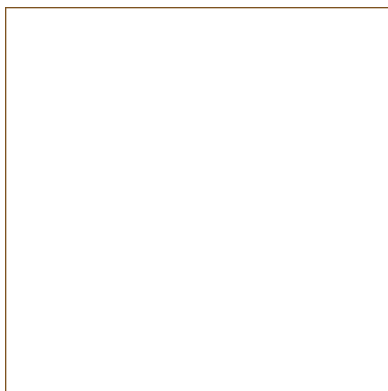


# Caleidoscopio

Sped. in A. P. 45% - art.2 comma 20/b legge 662/96 - n°124 - Luglio 1998 - Direttore responsabile: Sergio Rassu - Editore: Medical Systems S.p.A. Genova - Contiene I.P. - Stampat: Tipolitografia Nuova ATA Genova



Serie Mosaici Romani

**Cesare Baccini**

## Allucinogeni e nuove droghe (I)



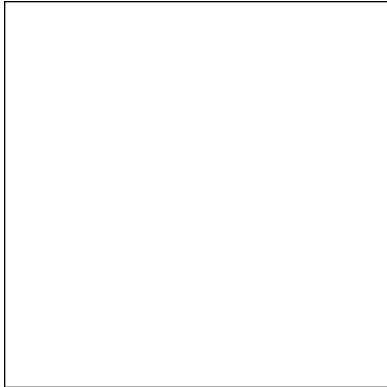
Direttore Responsabile  
**Sergio Rassu**

---

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401  
Stampato a Genova 1998



# Caleidoscopio



Serie Mosaici Romani

**Cesare Baccini**

Laboratorio di Farmacologia e Tossicologia  
Ospedale S. Maria delle Croci  
Ravenna



## Allucinogeni e nuove droghe (I)



Direttore Responsabile  
**Sergio Rassu**



---

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401  
Stampato a Genova 1998

## ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

**INFORMAZIONI GENERALI.** *Caleidoscopio* pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'*International Committee of Medical Journal Editors*. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.

**TESTO.** La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi e chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare proprie opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte. Si prega di dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.

**FRONTESPIZIO.** Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono, fax ed indirizzo di E-mail) responsabile della corrispondenza.

**BIBLIOGRAFIA.** Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'Index Medicus e lo stile illustrato negli esempi:

1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. *J. Nucl. Med. Allied. Sci* 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.

2 Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): *The Endocrine Hypothalamus*. London. Academic Press, 1978.

Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi. La Redazione è collegata on-line con le più importanti Banche Dati (Medline, Cancerlit, AIDS etc) e fornisce ogni eventuale assistenza agli Autori.

**TABELLE E FIGURE.** Si consiglia una ricca documentazione iconografica (in bianco e nero eccetto casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, se ridotti, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro e dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse.

Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.

**UNITÀ DI MISURA.** Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'International system of units (SI).

**ABBREVIAZIONI.** Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.

**PRESENTAZIONE DELLA MONOGRAFIA.** Riporre le fotografie in busta separata, una copia del testo e dei grafici archiviati su un dischetto da 3.5 pollici preferibilmente Macintosh.

Il dattiloscritto originale, le figure, le tabelle, il dischetto, posti in busta di carta pesante, devono essere spediti al Direttore Responsabile con lettera di accompagnamento. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cinquanta copie della monografia. Inoltre l'Autore avrà l'opportunità di presentare la monografia nella propria città o in altra sede nel corso di una serata speciale.

L'Autore della monografia cede i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera alla Rivista *Caleidoscopio* con diritto di stampare, pubblicare, dare licenza a tradurre in altre lingue in Nazioni diverse rinunciando ai diritti d'Autore.

Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al Direttore Responsabile al seguente indirizzo:

**Dott. Sergio Rassa  
Via Pietro Nenni, 6  
07100 Sassari**

## Editoriale

**T**redici anni fa pubblicammo in questa collana il primo volume del Prof. Cesare Baccini dedicato alle droghe d'abuso.

Il volume ottenne un notevole successo e venne ristampato per poter soddisfare le richieste. In questi anni, dopo aver esaurito anche le ristampe, è maturata la necessità di realizzare *ex novo* una serie articolata di volumi che analizzassero tutte quelle che oggi devono essere considerate le droghe d'abuso, anche quelle che, nella nostra cultura vengono invece considerate dei "vizi" (vedi ad es. il fumo delle sigarette).

D'altra parte, è vero anche che sostanze che nella nostra cultura sono "droghe" in altre culture, vengono socialmente accettate.

L'approccio metodologico scelto in questo, come nei precedenti volumi, è di tipo strettamente biochimico e si basa sull'analisi della chimica, biochimica, farmacologia e tossicologia delle principali sostanze d'abuso e della correlazione tra struttura fisica delle molecole e l'attività biologica o farmacotossicologica.

Insomma rappresenta la base scientifica di qualsiasi discorso sulle droghe d'abuso che non voglia essere demagogico. Pertanto, non troverete qui fasulle distinzioni tra droghe "leggere" e droghe "pesanti" che, invece, frequentemente è possibile ritrovare nel corso di infinite ed inconcludenti discussioni su queste problematiche.

L'argomento centrale di questo volume sono gli allucinogeni, ovvero quelle droghe responsabili di *pseudoallucinazioni* perché l'utilizzatore sa che quello che sta sentendo, odorando, vedendo etc. non è reale ma l'effetto della droga. Un tipo particolare di allucinazioni indotte da queste droghe sono le sinestesie o *crossover* sensoriali: una particolare vista può indurre la percezione di un suono o un suono può indurre un odore particolare. La trattazione è completa sia sotto l'aspetto biochimico ma anche sotto quello clinico sia per quel che riguarda l'effetto acuto che per quello legato

all'assunzione cronica (incapacità di astrarre e affrontare i concetti, concentrarsi, memorizzare etc).

Il Prof. Cesare Baccini è ormai famoso anche fra i nostri lettori: biochimico e tossicologo, ha fatto parte del "gruppo di lavoro" che operò presso i laboratori di biochimica clinica dell'Istituto Superiore di Sanità per realizzare il "Progetto TO.DI.": il primo studio epidemiologico nazionale sulla diffusione delle sostanze stupefacenti.

Ormai da molti anni dirige il laboratorio di farmacologia e tossicologia dell'Ospedale S. Maria delle Croci di Ravenna, dove opera dal 1973 ed è inoltre docente di Biochimica degli ormoni nelle Università di Pisa e di Parma e di Tossicologia nell'Università di Bologna.

Il Prof. Baccini è autore di sedici libri e tre monografie di interesse biochimico, chimico-clinico e tossicologico, oltre a numerose pubblicazioni scientifiche comparse anche su prestigiose riviste scientifiche internazionali.

L'impegno del Prof. Baccini in questo campo non è solo scientifico ma anche sociale: da molti anni è anche impegnato, come volontario, nella città di Ravenna, in alcune associazioni che operano contro la diffusione delle droghe e per il recupero dei tossicodipendenti.

Socio della Società italiana di biochimica clinica, ha ricoperto all'interno di questa associazione importanti cariche a coronamento di una personalità ricca ed articolata testimoniata anche dai numerosi riconoscimenti avuti quali la Medaglia d'oro al merito del lavoro e della cultura; l'onoreficienza di Cavaliere dell'"Ordine al merito della Repubblica Italiana" e l'onoreficienza di Ufficiale dell'"Ordine al merito della Repubblica Italiana" da parte del Presidente della Repubblica,

**Sergio Rassu**

**«In memoria di Vincenzo Muccioli; un uomo buono e generoso,  
un educatore esemplare, un benemerito dell'umanità.  
Sia sempre il suo ricordo una benedizione.»**





## Prefazione

Dopo aver inviato all'Editore il manoscritto, "per la stampa", del mio ultimo e impegnativo libro ("Sostanze d'abuso e Tossicodipendenze: una visione molecolare del fenomeno droga". Edizioni Sorbona, Milano, 1997), pensavo di prendermi un lungo periodo di riposo prima di scriverne un altro. A farmi rapidamente cambiare idea sono stati, soprattutto, tre recenti eventi: la lettura di un "eccellente" editoriale del Dott. Giuseppe Mammana pubblicato sulla rivista scientifica da lui diretta ("Salute e Prevenzione - Rassegna Italiana delle Tossicodipendenze"; n° 16, gennaio 1996) ed il preoccupante contenuto dei messaggi inviati dal Segretario Generale dell'ONU, Kofi Annan (Appendice I) e dal Presidente del Parlamento Europeo, Josè Maria Gil - Robles (Appendice II) al 3° Convegno Internazionale contro la droga della Associazione "Rainbow" svoltasi, presso la Comunità di S. Patrignano, dal 2 al 5 Ottobre 1997.

Da coordinate professionali molto diverse, Mammana, Annan e Gil-Robles hanno, a mio avviso, "centrato" alcuni dei principali obiettivi per una efficace lotta alla diffusione delle droghe nel mondo; questi obiettivi, da me totalmente condivisi, sono i seguenti:

- da troppo tempo, in Italia e nel mondo, il dibattito sul fenomeno droga, ed in modo particolare sulle cosiddette "droghe leggere", è dominato dai politici, economisti, giuristi, sociologi, psicologi e, soprattutto, dai giornalisti; gli "addetti ai lavori" ossia i medici, i biochimici ed i tossicologi sono stati costantemente emarginati da tale dibattito. Ebbene, ora è giunto il momento di chiedersi il perché di tale emarginazione e di operare immediatamente per far sentire anche le diverse "voci della scienza" in questo dibattito nazionale ed internazionale, sempre più complesso e di natura multidisciplinare;

- è importante sapere che il criterio in base al quale, per molto tempo, certe sostanze d'abuso (ad esempio: i cannabinoidi) sono state definite "droghe leggere" è scientificamente superato, essendo legato ad una vecchia distinzione tra "dipendenza fisica" e "dipendenza psichica", in vigore prima che si conoscesse adeguatamente la biochimica e la farmaco-tossicologia delle sostanze d'abuso. In base alle conoscenze scientifiche attuali, si può dire che, molto verosimilmente, tutte le più comuni sostanze d'abuso sono in grado di sviluppare, in un assunto abituale, una dipendenza sia fisica che psicologica;

- La tossicodipendenza è, da diversi anni, un fenomeno universale e l'abuso di droghe illecite influisce negativamente sul comportamento sociale delle persone, sull'ambiente e sulla economia di tutte le nazioni del mondo. La recente "popolarità" di certe "nuove droghe" di natura amfetaminica (ad

attività mista: “allucinogena - stimolante”), ottenute mediante sintesi chimica (universalmente conosciute come: “designer drug”), come l’“Ecstasy” o “MDMA” (3,4-MetilendioksiMetamfetamina) è molto preoccupante. In questo momento è indispensabile combattere il convincimento di molti giovani che si illudono che queste “nuove droghe” (oggi molto diffuse tra i giovani frequentatori di discoteche e particolari raduni musicali), dette anche “empatogene” o “entactogene” (vengono definite con questi termini le sostanze psicotrope che facilitano una comunicazione più diretta fra persone coinvolte in un significativo rapporto emozionale), siano meno pericolose delle droghe tradizionali, quali eroina e cocaina;

- le nuove droghe (le più comuni denominazioni “da strada” sono: Ecstasy, Speed, XTC, E, Rave, Adamo ed Eva, ecc.), spesso accomunate nella più ampia accezione di “Ecstasy”, stanno assumendo un’enorme ed inattesa importanza nello spaccio clandestino che, al momento, sembrerebbe essere molto diverso da quello delle più tradizionali droghe d’abuso.

Ebbene, essendo sempre stato convinto che una efficace lotta alla droga deve prevedere una “informazione scientificamente corretta”, ho preso nuovamente carta e penna ed ho scritto rapidamente questo breve volume concernente la chimica, biochimica e tossicologia delle sostanze allucinogene e delle nuove droghe, augurandomi che ciò possa contribuire ad introdurre qualche “frammento di scientificità” nell’attuale dibattito nazionale sul fenomeno droga ed essere di un qualche aiuto per tutti coloro che operano nel complesso settore delle tossicodipendenze.

Cesare Baccini  
da Via Sabbionara Posteriore, n.31  
in Ravenna  
19 Dicembre 1997

## Introduzione

Questo mio nuovo libro sul fenomeno droga tratta alcuni specifici aspetti scientifici (chimici, biochimici e tossicologici) di una classe di sostanze d'abuso molto vasta e complessa: gli allucinogeni e le "nuove droghe" (designer drug). Il motivo che mi ha portato a scegliere questo tipo di droghe rispetto ad altre sta nel fatto che, dal 1989-1990 ad oggi, oltre al "ritorno" di vecchi allucinogeni, come l'LSD, si è ampiamente diffusa, tra i giovani italiani ed europei, una nuova classe di sostanze prodotte per sintesi chimica (MDA, MDMA, MDEA, ecc.), generalmente denominate "Ecstasy" (anche se tale denominazione è correlata alla sola MDMA) o "designer drug". Queste nuove droghe di sintesi hanno strutture chimiche di tipo amfetaminico e, generalmente, provocano nell'assuntore effetti misti: "stimolante - allucinatorio". Questo nuovo tipo di droghe, come la maggior parte degli allucinogeni (con le importanti eccezioni delle PCP, dell'hashish e della marijuana, che sono assunti mediante fumo) viene assunto per via orale (generalmente pastiglie o capsule).

E' probabile che in un futuro, più o meno prossimo il panorama complessivo del fenomeno droga potrebbe essere modificato per l'"effetto-concorrenza" delle droghe di sintesi, che potranno rendere economicamente marginali le droghe d'abuso tradizionali.

In questo studio, la classe degli allucinogeni viene suddivisa in quattro sottoclassi, aventi strutture chimiche distinte: feniletilamminica (o adrenalinica); indolica (o serotoninica); piperidinica (PCP) e dibenzopiranic (cannabinoidi). Prima di procedere allo studio di questa classe di droghe, riteniamo indispensabile richiamare alcuni concetti fondamentali della "scienza delle tossicodipendenze" riportati, ampiamente, nel mio ultimo libro "Sostanze d'abuso e tossicodipendenze: una visione molecolare del fenomeno droga" (Edizioni Sorbona, Milano, 1997).

Con il termine "sostanze d'abuso" si intendono, letteralmente, le sostanze di cui, a prescindere dalle cause e dagli scopi, si fa uso eccessivo, smodato e illegittimo. Perciò è improbabile individuare, a priori, le caratteristiche biologico-analitiche e le proprietà fisico-chimiche che sottendono la qualifica "d'abuso". Si può considerare come "abuso" di una sostanza la sua utilizzazione in quantità e/o in concentrazione notevolmente superiori rispetto agli scopi per cui è indicata. Esempi molto diffusi sono ad esempio: l'abuso di benzodiazepine, barbiturici e, soprattutto, di bevande alcoliche.

Tale premessa era necessaria per richiamare l'attenzione del lettore sull'opportunità di precise delimitazioni, da individuare anche quando si tratta di temi considerati, nell'accezione comune, come ovvi.

In senso più limitato, la qualifica di sostanze d'abuso può essere più puntualmente intesa quando la si associa al termine riportato dal mondo anglosassone: "drug abuse". In lingua inglese *drug* significa farmaco e tale parola può assumere diverse interpretazioni in funzione del punto di vista da cui si intende valutarlo. Per gli scopi di questo studio le valutazioni più importanti sono di tre tipi:

- medico: è una sostanza chimica capace di provocare una modificazione delle funzioni biologiche nell'assuntore;

- psicofarmacologico: è una sostanza chimica che modifica la psiche di chi la assume;

-legale: viene definita "droga" o "stupefacente" ogni sostanza chimica il cui uso presuppone un comportamento dannoso sia per chi l'assume che per la società.

Per questo motivo, la differenza tra farmaco e droga è un problema che riveste maggiormente un aspetto politico-legale che chimico-tossicologico. Una data sostanza chimica può essere ritenuta un farmaco (legale) in un dato paese del mondo e droga (illegale) per un altro paese; alcuni esempi sono riportati nella Tab 1.

Più squisitamente scientifico è il problema concernente la dose assunta di determinate sostanze. Ci sono sostanze (morfina, benzodiazepine, barbiturici, ecc.) che, se adoperate secondo le indicazioni mediche ed a dosi inferiori a certi livelli "di soglia", svolgono una benefica azione terapeutica e si possono denominare farmaci; quando la stessa sostanza viene usata in dose

Società	Composto	Principio attivo e categoria farmacologica
Arabia, Africa Orientale	Khat	Cathinone (stimolante centrale)
Indiani della Bolivia	Coca	Cocaina (stimolante centrale)
Indiani del Nord America	Tabacco	Nicotina (agonista colinergico gangliare)
Indonesia	Betel	Arecolina (agonista colinergico gangliare)
Sud-Est asiatico	Oppio	Morfina ed altri oppiacei (depressivi S.N.C.)
India, Africa del Nord	Cannabis	Tetraidrocannabinolo (sedativo - allucinogeno)
Indiani dell'Amazzonia	Kaapi, epena	Derivati indolici (allucinogeni)
Amerindi del Sud-Ovest	Mescal	Mescalina (allucinogeno)
Diffusione universale	Birra, vino, ecc.	Etanolo (sedativo - deprimente S.N.C.)

**Tabella 1. Esempi di sostanze psicoattive il cui uso risulta socialmente accettato in diverse parti del mondo.**

eccessiva, senza controllo medico, per scopi voluttuosi, diversi da quelli terapeutici, questa sostanza perde l'attributo di farmaco per diventare una "sostanza d'abuso", una "droga". In questa ottica rientrano nel gruppo sostanze di varia natura, assai diversamente caratterizzate, in ragione di quanto segue:

- non si tratta necessariamente di farmaci (si pensi ai gas propellenti utilizzati nelle preparazioni spray), ma sono sempre dei composti chimici che hanno la proprietà di alterare delle funzioni biologiche;

- possono essere di origine naturale (come la cocaina, i cannabinoidi, l'efedrina e la morfina), semisintetica (come l'eroina e l'LDS) e sintetica (come il metadone, le amfetamine, i barbiturici, l'MDMA, l'MDA, l'MDEA e la PCP);

- alcune sostanze agiscono sul cervello, altre in altri organi ed altre ancora agiscono, contemporaneamente, in diverse parti del corpo. Una sostanza si dice psicotropa quando agisce sul cervello ed altera l'umore, i processi mentali e/o il comportamento dell'assuntore;

- quasi sempre si auto-somministrano, senza alcuna prescrizione medica ed in modo ripetitivo e compulsivo (per arrivare, talvolta, fino all'auto-distruzione);

- possiedono effetti farmacologici assai vari (dagli allucinogeni-psicodislettici agli analgesici, dagli ipnotici agli psicostimolanti, dagli anestetici - locali e generali - agli ipotensivi, ecc.) e diversa capacità di indurre dipendenza fisica e/o psicologica;

- il loro carattere "di abuso" è diversamente inteso nelle varie regioni del mondo: sostanze considerate oggetto di abuso non lo sono in alcune aree, lo sono in altre in misura assai ridotta (come accade per la stessa eroina e, inversamente, per le sostanze amfetaminosimili nell'Europa centro-meridionale rispetto alle regioni scandinave, o per i barbiturici nel Nord-America rispetto all'Europa);

- per ciascuna area interessata, la diffusione e le modalità dell'abuso nel tempo si modificano in funzione di svariati fattori fra loro difficilmente correlabili, quali: sviluppo economico; grado di socializzazione; scolarità; livello e prospettive di occupazione; collocazione geografica; organizzazione politica; ruolo e limiti dei mass-media; ecc.;

- il rilievo e la qualità del ruolo che la criminalità organizzata svolge a livello locale e sovranazionale, attraverso il proprio coinvolgimento diretto in forme di attività che ne promuovono la diffusione con ogni mezzo. In Italia le sostanze d'abuso che risultano anche illecite secondo le leggi dello Stato sono generalmente denominate "droghe d'abuso". Nella tabella 2 si riportano alcune recenti definizioni di: "abuso", "stupefacenti" e di "farmaco-dipendenza".

Nella tabella 3 si riporta una delle più recenti definizioni di "dipendenza fisica", mentre nella tabella 4 si riporta una delle più recenti definizioni di "dipendenza psichica".

<p><b>Abuso</b>          Uso di un farmaco al di fuori del controllo medico e per fini diversi da quelli terapeutici</p>
<p><b>Stupefacenti</b>          Farmaci in grado di indurre farmacodipendenza e considerati illegali dalle Leggi vigenti</p>
<p><b>Farmacodipendenza</b>          E' uno stato psichico e talora anche fisico causato dalla interazione tra un organismo vivente ed un medicamento. L'interazione provoca nel dipendente delle modificazioni comportamentali e delle reazioni che lo spingono ad autosomministrarsi il farmaco in maniera continua o periodica, per ritrovare effetti psichici già provati o per evitare il malessere dell'allontanamento del farmaco. Tale stato può essere accompagnato o meno da tolleranza (definizione della O.M.S.)</p>

**Tabella 2. Definizione di “abuso”, “stupefacenti” e “farmacodipendenza”.**

<p><b>Definizione</b>          Una condizione in cui l'organismo riesce a funzionare normalmente solo in presenza di un dato farmaco (se questo viene bruscamente sospeso compare una sindrome più o meno grave detta “sindrome da astinenza”)</p>
<p><b>Caratteri</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. E' una condizione non necessariamente presente nella farmacodipendenza</li> <li>2. Si manifesta solo per certi farmaci e solo in seguito a somministrazioni ripetute</li> <li>3. Dipende dalla dimensione della dose somministrata</li> <li>4. Dipende dalla frequenza delle somministrazioni</li> <li>5. Dipende dalla via di somministrazione</li> <li>6. Può essere crociata</li> </ol>
<p><b>Basi neurofisiologiche</b>          Si ritiene che la dipendenza fisica sia l'espressione di un processo di controadattamento dell'organismo agli effetti del farmaco; tale controadattamento porta allo sviluppo di una “ipereccitabilità latente” del S.N.C. che diviene manifesta con fenomeni di “rimbalzo” quando il farmaco è bruscamente sottratto.</p>

**Tabella 3. Definizione, caratteri e basi neurofisiologiche della “dipendenza fisica”.**

<p><b>Definizione</b></p> <p>Una condizione in cui una persona passa la maggior parte del proprio tempo a pensare, acquistare, usare e discutere di un determinato farmaco</p>
<p><b>Caratteri</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. E' una condizione sempre presente nella farmacodipendenza</li> <li>2. Si manifesta solo per certi farmaci e solo in seguito a somministrazioni ripetute</li> <li>3. Dipende dalla dimensione della dose somministrata</li> <li>4. Dipende dalla frequenza delle somministrazioni</li> <li>5. Dipende dalla via di somministrazione</li> <li>6. Può essere crociata</li> </ol>

**Tabella 4. Definizione e caratteri della “dipendenza psichica”.**

L'importanza delle argomentazioni premesse conferisce un significato fondamentale all'analisi chimica ed ai test diagnostici relativi alle varie forme di abuso. Negli anni '60 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (O.M.S.) ha definito la tossicomania nel seguente modo: “Stato di intossicazione periodica o cronica nociva all'individuo ed alla società, generata dal consumo ripetuto di droga (naturale o sintetica) le cui caratteristiche sono: 1) desiderio invincibile o bisogno di fare uso della sostanza o di procurarsela con ogni mezzo (“craving”); 2) tendenza ad aumentare le dosi (tolleranza); 3) dipendenza psichica, talora fisica, nei riguardi degli effetti della sostanza, con comparsa di sindromi d'astinenza al cessare dell'assunzione”. Si deve precisare che uno dei riferimenti assunti nel recente passato come discriminante la pericolosità d'abuso, ossia la dipendenza fisica, anche se obiettivamente definibile per certe sostanze, non è risultata di per sé sufficiente a definire il carattere tossicomaniaco di tutte quelle oggetto d'abuso, perché la dipendenza psicologica, più difficilmente diagnosticabile e quantizzabile nell'uomo rispetto all'altra, è risultata spesso determinante per il comportamento complessivo dell'individuo. In conseguenza di ciò, alcuni farmacotossicologi preferiscono, attualmente, far riferimento alla “dipendenza” senza attributi. Insieme a concetti di dipendenza fisica (o fisiologica) e psicologica, vanno diminuendo d'importanza anche quelli di tolleranza, di astinenza e della relativa sindrome. Alcuni criteri di classificazione sono riportati nella tabella 5.

Anche se irrilevante ai fini dell'abuso, è invece fondamentale il carattere farmacologico dell'attività della sostanza, oltre che per le conseguenze prodotte sull'assuntore in rapporto al suo stato fisiopatologico, anche per l'eventuale “potenziamento/antagonismo” prevedibile in base alla presenza di altre sostanze farmacologicamente attive aggiunte o, comunque, assunte

<b>Criterio storico</b>	-Droghe antiche (o tradizionali) e moderne
<b>Criterio preparativo</b>	-Droghe naturali, sintetiche e semisintetiche
<b>Criterio chimico</b>	-Le droghe vengono riunite in gruppi secondo similitudini strutturali o funzionali
<b>Criterio legale</b>	-Quello che deriva dalle tabelle del D.P.R. 309/1990, dalla Convenzione di New York - 1961/1972; dalle tabelle della Convenzione di Vienna 1971, ecc.
<b>Criterio farmacologico</b>	-Legato al tipo di effetti sul SNC prodotti dalle diverse droghe

**Tabella 5. Classificazione delle droghe d'abuso secondo criteri diversi: storico, preparativo, chimico, legale e farmacologico.**

insieme alla "miscela di strada". Secondo il criterio sintomatologico le droghe d'abuso si possono suddividere in base all'attività da loro esercitata sul S.N.C. Questa suddivisione è costituita da una "triade di effetti":

- deprimenti l'attività del S.N.C. (alcool etilico, inalanti, solventi organici, oppiacei, barbiturici);
- stimolanti l'attività dei S.N.C. (cocaina, amfetamine, caffeina);
- allucinogeni (cannabinoidi, LSD, mescalina, psilocibina, MDMA, MDA, TMA, MDEA, MBDB, PCP).

Uno schema di classificazione farmacologica delle principali psicodroghe è riportato nella tabella 6.

<b>Deprimenti L'attività del S.N.C.</b>	<b>Stimolanti L'attività' del S.N.C.</b>	<b>Psicodislettici o Allucinogeni</b>
Acool etilico	Cocaina	Cannabis* (Hashish, marijuana)
Inalanti, solventi organici	Amfetamine	Allucinogeni (LSD, mescalina, psilocibina, scopolamina)
Benzodiazepine	Caffeina	
Narcotici (morfina, eroina, oppio)	Antidepressivi	MDMA, MDA, MDEA, MBDB
Barbiturici	Nicotina	PCP

\* la cannabis provoca effetti tipici solo in parte confrontabili con quelli delle droghe psicodislettiche

**Tabella 6. Classificazione farmacologica delle principali droghe psicoattive (S.N.C.= Sistema Nervoso Centrale).**



L'orientamento attuale degli U.S.A. nei confronti delle droghe d'abuso è riportato nella tabella 7 (Schedule of Controlled Substances).

Detta scheda è molto simile a quelle pubblicate da organi di controllo internazionali. Tali schede riguardano principalmente i produttori legali di droghe ed abilitati dalla legge, ma purtroppo, hanno avuto, scarsi effetti deterrenti sui produttori e sui fornitori clandestini.

