

### Gli oppiacei provocano assuefazione e dipendenza

Come **assuefazione, o tolleranza**, si intende la progressiva diminuzione della risposta di un organismo a un determinato farmaco. Questo implica la necessità di aumentare progressivamente la dose per ottenere gli effetti desiderati.

La diminuita sensibilità dell'organismo può derivare da molte cause, tra cui la diminuzione della sensibilità dei recettori o del loro numero oppure ad una più rapida ed efficiente eliminazione o metabolizzazione del farmaco.

La **dipendenza** è il fenomeno per cui il benessere psicofisico di un individuo persona dipende dall'assunzione di una sostanza chimica. Se l'individuo dipendente sospende la somministrazione della sostanza, va incontro a sintomi di astinenza.

I sintomi della **crisi di astinenza** da morfina possono comprendere sudorazione, salivazione, sonno agitato, lacrimazione, dilatazione delle pupille, tremori, eruzione dei peli, febbre, brividi, depressione respiratoria, vomito, diarrea, forti dolori e scosse muscolari.

La crisi da astinenza da oppiacei negli adulti non è letale (Al contrario di quella da alcolici, che invece può avere effetti mortali).

I sintomi sono progressivi, raggiungono il massimo in circa tre giorni per poi diminuire lentamente anche se per alcuni mesi possono permanere dolori muscolari, ansia, leggeri tremori, insonnia e sensazione di freddo.

### Le cause della dipendenza e della astinenza

In condizioni normali, quando l'organismo non è cronicamente esposto alla morfina, la attività di molti neuroni, come ad esempio quelli delle vie dolorifiche o dei centri della ricompensa e del piacere, è regolata dalle encefaline che agiscono sui recettori oppiacei.

La somministrazione cronica di morfina può provocare una diminuzione del numero e/o della sensibilità dei recettori oppiacei.

Al momento della sospensione della assunzione di morfina, le encefaline non riescono più a svolgere la loro attività regolatoria a causa della insufficienza funzionale dei recettori.

L'organismo si viene così a trovare carente di uno dei sistemi di regolazione del sistema nervoso.

#### Gli effetti euforizzanti della morfina

Gli effetti euforizzanti prodotti dagli oppiacei sono molto variabili e dipendono anche dalla modalità di assunzione. I soggetti spesso riferiscono di una sensazione di euforia ed una forte sensazione di benessere psico-fisico spesso associata a momenti di confusione e ottundimento dei sensi. I problemi "svaniscono" e ci si sente rilassati. Con il tempo e il ripetersi delle assunzioni insorgono assuefazione e dipendenza: le sensazioni piacevoli durano sempre meno e sono sempre meno intense e il tossicomane deve aumentare gradualmente la dose per ottenere gli stessi risultati. Nei primi tempi del consumo abituale di morfina si riesce a mantenere una vita normale, ma poco a poco, oltre a quella psicologica, si instaura la dipendenza fisica, e inizia a svilupparsi il bisogno di assumerne in continuazione, a qualsiasi costo, con effetti devastanti sulla socialità e sulla salute mentale.

La abbondanza dei recettori oppioidi nelle aree cerebrali responsabili della ricompensa e del piacere può spiegare le sensazioni di euforia e di appagamento prodotte dagli oppiacei.

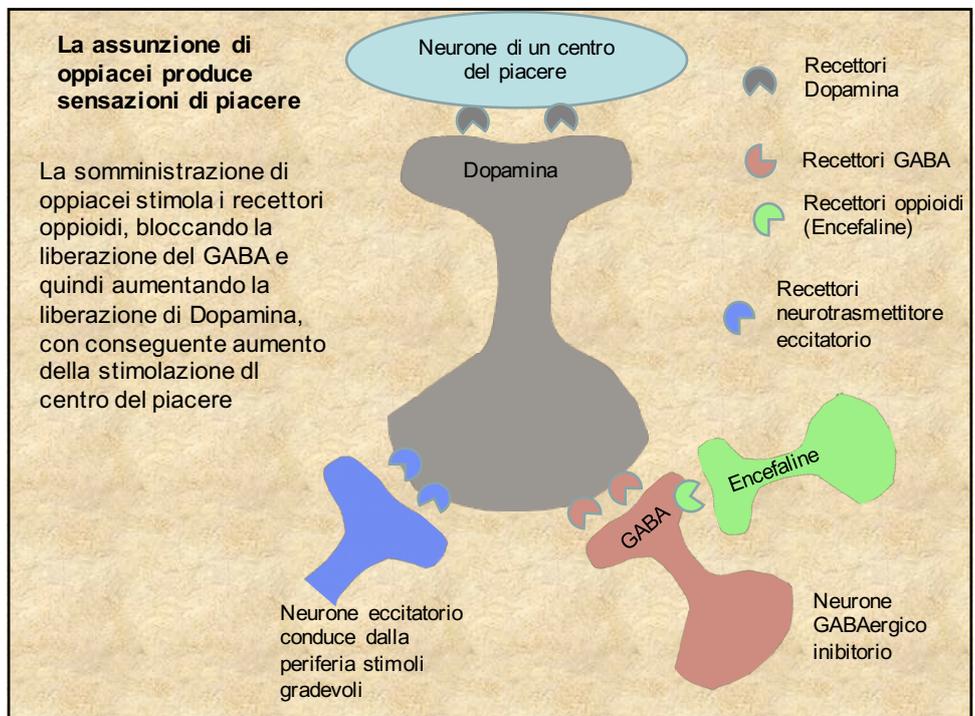
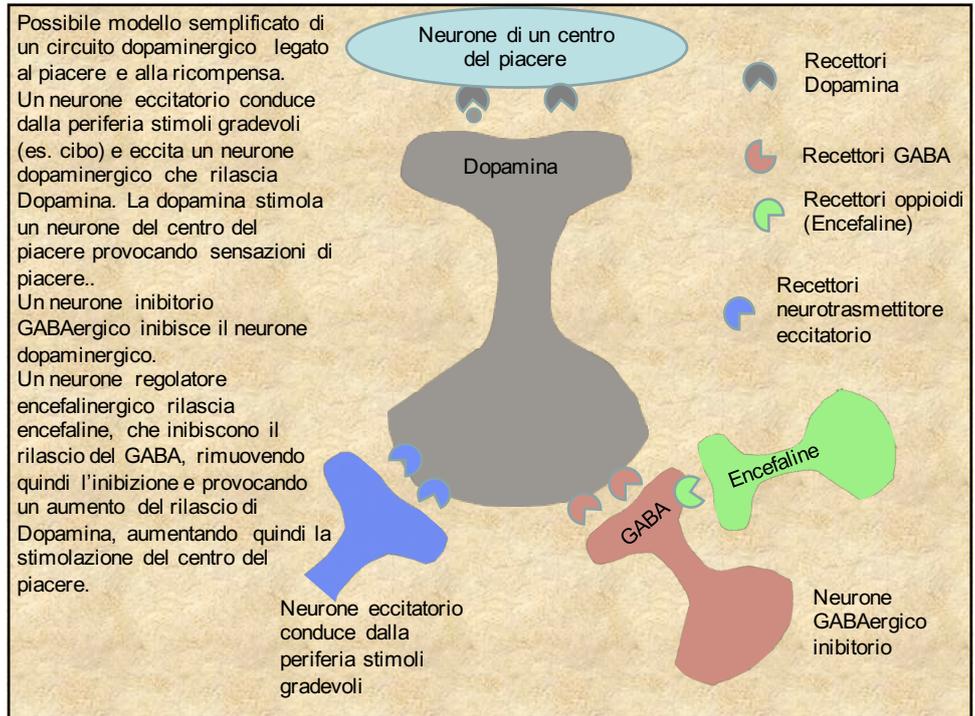
In queste aree il principale neurotrasmettitore è la dopamina, che probabilmente stimola i centri del piacere e la cui attività è inibita dal GABA.

