

LE SOSTANZE D'ABUSO RICREAZIONALI COINVOLTE NELLA SLATENTIZZAZIONE DEI COMPORTAMENTI AGGRESSIVI: UNA REVISIONE

Schifano F.

Riassunto

Nella revisione di letteratura qui presentata, viene affrontato il problema dell'abuso di sostanze ricreative, un fenomeno spesso legato alla slatentizzazione di elementi di tossicità comportamentale in generale e di comportamenti aggressivi in particolare. Per ogni sostanza, o gruppo di sostanze (ecstasy; cocaina; metamfetamina; LSD; DMT; ketamina; PCP; flunitrazepam) qui commentate, vengono descritti elementi di natura epidemiologica, farmacologica e clinica.

Parole chiave:

Nuove droghe, impulsività, aggressività.

Summary

The recreational misuse of drugs' phenomenon is here reviewed. The intake of these drugs is quite frequently linked to the appearance of behavioural toxicity and in particular of aggression. For each compound, or group of compounds (i.e.: ecstasy; cocaine; methamphetamine; LSD; DMT; ketamine; PCP; flunitrazepam) here commented, the appropriate epidemiological, pharmacological and clinical issues are described.

Key words:

Designer drugs, impulsivity, aggression.

Per corrispondenza:

Fabrizio Schifano, Professore Ordinario di Farmacologia Clinica e Terapia; Primario Psichiatra Pharmacy/Postgraduate Medical Schools University of Hertfordshire, UK, Email: f.schifano@herts.ac.uk

Introduzione; la modificazione dello scenario degli stupefacenti e le 'nuove droghe'

Il termine "designer drugs" è stato adottato la prima volta in California all'inizio degli anni '80. Si intendeva con questa definizione riferirsi ad un ventaglio di sostanze stupefacenti che nascevano in seguito all'utilizzo della "creatività" individuale del chimico, che nel suo laboratorio manipolava molecole già note per gli effetti psicotropi producendone di nuove con effetti analoghi. La necessità di produrre via via sempre nuove molecole nasceva dal tentativo di aggirare le normative che regolavano l'uso di determinate sostanze che prevedeva l'iscrizione in apposite tabelle di sostanze stupefacenti. La modificazione di una ramificazione di una molecola già nota come sostanza stupefacente sottraeva questa da tutti quei rischi derivanti dall'appartenere agli elenchi delle sostanze proibite. Nella seconda metà degli anni '90 "nuove droghe" erano considerati composti di sintesi quali gli empatogeni, tipo MDMA ("ecstasy"), gli inalanti tipo "popper" e i nootropi. Col passare del tempo il concetto di "nuove droghe" si è esteso ad altri prodotti sintetici – non sempre veramente nuovi – quali la ketamina, la DMT e il GHB; il concetto si è quindi allargato sino a comprendere tutte le droghe "altre", cioè differenti da quelle "classiche" (intese queste come alcool, oppiacei, cannabis, psicofarmaci). Il concetto di "nuove droghe" è stato associato a specifici ambienti in cui queste sono generalmente utilizzate, quali le discoteche e i rave, ma tale associazione sta perden-

do di importanza, visto il dilagare di “nuove droghe” in altri ambienti e contesti sociali. Oggigiorno sono considerate “nuove droghe” anche le “smart-drugs” vendute negli “smart-shops”, sia di origine vegetale che di sintesi. Nel solo regno vegetale si conoscono migliaia di specie, dalle proprietà stimolanti, allucinogene, narcotico-sedative o (numerosa) di difficile classificazione psicofarmacologica. Assistiamo oggi ad una straordinaria diffusione del consumo dell’insieme di sostanze denominate “nuove droghe”, non tanto, riteniamo, per sottolinearne l’età (la sostanza principe – MDMA/ecstasy – fu brevettata più di 90 anni fa) ma, soprattutto, per esprimere le marcate differenze che il fenomeno del loro consumo presenta rispetto all’uso e all’abuso di eroina. La stima della dimensione di questo tipo di consumo è difficile. Le sostanze assunte godono di un’immagine molto più benigna delle sostanze tradizionali, per cui i giovani consumatori non si considerano tossicodipendenti e, di conseguenza, non accedono con facilità ad alcun servizio pubblico/Ser.T. La scarsità di dati e di studi a disposizione pone oggi il consumo di nuove droghe al centro di controversie in relazione, in particolare, alla presunta capacità di produrre effetti neurotossici. In particolare, sebbene per alcune di queste sostanze sia stata chiaramente dimostrata anche nell’uomo la degenerazione delle proiezioni assoniche serotoninergiche ed un possibile interessamento dopaminergico, solo negli ultimi tempi ne sono state dimostrate le conseguenze funzionali del loro utilizzo. Dato che sia la serotonina che la dopamina giocano un ruolo fondamentale nel controllo dell’umore e dell’impulsività, è ipotizzabile che il consumo di “nuove droghe” possa condurre all’instaurazione di quadri psicopatologici, spesso accompagnati da elementi di aggressività. Date queste premesse, la presente revisione di letteratura si propone di offrire un aggiornamento in tema di nuove droghe, dal punto di vista epidemiologico, farmacologico e delle conseguenze psicopatologiche.

1. Ecstasy e sostanze ecstasy-like

L’uso di MDMA, meglio nota come ecstasy, ha cominciato a farsi strada in Italia nell’ultimo decennio (Schifano, 1991; Schifano 2003; Schifano et al, 2004; Schifano et al, 2006). I primi studi sull’MDMA risalgono al 1912, quando la molecola fu scoperta da alcuni ricercatori della compagnia farmaceutica Merck in Germania fino ad arrivare al brevetto nel 1914 come anoressizzante. L’incrementata capacità di percepire e comunicare aspetti profondi della propria interiorità, citata tra i principali effetti di tale sostanza, è stata successivamente utilizzata in ambito militare con il ruolo di “siero della verità”. Negli anni ’70 alcuni psichiatri, viste le proprietà empatogene (sentirsi più vicini agli altri) ed entactogene (migliorare le proprie capacità introspettive) della sostanza, la usarono per stimolare i pazienti più restii a confidarsi. Tra la fine degli anni ’70 e l’inizio degli anni ’80 la sostanza ha iniziato a diffondersi tra i giovani come droga ricreativa negli USA, dove veniva chiamata “empathy”, dopodiché è approdata in Europa e alla fine degli anni ’80 anche in Italia, dove sono proibiti sia il consumo che la produzione dal 1990 (DPR 309/90).

