

LE “DESIGNER DRUGS”

Luciana Garau

Dipartimento di Neuroscienze “B.B. Brodie” - Università di Cagliari

INTRODUZIONE

Nella storia dell'uomo è documentato l'uso di sostanze psicoattive, derivate da alcune piante, per alterare l'umore, indurre piacere, migliorare le prestazioni e modificare sensazioni sgradevoli. L'uso di composti stimolanti ha una lunga storia. I medici cinesi hanno usato il farmaco Ma-huang per più di 5000 anni. Nel 1887 Nagai ha dimostrato che il principio attivo presente nel Mahuang è l'efedrina, sostanza di origine vegetale, contenuta nella *Ephedra*, e simile all'amfetamina nella struttura molecolare.

Nel XX secolo la tecnologia biomedica e i chimici farmaceutici hanno arricchito di sostanze sintetiche la lista di prodotti ingeribili. Questi nuovi prodotti sono stati creati dai chimici farmaceutici prevalentemente per migliorare il trattamento di quadri patologici, ma attraverso l'utilizzazione clinica spesso sono diventati oggetto di uso non medico come sostanze psicoattive. Alcuni di questi prodotti sono diffusi nel mercato illegale senza l'esistenza di un loro impiego clinico.

Quando Henderson coniò il termine *designer drugs* descriveva i tentativi non ufficiali di sintesi che, partendo da sostanze sottoposte a controllo d'uso, con lievi modificazioni chimiche originassero prodotti analoghi potenti, psicoattivi, legali (almeno temporaneamente) e remunerativi.

Il consumo di questi prodotti di sintesi è modesto rispetto a quello dei derivati delle piante (cocaina, eroina, marijuana): la sintesi illegale non supera l'1% del mercato illecito di sostanze psicoattive. Tuttavia, la produzione e la diffusione di alcune di queste molecole causano polemiche, effetti clinici, terrore. Il termine *designer drugs* ha la potenzialità di uno slogan accattivante, ma, come spesso accade per gli slogan, fornisce una immagine distorta di ciò che dovrebbe presentare. Il termine *designer drugs* sembra inoltre presupporre l'esistenza di gruppi di chimici diabolica-mente intelligenti e criminalmente impegnati per ottenere molecole in sintonia con i recettori. I risultati sono stati meno che sorprendenti, e spesso modesti. La maggioranza degli analoghi di sintesi è riportata nella letteratura della chimica farmaceutica e risulta copiata più che inventata dai *designers*. Infatti, una droga di sintesi riesce ad entrare nel mercato illegale se, accanto alle proprietà farmacologiche desiderabili, presenta caratteristiche economiche vantaggiose per la produzione clandestina: il prodotto finale deve essere potente e la sostanza di partenza deve essere facilmente ottenibile; è improbabile che un laboratorio clandestino possa dedicarsi alla produzione di una molecola che comporti una complicata sintesi, anche se dotata di potenza farmacologica.

Alcune molecole oggetto d'abuso per le loro proprietà psicostimolanti producono allucinazioni visive e/o uditive. Con il termine “allucinogeni” si fa riferimento in generale a un gruppo di composti che alterano lo stato di coscienza ma non inducono, come effetti dominanti, delirio, sedazione, eccessiva stimolazione, o indebolimento delle facoltà intellettuali e della memoria. La dietilamide dell'acido lisergico (LSD) è il tipico allucinogeno secondo questa definizione. Con altri composti sono rilevabili fenomeni illusori. Un'illusione è la percezione distorta di uno stimolo nell'ambiente: vedere il viso di qualcuno liquefarsi è un'illusione, vedere liquefarsi un viso quando nessuno è presente è un'allucinazione. Per classificare quei farmaci che non inducono allucinazioni è stato proposto il termine “illusionogenico”. Altri sinonimi accettati per gli allucinogeni² comprendono i termini “psichedelico”, “rivelatore della mente” “psicotomimetico”, “*phantastica*”³. L'uso di ogni termine è comunque soggetto a critiche: “psichedelico” indicherebbe un atteggiamento favorevole all'abuso della sostanza definita, “allucinogeno” uno contrario; “rivelatore della mente” è stato coniato nel 1957 da Osmond⁴ alla ricerca di un termine imparziale.

AMFETAMINE

L'amfetamina è stata sintetizzata nel 1887 da Edeleau come parte di un programma sistematico per produrre amine alifatiche. I primi studi sulle proprietà dell'amfetamina sono stati focalizzati sugli effetti periferici e hanno rivelato che l'amfetamina è un simpaticomimetico con proprietà broncodilatatoria. Le azioni sul sistema nervoso

centrale sono state rese note nel 1933, quando si è posto il problema dell'abuso delle amfetamine, che generano sensazioni di euforia e di sollievo dalla fatica, migliorano il rendimento in alcune situazioni, aumentano i livelli di attività e causano anoressia⁵.

L'amfetamina è chimicamente definita come beta-fenilisopropilamina. Lo studio delle componenti della sua struttura ha rivelato che tutte sono necessarie per gli effetti biochimici e farmacologici che caratterizzano la sua azione. Diverse modificazioni strutturali accentuano o attenuano le varie azioni delle amfetamine e dei composti correlati.

La stretta relazione tra attività e struttura è rilevante in una cultura, come quella attualmente diffusa, che crea molecole definibili '*designer drugs*' destinate all'uso ricreativo. La potenzialità d'abuso delle amfetamine è legata principalmente ai loro effetti euforigeni e l'abuso di queste sostanze è diffuso fin dalla loro comparsa sul mercato dei farmaci. Negli anni '30 le inalazioni di benzedrina erano pratica diffusa tra diverse categorie di popolazione (atleti, studenti, professionisti) per allontanare la fatica e accrescere la lucidità. Durante la seconda guerra mondiale era comune tra i soldati l'uso di amfetamine per migliorare lo stato di vigilanza. Tra il 1966 e il 1969 il consumo di amfetamine tra i soldati in Vietnam ha superato i consumi totali tra i soldati inglesi e americani durante la seconda guerra mondiale. Negli anni '70 l'uso di amfetamine ha raggiunto dimensioni epidemiche in Giappone, in Svezia e negli Stati Uniti. L'analisi di queste epidemie rivela che diversi fattori hanno causato il fenomeno. L'uso medico delle amfetamine come anoressizzanti ha determinato una rilevante esposizione alloro consumo: tra gli anni '60 e i primi anni '70, in America, due terzi degli anoressizzanti prescritti erano amfetamine e la popolazione esposta al loro uso superava il 6% degli americani.

L'uso di queste sostanze a scopo medico o ricreativo o come antifatica ha introdotto ampi segmenti di popolazione al consumo di amfetamine e ha creato un mercato illegale stabile di consumatori cronici. La trasmissione del fascino dell'esperienza con amfetamine e la diffusione di modalità di somministrazione ad azione più rapida (endovenosa, fumo) ha aumentato il numero di consumatori, potenziando il mercato per i produttori e i distributori di amfetamine, sia legali che clandestini. Le amfetamine hanno oggi un basso costo di produzione, un largo margine di profitto per i distributori, un costo accessibile per i consumatori.

È prevedibile un ulteriore aumento dell'abuso come psicostimolanti se si considera la competitività delle amfetamine rispetto alla cocaina: l'amfetamina è più facilmente reperibile, ha un costo notevolmente inferiore e la sua durata d'azione supera le 10 ore, contro i 45 minuti per la cocaina.