La diversa capacità di indurre dipendenza (fisiologica e/o psicologica), di provocare il fenomeno della tolleranza e di presentare, in qualche misura,

Tabella	Criteri	Esempi*
I	Uso non medico: elevata potenzialità di indurre comportamento di dedizione	-Allucinogeni - Marijuana - Eroina
II	Uso medico: elevata potenzialità di indurre comportamento di dedizione	- Morfina e la maggior parte dei narcotici-analgesici - Cocaina - Amfetamine - Sedativi (come il pentobarbital sodico)
III	Uso medico: moderato potenziale di farmaco-dipendenza	- Codeina in associazione - Elisir paregorico - Glutetimide, butobarbital sodico
IV	Uso medico: bassa potenzialità di indurre comportamento di dedizione	- Fenobarbital - Cloralio idrato - Benzodiazepine - Altri sedativi
* L'elenco non è completo		

**Tabella 7. Illustrazione della "Schedule of Controlled Substances, United State Drug Enforcement Agency". Va notato come i criteri ritenuti validi non sempre riflettono le reali proprietà farmacodinamiche dei farmaci.**

indicazioni terapeutiche, dipende dalle modalità di assunzione (dosaggio, frequenza e vie di somministrazione) e dalle condizioni fisio-patologiche e psicologiche dell'assuntore. Entro i predetti limiti si devono intendere le indicazioni sommariamente riportate nella tabella 8.

Sostanza d'abuso	Dipendenza Fisica	Dipendenza Psicologica	Tolleranza
<b>Deprimenti del S.N.C.</b>			
Oppioidi (morfina, eroina, ecc.)	++++	++++	++++
Barbiturici	+++	+++	++
Altri ipnotico-sedativi	+++	+++	++
Alcool etilico	+++	+++	++
Meprobamato	+++	+++	+
Benzodiazepine	+	+++	+
<b>Stimolati del S.N.C.</b>			
Amfetamina, Metamfetamina, Amfetamino simili	+	+++	++++
Cocaina	-/+**	+++	+**
Tabacco (Nicotina)	-/+	+++	+
<b>Allucinogeni</b>			
LSD*, MDMA, MDA, MDEA	--	++	++
Mescalina, PCP, TMA	--	++	+
Cannabinoidi (bassa dose di THC***)	--	++	+
Cannabinoidi (alta dose di THC***)	--	++	?
*LSD - Dietilammide dell'acido lisergico		(-) assenza di effetti	
** Dose-dipendente, a dosaggi elevati		(+) lievi effetti	
*** THC - Tetraidrocannabinoli		(+++++) effetti marcati	

**Tabella 8. Sostanze d'abuso comunemente usate che determinano dipendenza fisica, psicologica e tolleranza.**

In questa tabella ogni sostanza d'abuso appartenente a ciascuna delle tre classi sintomatologiche è caratterizzata in modo semi-quantitativo, per ogni membro della "triade tossicologica": 1) dipendenza fisica; 2) dipendenza psicologica; 3) fenomeno della tolleranza. Ma anche questa classificazione non esaurisce la caratterizzazione farmaco-tossicologica di una data droga d'abuso.

Infatti, i fattori che determinano gli effetti farmaco-tossicologici di una data droga nel consumatore sono molteplici e, spesso, di difficile valutazione. Nella tabella 9 sono riportati i principali fattori "chimico-farmacologici" e "socio-psicologici" che possono influenzare gli effetti di una o più droghe d'abuso nell'assuntore.

Le classificazioni riportate nella tabella 6 e tabella 8 sono molto importanti perché smentiscono una consuetudine largamente diffusa che divide le droghe d'abuso in due classi: quelle "legali" e quelle "illegali". La nostra società molto spesso tende a fare delle distinzioni artificiali tra droghe che provocano una dipendenza nel consumatore, favorendo la falsa impressione che, poiché la nicotina, l'alcool etilico e la caffeina sono legali, in qualche modo esse devono essere anche molto meno pericolose e produrre una minore dipendenza delle droghe illegali. Anche il modo con il quale usiamo (o non usiamo) il termine "tossicodipendenza" (in inglese: "addiction") facilita questo errore. Molte persone sono state abituate a pensare ai tossicodipen-

<p><b>Fattori chimici e farmacologici</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stato chimico-fisico in cui viene assunta</li> <li>- Dose</li> <li>- Via di introduzione nell'organismo (parenterale, inalatoria, orale)</li> <li>- Frequenza in cui viene assunta (l'organismo può accumulare la droga o sviluppare una tolleranza nei suoi confronti)</li> </ul>
<p><b>Fattori-psicologici</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ambiente e circostanze in cui viene assunta</li> <li>- Aspettative del consumatore</li> <li>- Storia e personalità del consumatore</li> </ul>

**Tabella 9. Fattori che influenzano gli effetti di una droga nel consumatore; i principali sono: i fattori chimico-farmacologici ed i fattori socio-psicologici. (In uno stato di tossicodipendenza provocata dall'uso cronico di una particolare droga è molto difficile stabilire quanta parte debba essere attribuita all'ambiente ed alle aspettative del consumatore).**

denti da una o più droghe come a persone socialmente emarginate appartenenti ad una sottoclasse sociale che vive per le strade o nelle zone più degradate delle città. D'altra parte, siamo stati abituati anche ad essere indulgenti e comprensivi nel descrivere le "abitudini" (in inglese: "habits") della cosiddetta "classe media" quali, ad esempio: l'abuso di bevande alcoliche ed il fumo di tabacco. Come abbiamo potuto osservare precedentemente, nella Tabella 1, l'alcool etilico è una delle droghe più pesanti, quando ne viene fatto un abuso, e provoca nell'assuntore una forte dipendenza psico-fisica ed una tolleranza tale da rendere tale sostanza seconda solo all'eroina, come deprimente del S.N.C.

La nicotina contenuta nel fumo di tabacco è uno stimolante del S.N.C. capace di provocare nell'assuntore una forte dipendenza psichica associata ad una debole tolleranza. Ma queste due sostanze, ed in modo particolare la nicotina e le altre sostanze cancerogene e irritanti contenute nel fumo di sigaretta, sono responsabili di una enorme morbilità e mortalità tra i loro consumatori. Il tabacco provoca il 30-32% dei tumori (soprattutto quello polmonare) mentre, l'alcool etilico, provoca il 3-4% dei tumori (soprattutto esofageo) e circa la metà delle morti per cirrosi epatica e per incidenti stradali.

L'obiezione a questo tipo di frasi non è materia linguistica, come qualche lettore superficiale potrebbe pensare, ma vuole sottolineare come l'uso di una "cattiva informazione" e di un "linguaggio non corretto" nella popolazione, aiuta e rinforza un modo non corretto di pensare e di operare. Per quanto ci riguarda, possiamo affermare che non esiste alcuna base scientifica per classificare le suddette "droghe legali" diverse e meno pericolose, per la salute dell'umanità, delle "droghe illegali". In definitiva, se si prescinde dall'attività analgesica per gli oppioidi e dall'attività psicostimolante per la cocaina, raramente la scelta di una psicodroga è determinata dal tipo di attività da essa sviluppata o dalla sua indicazione terapeutica.

Infatti, non si registra presso gli assuntori un ruolo vicariante tra le diverse sostanze di un medesimo gruppo farmacologico; per contro, appare assai diffusa l'abitudine alla contemporanea assunzione di più sostanze, anche dotate di attività differenti e in molti casi addirittura antagoniste (ad esempio: eroina e cocaina). Ciò rende estremamente difficile l'individuazione di fattori obiettivi cui attribuire la scelta da parte dell'assuntore dell'una o dell'altra sostanza. I fattori che determinano gli effetti farmaco-tossicologici di una data droga nel consumatore abituale sono molteplici e di difficile valutazione. Importanti sono i fattori chimici e farmacologici, come lo stato chimico-fisico in cui si trova la droga assunta, la dose, la via di introduzione nell'organismo (orale, endovena, sottocutanea, sublinguale, fumata, "sniffata", ecc.) e la frequenza di assunzione.

Sebbene importanti, questi fattori non sono in grado di spiegare tutti gli effetti di una o più droghe di abuso assunte da un consumatore. In sintesi, possiamo dire che la maggior parte degli effetti provocati dall'assunzione di droghe psicoattive dipende da un'altra "triade" di fattori principali:

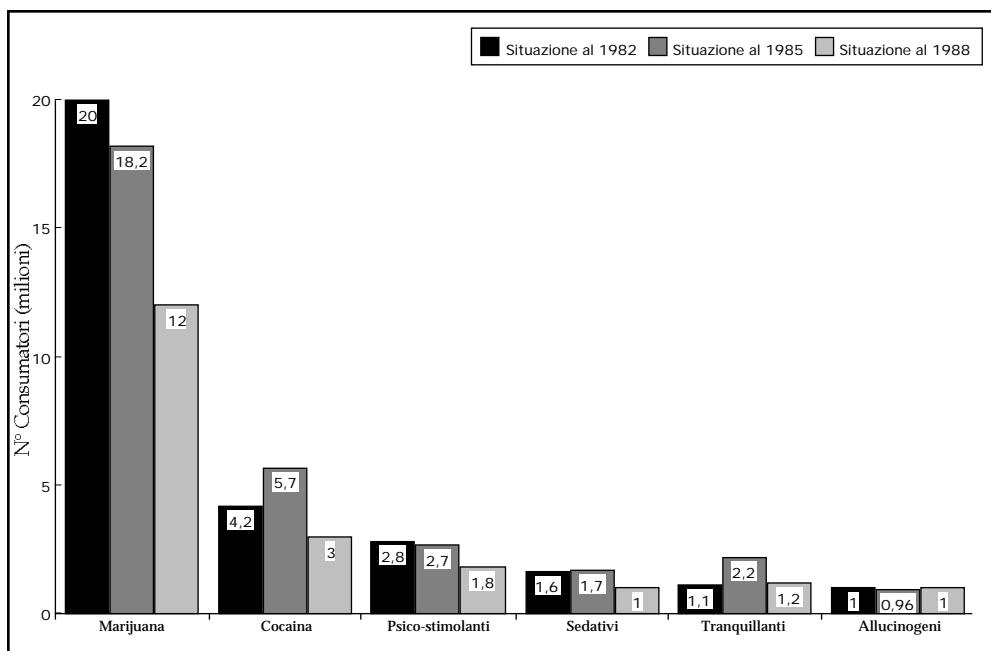
- sostanza assunta (natura chimico-fisica, proprietà farmaco-tossicologiche, dose, via di assunzione, ecc.);
- assuntore (storia, personalità, stato psico-fisico e aspettative dell'assuntore);
- ambiente (ambiente sociale dove l'assuntore vive e lavora e dove avviene l'incontro tra la sostanza e l'assuntore).

Ancora più dettagliato è lo schema di "inquadramento" di una generica situazione di tossicomania riportato nella tabella 10.

Dal 1988 ad oggi il numero dei consumatori di sostanze allucinogene è aumentato fortemente in Italia e nel mondo. Per ciò che riguarda gli USA, dal 1982 al 1988 i consumatori di allucinogeni erano una minoranza (circa 1 milione) rispetto quelli di marijuana, cocaina, psicostimolanti, sedativi e tranquillanti (Fig. 1).

<b>1) La sostanza</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- aspetti biochimici</li> <li>- significati simbolici</li> <li>- aspetti di mercato</li> </ul>
<b>2) Storia dell'individuo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- aspetti evolutivi</li> <li>- bisogni intrapsichici e relazionali</li> <li>- legami umani</li> <li>- ambivalenza nella relazione con gli oggetti</li> <li>- incapacità a tollerare rapporti stabili</li> </ul>
<b>3) Cultura in cui si installa la storia di droga</b>	

**Tabella 10. Schema di "inquadramento" di una generica situazione di tossicomania.**

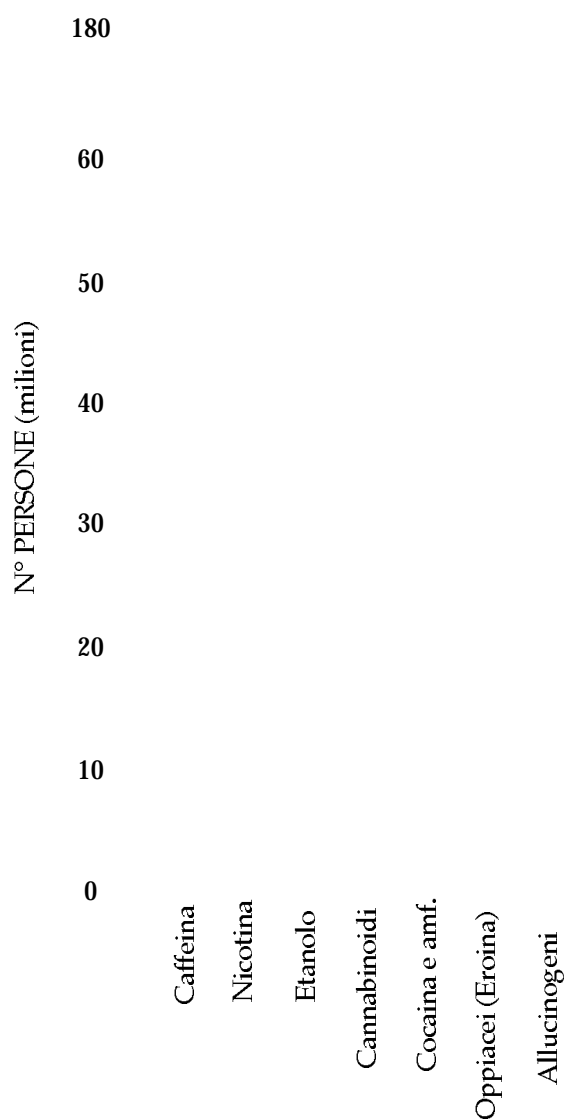


**Figura 1. Consumatori di sostanze d'abuso negli U.S.A., negli anni: 1982, 1985 e 1988 (da: NIDA, Population Estimates of lifetime and current drug use, 1988).**

Nel 1991 i consumatori degli allucinogeni negli USA avevano raggiunto il livello di circa 5 milioni (Fig. 2)

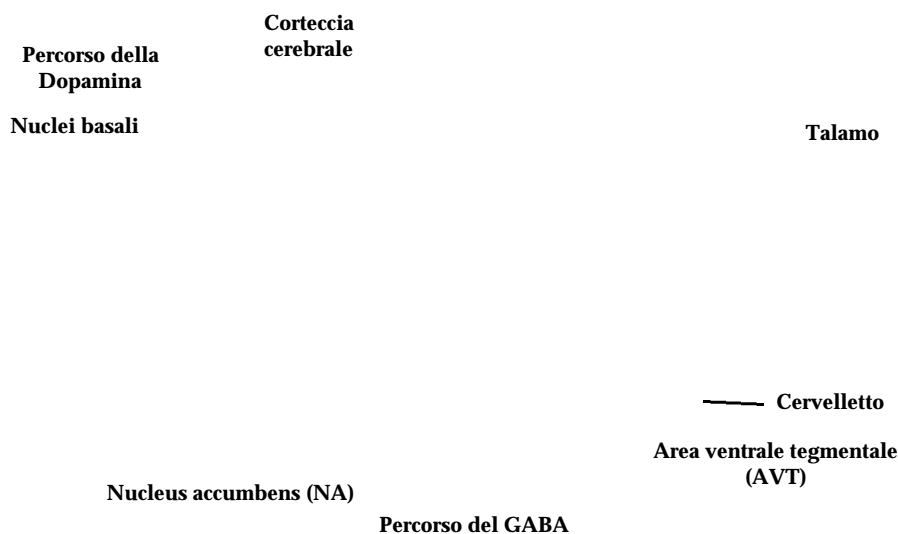
Concludiamo questa introduzione descrivendo gli aspetti principali del cosiddetto "circuitto del piacere" che viene attivato da molte droghe d'abuso. Generalmente, viene definito circuitto del piacere un "percorso biochimico comune all'interno del cervello che viene seguito dalle droghe "d'abuso". E' importante osservare che tale circuitto non è esclusivo delle droghe e, normalmente, viene attivato per fornire, ad un dato individuo una motivazione (od un premio), come un piacere intenso, per svolgere particolari attività. Esempi tipici di questo tipo di attività umane sono: mangiare cibi piacevoli, fare sesso con un partner che si ama, ascoltare musica, ecc.. Il circuitto del piacere interagisce in modo diretto o indiretto con molte zone del cervello ed in modo particolare tra quelle correlate a: memoria, emozioni, vigilanza, motivazioni, movimento e omeostasi ormonale.

Come tutti i circuitti cerebrali, anche il circuitto del piacere funziona tramite neurotrasmettitori ed, in modo particolare, mediante la dopamina. Il circuitto centrale del piacere va da una zona del "cervello medio", denominata "Area Ventrale Tegmentale (AVT) ad un nucleo specifico del "sistema limbico"



**Figura 2. Principali droghe di cui è stato fatto abuso nel 1991, negli U.S.A. Numero di persone che hanno usato una o più di queste sostanze almeno una volta per settimana (per l'eroina era necessario che l'assunzione fosse avvenuta almeno una volta nell'anno passato).**

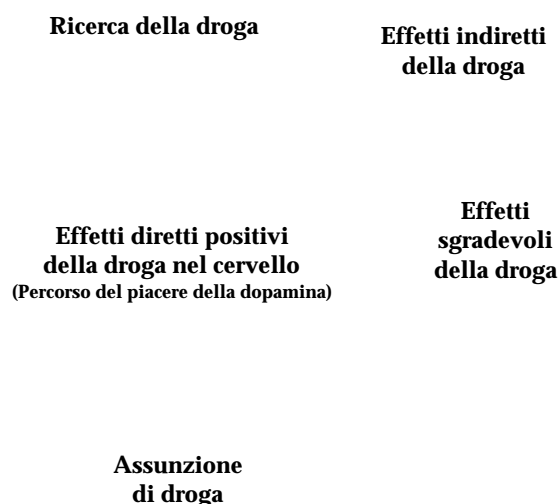
(sistema che regola il comportamento "emotivo"), denominato "Nucleus Accumbens" (NA) e da qui ad aree della corteccia cerebrale ed ai nuclei basali. I corpi cellulari dei neuroni dopaminergici si trovano nella AVT mentre le loro terminazioni sono nel NA. Neurotrasmettitori diversi dalla dopamina possono interferire sul circuito del piacere con modalità diverse; le più importanti sono: modificazione della quantità di dopamina rilasciata nel nucleus accumbens e modificazione della funzione dei neuroni in cui la dopamina stessa viene rilasciata. Il circuito del piacere per le droghe si avvale anche di due "circuiti supplementari": un circuito va dal nucleus accumbens a un'area di uno dei nuclei basali, l'altro va dal nucleus accumbens a un'area che si trova al di sotto del sistema limbico. Questi ultimi circuiti sono correlati all'attività motoria ed alla funzione del neurotrasmettitore "GABA" (acido gamma-amminobutirrico). Nella Fig. 3 sono riportate le aree cerebrali coinvolte nel circuito centrale del piacere e nei circuiti supplementari.



**Figura 3.** «Circuito cerebrale del piacere». Tale circuito va da un'area del cervello medio denominata «Area Ventrale Tegmentale» (o AVT) ad un nucleo specifico del «sistema limbico», denominato «Nucleus Accumbens» (o NA) e da qui ad aree della corteccia cerebrale ed ai nuclei basali. I corpi cellulari dei neuroni della dopamina si trovano nella AVT e le loro terminazioni sono nel NA.



E' noto che l'assunzione di droghe d'abuso produce spesso, nell'assuntore, un "comportamento di ricerca della droga". Molte droghe sono in grado di attivare il circuito del piacere e di produrre degli effetti "diretti" e "indiretti". Gli effetti diretti provocano nell'assuntore sensazioni di benessere mentre, quelli indiretti, sono correlati a particolari situazioni, luoghi o ricordi e possono indurre nell'assuntore un comportamento di ricerca della droga. Nella figura 4 viene schematizzato il circuito che correla l'assunzione e la ricerca della droga.



**Figura 4. Schematizzazione del «circuito del piacere» indotto dall'abuso di droghe. L'assunzione di una o più droghe d'abuso può produrre un tipico comportamento di ricerca della droga e può attivare il «circuito del piacere».**

## Allucinogeni e nuove droghe

Nella scienza delle tossicodipendenze sono comunemente detti “allucinogeni” o “psichedelici” (la denominazione psichedelico viene proposta nel 1957 e vuol significare: “che altera la mente”), o “psicotomimetici”, alcune sostanze chimiche psicoattive in grado di determinare, nell’uomo, dei disturbi psichici di varia entità, in gran parte riconducibili a quelli osservati in certe malattie mentali, come la psicosi e la schizofrenia .

Secondo E. Goode, la definizione di allucinogeno implica un atteggiamento favorevole o contrario al farmaco. Il termine “psichedelico” presenta connotazioni pro-farmaco, significando che la mente funziona meglio sotto la sua influenza mentre, i termini “allucinogeno” e “psicotomimetico” presentano connotazioni negative (poiché le allucinazioni sono irreali e quindi inaccettabili alla società).

Gli allucinogeni provocano nell’uomo delle alterazioni psicosensoriali (allucinazioni) principalmente a carico della sfera visiva e, per questo motivo, ne deriva la denominazione di allucinogeni o psicotomimetici.

Queste sostanze non hanno un uso medico e sono molto pericolose perché sono notevolmente tossiche, anche a basse concentrazioni; l’LSD, il più attivo psichedelico conosciuto, in una dose di 50-200 µg (sufficiente a coprire una punta di spillo) è sufficiente per poter garantire, ad un assunto, un “viaggio psichedelico” di 8-16 ore. Nella tabella 11 sono riportate alcune caratteristiche generali degli allucinogeni.

Gli allucinogeni esercitano la loro azione in virtù delle loro peculiari strutture chimiche e, più specificatamente, per la similitudine di queste strutture con quelle di sostanze naturali endogene presenti nell’organismo

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Sostanze in grado di indurre stati di alterazione delle percezioni, del pensiero e del sentimento non altrimenti sperimentati se non nei sogni o negli stati di esaltazione mistica</li><li>- Generalmente vengono utilizzati in maniera saltuaria e non danno origine ad una farmacodipendenza</li><li>- Le strutture chimiche della maggior parte di questi composti sono simili a quelle di alcuni neurotrasmettitori (adrenalina, serotonina, ecc.)</li></ul> |
|---|

**Tabella 11. Caratteristiche generali degli allucinogeni (o psichedelici o psicotomimetici).**

umano con proprie specifiche funzioni. Gli allucinogeni hanno strutture chimiche simili ad alcuni importanti “neurotrasmettitori”, quali: adrenalina e serotonina. Gli allucinogeni hanno, pertanto, le proprietà di “mimetizzare” l’attività di tali sostanze endogene (legandosi agli stessi recettori), alterando la loro produzione endogena, quando sono assunti dall’esterno in una data dose, e con una data frequenza.

Gli allucinogeni rappresentano uno dei più antichi tipi di droga e vengono utilizzati da millenni presso diverse civiltà.

Tutte le droghe allucinogene provocano nell’assuntore un’alterazione progressiva delle percezioni sensoriali, che parte da leggere modifiche di una o più di esse fino ad arrivare alle allucinazioni più importanti. Per alcune droghe, come la marijuana, la progressione è lenta mentre, per altre droghe, come l’LSD, la progressione è rapida e le allucinazioni inevitabili. Le sostanze chimiche appartenenti a questa classe sono considerate, dalla maggior parte dei tossicologi, vere e proprie droghe d’abuso. Di tutte le sostanze allucinogene descritte in questo volume, soltanto la “PCP” è in grado di sviluppare assuefazione e di produrre una dipendenza accompagnata da una chiara sindrome da astinenza.

È importante sottolineare che il comportamento con il quale l’assuntore di allucinogeni ricerca tali sostanze è totalmente diverso da quello osservato negli assuntori di eroina e/o cocaina; nel caso degli allucinogeni, la ricerca della droga è quasi esclusivamente una “pulsione intellettuale” e non un “comportamento indotto”, come quello associato all’eroina ed alla cocaina.

Anche le modalità di consumo di queste droghe sono particolari; con la eccezione dei cannabinoidi (marijuana e hashish) e della PCP, le droghe allucinogene vengono usate “occasionalmente”, con intervalli relativamente lunghi tra una assunzione e quella successiva. Dal punto di vista biochimico, una conseguenza molto importante dei lunghi intervalli di tempo che intercorrono tra assunzioni successive è che non si manifestano quegli “adattamenti cellulari” dovuti alla presenza continuativa di una droga nell’organismo (come, ad esempio, nel consumo giornaliero di eroina per via endovenosa). Questo aspetto è molto importante, poiché gli adattamenti cellulari influenzano fortemente gli effetti dovuti all’astinenza fisica dell’assuntore; inoltre, la mancanza dei sintomi che caratterizzano una ben definita sindrome da astinenza tende ad incoraggiare molti giovani ad assumere questo tipo di droghe.

I veri allucinogeni sono quelle sostanze chimiche capaci di provocare “allucinazioni” negli assuntori. Per allucinazione si deve intendere la percezione soggettiva di qualche cosa vissuta come reale, ma che, effettivamente, non esiste (percezione senza oggetto).

Le percezioni allucinatorie possono interessare tutti gli organi di senso e, quindi, si possono osservare le seguenti tipologie: visive, uditive, olfattive, gustative, somatiche, chinestatiche o motrici.

Nella Figura 5 sono indicate le fonti naturali dei principali allucinogeni: funghi e piante appartenenti alla famiglia delle cactaceae.

Nella tabella 11-bis sono riportate le principali piante allucinogene ed i loro principi attivi. La maggior parte delle sostanze allucinogene di tipo vegetale (figura 6), ma sono state prodotte, per via semi-sintetica o sintetica,



**Figura 5. Fonti naturali dei principali allucinogeni. La psilocibina deriva dai funghi *Stropharia cubensis* (in alto a sinistra) e *Psilocybe mexicana* (in alto a destra). L'LSD viene sintetizzato da un alcaloide presente nella segale cornuta (*Claviceps purpurea*), un fungo che cresce sui cereali; un chicco di segale infestato da questo parassita è riprodotto al centro insieme a un disegno ingrandito del fungo. La mescalina deriva dal "peyotl" (*Lophophora williamsii*, in basso), una pianta della famiglia delle "cactaceae".**

diverse sostanze chimiche caratterizzate da marcati effetti allucinogeni (vedi pag. 84 -A, B, C, D, E, F- e pag. 85 -G, H). Infatti, il più potente agente psicotomimetico conosciuto è l'LSD o dietilamide dell'acido lisergico, un prodotto semi-sintetico di cui non si conosce la presenza nelle piante.

Schultes R.E. e Hofmann A. (Botanica e Chimica degli allucinogeni; Ciapanna Ed.; Roma, 1983) hanno stimato che vi sono soltanto 120 specie di allucinogeni per circa 600.000 piante, con una forte concentrazione nelle Americhe; solo 20-30 sono le sostanze allucinogene di una certa importanza farmaco-tossicologica.