Viene attualmente utilizzata soprattutto nel mondo delle discoteche, con i nomi più svariati (caramella, giuggiola, Adam, ecc.); l’uso della sostanza permette ai giovani frequentatori delle discoteche e delle feste “fuori orario” di ballare a ritmi sfrenati per ore ed ore senza stancarsi. Gli adolescenti disponibili a provare l’ecstasy ed in genere i derivati amfetaminici sono in numero crescente e l’età del primo approccio sembra essersi abbassata in alcuni casi agli anni della scuola media inferiore. Alcuni studi italiani del 1998 riportano le percentuali dei consumi di ecstasy almeno una volta nella vita tra gli studenti delle scuole medie superiori: 7% in uno studio effettuato nel nord-est del Paese e 8,7% nell’hinterland milanese. Per i più giovani la sala giochi, il bar e la strada rappresentano i luoghi di assunzione della sostanza, mettendo in discussione il fatto che

la discoteca rappresenti il setting unico di questa sostanza. Anche dal punto di vista della frequenza alla sua esposizione, i soggetti più giovani non confinano rigorosamente l'uso delle pasticche al week-end, ma corrispondono in modo più volubile ed incontrollabile alle determinazioni ed agli impulsi del gruppo dei pari, dei possibili leader, della situazione più o meno trasgressiva del momento. Ovviamente la parte più consistente dell'uso di ecstasy continua ad essere collegata all'ambito delle discoteche, alle notti del week-end, alle feste fuori orario ed ai grandi spostamenti notturni da un locale all'altro. I consumatori di queste sostanze approdano in modo episodico e del tutto frammentario ai Sert ed alle Comunità Terapeutiche e vengono in contatto con i Servizi di Medicina d'Urgenza in relazione soltanto alle problematiche acute. Ricorrono ai Servizi Psichiatrici, infine, il più delle volte senza che la causa dei disturbi presentati venga ricondotta all'assunzione delle pasticche. I Sert rilevano una crescente proporzione di eroinomani che nell'ambito di una condizione di poliabuso utilizzano l'ecstasy o comunque gli stimolanti sintetici. In diversi casi oppioidi e stimolanti sintetici sono assunti con la finalità di modulare reciprocamente gli effetti non desiderati; in altri casi questi derivati di sintesi assumono il ruolo di tentativi di automedicazione veri e propri, per i soggetti in cui gli oppioidi da strada o il metadone non corrispondono appieno alle aspettative antidepressive.

Dal *punto di vista farmaco-tossicologico*, la MDMA è chimicamente definita come N-metil-1(3,4-metilendioossifenil)-2-amino-propano (in breve: metilendioossimetamfetamina); essa presenta, nella sua struttura, analogie con l'amfetamina (stimolante psicomotorio) e con la mescalina (allucinogeno).

La letteratura riporta dei casi di overdose attribuibili all'ingestione di "soli" 200 mg di MDMA (ciò sembra possa accadere di frequente in soggetti giovani di sesso femminile, forse per il coinvolgimento di particolari situazioni ormonali che influenzano una

sbilanciata secrezione di ormone antidiuretico in presenza di MDMA). D'altra parte, il contenuto medio di principio attivo di una compressa di ecstasy è molto variabile (generalmente, essa varia dai 50 ai 150 mg) e bisogna tener conto della possibile presenza di adulteranti e scorie provenienti dalla grossolana lavorazione. La conclusione che se ne può trarre è che, nel momento in cui si assume l'ecstasy, il rischio di overdose non è prevedibile. L'insorgenza di quadri di vera e propria dipendenza è un fenomeno possibile ma infrequente, che riguarda forse il 10% dei consumatori. Dopo assunzione acuta, sono state segnalate: tachicardia, asistolia, ipertensione, acidosi metabolica, emorragie cerebrali, convulsioni, coma, rabdomiolisi, midriasi, vomito, diarrea, trombocitopenia, coagulazione intravascolare disseminata, insufficienza renale acuta. Inoltre, in pazienti con anamnesi negativa per epatite infettiva ed abuso alcolico, è stata segnalata l'insorgenza, talora anche drammatica, di epatotossicità (dovuta forse alla presenza di contaminanti nelle preparazioni di ecstasy). Gli squilibri dell'omeostasi termica possono comportare l'insorgenza di ipertermia, disfunzione per la quale l'organismo non riesce più a regolare la temperatura (che può superare i 40°C) e che talora porta al decesso. Il caldo e l'attività fisica intensa in ambienti chiusi possono far precipitare il quadro clinico. I consumatori tendono inoltre ad assumere grandi quantità di acqua, con conseguente possibilità di insorgenza di iposodiemia e rischio di morte per edema cerebrale. L'ingestione di MDMA da sola o in combinazione con altri psicotropi come l'alcol può comportare l'insorgenza di disturbi comportamentali che possono mettere in serio pericolo la vita del paziente. Uno studio descrive una serie clinica di 5 pazienti che, successivamente all'ingestione di ecstasy, avevano presentato comportamenti bizzarri, impulsivi e pericolosi mentre si trovavano alla guida di autoveicoli. Si stima che, negli ultimi 10 anni, vi siano stati poco meno di una decina di decessi, in

Italia, da attribuirsi all'uso di ecstasy. In Inghilterra e Galles, invece, sono stati registrati ben 81 decessi ecstasy-correlati nel periodo luglio 1997-giugno 2000.