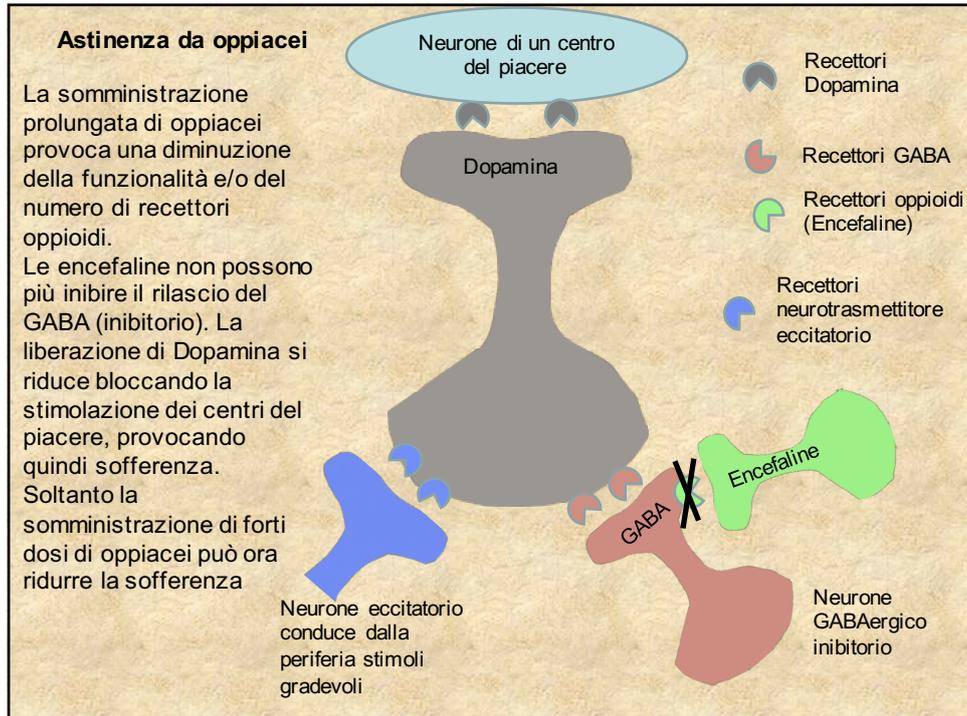
Le encefaline a loro volta inibiscono la attività del GABA.

In condizioni normali si verifica quindi un equilibrio tra le attività di questi tre sistemi di neurotrasmettitori.

La assunzione di droghe oppiacee inibisce potentemente la liberazione del GABA e quindi disinibisce i neuroni dopaminergici portando alle sensazioni di euforia (inibisce una inibizione).

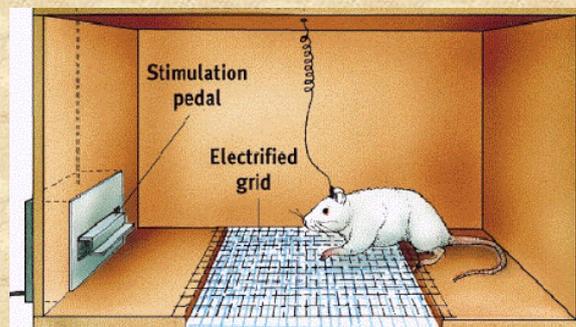
Quando la somministrazione prolungata della droga provoca una diminuzione della funzionalità e/o del numero dei recettori oppioidi, al momento della interruzione della assunzione prevale la attività inibitoria del GABA sui neuroni dei centri del piacere con conseguenti sensazioni sgradevoli e dolorose.





Come è possibile che il tossicomane, pur consapevole dei danni che provoca alla sua salute, continui ad assumere la droga?  
 Gli esperimenti di autostimolazione cerebrale di Olds e Milner (1954) e la scoperta dei centri della ricompensa ( forse meglio dire gratificazione) e del piacere.

In un'area specifica (uno dei centri del piacere) del cervello di un ratto è stato inserito un elettrodo. Premendo un pedale il ratto può provocare una stimolazione elettrica di quell'area del cervello. Il ratto esegue ripete compulsivamente questa autostimolazione, che preferisce sia al mangiare e al sesso, perché i "centri di ricompensa", o "centri di piacere", stimolati direttamente, sono fortemente attivati. Pur di raggiungere il pulsante per l'autostimolazione il ratto affronta situazioni che gli provocano dolore, come l'attraversamento di una griglia metallica elettrificata





### Alcol

In Italia 25.000 morti per anno. Nel mondo 3 milioni di morti per anno.  
140 milioni di persone nel mondo soffrono di dipendenza da alcol

**Effetti sul sistema nervoso: ansiolitico e disinibizione comportamentale (da cui aumento di incidenti stradali)**

**Meccanismo :**

**Azione diretta sulle membrane**

**Stimola i recettori GABA**

**Stimola rilascio Dopamina**

**Inibisce rilascio di altri neurotrasmettitori (tramite azione sui canali Ca)**

**Inibisce recettori glutammato**

**Oltre ai danni sul sistema nervoso l'alcol provoca danni a:**

**Apparato circolatorio**

**Aritmie cardiache, aumento incidenza infarti**

**Danni renali**

**Danni epatici**

**Danni assorbimento intestinale (ipovitaminosi)**

**Provoca sterilità e impotenza**

**Embriotossico**

**Viene metabolizzato con produzione di acetaldeide, tossica**

**A differenza di altre droghe che agiscono a concentrazioni nanomolari, l'alcol può raggiungere nell'organismo del bevitore concentrazioni millimolari (alcolemia limite per la guida 0.5 g/l= 10mM).**

**Una conseguenza di queste altissime concentrazioni è che molte molecole e organi possono essere danneggiati senza bisogno dell'intervento di recettori ad alta affinità**

A livello neurologico, l'alcol interviene sull'attività di diversi neurotrasmettitori, in particolare inibisce l'attività del glutammato, il principale neurotrasmettitore eccitatorio del cervello, e potenzia quella dell'acido gamma-amminobutirrico (GABA), il principale neurotrasmettitore inibitorio. La prima azione ha effetti visibili - in negativo - sulle capacità di risoluzione dei problemi e sulla memoria; la seconda provoca su chi ha bevuto un effetto ansiolitico e sedativo simile a quello di alcuni sonniferi come le benzodiazepine (ecco perché chi ne fa uso dovrebbe evitare di bere).

Alcuni dei più evidenti effetti inibitori dell'alcol colpiscono l'attività della corteccia prefrontale e dei lobi temporali: la prima è responsabile del pensiero razionale, della capacità di programmare, sopprimere la rabbia, fare valutazioni oggettive: tutti compiti che appaiono via via più difficili con la assunzione di alcolici. I lobi temporali giocano un ruolo cruciale nella memoria: ecco perché tendiamo a dimenticare le cose e a diventare incoerenti, quando siamo ubriachi.

