 46-47, 51, 53, 65-68, 76, 85, 88, 93, 96, 105-107
Alcover, vedi anche γ -idrossi-butyrate di sodio 2
Allo-pregnenolone 32
Alotano 23, 92
Amanita muscaria 105
Amantadina 87
Amfetamina 2, 5, 15, 18, 102
Anandamide (Arachidonil-etanolamide, AEA) 59, 63-65
Anione superossido 12
Antidepressivi atipici 1, 22, 37
Antidepressivi triciclici (desipramina) 37, 87
Area mesolimbica nigro-striatale 10
Argyria nervosa 99, 103

Baclofen 35, 87
Barbiturici 28, 34, 37, 40, 56, 95
Benzodiazepine (BDZ) 2, 23, 34, 37-49, 95
Benzoilecgonina 85-86

Bromocriptina 87
Buprenorfina 88
Butirilcolinoesterasi 88

Caffeina 99
Cannabichromene (CBC) 59
Cannabidiolo (CBD) 59
Cannabinolo (CBN) 59-60, 64
Cannabis indica, vedi anche *Cannabis sativa* 4, 58,
Cannabis sativa 1, 4, 9, 20-22, 53-61, 64-71, 76, 93, 105, 107
Catecolamine 67, 70, 85, 98
Catecol-orto-metil-transferasi 10, 66
Catina 103
Catinone 103
CGP-5426 34
Chetoni, vedi anche acetone 92
Citrus aurantium 99-100, 102
Clordiazepossido 37-38
Clozapina 22
Coca Cola 73
Cocaetilene 85-86
Cocaina fumabile 77
Corteccia prefrontale 23, 79, 81
Cortisolo 49
Crack, vedi anche cocaina fumabile 4, 28, 74-77, 79, 83-84, 86

Dantrolene 23
Date rape drug, vedi anche Flunitrazepam 47

- Delta-8-tetraidrocannabinolo (Delta-8-THC) 59
- Delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) 21-23, 58-62, 63, 65, 67-71
- Diazepam, vedi anche Valium 8, 34, 37-38, 40, 44-45, 49, 71
- Disulfiram 88
- Dopamina 10-11, 13, 15, 20, 23, 32-33, 43-45, 66, 79-80, 82, 85, 87-88, 103, 105
- Ecgonina 73, 85
- Ecstasy 2-3, 5-23, 28-30, 41, 51, 106-107
- Ephedra sinica* 100, 102
- Efedrina 99-102
- Ergina 103
- Eroina 1, 3, 20, 28, 39-40, 43, 76, 88, 105-107
- Erythroxylon coca* 73, 74
- Etanolamide dell'acido palmitico (PEA, palmitoiletanolamide) 64
- Etere 75, 92-93
- Farmaci antagonisti del recettore GABA-B 34
- Fenciclidina 96
- Fenil-metil-sulfonil-fluoruro 63
- Flumazenil (Anexate) 34, 43-44, 46-47, 49
- Flunitrazepam (FNZ) 2-4, 28, 37-51, 106-107
- Forst 102
- GABA, vedi anche Acido gamma-amino-butilirrico 25-26, 31, 33, 42, 44-45, 62, 87, 95
- Gamma-butilrolattone 2, 25, 32
- γ -idrossibutirrato di sodio (GHB) 2-4, 25-35, 41, 44, 51, 106-107
- Ginseng 99
- Glicina 95
- Hashish, vedi anche *Cannabis sativa* 1, 4, 54, 56, 59-60, 65, 69
- HIV, vedi Virus dell'immunodeficienza acquisita
- Idantoina 23
- Idrocarburi alifatici 91-92, 94
- Idrocarburi alogenati 92, 95
- Idrocarburi aromatici 92, 94-98
- Immunofarmacoterapia 88
- Inibitori della ricaptazione della serotonina 37, 87
- Inibitori delle monoamine ossidasi (IMAO) 11-12, 37
- Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina 11, 18, 37, 87
- Interleuchina-6 (IL-6) 20
- Ipomoea violacea 99, 103
- Istamina 10
- Kava (*Piper methysticum*) 102
- Khat* (*Celastrus edulis*) 102-103
- Lidocaina 80
- Lisergamide 103
- Locus coeruleus* 10
- Lorazepam 38, 40, 44
- L-triptofano 11-12, 15
- Ma-huang* 100-101, 103
- Marijuana (*reefer, joint*), vedi anche *Cannabis sativa* 4, 28, 44, 53, 56, 59-60, 66-67, 69-70
- Mescalina 5, 10
- Metilen-diossi-amfetamina, MDA 5
- Metil-esterasi 85-86
- Metilfenidato 87
- Metil-n-butilchetone 98
- Metilsafrilamina 5
- Modafinil 88
- Monoamine ossidasi (MAO) 87
- Morfina 1, 35, 43, 63
- Naloxone 33, 71
- Naltrexone 33, 88
- Nitriti 92-93, 97
- Nitrossidosintetasi neuronale (nNOS) 12, 15