L'abuso cronico di amfetamine a dosi elevate, fondato sulle proprietà di stimolante psicomotorio e di euforizzante tipiche di queste sostanze, causa effetti tossici con modificazioni patofisiologiche. Nella fase iniziale di assunzione, l'amfetamina determina un potenziamento dei sistemi di rinforzo. Nella fase successiva, a causa della tolleranza agli effetti euforizzanti, l'esigenza di ottenere gli effetti conosciuti nella fase iniziale porta ad assumere la sostanza con una frequenza più elevata, in dosi crescenti e con modalità (endovenosa o fumo) che permettano un rapido raggiungimento dei livelli ematici necessari per avere euforia. L'intensa euforia (*flash*) ottenibile in questo modo conduce a un uso continuo chiamato *binge* (orgia). In questa seconda fase possono manifestarsi psicosi con ideazione paranoide, mania di persecuzione e stereotipia. Segue un periodo di assenza di desiderio per la sostanza che genera le crisi di astinenza, in uno stato definito *crash*, caratterizzato da depressione, affaticamento, ipersonnolenza. E questa la terza fase, dovuta alla sindrome di astinenza.

Le manifestazioni cliniche dell'abuso di stimolanti presentano tutti i segni di una progressiva disgregazione della personalità e del comportamento dell'individuo. Inizialmente l'individuo assume il farmaco per ottenere effetti euforizzanti. Fuso prosegue con modalità di somministrazione ad effetto più rapido e si conclude nel *binge*, con il progressivo isolamento dalle relazioni sociali accompagnato da ideazioni bizzarre, spesso paranoide. Se il soggetto continua ad assumere la sostanza procede verso il proprio esaurimento e perde la consapevolezza delle proprie azioni; può diventare violento o progressivamente psicotico.

Nel protrarsi della fase di astinenza si instaurano l'assenza di piacere (anedonia) e l'astenia.

Il quadro clinico corrisponde alle alterazioni causate dalle amfetamine nei sistemi neurobiologici che regolano la gratificazione. L'uso cronico di amfetamina causa permanenti deplezioni di dopamina da diverse aree cerebrali, incluso il sistema mesolimbico, e altera la sensibilità recettoriale. Diversi effetti dell'amfetamina nelle varie fasi d'abuso, quali la stimolazione iniziale, la tolleranza, l'anedonia e l'astenia finali, sono correlabili a modificazioni del sistema dopaminergico. I comportamenti impulsivi e le ricadute nel consumo di amfetamine sono attribuiti alla diminuzione dell'attività serotoninergica, osservabile durante l'uso cronico. Nella letteratura di psichiatria clinica la disinibizione del comportamento è associata ad una bassa attività serotoninergica. Inoltre, l'assenza dei normali effetti inibitori esercitati dal sistema della serotonina sul *release* di dopamina esalta gli effetti dell'amfetamina durante il consumo recidivo. Le probabilità di recidiva e disinibizione aumentano in presenza di stimoli (circostanze, ambiente, oggetti) che danno origine ad associazioni con gli effetti iniziali della droga, scatenando un 'comportamento condizionato' che riporta nel ciclo del *binge*.

Oltre a questi effetti, il consumo acuto e cronico di amfetamina può causare gravi fenomeni di tossicità. Un esito

letale *dell'overdose* di amfetamina non è un evento eccezionale ed è causato da iperpiressia, infarto cardiaco, convulsioni, e emorragia cerebrale.

Lo studio dei meccanismi neurobiologici ha permesso notevoli progressi nella comprensione degli aspetti legati all'abuso di sostanze psicostimolanti, ma non sono state elaborate razionali strategie di trattamento. In letteratura non sono riportati protocolli per il trattamento dell'abuso dell'amfetamina. Nella pratica medica si ricorre all'adattamento delle terapie previste nell'abuso di cocaina, psicostimolante esemplare.

L'intervento terapeutico nell'abuso di sostanze stimolanti può essere diretto o a invertire o a compensare gli adattamenti che l'abuso cronico ha causato nei neurosistemi. Questo limita il trattamento farmacologico a due tipi di intervento. La scelta dipende dal tipo di sintomo che domina nel quadro da trattare.

Per diminuire l'abuso può essere adeguato un trattamento con fluoxetina. Questo farmaco, che aumenta l'attività serotoninergica attraverso l'inibizione *dell'uptake* del neurotrasmettitore, favorisce il blocco delle azioni di rinforzo delle amfetamine e le impulsività residue.

La bromocriptina e la amantadina, farmaci agonisti della dopamina, alleviano il craving e la astenia-disforia nell'astinenza da cocaina.

L'uso degli antidepressivi triciclici, quali l'imipramina e la desipramina, nel trattamento dell'astenia da astinenza amfetamina ha avuto inizio negli anni '70; è basato su studi clinici e risulta particolarmente efficace nelle prime settimane di astinenza da amfetamina.

Non sono noti farmaci adatti a prevenire la recidiva: una terapia comportamentale, adeguata individualmente, può aiutare il soggetto a star lontano dalla droga.

LSD

L'LSD è il più specifico e il più potente tra gli allucinogeni finora noti. Chimicamente è un composto indolico, derivato della triptamina, e per questo strutturalmente correlato al neurotrasmettitore serotonina (5-HT: 5-idossitriptamina). L'analogia strutturale con questo neurotrasmettitore che ha un ruolo fondamentale nella biochimica delle funzioni psichiche è la causa dell'attività dell'LSD su 1 sistema nervoso centrale nell'uomo. Una relazione chimica, analoga a quella tra gli allucinogeni indolici del tipo triptamina (LSD e psilocibina) e la serotonina, esiste tra la mescalina (derivato feniletilaminico) e la noradrenalina.

L'LSD è stata sintetizzata nel 1938 da Albert Hofmann durante i suoi studi sui principi attivi di origine naturale. È un composto semisintetico derivato dalla segale cornuta (*ergot*), lo sclerozio dell'ascomicete *Claviceps purpurea*, parassita delle spighe di segale e dei frutti di altre graminacee, che fu causa del fenomeno di intossicazione diffuso durante il medioevo in Europa, noto con il nome di ergotismo (migliaia di persone che consumavano pane di segale contaminata dall'ergot provavano allucinazioni e presentavano cancrena degli arti; le conseguenze andavano dall'amputazione degli arti alla pazzia e il quadro era spesso associato a convulsioni, talvolta con esito letale). L'acido lisergico è il nucleo comune a tutti i composti presenti nell'ergot; il venticinquesimo derivato semisintetico della segale cornuta che Hofmann preparò combinando l'acido lisergico con differenti amine fu la dietilamide dell'acido lisergico, la cui sigla è LSD-25. La dose orale di LSD attiva nell'uomo è di 0,05 mg, l'amide dell'acido lisergico di origine vegetale (isolata negli anni '60 dai semi di due piante classificate tra le *Convolvulaceae*, *Ipomea violacea* e *Turbina corymbosa*) è attiva in dosi da 2 a 5 mg, con una differenza nella potenza di 50-100 volte secondo la fonte. Le differenze non sono soltanto quantitative: l'LSD è un allucinogeno altamente specifico, l'amide dell'acido lisergico e gli alcaloidi totali estratti dalle due piante hanno effetti psichici caratterizzati da una marcata componente narcotica. Gli effetti provocati dall'assunzione di LSD sono stati ampiamente descritti da Albert Hofmann⁶, che li sperimentò personalmente a diverse dosi. Negli anni '60 l'uso di LSD si è diffuso tra soggetti interessati ad alterazioni delle esperienze percettive (vista, udito, gusto, sensibilità), convinti che assicurarsi determinate condizioni durante l'esperienza con questa sostanza garantisse un "viaggio buono". L'attenzione era rivolta alle attese che motivavano il "viaggio" (*set*) e all'ambiente in cui condurlo (*setting*). Erano considerate condizioni ottimali: l'assenza di ansie e conflitti, la disponibilità di alcuni giorni per vivere l'esperienza e le sue conseguenze, la presenza di una persona amica come assistente o guida durante il 'viaggio', un ambiente confortevole su soffici tappeti o all'aperto, avvolti da una piacevole musica, accompagnati da letture rassicuranti.