I sintomi progrediscono proporzionalmente al tasso alcolemico. I livelli effettivamente necessari per causare determinati sintomi variano con la tolleranza.

Nei consumatori tipici non assuefatti

200-500 mg/litro: tranquillità, lieve sedazione e una certa diminuzione della fine coordinazione motoria

500-1000 mg/litro: compromissione del giudizio e un'ulteriore riduzione della coordinazione

1000-1500 mg/litro: andatura incerta, nistagmo, eloquio impacciato, diminuzione delle inibizioni comportamentali e disturbi della memoria

1500-3000 mg/litro: delirio e letargia (probabili)

Il vomito è frequente nell'intossicazione moderata e grave; poiché solitamente si verifica insieme a ottundimento, la aspirazione del vomito nelle vie respiratorie e il conseguente soffocamento sono un rischio significativo.

un tasso alcolemico di circa 4000 mg/litro può essere fatale. Può verificarsi morte improvvisa da depressione respiratoria o da aritmie soprattutto quando grandi quantità di alcol vengono ingerite rapidamente (**Binge drinking**)

Altri effetti frequenti comprendono ipotensione e ipoglicemia.

L'effetto di un particolare tasso alcolemico varia notevolmente; alcuni bevitori cronici sembrano non venire compromessi ed appaiono normali con un tasso alcolemico nel range da 300 a 400 mg/dL, mentre i non bevitori e i bevitori sociali sono compromessi con un tasso alcolemico che è irrilevante per i bevitori cronici.

L'effetto depressivo non riguarda tutte le aree del cervello. L'alcol aumenta l'attività dei neuroni dopaminergici nel circuito cerebrale della ricompensa, e allo stesso tempo stimola il rilascio di endorfine. Ecco perché dopo un bicchiere o due, la serata decolla, tra sentimenti di gioia, euforia e condivisione. Bere attenua anche l'attività delle aree cerebrali responsabili di inibizione e stress, e crea un generale senso di rilassamento.

**DOPPIA FACCIA.** Ma a un certo punto dei brindisi, capita spesso che l'atmosfera si spenga, e che l'entusiasmo iniziale muti in tristezza. Questo avviene perché l'alcol ha un andamento bifasico: i suoi effetti, cioè, appaiono diversi e contrastanti a seconda del livello di intossicazione. Evidenze scientifiche suggeriscono che l'allegria alcolica raggiunga un picco quando la concentrazione di alcol nel sangue è pari allo 0,05-0,06%

**La somministrazione cronica causa sindromi neurologiche irreversibili. Compare amnesia retrograda e diminuzione della capacità di apprendimento. La maggior parte degli etilisti cronici mostra demenza. Può anche essere presente degenerazione del cervelletto e di altre regioni encefaliche.**

**Si verifica un progressivo decadimento delle facoltà mentali che può giungere a tale gravità da determinare coma e morte. Talvolta si osservano allucinazioni.**

**Alcolemia (limite per la guida 0.5 g/l)**

**Ad esempio, una concentrazione di 0,2 g/L di alcool nel sangue, si raggiunge, in un soggetto di circa 60 chili di peso, con l'ingestione a stomaco pieno di una lattina da 330 mL di birra (4,5 gradi), oppure un bicchiere da 125 mL di vino (11.5 gradi), oppure un bicchierino da 40 mL di superalcolico (40 gradi) (Queste quantità corrispondono a una unità alcolica (UA))**

**Binge drinking** è l'assunzione di più bevande alcoliche in un breve intervallo di tempo (secondo la definizione dell' ISS oltre 6 Unità Alcoliche (UA = 12 grammi di alcol puro) di una qualsiasi bevanda alcolica) lo scopo principale di queste "abbuffate alcoliche" è l'ubriacatura immediata nonché la perdita di controllo, che sostituisce la semplice volontà di degustare una bevanda

Il 5-10% circa di alcol ingerito viene escreto immodificato con le urine, la sudorazione e l'espiazione; il resto viene metabolizzato principalmente dal fegato, dove l'alcol deidrogenasi converte l'etanolo in acetaldeide. L'acetaldeide viene infine ossidata a CO<sub>2</sub> e acqua

Il danno epatico è dovuto al metabolismo dell'alcol. L'etanolo viene ossidato principalmente nel fegato dall'alcol deidrogenasi, che lo trasforma in acetaldeide (tossica) con produzione di NADH. La Acetaldeide a sua volta viene trasformata da un altro enzima in acetato, con produzione di altro NADH.

Acetato e NADH, prodotti in eccesso, alterano il normale metabolismo portando alla sintesi di quantità eccessive di grassi (trigliceridi) che si accumulano nel fegato (steatosi epatica). L'accumulo di lipidi provoca sia la compressione meccanica del circolo sanguigno epatico sia la suscettibilità della cellula a danni che possono portare alla cirrosi epatica e al cancro. La acetaldeide è tossica



#### **Evoluzione dell'alcol deidrogenasi**

La nostra capacità di assumere moderate quantità di alcol senza ubriacarci e senza subire gravi danni è dovuta tra l'altro a un enzima, l'alcol deidrogenasi 4 (ADH4), responsabile delle prime fasi del catabolismo dell'etanolo. Tutti i primati possiedono questo enzima, ma non dotato della stessa efficacia: lemuri, babuini e oranghi, ad esempio, hanno una versione di ADH4 molto meno efficiente.

Intorno a 10 milioni di anni fa, un antenato comune dell'uomo, dello scimpanzé e del gorilla ha evoluto una versione dell'enzima 40 volte più efficiente.

Una spiegazione di questo cambiamento potrebbe essere nel fatto che in quell'epoca la Terra si raffreddò, le risorse alimentari cambiarono e i nostri antenati primati iniziarono ad esplorare la vita al suolo, nutrendosi anche di frutti caduti a terra, contaminati da batteri che, con la fermentazione, convertono gli zuccheri in alcol. Una mutazione avrebbe prodotto un nuovo enzima molto più efficiente, rendendo possibile mangiare frutta fermentata senza ubriacarsi. La selezione naturale ha quindi avvantaggiato i portatori di questa mutazione, che potevano utilizzare una fonte di cibo abbondante e nutriente.

Questo potrebbe in parte spiegare perché il consumo di alcol sia legato al circuito del piacere e della ricompensa nell'uomo: originariamente, l'etanolo era legato a fonti di cibo, e quindi alla sopravvivenza.

Normalmente nel nostro organismo l'alcol viene metabolizzato, nel fegato, grazie all'enzima alcol deidrogenasi che lo trasforma in acetaldeide, la quale, a sua volta, viene convertita in acido acetico grazie all'enzima aldeide deidrogenasi.

L'**Antabuse**, un farmaco usato per la cura dell'alcolismo, è un inibitore dell'aldeide deidrogenasi. Se un paziente trattato con Antabuse assume alcolici, l'acetaldeide prodotta dall'alcol deidrogenasi non viene metabolizzata e si accumula provocando sintomi molto sgradevoli, come palpitazioni, cefalea e vomito. Tali sintomi dissuadono l'alcolista dal continuare ad assumere alcolici.

#### **Una mutazione anti alcolismo?**

Esiste una mutazione a carico dell'alcol deidrogenasi che produce un enzima più efficiente di quello più comune. Nei portatori di questa mutazione l'alcol ingerito viene trasformato tanto velocemente che la aldeide deidrogenasi non riesce a smaltire la acetaldeide, che si accumula provocando effetti spiacevoli come quelli provocati dall'Antabuse.