- Noradrenalina 10-11, 13, 20, 79, 85, 87-88
- Norcocaina 85, 88
- Nucleus accumbens* 44-45, 79, 81-82, 95
- Olanzapina 22
- Oleamide 64
- Oppioidi 3, 18, 23, 25, 27, 32-35, 40, 43, 76, 82, 88, 107
- Ossido nitrico (NO) 12
- Pergolide 87
- Perossinitrito 12
- Peyote 105
- Pleasure brain* 1, 79, 81, 105, 107
- p-Octopamina 99
- Pregnenolone 32
- Progesterone 32
- Protossido di azoto 92, 97
- Psilocybe 105
- p-Sinefrina 99
- Rafe 10-11, 44
- Recettore del N-metil-diaspartato (NMDA) 95-96
- Recettori CB1 61-66
- Recettori CB2 61-64, 66
- Rianodina 23
- Rivea corymbosa* 103
- Roaches*, vedi anche Flunitrazepam 41
- Rohbinol*, vedi anche Flunitrazepam 41
- Roipnol, Rohypnol, vedi anche Flunitrazepam 2-4, 28, 37, 41, 44, 47, 49-50, 106-107
- Roofies*, vedi anche Flunitrazepam 41
- Salvia divinorum* (Salvia degli Dei) 99, 101-102
- Salvinorina A 101-102
- Serotonina, 5-idrossitriptamina (5-HT) 10-13, 15-16, 18-20, 22-23, 32, 37, 64, 79, 87, 95
- Sevizi per le Tossicodipendenze (SerT) 77
- Sida acuta* 99, 102
- Sida cordifolia* 99, 102
- Sistema limbico (Ippocampo, amigdala) 10, 32, 61-62, 65, 95
- Smart drugs* 4, 91, 98-99, 103, 106-107
- Solventi volatili 91, 93
- Sostanza reticolare 32
- Stress ossidativo 10, 12, 16
- Succinilcolina 23
- Tetraidrodeossicorticosterone 32
- THC, vedi anche Delta-9-tetraidrocannabinolo 21-23, 58-62, 65, 67-71
- Tiramina 99
- Trasportatori della dopamina, vedi anche dopamina 79
- Trasportatori della noradrenalina 10-11, 13, 20, 79, 85, 87-88
- Trasportatori della serotonina, vedi anche serotonina 79
- Trichocereus pachanoi* 99, 103
- Valium, vedi anche Diazepam 37
- Vino Mariani 73-74
- Virus dell'immunodeficienza acquisita (HIV) 21, 84, 86-87, 98, 106
- Xilocaina 80
- XTC, vedi anche Metilen-diossiamfetamina 5, 10
- 2-arachidonil-glicerolo (2-AG) 64

STUDI E SAGGI

Titoli pubblicati

ARCHITETTURA E STORIA DELL'ARTE

Benelli E., *Archetipi e citazioni nel fashion design*

Benzi S., Bertuzzi L., *Il Palagio di Parte Guelfa a Firenze. Documenti, immagini e percorsi multimediali*

Biagini C. (a cura di), *L'Ospedale degli Infermi di Faenza. Studi per una lettura tipomorfologica dell'edilizia ospedaliera storica*