La rapida tolleranza che l'LSD induce limitava la frequenza del viaggio a una volta per settimana e la tolleranza crociata con altri psichedelici sconsigliava l'associazione con mescalina (estratta dal cactus *Peyote*) o psilocibina (estratta dal fungo magico messicano *Psilocibe*), per non diminuire gli effetti della successiva esperienza.

L'LSD, rapidamente assorbita dal tratto gastrointestinale e da altre membrane mucose, è diffusa in tutti i tessuti, compreso il cervello.

Gli effetti psicologici e comportamentali si manifestano entro 60 minuti dall'assunzione per via orale, raggiungono

la massima intensità tra le 2 e le 4 ore e seguono un graduale declino in 6 o 8 ore sino al ripristino dello stato iniziale⁷.

Gli effetti soggettivi dell'LSD sono drammatici e hanno come determinanti cruciali le attese individuali e le condizioni ambientali. I sintomi somatici sono i primi a comparire e si manifestano con vertigini, parestesie, fiacchezza, tremore. Sono seguiti da modificazioni della percezione che causano rilevanti alterazioni visive e amplificazione dei suoni; possono verificarsi distorsioni visive e fenomeni illusori, ma sono rare le allucinazioni uditive. Ad occhi chiusi possono svilupparsi immagini di sogno che perdurano in immagini residue. Gli stimoli sensoriali si confondono e frequentemente è descritta la comparsa di sinestesia ("vedere" gli odori, "sentire" i colori); il tatto è esaltato e la percezione del tempo è notevolmente distorta. Sono comuni le sensazioni di raggiungimento di reale introspezione con ideazione delirante; la separazione di un oggetto da un altro o di se stessi dall'ambiente diventa difficile e può svilupparsi una depersonalizzazione. Le emozioni sono più intense e può essere osservata un'estrema labilità con rapide variazioni nei sentimenti; sensazioni emotive differenti compaiono contemporaneamente. Peggiora il risultato nell'esecuzione di test che richiedono attenzione, concentrazione e motivazione.

Tra gli effetti acuti dell'LSD quelli che coinvolgono il sistema nervoso autonomo si manifestano con marcata dilatazione delle pupille, iper-riflessia, ipertensione arteriosa, tremore, piloerezione, tachicardia, aumento della temperatura corporea. L'LSD può causare nausea, seguita da vomito soprattutto dopo ingestione di mescalina.

La somministrazione quotidiana sviluppa rapidamente una notevole tolleranza agli effetti comportamentali dell'LSD; l'interruzione per alcuni giorni annulla il fenomeno con uguale rapidità. E' nota la tolleranza crociata con altri allucinogeni quali la mescalina e la psilocibina; con altre classi di sostanze psicotrope, caratterizzate da meccanismo d'azione differente, quali l'amfetamina, la fenclidina e la marijuana, la tolleranza crociata non compare. Gli effetti sul sistema nervoso autonomo non presentano tolleranza rilevabile. Appare assente la sindrome di astinenza dopo interruzione dell'assunzione cronica di allucinogeno; gli studi di condizionamento condotti su animali da laboratorio rivelano l'assenza di autosomministrazione di LSD e simili, e indicano la non induzione di dipendenza fisica nell'uso di questi composti.

L'indice terapeutico dell'LSD è elevato: un elefante è morto per la somministrazione di 300.000 µg di LSD, pari a una dose di 0,1 mg/Kg relativamente al peso del cervello. Non è stata determinata la dose letale nell'uomo. I casi fatali riferiti risultano indotti da distorsioni percettive che causano morte accidentale ("volare" via dal tetto, "fondersi" con un'automobile che si avvicina). Fenomeni di emiplegia seguenti l'assunzione di LSD appaiono attribuibili a vasospasmo.

Gli effetti specificamente allucinogeni risultano proporzionali alle dosi assunte.

Gli effetti comportamentali indesiderati sono soggettivi, non prevedibili e risultano indipendenti dalla quantità di LSD ingerita: in alcuni casi sono comparsi in seguito a dosi inferiori ai 40 µg, in altri dopo 2000 µg non sono stati evidenziabili.

La predisposizione personale e l'ambiente in cui è condotto il 'viaggio' risultano determinanti. Attualmente sono rari i casi che richiedono un intervento d'urgenza dopo assunzione di LSD, probabilmente grazie ad una maggior conoscenza delle procedure opportune da parte dei consumatori che ancora oggi fanno uso dell'allucinogeno.

I casi di stati d'ansia acuta o reazioni di panico (il cosiddetto "cattivo viaggio") si esauriscono prima che l'intervento medico sia richiesto. L'LSD è escreta in 24 ore, tempo generalmente sufficiente per la risoluzione delle reazioni di panico acute.

Nel trattamento delle reazioni acute indesiderate⁹ il primo intervento deve essere diretto a prevenire i danni fisici che il paziente può procurare a se stesso o ad altri.

L'ansia può essere controllata nella fase acuta con l'approccio psicoterapeutico e solitamente è risolta dalla somministrazione orale di tranquillanti minori di tipo benzodiazepinico. Nei pazienti che non rispondono al diazepam può essere efficace il trattamento con fenotiazine: la somministrazione orale di 50-100 mg di clorpromazina, ripetuta ogni ora, risolve il "viaggio". Questo trattamento esige la verifica preliminare di una funzionalità epatica normale e richiede particolare cautela se l'allucinogeno ingerito conteneva tagli con farmaci ad attività convulsivante (stricnina): i neurolettici abbassano la soglia convulsiva e suscitano convulsioni.