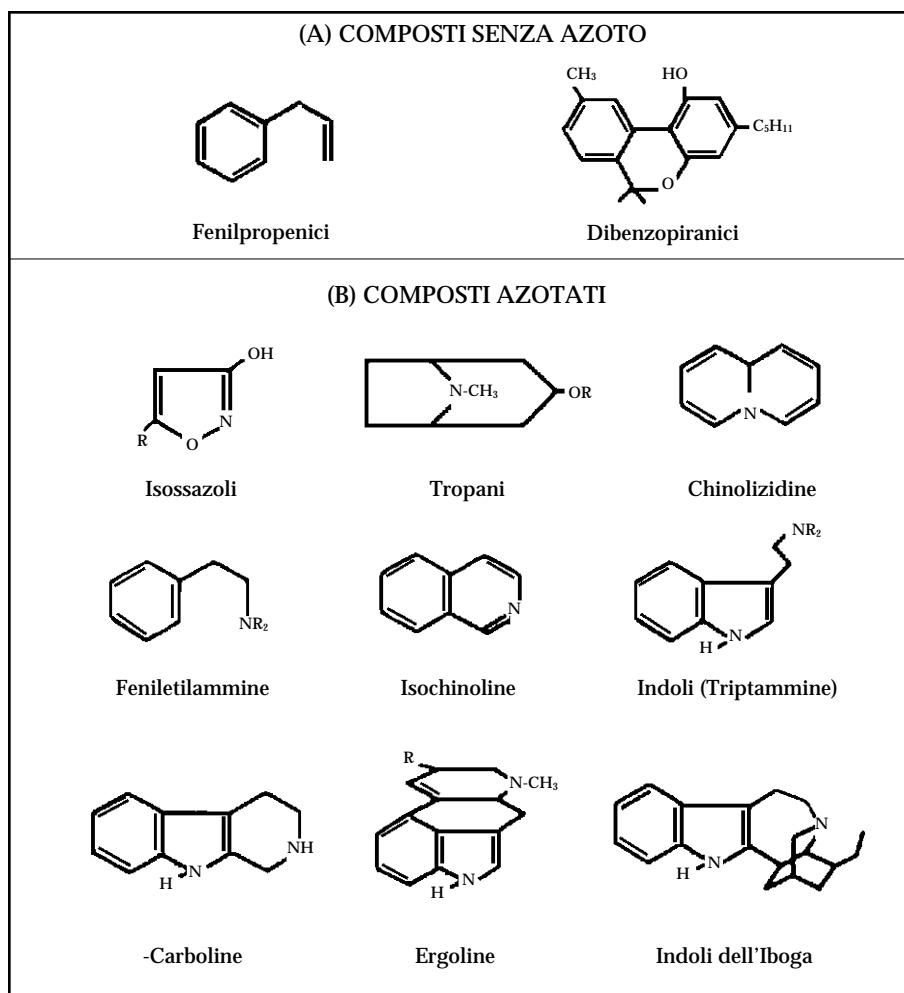


Figura 6. Strutture chimiche dei principali allucinogeni di origine vegetale.

Pianta	Famiglia	Principio Attivo
Cannabis sativa	Cannabinaceae	<sup>9</sup> -Tetraidrocannabinolo
Lophophora williamsii	Cactaceae	Mescalina
Piptadenia species	Leguminose	Triptamine sostituite
Mimosa species	Leguminose	Triptamine sostituite
Virola species	Myristicaceae	Triptamine sostituite
Banisteropsis	Malpighiaceae	Armalina, armina
Peganum harmala	Zygophyllaceae	Armalina, armina
Tabernanthe iboga	Apocynaceae	Ibogaina
Ipomoea violacea	Convolvulaceae	Ammide dell'acido d-lisergico; ammidine dell'acido d-isolisergico
Turbina corymbosa	Convolvulaceae	Ammide dell'acido d-lisergico; ammidine dell'acido d-isolisergico
Datura species	Solanaceae	Scopolamina
Methysticodendron amesianum	Solanaceae	Scopolamina
Amanita muscaria	Agaricaceae	Pantherina; acido ibotenico
Psilocybe mexicana	Agaricaceae	Psilocibina

**Tabella 11 bis. Principali piante allucinogene e loro principi attivi.**

Le piante impiegate come allucinogeni non sono distribuite in modo uniforme nel mondo vegetale e quelle usate dall'uomo sono soltanto dei membri del gruppo dei funghi e delle angiosperme.

Poiché non tutte le sostanze allucinogene sono considerate stupefacenti, in questo libro verranno esaminate solo quelle sostanze di origine vegetale, semi-sintetica e sintetica che, allo stato attuale, sono riconosciute come stupefacenti sia a livello nazionale che internazionale.

Molti allucinogeni, ed in modo particolare l'LSD, provocano negli assuntori cronici una tipica sindrome, denominata "sindrome psichedelica"; nella tabella 12 sono descritti i quattro principali fenomeni che la costituiscono: somatici, intellettuali, affettivi e percettivi.

Nella tabella 13 sono riportate le principali sostanze allucinogene di origine naturale, semi-sintetica e sintetica.

Oggi è noto che il meccanismo d'azione degli allucinogeni è legato alla loro interazione con i "mediatori chimici", ossia con le sostanze chimiche che costituiscono il "mezzo" attraverso il quale si propagano gli impulsi fra le cellule nervose, a livello delle sinapsi, e le sostanze attive del S.N.C.: acetilcolina, adrenalina, istamina e 5-idrossitriptamina (o serotonina).

- <b>Fenomeni somatici:</b>	Vertigini, cefalea, nausea e vomito, parestesie, vampate di calore alternate a brividi, iperreflessia, tremori, leggera incoordinazione motoria, stimolazione simpatica diffusa (midriasi, anisocoria, ipertensione, tachicardia, piloerezione)
- <b>Fenomeni intellettivi:</b>	Aumentata recettività percettiva, aumentato senso di chiarezza, aumentate capacità retrospettive, senso di estrema libertà di pensiero, scarse modificazioni dello stato di coscienza e del senso della realtà
- <b>Fenomeni affettivi:</b>	Stato di euforia ed esaltazione ipomaniacale Ansia (più o meno marcata)
- <b>Fenomeni percettivi:</b>	Alterazione e distorsione delle percezioni: visiva, uditiva, tattile, propriocettiva Alterazione del senso del tempo e dello spazio

**Tabella 12. Caratteristiche della sindrome psichedelica.**

NATURALI	SEMISINTETICI	SINTETICI
Mescalina	LSD (Dietilammide dell'acido d-lisergico)	DET (N, N-Dietiltriptamina)
Psilocina		
Psilocibina	Ammide dell'acido d-lisergico	DOM o STP (Dimetossimetilamfetamina)
Bufotenina		
DMT (N, N-Dimetiltriptamina)	Monoetilammide dell'acido d-lisergico	MDMA (Metilendiossimetamfetamina)
Cannabinoidi	Acetildietilammide dell'acido d-lisergico	TMA (Trimetossiamfetamina)
		PCP (Fenciclidina)

**Tabella 13. Principali allucinogeni; classificazione preparativa: naturali, semisintetici e sintetici.**

Gli allucinogeni presentano, generalmente, marcate affinità strutturali con questi mediatori chimici (essenzialmente con l'adrenalina e la 5-idrossi-triptamina) ed agiscono in due modi diversi: o imitandone il meccanismo d'azione o antagonizzando l'azione dei mediatori. Sostituendosi alle ammine biogene, come substrati per l'enzima "Mono-Ammino-Ossidasi" (MAO), gli allucinogeni impedirebbero, indirettamente, la eliminazione di tali ammine e quindi ne determinerebbero un incremento nel tessuto nervoso (soprattutto nel cervello).

Pertanto, prima di procedere allo studio dei principali allucinogeni, è fondamentale classificarli su una base strutturale.

Limitatamente agli allucinogeni di origine vegetale, la maggioranza di queste sostanze è compresa in pochi modelli strutturali.

Nella figura 6 sono riportate le strutture chimiche "di base" dei principali allucinogeni, suddivise in due classi diverse: composti senza azoto (N) e composti azotati.

Nella figura 7 sono riportate le strutture chimiche di sostanze allucinogene (LSD, psilocina, mescalina e psilocibina) correlate strutturalmente a due diversi tipi di neuromediatori: la serotonina e le catecolammine (adrenalina e noradrenalina).

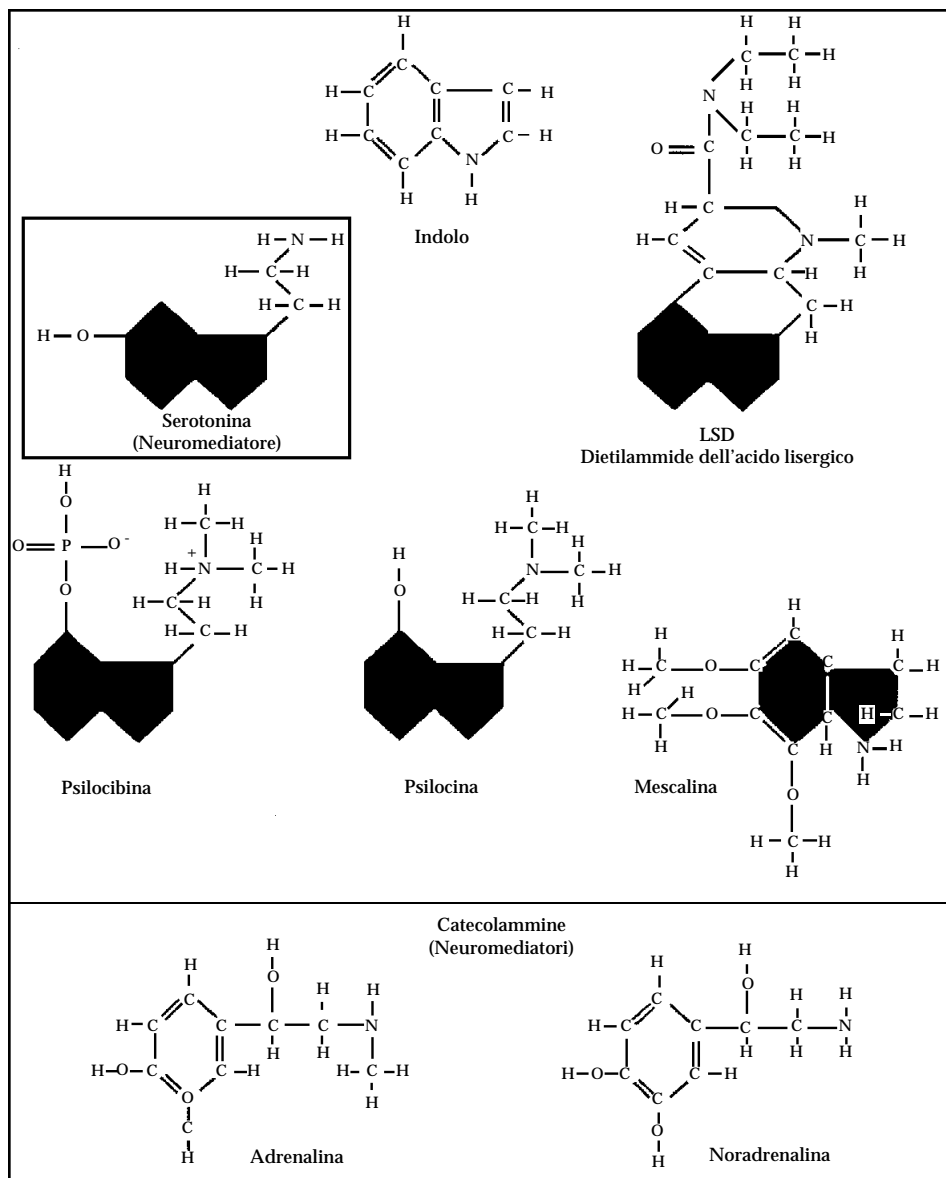
Queste formule di struttura mettono in evidenza le affinità chimiche esistenti. Questi allucinogeni con struttura chimica simile alla serotonina dimostrano una "tolleranza incrociata" (ciò significa che la tolleranza ad una di queste droghe sviluppa una tolleranza anche verso le altre).

L'anello indolico (in nero nella serotonina) appare nell'LSD, nella psilocibina e nella psilocina. La mescalina non ha un anello indolico vero e proprio ma può essere rappresentata in modo da suggerire il suo rapporto con l'anello stesso. Le formule di struttura mostrano, però, un rapporto più stretto tra la mescalina e le catecolammine.

Nella tabella 14 sono riportati i principali allucinogeni suddivisi in base alla loro struttura chimica, in quattro classi: derivati della fenilettilammina (adrenalinici), derivati indolici (serotoninici) derivati piperidinici (PCP) e derivati dibenzopiranicici (cannabinoidi). Useremo questa classificazione "strutturale" nello sviluppo del libro.

E' importante sapere, inoltre, che anche molti agenti terapeutici, possono produrre illusioni visive e allucinazioni (tabella 14 bis).





**Figura 7. Struttura chimica di alcuni allucinogeni. Queste formule di struttura mettono in evidenza le relazioni chimiche esistenti fra parecchi allucinogeni e due importanti neuromediatori: la Serotonina e le Catecolammine (Adrenalina e Noradrenalina). L'anello indolico (in nero nella serotonina) appare nell'LSD, nella psilocibina e nella psilocina. La mescalina non ha un anello indolico vero e proprio ma può essere rappresentata in modo da suggerire il suo rapporto con l'anello stesso. Le formule di struttura mostrano, però, un rapporto più stretto tra la mescalina e le catecolammine.**

Feniletilamminica (o Adrenalinica)	Indolica (o Serotoninica)	Piperidinica	Dibenzopiranic (o Monoterpenoide)
Mescalina	LSD e derivati dell'acido d-lisergico (ammide, monoetilammide, acetildietilammide)	P.C.P.	Cannabinoidi (Cannabinolo, Cannbidiolo, Tetraidrocannabinoidi)
T.M.A.			
D.O.M.			
D.O.E.T.			
M.D.A.			
M.D.M.A.			
	Psilocina		
	Psilocibina		
	Bufotenina		
	Armina		
	Ibogaina		

**Tabella 14. Principali allucinogeni: classificazione chimico-strutturale.**

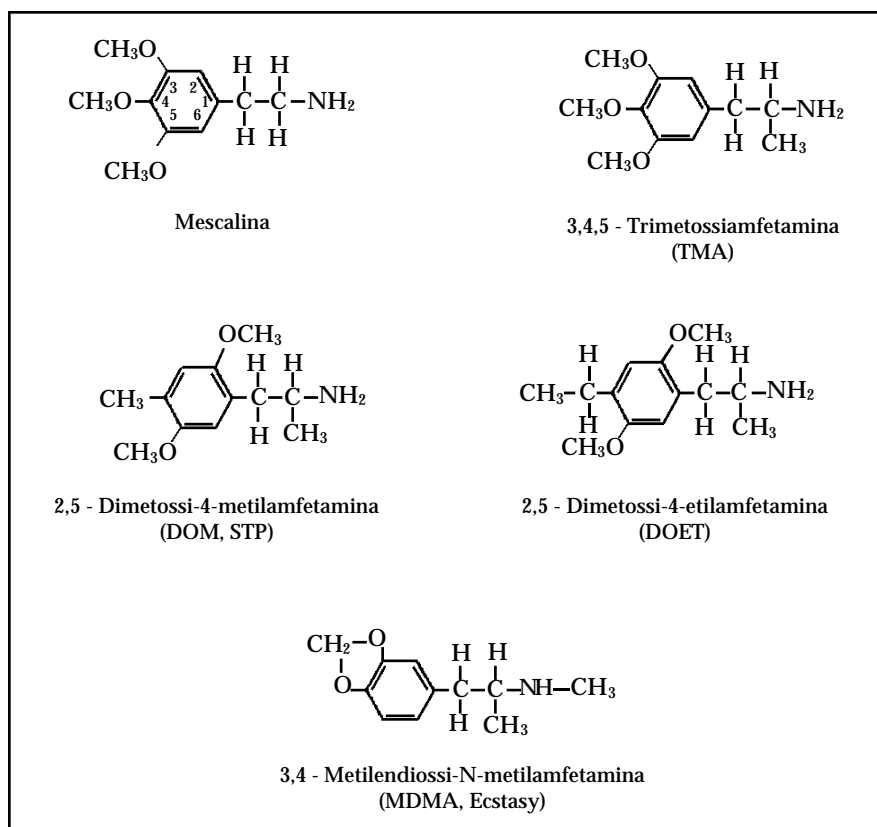
Antidepressivi triciclici	Destrometorfano*	Morfina
Anfetamina	Digossina	Nalbufina
Amantadina	Difenidramina	Acido nalidixico
Indometacina	Disulfiram	Peritamidina
Isoniazide	Efedrina*	Pentamidina
Farmaci anticolinergici	Fenelzina	Pentazocina
Bromocriptina	Fenfluramina*	Piperazina
Carbamazepina	Fenotiazine	Procainamide
Cefalexina	Griseofulvina	Procaina
Clordiazepossido	Indometacina	Penicillina G
Cloroquina	Isoniazide	Propossifene
Clonazepam	Levodopa	Propanololo
Clonidina	Lorazepam	Streptochinasi
Ciclobenzaprina	Metildopa	Triesifenidile
Cicloserina	Metilfenidato	Vidarabina
Dantrolene	Metilprednisolone	
Dapsone	Minociclina	
(*)Dosi elevate		

**Tabella 14 bis. Farmaci che possono produrre allucinazioni.**

## 1 - Allucinogeni feniletilamminici (o adrenalino-simili)

A questo gruppo di allucinogeni appartengono la mescalina, la trimetossiamfetamina (TMA), la dimetossimetilamfetamina (DOM o STP), la metilendiossiamfetamina (MDA), la dimetossietilamfetamina (DOET) e la metilendiossi-N-metilamfetamina (MDMA).

Nella figura 8 sono riportate le strutture chimiche di questi allucinogeni adrenalino-simili.



**Figura 8. Strutture chimiche di alcuni allucinogeni “metossiamfetaminici” a struttura feniletilamminica (o adrenalina). L'MDMA (o Ecstasy) è, da alcuni anni, una delle droghe più diffuse tra i giovani. L'MDMA appartiene alla nuova classe delle «designer drug».**

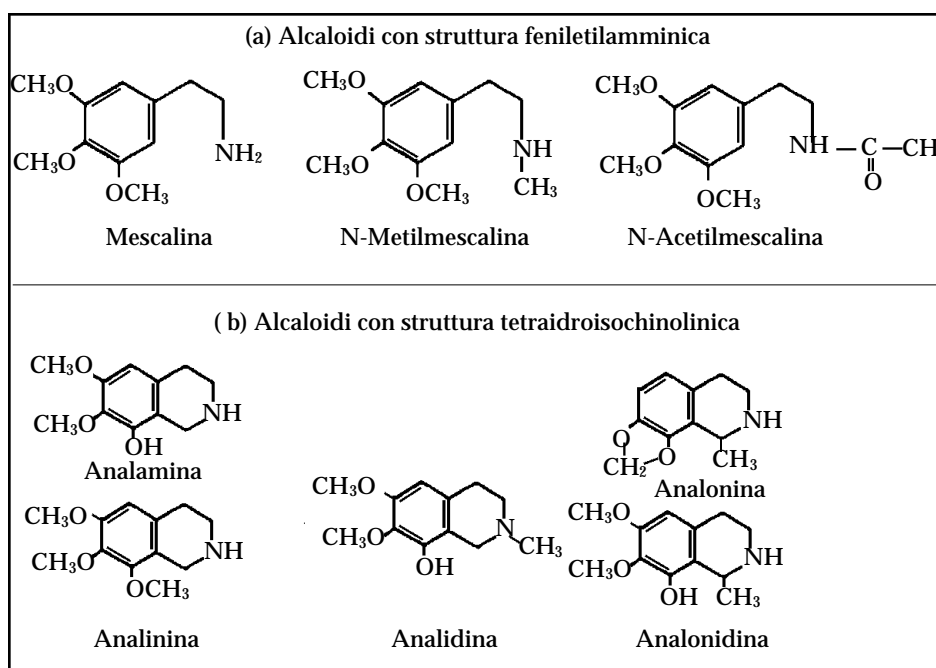
L'MDMA (o Ecstasy) è una delle droghe d'abuso attualmente più diffuse tra i giovani italiani ed europei. L'MDMA appartiene alla nuova classe delle "designer drug" (droghe progettate e sintetizzate in laboratorio), comprendente la MDA e la MDEA.

### Mescalina

La mescalina è il principio attivo contenuto in varie specie di cactus non spinosi che crescono nelle alture desertiche del Messico settentrionale e nell'estremo sud degli Stati Uniti, comunemente denominati "peyotl" "peote" o "peyote" (*Lophophora williamsii*, *Anhalonium lewinii*) (figura 5), ed ha la caratteristica di essere, dal punto di vista storico, la più conosciuta tra le sostanze allucinogene.

I primi resoconti europei sul peyotl indicano che le popolazioni nomadi del Messico erano al corrente delle sue proprietà già nel 300 a.C. La prima descrizione del peyote si deve a Francisco Hernandez (1577), medico alla corte di Filippo II, re di Spagna, che lo chiama "Peyote zacaracensis" e dice: "..... è una pianta di taglia media che non possiede foglie al di sopra del suolo, ma alla quale aderiscono dei ciuffi lanosi che mi impediscono di descriverlo esattamente. Essa risulta pericolosa per la fede degli uomini e delle donne. Avrebbe un sapore dolce e piccante e si dice che applicata ad articolazioni doloranti sollevi dal dolore. A questa pianta si attribuiscono poteri meravigliosi. Essa permette a quelli che ne mangiano di prevedere e predire certe cose..... o di scoprire chi ha loro rubato qualche utensile; essa dovrebbe possedere altre proprietà che i Chichimenques credono di aver scoperto in lei. Ecco perché essa non si innalza al di sopra del suolo come se essa non volesse nuocere a coloro che la scoprono e la mangiano"

Sempre nel 1760 il peyotl veniva usato anche nel Texas dalla popolazione indiana e, a partire dal 1880, si diffuse ampiamente tra la popolazione indiana degli Stati Uniti. Il peyote viene utilizzato, ancora legalmente, in vari rituali indiani; si tratta di un "sacramento" riconosciuto dalla "native American Church". Normalmente, il peyotl viene consumato dopo che la pianta è stata essicata e tagliata in piccoli pezzi; raramente vengono usate le piante fresche o delle bevande inebrianti a base di peyotl. Dopo il processo di essiccamento le piante si disidratano, assumono un colore grigiastro e si formano delle sommità a forma di corona, comunemente denominate "bottoni di mescal" (in lingua inglese "mescal buttons"); questi bottoni vengono messi in bocca dai consumatori, ammorbiditi con la saliva ed inghiottiti senza masticazione. In genere, in una cerimonia possono essere consumati da ogni individuo dai 4 ai 30 "bottoni". Dal peyotl si possono estrarre, oltre alla mescalina, un'altra ventina di alcaloidi sia con struttura fenilettilamminica (N-metilmescalina e N-acetilmescalina), sia con struttura tetraidroisochinolinica



**Figura 9. Composizione alcaloide del "peyotl". Suddivisione strutturale: alcaloidi «feniletilamminici» e alcaloidi «tetraidroisochinolinici».**

(analamina, analinina, analidina, analonidina, analonina). Nella figura 9 sono riportate le strutture chimiche dei principali alcaloidi estratti dal peyotl. Le prime e fondamentali ricerche chimiche e farmacologiche sulla pianta *Lophophora williamsii* si devono a Heffter e Spath.

Verso la fine del diciannovesimo secolo Heffter isolò dai bottoni di mescal diversi alcaloidi allo stato puro e scoprì che l'alcaloide principale, che chiamò mescalina, presentava le proprietà allucinogene visive caratteristiche del peyotl. Nei primi anni del ventesimo secolo Ernst Spath dimostrò che la struttura chimica della mescalina è la "3,4, 5-trimetossifeniletilammina" e, nel 1919, fu anche in grado di produrre l'alcaloide per sintesi chimica. La mescalina ha formula bruta  $C_{11}H_{17}NO_3$  e p. m. = 211,25; si presenta come un solido cristallino che fonde a 35-36 °C, moderatamente solubile in acqua e solubile in alcol etilico, cloroformio e benzene.

Quando è esposta all'aria la mescalina si combina facilmente con l'anidride carbonica, formando un carbonato di tipo cristallino. La mescalina è escreta nelle urine umane essenzialmente in forma immodificata. Il metabolita più importante è l'acido 3, 4, 5-trimetossifenilacetico ed il beta-(3, 4, 5-trimetossifenol) etanolo. La mescalina è stato il primo allucinogeno ad essere isolato in forma chimicamente pura ed ha permesso ai farmacologi di

produrre e studiare, per la prima volta ed in modo dettagliato, il fenomeno delle allucinazioni visive. Oggi sappiamo, con certezza, che la mescalina è la principale responsabile delle proprietà allucinogene visive della *Lophophora williamsii*. La dose orale media per l'uomo è di 200 mg, mentre 600 mg costituiscono una dose relativamente elevata; quando viene assunta per via intramuscolare, la dose media capace di provocare allucinazioni è compresa tra 400 e 700 mg.

La mescalina ha un'attività tossicologica simile a quella prodotta nell'uomo dalle amfetamine, anche se agisce a dosi 20-25 volte superiori. Di solito, l'intossicazione di mescalina inizia con nausea, tremore e traspirazione; questi sintomi si attenuano dopo 1-2 ore e sono sostituiti da uno stato allucinatorio simile al sogno, che dura da 5 a 12 ore.

Le allucinazioni visive, che sono caratterizzate da una successione caleidoscopica di colori di una brillantezza indescrivibile, sono accompagnate da allucinazioni uditive. Secondo i consumatori abituali di peyote una cosa è ingerire la mescalina ed altra cosa è consumare il peyote intero, dato che varie sostanze presenti nella pianta contribuiscono all'esperienza psicologica complessiva. Nell'uomo, l'assunzione di mescalina provoca una sindrome di stimolazione del simpatico centrale simile a quella prodotta dalla psilocibina e dall'LSD; tale sindrome è caratterizzata da dilatazione della pupilla, aumento della frequenza del polso, della pressione del sangue e della temperatura corporea.

I principali effetti psichici e fisici provocati dall'assunzione di mescalina sono riportati nella tabella 15. Nei consumatori cronici di mescalina si osservano disturbi epatici, deperimento organico, astenia ed anoressia. L'attività psicotropa della mescalina ha spinto molti chimici alla preparazione di numerosi derivati sintetici di questo alcaloide naturale.

Al fine di ottenere prodotti dotati di alta attività farmaco-tossicologica, sono state effettuate delle modificazioni strutturali in due parti diverse della molecola mescalina:

Effetti psichici	Effetti fisici
Turbe della percezione visiva (visioni e modificazioni dei colori)	Insonnia
Amplificazione della coscienza	Agitazione
Sensazione di onnipotenza	Logorrea
	Anoressia

**Tabella 15. Principali effetti psichici e fisici provocati dalla assunzione di mescalina.**

- nella localizzazione dei gruppi metossilici (CH<sub>3</sub>-O-) sull'anello benzenico;
- nella catena laterale etilamminica.

In genere, i composti farmacologicamente più attivi si sono ottenuti sostituendo la catena laterale etilamminica con quella isopropilamminica; questi nuovi composti hanno la caratteristica di conservare le proprietà della mescalina e di acquisire la struttura chimica delle amfetamine.

La DOM è anche denominata STP, dalle iniziali di "Serenità, Tranquillità, Pace". La DOM è una delle droghe più potenti che si conoscano, perchè unisce, in funzione della sua particolare struttura, le proprietà allucinogene a quelle delle amfetamine. La DOM è la più attiva tra le metossiamfetamine; ha struttura chimica "alfa-metil-2,5-dimetossi-4-metilfenilettilammina" (figura 8), formula bruta C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> e p.m.= 209,3.

L'assunzione di 3 mg di DOM provoca nell'uomo un effetto che dura circa 8 ore ed è quantitativamente analogo a quello prodotto da LSD, mescalina e psilocibina. In dose inferiore a 3 mg, la DOM produce una modesta euforia mentre, dosi superiori a 3 mg possono causare marcati effetti allucinogeni che possono durare circa 8 ore. La DOM ha un effetto allucinogeno 100 volte superiore a quello osservato per la mescalina, ma molto inferiore (circa 1/85) a quello provocato dall'LSD.

La TMA ha struttura chimica "3, 4, 5-trimetossi-fenilettilammina" (figura 8) ed è stata sintetizzata in 6 isomeri a seconda della localizzazione dei tre gruppi metossilici (CH<sub>3</sub>-O-) sull'anello aromatico. Da una imponente bibliografia relativa a studi "struttura-funzione" è stato osservato che i derivati monometossilati delle fenilettilammine sono generalmente inattivi alle dosi di 25 mg/kg, come pure sono inattivi tutti i composti disostituiti (è incerta l'attività psicotomimetica della "3, 4-dimetossifenilettilammina"); è attiva solo la "2, 3, 4, 5-tetrametossifenilettilammina". Per confrontare le potenze allucinogene di questi derivati si usano le "Unità Mescalina" (MU).

