

## PARTE 5

---

Approfondimenti tematici a cura del Comitato scientifico dell'Osservatorio nazionale sulle tossicodipendenze

Nota metodologica.

Diffusione della cannabis: droga di ingresso e pericolosità intrinseca.

La comorbilità psichiatrica nelle dipendenze patologiche da sostanze d'abuso.

Incremento del consumo di cocaina: un nuovo allarme sociale.



# Approfondimenti tematici a cura del Comitato scientifico dell'Osservatorio nazionale sulle tossicodipendenze

---

## Nota metodologica

Al fine di stimolare la riflessione sui possibili correttivi metodologici da apportare nella stesura della Relazione annuale al Parlamento per i prossimi anni, il Comitato scientifico dell'Osservatorio nazionale, propone le seguenti note:

La presente relazione come quelle che l'hanno preceduta, è composta da diverse fonti di dati:

- Alcuni dati presentati provengono da settori specifici dell'Amministrazione, come ad esempio i dati sulla popolazione carceraria in rapporto alle problematiche legate alle tossicodipendenze, prodotti dal Ministero di Giustizia. In questo, così come in casi analoghi, i dati sono riferiti all'*universo* della popolazione considerata, riguardano cioè tutti i detenuti presenti nelle carceri italiane. Dati di questo tipo presentano pertanto caratteri di esaustività, ed una affidabilità assai elevata, pur tenendo conto che, in sede di Comitato scientifico dell'Osservatorio sulle tossicodipendenze del Ministero del lavoro e delle politiche sociali, sono state avanzate una serie di proposte per migliorare sempre più i criteri per la rilevazione dei dati e per la loro elaborazione, come risulta dagli atti.
- Altri dati ed informazioni provengono dalle Regioni, anch'essi teoricamente riferiti all'*universo* dei soggetti e, ad esempio, dei progetti promossi e sviluppati in sede locale. Tuttavia, ferma restando l'autonomia delle Regioni in materia, andrebbe fornito un modello unico standardizzato per la raccolta dei dati al fine di una maggiore comparabilità e affidabilità degli stessi.
- Per quanto attiene i dati provenienti dai Sert, data la percezione degli stessi che hanno gli utenti che a tali servizi afferiscono, ovvero di servizi prevalentemente orientati al trattamento di soggetti facenti uso di eroina, si ritiene che possano risultare sottostimate alcune categorie di consumatori, ad esempio per quanto riguarda le sostanze di nuovo consumo, in quanto attualmente non intercettate da tale tipologia di servizi. Si rende, pertanto, opportuno sistematizzare una raccolta dati presso quelle tipologie di servizi che maggiormente sembrano essere in contatto con le citate categorie di consumatori.
- Altri dati provengono da ricerche su specifiche popolazioni (ad esempio Espad). Qui è da sottolineare che ci si riferisce a ricerche, tipo *survey*, condotte su campioni ritenuti significativi e rappresentativi dell'oggetto studiato. Tali dati, se innegabilmente forniscono alcune linee di tendenza sull'evoluzione dei fenomeni, non sono riferiti all'universo e pertanto vanno considerati possedere un "peso" diverso rispetto a quelli prima menzionati. Nell'ambito delle ricerche citate, inoltre, va compiuta una ulteriore distinzione tra i dati riferiti alla "misurazione" di comportamenti da un lato e dati di opinione dall'altro, con minore oggettività dei secondi rispetto ai primi, per evidenti ragioni. Sarebbe opportuno attivare ulteriori studi, complementari ad Espad, aventi come target la popolazione giovanile, di pari classi d'età, non inserita in ambito scolastico.
- I dati riferiti alle comunità terapeutiche, e alla popolazione in esse presente ed oggetto di trattamento, sono decisamente sottostimati e, in parte, ancora oggetto di metodologie di rilevazione ed accorpamento non adeguate specificatamente. E' soprattutto da sottolineare quanto risulti difficile, in un intervento come quello delle comunità indirizzato alla globalità della persona, attribuire prevalenza problematica a indicatori sociali, psicologici o sanitari. Anche in questo caso il Comitato scientifico, nell'ambito dell'Osservatorio nazionale, si propone di

avanzare proposte atte a migliorare la rilevazione, elaborazione e presentazione delle informazioni relative ai soggetti in trattamento presso le comunità terapeutiche italiane.

- Con riferimento ai dati relativi alle informazioni da inviare all'Osservatorio europeo di Lisbona, si rilevano talune distonie tra le metodologie usate dall'Osservatorio stesso e i criteri nazionali di rilevazione ed elaborazione.

Al fine di arricchire il panorama delle informazioni da presentare nella Relazione al Parlamento, il Comitato scientifico ritiene utile l'implementazione degli studi di caso, relativi a popolazioni specifiche ed a territori specifici, il cui valore predittivo è da considerarsi almeno pari ai tradizionali studi e ricerche condotti su campioni di soggetti.

### **Diffusione della Cannabis: droga di ingresso e pericolosità intrinseca**

La cannabis è oggi la sostanza illecita più utilizzata. Stime internazionali confermano che l'anno scorso nel mondo intero circa 147 milioni di persone (il 3,4% della popolazione con più di 15 anni di età) hanno fatto uso di derivati della Cannabis, quantomeno occasionalmente. Circa il 15% delle domande di trattamento per problemi connessi all'uso di droghe è relativo ai derivati della cannabis.

Molti di questi utilizzatori sono giovani o giovanissimi e, mentre il quadro globale dell'uso di cannabis è complesso e variabile, un trend è chiaro: sempre più giovani provano l'effetto di questa sostanza.

In termini numerici le Nazioni Unite stimano che un quarto di tutti gli utilizzatori di cannabis siano localizzati in Africa, un quarto nelle Americhe, un quarto in Asia e circa il 20% in Europa.

In Australia quasi due terzi dei giovani adulti e circa la metà di quelli di età compresa tra 14 e 19 anni dichiarano di aver usato la cannabis. Negli Stati Uniti la percentuale è circa un terzo della popolazione generale mentre nel Regno Unito si riscontra la più alta percentuale di tutta Europa, corrispondente a circa un quarto di tutti gli adulti.

La prevalenza nell'uso della cannabis è direttamente collegata alla percezione della pericolosità della sostanza. In Europa il 20,6% dei giovani percepiscono questa droga come molto pericolosa, con differenze sostanziali tra Paese e Paese: la media aumenta in Svezia (45%) ed in Finlandia (35%), e diminuisce in Gran Bretagna (17%), Belgio (14%) ed Olanda (7,2%).

La letteratura scientifica di questi ultimi anni è ricca di lavori che riportano i risultati di numerose ricerche che dimostrano che la popolazione giovanile è particolarmente vulnerabile agli effetti negativi della cannabis. Sottoponendo il cervello, in età precoce, agli effetti di tale sostanza, possono insorgere seri problemi della crescita e dello sviluppo individuale.

Inoltre molte ricerche mostrano che la cannabis che viene fumata oggi è molto più potente di quella utilizzata negli anni '60 e '70 e, poiché molti effetti sembrano essere dose-correlati, non è possibile, allo stato, ipotizzare quali sviluppi futuri ciò potrà avere sugli attuali consumatori.

Grazie ad innovazioni nelle tecniche di coltivazione si è passati, in 20-30 anni, da prodotti contenenti al massimo l'1-2% di principio attivo a particolari specie di piante contenenti oggi fino al 20% di THC.

Le ricerche sugli effetti dannosi della cannabis non sono conclusive ma forniscono chiare e preoccupanti indicazioni. Da ciò scaturisce la necessità di moltiplicare le ricerche scientifiche in questo settore, poiché l'argomento riguarda la salute di un numero crescente di giovani e giovanissimi che fanno uso di cannabis con regolarità.

Con il termine cannabis ci si riferisce solitamente alle sostanze ottenute dalla pianta della cannabis sativa, incluse l'hashish e la marijuana. Tutti i tipi di cannabis contengono sostanze psicoattive che influenzano il pensiero, le emozioni ed interessano quasi tutte le parti del cervello. Da un punto di vista farmacologico, questa pianta è molto interessante perché contiene una serie di

sostanze chimiche in grado di provocare numerose attività biologiche negli utilizzatori. Il componente psicoattivo più importante contenuto nella pianta è, senza dubbio, il delta-9-tetraidrocannabinolo, più comunemente conosciuto come THC. I cannabinoidi sono una classe di composti chimici molto solubili nei grassi e negli olii e assai poco solubili in acqua; questa proprietà influenza la loro permanenza per un lungo tempo nel corpo umano poiché si legano ai tessuti grassi, incluso il cervello, e da essi vengono mobilizzati molto lentamente.

Una volta assunte queste sostanze vengono trasportate dal flusso ematico al cervello dove si legano ad alcune parti specifiche, chiamate recettori della cannabis, scatenando una serie di reazioni biochimiche. Alcune parti del cervello sono maggiormente influenzate perché hanno una maggiore densità di recettori per la cannabis e, pertanto, è possibile individuare con certezza gli effetti specifici della sostanza sugli utilizzatori.

### Cannabis e cervello

Da alcuni anni è noto che il principio attivo contenuto nella cannabis, il tetraidrocannabinolo (THC), si lega a specifici recettori a livello cerebrale e tale sistema recettoriale corrisponde a sostanze naturali presenti nel sistema nervoso, una sorta di "cannabinoidi endogeni" con funzioni estremamente delicate, complesse e in gran parte ancora inesplorate.

Il sistema dei cannabinoidi endogeni comprende 2 tipi di recettori, i CB1 e i CB2: i primi (CB1) sono situati nel sistema nervoso centrale, nell'ippocampo, nei gangli della base, nel cervelletto e nella corteccia, mentre gli altri sono collocati su cellule periferiche dell'organismo (ad esempio milza, tonsille) e sulle cellule del sistema immunitario.

Gli agonisti endogeni dei recettori della cannabis sino ad oggi individuati comprendono una amide e un derivato dell'acido arachidonico: il primo è stato chiamato anandamide, una amide prodotta dai nostri neuroni che, come la dea "Ananda" nelle religioni orientali, sarebbe deputata alla percezione della euforia, della felicità e in particolare di quello stato d'animo che associa insieme una condizione di benessere euforizzante con una condizione rilassante e tranquillizzante. Il secondo sarebbe l'arachidonil-glicerolo, una molecola di natura lipidica, anch'essa capace di legarsi ai recettori della cannabis.

I cannabinoidi endogeni, a differenza di altri neurotrasmettitori e peptidi del cervello, non sarebbero immagazzinati in depositi contenuti in micro-vescicole, ma prodotti "a domanda", da specifici neuroni e rilasciati nello spazio extracellulare. Sia la stimolazione dei recettori dopaminergici D2, sia la stimolazione dei recettori NMDA da parte dell'acido glutammico, appaiono capaci di indurre il release di cannabinoidi endogeni con l'instaurarsi di delicati equilibri tra sistemi recettoriali.