Gli effetti che l'uso di LSD può presentare non sempre sono esauribili in fenomeni acuti. Gli effetti collaterali cronici includono psicosi, reazioni depressive, esteriorizzazione anche violenta di impulsi inconsci (*acting out*), stati paranoici, e *flashback*. Rimane oscuro il meccanismo che scatena questi ultimi, con insorgenza spontanea, in una percentuale non elevata di consumatori dell'allucinogeno. A distanza di settimane o mesi, l'esperienza originaria con l'LSD si ricrea completa con distorsione percettiva del tempo e della realtà. Spesso il "viaggio", originariamente piacevole, è accompagnato da ansia se il soggetto è consapevole di non avere il controllo della situazione durante il *flashback*. Col tempo questi episodi diminuiscono nell'intensità, nella durata, e nella frequenza. Il trattamento con tranquillanti o con psicoterapia non presenta la risoluzione effettiva e più rapida del fenomeno, ma probabilmente rassicura il paziente e il terapeuta. I diversi allucinogeni presentano

differenze nella potenza e nella curva dose-risposta e hanno effetti psicologici complessivi simili che, per ogni sostanza, variano nel tempo di insorgenza, nella durata e nell'intensità. Le reazioni acute indesiderate più frequentemente riferite, dopo l'uso di allucinogeni non specifici come l'LSD, comprendono ideazione paranoide, depressione, "allucinazioni", stato confusionale (sindrome cerebrale organica). Alcune tra queste sono attribuibili alla presenza di contaminanti, quali stricnina, fenciclidina e amfetamine, nel composto allucinogeno ingerito. Non è stato dimostrato che l'uso di allucinogeni indolici o di mescalina causi lesioni delle cellule cerebrali, anomalie cromosomiche, effetti teratogenici.

ECSTASY

La molecola della MDMA (metilendioossimetamfetamina), scoperta nel 1912 in Germania dai ricercatori della Merck e brevettata nel 1914 come anoressizzante, è chimicamente definita come N-metil-1-(3,4-metilendioossifenil)-2-aminopropilammina e presenta nella struttura analogie con l'amfetamina (stimolante psicomotorio) e con la mescalina (allucinogeno). La MDMA ha acquistato popolarità come "droga ricreativa" nel 1985 e si è diffusa con vari nomi: *Adam*, *Ecstasy*, *XTC*, *E*, *MDM*. La MDMA non è mai stata commercializzata dall'industria farmaceutica, ma, poiché la sua sintesi richiede minime conoscenze di chimica, è facilmente prodotta in laboratori clandestini, spesso improvvisati in cucine o roulotte o garage, con scarsa attenzione alla pulizia, effettuando le reazioni in comuni contenitori da cucina e utilizzando filtri da caffè (eventualmente riciclati) per separare i prodotti. Né la presenza di contaminanti e di altri derivati, né un titolo di MDMA eventualmente basso preoccupano i piccoli produttori clandestini che distribuiscono *l'ecstasy* in compresse, acquistabili con 20 dollari o 15 sterline o 50.000 lire per dose.

L'assunzione di questa sostanza causa nell'uomo un aumento dell'attività fisica, un miglioramento dell'umore e alterazioni della percezione (questi effetti sono rilevabili per 5-6 ore). Apparentemente *l'ecstasy* non rivela conseguenze a lungo termine, ma in alcuni individui può causare gravi reazioni acute, come ipertermia, alterazioni della funzione cardiovascolare, difficoltà respiratoria, rhabdomiolisi e coagulazione intravascolare, talvolta con esito letale.

Uno studio sistematico sugli effetti tossici della MDMA ha avuto inizio negli anni '50 all'Università del Michigan su commissione dell'Esercito Americano, ma i risultati non sono stati resi noti. Gli effetti comportamentali e la dose letale in alcune specie animali sono stati descritti nel 1973 in uno studio sulla mescalina e alcuni suoi analoghi. Per i suoi effetti sull'umore la MDMA è stata introdotta in psicoterapia, in considerazione della proprietà attribuita a questa molecola di abbattere le barriere tra medico e paziente, in particolare di abbassare le difese del paziente e di favorire fiducia e confidenza.

Il primo studio sull'attività farmacologica nell'uomo è pubblicato nel 1978 e riporta che la MDMA provoca "uno stato di coscienza alterato, facilmente controllabile, con ipertonìa emotiva e sensoria", e che può essere un utile strumento in psicoterapia¹³, ma non presenta risultati ottenuti in questa applicazione, in uso fin dai primi anni '70. L'interesse scientifico e sociale per *l'ecstasy* diventa rilevante quando negli Stati Uniti la DEA (*Drug Enforcement Administration*) inserisce la MDMA nella tabella I, la più restrittiva per le sostanze sottoposte a controllo legale. La DEA giustifica il provvedimento con: l'assenza di un'applicazione medica documentabile, la diffusione dell'uso ricreativo, il rischio di neurotossicità. Una molecola analoga, la MDA (3,4-metilendiossiamfetamina), di uso ricreativo (nota come *love drug* alla fine degli anni '60) e di chiaro effetto neurotossico era già compresa nella tabella I. Questa classificazione della MDMA non ha impedito la comparsa, nel mercato delle droghe d'abuso, di un terzo analogo: la MDEA (3,4-metilendiossietamfetamina, *Eve*), dotata di effetti simili, anche se di potenza inferiore, a quelli *dell'ecstasy* ma, per qualche tempo, priva del controllo della DEA.

Non sono noti studi epidemiologici rigorosi sull'uso di MDMA nell'uomo. Attualmente sono identificabili almeno tre tipi di contesto nell'uso *dell'ecstasy*: a) come strumento per favorire la psicoterapia, b) come sostanza ricreativa in riunioni sociali ristrette, e c) come sostanza ricreativa in ampie riunioni sociali organizzate (*raves*).

Durante una seduta di psicoterapia, la MDMA è generalmente assunta in una prima dose compresa tra 50 e 200 mg (solitamente 100-150 mg); alcune ore dopo, quando l'effetto va attenuandosi, il paziente riceve una seconda dose di 50-75 mg. La frequenza delle sedute di psicoterapia con MDMA è generalmente quindicinale, ma dipende dal terapeuta e dal paziente. Il numero di terapisti che continuano a utilizzare la MDMA non è noto, ma probabilmente è diminuito a causa dell'inserimento della sostanza nella tabella I degli Stati Uniti. Recentemente negli Stati Uniti la *Food and Drug Administration* ha concesso l'autorizzazione per limitati studi sull'uomo. Studi analoghi sono stati condotti in Svizzera, con l'approvazione delle autorità, negli ultimi 5 anni. Non sono ancora noti, però, i risultati ottenuti.

Nell'uso a scopo ricreativo la dose è, generalmente, compresa tra 75 e 150 mg e talvolta comporta una dose

supplementare di 50-100 mg alcune ore dopo. Coloro che ne fanno uso dichiarano una frequenza quindicinale o inferiore, limitata al fine settimana, sebbene esistano casi di uso più frequente.

In questi ultimi anni va diffondendosi l'uso di MDMA durante ampie riunioni sociali organizzate, note come *raves*, che generalmente hanno luogo in ampi locali o discoteche e coinvolgono, per un'intera notte, in un ambiente colmo di stimoli sonori, visivi e luminosi, centinaia o migliaia di persone che danzano, consumano bevande arricchite con amino-acidi (*smart drinks*) e usano l'*ecstasy* come farmaco preferito^{19, 21}.

Non sono note, per individuo, né la quantità di MDMA solitamente assunta durante un *rave*, né la frequenza di partecipazione a queste riunioni.

Nella Tabella 1 sono riportati gli effetti più frequentemente riferiti con l'uso ricreativo di MDMA, amfetamine e allucinogeni. La rilevazione²¹ è stata effettuata a Sydney, utilizzando il metodo di questionari anonimi, su 46 individui che hanno usato queste 3 categorie di sostanze a scopo ricreativo per un numero di volte superiore a tre. Inoltre, è stato chiesto ad ogni soggetto di indicare un altro farmaco con effetti paragonabili a quelli ottenuti con la MDMA: il 32% ha nominato le amfetamine, il 28% la cocaina, il 24% la LSD, e il 25% ha dichiarato che nessun altro farmaco è paragonabile *all'ecstasy*. Gli effetti collaterali delle tre categorie, descritti più frequentemente dai 46 soggetti, sono riportati nella Tabella 2.