Il trattamento delle singole complicanze acute dell'overdose da MDMA è solo sintomatico. Esso richiede, nei casi più gravi, l'intervento immediato dei mezzi di soccorso, in attesa dei quali è importante la sospensione di ogni attività fisica (cessare di ballare), l'allontanamento da intense stimolazioni visive ed uditive ed il raffreddamento del corpo mediante mezzi fisici (aerazione dell'ambiente, spugnature d'acqua o d'alcol, etc.). In caso di insorgenza di convulsioni bisogna proteggere il paziente da eventuali urti involontari contro pareti, spigoli e pavimento e nel contempo somministrare benzodiazepine iniettabili (lorazepam, diazepam) per via endovenosa o intramuscolare. Se vi è anche compromissione delle funzioni vitali (ostruzione delle vie aeree, arresto respiratorio, arresto cardiaco) è necessario iniziare immediatamente le manovre di rianimazione cardiopolmonare di base. Una lavanda gastrica seguita dalla somministrazione di carbone attivo va eseguita prontamente. La diuresi forzata acida favorisce l'eliminazione di composti amfetamino-simili, ma è controindicata in presenza di insufficienza renale, acidosi o rabdomiolisi (favorisce la precipitazione di mioglobina): in tali casi può essere utile il trattamento dialitico. La tachiaritmia e le altre manifestazioni di iperstimolazione del sistema nervoso simpatico rispondono solitamente alla somministrazione di beta-bloccanti (propranololo). In caso di ipertensione arteriosa grave e resistente ai trattamenti sopraelencati può essere necessario ricorrere a nitroderivati o altri potenti farmaci vasoattivi in infusione continua. Molto importante è il controllo della temperatura corporea che va abbassata anche mediante la somministrazione endovenosa di soluzioni fredde, spugnature e l'applicazione di dispositivi di refrigerazione al paziente. Nei casi più gravi può essere necessario ricorrere alla somministrazione di dan-

trolene, il cui impiego è però ancora controverso. La persistenza di attività muscolare e di ipertermia rende talvolta indispensabile il ricorso alla paralisi muscolare mediante somministrazione di curarici non depolarizzanti ed alla ventilazione meccanica.

Per quel che concerne le *conseguenze psicologiche, comportamentali e psichiatriche* dopo l'assunzione protratta di ecstasy, va sottolineato che gli effetti psico-comportamentali a lungo termine dell'ecstasy sono in molti casi subdoli, sub-clinici e non immediatamente diagnosticabili; la popolarità della sostanza induce gli adolescenti a sottostimare il rischio rispetto a quello ben conosciuto delle droghe iniettabili e della cocaina. I primi sintomi inducono di solito ad una valutazione sbagliata anche da parte degli adulti (genitori ed insegnanti) che scambiano i sintomi psicologici con quelli relativi alle "normali" caratteristiche psico-comportamentali della burrasca adolescenziale. Coloro che la utilizzano abitualmente dicono di sentirsi significativamente più depressi, anormali, asociali, irritabili e collerici. Si è visto che i consumatori di ecstasy mostrano una elevata impulsività e coloro che assumono maggiori quantità di sostanza hanno punteggi più elevati di impulsività. Queste osservazioni sono in perfetto accordo con evidenze già consolidate secondo le quali a livelli elevati di impulsività è associata una riduzione dei livelli della funzione serotonergica. Molti dei consumatori abituali di MDMA studiati da Gerra non mostrano sintomi conclamati di disturbo di personalità, ma piuttosto significativi cambiamenti nei livelli di aggressività, diretta sia verso se stessi che verso altri ed un incremento degli atteggiamenti comportamentali alla ricerca delle novità. In questi pazienti si evidenzia una correlazione inversa tra i livelli della funzione serotonergica, le misure dell'aggressività ed i punteggi di ricerca della novità. Sebbene non si sia certi se le alterazioni del sonno osservate negli utilizzatori di MDMA siano dovute alla neurotossicità nei confronti del sistema serotonergico, la letteratura suggerisce che

il consumo di MDMA può portare a cambiamenti persistenti nelle strutture cerebrali coinvolte nel ciclo sonno-veglia.

Dopo la fase iniziale in cui si sperimentano gli effetti attesi dell'ecstasy, quali maggiore estroversione ed empatia, la sostanza può determinare l'insorgenza di complicanze psichiatriche. È necessario differenziare tra le complicanze psichiatriche acute (che regrediscono completamente quando i livelli di intossicazione si attenuano) ed i disturbi psichiatrici a lungo termine, quali conseguenza dell'uso cronico di ecstasy. Tra questi ultimi si possono annoverare la depressione, che appare essere il disturbo più frequente, i disturbi psicotici, i disturbi cognitivi, gli episodi bulimici, i disturbi del controllo degli impulsi, gli attacchi di panico e la fobia sociale.

Le prestazioni cognitive sono significativamente ridotte nei consumatori di MDMA, e la rievocazione mnestica è compromessa anche nei soggetti da tempo drug-free; i consumatori di MDMA abituali, infatti, mostrano un peggioramento dei punteggi delle prove mnestiche in tutte le sessioni testistiche. Sembra che la MDMA sia in grado di indurre deficit nella funzione del sistema serotoninergico, negli animali da esperimento, in dosi che si avvicinano a quelle usate dai consumatori umani, in particolare a livello sinaptico con cambiamenti significativi nel sistema di recupero delle monoamine cerebrali.