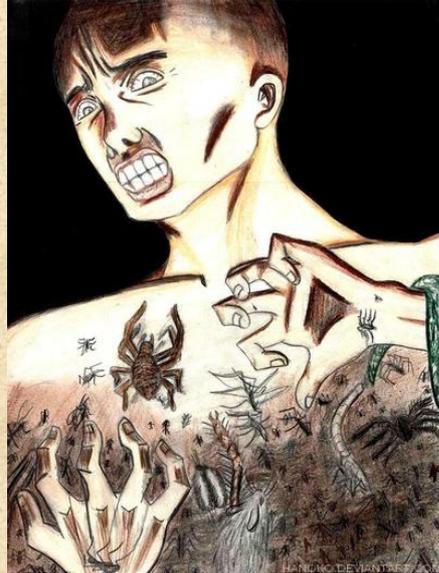
L'effetto primario dell'alcol è una stimolazione dei recettori del GABA, neurotrasmettitore inibitorio. In seguito alla assunzione prolungata di alcol, questi recettori vengono desensibilizzati e ridotti di numero, con la conseguente tolleranza e dipendenza fisica.

Quando il consumo di alcol viene interrotto il sistema nervoso della persona soffre per insufficiente funzionalità del GABA. Questo può portare a sintomi che includono ansia, attacchi epilettici, allucinazioni delirium tremens e scompensi cardiaci.

La cessazione dell'assunzione di alcol può provocare un gran numero di fenomeni di iperattività del sistema nervoso centrale e autonomo .

Possono comparire tremori, debolezza, cefalea, sudorazione, iperreflessia e sintomi gastrointestinali. Può verificarsi tachicardia e la pressione arteriosa può essere leggermente elevata. Alcuni pazienti hanno crisi convulsive.

I sintomi possono anche comprendere illusioni e allucinazioni tipicamente visive, ma anche uditive, frequentemente a contenuto accusatorio e minaccioso; i pazienti sono di solito angosciati e possono essere terrorizzati dalle allucinazioni e da sogni vividi e terrifici.



#### Alcol astinenza, delirium tremens

La manifestazione più grave della astinenza da alcol è il delirium tremens, uno stato confusionale di rapida insorgenza. Può comparire anche dopo due o tre giorni dall'inizio dell'astinenza e si può protrarre anche per due o tre giorni. Le persone colpite sono spesso vittime di gravi allucinazioni. Gli effetti fisici comprendono in genere tremore, brividi, battito cardiaco irregolare e sudorazione. In casi più rari si possono verificare ipertermia o un attacco epilettico, che possono portare alla morte. L'astinenza da alcol è una delle condizioni più pericolose tra le astinenze dalle varie droghe.



**L'ALCOOL TUE**

**Tabacco**

**Il fumo uccide circa la metà dei suoi utilizzatori.**

**Nel mondo più di 8 milioni di morti per anno, di cui circa 1.2 milioni per il fumo passivo**

**Tabacco: oltre 8 milioni di morti per anno (proiezione per il 2020: 10 milioni)**

**In Italia 70.000-90.000 morti per anno**

la nicotina è un potente stimolante che agisce eccitando i recettori di tipo nicotinico per il neurotrasmettitore acetilcolina.

La sua azione si esercita sul sistema nervoso centrale e sul sistema parasimpatico. Quando il fumo del tabacco viene inalato nei polmoni la nicotina viene assorbita dal sangue e raggiunge rapidamente il cervello dove, entro pochi secondi, stimola nei neuroni il rilascio di molti neurotrasmettitori, come ad esempio la acetilcolina, la noradrenalina, la serotonina la dopamina e le endorfine.

Queste sostanze sono responsabili della maggior parte degli effetti, aumentando la capacità di concentrazione, la attenzione e la memoria, e inibendo l'ansietà e il dolore.

Aumentando il rilascio della dopamina la nicotina genera anche la sensazione di appagamento. In particolare è stato dimostrato che questa sostanza attiva le aree del sistema nervoso centrale legate alle sensazioni del piacere e dell'euforia.

**Questo insieme di azioni sulla attività del sistema nervoso, con la eccessiva e prolungata stimolazione dei recettori, genera con il tempo assuefazione e dipendenza. La nicotina è una delle droghe maggiormente capaci di provocare dipendenza.**

**L'uso di nicotina inibisce l'appetito e può provocare perdita di peso, aumenta inoltre il ritmo cardiaco e la pressione e contribuisce alla formazione di trombosi e di aterosclerosi nei fumatori.**

**Studi degli ultimi anni hanno dimostrato che la nicotina è anche in grado di aumentare la capacità della cocaina di indurre dipendenza.**

Il fumo del tabacco, oltre a contenere la nicotina e altre sostanze farmacologicamente attive, contiene una serie importante di prodotti della combustione tra i quali ricordiamo i catrami, gli idrocarburi policiclici aromatici, le nitrosammine, arsenico, benzene, cadmio, cromo, formaldeide, 1-3 butadiene e acroleine.

Queste sostanze hanno una azione tossica, irritante e cancerogena.

Le patologie indotte dal fumo del tabacco sono numerose e interessano, oltre al sistema nervoso, soprattutto il cuore e l'apparato circolatorio, i polmoni ed il fegato.

Il fumo è un fattore importante di rischio per infarto, ictus cerebrale, enfisema polmonare e bronchite cronica oltre che per numerosi tipi di cancro, in particolare al polmone, alla laringe, e al pancreas.

Il fumo è un fattore aggravante per molte patologie epatiche, tra cui la fibrosi e il carcinoma epatocellulare. Queste patologie si aggiungono alle potenti proprietà della nicotina di generare dipendenza (tabagismo).

Sembra che, allo scopo di aumentare la dipendenza dal tabacco, e quindi le vendite, le principali case produttrici di sigarette abbiano gradualmente aumentato il contenuto di nicotina di loro prodotti che, dal 1998 al 2005, è aumentato con un tasso di 1.78% per anno (un comportamento simile a quello degli spacciatori di droga che spingono i compratori ad acquistare prodotti sempre più capaci di provocare dipendenza).

Un problema sanitario di grande importanza è quello del fumo passivo, cioè l'esposizione al fumo di chi, non fumatore, condivide un ambiente con fumatori. I danni della esposizione passiva sono elevati e dello stesso tipo di quelli cui si espone il fumatore. Particolarmente importante è il caso di bambini esposti al fumo dei familiari.

Un caso particolare è quello dei danni indotti sul feto dal fumo della madre durante la gravidanza. Possiamo ricordare l'aumento dei parti prematuri, la diminuzione del peso alla nascita, minore statura, aumento delle infezioni del neonato e aumentata suscettibilità alle infezioni respiratorie che si protraggono anche per molti anni, aumento dei problemi comportamentali e aumento dell'incidenza di tumori infantili.

