

AU-CNS onlus



Helping people to understand
neuroscience applies

Associazione per l'Utilizzo delle
Conoscenze Neuroscientifiche
e Dei Sociali
Petrinetta, Lucca - Pisa



G. De Lisio

Istituto di Scienze del Comportamento
'G. De Lisio'
Carrara - Pisa

Aggiornamenti in PSICHIATRIA



Diretti da
Giulio Perugi e Iero Marenchini

GIORNATE PISANE DI TOSSICODIPENDENZE 2003

PACINeditore
MEDICINA

AU-CNS
Onlus

Aggiornamenti in PSICHIATRIA

supplemento a Heroin Addiction and Related Clinical Problems

Direttori Scientifici

GIULIO PERUGI - Pisa
ICRO MAREMMANI - Pisa

Comitato di Redazione

MATTEO PACINI - Carrara
SONIA LUBRANO - Pisa

Direttore Responsabile

ICRO MAREMMANI - Pisa

Comitato Scientifico Editoriale

MARCO BATTAGLIA - Milano
ROBERTO BRUGNOLI - Roma
GRAZIELLA DE MONTIS - Sassari
JOSEPH A. DELTITO - Rowayton, CT, USA
CARLA GAMBARANA - Siena
ANDREAS HERFURT - Muenster, G
MERCEDES LOVRECIC - Ljubljana, SLO
GABRIELE MASI - Pisa
LUCA PANI - Cagliari
PIER PAOLO PANI - Cagliari
GIORGIO PEREZ - Milano
SALVATORE SIGNORETTA - Carrara
FABRIZIO STARACE - Napoli
ALESSANDRO TAGLIAMONTE - Siena
CRISTINA TONI - Carrara

Segreteria

AU-CNS onlus
Via XX Settembre, 83
55045 - Pietrasanta, Lucca
Tel. 0584-790073
Fax 0584-72081
E-mail: aucns.onlus@inwind.it

Istituto di Scienze del Comportamento
"G. De Lisio"
Viale Monzoni, 3
54031 - Carrara
Tel. e Fax 0585-855388
E-mail: iscdelisisio@virgilio.it

Edizione

Pacini Editore S.p.A.
Via Gherardesca, 1
56121 Ospedaletto (Pisa)
Tel. 050-313011
Fax 050-3130300

AU-CNS onlus
Via XX Settembre, 83
55045 - Pietrasanta, Lucca
Tel. 0584-790073
Fax 0584-72081
E-mail: aucns.onlus@inwind.it

Aggiornamenti in Psichiatria

Supplemento alla rivista Heroin Addiction & Related Clinical Problems Vol 5(1)-2003

Registrazione del Tribunale di Pisa n° 5 del 9-3-2000

© 2003 Tutti i diritti sono riservati.

Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo (comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore

Finito di stampare nel mese di Maggio 2003 presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. - Pisa

Aggiornamenti in PSICHIATRIA

Giornate Pisane di Tossicodipendenze 2003 ANTOLOGIA

Eroina, Cocaina, Nuove droghe

a cura di
Icro Maremmani, Milo Meini, Alfredo Sbrana

INDICE

NUOVE ACQUISIZIONI SUL RUOLO DELLA DOPAMINA NELLA TOSSICODIPENDENZA <i>Alessandro Tagliamonte</i>	—3
GLI ANTAGONISTI DEGLI OPIOIDI NELLA TERAPIA DELLA DIPENDENZA DAGLI OPIOIDI <i>Pier Francesco Mannaioni, Alfredo Vannacci, Andrea Missanelli, Anna Monica Zorn</i>	—9
L'UTILIZZO DEGLI OPIOIDI NELLE MALATTIE MENTALI <i>Icro Maremmani, Matteo Pacini, Sonia Lubrano, Mercedes Lovrecic</i>	—13
IL COLLOQUIO MOTIVAZIONALE NELLA DOPPIA DIAGNOSI <i>Gian Paolo Guelfi</i>	—21
IL LAVORO CON LE FAMIGLIE NELLA DOPPIA DIAGNOSI <i>Annibale Fanali</i>	—29
DISTURBO BIPOLARE E RISCHIO DI TOSSICODIPENDENZA <i>Icro Maremmani, Giulio Perugi</i>	—35
L'ASSISTENZA RESIDENZIALE NELLA DOPPIA DIAGNOSI <i>Giuseppe Zanda</i>	—41
AGGIORNAMENTI SULLA NEUROBIOLOGIA DEGLI STIMOLANTI <i>Andrea Vendramin, Annella M. Sciacchitano</i>	—49
COCAINA: USO, ABUSO E TRATTAMENTO <i>Pier Paolo Pani</i>	—55
LA TERAPIA COGNITIVO-COMPORTAMENTALE IN SOGGETTI DIPENDENTI DA COCAINA <i>Augusto Consoli</i>	—63

ISC

AU-CNS on[us

Aggiornamenti in PSICHIATRIA

LA TRIPLA DIAGNOSI: TOSSICODIPENDENZA, MALATTIA MENTALE E AIDS <i>Fabrizio Starace, Mariarosaria De Simone</i>	— 69
USO DI SOSTANZE NEI DISTURBI MENTALI <i>Alfredo Sbrana, Maria Rosa Doria</i>	— 85
SOSTENIBILITA' DEI PERCORSI ASSISTENZIALI NELLA DIPENDENZA DA EROINA <i>Milo Meini</i>	— 89
AGGIORNAMENTI SULLA NEUROBIOLOGIA DELL'ECSTASY <i>Andrea Vendramin, Annella M. Sciacchitano</i>	— 99
SISTEMI DI ALLERTA E CONTRASTO <i>Teodora Macchia, Stefano Gentili</i>	— 105
MDMA: ASPETTI NEUROENDOCRINI E COMPORTAMENTALI <i>Gilberto Gerra</i>	— 111
COMPLICANZE PSICHIATRICHE DELL'USO DI ECSTASY <i>Mercedes Lovrecic, Barbara Lovrecic</i>	— 119

Questa pubblicazione è referenziata sul piano scientifico da:

Scuola Superiore di Medicina delle Tossicodipendenze

Roma

Associazione per l'Utilizzo delle Conoscenze Neuroscientifiche
a fini Sociali, (AU-CNS onlus)

Pietrasanta (Lucca)

Istituto di Scienze del Comportamento "G. De Lisio"

Carrara (Massa)

European Opiate Addiction Treatment Association - Europad

Brussels (Belgium)

Europad-Italia

Cagliari

ISC

AU-CNS onlus

NUOVE ACQUISIZIONI SUL RUOLO DELLA DOPAMINA NELLA TOSSICODIPENDENZA

Alessandro Tagliamonte ¹

¹ Dipartimento Di Neuroscienze, Sezione di farmacologia, Università di Siena

RIASSUNTO

Due tipi di osservazione, gli effetti euforizzante e gratificante degli stimolanti centrali e la riduzione di questi effetti indotta dagli antipsicotici, hanno costituito le basi della teoria della dopamina (DA) come mediatore della gratificazione e della motivazione prodotte sia da stimoli farmacologici sia da stimoli naturali. Le conoscenze attuali indirizzano verso un ruolo della dopamina nella genesi della tossicodipendenza che va ben oltre gli effetti "gratificanti".

Parole chiave: Sistema dopaminergico - Tossicodipendenza

SUMMARY

Dopamine (DA) is thought to mediate gratification and drive, as elicited by both pharmacological or natural sources of stimulation. Such a theory funds on two ranks of observations: on one side, the euphorizing and pleasant effects of SNC stimulants, on the other the capability of antipsychotic drugs to avert such effects. Updated knowledge address dopamine's role in the dynamics of drug addiction to have a meaning which goes beyond the sole ground of gratification.

Keywords: Dopaminergic system - Drug-addiction

Due tipi di osservazione, gli effetti euforizzante e gratificante degli stimolanti centrali e la riduzione di questi effetti indotta dagli antipsicotici, hanno costituito le basi della teoria della dopamina (DA) come mediatore della gratificazione e della motivazione prodotte sia da stimoli farmacologici sia da stimoli naturali. Le correlazioni DA-gratificazione e DA-motivazione sono state sostenute e rafforzate negli anni '80 dai dati provenienti da diversi laboratori sulla capacità delle sostanze d'abuso e degli stimoli gratificanti naturali di indurre un aumento di DA extraneuronale nel nucleo accumbens (NAc) e, più precisamente, nella sua porzione mediale o shell (NAcS). Questo dato, associato al fatto che le sostanze d'abuso e gli stimoli gratificanti naturali inducono comportamenti di appetizione sia nell'animale da esperimento sia nell'uomo, ha portato ad associare la DA con la gratificazione e con la capacità rinforzante degli stimoli gratificanti, indipendentemente dalla

loro natura. Negli anni '90, il ruolo svolto dalla DA nei processi di gratificazione e motivazione ha avuto un'evoluzione che potremmo definire di ridimensionamento o di ridefinizione dei termini della questione. D'altro canto, diverse osservazioni ed esperienze, anche di carattere clinico, avevano sollevato da tempo dei dubbi rimasti senza risposta. Ad esempio, la somministrazione di cocaina, D-amfetamina, eroina o morfina induce un aumento di release di DA nel NAcS a dosi prive di effetti in altre aree cerebrali. La somministrazione di un antipsicotico, a dosi che non inducono deficit motori, previene l'instaurarsi della conditioned place preference (CPP) o dell'autosomministrazione (self-administration, SA) indotte da cocaina e D-amfetamina; ma è priva di effetto sullo sviluppo degli stessi comportamenti di appetizione indotti da oppiacei. Inoltre, il medico sa da un pezzo che somministrare antipsicotici ad un eroinomane non riduce il craving per l'eroina.

La DA sicuramente media gli effetti euforizzanti degli stimolanti centrali. Sia la distruzione delle vie dopaminergiche frontomesolimbiche, sia la somministrazione di antagonisti dei recettori dopaminergici D_1 -like e D_2 -like prevengono l'instaurarsi di CPP e di SA indotti da cocaina e da altri stimolanti centrali. Inoltre, la somministrazione di aloperidolo o di un altro antagonista dopaminergico a ratti allenati ad autosomministrarsi cocaina determina il comportamento tipico della fase di estinzione da mancato premio, caratterizzato da una prolungata fase di aumento della frequenza di risposte sulla leva, la cui pressione è normalmente seguita dalla somministrazione di cocaina. E' quanto accade se alla cocaina si sostituisce nella siringa connessa alla leva una soluzione fisiologica. Lo stesso fenomeno lo si osserva in un ratto condizionato ad autosomministrarsi eroina se si sostituisce con fisiologica l'eroina della siringa o se si somministra naloxone qualche minuto prima della sessione di SA. La somministrazione di aloperidolo non ha effetto sulla SA sostenuta dall'eroina. Un altro punto importante a sostegno di un ruolo della DA mesolimbica come mediatore della gratificazione è la SA di D-amfetamina o di un agonista D_1 - D_2 alla DA direttamente nel NAcS. In altre parole, la stimolazione contemporanea dei recettori dopaminergici D_1 e D_2 nel NAcS, ottenuta mediante autosomministrazione locale di uno stimolante centrale o di agonisti specifici, ha lo stesso effetto rinforzante di tipo appetitivo prodotto dalla SA endovena di cocaina.

Sulla base di queste osservazioni si sviluppò la teoria sul ruolo edonico della DA. La teoria comportava che i farmaci d'abuso agissero stimolando farmacologicamente i centri della gratificazione cerebrali tramite un aumento release di DA ed aveva come assunto che l'effetto gratificante di uno stimolo naturale, come il cibo o il partner sessuale, fosse mediato dall'aumento di DA extraneuronale nel NAcS rilevabile nella fase di consumazione.

Animali allenati ad autosomministrarsi cibo tramite pressione su una leva, se trattati con aloperidolo, non mostrano modificazioni rilevanti nell'esecuzione del comportamento operante (o strumentale) di appetizione. Inoltre, ratti sazi esposti ad un cibo particolarmente palatabile ne consumano una certa quantità per puro piacere, anche se sotto l'effetto di un antipsicotico o dopo distruzione dei neuroni dopaminergici mesolimbici. La consumazione di cibo standard da parte di un ratto digiuno e la consumazione

di un cibo palatabile da parte di un ratto sazio determinano un analogo aumento di DA extraneuronale nel NAcS e nella corteccia prefrontale mediale (mPFC). I ratti che non presentano aumento di DA in queste aree limbiche dopo consumazione di cibo non impareranno mai ad operare per ottenere quel cibo. Animali allenati ad operare per ottenere il cibo da consumare, quando esposti al cibo non hanno risposta dopaminergica in fase di consumazione. La DA svolge, quindi, un ruolo cruciale nella fase di apprendimento di un comportamento strumentale; mentre non sembra essere essenziale per mantenere un comportamento strumentale acquisito in precedenza.

Pur di ottenere il cibo di cui ha necessità, il ratto normale impara a premere la leva connessa al dispensatore 1, 10, 100 volte (rapporto operazione/premio o fixed ratio, FX= 1, 10, 100) e, una volta raggiunto il nuovo livello di allenamento, presenta un'uniforme capacità di esecuzione. Inoltre, se diamo ad un ratto la possibilità di scegliere fra un cibo particolarmente palatabile e ricco in calorie ed il cibo standard, l'animale impara a svolgere anche operazioni sofisticate e faticose pur di ottenere il cibo più gradito. La somministrazione di aloperidolo o altri antagonisti dopaminergici riduce la capacità di esecuzione di un comportamento operante complesso; per cui, a FX= 1 l'alooperidolo non riduce il consumo di cibo, mentre in pratica lo previene ad una FX= 200. Inoltre, il ratto trattato con aloperidolo smette di "faticare" per ottenere il cibo prelibato e si accontenta di consumare quello standard. La DA, quindi, non sembra svolgere un ruolo nei confronti della percezione dei requisiti primari dello stimolo cibo né della risposta direzionale a questa percezione: infatti il ratto mangia il cibo e, entro certi limiti, compie azioni dirette ad ottenere il cibo. Sotto l'effetto di una dose di antipsicotico che inibirebbe un comportamento di appetizione complesso, il consumo di cibo è in assoluto aumentato se il cibo stesso è facilmente ottenibile. La carenza di DA riduce, quindi, non il consumo di cibo, ma la disponibilità dell'animale a compiere azioni complesse o faticose per ottenerlo.

Su questo punto si è molto speculato e le interpretazioni più frequenti attribuiscono alla DA liberata dallo stimolo cibo una funzione euforizzante e/o energizzante tale da indurre nell'animale l'esecuzione dei comportamenti strumentali in precedenza acquisiti. In altre parole, la DA svolgerebbe il ruolo di motivare l'animale ad "agire per ottenere". Secondo

Salamone “la motivazione è l’insieme dei processi attraverso cui un organismo regola la probabilità, la prossimità e la disponibilità degli stimoli.” L’animale esposto ad uno stimolo cibo presenta due tipi di risposta: la prima consiste nel mangiare il cibo ed è riferita alla proprietà primaria (edibilità) dello stimolo; la seconda, da cui la prima dipende, è data dalla motivazione a mangiare che l’animale è in grado di esprimere. La capacità di uno stimolo a suscitare queste risposte nell’animale è definita proprietà incentivante. Il termine incentivo è spesso utilizzato con due significati differenti: uno riferito alla capacità di uno stimolo di conferire direzionalità alla risposta dell’animale in base alle sue proprietà primarie (mangiare, accoppiarsi, aggredire); l’altro è riferito alla capacità generica di suscitare una risposta. La carenza di trasmissione dopaminergica in sede mesolimbica non modifica la risposta dell’animale incentivata dalle proprietà primarie dello stimolo cibo, mentre riduce la capacità di esecuzione di comportamenti appetitivi complessi. Il problema è: l’animale è meno incentivato a rispondere? La DA, cioè, ha un ruolo nell’attribuire la determinazione e l’energia necessarie ad emettere un comportamento faticoso? In altre parole, media la motivazione ad eseguire comportamenti complessi?

Prima di accettare una spiegazione di quel che si osserva in carenza di DA, è bene riassumere quanto si conosce sul ruolo svolto dalla DA nella trasmissione striatale. La DA può essere considerata il “portinaio” (gatekeeper) del flusso di informazioni glutammatergiche che giungono allo striato. In questo ruolo, la DA seleziona gli impulsi in arrivo allo striato dorsale (caudato-putamen) ed a quello ventrale (NAc, tubercolo olfattorio), potenziando l’impatto dei segnali forti e indebolendo l’impatto di quelli deboli. I medium spiny neurons, che costituiscono il 95% dei neuroni striatali, oscillano fra uno stato di iperpolarizzazione (~ -80 mV), nettamente al di sopra della soglia di eccitabilità, ed uno stato di polarizzazione (~ -60 mV) molto vicino alla soglia del potenziale d’azione. I neuroni nel primo stato (“down”) sono difficilmente stimolabili, mentre quelli nel secondo stato (“up”) sono facilmente eccitabili da impulsi eccitatori. La stimolazione dei recettori D_1 potenzia la risposta dei medium spiny neurons striatali in fase “up” evocata da impulsi eccitatori e riduce la stimolabilità di quelli in fase “down”. L’effetto finale della trasmissione dopaminergica striatale è una riduzione del ru-

more di fondo dato da impulsi di bassa intensità ed un’accentuazione della risposta agli stimoli più intensi.

I medium spiny neurons striatali, in virtù delle densità di spine sinaptiche presenti sui loro abbondanti dendriti, sono perfettamente adeguati a processare ed integrare informazioni di diversa natura provenienti da numerose aree cerebrali. Un aumento di attività dopaminergica indotto da stimoli ambientali nel sistema mesolimbico o nigrostriatale filtra e seleziona l’ingresso di stimoli gratificanti allo striato, esattamente come accade per gli stimoli senso-motori allo striato dorsale. L’aumento di trasmissione dopaminergica indotto nelle vie nigro-striatali da stimoli ambientali seleziona all’ingresso i segnali gratificanti che giungono allo striato, allo stesso modo in cui filtra la massa di segnali moto-sensoriali che giungono allo striato. I segnali o impulsi gratificanti che giungono allo striato verosimilmente originano dalla corteccia orbito-frontale e dai nuclei basolaterali dell’amigdala, cioè da quelle aree limbiche che contengono neuroni sensibili al grado d’intensità della gratificazione e che proiettano abbondantemente nello striato. Una carenza di DA non modifica la funzionalità dei sistemi neuronali afferenti allo striato ventrale, ma altera la capacità di selezione e risposta dello striato ventrale agli stimoli che riceve.

Un ratto esposto per la prima volta ad un cibo palatabile, se lo consuma, ha una netta risposta dopaminergica nel NAcS e nella mPFC. Questa risposta consente di prevedere che quel ratto imparerà a lavorare per ri-ottenere il cibo palatabile. Qualsiasi condizione che prevenga questa risposta, ad esempio uno stress cronico, toglie all’animale la capacità di apprendere il comportamento appetitivo. Una possibile spiegazione è che in carenza di DA l’animale è incentivato a mangiare, ma non ad operare per mangiare; in questo caso la DA avrebbe il ruolo di motivare l’animale. Un’altra spiegazione è che in carenza di DA lo stimolo cibo palatabile, ancorché sufficiente a incentivare nell’animale il mangiare, non spicca rispetto ad altri stimoli, come è necessario che accada perché sia associato dall’animale ad un evento temporalmente contiguo. Affinché impari a premere una leva o a scegliere un percorso per ottenere un premio, un ratto deve essere in grado di associare quel premio col fatto che lo ha ottenuto dopo un preciso percorso o dopo aver premuto una leva. La consumazione del cibo palatabile è gratificante di per sé, ma stabilirne il grado di rilevanza ri-

petto ad altri stimoli percepibili dall'ambiente presuppone un sistema di attribuzione di valori, che verosimilmente è svolto dalla DA nello striato ventrale. In presenza di DA, addirittura se il release di DA aumenta dopo consumazione di un cibo, la probabilità che quel cibo sia associato a stimoli ed eventi contingenti contigui è elevata ed aumenta se l'esperienza si ripete. La rilevanza di uno stimolo è accentuata se lo stimolo stesso è inatteso, e questa condizione accresce la probabilità che l'animale lo associ a stimoli sensoriali (es.: luce rossa) o eventi (percorso, leva) temporalmente contigui. La carenza di DA nel sistema limbico determina, quindi, un deficit di apprendimento di tipo associativo.

Il ratto digiuno messo di fronte alla doppia possibilità di ottenere senza sforzo il cibo standard o di premere una leva per ottenere un cibo palatabile, impara ad operare sulla leva e raggiunge rapidamente il valore di FR 5, mentre tende ad ignorare il cibo standard. Questo è un chiaro modello di valutazione della motivazione secondo Salamone, dove l'incentivo cibo conferisce direzionalità alla risposta dell'animale in base alle sue proprietà primarie e dove la proprietà "palatabilità" accresce il potere incentivante di uno dei due cibi rispetto all'altro. La motivazione indotta nell'animale dalla palatabilità è misurabile in base al valore di FR che il ratto è in grado di raggiungere per mantenere la sua scelta. La motivazione a mangiare è sostenuta dallo stato di digiuno, cioè dalla sensazione di fame. Quando il ratto allenato a premere la leva è esposto alla doppia scelta in stato di sazietà, non mostra interesse per la leva né per il cibo standard. Stesso effetto è prodotto dalla somministrazione acuta di un farmaco antiappetito come la D-amfetamina o la fenfluramina. La somministrazione di piccole dosi di antipsicotici o la deplezione di DA nelle aree limbiche ha un effetto differente: in queste condizioni l'animale ignora la leva e approccia il cibo standard, di cui mangia quantità significativamente superiori rispetto allo stato di normalità. Questo esperimento mostra profonde analogie con quello dove i ratti allenati ad ottenere il cibo premendo la leva a valori di FR 200-400 e trattati acutamente con aloperidolo, smettono di mangiare; ma consumano più dei controlli se esposti direttamente al cibo. In entrambi i casi la carente trasmissione dopaminergica non modifica la risposta dell'animale alle proprietà incentivanti primarie del cibo. Intanto si potrebbe concludere che la palatabilità non è una proprietà primaria del cibo. Inoltre, si può

ipotizzare un ruolo della DA limbica come mediatore della "generica capacità di suscitare una risposta" di uno stimolo incentivante. Di Chiara è stato fra i primi a fornire una prova diretta sul ruolo della DA mesolimbica nell'apprendimento di tipo associativo, ma resta uno strenuo sostenitore del doppio significato del termine incentivo che riassume nelle due definizioni: stimulus-bound incentive e incentive arousal. Il termine arousal (l'atto di svegliarsi o di essere sveglio) include il significato di stato vigile e di all'erta e verosimilmente deriva dall'idea della DA come mediatore degli effetti degli stimolanti centrali. Sicuramente, un animale allenato ad eseguire compiti complessi per ottenere il cibo e che, sotto l'effetto di antipsicotici, rinuncia al cibo: o ha una riduzione di motivazione a perseguire un piacere (anedonia) o ha un'alterata capacità di esecuzione di movimenti complessi. Entrambi questi meccanismi trovano spiegazione in una carente trasmissione dopaminergica striatale.

Questi ragionamenti sono applicabili agli stimoli naturali e non possono essere confinati agli stimoli gratificanti. Infatti, la somministrazione di aloperidolo o di un antagonista dei recettori dopaminergici D_1 previene anche l'acquisizione della conditioned place aversion, cioè toglie all'animale la capacità di associare uno stimolo non condizionato di tipo avversativo (es.: scossa elettrica) con l'ambiente dove lo ha subito. La carenza di DA riduce, quindi, la capacità di selezionare gli stimoli ambientali percepiti, sia di tipo gratificante sia di tipo avversativo, e di catalogarli in base ad una loro rilevanza adattativa.

Più nebuloso resta il ruolo svolto dalla DA come mediatore di effetti delle sostanze di abuso, a parte gli stimolanti centrali. Tutte le sostanze di abuso, sia somministrate passivamente dallo sperimentatore sia autosomministrate dall'animale, inducono un aumento di release di DA nel NAcS. Ma la carenza di DA non interferisce sulla capacità di apprendimento ad autosomministrarsi eroina di un animale o al mantenimento dell'autosomministrazione in precedenza appresa, anche ad elevati valori di FR. Si deve ipotizzare che la stimolazione farmacologica dei recettori oppioidi, sicuramente i μ -recettori, dà luogo ad un segnale sufficiente a distinguerlo come rilevante in ambito mesolimbico, rispetto a qualsiasi altro segnale proveniente da stimoli ambientali, anche in carenza di DA. Anche in questo caso l'intensità dello stimolo farmacologico fa la differenza, come in

precedenza osservato a proposito degli effetti farmacologici degli stimolanti centrali ottenuti con dosaggi che provocano una stimolazione dei recettori dopaminergici di intensità e durata verosimilmente non raggiungibile con stimoli naturali. Infatti, come abbiamo visto, la palatabilità di un cibo, che è fisiologicamente mediata dalla stimolazione di recettori oppioidi, dà luogo ad un segnale a livello dello striato ventrale che, in carenza di DA, risulta essere di intensità insufficiente a distinguerlo da altri segnali.

LETTERATURA CONSULTATA

1. Barridge, K. C., Robinson, T. E., 1998. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res. Rev.*, 28: 309-369.
2. Di Chiara, G., 2002, Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behavior and addiction. *Behav. Brain Res.*, 137: 75-114.
3. Fenu, S., Bassareo, V., Di Chiara, G., 2001. A role for dopamine D1 receptors of the nucleus accumbens shell in conditioned taste aversion learning. *J. Neurosci.*, 21: 6897-6904.
4. Horvitz J. C. 2002. Dopamine gating of glutamatergic sensorimotor and incentive motivational input signals to the striatum. *Behav. Brain Res.*, 137: 65-74
5. Kiyatkin E. A. 2002. Dopamine in the nucleus accumbens: cellular actions, drug- and behaviour-associated fluctuations, and a possible role in an organism's adaptive activity. *Behav. Brain Res.*, 137: 27-46
6. Gambarana C., Masi F., Leggio B., Grappi S., Nanni G., Scheggi S., De Montis M. G., Tagliamonte A. 2003 Acquisition of a palatable-food-sustained appetitive behavior in satiated rats is dependent on the dopaminergic response to this food in limbic areas. *Neuroscience*, in press.
7. Masi, F., Leggio, B., Nanni, G., Scheggi, S., De Montis, M. G., Tagliamonte, A., Grappi, S., Gambarana, C., 2002. Effects of long-term acetyl-l-carnitine administration in rats: II) Protection against the disrupting effect of stress on the acquisition of appetitive behavior. *Neuropharmacol.*, 28: 683-693
8. Salamone, J. D., Correa, M., 2002. Motivational views of reinforcement: implications for understanding the behavioral functions of nucleus accumbens dopamine. *Behav. Brain Res.*, 137: 3-25.
9. Wise, R. A., 2002. Brain reward circuitry: insights from unsensed incentives. *Neuron*, 36: 229-240.

GLI ANTAGONISTI DEGLI OPIOIDI NELLA TERAPIA DELLA DIPENDENZA DAGLI OPIOIDI

Pier Francesco Mannaioni, Alfredo Vannacci, Andrea Missanelli, Anna Monica Zorn ¹

¹ *Università degli Studi di Firenze, Dipartimento di Farmacologia Preclinica e Clinica, Azienda Ospedaliera Careggi, Unità Operativa di Tossicologia Medica e Medicina delle Farmacotossicodipendenze*

RIASSUNTO

Gli antagonisti dei recettori per gli oppioidi sono, al pari degli agonisti, tra i farmaci più utilizzati nel trattamento della tossicodipendenza da oppioidi. I due farmaci disponibili per l'uso clinico (il naloxone, ed il suo analogo naltrexone) sono utilizzati in diverse condizioni: nel trattamento della intossicazione acuta, nella detossificazione e nel trattamento a lungo termine della tossicodipendenza da eroina.

Parole chiave: Antagonisti degli oppioidi - Dipendenza da eroina

SUMMARY

Opioid receptor antagonist drugs are, together with agonist ones, those mostly employed for the treatment of opiate-addiction. Two drugs are currently used in clinical settings (naloxone, and its analogue naltrexone), in a variety of addiction-related conditions, ranging from acute intoxication, to detoxification regimens and maintenance programs.

Keywords: Opioid antagonist drugs - Heroin Addiction

Gli antagonisti dei recettori per gli oppioidi sono, al pari degli agonisti, tra i farmaci più utilizzati nel trattamento della tossicodipendenza da oppioidi. I due farmaci disponibili per l'uso clinico (il naloxone, ed il suo analogo naltrexone) sono utilizzati in diverse condizioni: nel trattamento della intossicazione acuta, nella detossificazione e nel trattamento a lungo termine della tossicodipendenza da eroina.

FARMACOLOGIA

Il naloxone (figura 1) è stato il primo di questi farmaci ad entrare nell'uso clinico.

Il naloxone antagonizza in maniera non selettiva tutti i recettori per gli oppioidi (μ , k , δ), con affinità superiore sia ai ligandi endogeni sia ai principali ligandi esogeni (morfina). Il suo utilizzo è limitato alla somministrazione parenterale, dato che, sebbene sia ben assorbito a livello gastroenterico, esso subisce un esteso metabolismo di I passo epatico e risulta pertanto inefficace se somministrato per via orale. Per

via endovenosa ha invece efficacia immediata ed emivita di 1 ora. Si ritiene che 1 mg di naloxone ev antagonizzino gli effetti di 25 mg di eroina ev.

Il naltrexone (figura 2) è un derivato del naloxone, di cui condivide le caratteristiche farmacodinamiche, dotato di un'ottima biodisponibilità quando somministrato per via orale. Tale farmaco è inoltre metabolizzato a 6-b-naltrexolo, metabolita attivo, con emivita complessiva di eliminazione di 13h. Per il 20% si lega alle proteine plasmatiche. 50 mg di naltrexone somministrati per via orale sono in grado di prevenire gli effetti di 25 mg di morfina iniettata ev nelle successive 24 h.

APPLICAZIONI CLINICHE

I due farmaci in esame trovano indicazione in quasi tutti i quadri clinici della tossicodipendenza da eroina.

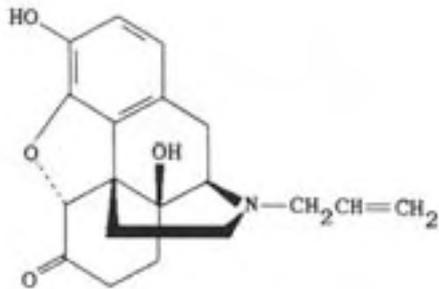


Figura 1. Formula di struttura del Naloxone

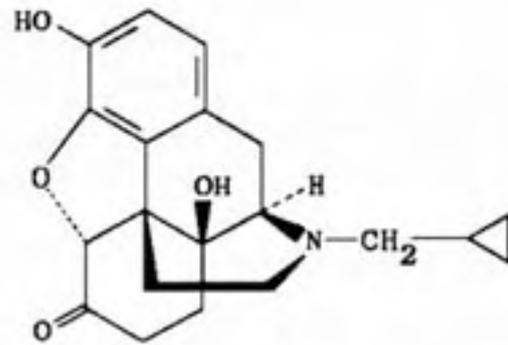


Figura 2. Formula di Struttura del Naltrexone

Intossicazione acuta

Il naloxone, iniettato ev alla dose di 0,4-8 mg, in bolo o in infusione continua, è il farmaco di scelta per la risoluzione del coma da eroina, essendo in grado di revertire prontamente tutti i segni e sintomi caratteristici di questa sindrome. Alla somministrazione endovenosa può essere fatta seguire una somministrazione intramuscolare (0,4-0,8 mg) allo scopo di prevenire il ripresentarsi della sintomatologia, data la minore emivita del naloxone rispetto alla morfina.

Il naltrexone, somministrato per sondino

nasogastrico, trova indicazione nella terapia del coma da oppioidi soltanto in caso di overdose da agonisti a lunga emivita (metadone, LAAM) o per assunzione di elevatissime quantità di eroina (body packers).

Detossificazione

Il naloxone viene utilizzato nei protocolli di detossificazione rapida (clonidina – naloxone, protocollo di Kleber modificato) e ultrarapida (UROD). Il protocollo di Kleber, da effettuarsi in regime di ricovero, prevede che il soggetto

Tabella 1.
Protocollo di Kleber modificato

Giorno	Farmaco	Ora	Dose	Wang
1° e 2°	Clonidina	10:00	300 mg p.o.	9:00
	Clonidina	16:00	300 mg p.o.	15:00
	Clonidina	22:00	300 mg p.o.	21:00
3° e 4°	Clonidina	8:00	300 mg p.o.	6:00
	Naloxone	10:00	0.4 mg i.m.	9:30
	Naloxone	12:00	0.4 mg i.m.	12:30
	Naloxone	14:00	0.4 mg i.m.	14:30
	Clonidina	16:00	300 mg p.o.	
	Naloxone	16:00	0.4 mg i.m.	16:30
	Naloxone	18:00	0.4 mg i.m.	18:30
	Clonidina	22:00	300 mg p.o.	
5°				
6°	Naloxone	11:00	0.8 mg e.v.	11:00

Tabella 2.
Protocollo di detossificazione ultrarapida dagli oppioidi (UROD)

Premedicazione: diazepam, atropina, clonidina
Induzione anestesia: midazolam, propofol, atracurium
Intubazione orotracheale e mantenimento dell'anestesia per 6 ore
Ventilazione controllata con FiO₂, 40%
Wash out recettoriale: naloxone 0.8 mg x h-1 per 5 ore
Monitoraggio: ECG, PA, SatO ₂ , EtCO ₂ , EGA
Monitoraggio sindrome astinenziale
Risveglio: flumazenil, se necessario
Giorno successivo: test al naloxone (0.8 mg e.v.) induzione al naltrexone

abbia precedentemente diminuito gradualmente la dose di metadone fino ad un dosaggio molto basso (max 5 mg/die). Il protocollo si basa sulla somministrazione di clonidina e naloxone per 6 giorni secondo uno schema fisso (tabella 1). Al termine dei 6 giorni di trattamento il soggetto è libero dalla dipendenza fisica dagli oppioidi e deve essere indirizzato verso una terapia di protezione a lungo termine con naltrexone.

Un protocollo alternativo a quello di Kleber per la detossificazione è quello della detossificazione ultrarapida dagli oppioidi (UROD), che prevede la somministrazione di naloxone ev in infusione continua per 5 ore in regime di sedazione profonda (tabella 2).

Sebbene l'UROD presenti alcuni innegabili vantaggi (assenza di drop out durante la detossificazione, rapido passaggio al naltrexone, assenza del discomfort determinato dalla sindrome da astinenza) presenta anche alcuni importanti fattori che ne limitano l'applicazione: innanzitutto introduce una seppur minima mortalità per trattare una condizione non mortale quale la sindrome da astinenza da oppioidi, ed inoltre la sua efficacia è dubitabile, dato che non raramente si manifestano segni e sintomi

astinenziali nelle 24 h successive all'uscita dall'anestesia generale.

Il naltrexone, somministrato per sondino nasogastrico, è stato da alcuni utilizzato come alternativa al naloxone nel protocollo UROD.

Mantenimento

Il naltrexone, utilizzato a lungo termine al dosaggio di 350 mg a settimana (nella fase di induzione si aumenta la dose di 10 mg al giorno in 5 giorni) permette di offrire una "copertura" farmacologica al soggetto detossificato, prevenendo, in caso di recidiva, il restaurarsi del circolo vizioso dell'abuso di eroina. Il trattamento, in genere della durata di 6-12 mesi, risulta indicato soltanto in soggetti perfettamente detossificati e dall'elevata motivazione, sempre in associazione ad un intervento psico-sociale di tipo riabilitativo. Malgrado il suo uso sia sempre più diffuso, l'efficacia del trattamento a lungo termine con naltrexone è tutt'oggi questionata. Una indiscutibile evidenza di efficacia è disponibile soltanto per parametri relativi al funzionamento sociale (diminuisce gli episodi di reincarcerazione).

L'UTILIZZO DEGLI OPIOIDI NELLE MALATTIE MENTALI

Icro Maremmanni ^{1,2,3}, Matteo Pacini ^{1,3}, Sonia Lubrano ¹, Mercedes Lovrecic ^{1,4}

¹ PISA-SIA (Study and Intervention on Addiction) Group. Ospedale Universitario "Santa Chiara". Dipartimento di Psichiatria, NFB, Università di Pisa

² Associazione per l'Utilizzo delle Conoscenze Neuroscientifiche a Fini Sociali, Pietrasanta (LU)

³ Istituto di Scienze del Comportamento "G. De Lisio", Carrara (MS)

⁴ Institute of Health of the Republic of Slovenia, Ljubljana, Slovenia

RIASSUNTO

La tossicodipendenza è una normale malattia che costringe il medico, a differenza della pubblica opinione, a confrontarsi con l'individuo invece che con le conseguenze sociali della dipendenza. I sintomi cardine della tossicodipendenza appartengono, al di là delle manifestazioni legate all'intossicazione e alla tolleranza/astinenza, all'ambito dei disturbi del pensiero, dell'affettività e del comportamento, cosicché la tossicomania può essere ascritta alla disciplina psichiatrica. In effetti il desiderio incontrollato e la spinta ipertrofica e prioritaria verso la sostanza sono sintomi squisitamente psichiatrici. I farmaci oppioidergici sono d'altra parte utili nel trattamento di patologie psichiatriche concomitanti ed indipendenti nei soggetti dipendenti da eroina. Soggetti aggressivi e con alti livelli di psicopatologia all'ingresso in trattamento necessitano di dosaggi di stabilizzazione con metadone superiori ai dosaggi antiastinenziali (circa 30 mg/die). Anche i soggetti con diagnosi di asse I, secondo il DSM-IV, necessitano di dosaggi di stabilizzazione superiori ai dosaggi standard (80-120 mg/die) e di un tempo maggiore per raggiungere la stabilizzazione. Se con i pazienti bipolari si ottengono risultati inferiori, la psicosi sembrano essere fortemente responsive al trattamento con agonisti degli oppiacei. Agonisti ed antagonisti hanno effetti opposti sulla depressione, sull'ansia, sull'aggressività e sulle valenze suicidarie degli eroinomani in trattamento. Le conoscenze maturate circa l'uso e le proprietà dei farmaci oppioidergici giustificano, quindi, il loro inserimento nella categoria dei farmaci psicotropi, con l'indicazione accertata nel controllo della tossicomania da oppiacei, con utilità particolare nei casi di doppia diagnosi, e potenziale nelle stesse sindromi psichiatriche *in singola diagnosi*.

Parole chiave: Uso di oppioidi - Malattie mentali

SUMMARY

Addiction is a normal disease, that physicians usually approach, unlike the public opinion, in terms of an individual's suffering, rather for the social disruption it is bound to bear. Core symptoms of addiction, leaving aside those due strictly due to either intoxication or dependence/withdrawal-related features, appear to fit the categories of thought, affective and behavioral disturbance. Hence, drug addiction can be actually referred to as belonging to the field of interest of psychiatric research and clinical practice. In fact, the hypertrophic drive and the irresistible urge shown towards the substance most directly loom as a psychopathological issue. Opioid modulating drugs have been long known to be useful in the treatment of concurrent but primary psychiatric disorders of dually diagnosed heroin addicts. Aggressive individuals, displaying high levels of global psychopathology on admission into agonist programs, do require much higher dosages to achieve behavioral stabilization that how much is enough to merely buffer withdrawal (i.e. 30 mg i on average). Patients with DSM-IV axis I diagnoses have been reported to need higher stabilization dosages, the average ranging from 80 to 120 mg/day for uncomplicated subjects. Moreover, dually diagnosed peers take longer to achieve behavioral balance. Bipolar patients are still quite likely to drop out of treatment before they can be granted with any stabilization, whereas psychotic disorders seem to promptly benefit from the treatment with opiate agonist drugs. Agonist and antagonist drugs produce opposite effects upon depression, anxiety, aggressiveness and suicidal thoughts and drives of heroin addicts. The knowledge gathered so far about the properties and possible usefulness of opioidergic drugs upon psychiatric disorders is enough to have them viewed as psychotropic drugs, which are presently resorted to as means to treat the psychiatric illness known as opiate addiction. In particular, it is advisable that they are systematically adopted in dually diagnosed population. Eventually, research should be implemented into their possible use for non addicted psychiatric patients with similar psychiatric affections of different kinds.

Key Words: Opioid use - Mental illness

TOSSICODIPENDENZA COME MALATTIA MENTALE

Tuttora, in diversi contesti, la tossicodipendenza non riceve un inquadramento medico, ovvero non è considerata malattia. La codificazione da parte dell'OMS e la definizione dei suoi criteri diagnostici non ha risolto definitivamente l'equivoco che porta a considerare la multifattorialità del fenomeno droga come multifattorialità dei fattori che regolano il pensiero ed il comportamento del soggetto tossicomane. Ma se l'approccio dell'opinione pubblica è in primo luogo con le conseguenze sociali della dipendenza, il medico si confronta essenzialmente con l'individuo. Ad un esame medico, la tossicodipendenza è innanzi tutto una malattia, una normale malattia: è malattia perché riguarda, come ogni altra malattia, la compromissione della capacità dell'individuo di vivere nel benessere; è malattia anche perché il meccanismo in cui consiste non porterà mai al raggiungimento di un equilibrio individuale, seppur socialmente deviante e indipendentemente dalle intenzioni del soggetto. Come malattia, è normale in quanto caratterizzata, come gran parte delle malattie, da una tendenza spontanea alla persistenza o all'aggravamento. E' normale infine la tendenza a recedere dietro una terapia, che fortunatamente è consolidata²³.

Il tossicomane appare come un normale individuo malato, sofferente per effetto di un'alterazione della sua persona fisica, in particolare del sistema nervoso centrale, che non trova un compenso spontaneo in nessuno dei contesti possibili. In sintesi, il desiderio ipertrofico (craving) e la perdita del controllo sul comportamento riassumono la psicopatologia dell'addiction. I sintomi cardine della tossicodipendenza appartengono, al di là delle manifestazioni legate all'intossicazione e alla tolleranza/astinenza, all'ambito dei disturbi del pensiero, dell'affettività e del comportamento, cosicché la tossicomania può essere ascritta alla disciplina psichiatrica²⁰.

L'approccio medico psichiatrico alla tossicodipendenza non comporta una rinuncia alla conoscenza della multifattorialità del fenomeno droga, ma rappresenta una posizione scientificamente coerente mediante cui la discussione e la gestione del complesso multifattoriale è impostata sulla base di elementi sufficienti e necessari a definire la tossicomania.

Se questo è un percorso nosografico logico, nei fatti la concezione della tossicodipendenza

come disturbo mentale si è affermata nella comunità scientifica di pari passo con l'inquadramento della stessa come malattia, ovvero oggetto di interesse medico nei suoi aspetti nucleari. In altre parole, è di derivazione psichiatrica che la tossicodipendenza sia, prima che un problema, una malattia, proprio perché la specialistica psichiatrica è l'ambito semeiologico ideale per riconoscere una patologia di sua pertinenza.

La tossicodipendenza è divenuta in questo modo una delle ultime frontiere della ricerca psichiatrica, cosicché le conoscenze psichiatriche preesistenti e quelle relative alla tossicomania hanno finito per compenetrarsi. Il terreno comune tra disturbi psichiatrici già inquadrati e tossicodipendenza è innanzi tutto psicopatologico, quindi clinico ed infine terapeutico.

Il coinvolgimento del sapere psichiatrico nelle tossicodipendenze inizia con lo studio degli effetti psicotropi dei farmaci specifici per l'addiction da eroina, ovvero i modulatori del sistema oppioidergico, agonisti ed antagonisti. Le prime osservazioni risalgono ad un'epoca in cui il morfinismo non era ancora conosciuto, e riguardano alcuni disturbi psichiatrici che sono tuttora di difficile soluzione, come la depressione agitata. Paradossalmente, con le attuali conoscenze avanzate sulla farmacologia del sistema oppioide, e con la possibilità di usare oppiacei tonici non morfino-simili (metadone, buprenorfina), il loro uso è limitato per legge alla dipendenza da eroina.

Eppure, l'effetto specifico dei farmaci suddetti, che li rende utili nel condizionare i comportamenti addittivi, non si esplica tanto sui sintomi e i segni dell'intossicazione, o dell'astinenza, ma sugli elementi che fondano la ricaduta e l'incoercibilità della spinta a riassumere l'eroina. Questi elementi, il desiderio incontrollato, e la spinta ipertrofica e prioritaria verso la sostanza, sono squisitamente psichiatrici. Su questa premessa, rinasce l'interesse per l'effetto dei farmaci oppioidergici negli altri disturbi psichiatrici.

DOPPIA DIAGNOSI E FARMACI OPIOIDERGICI

La popolazione clinica da cui è originato il sospetto di un'azione psicotropa primaria degli agonisti degli oppiacei è stata quella dei pazienti tossicodipendenti che soffrivano anche di un disturbo psichiatrico indipendente. Questo tipo di pazienti affluisce in ogni tipo di contesto terapeutico: l'interazione tra disturbo psichiatrico

e terapia si rende evidente nella fase di mantenimento, in termini di ritenzione o drop-out, e di conseguente concentrazione di alcune categorie psichiatriche in alcuni tipi di programma^{8, 12, 18}. La modulazione oppioidegerica, che distingue i vari programmi tra di loro, è cruciale nel regolare i flussi spontanei di pazienti da una soluzione all'altra.

Tendenzialmente, i soggetti che richiedono un trattamento metadonico hanno un più elevato grado di psicopatologia rispetto a coloro che accettano l'ipotesi di un trattamento a potenza limitata (buprenorfina). Nel caso degli agonisti, il fatto che l'agonismo sia completo o parziale non corrisponde a una differenza sostanziale nell'adattamento psicosociale a tre mesi di trattamento, indicando così che è possibile ottenere risultati più o meno equivalenti se a ricevere un trattamento di potenza contenuta (buprenorfina) sono i soggetti meno compromessi (Maremmi, dati presentati alla "National AATOD Conference", Washington, 2003).

La presenza di grave patologia psichiatrica è un fattore prognostico negativo in caso di trattamento con naltrexone. Il dato è di particolare interesse poiché i soggetti inseriti in terapia naltrexonica non sono tolleranti agli oppiacei, e l'interazione tra antagonismo oppioidegerico e disturbo mentale è attribuibile ad effetti psicotropi propri del farmaco^{9, 16}. Sintomi di psicopatologia più frequenti e più gravi che non nei programmi "drug-free" si ritrovano, nei programmi con agonisti degli oppiacei, solo se il metadone è a dosaggi compresi intorno ai 30 mg/die, probabile segnale di una sottomedicazione¹⁴. Infatti, i soggetti in trattamento metadonico richiedono dosaggi maggiori di stabilizzazione in caso di maggiore psicopatologia basale¹⁹. In particolare, il dosaggio è maggiore nei soggetti più aggressivi, che presentano condotte violente, irritabilità-disforia, aggressività clastica o rabbia. Dosi maggiori sono richieste nei soggetti più gravi sul piano dello psicoticismo, della distimia, dell'ideazione paranoide e dei sintomi somatici. Minor peso nel determinare la variabilità del dosaggio hanno invece le dimensioni d'ansia, di fobia, di sensitività interpersonale e di ossessività-compulsività. Le stesse condizioni che richiedono dosaggi di stabilizzazione maggiori con gli agonisti, costituiscono fattori di risposta negativa agli antagonisti (Giuntoli, Tesi di Specializzazione, Università di Pisa, AA 2001-2002). In riferimento a precisi quadri diagnostici (DSM-IV), si può affermare che i soggetti in cui la psicopatologia concomitante

configura un disturbo mentale indipendente, i dosaggi di stabilizzazione sono più elevati¹⁸. Inoltre, i soggetti con doppia diagnosi richiedono più tempo per raggiungere l'equilibrio (Maremmi, dati presentati alla "National AMTA Conference, Chicago, 1997). Questo fenomeno è di particolare interesse: esso non dipende semplicemente dalla necessità di raggiungere, con lo stesso ritmo di incremento del dosaggio, valori finali più elevati: la differenza media di 400 giorni non è giustificata dalla differenza di dosaggio medio (Tabella 1). La particolare "pazienza" richiesta nel raggiungere un equilibrio è confermata per i soggetti con doppia diagnosi per disturbi dell'umore e psicotici. La doppia diagnosi di disturbo d'ansia costituirebbe invece un esempio di amplificazione dell'efficacia degli agonisti, poiché corrisponde a dosaggi di stabilizzazione medi più bassi senza una maggiore latenza di stabilizzazione.

L'effetto della comorbidità è certamente negativo in condizioni di non-trattamento della tossicodipendenza, e lo stesso trattamento della comorbidità è privo di efficacia se la patologia tossicomana non è controllata. Nei contesti terapeutici con agonisti questa tendenza non è ineluttabile: in presenza di un trattamento a dosaggi anticraving adeguati, alcuni tipi di doppia diagnosi sembrano passare da una posizione di svantaggio prognostico ad una di paradossale vantaggio. Curiosamente, questi soggetti tendono a restare in trattamento con probabilità anche maggiore dei tossicomani non complicati, utilizzando come livellatore di outcome un surplus di dosaggio di metadone (intorno ai 150 mg/die per i casi di doppia diagnosi vs. 100 nei casi non complicati)¹⁸. Per altre situazioni di doppia diagnosi, come il disturbo bipolare I, l'effetto di amplificazione della gravità tossicomana è invece mantenuto anche nel contesto terapeutico, e la condizione di comorbidità viene a costituire un attrito all'efficacia dei programmi terapeutici¹⁰. Comunque, per quei pazienti che proseguono il trattamento, la presenza di una doppia diagnosi, anche nel caso di disturbi "destabilizzanti" come quello bipolare, non pregiudica il raggiungimento di un risultato soddisfacente. Considerando la prognosi in assenza di trattamento, il guadagno terapeutico è addirittura maggiore. Secondo una terminologia mutuata dalla medicina immunologia, si può affermare che gli agonisti oppioidi, al di là di un semplice controllo dei sintomi, riescono a modificare il destino individuale e sociale della malattia: sono cioè delle disease-modifying drugs.

Tabella 1.
Dose di stabilizzazione metadonica e tempo (in mesi) per raggiungere la stabilizzazione in eroinomani in Mantenimento Metadonico

	Dose (mg/die)			Tempo (in mesi)		
	Media	Minimo	Massimo	Media	Minimo	Massimo
Dipendenza da eroina	105	20	240	3	1	10
Dipendenza da alcool	310	240	380	11	3	20
Dipendenza da ansiolitici	163	80	400	8	2	19
Disturbi psicotici	140	30	290	13	3	31
Disturbo depressivo non bipolare	130	60	200	6	3	18
Disturbo bipolare	120	50	320	6	3	22
Disturbi d'ansia	85	80	90	2	2	3

La ritenzione in trattamento risulta particolarmente elevata per i soggetti con doppia diagnosi per disturbo d'ansia, a confermare come tale condizione sia un substrato favorevole per l'efficacia di una terapia con agonisti.

DOPPIA DIAGNOSI E FARMACI OPIOIDERGICI

La doppia diagnosi di psicosi ha un'interazione favorevole con il trattamento metadonico, nella misura in cui si utilizzano dosaggi medi più elevati (140 range 30-290 vs. 105, range 20-240)¹¹. In letteratura è già nota l'utilità degli agonisti oppioidergici nel controllo del comportamento violento e dell'ideazione paranoidea in soggetti con psicosi cronica^{3:24}. In acuto, il metadone possiede proprietà neurolettico-simili sul sistema dopaminergico, come testimoniato dall'aumento dei livelli di prolattina¹¹.

L'interazione sfavorevole tra antagonismo oppioidergico e aggressività-disforia rende sconsigliato l'uso del naltrexone nei tossicomani con psicosi paranoidee o a prevalenti sintomi positivi. In soggetti psicotici con elevati livelli di aggressività, l'associazione naltrexone-dopaminoantagonisti è particolarmente sconsigliata. E' invece ipotizzabile il ricorso al naltrexone in psicotici abusatori di eroina e a prevalente sintomatologia negativa, anche se questa combinazione è assolutamente infrequente¹⁷.

La dipendenza fisica associata al mantenimento con agonisti nei pazienti tendenzialmente non-compliant come quelli psicotici, costituisce un vantaggio. Pazienti che normalmente

mostrano scarsa adesione a trattamenti non gravati da dipendenza fisica, e per i quali spesso si deve ricorrere alle somministrazioni depot, possono essere regolarmente visitati in occasione della somministrazione di un farmaco che non possono sospendere in maniera brusca.

I farmaci antipsicotici possono essere somministrati insieme al metadone. La copertura oppioidergica riduce l'intensità degli effetti extrapiramidali, mentre l'effetto sedativo del metadone può essere potenziato per un'interazione metabolica che conduce ad un aumento della metadonemia e dei livelli di antipsicotico. Per questo, è possibile contenere il dosaggio dei neurolettici tipici ottenendo lo stesso effetto sui sintomi psicotici e una buona copertura antiaggressiva. Tra gli agenti antipsicotici, sono preferibili quelli clozapino-simili, per la ridotta azione di blocco dopaminergico, visto l'effetto negativo dei dopamino-antagonisti sull'andamento delle condotte di abuso in soggetti già tossicomani. E' riportata l'esacerbazione dell'abuso di stimolanti minori (nicotina) durante il trattamento con aloperidolo. E' documentata inoltre la superiorità dell'olanzapina all'alooperidolo nei quadri psicotici complicati da abuso di sostanze, prevalentemente cannabinoidi o stimolanti. La clozapina potrebbe essere dotata di proprietà anticraving indipendenti dall'azione antipsicotica, come dimostrato su soggetti psicotici abusatori di alcool¹¹.

I soggetti psicotici in mantenimento con agonisti possono presentare riesacerbazione dei sintomi psicotici. In tal caso, la dose di agonista

può essere manipolata in modo da minimizzare le condotte a rischio auto/eterolesivo. Inoltre, si deve sempre accertare che il paziente non abbia autonomamente ridotto il dosaggio, vista la possibilità di psicosi da sospensione di agonisti.