Una mappatura dei recettori dell'anandamide ha mostrato una particolare disposizione proprio nelle aree del sistema della gratificazione, il lobo limbico, l'amigdala, l'ippocampo e il nucleo accumbens, e in quelle aree del cervello preposte alla percezione e comunicazione delle emozioni, al controllo degli impulsi e dell'aggressività, alla espressione degli aspetti più delicati delle relazioni interpersonali, infine al sistema motivazionale.

Un'azione documentata con gli studi di "brain imaging" riguarda la capacità della cannabis di aumentare il metabolismo del glucosio nel nucleo orbito-frontale, che, in connessione con i meccanismi della gratificazione, funziona proprio da centro decisionale per l'individuo. Tale azione è stata messa in evidenza solo nei soggetti che abusano di cannabis, suggerendo che il cervello dei soggetti vulnerabili possa presentare alterazioni che predispongono a sviluppare la dipendenza, anche nel caso della cannabis.

La esposizione alla marijuana, e quindi alla cannabis, ha mostrato nell'animale da esperimento una consistente riduzione del binding recettoriale della stessa, con lo sviluppo di una condizione di tolleranza, ma tale riduzione appare comprendere, in modo crociato, anche l'intensità di legame con l'anandamide, cioè con i cannabinoidi naturali. Dunque si andrebbe riducendo la sensibilità recettoriale non solo per l'agonista esogeno, il THC, ma anche per l'agonista naturalmente

presente nel cervello, ponendo le basi biochimiche per una possibile disfunzione della percezione dell'euforia e delle motivazioni, o almeno per un cambiamento della soglia a cui gli stati emozionali sono apprezzabili. Anche se occorre cautela nel trarre considerazioni sull'uomo rispetto a questi studi, si può facilmente immaginare che l'alterazione della capacità di legame dei recettori per l'anandamide possa fornire il substrato a quella che è stata definita la sindrome amotivazionale connessa al fumo di marijuana: una sorta di anedonia, apatia e difficoltà al coinvolgimento in tutte le condizioni che possono impegnare l'individuo nel raggiungimento delle gratificazioni quotidiane.

Recenti studi hanno dimostrato anche per la cannabis una specifica capacità di agire sul sistema della gratificazione, con l'induzione di release di dopamina a livello del nucleo accumbens. Tale condizione, dimostrata in particolare a livello del "guscio" dell'accumbens, comporta che anche la cannabis può essere considerata, per la sua capacità di indurre dipendenza, come avviene per diverse altre sostanze d'abuso.

Si è visto che a livello ventro-tegmentale l'azione del THC, mediata verosimilmente dai recettori cannabinoidi endogeni, ottiene di attivare la cascata del piacere coinvolgendo anche i peptidi oppioidi endogeni, lasciando una traccia persistente sul sistema che provocherebbe il comportamento addittivo, anche indipendentemente dall'espressione di una vera e propria dipendenza fisica. A questo proposito una forma spesso indecifrabile di dipendenza psicologica, conduce il consumatore di cannabis, in particolare i soggetti affetti da una preesistente vulnerabilità, a provare un indistinto stato di malessere che si traduce nella induzione a reiterare l'assunzione di cannabinoidi. Tale quadro è caratterizzato da una condizione di irritabilità e ansia, nel quale il "craving" per la cannabis appare sostenuto proprio da una ricerca di sollievo rispetto all'incapacità di adattarsi ai fattori stressanti, e questo.

A seconda delle caratteristiche individuali il paziente lamenterà disforia, apatia, ansia o maggiore suscettibilità alla noia, in altri casi irritabilità e senso di vuoto, oppure una forma di inadeguatezza alle relazioni, tutte condizioni psichiche tali da provocare un nuovo ricorso alla cannabis, anche a distanza di diverse settimane dall'ultima assunzione.

Tra gli elementi neuroendocrini che caratterizzerebbero una vera e propria astinenza da cannabis è stato dimostrato, alla sospensione della stessa, un incremento del release del Cortico Releasing Factor (CRF), con la conseguenza di una possibile attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Tale stato è ben noto, nell'ambito psicobiologico, come un correlato delle condizioni di disforia, maladattamento allo stress e del tratto depressivo. Potrebbe essere genericamente questa alterazione del tono dell'umore a far percepire il craving per la cannabis, in associazione a una inappropriata attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.

Reiterate segnalazioni suggeriscono che il sistema della anandamide sia coinvolto nel controllo degli impulsi, nell'identità della persona e nella percezione dell'io. Un gruppo di ricercatori ipotizza che la disregolazione del sistema dell'anandamide possa avere un ruolo fondamentale nell'esordio di una tipologia di schizofrenia. I disturbi psicotici, presenti in qualche caso nei consumatori di cannabis, non sarebbero indotti dalla cannabis in modo diretto ma slatentizzati in soggetti predisposti a causa della desensibilizzazione del sistema della anandamide. Individui nei quali il disturbo sarebbe rimasto permanentemente ad uno stadio sub-clinico della malattia mostrano invece gravi forme con allucinazioni, isolamento sociale e pensiero paranoide strutturato.

Se i casi clinici estremi, con gravi disturbi psichiatrici, riguardano una minoranza dei consumatori, al contrario le paranoie, il risentimento, una sorta di vischiosità del pensiero, una subdola forma di depersonalizzazione, con ostilità e irritabilità non presenti nei tratti caratteristici del paziente, emergono durante gli anni di esposizione alla cannabis in un gran numero di casi: in un recente studio che utilizza tecniche di brain imaging il THC è stato dimostrato capace di aumentare il flusso cerebrale, in particolare a livello dell'emisfero destro, nel lobo frontale e nella parte anteriore del cingolo, e questo in correlazione con i livelli di depersonalizzazione.

Un quadro di progressivo isolamento rispetto ai coetanei, un disinteresse alle relazioni affettive e sessuali, un abbandono dell'attività sportiva o ricreazionale spesso si presentano proprio nei soggetti che hanno assunto la sostanza al fine di ottenere una maggiore socializzazione e una maggior capacità di coinvolgimento.

L'associarsi di disturbi psichiatrici al consumo di cannabis richiede ovviamente una accurata discriminazione diagnostica tra sintomi prodotti dall'abuso della marijuana e possibili caratteristiche del soggetto preesistenti all'incontro con la sostanza, che anzi potrebbero aver condizionato il ricorso alla stessa. Se infatti la cannabis è capace di produrre una sindrome amotivazionale, per le ragioni biochimiche che si sono dette, allo stesso tempo la disponibilità a fumare marijuana, e il rischio di rimanere impigliati nella stessa, è spesso tipico degli adolescenti affetti da una condizione amotivazionale precedente l'assunzione di droga.

In questa direzione, lasciano qualche dubbio i dati riportati riguardo alle modificazioni morfologiche del cervello che sarebbero state osservate in soggetti con storia di esposizione precoce alla marijuana. Da un lato infatti queste evidenze sottolineano la possibilità che l'esposizione ai cannabinoidi durante l'adolescenza possa avere effetti neurotossici più consistenti rispetto al danno che si riscontra nell'adulto, dall'altro la riduzione delle dimensioni dell'intero cervello, rilevata da questi Autori, potrebbe associarsi alla disponibilità del soggetto a fumare cannabis e preesistere all'incontro con la droga.

Per ciò che concerne il passaggio dall'impiego di cannabinoidi all'assunzione di oppiacei, non obbligatorio, ma estremamente frequente, se le ragioni di questo elevato rischio possono ricondursi a motivazioni di ordine clinico, non possono oggi essere ignorate le evidenze farmacologiche in questo ambito. Infatti il paziente consumatore di cannabis ricorre all'eroina in diversi casi semplicemente per medicare in modo più intensivo i propri disturbi psicologici e comportamentali, in altri per medicare lo stato disforico e i disturbi indotti dalla cannabis stessa, ma i dati più recenti indicano una vera e propria interazione farmacologica tra il sistema oppioide e il sistema dei cannabinoidi. Nell'animale da esperimento l'esposizione cronica ai cannabinoidi ottiene una facilitazione della discriminazione per l'eroina, come una sorta di sensibilizzazione, suggerendo una possibile incrementata vulnerabilità per la progressione verso la dipendenza da oppiacei. La somministrazione di cannabinoidi provocherebbe una up-regolazione della risposta agli oppiacei, e dunque una forma di sensibilizzazione all'eroina, e per converso durante la dipendenza da morfina sarebbe stata evidenziata una up-regolazione dei recettori CB1 per i cannabinoidi endogeni.

Il naloxone, antagonista dei recettori oppioidi  $\mu$ , si è mostrato capace di antagonizzare non solo la risposta dopaminergica all'eroina, ma anche quella alla cannabis, indicando condizioni di possibile sinergismo e di reattività crociata che lasciano ipotizzare uno scenario nuovo riguardo all'utilizzo di queste due tipologie di sostanze.

#### Alcune considerazioni psicologiche e sociologiche sull'uso delle cannabis

Se per droghe "leggere" s'intendono le sostanze derivate dalla cannabis (hashish e marijuana), è necessario soffermarsi su alcune precisazioni.

Uno sbaglio, ormai diffuso, consiste nel classificare come "leggere" le sostanze con le quali si riesce a convivere.

Una certa opinione pubblica assicura che tali sostanze non fanno male, anzi disinibiscono, mettono in condizione di essere maggiormente spontanei, comunicativi, socievoli. Autorevoli opinionisti e politici fanno conoscere il loro parere che, il più delle volte, suona come invito all'uso delle cannabis e a disattendere a qualsiasi normativa che proibisce lo spaccio e il consumo.

Esiste pertanto un'ampia accettazione della cannabis, dell'uso e dell'abuso. La maggior parte dei diciottenni (circa 2/3) dice di aver sperimentato tale sostanza. E' necessario quindi considerare, prima di tutto, il significato dell'uso di queste sostanze stupefacenti soprattutto nel mondo giovanile e conoscere le conseguenze psichiche sullo sviluppo dell'io e i danni sociali.

Un tasso di sperimentatori e consumatori così alto ci preoccupa e non può essere considerato un dato deviante momentaneo, che si esaurisce con la crescita del soggetto. Il periodo dell'adolescenza si presenta difficile e delicato perché la mente del ragazzo evolve e perviene gradualmente all'autonomia e all'affermazione dei tratti di personalità. Sperimenta quindi nuovi valori e convinzioni che orientano le scelte e i comportamenti e dettano i limiti e i confini del proprio sé.

In questo processo psichico importante per i futuri equilibri, la mente non può essere disturbata e compromessa dalla cannabis. Affermare che gli adolescenti, proprio per le loro esigenze di nuovi contatti con la realtà e la verifica delle capacità e limiti, abbiano bisogno di provare forti emozioni e stati umorali particolari attraverso l'uso dei derivati della cannabis, è davvero una falsità scientifica. La psiche in evoluzione del ragazzo è influenzabile, debole e passa facilmente dall'uso all'abuso, sperimentando stati emotivi e compensazioni relazionali appaganti, spesso sostitutivi dei rapporti umani e affettivi venuti a mancare.