Frati M., "De bonis lapidibus concis": *la costruzione di Firenze ai tempi di Arnolfo di Cambio. Strumenti, tecniche e maestranze nei cantieri fra XIII e XIV secolo*

Maggiora G., *Sulla retorica dell'architettura*

Mazza B., *Le Corbusier e la fotografia. La vérité blanche*

Messina M.G., *Paul Gauguin. Un esotismo controverso*

Tonelli M.C., *Industrial design: latitudine e longitudine*

CULTURAL STUDIES

Candotti M.P., *Interprétations du discours métalinguistique. La fortune du sūtra A 1.1.68 chez Patañjali et Bhartṛhari*

Nesti A., *Per una mappa delle religioni mondiali*

Nesti A., *Qual è la religione degli italiani? Religioni civili, mondo cattolico, ateismo devoto, fede, laicità*

Rigopoulos A., *The Mahānubhāvs*

Squarcini F. (a cura di), *Boundaries, Dynamics and Construction of Traditions in South Asia*

Vanoli A., *Il mondo musulmano e i volti della guerra. Conflitti, politica e comunicazione nella storia dell'islam*

DIRITTO

Curreri S., *Democrazia e rappresentanza politica. Dal divieto di mandato al mandato di partito*

Curreri S., *Partiti e gruppi parlamentari nell'ordinamento spagnolo*

Federico V., Fusaro C. (a cura di), *Constitutionalism and Democratic Transitions. Lessons from South Africa*

Fiorita N., *L'Islam spiegato ai miei studenti. Otto lezioni sul diritto islamico*

ECONOMIA

Ciappei C. (a cura di), *La valorizzazione economica delle tipicità rurali tra localismo e globalizzazione*

- Ciappei C., Citti P., Bacci N., Campatelli G., *La metodologia Sei Sigma nei servizi. Un'applicazione ai modelli di gestione finanziaria*
- Ciappei C., Sani A., *Strategie di internazionalizzazione e grande distribuzione nel settore dell'abbigliamento. Focus sulla realtà fiorentina*
- Garofalo G. (a cura di), *Capitalismo distrettuale, localismi d'impresa, globalizzazione*
- Laureti T., *L'efficienza rispetto alla frontiera delle possibilità produttive. Modelli teorici ed analisi empiriche*
- Lazzeretti L. (a cura di), *Art Cities, Cultural Districts and Museums. An Economic and Managerial Study of the Culture Sector in Florence*
- Lazzeretti L. (a cura di), *I sistemi museali in Toscana. Primi risultati di una ricerca sul campo*
- Lazzeretti L., Cinti T., *La valorizzazione economica del patrimonio artistico delle città d'arte. Il restauro artistico a Firenze*
- Lazzeretti L., *Nascita ed evoluzione del distretto orafico di Arezzo, 1947-2001. Primo studio in una prospettiva ecology based*
- Simoni C., *Approccio strategico alla produzione. Oltre la produzione snella*
- Simoni C., *Mastering the Dynamics of Apparel Innovation*

FILOSOFIA

- Brunkhorst H. *Habermas*
- Cambi F., *Pensiero e tempo. Ricerche sullo storicismo critico: figure, modelli, attualità*
- Desideri F., Matteucci G. (a cura di), *Dall'oggetto estetico all'oggetto artistico*
- Desideri F., Matteucci G. (a cura di), *Estetiche della percezione*
- Giovagnoli R., *Autonomy: a Matter of Content*
- Valle G., *La vita individuale. L'estetica sociologica di Georg Simmel*
- Baldi M., Desideri F. (a cura di), *Paul Celan. La poesia come frontiera filosofica*
- Solinas M., *Psiche: Platone e Freud. Desiderio, sogno, mania, eros*