La *neurotossicità* serotoninergica e la denervazione in seguito all'uso di MDMA è stata evidenziata da una varietà di studi, con scoperte contrastanti rispetto alla possibile reversibilità del danno cerebrale. La MDMA somministrata agli animali comporta l'insorgenza di anomalie persistenti dei markers del sistema della serotonina inclusi la 5-HT, l'acido 5-idrossiindolacetico, la triptofano-idrossilasi ed il transporter della 5-HT, oltre ad un danno in sede presinaptica dei neuroni 5-HTergici. Nei primati, la scomparsa dei markers del sistema della serotonina è a lungo termine e può, in alcu-

ne aree cerebrali, essere permanente. Le dosi di MDMA sufficienti a provocare effetti neurotossici nei primati anche in questo caso sono simili alle dosi che vengono assunte nell'ambito ricreazionale umano. In uno studio effettuato su primati sottoposti alla somministrazione di MDMA per 4 giorni, i danni cerebrali permanevano a distanza di 7 anni. Le prove della neurotossicità nell'uomo sono state riscontrate utilizzando la PET (con radioligando marcato carbonio-11-McN5652, ligando che si attacca selettivamente al trasportatore di 5-HT); i consumatori di MDMA, sebbene in fase di astensione dell'utilizzo della sostanza da almeno alcuni mesi, hanno mostrato una riduzione globale e regionale del trasporto di 5-HT rispetto ai controlli e la riduzione di questa componente strutturale dei neuroni cerebrali serotoninergici era positivamente correlata con la durata del precedente consumo di MDMA. I dati sulla reversibilità dei disturbi indotti dall'ecstasy nell'uomo sono ancora estremamente incerti. La risposta del sistema serotoninergico allo stimolo con defenfluramina a 3 settimane e a 12 mesi dall'interruzione dell'uso di ecstasy e gli aspetti psicometrici e comportamentali correlati suggeriscono un parziale ritorno alla normalità solo di alcune funzioni.

Dal *punto di vista terapeutico*, le complicanze psichiatriche descritte rispondono bene alla somministrazione di SSRIs, meglio se a dosaggio medio-alto. Nel caso di disturbi psicotici, ovviamente, si prescriveranno neurolettici (aloperidolo, perfenazina, olanzapina). Nel caso di disturbo da attacchi di panico si osserva una buona risposta con la somministrazione di alprazolam.

La MDMA è solo una delle numerose possibili decine di prodotti derivati dalla feniletilamina. Di queste, solo una minoranza sono inserite nella tabella degli stupefacenti (ed uno degli argomenti all'attenzione dei tecnici e del legislatore è proprio quello di individuare una modalità di tenere sotto controllo questa così ampia possibilità di ingresso sul mercato di sostanze con effet-

ti clinici e tossicologici simili a quelli dell'ecstasy ma considerate come sostanze non illecite). Secondo alcune valutazioni, effettuate su circa 20.000 cp di cosiddetta ecstasy sequestrate ed analizzate nel Laboratorio di Tossicologia Forense dell'Università di Padova, nel 10-15% dei casi il principio attivo che si ritrova nella pasticche non è costituito dall'MDMA, ma dalla MDA (metilendiossiamfetamina, composto progenitore dell'MDMA, definito come "love drug" in termini gergali), dalla MDEA (metilendiossiamfetamina, "eve", sostanza con effetti simili a quelli dell'MDMA) o dalla MBDB (fenilbutanamina, "TNT", sostanza inserita solo più di recente, rispetto alle altre, in tabella I degli stupefacenti, così come è avvenuto per la 2-CB; "Nexus").

Altre *sostanze MDMA-like* che hanno richiamato l'attenzione degli studiosi in questi anni sono state:

- **BOD** (4-metil-2,5,b-trimetossifenetilamina): fornirebbe 8-16 ore di "forza interiore, buon umore e contentezza". Di recente citato dalla stampa inglese per teen-agers, non sembra però avere ancora una preoccupante diffusione. Gli effetti sarebbero, ancora una volta, di tipo amfetaminico ed allucinogeno;
- **DOB**, bromo-STP (4-bromo-2,5dime-tossiamfetamina), nome gergale "golden eagle": sarebbe 33 volte più potente dell'MDMA. Possiede attività allucinogena e simpaticomimetica e la durata d'azione è maggiore di quella dell'MDMA (gli effetti durerebbero fino a 24 ore, con un tempo di picco degli stessi di 3-4 ore dopo l'ingestione). A volte, lo si trova impregnato in pezzettini di carta, così come avviene con l'LSD. Le pasticche sono molto simili a quelle che contengono 2-CB. Sequestrati alcuni campioni in Francia, UK, Australia;
- **4-MTA** (4-metiltioamfetamina; "flatliners"): la sostanza sarebbe responsabile di almeno 4 decessi in UK. Le pasticche sono state inizialmente prodotte in Olanda e sono forse la conseguenza del lavoro

di alcuni studiosi che ricercavano nuovi agenti serotonergici da usare come antidepressivi. Oltre a determinare un potente release di 5-HT, la sostanza presenta anche una attività di inibizione delle MAO-A. Dal punto di vista clinico-tossicologico, il quadro clinico che si osserva dopo l'ingestione è quello di una sindrome serotonergica. Il dosaggio assunto è tra i 100 ed i 150 mg; gli effetti sono di tipo stimolante ed avrebbero una durata di circa 12 ore.

Va segnalato, infine, che oltre all'MDMA (o ad altre sostanze ecstasy-like) in una pasticca di cosiddetta ecstasy si possono ritrovare anche altri adulteranti, a volte tossici (segnalato ad esempio in Olanda un caso di presenza di 8 mg di stricnina in una pasticca), altre volte del tutto inerti. In altre occasioni, invece, si possono ritrovare non amfetamine allucinogene, ma semplici eccitanti (come la caffeina) o alcuni allucinogeni (come la ketamina).