Il consumatore ha l'impressione che la cannabis disinibisca e faciliti l'inserimento adeguato nel gruppo dei pari; ma la marijuana e l'hashish non sono il "farmaco" che disinibisce e permette la comunicazione, il dialogo. Una mente alterata non comunica con gli altri, ma solo riesce a fondersi nel gruppo perdendo completamente la propria autonomia e compromettendo l'identità, la crescita. I derivati della cannabis producono, purtroppo, stati emozionali eccitanti, gesti euforici, comportamenti trasgressivi e generano il personaggio che si agita nella massa. Qualcuno afferma che i ragazzi consumatori di queste sostanze hanno migliori capacità d'instaurare rapporti sociali e una maggiore spontaneità nei comportamenti. Sostenere una simile falsità scientifica equivale avallare la tesi che le persone per evolvere e prendere coscienza del proprio io, dovrebbero immettere nella psiche cannabinoidi o altre sostanze simili. Si vuole, a tutti i costi, legittimare una devianza con tesi assurde e tendenziose.

Si cerca, inoltre, di sostenere che la cannabis abbia assunto, nella cultura giovanile, gli stessi significati psico-sociali che erano associati all'alcool e all'uso del tabacco nelle generazioni precedenti. Di fronte a simili affermazioni pericolose, sarà bene precisare i rischi derivanti dall'uso della cannabis. Prima di tutto, è bene ribadirlo, che sono pochissimi gli sperimentatori di tali sostanze che riflettono una normale fase d'esplorazione e di curiosità. I giovani sperimentatori, ben presto, diventano consumatori.

I consumatori abituali sono incapaci di investire energie in relazioni interpersonali significative o di trarne soddisfazione. Inoltre, la loro sfiducia, l'ostilità e l'isolamento emotivo, impediscono che le relazioni ottenute, sotto l'effetto della sostanza, divengano realtà. Non sono in grado di investire le loro energie nella scuola, nel lavoro, o di impegnarle per il raggiungimento di obiettivi significativi. In altre parole, sono alienati "dall'amore e dal lavoro"; da ciò che dà significato alla vita e permette di trarne soddisfazione. Si sentono pure infelici e inadeguati con tutti e con tutto.

Sentendosi infelici e incapaci, questi giovani, rifiutano qualsiasi rapporto continuo e costruttivo, palesano reattività e aggressività. S'allontanano gradualmente dal fascino della normalità e dimostrano, quindi, un'incapacità nel controllare e regolare gli impulsi. Non c'è in loro interesse ed entusiasmo nei rapporti umani, vale a dire, non c'è stabilità, finalità nelle scelte. L'impulso del momento diventa fondamentale, non è pertanto trasformato gradualmente e mediato da un sistema più ampio di valori e d'obiettivi, perché il sistema psichico è alterato e quindi carente di capacità elaborativa dei contenuti.

L'abbassamento delle capacità interiori, determina una scarsa pazienza e tolleranza che si manifestano in atteggiamenti d'insopportabilità e rivalità in famiglia e con i compagni. Gli stessi sentimenti sono "offuscati" perché la sostanza offre momentanee gratificazioni di relazione, di contatto, di rapporto con gli altri.

E' stato scientificamente accertato che i derivati della cannabis compromettono i processi d'apprendimento e di memorizzazione dei contenuti. Tale deficit influisce



sensibilmente sui processi maturativi delle personalità che fanno riferimento ai vissuti memorizzati.

Si hanno, inoltre seri motivi (questo é grave) di ritenere che l'uso della cannabis procuri al consumatore disturbi psicotici e riattivi stati latenti schizofrenici. Sono ormai parecchi i casi di schizofrenia e borderline accertati nei giovani consumatori di cannabis.

Come si é visto, i danni che procurano queste sostanze stupefacenti, dette "leggere", non sono per niente trascurabili o da sottovalutare. Non si capisce proprio perché si debba legittimare l'uso e diffondere l'opinione che queste sostanze non sono poi così pericolose, prescrivendole persino come farmaco.

Qualcuno insiste sul principio della libertà soggettiva che permette qualsiasi scelta, purché non comprometta i diritti altrui. La libertà non è certo la possibilità per chiunque di fare ciò che più gli aggrada, con la semplice riserva di non danneggiare gli altri. La libertà non è l'esito di un rassegnato indifferentismo etico. Al contrario, essa è posta in un rapporto di stretta dipendenza vuoi con l'educazione, vuoi con la coscienza morale, vuoi con le facoltà interiori.

La libertà, insomma, è messa esplicitamente in rapporto con qualcosa d'altro e di diverso dalla pura e semplice volontà soggettiva dell'individuo. Da molto tempo però l'opinione pubblica si mostra reticente o addirittura incapace di restare fedele a tale prospettiva. Sembra ribadire l'idea che, in nessun modo, l'etica possa interferire nella definizione delle scelte soggettive. In nome di che cosa, si dovrebbe impedire a qualcuno di drogarsi se non fa male a nessuno?

I motivi sono principalmente tre che spingono questa specie di resa incondizionata a quello che, di fatto, finisce per presentarsi come un semplice indifferentismo etico.

Il primo motivo è il rifiuto storico della morale obbligatoria di Stato, che i diversi regimi hanno voluto imporre ai loro sudditi negli ultimi secoli. La discussione e il distacco da una morale statale obbligatoria, non avrebbe dovuto coincidere con il rifiuto dei valori etici da conservare e proporre e non ridurli a opinioni meramente accademiche. Qui precisamente però ci si scontra con il secondo motivo e cioè con il pregiudizio ormai diffuso in base al quale, non si può disapprovare nulla della vita personale, salvo che non si sia in grado di dimostrare, al di là dogni ragionevole dubbio, l'esistenza di un rapporto diretto di causa effetto.

In molti, infatti, si chiedono: è dimostrabile che tutti i fumatori di canapa indiana diventino effettivamente, in un certo lasso di tempo, eroinomani, cocainomani o danneggino gli altri? Se non è dimostrabile: come si fa a sostenere che è un male la diffusione su larga scala della marijuana? In base a quali argomenti ci si permette un tale giudizio? Non solo: se non si è in grado di suffragare scientificamente le proprie affermazioni, allora esprimere giudizi, significa colpevolizzare, gettare un'ombra su questo o quell'altro comportamento. Comportarsi in questo modo non va bene, discrimina, ghettizza, non è politicamente corretto.

Queste ed altre considerazioni ci fanno deporre le armi e rinunciare a porre come centro del discorso politico il problema cruciale della "buona società". E' buona una società nella quale, in una forma o in un'altra, tutte le sostanze stupefacenti sono debellate, censurate. Solo una discussione pubblica sulla società perché accetti i parametri del bene e del male, solo una discussione del genere, può servire a rendere una società migliore, vale a dire più umana e decente.

Il terzo motivo di ostacolo a un discorso pubblico a sfondo etico, come quello appena auspicato, è rappresentato dall'opinione diffusa che mitizza le "scelte personali". La decisione individuale è sovente presentata come la forza della libertà e il tentativo di connotare in termini di valore il giudizio da dare ai comportamenti. Dire che si tratta di una "scelta personale", sembra che si voglia affermare la prima e anche l'ultima parola, sicché null'altro resterebbe da dire o da chiedersi.

Ad esempio, non ci si dovrebbe o potrebbe chiedere: in che modo quel tredicenne ha fatto la "scelta" di drogarsi; tra cosa ha realmente "scelto"; con quali condizioni e conoscenze; era in grado di soppesare i rischi della sua scelta? Alcuni opinionisti e politici affermano che è impossibile rispondere a queste domande; inoltre che la società non ha il diritto di porsele.

Ma perché allora è perfettamente lecito che la società si ponga le stesse domande, qualora debba processare un tredicenne per reato? Per quale ragione, ai fini di stabilire se in un determinato caso l'adolescente meriti l'assoluzione o la condanna, s'indaga sull'uso di sostanze stupefacenti? Forse solo perché un'altra persona è stata danneggiata? E quando l'adolescente danneggia se stesso e compromette la sua salute? In questo caso le domande sono inutili e la ricerca delle cause e rimedi anche. Così pure scarseggiano le ricerche sui danni sociali dovuti all'uso delle cannabis. Alcuni studi psicologici e sociologici hanno evidenziato che l'uso della cannabis compromette l'identità della società, la natura del legame che la tiene insieme e la fa essere una "società", e non un autobus su cui si sale o da cui si scende a proprio esclusivo piacere. La qualità stessa di tale società muta indubbiamente in maniera assai rilevante a seconda che in essa, l'uso delle cannabis sia lecito o no, e i rimedi siano improntati o disattesi.

Non si può sostenere solo una prospettiva fondata sui diritti individuali, sulla protezione giuridica d'ogni singola persona in relazione a qualsiasi stile di vita. Gli opinionisti e i politici devono trovare il modo di proteggere, oltre la salute e i diritti del singolo, anche quelli della società e della comune convivenza.

Se non lo faranno, commetteranno un errore micidiale: prevarranno le idee permissive, le proposte senza scrupoli che potrebbero rivelarsi devastanti. Il permissivismo avalla lo "sballo" e introduce nella società uno stile di vita trasgressivo che dequalifica la convivenza stessa.

L'uso della cannabis compromette le potenzialità umane e la capacità di stare e crescere insieme. Non solo. Contrariamente a ciò che molti credono, contribuisce a deviare molti adolescenti e a renderli artefici di una società disordinata e amante dello sballo.

A tale proposito afferma lo psichiatra Vittorino Andreoli: "Siccome abbiamo fallito nella prevenzione della tossicodipendenza, ora tentiamo, in tutti i modi, di accettarla, di minimizzare l'effetto della cannabis, assecondandone l'uso".

Scarseggia purtroppo l'attenzione verso la persona e i grandi ideali da farle conseguire per ottenere una buona società. Occorre quindi capire che cosa significhi per un ragazzo d'oggi provare la droga "leggera" e quali provocazioni e alterazioni possa indurre nella sua personalità. Trovare poi rimedi scientifici e promuovere, in tutti gli adulti, opinioni esatte sui danni fisici e psichici di questa sostanza (impropriamente detta leggera) capace di compromettere l'equilibrio psichico e viziare i rapporti sociali.

E' certo che ogni società ha tanti emarginati quanti se ne merita per indifferenza, tolleranza e permissivismo.

#### Utilizzo della cannabis per scopo terapeutico

Vengono qui di seguito riportate le considerazioni, basate sulle conoscenze scientifiche ad oggi disponibili, che il Comitato scientifico dell'Osservatorio permanente per la verifica dell'andamento del fenomeno delle droghe e delle tossicodipendenze, istituito presso il Ministero del lavoro e delle politiche sociali, ha ritenuto utile formulare, nella riunione del 20 maggio 2002, in relazione alle mozioni presentate dal Consiglio Regionale della Lombardia.