La coca



Erythroxylum coca



La raccolta artigianale della coca in amazzonia

**L'uso tradizionale in alcune regioni del Sud America di masticare foglie di coca ha una leggera azione stimolante, combatte la fatica il dolore e la fame. Spesso si usa masticare le foglie insieme a piccole quantità di cenere o di altre sostanze basiche, che facilita l'estrazione e l'assorbimento dell'alcaloide**

**In origine la coca era costosa e, ad esempio tra gli Inca, riservata a usi cerimoniali. Gli spagnoli ne incrementarono la produzione e la diffusione fornendola come paga agli indios usati in condizioni di semischiavitù soprattutto nelle miniere di argento**



Peru. Un **Iscupuru**, recipiente per calce o cenere. Quando si masticano le foglie si può aggiungere una piccola quantità di una sostanza basica per facilitare l'estrazione dell'alcaloide. Il bastoncino fissato al tappo si bagna con la saliva e poi si intinge nella polvere di calce, per poi succhiarlo.



Peru. Oltre al tè e altre tisane un albergo mette a disposizione dei clienti foglie di coca

### **COCAINA (principio attivo della coca *Erythroxylum coca*)**

**Inibisce il reuptake (riassorbimento) sinaptico dei neurotrasmettitori (soprattutto la DOPAMINA), provocando quindi una prolungata stimolazione dei recettori.**

**La azione è più evidente sul sistema limbico e sulla corteccia prefrontale, e questo è all'origine della attività psicotropa.**

- **Distorsione cognitiva**
- **Sensazione di aumento delle percezioni**
- **Accentuazione della reattività fisica e mentale**
- **Riduzione della fame della sete e della fatica**
- **Euforia**
- **Maggiore socievolezza e facilità di relazione**

**Provoca potentemente assuefazione e dipendenza**

**La cocaina è anche un inibitore dei canali del sodio e a questo è dovuta la sua attività di anestetico.**

## Neurotrasmettitori

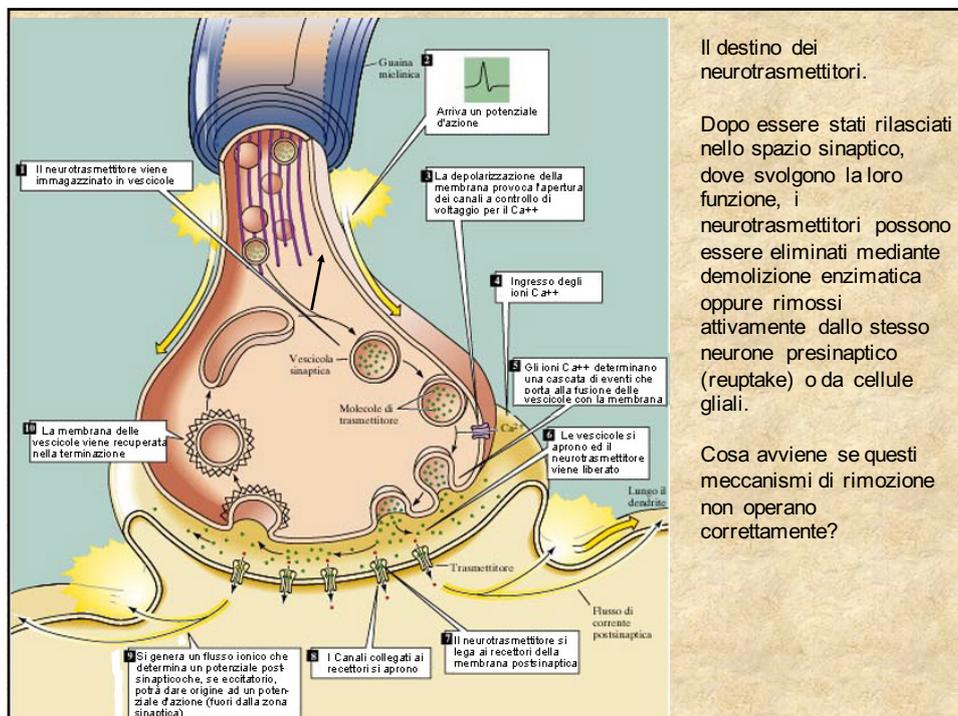
I neurotrasmettitori appartengono a due grandi categorie:

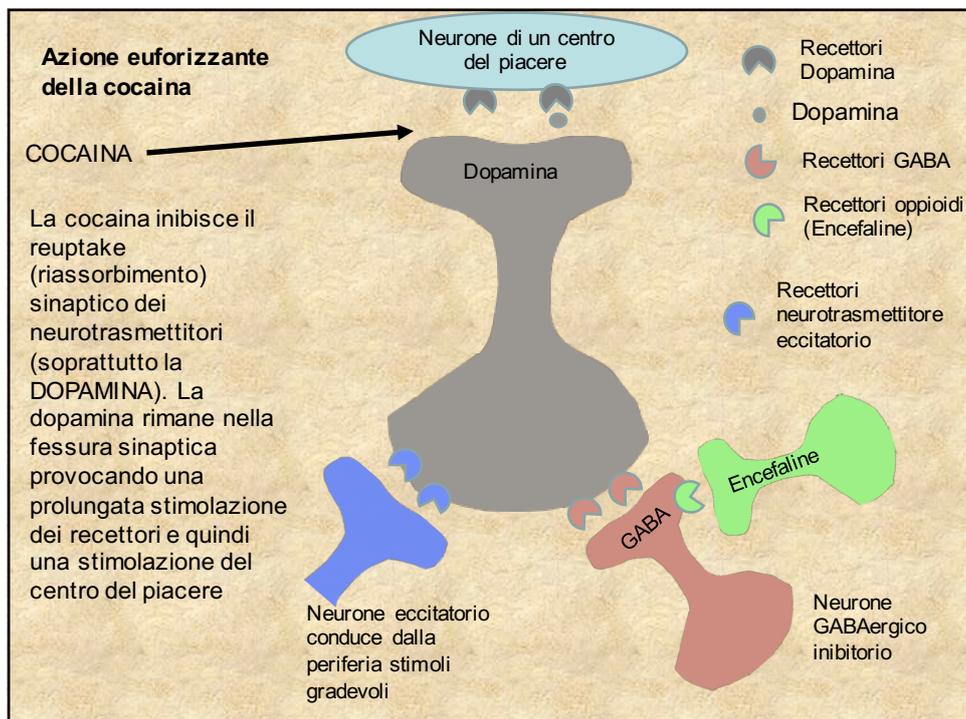
**Neurotrasmettitori classici: molecole a basso peso molecolare:**

- Acetilcolina
- Monoamine (dopamina, noradrenalina, istamina, serotonina)
- Aminoacidi (GABA, glicina, glutammato)
- ATP

**Neuropeptidi (almeno 50 identificati, tra cui):**

oppioidi, sostanza P, ormoni neuroipofisari, tachichinine, secretine, insuline, somatostatine, gastrine







Nello stesso periodo andava di moda il vino Mariani:  
Un infuso di foglie di coca in vino Bordeaux

Un bicchiere conteneva una dose di cocaina pari a una sniffata!



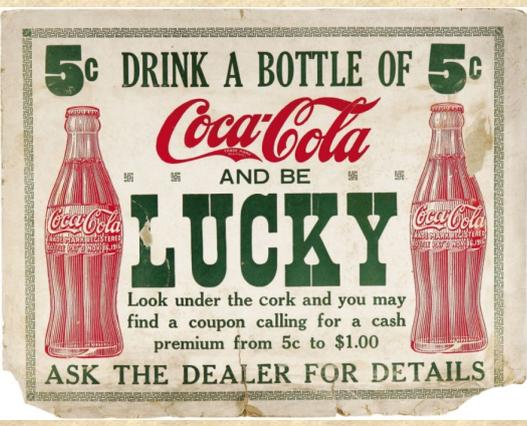
Papa Leone XIII era un entusiasta estimatore del vino Mariani, tanto da divenirne sponsor ufficiale

La Coca Cola

La Coca Cola fu inventata nel 1885 da John Pemberton, con il nome Pemberton's French Wine Coca.