La documentazione scientifica sulla MDMA riporta prevalentemente studi condotti su alcune specie animali e orientati a scoprire il meccanismo d'azione e la neurotossicità di questa molecola.

La MDMA aumenta, nel ratto, l'attività locomotoria, la frequenza cardiaca e la temperatura corporea¹⁶ somministrata al cane o alla scimmia provoca un quadro caratteristico della stimolazione simpaticomimetica, che comprende midriasi, salivazione, piloerezione e ipertermia.

Gli studi del metabolismo di MDMA, condotti *in vivo*, non hanno finora evidenziato metaboliti responsabili delle azioni farmacologiche e tossicologiche di questa molecola.

Gli studi tossicologici indicano tra 80 e 115 mg/Kg La LD 50 di MDMA nel topo; alte dosi di MDMA provocano convulsioni nel ratto, nel cane e nella scimmia. L'esame necroscopico eseguito sul cane trattato per 28 giorni con 15 mg/Kg di MDMA rivela l'atrofia testicolare e l'ipertrofia prostatica.

Gli studi condotti su animali per chiarire il meccanismo d'azione della MDMA hanno messo in evidenza come siti dell'azione primaria *dell'ecstasy* i terminali dei neuroni che sintetizzano e liberano la 5-HT (5-idrossitriptamina o serotonina). La MDMA nel ratto provoca una riduzione della 5-HT fino al 30% dei valori di controllo in alcune regioni cerebrali a innervazione serotoninergica: i livelli di 5-HT diminuiscono rapidamente entro 1-3 ore dalla somministrazione del

Tabella I

Effetti più frequentemente riportati per l'uso ricreativo di MDMA (*ecstasy*), amfetamine e allucinogeni

MDMA	Amfetamine	Allucinogeni
Loquacità	Potenziamento delle energie	Pensieri bizzarri*
Apertura Mentale	Loquacità	Apertura mentale
Intimità con gli altri*	Vigilanza*	Illuminazione
Felicità*	Fiducia	Intuizione
Accondiscendenza*	Attenzione verso gli altri	Accondiscendenza
Sensibilità*	Aumento dell'autostima	Potenziamento dell'energia
Euforia*	Apertura mentale	Affabilità
Fiducia	Affabilità	Loquacità
Spensieratezza	Accondiscendenza	Felicità

La rilevazione è stata effettuata a Sydney, utilizzando il metodo di questionari anonimi su 46 individui che hanno usato tutte queste 3 categorie di sostanze a scopo ricreativo per un numero di volte superiore a tre. Gli asterischi indicano quegli effetti individuali che, significativamente, distinguono ogni categoria di farmaco dalle altre due. Cfr. 21.

Tabella 2

Effetti collaterali più frequentemente riportati nell'uso ricreativo di MDMA (ecstasy), amfetamine e allucinogeni

MDMA	Amfetamine	Allucinogeni
Perdita dell'appetito	Perdita dell'appetito	Illusioni visive
Bocca arida	Insonnia	Allucinazioni visive
Tachicardia	Tachicardia	Perdita dell'appetito
Tensione della mascella	Tensione della mascella	Insonnia
Insonnia	Digrignamento dei denti	Confusione
Digrignamento dei denti	Bocca arida	Scarsa concentrazione
Accessi di caldo e di freddo	Palpitazioni	Allucinazioni uditive
Sudorazione!mani sudate	Irritabilità	Ansia
Scarsa concentrazione	Desiderio di urinare	Instabilità mentale
Desiderio di urinare	Tremori	Tachicardia

La rilevazione è stata effettuata a Sydney, utilizzando il metodo di questionari anonimi, su 46 individui che hanno usato tutte queste 3 categorie di sostanze a scopo ricreativo per un numero di volte superiore a tre. Cfr. 21.

farmaco, l'effetto è osservabile per 6-18 ore, e il ripristino dei valori normali avviene entro le 24ore. L'andamento dei livelli di 5-HT corrisponde agli effetti comportamentali della MDMA, e su questa osservazione è fondata l'ipotesi che l'azione di questa molecola derivi dall'attività post- e pre-sinaptica della serotonina liberata. I farmaci capaci di bloccare la cattura (*up-take*) di 5-HT nei terminali nervosi senza liberare serotonina (per esempio, la fluoxetina) inibiscono la liberazione di 5-HT *in vitro* e la diminuzione di 5-HT *in vivo* indotte dalla MDMA^{24, 25}. Tra gli effetti neurochimici della MDMA è stata dimostrata *in vitro* la liberazione di dopamina, ma l'azione sulla serotonina appare dominante.

L'abbassamento dei parametri neurochimici caratteristici della funzione serotoninergica (tra i quali la serotonina cerebrale, la concentrazione del metabolita 5-HIAA o acido 5-idrossindola-cetico, la densità dei siti di legame della 5-HT e l'attività della triptofano-idrossilasi) è correlato alla scomparsa degli assoni immunoreattivi per la 5-HT, rilevabile dopo il trattamento con MDMA^{26,27}. Questa osservazione conferma l'ipotesi che la diminuzione nei valori dei parametri neurochimici rispecchi un danno anatomico. Le variazioni del profilo neurodegenerativo sono consistenti in molte specie: ratto, cavia, e primate non umano; il topo appare meno sensibile alla neurotossicità della MDMA^{24, 28, 29*}. L'ampiezza e la durata degli effetti di questa molecola sono comunque dipendenti dalla dose e dal numero di somministrazioni. Questo elemento è particolarmente rilevante quando il neurotrasmettitore osservato è la dopamina: dosi basse di MDMA non influenzano la dopamina cerebrale, ma in dosi alte la molecola provoca un abbassamento dei livelli del neurotrasmettitore, confermando la probabilità di danno da *ecstasy* anche per i neuroni dopaminergici, sebbene la tossicità sul sistema serotoninergico si riveli nettamente superiore. Il ritorno alla normalità del sistema serotoninergico appare possibile nel ratto dopo 6 mesi-1 anno da somministrazioni ripetute di 10 o 20 mg/Kg di MDMA; gli effetti neurotossici indotti con alte dosi di MDMA provocano danni irreversibili nel primate non umano.

Nel caso della MDMA è particolarmente ardua l'estrapolazione all'uomo dei risultati ottenuti sugli animali: le differenze in fattori significativi, come la dose e la via di somministrazione, rendono inutilizzabile per la specie umana il patrimonio di informazioni accumulato su diverse specie animali.

Le controversie scatenate dal provvedimento della DEA che ha inserito la MDMA nella tabella I (nel 1988 questa classificazione è stata temporaneamente modificata) sono sostenute dal fatto che altre molecole, caratterizzate da effetti neurotossici, non hanno avuto analogo destino: la fenfluramina, per esempio, farmaco approvato e ampiamente prescritto come anoressizzante, presenta una neurotossicità sul sistema serotoninergico più elevata, se paragonata alla MDMA, ma rimane classificata nella tabella IV e continua ad essere commercializzata.