Nella prima mozione si chiede al Governo:

- di modificare l'attuale legge sulle sostanze stupefacenti, ponendo particolare attenzione agli aspetti della prevenzione;
- di promuovere un efficace sistema integrato di servizi socio-sanitari contro l'uso di tutte le droghe;
- di intensificare studi e ricerche sulla terapia del dolore, in particolare quello dei malati terminali;
- di verificare la veridicità scientifica riguardo l'utilizzo esclusivamente terapeutico della canapa indiana e dei suoi derivati, considerato che alcune riviste scientifiche riporterebbero studi sull'eventuale efficacia terapeutica della canapa indiana in determinate patologie.

Fermo restando l'appoggio incondizionato a quanto richiesto nei primi tre punti, è opportuno però chiarire alcuni aspetti di quanto indicato al punto 4.

Quando si parla di canapa indiana e dei suoi derivati è necessario chiarire a cosa ci si riferisca.

La pianta della canapa (*cannabis sativa*) è una pianta conosciuta sin dai tempi più antichi e la sua fibra era utilizzata per fabbricare corde e tessuti. Le foglie, le infiorescenze e la resina prodotta da esse contengono il principio attivo, chimicamente identificato come delta-9-tetraidrocannabinolo (THC).

Tutte le piante di canapa contengono il principio attivo ma alcune di esse, in dipendenza di molti fattori (modalità di coltivazione, clima, ecc), ne contengono quantità molto maggiori di altre. I botanici, non potendole distinguere all'osservazione, hanno trovato un accordo su l'esistenza di un'unica specie (*cannabis sativa*) con due sottospecie: *sativa* (quella a basso contenuto di THC) ed *indica* (quella ad alto tenore di principio attivo). Sono state selezionate oggi piante che contengono quantità di principio attivo dell'ordine del 14-18%.

Le foglie, le infiorescenze ed i piccoli steli, essiccati e triturati costituiscono quello che viene chiamato in gergo "marijuana"; la resina che si forma sulle infiorescenze costituisce "l'hashish".

Esistono oggi in commercio in alcuni Paesi (ma non in Italia) farmaci, principalmente in forma di compresse, a base di tetraidrocannabinolo (THC), ad esempio Marinol, Dronabinol e Nabilone. Sono stati approvati ed hanno come unica indicazione terapeutica la prevenzione dell'insorgenza del vomito e della nausea indotte dai chemioterapici antitumorali, in pazienti che non rispondono positivamente ad altri farmaci antiemetici. (A dimostrazione si acclude copia di quanto riportato sul testo: "Martingale: the extra pharmacopoeia", pubblicato dalla Royal Pharmaceutical Society of Great Britain e contenente le indicazioni sui farmaci inclusi nelle principali farmacopee mondiali).

Nella mozione presentata si fa riferimento a questi farmaci, quando si parla di "...utilizzo esclusivamente terapeutico della canapa indiana e dei suoi derivati", oppure ci si riferisce all'uso dei derivati della pianta (marijuana ed hashish)?

Questo chiarimento è di fondamentale importanza perché i mezzi di comunicazione di massa confondono le due cose, creando non poca confusione nella gente comune.

Mentre i farmaci, infatti, sono autorizzati al lecito commercio, nessun Paese al mondo consente invece l'uso, a scopo terapeutico, della pianta o dei derivati della pianta (marijuana ed hashish). Anche se un referendum condotto in 8 dei 50 Stati degli Stati Uniti (California, Arizona, Oregon, Alaska, ecc.) ha reso possibile la coltivazione e la vendita per scopi medici della marijuana, a maggio del 2001 la Corte Suprema degli Stati Uniti ha ribadito che la marijuana non ha nessun uso medico legalmente riconosciuto e che pertanto, in base alle leggi federali, i medici non possono prescrivere la marijuana per uso terapeutico. (vedi allegato n°2).

Mentre di un farmaco è ben nota la quantità di principio attivo assunto, ed è quindi possibile valutarne l'efficacia e gli eventuali effetti collaterali, l'assunzione attraverso il fumo della cannabis o dei suoi derivati non consente di conoscere la quantità di sostanza assunta. Esiste, infatti, una grande variabilità nella produzione di principio attivo tra le singole piante, anche in quelle coltivate nello stesso vaso, che si riflette quindi anche nei preparati (marijuana). Inoltre la modalità di assunzione attraverso il fumo e quindi la combustione costituisce un ulteriore fattore di variabilità sulla quantità di principio attivo effettivamente assunto.

Nei processi di combustione vengono, infatti, distrutte alcune sostanze (anche parte del principio attivo) e se ne formano altre in funzione della temperatura di combustione (dipendente anche dal modo individuale di fumare). Uno studio della Società Italiana di Farmacologia del 1995 diceva testualmente: "...Il fumo prodotto dalla cannabis contiene un elevato numero di sostanze prodotte per pirolisi, molte delle quali, ad esempio gli idrocarburi, sono le stesse presenti nel fumo da tabacco e sono considerate responsabili della bronchite cronica, disturbi ostruttivi delle vie respiratorie e neoplasie polmonari.....(omissis) ....Va inoltre tenuto presente che il benzopirene (n.d.r. potente cancerogeno) è presente in misura più abbondante nel fumo della cannabis che in quello del tabacco e che il modo di fumare la cannabis fa depositare una quantità di catrame nei polmoni superiore a quella depositata dal fumo di tabacco".

In una pianta vi sono circa 60 diversi cannabinoidi e alcune centinaia di altre sostanze chimiche. E' impossibile stabilire a quale di esse attribuire l'efficacia terapeutica o le controindicazioni.

La differente composizione delle varie piante di cannabis e la modalità di assunzione tramite fumo rappresentano il maggior ostacolo alla sperimentazione di tipo clinico.

L'ambiguità tra uso di farmaci sperimentati e uso di prodotti più o meno naturali, quali la marijuana, è più evidente nelle premesse alla seconda mozione.

E' pur vero che oggi in Italia è consentito l'uso della morfina per uso medico, ma nessuno si sognerebbe di prescrivere, a scopo terapeutico, il fumo dell'oppio di cui la morfina rappresenta il principio attivo più importante.

La coltivazione in Canada della cannabis per uso medico è condotta, esclusivamente a scopo scientifico, sotto stretto controllo governativo e finalizzata alla produzione del principio attivo o all'isolamento di alcuni altri componenti, non certamente per somministrazione tramite fumo, per i motivi già sopra riportati.

Per quanto riguarda l'uso medico della marijuana negli Stati Uniti, si rimanda all'allegato della Corte Federale che nega l'uso medico di tale prodotto; è invece incomprensibile l'affermazione che "...la commissione federale statunitense dell'Istituto di medicina della National Academy of Sciences di Washington nel 1999 ha chiesto l'introduzione in campo medico del principio attivo della canapa indiana (THC)" poiché i farmaci che contengono tale principio attivo (Marinol, Donabinol e Nabilone) sono in commercio negli Stati Uniti da molti anni prima del 1999.

Anche se esistono significative diversità nelle due mozioni (nella prima si chiede sostanzialmente di verificare la veridicità scientifica della validità terapeutica mentre nella seconda si chiede addirittura di regolamentare l'uso medico della canapa indiana e dei suoi derivati, dando per scontato che la validità sia già dimostrata) entrambe fanno riferimento a lavori scientifici già pubblicati o a ricerche ancora in corso.

Secondo i mass media e secondo i presentatori della seconda mozione il principio attivo della cannabis (delta-9-tetraidrocannabinolo) sarebbe efficace in un gran numero di patologie, le più varie, dal glaucoma alla sclerosi multipla, dal dolore cronico ai tumori cerebrali, all'epilessia e a molte altre patologie. Una sorta di panacea per tutti i mali, un farmaco universale!

Per rimanere tuttavia con i piedi per terra e consultando quanto pubblicato su riviste scientifiche serie ed accreditate questo è quanto emerge.

La rivista "Annals of Internal Medicine" edita dall'American College of Physicians ha pubblicato nel 1997 (vol. 126 – 15 maggio 1997, pagg 791-798) un lavoro dal titolo "Medicinal applications of delta-9-tetrahydrocannabinol and marijuana".

Gli autori hanno preso in esame tutti i lavori più significativi pubblicati tra il 1975 ed il 1996 (la bibliografia allegata è imponente e comprende 92 voci!) sull'uso medico del THC puro (cioè i farmaci) e sulla marijuana. E' stato valutato l'uso nella terapia della nausea associata alla chemioterapia antitumorale, il glaucoma, stimolazione dell'appetito nei malati di AIDS e la sclerosi multipla. Le conclusioni degli autori sono che il THC puro è utile per la nausea associata con la chemioterapia nei tumori e, in basse dosi, per la stimolazione dell'appetito nei malati di AIDS. La marijuana ed il THC puro hanno tuttavia effetti tossici che devono essere valutati e confrontati con i benefici terapeutici. (Si allega copia del lavoro pubblicato)

Due rassegne bibliografiche di recente pubblicazione sulla autorevole rivista "British Medical Journal" (Vol. 23, 7 luglio 2001) realizzate da un gruppo di ricercatori svizzeri ed inglesi, si sono prefisse di valutare, attraverso l'esame degli studi clinici sinora realizzati, l'efficacia dei cannabinoidi nella terapia del dolore e nella terapia della nausea e del vomito indotti dalla chemioterapia antitumorale.

Per quanto riguarda la terapia del dolore cronico ed acuto, in 8 dei 9 studi considerati i cannabinoidi si sono rivelati più efficaci del placebo ma non più efficaci della codeina, un analgesico sicuramente non dei più potenti. Inoltre in 6 studi su 9 si sono riscontrati effetti indesiderati ed avversi ai cannabinoidi, in qualche caso severi, dovuti prevalentemente alla depressione del sistema nervoso centrale. Sulla base di questa valutazione gli Autori concludono che è improbabile

che i cannabinoidi attualmente noti siano in grado di sostituire le terapie del dolore già disponibili.

La seconda rassegna era volta a valutare l'efficacia dei cannabinoidi come antiemetici, vale a dire come farmaci per la prevenzione della nausea e del vomito, nei pazienti sottoposti a chemioterapia. La rassegna ha riscontrato che i cannabinoidi (THC, nabilone e levonantrillo) sono leggermente più efficaci degli antiemetici convenzionali (es. metoclopramide, proclorperazina) e che i pazienti tendono generalmente a preferirli a questi. Anche in questo caso gli effetti indesiderati prodotti dai cannabinoidi (sonnolenza, sedazione, euforia, depressione, paranoia, allucinazioni) sono stati più frequenti che non nel caso di altri farmaci antiemetici di confronto: in 19 studi su 30 il numero di pazienti che hanno interrotto la sperimentazione a causa degli effetti indesiderati è stato significativamente superiore per i cannabinoidi. La conclusione degli autori è che, a fronte della maggiore efficacia, il frequente riscontro di effetti indesiderati, riscontrabili anche nell'impiego a breve termine e per via intramuscolare dei cannabinoidi, limiterà probabilmente la diffusione dell'impiego di queste sostanze nel trattamento della nausea e del vomito indotti dalla chemioterapia.