Alcuni derivati sintetici hanno una potenza fino a 150 volte quella della mescalina (alla quale viene assegnata una potenza uguale ad 1 MU). L'amfetamina variamente metossilata fornisce dei derivati notevolmente più potenti dei corrispondenti fenilettilamminici, con un massimo di attività correlato alla presenza in posizione "para" (Carbonio "4" dell'anello aromatico) di un gruppo metossile o alchile (tabella 16).

In linea generale l'introduzione di un altro gruppo metossilico in posizione "orto" accresce l'attività, mentre lo stesso gruppo in posizione "meta" la riduce, a meno che entrambe le funzioni ossigenate non siano presenti come gruppo "metilendiossilico". La potenza allucinogena può essere aumentata anche con la introduzione di altri sostituenti come i gruppi amminici, iodio e bromo nelle posizioni orto e para. Gli analoghi della mescalina sono stati classificati anche in base alla disposizione spaziale degli anelli "A/B" o "A/C" (B e C in forma potenziale) dell'acido lisergico (figura 10). Calcoli teorici e studi spettroscopici indicano che la conformazione preferita è la

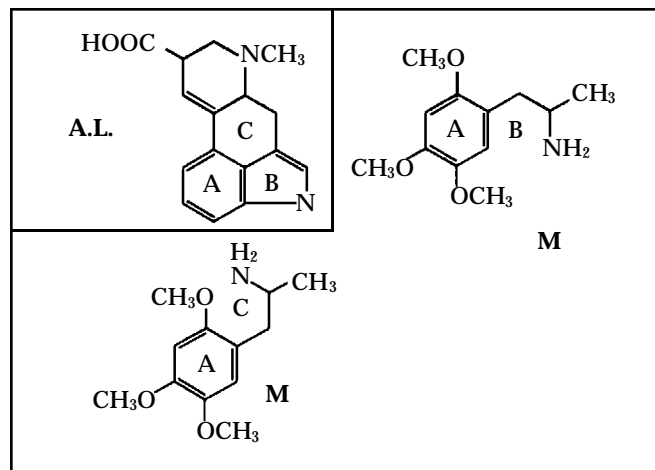
$  \begin{array}{c}  3 \quad 2 \\  4 \quad \text{---CH}_2\text{CH(CH}_3\text{)NH}_2 \\  5 \quad 6  \end{array}  $					
Sostituenti					Potenza Allucinogena (MU)
2	3	4	5	6	
H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	5
OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	5
OCH <sub>3</sub>	H	HOCH <sub>3</sub>	H	8	
H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	<1
H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H (TMA)	2,2
OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H(TMA)	17
OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	<2
OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	HOCH <sub>3</sub>	H	4	
OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H H	OCH <sub>3</sub>	13	
OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	10
H	-O-CH <sub>2</sub> -O-	H	H(MDA)	3	
H	OCH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -O-	H(MMDA)	3	
OCH <sub>3</sub>	H	-O-CH <sub>2</sub> -O-			
OCH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -O-	H	H	10	
	-O-CH <sub>2</sub> -O-	OCH <sub>3</sub>	H	H	3
OCH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -O-OCH <sub>3</sub>	H	12		
OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -O-	H	5	
H	OCH <sub>3</sub>	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-	H	<1	
OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	6
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	<7
OCH <sub>3</sub>	H	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	15
OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	<7
OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	80
OCH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	150

TMA = 3,4,5,-trimetossiamfetamina  
 TMA-2 = 2,4,5-trimetossiamfetamina  
 MDA = 3,4-metilendioossiamfetamina  
 MMDA = 4,5-metilendioossi-3-metossiamfetamina

**Tabella 16. Derivati della fenilisopropilammina. La “potenza allucinogena” viene quantificata con “Unità mescalina” (MU).**

“trans”. La reattività relativamente bassa dei composti con tre gruppi metossilici vicinali è stata spiegata con l’ingombro sterico, a livello recettoriale, causato dalla coniugazione fuori dal piano dei metossili.





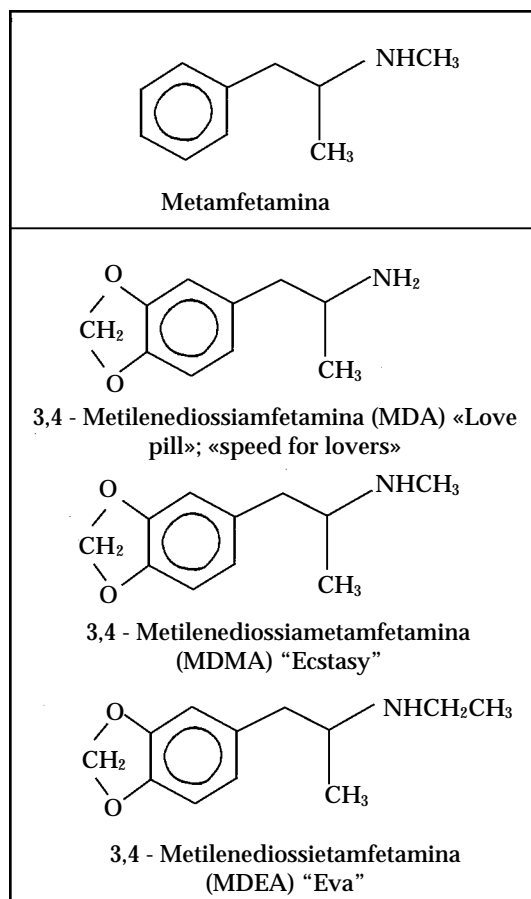
**Figura 10. Correlazioni strutturali tra analoghi della mescalina (M) ed acido lisergico (A.L.).**

#### MDMA, MDA e MDEA

L'MDMA venne brevettata nel 1913 dall'industria chimica tedesca Merck (proposta come pillola dimagrante); dopo un lungo disinteresse tale sostanza ritornò alla luce nel 1953 per interesse dell'esercito degli USA (insieme all'MDMA vennero provate una serie di droghe, per applicazioni militari). Il più importante esperto moderno dell'MDMA è il chimico americano Alexander Shulgin, un "gigante" della chimica farmaceutica.

Aggiungendo un gruppo metilico alla catena laterale della mescalina Shulgin, della "Dow Chemical Co", ottenne la "TMA" (trimetossiamfetamina) sostanza più potente della mescalina. Il gruppo metilico sulla catena laterale fa aumentare l'efficacia della droga, impedendo la rimozione enzimatica dell'azoto della catena laterale, che costituisce la prima tappa del metabolismo della mescalina. Successivamente Shulgin inserì gruppi "metossilici" (CH<sub>3</sub>O-) sull'anello aromatico, ottenendo le "metossiamfetamine", sostanze ancora più potenti della precedente TMA.

L'MDMA è una molecola con struttura mista, di tipo "metamfetaminico - mescalinico"; si distingue dalle amfetamine per la presenza di un gruppo "metilendiossi" (-O-CH<sub>2</sub>-O-) che forma un "anello eterociclico pentatomico" con due atomi di carbonio in posizione 3 e 4 dell'anello benzenico della metamfetamina. Nella figura 11 sono riportate le strutture chimiche della MDMA, della MDA e della MDEA, in confronto con quella della metamfetamina.



**Figura 11. Formule di struttura della MDMA, MDEA, MDA e della Metamfetamina.**

La struttura chimica delle amfetamine può essere modificata mediante tre diversi tipi di sostituzione: a) sull'anello aromatico; b) sulla catena laterale e c) sull'azoto (N) amminoterminale; mediante queste modificazioni strutturali si possono ottenere sostanze diverse sia dal punto di vista farmacologico che dal punto di vista tossicologico. Più precisamente si ha: a) le amfetamine classiche mostrano proprietà farmacologiche e tossicologiche correlate al sistema dopaminergico; b) i derivati sostituiti sull'anello benzenico agiscono, soprattutto, sul sistema serotoninergico e c) i derivati sostituiti sull'anello benzenico, specialmente se ciclizzati, causano anche la degenerazione delle terminazioni serotoninergiche. Diversamente dalle ammine primarie allucinogene, che sono trisostituite sull'anello benzenico in posizione 3-4-5, oppu-

re 2-4-5, l'MDMA è sostituita in posizione 3 e 4 dell'anello. Come tutte le altre ammine, anche l'MDMA ha un "centro chirale" sull'atomo di carbonio (C) in posizione "alfa" (vicinale) rispetto all'atomo di azoto (N) e può esistere in due "isomeri ottici": "destrogiro" (S-(+)) e "levogiro" (R-(-)).

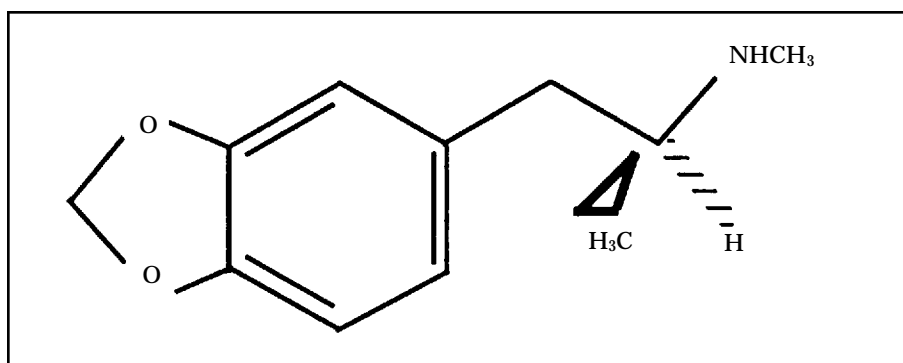
Diversamente dalle ammine primarie allucinogene che, invariabilmente, sono più attive nella forma levogira, l'isomero destrogiro dell'MDMA (così come per le ammine stimolanti) è il più efficace a livello del sistema nervoso centrale.

Nella figura 12 è riportata la struttura chimica della "S-(+) MDMA". La bisostituzione sull'anello aromatico dell'amfetamina comporta (diversamente dalla trisostituzione) la perdita delle proprietà allucinogene e l'acquisizione di quelle "entactogene/empatogene", caratteristiche dell'MDMA.

Le residue attività allucinogene sono indebolite ulteriormente dalla sostituzione sull'atomo di azoto terminale: mentre l'ammina primaria MDA conserva ancora buona parte delle attività allucinogene, l'ammina secondaria MDMA ne risulta quasi sprovvista. Sulla base di queste correlazioni tra struttura chimica ed attività farmacologica, si propone una nuova classificazione delle amfetamine basate su tre sottoclassi (Tabella 17): a) "amfetamine eccitanti/anoressizzanti"; b) "amfetamine allucinogene" e c) "amfetamine empatogene/entactogene".

Le amfetamine entactogene/empatogene sono caratterizzate dalla funzione "3,4-metilendioksi" e provocano nell'assuntore un effetto farmacologico empatogeno caratterizzato da: sintonia con se stessi e gli altri, vicinanza emozionale e caduta delle barriere comunicative.

La sostituzione nella posizione "4" della molecola amfetaminica di un gruppo metossilico (posizione "para" nell'anello benzenico) porta alla PMA, sostanza con proprietà allucinogene più elevate della MDA.



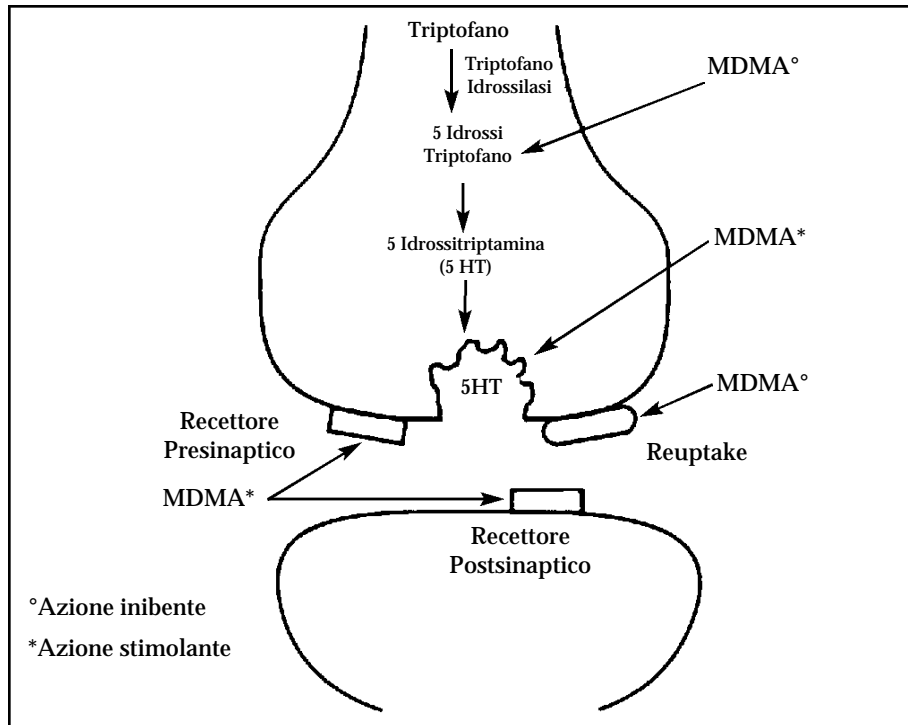
**Figura 12. Struttura chimica della "S-(+) MDMA". Della MDMA esistono due isomeri ottici: l'isomero destrogiro "S-(+) MDMA" è il più attivo sul sistema Nervoso Centrale (S.N.C.).**

AMFETAMINE Eccitanti/Anoressizzanti	AMFETAMINE Allucinogene	AMFETAMINE Entactogene/Empatogene*
-D-amfetamina -amfetamina racemica -metamfetamina -etamfetamina	-2,5-dimetossi-4-me tamfetamina (DOM) -3,4,5-trimetossiamfe tamina (TMA)	-3,4-metilendiossiamfeta mina (MDA) -3,4-metilendiossietam fetamina (MDMA) -3,4-metilendiossietil amfetamina (MDEA)

**Tabella 17. Classificazione sintomatologica delle amfetamine in tre sotto-classi: "eccitanti/anoressizzanti", "allucinogene" e "entactogene/empatogene". (\*) Empatogene entactogene: sono sostanze che producono un contatto con il proprio corpo**

La "DOB" (2,5-dimetossi-4-bromoamfetamina) è il derivato bromurato della "STP" (o DOM) ed ha proprietà allucinogene simili a quelle prodotte dall' LSD alle dosi di 1-4 mg. Negli ultimi anni hanno incontrato grande popolarità tra i giovani la "MDMA" (3,4-metilendiossietamfetamina), più nota col nome da strada di "Ecstasy" e la "MMDA" (3-metossi-4,5-metilendiossiamfetamina).

L' MDMA e l' MDA hanno una moderata azione amfetamino-simile ed una certa somiglianza con l' LSD per quanto riguarda gli effetti allucinogeni. Questo tipo di sostanze chimiche hanno affinità con vari recettori cerebrali ed in modo particolare con i siti coinvolti nel "reuptake" della serotonina. L' MDMA può alterare la trasmissione della serotonina attraverso un' azione "diretta" sui recettori presinaptici e postsinaptici, oltre che attraverso un' inibizione dell' enzima "triptofano-idrossilasi" (figura 13). La elevata affinità di questo tipo di allucinogeni per i recettori presinaptici della serotonina provoca un aumento del suo rilascio ed una inibizione dell' uptake; molto verosimilmente, tale azione potrebbe essere mediata anche dall' affinità dell' MDMA per i recettori "alfa-2-adrenergici", che sono presenti sulle terminazioni presinaptiche dei neuroni serotoninergici. L' azione neurotossica, psicotomimetica, analgesica, di regolazione della temperatura e dell' umore dell' MDMA (e degli altri metilendiossiderivati) si deve, molto probabilmente, anche all' azione della sostanza su questi recettori e su quelli 5-HT1A. L' effetto globale del rilascio della serotonina attivato dall' MDMA è di permettere il flusso delle informazioni nel cervello, influenzando lo stato emotivo della persona (il rilascio della serotonina nel cervello umano avviene naturalmente, in determinate occasioni, oppure può essere stimolato da alcuni farmaci o droghe). Il rilascio di serotonina dalle vescicole

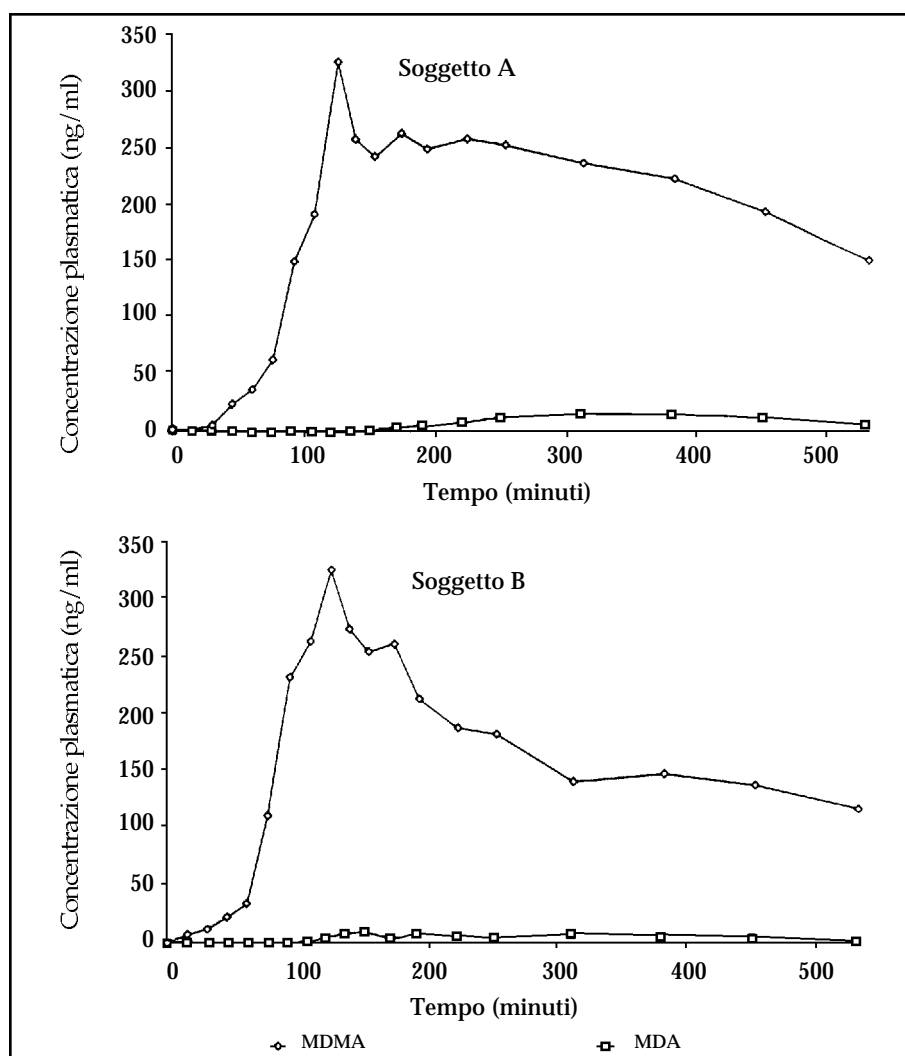


**Figura 13. Schema esemplificativo dell'azione della MDMA sulla sinapsi serotoninergica, (5 HT = Serotonina).**

presinaptiche avviene in concomitanza con l'inibizione dell'attività enzimatica della "triptofano idrossilasi", un enzima coinvolto nella sintesi della serotonina. Dopo 3-6 ore dall'assunzione di MDMA, si registra un esaurimento della serotonina e del suo metabolita "5-HIAA" (acido 5-idrossiindolacetico); il ripristino dei livelli normali di serotonina e del suo metabolita viene raggiunto entro le 24 ore.

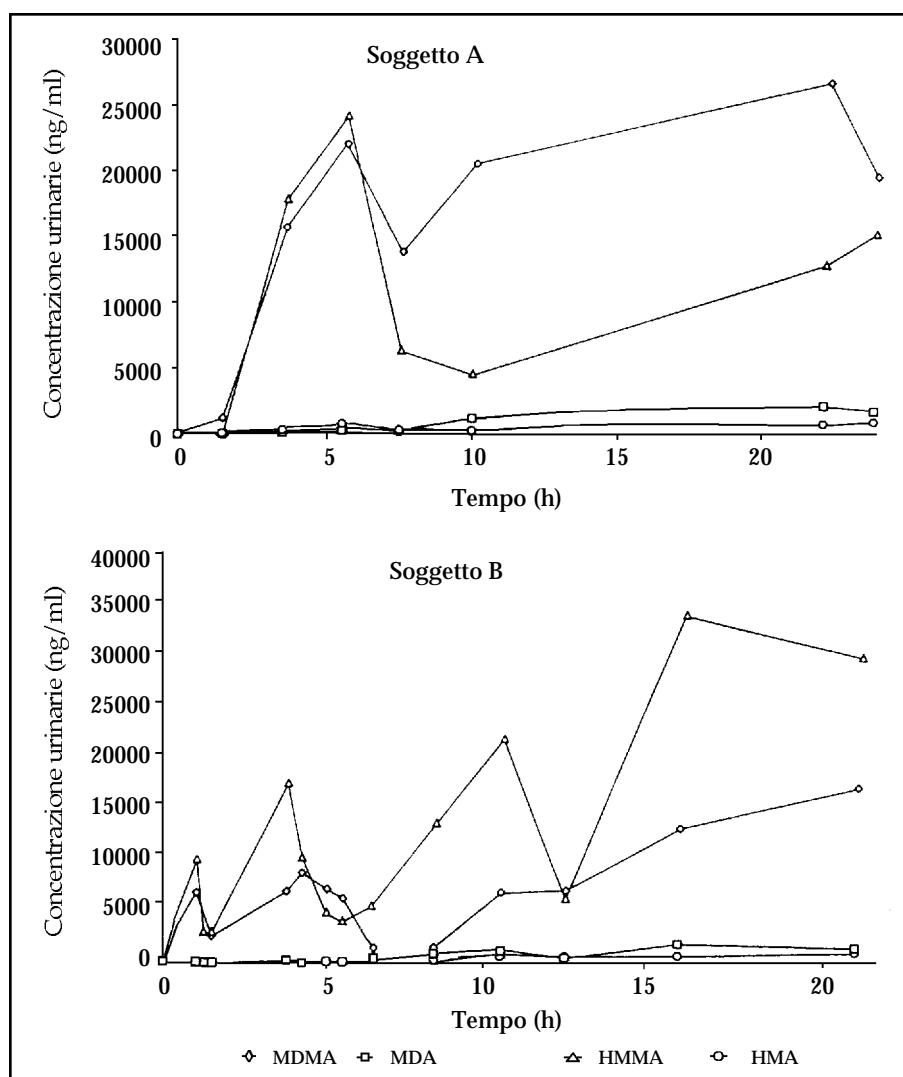
Gli effetti allucinogeni dell'ecstasy si manifestano dopo 25-30 minuti dall'assunzione della sostanza per via orale ed iniziano a scomparire dopo 60 minuti; gli effetti collaterali, di tipo simpaticomimetico persistono, invece, per alcune ore. La MDMA viene generalmente assunta per via orale; una compressa di ecstasy (diametro di 8-9 mm) normalmente contiene 75-150 mg di MDMA pura. Dopo che l'MDMA è stata assunta per via orale, viene digerita nello stomaco e, successivamente, entra nella circolazione sanguigna. Dal sangue prende tre vie principali: una parte raggiunge il cervello, una parte viene eliminata nelle urine (circa 2/3 vengono espulsi nella forma chimica intatta) e circa il 7% viene metabolizzata a MDA.

Hans Jorg Helmin e coll. (1996) hanno studiato il metabolismo dell'MDMA nell'uomo in condizioni controllate; nella loro ricerca hanno utilizzato una donna (soggetto A) ed un uomo (soggetto B) trattati con MDMA da parte di una psichiatra. Nella figura 14 sono rappresentati i profili plasmatici dell'MDMA e dell'MDA nei soggetti A e B dopo somministrazione di 1,5 mg/Kg di MDMA. L'MDMA compare nel plasma tra 15 e 30 minuti e raggiunge il picco plasmatico dopo circa 120 minuti.



**Figura 14. Profilo plasmatico dei soggetti A (donna) e B (uomo) dopo una dose orale di 1,5 mg/kg di MDMA.**

L'MDA, il solo metabolita identificato nel plasma con tecniche cromatografiche (HPLC) viene rilevato dopo 90-135 minuti mentre il piccolo picco plasmatico si osserva dopo 380 minuti nella donna e 150 minuti nell'uomo. Dopo 8 ore dalla assunzione vengono osservati significativi livelli plasmatici di MDMA (30%-50% del livello di picco). Nella figura 15 sono riportati i profili delle escrezioni urinarie dei due soggetti esaminati (A e B) dopo

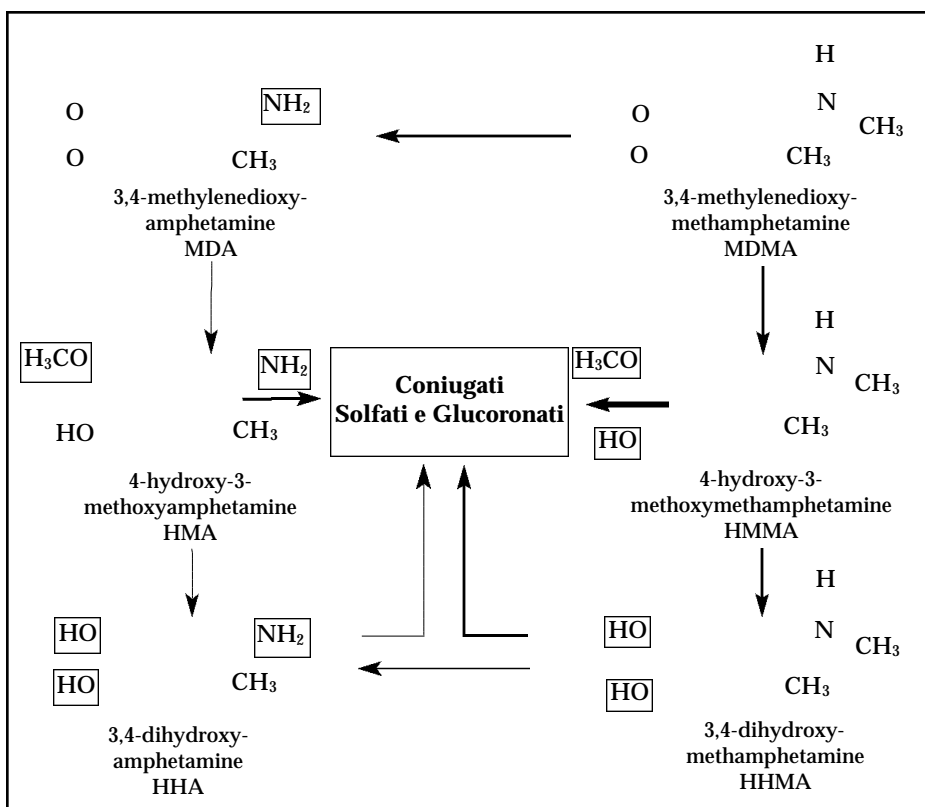


**Figura 15. Profilo urinario di soggetti A (donna) e B (uomo) dopo una dose orale di 1,5 mg/kg di MDMA.**

somministrazione di 1,5 mg/Kg di MDMA. Nelle urine vengono individuate quattro sostanze: MDMA, MDA, HMMA, (4-Hidroxy-3-methoxy-methamphetamine) e HMA (4-Hidroxy-3-methoxyamphetamine).