In caso di psicosi acuta con agitazione psicomotoria in pazienti per i quali è contemporaneamente indispensabile iniziare una terapia anticraving, è consigliabile utilizzare sedativi antistaminici nei primi giorni (fino al raggiungimento dello steady-state con il metadone). Se è necessario utilizzare da subito in associazione neurolettici e metadone, è opportuna una certa cautela in relazione al rischio di sovradosaggio accidentale di metadone, per effetto dell'interferenza metabolica: è consigliabile usare neurolettici incisivi (aloperidolo), in modo da poter usare dosi contenute di un competitore metabolico (es. 4 mg di aloperidolo anziché 150 di clorpromazina), ed evitare le benzodiazepine, che amplificano la potenza narcotica degli oppiacei ¹¹.

Per quanto riguarda i Disturbi d'ansia, si potrebbe ipotizzare che, in tali soggetti, l'effetto anti-ansia degli agonisti risolve almeno una parte della spinta verso la sostanza, di natura harm-avoidant, mentre nei soggetti con disturbi dell'umore il craving per l'eroina non sarebbe direttamente collegato ad effetti antidisforici, ma probabilmente ad un discontrollo sulla ricerca del piacere che è relativamente indipendente dall'equilibrio affettivo.

L'effetto terapeutico dei farmaci oppioidergici sulla patologia depressiva è ancora mal definito. La beta endorfina è risultata utile in tre studi su quattro, un'unica segnalazione, negativa, per la morfina, una positiva per la buprenorfina, due studi con risultati discordi sul metadone ^{2; 4-7; 18; 22}. Certamente, gli agonisti oppioidi sono efficaci sulla componente ansiosa e disforica delle sindromi depressive e degli stati misti.

I soggetti con disturbo dell'umore tendono a concentrarsi nei contesti farmacologici di trattamento della tossicodipendenza. Nonostante la depressione maggiore sia largamente frequente nelle popolazioni di soggetti tossicomani, il disturbo cronico dell'umore più comune sembra essere quello bipolare rispetto alla depressione unipolare ricorrente. Si è osservato che la gravità del disturbo bipolare condiziona la permanenza nel contesto farmacologico in agonisti ¹¹ piuttosto che in antagonisti (naltrexone). La differenza riguarda le fasi di eccitamento, a orientamento maniacale o misto: mentre tra i

soggetti ritenuti in metadone il disturbo bipolare I è significativamente rappresentato, i bipolari ritenuti in naltrexone sono quasi sempre di tipo II, ovvero con fasi eccitatorie di gravità contenuta ¹³.

Per il disturbo bipolare I, la ritenzione è meno probabile che per i soggetti senza doppia diagnosi. In questo caso, il discontrollo comportamentale presente nelle fasi maniacali e miste riveste un ruolo decisivo nell'ostacolare la stabilizzazione a breve-medio termine, poiché spesso non è possibile "bruciare sul tempo" la recidiva psichiatrica eccitatoria raggiungendo un dosaggio protettivo medio-elevato (attorno ai 150 mg). Va precisato come le modificazioni prodotte dalla dipendenza hanno un'interazione di amplificazione nel determinare la scarsa compliance alla terapia, a differenza di quanto accade nel caso dei disturbi d'ansia, in cui una forte componente harm-avoidant facilita la continuità del rapporto terapeutico. Considerando il disturbo bipolare indipendentemente dalla gravità, questa tendenza alla minor ritenzione è confermata. Viceversa, la depressione unipolare catalizza la ritenzione, rispetto a soggetti non complicati.

Il bipolarismo in doppia diagnosi comporta un'interferenza con la terapia anticraving maggiore di quella offerta dalla semplice tossicomania.

Il naltrexone è forse dotato di un effetto anti-euforizzante in soggetti con disturbo bipolare. Questa proprietà, ancora da indagare, può avere un ruolo nello stabilizzare abusatori non gravi di eroina per i quali le fasi euforiche rappresentano le occasioni di ricaduta. Tuttavia, quando il craving è già strutturato, la necessità di un'azione anticraving prevale su quella di una protezione anti-euforica e anti-rinforzo.

Gli eroinomani ad alta aggressività hanno alcune caratteristiche indicative di una maggiore gravità della sintomatologia astinenziale, indicata concordemente da una valutazione obiettiva e da una quantificazione soggettiva. I tratti personologici harm-avoidant secondo Cloninger, e i sintomi d'ansia e di sensibilità interpersonale, sono particolarmente pronunciati in questa popolazione di pazienti. In quanto ad aggressività, è possibile distinguere due categorie di eroinomani, ad alta e a media aggressività, in riferimento al punteggio ottenuto in un questionario per la valutazione del comportamento aggressivo (QTA) e a tutte le sottoscale considerate isolatamente. Nella determinazione della differenza del livello globale di aggressività,

un peso maggiore corrisponde agli aspetti di risentimento e sospettosità¹. Quando il dosaggio di metadone è contenuto (30 ± 30), i sintomi di rabbia-aggressività risultano più comuni nei programmi metadonici rispetto ad altri contesti (antagonisti, comunità, psicoterapia, psicofarmacoterapia)¹⁴. Se un rapporto esiste tra uso di agonisti degli oppiacei ed elevati livelli di aggressività, la sua interpretazione deve tener conto del tipo di osservazione e dei dosaggi medi utilizzati. Infatti, in un'osservazione naturalistica, i soggetti con sintomi di rabbia-aggressività tendono a concentrarsi nei programmi di mantenimento con agonisti pieni (metadone), affluendo verso questa opzione anche da precedenti tentativi fallimentari con antagonisti, protocolli di ripristino della tolleranza (detossificazioni), o comunità terapeutiche. La comunità terapeutica e il mantenimento con antagonisti sembrano in particolare le soluzioni meno adatte a trattenere i tossicomani aggressivi in un contesto terapeutico. L'utilizzo di dosaggi contenuti fa sì che i sintomi di aggressività, pur ridotti in intensità, siano comunque sempre evidenti.

Cambiando il tipo di osservazione, questa interpretazione appare confermata in un paragone tra soggetti ritenuti in programmi a mantenimento con naltrexone o metadone⁹. Durante il trattamento con dosaggi flessibili di metadone, la bassa aggressività è significativamente più probabile in chi assume metadone rispetto a chi assume naltrexone. Se all'ingresso in trattamento i pazienti non differiscono significativamente per l'aggressività globale, la rabbia e i pensieri suicidari, il diverso impatto della terapia (agonista vs. antagonista) si fa evidente con la prosecuzione del trattamento. In particolare ciò è vero per l'aggressività diretta (violenza), la rabbia e l'ideazione suicidaria. La correzione dell'aggressività diretta, oltre che nelle fasi avanzate del trattamento, è un vantaggio caratteristico dei programmi con agonisti anche nella fase iniziale. Nei pazienti che rimangono in trattamento con naltrexone, i sintomi di rabbia durante il decorso terapeutico sono più probabili rispetto ai pari ritenuti in mantenimento metadonico. Peraltro, la ritenzione in trattamento con antagonisti è influenzata positivamente dall'assenza di elevati livelli di aggressività all'ingresso in trattamento. L'effetto protettivo degli agonisti sui sintomi di rabbia è pertanto evidente anche in soggetti ad aggressività iniziale contenuta.

Insieme all'aggressività, i disturbi dell'umore e psicotici rappresentano le condizioni psichiatriche che interagiscono negativamente con il mantenimento naltrexonico (Giuntoli, Tesi di Specializzazione in Psichiatria, Università di Pisa, AA 2001-2002). La patologia psichiatrica è di per sé elemento limitante la ritenzione in trattamento con antagonisti. Nonostante la potenziale efficacia degli antagonisti sulle psicosi a sintomi negativi, queste condizioni sono le comorbidità più rare nelle popolazioni di tossicomani, mentre la gran parte dei casi di grave compromissione psichiatrica corrisponde a disturbi dell'umore.

La ritenzione in trattamento nei programmi naltrexonici è in genere contenuta, e largamente inferiore ai valori raggiungibili con gli agonisti. Se la gravità sul piano tossicomano gioca un ruolo decisivo nel determinare il successo con il naltrexone, la facilità di abbandono del trattamento potrebbe essere correlata alla non incidenza, se non al peggioramento, dei sintomi di disforia e aggressività. Il naltrexone sembrerebbe quindi avere proprietà psicotrope indipendenti dall'alterazione dall'alterata tolleranza agli oppioidi.

A conferma di questa ipotesi, l'uso di un farmaco con proprietà antidisforiche e anti-aggressive, quali la fluoxetina, determina un aumento significativo del tasso di ritenzione in trattamento naltrexonico a 6 mesi, di per sé modesto²¹. In popolazioni psichiatriche di soggetti non tossicomani, ma affetti da bulimia nervosa, l'uso del naltrexone limita l'effetto del regime terapeutico sui sintomi di rabbia e ostilità presenti all'ingresso¹⁵. L'uso della fluoxetina in questa popolazione comporta una riduzione parziale ma significativa dei livelli di aggressività. Paragonando i diversi gruppi di trattamento (fluoxetina, naltrexone-fluoxetina, naltrexone), i maggiori livelli di aggressività durante il trattamento corrispondono alla monoterapia con naltrexone, i minori alla monoterapia con fluoxetina.

L'associazione tra iperfagia e blocco oppioidergico e disforia sembrerebbe ricalcare quella in cui lo stimolo è rappresentato dall'eroina. Se in una sottopopolazione di individui il blocco degli effetti gratificanti è in grado di condizionare il comportamento verso un'estinzione, il prezzo da pagare è rappresentato dall'impossibilità di sviluppare un tono di gratificazione alternativo, con mantenimento di un certo grado di discomfort. La fluoxetina, agendo per altra via sui livelli di gratificazione, riuscirebbe

a fornire un compenso almeno parziale a tale disagio.

Nonostante la patologia ansiosa non rappresenti un fattore prognostico sfavorevole per il mantenimento con naltrexone, è documentata la possibilità di attacchi di panico di nuova insorgenza dopo l'inizio della terapia naltrexonica, in soggetti non tolleranti agli oppiacei ¹⁶

TERAPIA ANTI-TOSSICOMANICA COME TERAPIA PSICHIATRICA

Il sistema oppioidergico è coinvolto nella funzione del sistema nervoso centrale. La stimolazione mu-oppioidergica e l'antagonismo degli stessi recettori hanno effetti di segno opposto sulle stesse componenti psicopatologiche. Il sistema oppioidergico risulta, così, coinvolto nell'ambito psichiatrico nella misura in cui la sua manipolazione correla con la possibilità di modulare certi aspetti del pensiero e del comportamento. Le proprietà psicotrope dei farmaci oppioidergici, già emerse in passato, sono state riscoperte in occasione degli studi farmacologica su popolazioni di soggetti tossicomani, in particolare nelle condizioni di sovrapposizione tra dipendenza da oppiacei e altro disturbo mentale. I soggetti eroinomani costituiscono da un lato un modello clinico fondamentale per descrivere le conseguenze di una disfunzione del sistema oppioidergico, dall'altro rientrano appieno nella definizione di pazienti psichiatrici, per la natura psicopatologica delle alterazioni che guidano i fenomeni tossicomani, ovvero il craving e il recidivismo. Le conoscenze maturate circa l'uso e le proprietà dei farmaci oppioidergici giustificano il loro inserimento nella categoria dei farmaci psicotropi, con l'indicazione accertata nel controllo della tossicomania da oppiacei, con utilità particolare nei casi di doppia diagnosi, e potenziale nelle stesse sindromi psichiatriche in singola diagnosi.

BIBLIOGRAFIA

1. Aglietti M., Marini G., Falco P., Maremmani I. (1996): L'Aggressività come 'Disconfort' nella dipendenza da eroina. In I. Maremmani, G. P. Guelfi Eds, *Metadone. Le ragioni per l'uso*. Pacini Editore, Pisa. pp. 83-90.
2. Angst J., Autenrieth F., Brem F., Koukkou M., Meyer H., Stassen H. H., Storck U. (1979): Preliminary results of treatment with beta-endorphin in depression. In E. Udsin, Bunney

- W.E. jr., N. S. Kline Eds, *Endorphins in Mental Health Research*. Macmillan, London.
3. Clouet D. H. (1982): A Biochemical and Neurophysiological Comparison of Opioids and Antipsychotics. In K. Verebey Ed., *Opioids in mental illness: theories, clinical observations and treatment possibilities*. Ann. N.Y. Acad. Vol. 398. The New York Academy of Sciences, New York, N.Y.
 4. Emrich H. M., Vogt P., Herz A. (1982): Possible antidepressive effects of opioids: action of buprenorphine. In K. Verebey Ed., *Opioids in mental illness: theories, clinical observations and treatment possibilities*. Ann. N.Y. Acad. Vol. 398. The New York Academy of Sciences, New York, N.Y.
 5. Extein I., Pickard D., Gold M. S., Gold P. W., Pottash A. L. C., Sweeney D. R., Ross R. J., Rebard R., Martin D., Goodwin F. K. (1981): Methadone and morphine in depression. *Pharmacol Bull.* 17: 29-33.
 6. Gerner R. H., Catlin D. H., Gorelick D. A., Hui K. K., Li C. H. (1980): Beta-endorphin. Intravenous infusion causes behavioral change in psychiatric inpatients. *Arch Gen Psychiatry.* 37: 642-647.
 7. Kline N. S., Li C. H., Lehmann E., Lajtha A., Laski E., Cooper T. (1977): Beta-endorphin-induced changes in schizophrenic and depressed patients. *Arch Gen Psychiatry.* 34: 111-113.
 8. Lovrecic M., Canoniero S., Aglietti M., Maremmani I. (1999): Methadone stabilization dosages and retention in treatment in heroin addicts with Axis I Psychiatric Comorbidity for Mood Disorders. *ZDRAV VESTN.* 68: 555-558.
 9. Maremmani I., Canoniero S., Pacini M. (2000): L'aggressività nell'eroinomane: violenza e suicidio. *Medicina delle Tossicodipendenze - Italian Journal on Addictions.* VIII(26-27): 37-43.
 10. Maremmani I., Canoniero S., Pacini M. (2000): Methadone dose and retention in treatment of heroin addicts with Bipolar I Disorder comorbidity. Preliminary Results. *Heroin Add & Rel Clin Probl.* 2(1): 39-46.
 11. Maremmani I., Canoniero S., and Pacini M. (2001): *Manuale di Neuropsicofarmacoterapia Psichiatrica e dell'Abuso di Sostanze*, Pacini Editore Medicina & AU-CNSonlus, Pisa.
 12. Maremmani I., Canoniero S., Pacini M., Lovrecic M., Tagliamonte A. (Submitted): Methadone treatment and therapeutic compliance of heroin addicts with axis I psychiatric comorbidity. *Am J Psychiatry.*
 13. Maremmani I., Capone M. R., Aglietti M., Castrogiovanni P. (1994): Heroin dependence and Bipolar Disorders. *New Trends Exper Clin Psychiatry.* X: 179-182.
 14. Maremmani I., Daini L. (2000): Sintomi di Comorbilità Psichiatrica durante il trattamento della dipendenza da eroina. *Boll Farmacodip e Alcoholis.* 23(1): 29-38.

15. Maremmani I., Marini G., Castrogiovanni P., Deltito J. (1996): The effectiveness of the combination Fluoxetine-Naltrexone in Bulimia Nervosa. *Eur Psychiatry*. 11: 322-324.
16. Maremmani I., Marini G., Fornai F. (1998): Naltrexone induced Panic Attacks. *Am J Psychiatry*. 155(3): 447.
17. Maremmani I., Pacini M., Canoniero S., Lubrano S., Deltito J. A., Palumbo J. M. (2002): Indicazioni psichiatriche degli antagonisti degli oppiacei. *Giorn Ital Psicopat*. 8(1): 82-91.
18. Maremmani I., Zolesi O., Aglietti M., Marini G., Tagliamonte A., Shinderman M. S., Maxwell S. (2000): Methadone Dose and Retention in Treatment of Heroin Addicts with Axis I Psychiatric Comorbidity. *J Addict Dis*. 19(2): 29-41.
19. Maremmani I., Zolesi O., Agueci T., Castrogiovanni P. (1993): Methadone Doses and Psychopathological Symptoms during Methadone Maintenance. *J Psychoactive Drugs*. 25(3): 253-263.
20. Maremmani I., Zolesi O., Daini L., Aglietti M., Lamanna F., Balestri C., Castrogiovanni P. (1994): Il ruolo dello Psichiatra nelle tossicodipendenze. *Rivista di Riabilitazione Psichiatrica e Psicosociale*. III(3): 143-149.
21. Maremmani I., Zolesi O., Daini L., Castrogiovanni P., Tagliamonte A. (1995): Fluoxetine improves outcome in Addicted Patients Treated With Opioid Antagonists. *Am J Addict*. 4(3): 267-271.
22. Pickard D., Davis G. C., Schulz S. C., Extein I., Wagner R., Naber D., Gold P. W., Van Kammen D. P., Goodwin F. K., Wyatt R. J., Li C. H., Bunney W. E Jr. (1981): Behavioral and biological effects of acute beta-endorphin injection in schizophrenic and depressed patients. *Am J Psychiatry*. 138: 160-166.
23. Tagliamonte A. (1999): Heroin Addiction as normal illness. *Heroin Add & Rel Clin Probl*. 1(1): 9-12.
24. Verebey K. Ed (1982): Opioids in mental illness: theories, clinical observations and treatment possibilities. *Ann N Y Acad Sci*. 398.

IL COLLOQUIO MOTIVAZIONALE NELLA DOPPIA DIAGNOSI

Gian Paolo Guelfi ¹

¹ Scuola di Specializzazione in Psichiatria, Università di Genova - Presidente Società Italiana Tossicodipendenze (SITD)

RIASSUNTO

Molti tra i soggetti con disturbi da uso di sostanze e tra quelli con disturbi psichiatrici non riconoscono per nulla, o solo in parte, di avere tali disturbi, non li considerano come problemi, non sono comunque disposti ad impegnarsi su tali disturbi, ad investire energie per il cambiamento che spesso ad altri sembra essere assolutamente necessario. Recenti studi sulla applicazione del colloquio motivazionale al problema si sono rivelati promettenti nell'evidenziare un aumento della aderenza al trattamento e della ritenzione in trattamento dei soggetti con doppia diagnosi

Parole chiave: Colloquio motivazionale - Tossicodipendenza - Doppia Diagnosi

SUMMARY

Many among substance abusers, like among psychiatric patients, have only little awareness insight, if hardly any, of being affected by a disease. When awareness is partial, they usually deny their condition being a problem itself: thereby, they are likely to neglect making any effort in order to produce a change, and refuse active engagement into a process of healing, against the view of those who surround them. Recent research on the possible role of motivational interviewing techniques to the solution of such a problem have indicated that it may be crucial to favour adherence to treatment programs and improve retention rates, particularly as far as dually diagnosed categories are concerned.

Keywords: Motivational interviewing - Drug-addiction - Dual diagnosis

Molti tra i soggetti con disturbi da uso di sostanze e tra quelli con disturbi psichiatrici non riconoscono per nulla, o solo in parte, di avere tali disturbi, non li considerano come problemi, non sono comunque disposti ad impegnarsi su tali disturbi, ad investire energie per il cambiamento che spesso ad altri sembra essere assolutamente necessario. Tali soggetti hanno, come si dice, una scarsa disponibilità al cambiamento, e conseguentemente, una insufficiente aderenza alla terapia che operatori sanitari si affannano a suggerire, proporre, sollecitare, e via via premendo, imporre.

Quando i due tipi di disturbi sono associati, nel caso di "doppia diagnosi", i problemi di aderenza ai trattamenti e alle prescrizioni si sommano, i problemi si sommano, si complicano, le soluzioni si allontanano².

In realtà i soggetti con problemi di dipendenza non hanno, secondo la ricerca, problemi

di compliance maggiori di quelli che si riscontrano tra i malati di altre patologie di tipo cronico recidivante, caratterizzate da comportamenti maladattivi.

Tuttavia nel campo delle dipendenze da sostanze e comportamentali il problema esiste e viene affrontato.

Recenti studi sulla applicazione del colloquio motivazionale al problema si sono rivelati promettenti nell'evidenziare un aumento della aderenza al trattamento e della ritenzione in trattamento dei soggetti con doppia diagnosi¹¹.

SISTEMI DI TRATTAMENTO NELLA DOPPIA DIAGNOSI E MOTIVAZIONE

E' risaputo¹ che i sistemi separati di trattamento, da quello che si può ben definire Caotico (in cui sono i comportamenti del paziente, e non le scelte razionali dei terapeuti, a indirizzare il

lavoro), a quello Sequenziale (in cui si tratta prima uno e poi l'altro disturbo), Parallelo (in cui i due disturbi sono curati nello stesso periodo di tempo, ma da operatori distinti ed in contesti diversi e non comunicanti) si associano a scarso ingaggio terapeutico, alti tassi di abbandono e di ricadute.

Quella che Flanagan⁵ chiama Shared Care (“presa in carico condivisa”) e in generale i sistemi integrati sono di regola ritenuti più efficaci. E’ una sensazione clinica generalmente condivisa, anche se la Cochrane review su questo argomento non lo dà per dimostrato, evidenziando anche notevoli lacune metodologiche nella scarsa ricerca esistente¹⁵. Una spiegazione probabile esiste ed è stata studiata. Secondo la review di Drake e coll.,⁴ i trattamenti integrati sono solo modestamente più vantaggiosi di quelli non-integrati, a causa del persistente altissimo tasso di drop-out. Ma i soggetti che entrano nel trattamento integrato migliorano comunque, come dimostrano il minor uso di sostanze, meno ospedalizzazioni, migliori esiti psicosociali.

Diventa allora cruciale individuare le componenti dei programmi di intervento che, se presenti nei programmi integrati, si associano ad una migliore motivazione al trattamento e ad un migliore esito degli stessi.

La ricerca ha individuato alcune pratiche evidence-based, che, se presenti come componenti dei programmi integrati, sembrano costituire ingredienti essenziali della efficacia di tali programmi.

Ai primi posti tra quelli individuati⁴ si trovano i trattamenti basati sugli stadi del cambiamento e gli interventi di stile motivazionale.

Dunque, l’approccio caratteristico dei trattamenti integrati, è tanto più efficace, quanto più tiene conto della disponibilità al cambiamento (in che stadio del cambiamento si trova rispetto al problema) e dei processi motivazionali del cliente. Diventa, quindi, essenziale seguire le percezioni, i cambiamenti e le oscillazioni che egli presenta rispetto agli obiettivi del trattamento ed al conseguimento della sobrietà come sono tendenzialmente visti dall’operatore.

TRATTI CARATTERISTICI DEL COLLOQUIO MOTIVAZIONALE

Il Colloquio Motivazionale (CM) ha alcune caratteristiche^{13,14,6,7,9,10,20,19}.

Il CM è accogliente, caldo, non-giudicante. È attento alle percezioni del cliente sulle

proprie aree problematiche e rispettoso di esse (Tolleranza); riconosce e valuta i “fattori” che costituiscono la motivazione al cambiamento, ed opera su di essi in modo opportuno e mirato (Direzione Attiva); giudica importante che il cliente esprima le sue ragioni per cambiare, e le estragga da se stesso (Maieutica). Queste tre caratteristiche – Tolleranza, Direzione Attiva, Maieutica – rappresentano lo spirito del Colloquio Motivazionale¹⁰.

Nel CM si punta ad ottenere dal cliente affermazioni sue (“self-motivational statements”¹³, “change talks”¹⁴) nella direzione di

- riconoscere il problema;
- esprimere preoccupazioni per il problema e le conseguenze;
- affermare il desiderio e possibilmente la volontà di cambiare rispetto al problema;
- sentirsi ottimista quanto al cambiamento possibile.

Il processo del cambiamento riguarda, ovviamente, il problema maladattivo in esame (uso di sostanze o altro problema comportamentale), e anche la mancata o inadeguata aderenza a trattamento e prescrizioni.

Esprimere empatia, come in tutti gli approcci centrati-sulla-persona è il “nocciolo duro” del colloquio motivazionale. Con Rogers, per empatia si intende comprensione accurata, calore non possessivo, non-giudizio; il che non significa, come noto, approvazione o giustificazione del comportamento in discussione, né passività dell’operatore di fronte ad esso. Empatia significa in sostanza supporto alla persona in difficoltà nell’affrontare i suoi problemi, a partire dal riconoscimento degli stessi (un’idea forte nel CM è quella per cui i problemi per i quali non si avverte di avere l’energia per superarli non vengono solitamente neppure riconosciuti) per arrivare al tentativo di superarli.

Vediamo come si dipana un colloquio di stile motivazionale¹¹

In italic: affermazioni di ascolto riflessivo

in bold: domande aperte

In bold italic: self-motivational statements (affermazioni automotivanti)

Operatore: Mi ha detto che *quando era in stato di agitazione beveva più del solito, diventava aggressivo, e alla fine qualcuno ha chiamato la polizia. **Che cos’è successo poi?***

Cliente: Mi hanno portato qui all’ospedale.

O.: *All’ospedale ...*

C.: Sì, proprio; impacchettato come un delin-

quente!

Q.: *Cos'è che l'ha disturbata maggiormente in questo?*

C.: *Sentirmi come mi sento ora, uno schifo.*

Q.: *Vedo che sta veramente male. Quali sono i pensieri che ha in testa mentre sta qui?*

C.: *Quante preoccupazioni ho creato alla mia famiglia.*

Q.: *Sente di aver dato loro un dispiacere ...*

C.: *L'ultima volta che mi hanno portato qui, loro hanno sofferto molto. Gli avevo promesso che non li avrei costretti a sopportare tutto questo un'altra volta.*

Q.: *Una promessa sentita e sincera ...*

C.: *Sì, avrei proprio voluto mantenerla!*

Q.: *Ma qualcosa è andato storto ...*

C.: *Già, ho ricominciato a bere.*

Q.: *Mi sta dicendo che il bere ha giocato un ruolo in quello che è successo.*

C.: *Guardi, ho smesso di venire agli appuntamenti. Sono passato da una o due birre a girare per bar tutto il giorno. Dopo un pò non ho neanche più ricordato di prendere le medicine ...*

Q.: *Alla fine, il bere l'ha portata a mancare gli appuntamenti e dimenticare di fare le cure prescritte.*

Dall'esempio di colloquio si osserva che l'operatore permette al cliente di esprimere le sue preoccupazioni, senza dargli la propria versione a meno di non averne l'esplicito permesso. Sono banditi toni minacciosi, di biasimo, etichettature, atteggiamenti da esperto, proposte premature, contestazioni, confronti, induzione di sensi di colpa. Il colloquio è caratterizzato da un tono supportivo ed empatico, basato su domande aperte e soprattutto su ascolto riflessivo.

L'idea è che ai fini del cambiamento, conta ciò che esprime il cliente, mentre conta assai poco ciò che l'operatore dice in forma di consiglio, suggerimento, sollecitazione.

Secondo il colloquio motivazionale i processi di cambiamento del cliente sono condizionati da fattori interni del cliente stesso: Frattura interiore, Disponibilità, Autoefficacia.

La Disponibilità al cambiamento si identifica con la collocazione negli stadi del cambiamento^{9,10}.

La Motivazione al Cambiamento nasce quando le persone avvertono con disagio o sofferenza una incoerenza, una discrepanza tra il proprio comportamento abituale e importanti valori, convinzioni ed obiettivi personali; dal punto di vista motivazionale si osserva che essi

percepiscono una frattura interiore.

La Motivazione al Cambiamento si concretizza quando le persone riconoscono il problema, (ossia "procedono" dalla Precontemplazione alla Contemplazione), esprimono volontà di affrontarlo e risolverlo, (ossia "procedono" dalla Contemplazione alla Determinazione); in tali movimenti interni delle persone, si manifesta una crescente disponibilità al cambiamento.

La Motivazione al Cambiamento produce effetti quando le persone si sentono sufficientemente ottimiste e fiduciose rispetto alla possibilità di conseguire il concreto risultato per cui sono chiamate ad impegnarsi. Si dice in tal caso che hanno alti livelli di auto-efficacia.

Frattura interiore, Disponibilità al cambiamento, Autoefficacia sono i tre fattori che sostengono la motivazione al cambiamento, e secondo i nostri studi sono legati da relazioni abbastanza stabili^{18,10}.

L'ADERENZA AL TRATTAMENTO

Fino a pochi mesi fa, in letteratura esistevano applicazioni del CM per soggetti con doppia diagnosi esclusivamente nell'ottica di migliorare l'aderenza al trattamento, proprio colla finalità di rispondere al problema posto nei primi paragrafi di questo scritto. Oltre ad una diffusa esperienza clinica, alcuni studi hanno affrontato tale problema.

La ragione per cui il CM può essere efficacemente usato al fine di migliorare l'aderenza al trattamento sta in alcune caratteristiche e in alcune delle abilità relazionali che lo caratterizzano. Il CM punta a migliorare la consapevolezza su mancata aderenza a trattamenti e prescrizioni, e sulle conseguenze che derivano da tali comportamenti. A tal fine il colloquio di stile motivazionale ricorre alle seguenti abilità:

- * Esplorare attraverso domande aperte e ascolto riflessivo le ragioni della mancata aderenza
- * Sostenere e confermare il paziente nel riconoscimento dei problemi e del bisogno di aiuto
- * Dare feedback personalizzati
- * Discutere le opzioni di trattamento

E' tipico in proposito formulare affermazioni di ascolto riflessivo seguite da domande aperte riferite al passato, come ad esempio:

"Essere stato ricoverato le ha dato un senso di perdita della libertà: come pensa che avrebbe potuto evitare che ciò accadesse?"

"Non le piace essere ricoverato, si sente

oppresso: come pensa di poterlo evitare in futuro?”

Il CM cerca sempre di riconoscere le percezioni del paziente senza opporvi quelle del medico:

“Questa necessità di farsi curare per lei è davvero insopportabile ...

di riconoscere tutto quello che di positivo è visibile nel comportamento del paziente:

... eppure vedo che lei si sforza di affrontare le difficoltà...

e di fornire sostegno e supporto nell'affrontare i problemi

... e mi chiedo che cosa possiamo fare per superarle.”

Gli ultimi due punti del precedente elenco (dare feedback personalizzati e discutere le opzioni di trattamento) sono critici ai fini strategici nella concreta applicazione del CM nella gestione clinica di pazienti così complicati.

La restituzione di materiali clinico-diagnostici è decisiva ai fini di sostenere il cliente in un processo di aumento della consapevolezza, quando questa è ostacolata dalla mancata conoscenza della natura dei problemi e soprattutto dalle difese psicologiche contro l'idea di essere affetto da una determinata malattia. Feedback personalizzati in stile motivazionale sono essenziali nella attivazione di processi di presa di coscienza sullo stato personale del paziente; nel restituirli è essenziale una attenzione ai rimbalzi emotivi delle informazioni, ed una empatica gestione delle reazioni.

Evitare, per quanto possibile, indicazioni rigide di trattamento, imposizione di indirizzi relativamente al tipo di cura o al luogo di trattamento, avendo riguardo rispetto al fatto che le patologie in questione (ad es: le psicosi, le dipendenze), le terapie (ad es: con psicofarmaci; con farmaci agonisti) e gli stessi luoghi di trattamento (ad es: i SERT, le Comunità; gli SPDC) sono oggetto e bersaglio di pregiudizi negativi diffusi a livello sociale, e che da essi non sono esenti i nostri pazienti, doppiamente vittime delle malattie e dello stigma. Posizioni aperte rispetto ai trattamenti, che partano sempre dalle percezioni e dalle opzioni del paziente, e con esse entrino in dialettica con stile empatico, sono quanto il CM consiglia in rapporto al miglioramento della compliance.

Quando le persone sono in preda all'ambivalenza (normale sempre, dominante nello stadio di Contemplazione) rispetto ai loro problemi e alle scelte terapeutiche, una utile tecnica è quella della bilancia decisionale. Essa consiste

nella “visita guidata” nelle ragioni del cliente in pro del mantenimento del comportamento che viene (da noi) considerato maladattivo (ad es: la mancata aderenza al trattamento), ed in quelle contro tale comportamento. E di seguito, nell'esame delle ragioni per non cambiarlo, seguita da quelle per cambiarlo. Diamo qui un esempio di come si può presentare, alla fine del processo, una Bilancia decisionale (Tabella 1)¹¹.

STRATEGIE PER MIGLIORARE LA TRANSIZIONE TRA TRATTAMENTO OSPEDALIERO E TRATTAMENTO AMBULATORIALE

Tre studi recenti esplorano l'efficacia del Colloquio Motivazionale nel migliorare l'ingaggio del cliente nel trattamento ambulatoriale post-ospedaliero^{16,17,22}.

Una sessione di colloquio motivazionale alcuni giorni prima della dimissione da un reparto ospedaliero psichiatrico raddoppia il tasso di aderenza alla prima sessione ambulatoriale dopo la dimissione, dal 35% al 70%¹⁷.

In un gruppo di soggetti con doppia diagnosi (disturbo depressivo e dipendenza da cocaina) lo stesso gruppo ha replicato i risultati dimostrando che tra i soggetti assegnati al colloquio motivazionale in aggiunta al trattamento standard, aumentava radicalmente la probabilità che i pazienti andassero al primo colloquio¹⁶.

Da uno studio condotto all'Università di Yale su 121 soggetti psichiatrici ricoverati, di cui il 77% presentava una diagnosi aggiuntiva di Disturbo da Uso di Sostanza, risultò che due sessioni di colloquio motivazionale più che raddoppiavano (16% vs. 42%) la percentuale di soggetti che partecipavano alla prima seduta ambulatoriale, rispetto a quanti non avevano ricevuto tale “supplemento” di intervento.

La proporzione di soggetti che si sono presentati al primo colloquio ambulatoriale dopo la dimissione (N=121) è presentata in Tabella 2²².

La conclusione dei tre studi è che un brevissimo ciclo di Colloquio Motivazionale prima della dimissione tende ad aumentare la probabilità che il paziente dimesso si rechi al primo appuntamento ambulatoriale dopo la dimissione.

AL DI LÀ DELLA COMPLIANCE. IL COLLOQUIO MOTIVAZIONALE NEI CASI DI DOPPIA DIAGNOSI CON DISTURBO PSICOTICO: IL LAVORO

Tabella 1 Bilancia decisionale			
<i>NON ADERIRE AL TRATTAMENTO</i>		<i>ADERIRE AL TRATTAMENTO</i>	
Benefici	Costi	Benefici	Costi
Nessuno mi sta intorno ad infastidirmi ed a controllarmi.	Alla fine ricado. I miei si arrabbiano. Rischio la galera. Rischio il ricovero. Divento depresso. Perdo rispetto per me stesso.	Sostegno da parte dell'operatore. Medicine. Stare sobrio. Diminuire i sintomi.	Mi tocca spendere i soldi per l'autobus. Interferisce col resto della mia attività. Dovrei smettere di "farmi".

DEL GRUPPO DI YALE

Recentemente, un importante centro psichiatrico universitario americano ha sviluppato un modello di intervento sui soggetti con doppia diagnosi denominato Dual Diagnosis Motivational Interviewing (DDMI), volto a creare un approccio più adeguato al trattamento di tali pazienti. L'approccio sviluppato è un adattamento del Colloquio motivazionale¹². Il lavoro presentato è nettamente pionieristico: scopo dello studio è stato quello di testare le modifiche proposte e di strutturarle in una procedura standardizzata. Le sessioni con i soggetti studiati (n=19) sono state videoregistrate, sono stati raccolti feedback clinici, e in base a tutto ciò è stato costruito l'approccio DDMI.

Per riassumere, si può dire che vengono adottate due linee guida "supplementari" in aggiunta ai principi di base del C.M. (esprimere empatia, gestire la resistenza, lavorare sulla frattura interiore, sostenere l'autoefficacia). Tali linee sono:

1. Adottare un approccio integrato nell'affrontare il problema.

Approccio integrato, in questo contesto significa tenere collegati il disturbo psichiatrico e l'uso di sostanze nel comportamento e nell'esperienza del paziente, ed esplorare la sua percezione di tale relazione, con domande aperte del tipo:

"Quali effetti produce l'uso di ... sul modo in cui si sente?"

"Come cambia la sua situazione quando usa ...?"

"Quali disturbi le provoca l'uso di ...?"

2. Affrontare il disturbo cognitivo e il disturbo del pensiero.

Affrontare il disturbo cognitivo e il disturbo del pensiero significa tenere conto di aver di fronte pazienti con disturbi forma-

li del pensiero: interloquire con essi vuol dire "condurre la conversazione con il paziente in una maniera che promuova la sua organizzazione logica e il reality testing, senza sacrificare il carattere collaborativo e rispettoso proprio del CM"¹².

Vengono suggerite alcune "modifiche" alle abilità di base del Colloquio Motivazionale: semplificazione delle domande aperte, miglioramento delle abilità di ascolto riflessivo, maggiore enfasi sul sostegno, integrazione di argomenti psichiatrici nei feedback personalizzati e nella bilancia decisionale. In particolare, sull'Ascolto riflessivo gli autori di Yale raccomandano di usare un linguaggio semplice e conciso, di utilizzare spesso la riflessione durante il colloquio, di usare metafore appropriate al fine di comunicare al di là della psicopatologia; suggeriscono inoltre di evitare la focalizzazione eccessiva sugli eventi di vita negativi e sui vissuti disperanti del paziente. Sono considerati utilissimi riassunti che tentino di dare una organizzazione logica alle affermazioni del paziente, ed è essenziale concedere tempo al paziente per rispondere.

Il personale deve essere esperto su uso di sostanze, su problemi psichiatrici incluse le terapie psicofarmacologiche, e sulla pratica del CM; è essenziale che sia supervisionato.

Il miglioramento complessivo che il CM porta nella relazione terapeutica non esclude che si verifichino situazioni di emergenza (violenza, suicidalità, comportamenti autolesivi, ecc) a fronte dei quali non si può escludere l'adozione di provvedimenti psichiatrici, eventualmente coattivi.

In conclusione:

Il C.M. si presta e viene usato nel caso di pazienti con doppia diagnosi, per migliorare la compliance al trattamento, per migliorare il

Tabella 2 Proporzione di soggetti che si sono presentati al primo colloquio ambulatoriale dopo la dimissione (N=121)			
	INTERVENTO STANDARD	INTERVENTO STANDARD + COLLOQUIO MOTIVAZIONALE	
Soggetti con solo disturbi psichiatrici (N=28)	21%	47%	P<0.01
Soggetti con doppia diagnosi (N=93)	16%	42%	P<0.01

clima terapeutico nel quale il trattamento si dispiega, ed è considerato essenziale nelle forme integrate di trattamento.

BIBLIOGRAFIA

- Bignamini E, Cortese M, Garau S, Sansebastiano S: Dipendenza da Sostanze e Patologia Psichiatrica. Percorsi di ricerca sulla comorbidità. Editeam, Castello d'Argile (BO), 2002
- Daley DC, Zuckoff A: Improving treatment compliance: counseling and systems strategies for substance abuse and dual disorders. Center City, MN, Hazelden, 1999
- Drake RE, Mercer-McFadden C, Mueser KT, McHugo GJ, Bond GR: Review of integrated mental health and substance abuse treatment for patients with dual disorders. Schizophrenia Bulletin 1998, 24, 589-608
- Drake RE, Essock SM, Shanner A e coll: Implementing dual diagnosis services for clients with severe mental illness. Psychiatric Services 2001, 52, 469-476
- Flanagan M: The Challenge of Shared Care. In Hussein Rassoul G (Ed): Dual Diagnosis. Substance Misuse and Psychiatric Disorders. Blackwell Science, Oxford 2002, 97-107
- Guelfi GP: Implicazioni dell'approccio motivazionale per lo stile operativo e per l'organizzazione dei Servizi per le tossicodipendenze. Motivazione e stadi del cambiamento nelle tossicodipendenze. 1° incontro genovese sulle tossicodipendenze. In Atti del Convegno a cura di G.P.Guelfi e V.Spiller in Vaso di Pandora 1994, II, 4, 93-102 a
- Guelfi GP: Il colloquio motivazionale. Medicina delle Farmacotossicodipendenze 1994, 2, 52-56 b
- Guelfi GP Il colloquio motivazionale per alcolisti e tossicodipendenti. In Dalla cibernetica dell'Io all'approccio ecologico: alcolismo e servizi nell'ottica sistemica. A cura di G.Vittadini, I.Giorgi. Fondazione Maugeri, Pavia, 1996
- Guelfi GP, Scaglia M, Spiller V: Il Colloquio Motivazionale nella dipendenza da alcool e droghe. ADD 2001, 1, 24-42 a
- Guelfi GP, Scaglia M, Spiller V: Elementi di valutazione della motivazione. In La diagnosi dei disturbi da uso di sostanze, a cura di A.Lucchini. Franco Angeli, Milano 2001, 267-280 b
- Handmaker N, Packard M, Conforti K, Motivational Interviewing in the Treatment of Dual Disorders. In Miller WR, Rollnick S: Motivational Interviewing. Second Edition. The Guilford Press, New York - London, 2002, 362-376
- Martino S, Carroll K, Kostas D, Perkins J, Rounsaville B: Dual Diagnosis Motivational Interviewing: a modification of Motivational Interviewing for substance-abusing patients with psychotic disorders. Journal of Substance Abuse Treatment 2002, 23(4), 297 - 308
- Miller WR, Rollnick S: Motivational Interviewing. The Guilford Press, New York - London, 1993 [tr.it. di R. Mazzeo: Il colloquio di motivazione. Erickson 1994]
- Miller WR, Rollnick S: Motivational Interviewing. Second Edition. The Guilford Press, New York - London, 2002
- Ley A, Jeffrey DP, McLaren S, Siegfried N: Treatment programmes for people with both severe mental illness and substance misuse. (Cochrane Review) In The Cochrane Library, 2, 2000. [www.uptate-software.com/abstracts/ab001088.htm]
- Daley DC, Salloum IM, Zuckoff A, et al: Increasing treatment adherence among outpatients with depression and cocaine dependence. A pilot study. American Journal of Psychiatry. 1998, 155, 1611-1613
- Daley DC, Zuckoff A: Improving compliance with the initial outpatient session among discharged impatient dual diagnosis clients. Social Work 1998, 43(5), 470-473
- Spiller V, Guelfi GP: La valutazione della motivazione al cambiamento. Il Questionario MAC/E. Bollettino per le farmacodipendenze e l'alcolismo. 1998, 21, 7-16
- Spiller V, Guelfi GP: L'approccio motivazionale: uno stile di lavoro per aumentare la disponibilità al cambiamento. In Il libro italiano di alcologia a cura di A.Allamani, e altri, SEE, Firenze, 2000, 379-388
- Spiller V, Scaglia M, Guelfi GP: Il colloquio motivazionale. In Alcol e medico di Famiglia. A cura di O.Brignoli, M.Cibin, N.Gentile, I.Vantini.

- Centro Scientifico Editore, Torino 1998, 59-70
21. Spiller V, Scaglia M, Guelfi GP (A cura di): Il colloquio motivazionale nell'applicazione dell'art.75 D.P.R. 309. Resoconto di una ricerca sperimentale sull'efficacia del colloquio. Ministero dell'Interno, Roma, 2002
 22. Swanson AJ, Pantalon MV, Cohen KR: Motivational Interviewing and Treatment Adherence among Psychiatric and Dually Diagnosed patients. *Journal of Nervous and Mental Disease.* 1999, 187, 630-635

IL LAVORO CON LE FAMIGLIE NELLA DOPPIA DIAGNOSI

Annibale Fanali ¹

¹ Dipartimento di Salute Mentale, ASL5 di Pisa

RIASSUNTO

Una parte dei gravi pazienti con patologie psichiatriche ed abuso di sostanze ha interrotto i rapporti con la famiglia ed hanno stabilito una relazione molto stretta con i servizi, per le dipendenze e salute mentale, che con un lavoro integrato si pongono come interlocutori privilegiati del paziente. In questi casi prevalgono in queste famiglie, che possiamo chiamare “scollegate”, atteggiamenti di delega e di abbandono, che si manifestano nella difficoltà ad avere incontri, nella sfiducia sulle possibilità del paziente, nei tentativi di manipolarlo spesso intenzionalmente per trarne vantaggi economici.

Non sempre in questi casi è facile recuperare un livello adeguato di collaborazione, che tuttavia a nostro parere va pazientemente ricercata, anche se molti tendono a considerarla inutile ed infruttuosa.

Parole chiave: Terapia familiare - Tossicodipendenza - Doppia Diagnosi

SUMMARY

Some substance abusers suffering from severe psychiatric disorders have broken the ties with their families of origin, and have built strong relationships with treatment centers, so that the most feasible way for the to communicate is with their therapeutic caregivers. These patients' families mostly show as “detached”, which means they react by abandonment or neglect. Family members usually show reluctant to attend meetings, distrust the patient's coping capabilities, and sometimes attempt to take advantage of their situation in order to grant themselves economic benefit. Although it is sometimes awkward, these being the premises, to restore an adequate collaborative relationship, such an objective should not be left behind as hopeless or useless, but endurance is required instead to have it achieved.

Keywords: Family intervention - Addiction - Dual diagnosis

IL CONTESTO

Il riferimento è alla popolazione di pazienti difficili con patologie psichiatriche di Asse I di notevole gravità, generalmente psicotica, ed abuso o dipendenza da sostanze, corrispondenti al Tipo C di Cancrini e al Percorso 2 di Cirillo e coll.¹ Una parte di tali pazienti hanno interrotto i rapporti con la famiglia ed hanno stabilito una relazione molto stretta con i servizi, per le dipendenze e salute mentale, che con un lavoro integrato si pongono come interlocutori privilegiati del paziente. In questi casi prevalgono in queste famiglie, che possiamo chiamare “scollegate”, atteggiamenti di delega e di abbandono, che si manifestano nella difficoltà ad avere incontri, nella sfiducia sulle possibilità del paziente, nei tentativi di manipolarlo spesso in-

tenzionalmente per trarne vantaggi economici.

Non sempre in questi casi è facile recuperare un livello adeguato di collaborazione, che tuttavia a nostro parere va pazientemente ricercata, anche se molti tendono a considerarla inutile ed infruttuosa.

CODIPENDENZA

Quando la famiglia è invece ancora presente, il problema è come incidere terapeuticamente su una relazione con caratteristiche molto complesse e variegata, dove il bisogno di indipendenza si traduce in un rischio di dipendenza a più livelli. In questo caso anche la dipendenza dalla famiglia assume un ruolo determinante. Si

possono, infatti, strutturare nel tempo quei potenti meccanismi, ripetitivi ed infruttuosi, che hanno suggerito la necessità della creazione di una particolare patologia familiare: la co-dipendenza.

L'obiettivo è la riappropriazione della responsabilità, da parte del paziente e della famiglia e la progressiva de-responsabilizzazione del terapeuta. Ma per raggiungere l'obiettivo è necessario passare attraverso gradienti differenziati ed evolutivi di "dipendenza", ed affidarsi ad un paziente lavoro di joining continuo e ad un atteggiamento orientato verso l'intesa². Il concetto guida è l'assunzione di impegni da parte di ciascuno dei membri per il futuro e non la recriminazione sulle colpe del passato³.

QUALE APPROCCIO

Un atteggiamento quindi di accoglienza e di rispetto, di attenzione e di esplorazione sintonica, di ricerca e di costruzione condivisa di significati.

Non sono in questi casi opportuni interventi orientati su interventi strategici, o di contestazione della realtà, molto utilizzati nel campo di lavoro delle tossicodipendenze.

Altrettanto rischiosi gli interventi che semplificano la complessità del problema riportandolo all'interno di una conflittualità, quella della coppia dei genitori, quindi coniugale, che, se ricondotta all'interno di una dimensione di accordo nell'ambito esclusivo della funzione genitoriale, può portare a risolvere, magicamente, il problema dell'autonomia e del "distacco dalla famiglia"⁴. Il ragionamento è questo: c'è un conflitto coniugale? Sì. Ma questo deve essere ignorato perché il vero problema da focalizzare ed affrontare è che la coppia trovi l'accordo come sottosistema genitoriale. L'intervento è quindi sulla coppia genitoriale nel qui ed ora. L'obiettivo terapeutico si propone pertanto lo sblocco del sistema familiare dalla fase di stallo e il ristabilimento di una gerarchia di potere congrua con i genitori alleati ed in posizione superiore rispetto agli altri sottosistemi.

Questo è quanto suggeriva già Haley⁵ quando invitava la coppia genitoriale a ristabilire un adeguato livello di gerarchia, recuperando un'autorità, inficiata dalla conflittualità coniugale. Nel suo approccio è inutile (perfino dannoso) offrire un aiuto alla coppia coniugale per i loro problemi perché rischia di dividerli in un momento in cui devono funzionare "bene" come genitori e contemporaneamente devono

assicurarsi la necessaria autorità. Per questo, in tale contesto, la terapia è focalizzata esclusivamente, nel qui ed ora, sul problema del figlio.

Sul piano concettuale il ragionamento non si discute. Su quello operativo è però troppo logicamente correlato ad una visione, che salta la complessità del problema della sofferenza relazionale che nella doppia diagnosi è particolarmente pesante, sia nel paziente che nella sua famiglia. La "gravità" psichiatrica associata all'abuso corrisponde infatti molto spesso ad un sistema disfunzionale ad alto gradiente di rigidità e di morfostasi. Non basta in questi casi prescrivere alla coppia genitoriale, secondo i criteri dell'approccio direttivo, l'assunzione di determinati comportamenti, perché spesso in questi casi la famiglia "resiste" agli interventi e tende a mantenere invariata la propria struttura.

Quando può andare bene quest'approccio? Cancrini ne sostiene l'utilità nelle situazioni in cui

- a) la psicopatologia è meno grave (come nelle tossicomanie traumatiche e di area nevrotica)
- b) la psicopatologia non può essere ricondotta con facilità a una linea interpretativa tutta basata sulla storia familiare del futuro tossicodipendente.

Come dopo vedremo, la ricostruzione attenta dei percorsi intergenerazionali, e quindi l'utilità di un'osservazione che si sviluppa su tre generazioni, è invece fondamentale nelle famiglie di area psicotica. Il lavoro sulla coppia in questi casi rappresenta un importante obiettivo della terapia, ma è un obiettivo da raggiungere, non un punto da cui partire.

APPROCCI PSICOEDUCAZIONALI

In una prima fase e soprattutto nelle situazioni più difficili può essere addirittura utile ricorrere ad approcci psicoeducazionali. Ma qual è il limite di questi approcci? I limiti risiedono in una visione tendenzialmente statica e fondamentalmente adeguativa, nel rischio di una cristallizzazione del sistema per l'assecondamento delle tendenze morfostatiche. Una fase quindi che si auspica debba essere superata rapidamente o accettata per assenza di alternative. Perché questo avvenga è necessario considerare quindi questo approccio come tappa di un percorso più articolato o meglio come momento tattico di una più ampia strategia orientata al cambiamento. Può funzionare bene come strategia di ingaggio in quelle famiglie che non ac-

metterebbero mai di veder messo in discussione dall'inizio il proprio *modus vivendi*.⁶

PER ANDARE OLTRE

Per andare oltre gli approcci direttivi strategici (anche dette terapie sistemiche ad orientamento strutturale) e gli approcci psicoeducazionali e per sviluppare gli aspetti evolutivi, è necessario procedere ad una paziente ricostruzione dei contesti, facendo riferimento ad una visione fondata sulla multideterminazione delle forme di dipendenza, prestando attenzione alle molteplici possibili storie, che si dipanano nel corso della relazione.⁷

La dimensione individuale (nei suoi aspetti fisiologici, storici ecc.) pertanto si intreccia con la storia familiare che a sua volta si connette con le storie precedenti delle famiglie d'origine: storie quindi e origini di storie, in una prospettiva trigerazionale (potremmo andare anche oltre ma bisogna mettere confini al campo d'azione per non rischiare di perdersi), contro ogni forma di linearità causale e contro pericolose tendenze verso una delimitazione rigida di un unico campo di intervento.

Per la stessa ragione, come dirò nella parte finale della relazione, i vari contesti terapeutici devono interagire comunicando, secondo i criteri della "solidarietà organizzativa".

Ogni possibile ripartizione del campo è connessa con le altre. In questo sta la complessità di un agire terapeutico che non si fonda su "assi" ma su "nessi" dinamicamente e ricorsivamente interagenti. L'obiettivo è una *thick description*⁸, una descrizione che conquista la densità (e adeguati livelli di creatività), mantenendo sempre aperte le relazioni che uniscono le varie e molteplici parti in gioco. In questo modo è possibile avvicinarsi alla "realtà" familiare, una realtà costruita su descrizioni elaborate nel corso del tempo dai membri della famiglia.

È se la storia è "dolorosa" (in questi casi lo è), il lavoro terapeutico può sicuramente consistere "nell'accompagnare il paziente e la famiglia in quel processo di trasformazione delle loro storie in storie meglio costruite, cioè storie che contengono nuovi corollari percettivi, concettuali, etici, comportamentali, in modo da incrementare la qualità delle alternative e ridurre l'eventuale formazione di circoli viziosi di produzioni di sintomi".⁹

Per andare oltre è quindi necessario tornare indietro, a ritroso nel tempo, esplorare la storia emotiva della famiglia, passando dal "qui ed

ora" al "lì ed allora". Per farlo è però indispensabile che il sistema familiare abbia accettato il terapeuta al suo interno in virtù del processo di associazione e si sia già definito e analizzato il problema che ha spinto la famiglia a venire in terapia. Il viaggio nel passato è ammesso infatti solo se il terapeuta è entrato nel sistema. Non dobbiamo dimenticare che l'accesso alla famiglia e la formazione del sistema terapeutico non sono per niente semplici in questi casi, data la rigidità strutturale dei confini che caratterizzano tali famiglie.