Sullo stesso volume della rivista (*British Medical Journal* Vol. 23) viene pubblicato un lavoro del Prof. Eija Kalso, della Clinica del Dolore, Dipartimento di Anestesia e terapia intensiva, Ospedale Universitario di Helsinki, in cui si dice che, per la terapia del dolore cronico ed acuto, attualmente esistono farmaci analgesici anti-infiammatori non steroidei molto efficaci, che possono essere somministrati da soli oppure in combinazione con oppioidi. Per questi motivi egli ritiene che non vi sia nessuna necessità dei cannabinoidi per queste indicazioni. Per quanto riguarda, invece, l'applicazione contro la nausea ed il vomito egli ricorda che le "linee guida" della Società Americana di Oncologia Clinica suggeriscono di usare: "...nessun antiemetico di routine con chemioterapici a basso rischio emetico, un cortisonico con farmaci a rischio emetico intermedio ed una combinazione di un antagonista recettoriale della serotonina e un cortisonico per farmaci ad alto rischio emetico. Questa combinazione è quella che ha mostrato il più alto indice terapeutico! Pertanto, i cannabinoidi attualmente disponibili perdono il confronto con gli altri farmaci sia in efficacia, sia in sicurezza".

Anche per quanto riguarda l'efficacia della marijuana nell'epilessia esistono fortissime perplessità. Un lavoro pubblicato sulla rivista "*Epilepsia*" Vol. 42 (10), 2001 da parte di un ricercatore del Dipartimento di Neurologia, Psichiatria e Neurochirurgia della New York University School of Medicine dice testualmente: "...le ricerche sugli animali e sull'uomo sull'effetto della marijuana sugli attacchi epilettici sono inconcludenti."

Alla luce quindi delle conoscenze scientifiche attualmente disponibili non sussistono prove valide sull'efficacia terapeutica dei farmaci a base di tetraidrocannabinolo. Le informazioni sono piuttosto confuse e spesso contraddittorie. Nella letteratura si trovano spesso, accanto a ricerche cliniche controllate e convalidate, studi inutilizzabili per una valutazione corretta ed imparziale. Talvolta si tratta esclusivamente di racconti aneddotici non suffragati da idonea documentazione scientifica.

Alcuni ricercatori consigliano di indirizzare la ricerca sul possibile impiego dei cannabinoidi nel trattamento sintomatico del tremore e della spasticità muscolare nei malati di sclerosi multipla o nei pazienti affetti da morbo di Parkinson.

Non c'è nessuna preclusione per futuri studi, ricerche o sperimentazioni; occorre tuttavia fare chiarezza anche su cosa si intenda per "ricerca scientifica" o per "sperimentazione".

Tutti gli studi devono essere condotti con criteri oggettivi e verificabili, utilizzando sostanze pure (naturali o sintetiche) somministrate in modo controllato ed in dosi misurate. Solo in tal modo è infatti possibile una corretta valutazione, anche sul piano quantitativo, degli effetti positivi e negativi dei cannabinoidi. Situazione in ogni caso ben diversa da quella di una assunzione incontrollata come quella che si realizza fumando una sigaretta di canapa.

I farmaci a base di tetraidrocannabinolo non sono stati introdotti in Italia, non perché la sostanza è proibita (lo è anche negli altri Paesi in cui i farmaci sono disponibili) ma perché non è riconosciuta la loro validità terapeutica! Nei Paesi in

cui i farmaci sono in commercio la loro prescrizione da parte dei medici è assai limitata.

L'accettazione del concetto della validità terapeutica della cannabis costituisce in realtà un sistema surrettizio propedeutico alla legalizzazione o liberalizzazione della sostanza. Tutti, infatti, sarebbero autorizzati a coltivarsi liberamente le proprie piantine, adducendo pretesti "terapeutici".

L'atteggiamento dei firmatari della seconda mozione, unitamente al clamore suscitato ed amplificato dai mass-media sta creando aspettative terapeutiche in persone affette da patologie gravi. Si tratta, allo stato delle conoscenze, di aspettative pienamente illusorie perché non suffragate da sufficienti riscontri scientifici.

Questo atteggiamento deve pertanto essere censurato e ritenuto inaccettabile, per rispetto della dignità di persone già duramente colpite e che non hanno certo bisogno di essere illuse o raggirate in nome di una ideologia.

### **La comorbidità psichiatrica nelle dipendenze patologiche da sostanze d'abuso**

Per chi si occupa delle dipendenze patologiche vi è sempre stato un grande interrogativo relativo alla personalità di coloro che divengono tossicomani, sul perché di tante ricadute e fallimenti, nonché di tanta difficoltà ad operare nel campo con un senso clinico, con l'attenzione dovuta alle persone che diventano tossicomani. Uno dei motivi di tali difficoltà è certamente legato alla presenza dei disturbi psichici che in taluni casi precederebbero ed in altri sarebbero contemporanei o conseguenti all'uso abuso e dipendenza da droghe. Da qualche anno la accertata compresenza di uso di droghe e problemi psichiatrici viene definita come comorbidità psichiatrica. Ciò significa che può talora esistere qualche rilevante problematica psichica nella persona prima che essa si avvicini alle droghe e che non necessariamente finirà con l'uso di droghe (vulnerabilità). Oppure il termine comorbidità psichiatrica può indicare gli effetti patogeni sul sistema nervoso centrale prodotti dalle sostanze, che non sono sostanze inerti, una volta che esse vengono introdotte nel nostro sistema nervoso. Alcune di queste modificazioni del comportamento hanno gradi maggiori o minori di reversibilità, allorché cessa l'uso delle droghe ma la ricerca scientifica su tutto questo è carente. Questo apre punti di domanda molto importanti non soltanto in relazione alla clinica, cioè alla cura o alla riabilitazione dei tossicomani, ma anche su ciò che si possa fare per prevenire l'insorgere di questi problemi, studiando le personalità che più facilmente accedono a questi comportamenti e più sono vulnerabili al contatto con le droghe per determinare interventi preventivi precoci.

La valutazione diagnostica, soprattutto nel caso di tossicodipendenti con disturbo psichiatrico, assume particolare importanza in relazione all'individuazione dei margini "residui" di funzionamento sociale in prospettiva di un intervento terapeutico da svolgersi in regime residenziale, semiresidenziale o ambulatoriale, sia nel contesto pubblico che privato.

Ma il fenomeno della tossicodipendenza non è mai unidimensionale per cui tale valutazione, pur non potendo prescindere dalla semeiologia e dalla clinica, deve avvalersi anche di strumenti standardizzati multidimensionali validati a livello internazionale e comparabili a quel livello tendenti non solo ad indagare gli aspetti sindromici e nosologici, ma anche gli aspetti inerenti lo stato attuale dell'abuso/dipendenza e il funzionamento relazionale e sociale. In tempi più recenti, si è resa poi indispensabile anche l'indagine sui comportamenti a rischio che, in tale categoria di pazienti, assume sempre grande importanza.

Nel corso degli ultimi decenni molti studi hanno cercato di affrontare l'intricato problema sotteso a tale complessità che, invariabilmente, può influenzare "in negativo" l'esito dei trattamenti. Dai primi studi di Mc Lellan (1979) - che utilizzava l'*Addiction Severity Index (ASI)* come strumento clinico multidimensionale in grado di evidenziare la gravità psichiatrica come predittore d'esito del trattamento - quest'intervista strutturata ha avuto una notevole diffusione nella medicina e nella psichiatria delle tossicodipendenze, per cui se ne

è proposto l'uso anche per "abbinare" i pazienti ad un determinato tipo di percorso terapeutico (Mc Lellan, 1980); i pazienti gestiti con questo screening preliminare sembrano avere un migliore *outcome* complessivo (Mc Lellan, 1983). Uno dei problemi più gravi da affrontare oggi, da parte dei Servizi per le Tossicodipendenze nel pianificare interventi effettivamente basati sulle esigenze di tale tipo d'utenza, è la vasta eterogeneità della loro cosiddetta comorbidità ("doppia diagnosi"), cioè le varie declinazioni, la gravità e i diversi tipi di decorso della patologia, sia psichiatrica che di abuso/dipendenza. In questo senso l'ASI si è dimostrato uno strumento adeguato a distinguere sottogruppi di pazienti con "doppia diagnosi", mettendo i Servizi in condizione di pianificare più correttamente i loro interventi (Lehman et al., 1994). Di solito, il riscontro della gravità globale della psicopatologia è sufficiente per valutare l'impatto di questa dimensione sul trattamento.

#### Tipi di trattamento della doppia diagnosi

I trattamenti accreditati a livello internazionale per la doppia diagnosi sono i seguenti:

Il primo trattamento è sequenziale, i pazienti vengono dapprima trattati per il problema che è più acuto e una volta completato il trattamento sono trattati per l'altro problema.

Il secondo tipo di trattamento è parallelo: il trattamento si svolge in due diversi ambiti allo stesso tempo. Spesso le due diverse fonti di trattamento hanno diversi approcci terapeutici che possono anche essere contraddittori.

Il terzo tipo è il trattamento integrato. Un trattamento integrato può avere come base sia un programma psichiatrico, che anche un programma per i problemi tossicomani o essere basato su un programma dedicato alla doppia diagnosi. Le varie sedi di questi trattamenti possono essere in istituzioni psichiatriche piuttosto che in istituzioni per l'abuso di sostanze, oppure può trattarsi di programmi dedicati alla doppia diagnosi.

Ci sembra utile sottolineare l'evidenza, oggi sempre più presente nei contesti clinici, per cui gli operatori dei Dipartimenti di Salute Mentale dovrebbero riservare le loro limitate risorse alle patologie cosiddette "pure", posticipando di conseguenza l'impegno per le situazioni di comorbidità; sull'altro versante, i Dipartimenti per le Tossicodipendenze tradizionalmente trovano difficoltà a gestire dimensioni psicopatologiche così complesse a causa della mancanza di una formazione ad hoc o conseguentemente alla limitatezza delle strutture o degli organici a disposizione. Peraltro problemi di comorbidità emergono sia per tossicodipendenti con problemi psichiatrici che per malati psichiatrici con problemi di abuso di sostanze.

#### Ipotesi sulla futura organizzazione della risposta terapeutica ai problemi di doppia diagnosi

In collaborazione tra il Dipartimento di Salute Mentale ed i Dipartimenti per le dipendenze patologiche (in questi ultimi è prevista la presenza dei Ser.T e degli Enti ausiliari territoriali) potrebbero essere istituiti "Servizi o Programmi o Moduli di Consultazione per la Comorbidità Psichiatrica nei Disturbi da Uso di Sostanze" da intendere come *interventi di cerniera* in grado di consentire l'instaurarsi di programmi, precoci, efficaci ed efficienti che evitino - come segnalato dalla letteratura internazionale - successive più onerose prese in carico i cui risultati ed esiti a distanza si rivelano generalmente inferiori, spesso più costosi e, comunque, insoddisfacenti e caratterizzati da un elevato tasso di ricadute.

Il Servizio o Programma o Modulo di Consultazione, da espletarsi con modalità differenti che tengano conto dei bisogni locali e/o della formazione degli operatori e/o dell'organizzazione operativa dei Servizi collaboranti, potrebbe fornire prestazioni per gli utenti del Dipartimento Dipendenze patologiche dell'ASL di competenza, per gli utenti del Dipartimento di Salute Mentale affetti da problemi

di abuso di sostanze, nonché per gli utenti delle Agenzie del privato sociale che insistono nel territorio.