LETTERATURA, FILOLOGIA E LINGUISTICA

- Antonielli A., *William Blake e William Butler Yeats. Sistemi simbolici e costruzioni poetiche*
- Dei L. (a cura di), *Voci dal mondo per Primo Levi. In memoria, per la memoria*
- Di Manno M., *Tra sensi e spirito. La concezione della musica e la rappresentazione del musicista nella letteratura tedesca alle soglie del Romanticismo*
- Fantaccini F., *W. B. Yeats e la cultura italiana*
- Franchini S., *Diventare grandi con il «Pioniere» (1950-1962). Politica, progetti di vita e identità di genere nella piccola posta di un giornalino di sinistra*
- Francovich Onesti N., *I nomi degli Ostrogoti*
- Gori B., *La grammatica dei clitici portoghesi. Aspetti sincronici e diacronici*
- Keidan A., Alfieri L. (a cura di), *Deissi, riferimento, metafora*
- Lopez Cruz H., *America Latina aportes lexicos al italiano contemporaneo*
- Pavan S., *Lezioni di poesia. Iosif Brodskij e la cultura classica: il mito, la letteratura, la filosofia*
- Svandrlík R. (a cura di), *Elfriede Jelinek. Una prosa altra, un altro teatro*
- Totaro L., *Ragioni d'amore. Le donne nel Decameron*

POLITICA

- De Boni C., *Descrivere il futuro. Scienza e utopia in Francia nell'età del positivismo*
- De Boni C. (a cura di), *Lo stato sociale nel pensiero politico contemporaneo. 1. L'Ottocento*

Spini D., Fontanella M., *Sognare la politica da Roosevelt a Obama. Il futuro dell'America nella comunicazione politica dei democrats*

PSICOLOGIA

Aprile L. (a cura di), *Psicologia dello sviluppo cognitivo-linguistico: tra teoria e intervento*
Barni C., Galli G., *La verifica di una psicoterapia cognitivo-costruttivista sui generis*
Luccio R., Salvadori E., Bachmann C., *La verifica della significatività dell'ipotesi nulla in psicologia*

SOCIOLOGIA

Alacevich F., *Promuovere il dialogo sociale. Le conseguenze dell'Europa sulla regolazione del lavoro*
Becucci S., Garosi E., *Corpi globali. La prostituzione in Italia*
Bettin Lattes G., *Giovani Jeunes Jovenes. Rapporto di ricerca sulle nuove generazioni e la politica nell'Europa del sud*
Bettin Lattes G. (a cura di), *Per leggere la società*
Bettin Lattes G., Turi P. (a cura di), *La sociologia di Luciano Cavalli*
Catarsi E. (a cura di), *Autobiografie scolastiche e scelta universitaria*
Leonardi L. (a cura di), *Opening the European Box. Towards a New Sociology of Europe*
Nuvolati G., *Mobilità quotidiana e complessità urbana*
Ramella F., Trigilia C. (a cura di), *Reti sociali e innovazione. I sistemi locali dell'informatica*
Rondinone A., *Donne mancanti. Un'analisi geografica del disequilibrio di genere in India*

STORIA E SOCIOLOGIA DELLA SCIENZA

Cabras P.L., Chiti S., Lippi D. (a cura di), *Joseph Guillaume Desmaisons Dupallans. La Francia alla ricerca del modello e l'Italia dei manicomi nel 1840*
Cartocci A., *La matematica degli Egizi. I papiri matematici del Medio Regno*
Guatelli F. (a cura di), *Scienza e opinione pubblica. Una relazione da ridefinire*
Lippi D., *Illacrimate sepolture. Curiosità e ricerca scientifica nella storia delle riesumazioni dei Medici*
Meurig T. J., *Michael Faraday. La storia romantica di un genio*
Massai V., *Angelo Gatti (1724-1798)*

STUDI DI BIOETICA

Baldini G., Soldano M. (a cura di), *Tecnologie riproduttive e tutela della persona. Verso un comune diritto europeo per la bioetica*
Bucelli A. (a cura di), *Produrre uomini. Procreazione assistita: un'indagine multidisciplinare*
Costa G., *Scelte procreative e responsabilità. Genetica, giustizia, obblighi verso le generazioni future*
Galletti M., Zullo S. (a cura di), *La vita prima della fine. Lo stato vegetativo tra etica, religione e diritto*
Mannaioni P.F., Mannaioni G., Masini E., *Club drugs. Cosa sono e cosa fanno*

Finito di stampare presso
la tipografia editrice Polistampa