Se il sistema terapeutico si è ben formato, allora il canale temporale può essere considerato un vero e proprio strumento terapeutico nelle situazioni più difficili e problematiche, rappresentando una ulteriore chiave d'accesso al sistema, una sorta di password, per accedere a territori di senso ancora più avanzati: "Quanto più grande è la disfunzione, meno si può lavorare sull'*hic et nunc*, più fruttuosa è la ricerca di un terreno privo di segnali minacciosi. Il ritorno al passato è uno strumento o una strategia attraverso cui lo psicoterapeuta realizza uno spostamento della famiglia dalla centralità del paziente ad un altro territorio che sicuramente non deve essere quello della relazione attuale della coppia genitoriale ma è anche metafora di quanto sta avvenendo nell'*hic et nunc* delle relazioni."¹⁰ In questo senso il passato non è causa del presente ma metafora del presente ed il gioco metaforico di raccordo tra prima e ora si svolge su piani subliminali di analisi critica e associazione. Ecco che allora il viaggio verso il passato può assumere il significato di percorso verso le strutture inter e trans generazionali della famiglia. Attraversa le strutture mitiche, le macroregole costruite nel corso delle generazioni, andando a toccare ruoli e mandati mitici, sia di personaggi presenti nella stanza di terapia sia di altri personaggi contemporanei o passati, comunque significativi. Comincia quindi a delinearci un racconto fatto di eventi, di vissuti, di emozioni e sentimenti. Nel caso della tossicodipendenza associata a un disturbo psicotico possiamo assistere all'emergenza di un intreccio di tre aspetti determinanti:

- 1) il disagio dei genitori nel rapporto con le rispettive famiglie di origine,
- 2) il modo in cui tale disagio ha orientato la scelta del partner prefigurando la formazione di un certo tipo di relazione di coppia,
- 3) gli effetti che tale relazione può avere avuto sull'accudimento dei figli ed in

particolare sul figlio problematico, sia nel corso dell'infanzia che nella fase dello svincolo adolescenziale¹¹.

L'orizzonte trigenerazionale può aiutare a "comprendere" (nel senso di "prendere insieme") il passato, per una serie di ragioni. La prima (e forse la più importante) perché, come prima abbiamo detto, è privo di segnali minacciosi per la coppia genitoriale. Partendo da una ipotesi di sofferenza patita nelle rispettive famiglie di origine, ciascuno dei membri può ritornare a parlare di sé, delle proprie difficoltà, può rappresentarsi in termini di identità molteplice, plurale (non solo genitore, ma anche marito/moglie ed anche figlio), può farlo spostando il fantasma della colpa e della responsabilità all'interno di una dimensione complessa dove la causalità, è per dirla con Gadda¹², un nodo, un groviglio, un garbuglio, un quid quindi che non stabilisce, come nel senso comune, un rapporto automatico e lineare tra una causa ed un effetto.

Nonostante l'atteggiamento di freddezza, apparente, abdicazione ("se mio figlio ha problemi non dipende da me"), di fronte a noi ci sono sempre persone che si sentono implicate nel gioco delle colpe e della responsabilità. E il nostro compito di operatori sistemici è cercare di coinvolgerle terapeuticamente, per uscire da forme di intervento che si indirizzano metodicamente su un unico esclusivo protagonista, con le sue perversioni, con le sue debolezze, con le sue malattie (dato che stiamo parlando di doppia diagnosi), trattando gli altri come semplici e insignificanti comparse.

Mi pare ovvio che per farlo è necessario avvicinarsi empaticamente e genuinamente a questa sofferenza. Senza pregiudizi¹³, o meglio cercando di fare i conti con quei pregiudizi che inevitabilmente ci accompagnano. In questo modo può dispiegarsi davanti a noi una scena nella quale "entrambi i genitori hanno sperimentato nella propria famiglia d'origine una relazione carenziale, per qualche aspetto, senza poter riconoscere però il danno ricevuto."¹⁴

Nelle famiglie "psicotiche" la narrazione di tali aspetti può procedere con difficoltà, per i fenomeni spesso presenti di misconoscimento della realtà¹⁵. Il passaggio della narrazione al momento della formazione della coppia evidenzia che il rapporto di coppia non è mai apertamente conflittuale. Se il conflitto emerge, porta raramente ad uno scontro aperto. Mentre sono frequenti gli atteggiamenti di disconferma, con decisioni dell'uno boicottate dall'altro e

viceversa. Ciò che li unisce è la visione unitaria della famiglia come un nocciolo da proteggere contro le influenze del mondo esterno e la visione dei genitori come elementi degni di venerazione.

Tale situazione si configura come "matrimonio coatto"¹⁶ o come "stallo di coppia"¹⁷. Lo stallo di coppia è basato su una profonda dipendenza reciproca che impedisce una rottura della relazione e nello stesso tempo porta i coniugi ad un gioco di mosse e contromosse che ostacola fino ad impedire un reale, autentico incontro. Penetrare in questo estenuante "gioco" è un difficile compito, raggiungibile soltanto se il terapeuta si guadagna la fiducia della coppia. Quando quest'obiettivo si realizza, allora è possibile che anche ciascuno dei partner cominci a fidarsi dell'altro.

Nella relazione con il figlio, se la madre occupa una posizione predominante e centrale, il padre appare una figura periferica, disimpegnata. Nell'infanzia l'invischiamento simbiotico con la madre può assumere la forma di un vero e proprio "superinvestimento strumentale" in funzione antipaterna, che difficilmente apre prospettive di uscita dal sistema nella fase adolescenziale. Ecco allora la possibilità di una designazione del figlio, la difficile prospettiva di un rapporto con il padre, i tentativi falliti di autonomizzazione. La designazione rigida, spesso ambiguamente giocata, nei momenti di crisi e di richiesta di intervento, su due aspetti coesistenti e contraddittori (malato/delinquente), comporta l'adozione di atteggiamenti, la cui funzione sistemica consiste nell'attivare un processo di stabilizzazione, la cui funzione fondamentale è quella di congelare gli spazi personali e immobilizzare il tempo¹⁸.

Il figlio in questi casi vive la propria esperienza all'interno di una sorta di doppia polarità:

- 1) da una parte la sostanza, che in certi momenti può aiutarlo a controllare le spinte disgregative dell'identità e a trovare momentanei rimedi alla sofferenza;
- 2) dall'altra la famiglia rispetto alla quale tenta di individuarsi e definirsi.

In entrambi i casi la prospettiva è la pseudoindividuazione, una finta apertura del sistema che mimando l'autonomia si configura presto come chiusura autoreferenziale rigida con un'unica forma di accoppiamento strutturale, quello con la sostanza che a sua volta rinforza il confine rigido della famiglia.

Suggestiva anche la bipolarità fuga/

persistenza¹⁹: una fuga non ha le caratteristiche dell'esplorazione. Muoversi senza una base sicura, non può che riportare indietro chi si espone, con in più il senso del fallimento di un'esperienza frustrata. Non è possibile mettere le ali al proprio bisogno di indipendenza, senza il sostegno di radici salde, che conferiscono un senso di stabilità e di sicurezza al nostro agire.

E' per questo indispensabile pensare alla terapia come un momento per dare al paziente (e alla sua famiglia) una forma di sostegno e di appoggio, una base sicura che consenta forme di esplorazione creativa, virtuose, evolutive, aperte, per non ritornare sempre allo stesso punto e alle stesse cose.

Ricapitolando, i punti salienti dell'intervento in questi casi sono:

1. l'associazione e la formazione del sistema terapeutico
2. l'esplorazione del canale temporale
3. l'esplorazione "emotiva" del rapporto dei genitori del paziente con i loro rispettivi genitori
4. l'analisi del rapporto di coppia
5. il rapporto dei genitori con il paziente.

L'APPROCCIO ALLE FAMIGLIE NEL SISTEMA DEI SERVIZI

Parlando del lavoro terapeutico della famiglia ho parlato dei rischi di una delimitazione rigida del campo di intervento. In modo analogo alla famiglia i vari contesti terapeutici devono interagire costruttivamente, per pervenire ad una costruzione terapeutica "densa" e complessa dell'intervento.

L'approccio alla famiglia si pone come sguardo differente, rispetto ad altri approcci. E' un punto di vista che allarga il fuoco dal singolo alla relazione, che viene analizzata in una dimensione spazio-temporale complessa. Ma come descrizione rischia l'esiguità, se si mantiene separata e distante, se si pone come linguaggio monologico chiuso ed autoreferenziale, se diventa un contesto da delegare agli specialisti del campo, quindi da ignorare o eventualmente da aggiungere secondo logiche di mera giustapposizione.

Per integrare le varie forme dell'operatività, è necessario muoversi secondo i criteri della solidarietà organizzativa, sviluppando alcune dimensioni del nostro agire quotidiano: la dimensione connettiva, collettiva ed estetica. Nella prima dimensione la parola chiave è molteplicità, per integrare i linguaggi in un sistema

dialogicamente e polifonicamente correlato. Nella seconda, che ho chiamato dimensione connettiva, la parola chiave è comunicazione, per l'integrazione del proprio punto di vista parziale. Nella terza infine, nella dimensione estetica, la parola chiave è complessità e sguardo retrospettivo. "Aveva in sé l'anima del poeta la bambina che prima di parlare doveva essere sicura di quello che voleva dire, e che allora disse: "Come posso sapere che cosa penso finché non vedo che cosa dico?"²⁰ E' perciò importante pensare prima di fare, ma non meno importante è questa attività retrospettiva di posare lo sguardo, nei momenti di verifica del nostro lavoro, su quello che abbiamo fatto, su quanto abbiamo costruito, nel corso del tempo della terapia. Per vedere se quello che abbiamo fatto ci piace, ci soddisfa.

BIBLIOGRAFIA E NOTE

- 1 Cancrini L., Quei temerari sulle macchine volanti, Roma, Nis, 1982; Cancrini L., La Rosa C., Il vaso di Pandora, Nis Roma, 1991; Cirillo S., Berrini R., Cambiaso G., Mazza R., La famiglia del tossicodipendente, Milano, Cortina, 1996.
- 2 Bogliolo Corrado, "Le famiglie difficili: l'approccio consenziente", in Loriedo C., Malagoli Togliatti M., Micheli M. (eds.), Famiglia: continuità, affetti, trasformazioni, Milano, Franco Angeli, 1995, (556-561). L'autore fa riferimento al pensiero di J Habermas ed in particolare alla nozione di "intesa comunicativa".
- 3 Spiller V., Stefanini M., Guelfi G.P., "Interventi familiari e motivazione al cambiamento nelle tossicodipendenze", in Loriedo C., Malagoli Togliatti M., Micheli M. (eds.), Famiglia: continuità, affetti, trasformazioni, Milano, Franco Angeli, 1995 .
- 4 In questo senso il riferimento è all'ipotesi di Linares secondo la quale la famiglia si articola in due dimensioni basilari: la coniugalità e la genitorialità.
- 5 Haley Jay, Il distacco dalla famiglia, Roma, Astrolabio, 1983.
- 6 Boscolo Luigi, "Pratica della terapia familiare sistemica", in Bertrando Paolo, Cazzullo Carlo Lorenzo, Clerici Massimo, Terapie familiari e psicoeducazione, Milano, Franco Angeli, 1995.
- 7 Rigliano Paolo (a cura di), Indipendenze, Torino, Edizioni Gruppo Abele, 1998.
- 8 Fanali Annibale, "Descrizione densa e complessità dell'osservazione nell'intervento psichiatrico, Giornale Italiano di Psicopatologia, Vol 5, 3, 1999. Il termine "Thick description" è ripreso da Clifford Geertz, che a sua volta lo mutua, rielaborandolo, da Gilbert Ryle. Geertz C., Interpretazioni di culture, Bologna, Il Mulino, 1988. Vedi anche la riflessione tra thick e thin di M. Walzer, su cui

- si sofferma Richard Rorty in “La giustizia come lealtà estesa” in *Aut Aut* 313-314, 2003.
- 9 Sluzki Carlos, “Il modello narrativo in terapia familiare”, in Bertrando Paolo, Cazzullo Carlo Lorenzo, Clerici Massimo, *Terapie familiari e psicoeducazione*, Milano, Franco Angeli, 1995.
 - 10 Bogliolo C., *Approccio consenziente*, Seminario SIPR Firenze 25 Febbraio 1989.
 - 11 Cirillo S. e coll. 1996, op.cit.
 - 12 In “*Quer pasticciaccio brutto de via Merulana*” Gadda, per bocca del commissario Ciccio Ingravallo, dice: “le inopinate catastrofi, non sono mai la conseguenza o l’effetto che dir si voglia di un unico motivo, d’una causa al singolare: ma sono come un vortice, un punto di depressione ciclonica nella coscienza del mondo, verso cui hanno cospirato tutta una molteplicità di causali convergenti. Diceva anche nodo, groviglio, o garbuglio, o gnommero, che alla romana vuol dire gomito. Ma il termine giuridico “le causali, la causale” gli sfuggiva prevalentemente di bocca: quasi contro sua voglia. L’opinione che bisognasse riformare in noi il senso della categoria di causa, quale avevamo dai filosofi, da Aristotile e da Emmanuele Kant, e sostituire alla causa le cause, era in lui un’opinione centrale e persistente...La causale apparente, la causale principe, era sì, una. Ma il fattaccio era l’effetto di tutta una rosa di causali che gli erano soffiato addosso a mulinello (come i sedici venti della rosa dei venti quando s’avviluppano a tromba in una depressione ciclonica) e avevano finito per strizzare nel vortice del delitto la debilitata “ragione del mondo”.
 - 13 Cecchin Gianfranco, Lane Gerry, Ray A. Wendel, Verità e pregiudizi. L’approccio sistemico alla psicoterapia, Milano, Cortina, 1997.
 - 14 Cirillo S. e coll., 1996, op. cit. pag. 63.
 - 15 Selvini Matteo, “Psicosi e misconoscimento della realtà”, *Terapia Familiare*, 41, 1993. Selvini distingue cinque livelli di misconoscimento: 1) Misconoscimento relativo a come i genitori considerano le proprie famiglie d’origine 2) Misconoscimento di se stessi da parte dei genitori 3) Misconoscimento dell’immagine dei genitori da parte del paziente e dei suoi fratelli 4) Misconoscimento del paziente nei confronti di se stesso 5) Misconoscimento del paziente da parte dei genitori. Dice Selvini inoltre che tra i vari livelli c’è spesso un’interconnessione.
 - 16 Vinci G., “Percorsi familiari nelle tossicomanie da eroina”, *Ecologia della mente*, 1991.
 - 17 Selvini Palazzoli M., *I giochi psicotici della famiglia*, Milano, Cortina, 1988, pag. 267. Vella G., Solfaroli Camillocci D., *Né con te né senza di te. La coppia in stallo*, Roma, Il Pensiero Scientifico, 1992.
 - 18 Talora c’è un’oscillazione tra questi due poli. Ma la prevalenza, almeno nelle fasi iniziali è per la deresponsabilizzazione. In questo caso la tossicodipendenza sposta più facilmente sulle colpe della società il problema, tendendo a sottolineare le conseguenze di un’infanzia eccessivamente viziata che ha generato un carattere debole e quindi una facile influenzabilità delle cattive compagnie.
 - 19 Rigliano Paolo, op.cit. pag. 31
 - 20 Weick K., *Senso e significato nelle organizzazioni*, Milano, Cortina, 1997

DISTURBO BIPOLARE E RISCHIO DI TOSSICODIPENDENZA

Icro Maremmani ^{1,2,3}, Giulio Perugi ^{1,3},

¹ Istituto di Scienze del Comportamento "G. De Lisio", Carrara-Pisa

² AU-CNS onlus, Pietrasanta-Pisa

³ Ospedale Universitario "Santa Chiara", Dipartimento di Psichiatria NFB, Università di Pisa

RIASSUNTO

In questo scritto è presentata un'ipotesi sul ruolo dei fattori psicopatologici nella patogenesi dei disturbi da uso di sostanze, in rapporto ai tre distinti momenti della storia naturale della malattia: l'incontro con le sostanze, l'uso continuativo, l'addiction. I modelli interpretativi finora elaborati, pur risultando, coerenti con singoli aspetti del fenomeno tossicomane e utili a inquadrare una parte dei casi, non sono in grado di giustificare la sua dinamica globale, ovvero l'articolazione delle diverse fasi nella composizione della storia naturale della malattia.

In questo modello integrato trova spazio, in particolare, una discussione dei meccanismi che rendono la disregolazione dell'umore un substrato psichico implicato in misura rilevante nella patogenesi dei disturbi da uso di sostanze.

Parole chiave: Patogenesi della dipendenza - Personalità tossicomane - Disturbi dell'umore

SUMMARY

This work deals with the possible role of psychopathological features as for the pathogenesis of substance use disorders, across three distinct stages of its spontaneous course: initiation, transition to habit, that is becoming accustomed to regular substance use, and eventual self-maintaining addiction. We propose this theory because the interpretative models elaborated so far, though partly useful in providing with a plausible explanation for special subpopulation of addicts, failed to portray an overall shared dynamic. In other words, no satisfactory explanation has been so far provided to justify the basic development of the addictive condition along the bare events observed along its course. Our integrated model especially accounts for the issue of mood disorders as the a weighty psychic substrate for the development of a substance-resorting attitude.

Keywords: Pathogenesis of addiction - Addiction personality - Mood disorders

Il PISA-SIA Group ha elaborato negli anni, sulla base dei propri dati di ricerca, una teoria che vede nella bipolarità un rischio di tossicodipendenza, non solo da eroina.

La presenza di una comorbidità psichiatrica influenza l'inizio, il decorso clinico, la compliance al trattamento e la prognosi del "Disturbo da Uso di Sostanze" ^{23- 25; 57}. In generale si può affermare che in circa il 50-60% dei tossicodipendenti è possibile ritrovare una comorbidità psichiatrica (Disturbi dell'Umore, Disturbi d'Ansia, Psicosi, Alcolismo, Aggressività, Disturbi di Personalità e Malattie Psicomatiche) ^{9; 33; 49}. La comorbidità più frequente è certamente quella per disturbi dell'umore.

Nei tossicodipendenti da eroina vari Disturbi

dell'Umore possono essere ritrovati in circa un terzo dei pazienti ^{7; 18; 38; 51; 53; 56; 59; 60}. La prevalenza lifetime è invece compresa fra il 60 ed il 90% ^{8; 13; 17; 26}; la copresenza di disturbi di personalità antisociale e borderline è molto alta ^{6; 11; 12; 16; 32; 36; 63}. La prevalenza di un episodio depressivo di moderata o elevata gravità è compresa fra il 30 ed il 48% con una prevalenza lifetime che sfiora il 60%. ^{7; 16; 59}. Un episodio depressivo si verifica in circa il 25% dei pazienti dopo un programma di disintossicazione a breve termine ⁵ e nel 62% dopo il disimpegno dal trattamento di Mantenimento Metadonico. Nelle Comunità Terapeutiche italiane la frequenza è circa del 30%. ⁴. Soggetti in trattamento metadonico mostrano una prevalenza lifetime di Depressione

Maggiore fra il 48 ed il 70%; un episodio indice può essere diagnosticato nel 17-23% dei casi; la frequenza è più elevata nei soggetti che chiedono di entrare in trattamento rispetto a quelli non trattati (34% vs 14%)^{1; 11; 15- 17; 28; 31; 35; 39- 48; 48; 50; 52; 54; 62}.

Per quanto riguarda il versante espansivo, la frequenza di episodi maniacali è molto rara. Uno stato ipomaniacale può essere ritrovato in circa lo 0,9% della popolazione di tossicomani investigati¹¹. Nella storia clinica dei pazienti, tuttavia, manifestazioni ipomaniacali possono essere ritrovate in circa il 7%^{29; 30}. La bassa incidenza dei quadri espansivi contrasta con gli effetti euforizzanti degli oppiacei e con il surplus di endorfine ritrovato negli stati maniacali. E' stata anche dimostrata un'azione antimaniacale del naloxone, che è inefficace nei pazienti depressi⁵⁸.

Una domanda che sorge spontanea è la seguente: si può considerare veramente la tossicodipendenza come una forma di perversa autoterapia? Gli oppiacei potrebbero non indurre depressione, ma anzi potrebbero alleviare i sintomi depressivi. Qualcuno ha addirittura ipotizzato che i tossicodipendenti da eroina siano dei potenziali depressi che si autocurano con l'assunzione della sostanza, dando vita alla cosiddetta ipotesi endorfinergica della Distimia^{3; 14; 16; 27; 29; 48; 64}. La sostanza non sarebbe, dunque, assunta per avere qualcosa di positivo, ma per bilanciare qualcosa di negativo (la sofferenza). L'autoterapia sarebbe, però, perversa in quanto molto simile alla situazione del soggetto diabetico che cerca istintivamente cibi ricchi di zucchero. E come il diabetico finisce in coma, il depresso si procura una vera e propria tossicodipendenza,

Gli studi compiuti dal PISA-SIA Group spingerebbero a considerare una possibilità alternativa: tossicodipendenti lo diventerebbero i soggetti in cui può essere posta diagnosi di spettro bipolare, in quanto più inclini ai comportamenti a rischio, fra i quali si può considerare l'incontro con le sostanze di abuso.

Dai dati raccolti presso il PISA-Methadone Maintenance Treatment Program dal 1993 al 1999 è stato possibile evidenziare come 52 pazienti su 97 non presentano comorbidità psichiatrica. Le diagnosi maggiormente rappresentate sono Disturbo Bipolare I (55,6%), Disturbi Depressivi non Bipolari (13,4%), Disturbi Psicotici (11,2%). Un 20% di soggetti risulta affetto da concomitante Alcool Dipendenza e Dipendenza da BDZ. Queste due condizioni sono

annoverate nella doppia diagnosi perché spesso sono conseguenti a "Disturbo Bipolare" o "Disturbo di Panico". La forte incidenza di disturbi bipolari dipende dal reclutamento del campione con doppia diagnosi, operato in maniera clinica ed in ambiente psichiatrico²¹. Tuttavia questi dati sono in accordo con la tendenza, registrata in letteratura, a dimostrare un alto tasso di abuso di sostanze nei pazienti bipolari^{2; 10; 29; 61}. Nei dati del Pisa-MMTP per i pazienti con Disturbi Bipolari (7/25; 28%), disturbi psicotici (2/6; 33%) e con altre diagnosi (1/9; 11%) bisogna considerare diagnosi aggiuntive fino ad un terzo livello di comorbidità.

Dal 1988 al 1992 il PISA-SIA Group ha inserito pazienti nel Pisa-Naltrexone Maintenance Treatment Program¹⁹. 51 pazienti su 78 non mostrano comorbidità psichiatrica. Le diagnosi maggiormente rappresentate sono Disturbo Bipolare II (51,8%), Depressione Maggiore, Episodio Singolo (26,9%). La Diagnosi di Depressione Maggiore Ricorrente è scarsamente rappresentata. In più gli episodi singoli non permettono di escludere che il paziente possa essere nel futuro diagnosticato come Bipolare I o Bipolare II.

Il tipo di programma utilizzato (Metadone o Naltrexone) potrebbe semplicemente dipendere dalla gravità della malattia sia sul versante del Disturbo Bipolare sia su quello della Dipendenza da Eroina. I pazienti bipolari I, trattati nel reparto ospedaliero della clinica psichiatrica (segno di gravità psichiatrica) sarebbero pazienti fortemente compromessi anche sul piano della dipendenza, tanto da dover essere inseriti in un programma di mantenimento metadonico. I pazienti bipolari II sono meno gravi sul piano psichiatrico, dal momento che sono affluiti ad un Servizio Ambulatoriale, e sul piano della dipendenza, dal momento che sono stati trattati con naltrexone. Un programma di mantenimento con naltrexone è, infatti, idoneo per la terapia di soggetti che non hanno una grande dipendenza da eroina e nei quali il craving per la sostanza è moderato^{22; 37; 55}.

In altre parole si può supporre che i pazienti nel Pisa-Methadone Maintenance Treatment Program abbiano una malattia psichiatrica più grave, testimoniata dalla necessità di una ospedalizzazione, e una dipendenza da eroina più grave, testimoniata dalla necessità della terapia di mantenimento con metadone. I pazienti nel Pisa-Naltrexone Maintenance Treatment Program hanno una malattia psichiatrica meno grave (Bipolare II) e una patologia da addiction minore (testi-

monciata dalla positiva risposta al trattamento con naltrexone).

Alla luce di questi risultati la diagnosi di depressione maggiore ricorrente potrebbe non essere la diagnosi maggiormente rappresentata negli eroinomani. L'uso di sostanze oppiacee potrebbe non essere una sorta di perversa autoterapia. Potrebbe esserci un link fra disturbo bipolare e dipendenza: il disturbo bipolare sarebbe un fattore di rischio per l'esposizione alle sostanze di abuso. In altre parole, l'addiction sarebbe il risultato di un comportamento a rischio, che è un sintomo frequente nel disturbo bipolare. I soggetti bipolari, infatti, spesso hanno comportamenti antisociali, promiscuità sessuale, discontrollo degli impulsi. Il contatto con i narcotici sarebbe, in questi soggetti, più facile.

Un ulteriore supporto a questa ipotesi sarebbe il ritrovare una tendenza all'abuso di sostanze in tutto lo spettro bipolare; non solo, quindi, nei pazienti bipolari I e II, ma anche nei temperamenti affettivi che rappresentano essi stessi una tendenza alla bipolarità. Infine, anche caratteristiche di personalità tipiche dello spettro bipolare dovrebbero rappresentare un fattore di rischio per l'abuso di sostanze in una popolazione non clinica. Questo stesso fenomeno (bipolarità e rischio di abuso di sostanze), infine, dovrebbe verificarsi con altre sostanze di abuso come i cannabinoidi e gli stimolanti.

In un campione di 1010 soggetti, tratti da una popolazione non clinica e valutati con la TEMPS-I di Akiskal e Mallya e con una scheda di autovalutazione per l'abuso di alcool e altre sostanze, è stato osservato un significativo rischio di abuso di alcool ed altre sostanze nei soggetti con temperamento ipertimico ed irritabile (Maremmani, dati non pubblicati). La probabilità di abuso di alcool è maggiore quanto più i soggetti ottengono un punteggio elevato nella scala del temperamento ipertimico. Soggetti con temperamento dominante ipertimico mostrano un maggior rischio di abuso di alcool quando paragonati con soggetti a temperamento dominante depressivo, ciclotimico o irritabile. Per temperamento dominante si intende quel temperamento in cui il soggetto maggiormente si discosta dalla media delle risposte date dal campione stesso. Anche i soggetti con un comportamento irritabile estremo mostrano un maggior rischio di abuso di alcolici. Il temperamento estremo è quello in cui il soggetto ottiene valori superiori alla seconda deviazione standard del campione.

I soggetti ipertimici potrebbero usare l'alcool per le proprietà disinibenti; gli irritabili per le proprietà sedative.

In questi 1010 soggetti i temperamenti affettivi non sembrano condizionare l'uso di sostanze di tipo stupefacente, ma occorre tenere presente che i dati sono stati raccolti in una popolazione non clinica e che i soggetti con disturbi psichiatrici maggiori sono stati esclusi dall'indagine.

Sempre negli stessi 1010 soggetti, valutando le caratteristiche temperamentali con il test TPQ di Cloninger, il rischio di abuso di alcool e altre sostanze è massimo per i soggetti Novelty Seeking e Harm Avoidant (Maremmani, dati non pubblicati).

Il fenomeno fin qui descritto è riproducibile anche per altre sostanze di abuso, come i cannabinoidi²⁰. I sintomi psicopatologici e i raggruppamenti diagnostici (Affettivi e Schizofrenici) sono stati confrontati in 66 pazienti ospedalizzati con psicosi cronica, con uso corrente o pregresso di cannabinoidi e 45 pazienti psicotici non abusatori, utilizzati come controlli. Gli utilizzatori di cannabinoidi mostravano minore insensibilità affettiva, maggiore violenza ed appartenevano maggiormente alla cluster affettiva con diagnosi più frequenti di disturbo bipolare (fase espansiva, fase depressiva e stato misto). Coerentemente ai dati riportati per l'eroina, l'uso di cannabinoidi è più probabile nei pazienti bipolari che non negli schizofrenici. In più anche per i pazienti che hanno fatto uso di cannabinoidi in passato la diagnosi più frequente è quella di bipolare. I soggetti bipolari, dunque, continuano ad abusare di cannabinoidi con maggior frequenza dei soggetti schizofrenici anche dopo l'esordio del quadro psicotico.

Un ulteriore conferma ai rapporti fra disturbo bipolare e comportamenti a rischio è data da uno studio sui rapporti fra infezione da HIV e disturbo bipolare³⁴. I soggetti a maggior rischio di HIV sono, generalmente, gli omosessuali maschi e gli utilizzatori di droghe per via endovenosa. Tuttavia l'infezione si diffonde anche fra gli eterosessuali. 46 pazienti sieropositivi, con un episodio depressivo maggiore, sono stati paragonati con pazienti sieronegativi con un episodio depressivo maggiore, tipizzando i pazienti per i sottotipi bipolari. I pazienti sieropositivi mostrano un più alto tasso di familiarità per abuso di alcol ed altre sostanze e una maggiore tasso di disturbo bipolare II nell'arco della vita (78%), con associati temperamento ciclotimico (52%) e temperamento ipertimico

(35%). Il tutto senza una relazione dei motivi della sieropositività (utilizzatore di sostanze i. v., omosessuale, altri gruppi a rischio). Provocatoriamente questo studio prospetta che tratti ciclotimici e ipertimici premorbose possano avere condizionato comportamenti a rischio (scambio di siringhe, promiscuità sessuale) che hanno portato alla sieropositività.

Da quanto riportato in letteratura e dai risultati dei nostri studi è, dunque, possibile enunciare l'ipotesi che la bipolarità sia un fattore di rischio per comportamenti a rischio. Infatti i temperamenti affettivi, sia nella loro forma dominante che in quella estrema, rappresentano un fattore di rischio per l'abuso di sostanze, in popolazioni non cliniche, mentre il disturbo bipolare I e II rappresenta la doppia diagnosi più frequente sia per gli eroinomani che per gli utilizzatori di cannabinoidi. Infine, caratteristiche di temperamento ciclotimico ed irritabile differenziano gli eroinomani dai controlli.

L'ulteriore affascinante ipotesi che ne deriva è che, a livello genetico, la stessa matrice sottenda il disturbo bipolare, la sociopatia e l'abuso di sostanze.

BIBLIOGRAFIA

1. Bela G. L. A., Folke J., Von Knorring L., Terenius L., Wahlstrom A. (1978): Endorphins in chronic pain. Differences in CSF endorphin levels between organic and psychogenic pain syndromes. *Pain*. 5: 153-162.
2. Brady K. T., Sonne S. C. (1995): The relationship between substance abuse and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 56(3): 19-24.
3. Castaneda R., Galanter M., Franco H. (1989): Self-medication among addicts with primary psychiatric disorders. *Compr Psychiatry*. 30: 80-83.
4. Clerici M., Capitanio C., Garini R., Carta I. (1987): Tossicodipendenza ed interventi psicoterapeutici: Il profilo psicopatologico del tossicodipendente da eroina. *Arch Psicol Neurol Psichiat*. 48: 546-559.
5. Dackis C. A., Gold M. S. (1983): Opiate addiction and depression: Cause or effect. *Drug Alcohol Depend*. 11: 105-109.
6. De Jong A. J., Van Den Brink W., Hartveld F. M. (1996): Personality Disorders in Alcoholics and Drug Addicts. *Compr Psychiatry*. 34(2): 87-94.
7. Dorus W., Senay E. C. (1980): Depression demographic dimensions, and drug abuse. *Am J Psychiatry*. 137: 669-704.
8. Hendriks W. J. (1971): Use of multifamily counseling groups in treatment of male narcotics addicts. *Int J Group Psychother*. 21: 34-90.
9. Hesselbrock M. N., Meyer R. E., Keener J. J. (1985): Psychopathology in hospitalized alcoholics. *Arch Gen Psychiatry*. 42: 1050-1055.
10. Himmelhoch J. M., Mulla D., Neil J. F., Detre T. P., Kupfer D. J. (1976): Incidence and significance of mixed affective states in a bipolar population. *Arch Gen Psychiatry*. 33: 1062-1067.
11. Humeniuk R., Ali R., White J., Hall W., and Farrel M. (2000): *Proceedings of the expert workshop on induction and stabilisation of patients onto methadone.*, NIDA, Adelaide.
12. Inman D. J., Bascue L. O., Scoloda T. (1985): Identifications of borderline personality disorders among substance abuse in-patients. *J Subst Abuse Treat*. 2/4: 229-232.
13. Jainchill N., De Leon G., Pinkham L. (1986): Psychiatric diagnosis among substance abusers in therapeutic community treatment. *J Psychoactive Drugs*. 18/3: 209-213.
14. Khantzian E. J. (1974): Opiate addiction: A critique of theory and some implications for treatment. *Am J Psychother*. 28: 59-70.
15. Khantzian E. J. (1985): Psychoterapeutic interventions with substance abusers: the clinical contest. *J Subst Abuse Treat*. 2(2): 83-88.
16. Khantzian E. J., Treece C. (1985): DSM-III psychiatric diagnosis of narcotic addicts: Recent findings. *Arch Gen Psychiatry*. 42: 1067-1077.
17. Khantzian E. J., Treece C. D. (1979): Heroin addiction: the diagnostic dilemma for Psychiatry. In R. W. Pickens, L. L. Heston Eds, *Psychiatric Factors in Drug Abuse*. Grune and Stratton, New York, NY. pp. 21-45.
18. Lehman W. X., De Angelis G. C. (1972): Adolescents, methadone, and psychoterapeutic agents. *Proceedings of the Fourth National Conference on Methadone Treatment*. National Association for the Prevention of the Addiction to Narcotics, New York, NY. pp. 95-104.
19. Maremmani I., Capone M. R., Aglietti M., Castrogiovanni P. (1994): Heroin dependence and Bipolar Disorders. *New Trends Exper Clin Psychiatry*. X: 179-182.
20. Maremmani I., Lazzeri A., Canoniero S., Aglietti M., Placidi G. F. (1999): Abuso di Sostanze e Psicosi Croniche. *Giorn Ital Psicopat*. 5(3): 290-303.
21. Maremmani I., Zolesi O., Aglietti M., Marini G., Tagliamonte A., Shinderman M. S., Maxwell S. (2000): Methadone Dose and Retention in Treatment of Heroin Addicts with Axis I Psychiatric Comorbidity. *J Addict Dis*. 19(2): 29-41.
22. Martin W. R., Jasinski D. R., Mansky P. A. (1973): Naltrexone, an antagonist for the treatment of heroin dependence. *Arch Gen Psychiatry*. 28: 784-791.
23. McLellan A. T. (1986): "Psychiatric severity" as a predictor of outcome from substance abuse treatments. In R. E. Meyer Ed., *Psychopathology and Addictive Disorders*. Guilford Press, New

- York.
24. McLellan A. T., Arndt I. O., Metzger D. S., Woody G. E., O'Brien C. P. (1993): The effects of psychological services in substance abuse treatment. *JAMA*. 269: 1953-1959.
 25. McLellan A. T., Luborsky L., Woody G. E., Druley K. A., O'Brien C. P. (1983): Predicting response to alcohol and drug abuse treatments: role of psychiatric severity. *Arch Gen Psychiatry*. 40: 620-625.
 26. McLellan A. T., O'Brien C. P., Kron R., Druley K. A., Alterman A. I. (1980): Matching substance abuse patients to appropriate treatments. *Drug Alcohol Depend*. 5(3): 189-195.
 27. Milkman H., Frosch W. (1973): On the preferential abuse of heroin and amphetamines. *J Nerv Ment Dis*. 156(4): 242-248.
 28. Mintz J., O'Brien C. P., Woody G. E., Beck A. T. (1979): Depression in treated narcotic addicts, ex addicts, non addicts, and suicide attempters: Validation of a very brief depression scale. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 6: 385-396.
 29. Mirin S. M., Weiss R., Michael J., Griffin M. (1988): Psychopathology in substance abusers: Diagnosis and treatment. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 14(2): 139-157.
 30. Mirin S. M., Weiss R. D. (1991): Psychiatric Comorbidity in Drug/Alcohol Addiction. In Miller NS Ed., *Comprehensive Handbook of Drug and Alcohol Addiction*. MerceL Dekker, Inc, White Plains, New York. pp. 65-77.
 31. Mirin S. N., Weiss R. D., Griffin M. L., Michael J. L. (1991): Psychopathology in drug abusers and their families. *Compr Psychiatry*. 32: 36-51.
 32. O'Doherty F., Davies J. B. (1987): Life events and addiction: a critical review. *Br J Addict*. 82(2): 127-137.
 33. Penick E. C., Powell B. J., Liskow B., Jackson J. O., Nickel E. J. (1988): The stability of coexisting psychiatric syndromes in alcoholic men after one year. *J Stud Alcohol*. 49: 395-405.
 34. Perretta P., Akiskal H. S., Nisita C., Lorenzetti C., Zaccagnini E., Della Santa M., Cassano G. B. (1998): The high prevalence of bipolar II and associated cyclothymic and hyperthymic temperaments in HIV-patients. *J Affect Disord*. 50(2-3): 215-224.
 35. Pilowsky I., Katsikitis M. (1983): Depressive illness and dependency. *Acta Psychiatr Scand*. 68: 11-14.
 36. Pope H. G. (1979): Drug Abuse and Psychopatology. *N Engl J Med*. 301/24: 1341-1342.
 37. Resnick R. B., Schuyten E., Cooper L., Schwartz L. (1974): Narcotic antagonists: a point of view concerning treatment approaches. NIDA, Rokville.
 38. Robins P. R. (1974): Depression and drug addiction. *Psychoanal Q*. 48: 375-386.
 39. Ross H. E., Glasser F. B., Germanson T. (1988): The prevalence of psychiatric disorders in patients with alcohol and other drug problems. *Arch Gen Psychiatry*. 45: 1023-1032.
 40. Rounsaville B. J. (1985): Epidemiology of drug use and abuse in adults. In J. O. Cavenar Ed., *Psychiatry*. Basic Books Inc, New York. pp. 137-143.
 41. Rounsaville B. J., Cacciola J., Weissman M. M., Kleber H. D. (1981): Diagnostic concordance in a follow-up study of opiate addicts. *J Psychiatr Res*. 16: 191-201.
 42. Rounsaville B. J., Dolinsky Z. S., Babor T. F., Meyer R. E. (1987): Psychopathology as a predictor of treatment outcome in alcoholics. *Arch Gen Psychiatry*. 44: 505-513.
 43. Rounsaville B. J., Eyre S., Weissman M. M., Kleber H. D. (1983): The antisocial opiate addict. *Adv Alcohol Substance Abuse*. 2: 29-42.
 44. Rounsaville B. J., Kleber H. D. (1986): Psychiatric disorders in opiate addicts: preliminary findings on the cause and interaction with program type. In R. E. Meyer Ed., *Psychopathology and Addictive Disorders*. Guilford, New York. pp. 140-168.
 45. Rounsaville B. J., Kosten T. R., Kleber H. D. (1986): Long-term changes in current psychiatric diagnoses of treated opiate addicts. *Compr Psychiatry*. 27: 480-498.
 46. Rounsaville B. J., Kosten T. R., Weissman M. M., and Kleber H. D. (1985): *Evaluating and Treating Depressive Disorders in Opiate Addicts*, NIDA National Institute on Drug Abuse, Rockville, Maryland.
 47. Rounsaville B. J., Rosenberger P. H., Wilber C. H., Weissman M. M., Kleber H. B. (1980): A comparison of the SAD/RDC and the DSM-III, Diagnosing drug abusers. *J Nerv Ment Dis*. 168: 90-97.
 48. Rounsaville B. J., Weissman M. M., Crits-Christoph K., Wilber C. H., Kleber H. B. (1982): Diagnosis and symptoms of depression in opiate addicts: Course and relationship to treatment outcome. *Arch Gen Psychiatry*. 39: 156-161.
 49. Rounsaville B. J., Weissman M. M., Kleber H., Wilber C. (1982): Heterogeneity of psychiatric diagnosis in treated opiate addicts. *Arch Gen Psychiatry*. 39: 161-166.
 50. Rounsaville B. J., Weissman M. M., Kleber H. D. (1983): An evaluation of depression in opiate addicts. *Res Commun Ment Health*. 3: 257-289.
 51. Rounsaville B. J., Weissman M. M., Rosenberger P. H., Wilbur C. H., Kleber H. D. (1979): Detecting depressive disorders in drug abusers: a comparison of screening instruments. *J Affect Disord*. 1: 255-267.
 52. Rounsaville B. J., Weissman M. M., Wilber C. H., Kleber H. D. (1982): The heterogeneity of psychiatry disorders in treated opiate addicts. *Arch Gen Psychiatry*. 39: 161-166.
 53. Senay E. C. (1981): Multimodality programming

- in Illinois: evolution of a public health concept. In J. H. Lowinson, P. Ruiz Eds, *Substance Abuse: Clinical Problem and Perspectives*. Williams and Wilkins, Baltimore, ML. pp. 365-382.
54. Shaw B. F., Steer R. A., Beck A. T., Schut J. (1979): Structure of depression in heroin addicts. *Br J Addict.* 74: 295-303.
 55. Sideroff S. N., Charauwasta V. C., Farvik M. E. (1978): Craving in heroin addicts maintained on the opiate antagonist Naltrexone. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 5: 415-423.
 56. Steer R. A., Kotzer E. (1980): Affective changes in male and female methadone patients. *Drug Alcohol Depend.* 5: 115-122.
 57. Vaillant G. E. (1983): *The Natural History of alcoholism: causes, patterns, and paths to recovery*, Mass. Harvard University Press, Cambridge.
 58. Volovka S. J., Anderson B., Koz G. (1982): Naloxone and naltrexone in mental illness and tardive dyskinesia. In K. Verebey Ed., *Opioids in mental illness: theories, clinical observations and treatment possibilities*. *Ann. N. Y. Acad. V. 398*. The New York academy of sciences, New York, N.Y. pp. 143-152.
 59. Weissman M. M., Slobetz F., Prusoff B. A., Mesritz M., Howard P. A. T. (1976): Clinical depression among narcotic addicts maintained on methadone in the community. *Am J Psychiatry.* 133: 1434-1438.
 60. Wieland W. F., Sola S. (1970): Depression in opiate addicts measured by objective tests. *Proceedings of the III National Conference on Methadone Treatment*. AMTA, New York. pp. 187-202.
 61. Winokur G., Coryell W., Akiskal H. S., Maser J., Keller M. B., Endicott J., Mueller T. (1995): Alcoholism in Manic-Depressive (Bipolar) illness: familial illness, course of illness and the primary-secondary distinction. *Am J Psychiatry.* 152: 365-372.
 62. Woody G. E., Blaine J. D. (1979): Depression in narcotic addicts: Quite possibly more than a chance association. In R. L. Dupont, A. Goldstein, J. O'Donnell Eds, *Handbook on Drug Abuse*. U.S. Govt. Print. Off., National Institute on Drug Abuse Pub. No.277-286. Washington, D.C.
 63. Woody G. E., McLellan A. T., Luborsky L., O'Brien C. P. (1984): Psychiatric severity as a predictor of benefits from psychotherapy: The Penn-VA study. *Am J Psychiatry.* 141: 1172-1177.
 64. Wurmser L. (1974): Psychoanalytic considerations of the etiology of compulsive drug abuse. *Am Psychoanal Ass.* 22: 820-843.

L'ASSISTENZA RESIDENZIALE NELLA DOPPIA DIAGNOSI

Giuseppe Zanda ¹

¹ Dipartimento Dipendenze, ASL 2, Lucca, Regione Toscana

RIASSUNTO

In questa relazione l'autore, per prima cosa, affronta criticamente il tema dell'assistenza residenziale dei casi con DD riprendendo il tema dell'assistenza residenziale dei malati mentali e confrontandolo con quello dell'assistenza residenziale dei tossicodipendenti, e successivamente presenta l'esperienza fatta nella struttura residenziale, CT "Villa Adelasia" dell'Azienda USL di Lucca, nella quale da più di due anni è in corso la sperimentazione di un modello terapeutico-assistenziale in favore di pazienti con DD particolarmente impegnativi

Parole chiave: Assistenza residenziale - Doppia Diagnosi

SUMMARY

The author deals with the issue of what kind of residential intervention is required for mentally ill drug addicts. A comparison is first made between traditional residential approaches to mentally ill patients and heroin addicts as distinct categories. To follow, a report is presented concerning the application of an experimental model for residential treatment at the "Villa Adelasia" Centre of Lucca Health care Area. The project has been specifically developed to target problematic dual-diagnosed patients, and has been running for over two years.

Keywords: Residential intervention - Dual Diagnosis

INTRODUZIONE

Il tema che mi è stato affidato è un tema "a rischio" intorno al quale si possono dire molte cose valide e interessanti, che spesso suscitano nel nostro ambiente reazioni e commenti critici da tutte le parti.

L'assistenza residenziale, cioè il fatto che un certo provvedimento terapeutico-assistenziale sia lì nella sua concretezza, di fronte agli occhi di tutti per periodi di tempo più o meno lunghi, rappresenta infatti un'opportunità di manifestare perplessità e critiche troppo ghiotta per lasciarsela sfuggire. E di questa ghiotta opportunità in qualche modo tutti ne approfittiamo, addetti ai lavori e non addetti ai lavori, operatori dei servizi, familiari, semplici cittadini o responsabili delle politiche sanitarie.

Invece, in genere, è ben diversa la considerazione che si ha nei confronti dell'assistenza ambulatoriale, cioè degli interventi terapeutici che hanno luogo negli ambulatori del servizio

pubblico o negli studi medici privati, che a causa della limitata durata, discrezione e riservatezza molto più difficilmente sono oggetto di valutazioni altrettanto puntuali e severe.

Nel campo della salute mentale, poi, affrontare la questione dell'assistenza residenziale è particolarmente rischioso: tutti, veramente tutti, ritengono di essere in grado di esprimere la loro opinione in merito all'opportunità o meno di decidere che per certe persone per ragioni di salute in determinate circostanze può essere indicato un ricovero per un periodo di tempo, a volte non facilmente quantificabile, in un luogo diverso da quello in cui abitano. Tutti si sentono autorizzati a pensare e sostenere che i disturbi psichiatrici, anche quelli gravi, possono (debbono) essere curati (affrontati) senza allontanare chi ne sta soffrendo dal suo ambiente naturale. E l'idea che questo sia possibile e, in molti casi, assolutamente preferibile ha assunto il valore di

un vero e proprio assioma soprattutto da quando l'ospedalizzazione psichiatrica è diventata un'opzione remota, che il più delle volte rischia di compromettere più chi la consiglia o la determina di chi è oggetto di tale provvedimento.

Negli ultimi 15-20 anni l'assistenza residenziale in psichiatria ha rappresentato molto più un indice dell'inadeguatezza dei servizi di salute mentale che un provvedimento sanitario talora necessario. E questo giudizio generale ha riguardato non solo ciò che aveva a che fare con i ricoveri negli ospedali psichiatrici, ma anche le altre possibilità di residenzialità terapeutica, dai servizi psichiatrici di diagnosi e cura ospedalieri alle cliniche psichiatriche universitarie o private fino a quelle particolari strutture definite comunità terapeutiche per malati mentali.

Negli stessi anni, invece, per quanto riguarda i tossicodipendenti la situazione è stata completamente opposta. Di fronte alla gravità della condizione di una persona schiava della droga solo pochi hanno dubitato sull'opportunità di un ricovero in strutture residenziali, cioè di un provvedimento finalizzato ad allontanare l'interessato dal suo ambiente familiare e sociale "inserendolo" (proprio in tali anni si cominciò a parlare di inserimenti piuttosto che di ricoveri) in una struttura residenziale speciale, una di quelle strutture che fin dalla seconda metà degli anni '70 vennero chiamate comunità terapeutiche per tossicodipendenti.

L'assistenza residenziale per i tossicodipendenti era assunta come la giusta via da seguire, l'unica che potesse avere un risultato positivo: si trattava di un provvedimento terapeutico ben diverso e molto più incisivo di quei "pannicelli caldi", che erano i trattamenti ambulatoriali erogati dai CMAS e successivamente dai SerT, che lasciavano quei malati a casa a continuare a star male e a far stare male tutti quelli che stavano loro intorno. Ed in genere si trattava di programmi residenziali piuttosto lunghi, almeno due anni quando le cose andavano bene.

Rispetto a tutto ciò qualcuno potrebbe obiettare che quegli inserimenti erano provvedimenti accettati volontariamente dagli interessati (e soprattutto dai loro parenti, aggiungerei) e che per i malati mentali non era stata la stessa cosa!

Non entro nel merito se tutti i tossicodipendenti inseriti in comunità terapeutica (CT) vi entravano e vi restavano volontariamente, vorrei solo sottolineare che, dopo la riforma psichiatrica del '78, al malato mentale grave un'analogha possibilità di "scelta" non venne più data, se non in rari casi, per ultimo e per forza.

Si capisce, quindi, quante insidie nasconda affrontare il tema dell'assistenza residenziale dei casi con doppia diagnosi (DD), perché è come cercare di mettere insieme orientamenti culturali, politici e scientifici che negli anni sono andati verso direzioni opposte, la parte psichiatrica verso la demonizzazione dei programmi residenziali e la parte delle tossicodipendenze verso la loro santificazione.

Vorrei subito chiarire, però, che, pur non essendo mia intenzione esprimere giudizi su demonizzazioni o santificazioni di qualsiasi tipo, sono convinto che è giunto il tempo di riconsiderare tutta la questione mettendo da parte i pregiudizi ideologici e di sperimentare con spirito critico nuovi modelli terapeutici e assistenziali nell'interesse di quanti, pazienti e familiari, hanno sofferto e stanno soffrendo oltre che per la condizione di malattia anche per la rigida e talvolta cinica applicazione di principi generali.

In questa relazione mi propongo per prima cosa di affrontare criticamente il tema dell'assistenza residenziale dei casi con DD riprendendo il tema dell'assistenza residenziale dei malati mentali e confrontandolo con quello dell'assistenza residenziale dei tossicodipendenti, e successivamente intendo presentare l'esperienza fatta nella struttura residenziale, CT "Villa Adelasia" dell'Azienda USL di Lucca, nella quale da più di due anni è in corso la sperimentazione di un modello terapeutico-assistenziale in favore di pazienti con DD particolarmente impegnativi.

L'ASSISTENZA RESIDENZIALE DEI MALATI MENTALI E DEI TOSSICODIPENDENTI

La fine ope legis (L.180/1978) dell'ospedale psichiatrico (che continuiamo a sentir chiamare in senso dispregiativo "manicomio" nonostante che la miniriforma psichiatrica del 1968 avesse fornito strumenti operativi che, se ben utilizzati, ne avrebbero potuto modificare profondamente la natura e il funzionamento) avrebbe dovuto determinare nel nostro paese una diffusa strategia basata sull'uso dell'esperienza residenziale come esperienza con valenze strutturanti ed evolutive, finalizzata primariamente ad evitare i problemi connessi con la cronicità dei più gravi disturbi mentali, in contrapposizione alla vecchia prassi del ricovero psichiatrico, che proprio di tale cronicità era stato individuato come una delle cause principali.

Tuttavia non possiamo non riconoscere che, negli anni (contraddittoriamente e vergognosamente troppi) della deospedalizzazione psichiatrica, le cose in genere sono andate in modo diverso dal previsto ed è prevalsa una strategia legata più alla necessità di far cambiare casa ai lungodegenti psichiatrici che alla ricerca di una nuova progettualità che concepisse per alcuni dei malati mentali più gravi la residenzialità come un'opportunità di cura, recupero e ritorno alla vita familiare e, più in generale, di reinserimento nel normale ambiente sociale.

L'aver confuso per anni l'idea/concetto di luogo per curare con quella di luogo per abitare (d'altra parte una confusione di tal genere era già contenuta nell'idea dell'ospedale psichiatrico, da molti considerato come la casa dei malati mentali) ha rappresentato, a parer mio, uno dei principali motivi per cui, nella difficile fase di transizione alla nuova assistenza psichiatrica, i servizi di salute mentale (e gli psichiatri in primis) si sono per lo più tirati indietro proprio per il fatto di non considerarsi (e di non essere considerati) competenti in un settore, quello di trovare soluzioni di problemi abitativi, da sempre competenza propria dell'assistenza sociale.

Rispetto a tale ingiustificabile disimpegno il Piano Sanitario 2002-2004 della Regione Toscana ha cercato, in qualche modo, di correre ai ripari prevedendo esplicitamente in ogni azienda sanitaria lo sviluppo di progetti sperimentali di costituzione di <strutture (anche sovrazonali) sul modello della comunità terapeutica ad alta intensità assistenziale ed ad alto turn over, per piccoli numeri di utenti con disturbi gravi, distinte per giovani adulti e per minori adolescenti>. Tale scelta è stata accolta da molti (vedasi il Convegno regionale "Le strutture residenziali per la salute mentale", tenutosi a Firenze nel novembre dell'anno scorso) come molto avanzata perché rappresenterebbe una risposta particolarmente appropriata ai bisogni specifici di quei giovani con problemi di salute mentale gravi, quindi ad alto rischio di ospedalizzazione e di istituzionalizzazione permanente o, ancor peggio, di abbandono in una famiglia, che spesso non è più in grado di rappresentare una risorsa affettiva e decisionale.

Quindi per i servizi di salute mentale si ripropone pienamente in tutta la sua attualità la questione dell'assistenza residenziale dei malati mentali, anche se, ovviamente, su basi teoriche diverse e in una prospettiva ben distante dalla politica che sottendeva agli ospedali psichiatrici.

Allora, a mio parere, oggi sarebbe utile ed opportuno che per recuperare il tempo perduto i servizi di salute mentale conoscessero e valutassero l'esperienza dei servizi per le tossicodipendenze, sia quella diretta che quella indiretta attraverso rapporti convenzionali con il privato sociale, nel campo dell'assistenza residenziale dei giovani adulti. Infatti, al contrario di quanto accaduto nel campo della salute mentale, il percorso teorico, esperienziale e normativo dell'assistenza residenziale dei tossicodipendenti negli ultimi 15-20 anni è stato piuttosto significativo e caratterizzato da una significativa ricchezza di esperienze diverse, cui hanno corrisposto continui aggiustamenti organizzativi ed operativi.

La recente deliberazione n. 1165 del 21 ottobre 2002 della Giunta Regionale Toscana su questo argomento è la prova di quanto appena detto. Infatti tale deliberazione, "Linee di indirizzo per la riorganizzazione del sistema di interventi nel settore delle dipendenze patologiche e sperimentazione regionale delle tipologie di servizi residenziali e semiresidenziali di cui all'Atto di Intesa Stato-Regioni del 5 agosto 1999", ha classificato tra i servizi residenziali e semiresidenziali per i tossicodipendenti la tipologia dei servizi di trattamento specialistici, nella quale ha individuato il Servizio residenziale per persone dipendenti da sostanze con patologie psichiatriche.