Tale modello di servizio o programma o modulo si propone di:

1. effettuare una diagnosi psichiatrica secondo i moderni sistemi di classificazione applicati nella tossicodipendenza e che si basano su metodi clinici, ivi comprese le interviste strutturate;
2. mettere a regime protocolli specifici per collaborare agli interventi di cura e riabilitazione per soggetti tossicodipendenti e per soggetti psichiatrici con problemi di abuso di sostanze;
3. fornire e verificare la fruibilità di valutazioni diagnostiche multidimensionali (anche utilizzando strumenti standardizzati) e, ove non fossero altrimenti reperibili, protocolli di trattamento psichiatrico e tossicologico adeguati ad un'utenza che risulta sfuggente ai Servizi di Salute Mentale ed ai Dipartimenti dipendenze patologiche per:
  - la scarsa visibilità della patologia,
  - a causa del mascheramento indotto dalla condotta d'abuso,
  - la mancata accettazione di una presa in carico da parte dei Servizi psichiatrici o dei Dipartimenti dipendenze patologiche per problemi d'ordine psicologico, nonché culturale e sociale;
4. fornire consulenza e counselling in particolari situazioni: ad esempio, pazienti con doppia diagnosi HIV positivi, pazienti con problematiche di violenza, pazienti in regime di detenzione, etc.;
5. valutare l'adeguatezza e la modalità delle proposte di inserimento in regime residenziale allorché si tratti di tossicodipendenti con tali problematiche o di malati psichiatrici con problemi di abuso di sostanze;
6. valutare i margini residui di funzionamento sociale, ovvero gli indicatori predittivi dell'efficacia di possibili interventi terapeutici quali quelli attivabili in regime residenziale, semiresidenziale o ambulatoriale; un intenso rapporto di collaborazione deve essere avviato in tal senso con le comunità terapeutiche ed educative che si occupano di tossicodipendenti e di malati psichiatrici;
7. inviare precocemente ed immediatamente ai Servizi Psichiatrici quei pazienti che, per gravità della patologia psichiatrica non altrimenti rilevata, necessitano di trattamenti intensi e/o prolungati non realizzabili in altri luoghi terapeutici;
8. fornire trattamenti a pazienti i quali, presentando disturbi psichiatrici lievi, o rifiutando la connotazione psichiatrica del disturbo, non avrebbero potuto usufruire altrimenti di interventi pur indispensabili;
9. prendere in carico direttamente pazienti con gravi disturbi psichiatrici che, continuando l'abuso di sostanze, non possono essere trattati dai Servizi Psichiatrici Territoriali a causa della inevitabile propedeuticità reciproca tra Servizi psichiatrici e quelli per le tossicodipendenze;
10. effettuare follow-up almeno annuali, indispensabili per questo tipo di utenza, valutando l'efficacia degli interventi nella dimensione psicopatologica e nelle più diverse forme di abuso e dipendenza.

### **Incremento del consumo di Cocaina: un nuovo allarme sociale**

#### Aspetti psico-educativi

Un'accurata ricerca campionaria nazionale e internazionale sulla diffusione della cocaina, prospetta un'espansione dell'uso, sia per entità che per velocità, rispetto all'eroina degli anni Sessanta. Le operazioni antidroga hanno sequestrato nel 2002 Kg.3.861.252, mentre nel 20001 Kg. 1.809.619. Il panorama diventa complicato quando si considerano altre droghe, le cosiddette droghe "disegnate", dagli effetti prettamente amfetaminici e psichedelici. Tra queste nuove droghe la cocaina rimane la sostanza regina, accettata anche perché ritenuta meno pericolosa di altre e consumata in ambienti lavorativi, ricreativi, sportivi. I dati epidemiologici e gli effetti patologici sono preoccupanti. Questi dati parlano di morti per overdose e del diffondersi di disturbi funzionali relativi alla sfera psichica e organica. Tra questi troviamo: disturbi di personalità, disforie, forme di



psicosi, delirio acuto, depressioni. Ci dobbiamo chiedere: perché tante persone, nonostante i rischi, consumano cocaina? Una teoria oggi scientificamente condivisa da molti ricercatori coniuga la prospettiva neuro-farmacologica con quella psicologica del doppio rinforzo. L'uso della cocaina dà sicurezza, efficienza, vitalità intellettuale, esalta la resistenza fisica, toglie la stanchezza e stimola la verve sessuale. In una parola dà "un rinforzo positivo", mediato dagli effetti indotti dalla sostanza sui circuiti nervosi della dopamina, adrenalina e serotonina. Chi fa uso di cocaina tende a continuare perché si sente bene. L'uso e l'abuso sempre più diffuso di cocaina provengono anche dall'affermarsi della cultura del piacere, del godimento e della dissipazione, in contrasto con l'etica dell'impiego per sviluppare le proprie capacità, sentimenti e doti. Gli effetti piacevoli iniziali e i risultati ottenuti a livello psichico hanno favorito il consumo e la diffusione di tale sostanza. Agli inizi del secolo scorso e fino agli anni quaranta, i cultori e gli apologeti della cocaina erano prevalentemente i letterati ed intellettuali. Dagli anni settanta in poi, l'iniziativa passa di mano e le generazioni successive canteranno: "Un lampo nel cranio e un dolore nel naso"; "la dolce cugina la cocaina". Cinema, musica rock, stampa, subcultura giovanile indicano la cocaina come simbolo di liberazione. Negli ultimi anni dello scorso secolo, la cocaina è caricata di un plusvalore simbolico che indica il sicuro successo. Nei riti e nelle mode, la cocaina diviene sempre più doppiamente funzionale: disinibisce e favorisce gli stati euforici. I divi del rock sono inghiottiti dall'eccessivo consumo di cocaina. Alcuni giovani contestatori ripetono per alcuni anni: "Spero di morire prima di diventare grande". E con Jim Morrison e i Doors cantano: " Questa è la fine, piacevole amica, questa è la fine, mia unica amica la fine". Le ultime due generazioni definite del rifiuto, consumano il proprio tempo nel vortice dolce e dionisiaco della cocaina, lanciano a tutti i giovani il messaggio della dissipazione nichilista. La droga è l'unico rimedio al pathos della vita. Questo messaggio è diventato attualmente il simbolo soprattutto dei cocainomani. S'aggiungano talune forme che assimilate dalla cultura precedente e recuperate anche da una certa visione del mondo attuale, continuano a suggerire immagini e rappresentazioni virtuali, una vita avulsa dalla realtà e soddisfatta anche dalle sostanze chimiche. Alcuni temi e modelli di comportamento immessi nelle culture giovanili che si sono succedute, sono tuttora presenti e percepibili. Prendiamo, ad esempio, la manifestazione dell'immagine attraverso l'abbigliamento. Basta poco per cogliere la sopravvivenza del culto dell'immagine: l'importanza data all'acconciatura dei capelli, il vestito come diversità e appartenenza, l'orecchino nel naso, il tatuaggio, il piercing, la finta trascuratezza nel vestire e nell'atteggiarsi, e tanti altri segni. Tutto propone il culto dell'immagine, ovviamente in un contesto sociale più d'integrazione che di contestazione. Non si tratta di una concezione estetica nuova e particolare, ma di comportamenti spettacolari per attirare attenzione e imporsi agli altri, come nell'uso della cocaina per dare al personaggio visibilità e successo. L'onnipotenza del cocainomane ormai è spesso tollerata e ritenuta socialmente accettabile. Si sono fatte ricerche sul rapporto che intercorre tra la moda e la rappresentazione della propria immagine, evidenziando come questa relazione finisce nel conferire un'identità che rende possibili alcuni comportamenti piuttosto che altri. Alcuni pensatori, come Jerome Bruner e Clifford Geertz, concordano sul fatto che bisognerebbe allargare i confini dell'analisi psicologica, includendovi lo studio delle incidenze culturali sull'immagine del corpo. Del resto, che cosa c'è di più profondamente psicologico della cultura? Essa è una realtà complessa e articolata di simboli, miti, norme, immagini, schemi di ragionamento, credenze, modi di pensare e di agire, di percepire e di sentire che penetrano l'individuo nella sua soggettività, orientandogli le emozioni, le convinzioni e i comportamenti. Mentre conosciamo alcuni aspetti farmacologici della cocaina, non abbiamo ancora a disposizione conoscenze sufficienti e sistematiche che mettano in rilievo l'incidenza dei processi culturali sulle fasce giovanili, sui gruppi sociali a rischio, e il possibile accostamento alla droga e alla cocaina in particolare. E' intenzione dei membri del Comitato Scientifico, approfondire in seguito, alcuni temi specifici che ora tratteggiamo sinteticamente. Siamo convinti che non è tanto l'immaginario che copia il reale, ma è quest'ultimo che assume le forme dell'immaginario. Le forme