Questi dati urinari mostrano chiaramente le forti differenze interindividuali nel metabolismo dell'MDMA e che l'HMMA (in forma di coniugato) è il principale metabolita urinario della MDMA nell'uomo.

Lo schema metabolico dell'MDMA è riassunto nella figura 16 e conferma i dati ottenuti su diversi tipi di animali (ratti e topi). Le principali vie metaboliche dell'MDMA sono: N-demetilazione, O-dealchilazione, deamminazione, O-metilazione e O-coniugazione con glucoronato e/o solfato. La  $DL_{50}$  nell'uomo è circa di 1500 mg.



**Figura 16. Metabolismo dell'MDMA. L'MDMA viene metabolizzato mediante N-demetilazione, O-dealchilazione, deamminazione, O-metilazione e O-coniugazione per formare glucoronati e solfati.**



Per il suo potere stimolante, l'ecstasy viene usata da molti giovani prima di affrontare una notte in discoteca al suono di musiche martellanti, che eccitano ulteriormente una persona le cui percezioni visive e uditive sono alterate dalla assunzione dell'allucinogeno.

Inoltre è importante osservare che, molto spesso, alla assunzione di una compressa di ecstasy, così come al fumo di cannabinoidi (hashish e/o marijuana) od alla "sniffata" di cocaina, si associa un forte consumo di bevande alcoliche, che moltiplica tutti gli effetti suddetti.

L'MDA è come l'MDMA ma dà deboli allucinazioni; l'MDEA è come l'MDMA ma l'effetto entactogeno è meno magico ed ha una durata d'azione più corta. L'MDOH è come l'MDA ma agisce in tempi più brevi ed i consumatori riferiscono che crea dei veri postumi.

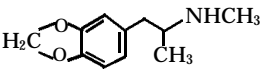
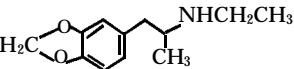
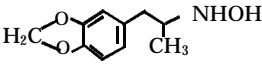
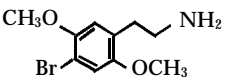
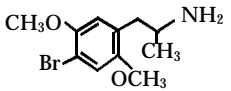
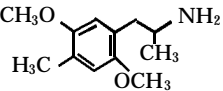
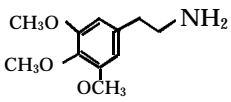
Nella terminologia "da strada" l'MDMA viene denominata "ecstasy", "adam", "XTC", "X", "E", "Rave" e "pillola di adamo"; l'MDEA viene denominata "eve". Recentemente, il Generale Pietro Soggiu, direttore dei Servizi Centrali Antidroga del Ministero dell'Interno del nostro Paese, ha riferito che, dal 1992, gli incrementi nei sequestri di droghe sono stati del 10.800%, per le amfetamine; 285% per l'ecstasy; 217% per l'LSD.

Sino al 1990-91, il consumo di MDMA in Italia era molto modesto; la sua esplosione è avvenuta negli ultimi 6-7 anni. Una pastiglia di ecstasy viene venduta in discoteca o "in strada" a 50.000-60.000 lire (si può produrre in piccoli laboratori chimici e con modeste attrezzature, al costo di 1000-1500 lire per pastiglia).

Talvolta le pastiglie di ecstasy non contengono soltanto MDMA, bensì altre sostanze psichedeliche, come l'MDA e l'MDEA. Dai sequestri effettuati in Toscana nel 1996 è risultato che l'89% delle compresse di ecstasy contenevano vari principi attivi di tipo amfetaminico, come il "clorobenzorex" (amfetaminico-anoressizzante).

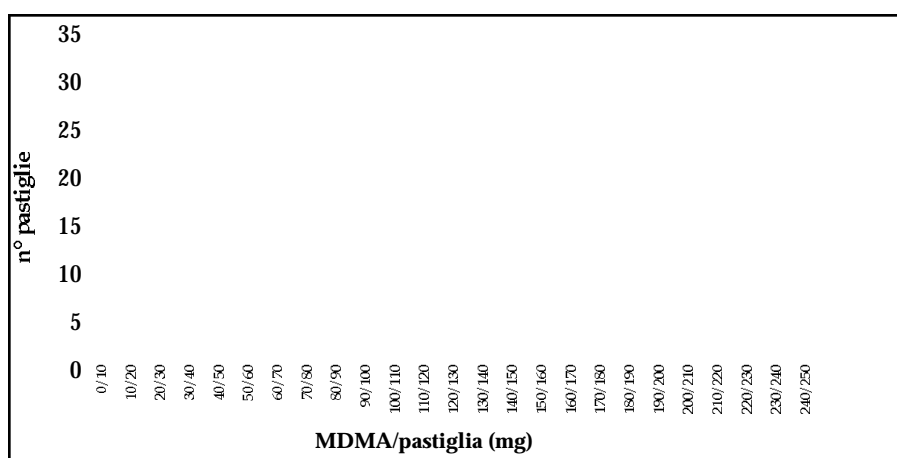
Nella figura 17 sono riportate le sostanze psicoattive che si possono trovare nelle pastiglie di ecstasy (sequestrate in Olanda nel 1989); le più frequenti sono: MDMA, MDEA, MDA, MDOH, DOB, 2CB, MBDB, amfetamine e caffeina.

Nelle pastiglie di ecstasy sono stati ritrovati anche residui di metalli ed in modo particolare di piombo (può provocare danni al midollo emopoietico, al sistema nervoso, ai reni ed all'apparato gastrointestinale).

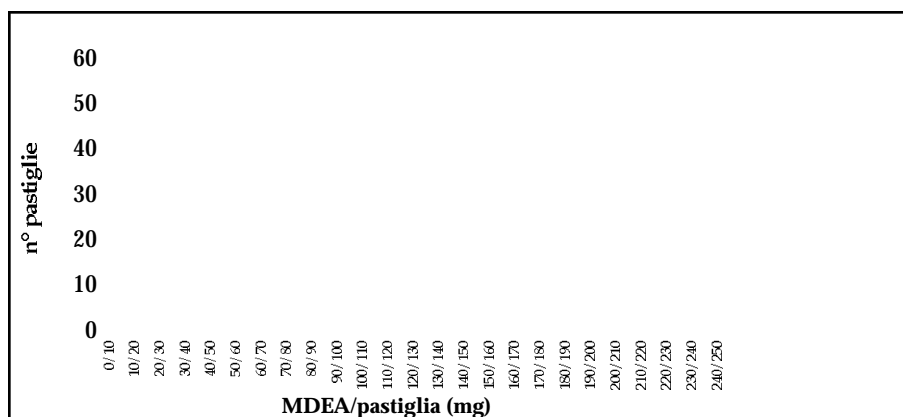
STRUTTURA CHIMICA	NOME	DOSE	DURATA D'AZIONE
	<b>MDMA</b>	<b>100 mg</b>	<b>5 h</b>
	<b>MDEA</b>	<b>135 mg</b>	<b>4 h</b>
	<b>MDOH</b>	<b>130 mg</b>	<b>5 h</b>
	<b>2-CB</b>	<b>18 mg</b>	<b>6 h</b>
	<b>DOB</b>	<b>3 mg</b>	<b>25 h</b>
	<b>DOM</b>	<b>6 mg</b>	<b>17 h</b>
	<b>Mescalina</b>	<b>300 mg</b>	<b>11 h</b>

**Figura 17. Formule di struttura, nomi, dosi e durata d'azione di alcune metossiamfetamine che si possono trovare nelle pastiglie di "ecstasy" (Olanda, 1989).**

Nelle pastiglie di MDMA e di MDEA la quantità di principio attivo è molto variabile; nella Figura 18 è riportata la distribuzione delle quantità di MDMA (mg/pastiglia) misurata in pastiglie da strada di “ecstasy” (Olanda) mentre, nella figura 19 è riportata una analoga distribuzione relativa a pastiglie da strada di “eva” (MDEA). Sia per le pastiglie di ecstasy che per quelle di eva, i valori medi del principio attivo sono compresi tra 80 e 150 mg.



**Figura 18. Distribuzione della quantità di MDMA contenuta nelle pastiglie da strada di “ecstasy” (Olanda).**



**Figura 19. Distribuzione della quantità di MDEA contenuta nelle pastiglie da strada di “eva” (Olanda).**

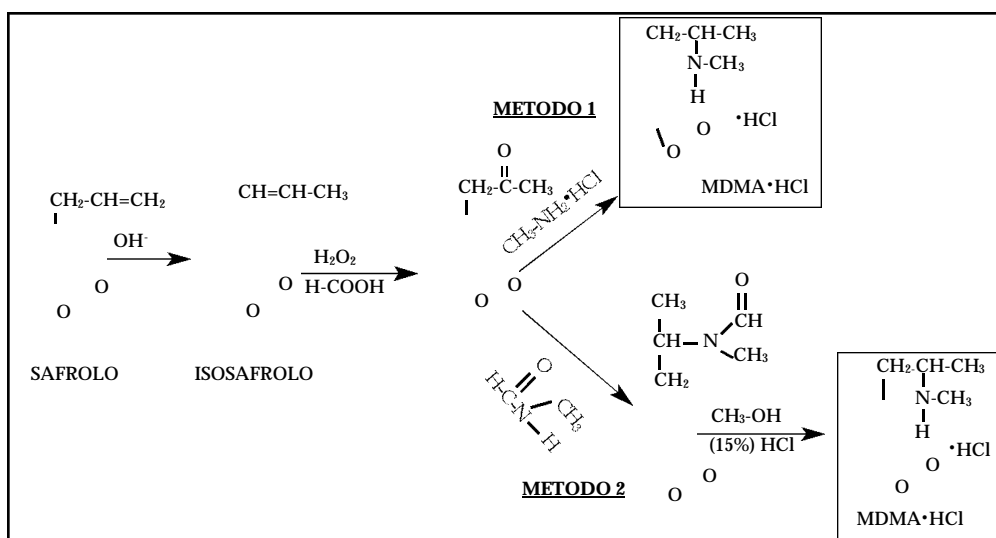
L'MDMA si può sintetizzare con due diversi metodi, utilizzando come precursore l'isosafrolo (che si ottiene trattando il safrolo con alcali) che viene fatto reagire con acido formico ed acqua ossigenata per dare l'intermedio "3,4-metilendiossibenzilmetilchetone" (figura 20); il secondo metodo passa attraverso l'intermedio 3,4 metilendiossi-N-formilmetamfetamina.

L'MDMA è stata sintetizzata, per la prima volta nei laboratori chimico-farmaceutici tedeschi nel 1914, come farmaco attivo sul sistema nervoso.

Dopo l'assunzione di una compressa di ecstasy un giovane può riuscire a ballare ed agitarsi freneticamente per molte ore di seguito, raggiungendo uno stato di esaurimento psicofisico dalle conseguenze imprevedibili, dovute alla mancata percezione della stanchezza e del dolore. Recenti studi sperimentali hanno dimostrato che l'MDMA distrugge progressivamente i neuroni da cui dipende il sonno, per cui gli assuntori abituali di questa sostanza vanno incontro ad importanti ed irreversibili disturbi del sonno.

La MDMA appartiene alla classe delle "nuove droghe" o "designer drugs", in contrasto con le tradizionali (eroina, cocaina, oppio, cannabinoidi, ecc.). Generalmente, questo tipo di droghe si ottengono per modificazioni della struttura molecolare di sostanze lecite già note e tali da conferire loro, almeno temporaneamente, caratteri di legalità.

Attualmente, le pastiglie di ecstasy presenti sul mercato illecito italiano provengono da laboratori nazionali e da fonti estere: Germania, Olanda,



**Figura 20.** La MDMA si può sintetizzare dall'isosafrolo, mediante due diverse procedure: (1) attraverso l'intermedio "3,4-metilendiossibenzilmetilchetone"; (2) attraverso l'intermedio "3,4-metilendiossi-N-formilmetamfetamina".

Svizzera e, soprattutto, dall'ex Unione Sovietica e dagli altri paesi dell'est europeo. Per produrre MDMA generalmente si parte da un precursore chimico, il "safrolo" (4-allil-1,2-metilendiossibenzene), una sostanza di basso costo e facilmente reperibile in commercio, contenuta nell'olio di sassofrasso (usata per aromatizzare saponi e cosmetici).

Le pastiglie di ecstasy sequestrate in Italia sono, generalmente, di forma circolare, di varia colorazione e recano impresse figure o parole (vedi pag. 85).

La MDMA è da tempo messa al bando sia negli U.S.A. che in Italia (D.M. 1/10/1988; G.U. n. 266 Serie Generale, 1988).

Recentemente, è stata sintetizzata una nuova amfetamina sintetica, la "MDEA", (3, 4-metilendiossi-N-etilamfetamina), denominata "Eva", nel linguaggio da strada. Le metossiamfetamine, ed in particolare la MDMA, stanno guadagnando il consenso di molti tossicomani, ma quando vengono assunte abitualmente in dosi eccessive possono diventare molto pericolose, provocando nei consumatori: ansia, disforia, tachicardia, ipertensione, ipertemia incontrollabile, coma e morte.

Nella Tabella 18 sono indicati i principali effetti della MDMA osservati nell'uomo ed alcune caratteristiche di tossicità. L'MDMA dà una rapida dipendenza e recenti esperimenti, effettuati su animali da laboratorio, indicano che un uso cronico può provocare lesioni cerebrali irreversibili.

Uno dei peggiori timori, circa l'abuso di MDMA, è che questa sostanza possa causare danni cerebrali permanenti ai consumatori senza che questi se ne possano accorgere. Infatti, le informazioni diffuse sia dalla stampa popolare che dalle riviste mediche sui danni dell'uso di MDMA si è

**Effetti**

-Euforia, aumento della sensibilità al tatto, diminuzione delle inibizioni, distorsioni uditive e visive, deficit cognitivi, alterata percezione del tempo.

**Tossicità**

-Midriasi, secchezza delle fauci, ansia e panico.  
-Stanchezza, nausea, anoressia, tremori muscolari (effetti residui).  
-Tossicità a lungo termine (degenerazione dei neuroni serotoninergici).

**Usi clinici**

-Come ausilio della psicoterapia (controverso).

**Tabella 18. Effetti e tossicità della MDMA osservati nell'uomo. Gli effetti dell'MDMA iniziano dopo 30 minuti (circa) dall'assunzione e durano, mediamente, 4-6 ore, lasciando il posto ad una sintomatologia caratterizzata da: fatica, stanchezza e insonnia.**

concentrata esclusivamente sui problemi della tossicità acuta. Recentemente, A.R. Green e G.M. Goodwin (1996) hanno pubblicato uno studio concernente gli effetti a lungo termine dell'ecstasy. La somministrazione di MDMA a vari animali si è dimostrata causa di distruzione (a lungo termine) degli assoni e dei terminali assonici serotoninergici del cervello. Questo danno si verifica nei cervelli dei roditori ed in numerose specie di primati. La "reinnervazione" si può osservare in parte dopo diversi mesi soltanto in alcuni animali trattati con MDMA mentre, in altri animali, molte regioni del cervello non mostravano alcun recupero (anche dopo un anno). Inoltre, nelle aree cerebrali dove si era verificata l'innervazione spesso si osservavano forti anomalie. Questo danno a lungo termine dei neuroni serotoninergici può verificarsi in ratti e primati dopo una singola dose elevata di MDMA (20 mg/Kg) o molte dosi più basse (4x5 mg/Kg).

Recentemente è stato segnalato (Prof. Enrico Tempesta dell'Istituto di neuropsicofarmacologia dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma) che l'uso prolungato e continuato di MDMA distrugge i terminali sinaptici del sistema serotoninergico anche nell'uomo. Per uso cronico si deve intendere l'assunzione continuata nel tempo di circa 150 pastiglie di MDMA (circa 100 mg/cadauna).

Molti degli effetti tossici acuti dell'ecstasy sono dovuti al suo maggiore metabolita, MDA (3,4-metilendiossiamfetamina), ed al suo effetto di rilascio dai terminali nervosi. Molto verosimilmente, la neurodegenerazione sembra essere il risultato dei metaboliti dell'MDMA, ed in modo particolare, di quelle molecole che provocano l'aumento di radicali liberi, che inducono "stress ossidativi" e provocano importanti danni alle membrane cellulari. Mc Cann ha osservato che gli assuntori regolari di ecstasy avevano concentrazioni di "acido 5-idrossiindolacetico" (metabolita della serotonina) nel liquor spinale più basse di quelle osservate in soggetti normali (alterazione già conosciuta nei primati con danno cerebrale indotto da ecstasy). Anche se prove inequivocabili sui danni cerebrali provocati nell'uomo dalla assunzione di ecstasy a lungo termine, non sono ancora disponibili, è molto preoccupante la possibilità che la neurotossicità si possa sviluppare in tempi lunghi e che disturbi psichiatrici, come la depressione maggiore, possano comparire soltanto dopo alcuni anni. In conclusione, è opportuno informare gli assuntori di ecstasy del potenziale rischio cui vanno incontro utilizzando questo allucinogeno e si può affermare che è tutt'altro che innocuo, se basta una sola dose di MDMA a produrre modificazioni cerebrali che possono persistere per alcuni giorni.

Poiché alcuni politici italiani propongono anche la legalizzazione dell'ecstasy in un prossimo futuro, si coglie questa occasione per sostenere che nessuno dovrebbe seriamente considerare di legalizzare una sostanza chimica che si dimostra essere la causa della neurodegenerazione a lungo termine, nei roditori e nei primati, a dosi che differiscono poco da quelle usate a

scopo ricreativo dagli umani. Secondo dati raccolti dal Prof. Schifano su un campione di 60 consumatori di MDMA che si sono rivolti al SERT di Padova negli ultimi anni, sembra evidenziarsi un rischio di presentare dei disturbi psicopatologici persistenti dopo l'assunzione di più di 8 compresse in una sola serata (pari a circa 15 mg/Kg di MDMA) o dopo quella di 40-50 compresse in un intervallo di tempo di circa un anno.

Spesso l'ecstasy viene assunta dai giovani in associazione con bevande alcoliche, cannabis (hashish e marijuana), LSD ed amfetamine. L'alcol etilico influenza la funzione del fegato e dei reni provocando la disidratazione per cui, assumerlo insieme alla MDMA, può indurre effetti più gravi di quelli dovuti alla sola ecstasy. Altri consumatori associano le pastiglie di ecstasy con amfetamine per ottenere una maggiore eccitazione ed un prolungamento della esperienza allucinatoria. Anche l'LSD associato all'ecstasy prolunga l'effetto allucinogeno (l'LSD ha un effetto allucinogeno che dura circa il doppio di quello relativo alla sola ecstasy). Secondo il Prof. Fabrizio Schifano (Psichiatra e Farmacologo Clinico del Sert di Padova), uno dei più autorevoli studiosi del fenomeno droga in Italia, il consumo di MDMA tra i nuovi utenti del SERT ove opera è passato dall'8-9% del 1992-1993 al 32% del primo trimestre del 1995. Dalle ricerche condotte dal Prof. Schifano negli ultimi anni emerge che:

- circa il 50% degli assuntori di MDMA sono di livello sociale e scolarità medio-alta;
- il consumo di MDMA è fortemente correlato alla frequentazione delle discoteche, ed in modo particolare di quelle "di tendenza" (locali "trendy");
- gli assuntori di tale droga, generalmente, non assumono più di tre pastiglie per serata;
- attualmente i giovani italiani che frequentano le discoteche il sabato sera-notte, sono stimati in 3-4 milioni;
- le discoteche per giovani presenti attualmente in Italia, sono circa 5.000; quelle "di tendenza" rappresentano circa il 7% del totale;
- mediamente, circa 1.000 giovani frequentano i locali "di tendenza" per ogni serata; di questi, almeno il 25% consuma ecstasy (e/o: MDEA, MDA e MBDB).

Da questi dati è possibile stimare che 50.000-85.000 giovani italiani utilizzano settimanalmente pastiglie di ecstasy. L'ecstasy viene consumata anche negli stadi dove si svolgono le partite di calcio e, secondo il Sindacato Italiano dei Locali da Ballo ("SILB"), gli italiani che ogni anno usano l'ecstasy ammonterebbero a 300.000-500.000 soggetti.

Per quanto riguarda la diffusione di questa droga tra i giovani inglesi, alcuni ricercatori hanno stimato che, negli ultimi anni, i consumatori di ecstasy sono arrivati a 3-5 milioni di soggetti. L'andamento dei sequestri mostra un significativo incremento dal 1987 ad oggi: nel 1987 furono effettuate le prime confische, nel 1993 furono sequestrate 17.000 compresse,

70.000 nel 1994 e ben 160.000 nel 1995. Già dal 1971 la MDMA è iscritta nella Tabella I della "Convenzione delle Nazioni Unite" sulle sostanze psicotrope. Nel 1985 la "Drug Enforcement Agency" (DEA), degli U.S.A., ha incluso l'MDMA nella "Schedule I" del "Controlled Substance Act" (Tab. 7), nel gruppo comprendente eroina, marijuana e allucinogeni, con le seguenti motivazioni:

- a) assenza di applicazioni mediche scientificamente giustificate;
- b) enorme diffusione dell'uso ricreativo;
- c) neurotossicità accertata in numerose specie animali.

Per quanto concerne la legge italiana sulle sostanze illecite (legge 685 del 1975) l'MDMA ed altre "designer drugs" sono state aggiunte, nel 1988, nella Tabella I, comprendente anche: eroina, cocaina ed amfetamine. In buona sostanza per quanto riguarda le nuove droghe di sintesi, derivate dalla amfetamine, non vi può essere alcun dubbio che esse appartengano alla classe delle "droghe pesanti" o "droghe maggiori", non solo per la valenza relativa alla "tossicità intrinseca", ma anche alla luce del più utile parametro della "tossicogenicità". Si definisce tossicogenicità la "capacità di indurre dipendenza fisica e psichica e, quindi, di determinare la pericolosità individuale e sociale".

Dati recenti indicano che nelle ore successive all'assunzione di ecstasy si verifica anche un aumento di incidenti stradali (non è stato ancora chiarito se ciò dipende da un deficit cognitivo, da effetti psicotomimetici o da una alterazione del metabolismo della serotonina).

I precursori fondamentali per la produzione di droghe sintetiche di tipo amfetaminico sono:

- a) l'efedrina, l'1-fenil-2 propanone e la pseudoefedrina per la produzione di amfetamina e metamfetamina;
- b) il safrolo, l'isosafrolo ed il piperonale per la produzione di MDMA.

Negli ultimi due anni (1995-1996) sia negli U.S.A. che in alcuni paesi europei, come la Spagna, si è registrata una grande diffusione di "Ecstasy Vegetale" (versione "vegetariana" dell'ecstasy sintetica) generalmente denominata: "herbal ecstasy", "amfetamina ecologica", "ecstasy naturista" od "ecodroga". L'ecstasy vegetale è nata in California, nel 1994, ed è costituita da una miscela di: caffeina, efedrina ed acido benzoico (vedi pag. 85).



## 2-Allucinogeni indolici (o serotoninosimili)

Diversi composti allucinogeni contengono gli anelli indolici nella loro struttura chimica e si possono suddividere in tre sottoclassi:

- derivati della "serotonina" (es.: psilocina, psilocibina e bufotenina);
- derivati dell'"armina" (es.: armina, armalina)
- derivati "indolici-policiclici" (es.: foimbina, ibogaina e derivati dell'acido lisergico).

Ad eccezione dell'"adrenolutina" (Fig. 21), tutti gli allucinogeni con struttura indolica sono sostituiti in posizione "3" con il gruppo "2-amminoetilico" ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{R} \\ \text{R} \end{matrix}$ ), come illustrato nella Tab. 19.

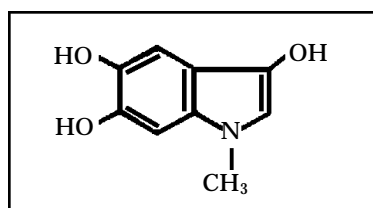


Figura 21. Struttura chimica dell'adrenolutina.

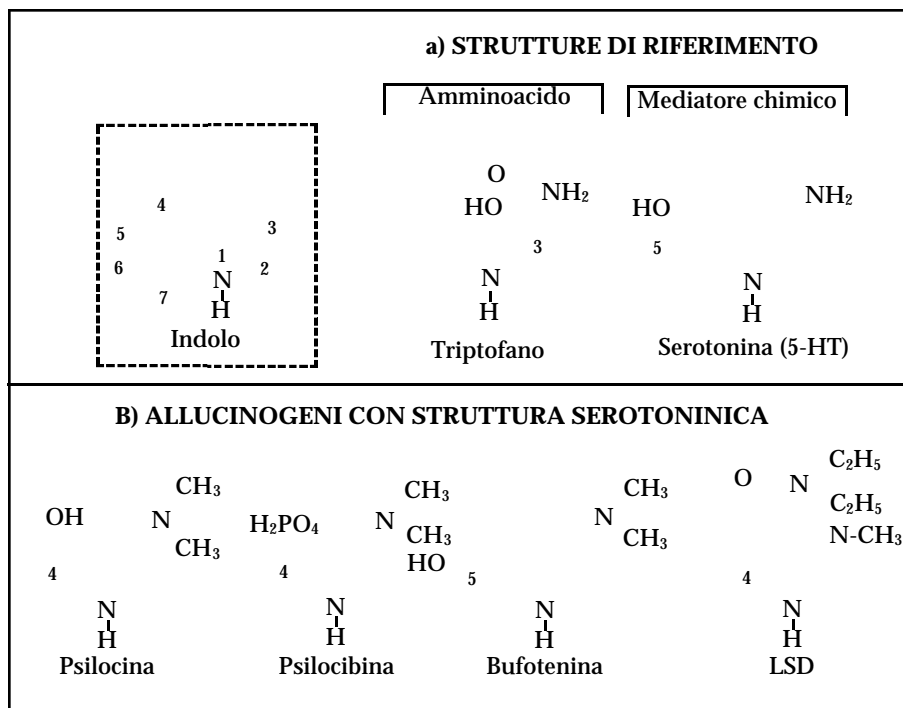
Composto	Struttura				Potenza (Unità mescalina)
	R1 (3)	R2 (4)	R3 (5)	R4 (6)	
Bufotenina	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	OH	H	±
Psilocina	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OH	H	H	31
6-Idrossidietiltriptamina	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	OH	25
Dimetiltriptamina	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	4
Dietiltriptamina	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	>4
5-Metossidimetiltriptamina	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H	>31

Tabella 19. Allucinogeni indolici (o serotoninosimili): struttura chimica e potenza tossicologica (Unità mescalina).

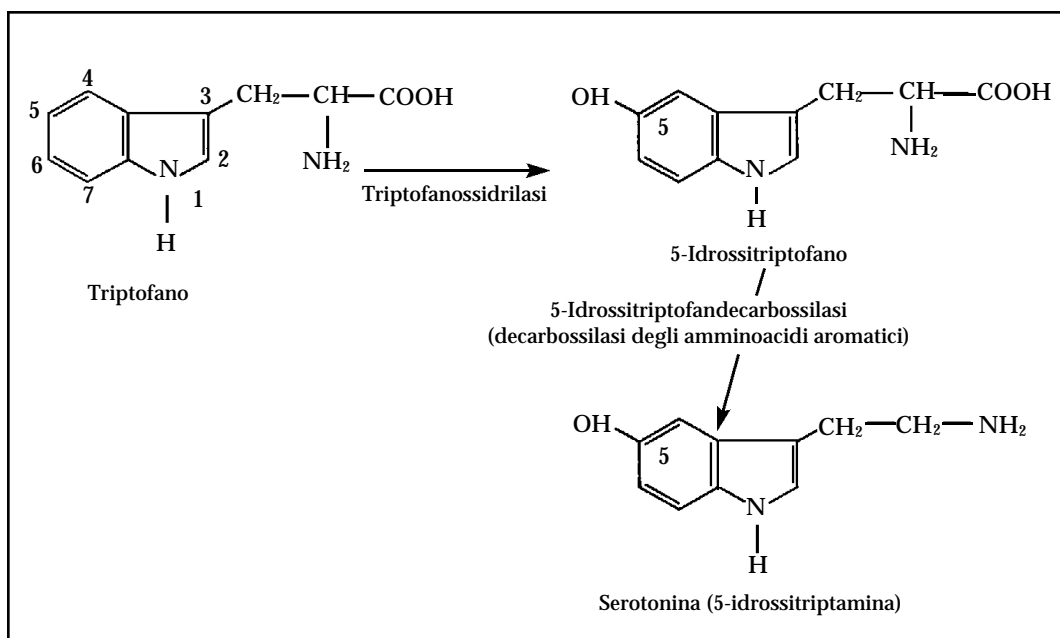
Nella Fig. 22 sono riportate le strutture chimiche di quattro allucinogeni con struttura simile al mediatore chimico "serotonina" o "5-idrossitriptamina" (5-HT), una molecola indolica (l'indolo è una struttura comune alla maggior parte degli allucinogeni) che viene prodotta negli animali e nelle piante a partire dal triptofano, un amminoacido «essenziale» (Fig. 23).