Il numero e il peso degli studi condotti sull'uomo sono esigui: la valutazione degli effetti della MDMA è riportata in alcuni lavori che precedono i provvedimenti restrittivi sull'uso della molecola.

Gli effetti cardiovascolari, biochimici e neurocomportamentali di una singola dose di MDMA sono descritti in uno studio condotto su 21 volontari che avevano precedentemente fatto uso di *ecstasy*. La dose somministrata era mediamente di 2.5 mg/Kg (pari a 175 mg per un individuo di 70 Kg). Ad ogni soggetto era richiesto di verbalizzare le sensazioni fisiche ed emotive, sia positive che negative, provate nelle 3 ore successive all'ingestione del farmaco: euforia, potenziamento delle energie fisiche ed emotive, intensificazione della

coscienza sensoria, e diminuzione dell'appetito sono stati gli effetti acuti descritti. La maggior parte dei soggetti aveva trisma e presentava intensificazione dei riflessi tendinei profondi e andatura instabile. In 4 soggetti, su 10 osservati, un'alterazione delle capacità decisionali era rilevabile per 1-2 ore successive alla somministrazione di MDMA e 3 individui presentavano nello stesso periodo difficoltà nell'esecuzione di operazioni matematiche¹⁶.

Una descrizione fenomenologica delle osservazioni del terapeuta e delle sensazioni del paziente durante e dopo sessioni di psicoterapia condotte con l'utilizzazione di MDMA è stata pubblicata nel 1986. Lo studio è stato svolto dal 1980 al 1983 su 29 pazienti, con dose orale di 75-150 mg di MDMA, seguita da una seconda dose di 50 o 75 mg per prolungare l'effetto della prima; le dosi più basse sono state usate in sedute interpersonali (modalità seguita da 21 soggetti su 29) effettuate generalmente nell'abitazione del paziente con la partecipazione del compagno/a. Le dosi più alte sono state assunte dai pazienti di peso corporeo più elevato e nelle sedute individuali. Alcuni soggetti hanno avuto 20-40 mg di propranololo o 5 mg di diazepam per attenuare effetti simpaticomimetici indesiderati; altri hanno ricevuto 500 mg di *l*-triptofano per ridurre i disagi della fase terminale della seduta. Le sessioni avevano una durata compresa tra 5 e 8 ore e i fenomeni osservati erano verbalizzati al termine della seduta o rilevati in tempi successivi con un questionario scritto. I pazienti delle sessioni interpersonali hanno riferito di aver vissuto una maggior intimità e una comunicazione più intensa. Tutti i 29 soggetti hanno descritto variazioni positive nel modo di porsi verso la realtà esterna e nella emotività; per 22 dei 29 pazienti gli effetti benefici sono stati nell'ambito conoscitivo, definiti come "ampliamento della prospettiva mentale, approfondimento delle caratteristiche e dei problemi personali, potenziamento dell'autoanalisi o delle capacità di "comunicazione intrapsichica" o "di risoluzione dei problemi". In tutti i pazienti sono stati osservati effetti collaterali sfavorevoli quali affaticamento, trisma, nausea, temporanea alterazione dell'andatura e sintomi simpaticomimetici¹⁸.

Nel 1988 i primi dati sull'uso di MDMA a scopo ricreativo sono stati raccolti attraverso questionari distribuiti a studenti e sono riferiti agli effetti acuti (entro le 24 ore) e sub-acuti (oltre le 24 ore) *dell'ecstasy*. I fenomeni descritti, in ordine di frequenza decrescente, comprendono: un senso di intimità interpersonale, trisma, tachicardia, bruxismo (digrignamento dei denti), bocca arida, aumento della vigilanza. Gli effetti subacuti risultano meno frequenti: il 36% dei soggetti ha avuto intorpidimento e dolori muscolari, il 32% ha dichiarato affaticamento. Gli effetti ritardati comprendono un senso di "intimità" con gli altri, depressione, tensione muscolare della mascella e difficoltà di concentrazione²⁰.

Tabella 3
Fenomenologia della MDMA

Sensazioni soggettive (definite tra osservatori e soggetti)	(% su 20 sogg.)
Alterazione nella percezione del tempo	90
Aumento della capacità di interazione o di espressione con gli altri	85
Diminuzione delle difese	80
Diminuzione della paura	65
Diminuzione del senso di separazione o di alienazione dagli altri	60
Variazioni della percezione visiva	55
Aumento della coscienza delle emozioni	50
Diminuzione dell'aggressività	50
Modificazioni nell'espressione verbale	45
Consapevolezza di ricordi precedentemente inconsci	40
Diminuzione delle ossessioni	40
Variazioni cognitive	40
Diminuzione di inquietudini/agitazione	30
Diminuzione dell'impulsività	25
Diminuzione della compulsività	20
Diminuzione dell'ansia	15
Alterazione nella percezione di rapporti spaziali	15
Diminuzione del desiderio di dormire	10
Aumento della libido	10

Cfr 19.

La metodologia retrospettiva nell'indagine degli effetti della MDMA caratterizza anche uno studio pubblicato nel 1992 e condotto su 20 psichiatri con intervista semi-strutturata successiva alla somministrazione del farmaco. Le sensazioni soggettive osservate, definite con i soggetti trattati¹⁹ sono presentate in tabella 3.

Risultati più recenti³⁰ ottenuti in un'ampia indagine sull'uso ricreativo *dell'ecstasy* sono riportati in tabella 4. Gli effetti fisici e psicologici dopo ingestione di MDMA sono descritti da 500 soggetti (336 maschi e 164 femmine). Il contatto con i partecipanti è avvenuto in *club*, caffè, bar e viali di tre grandi città americane. Ad ognuno è stato chiesto di completare un questionario anonimo, costruito allo scopo di rilevare gli effetti psicologici e fisici che gli individui provano sotto l'influenza della droga e gli effetti residui che seguono questa esperienza. L'età dei partecipanti è compresa tra 18 e 25 anni; il criterio di partecipazione è stato l'uso precedente di *ecstasy*, almeno in un'occasione. I questionari sono stati raccolti tra l'inverno del 1992 e la primavera del 1993. Il numero di precedenti esperienze con MDMA riportato varia tra 1 e 250; più del 50% dei soggetti riporta un massimo di tre esposizioni alla droga in un periodo compreso tra il 1984 e il 1993, con la frequenza massima indicata nel 1987. Tutti i partecipanti erano a conoscenza dell'illegalità *dell'ecstasy*, ma ignoravano sia l'introduzione della molecola nella tabella più restrittiva sia l'anno in cui è stata resa illegale. I risultati forniti dall'indagine sono in accordo con i dati già noti.

L'ipotesi che la MDMA provochi danni nel sistema serotonergico cerebrale, confermata dalle osservazioni su animali da esperimento, appare verosimile anche per l'uomo. Le informazioni sugli effetti *dell'ecstasy* presentate schematicamente in tabella 4 indicano la frequente comparsa di patofisiologie (depressione, ansia, mal di testa, alterazioni del sonno e delle funzioni sessuali) correntemente associate ai sistemi di neurotrasmissione, incluso quello della serotonina cerebrale. Alcuni, tra i 500 partecipanti all'indagine, hanno dichiarato di ottenere sollievo dagli effetti collaterali *dell'ecstasy* assumendo farmaci quali la sertralina e la fluoxetina. Questo effetto è documentato in letteratura. L'efficacia presentata da questi due farmaci, specifici nel potenziare la trasmissione serotonergica, sostiene l'ipotesi che la MDMA provochi alterazioni nella neurotrasmissione della serotonina nell'uomo, anche nelle condizioni di un uso ricreativo.