comunicative culturali condizionano la psiche, a tal punto che alcune immagini da virtuali diventino reali. La realtà, in altre parole, è costruita da un'immediata trasfusione d'immagini, suggestioni, aspirazioni, soluzioni e miti per la felicità individuale. Una ventata d'immaginario propone i miti per l'auto-realizzazione, rapportando i giovani a certi modelli e campioni e inculcando nella psiche quei bisogni che ottengono una pronta risposta piacevole immaginativa. La cocaina compensa questi bisogni o emozioni piacevoli, sostenendo pure gli stati mentali più adatti a certe rappresentazioni e agli usi sociali dell'identità. Nel film "Basic Instinct" degli anni novanta, la cocaina è il mezzo per accedere alla "vita rappresentata", ricalcando la forma che fa del piacere una perversione immaginata, prima ancora d'essere reale. L'esigenza simbolica immaginativa sembra precedere l'appagamento fisico, anche se con l'uso della cocaina, questo rapporto tende ad essere immediato. La cocaina, senz'altro, stimola la mente la fa "funzionare meglio", la rende più efficiente, produttiva, resistente, brillante e disinibita, in grado di spingere fino in fondo le sue potenzialità. Certe persone pertanto usano e abusano di cocaina per ben figurare durante un incontro, una riunione di lavoro, un debutto sul video o in gara sportiva. Altre assumono questa sostanza, per uscire da sé, diventare diverse, "sballare" e, soprattutto, allontanarsi da uno stile di vita annoiato. Della noia si è sempre parlato poco e male, giudicandola un sentimento per oziosi, forse materialmente ricchi, ma poveri d'immaginazione. Sappiamo, invece, che questo sentimento assale chiunque quando le cose appaiono intrise di una luce opaca e la quotidianità perde senso e significato. La noia è un salutare campanello d'allarme della nostra mente per chiedere una giusta quantità di stimoli, pena l'implodere in una malinconia irrequieta, in un disagio che assume il volto della passività con conseguenze psicologiche gravi. La cocaina diventa spesso per le persone annoiate, un tentativo d'auto-terapia per uscire dal malessere esistenziale. Un comportamento certamente autolesionista per prendersi cura di sé. In certi casi, assumere cocaina o altre droghe, può essere un tentativo in cui alcune parti della mente si prendono cura di altre. Un po' come chi beve per dimenticare, chi prende un ipnotico per dormire; ovviamente pagando il prezzo degli "effetti collaterali", devastanti comunque. Se il male del vivere per il cocainomane è il movente che lo porta a rifugiarsi in un paradiso artificiale, oppure se siano gli effetti di questo paradiso chimico a far riaffiorare qualche sconvolgimento mentale, è un problema dibattuto. L'interrogativo è se i sintomi psicopatologici siano primari o secondari. In certi casi, un depresso può scoprire il sollievo dato dalla cocaina. In altri casi, un'intossicazione acuta prodotta dalla sostanza, può scatenare sintomi maniacali: deliri di grandezza, iperattività, euforia incontrollata. L'astinenza stessa può far riaffiorare forme di disagio, disturbi di personalità già presenti nel soggetto prima dell'intossicazione o conseguenti alla stessa. L'uso della cocaina come terapia ai malesseri psicologici più variegati, non è suffragata da nessun dato scientifico. Non serve per ridurre gli stati psicologici negativi, i sentimenti d'incertezza, la scarsa fiducia nelle proprie capacità; non vale per distinguersi dagli altri attraverso l'immagine, l'ostentazione. Il malessere esistenziale e la noia che lo evidenzia esigono una vita motivata, attiva. I giovani soprattutto vanno sempre stimolati nella volontà per raggiungere ideali significativi che immettono nel profondo della psiche stimoli, motivazioni che assicurano un equilibrio complessivo. Qualcuno ha scritto che l'inquietudine non ha età, ma i suoi fiori si manifestano soprattutto dall'adolescenza alla prima giovinezza, segnando l'attraversamento di quella "linea d'ombra" che per ognuno traccia l'ingresso nell'età adulta. La cocaina non può fungere da veicolo in questo passaggio. Se lo diventasse, qualcosa non funziona. Forse educiamo i nostri ragazzi e giovani ad essere dipendenti dal piacere, escludendoli dalla gioia. L'eccessivo consumo di piacere porta allo sballo, impregnato di stati emozionali collegati alla dilatazione e alterazione della realtà. L'esperienza dello sballo è gratificante, mette in condizione i cocainomani di non poter più rinunciare alla sostanza e di "funzionare" solo con essa. Scatta in questo modo la dipendenza che può sembrare prettamente psicologica. Oggi sappiamo però che non è solo psicologica, questa sostanza altera la chimica del cervello e scatena aspetti neuro-endocrini e comportamentali. E' solo un problema di tempo, quantità,

frequenza e suscettibilità individuale (come aveva intuito Freud). Gli effetti piacevoli della droga tuttavia, aiutano il soggetto ad immergersi in un'esperienza felice che ha i suoi costi: l'assuefazione, la sindrome d'astinenza, le compulsioni e il deterioramento psicofisico. I tossicologi suddividono l'astinenza in tre fasi. Se la prima e la seconda fase comportano una sintomatologia caratterizzata da depressione, ipersonnia, perdita di motivazione e grave abulia; la terza si manifesta dopo molte settimane. Essa compare anche dopo lunghi intervalli dall'ultima somministrazione e in condizione di disintossicazione, con improvvise ricadute determinate da un forte ed insostenibile desiderio (craving). Può bastare la semplice visita di un luogo, la rievocazione di momenti particolari legati alla sostanza per scatenare un acuto bisogno. Questa sindrome post-astinenza è imputata, da alcuni farmacologi, a subdoli processi di neuro-adattamento e a modificazioni che comporterebbero tempi lunghi. Per altri ricercatori, è collegata a fattori psicologici o forme di condizionamento mai estinte del tutto. E' noto che certe esperienze ricche d'emozioni possono diventare parte della propria identità personale. Qualche nostalgia di un'esperienza appagante e intensa, rimane certamente.

Sintetizzando le riflessioni sui danni e gli inganni della cocaina che esigeranno ulteriori approfondimenti da parte del Comitato Scientifico, ci pare opportuno richiamare ciò che è stato il filo rosso che ha attraversato tutto il discorso psico-educativo. Abbiamo indicato l'intreccio delle modificazioni biochimiche cerebrali indotte dalla cocaina e l'esperienza psicologica provata dal tossicomane come fattori inseparabili dalla cornice socio-culturale. L'impegno preventivo dovrà passare attraverso una cultura che valorizza la normalità dei comportamenti e stigmatizza le molte ed accentuate esternazioni del personaggio. Esiste una mentalità sottile e subdola che carica l'immagine d'apparenze e ignora la mancata crescita psicologica specialmente dei giovani. La cocaina è la droga che sostiene il personaggio e gli assicura d'essere diverso dagli altri e di primeggiare, per una stagione soltanto... Le previsioni delle strutture terapeutiche e degli interventi vari da improntare per la riabilitazione dei cocainomani, meritano un'impegnativa ricerca e confronto esteso. Le nostre esperienze e studi condotti in questi decenni sull'eroinomane, non sono trasferibili in blocco sul soggetto cocainomane. Per questo studio il Comitato Scientifico si renderà disponibile.

Le riflessioni seguenti intendono evidenziare le conseguenze biochimiche determinate dall'uso della cocaina.

#### Aspetti neuro-endocrini e comportamentali

Appare sempre più verosimile l'ipotesi che particolari condizioni psicobiologiche predispongano a stabilire un rapporto stabile tra individuo e sostanza psicoattiva. In particolare gli stimolanti, e tra questi per prima la cocaina, si trasformerebbero in "trappole" vere e proprie per soggetti con un particolare assetto del sistema dopaminergico. La cocaina infatti svolge la sua azione mediante il blocco del transporter della dopamina (Telang, 1999; Volkow, 1997), ottenendo un sensibile aumento della dopamina intrasintattica (extracellulare) e quindi un incremento del segnale di "rinforzo" post-sintattico.

In modo del tutto analogo si comporta il metil-fenidato, farmaco che viene impiegato per la cura dell'iperattività con deficit di attenzione (Vastag, 2001): questo amfetamino-derivato bloccherebbe a sua volta il trasportatore della dopamina che presiede al meccanismo di reuptake presintattico, agendo in modo diverso dalla cocaina soprattutto per quanto riguarda la cinetica, e risultando per questo meno addittivo della cocaina grazie alla sua azione meno rapida.

L'adolescente vulnerabile per lo sviluppo di una dipendenza da stimolanti avrebbe una propensione all'iperattività, un comportamento impulsivo-compulsivo e una difficoltà alla percezione delle gratificazioni della quotidianità, verosimilmente in relazione ad alterazioni biologiche che includono una eccessiva concentrazione del transporter della dopamina (Lancet, 1999). Il quadro che ne consegue è estremamente suggestivo e può spiegare, almeno per una tipologia di cocainomani, la stabilità e l'intensità del legame addittivo.

Se la cocaina blocca il transporter della dopamina (DA) e aumenta la DA extracellulare, facilitando il meccanismo della gratificazione, i soggetti predisposti

agli stimolanti, da parte loro, si troverebbero proprio in una condizione di scarsa stimolazione dopaminergica dei recettori post-sinaptici: infatti la DA verrebbe rapidamente ripresa dal meccanismo di reuptake eccessivamente funzionante, non consentendo alla DA stessa di produrre il segnale gratificante. In compenso l'attivazione "randomizzata" e disordinata di altri neuroni dopaminergici, vale a dire un firing neuronale aspecifico che può indurre incapacità a concentrarsi e iperattività, si assocerebbe alla scarsa stimolazione del sistema della gratificazione. Secondo l'espressione di Nora Volkow: "Più rumore e meno segnale di rinforzo". E dunque una condizione difficile dal punto di vista temperamentale e comportamentale, insieme a una scarsa capacità di elaborare strategie motivazionali, spesso sin dall'infanzia, a causa della difficoltà a percepire il piacere degli obiettivi conseguiti.

La cocaina appunto assumerebbe il ruolo di incrementare la DA extracellulare esercitando l'azione di inibitore competitivo per il meccanismo di trasporto nel reuptake della monoamina cerebrale (Wu et al., 2001). Tale incremento si otterrebbe proprio nel nucleo accumbens, deputato alla percezione del piacere, con un meccanismo comune alle altre sostanze additive, ma per la cocaina più immediato e intenso.

Secondo un singolare meccanismo d'azione, la sostanza sarebbe capace di aumentare contemporaneamente la secrezione di dopamina dai depositi presinaptici, e questo non soltanto durante l'esposizione al farmaco, ma anche in una fase appena successiva di wash-out: una sorta di rebound, verificato nell'animale da esperimento, che comporta una amplificazione dell'effetto dopaminergico dopo che è cessata l'infusione diretta della cocaina (Lee et al., 2001). Allo stesso modo anche la riduzione del reuptake, che si verifica durante l'infusione di cocaina, perdura durante il wash-out successivo.

A complicare la spiegazione del meccanismo d'azione della cocaina, sicuramente capace di bloccare il transporter della DA, alcune osservazioni indicano un incremento dei depositi vescicolari di DA indotto dalla sostanza, che sarebbe mediato attraverso l'azione sui recettori D2 (Brown et al., 2001). Recentemente viene ribadito dalla letteratura che nei soggetti esposti alla cocaina si dimostri un incremento della concentrazione del transporter della DA, ma, alla luce di quanto si è detto, rimane del tutto incerta la natura di questa alterazione biologica: infatti, è difficile accertare se si tratti di una condizione indotta dalla cocaina stessa, oppure connessa, come si è accennato precedentemente, a uno stato psicobiologico preesistente all'impatto con le droghe, o in alternativa al quadro tipico di alcune patologie psichiatriche in comorbidità (Letchworth et al., 2001).

Uno squilibrio tra recettori dopaminergici indotto dalla cocaina potrebbe inoltre rendere ragione del quadro conosciuto come sensibilizzazione alla cocaina, o tolleranza inversa, il meccanismo per cui la sostanza produrrebbe effetti psicotici, ipercinetici e comunque indesiderati a concentrazioni sempre inferiori: l'esposizione alla cocaina provocherebbe una repentina down-regolazione dei recettori dopaminergici D3, questo a causa di una loro elevatissima affinità per la dopamina, che sembra essere di 70 volte superiore a quella dei recettori D1 e D2. Un eccesso di DA extracellulare, e quindi di stimolazione recettoriale, provocherebbe tolleranza in modo più rapido nel sistema recettoriale con maggiore capacità di legame per la DA stessa, e cioè nei D3. Verrebbe meno in questo modo l'azione inibitoria normalmente esercitata dai D3 sul sistema recettoriale D2 e D1: questi recettori, che mediano l'attività locomotoria ed eccitatoria indotta dalla cocaina, svilupperebbero meno tolleranza alla DA rispetto ai D3, a causa della loro ridotta affinità, e quindi sarebbero liberi di rispondere al segnale in modo eccessivo. Dunque D2 e D1 non ancora tolleranti alla incrementata dopamina e svincolati dal controllo inibitorio dei D3, già divenuti insensibili alla sostanza (Richtand et al., 2001).