Prima di procedere allo studio di questa classe di sostanze allucinogene, è importante ricordare che le cellule dei neuroni del neurotrasmettitore serotonina sono presenti nei nuclei del "rafe dorsale e mediano" del "sistema reticolare del tronco di attivazione cerebrale" e che le proiezioni di questi neuroni si estendono a tutte le parti del cervello, tra cui: la "corteccia cerebrale" ed il "cervello del piacere".

La psilocibina, la psilocina e la bufotenina sono allucinogeni di origine vegetale, mentre l'LSD (dietilammide dell'acido d-lisergico) è un prodotto semi-sintetico.



**Figura 22. Strutture chimiche dei principali allucinogeni serotonino-simili: psilocina, psilocibina, bufotenina e L.S.D.**



**Figura 23. Biosintesi della serotonina (5-HT) a partire dall'amminoacido «essenziale» triptofano. Nella biosintesi sono coinvolti, in successione, due enzimi: la «triptofanosidrilasi» e la «5-idrossitriptofanodecarbossilasi».**

Sembra che gli atomi di carbonio localizzati nelle posizioni 4 e 5 del nucleo benzenico occupino una posizione molto importante, poiché la loro idrossilazione è collegata a specifici effetti farmacologici.

Ad esempio, la psilocina dei funghi messicani ha un gruppo ossidrilico (OH-) in posizione 4, mentre la bufotenina lo possiede in posizione 5. Anche nella molecola dell'LSD e dei derivati dell'acido lisergico, il carbonio in posizione 4 è bloccato. Anche la metilazione sull'atomo di azoto, (N-metilazione) è collegata a specifici effetti allucinogeni. Infatti, quando si confronta la triptamina (metabolita dell'amminoacido triptofano) con i suoi derivati N-metilati, si osserva che:

- la triptamina non mostra alcun effetto allucinogeno;
- la metiltriptamina, la dimetiltriptamina (DMT), la 5-idrossidimetiltriptamina (o bufotenina) e la 5-metossi-dimetiltriptamina sono notevolmente psicoattive.

Prendendo come modelli le molecole degli allucinogeni naturali di tipo indolico, sono stati sintetizzati diversi composti N-derivati con radicali

alchilici più grandi del metile. Si è osservato che i derivati N-etilici ed N-propilici (ad esempio: N, N-dietiltriptamina, DET, e la N, N-dipropiltriptamina, DPT), hanno proprietà allucinogene, anche se i loro effetti sono più brevi di quelli osservati per la psilocibina (meno di 1 ora) mentre, i radicali più grandi del propile, rendono inattivi i composti.

Esiste, cioè, una “correlazione inversa tra la lunghezza delle catene alchiliche legate all’atomo di azoto, N, e l’attività allucinogena”; il radicale metile provoca i più marcati effetti allucinogeni nelle molecole indoliche N-sostituite.

### **Psilocibina e psilocina**

Gli alcaloidi indolici psilocibina e psilocina sono i principi attivi di particolari funghi, gli “Psilocybes”, i “funghi sacri”, generalmente denominati “teonanacatl” (che significa: “carne di Dio”). Gli Psilocybe sono diffusi nel sud-est degli U.S.A., in Messico e nel Centro America, ma si possono trovare in tutto il mondo. Negli U.S.A. gli Psilocybe vengono usati ampiamente ad uso ricreativo.

L’uso dei funghi allucinogeni risale all’epoca della civiltà atzeca; questi prodotti naturali venivano consumati durante i riti religiosi, soprattutto dagli stregoni atzechi, a scopo divinatorio. Quando gli spagnoli conquistarono il Messico ed imposero, con la forza e la violenza, la fede cattolica ai nativi erano consapevoli che si sarebbero scontrati con le credenze locali che erano basate sulla venerazione delle loro divinità con l’aiuto di piante inebrianti, quali: il peyote, l’ololinhqui ed il teonanactl. Tra le varie credenze dei nativi le autorità ecclesiastiche cattoliche erano particolarmente avverse all’uso rituale dei funghi che, secondo loro, esaltava la crudeltà degli indiani.

Dal libro di Schultes e Hofmann (1992) si può leggere:

«...Essi usano certi piccoli funghi che producono nella loro mente migliaia di visioni, soprattutto di serpenti. Essi chiamano questi funghi nel loro linguaggio, teonanacatl, che significa «carne di Dio» (o del demonio) che essi venerano in questo modo, con questo amaro cibo che proviene dal loro Dio crudele, essi si sentono protetti».

E’ documentato che questo tipo di funghi allucinogeni erano conosciuti anche da alcune popolazioni dell’Europa del nord, dalle popolazioni vichinghe, dalle tribù primitive della Siberia ed anche dagli abitanti del sud del Borneo e della Nuova Guinea.

Questi due alcaloidi furono isolati e caratterizzati dal punto di vista chimico-fisico, per la prima volta, da A. Hofmann negli anni 1958-1959, dal fungo «Psilocybe mexicana», appartenente alla famiglia delle «Agaricaceae» (strophariaceae). Il componente principale è la psilocibina; quando si procede alla estrazione chimica degli alcaloidi dal fungo essiccato, la

psilocibina è presente per lo 0,2-0,4% mentre, la psilocina, si trova solo in tracce. Oltre che nella *Psilocybe mexicana*, la psilocina e la psilocibina si trovano anche in altre specie di *Psilocybe* (*semperviva*, *caerulescens*, *zapatecorum*, *pelliculosa*, *cynescens*, *baeoeystis*, *quebecensis* e *stuntzii*), nella *Stropharia cubensis*, nella *Conocybe cyanopus*, nella *Copelandia cyanescens* e nelle specie del genere *Panocolus* (*sphinctrines*, *foeniseccii* e *subbalteatus*).

La psilocibina è l'estere fosforico della 4-idrossi-N, N-dimetiltriptamina ossia, la "4-fosforil-ossi-N, N-dimetiltriptamina" (Fig. 22); ha formula bruta  $C_{12}H_{17}N_2O_4P$  e p.m. = 284,3.

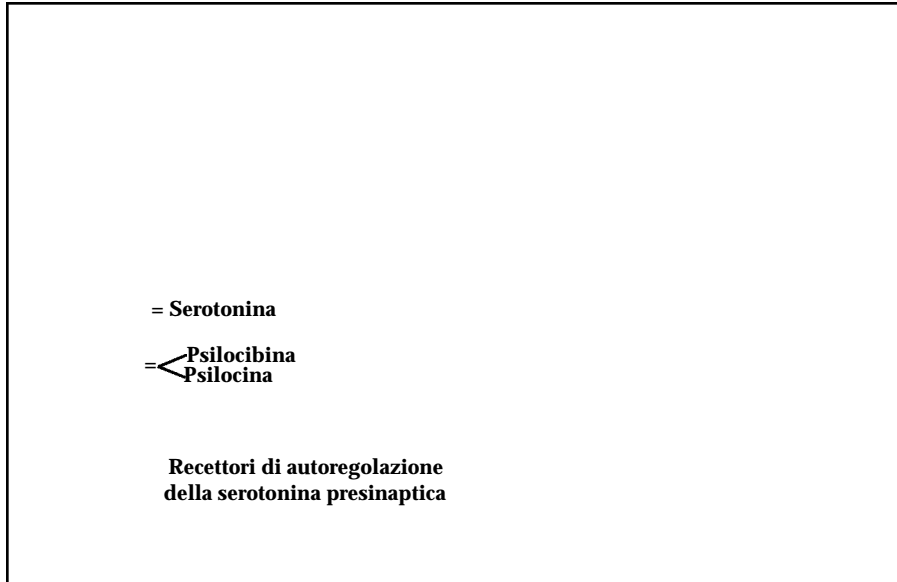
La psilocibina è l'unico composto naturale con struttura indolica ad avere un radicale fosforico; cristallizza dall'acqua bollente, è solubile in acqua (20 parti) ed in metanolo bollente (120 parti); ed è praticamente insolubile in cloroformio e benzene. Studi di metabolismo vegetale, impieganti precursori radiomarcanti con carbonio radioattivo ( $^{14}C$ ) e tritio ( $^3H$ ), hanno dimostrato che l'amminoacido fondamentale "triptofano", una molecola con struttura indolico-triptaminica (Fig. 22), è il precursore biogenetico della psilocibina.

Quando si impiega l',l-triptofano marcato con il  $^{14}C$ , si osserva che il fungo *Psilocybe semperviva* ne utilizza il 10-20%, per produrre l'alcaloide psilocibina. Quando viene sottoposta ad idrolisi, la psilocibina, produce quantità equimolecolari di acido fosforico e psilocina.

Quando viene assunta dall'uomo, la psilocibina viene rapidamente trasformata in psilocina. La psilocina ha struttura "4-idrossi-N, N-dimetiltriptamina" (Fig. 22); ha formula bruta  $C_{12}H_{16}N_2$  e p.m. = 204,3. Diversamente dalla psilocibina, la psilocina è un composto facilmente ossidabile e difficilmente solubile in acqua. Tali composti agiscono sui sistemi per la serotonina del Sistema Nervoso Centrale (S.N.C.) e ne limitano il rilascio. Quando la psilocina (e/o psilocibina) blocca il rilascio della serotonina, nell'assuntore, si producono, gli effetti della droga, poiché si riduce l'interazione tra la serotonina ed i suoi recettori postsinaptici (Fig. 24).

La psilocibina e la psilocina mostrano proprietà allucinogene qualitativamente simili a quelle provocate dalla mescalina e dall'LSD (la psilocina è circa 1,4 volte più potente della psilocibina), ma gli effetti sono di durata più breve. Gli effetti fisici derivanti dall'uso di *Psilocybe* sono: nausea, sonnolenza, pupille dilatate ed aumento del tono muscolare. Gli effetti mentali sono, invece, i seguenti: aumentata percezione dei colori, della definizione degli oggetti, e visione di forme particolari.

L'effetto globale è di tipo euforico, anche se si possono sviluppare stati ansiosi associati a visioni spaventose; generalmente, tutti questi effetti si concludono dopo 3-4 ore dalla assunzione della droga. La tolleranza agli effetti della psilocibina e della psilocina si sviluppa rapidamente, al punto che è necessario un uso discontinuo per continuare ad avvertire gli effetti desiderati dall'assuntore. La tolleranza alla psilocibina e alla psilocina è



**Figura 24.** La psilocibina e la psilocina agiscono sui sistemi serotoninergici del S.N.C. e limitano il rilascio della serotonina.

«incrociata» con quella prodotta dall'LSD. Il primo uomo bianco ammesso a partecipare ad una completa cerimonia «mazateca», compresa l'assunzione dei funghi, scrisse quanto segue (da: Schultes e Hofmann, 1992): «.....Lasciatemi dire qualcosa riguardo alla natura dei disturbi psichici causati dall'assunzione di questi funghi.

Questi disturbi sono del tutto differenti dagli effetti dell'alcol, come è differente la notte dal giorno. Noi stiamo affrontando una realtà per la quale il vocabolario della lingua inglese, o di qualsiasi lingua europea, è seriamente carente. Non vi sono parole adatte per caratterizzare lo stato di colui che è, per così dire, «affungato». Nella nostra civiltà, per secoli, siamo stati abituati a problemi di uno stato di coscienza alterato attribuibili solo all'uso di alcol. Essendo confinati, entro i «muri della prigione» del vocabolario di ogni giorno noi possiamo, al massimo, cercare di ampliare, con la scelta opportuna delle parole, i significati comuni per descrivere nuove esperienze, ma quando si è di fronte ad uno stato mentale assolutamente distinto e completamente nuovo, tutte le nostre vecchie parole sono inutili, come se un uomo nato cieco volesse parlare della vista. L'uomo «affungato» mostra pochi dei sintomi obiettivi dell'ubriachezza. Generalmente, tutti i termini che descrivono lo stato di ubriachezza sono sprezzanti, sminuenti e peggiorativi. Se dovessero essere usati gli stessi termini analogamente per coloro

che sono sotto l'azione dei funghi, questo uso rituale sarebbe considerato sprezzatamente in senso negativo; in realtà, se si vuole descrivere lo stato mentale che deriva da un inebriante divino è necessario un nuovo vocabolario...». Questo partecipante novizio, che aveva assunto dodici funghi, provò la sensazione che la sua anima venisse rimossa dal corpo e fluttuasse nello spazio. Egli così descriveva le sue sensazioni: «...strutture geometriche, angolari, nei colori più ricchi, che disponevano in strutture architettoniche, strutture in pietra dai colori brillanti, in oro ed onice ed ebano, estese a dismisura. Tali visioni architettoniche sembravano quelle descritte dai visionari della Bibbia [...].

Alla debole luce della luna [...] il mazzo di fiori sul tavolo assumeva le dimensioni e la forma di un mezzo di trasporto imperiale, come un carro trionfale, trainato da creature conosciute solo nella mitologia». La dose orale media di psilocibina per l'uomo è di 4-8 mg e produce gli stessi sintomi provocati dalla assunzione di circa 2 g del fungo *Psilocybe mexicana* allo stato secco. Gli *Psilocybe* possono essere molto piccoli e richiedere, quindi, l'ingestione di dodici o più cappelle essiccate per dare degli effetti allucinogeni. Il manifestarsi di una tolleranza incrociata tra LSD e psilocibina, indica che questi due allucinogeni provocano dei disturbi psichici agendo su alcuni meccanismi molecolari comuni (ad esempio un effetto inibitorio verso il mediatore chimico serotonina).

Oltre alla psilocibina ed alla psilocina oggi è possibile produrre, per via sintetica, molti derivati dei due alcaloidi naturali; sull'uomo sono stati sperimentati due derivati "N, N-dietilici": la "4-fosforil-ossi -N, N-dietiltriptamina" e la "4-idrossi-N, N-dietiltriptamina". Questi due composti sintetici mostrano effetti simili a quelli prodotti dalla psilocibina e dalla psilocina, eccetto il periodo d'azione che è molto più breve (circa 3-4 ore).

### **Bufotenina**

La bufotenina è un alcaloide contenuto nei semi e nelle foglie della *Anadenanthera peregrina* e della *A. macrocarpa*, appartenenti alla famiglia delle «leguminose» ma è presente anche nel mondo animale e, in particolare, è stata isolata dalle ghiandole della pelle di rospo (sottospecie: bufo), da cui deriva il nome.

Questo alcaloide è stato isolato per la prima volta da Stromberg (1954) dai semi della *Anadenanthera peregrina* che è diffusa nelle zone tropicali dell'America del Sud e nelle Antille. Oltre alla bufotenina, l'*Anadenanthera peregrina* contiene triptamina e derivati carbolinici. Recentemente, la bufotenina è stata individuata anche nello "yopo" da fiuto dell'alto Orinoco (Venezuela), in molte piante superiori ed in diversi animali. Dalla pianta vengono prelevati i semi dei «baccelli» che vengono ridotti in polvere finissima; questa polvere può essere assunta per aspirazione nasale («snuff»)

oppure per via orale come bevanda costituita da un estratto della polvere in acqua o alcool etilico. Gli estratti psicoattivi dei semi della pianta sono denominati «yopo», «cohoba» e «huilea» (o vilea). La bufotenina ha struttura "5-idrossi-N, N-dimetiltriptamina", (Fig. 21); ha formula bruta  $C_{12} H_{16} N_2$  e p.m. = 204,3. La molecola della bufotenina è isomerica con quella della psilocina dalla quale si differenzia per avere il gruppo ossidrico (OH-) in posizione 5, invece che 4. La bufotenina cristallizza in grossi prismi, dall'acetato di etile; quasi insolubile in acqua, si scioglie facilmente in alcool etilico e nelle basi ed acidi diluiti, è meno solubile in etere dietilico.

Quando viene assunta, la bufotenina produce contrazioni muscolari, convulsioni, perdita della coordinazione motoria ed allucinazioni visive. Nel libro di Schultes e Hofmann (1992) viene descritto l'uso dello «yopo» (polvere ricavata dai semi di *Anadenanthera peregrina*) presso gli Otomachi dell'Orinoco da parte di Gumilla, un missionario gesuita, (dal suo libro «El Orinoco Ilustrado», del 1741): «...Essi hanno un'altra abominevole abitudine di intossicare sè stessi attraverso le narici con certe polveri maligne che essi chiamano «yupa» (equivale a «yopo»), che toglie loro la ragione, li rende furiosi e fa loro furiosamente prendere le armi [...]. Essi preparano questa polvere da certi tipi di «yupa» [...] ma la polvere stessa ha l'odore forte di tabacco.

Quello che essi aggiungono attraverso il suggerimento del diavolo è ciò che determina lo stato di intossicazione e di furia [...] essi mettono al fuoco le loro conchiglie e le bruciano fino a renderle come calce, le mescolano con la «yupa» e dopo aver ridotto il tutto ad una polvere molto fine, ne deriva una miscela di una forza diabolica così potente che toccando questa polvere con le dita e portandola alla punta del naso, anche i più abituati all'uso scoppiano in un vortice di starnuti. Gli Indios Saliva ed altre tribù [...] usano anch'esse la «yupa» ma essendo essi gentili, muti e timidi».

### Armina

Gli Indios dell'Amazzonia nord-occidentale usano pozioni allucinogene estratte da piante del genere «*Banisteriopsis*», denominate «Yajé» o «Ayahiasca», principalmente in cerimonie religiose che prevedono la comunicazione con i defunti.

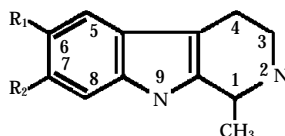
La «*Banisteriopsis caapi*» e la «*Banisteriopsis inebrians*» sono piante appartenenti al genere delle «*Malpighiaceae*» diffuse nelle zone tropicali dell'America del Sud contenenti sostanze allucinogene, di tipo «carbolinico» (derivati dell'indolo). Nel 1939 Chen e Chen isolarono ed identificarono l'armina dalla «*B. caapi*» e nel 1953 O'Connel e Lynn identificarono l'armina anche nella «*B. inebrians*». Successivamente, nel 1957, Hochstein e Paradies identificarono altri derivati -carbolinici dalla «*B. caapi*»: l'armalina e la tetraidroarmina.



Nella Tab. 20 sono riportati i principali derivati carbolinici con attività allucinogena estratti dalla «B. caapi». Generalmente viene usata la corteccia che viene immessa in acqua calda o fredda (la corteccia può essere anche masticata).

Dopo l'assunzione orale di un'infusione o di una macerazione in acqua della pianta si sviluppano vertigini, nausea e vomito, seguiti da stati di euforia e di forte eccitazione; improvvisamente compaiono allucinazioni visive di colori brillanti che, a seconda dei casi, possono avere un effetto meraviglioso oppure provocare nell'assuntore uno stato ansioso e/o un profondo terrore. In queste visioni spesso compaiono animali, felini o rettili e, qualche volta, l'assuntore vede se stesso volare; altre volte l'assuntore si trova a comunicare con divinità o demoni.

Composti	Struttura		Posizione del doppio legame	Dosi allucinogene nell'uomo
	R1 (6)	R2 (7)		
Armina	H	CH <sub>3</sub> O	1,3	150-200 mg (endovena)
Armalina	H	CH <sub>3</sub> O	1	1 mg/kg (endovena); 4 mg/kg (orale)
6-Metossiarmalano	CH <sub>3</sub> O	H	1	1,5 mg/kg (orale)
6-Metossitetraidroarmano	CH <sub>3</sub> O	H		1,5 mg/kg (orale)
1,2,3,4,-Tetraidroarmina	H	CH <sub>3</sub> O		50-100 mg (endovena)



**Tabella 20. Derivati carbolinici con proprietà allucinogene.**

## LSD

L'LSD è la sigla universalmente usata per indicare la "dietilammide dell'acido d-lisergico" (dal tedesco "Lysergic Saure Dietilamid"), acido organico che costituisce il nucleo fondamentale di diversi alcaloidi naturali con struttura chimica simile alla serotonina. Come già accennato precedentemente, l'LSD è un prodotto "semisintetico", che si ottiene trasformando chimicamente l'acido d-lisergico nella sua dietilammide. L'LSD è stato prodotto in forma chimicamente pura per la prima volta, nel 1938, nei laboratori della ditta farmaceutica Sandoz di Basilea, da due illustri chimici: Stoll e Hofmann. Le sue forti attività allucinogene furono scoperte da Hofmann; ciò avvenne per puro caso il 16 Aprile 1943, dopo che Hofmann lavorando intensamente alla purificazione del tartarato di LSD, fu preso da visioni colorate e fantastiche, accompagnate da un profondo stato di malessere. Gli effetti provati da Hofmann e, successivamente, da altri assuntori di LSD, sono simili a quelli provocati dalla schizofrenia (patologia psichiatrica correlata ad un incremento dell'effetto della dopamina).

Il 25° derivato semisintetico della segale cornuta che Hofmann preparò, combinando l'acido lisergico con differenti ammine fu, appunto, la dietilammide dell'acido lisergico, da cui la sigla "LSD-25". Tre giorni dopo, il 19 Aprile 1943, Hofmann decise di sperimentare su se stesso gli effetti tossici di questa nuova sostanza, ingerendo 250 µg di LSD-25, una dose considerata estremamente piccola per le droghe sino ad allora conosciute (in realtà per l'LSD si tratta di una dose importante). Gli effetti di questa dose di LSD, in un uomo, sono descritti con le parole del suo primo assuntore, il Dott. Albert Hofmann: "Ogni cosa del mio campo visivo tremolava ed era distorta, come se fosse vista in uno specchio curvo...Pezzi di mobilio assumevano forme grottesche, minacciose...La signora della porta accanto, che riconoscevo a fatica,... non era più la signora R., ma piuttosto una strega insidiosa e malevola, con una maschera colorata sul viso...Ancora peggio delle trasformazioni demoniache del mondo esterno erano le alterazioni che percepivo in me stesso, nel mio essere interiore. Ogni esercizio della mia volontà, ogni tentativo di porre fine alla disintegrazione del mondo esterno e alla dissoluzione del mio io, sembravano uno sforzo sprecato. Un demone mi aveva invaso, aveva preso possesso del mio corpo, della mia mente e della mia anima. Saltai su e urlai, cercando di liberarmi da lui, ma ricaddi di nuovo disteso e smarrito sul sofà. Ero preso dalla terribile paura di diventare pazzo. Ero portato in un altro mondo, in un altro luogo, in un altro tempo. Il mio corpo sembrava senza sensazioni, senza vita, strano. Stavo forse morendo? Era questa la transizione? A volte pensavo che il mio io fosse all'esterno del corpo che apparteneva e allora percepivo chiaramente, da osservatore esterno, la tragedia completa della mia situazione...La mia

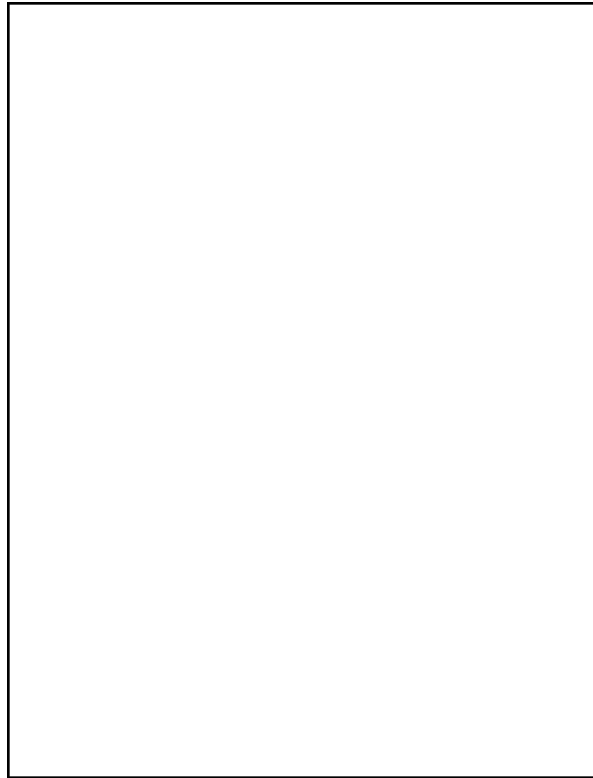
famiglia (mia moglie e i miei figli) avrebbe mai capito che non avevo compiuto quell'esperimento avventatamente, irresponsabilmente, ma piuttosto con la massima prudenza, e che un risultato come quello che mi era capitato non era in alcuna maniera prevedibile?". Albert Hofmann, oltre alla citata scoperta del più potente allucinogeno mai conosciuto che lo rese famoso in tutto il mondo era autorevole studioso di "piante sacre" usate nel Messico in rituali religiosi e aveva acquisito una notevole esperienza sulla correlazione tra i principi attivi di origine vegetale ed i loro effetti allucinogeni.

Dalla "segale cornuta" o "ergot" (nome francese della segale cornuta), un fungo parassita ("Claviceps purpurea") che cresce prevalentemente sui chicchi di segale, di frumento e di orzo, si possono ottenere numerosi composti biologicamente attivi dell'Acido Lisergico; tali derivati vengono denominati collettivamente «alcaloidi della segale cornuta». L'infezione è facilmente individuabile a causa dei ciuffi caratteristici che crescono in cima ai grani. L'ingestione di pane contaminato da questi alcaloidi causa ergotismo gangrenoso o convulsivo. Nel X° e XII° secolo, due gravi epidemie di ergotismo uccisero oltre 40.000 persone, per cui vennero emanate disposizioni che stabilivano il massimo tollerabile di questo fungo nelle farine. L'ergotismo si è verificato anche recentemente, nel 1953 in Francia, ed è tuttora possibile negli U.S.A. a causa dell'abitudine di mangiare semi di convolvulaceae. Una immagine collegata a questa patologia è riportata nella Fig. 25, dove S. Antonio è circondato dai malati di ergotismo; infatti, gli avvelenamenti epidemici determinati dall'ingestione di graminacee contaminate dal fungo parassita erano conosciuti come «Fuoco di S. Antonio».

Le mani ed i piedi posti sopra la testa di S. Antonio (vedi Fig. 25) sono indicativi dell'ergotismo cronico i cui sintomi di avvelenamento consistono in pallore delle estremità, dolori alla muscolatura specialmente durante i movimenti. La vasocostrizione a cui seguono lesioni dell'intima (lo strato più interno della parete dei vasi sanguigni, in particolare delle arterie) conduce alla completa occlusione delle piccole arterie, con un quadro finale di tipo gangrenoso.