Una correlazione tra l'uso ripetuto di MDMA e fenomeni di tolleranza e dipendenza non è sostenuta da dati pre-clinici o clinici. Tuttavia descrizioni aneddotiche rivelano in alcuni individui l'uso di quantità di MDMA crescenti per mantenere costanti gli effetti psicoattivi di gratificazione^{31, 32}

La documentazione clinica pubblicata negli ultimi anni sull'uso *dell'ecstasy* consiste prevalentemente nella descrizione di singoli casi di tossicità acuta gravi o letali. Gli effetti di tossicità sistemica^{33,38} sono riportati in tabella 5. Le manifestazioni neuropsichiatriche indesiderate³⁹, riferite a sindromi acute¹⁸⁻²⁰ sub-acute²⁰ e croniche^{31,40,41} sono elencate in tabella 6.

In uno studio, condotto su 30 individui consumatori di MDMA e 28 individui di controllo, la concentrazione di 5-HIAA nel liquor cerebrospinale risulta, nei soggetti esposti a MDMA, significativamente inferiore a quella misurata negli individui di controllo. Questo dato suggerirebbe che una neurotossicità sul sistema della 5-HT sia la potenziale complicazione nell'uso di MDMA⁴⁴.

Tabella 4

Effetti fisici e psicologici, immediati dopo ingestione di MDMA,
descritti da un campione di 500 soggetti

Effetti Psicologici / Comportamentali	% su 500 soggetti
Euforia	97
Aumento dell'energia	91
Risveglio sessuale	83
Paranoia	20
Ansia	16
Depressione	12
Effetti Fisici	% su 500 soggetti
Dilatazione della pupilla	8
Bruxismo	54
Lombaggine	32
Nausea	22
Effetti fisici e psicologici a lungo termine attribuiti all'uso di MDMA	
Effetti Psicologici/ Comportamentali	su 500 soggetti
Depersonalizzazione	54
Insonnia	38
Depressione	38
Flashback	27
Effetti Fisici	% su 500 soggetti
Lombaggine	48
Iper tono del collo	48
Rigidità delle articolazioni	36
Acne / Rash cutaneo	31
Mal di testa frequente	30
Crampi allo stomaco frequenti	24

Cfc 30.

Tabella 5

Effetti di tossicità sistemica nell'uomo con l'uso di MDMA

Aritmia
Asistolia
Collasso cardiovascolare
Rabdomiolisi
Coagulazione intravascolare disseminata
ipertermia
Insufficienza renale acuta
Epatotossicità
Riduzione del peso corporeo

Cft 12,33-38.

Nei casi che descrivono nell'uomo gravi complicazioni derivanti dall'assunzione di *ecstasy* non è stata identificata una stretta correlazione tra dose di MDMA e severità delle conseguenze. Un paziente ha sviluppato una coagulazione intravascolare disseminata, alterazioni della funzione epatica e insufficienza renale dopo aver assunto MDMA in una sola compressa e presentando livelli di MDMA nettamente inferiori ai valori tossici. In un altro paziente l'overdose di *ecstasy* (presumibilmente 40 compresse) era dimostrata dalla identificazione di MDMA a livelli abbondantemente tossici, ma non era accompagnata da complicazioni significative.

I primi casi di morte associata all'uso di MDMA o di MDEA, avvenuti nella Contea di Dallas tra il 1985 e il 1986, riferiscono¹² di 5 pazienti (di età compresa tra 18 e 32 anni): 4 hanno presentato un quadro di parametri clinici,

autoptici e tossicologici che assegnava *all'ecstasy* o *all'Eve* un ruolo marginale nella causa del decesso; per il quinto soggetto non sono state identificate cause patologiche preesistenti e la morte improvvisa, avvenuta per aritmia cardiaca entro 2 ore dal ricovero, è stata attribuita ad una intossicazione acuta da MDMA (150 mg ingenti, livelli ematici: MDMA 1 mg/l, alcol 40 mg/dl).

I dati attualmente disponibili non consentono di stabilire quale elemento determina l'insorgenza di complicazioni gravi o letali in seguito all'assunzione di *ecstasy*: proprietà della molecola? fattori individuali? caratteristiche del contesto in cui la MDMA è assunta? presenza di contaminanti? L'intervento terapeutico nelle complicazioni correlate all'uso di MDIVIA richiede tempestività nella determinazione e nel controllo, con i farmaci appropriati, dei parametri biochimici ed ematologici che sostengono le manifestazioni presentate. Queste possono comprendere collasso, iperpiressia (>40°), tachipnea, tachicardia, agitazione psicomotoria, che rapidamente possono complicarsi con rabdomiolisi, convulsioni, coagulopatie (C.I.D.) ed insufficienza renale. La prognosi è condizionata dalla sensibilità del soggetto agli effetti tossici della MDMA e non dipendente dai livelli ematici della molecola ingerita, che sono comunque da determinare. Il paziente deve essere avviato al più vicino reparto di anestesia e rianimazione. Una lavanda gastrica con carbone attivato va eseguita prontamente; altri presidi terapeutici sono quelli di supporto respiratorio, bilanciamento idroelettrolitico, e immediata riduzione dell'iperpiressia.

Tabella 6

Effetti neuropsichiatrici indesiderati manifestati con l'uso di MDMA

Effetti acuti	Effetti sub acuti	Effetti cronici
Entro 24 ore*	entro 1 mese*	oltre 1 mese*
Cfr. 16,8-20,40	Cfr 18,20	Cfr 31,40-43
Alterazione delle capacità decisionali	Diminuzione del sonno	Panico
Diminuzione del desiderio di svolgere attività	Diminuzione dell'appetito fisiche	Psicosi o mentali
Difficoltà nell'esecuzione di operazioni matematiche	Sonnolenza	Flashback
Panico	Depressione	Depressione
Flashback	Ansia	Turbe della maggiore memoria
Ansia	Irritabilità	
Insonnia		
Psicosi		
Trisma		
Bruxismo	(digrignamento	dei denti)
Diminuzione	della	libido
Diminuzione		dell'appetito
Intensificazione	di	inquietudini/agitazione
Disorientamento!confusione		
Nausea/vomito		

* Cfr 39.

La temperatura corporea va abbassata per mezzo di spugnature di acqua tiepida e ventilazione forzata per aumentare la dispersione di calore. Fuso di neurolettici (clorpromazina) comporta il rischio di abbassare la soglia convulsiva. L'acidificazione delle urine, che faciliterebbe la *clearance* dei composti amfetaminici, è controindicata in presenza di rabdomiolisi perché favorisce la precipitazione di mioglobina. Gli alfa- e i beta-bloccanti sono indicati per ridurre il tono simpatico.

In alcuni casi un esito positivo nel controllo delle intossicazioni da derivati amfetaminici è stato raggiunto con la somministrazione di dantrolene^{35,37} ma i dati riportati sono complessivamente contraddittori⁴⁸.