Occorre ricordare, comunque, che da diversi anni è nota l'azione della cocaina non solo sui meccanismi del transporter della dopamina e sugli equilibri recettoriali, ma anche sul release della monoamina della gratificazione, sino a ottenere un completo riassetto del tono dopaminergico (Bowers et al., 1998; Wilson et al., 1996; Kuhar et al., 1996).

L'esposizione continua alla cocaina induce il verificarsi di una attenuazione delle risposte dopaminergiche, il che potrebbe sostenere il quadro di craving, disforia astinenziale e propensione al "binge" (abbuffata) di cocaina (Little et al., 1993), mentre la up-regolazione dei recettori dopaminergici a livello temporale sosterebbe la sensibilizzazione alla stessa (Unterwald et al., 1994), forse per lo squilibrio D3 / D1-D2 di cui si è detto.

Anche il sistema serotoninergico (5-HT) sarebbe coinvolto nell'azione della cocaina e nei suoi effetti comportamentali: in particolare la sostanza attiverebbe i recettori 5-HT<sub>2A</sub> nell'area ventro-tegmentale e 5-HT<sub>2C</sub> nello shell dell'accumbens, con una forte interferenza di questo sistema recettoriale sulla risposta dopaminergica (McMahon et al., 2001). Il blocco del reuptake costituirebbe un'altra delle modalità della cocaina per interferire sul tono della serotonina (Parson et al., 1996).

Essendo noto il ruolo esercitato dal sistema GABAergico nel modulare l'azione centrale della dopamina, con una specifica azione del GABA nel ridurre il release di DA, è stata dimostrata nell'animale da esperimento una alterazione dell'accoppiamento funzionale tra recettore GABAergico e proteina G conseguente alla esposizione alla cocaina. Anche attraverso questo meccanismo di inibizione del sistema del GABA la cocaina potrebbe esercitare uno stimolo e una sensibilizzazione del sistema dopaminergico, lasciato libero dalla normale inibizione GABAergica (Kushner and Unterwald, 2001).

Non mancano all'appello, rispetto al possibile coinvolgimento nell'azione della cocaina, i recettori oppioidi kappa: la somministrazione degli agonisti kappa riduce l'attività locomotoria dell'animale in risposta alla cocaina e modula la densità del transporter per la dopamina (Collins et al., 2001).

Una aumentata espressione del gene che codifica per la sintesi della dinorfina e dei recettori kappa-oppioidi è stata dimostrata durante esposizione alla cocaina (Herz, 1998; Kreek, 1996), lasciando intuire una opportunità di trattamento della dipendenza da cocaina proprio utilizzando la dinorfina o modulando l'azione dei kappa recettori (Kreek et al, 1999).

E ancora, se si considerano i sistemi recettoriali essenziali per gli effetti della cocaina, non si possono sottovalutare i recettori NMDA ed AMPA/KA: questi recettori, che mediano la trasmissione prodotta dall'aminoacido eccitatore glutammico, a livello dello shell e del core dell'accumbens sono stati individuati come possibili protagonisti nell'instaurarsi del craving per la cocaina (Di Ciano and Everitt, 2001). Attraverso l'attivazione dei recettori AMPA ed NMDA si otterrebbe la attivazione dei neuroni dopaminergici dell'area ventro-tegmentale durante l'assunzione di cocaina (Ungless et al., 2001).

In sintesi, diversi sistemi recettoriali sarebbero coinvolti nell'azione della cocaina, con un complesso di interazioni che convergono sul sistema dopaminergico, ma non possono esaurirsi nella attivazione dello stesso: l'attivazione dei recettori D1 e di conseguenza della proteinkinasi, l'aumentata secrezione di glutammico e l'attivazione degli NMDA recettori, nonché l'azione sui 5-HT<sub>1</sub> recettori, il cambiamento nei processi di immagazzinamento vescicolare della DA e addirittura alcune alterazioni del citoscheletro neuronale, tutti questi elementi insieme possono concorrere a produrre l'azione e le forme di sensibilizzazione dovute alla cocaina (Ujike, 2001).

In un confronto con le metamfetamine, la cocaina appare presentare diverse differenze significative proprio nell'attivazione del sistema dopaminergico: la DA extracellulare sarebbe aumentata da entrambe le sostanze, ma durante l'astensione, nella fase precoce, maggiormente dalla metamfetamina; la reiterazione alla esposizione alle sostanze produrrebbe un continuo incremento della DA extra-cellulare in risposta alle metamfetamine e un certo adattamento invece per la cocaina; mentre le due sostanze aumentano in modo analogo la secrezione di acido glutammico nel caudato e nel putamen, la metamfetamina ridurrebbe i livelli dello stesso nell'accumbens e la cocaina li aumenterebbe; lo stesso accadrebbe nell'area ventro-tegmentale, con riduzione del glutammico dopo metamfetamina e aumentato glutammico dopo cocaina (Zhang et al., 2001). Appare chiaro da questa comparazione come la natura gratificante e

addittiva delle due sostanze debba presentare specificità inconfondibili per i consumatori, e possibili differenze sostanziali delle aspettative.

Che cosa condizioni il prolungato rischio di ricaduta per la cocaina, e la forza del legame psichico con la sostanza, non è ancora completamente chiaro: il comportamento di ricerca della cocaina, il craving, l'urgenza di utilizzare la sostanza perdurano a grande distanza di tempo dalla sospensione dell'assunzione e si verifica una notevole resistenza all'estinzione del comportamento condizionato. Se a quanto si è detto la cocaina è capace di lasciare una traccia notevole e complessa sul sistema della gratificazione e della motivazione (drive orbito-frontale) al momento in cui è assunta con una certa frequenza, nondimeno anche gli effetti motivanti degli stimoli trigger, capaci per associazione di idee di scatenare il craving (cocaine-related stimuli), sarebbero sostenuti da un release di dopamina (Weiss et al., 2001). La dopamina extracellulare, dunque, aumenterebbe non soltanto in risposta all'assunzione diretta di cocaina, ma anche in rapporto alla aspettativa della sostanza nel soggetto condizionato: la resistenza all'estinzione di queste connessioni emotive che inducono a riutilizzare la cocaina sarebbe associata a una attivazione dopaminergica precedente l'assunzione.

Anche la compresenza di altre sostanze, somministrate precedentemente, incrementa la capacità discriminante della cocaina, e quindi la sua possibilità di essere riconosciuta come gratificante e di indurre dipendenza: il trattamento con morfina un'ora prima dell'assunzione di cocaina incrementa appunto lo stimolo discriminativo (Green-Jordan et al., 2001) e il pretrattamento con MDMA (ecstasy) raddoppia i livelli di DA extracellulare indotti dalla esposizione alla cocaina.

Come si è sostenuto sin dall'inizio, non è facile disgiungere gli effetti della cocaina in sé dalle componenti connesse con le caratteristiche psico-biologiche degli assuntori: i quadri della dipendenza psichica intensa, della sensibilizzazione con gli effetti indesiderati e la disforia al momento della sospensione possono essere fortemente influenzati dal coesistere di problematiche psichiatriche, dal temperamento e dai tratti della personalità. La disforia da cocaina in particolare, insieme con l'alternanza insonnia/ipersonnia, con i sogni spiacevoli e le alterazioni psicomotorie sono stati rilevati in maggior misura in soggetti nei quali l'assunzione di cocaina si associava a una storia di depressione maggiore (Helmus et al., 2001). E in analogia, una maggiore percezione di eccitazione (high) durante la infusione sperimentale di cocaina veniva riferita da quei pazienti che avevano denunciato un quadro sintomatologico più problematico durante l'astinenza, più pesanti anedonia, fatica, craving e disforia: anche in questo caso l'efficacia e la percezione dell'astinenza erano poste in relazione con i sintomi depressivi (Uslaner et al., 1999). A loro volta, più intensi sintomi di astinenza, associati al tratto depressivo, e la presenza di controlli tossicologici positivi, sono stati visti come elementi predittivi di un peggiore outcome, di un rapido reinstaurarsi della dipendenza e della vera e propria ricaduta (Kampman, 2001).

Già da diversi anni a questo proposito l'addiction alla cocaina è stata guardata da alcuni Autori come un vero e proprio disordine neurologico, tale per cui vengono a mettersi in relazione cofattori diversi e necessariamente interattivi: l'azione della sostanza sicuramente, con le interferenze biologiche sul cervello sin qui descritte, ma anche una serie di possibili condizioni cliniche e psicobiologiche di fondo che con la cocaina instaurano profondi legami. Queste connessioni, fondate su nuovi equilibri biologici, rappresentano in parte condizioni di automedicazione che è difficile interrompere con semplici programmi cognitivo comportamentali (Majewska, 1996). Di volta in volta in questa ottica il cocainomane chiederà alla sostanza una risposta per la mancanza di stimoli motivazionali, per controllare la disinibizione del comportamento, per il deficit d'attenzione, la instabilità emotiva, l'impulsività, l'aggressività, oppure la depressione, l'anedonia e i disordini motori.

Al momento della sospensione dell'assunzione della cocaina nell'uomo, studiata in un setting sperimentale, è stata verificata una disfunzione del sistema serotoninergico che perdura per almeno due settimane e che potrebbe essere connessa con il quadro disforico (Haney et al., 2001). A rendere anche in questo caso più complicata l'interpretazione di questa alterazione del sistema della serotonina i dati di Buyden-Branchey (Buyden-Branchey et al., 1999) indicano

due diversi pattern di risposta agli agonisti serotoninergici da parte di 2 tipologie di cocainomani: quelli più aggressivi, con alcolismo paterno e inizio precoce mostrerebbero un impairment del sistema serotoninergico che non sembra essere riconducibile all'assunzione di cocaina in sé, in quanto non è rilevabile nei cocainomani a ridotta aggressività e che non presentano una storia familiare di alcolismo.

In ogni caso la "maneggevolezza" della cocaina va incontro a una progressiva riduzione, causata dal fatto che, mentre per ottenere gli effetti attesi si dovranno continuamente incrementare le dosi, per concentrazioni sempre inferiori, in relazione al fenomeno della tolleranza inversa (o sensibilizzazione), ci si troverà a dover gestire gli effetti indesiderati, quali la tachicardia, le sudorazioni, le allucinazioni tattili, i disturbi motori, il nervosismo, la irritabilità e, infine, una sempre maggior frequenza di episodi con paranoia e atteggiamenti psicotici.

Se una vera e propria astinenza fisica non può essere descritta per la cocaina, occorre comunque ricordare che alla sospensione, il quadro clinico presenta disturbi significativi quali il senso di fatica, le alterazioni del tono dell'umore, la irritabilità, l'ostilità e un craving che spesso diviene ossessivo e soverchiante le normali attività della vita. L'apatia e la sonnolenza, sino a livelli di narcolessia, possono aggravare il quadro al momento del distacco dalla sostanza.