Con questa deliberazione la Regione Toscana, riconoscendo la rilevanza della questione della gestione dei tossicodipendenti con comorbidità psichiatrica, ha indicato gli standard minimi funzionali e strutturali obbligatori per lo svolgimento di tale servizio residenziale (vedi elenco dei requisiti).

L'ESPERIENZA DELLA STRUTTURA RESIDENZIALE C.T. "VILLA ADELASIA" DI LUCCA

Vorrei cominciare questa seconda parte della relazione con una domanda: perché si è pensato di istituire una struttura residenziale per tossicodipendenti con DD?

Fin dall'inizio degli anni '90 l'esperienza dei servizi pubblici e privati per tossicodipendenti rese evidente il fatto che la maggior parte dei casi con DD, a causa dell'atipicità del quadro clinico e comportamentale, non potesse essere né ricoverata negli SPDC, una volta superata la fase dell'acuzie, né essere ospitata nelle CT per tossicodipendenti per lo svolgimento di programmi di recupero e di riabilitazione.

Divenne, perciò, sempre più chiaro che era necessario poter disporre di strutture che fossero capaci di accogliere i tossicodipendenti con le loro specifiche problematiche e, al contempo, potessero permettere una corretta osservazione psichiatrica, in grado di distinguere tra disturbi (comportamentali) da educare e disturbi (mentali) da curare.

Ma vi è anche un'altra osservazione da fare.

Il sempre più frequente riscontro di patologie psichiatriche nei tossicodipendenti, che ne connota il quadro clinico di quell'atipicità cui ho appena accennato, ha contribuito ad accrescere negli psichiatri dei servizi per le tossicodipendenze tutta una serie di critiche nei confronti dei metodi terapeutici comportamentisti, basati sulla tecnica del premio e della punizione (token economy), diffusamente utilizzati nelle CT per tossicodipendenti, perché in tali metodi sembravano ritrovarsi strani echi di un certo tipo di trattamento manicomiale dei malati mentali basato sulle punizioni.

Di conseguenza risultò sempre più chiara l'inadeguatezza delle CT tradizionali, che, a fianco degli sperimentati percorsi di trattamento riservati ai tossicodipendenti, cercavano di sviluppare nuovi programmi speciali per i casi con DD. Il diffuso fallimento di tali tentativi mi ha convinto che non abbia molto senso l'opinione di quanti sostengono che, per non riproporre modelli di esclusione e ghettizzazione, bisognerebbe impedire l'istituzione di CT specifiche per i casi con DD.

Si tratta di posizioni viziate da ideologismi vecchia maniera. Il rischio dell'esclusione e della ghettizzazione non si evita cercando di adattare forzatamente agli stessi programmi terapeutici, ambulatoriali o residenziali, come a letti di Procuste tutti i pazienti con problemi di tossicodipendenza: credo piuttosto che, di fronte a casistiche nuove che dobbiamo ancora conoscere a fondo, certi atteggiamenti pregiudiziali comportino più problemi di quanti non si intenda risolvere.

In tali posizioni si nasconde la paura di sperimentare veramente nuovi modelli assistenziali, paura che talora sfiora il grottesco. Mi viene in mente, a questo proposito, un fatto realmente accaduto a Lucca molti anni fa. Poco tempo dopo l'emanazione della L. 180 l'SPDC era stato d'urgenza sistemato in locali ospedalieri insufficienti e inadatti, all'interno dei quali si trovava un montacarichi che portava il cibo per i malati ricoverati nei reparti dei piani superiori. Ebbene, un amministratore dell'Ospedale so-

steneva che il montacarichi non doveva essere spostato perché, secondo lui, il va e vieni dei carrelli con il cibo e del personale addetto dentro il corridoio dell'SPDC costituiva un fattore molto importante di socializzazione e di non esclusione dei malati lì ricoverati!

Al di là di tutto ciò oggi si è generalmente d'accordo sul fatto che, nell'ambito dell'assistenza residenziale, le strategie terapeutiche per i tossicodipendenti con DD non possono essere ricondotte ad un semplice maquillage dei normali trattamenti da tempo sperimentati per i tossicodipendenti, ottenuto con l'aggiunta nell'equipe curante di uno psicologo magari al posto di un educatore e/o con una supervisione periodica dei casi fatta da un esperto in dinamiche di gruppo.

L'assistenza residenziale dei casi con DD presenta aspetti e caratteristiche peculiari e richiede un insieme di strategie sia generali nella gestione delle strutture che personalizzate nella cura dei singoli casi, che solo in parte possono essere mutuati dalle esperienze già fatte nell'assistenza residenziale dei tossicodipendenti o dei malati mentali.

DESCRIZIONE DEL PROGETTO "VILLA ADELASIA"

Descrizione del progetto "Villa Adelasia"

La realizzazione del progetto della CT "Villa Adelasia", destinata ad accogliere casi con DD, è stata possibile grazie ad alcuni finanziamenti statali e regionali, che hanno permesso la ristrutturazione di una villa di proprietà della AUSL di Lucca.

Nella CT "Villa Adelasia", che può accogliere al massimo 12 ospiti di ambo i sessi, sono previsti di norma inserimenti di durata non superiore ai 12 mesi per lo svolgimento di programmi terapeutici personalizzati, nei quali sono adottate metodologie di lavoro, che favoriscono, in un contesto di vita comunitaria, l'accoglienza, l'osservazione e la cura (quando indicato, anche con terapie farmacologiche) dei casi mediante attività orientate al sostegno psicologico ed educativo e all'orientamento sociale.

La gestione della CT prevede un'assistenza educativa e di conduzione domestica 24 ore su 24 con turni effettuati dagli educatori professionali della Cooperativa Sociale "Giovani e Comunità" di Lucca, in regime di convenzione

con la AUSL, e una conduzione tecnica da parte di un'équipe multidisciplinare stabile, formata da uno psicologo, uno psichiatra, un'assistente sociale e dagli infermieri professionali del SerT, da uno psichiatra del SSM e dal coordinatore degli educatori della Cooperativa.

Credo sia utile mettere in evidenza alcune caratteristiche del progetto:

- 1) nei programmi terapeutici dei casi con dipendenza da oppiacei è previsto, quando necessario, l'utilizzo anche di farmaci sostitutivi (metadone, buprenorfina) seguendo schemi di trattamento personalizzati, anche a lungo termine;
- 2) tutti i programmi terapeutici prevedono fin dall'inizio (con frequenza variabile) periodici incontri con le famiglie, singolarmente o come gruppi di confronto e di sostegno reciproco;
- 3) in tutti i programmi terapeutici sono previsti incontri periodici (almeno mensili) anche con le équipe dei SerT e dei SSM territoriali di riferimento;
- 4) infine, è prevista la possibilità di accogliere casi residenti in altre AUSL.

Dati sulla casistica

Nella tabella 1 sono riportati i principali dati relativi agli ospiti della CT "Villa Adelasia" dalla sua apertura (settembre 2000) al 31 dicembre 2002.

Tabella 1 Caratteristiche socio-anagrafiche e clinico-anamnestiche di 43 ospiti di "Villa Adelasia"		
Sesso	N	%
Maschi	30	69.8
Femmine	13	30.2
Età (anni)		
< 30 anni	22	51.2
> 30 anni	21	48.8
Sostanza d'abuso primaria		
Oppiacei	18	41.9
Cannabinoidi	2	4.7
Alcol	6	13.9
Poliabuso	17	39.5
Disturbi mentali		
Schizofrenici	11	25.6
dell'Umore	15	34.9
d'Ansia	3	7.0
di Personalità	8	18.6
della Condotta alimentare	5	11.6

Mentali Organici	1	2.3
Durata del programma residenziale		
< 3 mesi	19	44.2
> 3 mesi	24	55.8
Servizio inviante		
SerT	25	58.2
SSM	6	13.9
SerT-SSM	12	27.9
Residenza		
AUSL Lucca	22	51.2
Altre AUSL	21	48.8

Dall'esame dei parametri considerati è possibile trarre le seguenti valutazioni:

- sesso: i maschi (30) sono risultati quasi il 70 % del totale degli ospiti, il numero relativamente alto delle femmine (13) è in parte dovuto alla significativa presenza di disturbi del comportamento alimentare (5 casi);
- età: il numero dei casi con meno di 30 anni (22) è quasi uguale al numero dei casi con più di 30 anni (21). Si tratta di un dato su cui è necessario riflettere, che solo in parte si giustifica con l'invecchiamento dell'utenza generale dei SerT;
- sostanza d'abuso primaria: i dipendenti da oppiacei (18) e i poliabusatori (17) sono risultati insieme più dell'80 % del totale degli ospiti;
- disturbi mentali: i disturbi schizofrenici (11), i disturbi affettivi (15) e i disturbi di personalità (8) costituiscono le categorie diagnostiche più rappresentate;
- durata del programma residenziale: il programma residenziale è durato meno di 3 mesi in 19 casi e più di 3 mesi in 24 casi. Si tratta di un dato che richiederebbe una particolare analisi, perché sia una durata troppo breve che una durata troppo lunga (oltre 12 mesi) dei programmi residenziali possono essere indicativi di un relativo insuccesso rispetto a quanto previsto dal progetto "Villa Adelasia";
- servizio inviante: quasi il 60 % del totale degli ospiti è stato inserito su invio di un SerT (25 casi), ma è degno di nota il fatto che più del 40 % è stato inviato direttamente da un SSM (6 casi) o congiuntamente da un SerT e un SSM (12 casi);
- residenza: il numero degli ospiti provenienti dal territorio di altre AUSL (21

SERVIZIO RESIDENZIALE PER PERSONE DIPENDENTI DA SOSTANZE CON PATOLOGIE PSICHIATRICHE

Requisiti funzionali
(Deliberazione G.R.T. n. 1165 del 21.10.2002)

Caratteristiche

- # Inserimento, effettuato dal SerT, previa valutazione diagnostica multidisciplinare
- # Accoglienza utenti con disturbo da uso di sostanze e compresenza di disturbi psichici
- # Durata programma di norma non superiore a 12 mesi
- # Capacità ricettiva massima: 12 posti
- # Apertura: 7 giorni a settimana
- Presenza continuativa di personale: 24 ore su 24

casi) è quasi uguale a quello degli ospiti "lucchesi" (22 casi). Tale dato può essere indicativo del fatto che, al momento, la CT "Villa Adelasia" risponde agli specifici bisogni di un bacino di utenza più ampio di quello della AUSL di Lucca.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

L'organizzazione dell'assistenza dei TD si basa da una parte su forti presidi ambulatoriali multidisciplinari (i SerT) e dall'altra su strutture residenziali di provata esperienza (le CT private). Tale organizzazione, ancorché perfezionabile, sembra idonea ad affrontare la maggior parte dei problemi e sicuramente oggi nel nostro paese nessuno potrebbe dire che i tossicodipendenti non sono assistiti.

Oggi il più importante nodo problematico è probabilmente costituito dalla questione della gestione dei casi con doppia diagnosi (si vedano, su questo tema, le iniziative della Regione Toscana, tra le quali mi preme ricordare il Convegno regionale tenutosi a Lucca nel 2001 ed il Corso di formazione regionale organizzato sempre a Lucca nel 2002), che ha fatto rientrare nell'assistenza dei TD problemi e contraddizioni mai risolti dell'assistenza ai malati mentali, ivi compresi quelli legati all'assistenza residenziale.

Ma, anche se è chiaro che l'assistenza residenziale dei casi con DD non deve in alcun modo prevedere trattamenti residenziali che ripropongano il regime lungodegenziale dei

vecchi ospedali psichiatrici, è pur vero che il pensare, proporre e realizzare CT per soggetti con DD può, in qualche modo, far correre tale rischio. Vorrei sottolineare che, sotto questo profilo, l'esperienza di questi anni della CT "Villa Adelasia" è servita a capire che il suo assetto non medicalizzato (senza turni di infermieri e senza medici di guardia) ha impedito che in base a ragioni ("alibi") di tipo medico si concretizzasse, sotto forma di delega all'apparato sanitario, l'abbandono degli ospiti da parte dei familiari e dei servizi.

Concludendo, credo che, alla luce dei primi 30 mesi di attività della CT per DD di Lucca, si possano fare le seguenti osservazioni.

La prima osservazione da fare è che gli ospiti erano casi gravi, la cui gestione a livello ambulatoriale presentava particolari difficoltà. Di conseguenza il principale obiettivo dei programmi residenziali è stato quello di rendere tale gestione possibile e soddisfacente a livello dei presidi territoriali di riferimento (di appartenenza). Per raggiungere tale obiettivo si è adottata una doppia strategia: una prima strategia centrata sul paziente e una seconda strategia orientata verso il suo contesto naturale (in primo luogo la famiglia e i servizi).

La seconda osservazione riguarda i progetti terapeutici individuali. In linea con quanto appena detto, considerato che si trattava di casi gravi, soggetti a frequenti ricadute nell'abuso di sostanze e a recidive di gravi crisi psicopatologiche, l'idea guida dei trattamenti non è stata quella di fornire una cura sofisticata, all'avanguardia, superspecialistica, ma piuttosto

PERSONALE

- # Medico: n. 52 ore/anno (n. 1 ora/settimana)
- # Psichiatra: n. 728 ore/anno (n. 14 ore/settimana)
- # Psicologo: n. 600 ore/anno (circa n.11 ore/settimana)
- # Infermiere professionale: n. 1460 ore/anno (n. 28 ore/settimana)
- # Coordinatore operatori: n. 300 ore/anno (circa n. 5 ore/settimana)
- # Educatore professionale e/o qualificato: n. 5616 ore/anno (n. 108 ore/settimana)
- # Operatore generico: n. 3744/anno (n.72 ore/settimana)
- # Istruttore: n. 1200 ore/anno (circa n. 22 ore/settimana)
- # Personale amministrativo: n. 600 ore/anno (circa n. 11 ore/settimana)

PRESTAZIONI

- # Accertamento dell'iscrizione a medico di MG di ogni utente (o sua iscrizione)
- # Assistenza specialistica psichiatrica
- # Altra assistenza medica con attività ambulatoriale (almeno un accesso settimanale)
- # Monitoraggio condizioni psicofisiche
- # Assistenza infermieristica (almeno un accesso giornaliero)
- # Approvvigionamento e somministrazione farmaci a carico del SSN
- # Informazione ed educazione sanitaria
- # Fornitura pasti
- # Igiene personale
- # Cura della persona
- # Assistenza alberghiera
- # Supporto psicoterapico agli utenti
- # Orientamento e sostegno alle famiglie
- # Attività occupazionali congruenti con i trattamenti individuali
- # Attività espressive
- # Collegamento programmatico con i servizi sanitari e di assistenza sociale e con il CSSA

di rendere possibile per i pazienti il recupero e la stabilizzazione dei rapporti con il contesto normale di vita (la famiglia, il lavoro e i servizi). Questo perché, a mio parere, il percorso terapeutico in CT non deve costituire un ulteriore elemento di instabilità per questo tipo di pazienti, cioè un'esperienza "eccezionalmente positiva" tra un prima pessimo e un dopo non preparato.

Se si è d'accordo sul fatto che la severità dei

sintomi, la cronicità delle patologie, il deterioramento dei rapporti familiari e il conseguente disadattamento sociale costituiscono problemi che non possono ancora essere risolti ("guariti") definitivamente da nessun tipo di trattamento ad oggi conosciuto, credo che sia anche condivisibile l'obiettivo centrale del progetto della struttura residenziale "Villa Adelasia" che è fondamentalmente quello di cercare di reinserire in contesti idonei, pronti e capaci di dare so-

stegno, i suoi pazienti-ospiti, a loro volta messi proprio vantaggio tale sostegno.
in condizioni di saper accettare e utilizzare a

AGGIORNAMENTI SULLA NEUROBIOLOGIA DEGLI STIMOLANTI

Andrea Vendramin ^{1,2}, Annella M. Sciacchitano ³

¹ Dipartimento per le Dipendenze, ULSS 16, Padova

² Dipartimento di Tossicologia Medica e Farmacologia Clinica, Università di Padova

³ SerT ULSS 18, Padova

RIASSUNTO

Gli psicostimolanti si caratterizzano per due proprietà: a) favoriscono le prestazioni intellettuali dipendenti da attenzione ed applicazione e b) migliorano lo stato di veglia e di allerta.

Sono molecole che più in generale si distinguono anche per la capacità (ovviamente maggiore o minore a seconda delle caratteristiche chimiche e strutturali) di incrementare l'attività fisica, stimolare il centro del respiro, innalzare la pressione arteriosa e diminuire l'appetito e la sensazione di fatica. In relazione alle acquisizioni relative all'abilità dell'una o dell'altra molecola di determinare self-administration, place-preference e aumento della concentrazione extracellulare di Dopamina (DA) nella shell del Nucleus Accumbens (N.Ac.), esse attualmente possono essere classificate in "psicostimolanti non tossicomaniogeni" e "psicostimolanti tossicomaniogeni" a loro volta divisi in "puri" ed "entattogeni".

Parole chiave: Neurobiologia - Stimolanti

SUMMARY

Psychostimulants are characterized by two properties: a) they enhance thought functioning as for the level of arousal and procedural promptness and quickness; b) they improve the capability to stay vigilant and alert. Stimulants also share the property to influence other parameters to a variable extent, according to specific bio-structural characteristics: as a trend, they increase breathing frequency and blood pressure, decrease hunger and fatigue. A classification can be made into "addictive" and "non addictive" stimulants, according to recent knowledgements about the different degrees by which they induce reinforcement of self-administering and place-preference behaviors, along with the property to increase extracellular dopamine in the Nucleus Accumbens (N.Ac.) shell. Addictive stimulants can be further labelled either as entactogens or plain.

Keywords: Neurobiology- Stimulants

Gli psicostimolanti si caratterizzano per due proprietà: a) favoriscono le prestazioni intellettuali dipendenti da attenzione ed applicazione e b) migliorano lo stato di veglia e di allerta.

Sono molecole che più in generale si distinguono anche per la capacità (ovviamente maggiore o minore a seconda delle caratteristiche chimiche e strutturali) di incrementare l'attività fisica, stimolare il centro del respiro, innalzare la pressione arteriosa e diminuire l'appetito e la sensazione di fatica. In relazione alle acquisizioni relative all'abilità dell'una o dell'altra molecola di determinare self-administration, place-preference e aumento della concentrazione extracellulare di Dopamina (DA) nella shell

del Nucleus Accumbens (N.Ac.), esse attualmente possono essere così classificate:

1. psicostimolanti non tossicomaniogeni
2. psicostimolanti tossicomaniogeni:
 - a) puri
 - b) entattogeni

In considerazione del fatto che, per quanto riguarda modalità d'uso, meccanismo d'azione e tossicità, le sostanze entattogene si sono ormai guadagnate una reputazione a se stante, la trattazione che segue si limiterà agli psicostimolanti non tossicomaniogeni ed a quelli tossicomaniogeni puri.

Psicostimolanti non tossicomaniogeni: le metilxantine.

Tre metilxantine naturali sono importanti in farmacologia: esse sono la teofillina, la caffeina e la teobromina. Mentre la teofillina (1,3-dimetilxantina), soprattutto in forma di aminofillina, è utilizzata come broncodilatatore nel trattamento dell'asma, la caffeina (1,3,7-trimetilxantina) contenuta nel caffè, nel tè, nel guaranà, nella cola e nel cacao e la teobromina (3,7-dimetilxantina), contenuta nel cacao, sono utilizzate per le proprietà organolettiche delle bevande e degli alimenti di cui sono costituenti, ma anche per i loro effetti psicostimolanti. La caffeina è la sostanza psicoattiva più usata nel mondo e rappresenta l'esempio paradigmatico di composto eccitante non tossicomaniogeno. Il consumo giornaliero pro-capite può essere cospicuo, considerando che in una tazzina di caffè sono mediamente contenuti 100 mg di principio attivo e che altre fonti sono le bevande tipo Coca-Cola o Red Bull e numerose preparazioni analgesiche di comunissimo uso. In una tazza di tè si trovano 50 mg di caffeina ed 1 mg di teofillina; una tazza di cioccolato contiene invece 250 mg di teobromina e 5 mg di caffeina. Contrariamente a cocaina ed amfetamine, la caffeina non produce euforia e non mostra alcuna significativa interazione rispetto al sistema mesolimbico-corticale. Essa è rapidamente assorbita, raggiunge il picco plasmatico nel giro di un ora ed ha una emivita di 3-7 ore che aumenta di circa due volte nell'ultima fase della gravidanza o in seguito a trattamento cronico con contraccettivi orali. La principale via enzimatica nell'uomo procede attraverso la formazione di 1,7-dimetilxantina da cui si producono i metaboliti urinari 1-metilxantina, 1-acido metilurico e il derivato uracil-acetilato. Assunta in eccesso la caffeina procura sintomi di ansietà, nervosismo, tachicardia, extrasistoli, aumento della pressione arteriosa. Essa provoca dipendenza fisica con sindrome di astinenza caratterizzata da cefalea, malessere e deficit attentivo che inizia diciotto ore dopo l'ultima assunzione. Il suo meccanismo d'azione appare complesso e coinvolge sia il sistema delle fosfodiesterasi sia il Calcio intracitoplasmatico; tuttavia attualmente il suo principale bersaglio è ritenuto essere il sistema recettoriale dell'adenosina. Mentre l'adenosina si comporta come neurotrasmettitore endogeno sedativo ed anticonvulsivante, la caffeina, agendo da antagonista competitivo, produce eccitazione. In definitiva, sebbene la caffeina possa essere oggetto d'abuso, essa non sembra essere in grado di provocare tossicomania. C'è comunque un sostanziale accordo sul fatto

che, assunta abitualmente, causa, alla sospensione, spiacevole rinforzo negativo. È dimostrato inoltre che la caffeina gioca un ruolo importante nella patogenesi dei disturbi d'ansia e dell'attacco di panico. In entrambe queste condizioni l'abolizione di questa sostanza ha un significato clinico rilevante. Un'ultima considerazione riguarda il citocromo P4501A2 (CYP4501A2). Il CYP4501A2, che ha una variabilità individuale da 1 a 40, interviene nel metabolismo della caffeina e di un gran numero di farmaci (imipramina, clozapina, clomipramina, olanzapina, taurina, acetaminofene, teofillina). Ed è proprio la caffeina il "probe" utilizzato per la valutazione dell'attività CYP4501A2 negli studi sul metabolismo dei farmaci nelle diverse popolazioni. È stato riportato, tuttavia, che inibitori selettivi del reuptake della serotonina (come la fluvoxamina), antiaritmici (come la mexiletina), psoraleni, fenilpropanolamina, broncodilatatori e chinoloni (come l'enoxacina) sono potenti inibitori di questo isoenzima. Non si può dunque escludere che le interazioni che coinvolgono il CYP4501A2 possano causare effetti avversi in caso di somministrazione di questi farmaci in soggetti che abitualmente assumono importanti quantità di caffè.

PSICOSTIMOLANTI TOSSICOMANIGENI PURI

I più importanti sono le amfetamine eccitanti e le sostanze ad esse assimilabili, gli alcaloidi del khat ed i suoi analoghi sintetici e la cocaina.

Le amfetamine eccitanti e le sostanze assimilabili

Le amfetamine eccitanti sono composti sintetici fenilisopropilamminici, correlati alle catecolamine, che, per semplici modificazioni strutturali a livello del nucleo aromatico, del terminale amminico e della catena laterale isopropilica, possono dar origine a molecole dotate di effetti farmacologici molto differenti. Questo è quello che avviene nel caso delle amfetamine allucinogene e di quelle entactogene che, in relazione al bersaglio molecolare principale (il sistema serotoninergico piuttosto che quello dopaminergico), agli effetti ed alla tossicità, non possono essere assimilate a quelle eccitanti da cui derivano e di cui sono analoghi strutturali. Pur senza aver raggiunto la popolarità che recentemente ha caratterizzato altre molecole, anche l'impiego delle amfetamine eccitanti nelle loro diverse preparazioni da strada è fon-

te di grave preoccupazione in tutto il mondo. D'altra parte queste sostanze, analogamente alla cocaina, esercitano una potente azione di rinforzo positivo e provocano autosomministrazione nell'animale da esperimento. Più attive in forma destrogiro, potenziano la trasmissione dopaminergica a livello del circuito mesolimbico-corticale e aumentano la concentrazione extracellulare della DA nella shell del N.Ac promuovendone il rilascio non escitosico dalle terminazioni sinaptiche ed inibendone la ricapitazione da parte del trasportatore di membrana e la degradazione enzimatica da parte delle monoaminossidasi (MAO).

Negli anni trenta del secolo scorso le amfetamine sono state sviluppate a scopi terapeutici per il trattamento dell'obesità, della depressione e della narcolessia; durante il Secondo Conflitto Mondiale sono state utilizzate da vari eserciti per aumentare le prestazioni e la resistenza alla fatica.

Il prototipo delle amfetamine eccitanti è l'*amfetamina racemica* che possiede potenti azioni stimolanti a livello del SNC oltre alle caratteristiche azioni periferiche alfa e beta tipiche dei farmaci simpaticomimetici ad azione indiretta. Generalmente assunta per via orale, l'amfetamina racemica è ben assorbita a livello del tratto gastrointestinale e raggiunge con facilità il cervello; il tempo di picco plasmatico è di circa 1,25 ore e, a pH urinario fisiologico, la sua emivita è dell'ordine di 5-6 ore. Si lega alle proteine plasmatiche per circa il 20% ed è metabolizzata a livello epatico per deaminazione a fenilacetone e per idrossilazione a p-idrossiamfetamina e ad N-idrossiamfetamina: i derivati idrossilati sono in parte coniugati con l'acido glucuronico. L'amfetamina racemica è escreta principalmente per via renale e generalmente l'escrezione urinaria si completa entro tre giorni.

Rispetto ai metaboliti la percentuale di escrezione della molecola immodificata è condizionata dal pH urinario ed è sensibilmente maggiore a pH acido.

In clinica questa sostanza è stata abbandonata e nei limitati, e molto particolari, casi in cui il suo impiego troverebbe indicazione le sono generalmente preferiti la destroamfetamina solfato o altre molecole di sintesi i cui effetti centrali si accompagnano a minor interessamento periferico. Attualmente l'amfetamina eccitante che risulta di gran lunga essere la più importante anche in relazione al largo abuso che la caratterizza è la metamfetamina.

La metamfetamina è una polvere cristallina, biancastra, inodore, amarognola facilmente solubile in acqua ed in alcol. Può essere assunta per via orale, per via nasale o per via endovenosa: in tali casi i suoi nomi da strada sono speed o meth o chalk; può essere anche inalata con il fumo e la forma smokeable è conosciuta come ice, crystal, crank o glass, sostanza ad elevata purezza che viene fumata in pipe di vetro. Chimicamente la metamfetamina è strettamente correlata ad adrenalina ed amfetamina rispetto alla quale l'aggiunta del gruppo metilico in corrispondenza dell'atomo di azoto della catena laterale rende la molecola maggiormente lipofila e quindi più potente come psicostimolante.

La metamfetamina è rapidamente assorbita anche quando è assunta per via orale ma quando è inalata tramite i fumi che si producono dal riscaldamento dei suoi cristalli essa compare nel plasma dopo pochissimi minuti ma il picco plasmatico, forse per la permanenza della sostanza a livello dell'apparato respiratorio, è raggiunto dopo due ore e mezzo e rimane costante per ulteriori due ore.

La biodisponibilità della metamfetamina assunta per via inalatoria è intorno al 73%.

Al pH urinario fisiologico la maggior parte della metamfetamina è escreta come molecola inalterata, mentre la quantità di amfetamina escreta quale metabolita è trascurabile.

Come precedentemente accennato la metamfetamina viene preferita dagli utilizzatori di droghe principalmente perché i suoi effetti centrali sono più pronunciati rispetto a quelli dell'amfetamina e si accompagnano ad una minor azione a livello periferico.

In acuto gli effetti tossici delle amfetamine rappresentano generalmente un'estensione di quelli farmacologici ed in genere le emorragie cerebrali e le convulsioni costituiscono le più importanti e pericolose evenienze patologiche. Le manifestazioni comportamentali sono analoghe a quelle che caratterizzano l'intossicazione acuta da cocaina (crisi ipertensive, aritmie, allucinazioni, episodi paranoici, deliri, aggressività panico, tendenze omicide). L'assunzione ripetuta di amfetamine determina il fenomeno della denervazione chimica, che si caratterizza per la diminuzione (dal 30 al 60%) dei livelli della tirosina idrossilasi, enzima che catalizza la sintesi di NA e DA. Questi effetti persistono nel ratto e nel primate non umano per anni dopo l'ultima somministrazione. La deplezione di DA sembra dovuta a fenomeni di morte neuronale dopaminergica la quale potrebbe doversi

attribuire all'accumulo di 6-idrossidopamina (6OHDA) sostanza citotossica che origina da processi di autoossidazione dei derivati catecolici. Non si può tuttavia escludere che anche i circuiti glutamatergici giochino un ruolo negli effetti neurodegenerativi delle amfetamine.

Fra le sostanze assimilabili meritano di essere ricordate il metilfenidato, il pipradol, la pemolina, ed un gruppo di principi attivi in passato utilizzati come anoressizzanti (fendimetrazina, fentermina, clorfentermina, benzfetamina, dietilpropion). In particolare il metilfenidato è un derivato piperidinico le cui proprietà sono le stesse di quelle possedute dalle amfetamine e che è tenuto in considerazione come farmaco utile nel trattamento disturbo da deficit dell'attenzione ed iperattività.

Il composto è in forma racemica ed il suo enantiometro più potente (+) ha una emivita di circa sei ore; il principale metabolita urinario è un prodotto deesterificato inattivo, chiamato acido ritalinico. La diversione del preparato farmaceutico può, almeno in teoria, dar origine un certo consumo abusivo di questo composto, le cui compresse vengono ingerite o sniffate o somministrate per via endovenosa, ovviamente dopo ad essere state ridotte in polvere.

Gli alcaloidi del Khat

Il *Khat* è un arbusto spontaneo delle regioni montagnose dell'Africa Orientale le cui foglie, pur utilizzabili per infuso, vengono masticate fresche. Esse contengono tre alcaloidi principali chiamati rispettivamente catidina, catinina e catina, la quale differisce dall'amfetamina per un radicale ossidrilico sul primo atomo di carbonio. Proprietà tossicomane ed effetti sono simili, benché più moderati, a quelli delle amfetamine eccitanti. Gli analoghi sintetici degli alcaloidi del khat sono conosciuti come catinoni. Il metcatinone costituisce la molecola più nota di questa classe di sostanze. Come droga da strada viene chiamato "crystal-meth", "burn", "cat", "khat" o "miraa". Secondo alcuni report si presenta sotto forma di polvere biancastra con sfumature colorate e sapore caratteristico che viene assunta per via endonasale secondo modalità simili a quelle usate per la cocaina sebbene siano state descritte anche l'assunzione per via orale e quella endovenosa.

La cocaina

Esteri dell'acido benzoico, con l'aminoalcol metilecgonina, è il principale alcaloide psicoat-

tivo presente nell'Erythroxyton Coca, arbusto sempreverde tipico del Sud America. Esistono, sul mercato illecito, due principali differenti forme di cocaina: a) idrocloridrato: polvere bianca solubile in acqua, che si assume per via endonasale o, più raramente, per via endovenosa; 2) base: particolare preparazione di cocaina in scaglie, chiamata crack, fumabile con tipiche pipe ad acqua o sbriciolata in normali sigari di tabacco.

Caratteristiche farmacologiche

L'assorbimento della cocaina è in genere rapido per la maggior parte delle vie di somministrazione. Tuttavia la cocaina inalata per via nasale raggiunge il cervello impiegando un tempo considerevolmente più lungo (circa 3 minuti) di quello necessario alla cocaina iniettata per via endovenosa (circa 14 secondi) o inalata attraverso il fumo (circa 8 secondi). D'altra parte, l'inalazione per via nasale produce delle sensazioni più moderate e più durature (dai 15 ai 30 minuti) rispetto a quelle determinate dalla stessa sostanza somministrata mediante le altre due citate modalità, considerato che, nel caso dell'inalazione dei vapori di crack, gli effetti euforizzanti perdurano dai 5 ai 10 minuti soltanto.

È evidente comunque che più efficiente è il metodo di somministrazione maggiore è il potenziale di "addiction liability" di questa sostanza.

L'emivita plasmatica della cocaina è nell'ordine di 70 minuti ed il suo metabolismo è rapido, complesso ed articolato essendo la molecola suscettibile di trasformazione a livello di diversi siti.

Schematicamente possono essere individuate quattro vie metaboliche:

1. l'idrolisi del gruppo carbossimetilico, che determina la formazione di benzoilecgonina. Questa via è responsabile del metabolismo di circa 50% della dose di cocaina assunta;
2. l'idrolisi enzimatica dell'estere carbosibenzoico, che determina la formazione dell'ecgoninametilestere, secondo metabolita principale della cocaina;
3. l'N-ossidazione per azione del citocromo P450, che determina la formazione di nor-cocaina che poi si trasforma rapidamente in nor-ecgoninametilestere;
4. l'aril-idrossilazione e l'aril-metossidrossilazione in posizione 3 e 4 dell'anello

benzoico.

I metaboliti sopra esplicitati sono escreti principalmente attraverso la via urinaria.

È necessario inoltre tener presente che l'uso delle preparazioni smokeable comporta la presenza nelle urine di anidro-ecgoninametilistere, che costituisce quindi un indice certo di questo particolare uso della droga mentre la coassunzione di cocaina e di etanolo determina la formazione di cocaetilene e se l'etanolo è assunto poco prima della cocaina la concentrazione plasmatica di quest'ultima aumenta anche del 30%. Si può ipotizzare che questo fenomeno dipenda dall'inibizione che l'alcol etilico sembra in grado di esercitare rispetto alle esterasi che metabolizzano la cocaina.

Viceversa la concentrazione plasmatica dell'etanolo diminuisce di circa il 10%: probabilmente la vasocostrizione che la cocaina provoca a livello dell'apparato gastrointestinale è sufficiente a limitarne l'assorbimento.

Senza entrare nello specifico del meccanismo mediante il quale la cocaina esercita le sue riconosciute proprietà come anestetico locale, gli effetti stimolanti di questa molecola sono in ultima analisi attribuibili alla sua interazione con 3 specifici neurotrasportatori delle amine:

- A. il trasportatore di membrana della serotonina (SERT);
- B. il trasportatore di membrana della noradrenalina (NET);
- C. il trasportatore di membrana della dopamina (DAT).

Questi trasportatori regolano l'azione temporospaziale dei trasmettitori dentro e fra le sinapsi; conseguentemente il loro blocco determina importanti modificazioni nell'omeostasi cerebrale, consistenti principalmente nel potenziamento della neurotrasmissione talora fino ad estensioni non compatibili con una regolare espressione delle funzioni psicologiche. La cocaina è in grado di bloccare il SERT, il NET e il DAT così da rendere maggiormente disponibili a livello dello spazio sinaptico i neurotrasmettitori, che, interagendo con i rispettivi recettori, sono responsabili dell'insieme degli effetti della cocaina.

Recentemente i metodi di indagine farmacologica sono stati arricchiti dalla possibilità di utilizzare gli animali knockout (KO) per un singolo gene. Nello specifico della cocaina si sono utilizzati animali KO per ciascuno dei singoli neurotrasportatori sopra esplicitati. Questo ha consentito di valutarne con precisione il rispet-

tivo contributo rispetto agli effetti globali della sostanza.

In sintesi si è osservato che il SERT esercita un effetto inibitorio sulle proprietà di reward degli psicostimolanti senza contribuire a quelli locomotori mentre il NET inibisce tanto le proprietà di reward quanto quelle locomotorie di queste sostanze.

Per quanto riguarda il DAT, questo modello ha inaspettatamente dimostrato che la cocaina (e le amfetamine) mantengono nei topi KO per il gene che codifica per questo trasportatore le proprietà rinforzanti che condizionano i comportamenti di self-administration e place-preference. Il fatto è che anche in questi animali si evidenzia mediante microdialisi con sonda concentrica verticale un aumento della concentrazione extracellulare della DA nella parte mediale del N.Ac non solo in seguito a somministrazione di cocaina (o amfetamine), ma anche dell'inibitore selettivo del NET reboxetina. Viceversa l'inibitore selettivo del DAT GBR-12909 incrementa la concentrazione di DA nella shell del N.Ac nel topo wild-type, ma non in quello KO per il DAT. Questo significa che, negli animali KO per il DAT, e solo in questi, il NET ne vicaria le funzioni rispetto a cocaina ed amfetamine. Certamente la reboxetina non ha mai manifestato, né nei modelli wild-type, né nell'uomo, nel quale è utilizzata come farmaco antidepressivo, alcuna tendenza a determinare abuso o tossicomania.

Caratteristiche tossicologiche

In acuto la cocaina può determinare la comparsa di tutti quegli effetti avversi già presi in considerazione per le amfetamine eccitanti. In particolare l'uso combinato di cocaina ed etanolo potenzia l'incremento della frequenza cardiaca, il rischio di tachiaritmie e la sensazione di high rispetto alla cocaina usata da sola, mentre diminuisce la percezione di compromissione cognitiva e motoria rispetto all'alcol usato da solo. Da studi retrospettivi risulta che la coassunzione di queste due sostanze aumenta di tre volte il rischio di commettere atti violenti e crimini, compresi i pensieri ed i piani omicidi, mentre non si evidenziano differenze rispetto all'idea di suicidaria. Vi sono inoltre evidenze che l'uso di cocaina in gravidanza può danneggiare seriamente lo sviluppo del feto. L'incidenza di malformazioni neurologiche è aumentata così come sono aumentati la frequenza di distacco di placenta, la percentuale di parti pre-termine e

l'incidenza di morte improvvisa.

In cronico si può tranquillamente affermare che non c'è organo o apparato che non risulti danneggiato dalle complicità determinate dall'uso di questa sostanza.

Gli aspetti più gravi riguardano l'apparato cardiovascolare e si manifestano con aterosclerosi, aritmie, ipertensione, infarto miocardico acuto, emorragia cerebrale, stroke.

CONCLUSIONI

L'abuso delle numerose sostanze psicostimolanti sempre più facilmente reperibili sul mercato è fonte di grave preoccupazione in tutto il mondo, anche per il fatto che fino al momento attuale, almeno dal punto di vista farmacologico, non sono disponibili terapie realmente efficaci o comunque capaci di trattenere i pazienti in trattamento per un tempo ragionevole. Un altro motivo di riflessione è la constatazione che la percezione dei rischi connessi all'assunzione di questo genere di sostanze non sembra essere sufficientemente condivisa dall'opinione pubblica. Ad ogni buon conto tutte le Agenzie Internazionali che si occupano di droga non perdono occasione per attirare l'attenzione sul fatto che, con ogni probabilità, gli psicostimolanti costituiranno, in futuro, uno dei principali problemi con cui si dovrà confrontare la società moderna.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Anggard E., Jonsson L.E., Hogmark A.L., Gunne L.M., Amphetamine metabolism in amphetamine psychosis, in *Clin. Pharmacol. Ther.*, 14, 870, 1973.

2. Carboni E., Spielesoy C., Vacca C., Nosten-Bertrand M., Giros B., Di Chiara G., Cocaine and Amphetamine Increase Extracellular Dopamine in the Nucleus Accumbens of Mice Lacking the Dopamine Transporter Gene, *The Journal of Neuroscience*, Vol. 21 RC141, 1, 2001.
3. Dring L.G., Smith L.R., Williams R.T., The fate of amphetamine in man and other mammals, in *F. Pharm. Pharmacol.*, 18 402, 1966.
4. Hoffmann B.B., Lefkowitz R.J., Catecholamine, simpaticomimetici e antagonisti dei recettori adrenergici in *Goodman & Gilman Le Basi Farmacologiche della terapia*, Nona Edizione Italiana McGraw – Hill, 197, 1997.
5. O'Brien C.P., Tossicodipendenza e abuso di farmaci in *Goodman & Gilman Le Basi Farmacologiche della terapia*, Nona Edizione Italiana McGraw – Hill, 553, 1997.
6. Pennings Ed.J.M., Leccese A.P., de Wolff F.A. Effects of concurrent use of alcohol and cocaine *Addiction*, 97, 773, 2002.
7. Rocha B.A., Fumagalli F., Gainetdinov R.R., Jones S.R., Ator R., Giros B., Miller G.W., Caron G.M., Cocaine self-administration in dopamine transporter knockout mice, *Nat. Neurosci.* 1, 132, 1998.
8. Serafin W.E., Farmaci utilizzati nella terapia dell'asma bronchiale, in *Goodman & Gilman Le Basi Farmacologiche della terapia*, Nona Edizione Italiana McGraw – Hill, 651, 1997.
9. Waddington J.L., Clifford J.J., McNamara F.N., Tomiyama K., Koshikawa N., Croke D.T., The psychopharmacology-molecular biology interface: exploring the behavioural roles of dopamine receptor subtypes using targeted gene deletion ('knockout'). *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatr.* 25, 925, 2001.
10. Woolverton W.L., Johnson K.M. Neurobiology of cocaine abuse *Trends Pharmacol Sci.* 13(5):193-200 May 1992

COCAINA: USO, ABUSO E TRATTAMENTO

Pier Paolo Pani ¹

¹ SerT AUSL 8, Cagliari

RIASSUNTO

La cocaina si presta a modalità di uso diversificate, per frequenza e caratteristiche, sia nell'animale da laboratorio che nell'uomo. Diversi fattori e condizioni possono modificare il pattern di autosomministrazione che può variare dal tipo sociale-ricreazionale a quello compulsivo. Oltre alla disponibilità della sostanza, vanno considerati gli altri stimoli normalmente associati al contesto di uso della sostanza che possono fungere da fattori di rischio o protettivi rispetto allo sviluppo di dipendenza. Anche osservazioni recenti hanno evidenziato come la dipendenza da cocaina riguardi soltanto una frazione degli utilizzatori.

Il trattamento farmacologico del cocainismo comprende la terapia dell'astinenza, dell'intossicazione e della dipendenza. Il trattamento dell'astinenza rappresenta solo uno degli ingredienti di un intervento più globale, rivolto alla prevenzione della ricaduta, che costituisce la vera minaccia per il cocainomane disintossicato. Una prima serie di farmaci proposti per il trattamento del cocainismo è stata individuata in base alla capacità di agire sui sistemi coinvolti negli effetti della sostanza: dopaminergico, noradrenergico e serotoninergico. Tuttavia gli studi condotti con farmaci dopaminomimetici, come bromocriptina e amantadina, con antidepressivi triciclici o SSRI, non ne hanno evidenziato l'efficacia. Altri farmaci, come il disulfiram ed il baclofen, attendono un approfondimento della valutazione di efficacia e sicurezza, mentre il "vaccino anticocaina" è ancora allo studio. Fra gli approcci psicoterapici più accreditati ricordiamo quelli basati su tecniche cognitivo-comportamentali, che hanno dimostrato una loro utilità, anche se di entità limitata. A tutt'oggi, lo stato dell'arte del trattamento a lungo termine del cocainismo è tale da prevedere l'associazione di tecniche comportamentali, riabilitative e farmacologiche dipendenti più dalla preferenza individuale del terapeuta che dalla dimostrata evidenza di superiorità.

Parole chiave: Cocaina - Cocainismo - Dipendenza da cocaina

SUMMARY

Cocaine allows different patterns of use, both in animal and human. Several factors and conditions can modify the pattern of self-administration from social-recreational to compulsive. Besides the availability of the substance, other stimuli usually associated to the context of the use of the substance should be considered. They can act as risk or protective factors for the development of dependence. Even recent observations have shown as cocaine dependence concerns only a fraction of users. Pharmacological treatment of cocaine addiction includes the treatment of withdrawal, intoxication and dependence. The withdrawal treatment represents only one of the ingredients of a more global intervention, addressed to prevention of relapse, that constitutes the real threat for the abstinent cocaine addict. A first series of medications proposed for the treatment of cocaine addiction has been chosen for the characteristic action on cerebral systems involved in the effects of the substance: dopaminergic, noradrenergic and serotoninergic. However, studies carried out with dopaminomimetics, like bromocriptin and amantadine, with tricyclic and SSRI antidepressants, have not shown their efficacy. Other compounds, like disulfiram and baclofen, are waiting for a deepening of evaluation of their efficacy and safety, while "cocaine vaccine" is still under study. Among the most validated psychotherapeutic techniques are those based on cognitive-behavioural approach, that have shown some usefulness. Up today, the state of the art of the long-term treatment of cocaine addiction foresees the association of behavioural, rehabilitative and pharmacologic techniques dependent more on the therapist individual preference than on the proved evidence of superiority.

Key Words: Cocaine - Cocaine Addiction - Cocaine Dependence

PATTERN D'USO

Per quanto l'uso della cocaina sia noto da millenni, la "scoperta" della tossicodipendenza da cocaina è relativamente recente. L'edizione del 1980 del Kaplan and Sadock, il manuale di psichiatria più noto nel mondo, ancora riportava la seguente affermazione: "Usata non più di due o tre volte alla settimana, la cocaina non crea problemi seri. Nell'uso giornaliero di elevate quantità può produrre disturbi psicologici minori. L'abuso cronico di cocaina usualmente non rappresenta un problema medico". Di lì a poco l'America conobbe la più grande epidemia di cocainismo che la storia ricordi, con tutte le conseguenze sanitarie e sociali connesse all'uso, abuso e dipendenza dalla sostanza.

La diffusione della cocaina in Europa si presentò con circa dieci anni di ritardo, come dimostrato dal brusco aumento dei sequestri della sostanza nel corso dei primi anni novanta. A Cagliari, tra il 1991 ed il 1992 la positività degli esami tossicologici delle urine per la benzoilecgonina, metabolita della cocaina, aumentò dal 7 al 21%. Altri dati provenienti dai flussi ministeriali ci mostrano come nel corso degli anni 90 tra i pazienti in trattamento presso i Ser.T. siano aumentati progressivamente sia il numero di coloro che manifestavano un uso primario di cocaina (fino al 5% del totale) che di coloro che manifestavano un uso secondario della sostanza (fino al 21% del totale).

La cocaina si presta a modalità di uso più diversificate di altre sostanze. Nell'animale si osservano dei pattern d'uso diversi a seconda che l'accesso alla sostanza sia illimitato o limitato temporalmente: nel primo caso l'autosomministrazione è compulsiva, erratica e si conclude di solito con la morte dell'animale; se invece la disponibilità è limitata, ad esempio a qualche ora al giorno, o ad ore alterne, l'animale tende ad autoregolarsi nella assunzione^{40,21}.

In un esperimento condotto sulla scimmia, se la disponibilità della cocaina è limitata nel tempo, ad esempio per quattro ore al giorno, l'animale non sembra risentirne. Dopo anni di trattamento non presenta modificazioni del comportamento né deficit fisici. Se viene aumentata la concentrazione della cocaina nel liquido di infusione, la scimmia provvede riducendo i tempi di somministrazione, in modo da non eccedere rispetto al dosaggio abituale. Ma se il tempo di esposizione dura 24 ore su 24, con una disponibilità di cocaina ad libitum, le scimmie perdono il controllo e gli effetti della

sostanza si rivelano devastanti. La somministrazione diviene continua, le dosi aumentano progressivamente. L'effetto anoressigeno toglie qualunque stimolo nei confronti del cibo. L'animale diviene sempre più eccitato e muore nel tempo di giorni^{40,21}. Oltre alla disponibilità della sostanza, altri fattori e condizioni possono modificare il pattern di autosomministrazione. Negli anni più recenti si è cercato di riprodurre in maniera più realistica le condizioni di esposizione naturale alla cocaina. Se si pensa al contesto di uso della sostanza nell'uomo, ci si accorge che solitamente la cocaina non rappresenta l'unico stimolo gratificante disponibile, ma che la stessa costituisce uno stimolo importante in un contesto caratterizzato dalla presenza più o meno rilevante di altri fattori di rischio o protettivi rispetto all'uso. I modelli animali oggi utilizzati consentono di studiare, oltre alla disponibilità della sostanza, il peso svolto da fattori quali la disponibilità di gratificazioni alternative, la presenza di condizioni stressanti, etc., sulla autosomministrazione^{1,4,6}.

Nell'uomo si riconoscono diverse tipologie di uso della cocaina, che possono variare tra persone diverse o nello stesso individuo nel tempo. Sono stati individuati almeno cinque pattern³⁴.

- A) Sperimentale: Soggetti che hanno usato la sostanza, occasionalmente, per sperimentarne gli effetti.
- B) Sociale-ricreazionale: Persone che ne fanno un uso ricreazionale in ambienti dove è socialmente accettata. Si tratta di un uso saltuario e non programmato.
- C) Situazionale-circostanziale: Persone che ne fanno uso in particolari circostanze, ad esempio per socializzare meglio o per affrontare situazioni altrimenti sgradite. È un tipo di uso mirato, programmato.
- D) Intensificato: Soggetti che fanno un uso intenso di cocaina, anche quotidiano, che può peraltro restare controllato.
- E) Compulsivo: Persone che usano la cocaina con solo il limite della sua disponibilità materiale.

È evidente come la dipendenza dalla sostanza caratterizzi l'ultima categoria, mentre rappresenti solo una possibilità per le altre. Si è osservata anche una certa stabilità dei pattern ed una ridotta possibilità di passaggio da una categoria all'altra, anche se nel caso delle ultime due categorie un consistente grado di osmosi è stato riscontrato.

Anche osservazioni recenti hanno evidenzia-

to come la dipendenza da cocaina riguardi soltanto una frazione degli utilizzatori. Cohen^{8,9,10} ha studiato quale fosse in soggetti diversi l'andamento dei consumi di cocaina, trovando che il consumo più caratteristico della dipendenza, quello crescente col tempo, caratterizzava solo il 3% circa della popolazione studiata.

TRATTAMENTO

Il trattamento farmacologico del cocainismo comprende la terapia dell'astinenza, dell'intossicazione e della dipendenza. Sulla base di quanto suesposto, è evidente come diverse tipologie di uso della sostanza implicino diverse tipologie di trattamento. La dipendenza da cocaina può richiedere sia interventi volti al trattamento dell'intossicazione e dell'astinenza che interventi rivolti al controllo a lungo termine della compulsione per la sostanza. Lo stesso non può dirsi per le tipologie di utilizzo diverse da quelle inquadrabili nella categoria diagnostica della dipendenza. Non va dimenticato comunque che i pattern di uso apparentemente meno problematici sul piano sanitario, come quelli sperimentale e sociale-ricreazionale, possono condurre a stati di intossicazione richiedenti interventi specifici. Non vanno trascurati inoltre gli interventi sanitari necessari per controllare le numerose complicanze sanitarie che possono associarsi a qualunque tipo di utilizzo della sostanza e di cui non mi occuperò in questo scritto.

Terapia dell'astinenza

Il trattamento dell'astinenza rappresenta solo uno degli ingredienti di un intervento più globale, rivolto alla prevenzione della ricaduta, che costituisce la vera minaccia per il cocainomane disintossicato. La prima valutazione riguarda la scelta relativa alla sede dell'intervento: ambulatoriale o ospedaliera. Entrambe offrono dei vantaggi e degli svantaggi. La tendenza attuale è quella di preferire il trattamento ambulatoriale; questo allo scopo di facilitare il paziente nel continuare le sue normali attività. Il soggetto può continuare la sua attività lavorativa e si evitano le spese relative alla degenza. Il ricovero ospedaliero è necessario quando si presentano complicanze di tipo psichiatrico (psicosi, depressione) o di altro genere (convulsioni, aritmie, etc.) che pongono il paziente in una condizione di rischio per la vita. Il ricovero trova indicazione anche nei casi in cui la persistenza del soggetto in un ambiente fortemente

tossicomaniaco (amici tossicodipendenti, attività di spaccio) o l'estrema sensibilità al richiamo della cocaina rendono nulli gli sforzi compiuti ambulatorialmente. In tal caso, un ricovero può servire ad interrompere quel circolo vizioso generato dalla mancata percezione delle conseguenze negative associate all'uso della cocaina. Frequentemente l'entità dell'astinenza da cocaina è tale da non richiedere alcun trattamento medico. Altre volte la presenza o persistenza d'ansia o disforia durante l'astinenza può rappresentare un problema, e spingere il paziente a cercare nuovamente la cocaina. Per il trattamento di questi sintomi vengono solitamente utilizzate le benzodiazepine a lunga emivita. Molto spesso i pazienti fanno ricorso alle benzodiazepine già durante la fase di intossicazione, o anche ad altre sostanze come alcol ed oppiacei, allo scopo di ridurre la disforia. L'uso delle benzodiazepine è particolarmente raccomandato nei casi di astinenza da poliabuso (alcol, barbiturici, benzodiazepine e cocaina). In generale bisogna considerare che un'evoluzione probabile dell'astinenza da cocaina è verso la ricaduta, perciò ogni trattamento medico che aiuta a migliorare la sintomatologia astinenziale, *craving* in primo luogo, dovrebbe migliorare enormemente la prognosi. Tuttavia, dobbiamo onestamente riconoscere che non possediamo a tutt'oggi un armamentario terapeutico di provata efficacia. Alcuni dopamino-agonisti, come la bromocriptina e l'amantadina, sono stati utilizzati in passato come farmaci antiastinenziali, tuttavia la loro utilità non è stata confermata^{11,16}. Anche l'utilizzo di farmaci antidepressivi, quali desipramina e fluoxetina, non sembra avere apportato benefici sostanziali al trattamento della astinenza da cocaina. Indipendentemente dall'approccio farmacologico prescelto, è bene che l'astinenza da cocaina venga gestita in un contesto di per sé protettivo rispetto all'uso della sostanza. In questa fase il paziente è particolarmente sensibile al richiamo della sostanza, per questo non solo la disponibilità della stessa, ma anche una quantità di stimoli ad essa associati (vista di siringhe, lacci, accendini, frequentazione di amici del "giro", contrasti familiari, problemi lavorativi, etc.) possono spingere il paziente verso la ricaduta. La valutazione complessiva della singola situazione e delle risorse disponibili faranno propendere per un ricovero ospedaliero o in una struttura residenziale di pronta accoglienza

o ancora, per un trattamento ambulatoriale.

