

LSD approfondimenti

Meccanismo d'azione.

L'LSD mima l'azione della serotonina e produce i suoi effetti allucinogeni mediante un'azione di agonista serotonergico. Con una interferenza sui recettori che controllano la permeabilità agli ioni, l'azione serotonergica dell'LSD sopprime in modo pressoché totale il flusso degli ioni Ca^{++} in maniera dose-dipendente e interferisce sulla conduttanza degli ioni K^+ . L'inibizione del rilascio di 5-HT, risultante dall'attivazione dei recettori 5-HT_{1A} giocherebbe un ruolo fondamentale nell'azione allucinogena dell'LSD, attraverso una riduzione della competizione tra 5-HT e LSD esercitata dai recettori 5-HT post-sinaptici. Da un lato l'LSD legandosi ai recettori 5HT pre-sinaptici inibisce il release della serotonina; dall'altro, proprio grazie a questa riduzione della serotonina intra sinaptica, riduce la competizione sui recettori post sinaptici, riservando tutto lo spazio di legame recettoriale per sé (Penington and Fox, 1994).

Alterazioni delle espressioni dei geni indotte dall'LSD potrebbero interferire in particolare con i recettori che controllano i canali ionici: il segnale glutamatergico potrebbe essere modulato dall'LSD in condizioni di vera e propria neuroplasticità, facendo sì che l'azione di agonista serotonergico dell'LSD abbia luogo in uno scenario neuroendocrino del tutto modificato. Di qui forse la spiegazione delle reazioni comportamentali inusuali allo stimolo del sistema serotonergico (Nichols and Sanders-Bush, 2002).

LSD e alterazione di neurotrasmettitori e ormoni

Gli effetti allucinogeni dell'LSD sono stati attribuiti principalmente all'interazione di questa sostanza con il sistema serotonergico ma sembra più plausibile che siano il risultato di una complessa interazione della droga sia con il sistema serotonergico che dopaminergico. In particolare si è visto che l' LSD agisce da agonista parziale sui recettori D₂ della dopamina (Giacomelli et al., 1998).

Gli allucinogeni come l'LSD esercitano i loro effetti sui processi sensoriali, percettivi affettivi e cognitivi, sia attraverso un'interazione con i recettori 5HT-2 che tramite una modulazione dei recettori NMDA (Arvanov et al., 1999).

I risultati di uno studio condotto sui ratti, Krebs e Geyer (1994) supportano l'ipotesi che gli effetti del LSD riflettano una combinazione di effetti 5 HT₁e 5HT₂, confermando l'esistenza di un'interazione tra recettori 5 HT₁ e 5 HT₂ della serotonina.

Tuttavia il meccanismo attraverso il quale queste sostanze producono effetti comportamentali inusuali rimane ancora poco chiaro a dispetto delle numerose ricerche condotte sull'argomento.

Uno studio condotto da Meltzer e collaboratori ha evidenziato che l' LSD ha potenti proprietà dopamino-agoniste su alcune regioni cerebrali (ipotalamo e ipofisi) e una conseguente un'azione inibente sulla secrezione di prolattina plasmatica (Meltzer et al., 1977).

LSD: tolleranza, dipendenza e astinenza

Una serie di quattro esperimenti, in cui venivano impiegate dosi di LSD variabili da 2 a 160 microgrammi/Kg ha messo in luce alcuni effetti, distinguibili sulla base della dose assunta, del tempo di utilizzo e della risposta agli stimoli ambientali: viene aumentato l'evitamento delle situazioni nuove, la destrutturazione degli schemi spaziali di locomozione. Tutti gli effetti testimoniano una tolleranza parziale 24 ore dopo l'assunzione

di 30 microgrammi/Kg di LSD e completa tolleranza dopo 5 giorni dall'assunzione. L'evitamento delle situazioni nuove, documentato negli animali da esperimento, può essere esteso in maniera analoga ai soggetti umani (Adams and Geyer, 1985).

In un'altra ricerca sul ruolo dell'LSD sui recettori serotoninergici nel cervello dei ratti si è visto come l'acido lisergico possa agire da agonista della serotonina e produrre bassa tolleranza comportamentale; questi risultati sono stati ottenuti dopo ripetute somministrazioni di LSD (Buckholtz NS, Zhou DF, Freedman DX, Potter WZ, 1990).

LSD come gli altri allucinogeni ha un effetto rinforzante che provoca dipendenza psicologica. (Carroll, 1990).

Il meccanismo della dipendenza è mediato dai recettori della serotonina (Callahan and Appel, 1990)

In un test di laboratorio sui ratti si è notato che lo sviluppo della dipendenza è dose dipendente. Inoltre è stato possibile stabilire che una dose media (ottimale) di LSD produce, nell'animale di laboratorio, un effetto rinforzante maggiore rispetto a dosi più elevate (Greenberg et al., 1975).

Effetti comportamentali ed effetti attesi

Gli allucinogeni come l'LSD hanno profondi effetti sull'uomo: tra questi effetti rivestono particolare importanza le allucinazioni e il distacco dalla realtà.

Gli effetti dell'LSD consistono in distorsioni percettive, particolarmente visive: gli oggetti vengono percepiti nei modi più strani, con i contorni in rilievo, con colori brillanti; si hanno distorsioni dell'immagine corporea che può sembrare gigantesca o infinitesimale, gli arti appaiono fluttuanti, separati dal corpo, trasformati in artigli.