2. Cocaina

Tradizionalmente, la cocaina viene inalata per via nasale (Schifano, 1996). Purtroppo, negli ultimi anni è diventato popolare l'uso della cocaina "smokable" (fumabile). Infatti, dato che la cocaina cloridrato (HCl) non può essere fumata (si decompone alle alte temperature) i consumatori hanno messo a punto un processo mediante il quale l'alcaloide viene liberato dalla base mediante l'uso di etere. Il risultato di questo processo è noto come free-base (base libera). Un'altra forma di cocaina base libera è il crack, ottenuto semplicemente mediante riscaldamento della cocaina con soda ed acqua. La soda elimina le impurità, ottenendosi pertanto dei cristalli di cocaina pura, cristallina. Quando si confrontano le diverse preparazioni di cocaina e le modalità di somministrazione, si osservano delle differenze significative tra cocaina cloridrato e quella free-base (ed in particolare modo del crack), nel senso di una molto minore intensità dello high ed una maggio-

re latenza di azione con la cocaina HCl. Di qui, l'enorme potenziale di induzione della dipendenza delle formulazioni free-base.

Dal *punto di vista neurobiologico*, la dopamina costituisce la catecolamina operante (nei circuiti mesolimbico e mesocorticali) per l'induzione dell'euforia da cocaina. Il nucleus accumbens è un sito critico per molte delle conseguenze comportamentali dell'uso di cocaina ed il glutammato può giocare un ruolo fisiologico nella trasmissione dopaminergica all'interno del nucleo. Inizialmente, la cocaina blocca il reuptake dopaminergico, il che determina un incremento dell'esposizione a livello del terminale presinaptico, con risultante euforia. Con l'uso a lungo termine, tuttavia, l'eccesso di dopamina a livello sinaptico viene catabolizzato, il che causa una diminuzione della concentrazione di dopamina. Ciò porta ad una up-regulation del sito post-sinaptico, il che si pensa possa costituire la base biologica del craving. La cocaina inibisce inoltre l'uptake di noradrenalina e ciò causa gli effetti stimolanti acuti: tachicardia, ipertensione, sudorazione, tremori, midriasi. La somministrazione cronica, tuttavia, è legata ad una up-regulation postsinaptica (il che costituisce la base biologica del "crash"). La serotonina, il cui uptake presinaptico verrebbe inibito dalla cocaina, avrebbe un ruolo sia nel causare l'euforia iniziale sia nella comparsa del craving. Infine, anche i peptidi oppioidi ed il release di corticosterone sono stati messi in relazione con le azioni della cocaina.

Dal *punto di vista clinico*, dopo il "binge" (abbuffata) inizia la fase astinenziale, schematicamente divisibile in tre periodi: il "crash", l'astinenza propriamente detta, la fase di estinzione. Il crash inizia 15-30 minuti dopo la fine del binge e si protrae per un periodo variabile tra le 9 ore ed i 4 giorni. È caratterizzato da disforia e da livelli variabili di craving. L'astinenza propriamente detta dura, approssimativamente, per 1-10 settimane: negli ultimi periodi di questa fase, il craving, l'ansia e la disforia possono nuovamente comparire, tanto che risul-

ta molto elevato il rischio di ricaduta. Se il paziente continua invece nell'astensione dall'uso di cocaina, inizia la fase di estinzione e sia il comportamento del paziente che il tono dell'umore tornano alla normalità. Si osservano però picchi improvvisi di craving se il paziente viene esposto a stimoli ambientali che ricordano la cocaina (come ad esempio il fatto di vedere della polvere bianca). È stato sottolineato che l'uso cronico di cocaina può comportare l'insorgenza di una lieve disfunzione cerebrale generalizzata, che persisterebbe per almeno 4 mesi dopo la sospensione dell'utilizzo.

Dal *punto di vista terapeutico*, ogni programma (almeno nelle forme più severe di dipendenza) dovrebbe prevedere la prescrizione di uno strumento farmacologico, nel tentativo di incrementare il turnover della dopamina (da questo punto di vista, sono stati studiati levodopa, bromocriptina, lisuride, pergolide e mazindolo), di operare una down-regulation postsinaptica dei sistemi dopaminergico e noradrenergico (assai utili gli antidepressivi triciclici, ed in particolare la desipramina) di facilitare una rimessa in equilibrio del sistema serotoninergico (è stato proposto l'uso della fluoxetina), di effettuare una prevenzione della ricaduta e di controllare il craving (studiati, a questo scopo, i neurolettici, la buprenorfina, la carbamazepina ed infine gli antidepressivi inibitori delle monoaminoossidasi). Dal punto di vista psicosociale, la partecipazione a gruppi di auto-aiuto (Cocainomani Anonimi) o a programmi più strutturati (ben sviluppati negli USA) sembra dare buoni risultati.

Dal punto di vista epidemiologico, infine, si vuole sottolineare un punto ben noto in tutti i Paesi: modalità diverse di somministrazione sono utilizzate da diversi gruppi sociali. La cocaina viene sniffata dalle elites (e la stessa cosa sta avvenendo, almeno nel nord-Italia, per la cocaina free-base), mentre l'uso endovenoso è comune tra i consumatori di cocaina. Con l'uso cronico di cocaina, è di facile osservazione l'insorgenza di disturbi di tipo paranoideo e con le formula-

zioni free-base, data la più elevata frequenza dell'utilizzo, il rischio è comprensibilmente più elevato.