Terapia dell'intossicazione

Un dosaggio elevato di cocaina produce tachicardia, ipertensione, ipertermia, midriasi. Può comparire anche agitazione, aggressività, stato confusionale, convulsioni, aritmie, infarto cardiaco, polmonare, cerebrale. Spesso il primo obiettivo del trattamento è di sedare il paziente. Sebbene, in considerazione dell'azione di stimolo della funzione dopaminergica esercitata dalla cocaina, il farmaco d'elezione sembrerebbe essere di tipo neurolettico, l'uso di questi farmaci pone dei problemi: sia per la possibile ulteriore attivazione noradrenergica conseguente al blocco dei recettori D2 periferici (che hanno un'azione inibente il rilascio di noradrenalina), sia per il possibile peggioramento dell'eventuale rabdomiolisi (già determinata dall'ipertermia e dalla vasocostrizione) a causa della rigidità muscolare da essi indotta¹⁷. La sedazione va attuata con benzodiazepine, possibilmente endovena. Queste, come i barbiturici, sedano il paziente ed elevano la soglia alle convulsioni. Ovviamente, se la sintomatologia psichiatrica persiste al cessare dell'effetto della cocaina, l'uso di neurolettici può essere riconsiderato. La disponibilità dei neurolettici cosiddetti "atipici" (risperidone, quetiapina, olanzapina, etc.), può incidere favorevolmente, in termini di sicurezza d'uso, nel trattamento delle complicanze psichiatriche da cocaina.

L'ipertermia va affrontata con abbondanti abluzioni fredde. La somministrazione di dantrolene non sembra avere efficacia nel prevenire fenomeni di rabdomiolisi. Se occorre immobilizzare il paziente, è bene utilizzare teli a rete per consentire la dispersione del calore³⁶. L'ipertensione da cocaina, considerata la breve emivita della sostanza, va controllata con vasodilatatori a breve durata d'azione. Il farmaco di prima scelta è il nitroprussiato di sodio per infusione endovenosa^{17,36}. Per le complicanze cardiache (ischemia coronaria e/o aritmie) è utile la trinitrina o, se necessaria, una terapia anticoagulante o fibrinolitica. Riguardo all'uso di antiaritmici, occorre prima di intervenire stabilire la natura dell'aritmia (di origine anossica o per l'effetto anestetico locale della cocaina)^{17,36}.

Il trattamento dell'intossicazione da cocaina grave va attuato in un ambiente sanitario opportunamente attrezzato per il controllo delle funzioni vitali.

Terapia della dipendenza

Una prima serie di farmaci proposti per il trattamento del cocainismo è stata individuata in base alla capacità di agire sui sistemi coinvolti negli effetti della sostanza: dopaminergico, noradrenergico e serotoninergico. L'uso di farmaci dopaminomimetici come bromocriptina e amantadina, non ha prodotto risultati di rilievo. Alcuni antidepressivi, proposti come anticraving (desipramina, nortriptilina, fluoxetina, etc.), si sono dimostrati di qualche utilità in presenza di depressione associata. Un limite importante al loro uso, oltre che dalla limitata entità dell'effetto, sembra essere costituito dalla latenza: sia nel caso del trattamento della depressione, sia di quello del craving per la cocaina, è necessario attendere almeno dieci giorni perché il farmaco cominci a funzionare. Un secondo limite è rappresentato, in particolare per i farmaci triciclici, dalla possibile sommazione di effetti tossici, soprattutto a livello cardiaco, nel caso di concomitante assunzione di cocaina³². La desipramina, infine, sembra priva di effetto per i dipendenti da cocaina che hanno sviluppato anche la dipendenza da oppioidi e che sono in trattamento con metadone; ciò è spiegato da un'interferenza farmacocinetica che tende ad aumentare il livello plasmatico della desipramina oltre il valore soglia per l'effetto antidepressivo¹².

Due recenti revisioni Cochrane condotte sui farmaci antidepressivi triciclici e sui dopaminoagonisti non hanno mostrato evidenze di efficacia^{38,25}.

La carbamazepina, un farmaco utilizzato come anticonvulsivante, è stato proposto per il trattamento del cocainismo. In questo caso l'efficacia dovrebbe essere ricondotta non solo all'innalzamento della soglia alle convulsioni dovute alla cocaina, ma soprattutto al controllo della sensibilizzazione da cocaina. Anche per la carbamazepina è stata condotta una revisione Cochrane che ha mostrato la mancanza di evidenze di efficacia²⁴.

Per ridurre il craving per la cocaina in pazienti con dipendenza da eroina è stata utilizzata la buprenorfina^{22,37}. Tuttavia, se in esperimenti di autosomministrazione nell'animale, si è potuta osservare una riduzione del consumo di cocaina per effetto della buprenorfina, i diversi trial clinici condotti nell'uomo non hanno potuto evidenziare alcun beneficio ulteriore rispetto al metadone, sia in termini di ritenzione in terapia,

sia in termini di riduzione dell'uso di cocaina.

Il disulfiram, un farmaco utilizzato per il trattamento dell'alcolismo, è stato recentemente sperimentato anche per la dipendenza da cocaina in pazienti tossicodipendenti da oppiacei, in terapia di mantenimento con metadone o con buprenorfina. I pazienti trattati con disulfiram hanno presentato una riduzione delle dosi e della frequenza dell'uso di cocaina statisticamente significativa, rispetto a quelli trattati con placebo. L'efficacia di questo farmaco potrebbe essere giustificata con l'inibizione dell'enzima dopamina beta-idrossilasi a livello centrale, con conseguente aumento dei livelli di dopamina e riduzione di quelli di noradrenalina¹³. Il disulfiram sarebbe in questo modo in grado di diminuire il craving e la sensazione di "high" prodotta dalla cocaina³³. Precedenti studi hanno suggerito che il disulfiram potrebbe alterare gli effetti della cocaina portando ad una sensazione meno piacevole e a minori effetti di rinforzo²⁹. E' bene ricordare comunque che l'uso concomitante delle due sostanze aumenta la frequenza cardiaca e la pressione sanguigna. Pertanto questo trattamento è controindicato nei pazienti affetti da ipertensione e patologie cardiache^{29,19}.

Un'ulteriore possibilità nella terapia dell'abuso di cocaina, sembra essere offerta dal baclofen. Il baclofen, un agonista del recettore GABA B, sembra capace di inibire il rilascio dei neurotrasmettitori coinvolti nel comportamento d'abuso e dipendenza (dopamina, noradrenalina, serotonina e glutammato)^{41,20}, e per queste caratteristiche può rappresentare una promettente risorsa farmacologica nella tossicodipendenza da cocaina. Gli studi sull'animale sono indicativi dell'efficacia del farmaco sul craving³⁵. Uno studio preliminare sull'uomo sembra confermare i risultati ottenuti sull'animale²⁶. Tuttavia, non è chiaro se l'effetto del farmaco sia da attribuire ad una specifica attività anti-craving o ad un effetto ansiolitico più generale.

Un approccio terapeutico alternativo potrebbe essere quello di agire sulla farmacocinetica della cocaina, piuttosto che interferire con la funzione dei recettori ai quali si lega. Si eviterebbe in questo modo di alterare un complesso equilibrio tra recettori e neurotrasmettitori endogeni. Un possibile strumento terapeutico in tal senso è il vaccino contro la cocaina. La molecola della cocaina non possiede proprietà immunogene; perché il sistema immunitario possa reagire con la

produzione di anticorpi specifici, è necessario un legame covalente con una molecola proteica^{2,3}. Il meccanismo d'azione di questi anticorpi legati alla cocaina, sembra dipendere esclusivamente dall'ingombro sterico, poiché l'immunocomplesso è troppo grande per attraversare la barriera ematoencefalica^{14,15}. E' verosimile che gli anticorpi non siano sufficienti a neutralizzare tutta la cocaina assunta, ma gli studi preclinici sembrano indicare che la riduzione della quantità di cocaina in grado di attraversare la barriera ematoencefalica possa essere sufficiente a ridurre drasticamente il "rush" che accompagna l'effetto della sostanza e quindi la sua appetibilità³. Un probabile limite alla terapia è rappresentato dal tempo necessario perché la cocaina assunta si leghi ai suoi anticorpi. Per alcune vie di somministrazione, come quella endovenosa o inalatoria, è possibile che il lasso di tempo intercorrente fra l'assunzione della sostanza ed il suo arrivo al cervello sia troppo breve per consentire un'adeguata neutralizzazione dell'effetto. D'altra parte, lo stesso paziente potrebbe, come è stato dimostrato per gli oppiacei, superare la protezione anticorpale aumentando la dose di cocaina assunta, cioè la concentrazione della quota non legata agli anticorpi e quindi in grado di raggiungere il cervello¹⁵.

Un'alternativa farmacologica potrebbe essere quella di agire direttamente sulla molecola della cocaina, facilitandone l'eliminazione dall'organismo. Questo effetto può essere ottenuto mediante la somministrazione di un enzima capace di accelerare il metabolismo della cocaina, riducendone quindi gli effetti. La principale via metabolica per la cocaina è rappresentata dall'idrolisi, che dà origine a due metaboliti: la benzoilecgonina e l'ecgonina-metil-estere. Gli enzimi più importanti che nell'uomo metabolizzano la cocaina sono due carbossilesterasi epatiche e la butirrilcolinesterasi. Partendo da alcune osservazioni cliniche, è stata dimostrata una correlazione inversa tra la gravità dei sintomi acuti provocati dalla cocaina (ischemia e convulsioni) e l'attività della butirrilcolinesterasi plasmatica. L'aumento della butirrilcolinesterasi nel plasma ha come conseguenza l'aumento dei metaboliti della cocaina, in particolare della ecgonina-metil-estere. Questo metabolita della cocaina sembra essere il meno attivo farmacologicamente e possedere addirittura un'azione vasodilatatoria. Si potrebbe quindi pensare al possibile uso della butirrilcolinesterasi come tratta-

mento dell'abuso e dipendenza da cocaina. Dati i presupposti esistenti, la sostanza dovrebbe essere non solo priva di tossicità, ma addirittura protettiva nei confronti degli effetti tossici della cocaina, della quale potrebbe antagonizzare l'effetto vasocostrittore. Nel trattamento d'emergenza la somministrazione endovenosa dell'enzima potrebbe ridurre la durata d'azione della cocaina. Nel trattamento cronico, la riduzione degli effetti gratificanti potrebbe contribuire all'estinzione del comportamento di ricerca e d'uso della sostanza stessa^{18,31,27}. A tal proposito appare di notevole interesse l'osservazione che l'attività esterasica a carico della cocaina può essere svolta da anticorpi monoclonali sviluppati verso l'intermedio tetraedico che si forma in corso della sua idrolisi²³. Gli studi sinora condotti hanno dimostrato che uno di tali anticorpi è in grado di proteggere per circa 48 ore il ratto dagli effetti letali acuti della cocaina³⁰.

Ciò che risulta da questa panoramica è che ancora ci si muove a livello di tentativi. Non possediamo certezze, ma solo impressioni ed opinioni. D'altra parte bisogna considerare, per fortuna, che evidenze di efficacia sostengono anche altri tipi di intervento, sebbene anche in questo caso di entità limitata.

Fra gli approcci più accreditati ricordiamo quelli basati su tecniche cognitivo-comportamentali del tipo "contingency management" e prevenzione delle ricadute. Nel caso del "contingency management" si tratta di tecniche che utilizzano stimoli gratificanti alternativi a quelli forniti dalla cocaina, che vengono "guadagnati" dal paziente che si astiene dall'uso della stessa. Spesso si tratta di "voucher" convertibili in denaro, beni o servizi. Nel caso degli interventi di prevenzione della ricaduta, si tratta di analizzare i fattori che nel singolo paziente sono associati alla ricaduta nell'uso (emozioni sgradevoli, emozioni positive, conflitti familiari, disponibilità di denaro, etc.) e trovare soluzioni alternative all'uso di cocaina^{5,7,28,39}.

A tutt'oggi, lo stato dell'arte del trattamento a lungo termine del cocainismo è tale da prevedere l'associazione di tecniche comportamentali, riabilitative e farmacologiche dipendenti più dalla preferenza individuale del terapeuta che dalla dimostrata evidenza di superiorità.

BIBLIOGRAFIA

1. Aigner, TG, Balster, RL. Choice behavior in Rhesus monkeys: Cocaine versus food. *Science*, 201: 534-535, 1978.
2. Bagasra O, Forman LJ, Howedy A et al. A potential vaccine for cocaine abuse prophylaxis. *Immunopharmacol*, 23:173-179,1992.
3. Carrera MRA, Ashley JA, Parsons LH et al. Suppression of psychoactive effects of cocaine by active immunization. *Nature*,378:727-730,1995.
4. Carroll ME, Lac ST, Nygaard SL. A concurrently available nondrug reinforcer prevents the acquisition or decreases the maintenance of cocaine-reinforced behavior. *Psychopharmacology*, 97: 23-29, 1989.
5. Carroll KM, Rounsaville BJ, Keller DS. Relapse prevention strategies for the treatment of cocaine abuse. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 17(3): 249-265, 1991.
6. Carroll ME, Lac ST. Autoshaping I.V. cocaine self-administration in rats: Effects of nondrug alternative reinforcers on acquisition. *Psychopharmacology*, 110: 5-12, 1993.
7. Carroll KM, Rounsaville BJ, Gawin FH. A comparative trial of psychotherapies for ambulatory cocaine abusers: relapse prevention and interpersonal psychotherapy. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 17(3): 229-247, 1999.
8. Cohen PD. Cocaine use in Amsterdam in nondeviant subcultures. Amsterdam: Instituut voor Sociale Geografie, Universiteit van Amsterdam, 1989.
9. Cohen PD, Sas A. Loss of control over cocaine: Rule or exception. Paper presented at the American Society of Criminology, New Orleans, November 3-7, 1992.
10. Cohen PD, Sas, A. Cocaine use in Amsterdam in nondeviant subcultures. *Addiction Research*, 2, 71-94, 1994.
11. Extein L, Dackis CA, Gold MS, Pottash ALC. Depression in drug addicts and alcoholics. In: Extein L, Gold MS, eds. *Medical mimics of psychiatric disorders*. Washington DC: American Psychiatric Press: 131-162, 1986.
12. Fischman MW, Foltin RW, Nestadt G et al. Effects of desipramine on cocaine self-administration by humans. *J Pharmacol Exp Ther*, 253: 760-770, 1990.
13. Fisher CM. Catatonia due to disulfiram toxicity. *Archives of Neurology*, 46:798-804, 1989.
14. Fox BS, Kantak KM, Edwards MA et al. Efficacy of a therapeutic cocaine vaccine in rodent models. *Nat. Med*, 2:1129-1132,1996.
15. Fox BS. Development of a therapeutic vaccine for the treatment of cocaine addiction. *Drug Alcohol Depend*, 48: 153-158,1997.
16. Gawin FH, Khalsa ME, Ellinwood E. Stimulants. In *Textbook of substance abuse treatment. A cura di Galanter M, Kleber HD*. Washington: American

- Psychiatric Press, 1984.
17. Goldfrank LR, Hoffman RS. The cardiovascular effects of cocaine-update, 1992. In *Acute cocaine intoxication: current methods of treatment*. NIDA monograph series. U.S., 123, 1993.
 18. Gorelick DA. Enhancing cocaine metabolism with buthyrylcholinesterase as a treatment strategy. *Drug Alcohol Depend*, 48:159-165,1997.
 19. Hameedi FA , Rosen MI, McCance-Katz EF et al. Behavioral, physiological and pharmacological interaction of cocaine and disulfiram. *Biol Psych*, 37: 560-563, 1995.
 20. Huston E, Cullen GP, Burley et al. The involvement of multiple calcium channel subtypes in glutamate release from cerebellar granule cells and its modulation by GABA B receptor activation. *Neuroscience*, 68:465-478, 1995.
 21. Johanson CE, Balster RL, Bonese K. Self-administration of psychomotor stimulant drugs: the effect of unlimited access. *Pharmac. Biochem. Behav.*, 4: 45-51, 1976.
 22. Kosten TR, Schottenfeld RS, Morgan C et al.. Buprenorphine versus methadone for opioid and cocaine dependence. Committee on Problems of Drug Dependence, 53rd Annual Scientific Meeting, Palm Beach, FL: 16-20, 1991
 23. Landry DW, Zhao K, Yang GXQ, Glickman M, Georgiadis TM. Antibody-catalyzed degradation of cocaine. *Science*, 259: 1899-1901, 1993.
 24. Lima AR, Lima MS, Soares BG, Farrell M. Carbamazepine for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev*.(2):CD002023, 2002.
 25. Lima MS, Reisser AA, Soares BG, Farrell M. Antidepressants for cocaine dependence.*Cochrane Database Syst Rev*.(2):CD002950, 2003.
 26. Ling W, Shoptaw S. Baclofen as a cocaine anti-craving medication: a preliminary clinical study.*Neuropsychopharmacology*, 18 (5): 403-404, 1998.
 27. Matters C, Singh A, Bradley R et al. Cardioprotective effects of butyrylcholinesterase (BChE), an antidote for cocaine-induced cardiotoxicity. *FASEB J*. 10: A449,1996.
 28. Maude-Griffin PM, Hohenstein JM, Humfleet GL, Reilly PM, Tusel DJ, Hall SM. Superior efficacy of cognitive-behavioral therapy for urban crack cocaine abusers: main and matching effects. *J Consult Clin Psychol*, 66(5): 832-837, 1998.
 29. McCance-Katz EF, Kosten TR, Jatlow P. Disulfiram effects on acute cocaine administration. *Drug and Alcohol Dependence*, 52: 27-39, 1998.
 30. Metz B, Winger G, Cabrera C, et al. A catalytic antibody against cocaine prevents cocaine's reinforcing and toxic effects in rats. *Proc Natl Acad Sci, USA* 95: 10176-10181, 1998.
 31. Naba T. Cocaine: pharmacokinetics and biotransformation in man. *Can.J.Physiol. Pharmacol.* 67: 1154-1157,1989.
 32. O'Brien CP. In: *The pharmacological basis of therapeutics*. Goodman and Gilman's. Ninth Edition. McGraw-Hill, 1996.
 33. Petrakis IL, Kosten TR. Clinical efficacy of pharmacotherapy. In: Johnson BA, Roache JD, eds, *Drug Addiction and its Treatment: Nexus of Neuroscience and Behavior*, 1st edn, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia: 387-401 1997.
 34. Resnick RB, Shuyten-Resnick E. Clinical aspects of cocaine: assessment of cocaine abuse behaviour in men. In: Mule SG ed. *Cocaine: chemical, biological, clinical, social and treatment aspects*. Cleveland: CRC Press: 219-228, 1976.
 35. Roberts CS, Andrews M, Vickers GJ. Baclofen attenuates the reinforcing effects of cocaine in rats. *Neuropsychopharmacology*, 15(4): 417-422, 1996.
 36. Schrank KS. Cocaine-related emergency department presentations. In *Acute cocaine intoxication: current methods of treatment*. NIDA monograph series. U.S., 123, 1993.
 37. Schottenfeld R S, Pakes J, Ziedonis D et al. Buprenorphine: Dose-related effects on cocaine and opioid use. In *Cocaine-abusing opioid-dependent humans*. *Biol Psychiatry*, 34: 66-74,1993.
 38. Soares BG, Lima MS, Reisser AA, Farrell M. Dopamine agonists for cocaine dependence.*Cochrane Database Syst Rev*.(2): CD003352, 2003.
 39. Wells EA, Peterson PL, Gainey RR, Hawkins JD, Catalano RF. Outpatient treatment for cocaine abuse: a controlled comparison of relapse prevention and twelve-step approaches. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 20(1): 1-17, 1994.
 40. Wilson MC, Hitomi M, Shuster CR. Self-administration of psychomotor stimulants as a function of unit dosage. *Psychopharmacology (Berl)*, 22: 271-281, 1971.
 41. Wojcik WJ, Holopainen I. Role of central GABA B receptors in physiology and pathology. *Neuropsychopharmacology*, 6: 201-214, 1992.

LA TERAPIA COGNITIVO-COMPORTAMENTALE IN SOGGETTI DIPENDENTI DA COCAINA

Augusto Consoli ¹

¹ Dipartimento Dipendenze Patologiche, ASLA di Torino

RIASSUNTO

La cocaina è una sostanza di abuso che può essere utilizzata non solo come sostanza primaria, ma anche in varie combinazioni per cercare di aumentarne la potenza o la durata di azione. Spesso per la cocaina il craving si sviluppa in assenza del fenomeno della tolleranza-dipendenza.

Tra le diverse terapie e strategie messe a punto per il trattamento del cocainismo è di particolare interesse l'approccio psicoterapeutico che un'autrice nord-americana, Kathleen Carrol, ha elaborato utilizzando i concetti generali della terapia cognitivo-comportamentale e adattandoli al trattamento dei pazienti con abuso di cocaina. Il contributo tecnico che questa autrice propone è costituito da un percorso che inizialmente introduce ai principi dell'apprendimento, con il richiamo ai contributi del condizionamento classico ed a quelli del condizionamento operante, e successivamente passa ad una delle più importanti modalità di apprendimento secondo l'approccio cognitivo-comportamentale che è il modellamento, detto anche apprendimento per imitazione. Dopo aver definito il setting e le regole del lavoro è possibile avviare l'analisi della situazione con relativi accertamenti delle condizioni dei pazienti, la conseguente analisi funzionale del comportamento disagevole permette di passare all'individuazione degli obiettivi del trattamento individuale. La terapia cognitivo-comportamentale del cocainismo condotta con l'approccio elaborato da Kathleen Carrol si è rivelata notevolmente efficace ad un riscontro di follow-up condotto nei contesti nord-americani, dove è stata applicata. Gli aspetti positivi riguardano sia una buona percentuale di condizioni di astinenza nei mesi successivi alla conclusione della terapia che una riduzione dell'uso e una più attiva ed efficace gestione delle eventuali ricadute.

Parole chiave: Terapia cognitivo-comportamentale - Dipendenza da cocaina

SUMMARY

Cocaine can be abused either primarily, or in a secondary combination with other substances. In the latter case, it may be resorted to in order to enhance or prolongue the effect of what substance is primarily abused. Cravings for cocaine often develop in the absence of a tolerance-abstinence mechanism. Amongst a variety of therapeutical interventions and strategies to treat cocaine addiction, the author addresses the psychotherapeutical approach, as developed by Kathleen Carol, who applied the fundamentals of cognitive-behavioral treatment to the stereotype of cocaine abusers. Carol's working hypothesis consists of multi-step procedure: firstly, the principle of learning are recalled, including classis conditioning mechanisms and operated conditiong. Later on, the so-called learning-by-imitation, one of the most important learning mode according to the cognitive-behavioral view is resorted to. After setting and operative rules have been established, the situation can be analysed and the patient's condition eventually assessed. Then, as far as the patient's dysfunctional behavior is thoroughly reconstructed, targets for individual treatment can be defined. The cognitive-behavioral approach, as designed by Kathleen Carrol, revealed quite effective against cocaine addiction, when evaluated in follow-upo observational studies on north american populations. A positive influence emerged early during cocaine-withdrawal, as well in the first months after treatment accomplishment. Advantages consist in a reduction of use levels and an easier handling of occurring relapses.

Keywords: Cognitive-behavioural treatment - Cocaine addiction.

ASPETTI GENERALI

La cocaina deriva dalla pianta *Erythroxylon coca*. Si presenta come cloridrato in forma di polvere bianca o come cocaina base (free-base), costituita da cristalli che, quando fumati, determinano il caratteristico rumore da cui il nome gergale di crack. Il prodotto intermedio della lavorazione da cloridrato a cocaina base è la pasta di cocaina che contiene un'alta percentuale di sostanza free-base.

L'ONU stima che i consumatori abituali ed occasionali di cocaina siano nel mondo 13 milioni e 300.000, mentre un'analisi del NIDA valuta che nell'area statunitense il consumo di questa sostanza sia passata dagli oltre 5,7 milioni della metà degli anni 80 ad 1,5 milioni nel 1997. L'uso del crack si è mantenuto a livelli costanti attestandosi su un numero di consumatori stimato in 600.000.

In Italia, dove il numero di utenti trattati per dipendenza dalle diverse sostanze psicoattive presso i Servizi pubblici e privati nel 1998 è stato, secondo i dati del Sistema informativo del Ministero della Sanità, di 137.657 unità, si stima che il 3,2% assumesse cocaina come droga principale. Nella stessa popolazione risultava che il 18,4% utilizzasse cocaina come sostanza secondaria (nel 1992 era del 12,7%).

La cocaina viene generalmente assunta secondo le seguenti modalità:

- A. Inalata.** L'assorbimento è rapido e determina un effetto di stimolazione e di euforia che perdura per un periodo variabile dai 15 ai 30 minuti. Provoca un effetto simpatico-mimetico costituito da un aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa, dalla dilatazione delle pupille e aumento della temperatura corporea.
- B. Fumo** della pasta di coca o della free-base
- C. Iniezione endovenosa** della sostanza in forma di cloridrato.

Queste ultime due vie di somministrazione determinano degli effetti immediati, ma anche di breve durata

Molti soggetti assumono dopo la cocaina sostanze alcoliche, con lo scopo di modulare l'effetto stimolante ed eccessivamente euforizzante della cocaina. Da questa associazione viene formato un metabolita attivo, la cocaetilene, potente sostanza ad azione stimolante.

Un altro abbinamento frequente è quello tra eroina e cocaina che viene denominato in gergo "speedball".

Ulteriore associazione di cocaina con altre droghe, soprattutto utilizzata nelle Americhe, è

quella in cui alla miscela di tabacco e marijuana (blunts) venga aggiunto crack (primos o woolies).

La cocaina viene anche assunta da una certa tipologia di pazienti in trattamento con metadone per la ricerca di un effetto euforizzante che contrasti il possibile effetto sedativo della terapia metadonica o nel tentativo di provocarsi sensazioni piacevoli non più derivate dall'assunzione di eroina.

Gli studi sulla tolleranza alle successive e ripetute somministrazioni di cocaina sono controversi. La necessità di aumentare il dosaggio per ottenere i medesimi effetti non è infatti lineare e relativa a tutte le azioni della sostanza. Di conseguenza, la dipendenza intesa come sindrome precipitata dalla brusca interruzione dell'assunzione è difficilmente paragonabile al quadro che si presenta nella dipendenza-astinenza da oppiacei. L'elemento che però ricolloca appieno la cocaina tra le sostanze che danno addiction è lo sviluppo del craving.

L'assunzione continuativa di cocaina può portare a patologie secondarie connesse all'azione sui diversi sistemi e organi somatici indipendentemente dalla via di somministrazione e ad alcune patologie strettamente correlate alle diverse modalità di assunzione.

LA TERAPIA COGNITIVO COMPORTAMENTALE (TCC)

Tra le diverse terapie e strategie messe a punto per il trattamento del cocainismo è di particolare interesse l'approccio psicoterapeutico che un'autrice nord-americana, Kathleen Carrol, ha elaborato utilizzando i concetti generali della terapia cognitivo-comportamentale e adattandoli al trattamento dei pazienti con abuso di cocaina.

Il contributo tecnico che questa autrice propone è costituito da un percorso che inizialmente introduce ai principi dell'apprendimento, con il richiamo ai contributi del condizionamento classico ed a quelli del condizionamento operante, e successivamente passa ad una delle più importanti modalità di apprendimento secondo l'approccio cognitivo-comportamentale che è il modellamento, detto anche apprendimento per imitazione.

Dopo aver definito il setting e le regole del lavoro è possibile avviare l'analisi della situazione con relativi accertamenti delle condizioni dei pazienti; la conseguente analisi funzionale del comportamento disagiata permette di

passare all'individuazione degli obiettivi del trattamento individuale.

Analisi delle competenze sociali, problem-solving e self control sono alcune delle strategie utilizzate nella TCC.

La TCC rappresenta un tipo di approccio breve e quindi adatto alla maggior parte dei programmi clinici. È stata ampiamente valutata tramite rigorosi test clinici ed ha una solida base empirica nel trattamento dell'abuso di cocaina. In particolare sono evidenti, come punti di merito della TCC, sia la durata degli effetti sia la sua efficacia con sottogruppi costituiti da cocainomani gravi (si veda l'Appendice B).

La TCC è strutturata, orientata e focalizzata verso i problemi immediati cui si trovano di fronte i cocaino-dipendenti che stanno iniziando il trattamento per liberarsi dall'uso della sostanza.

La TCC è flessibile, rappresenta un approccio personalizzato che può essere adattabile a un'ampia gamma di pazienti così come a diversi tipi di setting e forme di terapia. È compatibile con altri trattamenti che il paziente deve ricevere come, ad esempio, la terapia farmacologica. È una terapia che racchiude al suo interno una serie di importanti obiettivi comunemente usati con successo nel trattamento dell'abuso di sostanze.

Principi fondamentali della terapia

Vi sono dei principi fondamentali della TCC che si sintetizzano di seguito:

- A. Collaborazione: il paziente ed il terapeuta riflettono e decidono insieme obiettivi, tipo e tempi della formazione, cosa portare di significativo all'interno delle sedute, mansioni da svolgere all'esterno, ecc.
- B. Comportamenti appresi: si utilizzano le tecniche di apprendimento tipiche della teoria cognitivo-comportamentale che sono il modellamento, il condizionamento operante ed il condizionamento classico.
- C. Analisi funzionale: il primo passo della TCC consiste nell'aiutare il paziente a capire perché egli sta usando la cocaina e a stabilire che cosa gli serve per poter evitare o per potersi difendere da qualsiasi tipo di stimolo favorente. Questo richiede un'attenta analisi delle circostanze di ogni episodio e delle capacità e delle risorse disponibili nei pazienti
- D. Apprendimento delle competenze.

Mediante un'intervista aperta i terapeuti do-

vrebbero cercare di comprendere le risposte alle domande relative a specifiche aree tematiche.

1. Difficoltà e ostacoli:
 - a. È il paziente in grado di riconoscere la necessità di ridurre l'uso della cocaina?
 - b. È il paziente in grado di riconoscere i richiami della cocaina?
 - c. È il paziente in grado di riconoscere le situazioni che hanno provocato ricadute?
 - d. È il paziente in grado di tollerare periodi di forte desiderio della cocaina o di difficoltà emotive senza ricadere nell'uso della droga?
 - e. Riesce a riconoscere la relazione tra il suo abuso di altre sostanze (soprattutto alcool) e la dipendenza da cocaina?
 - f. Presenta dei disturbi psichiatrici concomitanti o altri problemi che possono vanificare gli sforzi verso il cambiamento?
2. Capacità e risorse:
 - a. Quali capacità e quali risorse ha dimostrato durante precedenti periodi di astinenza?
 - b. Durante l'abuso di droga, è riuscito a mantenere un lavoro o delle relazioni sociali positive?
 - c. Ci sono delle persone nella rete sociale del paziente che non facciano uso di droga o non siano spacciatori?
 - d. Ci sono delle risorse sociali che possono sostenere il paziente nei suoi sforzi verso l'astinenza?
 - e. Come passa il tempo il paziente quando non sta usando la droga o ne sta uscendo dagli effetti?
 - f. Quale era il suo livello prestazionale prima di iniziare l'uso della droga?
 - g. Cosa lo ha portato ora in trattamento?
 - h. Qual è la sua motivazione?
3. Cause dell'uso di cocaina:
 - a. Qual è la sua frequenza d'uso (solo nei fine settimana, ogni giorno, durante le feste)?
 - b. Qual è la causa scatenante del suo uso di cocaina?
 - c. Ne fa uso da solo o in compagnia?
 - d. Dove compra e usa la cocaina?
 - e. Dove e come si procura il denaro per comperare la droga?
 - f. Cosa è successo al (o dentro) paziente prima degli ultimi episodi di abuso?
 - g. Quali circostanze entrano in gioco quan-

- do l'abuso di cocaina comincia a diventare problematico?
- h. Come descrive la cocaina e i suoi effetti su di lui?
 - i. Quali ruoli, sia positivi sia negativi, la cocaina svolge nella sua vita?

Assessment e obiettivi di lavoro

Nell'identificazione delle cause dell'abuso di droga, da parte dei loro pazienti, è molto importante, per i terapeuti, focalizzare le loro ricerche per coprire almeno cinque aree generali: sociale, ambientale, emozionale, cognitiva, fisica

Gli strumenti standardizzati possono anche essere utilizzati dal terapeuta per la comprensione del paziente e la scelta degli obiettivi del trattamento. I seguenti strumenti favoriscono la valutazione:

- A. Abuso di sostanze e relativi problemi
- B. Addiction Severity Index (ASI), (McLellan et al. 1992)
- C. Change Assessment Scale, (DiClemente e Hughes 1990)
- D. Treatment Attitudes Expectation, (Elkin et al. 1985)
- E. Diario dell'uso giornaliero di sostanza
- F. Diagnosi e sintomatologia psichiatrica
 - a. L'Intervista Clinica strutturata per il DSM-IV (SCID) e lo SCID-P, (First et al. 1995)
 - b. Californian Psychological Inventory Socialization Scale, (CPI-So)
 - c. Beck Depression Inventory (BDI), (Beck et al. 1961)
 - d. Hamilton Depression Rating Scale, (Hamilton 1960)
 - e. Symptoms Checklist (SCL-90), (Derogatis et al. 1973)
- G. Livello di partenza delle competenze nell'affrontare i problemi e capacità autonome
- H. Cocaine Use Situations Inventory

Contenuti, gestione e tecnica delle sedute

L'apprendimento rappresenta un'importante metafora del trattamento dall'inizio alla fine della TCC. I terapeuti dicono ai pazienti che un obiettivo del trattamento è poter "disimparare" vecchi e inefficaci comportamenti e "impararne" di nuovi. Imparare delle strategie aiuta a interrompere l'assunzione di cocaina. Si promuove sia l'apprendimento di competenze generalizzate che competenze di base. Si utilizza il confronto del materiale secondo le necessità

del paziente e la ripetizione per rinforzare l'apprendimento.

Per l'apprendimento pratico delle competenze occorre darne una chiara spiegazione logica, dare un impegno, anticipare gli ostacoli, controllare attentamente che il soggetto abbia compreso le consegne, utilizzare i dati che il soggetto riporta relativamente all'attuazione della consegna, esplorare le resistenze, elogiare i miglioramenti.

La seduta è suddivisa in tre parti di circa 20 minuti ciascuna (la regola 20/20/20). Nella prima parte della seduta occorre accertare le condizioni del paziente (Analisi delle urine, Problem solving), ascoltare le preoccupazioni e discutere l'esercizio pratico.

Nella seconda parte della seduta occorre introdurre l'argomento, mettere in relazione l'argomento alle attuali preoccupazioni, analizzare le reazioni. L'ultima parte della seduta occorre assegnare un'esercitazione pratica, anticipare le situazioni ad alto rischio.

Quando viene utilizzata in combinazione con cure mediche, il campo di intervento della TCC si amplia portando l'attenzione sull'importanza dell'aspetto medico. Generalmente, i referti medici e la *compliance* vengono presi in considerazione durante la prima parte di ogni seduta

Si sono dimostrate utili le seguenti strategie specifiche:

- A. Indagare precedenti esperienze dei pazienti con terapie farmacologiche.
- B. Attenuare le preoccupazioni dei pazienti circa la terapia medica.
- C. Accertare l'esatto utilizzo dei farmaci dall'ultima seduta.
- D. Elogiare l'uso corretto dei farmaci.
- E. Mettere in relazione il miglioramento dei pazienti alla *compliance* e il peggioramento al mancato utilizzo dei farmaci.
- F. Usare una strategia di problem-solving di fronte al non utilizzo.

Argomenti principali

I compiti da affrontare all'inizio del trattamento sono quelli di raccogliere la storia del paziente e di stabilire la relazione, accrescere la motivazione, presentare il modello della TCC, introdurre l'analisi funzionale, concordare gli obiettivi della terapia e il contratto, fornire una spiegazione ragionata per i compiti esterni alla seduta

La prima seduta è la più importante e, spesso,

la più difficile perché il terapeuta deve trattare diversi aspetti: iniziare a stabilire una relazione con il paziente, accertare il tipo di uso della sostanza e altri problemi del paziente che possono essere importanti fattori nel trattamento, fornire un'analisi ragionata del trattamento, stabilire la struttura delle sedute successive, iniziare l'apprendimento delle competenze. La seduta dovrebbe durare 90 minuti.

Gli interventi chiave nella prima seduta riguardano l'ascolto della storia e costruzione della relazione, l'accrescere la motivazione, concordare gli obiettivi, presentare il modello della TCC, stabilire le regole di base del trattamento ed introdurre l'analisi funzionale.

Nelle sedute successive la TCC prevede che siano affrontati otto argomenti.

Il **primo argomento** è relativo al combattere il desiderio. I compiti connessi al primo argomento sono: capire il desiderio, descrivere il desiderio, identificare le cause scatenanti, evitare i richiami, affrontare il desiderio.

Gli obiettivi della seduta sono il comprendere l'esperienza di desiderio del paziente, trasmettere che il desiderio è una cosa normale e rappresenta un'esperienza limitata nel tempo, identificare le cause e i richiami, insegnare tecniche pratiche di controllo del desiderio e delle sensazioni di necessità. In riferimento a questi obiettivi gli interventi chiave sono: capire il desiderio, descrivere il desiderio, identificare le cause scatenanti, evitare i richiami, affrontare il desiderio, distrarsi, parlare del desiderio, accettare il desiderio, ricordare le conseguenze negative dell'abuso di cocaina e autoconvincersi.

Il **secondo argomento** è relativo al sostegno alla motivazione e impegno alla motivazione. I compiti connessi al secondo argomento si riferiscono al chiarificare e dare le giuste priorità agli obiettivi, orientare l'ambivalenza, identificare e affrontare i pensieri relativi alla cocaina.

Gli obiettivi della seduta sono: riduzione dell'uso della cocaina a livelli "controllati", interruzione dell'uso di cocaina, ma proseguimento dell'uso di alcol o di altre sostanze, proseguimento della terapia fino a che la motivazione esterna che ha provocato il trattamento appare meno pressante. Gli interventi chiave sono in riferimento ai seguenti argomenti: chiarificare gli obiettivi, orientare l'ambivalenza relativa all'astinenza, identificare e affrontare i pensieri relativi alla cocaina da riconoscere, evitare.

Terzo argomento: modalità di rifiuto/determinazione. I compiti connessi al terzo argomento riguardano l'accertamento della

disponibilità della cocaina e passi necessari a ridurla, l'esame delle strategie utili al fine di interrompere i contatti con i fornitori, apprendere e mettere in pratica strategie di rifiuto della cocaina, esame delle differenze tra reazioni di tipo passivo, aggressivo e determinato.

Gli obiettivi della seduta sono in riferimento al fatto che i terapeuti dovrebbero rivolgere delle domande al fine di scoprire gli indicatori nascosti dell'ambivalenza e della resistenza al cambiamento e le forze sociali che lavorano contro il cambiamento, l'ambivalenza verso l'interruzione dell'uso di cocaina, il fallimento nel valutare la relazione tra disponibilità di cocaina e uso, le evidenti limitazioni nelle risorse personali e sociali e le indicazioni importanti su quanto attivamente i pazienti partecipano alla terapia.

Gli obiettivi di questa seduta sono: accertamento della disponibilità della cocaina e passi necessari a ridurla, esame delle strategie utili al fine di interrompere i contatti con i fornitori, apprendere e mettere in pratica strategie di rifiuto della cocaina, esame delle differenze tra reazioni di tipo passivo, aggressivo e determinato. Pertanto gli interventi chiave sono relativi all'accertare la disponibilità della cocaina, il modo di trattare i fornitori, le modalità di rifiuto della cocaina, l'esecuzione di un "role-play" in seduta, l'esaminare le reazioni di tipo passivo, aggressivo e determinato.

Poiché a questo punto sta iniziando circa la sesta settimana di trattamento, è importante ricordare ai pazienti la natura, limitata nel tempo, della terapia e, in alcuni casi, iniziare ogni seduta evidenziando "abbiamo ancora x settimane per lavorare insieme".

Quarto argomento: esame delle decisioni apparentemente irrilevanti. I compiti connessi al quarto argomento sono relativi al riconoscere delle decisioni apparentemente irrilevanti e loro relazione con le situazioni ad alto rischio, identificazione di esempi relativi a decisioni apparentemente irrilevanti, esercitazione su processi decisionali finalizzati all'evitamento del rischio.

Gli obiettivi e gli interventi chiave della seduta sono: riconoscimento delle decisioni apparentemente irrilevanti e della loro relazione con le situazioni ad alto rischio, identificazione di esempi relativi a decisioni apparentemente irrilevanti, esercitazione su processi decisionali finalizzati all'evitamento del rischio.

Uno schema di esercitazione può essere questo: quando occorre prendere una decisione,

importante o banale, fare le seguenti cose:

- A. Considerare tutte le opzioni che si hanno
- B. Pensare a tutte le conseguenze, sia positive sia negative, per ogni opzione
- C. Selezionare una delle opzioni. Prendere una decisione sicura che minimizzi i rischi di ricaduta
- D. Notare certi pensieri come “bandiera rossa”, pensieri come “io devo...” o “ho l’occasione di...” o “non ha importanza se...”

Quinto argomento: un piano di difesa multifunzionale.

I compiti connessi al quinto argomento riguardano l’anticipare le situazioni futura ad altro rischio, lo sviluppare un piano per far fronte alle difficoltà che sia ampio e personale.

Gli obiettivi e gli interventi chiave della seduta sono:

- A. Anticipare le situazioni future ad alto rischio.
- B. Sviluppare un piano per far fronte alle difficoltà che sia personale e sufficientemente generico.

Sesto argomento: problem solving. I compiti connessi al sesto argomento sono: introdurre le nozioni base di problem solving, mettere in pratica competenze di problem solving all’interno della seduta.

Gli obiettivi della seduta riguardano il riconoscere il problema, identificare e specificare il problema, considerare vari approcci per la risoluzione del problema, selezionare l’approccio più promettente, valutare l’efficacia dell’approccio scelto e il mettere in pratica competenze di problem solving.

Settimo argomento: gestione del caso

Gli obiettivi della seduta sono: riesame e applicazione delle tecniche di problem solving ai problemi psicosociali che rappresentano un ostacolo alla terapia, sviluppo di un piano concreto di sostegno indirizzato alla risoluzione dei problemi psicosociali, controllo e sostegno degli sforzi dei pazienti nella realizzazione del piano.

Gli interventi chiave sono: identificare il problema, precisare l’obiettivo, identificare la risorsa, specificare un piano, controllare i progressi.

Ottavo argomento: riduzione del rischio da HIV. In questa seduta occorre accertare il rischio di infezione da HIV, per il paziente, e costruire le motivazioni a favore del cambiamento dei comportamenti a rischio. Precisare gli obiettivi legati al cambiamento del comportamento ed applicare strategie di problem solving verso ciò

che ostacola la riduzione del rischio. Alla fine occorre fornire le linee-guida specifiche per la riduzione del rischio.

Interventi chiave in questo caso diventano l’accertare il rischio, costruire la motivazione al cambiamento, precisare gli obiettivi, applicare strategie di problem solving agli ostacoli, fornire le linee-guida specifiche.

Alla fine della terapia è opportuno effettuare una seduta con una persona significativa per il paziente. Gli obiettivi della seduta sono l’offrire ad altre persone significative l’opportunità di comprendere il trattamento che sta svolgendo il paziente e analizzare le strategie attraverso le quali possono aiutare il paziente a raggiungere e mantenere l’astinenza.

Gli interventi chiave sono relativi al pianificare il futuro, fornire informazioni/precisare gli obiettivi e identificare le strategie.

Alla fine al paziente e all’altra persona viene chiesto di formulare un contratto, in cui ciascuno specifichi i cambiamenti di comportamento che desidera nell’altro.

Seduta finale: revisione conclusiva. Gli obiettivi della seduta sono:

- A. Riesaminare il progetto e gli obiettivi della terapia.
- B. I terapeuti dovrebbero fornire un feedback delle loro opinioni sui progressi fatti dai pazienti.
- C. I pazienti dovrebbero fornire un feedback sugli ultimi e più importanti aspetti della terapia.

CONCLUSIONI

La terapia cognitivo-comportamentale del cocainismo condotta con l’approccio elaborato da Katherine Carrol si è rivelata notevolmente efficace ad un riscontro di follow-up condotto nei contesti nord-americani, dove è stata applicata. Gli aspetti positivi riguardano sia una buona percentuale di condizioni di astinenza nei mesi successivi alla conclusione della terapia che una riduzione dell’uso e una più attiva ed efficace gestione delle eventuali ricadute. L’associazione con trattamenti farmacologici adeguati sostiene efficacemente il trattamento psicoterapico.

In Italia sono in corso sperimentazioni con l’approccio sopra descritto e si è in attesa di raggiungere una adeguata numerosità dei campioni trattati per poter elaborare delle valutazioni all’interno dei contesti culturali ed operativi del nostro paese.

LA TRIPLA DIAGNOSI: TOSSICODIPENDENZA, MALATTIA MENTALE E AIDS

Fabrizio Starace¹, Mariarosaria De Simone¹

¹ Servizio Psichiatrico di Consultazione ed Epidemiologia Comportamentale A.O. "D. Cotugno" - Napoli

RIASSUNTO

Il concetto di "tripla diagnosi", recentemente introdotto da Batki³ definisce una condizione clinica – caratterizzata dalla presenza contemporanea di un disturbo psichiatrico, un disturbo da abuso di sostanze e di infezione da HIV – che rappresenta un'entità a se stante, con caratteristiche cliniche ed implicazioni assistenziali assolutamente peculiari. La tripla diagnosi rappresenta oggi un rilevante e prioritario problema di sanità pubblica, nei cui confronti, nonostante l'elevata frequenza epidemiologica, operatori e servizi sono solo parzialmente in grado di fornire risposte adeguate. Scopo di questo lavoro è di sintetizzare le evidenze epidemiologiche e cliniche relative alla tripla diagnosi, i vantaggi e limiti degli attuali modelli di intervento, le problematiche gestionali del paziente con problemi di tossicodipendenza, disturbi psichiatrici ed infezione da HIV. Sarà, infine, presentato un modello integrato di presa in carico, derivante dall'esperienza condotta presso il Servizio Psichiatria di Consultazione dell'A.O. "D. Cotugno" di Napoli.

Parole chiave: Tripla diagnosi - Tossicodipendenza - Malattia mentale - AIDS

SUMMARY

The concept of triple diagnosis has been recently introduced to describe a clinical condition characterised by the co-occurrence of a psychiatric disorder, drug abuse, and HIV infection. From a public health perspective, triple diagnosis represents a challenge to the health care system, only partially able to provide adequate responses. Subjects with triple diagnosis present, in fact, peculiar clinical features and needs. Treatment of psychiatric disorder, drug abuse and HIV infection should be integrated in the framework of a comprehensive, multidisciplinary approach. The aim of this paper is to review epidemiological and clinical evidences on triple diagnosis, as well as the advantages and disadvantages of current intervention models. Additionally, an integrated model of care successfully applied in the Consultation Psychiatry Unit of Cotugno Hospital (Naples, Italy) is introduced.

Keywords: Triple diagnosis - Drug Addiction - Mental Illness - AIDS

Negli ultimi vent'anni, il riferimento alla "doppia diagnosi" (DD) è stato comunemente impiegato per indicare la presenza contemporanea di disturbi da abuso di sostanze e disturbi psichiatrici.

Il concetto di comorbidità, cui inevitabilmente tale definizione rinvia, non contribuisce, però, a chiarire due questioni centrali: il tema dell'eziopatogenesi e quello, ad esso intimamente connesso, della attribuzione della responsabilità assistenziale ai Servizi per la Salute Mentale (SSM) o a quelli per le Tossicodipendenze (Sert).

Nella pratica, il concetto di DD si è rivelato utile per indicare la necessità di disporre di programmi specifici per quei pazienti che hanno

bisogno di aiuto sia dalle strutture psichiatriche che da quelle per le tossicodipendenze. Implicito, anche se difficilmente realizzabile, è stato invece il compito di differenziare, nella condizione di DD, quale Servizio debba rappresentare il referente privilegiato per questi utenti. Una corretta diagnosi dei disturbi psichiatrici mediante strumenti clinici riconosciuti, un inquadramento clinico multiassiale, la definizione di un programma terapeutico basato sulle evidenze, hanno assunto importanza solo secondaria.

Il quadro è reso più complesso dalla concomitante presenza di infezione da HIV. Sul piano clinico è stato ampiamente documentato il significativo peggioramento della prognosi dell'infezione da HIV in soggetti che presen-

tano un disturbo da abuso di sostanze. Sul piano assistenziale, il riferimento privilegiato dei pazienti con infezione da HIV ai Centri per Malattie Infettive di secondo e terzo livello fa sì che a questi ultimi sia lasciato – spesso in assenza di rapporti funzionali di collaborazione con i Servizi Psichiatrici e quelli per le Tossicodipendenze – l’oneroso carico della gestione complessiva delle condizioni di tripla diagnosi.

I dati epidemiologici disponibili riflettono la complessità del tema, fornendo informazioni incomplete e spesso contraddittorie. Le differenze riscontrate sono per lo più ascrivibili alla variabilità delle definizioni adottate, alla metodologia utilizzata per le rilevazioni, e infine ai diversi setting dove le ricerche sono state condotte.

Proprio in relazione a quest’ultima considerazione, si è ritenuto opportuno, allo scopo di sistematizzare le evidenze disponibili, differenziare i tre principali contesti assistenziali ove tali evidenze sono state rilevate:

- 1) servizi per le tossicodipendenze (SerT)
- 2) servizi di salute mentale (SSM)
- 3) servizi per malattie infettive (SMI)

Di seguito verranno sintetizzati i risultati dei principali studi che, condotti rispettivamente presso SerT, SSM e SMI, hanno offerto informazioni epidemiologiche e cliniche sul tema della tripla diagnosi.

LA TRIPLA DIAGNOSI NELLA PROSPETTIVA DEI SERVIZI PER LE TOSSICODIPENDENZE

Disturbi psichiatrici “maggiori” e tossicodipendenza

Fin dalle prime ricerche nel campo dell’abuso di sostanze, si è individuata una chiara evidenza di disturbi psichiatrici concomitanti, in particolare disturbi d’ansia, dell’umore e della personalità, rispetto alla popolazione generale.

I report pubblicati negli anni ‘70 e ‘80 erano concordi nel documentare, nei soggetti che facevano uso di oppiacei, tassi di prevalenza di depressione maggiore, rilevati secondo i criteri del DSM-III, oscillanti tra il 35% ed il 50%²⁰. Più recentemente, numerosi studi hanno offerto nuove e più articolate evidenze^{13,17,22}.

Brooner et al.⁶ nel loro studio su 716 pazienti maschi e femmine in trattamento sostitutivo con metadone, hanno riscontrato un tasso di diagnosi psichiatrica lifetime pari al 47%, so-

stanzialmente sovrapponibile in maschi e femmine. I disturbi erano di asse I nel 24% dei casi: il 19% era costituito da disturbi dell’umore, il 18,2% da disturbi d’ansia e lo 0,1% da disturbi schizofrenici. Fra le donne, la comorbidità per disturbi affettivi era superiore: nel 27,5% dei casi erano presenti disturbi dell’umore (11,4% negli uomini); nel 10,7% disturbi d’ansia (6,1% nei maschi) e nello 0,3% disturbi schizofrenici (nessun caso tra i maschi). Complessivamente, risultava che la comorbidità di asse I nei soggetti tossicodipendenti in trattamento sostitutivo con metadone era doppia nelle donne rispetto agli uomini (33,4% e 15,6%, rispettivamente). Un’analisi dettagliata delle relazioni temporali di insorgenza tra disturbo da uso di oppiacei ed altri disturbi di asse I rivelò che era verosimilmente indotto dalla sostanza il 78% dei disturbi depressivi maggiori, la metà dei disturbi distimici ed un quinto di quelli d’ansia. I tassi di comorbidità di asse II erano doppi nei maschi rispetto alle femmine (40,5% e 28,4% rispettivamente). Nello studio venivano calcolati anche i tassi di comorbidità attuale e lifetime con altre sostanze: questi risultavano particolarmente elevati per l’alcool (24,7% attuale e 50,7% lifetime) e la cocaina (40,2% e 64,7%, rispettivamente).

Miranda Fernandez et al.³⁰ hanno valutato la presenza di disturbi psichiatrici in un campione di soggetti eroinomani in Trattamento di Mantenimento col Metadone (MMT) e l’influenza sugli esiti del trattamento per la dipendenza. Gli autori hanno valutato 132 soggetti afferenti alla Drug Addiction Treatment Unit di Aviles (Spagna). Le valutazioni sono state effettuate all’inizio dello studio e dopo 6 anni utilizzando la Goldberg Anxiety and Depression Scale (GADS) e l’International Personality Disorder Examination (IPDE) oltre ad un questionario ad hoc per la rilevazione delle variabili cliniche e sociodemografiche. Il 29,7% del campione studiato presentava disturbi della sfera affettiva, il 19,1% aveva disturbi d’ansia, l’11,8% aveva disturbi psicotici ed il 51,1% aveva almeno un disturbo di personalità. I disturbi di personalità sono risultati associati ad una più lunga storia di dipendenza, alla disoccupazione, alla presenza di problemi giudiziari, ed all’uso di cocaina e benzodiazepine. La presenza di disturbi psichiatrici è risultata correlata a esiti peggiori del trattamento della tossicodipendenza (valutati in base alla frequenza di uso di droga e di attività criminali).

Disturbi di personalità e tossicodipendenza

La comorbidità tra TD e disturbo di personalità è stata descritta come predittiva di maggiore coinvolgimento nell'uso di droghe, patterns di impiego di alcool più gravi, più frequente comorbidità con condizioni psicopatologiche di asse I (specie sindromi depressive), minore livello di soddisfazione esistenziale, maggiore impulsività e isolamento, ed esiti meno favorevoli al follow-up longitudinale, soprattutto per il cluster B³⁴.