Ispirata al Vno Mariani la bevanda conteneva alcol, Coca e Noce di Cola, ricca di caffeina.

Col tempo la bevanda divenne analcolica e cambiò la composizione



**PEMBERTON'S**  
The *WORLDS*  
Great Nerve  
**TONIC**  
**FRENCH WINE COCA**

The wonderful Invigorator and EXHILANT, to impart Health, Strength and Vigor to Mind and Body. The Ideal Nerve Tonic and Intellectual Beverage, highly endorsed by the elite of the Medical Profession; for the cure and prevention of Mental and Physical Exhaustion, Chronic and Wasting Diseases, Dyspepsia, Kidney and Liver Affections, Heart Disease, Melancholia, Hysteria, Neuralgia, Sick Headache, Throat and Lung Affections, Tired Feelings, etc. This marvelous Tonic acts like a charm. For Convalescents and Invalids this delightful Invigorant is the sine-qua-non. The Invigorating and Strength-restoring properties of French Wine Coca are truly wonderful and excel all other Tonics and Stimulants. One trial will charm and excite your enthusiasm. For sale by Druggists. Send for Book on Coca, and Pemberton's Wine Coca. Price, \$1.00 per bottle.  
**J. S. PEMBERTON & CO., M'fg Chemists, Atlanta, Ga.**  
For sale, wholesale and retail, by **HILL BROS., Anderson, S. C.**



Secondo Pemberton la sua bevanda rappresentava una soluzione per molti problemi, tra cui la dipendenza da morfina, l'indigestione, i disturbi nervosi e l'impotenza.

#### Cocaina: Effetti a lungo termine

L'utilizzo prolungato crea una forte dipendenza psichica e fisica, che può manifestarsi con importanti crisi d'astinenza.

Le manifestazioni neuropsichiatriche possono risultare in irritabilità, sindromi depressive, stati d'ansia, insonnia e paranoia.

L'uso cronico espone inoltre ad aumentato rischio di aterosclerosi e trombosi, infarto miocardico, ipertensione arteriosa e deficit del sistema immunitario.

Può portare inoltre a disfunzione erettile con calo della libido e oligospermia.

La assunzione per inalazione (sniffare) può portare a gravi danni della mucosa nasale fino alla distruzione di cartilagini, perforazione del setto nasale, perforazione dell'osso palatino.

Nel sovradosaggio il paziente si presenta agitato e ostile. Possono manifestarsi sintomi neuropsichiatrici, come allucinazioni e convulsioni fino al coma, uniti a tachicardia e aumento della temperatura corporea.

La morte può sopraggiungere per infarto miocardico acuto o blocco respiratorio.



Cannabis

**Cannabis (marijuana, hashish)**

**Agisce stimolando gli specifici recettori cannabinoidi, il cui principale ligando naturale è la ANANDAMIDE.**

**Recettori CB1 nel sistema nervoso (soprattutto limbico)**

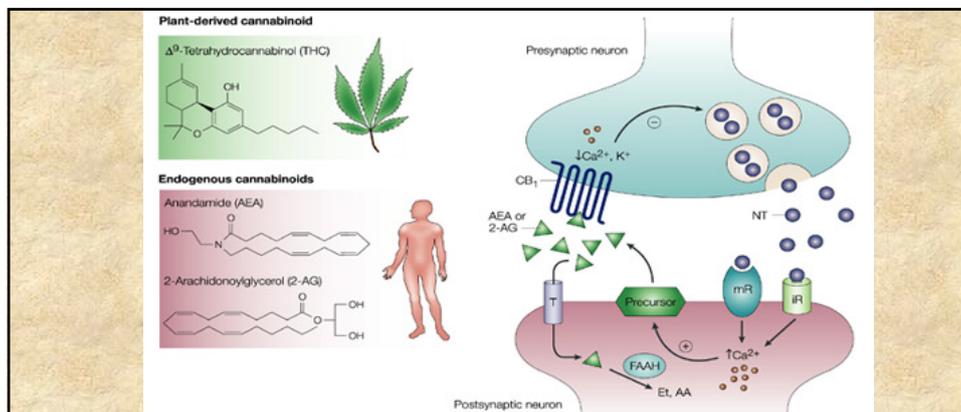
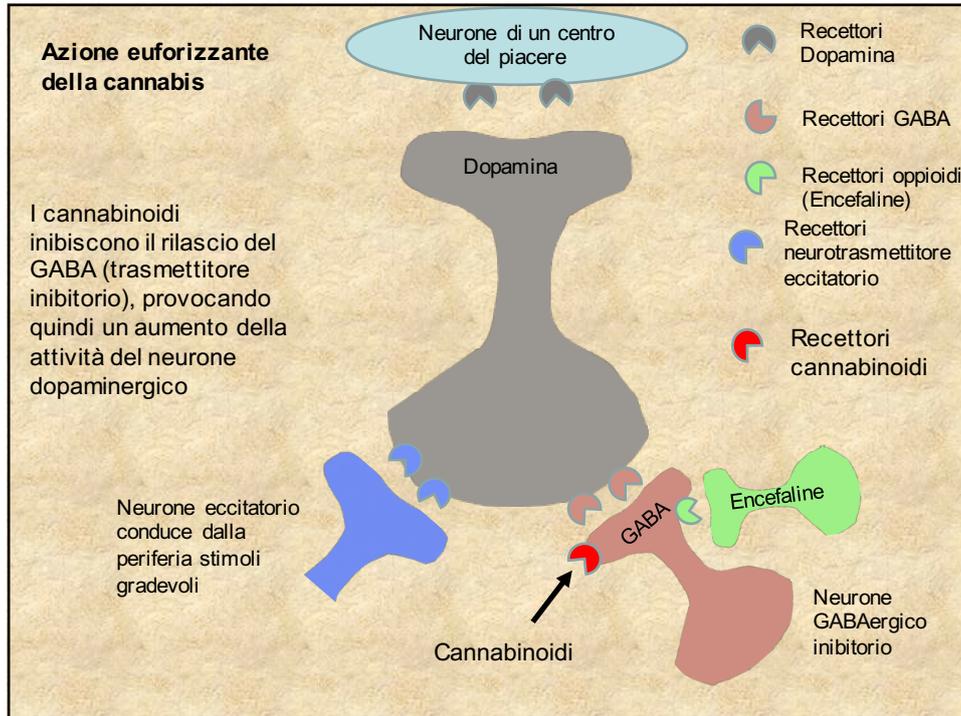
**Recettori CB2 soprattutto nelle cellule immunitarie (azione anti infiammatoria)**

**La stimolazione dei recettori cannabinoidi inibisce il rilascio di neurotrasmettitori nelle sinapsi**

**Nel sistema limbico stimola il rilascio di dopamina da cui gli effetti euforizzanti.**

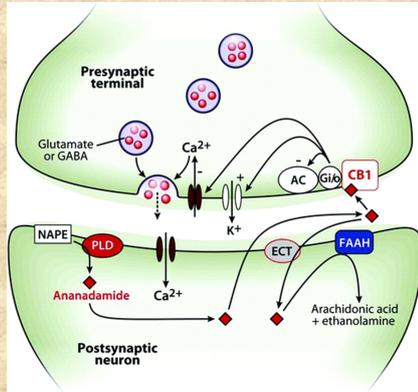
**Usi medici:**

**proprietà antidolorifiche (la cannabis è usata per il trattamento del dolore), euforizzante, antinausea, antiemetico, anticinetosico, stimolante l'appetito, abbassa la pressione endoculare (terapia del glaucoma), ed in certi soggetti può abbassare l'aggressività**



Il neurone postsinaptico stimolato da un neurotrasmettitore che aumenta i livelli di Ca scinde un precursore liberando la anandamide nello spazio sinaptico. Questa agisce in modo retrogrado sul recettore presinaptico che inibisce i canali per il Ca e stimola quelli del K, inibendo così il rilascio dei neurotrasmettitori.