3. *Metamfetamina (ed altri eccitanti amfetamino-simili)*

Comunemente nota con il nome di "speed", "meth" e "chalk"; nella sua forma fumabile è invece nota con i nomi di "ice", "crystal", "crank" e "glass" (Schifano et al, 2001). È una polvere cristallina, biancastra, inodore, amarognola, che si dissolve con facilità in acqua ed in alcol. Sintetizzata all'inizio del 20^o secolo a partire dal composto progenitore, l'amfetamina, essa può essere inalata per via nasale, fumata, ingerita per via orale o iniettata per via ev. Subito dopo l'inalazione (con il fumo) o la somministrazione per via ev, il consumatore avverte un'intensa sensazione di "rush" o "flash" della durata di pochissimi minuti che viene descritto come molto piacevole. Dopo l'inalazione per via nasale o l'ingestione, invece, gli effetti sono di natura euforizzante, ma non così intensi come nel caso del fumo o della somministrazione per via ev (data la diversa biodisponibilità) e non così rapidi (gli effetti si osservano nel giro di 15-20 minuti ed arriveranno anche a durare 12 ore). Come nel caso della cocaina, spesso il quadro clinico che si osserva è quello di un binge e crash che si susseguono. Dato che la tolleranza nei confronti della sostanza si sviluppa rapidissimamente, anche in termini di minuti (e cioè, dato che gli effetti piacevoli possono sparire anche prima che i livelli plasmatici della sostanza siano significativamente diminuiti, i consumatori tendono a cercare di mantenere il rush persistendo nella assunzione della sostanza, fino ad arrivare a dosaggi molto elevati). Il ciclo di intossicazione e di astinenza viene definito "tweaking". Lo "ice", o "crystal meth", è una forma fumabile di metamfetamina; si tratta di una sostanza cristallina di elevata purezza che viene fumata in una pipa di vetro, come nel caso del crack. Gli effetti possono persistere oltre le 12 ore. Con

un grammo di sostanza, si possono preparare anche 10-15 "hits".

Clinicamente, si osservano aumento della attività fisica, inappetenza, aumento dello stato di allerta. Il rush sarebbe la conseguenza della liberazione di dopamina dai terminali presinaptici del sistema dopaminergico mesolimbico (la metamfetamina, negli animali, anche a dosaggi singoli – pure se elevati – produce effetti neurotossici a livello dei terminali serotoninergici e dopaminergici). Dosaggi elevati possono comunque determinare l'insorgenza di ipertermia, convulsioni ed anche provocare il decesso. Con l'uso cronico, la dipendenza è di comune osservazione. Nel quadro clinico si osservano spesso: comportamento violento, ansia, confusione, insonnia, elementi psicotici (specie di tipo persecutorio, con presenza di deliri e di dispercezioni), aggressività (anche estrema, con episodi suicidari e di tentativi di omicidio) e allucinazioni tattili (sensazione di insetti sotto la pelle). La sindrome astinenziale comprende depressione, ansia, craving intenso, astenia. L'uso di metamfetamina può creare una serie di problematiche cardiovascolari, fino allo stroke; di possibile osservazione gli ascessi cutanei. Nei consumatori cronici si osservano un progressivo deterioramento sociale ed occupazionale. I sintomi psicotici possono persistere molto a lungo dopo la cessazione dell'uso della sostanza. Nei consumatori di metamfetamina, è possibile l'osservazione di un'intossicazione da piombo (perché l'acetato di piombo è uno dei reagenti usati per la produzione illecita della sostanza). L'esposizione intrauterina alla metamfetamina può determinare l'insorgenza di complicanze (parto prematuro, irritabilità estrema del neonato, pattern comportamentali alterati, riflessi anomali, deformità congenite). L'uso della sostanza può determinare (ma non nell'uso cronico) accrescimento della libido, con tendenza alla messa in atto di pratiche sessuali che comportano un maggiore rischio di abrasioni e di lesioni genitali (di qui il rischio della insorgenza di HIV e malattie sessualmente trasmesse).

Dal punto di vista terapeutico, buoni risultati hanno mostrato gli interventi cognitivo-comportamentali. La farmacoterapia che si prescrive è quella utilizzata anche nei consumatori di cocaina, pure se non esiste, a tutt'oggi, un singolo agente farmacologico in grado di fornire risposte soddisfacenti. In genere, comunque, si utilizza una combinazione di agenti anidepressivi a profilo noradrenergico e serotonergico. Il trattamento delle complicanze dell'overdose (aritmie, convulsioni) è invece sintomatico. Se il paziente mostra estrema agitazione, è utile tenerlo sotto osservazione in un ambiente tranquillo e sicuro; l'uso di sedativi è spesso opportuno. Il trattamento degli episodi psicotici prevede invece la prescrizione di neurolettici.

4. Fenciclidina e fenciclidino-simili (*ketamina*; *tiletamina*)

Negli anni '50 e fino agli anni '70 la *fenciclidina*, nota anche come PCP, o "angel dust" (polvere d'angelo), "supergrass", "killer weed", "embalming fluid" o "rocket fuel" è stata utilizzata negli USA come anestetico per gli animali. Attualmente, la PCP che viene sequestrata negli USA (in Italia il prodotto non ha trovato diffusione) è di provenienza illecita e pertanto è molto frequente la presenza di contaminanti (Schifano et al, 2001). Le sostanze chimiche necessarie alla produzione sono relativamente facili da reperire ed economiche, e sono sufficienti anche solo modeste conoscenze di chimica da parte del laboratorista. La PCP, nella sua forma pura, si trova sotto forma di polvere che si scioglie facilmente in acqua. Altre volte, la si trova sotto forma di materiale gommoso o liquido; il liquido viene poi spruzzato su foglie di marijuana, menta o origano, foglie che vengono poi fumate. Gli effetti clinici della PCP e delle sostanze consimili possono variare a seconda del dosaggio; se esso è moderato vengono riportate sensazioni soggettive di estraniamento dall'ambiente, parola impacciata, mancanza di coordinazione e di equilibrio, sensazioni di forza e di invul-

nerabilità, nistagmo. Altre volte si osservano anche: allucinazioni, distorsioni percettive visive, alterazioni notevoli del tono dell'umore, amnesia, gravi episodi di violenza e di impulsività. In certi casi, è evidenziabile un quadro clinico simil-schizofrenico. Molti pensano alla PCP come una delle più pericolose sostanze d'abuso. La modificazione del processo di produzione chimica può portare alla sintesi di sostanze analoghe alla PCP, in grado di produrre i medesimi effetti clinici e di tossicità comportamentale.