La *Claviceps purpurea* appartiene alla famiglia delle Hypocreaceae, composta da cinquantasette generi di parassiti di graminacee, alberi, bruchi, insetti ed altri funghi e vive nelle regioni temperate dell'Europa asiatica, in Africa, Nuova Zelanda e nel Sud e Nord America. Da diversi anni la segale cornuta viene coltivata per scopi commerciali (soprattutto per produrre farmaci) anche in Europa ed in modo particolare in Inghilterra, Svizzera, Ungheria e Polonia. Quando il fungo parassita attacca le spighe di segale, fuoriesce un liquido giallo sciropposo denominato "rugiada di miele" o "mielata".

I filamenti del fungo ricoprono i pistilli della segale di una lanugine bianca formando il "micelio", che si sostituirà all'ovaio, ormai abortito.



**Figura 25. Un'immagine di epoche lontane. S. Antonio circondato da malati di ergotismo (Staatliche Grapische Sammlung, Mùich). Nel passato le intossicazioni da ergotismo venivano denominate «Fuoco di S. Antonio».**

Questi filamenti produrranno piccole spore che, disperse dalla pioggia e dagli insetti che si nutrono di mielata, trasmetteranno la malattia di spiga in spiga. Quando la segale muore e comincia a seccare, cessa anche la formazione delle spore ed il micelio si indurisce in un fragile "sclerozio", color violaceo o nerastro (internamente bianco), di forma allungata a "cornetto" e leggermente ricurvo alle estremità, lungo da 0,8 a 4,5 cm e largo da 2,5 a 5 mm: la "segale cornuta".

Gli sclerozi fuoriescono dalle spighe parassitate, poi si staccano e cadono nel terreno, dove trascorreranno l'inverno; all'inizio della primavera ciascuno degli sclerozi germina, producendo un nuovo tipo di spore, le "asco-

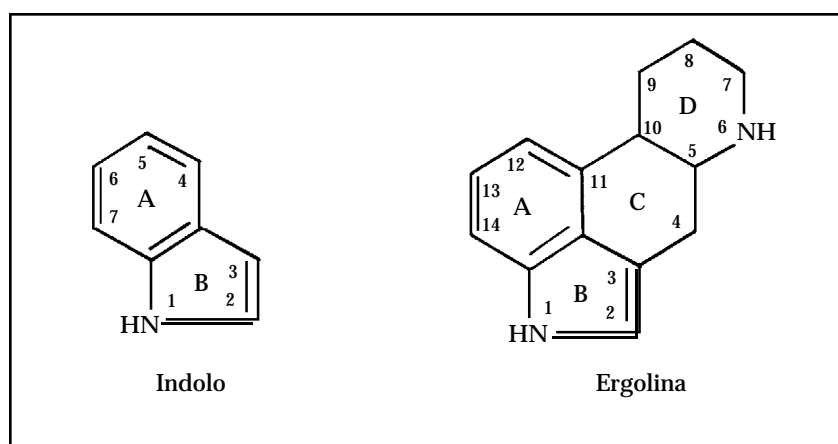
spore” che, infettando la segale, daranno inizio ad un nuovo ciclo vitale. La composizione chimica di principi attivi presenti nella segale cornuta è molto complessa. Dopo molti studi infruttuosi, il primo ad evidenziare la presenza in essa degli alcaloidi è stato il chimico francese Charles Tauret che, nel 1875, riuscì ad isolare l’”ergotina”, una miscela composta da tre coppie di alcaloidi isomeri.

Molti anni dopo, tra il 1914 ed il 1944, i chimici dei laboratori Sandoz ripresero i lavori di Tauret e definirono la composizione chimica della segale cornuta. Da un punto di vista chimico, gli alcaloidi dell’ergot vengono classificati come alcaloidi indolici, in quanto si possono considerare dei complessi derivati dall’indolo. Lo scheletro comune a tutti è una struttura a quattro anelli (denominati: A, B, C e D) che designano una formula conosciuta come «ergolina», riportata in Fig. 26.

La maggior parte degli alcaloidi della segale cornuta deriva dall’acido lisergico, ma sono stati isolati anche alcaloidi contenenti la struttura dell’acido iso-lisergico, che sono biologicamente inattivi. Dal punto di vista strutturale, gli alcaloidi dell’acido lisergico si dividono in due gruppi:

-nel “tipo semplice”, l’ergina, ergovina, idrossietilammide dell’acido lisergico e l’estere metilico della lisergil-L-valina, l’acido lisergico è unito al gruppo ammidico con un radicale debole;

-nel “tipo complesso”, gli alcaloidi del gruppo dell’ergotamina e dell’ergotossina hanno un radicale “R” (Fig. 28) costituito da un tripeptide ciclico. Questo tipo di «alcaloidi peptidici» o «ergopeptine» sono costituiti da un derivato «ciclico» dell’acido lisergico; il radicale «ciclolo» è costituito da una catena di tre aminoacidi chiusa su se stessa (Fig. 27).

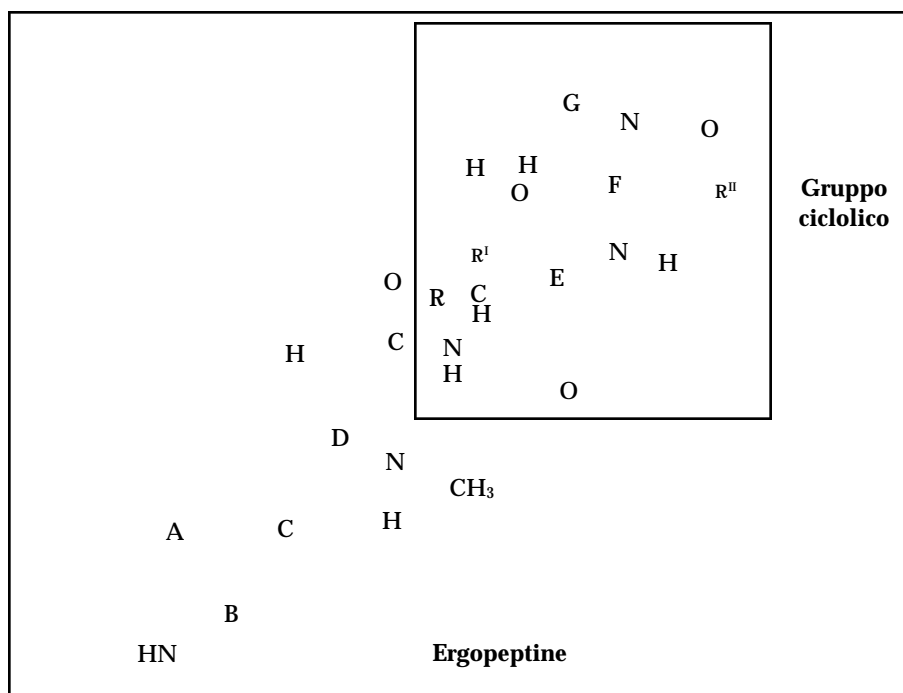


**Figura 26. Formule di struttura dell’indolo e dell’ergolina.**

I composti che ne derivano vengono solitamente indicati con nomi di fantasia (Tab. 21).

Gli alcaloidi peptidici sono i più importanti alcaloidi dell'ergot; tra questi i più significativi sono: l'ergosina ed il gruppo dell'ergotossina. I vari membri della famiglia degli alcaloidi peptidici (Vedi Fig. 27) differiscono per la natura chimica dei gruppi R, R' e R'' che compaiono nella parte ciclica della molecola. Le differenze tra i diversi alcaloidi peptidici derivano dal fatto che il fungo *Claviceps* per biosintetizzare la parte ciclica utilizza degli amminoacidi come precursori. Nella Tab. 22 sono riportate alcune ergopeptine classificate in base agli amminoacidi costituenti la parte ciclica della molecola.

Mentre l'ergina (ammide dell'acido lisergico), l'idrossietilammide dell'acido lisergico e l'estere metilico della lisergil-L-valina sono presenti solo in tracce nella segale cornuta, l'ergovina (detta anche ergometrina e



**Figura 27. Formula di struttura generale delle ergopeptine. La parte ciclica della molecola è inclusa nel rettangolo. Secondo i gruppi chimici che occupano le posizioni R, R' e R'', si ottengono i diversi alcaloidi peptidici (Tab. 21).**

$\begin{array}{c} \text{-CH} \begin{array}{l} \text{R} \\ \text{R}^I \end{array} \\ \text{R}^{II} \end{array}$	$\leftarrow \text{CH}_3$	$\leftarrow \text{CH}_2 - \text{CH}_3$	$\leftarrow \text{CH} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$
$\begin{array}{c} \text{CH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	Ergovalina	Ergonina	Ergocornina
$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\   \\ \text{CH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	Ergosina	Ergoptina	- Ergocriptina
$\begin{array}{c} \text{CH} - \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_2 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	-Ergosina	-Ergoptina	-Ergocriptina
$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	Ergotamina	Ergostina	Ergocristina

**Tabella 21. Denominazione chimica delle varie ergopeptine, classificate a seconda dei gruppi occupanti le posizioni R, R<sup>I</sup> e R<sup>II</sup>.**

ergobasina), che è il fattore ossitocico specifico della segale cornuta, si trova spesso in grande quantità. L'ergina e l'idrossietilammide dell'acido lisergico sono, invece, i principali componenti di una particolare segale cornuta che cresce su alcune graminacee selvatiche, come il "Paspalum distichum". Questi ultimi alcaloidi sono anche i principali costituenti della droga rituale messicana "ololiuqui", contenuti nei semi di alcune specie di Convolvulaceae: la *Turbina corymbosa* e la *Ipomoea violacea*. Alcuni di questi alcaloidi-peptidi, ed i loro derivati, costituiscono la base di importanti sostanze farmaceutiche, ma non possiedono attività allucinogena.

Alcaloide	R	R <sup>I</sup>	R <sup>II</sup>	1° Aminoacido	2° Aminoacido	3° Aminoacido
Ergotamina	-H	-H	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	prolina	fenilalanina	alanina
Ergosina	-H	-H	-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	prolina	leucina	alanina
Ergocristina	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	prolina	fenilalanina	valina
-Ergocriptina	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	prolina	leucina	valina
-Ergocriptina	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	prolina	isoleucina	valina
Ergocornina	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	prolina	valina	valina

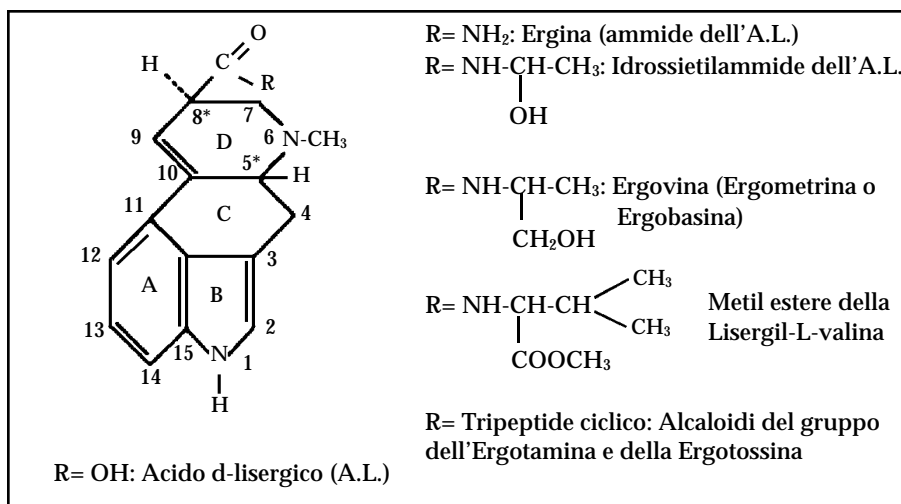
**Tabella 22. Denominazione chimica delle varie ergopeptine, classificate in base agli aminoacidi costituenti la parte ciclica della molecola.**

Generalmente, la segale cornuta contiene circa lo 0,15% di alcaloidi totali (calcolati come ergotossina) e circa lo 0,01% di alcaloidi solubili in acqua (calcolati come ergometrina). Sia la natura chimica che la quantità di alcaloidi presenti nella segale cornuta varia notevolmente con la zona geografica di produzione. Nella Fig. 28 è riportata la formula di struttura dell'acido d-lisergico (A.L.) ed i radicali R dei principali alcaloidi presenti nella segale cornuta.

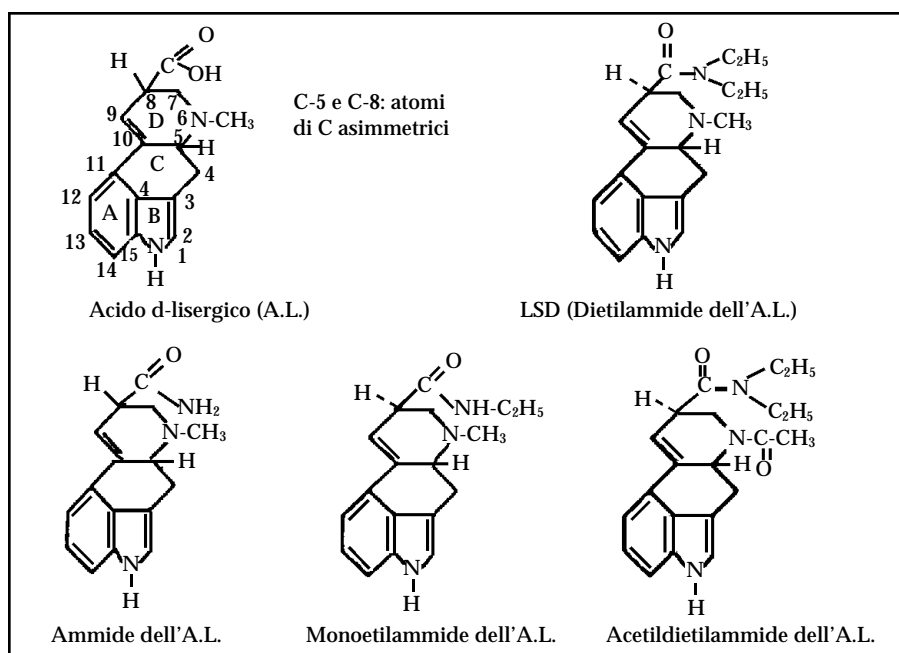
L'acido lisergico è un composto chimico costituito da quattro anelli condensati (A, B, C e D); gli anelli A e B costituiscono la parte "indolica" del composto. È importante osservare che l'acido lisergico ha due atomi di carbonio asimmetrici in posizione "5" e "8", i quali danno luogo a quattro isomeri otticamente attivi: destro e levo A.L. e destro e levo iso-A.L. Dei quattro isomeri, solo la "d-LSD" è farmacologicamente attiva. Tra gli alcaloidi naturali della segale cornuta, si è osservato che sviluppano una notevole azione allucinogena le ammidi semplici come l'ergina, l'ergovina e l'idrossietilammide dell'acido lisergico.

Nella Fig. 29 sono riportate, oltre alle formule di struttura dell'acido d-lisergico, della d-LSD e dell'ammide dell'acido lisergico, anche quelle di altri due derivati ad azione allucinogena: la monoetilammide dell'acido lisergico e la acetildietilammide dell'acido lisergico.





**Figura 28. Struttura chimica dell'acido lisergico e gruppi funzionali dei principali alcaloidi contenuti nella segale cornuta.**



**Figura 29. Derivati dell'acido lisergico ad azione stupefacente: LSD, ammi - de, monoetilammide ed acetildietilammide.**

Questi tre derivati dell'acido lisergico riportati in Fig. 29, sono sostanze illecite contenute, insieme all'LSD, nella Tabella I relativa alla legge 22/12/1975 n° 685, sulla disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope.

L'LSD ha formula bruta  $C_{20}H_{25}N_3O$  e p.m. = 323,4; è una sostanza cristallina solubile in acqua inodore ed insapore. Le soluzioni acquose sono stabili per circa una settimana se conservate al buio ed a bassa temperatura mentre, se esposte all'aria e alla luce solare, si deteriorano entro un giorno. Quando viene assunta per via orale (può essere assunta anche per via endovenosa), l'LSD viene assorbita rapidamente nel tratto gastro-intestinale, si distribuisce abbastanza rapidamente nell'organismo e viene metabolizzata nel fegato, dove viene ossidata a "2-ossi-LSD" e coniugata con acido glucuronico.

Una dose media di 25 µg può produrre effetti significativi che durano 10-17 ore. La potenza dell'LSD è impressionante perché i tessuti del cervello contengono la più bassa concentrazione di LSD di qualsiasi altro tessuto del corpo in qualsiasi momento dopo che la droga è stata assunta. I metaboliti inattivi dell'LSD vengono eliminati, in gran parte, nelle urine come glucuronati ed, in piccola parte, nelle feci. Nell'uomo, l'emivita plasmatica dell'LSD è di 3-4 ore.

Utilizzando LSD marcata con carbonio radioattivo ( $^{14}C$ ), è stato studiato, in dettaglio, il metabolismo del farmaco nel topo e si è osservato che:

- il  $^{14}C$ -LSD si distribuisce rapidamente nei tessuti parenchimosi e nei muscoli;

- la concentrazione encefalica del farmaco risulta più elevata di quella ematica; in particolare, la radioattività è localizzata nel talamo e nell'ipocampo;

- anche le ghiandole endocrine presentano elevate concentrazioni di  $^{14}C$ -LSD;

- il farmaco supera la barriera placentare;

- l'LSD viene eliminata, oltre che nelle urine e nelle feci, anche attraverso le ghiandole salivari e lacrimali.

Dell'LSD sono stati sintetizzati moltissimi derivati e si è osservata una notevole correlazione tra la struttura chimica e l'attività biologica dei vari composti; in particolare è stato osservato che:

- l'accorciamento di uno dei due gruppi N-etilici a gruppo metilico, oppure l'allungamento a gruppo propilico, comporta una notevole riduzione dell'attività allucinogena;

- la bromurazione in posizione "2" dell'anello B, riduce l'attività allucinogena;

- la idrogenazione del doppio legame "9-10" dell'anello D, rende inattiva la molecola.

Come riportato precedentemente, l'LSD non dà dipendenza fisica, ma provoca una forte dipendenza psicologica e sviluppa la tolleranza. Inoltre, a causa del suo forte effetto allucinatorio (visioni colorate, perdita della

sensazione del proprio peso e della nozione del tempo), l'uso continuato di LSD può indurre il consumatore a comportamenti pericolosi per sé e per gli altri. Nella Tabella 23, sono riportati i principali effetti psichici e fisici provocati dalla assunzione di LSD. Per ciò che concerne il meccanismo d'azione con il quale l'LSD interagisce con il S.N.C., allo stato attuale non ci sono certezze ma ipotesi; quelle ritenute più verosimili sono le seguenti:

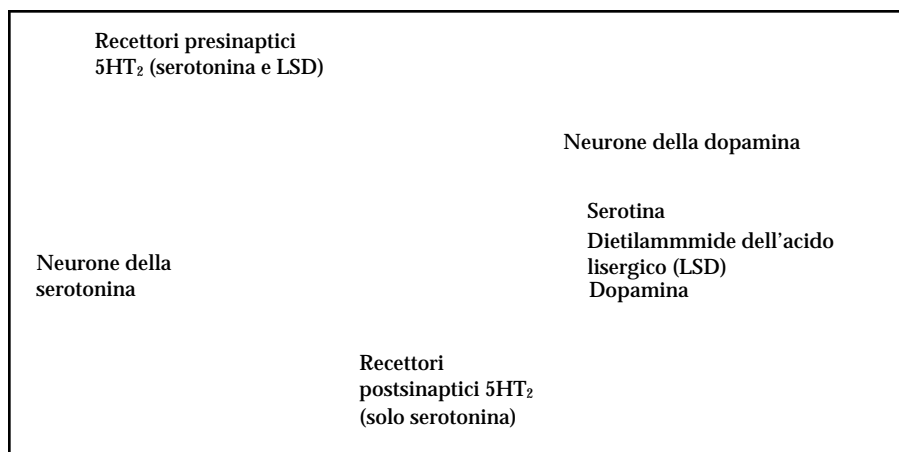
- azione "antagonista" dell'LSD verso la serotonina;
- azione "agonista" dell'LSD sui recettori per la serotonina, (da cui deriverebbe una eccessiva stimolazione dei neuroni a trasmissione serotoninica, localizzati nel rafe);

- azione "agonista" dell'LSD sui recettori per la triptamina e per la dopamina, localizzati nello striato. L'LSD produce la maggior parte dei suoi effetti attivando dei recettori per la serotonina nel tronco cerebrale e altrove.

Nel sistema reticolare del tronco di attivazione, l'LSD agisce su un sottogruppo di autoregolazione di recettori della serotonina (recettori presinaptici 5-HT<sub>2</sub> per serotonina e LSD). Gli effetti della stimolazione di questi recettori presinaptici di «autoregolazione» è quello di ridurre il rilascio della serotonina, ad azione inibitoria, che agisce sui recettori postsinaptici 5-HT<sub>2</sub> (solo per serotonina) dei neuroni della dopamina nel «circuitto del piacere». Questi processi provocano il rilascio di una maggiore quantità di dopamina nel circuito del piacere con conseguente effetto euforico. Nella Fig. 30 viene schematizzato quest'ultimo meccanismo d'azione.

EFFETTI PSICHICI	EFFETTI FISICI
Esperienza psichedelica conoscitiva (lucidità di pensiero)	Tachicardia Secchezza delle fauci Midriasi
Esperienza mistica e sinestetica (assenza di percezione del tempo ed allucinazioni)	Tremori Nausea Ipertemia Debolezza muscolare
Alterazione dell'io	Piloerezione Iperreflessia Ipertensione

**Tabella 23. Principali effetti psichici e fisici provocati dalla assunzione di LSD.**



**Figura 30. Meccanismo d'azione dell'LSD. La droga produce molti dei suoi effetti attivando dei recettori presinaptici per la serotonina nel tronco cerebrale e altrove; la serotonina può interagire con recettori sia presinaptici che postsinaptici.**

Nella Tab. 24 sono riportati i principali dati relativi al meccanismo d'azione, alle caratteristiche dell'abuso ed alla tossicità dell'LSD. Nella Tab. 25, gli effetti prodotti dalla assunzione di LSD vengono correlati con l'attivazione dei sistemi dopaminergico e/o adrenergico. L'LSD causa effetti somatici di tipo simpaticomimetico come: midriasi, ipertensione, tachicardia, iperreflessia, tremori, nausea, piloerezione, debolezza muscolare ed ipertemia. La sintomatologia clinica da abuso di LSD è direttamente proporzionale alla dose assunta. Secondo alcuni studiosi si passano quattro diversi gradi clinici correlati con l'aumento delle dosi assunte (Tab. 26).

Normalmente una dose di 50-100 µg di LSD produce la cosiddetta "esperienza psichedelica" (gradi: 1°- 3°), mentre per dosi più elevate, 100-150 µg, può insorgere la "psicosi tossica allucinatoria" (grado 4°).

La dose attiva è di circa 500 µg per via orale, ma anche in dosi molto piccole, come ad esempio 1 µg/kg di peso corporeo, l'LSD determina nell'uomo delle alterazioni della psiche riconducibili a stati allucinatori schizofrenici.

Dopo dosi orali di 0,5-2 µg/Kg di peso corporeo i sintomi somatici iniziano, generalmente, entro pochi minuti e comprendono: confusione, debolezza, vertigini, nausea e parestesia seguiti da un senso di tensione che si evidenzia con pianto e risa.

In questa fase possono coesistere diverse sensazioni, anche se tendono a predominare gli effetti euforizzanti.

Gli effetti dell'LSD iniziano a comparire dopo un'ora circa dalla assunzione orale.

Dopo 2-3 ore dall'assunzione dell'allucinogeno possono comparire illusioni visive e alterazioni percettive che si alternano con sintomi affettivi.

Durante il "viaggio" possono emergere, molto vividamente, pensieri e memorie del consumatore, il cui umore risulta molto labile: passando dalla tristezza alla gioia, dal coraggio alla paura. La tensione e l'ansia possono aumentare rapidamente sino a raggiungere il panico.

#### **Meccanismo d'azione**

Azione agonista a livello dei recettori presinaptici della 5-HT<sub>2</sub> nel mesencefalo

#### **Caratteristiche dell'abuso**

Rapida ed elevata tolleranza agli effetti comportamentali, tolleranza minore agli effetti cardio-vascolari.

Tolleranza crociata tra LSD, mescalina, psilocibina

La dipendenza psichica è variabile (talora marcata)

Non si instaura una dipendenza fisica

#### **Tossicità**

##### *Acuta*

Iperensione, tachicardia; nausea, vomito

Psicosi tossica (di tipo delirante o dominata da ansia e tremore)

Sindrome simile alla ipertermia maligna

##### *Cronica*

Sindrome amotivazionale

Sensazioni retrospettive

Episodi psicotici protratti

Aumentata incidenza di aborti e di anomalie del feto (dubbia)

Danni organici cerebrali (dubbi)

**Tabella 24. Meccanismo d'azione, caratteristiche dell'abuso e tossicità della dietilammide dell'acido lisergico (LSD) e composti simili.**

EFFETTI	AZIONE
<b>Autonomi o neurovegetativi</b>	
Tachicardia	beta-adrenergica
Aumento della pressione sistolica	beta-adrenergica
Aumento della pressione diastolica	alfa-adrenergica
Midriasi	alfa-adrenergica
Iperidrosi	alfa-adrenergica
<b>Somatici o fisiologici</b>	
-Attivazione e disincronizzazione dell'EEG	noradrenergica
-Sensibilizzazione dei centri nervosi agli stimoli esterni, con rafforzamento della risposta EEG grafica ed afferenze ottiche ed acustiche con riduzione del tempo di reazione agli stimoli dolorosi e dei tempi di reazione al segnale nelle risposte condizionate di evitamento	dopaminergica noradrenergica
-Stimolazione diencefalica in senso ergotropo, con ipertemia ed iperglicemia	noradrenergica
-Attivazione dei riflessi midollari monosinaptici	?
<b>Comportamentali</b>	
-Accelerazione dei processi ideativi, delle associazioni dei processi di percettualizzazione	dopaminergica
-Iperattività	noradrenergica
-Iperemotività: euforia e/o disforia	noradrenergica
-Manierismi posturali	dopaminergica
-Depersonalizzazione e/o derealizzazione	dopaminergica
-Dispercezioni temporospaziali, iperestesie visive ed acustiche, sinestesie audiovisive	dopaminergica
-Alterazioni della "body image"	dopaminergica

**Tabella 25. Relazione tra gli effetti prodotti dall'assunzione di LSD25 ed attivazione dei sistemi dopaminergico e/o adrenergico.**

GRADO	SINTOMATOLOGIA CLINICA
1	Ansia e nervosismo, senza distorsioni visive ed allucinazioni
2	Ansia e nervosismo, con distorsione della percezione visiva senza avere allucinazioni
3	Ansia e nervosismo, distorsioni percettive e vere allucinazioni attribuibili all'azione farmacologica
4	Ansia e nervosismo, alterazioni percettive e vere allucinazioni non più attribuibili all'effetto del farmaco

**Tabella 26. Correlazione tra gli effetti clinici osservati negli assuntori di LSD e la dose di allucinogeno ingerita.**

Dopo 4-5 ore si osserva, generalmente, un senso di rilassatezza abbinato al convincimento di trovarsi in uno stato di controllo quasi magico.

Quando vengono assunte dosi maggiori del farmaco (sino a 16-20 µg/kg di peso) l'intensità degli effetti allucinogeni risulta proporzionale alla dose.

L'intera sindrome, inclusa la midriasi, comincia a risolversi circa 12 ore dopo dall'assunzione del farmaco, per poi diminuire gradualmente.

Nel provocare alterazioni degli stati di coscienza, l'LSD ha un'azione più prolungata ed è oltre 100 volte più potente della psilocibina e della psilocina e circa 4000 volte più potente della mesalina.

Nella tabella 27 sono riportati i principali derivati allucinogeni dell'acido lisergico le cui potenze allucinogene vengono comparate all'LSD.