### Cannabinoidi e Anandamide. Uno dei meccanismi di azione



La somministrazione di cannabinoidi determina una attivazione dei recettori cannabinoidi, mimando quindi la funzione della anandamide

La Anandamide funziona come un messaggero retrogrado: prodotta nella cellula post-sinaptica agisce su quella pre-sinaptica.

L'ingresso di calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) nella cellula post-sinaptica attiva la fosfolipasi D (PLD) (PLD), che produce Anandamide.

La Anandamide viene rilasciata nello spazio sinaptico e, sulla membrana presinaptica si lega ai recettori cannabinoidi ( $\text{CB}_1$ ). La attivazione dei recettori provoca la apertura di canali del potassio ( $\text{K}^+$ ) e la inibizione dei canali del calcio  $\text{Ca}^{2+}$ , inibendo quindi la attività della cellula presinaptica.

**Gli effetti dannosi a lungo termine dell' abuso della Cannabis sono numerosi, e riguardano soprattutto gli adolescenti. Un aspetto importante riguarda i danni cognitivi irreversibili, che sembrano invece essere assenti negli adulti. Sembra che in soggetti predisposti possa verificarsi un aumento del rischio di psicosi.**

**Discussi sono gli effetti negativi sulle prestazioni scolastiche e lavorative.**

**Il consumo di Cannabis in gravidanza è associato a ritardo nella crescita del feto e a danni cognitivi nel neonato.**

### L'hashish e gli assassini

Secondo una teoria molto di moda (ma non condivisa da molti studiosi) la parola assassino deriverebbe da hashish.

Dediti all'hashish, cioè "assassini", sarebbero stati i seguaci-killer di Hasan-i-Sabat, detto il Vecchio della Montagna, capo di una setta di fondamentalisti islamici che, intorno all'anno 1100, organizzò numerosi omicidi terroristici.



Hasan-i-Sabat, il Vecchio della Montagna

### Anfetamine e Qat

Agiscono come agonisti indiretti di dopamina e norepinefrina, essendo inibitori del riassorbimento sinaptico dei neurotrasmettitori



Vendita di Qat in Somalia

### Droghe allucinogene



**Hayahuasca**, la droga degli stregoni amazzonici e i turisti stupidi

Hayahuasca la liana degli spiriti, allucinogeno. La droga, una bevanda, si prepara soprattutto con due piante, una liana (*Banisteriopsis caapi*) e un arbusto (*Psychotria viridis*), che contiene DMT (*N,N*-dimetiltriptamina), un potente allucinogeno che agisce su recettori serotonina e altre monoammine. Il potere allucinogeno di *Banisteriopsis caapi* è di per se scarso, ma contiene delle sostanze che inibiscono gli enzimi che demoliscono DMT, incrementandone quindi gli effetti.



Cactus San Pedro *Echinopsis pachanoi* contiene mescalina, un agonista recettori per la serotonina



Anche il Peyote (*Lophophora williamsii*) contiene mescalina



*Psilocybe cubensis* contiene Psilocibina agonista di diversi recettori della serotonina



Chiclayo (Peru): Nel Mercado de los Brujos sono in commercio le cose più varie, dalle foglie di coca all'allucinogeno cactus San Pedro (oltre che amuleti, serpenti secchi, statuine della madonna etc.)

### Le Streghe di Salem

Salem, Massachusetts, inverno 1692.

Due giovani donne cominciano a comportarsi in modo strano: parlano in modo incomprensibile, camminano a quattro zampe, si nascondono negli angoli delle stanze. Il medico del paese non riesce a spiegare il fenomeno e suggerisce che le due siano possedute dal demonio.

Nei mesi successivi molti altri abitanti della zona mostrano sintomi incomprensibili e soffrono di allucinazioni.

Gli inquisitori accusano una schiava di aver stregato le due donne, seguono interrogatori e torture fino a che 144 persone (quasi tutte donne) vengono accusate di stregoneria e 19 vengono condannate a morte e impiccate.

Negli anni precedenti si erano verificati nella regione molti casi simili che avevano portato a numerose condanne. Il fenomeno scompare negli anni successivi

Non conosciamo con certezza le cause di questa epidemia di anomalie del comportamento.

Secondo alcuni studiosi potrebbe essere stato un caso di intossicazione alimentare e diversi dettagli suggeriscono che la segale cornuta possa essere stata responsabile dei fenomeni.

Si dà il nome di segale cornuta ad una malattia delle piante di segale, un cereale utilizzato soprattutto in passato per la produzione del pane. Le spighe infettate da un fungo ascomicete la *Claviceps purpurea*, mostrano delle tipiche escrescenze (corni o speroni). Il fungo produce numerose tossine, tra cui l'ergotamina e l'acido lisergico, dotate anche di proprietà allucinogene.

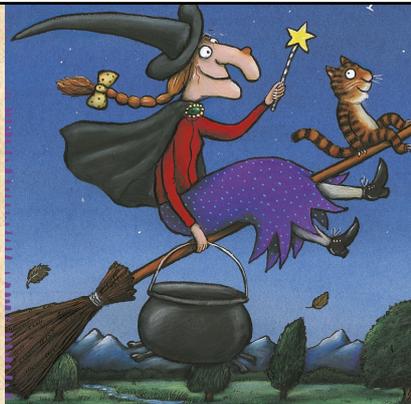
Queste sostanze legano, attivando i recettori per neurotrasmettitori come dopamina, serotonina, epinefrina.

L'ergotamina ha anche attività di vasocostrittore, ed era usata in passato come abortivo e per il trattamento di emorragie post partum e dell'emicrania



Cibandosi della segale infettata dal fungo si possono contrarre gravi intossicazioni (ergotismo), caratterizzate da allucinazioni, convulsioni e gangrena delle estremità.