L'LSD determina un'alterazione dello stato della coscienza, della percezione spazio-temporale, perdita del concetto di individualità, con senso di espansione della mente ed euforia (Abraham and Aldridge, 1993; Madden, 1994; Lassen et al., 1993; Markel et al., 1994.).

Questi effetti variano in base alla personalità del consumatore, alla sua predisposizione emotiva e dal fine ricercato con l'esperienza psichedelica.

Nelle distorsioni temporali indotte dall'LSD il tempo sembra trascorrere velocemente, o fermarsi totalmente.

Gli effetti comportamentali riscontrati negli assuntori di LSD hanno molte similitudini con i sintomi debilitanti di alcuni disturbi neuropsichiatrici come la schizofrenia (Nichols and Sanders-Bush, 2002).

Effetti indesiderati e complicanze acute

L'LSD può indurre depressione, ansia e, in alcuni individui che lo assumono, reazioni psicotiche. Coloro che fanno uso di LSD hanno riportato esperienze di "flashback", che possono riproporsi spontaneamente anche a distanza di giorni, mesi, o addirittura anni dopo l'uso (Strassman, 1984).

Oltre agli effetti psichedelici, questa sostanza è in grado di sviluppare sintomi somatici di tipo simpaticomimetico con aumento della pressione arteriosa, midriasi, tachicardia, tremori, piloerezione, aumento della temperatura corporea, rossore, salivazione, iperreflessia.

Come allucinogeno agonista della serotonina, l'LSD, negli animali da esperimento, produce una caratteristica diminuzione dell'attività di locomozione e dei comportamenti esplorativi (Krebs and Geyer, 1994)

L'uso del LSD in alcuni individui può determinare allucinazioni visive croniche, sindrome conosciuta nel DSM IV come disturbo percettivo persistente allucinogeno (HPPD).

L'intossicazione acuta da LSD è divenuta un evento relativamente raro, specialmente se comparata con l'incidenza dell'intossicazione da etanolo (alcol) e cocaina (Abraham and Duffy, 2001).

Bibliografia

Abraham HD & Aldridge AM: Adverse consequences of lysergic acid diethylamide. *Addiction* 1993; 88:1327-1334.

Abraham HD, Duffy FH. EEG coherence in post-LSD visual hallucinations. *Psychiatry Res.* 2001 Oct 1;107(3):151-63.

Adams LM, Geyer MA. Patterns of exploration in rats distinguish lisuride from lysergic acid diethylamide. *Pharmacol Biochem Behav.* 1985 Sep;23(3):461-8.

Arvanov VL, Liang X, Russo A, Wang RY. LSD and DOB: interaction with 5-HT_{2A} receptors to inhibit NMDA receptor-mediated transmission in the rat prefrontal cortex. *Eur J Neurosci.* 1999 Sep;11(9):3064-72.

Buckholtz NS, Zhou DF, Freedman DX, Potter WZ. Lysergic acid diethylamide (LSD) administration selectively downregulates serotonin₂ receptors in rat brain. *Neuropsychopharmacology.* 1990 Apr;3(2):137-48.

Callahan PM, Appel JB. Differentiation between the stimulus effects of (+)-lysergic acid diethylamide and lisuride using a three-choice, drug discrimination procedure. *Psychopharmacology (Berl).* 1990;100(1):13-8.

Carroll ME. PCP and hallucinogens. *Adv Alcohol Subst Abuse.* 1990;9(1-2):167-90. Review.

Giacomelli S, Palmery M, Romanelli L, Cheng CY, Silvestrini B. Lysergic acid diethylamide (LSD) is a partial agonist of D₂ dopaminergic receptors and it potentiates dopamine-mediated prolactin secretion in lactotrophs in vitro. *Life Sci.* 1998;63(3):215-22.

Greenberg I, Kuhn DM, Appel JB. Behaviorally induced sensitivity to the discriminable properties of LSD. *Psychopharmacologia.* 1975 Sep 17;43(3):229-32.

Krebs KM, Geyer MA. Cross-tolerance studies of serotonin receptors involved in behavioral effects of LSD in rats. *Psychopharmacology (Berl).* 1994 Jan;113(3-4):429-37.

Lassen JF, Lassen NF & Skov J: Hallucinogenic mushroom use by Danish students: pattern of consumption. *J Int Med* 1993; 233:111-112.

Madden JS. LSD and post-hallucinogen perceptual disorder. *Addiction* 1994;89:762-763.

Markel H, Lee A, Holmes RD & Domino EF: LSD flashback syndrome exacerbated by selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants in adolescents. *J Pediatr* 1994; 125:817-819.

Meltzer HY, Fessler RG, Simonovic M, Doherty J, Fang VS. Lysergic acid diethylamide: evidence for stimulation of pituitary dopamine receptors. *Psychopharmacology (Berl)*. 1977 Aug 31;54(1):39-44.

Nichols CD, Sanders-Bush E. A single dose of lysergic acid diethylamide influences gene expression patterns within the mammalian brain. *Neuropsychopharmacology*. 2002 May;26(5):634-42.

Penington NJ, Fox AP. Effects of LSD on Ca⁺⁺ currents in central 5-HT-containing neurons: 5-HT_{1A} receptors may play a role in hallucinogenesis. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994 Jun;269(3):1160-5.

Strassman RJ. Adverse reactions to psychedelic drugs. A review of the literature. *J Nerv Ment Dis*. 1984 Oct;172(10):577-95. Review.