L'LSD viene usato illecitamente come droga d'abuso da circa 40 anni e dai consumatori è generalmente denominato "acido" o "trip"; meno frequentemente: "D", "zucchero" o "blotter", poiché viene commercializzato illecitamente anche in forma di pezzetti di carta assorbente (generalmente quadratini di 8 mm di lato riportanti figure colorate) impregnata con gocce di soluzione di LSD (figura 31). La droga viene assunta anche con l'aiuto di un cubetto di zucchero; un certo numero di gocce di soluzione di LSD vengono versate sul cubetto che viene lasciato asciugare prima di essere disciolto in bocca o ingoiato.

Negli USA, l'uso di LSD e di altri composti psichedelici simili, ha avuto un massimo di popolarità alla fine degli anni '60 e poi è declinato gradatamente per lasciare il posto all'eroina ed alla cocaina.

Nel 1977, circa il 20% della popolazione USA, tra i 18 ed i 25 anni, aveva usato allucinogeni per un certo periodo ma solo l'1-2% avevano usato queste droghe durante i 30 giorni successivi.

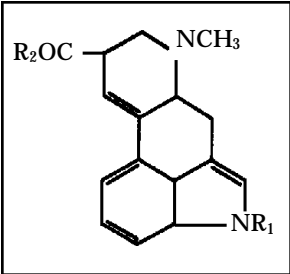
			
Composto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Potenza relativa (LSD= 100)
Dietilammide dell'acido d-lisergico	H	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	100
Dietilammide dell'acido dl-metillisergico	CH <sub>3</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	40
Dietilammide dell'acido dl-acetillisergico	COCH <sub>3</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	100
Ammide dell'acido d- lisergico	H	NH <sub>2</sub>	10
Etilammide dell'acido d-lisergico	H	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	5
Dimetilammide dell'acido d-lisergico	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	10
Pirrolidide dell'acido d-lisergico	H	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> N	10
Morfolide dell'acido d-lisergico	H	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> NO	20
Monoetilammide dell'acido dl-metillisergico	CH <sub>3</sub>	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	5
Monoetilammide dell'acido dl-acetillisergico	COCH <sub>3</sub>	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	5
Pirrolidide dell'acido dl-metillisergico	CH <sub>3</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> N	7

Tabella 27. Derivati allucinogeni dell'acido lisergico.

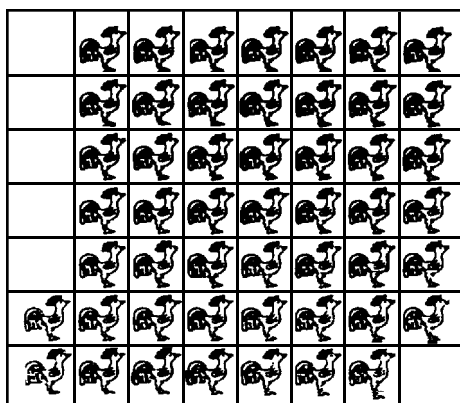


Figura 31. Nel mercato illecito italiano ed internazionale, l'LSD viene generalmente venduto in forma di "francobollini" (di 8-10 mm. di lato) colorati e recanti varie figure (es: galletti). Tali francobolli sono impregnati di LSD ("acido" o "trip").



Da 5-6 anni, l'abuso di LSD è in fortissima ripresa negli USA ed in Europa. Negli ultimi anni, nel nostro Paese, si è passati da 2800 dosi sequestrate nel 1990 a 238.000 dosi di LSD sequestrate nel 1994.

In generale, sia l'LSD che le altre sostanze psichedeliche non danno luogo ad un uso ripetitivo per periodi prolungati ed il consumatore cronico, o "testa acida" (in inglese "acid head"), è molto raro; tra questo gruppo di tossicodipendenti i "viaggi psichedelici" hanno una durata di circa due settimane.

I consumatori cronici di LSD mostrano marcate alterazioni della memoria e si caratterizzano per una estrema passività. Nella "overdose" da LSD si osservano disturbi mentali e deliri da onnipotenza. In alcuni assuntori di LSD si sono verificate serie depressioni prolungate, crisi di ansia e reazioni psicotiche (simili a quelle presenti in alcune malattie mentali).

Anche se non sono mai stati documentati casi di morte attribuibili all'LSD in modo diretto, si sono verificati molti casi di suicidio collegati all'abuso di LSD. Questa droga può aver anche un effetto "retrospettivo" (flash-back), ossia una ricorrenza spontanea delle sensazioni provate durante una precedente esperienza di abuso dell'allucinogeno: giorni, settimane o, addirittura, dei mesi dopo l'ultima assunzione.

Dal punto di vista farmacologico è stata dimostrata una notevole tolleranza crociata fra LSD, mescalina e psilocibina, mentre è assente quella fra LSD e amfetamine. Per l'LSD la tolleranza è un fenomeno così rapido che anche una dose singola può rendere inefficace una dose simile assunta un giorno dopo. I consumatori di LSD "esperti" assumono dosi ripetute di droga ad intervalli di tempo abbastanza lunghi; nel periodo in cui tale droga viene assunta, generalmente, non usano altri allucinogeni.

L'LSD e gli altri composti psichedelici svolgono azioni diverse in differenti sedi del sistema nervoso centrale, dalla corteccia al midollo spinale. In particolare, è stata evidenziata un'azione agonista sui recettori presinaptici della serotonina del cervello, mentre la stimolazione dei neuroni nei nuclei del rafe dorsale è fortemente ridotta dopo somministrazione sistemica di piccole dosi di LSD.

# Appendici

## Appendice I

*III Convegno Internazionale dell'Associazione «RAINBOW»  
S. Patignano  
2-5 Ottobre 1997*

### **Messaggio di apertura di Kofi Annan - Segretario Generale ONU**

La tossicodipendenza è una questione che riguarda tutti noi. La droga nuoce non solo all'individuo, ma alla società in generale. L'uso di droghe illecite intacca il comportamento sociale, l'ambiente, l'economia e, in ultima analisi, la sicurezza e la salvezza del mondo in cui viviamo.

Nessun paese ne è immune. L'industria della droga è un enorme business criminale; genera profitti smisurati: circa 400 miliardi di dollari all'anno. Il traffico internazionale di droghe illecite equivale circa all'8% del commercio mondiale complessivo. Noi abbiamo il dovere di ribadire la nostra determinazione a combattere il crimine organizzato ed il traffico di stupefacenti.

Il prossimo anno l'assemblea Generale delle Nazioni Unite si riunirà in sessione speciale per focalizzare ulteriormente i nostri sforzi.

Come sapete ho recentemente nominato il Sign. Pino Arlacchi capo del Programma di Controllo degli Stupefacenti delle Nazioni Unite.

Il signor Arlacchi ha dimostrato che è possibile combattere il crimine organizzato in Italia ed ora porta lo stesso impegno e la stessa energia a livello internazionale contro quello che io considero essere uno dei problemi cruciali del nostro tempo.

La droga rovina la vita della gente. I più a rischio sono i giovani. Tristemente, in molte parti del mondo, il consumo di droga da parte dei giovani è in aumento. I bambini si accostano alla droga in età sempre minore. La popolarità di droghe di più recente immissione sul mercato, come l'ECSTASY, è pure preoccupante. Sembra che i giovani si illudano che queste nuove sostanze siano meno pericolose delle droghe tradizionali,

come eroina e cocaina. Ciò è sbagliato. E' nostro dovere fare di più per ridurre il fascino che la droga esercita agli occhi dei nostri giovani. Noi dobbiamo rendere possibile un futuro in cui essi possano fiorire e maturare senza che siano segnati dalla cicatrice della droga.

Potremo avere successo in questa impresa soltanto in un modo: unendo le nostre forze con i responsabili delle comunità di recupero, con gli insegnanti, con i genitori e con gli stessi giovani.

Il Programma di Controllo della Droga delle Nazioni Unite lavora con i giovani a livello popolare, allo scopo di creare una rete globale per la prevenzione all'uso di droga da parte dei giovani. Io chiedo il vostro attivo supporto a questo programma.

Vi ringrazio e vi auguro un grande successo in questo vostro 3° Convegno Internazionale Rainbow.

## Appendice II

*Il Presidente del Parlamento Europeo*

**Bruxelles, 24.09.1997**

Dr. Andrea Muccioli  
Presidente  
"Rainbow-International Association  
Against Drugs"  
Via S. Patrignano, 53  
I-47040 Coriano-Rimini

Sign. Presidente

è con vivo piacere che ho concesso l'alto patrocinio del Parlamento Europeo al III Meeting dell'Associazione "RAINBOW" che si svolgerà a San Patrignano dal 2 al 5.10.1997. Un piacere che deriva dal fatto che il Parlamento Europeo, istituzione che rappresenta tutti i cittadini dell'Unione Europea, ha particolarmente a cuore la sorte delle persone più deboli.

Senza entrare nella specificità di questioni scientifiche, occorre sottolineare infatti che purtroppo l'uso delle droghe e degli psicofarmaci è soprattutto diffuso tra i giovani che rappresentano la parte vulnerabile della società, ma anche quella più vitale, alla quale affidiamo le nostre speranze per il futuro. La lotta alla diffusione della droga, quindi, non è solo una battaglia di civiltà in difesa di noi stessi, dei nostri figli e di quelli dei nostri amici, ma rappresenta anche un impegno irrinunciabile per garantire un avvenire più giusto e più certo alle nuove generazioni. E d'altra parte, non avrebbe senso perseguire nuovi obiettivi nel campo della scienza e della tecnica se non impiegassimo tutte le nostre forze contro un male oscuro che giorno per giorno miete delle vittime innocenti.

Chiunque abbia avuto a che fare con il problema delle tossicodipendenze sa bene che, spesso a causa di una banale leggerezza iniziale, tanti giovani finiscono per trovarsi invischiati in una spirale devastante che altera le loro menti e annulla le loro capacità di reazione, con effetti sconvolgenti per le famiglie le quali ben difficilmente da sole riescono a portare a quei giovani

un aiuto veramente efficace. Per questo le associazioni terapeutiche e i gruppi di volontari, come quelli che fanno parte di "RAINBOW", svolgono un'azione importantissima per il recupero dei tossicodipendenti e per il loro reinserimento nella società. A tali associazioni, il Parlamento Europeo guarda da sempre con grandissimo interesse e mi è gradito rivolgerLe, signor Presidente, tutto il nostro sostegno e formularLe i più sinceri auguri di buon lavoro.

*José Maria GIL-ROBLES*

**A. Cactus Peyote**

**B. Funghi del genere Psilocybe**

**C. Dosi di LSD imbevute su carta as - D. Feniciclidina (PCP). La PCP è sorbente. L'LSD è una sostanza semi- sintetica. una sostanza sintetica.**

**E. Coltivazione di cannabis**

**F. Infiorescenza di cannabis**

**G. Vari frammenti di hashish**

**H. Panetto di hashish**

**Pastiglie di «Ecstasy» (MDMA).**

**Pubblicità per «Herbal Ecstasy», versione vegetariana dell'MDMA. Questo tipo di «droga ecologica» è nata in California, nel 1994, ed è costituita, essenzialmente, da: efedrina (costituente principale «Ephedra», la più antica pianta medicinale), una molecola amfetamino-simile, caffeina e acido benzoico.**

**Pubblicità per confezioni di «Ecstasy» (U.S.A.).**

## Indice

Editoriale .....	pag.	3
Prefazione .....	»	7
Introduzione .....	»	9
Allucinogeni e nuove droghe .....	»	24
1 - Allucinogeni adrenalino-simili .....	»	33
Mescalina .....	»	34
MDMA, MDA e MDEA .....	»	39
2 - Allucinogeno serotonino-simili .....	»	55
Psilocibina e psilocina .....	»	58
Bufotenina .....	»	61
Armina .....	»	62
LSD .....	»	64
Appendici .....	»	80
Indice .....	»	86
Volumi pubblicati nella collana Caleidoscopio .....	»	87



# Caleidoscopio

1. Rassu S.: *Principi generali di endocrinologia*. Gennaio '83
2. Rassu S.: *L'ipotalamo endocrino*. Giugno '83
3. Rassu S.: *L'ipofisi*. Dicembre '83
4. Alagna., Masala A.: *La prolattina*. Aprile '84
5. Rassu S.: *Il pancreas endocrino*. Giugno '84
6. Fiorini I., Nardini A.: *Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza)*. Luglio '84.
7. Rassu S.: *L'obesita'*. Settembre '84
8. Franceschetti F., Ferraretti A.P, Bolelli G.F., Bulletti C.: *Aspetti morfofunzionali del - l'ovaio*. Novembre '84.
9. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (1)*. Dicembre '84.
10. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima*. Gennaio '85.
11. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda*. Febbraio '85.
12. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima*. Aprile '85.
13. Nacamulli D, Girelli M.E, Zanatta G.P, Busnardo B.: *Il TSH*. Giugno '85.
14. Facchinetti F. e Petraglia F.: *La -endorfina plasmatica e liquorale*. Agosto '85.
15. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (1)*. Ottobre '85.
16. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda*. Dicembre '85.
17. Nuti R.: *Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale*. Febbraio '86
18. Cavallaro E.: *Ipnosi: una introduzione psicofisiologica*. Marzo '86.
19. Fanetti G.: *AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti*. Maggio '86.
20. Fiorini I., Nardini A.: *Toxoplasmosi, immunologia e clinica*. Luglio '86.
21. Limone P.: *Il feocromocitoma*. Settembre '86.
22. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.: *Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici*. Novembre '86.
23. Bolcato A.: *Allergia*. Gennaio '87.
24. Kubasik N.P.: *Il dosaggio enzimologico e fluoroimmunologico*. Febbraio '87.
25. Carani C.: *Patologie sessuali endocrino-metaboliche*. Marzo '87.
26. Sanna M., Carcassi R., Rassu S.: *Le banche dati in medicina*. Maggio '87.
27. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.: *L'amenorrea*. Giugno '87.
28. Zilli A., Pagni E., Piazza M.: *Il paziente terminale*. Luglio '87.
29. Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.: *Patologie prostatiche*. Settembre '87.
30. Cingolani M.: *Manuale di ematologia e citologia ematologica*. Novembre '87.
31. Kubasik N.P.: *Ibridomi ed anticorpi monoclonali*. Gennaio '88.
32. Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.: *Diagnostica del carcinoma mammario*. Febbraio '88.

33. Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.: *Neuroendocrinologia dello stress*. Marzo '88.
34. Guastella G., Cefalù E., Carmina M.: *La fecondazione in vitro*. Maggio '88.
35. Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.: *Il gozzo nodulare*. Giugno '88.
36. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (2)*. Luglio '88.
37. Piantino P., Pecchio F.: *Markers tumorali in gastroenterologia*. Novembre '88.
38. Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.: *Le leucemie acute infantili*. Gennaio '89.
39. Sommariva D., Branchi A.: *Le dislipidemie*. Febbraio '89.
40. Butturini U., Butturini A.: *Aspetti medici delle radiazioni*. Marzo '89.
41. Cafiero F., Gipponi M., Paganuzzi M.: *Diagnostica delle neoplasie colo-rettali*. Aprile '89.
42. Palleschi G.: *Biosensori in Medicina*. Maggio '89.
43. Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.: *HTLV-I*. Giugno '89.
44. Fanetti G.: *Emostasi: fisiopatologia e diagnostica*. Luglio '89.
45. Contu L., Arras M.: *Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie*. Settembre '89.
46. Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.: *Immunologia dell'occhio*. Ottobre '89.
47. Gargani G., Signorini L.F., Mandler F., Genchi C., Rigoli E., Faggi E.: *Infezioni opportunistiche in corso di AIDS*. Gennaio '90.
48. Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P.: *La coriagonadotropina umana*. Febbraio '90.
49. Pozzilli P., Buzzetti R., Procaccini E., Signore E.: *L'immunologia del diabete mellito*. Marzo '90.
50. Cappi F.: *La trasfusione di sangue: terapia a rischio*. Aprile '90.
51. Tortoli E., Simonetti M.T.: *I micobatteri*. Maggio '90.
52. Montecucco C.M., Caporali R., De Gennaro F.: *Anticorpi antinucleo*. Giugno '90.
53. Manni C., Magalini S.I. e Proietti R.: *Le macchine in terapia intensiva*. Luglio '90.
54. Goracci E., Goracci G.: *Gli allergo-acari*. Agosto '90.
55. Rizzetto M.: *L'epatite non A non B (tipo C)*. Settembre '90.
56. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Razzini E. e Gulminetti R.: *Infezione da HIV-1: patogenesi ed allestimento di modelli animali*. Ottobre '90.
57. La Vecchia C.: *Epidemiologia e prevenzione del cancro (I)*. Gennaio '91.
58. La Vecchia C.: *Epidemiologia e prevenzione del cancro (II)*. Febbraio '91.
59. Santini G.F., De Paoli P., Mucignat G., e Basaglia G., Gennari D.: *Le molecole dell'adesività nelle cellule immunocompetenti*. Marzo '91.
60. Bedarida G., Lizioli A.: *La neopterina nella pratica clinica*. Aprile '91.
61. Romano L.: *Valutazione dei kit immunochimici*. Maggio '91.
62. Dondero F. e Lenzi A.: *L'infertilità immunologica*. Giugno '91.
63. Bologna M., Biordi L., Martinotti S.: *Gli Oncogeni*. Luglio '91.
64. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Gulminetti R., Razzini E., Zambelli A. e Scevola D.: *Infezione-malattia da HIV in Africa*. Agosto '91.
65. Signore A., Chianelli M., Fiore V., Pozzilli P., Andreani D.: *L'immunoscintigrafia nella diagnosi delle endocrinopatie autoimmuni*. Settembre '91.
66. Gentilomi G.A.: *Sonde genetiche in microbiologia*. Ottobre '91.
67. Santini G.F., Fornasiero S., Mucignat G., Besaglia G., Tarabini-Castellani G. L., Pascoli L.: *Le sonde di DNA e la virulenza batterica*. Gennaio '92.
68. Zilli A., Biondi T.: *Il piede diabetico*. Febbraio '92.
69. Rizzetto M.: *L'epatite Delta*. Marzo '92.
70. Bracco G., Dotti G., Pagliardini S., Fiorucci G.C.: *Gli screening neonatali*. Aprile '92.
71. Tavani A., La Vecchia C.: *Epidemiologia delle patologie cardio e cerebrovascolari*. Luglio '92.

72. Cordido F., Peñalva A., De la Cruz L. F., Casanueva F. F., Dieguez C.: *L'ormone della crescita*. Agosto '92.
73. Contu L., Arras M.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (I)*. Settembre '92.
74. Ferrara S.: *Manuale di laboratorio I*. Ottobre '92.
75. Gori S.: *Diagnosi di laboratorio dei patogeni opportunisti*. Novembre '92.
76. Ferrara S.: *Manuale di laboratorio II*. Gennaio '93.
77. Pinna G., Veglio F., Melchio R.: *Ipertensione Arteriosa*. Febbraio '93.
78. Alberti M., Fiori G.M., Biddau P.: *I linfomi non Hodgkin*. Marzo '93.
79. Arras M., Contu L.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (II)*. Aprile '93.
80. Amin R.M., Wells K.H., Poiesz B.J.: *Terapia antiretrovirale*. Maggio '93.
81. Rizzetto M.: *L'epatite C*. Settembre '93.
82. Andreoni S.: *Diagnostica di laboratorio delle infezioni da lieviti*. Ottobre '93.
83. Tarolo G.L., Bestetti A., Maioli C., Giovanella L.C., Castellani M.: *Diagnostica con radionuclidi del Morbo di Graves-Basedow*. Novembre '93.
84. Pinzani P., Messeri G., Pazzagli M.: *Chemiluminescenza*. Dicembre '93.
85. Hernandez L.R., Osorio A.V.: *Applicazioni degli esami immunologici*. Gennaio '94.
86. Arras M., Contu L.: *Molecole di Membrana e funzione immunologica. Parte terza: I Infociti B*. Febbraio '94.
87. Rossetti R.: *Gli streptococchi beta emolitici di gruppo B (SGB)*. Marzo '94.
88. Rosa F., Lanfranco E., Balleari E., Massa G., Ghio R.: *Marcatori biochimici del rimodel - lamento osseo*. Aprile '94.
89. Fanetti G.: *Il sistema ABO: dalla sierologia alla genetica molecolare*. Settembre '94.
90. Buzzetti R., Cavallo M.G., Giovannini C.: *Citochine ed ormoni: Interazioni tra sistema endocrino e sistema immunitario*. Ottobre '94.
91. Negrini R., Ghielmi S., Savio A., Vaira D., Miglioli M.: *Helicobacter pylori*. Novembre '94.
92. Parazzini F.: *L'epidemiologia della patologia ostetrica*. Febbraio '95.
93. Proietti A., Lanzafame P.: *Il virus di Epstein-Barr*. Marzo '95.
94. Mazzarella G., Calabrese C., Mezzogiorno A., Peluso G.F., Micheli P., Romano L.: *Im - munoflogosi nell'asma bronchiale*. Maggio '95.
95. Manduchi I.: *Steroidi*. Giugno '95.
96. Magalini S.I., Macaluso S., Sandroni C., Addario C.: *Sindromi tossiche sostenute da prin - cipi di origine vegetale*. Luglio '95.
97. Marin M.G., Bresciani S., Mazza C., Albertini A., Cariani E.: *Le biotecnologie nella diagnosi delle infezioni da retrovirus umani*. Ottobre '95.
98. La Vecchia C., D'Avanzo B., Parazzini F., Valsecchi M.G.: *Metodologia epidemiologica e sperimentazione clinica*. Dicembre '95.
99. Zilli A., Biondi T., Conte M.: *Diabete mellito e disfunzioni conoscitive*. Gennaio '96.
100. Zazzeroni F., Muzi P., Bologna M.: *Il gene oncosoppressore p53: un guardiano del genoma*. Marzo '96.
101. Cogato I. Montanari E.: *La Sclerosi Multipla*. Aprile '96.
102. Carosi G., Li Vigni R., Bergamasco A., Caligaris S., Casari S., Matteelli A., Tebaldi A.: *Malattie a trasmissione sessuale*. Maggio '96.
103. Fiori G. M., Alberti M., Murtas M. G., Casula L., Biddau P.: *Il linfoma di Hodgkin*. Giu - gno '96.
104. Marcante R., Dalla Via L.: *Il virus respiratorio sinciziale*. Luglio '96.
105. Giovanella L., Ceriani L., Roncari G.: *Immunodosaggio dell'antigene polipeptidico tis - sutale specifico (TPS) in oncologia clinica: metodologie applicative*. Ottobre '96.

106. Aiello V., Palazzi P., Calzolari E.: *Tecniche per la visualizzazione degli scambi cromati - ci (SCE): significato biologico e sperimentale*. Novembre '96.
107. Morganti R.: *Diagnostica molecolare rapida delle infezioni virali*. Dicembre '96.
108. Andreoni S.: *Patogenicità di Candida albicans e di altri lieviti*. Gennaio '97.
109. Salemi A., Zoni R.: *Il controllo di gestione nel laboratorio di analisi*. Febbraio '97.
110. Meisner M.: *Procalcitonina*. Marzo '97.
111. Carosi A., Li Vigni R., Bergamasco A.: *Malattie a trasmissione sessuale (2)*. Aprile '97.
112. Palleschi G., Moscone D., Compagnone D.: *Biosensori elettrochimici in Biomedicina*. Maggio '97.
113. Valtriani C., Hurle C.: *Citofluorimetria a flusso*. Giugno '97.
114. Ruggenini Moiraghi A., Gerbi V., Ceccanti M., Barcucci P.: *Alcol e problemi correlati*. Settembre '97.
115. Piccinelli M.: *Depressione Maggiore Unipolare*. Ottobre '97.
116. Pepe M., Di Gregorio A.: *Le Tiroiditi*. Novembre '97.
117. Cairo G.: *La Ferritina*. Dicembre '97.
118. Bartoli E.: *Le glomerulonefriti acute*. Gennaio '98.
119. Bufi C., Tracanna M.: *Computerizzazione della gara di Laboratorio*. Febbraio '98.
120. National Academy of Clinical Biochemistry: *Il supporto del laboratorio per la diagnosi ed il monitoraggio delle malattie della tiroide*. Marzo '98.
121. Fava G., Rafanelli C., Savron G.: *L'ansia*. Aprile '98.
122. Cinco M.: *La Borreliosi di Lyme*. Maggio '98.
123. Giudice G.C.: *Agopuntura Cinese*. Giugno '98.
124. Baccini C.: *Allucinogeni e nuove droghe (1)*. Luglio '98.

We invite you to take advantage of this special pre-publication opportunity.

## Order now!!!

We have made special arrangements for pre-publication orders. You may use this Reservation Form

**Human Immunodeficiency Viruses:**  
**Biology, Immunology and Molecular Biology**  
**Special Pre-Publication Reservation**  
**(Valid until September 30th, 1998)**

Name: .....  
Position:.....  
Institute/Company .....  
Department.....  
Street Address:.....  
City: .....  
State/Country:.....  
Post/Zip Code: .....  
Phone number:.....  
Fax:.....  
E-mail: .....

Price: .....65USD  
Price for payments that we will receive before August 31th 1998.....50 USD  
Price for payments that we will receive before September 30th 1998 .....55 US\$  
Postage: Italie & Europe .....5 US\$  
" Africa & Americas .....9 US\$  
" Oceania.....12 US\$  
Total .....

### ORDER NOW (ORDER FORM):

Simply print out this order form and fax it.

**For payment by check** made payable to:

Medical Systems.  Check enclosed

Our Fax # is: +39 79 270464 or +39 10 809070  
you can mail a check order to:

Medical Systems S.p.A.

G. Cunietti

Via Rio Torbido 40

16165 Genova (Italy)

We will confirm your order by e-mail.

### For payment by Credit Card

Master Card  Visa  AMEX

Number .....

Expiration date .....

Signature .....

### For payment by wire transfer:

Date of transfer.....

Please direct all payments by wire transfer to:

Bank Name: Banca Carige SpA

Bank Branch: AGENZIA 34 Genova

Bank Address: Via Struppa 146 E/r

Genova

ITALY

Account: 3962/80

ABA Routing6175

Swift Code: CRGEITGG 134

**Caleidoscopio**  
**Rivista mensile di Medicina**  
anno 16, numero 124

**Direttore Responsabile**

Sergio Rasso  
Via Pietro Nenni, 6  
07100 Sassari  
Tel.-Fax 079 270464  
Tel. mobile 0338 2202502  
E-mail: rasso@ssnet.it

**EDITORE**

**Consulenti di Redazione**

Giancarlo Mazzocchi ed  
Angelo Maggio

**Segretaria di Direzione**

Letizia Cuccuru

**Servizio Abbonamenti**

Fina Grandeppieno  
Flavio Damarciasi

**Responsabile Ufficio Acquisti**

Giusi Cunietti

Via Rio Torbido, 40  
16165 Genova (Italy)  
Tel. (010) 83401 Numero Verde 167 801005 (senza prefisso);  
Telex 270310 Ideal I.  
Telefax (010) 803498- 809070.

Internet URL:<http://medicalsistemas.editoria.com> e <http://www.medicalsistemas.it>  
La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Journal of Clinical Ligand Assay,  
Guida Pratica Immulite®, Caleidoscopio, Kaleidoscope, Caleidoscopio letterario, Pandora,  
Journal of Preventive Medicine and Hygiene, Tribuna Biologica e Medica.

**Stampa**

Tipolitografia ATA  
16143 Genova - Via G. Torti, 32 c.r.  
Tel. (010) 513120 - Fax (010) 503320

Registrazione Tribunale di Genova n. 34 del 31/7/1996  
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Finito di stampare: Luglio 1998  
Sped. in Abb. Post. 50%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:  
"L'ECO DELLA STAMPA"  
Via Compagnoni, 28 - Milano