Bibliografia

1. Henderson GL. Designer drugs: past history and future prospects. *J. Forensic Sci* 1988; 33:569-575.
2. Schulgin AT. Psychotomimetic drugs: structure-activity relationship. In: *Handbook of Psychopharmacology*, Vol 11. Iversen D, Snyder SH Eds. New York: Plenum Press, 1978,243-333.
3. Lewin L. *Phantastica: Narcotic and Stimulating Drugs*. Tras. Wirth, PHA, London: Kegan Paul; Treneh, Trubner and Co, 1924 (1931).
4. Hosmond HA. review of the clinical effects of psychotomimetic agents. *Ann NY Acad Sci* 1957; 66:418.
5. Caldwell J. The metabolism of amphetamines and related stimulants in animals and man. In *Amphetamines and Related Stimulants: Chemical, Biological, Clinical, and Social Aspects*. Caldwell J Ed. Boca Raton, FL: CRC Press, 1980.
6. Hofmann A. LSD: mein Sorgenkind. Stuttgart; Cotta'sche Buchhandlung, 1979, 389-424.
7. Hofmann A. Chemical, pharmacological and medical aspects of psychotomimetics. *J Exp Ment Dis* 1961; 5: 31-51.
8. Hollister LE. Psychotomimetic drugs in man. In *Handbook of Psychopharmacology*~ Voi 11. Iversen SD, Snyder SH Eds. New York: Plenum Press, 1978,389-424.
9. Dewhurst K, Hatrick Ja. Differential diagnosis and treatment of lysergic acid diethylamide-induced psychosis. *Practitioner* 1972; 209: 327-332.
10. Randall E Ecstasy-fueled 'rave' parties become dances of death for English youths. *J Am Med Assoc* 1992; 268: 1506.
11. Randall T. 'Rave' scene, ecstasy use, leap atlantic. *J Am Med Assoc* 1992; 268: 1506.
12. Dowling GP, McDonough ET, Bost RO. 'Eve' and 'ecstasy'. A report of five deaths associated with the use of MDEA and MDMA. *J Am Med Assoc* 1987; 257:1615-1617.
13. Schulgin AT, Nichols DE. Characterization of three new psychotomimetics. In: *The Psychopharmacology of Hallucinogens*. Stillman R, Willette R Eds. New York: Pergamon Press, 1978, 74-83.
14. Naranjo C. *The Healing Journey*. New York: Pantheon, 1973.
15. Ricaurte G, Bryan G, Strauss L, Seiden L, Schuster C. Hallucinogenic amphetamine selectively destroys brain serotonin nerve terminals. *Science* 1985; 229:986-988.
16. Downing J. The psychological and physiological effects of MDMA on normal volunteers. *J Psychoact Drugs* 1986; 18:335-340.
17. Eisner B. *Ecstasy: The MDMA Story*. Berkeley: Ronin, 1989.
18. Greer G, Tolbert R. Subjective reports of the effects of MDMA in a clinical setting. *J Psychoact Drugs* 1986; 18:319-328.
19. Liester MB, Gtob CS, Bravo GL, Waish RN. Phenomenology and sequelae of 3,4- methylenedioxyamphetamine use. *J Nerv Ment Dis* 1992; 180:345-352.
20. Peroutka SJ, Newman H, Hartis HL. Subjective effects of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine in recreational users. *Neuropsychopharmacology* 1998; 1:273-277.
21. Solowij N, Hall W, Lee N. Recreational MDMA use in Sydney - A profile of ecstasy users and their experiences with the drug. *Br J Addict* 1992; 87:1161-1 172.
22. Davis WM, Hatoum HT, Waters 1W. Toxicity of MDA (3,4-methylenedioxy-amphetamine) considered for relevance to hazards of MDA (ecstasy) abuse. *Alcohol Drug Res* 1987; 7:123-134.
23. Nicholas DE, Lloyd DH, Hoffman Aj, Nichols MB, Yim GKW. Effects of certain hallucinogenic
29. Ricaurte GA, Forno LS, Wilson MA, DeLanney LE, Irwin I, Molliver ME, Langston JW MDMA selectively damages central serotonergic neurons in the primate. *J Am Med Assoc* 1988; 260:51-55.
30. Cohen RS. Subjective reports on the effects of the MDMA ('Ecstasy') experience in humans. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 1995. 19: 1137-1145.
31. McCuire P, Fahy T. Chronic paranoid psychosis after misuse of MDMA ("ecstasy"). *Br Med J* 1991; 302:697.
32. McCann UD, Ricaurte CA. Lasting neuropsychiatric sequelae of methylenedioxy-methamphetamine ("ecstasy") in recreational users. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11:302-305.
33. Henty JA, Jeffreys KJ, Dawling 5. Toxicity and deaths from 3,4-methylenedioxy-methamphetamine ('ecstasy'). *Lancet* 1992; 340:384-387.
34. Suarez RV, Riemersma T. 'Ecstasy' and sudden cardiac death. *Am J Forensic Med Pathol* 1988; 9:339-341.
35. Brown C, Osterloh J. Multiple complications from recreational ingestion of MDMA ('-Ecstasy'). *J Am Med Assoc* 1987; 258:780-781.
36. Chadwick IS, Linsey A, Freemont AJ, Doran B, Curry PD. Ecstasy, 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA), a fatality with coagulopathy and hyperthermia. *J R Soc Med* 1991; 84:371.

37. Campkin NTA, Davies UM. Another death from ecstasy. *J R Soc Med* 1992; 85:6 1.
38. Screatton GR, Cairns HS, Sarner M, Singer M, Thtasher A, Cohen SE. Hyperpyrexia and rhabdomyolysis after MDMA (ecstasy) abuse. *Lancet* 1992; 339:677-678.
39. Steele TD, McCann UD, Ricaurte CA. 3,4-Methylenedioxyamphetamine (MDMA, "Ecstasy"): pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction* 1994; 89:539-55 1.
40. Creighton FJ, Black DL, Hyde CE. 'Ecstasy' psychosis and flashbacks. *Br J Psychiatry* 1991; 159:713-715.
41. l'allanti S, Mazzi D. MDMA (Ecstasy) precipitation ofpanic disorder. *Biol Psychiatry* 1992; 32:91-95.
42. Schifano F. Chronic atypical psychosis associated with MDMA ("ecstasy") abuse. *Lancet* 1991; 338:133 5.
43. Benazzi F, Mazzoli M. Psychiatric illness associated with "ecstasy". *Lancet* 1991; 338:1520.
44. McCann UD, Ridenour A, Shaham Y, Ricaurte CA. Serotonin neurotoxicity afer 3,4- methylenedioxyamphetamine (MDMA; "Ecstasy"): A controlied study in humans. *Neuropsychopharmacdogy* 1994; 10:129-138.
45. Campkin NJ, Davies UM. Treatment of 'ecstasy' overdose with dantrolene. *Anaesthesia* 1993; 48:82-83.
46. Singarajah C, Lavies NC. An overdose ofecstasy. A role for dantroiene. *Anaesthesia* 1992; 47:686-687.
47. Larner AJ. Dantroiene and 'ecstasy' overdose. *Anaesthesia* 1993; 48:179-180.
48. Watson JD, Ferguson C, Hinds CJ, Skinner R, Coakley JH. Exertionai heat stroke induced by amphetamine analogues. Does dantrolene have a piace. *Anaesthesia* 1993; 48:1057-1060.