L'influenza che la presenza di personalità antisociale ha sugli esiti del trattamento per l'abuso di droga è stata recentemente valutata da King et al.²⁵. L'impatto del disturbo di personalità antisociale (APD) è stato confrontato con quello determinato dalla comorbidità per altri disturbi psichiatrici, sia sull'uso di droga che sul mantenimento in trattamento metadonico. I pazienti studiati, 513 nuovi ammessi al trattamento metadonico, sono stati classificati in uno dei quattro gruppi seguenti: solo APD, APD più altri disturbi psichiatrici (APD MIXED), altri disturbi psichiatrici, e nessun disturbo psichiatrico. I pazienti che hanno completato l'indagine trasversale sono stati successivamente valutati ad un anno di distanza. Gli strumenti di valutazione sono stati la SCID e l'ASI. Tutti i soggetti hanno effettuato il test dei metaboliti urinari. I pazienti con APD presentavano una più lunga storia di uso di eroina e cocaina rispetto a quelli non-APD ed una maggiore probabilità di soddisfare i criteri per la dipendenza da cocaina. Sono emersi distinti profili clinici che hanno differenziato i soggetti APD da quelli con APD MIXED. I pazienti con APD hanno mostrato una più elevata frequenza di uso di cocaina ed eroina, mentre gli APD MIXED hanno esibito una più elevata frequenza di uso di benzodiazepine. Comparando i gruppi rispetto agli esiti del trattamento, sia con misure oggettive che con scale di auto-valutazione, non sono emerse differenze relativamente al mantenimento in trattamento metadonico. Gli autori concludevano sottolineando l'importanza di considerare le differenze dei profili clinici nei pazienti tossicodipendenti per valutare la performance in trattamento dei soggetti con APD.

Secondo Cacciola et al.,⁷ i pazienti in mantenimento metadonico con disturbo di personalità (DP) – in particolare del cluster B – necessitano di trattamenti suppletivi per raggiungere soddisfacenti livelli di funzionamento rispetto a quelli senza DP: trattamenti standard di man-

tenimento metadonico e psicoterapia possono infatti mostrarsi insufficienti.

Per la doppia diagnosi esiste quindi un'ampia letteratura che conferma non solo l'elevata frequenza di disturbi di asse II nei tossicodipendenti, ma anche l'influenza che una diagnosi di DP ha sui trattamenti. Nel campo della comorbidità tra disturbi psichiatrici e da uso di sostanze è quindi richiesto al clinico uno sforzo diagnostico supplementare, volto ad integrare informazioni spesso atipiche e provenienti da contesti diversi. La varietà dei quadri clinici, come i dati della letteratura confermano, è vastissima, considerando le infinite combinazioni possibili tra sintomi dovuti ai vari disturbi psichiatrici e sintomi dovuti all'uso di una o più sostanze. E' possibile quindi affermare che non esiste alcun paziente "tipico" con doppia diagnosi. La necessità di un costante approfondimento diagnostico è d'altronde imposta dalla realtà clinica stessa, in cui l'evenienza di casi di doppia diagnosi costituisce più la regola che l'eccezione. Caratteristiche di ulteriore complessità sono date dalle relazioni temporali e causali tra i disturbi psichiatrici e gli effetti delle sostanze, che vanno da stretti rapporti causali ad una semplice concomitanza senza apparente collegamento. Particolare attenzione dovrà quindi essere rivolta a stabilire se il paziente ha un disturbo psichiatrico primario, oppure un disturbo da uso di sostanze primario, oppure ancora una doppia diagnosi primaria, nella quale cioè entrambi i disturbi sono primari¹⁸. In tal senso, un'osservazione prolungata ed una accurata anamnesi potranno fornire informazioni dirimenti per la diagnosi. Interviste strutturate e scale di valutazione sono strumenti diagnostici integrativi, che in taluni casi possono aumentare l'attendibilità del processo diagnostico. Vale anche la pena sottolineare come il problema della diagnosi si ponga in tutti i setting in cui si articola la rete dei servizi psichiatrici e per le tossicodipendenze, da quelli per i casi acuti a quelli per la gestione a lungo termine dei pazienti. L'identificazione in ogni paziente dei corretti elementi diagnostici è di fondamentale importanza ai fini prognostici e per una corretta impostazione dei trattamenti. Ogni qualvolta venga diagnosticata una condizione di doppia diagnosi, entrambe le affezioni dovrebbero ricevere attenzione ed essere appropriatamente trattate. Ovviamente, una corretta impostazione diagnostica dovrebbe suggerire una precisa strategia di trattamento.

Modelli interpretativi

I modelli esplicativi proposti in tema di comorbidità vertono essenzialmente sulle caratteristiche di primarietà del disturbo psichiatrico o del disturbo da abuso di sostanze. E' stata proposta anche un'ipotesi di tipo bidirezionale, secondo la quale la tossicodipendenza potrebbe indurre la comparsa di un disturbo psichiatrico in soggetti biologicamente vulnerabili, i cui sintomi in seguito verrebbero sostenuti dall'uso continuo della sostanza, rinforzato dai fattori cognitivi appresi; tale ipotesi, tuttavia, non ha ricevuto dimostrazione empirica³¹.

Tra i modelli che sottolineano la primarietà del disturbo psichiatrico, la cui ipotesi prevede che la struttura psicopatologica giochi un ruolo centrale nella comparsa del disturbo tossicomano, comprendiamo la Teoria dell'autoterapia proposta da Khantzian^{23,24}, in riferimento all'abuso di cocaina ed eroina. L'uso di sostanze allevierebbe, secondo questa ipotesi, gli stati dolorosi o faciliterebbe il controllo delle emozioni nei momenti di confusione o crisi affettiva.

Una variante del modello dell'auto-terapia, avanzata negli ultimi anni, è quella del cosiddetto "alleviamento della disforia". Gli autori che l'hanno proposto^{32,43} sostengono che i pazienti che soffrono di sintomi disforici presentano una elevata vulnerabilità per l'assunzione di sostanze. E' importante osservare che esistono molteplici meccanismi indiretti che sostengono sia il comportamento di dipendenza che il disturbo psichiatrico: per questo motivo, sembrerebbe più adeguato concepire un modello che tenga conto di fattori multipli di rischio e che inglobi il modello dell'alleviamento della disforia.

I modelli esplicativi, che sottolineano invece la primarietà del disturbo tossicomano rispetto a quello psichiatrico, si fondano sull'ipotesi secondo cui l'uso di sostanze potrebbe causare la comparsa di una sintomatologia psichiatrica del tutto simile ad una psicopatologia primaria. Secondo alcuni autori³⁸ il tipo, la durata e la gravità di questi sintomi sono, in genere, legati alla quantità e alla gravità dell'uso di sostanze. Alcune manifestazioni sintomatologiche possono apparire in seguito all'intossicazione, altre durante l'astinenza. Nei casi in cui i sintomi psichiatrici vadano in remissione dopo un determinato periodo di astinenza, può essere posta diagnosi di disturbo mentale indotto da sostanze. Ad esempio, è possibile osservare che alcune psicosi indotte dall'uso di amfetamine, in cui

i sintomi psicotici compaiono in seguito ad una assunzione protratta di tali sostanze, vanno in remissione in seguito alla sospensione dell'uso. Nei casi in cui i sintomi psicotici permangano oltre tale periodo, si può ipotizzare la pre-esistenza di una psicosi latente²⁷.

Una prospettiva particolarmente interessante, nella quale i determinanti biologici della suscettibilità all'abuso di sostanze sono stati studiati indagando la familiarità del disturbo, è costituita dall'approccio genetico-biologico. All'interno di questo approccio, risulta particolarmente rilevante il contributo di Cloninger e i suoi sforzi di ricondurre la suscettibilità, in particolare all'alcoolismo, a fondamenti costituzionali di carattere personologico^{10,21}. La teoria di Cloninger concettualizza la personalità come un sistema complesso che si struttura intorno a sette fattori, da intendersi come dimensioni di base universali, di cui quattro Temperamentali e tre del Carattere.

Il termine Temperamento si riferisce in generale alle disposizioni comportamentali presenti alla nascita, che trovano espressione fin dalle fasi più precoci della vita; esse definiscono le differenze individuali nella risposta all'ambiente, riflettendo una variabilità biologica. Cloninger individua originariamente tre fattori Temperamentali, che concepisce come del tutto indipendenti, ma che possono combinarsi fra loro. Tali fattori sono:

- 1) L'evitamento del Pericolo (Harm Avoidance): si riferisce a comportamenti quali l'anticipazione apprensiva di problemi futuri, la paura dell'incertezza, la timidezza nei confronti degli estranei e l'elevata affaticabilità;
- 2) La ricerca della Novità (Novelty Seeking): si riferisce a comportamenti quali l'impulsività nella presa di decisioni, l'esploratività, l'evitamento attivo delle frustrazioni;
- 3) La dipendenza dalla Ricompensa (Reward Dependence): si riferisce alla dipendenza dall'approvazione degli altri.

Cloninger ha ipotizzato che ad ognuna di queste dimensioni corrisponda l'attivazione di un sistema neurotrasmettitoriale. Nonostante le tre dimensioni presentino elevata ereditabilità, non esistono tuttavia, al momento attuale, dati empirici a sostegno del loro legame con uno specifico substrato neurobiologico.

Partendo da studi su figli adottivi, Cloninger ha evidenziato l'esistenza di due tipi di alcoolismo, da lui definiti Tipo 1 e Tipo 2, che

differiscono sulla base dei determinanti genetici e ambientali, della loro associazione con il comportamento criminale, della gravità della condotta di dipendenza e della prevalenza di alcoolismo nelle madri biologiche. L'alcoolismo di Tipo 1 si manifesta con esordio tardivo, minore familiarità, esposizione minore a fattori di rischio durante l'infanzia, minore gravità della condotta di dipendenza e minore compromissione psicosociale. Al contrario, gli alcoolisti di Tipo 2 presentano un esordio più precoce, una più alta componente familiare, la presenza di problemi familiari durante l'infanzia, una quota consistente di Novelty Seeking e una maggiore incidenza di comportamenti impulsivi/antisociali. Tali tipologie della condotta di dipendenza vengono quindi associate a specifici profili personologici: il Tipo 1 ad una personalità di tipo "ansioso" o "inibito" (caratterizzata da introversione, colpa, paura, dipendenza, rigidità, perfezionismo ed evitamento del pericolo) e ai Disturbi di Personalità del Cluster C; il Tipo 2, d'altro canto, è associato ad un profilo di personalità "antisociale" o "disinibito" (nel quale le caratteristiche salienti sono l'impulsività, la ricerca della novità e l'intolleranza alla noia) e ai Disturbi di Personalità del Cluster B.

Le ricerche volte a replicare la sottotipizzazione proposta da Cloninger hanno dato risultati contraddittori e non definitivi. E' tuttavia confermato il ruolo della Novelty Seeking come tratto, tra quelli temperamentali, che meglio discrimina i soggetti alcoolisti dai non-alcoolisti.

Disturbi di personalità e tossicodipendenza: i comportamenti a rischio per l'infezione da HIV

Numerose ricerche hanno documentato come la presenza di disturbi di personalità, in special modo quelli che rientrano nel cluster B della classificazione dell'American Psychiatric Association,¹ costituiscono un serio problema in relazione agli interventi di prevenzione della diffusione dell'infezione da HIV.

La presenza di un disturbo di personalità borderline o antisociale è infatti pressoché unicamente associata ad una maggiore probabilità di comportamenti a rischio, in particolare tra i tossicodipendenti³⁶.

Dinwiddie et al.¹⁶ hanno riportato che soggetti tossicodipendenti con una storia di poliabuso presentano frequentemente un disturbo di personalità antisociale. Tali soggetti

mettevano in atto comportamenti a rischio per la trasmissione dell'infezione da HIV pur avendo, come i soggetti di controllo, una percezione adeguata dei rischi legati al loro comportamento. La diagnosi di personalità antisociale era significativamente associata ad una più elevata probabilità di contrarre l'infezione da HIV, indipendentemente dall'etnia di origine, dal sesso e dalla partecipazione ai trattamenti per la tossicodipendenza⁵. Compton et al.,¹² hanno evidenziato che i soggetti che fanno uso di droghe per via endovenosa e che presentano una diagnosi di ASPD, mostrano una maggiore gravità della dipendenza ed una più elevata frequenza di comportamenti a rischio di contagio per l'HIV.

E tuttavia, un'indagine condotta in soggetti in terapia di mantenimento con metadone ha evidenziato che i pazienti con diagnosi di disturbo di personalità antisociale (ASPD) mostravano una disponibilità al trattamento e una frequenza e gravità di comportamenti a rischio di infezione da HIV sovrapponibile a quella dei soggetti di controllo¹⁴.

Infine, McMahon et al.²⁹ hanno valutato, in 141 soggetti maschi con storia di uso di alcool ed altre droghe (AOD), la relazione tra comportamenti sessuali non protetti, e la presenza di disturbo di personalità di tipo evitante, antisociale e dipendente. Sono stati inoltre studiati la percezione dello stress e il supporto sociale. Le valutazioni sono state condotte all'inizio e alla fine di un trattamento per l'abuso d'alcool, che comprendeva una componente per la riduzione del rischio di trasmissione dell'HIV (HIV-TRR). Il trattamento per la riduzione del rischio consisteva in due ore di sessione di gruppo incentrate prevalentemente su strategie di riduzione dei comportamenti sessuali a rischio. La maggior frequenza di comportamenti sessuali non protetti e la presenza di un disturbo di personalità dipendente erano predittivi dei livelli di attività sessuali non protette al follow-up. La presenza di un disturbo di personalità evitante era associata con una riduzione del rischio, collegata a più bassi livelli di coinvolgimento in attività sessuali. La presenza di un disturbo di personalità antisociale era associata a più elevati livelli di attività sessuali non protette dopo il trattamento. Lo stress percepito ed il supporto sociale erano entrambi predittivi dei livelli di attività sessuali non protette al follow-up. Gli autori concludevano sottolineando la necessità di sviluppare interventi di prevenzione dell'HIV specifici per i soggetti con disturbo di

personalità.

Tossicodipendenza e infezione da HIV

Il fenomeno dell'abuso di oppiacei per via endovenosa è considerato, su scala planetaria, tra le priorità della sanità pubblica, anche per la sua commistione con la diffusione di malattie infettive come l'infezione da HIV. Sin dalla sua comparsa, l'epidemia da HIV si è diffusa tra i soggetti TD che usavano sostanze per via iniettiva, determinandosi il contagio a seguito dello scambio di aghi o parafernalia infetti. In Italia, la prevalenza di infezione da HIV nei TD nei primi anni '80 ha superato in alcune aree il 40%. Tra tutti i casi di AIDS segnalati nel decennio 1982-1993, ben il 66,7% era stato determinato dall'esposizione a rischio di trasmissione per via iniettiva, dovuto alla tossicodipendenza (tabella 1).

Più in generale, dalle stime di casi di AIDS nelle varie regioni del mondo, si calcola che, ad eccezione dell'Africa sub-Sahariana e della regione Caraibica, la diffusione dell'epidemia sia ancora sostenuta dalla trasmissione parentale tra soggetti tossicodipendenti per uso in comune di aghi o siringhe infette⁴² (tabella 2).

Di particolare interesse una recente rassegna¹⁵ sull'eventualità che l'uso di droga possa accelerare la progressione dell'HIV. Gli studi epidemiologici analizzati non hanno indicato alcuna differenza nelle stime di progressione dell'HIV tra soggetti tossicodipendenti, omosessuali, o persone infettate attraverso rapporti eterosessuali.

Studi in vitro e su animali suggeriscono inoltre che gli effetti delle differenti droghe sull'infezione da HIV potrebbero essere positivi, negativi o misti, e che gli effetti della droga sul funzionamento immunitario differirebbero a seconda si consideri una somministrazione acuta, cronica o la cessazione della somministrazione cronica. L'autore concludeva sottolineando che gli studi epidemiologici non forniscono supporto all'ipotesi che l'uso di droga abbia importanti effetti sul decorso dell'infezione, ma che la possibile interazione tra sostanze psicoattive e farmaci antiretrovirali e la valutazione dell'aderenza medica tra i tossicodipendenti dovrebbero essere aree fondamentali per la ricerca sull'AIDS, mentre lo studio delle relazioni tra uso di sostanze psicoattive, sistema nervoso e sistema immunitario rappresenta una promettente area di indagine per la ricerca di base.

TRIPLA DIAGNOSI NELLA PROSPETTIVA DEI SERVIZI DI SALUTE MENTALE

Abuso di sostanze in pazienti psichiatrici

La prevalenza lifetime di uso di sostanze per via endovenosa nei soggetti con disturbo psichiatrico grave oscilla tra il 4% ed il 35%⁸, a fronte di un tasso, nella popolazione generale USA, pari all'1,4%.

I risultati dell'Epidemiologic Catchment Area Study³⁷ hanno evidenziato che tra i pazienti psichiatrici il 29,7% aveva un disturbo tossicomane. Tra gli alcoolisti, il 37% presentava un disturbo mentale coesistente, mentre oltre la metà dei pazienti dipendenti da altre sostanze aveva sviluppato un disturbo mentale. I tassi di comorbidità per abuso di sostanze e schizofrenia erano del 47%; per disturbi di personalità e tossicodipendenza corrispondevano all'87%; infine, i soggetti con disturbo affettivo presentavano un tasso di comorbidità tossicomane del 32%. Da questi dati si può inferire che la presenza di un disturbo tossicomane aumenta di quattro volte la probabilità di sviluppare un disturbo psichiatrico; analogamente, in presenza di una condizione psicopatologica è più elevato il rischio di presentare, nel corso dell'esistenza, dipendenza da sostanze.

L'associazione tra disturbi psichiatrici ed abuso di sostanze trova conferma anche quando si considerano i disturbi di asse II (disturbi di personalità).

Mueser et al.³¹ hanno esaminato la prevalenza di variabili cliniche e demografiche legate alla dipendenza da sostanze in 325 pazienti psichiatrici ospedalizzati (di cui il 53% per schizofrenia o disturbo schizoaffettivo). L'uso di alcool rappresenta il pattern più comune di assunzione di sostanze, seguito dalla cannabis e dalla cocaina. L'analisi univariata ha indicato che il genere (maschile), il basso livello di scolarizzazione, i precedenti episodi delinquenziali, i sintomi di disturbo della condotta e i sintomi di disturbo antisociale predicevano la comparsa del comportamento tossicomane. In particolare, lo stato civile (celibe/nubile) e un numero minore di ospedalizzazioni psichiatriche nei precedenti sei mesi erano predittivi dell'uso lifetime di cannabis.

Anche secondo Thomas et al.⁴⁰ i disturbi di personalità sono comuni tra pazienti con abuso di sostanze. In particolare, gli autori hanno osservato che la diagnosi di disturbo di persona-

Tabella 1. casi di AIDS per categoria di esposizioni in Italia (COA, 2002) ¹¹

Categoria di esposizione	82-93	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	Totale
Omosessuali %	3375 15.8	875 15.9	825 14.6	753 15.1	497 15.0	410 17.4	342 16.7	122 21.5	7199 15.7
Tossicodipendenti %	14297 66.7	3433 62.5	3422 60.7	2951 59.2	1780 53.7	1114 47.2	921 44.9	221 38.9	28139 61.4
Tossicodipendenti omo- sessuali %	513 2.4	118 2.2	103 1.8	69 1.4	49 1.5	26 1.1	0 0.0	9 1.6	887 1.9
Emofilici %	224 1.1	31 0.6	28 0.5	23 0.5	10 0.3	4 0.2	4 0.2	1 0.2	325 0.7
Trasfusi %	243 1.1	37 0.7	50 0.9	36 0.7	15 0.5	9 0.4	15 0.7	1 0.2	406 0.9
Contatti eterosessuali %	2525 11.8	905 16.5	1099 19.5	1034 20.7	680 20.5	598 25.3	655 31.9	189 33.3	7685 16.8
Altro, non determinato %	254 1.2	93 1.7	114 2.0	121 2.4	283 8.5	201 8.5	114 5.6	25 4.4	1205 2.6
Totale	21431	5492	5641	4987	3314	2362	2051	568	45846

Tabella 2. Casi di AIDS per categoria di esposizione nel mondo (UN, 2000). Situazione alla fine del 1999

Paese	Inizio epidemia	Adulti e bambini infetti	Adulti e bambini. Nuove infezioni	Prevalenza rispetto agli adulti	% delle donne	Modalità di trasmissione
Africa a Sud del Sahara	Fine anni 70 Inizio anni 80	24.5 milioni	4 milioni	8.57%	55%	Etero
Nord Africa e Medio Oriente	Fine anni 80	220000	20000	0.12%	20%	Etero, IDU
Sud e Sud Est Asiatico	Fine anni 80	5.6 milioni	800000	0.54%	25%\	Etero, IDU
Asia dell'Est e Zona del Pacifico	Fine anni 80	530000	120000	0.06%	12%	IDU, Etero, MSM
America Latina	Fine anni 70 Inizio anni 80	1.3 milioni	150000	0.49%	25%	MSM, IDU, Etero
Caraibi	Fine anni 70 Inizio anni 80	250000	60000	2.11%	35%	Etero, MSM
Europa dell'Est ed Asia Centrale	Inizio anni 90	420000	130000	0.21%	25%	IDU
Europa Occidentale	Fine anni 70 Inizio anni 80	520000	30000	0.23%	25%	MSM, IDU
Nord America	Fine anni 70 Inizio anni 80	900000	45000	0.58%	20%	MSM, IDU, Etero
Australia e Nuova Zelanda	Fine anni 70 Inizio anni 80	15000	500	0.13%	10%	MSM
Totale		34.3 milioni	5.4 milioni	1.07%	47%	

lità antisociale ha un'influenza significativa sui risultati terapeutici. Questi autori hanno valutato la comorbidità per abuso di sostanze e disturbo di personalità, con l'utilizzo di un'intervista strutturata, in 252 soggetti tossicodipendenti, ricoverati presso un'unità ospedaliera. Un sottogruppo di questo campione (n=104) è stato anche seguito per un anno, al fine di monitorare i risultati terapeutici e le ricadute. È risultato che il 50% dei pazienti aveva una diagnosi di uno o più disturbi di personalità, tuttavia non è stata trovata nessuna relazione consistente tra la sostanza d'abuso primario e il disturbo di personalità. La probabilità di ricaduta aumentava in misura significativa con la diagnosi di disturbo di personalità. Solo il 6% dei pazienti che avevano ricevuto più di una diagnosi di DP aveva mantenuto l'astinenza al termine dell'anno di follow-up, rispetto al 44% dei soggetti senza disturbo di personalità. La preferenza per la cocaina sembrava predire, in modo significativo, la ricaduta.

Merikangas et al.²⁸ hanno riportato i risultati di un ampio studio internazionale sulla comorbidità, articolato in sei ricerche svolte in Europa e in USA. In tutti i luoghi della ricerca è stata riscontrata una forte correlazione tra i disturbi ansiosi e affettivi, e i disturbi di personalità antisociale e la tossicodipendenza. I risultati suggeriscono l'esistenza di un continuum di gravità del quadro di comorbidità, uno spettro che variava in base alla condizione di dipendenza/uso/abuso di sostanze. Esisteva anche un'associazione diretta tra il numero di disturbi psichiatrici concomitanti ed il livello di gravità della tossicodipendenza. Infine, mentre non sono emersi specifici pattern temporali di comparsa del disturbo dell'umore in relazione alla tossicodipendenza, si è osservato, in tutti i centri partecipanti alla ricerca, che la comparsa del disturbo ansioso precedeva con maggiore probabilità il disturbo da uso di sostanze.

Infine, nello studio nazionale su 2864 soggetti adulti affetti da HIV condotto da Bing et al.⁴ negli Stati Uniti allo scopo di valutare la frequenza di disturbi psichiatrici e di abuso di sostanze, quasi metà del campione è risultato affetto da un disturbo psichiatrico, ed il 40% circa aveva fatto uso di droghe pesanti negli ultimi 12 mesi. Ciò conferma ulteriormente che l'abuso di sostanze complica spesso un quadro clinico caratterizzato dalla presenza di un disturbo psichiatrico e che ciò è vero anche quando l'indagine è limitata ai soli soggetti con infezione da HIV³⁹.

Infezione da HIV nei pazienti che si rivolgono ai SSM

Numerosi lavori, reperibili nella letteratura degli ultimi anni, sottolineano l'elevata frequenza di una o più diagnosi psichiatriche nella popolazione dei soggetti sieropositivi per HIV. La comorbidità psichiatrica nei pazienti con infezione da HIV assume un significato particolare poiché interferisce con la pianificazione degli interventi di prevenzione e con l'evoluzione clinica della malattia, influenzando l'aderenza dei pazienti ai trattamenti farmacologici e l'organizzazione delle reti assistenziali.

Dagli anni '90 diversi studi, soprattutto negli Stati Uniti, hanno riportato elevate stime di infezione da HIV nei pazienti psichiatrici, con una percentuale, presentata in una recente revisione dei dati statunitensi, del 7,8%, rispetto allo 0,4% della popolazione generale⁸.

Le caratteristiche demografiche e psichiatriche più frequentemente associate all'infezione da HIV erano: giovane età, etnia Afro-Americana, comorbidità per abuso di sostanze.

Tuttavia la generalizzabilità ad altre aree geografiche di questi risultati, ottenuti in campioni di pazienti psichiatrici di New York City, rimane limitata. La prevalenza di infezione da HIV in pazienti psichiatrici ospedalizzati è stata indagata in altri paesi, fornendo sempre dati allarmanti, cui tuttavia non hanno fatto seguito adeguati interventi preventivi. I dati disponibili segnalano tassi di prevalenza che oscillano tra il 6,5% dell'Italia⁴⁴, ed il 4,8% della Germania³³, passando per il 5,1% della Spagna².

Un'importante prospettiva, spesso sottovalutata, di approfondimento e comprensione delle tematiche relative alla tripla diagnosi è quella che indaga il rischio di infezione da HIV in pazienti con disturbi psichiatrici. Carei e collaboratori⁸, prendendo in esame 28 studi, hanno rilevato che una vita sessuale attiva è stata riportata nel 54 - 74 % dei pazienti psichiatrici, a dispetto del luogo comune relativo alla presunta "asessualità" di questi ultimi. Inoltre tali soggetti hanno avuto più di un partner sessuale nell'ultimo anno nel 20-40 % dei casi, rispetto al 17% della popolazione generale. Nel 7-28% dei casi i partner sessuali erano coinvolti in un contesto di scambio di denaro o di altro tipo di profitto, ed il 7-10% dei soggetti ha fatto sesso con un partner tossicodipendente. Un altro dato importante è che l'uso regolare del condom è avvenuto soltanto nel 10-30 % dei soggetti.

Esplorando le caratteristiche psicologiche

dei comportamenti a rischio in un campione di 60 soggetti in attesa di un trattamento psichiatrico ambulatoriale Carey et al.⁹, hanno evidenziato uno scarso livello di conoscenza della trasmissione dell'HIV e della prevenzione, una tendenza a percepirsi come a basso rischio per l'infezione, ed un modesto livello di auto-efficacia nelle situazioni sessuali a rischio.

Perkins et al.³⁶ hanno analizzato i disturbi di personalità e l'influenza di tali disturbi sulle strategie di prevenzione dell'infezione da HIV in 58 omosessuali HIV+ asintomatici e 53 omosessuali HIV-. Gli autori hanno riscontrato una più alta prevalenza di disturbi di personalità tra i soggetti sieropositivi per HIV (33%) rispetto ai soggetti sieronegativi (15%). I soggetti sieropositivi affetti da un disturbo di personalità hanno fatto registrare punteggi più elevati alle scale di valutazione psicopatologica per l'ansia e la depressione. Inoltre è emerso in questo gruppo di soggetti una maggiore tendenza a rifiutare i trattamenti antiretrovirali e scarse capacità di coping.

Infine, gli adolescenti con disturbi psichiatrici rappresentano inoltre un sottogruppo ad alto rischio di infezione a causa delle elevate stime di abuso di sostanze, impulsività ed immaturità cognitiva.

Tripla diagnosi nella prospettiva dei Servizi per Malattie Infettive

I soggetti che si rivolgono ai Servizi di Malattie Infettive per la gestione clinica dell'infezione da HIV possono presentare una elevata percentuale di disturbi mentali organici, di disturbi neurologici con possibile sintomatologia psichiatrica, e disturbi psichiatrici.

Turrina et al.⁴¹ hanno esaminato i disturbi depressivi e i tratti della personalità in un campione di soggetti tossicodipendenti HIV+ e HIV- arruolati in un programma di trattamento di mantenimento con metadone. I soggetti sono stati valutati con la Hospital Anxiety and Depression Scale per uno screening iniziale; successivamente è stata somministrata la Composite International Diagnostic Interview ed il Karolinska Psychodynamic Profile. I soggetti sieropositivi per HIV hanno riportato una elevata frequenza di disturbi della sfera affettiva (depressione maggiore: 36.2%, disturbo distimico: 7.1%) rispetto a quelli sieronegativi (15.7 % e 3.9%, rispettivamente). La presenza

di disturbi dello spettro affettivo è risultata indipendente dallo stadio dell'infezione. Nel 36% del campione è stato diagnosticato un disturbo di personalità.

Anche Gala et al.¹⁹ hanno valutato la prevalenza di disturbi di Asse II in un campione di soggetti sieropositivi per HIV in fase asintomatica. L'11% del campione totale presentava un disturbo di personalità più frequentemente di tipo borderline. Dalla ricerca è emerso inoltre che soggetti eterosessuali non tossicodipendenti, soprattutto donne partner di uomini HIV+ tossicodipendenti, presentavano una maggiore frequenza di disturbi di personalità. Questo dato potrebbe essere spiegato dallo stretto legame tra disturbi di personalità e comportamenti sessuali ad alto rischio.

Le ipotesi eziologiche sui disturbi neuropsichiatrici associati all'infezione da HIV sono molteplici e chiamano in causa il tropismo del virus per il SNC, oppure l'impatto psicologico della malattia, o ancora gli effetti collaterali dei farmaci. Certamente lo sviluppo di tali disturbi è favorito dalla presenza di una vulnerabilità individuale pre-morbosa. Tra i principali fattori di vulnerabilità si possono distinguere fattori psicogeni e psicosociali, come il tipo di personalità, gli stili comportamentali, gli atteggiamenti cognitivi, la disponibilità di supporto emotivo e pratico, e fattori organici, tra cui la vulnerabilità genetica, e la stessa condizione di immunodeficienza determinata dall'infezione da HIV. I disturbi psichiatrici e i disturbi mentali organici che si manifestano più frequentemente nelle diverse fasi evolutive dell'infezione da HIV sono riportati in tabella 3.

Come si è detto, diversi sintomi psichiatrici possono essere indotti dagli stessi farmaci antiretrovirali assunti per tenere sotto controllo l'infezione. I potenziali sintomi psichiatrici indotti dai farmaci antiretrovirali sono riportati in tabella 4.

Comorbidità psichiatrica e infezione da HIV

I disturbi psichiatrici più frequentemente associati all'infezione da HIV sono riportati di seguito.

Reazione acuta da stress associata all'infezione da HIV: l'insorgenza è dovuta all'esposizione ad un fattore stressante (ad es: notifica di sieropositività, diagnosi di AIDS, fallimento della terapia); l'esordio è immediato e si distinguono: sintomi lievi (palpitazioni, sudorazione,

Tabella 3. Disturbi neuropsichiatrici e fasi evolutive dell'infezione da HIV

Fasi evolutive	Disturbi Psichiatrici	Disturbi mentali organici
Sieroconversione		Delirium
Test sierologico	Reazione acuta da stress Sindrome da disadattamento Psicosi reattiva breve	
Sieropositività	Manifestazioni psicopatologiche HIV-associate	Deficit cognitivo
AIDS	Manifestazioni psicopatologiche HIV-associate	Delirium, Demenza

tremori, bocca secca, dolore all'epigastrio, difficoltà di respirazione, sensazione di vertigine, di venir meno, di stare impazzendo, tensione muscolare, irrequietezza) e sintomi moderati /gravi (ritiro sociale, restringimento dell'attenzione, disorientamento apparente, rabbia, sconforto, iperattività inappropriata, angoscia incontrollabile). I sintomi iniziano tipicamente a regredire dopo 48 ore.

Sindrome da disadattamento associata all'infezione da HIV: l'insorgenza è dovuta all'esposizione di un fattore stressante associato all'infezione da HIV (v. prima) nel mese precedente l'esordio dei sintomi, con reazione disadattiva allo stress, compromissione delle performances e delle relazioni sociali. Le forme più frequenti si presentano con prevalente depressione, con prevalente ansia e con sintomi ossessivo-compulsivi. La durata non è superiore ai sei mesi.

Sindrome ansiosa generalizzata associata all'infezione da HIV: si manifesta con notevole tensione, preoccupazione ed apprensione presenti per almeno sei mesi.

Si distinguono sintomi vegetativi (palpi-

tazioni, sudorazione, tremore, bocca secca), sintomi toracici e addominali (respiro difficile, soffocamento, dolore toracico, nausea), sintomi psichici (sensazione di vertigini, di perdere il controllo, paura di morte, derealizzazione, depersonalizzazione), sintomi generali (vampate di calore, intorpidimento) e sintomi di tensione (dolori muscolari, irrequietezza, nodo alla gola).

Episodio depressivo associato all'infezione da HIV: la prevalenza è al 4-21%. La sintomatologia è caratterizzata dall'umore depresso e dalla tristezza, da perdita di interesse o di piacere, da riduzione delle energie, per la maggior parte del giorno e per almeno due settimane. Sintomi aggiuntivi sono la perdita dell'autostima, i sentimenti di auto-accusa, le idee e i comportamenti suicidari, la difficoltà di concentrazione, le alterate attività psicomotorie, i disturbi del sonno, le variazioni dell'appetito. Possono essere presenti sintomi psicotici.

Emergenze psichiatriche e infezione da HIV

Comportamenti suicidari: è stato stimato

Tabella 4. Sintomi psichiatrici potenzialmente indotti da farmaci antiretrovirali

Antiretrovirali	Potenziali sintomi psichiatrici indotti
Zidivudina	Mania, sedazione, insonnia
Didanosina	Insonnia
Lamivudina	Insonnia, depressione
Stavudina	Ansia, insonnia, mania
Abacavir	Anoressia
Efavirenz	Insonnia, sonnolenza, depressione, euforia o mania, allucinazioni, confusione, agitazione
Indinavir	Ansia, agitazione, depressione
Ritonavir	Ansia, depressione, euforia, allucinazioni, agitazione
Saquinavir	Irritabilità, ansia, depressione, euforia, allucinazioni, agitazione
Nelfinavir	Riduzione della capacità di concentrazione, stanchezza

che il rischio suicidarlo nei pazienti con HIV/AIDS è fino a 30 volte superiore a quello della popolazione generale; al fine di implementare interventi preventivi efficaci per ridurre i comportamenti suicidari nei soggetti affetti da HIV occorre innanzitutto prendere in considerazione i fattori di rischio psicosociale e le caratteristiche del comportamento stesso.

Tra i fattori di rischio psicosociale un ruolo rilevante è attribuito alla presenza di stressors psicosociali multipli, alla percezione di isolamento sociale, al “sentirsi una vittima”, all’uso della negazione come principale meccanismo di difesa, all’abuso di sostanze ed alla indisponibilità di un supporto sociale.

Per quanto riguarda le caratteristiche del comportamento suicidario, occorre differenziare il suicidio razionale di un paziente terminale (in questo caso, grande importanza verrà data alla relazione medico-paziente ed alle cure palliative) da un suicidio di tipo depressivo (ove sarà fondamentale l’identificazione e il trattamento precoce dell’eventuale disturbo depressivo sottostante). Nel caso di comportamenti suicidari di tipo impulsivo, sarà necessaria l’identificazione precoce ed il trattamento del disturbo di personalità.

Comportamenti violenti ed aggressivi: analoghe considerazioni vanno applicate agli acting-out violenti ed aggressivi. Tra i fattori di rischio psicosociale, oltre all’abuso di sostanze, agli stressors psicosociali multipli,

alla percezione di isolamento sociale e alla indisponibilità di supporto sociale, assumono particolare importanza il sentimento di “non avere nulla da perdere” e l’uso dell’acting-out come principale meccanismo di difesa. Se si tratta di comportamenti violenti ed aggressivi di tipo strumentale, verrà data importanza alla relazione medico-paziente, agli interventi normativi e alla condivisione delle responsabilità. Se si tratta invece di comportamenti impulsivi è fondamentale l’identificazione ed il trattamento precoce del disturbo psichiatrico e/o da abuso di sostanze sottostante.

Interazioni farmacologiche da considerare nel trattamento della tripla diagnosi

Al fine di pianificare un adeguato trattamento farmacologico per i pazienti con tripla diagnosi è importante tenere in considerazione le possibili interazioni tra farmaci antiretrovirali, psicofarmaci, e farmaci per la tossicodipendenza (tabella 5). Queste possono riguardare l’assorbimento, il trasporto, il metabolismo e l’escrezione. Gli antipsicotici, gli antidepressivi triciclici ed alcuni antiparkinsoniani possono ridurre la biodisponibilità degli antiretrovirali assunti per via orale per l’azione anticolinergica esercitata sulla muscolatura intestinale ed il conseguente rallentamento della peristalsi. Anche gli antidepressivi serotoninergici possono ridurre l’assorbimento per l’accelerazione del transito

Tabella 5. Possibili interazioni tra farmaci antiretrovirali e psicofarmaci e/o alcool

Psicofarmaci e alcool	Antiretrovirali	Interazioni
Metadone	Didanosina (ddl)	Riduzione concentrazione plasmatica dell’antiretrovirale
Metadone	Nevirapina Efavirenz	Riduzione dei livelli plasmatici di metadone (fino alla sindrome d’astinenza)
Midazolam Triazolam	Nevirapina Efavirenz	Aumento dei livelli plasmatici degli psicofarmaci Riduzione dei livelli di Efavirenz
Amitriptilina Imipramina	Abacavir Ritonavir	Aumento dei livelli plasmatici degli psicofarmaci
Fenobarbital Fenitoina	Saquinavir Ritonavir/Lopinavir Abacavir	Aumento dei livelli plasmatici degli antiretrovirali
Carbamazepina	Ritonavir/Lopinavir	Aumento dei livelli plasmatici degli antiretrovirali
Valproato di sodio	Ritonavir/Lopinavir	Diminuzione dei livelli plasmatici del valproato
Antabuse	Abacavir	Compete con Abacavir per il metabolismo epatico
Alcool	Abacavir Ritonavir/Lopinavir Didanosina	Aumento dei livelli plasmatici Abacavir Riduzione dei livelli sierici Ritovavir/Lopinavir Aumento rischio pancreatite

intestinale. Per quanto riguarda il trasporto, va considerata la competizione tra antiretrovirali e antipsicotici per il legame alle proteine plasmatiche. Il grado di saturazione che le diverse sostanze possono realizzare, determina la maggiore o minore disponibilità di farmaco competitivo libero. In particolare, farmaci a reazione acida, come il diazepam, competono con gran parte dei farmaci antiretrovirali per il legame con l'albumina, mentre quelli a reazione basica, come l'imipramina, competono selettivamente per l'(-1) glicoproteina con saquinavir, indinavir, ritonavir-lopinavir, amprenavir. Va infine segnalato come l'alcool favorisca l'aumento dei livelli plasmatici di abacavir e la riduzione dei livelli di ritonavir-lopinavir.

In maniera analoga lo psichiatra consulente dovrà porre adeguata attenzione agli effetti collaterali degli psicofarmaci nel caso di terapie associate (tabella 6). La clozapina, che nel 3% dei casi induce agranulocitosi, può aggravare l'immuno-depressione da antiretrovirali. Anche per molti antipsicotici tipici è stato riconosciuto il rischio di agranulocitosi. Il rischio di inibizione midollare è, inoltre, aumentato con la concomitante somministrazione di farmaci antiretrovirali quali zidovudina, antibiotici quali cotrimoxazolo (utilizzato per le infezioni opportunistiche) e anticonvulsivanti quali la carbamazepina. Anche l'antidepressivo mianserina può determinare inibizione midollare. Qualora l'uso dei farmaci citati venga ritenuto indispensabile, sarà necessario un attento monitoraggio emocromocitometrico. Infine, l'impiego di antidepressivi triciclici può indurre l'insorgenza di un quadro di delirium. Tra gli antidepressivi esistono sufficienti evidenze della maneggevolezza, in associazione con i farmaci antiretrovirali, degli SSRI. D'altro canto, gli antipsicotici atipici sono ritenuti meglio tollerati nel controllo di episodi psicotici in soggetti sieropositivi per HIV per il limitato rischio di insorgenza di effetti extra-piramidali.

Ciò che emerge dalla breve rassegna della letteratura pertinente è che i pazienti con tripla diagnosi presentano frequentemente un disturbo di personalità, hanno più spesso problemi legali, utilizzano un'ampia varietà di risorse provenienti dai servizi di salute mentale, da quelli per le tossicodipendenze e dai servizi per malattie infettive, nonché dai servizi sociali, rimangono difficilmente agganciati ai servizi, hanno una limitata rete di supporto sociale, sia pratico che emotivo. Essi pongono rilevanti

problemi di trattamento, in relazione alla necessità di adottare strategie terapeutiche concomitanti e complesse.

In una prospettiva di sanità pubblica è possibile affermare che il problema della tripla diagnosi "ha irriducibili valenze ed implicazioni biologiche, psicologiche e sociali, e che ogni tentativo di scotomizzare una o più di queste dimensioni a svantaggio dell'altra (o delle altre) si rivela alla lunga certamente fallimentare: la tripla diagnosi rappresenta infatti il modello più tipico dei disturbi da interpretare in chiave bio-psico-sociale"²⁶.

Di conseguenza, i trattamenti appropriati devono necessariamente includere aspetti di tipo biologico, psicologico e sociale.

PRINCIPALI MODELLI DI TRATTAMENTO

Gran parte della letteratura sull'argomento è basata sull'esperienza americana ed in genere dei paesi anglosassoni. Tuttavia, alcuni aspetti generali sono simili a quelli propri del contesto italiano: ad esempio la profonda frattura sancita anche a livello legislativo tra i servizi psichiatrici e quelli per le tossicodipendenze, e le difficoltà operative nell'assicurare adeguata assistenza psichiatrica e tossicologica ai pazienti che presentano patologie di ordine internistico tali da rendere necessari frequenti episodi di ricovero ospedaliero. Gli studi sui modelli di trattamento più appropriati nei pazienti con tripla diagnosi non sono numerosi, ma dopo lunghi anni di dibattiti e controversie, sembra che ci si stia avvicinando ad una certa forma di accordo sui principi di base cui attenersi nel trattamento di tali pazienti.

Di seguito verranno descritti i principali modelli di erogazione dei trattamenti psichiatrici, tossicologici ed infettivologici. Occorre considerare che tali modalità non sono mutuamente esclusive e possono realizzarsi, nello stesso paziente, in tempi successivi.

Il modello sequenziale

Lo schema dell'azione di intervento è che un trattamento viene praticato prima dell'altro, in sequenza. Ne deriva un modello organizzativo in cui i servizi che si occupano di infezione da HIV, tossicodipendenza e salute mentale presentano sviluppi separati (nelle strategie di intervento, oltre che nelle sedi). Tale modello può essere applicato in pazienti sieropositivi con disturbi psichiatrici minori, come ansia o

Tabella 6. Effetti collaterali degli psicofarmaci da considerare nelle terapie associate

Psicofarmaci	Effetti collaterali
Clozapina	Rischio di immunosoppressione Aumento rischio di inibizione midollare in associazione con Zidovudina, Cotrimoxazolo e Carbamazepina
Fenotiazine alifatiche e piperidiniche	Rischio di inibizione midollare
Mianserina	Rischio di inibizione midollare
Carbamazepina	Rischio di anemia aplastica, agranulocitosi e neutropenia
Sali di Litio	Aumento tossicità renale in associazione con Pentamidina
Valproato di sodio	Scarsa epatotossicità; rischio moderato di pancreatite o trombocitopenia in associazione con Zalcitabina o Didanosina
Midazolam, Alprazolam	Aumento del rischio di tossicità di Zidovudina; tolleranza, dipendenza
Psicostimolanti (es. d-Amfetamine)	Rischio di tolleranza e dipendenza

depressione, che raggiungono, se trattati, uno stato di compenso per periodi significativi. Inoltre può essere applicato in pazienti con disturbi da abuso e/o dipendenza da droghe e/o alcool di grado lieve o moderato.

Il modello di trattamento sequenziale ha il limite di poter creare messaggi conflittuali e delegittimanti nelle direttive di trattamento, non sempre coerenti da parte dei diversi staff che si occupano dello stesso paziente. Un altro limite del trattamento sequenziale risiede nelle difficoltà che il paziente può incontrare nel “referral” ad agenzie territoriali e/o ospedaliere spesso distanti l’una dall’altra, che presentano diversi stili di accoglienza e presa in carico.

Il modello parallelo

Tale modello prevede il trattamento contemporaneo, ma in sedi separate, dell’infezione da HIV, dei disturbi psichiatrici e dei disturbi da abuso di sostanze. Ne deriva un intervento che richiede più figure professionali e alcuni cambiamenti nel sistema rispetto al modello di trattamento sequenziale, soprattutto in relazione alle difficoltà di organizzazione dei tempi di intervento di strutture differenti. Il trattamento parallelo può essere applicato anche in pazienti sieropositivi con disturbi psichiatrici gravi: schizofrenia, disturbo bipolare e depressione maggiore, purché in fase di stabilizzazione; anche la presenza di disturbi da abuso di sostanze, purché in fase di stabilizzazione, non pregiudica l’applicabilità di tale modello. Esso tuttavia non può essere applicato in condizioni psichiatriche in fase acuta e in disturbi da abuso e/o dipendenza in fase acuta.

Le difficoltà che il paziente può incontrare nell’integrare i differenti appuntamenti con le proprie attività quotidiane rendono talora questa modalità di trattamento stressante e dispersiva e facilitano il drop-out. Inoltre, nel momento in cui servizi differenti agiscono in contemporanea, la loro collaborazione deve essere necessariamente ampia, e il progetto terapeutico condiviso. Il modello di intervento in parallelo per disturbi psichiatrici, l’uso di sostanze e l’infezione da HIV mette a dura prova i programmi standard: tali pazienti sono visti spesso come “indesiderabili” e, anche qualora non gli venga negata l’ammissione ai programmi, l’atteggiamento dello staff è generalmente meno favorevole e rischia di produrre uno “stigma nello stigma”. Ne deriva spesso un rimpallo delle responsabilità di presa in carico nel quale il paziente è oggetto di una vera e propria “sindrome da ping pong”.

Il modello integrato

E’ un approccio che combina il trattamento dell’infezione da HIV, del disturbo psichiatrico e di quello per la dipendenza in un programma di trattamento unificato e completo per pazienti con tripla diagnosi. Il modello organizzativo che ne deriva è un trattamento integrato che coinvolge diverse figure professionali, che collaborano secondo un approccio di case-management, rendendo possibile il monitoraggio ed il trattamento del paziente attraverso le diverse fasi della patologia infettiva, psichiatrica e/o da abuso di sostanze. Il modello di trattamento integrato può essere applicato anche in pazienti sieropositivi con disturbi psichiatrici maggio-

ri in fase acuta e sub-acuta e con disturbi da dipendenza cronica. L'unico limite di questo tipo di intervento è rappresentato dall'esistenza, salvo rare eccezioni, di differenti tipologie di servizi che si occupano, in modo separato, dell'infezione da HIV, dei disturbi psichiatrici e dei disturbi da abuso di sostanze.

L'esperienza clinica accumulata presso il Servizio Psichiatria di Consultazione ed Epidemiologia Comportamentale dell'Azienda Ospedaliera "D.Cotugno" di Napoli, ove tale modello viene applicato, conferma la fattibilità dello stesso ed il favorevole bilancio costo/efficacia che ne deriva.

Ingredienti dell'intervento multidisciplinare integrato

Come si è detto, l'intervento più appropriato nei casi di tripla diagnosi ha caratteristiche di multidisciplinarietà, ossia è condotto da uno staff che comprende lo psichiatra, il tossicologo, l'infettivologo, lo psicologo, il sociologo, l'assistente sociale, l'educatore sanitario, l'infermiere professionale.

L'intervento dovrà essere articolato in modo da rendere operativa la rete dei servizi territoriali di salute mentale, per le tossicodipendenze, per malattie infettive, i servizi sociali comunali/provinciali, le comunità terapeutiche, le associazioni di volontariato e di auto-aiuto, le case alloggio, il tribunale dei minori, l'istituto di previdenza sociale. La valutazione dei bisogni e delle priorità del singolo paziente, ma anche una chiara visione delle risorse disponibili, orienterà verso l'attivazione delle differenti agenzie socio-sanitarie.

Le fasi, in cui l'intervento multimodale integrato per il trattamento del paziente con tripla diagnosi è articolato, comprendono:

1. l'identificazione chiara degli obiettivi (clinici, riabilitativi, ecc.)
2. la definizione di una valutazione diagnostica condivisa
3. l'applicazione di protocolli terapeutici basati sulle evidenze
4. la gestione condivisa delle procedure di raccolta dati e di trasferimento delle informazioni
5. la verifica di efficacia dei risultati.

Tecniche specifiche potranno essere adoperate per il raggiungimento di obiettivi prefissati. Ad esempio il colloquio motivazionale, quale

strumento per creare la motivazione a cambiare i comportamenti non funzionali al mantenimento dello stato di salute (ad es.: mancata aderenza ai protocolli terapeutici), l'addestramento alle abilità sociali, sostenendo il paziente nel divenire parte attiva della soluzione dei suoi problemi, aiutandolo ad apprendere nuove abilità e a metterle in pratica.

Una modalità di presa in carico particolarmente efficace quando è necessario attivare risorse assistenziali differenti è quella definita di case-management. L'assegnazione dei casi viene effettuata nell'ambito della riunione multidisciplinare ed un operatore (case-manager), d'accordo col paziente, stabilisce le priorità dell'intervento e si adopera per facilitare l'accesso alle differenti agenzie socio-sanitarie.

L'approccio di case-management può prevedere:

- * il fornire aiuto nella individuazione di servizi sociali (come un posto per dormire, per mangiare, ecc.)
- * il rimuovere eventuali ostacoli e rendere il trattamento accessibile e accettabile (come individuare centri di accoglienza)
- * l'individuare e l'attuare eventuali interventi sul nucleo familiare (counselling familiare e/o di coppia)
- * il predisporre interventi per migliorare le capacità relazionali e comunicative del paziente.

CONCLUSIONI

Un inquadramento diagnostico multiassiale fornisce una cornice concettuale che guida il clinico nella conoscenza dei molteplici aspetti che caratterizzano i disturbi del paziente con tripla diagnosi. Accade spesso, purtroppo, che le valutazioni si incentrino su un solo aspetto trascurando gli altri. E tuttavia, la presenza di più diagnosi ha implicazioni prognostiche importanti e richiede programmi terapeutici mirati. Stabilire una corretta diagnosi multiassiale consente di definire gli obiettivi e di valutare oggettivamente l'andamento del programma terapeutico; facilita inoltre la comunicazione tra specialisti del settore e l'integrazione con le altre branche specialistiche della medicina.

Ciascuna delle condizioni che concorrono alla definizione della tripla diagnosi dovrebbe ricevere attenzione ed essere opportunamente trattata, secondo un modello di trattamento multidisciplinare integrato, che attivi le risorse umane e strutturali disponibili.

Al di là delle singole sperimentazioni e differenti applicazioni che un approccio di case management ha visto nei Paesi in cui si è sviluppato, è importante segnalare quest'ultimo come una strategia, applicabile alla gestione di quei pazienti "difficili" e che chiedono l'integrazione di più risorse e differenti competenze, per fornire non solo prestazioni coordinate e più economiche, ma anche per rispondere ad esigenze di qualità del servizio erogato, scaturenti da un'appropriate analisi dei bisogni.