La *ketamina*, nota come "special K", o "K", è invece diffusa anche in Italia, specie nei rave parties illegali (Schifano et al, 2001). Ha effetti simili a quelli della PCP, pure se le allucinazioni visive sono di durata più breve (circa 1 ora) ed i disturbi di coordinazione sono particolarmente di lunga durata (18-24 ore). La ketamina che viene sequestrata è generalmente di provenienza veterinaria, essendo il prodotto usato per gli interventi chirurgici nei cani e nei gatti. Generalmente, la polvere che risulta dal riscaldamento del liquido viene sniffata (è molto simile, nell'aspetto, alla cocaina), fumata (in combinazione con la marijuana) o, nella sua forma liquida, iniettata per via endovenosa. Recentemente è stata dimostrata la persistenza di elementi dissociativi e di deficit cognitivo anche 3 giorni dopo l'assunzione in consumatori ricreazionali. A volte, nei rave parties, le proprietà anestetiche della sostanza vengono sfruttate per la messa in atto delle pratiche di posizionamento del piercing.

Grosse quantità di *tiletamina*, prodotto veterinario, sono state rubate da una fabbrica inglese qualche anno fa (Schifano et al, 2001). Pur essendo di rado reperibile nel mercato nero, a volte la si trova nelle compresse vendute come ecstasy. È simile, come effetti, alla ketamina.

5. LSD; DMT

La dietilamide dell'acido lisergico (LSD), che deriva da una lavorazione chimica clandestina che parte dall'acido lisergico, reperi-

bile in un fungo – l'ergot – è forse l'allucinogeno più famoso (è stato scoperto nel 1938). È comunemente noto con l'appellativo di "acido" (e con almeno altri 80 nomi gergali diversi, specie nei Paesi di lingua inglese) e lo si trova sotto forma di capsule, compresse ("micropunte") e occasionalmente in forma liquida (Schifano et al, 2001). È inodore, incolore e di sapore leggermente amarognolo. Spesso, l'LSD si trova adsorbito su pezzettini di carta colorati ("cartoni"; "francobolli") o su quadratini di gelatina ("window panes"). Rispetto agli anni '60 e '70 (quando il dosaggio di LSD per singola dose variava dai 100 ai 300 microgrammi) attualmente l'LSD lo si ritrova alla concentrazione di 30-50 microgrammi per unità (il che spiega il minor numero di incidenti che si osserva negli ultimi anni con questo prodotto).

Dal *punto di vista clinico-tossicologico*, gli effetti psicoattivi successivi all'assunzione dipendono dal dosaggio, dal tono dell'umore, dalla personalità e dalle aspettative del consumatore ed infine dall'ambiente. I primi effetti compaiono dopo 30-90 minuti. Dal punto di vista somatico si osserva: dilatazione delle pupille, elevazione della temperatura corporea, tachicardia, ipertensione, sudorazione, diminuzione di appetito, insonnia, bocca secca, tremori. Dal punto di vista psicologico, le sensazioni variano da momento a momento e, con dosi sufficientemente elevate, si possono osservare anche deliri ed allucinazioni. A volte, è possibile "sentire" i colori e "vedere" i suoni. In certe occasioni, le sensazioni possono essere estremamente spiacevoli e causare l'insorgenza di panico ("bad trips"). Normalmente, le esperienze allucinatorie durano almeno 12 ore (a volte, sono possibili anche incidenti fatali, durante l'intossicazione, perché il consumatore non si rende conto dei pericoli). Possibili sono le esperienze di flash-back (e cioè la ricorrenza di determinate esperienze vissute durante l'intossicazione), che possono presentarsi, senza preavviso, anche dopo settimane o mesi dall'ingestione di LSD. In altri casi, purtroppo, è an-

che possibile, in certi soggetti, la slatentizzazione di elementi psicotici, con episodi di lunga durata. Non è usuale l'osservazione di fenomeni di uso compulsivo di LSD, ma è certa l'instaurazione della tolleranza (con la tendenza ad aumentare le dosi per ottenere il medesimo effetto, il che costituisce una pratica dagli effetti imprevedibili). Dal punto di vista dell'estensione dell'utilizzo, alcuni studi italiani riportano, in un campione di circa 3,200 studenti delle scuole medie superiori di un'area del nord-Italia, un utilizzo di LSD almeno 1 volta nella vita in circa il 6% dei casi. Dal punto di vista del trattamento, nella fase acuta del bad trip il paziente va tenuto in un ambiente sereno, tranquillo, privo di pericoli. Va rassicurato (da parte di personale esperto) ed è utile la somministrazione di sedativi. Nel caso di presentazione di episodi psicotici, è opportuna la prescrizione di neurolettici (per il tempo necessario).

La *dimetiltriptamina* ("DMT"; "goa"; dal nome di una località dell'India sud-occidentale dove la sostanza è stata sperimentata da parte di techno-ravers provenienti da diverse parti del pianeta) è una polvere che viene sniffata o iniettata in vena (Schifano et al, 2001). È il principio attivo che si trova in alcune liane del Mato Grosso, ma è ora anche disponibile una versione sintetica (che si chiama "businessman special"). In una bevanda, nota come "ayahuasca" (un sequestro di questo prodotto, usato anche con scopi magico-divinatori, è stato effettuato anche nel nostro Paese), la DMT si trova assieme alle beta carboline (e alcune molecole di questa classe sono state anch'esse sequestrate recentissimamente in Italia). Possiede proprietà di natura psichedelica spiccate.