Agli effetti allucinatori da ergotismo sono state attribuite molte "possessioni diaboliche" e visioni mistiche di santi e madonne. Questi fenomeni allucinatori risultavano frequenti in contesti socio-economici di estrema povertà, in cui il nutrimento più diffuso era il pane di segale possibilmente infetto da ergotismo



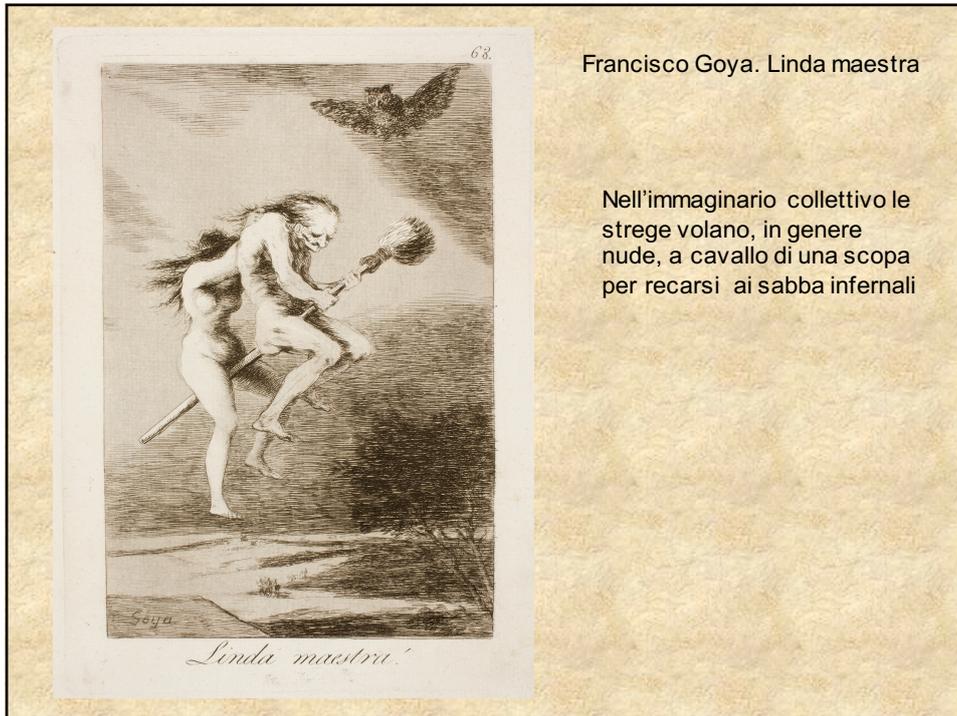
Perché le streghe volano con la scopa (per andare al Sabba infernale)? Che cosa cucinano nel calderone?



### Gli unguenti delle streghe

Molti farmaci, oltre che per ingestione, inalazione o iniezione, possono essere somministrati per via cutanea o mucosale (pensate ad esempio alle pomate o alle supposte).

Allo scopo di provocarsi allucinazioni, e quindi il contatto con la divinità (droghe enteogene), sacerdoti e stregoni utilizzano sostanze allucinogene anche sotto forma di unguenti. **Unguenti a base di allucinogeni come atropina, iosciamina e scopolamina, antagonisti del recettore per la acetilcolina**, venivano somministrati per via cutanea o anche vaginale, usando per la applicazione un bastone di legno. Questa è l'origine della favola del volo delle streghe, che volano a cavallo di un manico di scopa che tengono tra le gambe.



Francisco Goya. Linda maestra

Nell'immaginario collettivo le streghe volano, in genere nude, a cavallo di una scopa per recarsi ai sabba infernali

### **Belladonna (*Atropa belladonna*)**

Atropo: la Parca che recideva il filo della vita quando giungeva il momento della morte.

In greco atropos vuol dire crudele, inflessibile. Le altre Parche (Moire in Greco) erano Lachesi, che avvolgeva sul fuso il filo della vita, e Cloto, che lo filava. *Lachesis muta* è un serpente velenosissimo e *Clotho* un ragno velenoso



Tutta la pianta è velenosa, particolarmente pericolose sono le bacche, lucide e attraenti, che spesso provocano avvelenamenti nei bambini, attratti dal loro aspetto appetitoso. Contiene atropina, scopolamina, iosciamina, inibitori dei recettori muscarinici dell'acetilcolina



Stramonio (*Datura stramonium*) erba del diavolo, erba delle streghe, in America chiamata jimson weed (da James Town). Nel 1676 a James Town (Virginia), in seguito ad una insurrezione dei coloni, i militari inglesi intervenuti per sedare l'insurrezione vennero drogati dagli abitanti del paese con una minestra a base di stramonio, con risultati esilaranti.



Giusquiamo (*Hyoscyamus niger*). Gli alcaloidi del giusquiamo, dello stramonio e della belladonna sono stati e sono tuttora a scopi medici, ad esempio come antinevralgici, per prevenire mal d'auto e mal di mare (scopolamina). Il giusquiamo ha trovato impiego in passato anche per curare i sintomi di astinenza da alcool: sembra che Bill Wilson, fondatore degli alcolisti anonimi, sia riuscito a disintossicarsi dall'alcool grazie all'assunzione di una miscela di piante tra cui il giusquiamo e la belladonna.

**Droghe e neuroni (alcuni degli effetti principali, semplificati)**

**Oppio e derivati: stimolano recettori oppioidi**

**Cocaina: inibisce riassorbimento monoamine**

**Anfetamine: inibiscono riassorbimento monoamine**

**Qat: inibisce riassorbimento monoamine**

**Cannabis: stimola recettori cannabinoidi (che inibiscono il rilascio neurotrasmettitori)**

**LSD: stimola recettori serotonina**

**Nicotina: stimola recettori nicotinici acetilcolina**

**Alcol: >GABA, riduce rilascio neurotrasmettitori inibendo i canali presinaptici del Calcio**

**Ecstasy: aumenta il rilascio di neurotrasmettitori e inibisce il riassorbimento**

**Mescalina: stimola recettori serotonina**

**Psilocibina: stimola recettori serotonina**

**Ketamina e Fenciclidina (polvere d'angelo): anestetico inibitore recettori Glutammato**

**Popper: nitrito di amile: vasodilatatore euforizzante**

Al giorno d'oggi si stanno sviluppando nuove "culture delle droghe" come quella degli "psiconauti" che consumano una grande varietà di droghe insolite o nuove (NPS, nuove sostanze psicoattive, anche se spesso si tratta di droghe usate da millenni, ma oggi passate di moda), dotate di proprietà allucinogene/psichedeliche. Questa tendenza particolarmente pericolosa, trattandosi, nella grande maggioranza, di sostanze chimiche la cui tossicità non è ben nota e il cui commercio non controllato, trattandosi di sostanze

ignote al legislatore. Tra queste nuove droghe si annoverano sostanze di origine vegetale o animale e sostanze sintetiche. Una semplice ricerca su internet mostra quanto diffuso e scriteriato sia questo approccio.

Un esempio dimostrativo della pericolosità di questa tendenza risale al 1976, quando uno studente americano di chimica di 23 anni, Barry Kidston, tentava di sintetizzare per il proprio uso, e forse per commercialarlo, il MPPP (desmethylprodine) un oppioide potente ma il cui commercio non era regolamentato, dal momento che questa sostanza era ancora poco conosciuta.

Barry Kidston riuscì a produrre MPPP e si iniettò il frutto del suo lavoro. Il risultato fu che dopo tre giorni cominciò a mostrare i sintomi della malattia di Parkinson. Il motivo di questo risultato era che il prodotto era impuro e conteneva oltre che MPPP anche una sostanza nuova, MPTP (1-metil 4-fenil 1,2,3,6-tetraidro-piridina) che, come oggi sappiamo, danneggia gravemente i neuroni dopaminergici della substantia nigra cerebrale, proprio quelli colpiti dal morbo di Parkinson. È istruttivo sapere che qualche mese Kidston morì di overdose di qualche altra droga.