BIBLIOGRAFIA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed. revised). Washington, DC, 1998.
2. Ayuso-Mateos J, Montanes F, Lastra I, Picazo de La Garza JJ, Ayuso-Gutierrez JL. HIV infection in psychiatric patients: an unlinked anonymous study. *Br J Psychiatry*, 70,181-185, 1997.
3. Batki SL. Drug abuse, psychiatric disorders, and AIDS. Dual and triple diagnosis. *West J Med*, 152, 547-52, 1990.
4. Bing EG, Burnam MA, Longshore D, Fleishman JA, Sherbourne CD, London AS, Turner BJ, Eggan F, Beckman R, Vitiello B, Morton SC, Orlando M, Bozzette SA, Ortiz-Barron L, Shapiro. Psychiatric disorders and during use among human immunodeficiency virus-infected adults in the United States. *Arch Gen Psychiatry*, 58, 721-8, 2001.
5. Brooner RK, Greenfield L, Schmidt CW, Bigelow GE. Antisocial personality disorder and HIV infection among intravenous drug abusers. *Am J Psychiatry*, 150, 53-8, 1993.
6. Brooner Robert K, King Van L, Kidorf Michael, Schmidt Chester W, Bigelow George E. Psychiatric and Substance Use Comorbidity Among Treatment-Seeking Opioid Abusers. *Arch Gen Psychiatry*, 54, 71-80, 1997.
7. Cacciola John S, Rutherford Megan J, Alterman Arthur J, McKay James R., Snider Edward. Personality Disorders and Treatment Outcome in Methadone Maintenance Patients. *J Nerv Ment Dis*, 184, 234-239,1996.
8. Carey MP, Carey KB, Kalichman SC. Risk for human immunodeficiency virus (HIV) infection among persons with severe mental illness. *Clin Psychol Review*, 17, 271-292, 1997.
9. Carey MP, Carey KB, Weinhardt LS, Gordon CM. Behavioral risk for HIV infection among adults with a severe and persistent mental illness: patterns and psychological antecedents. *Commun Ment Health J*, 33, 133-42, 1997.
10. Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry*, 50, 975-90, 1993.
11. COA, Centro Operativo AIDS. Aggiornamento dei casi di AIDS notificati in Italia al 30 giugno 2000. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*, 13, 11, 2000.
12. Compton WM, Cottler LB, Shillington AM, Price RK. Is antisocial personality disorder associated with increased HIV risk behaviors in cocaine users. *Drug Alcohol Depend*, 37, 37-43, 1995.
13. Cottler LB, Compton WM, Ridenour TA, Ben Abdallah A, Gallagher T. Reliability of self-reported antisocial personality disorder symptoms among substance abusers. *Drug Alcohol Depend*, 49, 189-99, 1998.
14. Darke S, Hall W, Swift W. Prevalence, symptoms and correlates of antisocial personality disorder among methadone maintenance clients. *Drug Alcohol Depend*, 34, 253-7, 1994.
15. Des Jarlais Don C. Psychoactive Drug Use and Progression of HIV Infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*, 20, 272-274, 1999.
16. Dinwiddie SH, Cottler L, Compton W, Abdallah AB. Psychopathology and HIV risk behaviors among injection during users in and out of treatment. *Drug Alcohol Depend*, 43, 1-11, 1996.
17. Fioritti A, Solomon J. Doppia diagnosi. *Epidemiologia, clinica e trattamento. Dipendenze: strumenti/laboratorio*, Franco Angeli, 2002.
18. First M, Gladis M M. Diagnosis and differential diagnosis of psychiatric and substance use disorders. *Dual Diagnosis: Evaluation, Treatment, Training and Program Development*, edited by Solomon J, Zimberg S, Shollar E E. Plenum Medical, New York, 23-38.
19. Gala C, Pergami A, Catalan J, Durbano F, Musicco M, Riccio M, Baldeweg T, Invernizzi G. The psychosocial Impact oh HIV Infection in Gay men, Drug Users and Heterosexuals. *Controlled Investigation*. *Br J Psychiatry*, 163, 651-9, 1993.
20. Group for the Advancement of Psychiatry Committee on Alcoholism and the Addictions. *Substance Abuse Disorders: A Psychiatric Priority*. *Am J Psychiatry*, 148, 1291-1300, 1991.
21. Howard MO, Kivlahan D, Walker RD. Cloninger's tridimensional theory of personality and psychopathology: applications to substance use disorders. *J Stud Alcohol*, 58, 48-66, 1997.
22. Johnson K. Focus on personality traits in substance abuse. *Clinical Psychiatry News*, 28, 2000.
23. Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry*, 142, 1259-64, 1985.
24. Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of substance use disorders: a reconsideration and recent applications. *Harv Rev Psychiatry*, 4, 231-44, 1997.
25. King Van L, Kidorf Michael S, Stoller Kenneth B, Carter James A, Brooner Robert K. Influence of Antisocial Personality Subtypes on Drug Abuse Treatment Response. *J Nerv Ment Dis*, 189, 593-

- 601, 2001.
26. Leshner AI. Science is revolutionizing our view of addiction--and what to do about it. *Am J Psychiatry*, 156, 1-3, 1999.
 27. Marenmani I, Canoniero S, Giuntoli G, Pacini M. Abuso di sostanze e psicosi croniche. *Giornale Italiano di Psicopatologia*, Vol.5, n.3, 1999.
 28. Merikangas KR, Mehta RL, Molnar BE, Walters EE, Swendsen JD, Aguilar-Gaziola S, Bijl R, Borges G, Caraveo-Anduaga JJ, DeWit DJ, Kolody B, Vega WA, Wittchen HU, Kessler RC. Comorbidity of substance use disorders with mood and anxiety disorders: results of the International Consortium in Psychiatric Epidemiology. *Addict Behav*, 23, 893-907, 1998.
 29. McMahon Robert C., Malow Robert M., Jennings Terri E. Personality, Stress, and Social Support in HIV Risk Prediction. *AIDS and Behavior*, Vol.4, 4, 2000.
 30. Miranda Fernandez J, Garcia -Portilla Gonzalez M, Martinez Saiz P, Cienfuegos Gutierrez E, Garcia Bobes J. Influence of psychiatric disorders in the effectiveness of a long-term methadone maintenance treatment. *Actas Esp Psiquiatr*, 29, 228-32, 2001.
 31. Mueser KT, Yarnold PR, Rosenberg SD, Swett C Jr, Miles KM, Hill D. Substance use disorder in hospitalized severely mentally ill psychiatric patients: prevalence, correlates, and subgroups. *Schizophr Bull*, 26, 179-92, 2000.
 32. Mueser KT, Drake RE, Wallach MA. Dual diagnosis: a review of etiological theories. *Addict Behav*, 23, 717-34, 1998.
 33. Naber D, Pajonk FG, Perro C, Lohmer B. Human immunodeficiency virus antibody test and seroprevalence in psychiatric patients. *Acta Psychiatr Scand*, 89, 358-361, 1994.
 34. Nace Edgar P., Davis Carlos W., Gaspari Joseph P. Axis II Comorbidity in Substance Abusers. *Am J Psychiatry*, 148, 118-120, 1991.
 35. Noordsy DL, Drake RE, Biesanz JC, McHugo GJ. Family history of alcoholism in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*, 182, 651-5, 1994.
 36. Perkins DO, Davidson EJ, Leserman J, Liao D, Evans DL. Personality disorder in patients infected with HIV: a controlled study with implications for clinical care. *Am J Psychiatry*, 150, 309-15, 1993.
 37. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*, 264, 2511-8, 1990.
 38. Ries RK. The dually diagnosed patient with psychotic symptoms. *J Addict Dis*, 12, 103-22, 1993.
 39. Starace F. HIV risk reduction and severe mental illness. *Curr Opin Psychiatr*, 11, 615-619, 1998.
 40. Thomas VH, Melchert TP, Banken JA. Substance dependence and personality disorders: comorbidity and treatment population. *Journal of Studies on Alcohol*, 60, 1999.
 41. Turrina C, Fiorazzo A, Turano A, Cacciani P, Regini C, Castelli F, Sacchetti E. Depressive disorders and personality variables in HIV positive and negative intravenous drug-users. *J Affect Disord*, 65, 45-53, 2001.
 42. U N. AIDS likely to kill half of teens in worst-hit nations. *AIDS Wkly*, 10-17, 20-2, 2000.
 43. Vetere C. Sintesi sulla comorbidità psichiatrica nelle Dipendenze. *Bollettino delle Farmacodipendenze*, Anno XXII, 1999.
 44. Zamperetti M, Goldwurm GF, Abbate E, et al. Attempted suicide and HIV infection: epidemiological aspects in a psychiatric ward. Abstracts VI International Conference on AIDS, 1990.

USO DI SOSTANZE NEI DISTURBI MENTALI

Alfredo Sbrana ¹, Maria Rosa Doria¹

¹ *Dipartimento di Psichiatria, Neurobiologia, Farmacologia e Biotecnologie, Università di Pisa*

RIASSUNTO

La elevata frequenza con cui l'uso di sostanze (e l'uso improprio di farmaci) si correla con altre patologie psichiatriche, ed i rapporti che intercorrono tra uso di sostanze ed altri disturbi mentali, costituiscono un problema di grande attualità e rilevanza, con importanti implicazioni sia sul piano della prevenzione che del trattamento. Presso il Dipartimento di Psichiatria dell'Università di Pisa è stato elaborato lo SCI-SUBS (Intervista Clinica Strutturata per lo Spettro dei Disturbi da Uso di Sostanze), uno strumento volto a valutare lo Spettro dell'Uso di Sostanze e le sue relazioni con le altre patologie di Spettro. Lo SCI-SUBS indaga la relazione tra i disturbi mentali (sia ad espressività piena che sottosoglia) e l'abuso di sostanze, e sui meccanismi mediante i quali queste condizioni s'innescano o si rafforzano reciprocamente. I risultati indicano che tutte le aree di spettro correlano con l'uso di sostanze, con la sensibilità a farmaci/sostanze e con l'automedicazione. Questi rilievi sembrano confermare l'ipotesi iniziale inerente la relazione biunivoca esistente fra uso di sostanze ed altre patologie mentali, che merita un approfondimento su casistiche più ampie.

Parole chiave: Abuso di sostanze - Malattie mentali

SUMMARY

Substance use, or non therapeutic self-administration of prescribed drugs, is often associated with psychiatric disorders. The relationships standing between psychoactive substance misuse and other mental diseases is an issue of great relevance, and bears major implications in terms of therapeutical intervention and prevention strategies. A structured clinical interview to assess the Spectrum of Substance Use Disorders (SCI-SUBS) was developed at the Psychiatric Department of Pisa University, which was also thought of to further investigate into the relationship between substance use and other psychiatric spectrums. The SCI-SUBS evaluates the link between mental disorders (either full-blown or subthreshold) and substance abuse, and the dynamics by which such links develop and viciously reinforce one another. Results indicate that all spectrum fields have a link with substance use, sensitivity to substances' effects and self-medicating attitudes. Thus, the existence of a mutual relationship between substance use and other mental disorders seems to be confirmed, and a deeper look into the matter within larger populations is warranted

Keywords: Substance abuse – Mental illness

La elevata frequenza con cui l'uso di sostanze (e l'uso improprio di farmaci) si correla con altre patologie psichiatriche, ed i rapporti che intercorrono tra uso di sostanze ed altri disturbi mentali, costituiscono un problema di grande attualità e rilevanza [7][1], con importanti implicazioni sia sul piano della prevenzione che del trattamento. Jaffe [5], stima che circa il 51% dei pazienti con un disturbo di Asse I presenta una comorbidità con DUS e che il

41- 65.5% dei pazienti con Disturbi da Uso di Sostanze (DUS) abbia un disturbo di Asse I. Inoltre, i pazienti con specifiche patologie,

sembrano mostrare una particolare propensione per specifiche sostanze. Khantzian [6] ipotizza che l'uso di sostanze costituisca spesso un improprio tentativo di autoterapia nei confronti di preesistenti Disturbi Mentali e sostiene l'esistenza di una "self-selection", sulla base dell'attitudine di ciascuna sostanza a modulare le manifestazioni del singolo disturbo: i pazienti proverebbero le varie molecole fino a trovare quella che meglio controlla i loro sintomi.

La scelta avverrebbe sulla base di specifici effetti farmacologici: ad esempio, i pazienti con Disturbo Bipolare (DB) ricercano facilmente

alcol, cocaina, amfetamine, cannabis e, in misura minore di oppiacei per controllare le oscillazioni depressive e mantenere la condizione ipomanica; i pazienti con Disturbo Depressivo ricercano alcool, amfetamine, cocaina, e oppiacei per euforizzarsi e controllare i D. del sonno; pazienti affetti da Schizofrenia utilizzano cannabinoidi e psicostimolanti per alleviare i sintomi negativi della malattia e ridurre gli effetti collaterali degli antipsicotici tipici, pazienti con Disturbo di Panico (DAP) abusano di alcool e BDZ per i loro effetti sedativi ed ansiolitici, pazienti con Fobia Sociale usano l'alcool per controllare l'ansia nelle situazioni fobiche.

Nell'ambito del "Progetto Spettro", nato dalla collaborazione fra le Università di Pittsburgh, della California, di San Diego, e l'Università di Pisa, è stato elaborato il concetto di "Spettro dell'Uso di Sostanze" che va ad aggiungersi alla serie degli Spettri degli altri disturbi mentali (Umore, Panico, Social-Fobico, Ossessivo-Compulsivo, della Condotta Alimentare, Psicotico, Post-traumatico da Stress), con ognuno dei quali intrattiene una stretta relazione.

Lo spettro di un disturbo [3][2][8][4] include la sintomatologia full-blown, tipica, atipica, subclinica, segni e sintomi isolati e pattern comportamentali, così come i tratti personali e temperamentali correlati al core sintomatologico del disturbo stesso. Queste ultime manifestazioni possono essere considerate prodromi o precursori di una condizione non ancora pienamente espressa o sequele di un disturbo ad espressività piena precedentemente esperito [3] sebbene possano anche presentarsi nell'arco della vita in forma attenuata. Il riconoscimento di sintomi prodromici e dei precursori può facilitare la prevenzione delle ricadute e delle recidive oltre che migliorare la qualità di vita del paziente.

Per quanto attiene lo "Spettro Uso di Sostanze", abbiamo ipotizzato che la presenza di una patologia mentale di spettro, attenuata, sottosoglia o subclinica, possa correlarsi con un uso autoterapico di farmaci o sostanze, e quindi sospingere verso l'abuso o la dipendenza. Allo scopo di verificare questa ipotesi è stato elaborato presso la Clinica Psichiatrica dell'Università di Pisa lo SCI-SUBS (Intervista Clinica Strutturata per lo Spettro dei Disturbi da Uso di Sostanze), uno strumento volto a valutare lo Spettro dell'Uso di Sostanze e le sue relazioni con le altre patologie di Spettro, recentemente validato all'Università di Pisa [9]. Lo SCI-SUBS indaga la relazione tra i disturbi mentali

(sia ad espressività piena che sottosoglia) e l'abuso di sostanze, e sui meccanismi mediante i quali queste condizioni s'innescano o si rafforzano reciprocamente. In esso, oltre alle forme full-blown, sono posti in particolare risalto quegli aspetti sintomatologici sottosoglia, atipici e subclinici dell'uso di sostanze spesso sottostimati e comunque non trattati e non inclusi nelle diagnosi categoriali dei sistemi nosografici in uso (DSM-IV[10])

L'uso di sostanze o farmaci fuori prescrizione (soprattutto se ad esordio precoce) risulterebbe spesso correlato con la presenza di sintomi di spettro di altri disturbi (Umore, Ansia, Condotta Alimentare, Somatoformi, Stress post-traumatico, Schizofrenici) e rappresenterebbe un improprio tentativo di autoterapia in grado di:

- * facilitare l'evoluzione in forme full-blown di quei disturbi sub-clinici che l'hanno innescato;
- * modificare l'espressività fenomenica, il decorso e la prognosi di quegli stessi disturbi, siano essi in forma piena, attenuata o atipica;
- * evolvere, sospinto da essi, in un Disturbo da Uso di Sostanze in forma piena.

La mancanza di strumenti volti a valutare la patologia sottosoglia da uso di sostanze l'importanza che questa può rivestire nell'evoluzione e nella prognosi di molti disturbi mentali, ha costituito la spinta all'elaborazione di questo strumento ed all'impostazione del nostro studio. Questa intervista dà un rilievo particolare ad aspetti non esplorati dai sistemi nosografici tradizionali, quali l'uso precoce ed eccessivo di caffeina e di altre sostanze lecite ricreative, e l'ampia varietà di motivi per cui un soggetto fa uso di sostanze. Lo SCI-SUBS è composto da 131 items suddivisi in sei domini:

- I) Uso di sostanze ed uso improprio di farmaci, 22 items
- II) Sensibilità alle sostanze, 19 items
- III) Condizioni in cui farmaci o sostanze sono usate come auto-medicazione, 55 items
- IV) Ricerca di sensazioni, 8 items
- V) Deficit di Attenzione, 4 items
- VI) Sintomi tipici del disturbo da Uso di Sostanze, 23 items

Attraverso uno studio pilota [9] sono state valutate l'accettabilità, validità, e affidabilità dell'Intervista Clinica Strutturata per lo Spettro dei Disturbi da Uso di Sostanze (SCI-SUBS). Per esso sono stati reclutati 100 soggetti:

14 con dipendenza da oppioidi senza diagnosi psichiatrica di comorbidità, 21 pazienti

psichiatriche con diagnosi di Disturbo da Uso di Sostanze, 32 pazienti psichiatriche senza diagnosi di Disturbo da Uso di Sostanze, 33 controlli sani.

I risultati sembrano deporre per una buona capacità psicomotricità dello strumento, ed indicare come gran parte dei pazienti bipolari facciano uso di sostanze per sentirsi più assertivi, piuttosto che per attenuare tratti social-fobici sottostanti. Diversamente da quanto atteso non si è riscontrata alcuna differenza nel punteggio del dominio “Ricerca di sensazioni” fra pazienti con diagnosi di disturbo bipolare e pazienti con altre diagnosi. I pazienti senza comorbidità psichiatrica con dipendenza da oppiacei hanno presentato i più elevati punteggi “Sensation Seeking”. Dai dati preliminari del successivo studio di validazione [9], sono state osservate le correlazioni esistenti fra singole sostanze e disturbi mentali, attraverso il reclutamento di un campione di soggetti con diagnosi di: Disturbo Bipolare, Disturbo Ossessivo-Compulsivo (DOC), Disturbo di Panico, un gruppo di controlli non selezionati, provenienti dalle strutture ambulatoriali e di degenza della Clinica Psichiatrica di Pisa, nonché un gruppo di pazienti con dipendenza da eroina in carico al Servizio per le Dipendenze di Bolzano (SerT) ed in trattamento sostitutivo con metadone o buprenorfina.

Nell’ambito dello Spettro Uso di Sostanze è stata definita come soglia la presenza di una diagnosi di Disturbo d’Uso di Sostanze (abuso o dipendenza) secondo il DSM-IV. È stato inoltre definito lo spettro sottosoglia per l’uso di sostanze, riassunto dai seguenti criteri:

- * assenza di diagnosi di Disturbo da Uso (abuso/dipendenza) di Alcool o Sostanze secondo il DSM-IV;
- * presenza nel corso della vita di uso eccessivo di almeno due sostanze comuni (alcool/tabacco/caffè/cioccolata);
- * ricorso eccessivo o improprio ad almeno un farmaco fuori o al di là della prescrizione medica (tipo steroidi, spray nasali, analgesici, tranquillanti sonniferi);
- * uso occasionale o regolare di una o più droghe da strada;
- * tendenza a ricorrere a sostanze o farmaci per recuperare uno stato di benessere di fronte ad un problema o un sintomo fisico.

Dallo studio in oggetto è emerso come l’abuso/dipendenza da alcool o sostanze sia relativamente poco frequente “Lifetime” in soggetti

con diagnosi “pure” di DOC o DAP rispetto ai soggetti con Disturbi dell’Umore, mentre l’uso sottosoglia si trova in un quarto dei DOC, dei DAP e dei pazienti con Depressione Maggiore. Nell’ambito dei gruppi originari dello studio, sono stati poi distinti i soggetti con diagnosi pura da quelli con diagnosi in comorbidità. La presenza di comorbidità nei paz. con Disturbo Bipolare non si correla con una maggior prevalenza di Uso di sostanze. Ciò sembra suggerire che il Disturbo Bipolare spinga verso le sostanze indipendentemente dalla presenza di diagnosi concomitanti. Di contro, sia nei pazienti con DOC che con DAP, la comorbidità si associa ad un incremento d’uso di sostanze, sebbene non statisticamente significativo. Per ciò che concerne la tipologia d’uso di sostanze nei vari gruppi diagnostici, si può notare che l’uso occasionale di hashish e marijuana è simile nei controlli e nei pazienti con DOC e DAP, mentre nei pazienti con Disturbo Bipolare emerge una maggior frequenza d’uso regolare. Riguardo alle altre sostanze, i pazienti con DOC e DAP ed i controlli non riportano un uso regolare o frequente, ma tutt’al più occasionale. I pazienti con Disturbo Bipolare, più si avvicinano al profilo di abuso dei soggetti afferenti al SerT. Al fine di comprendere la rilevanza clinica dello spettro sottosoglia dell’uso di sostanze, è stato indagato il gruppo dei controlli, restringendo l’analisi ai soli soggetti senza alcuna diagnosi psichiatrica. In questo campione è stata ricercata la correlazione dei sintomi di spettro in 5 aree psicopatologiche, indagate con lo strumento GSM-V (che indaga lo spettro dell’umore, fobico sociale, ossessivo, panico-agorafobico e delle condotte alimentari) con i singoli domini, nonché con il punteggio totale dello strumento SCI-SUBS. Si è osservato come al crescere del numero di sintomi di spettro presenti, crescono sia il numero di sostanze usate che il numero di items dello SCI-SUBS a cui i soggetti rispondono positivamente. Questa correlazione raggiunge i valori più elevati per lo Spettro dell’Umore. In particolare per il Dominio “Sintomi del Disturbo da Abuso di Sostanze”, la correlazione è significativa con tutti gli Spettri, fatta eccezione per quello panico-agorafobico.

In conclusione, i risultati dello studio in oggetto sembrano indicare che:

- * i pazienti con Disturbo Bipolare presentano un maggior rischio di abuso e dipendenza rispetto ai pazienti con Disturbi d’Ansia e una scarsa tendenza a strutturare forme di abuso sottosoglia. Ciò

- potrebbe dipendere dalla facilità con cui i soggetti con Disturbo Bipolare venuti in contatto con sostanze d'abuso, perdano il controllo sull'assunzione e divengano rapidamente dipendenti;
- * i pazienti con Disturbi d'Ansia (in particolare DAP e DOC), viceversa, manifestano una maggior prevalenza di spettro sottosoglia dell'uso di sostanze in relazione alle loro caratteristiche di ipercontrollo che limiterebbero comportamenti potenzialmente rischiosi quali l'uso di sostanze illecite e con esse la spinta all'uso autoterapico;
 - * una correlazione significativa fra spettro sottosoglia dell'uso di sostanze e altre patologie di spettro è stata evidenziata nei controlli sani, nei quali, la presenza di forme lievi di Abuso si correla in modo lineare con altre patologie psichiatriche sottosoglia: più elevati punteggi dello SCI-SUBS per la fenomenica sottosoglia corrispondono a più elevati punteggi nelle altre patologie di spettro;
 - * tutte le aree di spettro correlano con l'uso di sostanze, con la sensibilità a farmaci/sostanze e con l'automedicazione. Questi rilievi sembrano confermare l'ipotesi iniziale inerente la relazione biunivoca esistente fra uso di sostanze ed altre patologie mentali, che merita un approfondimento su casistiche più ampie.

BIBLIOGRAFIA

1. Brooner R.K., King Van L., Kidorf M., Schmidt C.W., Bigelow G.E.: Psychiatric and substance use comorbidity among treatment-seeking opioid abusers. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:71-80.
2. Cassano G.B., Dell'osso L., Frank E. et al.: The Bipolar Spectrum: a clinic reality in search of diagnostic criteria and assessment methodology. *J Affect Disord* 1999; 54: 319-28.
3. Cassano G.B., Michellini S., Shear K., Coli E., Maser J.D., Frank E.: The panic-agoraphobic spectrum: a descriptive approach to the assessment and treatment of subtle symptoms. *Am J Psychiatry* 1997; 154(suppl 6):27-38.
4. Frank E., Shear M.K., Rucci P. et al.: Influence of panic-agoraphobic spectrum symptoms on treatment response in recurrent major depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1101-7.
5. Jaffe J.A.: Substance-Related Disorders. Chapter 11. Epidemiology. pp 938-940. Kaplan & Sadock's "Comprehensive textbook of psychiatry. Seventh edition."
6. Khantzian E.J.: Self-regulation and self-medication factors in alcoholism and the addiction. Similarities and differences. *Recent Dev Alcohol* 1990; 8:255-71.
7. Regier D.A., Farmer M.E., Rae D.S., Locke B.Z., Keith S.J., Judd L.L., Goodwin F.K.: Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990 Nov 21; 264(19): 2511-8.
8. Rucci P., Maser J.D.: Instrument development in the Italy-Usa Collaborative Spectrum Project. *Epidemiol Psychiatr Soc* 2000; 9: 249-56.
9. Sbrana A., Dell'osso L., Rucci P., Gonnelli C., Impagnatiello P., Doria M.R., Spagnoli S., Ravani L., Maser J.d., Endicott J., Frank E., Shear M.K., Grochocinski V.J., Cassano G.B.: Acceptability, validity and reliability of the Structured Clinical Interview for the Spectrum of Substance Use (SCI-SUBS). A pilot study. *International Journal of Methods in Psychiatric Research* Vol 12, n, 2. 2003.
10. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4 ed (DSM IV). Washington DC, American Psychiatric Association, 1995.

SOSTENIBILITA' DEI PERCORSI ASSISTENZIALI NELLA DIPENDENZA DA HEROINA

Milo Meini ¹

¹ Dipartimento delle Dipendenze, Azienda USL 5 di Pisa

RIASSUNTO

Per percorso assistenziale si intende l'insieme delle modalità organizzative utilizzate per assicurare ai cittadini l'accesso ai servizi, sanitari e di assistenza sociale, e la fruizione delle prestazioni di prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione.

Esso è l'espressione di un diritto di tutti i cittadini, in quanto determina le modalità di erogazione dei livelli essenziali di assistenza che debbono essere garantiti in relazione ad accertati bisogni di salute.

La sostenibilità dei percorsi assistenziali individua la capacità di un sistema sociosanitario di assumere su di sé l'onere materiale (e morale) necessario per la prevenzione, la cura e la riabilitazione di una malattia.

Il percorso assistenziale esprime le valenze tecnico-professionali delle linee guida e dei protocolli terapeutici e ne determina la fattibilità a livello organizzativo e gestionale.

Anche per la dipendenza da eroina il percorso assistenziale delinea le modalità programmate, coordinate e integrate con cui le evidenze scientifiche possono (o meno) trovare applicazione.

Nella fattispecie rappresenta per i tossicodipendenti la garanzia del diritto ad un'appropriate assistenza.

Considerare la sostenibilità di un percorso assistenziale implica, per la malattia da eroina così come per ogni altra malattia, l'esame del rapporto tra domanda di salute e potenzialità d'offerta dei servizi.

Un esame che fornisce indispensabili elementi conoscitivi per determinare le reali possibilità di garantire a tutti gli assistiti la fruibilità di tutti i processi diagnostici e terapeutici.

La presente relazione intende fornire un contributo alla riflessione sul tema della sostenibilità dei percorsi assistenziali nelle tossicodipendenze e, in particolare, nella dipendenza da eroina.

Allo scopo è preso in esame, in primo luogo, il rapporto tra domanda e offerta a livello regionale toscano.

Parole chiave: Percorsi assistenziali - Dipendenza da eroina

SUMMARY

Path patient's through medicare (PPM) indicates all procedures used to assure citizen's accessibility to medical and welfare work services, in the same way as fruition of prevention, diagnosis, care and rehabilitation services. It represents a citizen's rights expression that describes the supply modality of warranted essential levels care, related to verified health needs.

PPM sustainability indicates the system concerning welfare and health ability to assume on itself material (and moral) load necessary for an illness prevention, care and rehabilitation.

PPM expresses technical and professional contents of guidelines and therapeutic protocols. It describes programmed, co-ordinated and integrated procedures according (or not) with scientific evidences also for heroin addiction and it warrants patients to receive an appropriate care.

Author's aim is to contribute to reflect on PPM sustainability in addiction and, particularly, in heroin dependence, examining normative and organizational aspects and the supply and demand ratio in Tuscany.

Keywords: Path patient's through medicare - Heroin dependence

PREMESSA

Per percorso assistenziale si intende l'insieme delle modalità organizzative utilizzate per assicurare ai cittadini l'accesso ai servizi,

sanitari e di assistenza sociale, e la fruizione delle prestazioni di prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione.

Esso è l'espressione di un diritto di tutti i cittadini¹ in quanto determina le modalità di erogazione dei livelli essenziali di assistenza che debbono essere garantiti in relazione ad accertati bisogni di salute.

La sostenibilità dei percorsi assistenziali individua la capacità di un sistema sociosanitario di assumere su di sé l'onere materiale (e morale) necessario per la prevenzione, la cura e la riabilitazione di una malattia.

Il percorso assistenziale esprime le valenze tecnico-professionali delle linee guida e dei protocolli terapeutici e ne determina la fattibilità a livello organizzativo e gestionale.

Anche per la dipendenza da eroina il percorso assistenziale delinea le modalità programmate, coordinate e integrate con cui le evidenze scientifiche possono (o meno) trovare applicazione.

Nella fattispecie, rappresenta per i tossicodipendenti la garanzia del diritto ad un'appropriate assistenza.

Considerare la sostenibilità di un percorso assistenziale implica, per la malattia da eroina così come per ogni altra malattia, l'esame del rapporto tra domanda di salute e potenzialità d'offerta dei servizi.

Un esame che fornisce indispensabili elementi conoscitivi per determinare le reali possibilità di garantire a tutti gli assistiti la fruibilità di tutti i processi diagnostici e terapeutici.

La presente relazione intende fornire un contributo alla riflessione sul tema della sostenibilità dei percorsi assistenziali nelle tossicodipendenze e, in particolare, nella dipendenza da eroina.

Allo scopo è preso in esame, in primo luogo, il rapporto tra domanda e offerta a livello regionale toscano.

MATERIALI E METODI

La Regione Toscana, in preparazione dell'ormai consueto appuntamento annuale della Conferenza sulle Dipendenze², ha costituito gruppi di lavoro che hanno analizzato aspetti specifici del sistema regionale di contrasto alle dipendenze.

Tra i temi in analisi è rientrato il rapporto tra domanda assistenziale e potenzialità di risposta dei Dipartimenti delle Dipendenze in Regione Toscana.

Per l'esame delle funzioni istituzionali sono state considerate le competenze progressivamente attribuite ai servizi pubblici da normative ed atti di programmazione sanitaria e sociale,

nazionali e regionali.

Per l'analisi sono stati poi presi in esame le risorse disponibili ed il carico assistenziale.

Le prime sono state valutate in base al fattore produttivo a più alto impegno di risorse di parte sanitaria dei Dipartimenti: il personale operativo nei servizi pubblici.

Per la quota sociale sono state prese a riferimento le risorse messe a disposizione per la realizzazione dei progetti territoriali, prima con il fondo nazionale d'intervento per la lotta alla droga, poi con il Piano Integrato Sociale Regionale.

E' stato considerato l'ultimo decennio per la parte sanitaria e gli ultimi sette anni per quella sociale.

Il carico assistenziale è stato valutato attraverso la domanda "reale" di trattamento quale indicatore "chiave" proposto dall'EMCDDA (Osservatorio Europeo sulle Droghe e le Tossicodipendenze).

La domanda è stata descritta mediante i dati riportati da fonti ufficiali della Regione e dello Stato³.

Sono stati utilizzati dati relativi ai tossicodipendenti ed agli alcolodipendenti non essendo al momento reperibili, per assenza di specifici flussi, dati omogenei riferiti ai soggetti in carico ai servizi per dipendenza da nicotina o dipendenze comportamentali (dipendenze senza sostanze).

Il carico assistenziale è quindi sottovalutato sia per tale motivo che per il fatto che le rilevazioni non sono comprensive di tutti i servizi con oscillazioni, nei diversi anni, dai 35 ai 40 sui 41 SERT regionali.

In caso di difformità di dati riportati da più fonti si è considerato maggiormente attendibile quello definito a livello regionale in ragione di criteri oggettivi (es. maggior numero di servizi oggetto di rilevazione).

Si è scelto di non esprimere considerazioni sulla domanda "potenziale" per le sue difficoltà di quantificazione e pertanto non si è fatto riferimento ad indagini campionarie o a stime statistiche sull'uso di sostanze nella popolazione generale.

I fattori considerati sono quindi stati messi in rapporto tra loro ed esaminati nel quadro dell'evoluzione delle funzioni attribuite ai Dipartimenti delle Dipendenze.

FUNZIONI

Le competenze attribuite ai SERT si sostanziano essenzialmente nelle attività e prestazioni di prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione delle dipendenze da sostanze e negli interventi sulle patologie alle stesse correlate.

Fin dalla loro istituzione, i SERT sono tenuti ad assicurare la disponibilità dei principali trattamenti di carattere medico, farmacologico, psicologico e socio-riabilitativo per le dipendenze da sostanze illegali.

La Regione Toscana, con leggi specifiche e atti di programmazione sanitaria, ha curato anche la definizione delle caratteristiche del modello organizzativo in ambito alcologico⁴ le cui competenze sono state successivamente estese dall'intervento normativo dello Stato⁵.

Sono così state individuate composizione e competenze dei servizi territoriali preposti alla cura ed al reinserimento sociale degli alcolodipendenti ed agli interventi per le problematiche alcolcorrelate.

Peraltro le citate disposizioni hanno stabilito che il personale da adibire agli interventi nel settore alcologico fosse individuato tra quello già operante nei SERT.

Le competenze dei Dipartimenti delle Dipendenze nell'ambito delle sostanze legali sono state poi estese al fumo di tabacco e completate con le disposizioni relative alla istituzione dei Centri Antifumo⁶.

Per la realizzazione dei Centri Antifumo è stata demandata alle Aziende Unità Sanitarie Locali (USL) l'individuazione delle modalità organizzative e di integrazione con altri servizi specialistici.

Si è di fatto seguito, anche per il tabagismo,

il principio di un "aumento delle funzioni a parità di risorse".

Dal gennaio 2000 le Aziende USL hanno inoltre assunto l'obbligo di assicurare l'assistenza ai detenuti ed internati tossico/alcol dipendenti.

E' attualmente in corso l'iter di applicazione del Decreto che disciplina il passaggio ai SERT del personale precedentemente a rapporto di lavoro con gli Istituti Penitenziari⁷.

Per la totale gestione delle funzioni sanitarie connesse all'assistenza nelle carceri non è stata disposta l'assegnazione di risorse aggiuntive.

Anzi i Dipartimenti delle Dipendenze hanno ereditato una situazione di marcato disagio di cui debbono adesso rispondere direttamente "anche per quanto in precedenza svolto dall'Amministrazione Penitenziaria"⁸.

Infine i Dipartimenti delle Dipendenze sono stati individuati⁹ quali strutture organizzative delle USL per operare per il trattamento, il reinserimento e la prevenzione dei comportamenti assimilabili all'uso di sostanze psicotrope (disturbi dell'alimentazione, gioco d'azzardo, videodipendenze, ecc.).

RISORSE

Nel 1991 la Regione ha determinato l'istituzione di 41 SERT in Toscana, provvedendo a classificarli in base all'utenza secondo la tabella 1 allegata al DM 444/90.

A dieci anni dall'emanazione della legge regionale di organizzazione dei SERT, la ripartizione si è modificata come da Tabella 1 (che tiene conto dei soli tossicodipendenti).

La dotazione organica dei SERT definita nel 1991 era di 698 unità di personale ripartite come da Tabella 2.

Classificazione SERT	1991 (LR 51/91)		2001	
	NUMERO	% SUL TOTALE	NUMERO	% SUL TOTALE
ALTA UTENZA oltre 100 utenti	18	43,9 %	34	82,9 %
MEDIA UTENZA tra 60 e 100 utenti	4	9,8 %	4	9,8 %
BASSA UTENZA sotto 60 utenti	19	46,3 %	3	7,3 %
Totale	41	100 %	41	100 %

Tabella 2
Personale dei SERT Toscani

Profilo	numero	% sul totale
Medici	143	20,5 %
Infermieri Professionali	120	17,2 %
Psicologi	131	18,8 %
Assistenti Sociali	137	19,6 %
Educatori Professionali	63	9,0 %
Amministrativi	41	5,9 %
Altro (es. Sociologi)	63	9,0 %
Totale	698	100 %

Tabella 3
Sviluppo nel tempo delle dotazioni organiche dei Dipartimenti delle Dipendenze

ANNO	OPERATORI SERT		TOTALE ORGANICO	% ADDETTI A TEMPO PIENO
	ADDETTI ESCLUSIVAMENTE	ADDETTI PARZIALMENTE		
1991	144	231	375	38,4 %
1992	371	93	464	80,0 %
1993	436	96	532	82,0 %
1994	433	95	528	82,0 %
1995	405	66	471	86,0 %
1996	468	62	530	88,3 %
1997	456	63	519	87,9 %
1998	444	94	538	82,5 %
1999	425	93	518	82,0 %
2000	384	115	499	77,0 %
2001			532	n.d.

Tabella 4
Risorse stanziare per i progetti territoriali mediante il fondo nazionale per la lotta alla droga

1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
9.674.437.000	8.868.248.667	8.868.248.667	8.868.248.667	7.783.450.000	8.844.790.591	5.348.990.409

Lo sviluppo nel tempo delle dotazioni organiche dei Dipartimenti delle Dipendenze è riportato in Tabella 3.

In Tabella 4 sono riportate (esprese in lire) le risorse stanziare per i progetti territoriali mediante il fondo per la lotta alla droga e i PISR.

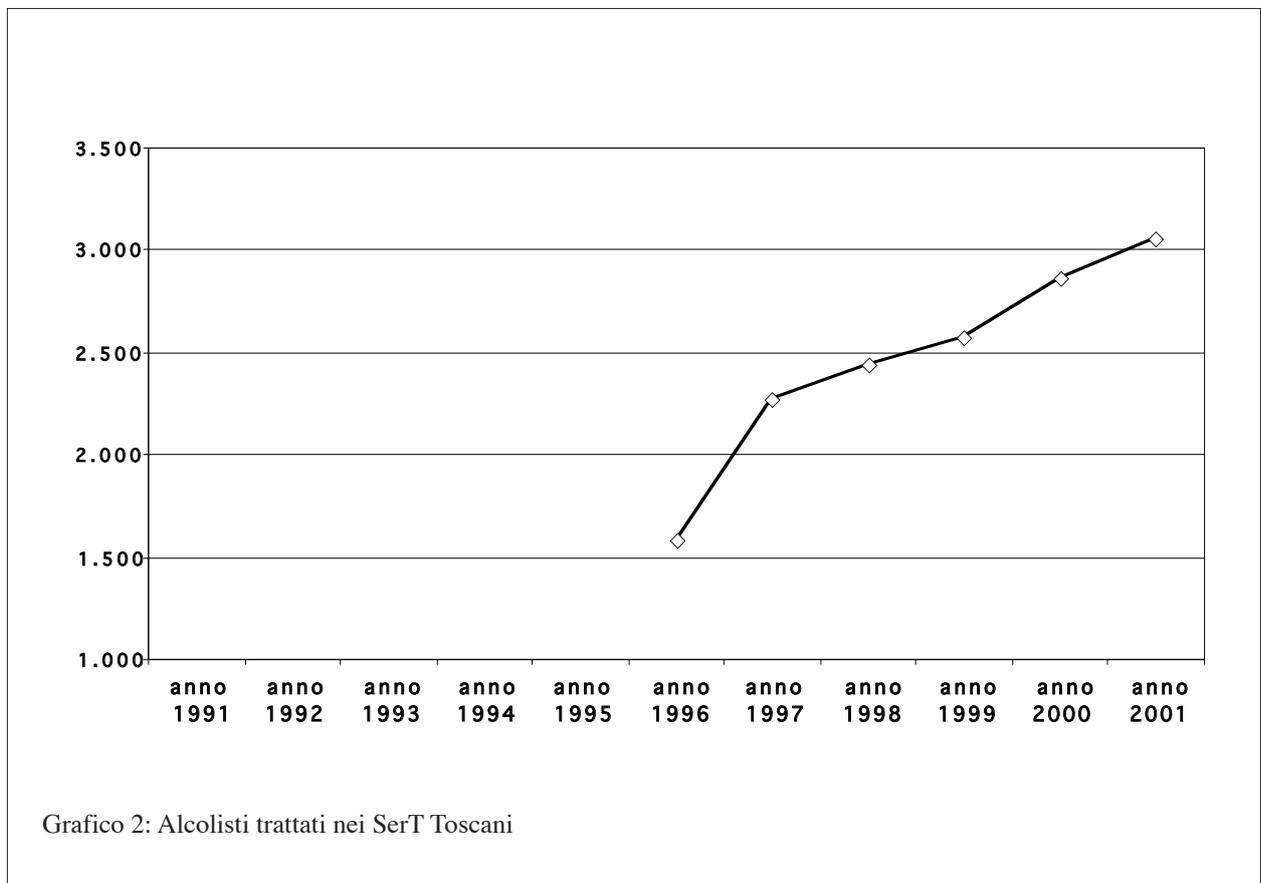
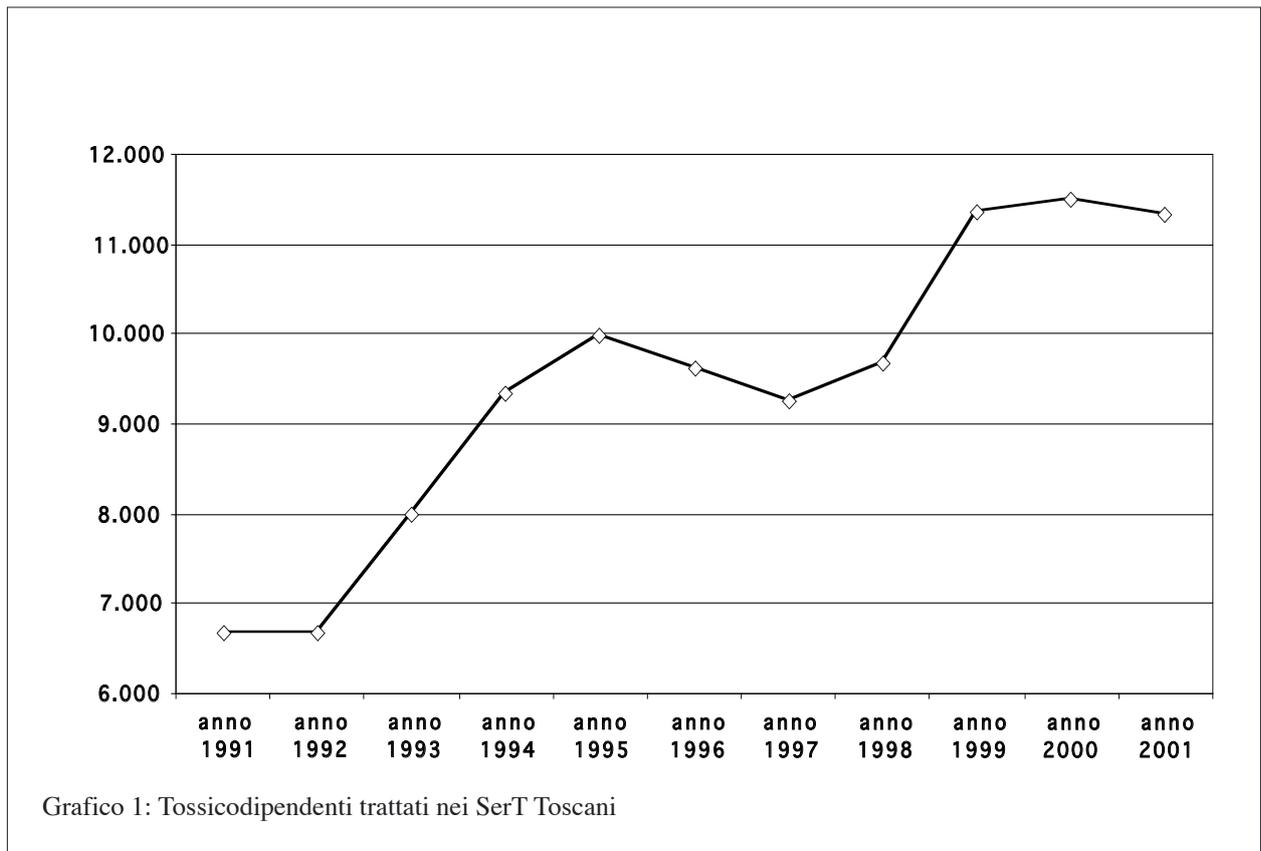
Si evidenzia che il fondo 1997/99 fu cumulato in una assegnazione unica pari a lire 26.604.746.000; è riportato per ciascun anno del triennio un terzo delle risorse.

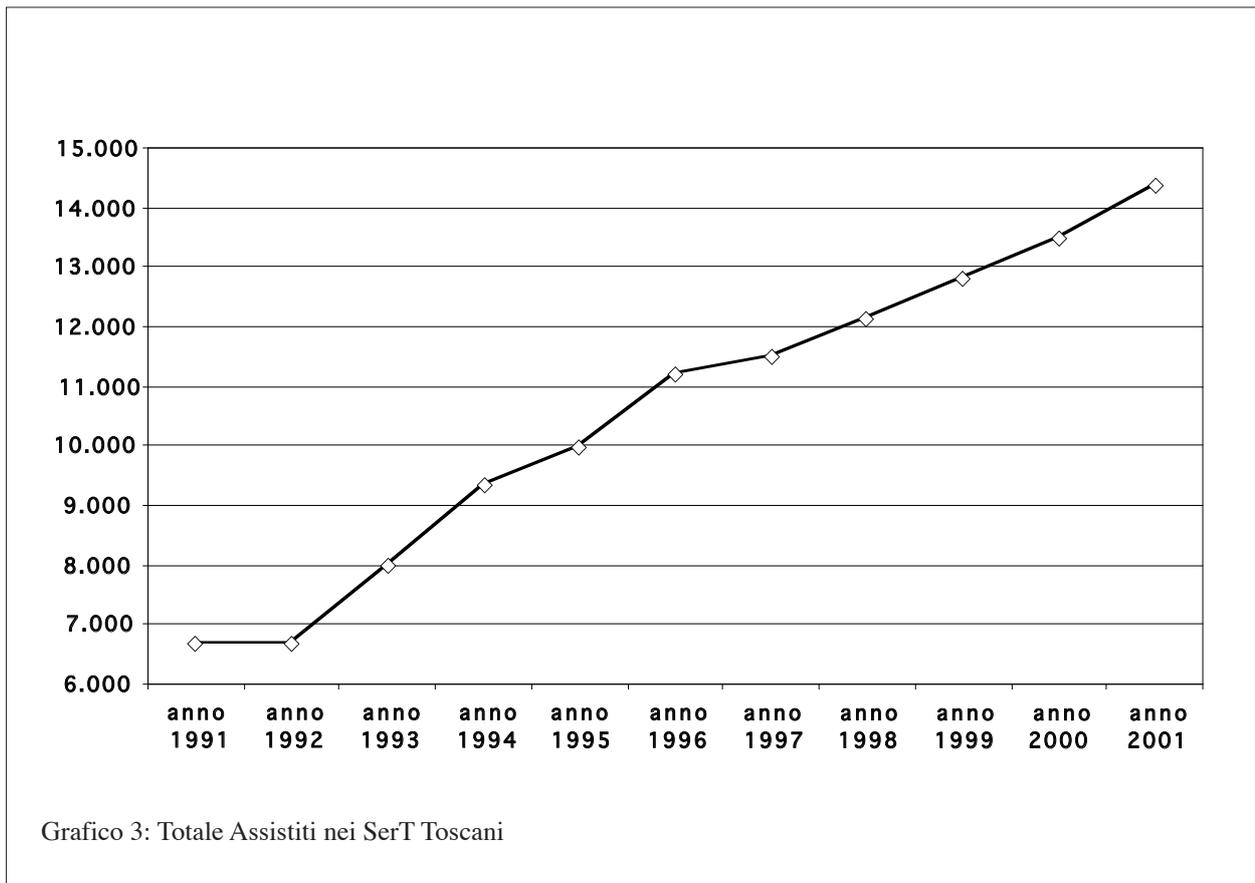
DOMANDA DI TRATTAMENTO

Sono riportati in Tabella 5 gli assistiti per i quali i Dipartimenti delle Dipendenze abbiano predisposto almeno un piano integrato di trattamento nell'anno considerato.

La rilevazione separata degli alcoldipendenti è stata attivata dal 1996.

Il trend dei tossicodipendenti è illustrato nel grafico 1.





Il trend degli alcoldependenti è illustrato nel grafico 2.

Il trend del totale assistiti è illustrato nel grafico 3.

I tossicodipendenti che utilizzano eroina quale sostanza primaria di abuso rimangono gli utenti prevalentemente rappresentati tra gli assistiti dei Dipartimenti delle Dipendenze.

A fronte di una progressiva diminuzione percentuale il loro numero assoluto si mantiene da otto anni sopra le 8.000 unità (Tabella 6).

CONSIDERAZIONI SUL CONTESTO REGIONALE

Il rapporto tra domanda e offerta solleva seri dubbi sul reale sostegno fornito alle potenzialità di risposta di quella rete di servizi che, come riporta il PISR “presenta un alto valore di esperienza, professionalità e flessibilità nonché una forte integrazione a livello regionale e locale¹⁰”.

Il considerevole e progressivo aumento della domanda espressa dai cittadini (a cui fa fronte un organico che non ha mai neppure raggiunto

i valori definiti per il carico assistenziale del 1991) rende sempre più difficile garantire qualità di risposta e continuità dell’offerta.

Ciò può delineare un’involuzione dei servizi pubblici verso quel luogo comune, mai rivestito dai SERT ma tanto caro ad una parte acritica dell’opinione pubblica, che li vuole rappresentare quali meri “distributori di farmaci”.

Inoltre la complessiva carenza di risorse assegnate al settore rischia di disperdere il patrimonio di esperienza del privato sociale e di inficiarne le potenzialità di sviluppo.

Nel contesto descritto è sicuramente elevato (se non eccessivo) il rischio di progressivo impoverimento, quantitativo e qualitativo, dei percorsi assistenziali, dei processi di riabilitazione e degli interventi di prevenzione.

Ciò quantomeno in considerazione dei seguenti fatti:

- * le funzioni dei Dipartimenti sono state progressivamente estese dalle tossicodipendenze alle dipendenze da sostanze legali (per tutti i cittadini, sia in stato di libertà che di detenzione), alle dipendenze senza sostanza.

Tabella 5
Domanda di trattamento

Anno	Tossicodipendenti	Alcolodipendenti	Totale assistiti
1991	6.673		6.673
1992	6.682		6.682
1993	7.986		7.986
1994	9.326		9.326
1995	9.982		9.982
1996	9.611	1.581	11.192
1997	9.243	2.271	11.514
1998	9.673	2.435	12.108
1999	11.364	2.574	13.938
2000	11.165	2.862	14.027
2001	11.326	3.055	14.381

Tabella 6
Rapporto fra Tossicodipendenti da eroina e totale degli assistiti nei SERT

Anno	Tossicodipendenti trattati	TD da eroina	% sul totale dei TD
1991	6.673	6.012	90,1%
1992	6.682	6.094	91,2%
1993	7.986	7.235	90,6%
1994	9.326	8.254	88,5%
1995	9.982	8.894	89,1%
1996	9.611	8.525	88,7%
1997	9.243	8.088	87,5%
1998	9.673	8.280	85,6%
1999	11.364	8.551	75,2%
2000	11.165	8.784	78,7%
2001	11.326	8.611	76,0%

- * il numero di utenti è aumentato del 216% dal 1991 al 2001 pur nell'evidente sottostima del carico assistenziale;
- * l'utenza media supera i 330 assistiti (di cui oltre 276 tossicodipendenti) nei SERT toscani dal 2001;
- * nel 2001, su 41 SERT, 30 hanno preso in carico oltre 150 utenti tossicodipendenti;
- * nel 2001 erano oltre la soglia dei 300 tossicodipendenti ben 15 SERT (6 con più di 500 utenti in carico);
- * l'organico regionale dei Dipartimenti era nel 2001 pari a quello del 1993;
- * il numero di operatori a tempo pieno nei SERT è andato progressivamente diminuendo dal 1996 al 2001;

- * la percentuale di addetti esclusivamente ai SERT ha raggiunto il più basso valore dell'ultimo decennio;
 - * dal 2001 al 2002 le risorse individuate con il PISR per l'area dipendenze sono diminuite del 39,5%.
- Quest'ultimo punto assume poi un significato particolare ove si consideri che, negli scorsi anni, il fondo per la lotta alla droga aveva permesso la realizzazione di progetti di avvio al lavoro, riduzione del danno, prevenzione, formazione, avvio di servizi e strutture innovative, programmi di ricerca, di valutazione e di miglioramento della qualità, interventi per particolari problematiche, per gruppi a rischio, per la popolazione carceraria, ecc.

Tutti interventi che risulteranno anch'essi pesantemente penalizzati.

Peraltro la Regione ha già assunto con il Piano Sanitario Regionale l'esplicito impegno ad emanare, nel periodo di sua vigenza e previa concertazione con tutti "i soggetti istituzionali interessati", le disposizioni necessarie per ridefinire l'intero settore dell'integrazione sociosanitaria.

CONCLUSIONI

La modifica del Titolo V (art. 117) della Costituzione¹² ha portato la "tutela della salute" tra le materie di "legislazione regionale concorrente".

Di fatto le premesse per un diverso ruolo dello Stato erano già contenute nelle stesse norme di riordino del Servizio Sanitario Nazionale¹³ che avevano accentuato il ruolo delle Regioni e delle aziende sanitarie nella riorganizzazione dell'assistenza sanitaria.

Nel mutato assetto istituzionale, le modalità di risposta ai bisogni di salute, già oggi articolate diversamente in base alle caratteristiche dei sistemi sociosanitari regionali, possono tendere a differenziarsi ulteriormente in relazione alle scelte adottate nei diversi contesti per il rispetto delle compatibilità economiche.

Un'evoluzione che potrà assumere connotazioni ancor più precise qualora il disegno di legge¹⁴, noto come "devolution", fosse approvato nella sua attuale formulazione.

Questa infatti modificherebbe nuovamente l'art. 117 della Costituzione introducendo per le Regioni la "competenza legislativa esclusiva in materia di assistenza e organizzazione sanitaria".

In ogni ambito della tutela della salute la potestà legislativa e regolamentare per l'organizzazione ed il funzionamento dei servizi sanitari già oggi è attribuita alle Regioni: un assunto valido anche per i servizi preposti al contrasto delle dipendenze patologiche (quali i SERT, organizzati tuttora in base ad una legislazione statale emanata da oltre dieci anni¹⁵).

Allo Stato è riservata invece la definizione dei "principi fondamentali".

Resta fermo che le Regioni sono tenute ad esercitare le proprie potestà nel rispetto di tali principi e dei vincoli costituzionali o derivanti dall'ordinamento comunitario e dagli obblighi internazionali.

La Conferenza dei Presidenti delle Regioni si è già espressa in tal senso sottolineando an-

che che, ove necessari, "le Regioni possono attivare da subito la potestà legislativa concorrente desumendo i principi fondamentali anche dalla legislazione vigente¹⁶".

Per le dipendenze è certo che i "principi fondamentali" di competenza dello Stato sono stati ripetutamente definiti.

Normative ed atti di programmazione sanitaria (e sociale) hanno progressivamente esteso, nell'ultimo decennio, le funzioni attribuite ai sistemi di contrasto alle dipendenze.

In proposito si ricordi ad esempio che, dal gennaio 2000, le aziende sanitarie hanno l'obbligo di assicurare la totale gestione delle funzioni sanitarie connesse all'assistenza ai detenuti ed internati tossico/alcol dipendenti "anche per quanto in precedenza svolto dall'Amministrazione Penitenziaria"¹⁷.

Oltre all'ambito d'intervento del sistema pubblico sono state anche delineate le modalità di evoluzione dei rapporti pubblico/privato¹⁸.

Nel 2001 le dipendenze da droga, alcol e farmaci e le loro interconnessioni con le patologie correlate, in particolare psichiatriche, sono state oggetto di riclassificazione tra le prestazioni sociosanitarie ad alta integrazione sanitaria¹⁹.

Nello stesso anno l'attività sanitaria e socio-sanitaria (ambulatoriale, domiciliare, semiresidenziale e residenziale) a favore di soggetti dipendenti da sostanze stupefacenti o psicotrope e da alcool, compresi i detenuti o internati, e/o delle famiglie è stata compresa tra i livelli essenziali di assistenza²⁰ (LEA).