6. Flunitrazepam

Il *flunitrazepam* è una delle diverse benzodiazepine (Schifano et al, 2001). È prescrivibile (per il trattamento dell'insonnia e come medicazione pre-anestetica) in oltre 50 Paesi. Nel mercato illecito è noto con il nome gergale (almeno nei Paesi di lingua inglese

se) di “roofies”. Anche in Italia, di flunitrazepam (Darkene, Roipnol) si fa abuso (le compresse vengono pestate e la polvere viene sniffata o iniettata ev) per modulare gli effetti di eccitanti (come la cocaina) o per ottenere un “boost” con il metadone, con l'eroina o con gli alcolici. In alcuni pazienti, esso può determinare l'insorgenza di un effetto paradossale, e cioè si osservano livelli elevati di aggressività e di impulsività dopo l'assunzione di dosaggi anche alti. L'abusatore generalmente riporta effetti collaterali quali sedazione, vertigini, perdita del controllo motorio, parola impastata, confusione mentale e disturbi gastrointestinali che durano fino a 12 ore dopo l'ingestione. È di comune osservazione l'instaurazione di dipendenza e di sindrome astinenziale, indistinguibile da quella che caratterizza le altre benzodiazepine. Il trattamento della dipendenza da flunitrazepam prevede la sostituzione con altre benzodiazepine e successivamente lo scalare del dosaggio (meglio se effettuato in termini di molte settimane).

Discussione; aggressività e uso di nuove droghe

Dati gli effetti dopaminergici e serotoninergici di queste sostanze, specie con l'assunzione di stimolanti si possono osservare elementi di natura psicopatologica quali episodi ipomaniacali e delirio di persecuzione. Nelle prime fasi del consumo si sperimentano prevalentemente gli effetti gratificanti: sensazione di energia, ridotta percezione di fame, sete, sonno, maggiore stimolo sessuale, maggiore loquacità ed espansività. Durante l'intossicazione acuta da stimolanti, si osservano anche, però, ipereccitazione, ansia, tensione, *aggressività* e allucinazioni. Soggettivamente molto disturbanti sono, inoltre, i sintomi che si instaurano dopo l'esaurirsi dell'effetto, soprattutto la depressione. Le turbe psichiatriche tipiche dell'abuso cronico di cocaina sono costituite da: irritabilità, ansia, depressione, comportamenti ripetitivi e stereotipati, sospettosità, suscettibilità e deliri di natura persecutoria.

Il consumo di sostanze psicotrope si associa a diversi quadri psicopatologici, che si esprimono spesso in comportamenti violenti, auto- o eterodiretti. A sua volta, l'abuso di sostanze può considerarsi, in alcuni casi, come una sorta di automedicazione per il controllo di sintomi psichiatrici disturbanti, che comprendono l'impulsività e l'aggressività esplosiva. Se la presenza di un disturbo del controllo degli impulsi può essere un fattore di rischio per la tossicodipendenza, è altrettanto vero che l'abuso di sostanze psicotrope può alterare l'equilibrio psichico, inducendo quadri francamente patologici, caratterizzati spesso da notevole impulsività e da comportamenti francamente violenti. Durante la intossicazione acuta da stimolanti, sia il comportamento che il linguaggio possono facilmente e in maniera subitanea diventare violenti. A prescindere dalla direzione del rapporto resta, in ogni caso, forte la relazione esistente tra disturbi del comportamento con aggressività impulsiva ed uso di sostanze psicotrope, e ciò vale in modo particolare per cocaina, amfetamino-simili ed ecstasy. In soggetti con una specifica vulnerabilità psicobiologica, l'uso di determinate sostanze può slatentizzare disturbi comportamentali più o meno compensati, come nel caso delle psicosi indotte da amfetamine o da cocaina, il cui quadro clinico è spesso caratterizzato da elevati livelli di aggressività. Il consumatore di cocaina spesso ricerca energia e potenza, tendendo a sopravvalutare se stesso e le proprie capacità, sottovalutando le conseguenze del proprio comportamento. Ciò può costituire un problema, specie in situazioni che richiedono un adeguato livello di controllo della propria aggressività e impulsività.

È probabilmente la serotonina il neurotrasmettitore che media gli effetti centrali della cocaina, ed in particolare la disinibizione e l'aggressività che si osservano in questi consumatori. I pazienti dipendenti da cocaina, infatti, mostrerebbero delle modificazioni della funzionalità serotoninergica postsinaptica, specie nelle fasi iniziali dell'astinenza. I disturbi serotoninergici sarebbero

più pronunciati nel sottogruppo di pazienti che mostrano livelli elevati di disinibizione ed aggressività.

Concludendo, la recente modificazione dello scenario degli stupefacenti sembra avere radicalmente alterato ed influenzato le presentazioni di quadri clinici e psicopatologici che lo psichiatra territoriale ed ospedaliero, più che lo specialista dei SerT, si trova ad affrontare.

Bibliografia

Schifano F, Corkery J, Deluca P, Oyefeso A, Ghodse AH. *Ecstasy (MDMA, MDA, MDEA, MBDB) consumption, seizures, related offences, prices, dosage levels and deaths in the UK (1994-2003)*. Journal of Psychopharmacology 20:456-463, 2006.

Schifano F, Oyefeso A, Webb L, Pollard M, Corkery J, Ghodse AH. *Review of deaths related to taking ecstasy, England and Wales, 1997-2000*. British Medical Journal 326:80-81, 2003.

Schifano F. *A bitter pill? Overview of ecstasy (MDMA; MDA) related fatalities*. Psychopharmacology 173:242-248, 2004.

Schifano F. *Chronic atypical psychosis associated with MDMA ("ecstasy") abuse*. The Lancet 338: 1335, 1991 (letter).

Schifano F. *Cocaine misuse and dependence*. Current Opinion in Psychiatry 9:225-230, 1996.

Schifano F. *New trends in drug addiction: synthetic drugs. Epidemiological, clinical and preventive issues*. Epidemiologia e Psichiatria Sociale 10:63-70, 2001.

Schifano F. *Substance misuse in the workplace*. In: Ghodse AH (ed). *Addiction at Work: Tackling Drug Use and Misuse in the Workplace*. Gower Publishing Ltd, Aldershot (UK), pp. 53-67, 2005.