Pur evidenziando che i LEA richiedono una più esplicita definizione, la norma nazionale ha teso a garantire nell'area delle dipendenze da sostanze "i trattamenti specialistici, le prestazioni terapeutico-riabilitative e i programmi di riabilitazione e reinserimento".

La loro erogazione e mantenimento sono temi che rientrano nelle competenze regionali, essendo correlati alle decisioni sulla ripartizione delle risorse disponibili.

Infatti le norme che definiscono gli ambiti di azione delle Regioni in materia²¹ demandano alla programmazione regionale:

- * la selezione delle prestazioni erogabili;
- * la precisazione delle condizioni della loro erogabilità;
- * l'allocazione delle risorse.

Se nel quadro sopra descritto i percorsi assistenziali possono trovare analogie nei diversi contesti, un'analisi della loro sostenibilità non può che essere realizzata per ogni singolo livello regionale.

Come noto, il DM 440/90 dava indicazioni di possibile potenziamento di organico ove il carico di assistiti superasse i 150 utenti e di possibile incremento del numero dei SERT ove tale valore superasse quota 300.

Una possibilità non praticata, spesso in ragione del processo di aziendalizzazione.

Per le evidenti difformità tra carico assistenziale e risorse assegnate è fondamentale, oggi più che mai, sottolineare la necessità di superare l'orientamento al possibile e richiedere una risposta al reale.

Una necessità impellente da sottolineare in ciascun livello regionale.

Sono le Regioni che debbono esercitare la potestà legislativa e regolamentare in materia.

Sono le Regioni gli Enti preposti a realizzare un equilibrio tra risorse disponibili e prestazioni e servizi erogabili e, soprattutto, a prevenire e controllare con adeguati interventi sul tema dell'appropriatezza che fenomeni di improprio assorbimento di risorse da parte di un livello assistenziale determinino la "scopertura di altri livelli, disattendendo in tal modo ai diritti da garantire a tutti i cittadini".

RIFERIMENTI

- 1 In Regione Toscana riconosciuto per legge (LRT n. 22/2000).
- 2 Conferenza Regionale "Dipendenze: attualità e prospettive nella realtà toscana" - Firenze 13.12.2002.
- 3 Es. Ministero dell'Interno - Osservatorio permanente sul fenomeno droga - Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali - Dipartimento delle Politiche Sociali - Relazioni annuali al Parlamento sullo stato delle tossicodipendenze in Italia - Dipartimento del Diritto alla Salute e delle Politiche di Solidarietà della Regione Toscana - Relazioni annuali al Parlamento sullo stato delle tossicodipendenze in Toscana, ecc.
- 4 Legge Regionale 5 agosto 1993 n. 51 - Legge Regionale 13 ottobre 1998 n. 73 Deliberazione CRT n 281 del 15 settembre 1998 "Azione programmata organizzazione dei servizi alcolici".
- 5 Legge 30 marzo 2001 n. 125 "Legge Quadro in materia di alcol e di problemi alcol correlati".
- 6 Legge Regionale 7 agosto 1996 n. 65 - Deliberazione CRT n. 41 del 17 febbraio 1999 "Piano Sanitario Regionale 1999/2001": Progetto Obiettivo Prevenzione e cura delle condotte di abuso e delle dipendenze.
- 7 DM Sanità 3 agosto 2002.
- 8 D. Lgs.vo 22 giugno 1999 n. 230 (art. 8) - DM Sanità 20 aprile 2000.
- 9 Decreto Interministeriale 14.6.2002.
- 10 Deliberazione CRT n. 112 del 24 luglio 2002 "Piano Integrato Sociale Regionale".
- 11 Non riportata nelle fonti regionali utilizzate la ripartizione del 2001 tra operatori addetti esclusivamente e addetti a tempo parziale.
- 12 Articolo 3, Legge Costituzionale n. 3 del 18 ottobre 2001.
- 13 D. Lgs 30 dicembre 1992, n. 502 - D. Lgs 7 dicembre 1993, n. 517 - D. Lgs 29 giugno 1999, n. 229.
- 14 Che ha concluso con voto favorevole del Senato il 5 dicembre 2002 il primo dei due passaggi in ciascuna delle Camere previsti dall'iter parlamentare per le modifiche costituzionali.
- 15 DPR 9 ottobre 1990, n. 309 - DM 30 novembre 1990 n. 444.
- 16 Documento 29 novembre 2001 della Conferenza dei Presidenti delle Regioni e delle Province autonome - Area Affari Istituzionali.
- 17 D. Lgs.vo 22 giugno 1999 n. 230 (art. 8) - DM Sanità 20 aprile 2000.
- 18 Accordo Stato Regioni 21 gennaio 1999. Atto d'Intesa Stato Regioni 5 agosto 1999.
- 19 DPCM 14 febbraio 2001.
- 20 DPCM 29 novembre 2001 "Definizione dei livelli essenziali di assistenza" - PSR 2002-2004.
- 21 In particolare l'art. 13 del D. Lgs 502/92, l'art. 85 della Legge 388/2000 e gli articoli 4 e 6 del DL 347/2001.

AGGIORNAMENTI SULLA NEUROBIOLOGIA DELL'ECSTASY

Andrea Vendramin ^{1,2}, Annella M. Sciacchitano ³

¹ Dipartimento per le Dipendenze, ULSS 16, Padova

² Dipartimento di Tossicologia Medica e Farmacologia Clinica, Università di Padova

³ SerT ULSS 18, Padova

RIASSUNTO

Il significato delle manifestazioni tossiche da MDMA ed in particolare di quelle subacute e croniche costituisce motivo di dibattito e, come è noto, l'estrapolazione all'uomo dei dati ottenuti nel modello animale è da sempre oggetto di aspre critiche. Alcune considerazioni non devono tuttavia essere considerate azzardate e meritano di essere oggetto di attenta riflessione. Il sistema metabolico dell'uomo è di gran lunga meno efficiente rispetto a quello della maggior parte degli animali da esperimento per cui si può ipotizzare che nel cervello umano si producano concentrazioni di principio attivo assai vicine a quelle manifestamente neurotossiche nel modello sperimentale. La dimostrazione che il pattern rigenerativo delle proiezioni serotoninergiche ascendenti presenta, soprattutto nel primate non umano, profonde alterazioni rispetto alla norma, illumina di luce sinistra l'osservazione clinica della persistenza nell'uomo di disturbi psichiatrici la cui patogenesi è compatibile con alterazioni permanenti del sistema serotoninergico.

Parole chiave: Neurobiologia - Ecstasy

SUMMARY

MDMA toxicity, with particular regard to subacute and chronic MDMA-induced pictures, represent a controversial issue: in fact, it is doubted that evidence coming from animal models can be straightly applied to humans. Nevertheless, reasons exist for such an inference, so that actual risks related to human MDMA use should not be minimized. The human metabolic system is far less powerful than most animal models', so that, brain concentration values following MDMA assumption by humans, are likely to reach which toxic threshold has been established for animals. Moreover, a link exists between the markedly impaired capability to regenerate shown by upward serotoninergic pathways of MDMA-exposed primates, and abstinence-refractory clinical features of chronic MDMA-abusers. In fact, on biological grounds, such psychiatric abnormalities are consistent with some permanent damage to serotoninergic circuitry.

Key Words: Neurobiology - Ecstasy

Nel corso degli anni '80 è andato via via affermandosi, fra i giovani frequentatori di discoteche e rave-party, l'uso di assumere, per via orale, particolari e variegata compresse, illegalmente commercializzate con il nome di Ecstasy, facilmente acquistabili ad un prezzo compreso fra i 5 ed i 25 Euro a seconda del mercato e del grado di purezza. Esse sono generalmente miscugli di 3,4-metilendiossimetilamfetamina (MDMA), 3,4-metilendiossiamfetamina, (MDA) 3,4-metilendiossietilamfetamina (MDEA) o N-metil-1-(1,3-benzodiossol-s-il)-2 butanamina (MBDB) in quantità ed in propor-

zioni variabili e possono contenere impurità di fabbricazione come acetato di piombo o safrolo ed essere tagliate con zucchero in polvere, caffeina, LSD o amfetamine.

Delle sostanze più sopra esplicitate la più utilizzata e studiata è certamente l'MDMA. Universalmente (e per certi aspetti impropriamente) conosciuta come la più importante delle "designer drug", l'MDMA è stata sintetizzata nel 1912 in Germania nei laboratori Merck e nel 1914 è stata brevettata come anoressizzante, senza per altro suscitare alcun interesse né scientifico né commerciale.

Solo per un breve periodo, durante il primo conflitto mondiale, risulta essere stata somministrata ai soldati tedeschi per le sue proprietà anti-fame ed anti-fatica. Dopo decenni di completo abbandono, negli anni '50 questa sostanza è stata studiata, insieme ad altre, presso l'Università del Michigan nell'ambito di una ricerca commissionata dall'esercito americano. Negli anni '70 è stata risintetizzata da A. Schulgin che, sperimentati i suoi effetti, l'ha sottoposta all'attenzione di esperti nell'impiego di sostanze psichedeliche in ambiti psicoterapici; essi osservarono che l'MDMA, somministrata per via orale alla dose di 100/150 mg, facilita la comunicazione interpersonale e riduce le resistenze psicologiche del paziente.

A partire dal 1975 l'MDMA si è diffusa negli Stati Uniti ed in seguito, attraverso l'isola di Ibiza, anche in Europa, dove secondo i differenti slang è conosciuta come Ecstasy, Adam, MDM, XTC, Rave, X, E.

La Drug Enforcement Agency (DEA) nel 1985 l'ha inclusa, non senza contestazioni, nella tabella I delle droghe psicoattive più pericolose a causa dell'assenza di un'applicazione medica considerata scientificamente accreditata, della diffusione del suo uso ricreativo e della putativa neurotossicità nel frattempo accertata in numerose specie animali.

In Italia l'MDMA è illegale dal 1988 ma, nonostante ciò, è usata come sostanza ricreativa da sola o accompagnata da alcolici o da bevande a base di aminoacidi e caffeina (smart-drink).

CARATTERISTICHE FARMACOLOGICHE

L'MDMA (Figura 1) è una beta-feniletilamina e presenta analogie strutturali sia con gli eccitanti tipo metamfetamina che con gli allucinogeni tipo mescalina.

La struttura molecolare delle beta-feniletilamine può essere modificata a vari livelli con formazione di sostanze molto differenti per attività e per specificità farmacologiche. In particolare, i derivati sostituiti sull'anello benzenico agiscono selettivamente sul sistema della serotonina (5-HT) ed alcune di esse, specialmente se ciclizzate, causano degenerazione delle terminazioni serotoninergiche.

L'MDMA è una amina secondaria, bisostituita sull'anello in posizione 3-4, più attiva in forma di isomero ottico destrogiro. A queste modificazioni strutturali corrispondono peculiari caratteristiche farmacologiche e cliniche caratterizzate dalla perdita delle proprietà allu-

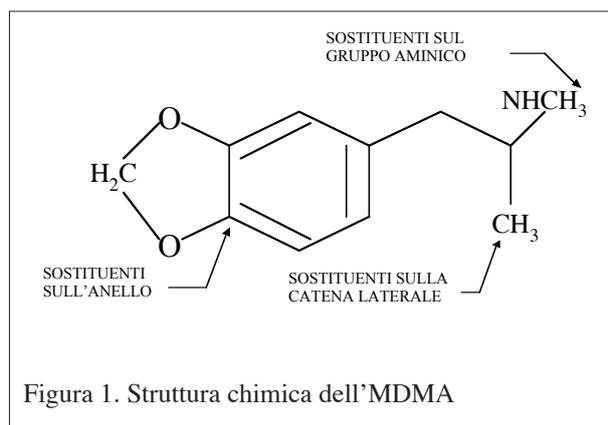


Figura 1. Struttura chimica dell'MDMA

cinogene e dall'acquisizione di quelle "entactogene-empatogene".

Questi termini evidenziano la capacità di questa molecola di favorire la comunicazione interpersonale e la disponibilità alla relazione con gli altri e per questo motivo l'Ecstasy è propriamente classificata come amfetamina "empatogena" (che genera empatia) o "entactogena" (che genera contatto interiore). L'assorbimento dell'MDMA somministrata per via orale è rapido; nell'uomo la concentrazione plasmatica raggiunge il picco in circa 2 ore e si dimezza in 6-7 ore: in 72 ore il 72% della dose somministrata è eliminata con le urine. Il metabolita principale della MDMA è la MDA la quale, essendo una amina primaria, mantiene un certo grado di attività allucinogena. La più importante via di metabolizzazione di entrambe è la N-demetilazione in catelcolderivati successivamente ossidati in chinoni. L'N-demetilazione è una reazione ossidativa catalizzata dal sistema del Citocromo P-450 ed è possibile che attraverso l'isoenzima CYP2D6 esistano metabolizzatori rapidi e lenti. Pur non potendosi escludere che differenze metaboliche condizionino la comparsa di manifestazioni tossiche, nel ratto Dark Agouti le alterazioni indotte dall'MDMA sono comparabili nei due sessi sebbene il metabolismo CYP2D6 sia significativamente più veloce nei maschi rispetto alle femmine.

I metaboliti non coniugati sono presenti in sangue, cervello, fegato, feci ed urine per un periodo di circa 24 ore. Le caratteristiche stereochimiche della molecola ne condizionano l'emivita plasmatica la quale, nel ratto, è circa 70 minuti per l'enantiomero destrogiro S-(+) e circa 100 minuti per quello levogiro R-(-).

Il principale bersaglio dell'MDMA è il sistema serotoninergico, ma l'azione su quello dopaminergico ne condiziona gli effetti eccitatori e la neurotossicità.

Essa ha mostrato significativa affinità per il sito di uptake della 5HT cui seguono nell'ordine il recettore adrenergico tipo alfa-2, serotonergico tipo 5-HT2 e colinergico muscarinico tipo M1.

Tuttavia, sulla base della relazione struttura/attività la sua azione sul sistema serotonergico è ritenuta simile a quella delle amfetamine eccitanti a livello del sistema dopaminergico. L'MDMA agisce bloccando il carrier vescicolare deputato a trasportare la 5HT, ricaptata o di nuova sintesi, entro le vescicole sinaptiche che si trovano nel bulbo terminale dell'assone serotonergico; la concentrazione della 5HT libera nel citoplasma supera quella dello spazio sinaptico determinando l'inversione della direzione di trasporto del carrier di membrana. La 5HT accumulata nel citoplasma che, con meccanismo calcioindipendente, si riversa nello spazio intersinaptico è probabilmente la maggior responsabile degli effetti entactogeni ed empatogeni caratteristici di questa sostanza. La microdialisi cerebrale che, mediante impianto stereotassico di sottilissime fibre da dialisi in specifiche aree cerebrali, consente di misurare nel ratto libero di muoversi l'andamento della concentrazione extracellulare dei singoli neurotrasmettitori, ha dimostrato che l'aumento della concentrazione extracellulare di 5HT provocato dall'MDMA nello striato e nella corteccia è ben correlato agli effetti farmacologici indotti.

Questa tecnica ha confermato che, sebbene le modificazioni neurochimiche determinate dall'MDMA interessino prevalentemente il sistema serotonergico, essa interagisce anche con quello dopaminergico provocando un aumento della concentrazione extracellulare di dopamina (DA) in parte modulato dal recettore 5HT2 che sembra condizionare anche l'aumento della temperatura corporea e l'incremento della concentrazione sierica di prolattina e di corticosterone. Dopo l'iniziale effetto di stimolo la trasmissione serotonergica viene temporaneamente compromessa per inibizione della triptofano-idrossilasi, enzima fondamentale per la sintesi della 5HT.

Indipendentemente dal meccanismo con cui la triptofano-idrossilasi viene inibita, la diminuzione della concentrazione dell'acido 5-idrossiindolacetico manifesta la conseguente limitazione della funzione serotonergica.

Gli effetti comportamentali indotti dall'MDMA sono stati estensivamente studiati in numerose specie animali. Essa incrementa l'attività locomotoria orizzontale (in parte mediata dai

recettori 5HT1B e 5HT1D) e provoca midriasi, salivazione, piloerezione, ipertermia e tachicardia; sostituisce le amfetamine eccitanti tipo d-amfetamina ma non quelle allucinogene tipo 2,5-dimetossi-4-metamfetamina (DOM). Negli studi di self-administration, alla stessa maniera delle amfetamine eccitanti e contrariamente a quelle allucinogene, gli animali mostrano una certa propensione ad autosomministrarsi l'MDMA. Recentemente si è osservato che nei ratti la somministrazione di MDMA può risultare sia ansiogenica sia ansiolitica a seconda del tipo di test impiegato. Gli effetti ansiogenici sono evidenziati dall' "elevated plus maze test" e dall' "emergence test". Quelli ansiolitici dall'incremento della durata delle interazioni sociali e dalla diminuzione dei comportamenti aggressivi.

Nell'uomo, 20-30 minuti dopo la somministrazione orale di 100/150 mg di MDMA, si manifestano ipertensione, tachicardia, secchezza alle fauci e tensione alla mascella; scompare ogni sensazione di fame e si elevano attenzione ed umore. Il soggetto appare loquace, mostra notevole capacità di comunicazione interpersonale e intrapsichica e riferisce un particolare "sovratono sensuale ed emozionale".

L'MDMA determina dunque nell'uomo una stimolazione generalizzata delle funzioni del sistema nervoso centrale con produzione di uno stato di coscienza caratterizzato da amplificazione delle sensazioni e delle implicazioni emozionali. In definitiva, l'aumento della capacità di empatia verso gli altri e verso se stessi e lo stato di serena euforia migliorano in numerosi soggetti la disponibilità ad entrare in relazione con gli altri.

Questi effetti persistono per 4-6 ore e lasciano talora il posto ad "hangover" e stanchezza.

CARATTERISTICHE TOSSICOLOGICHE

Ad eccezione del topo nel quale si sono ottenuti risultati non univoci, la somministrazione, a dosi ripetute, di 2,5-20 mg/kg/die di MDMA per 2-4 giorni determina, in tutte le specie animali utilizzate, la riduzione della 5-HT cerebrale, dell'acido 5-idrossindol-acetico (5-HIAA) liquorale, della densità dei siti di uptake della 5-HT e dell'attività triptofano-idrossilasica con scomparsa degli assoni immunoreattivi alla 5HT.

Grado e durata di questi effetti sembrano dipendere dalle dosi e dal numero di somministrazioni. La degenerazione assonale inizia

entro 18 ore dall'ultima somministrazione, risparmia i corpi cellulari e può persistere molti mesi; essa interessa i neuroni serotonergici i cui corpi cellulari si trovano nel nucleo del rafe dorsale e risparmia invece quelli che originano nel nucleo del rafe mediano.

Il primate non umano si mostra particolarmente sensibile agli effetti neurotossici dell'MDMA: nella scimmia scoiattolo la rinervezione, che si osserva 12/18 mesi dopo la somministrazione sottocutanea di MDMA in dosi (5 mg/kg due volte al giorno per quattro giorni) comparabili a quelle normalmente utilizzate da molti giovani assuntori, è caratterizzata da un profondo rimaneggiamento nell'architettura del sistema serotonergico con denervazione della neocorteccia dorsale ed iperinnervazione di amigdala ed ipotalamo.

Per quanto l'MDMA risulti essere più tossica per il sistema serotonergico, essa può danneggiare, a dosi più elevate, anche quello dopaminergico.

Attualmente si ritiene che la DA, piuttosto che la 5HT, giochi un ruolo chiave nei meccanismi di neurotossicità caratteristici di questa molecola. Infatti, mentre tutti i pretrattamenti che determinano aumento della concentrazione extraneuronale di 5HT dopo MDMA, preven- gono invece che incrementare la neurotossicità, quest'ultima si rivela direttamente proporzionale alla quantità di DA liberata.

L'MDMA causa la deplezione di 5HT dai neuroni serotonergici, ma contemporaneamente incrementa la sintesi ed il rilascio di DA. Come precedentemente osservato, una certa quota di questo incremento sembra attribuibile alla stimolazione dei recettori 5HT_{2A} attraverso il rilascio della 5HT neuronale.

La DA è dunque trasportata dal carrier per l'uptake della 5HT dal pool extracellulare all'interno del terminale serotonergico depleto di 5HT dove essa, deaminata dalle MAO-B, genera perossido di idrogeno che provoca perossidazione lipidica e degenerazione selettiva degli assoni serotonergici.

A sostegno di questa ipotesi, nel modello animale la neurotossicità indotta dall'MDMA può essere significativamente attenuata dalla fluoxetina, inibitore del carrier di membrana per l'uptake della 5HT, somministrata fino a sei ore dopo l'MDMA, oppure dall'alfa-fenil-N-ter-butyl-nitrone che inattiva i radicali liberi ed infine dal l-deprenil che inibisce le MAO-B. Il trattamento con MDMA potrebbe dunque superare la capacità del neurone di distruggere le specie

ossidative, determinando tossicità. Meccanismi simili a questo potrebbero essere responsabili della degenerazione dei terminali assonali prodotta da altre amfetamine sostituite.

Recentemente si è osservato che altri tipi di specie reattive come l'ossido nitrico e la perossinitrite contribuiscono alla neurotossicità da MDMA dal momento che gli inibitori della nitrossido sintetasi esercitano un significativo effetto protettivo rispetto al quale tuttavia non è completamente chiaro il ruolo da attribuire all'ipotermia che alcune di queste molecole sono capaci di provocare.

Le complicazioni segnalate nell'uomo in seguito all'assunzione di MDMA riguardano un numero molto esiguo di persone rispetto alla massa degli utilizzatori, tanto che la loro significatività viene fortemente messa in dubbio da alcuni Autori. Tuttavia, sulla base dei casi riportati in letteratura, esse vengono classicamente distinte in effetti tossici sistemici acuti (aritmie, asistolia, collasso, rabdomiolisi, insufficienza renale acuta, CID) ed effetti neuropsichiatrici indesiderati acuti, subacuti e cronici.

L'insorgenza dell'ipertermia che in alcuni Paesi risulta essere la causa principale dei decessi attribuiti all'MDMA è favorita non solo dalla sostanza ma anche dall'attività fisica prolungata (il ballo) in ambienti sovraffollati, caldo-umidi e con ventilazione insufficiente. Rispetto agli effetti neurotossici sui terminali serotonergici, sebbene una bassa temperatura ambientale attenui (almeno nel ratto) questi fenomeni, e, sebbene il rialzo termico ben si correli alla loro entità, l'ipertermia non è ritenuta né necessaria né sufficiente all'espressione di questa tossicità. Fra l'altro gli effetti dell'MDMA sulla temperatura corporea sembrano direttamente correlati a quella ambientale dal momento che molti laboratori hanno dimostrato che, quando questa sostanza viene somministrata all'animale a temperatura ambientale uguale o maggiore di 24°C, si determina ipertermia, mentre quando questa operazione viene effettuata a 10°C si osserva ipotermia. Per molti degli effetti avversi attribuiti all'Ecstasy manca una chiara correlazione con la dose di sostanza assunta. L'epatotossicità, sporadicamente segnalata, è attribuibile più a contaminanti e impurità, presenti nelle preparazioni da strada, che non propriamente al principio attivo anche se ipertermia e CID possono correlarsi con una grave compromissione delle funzioni epatiche.

Gli effetti neuropsichiatrici indesiderati acuti comprendono attacco di panico, ansia,

insonnia, psicosi, disorientamento, confusione ed alterazioni della percezione visiva e temporale. Gli effetti subacuti, la cui durata deve per definizione essere inferiore ad un mese, sono insonnia, sonnolenza, anoressia, depressione, ansia ed irritabilità. Gli effetti cronici, che più frequentemente si riscontrano in soggetti con anamnesi positiva per uso di MDMA, sono le crisi ricorrenti di panico, i flashback, le turbe della memoria e la depressione grave. Non vi sono dati che permettano di affermare con certezza che l'MDMA ed analoghi inducano tolleranza e/o dipendenza nell'uomo. In alcuni individui si può osservare comunque una moderata tendenza ad incrementare la dose per mantenere lo stesso effetto psicoattivo di gratificazione.

CONCLUSIONI

Il significato delle manifestazioni tossiche da MDMA ed in particolare di quelle subacute e croniche costituisce motivo di dibattito e, come è noto, l'estrapolazione all'uomo dei dati ottenuti nel modello animale è da sempre oggetto di aspre critiche. Alcune considerazioni non devono tuttavia essere considerate azzardate e meritano di essere oggetto di attenta riflessione.

Il sistema metabolico dell'uomo è di gran lunga meno efficiente rispetto a quello della maggior parte degli animali da esperimento per cui si può ipotizzare che nel cervello umano si producano concentrazioni di principio attivo assai vicine a quelle manifestamente neurotossiche nel modello sperimentale.

La dimostrazione che il pattern rigenerativo delle proiezioni serotonergiche ascendenti presenta, soprattutto nel primate non umano, profonde alterazioni rispetto alla norma, illumina di luce sinistra l'osservazione clinica della persistenza nell'uomo di disturbi psichiatrici la cui patogenesi è compatibile con alterazioni permanenti del sistema serotonergico. D'altra parte è accertato che a) dosi elevate di Ecstasy somministrate ripetutamente sono correlate nell'uomo ad una diminuzione del 25% dei livelli di 5-HIAA nel liquido cerebrospinale; b) l'uso cronico di Ecstasy può condurre ad alterazioni nei cicli del sonno ed è stato dimostrato che la risposta prolattinica a L-triptofano viene diminuita; c) numerosi resoconti hanno attribuito all'assunzione di Ecstasy lo sviluppo di anomalie neuropsichiatriche acute e croniche che comprendono disturbi da panico, depressione e psicosi.

Inoltre, in un campione di giovani consu-

matori di Ecstasy, è stato dimostrato il decremento del trasportatore di membrana della 5HT misurato alla PET mediante l'MCN-5652, radioligando selettivo per il carrier. Queste osservazioni suggeriscono che anche negli esseri umani il sistema serotonergico può essere influenzato dall'assunzione di Ecstasy ricordando tuttavia che la maggior parte dei consumatori di droghe ricreative sono poliabusatori e che i loro self-report sono di dubbia affidabilità.

In accordo con J.A. Henry, un numero sempre più grande di ricercatori è sinceramente convinto che "passeranno anni prima che sia stabilito l'intero tributo di disturbi psichiatrici, anche gravi, quali depressioni e suicidi, dovuto all'uso di queste sostanze".

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Fischer C., Hatzidimitriou G., Wlos J., Ricaurte G. Reorganization of ascending 5-HT axon projections in animals previously exposed to the recreational drug (\pm)3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy"). *J. of Neuroscience*, 15 (8): 5476-5484, 1995.
2. Garau L. Ecstasy: dall'uso in psicoterapia all'abuso in discoteca. *Medicina delle tossicodipendenze*, (4): 34-43, 1994
3. Gessa G.L. Ecstasy: meccanismo d'azione e neurotossicità. *Medicina delle tossicodipendenze*, (4): 44-46, 1994
4. Grob C., Poland R., Chang L., Ernst T. Psychobiologic effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine in humans: methodological considerations and preliminary observations. *Behavioural Brain Research*, 73: 103-107, 1996.
5. Gudelsky G.A. and Nash J.F. Carrier-mediated release of serotonin by 3,4-methylenedioxyamphetamine: implications for serotonin-dopamine interactions. *J. of Neurochemistry* 66, 243-249, 1996.
6. Hatzidimitriou G., McCann U.D., Ricaurte G.A. Altered serotonin innervation patterns in the forebrain of monkeys treated with 3,4-methylenedioxyamphetamine seven years previously: factors influencing abnormal recovery. *J. of Neuroscience*, 19 (12): 5096-5107, 1999.
7. McCann U.D., Szabo Z. Scheffel U, Dannals R.F., Ricaurte G.A. Positron emission tomographic evidence of toxic effect of MDMA ("Ecstasy") on brain serotonin neurons in human beings. *Lancet*, 352 (9138):1433-1437, 1998.
8. McCann U.D., Ricaurte G.A. Lasting neuropsychiatric sequelae of methylenedioxyamphetamine ("ecstasy") in recreational users. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 11: 302-305, 1991.
9. Nichols D.E. and Oberlander R. Structure activity relationships of MDMA-like substances. *NIDA Research Monographs*, 94: 1-29, 1989.

10. Rattray M. Ecstasy: towards an understanding of the biochemical basis of the actions of MDMA. *Essay Biochem.*, 26: 77-87, 1991.
11. Sprague J.E, Nichols D.E. The monoamine oxidase inhibitor l-deprenyl protects against 3,4-methylenedioxymethamphetamine induced lipid peroxidation and long term serotonergic deficits. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 273, 667-673, 1995.
12. Steele T.D., McCann U.D., Ricaurte G.A. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy"): pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction*, 89: 539-551, 1994.
13. Siliquini R., Faggiano F, Renga G. Ecstasy: stima aggiornata sui danni alla salute. *Medicina delle tossicodipendenze*, (22-23): 5-9, 1999.
14. Sprague J.E, Shannon L.E. and Nichols D.E. An integrated hypothesis for the serotonergic axonal loss induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *NeuroToxicology* 19(3): 427-442, 1998

SISTEMI DI ALLERTA E CONTRASTO

Teodora Macchia¹, Stefano Gentili¹

¹ Reparto “Sostanze di Abuso”, Laboratorio di Biochimica Clinica, Istituto Superiore di Sanità, Roma

RIASSUNTO

L'uso di droghe continua a diffondersi nonostante la documentata pericolosità e le sostanze ricreative giocano un ruolo importante in questo scenario. I dati al riguardo risultano sottostimati dal momento che fanno riferimento esclusivamente a soggetti in trattamento presso i servizi pubblici, ma gli assuntori di tali sostanze sono di gran lunga più numerosi. Molti giovani consumatori hanno una scarsa percezione del rischio, sono poliassuntori ed hanno nuove abitudini assuntive; è probabile inoltre che molti consumatori non sappiano con esattezza che tipo di sostanza o miscela si apprestino ad assumere. A tale riguardo viene riportata la composizione di compresse vendute come Ecstasy analizzate in Italia. E' necessario un sistema di allerta e controllo delle droghe sintetiche, nello spirito della Joint Action, come anche un sistema di vigilanza sulle conseguenze del consumo. Ricerca e interventi sono necessari per prevenire il consumo e per contenerne gli effetti.

Parole Chiave: Droghe sintetiche - Compresse di Ecstasy - Consapevolezza - Allerta - Controllo

SUMMARY

Recreational substances play a significant role in the scene of drug use that proceeds growing in spite of the documented harm. The use figures are undervalued since official data come only from people attending public facilities for treatment, whereas the number taking such drugs is much greater than that. Many young users have a poor perception of the risk, expose themselves to a cocktail of drugs and show new patterns of consumption; it is probable that many users are unaware of exactly what drug or mixture they are taking. On this subject, the composition of tablets sold as Ecstasy and analysed in Italy is reported. A need of alert and control towards the synthetic drugs on the meaning of the Joint Action is considered. Vigilance upon the consequences of such use is required; research and health interventions to prevent use and reduce harmful effects are recommended.

Keywords: Synthetic drugs, Ecstasy tablets, Awareness, Alert, Control

Dal binomio “Allerta e Contrasto” già si rileva la soglia alta di attenzione richiesta per fronteggiare un fenomeno di cui si posseggono limitati elementi conoscitivi e pochi strumenti per affrontare i nuovi problemi che ne derivano.

Nuovi problemi richiedono nuove risposte e nuove risposte significano nuove strategie. Ma nuove strategie si possono impostare su una buona base di conoscenze che invece stiamo ancora faticosamente costruendo sul consumo di sostanze “ricreative” e sintetiche. Il percorso conoscitivo, infatti, è tutto in salita anche

a causa dei seguenti elementi:

- Varietà di “droghe” nel mercato illecito in aumento
- Cambiamenti indotti dalle sostanze “ricreative” e dalle “nuove droghe”
- Differenza tra percezione ed informazione
- Nuove abitudini e tendenze
- Conoscenze carenti su diffusione e caratteristiche di consumo
- Necessità di dati a idoneo contenuto informativo per:
 - programmi mirati di prevenzione
 - mappatura locale, regionale, nazionale del

problema

- allestimento sistema di monitoraggio sollecitato dalla U.E.

Le sostanze “ricreazionali” sono ancora oggi caratterizzate da una bassa percezione del rischio da parte dei consumatori, rischio che inoltre non sempre viene inteso con connotazioni negative e questo contribuisce non poco alla diffusione e diversificazione di tali sostanze del consumo.

Attraverso i sistemi di allerta europei vengono infatti segnalate *sempre nuove* sostanze che vanno a incrementare ulteriormente la varietà di “droghe” nel mercato illecito, mercato letteralmente rivoluzionato dall’introduzione delle sintetiche. Ma oltre alle sostanze, nuove sono anche le modalità di consumo (basti pensare, a tale proposito, al passaggio dalla via inalatoria alla via iniettiva, per la ketamina); nuovo è il rapporto con le sostanze cui viene scientemente affidata la gestione delle emozioni, delle prestazioni, delle relazioni. Molecole chimiche sono utilizzate per passare a piacimento tra reale e virtuale sino a confonderne i confini anche nella vita di tutti i giorni come, ad esempio, sembrerebbe dimostrare anche il consumo solitario tra le mura domestiche di cocaina ed ecstasy, tipiche sostanze “di gruppo”. Nuovo è anche il fatto che vecchie e nuove sostanze siano contemporaneamente richieste e consumate in varie combinazioni tra loro originando tutta una serie di altri problemi. Tali problemi iniziano ora ad approdare visibilmente ai Servizi pubblici i quali però, spesso, sono ancora impreparati alla gestione clinica e trattamentale di questa tipologia di soggetti.

In sostanza quindi la principale novità, e soprattutto problema, è che queste sostanze sono facilmente percepite dagli assuntori alla stregua di un “bene di consumo” il cui utilizzo rientra nella apparente normalità.

Contemporaneamente, sul fronte informativo, le osservazioni degli operatori che lavorano a stretto contatto con gli ambiti di probabile consumo, non sono sistematizzate perché ancora carenti di adeguata metodologia e non sono supportate da idonei strumenti che consentano loro di confluire sistematicamente nei flussi informativi ufficiali. Ciò comporta una carenza di conoscenze sulla reale diffusione e sulle caratteristiche del consumo. L’opportunità di tali informazioni è diventata oggi un’esigenza impellente per pensare programmi più specifici e mirati di prevenzione, per realizzare una mappatura locale - regionale e nazionale del proble-

ma, per consentire la realizzazione del Sistema di Allerta Rapido (Early Warning System-EWS) e di monitoraggio sollecitato nell’U.E.

Ma perché quest’attenzione alle sostanze sintetiche e ricreazionali?

Perché l’uso di droghe sintetiche (e non solo di Ecstasy ed analoghi) continua a diffondersi in buona parte del mondo tanto che l’OMS, già nel 1996, si esprimeva in termini di “epidemia planetaria”.

La scarsa visibilità di tali consumatori, anche se problematici, alle fonti di rilevazione ufficiali consente di delineare un quadro fortemente sottostimato che tuttavia, sulla base dei trends degli ultimi anni, sottolinea anche nel nostro Paese un fenomeno in crescita.

Tutto ciò genera preoccupazione in quanto la diffusione nell’uso porta ad alcune logiche conseguenze (Figura 1).

La diffusione e il rafforzarsi nell’uso porta ad esempio, come logica e sperimentata conseguenza, all’arruolamento di nuovi consumatori (contribuiscono: la scarsa percezione del rischio, l’ambito ludico di consumo, il basso costo, la bassa riprovazione sociale); alla comparsa di nuovi patterns di consumo (poliassunzione, vie alternative di assunzione, finalità di consumo e aspettative circa gli effetti); ad una quota di abuso superiore (non a caso si osserva, anche nei Ser.T un incremento di assuntori problematici di sostanze sintetiche e “ricreazionali” in particolar modo della cocaina². Di conseguenza, come spesso sottolineato anche dall’OEDT (Osservatorio Europeo sulle Droghe e le Tossicodipendenze), i problemi dettati dalle nuove droghe sintetiche hanno reso necessario uno stato di attenzione-allerta per cercare di rispondere rapidamente all’apparire di nuove sostanze e trends nei consumi.

Per queste esigenze e sulla base di un’atten-



Figura 1. Alcune conseguenze della diffusione dell’uso delle droghe

zione veramente collettiva, nel 1997 viene siglato a Strasburgo un accordo importante. Tutti i paesi dell'U.E., sulla base dell'art. k3 del Trattato dell'U.E, sottoscrivono un'azione comune, la "Joint Action on new synthetic drugs". Si tratta di un impegno comune all'osservazione e scambio tempestivo di nuove informazioni, alla valutazione del rischio indotto dalle nuove droghe sintetiche ed all'opportunità del loro controllo¹. Nella Joint Action viene riportata la seguente definizione di droghe sintetiche: "Sostanze *psicoattive* con *limitato* valore terapeutico, attualmente non inserite in nessuna delle tabelle della Convenzione delle Nazioni Unite del 1971 e che, *potenzialmente*, comportano rischi sociali e sanitari *comparabili* alle sostanze comprese nelle Tabelle I e II".

Alla fine del '99, nelle strategie contro la droga adottate dal Consiglio d'Europa ad Helsinki per il quinquennio 2000-2004, i Capi di Stato ed i Governi dell'U.E. hanno ulteriormente stressato l'importanza della Joint Action.

E' stato quindi definito l'obiettivo, ma quali strumenti per la sua attuazione? Su quali basi?

L'Early Warning System, (EWS) o "Sistema di allerta rapido" è lo strumento individuato dall'Osservatorio Europeo sulle droghe e le Tossicodipendenze di Lisbona.

Il nostro Paese, attraverso un progetto allestito dall'Istituto Superiore di Sanità e condiviso con il coordinatore europeo dell'EWS, ha contribuito in maniera concreta a tale processo. L'EWS, i cui aspetti innovativi hanno richiesto non pochi e talvolta complessi adeguamenti

operativi, è stato costruito dagli Stati membri della U.E, dall'OEDT e da Europool senza un modello unitario, in fasi diverse ed in modo pragmatico anche sulla base dell'esperienza via via maturata nei diversi Paesi. Nel novembre 2002, a Lisbona in un incontro presso l'OEDT, si è studiato come migliorare l'intero meccanismo anche in vista dell'ingresso di altri Paesi candidati nell'U.E.

L'EWS è una sorta di "tam-tam" ufficiale tra i 15 Paesi per il tramite dell'OEDT per attuare uno scambio rapido di informazioni su nuove sostanze (attraverso una scheda standardizzata) o nuovi patterns di consumo, raccolta informazioni, diffusione delle stesse, validazione, valutazione dei rischi di assunzione, valutazione delle ripercussioni di un eventuale inserimento delle stesse nelle tabelle delle sostanze stupefacenti.

Attualmente le sostanze di interesse sono elencate in tabella 1.

Si tratta in gran parte di derivati delle fenetilamine. Metà delle molecole indicate (+ la ketamina) hanno superato la fase del risk-assessment e, sulla base dell'esito, sono state sottoposte a restrizione internazionale. Un'osservazione particolare va fatta sulla 4-MTA (4-Metil-Tio Amfetamina) con un'attività biologica più pesante e con un effetto ritardato rispetto all'Ecstasy. Si ritiene utile citare questa particolarità per sottolineare l'importanza (troppo spesso trascurata) di quanto l'assuntore si attende circa gli effetti di una sostanza. Ad es., proprio nel caso della 4-MTA, sono stati

Tabella 1
Sostanze sintetiche di attuale interesse nella U.E. ai fini dell'EWS

MDMA	Metilen Diossi Metil Amfetamina
BMC	Benzil Metil Chetone
MDE(A)	Metilen Diossi Etil Amfetamina
MBDB	Metilen Diossifenil Butanamina
GHB	Gamma Idrossi Butirrato
GBL	Gamma Butirro Lattone
DOB	Dimetossi Bromoamfetamina
2-CB	Bromo Dimetossifenetilamina
4-MTA	4-Metil Tio Amfetamina
PMA	Para Metossi Amfetamina
PMMA	Para Metossi Met Amfetamina
TMA-2	2,4,5,-Tri Metossi Amfetamina
2C-1	2,5-Dimetossi-4-Iodofenetilamina
2C-T-7	2,5-Dimetossi-4(n)propilTiofenetilmina
C-T-2	2,5-Dimetossi-4-etilTiofenetilamina

segnalati in Europa diversi casi di sovradosaggio e alcuni decessi dovuti all'assunzione di più dosi in rapida successione proprio a causa del ritardato sopraggiungere dell'effetto rispetto all'atteso.

Le ultime 4 molecole riportate in tabella hanno effetti di tipo amfetaminico, ma sono potenziate per gli effetti allucinogeni e presentano un effetto ritardato.

Negli ultimi anni, da una fase in cui le sigle ed i nomi gergali riecheggiavano gli effetti ricercati del prodotto (es. Love, Dream, Trip, Mystic) ed i nomi chimici erano riflessi nella sigla che accompagnava i prodotti (Tabella.1), si è passati ad una fase "più tecnica" in cui nuove molecole si propongono l'articolazione di un effetto, la modulazione dei suoi tempi di comparsa, la complementarietà degli effetti di più sostanze tra loro. Si tratta di sostanze non più mirate a sostenere il "fare" (es. ballare) quanto piuttosto il "percepire" e secondariamente il "fare". Così la serie dei 2C-I, 2C-T-7 e 2C-T-2. I sistemi di allerta rapido hanno segnalato queste molecole nuove nel mercato illecito europeo, ed alcuni problemi ad esse collegati, ai fini di procedere alle valutazioni previste dalla Joint Action e sollecitare l'attenzione nell'U.E. attraverso l'EWS.

In Italia, questo sistema di allerta rapido è al momento gravato da impedimenti di tipo essenzialmente normativo che rendono impossibile l'acquisizione di reperti dal mercato illecito anche se a fini conoscitivi di interesse nazionale. Attualmente vengono analizzati i reperti provenienti esclusivamente da sequestri più o meno ingenti, ma i prodotti circolanti nel piccolo spaccio e nel consumo, che sono poi i più interessanti per un sistema di allerta, sfuggono all'osservazione.

In attesa che vengano chiariti alcuni passaggi a riguardo nel Testo Unico, DPR 309/90 e successivi Decreti in materia di droghe e dipendenze, nella necessità di procedere comunque ad una osservazione del territorio, abbiamo esaminato la praticabilità di percorsi alternativi all'analisi delle sostanze. A tal fine abbiamo proceduto a coniugare le osservazioni ed il lavoro sistematico degli operatori nei luoghi di consumo giovanile con il rigore della procedura analitica mirata alla ricerca delle sostanze nei campioni biologici degli assuntori. In particolare, in capelli e saliva dove le sostanze si rilevano essenzialmente come tali e non come loro metaboliti. Data però la mancanza di metodi di screening utili a rilevare sostanze diverse da

quelle tradizionali, è stato per noi necessario mettere a punto una nuova procedura analitica³ con le potenzialità richieste a fini di ricerca, ma anche con una praticabilità idonea a consentire la necessaria mole di campioni. In collaborazione con associazioni del privato sociale nell'area romana, è stato allestito uno studio pilota, ancora in corso, per la ricerca di sostanze sintetiche nei capelli e nella saliva di giovani assuntori. Lo studio, condotto su base volontaria, e nell'assoluto anonimato, ha finalità di tipo esclusivamente analitico e non epidemiologico. Stiamo attualmente validando una procedura di prelievo e di dosaggio che potrebbe consentire, nello studio successivo, una valenza epidemiologica.

Con la procedura messa a punto e già collaudata su un ampio pannello di sostanze, è stato possibile rilevare le abitudini assuntive di alcuni gruppi di soggetti in relazione a quanto dagli stessi dichiarato (dati non ancora pubblicati). Sono stati rilevati campioni positivi alla Ketamina e la prevalenza di positività aumentava quando si analizzavano campioni di saliva. Su circa centocinquanta campioni di capelli analizzati, più di 7 su 10 erano positivi alla cocaina. Sono state riscontrate elevate concentrazioni di questa sostanza ed un'elevata percentuale di positività nelle donne (oltre l'80%). Questi dati, pur non essendo rappresentativi, sono coerenti con i segnali di allerta provenienti da tutto il paese.

Una idea della dimensione, anche se indiretta, di diffusione della cocaina può essere fornita dai dati relativi ai sequestri (indicatore indiretto di diffusione e consumo) annualmente riportati dal Ministero dell'Interno nella Relazione al Parlamento sullo stato della droga e delle Tossicodipendenze in Italia (Figure. 2 a e b).

Dalla figura 2 a, b. si può osservare come, rispetto all'eroina, i sequestri di cocaina generalmente siano più consistenti in termini di quantità sequestrate pur a fronte di un numero inferiore di sequestri operati. Ciò suggerisce che per ogni singolo sequestro le quantità sequestrate sono più consistenti (Figura 2)

Ma il consumo di una sostanza è sempre consapevole? L'utilizzatore assume realmente ciò che crede di assumere? La legittimità del dubbio, avanzato attraverso l'EWS, trova conferma anche in Italia dove l'esperienza maturata nell'analisi di quanto circolante nel mercato illecito sostiene questa domanda. Infatti, dall'analisi dei prodotti circolanti come ecstasy analizzati nell'arco di un anno in 25 punti analitici sul ter-

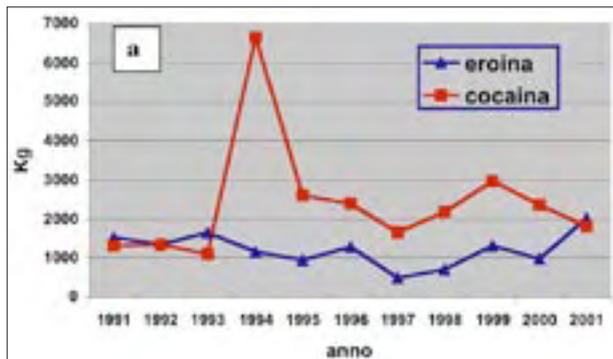


Figura 2a. Eroina e cocaina. Quantità sequestrata in Italia

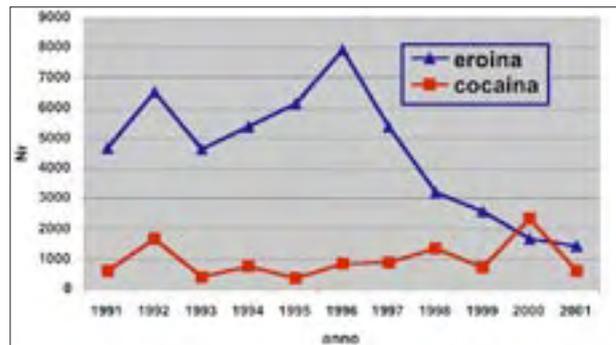


Tabella 2b. Eroina e cocaina. Numero dei sequestri in Italia

ritorio emergeva che, accanto al 70% di prodotti contenenti realmente ecstasy, da sola o in varia combinazione, un 30% di compresse conteneva tutt'altro (Tabella. 2) Con il nome di Ecstasy sono state assunte sostanze come la recente 4-MTA (p-metil-tio-amfetamina) implicata in seri incidenti in U.K. ⁶.

Come si può osservare, in alcuni casi l'esame analitico ha rilevato che quanto etichettato come ecstasy era in realtà cocaina, da sola o in combinazione con altre sostanze. Questo riscontro potrebbe dare ragione di positività riscontrate in soggetti inconsapevoli di averne fatto uso, come anche suggerisce una maggiore attenzione circa il possibile ingresso di sostanze più "tradizionali" tra i giovani assuntori di sostanze "ricreative".

Di quale Ecstasy dobbiamo quindi nella pratica valutare i danni da assunzione? E' sempre Ecstasy ciò che viene assunto come Ecstasy? Lo stesso Osservatorio Europeo denuncia che ormai il termine Ecstasy è "inflazionato", comprendendo tutta una serie di sostanze ottenute per sostituzione sull'anello aromatico. Più in generale, gli utilizzatori assumono sempre le sostanze che credono di assumere? Dai risultati ottenuti nella prima fase dello studio analitico nell'area romana, il 18% dei casi positivi alla cocaina non trovava alcun riscontro con quanto dagli stessi soggetti dichiarato; quasi in 1 caso su 5 la sostanza era assunta inconsapevolmente o nella certezza di assumere altro. Riteniamo che questo aspetto debba far riflettere non poco per le ripercussioni dirette in termini clinici, trattamentali, comportamentali, preventivi e informativi nel campo della salute pubblica.

Un'altra considerazione importante accompagna la diffusione nel consumo di cocaina: la regressione osservata nel tempo dell'età di

1° uso. Una regressione dell'età media di 1° uso in relazione all'incremento della disponibilità di sostanza era già stato osservato in uno studio da noi condotto in una popolazione di cocainomani dell'area romana nell'ambito di uno studio europeo multicentrico denominato Snow-Ball study⁵, in uno studio italiano sulle Prime Richieste di Trattamento presso i Servizi pubblici⁴ e in una ricerca sugli utenti in carico per sostanze ricreative presso 220 Servizi Territoriali di 18 regioni italiane (dati non ancora pubblicati). In sintesi, nell'arco degli ultimi venti anni l'età di primo consumo sistematico si è progressivamente ridotta passando dai 30 ai 18 anni. Uno studio condotto sempre dal nostro Istituto tra circa 3000 studenti delle scuole medie superiori nell'area romana (studio in pubblicazione) ha rilevato come, tra coloro che hanno avuto esperienza con le sostanze, l'età mediana di primo contatto con la cocaina era di 10 anni per i ragazzi e 16.5 anni per le ragazze ($p < 0.033$ al test di Mann-Whitney).

CONCLUSIONI

Alla luce dei dati e delle considerazioni riportate, in sintesi, quali rischi e problemi ci dobbiamo aspettare dalle nuove sostanze in circolazione? Quali problemi dai nuovi modelli di assunzione di "vecchie" sostanze?

Una varietà sempre crescente di prodotti caratterizza il mercato illecito determinando anche problemi analitici di riconoscimento e quantificazione. In assenza di un sistema di allerta e di monitoraggio di ciò che circola nelle zone di consumo la risposta al quesito iniziale diventa difficile, come diventa difficile pensare a politiche di prevenzione e di contrasto adeguate.

Di conseguenza, un monitoraggio basato su un approccio analitico e di ricerca nello spirito

Tabella 2 Composizione di compresse circolanti come Ecstasy. Italia, 1999-2000	
MDMA + MDA	Amfetamina+Metamfetamina
MDMA + MDA+MDE	Amfet.+Metamfet.+Feniletilamina
MDMA + MDA+MBDB	solo <u>Cocaina</u>
MDMA+caffaina	solo Ketamina
MDMA+ <u>Cocaina</u>	solo 2CB
MDMA+Efedrina	Efedrina+Pseudoefedrina
MDMA+Ketamina	solo Caffeina
MDMA+2CB	Scopolamina (al 100%)
MDMA+medicinali vari	Caffeina+Paracetamolo+ <u>Lidocaina</u> Paracetamolo+Voltaren Eroina+Parac.+ <u>Cocaina</u> +Caffeina

della Joint Action e dell'EWS, risulta sempre più urgente oltre che opportuno.

Sistemi di allerta e di contrasto sono strumenti indispensabili se si vuole realmente evitare il radicarsi della convinzione che assumere sostanze psicotrope rappresenti "la normalità", in quanto tale abitudine non è compatibile con la tutela della salute e con la sicurezza, ad es., sulle strade.

BIBLIOGRAFIA

1. Joint Action on new synthetic drugs. Official Journal of the European Communities – L. 167 vol. 40, 23 June 1997
2. Relazione Annuale al Parlamento sullo stato delle Tossicodipendenze in Italia. 2001. Ministero del lavoro e delle Politiche Sociali–Dipartimento
3. Gentili S., Torresi A., Marsili R., Chiarotti M., Macchia T. (2002): Simultaneous detection of amphetamine-like drugs with headspace solid-phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr. B* 780: 183-192.
4. Macchia T., Nicoletti G., Taggi F. (1998): Risultati italiani dello studio comparativo sulle prime richieste di trattamento per droga "First Treatment Demand": 1994-1996. *Rapporti ISTISAN* 98/34: 1-63.
5. Macchia T., Mancinelli R., Bartolomucci G., Avico U. (1990): Cocaine misuse in selected areas: Rome. *Ann. Ist. Super. Sanità* 26 (2): 189-196.
6. Winstock A.R., Wolff K., Ramsey J. (2002): 4-MTA: a new synthetic drug on the dance scene. *Drug and Alcohol Dependence* 67: 111-115

MDMA: ASPETTI NEUROENDOCRINI E COMPORTAMENTALI

Gilberto Gerra ¹

¹ *Centro Studi di Farmacotossicodipendenze, Dipartimento Dipendenze Patologiche, AUSL di Parma*

RIASSUNTO

Le evidenze ottenute nell'animale da esperimento inerenti l'azione dell'MDMA dimostrano quanto l'esposizione all'ecstasy sia capace di indurre alterazioni nella funzione del sistema serotonergico, e queste a carattere persistente, cioè non immediatamente reversibili alla sospensione della somministrazione del farmaco. Nei soggetti abusatori di ecstasy spesso si ritrova una condizione clinica che comprende irritabilità, apatia, perdita dell'acuità cognitiva e della memoria, disturbi del tono dell'umore, del sonno e aumento dell'aggressività. L'MDMA sarebbe, in alcuni casi, capace di indurre condizioni cliniche estremamente problematiche quali la depersonalizzazione protratta, gli episodi di euforia alterni al pensiero suicida, forme di anoressia che non recedono alla sospensione della sostanza

Parole chiave: MDMA - Neuroendocrinologia - Correlati comportamentali

SUMMARY

Evidence acquired from animal models about MDMA properties revealed that exposure to MDMA may cause persistent abnormal functioning of serotonergic pathways, which is not expected to restore just by MDMA abstinence in the short term.

Ecstasy abusers often display a clinical picture featuring irritability, boredom, dullness, loss of memory, mood and sleep disorders, lower threshold for aggressive behavior. MDMA may be itself responsible, in some cases, of treatment-refractory disorders, such as enduring depersonalization, mood swinging from euphoria to suicidal dysphoria, or a persistent underweight state.

Keywords: Neuroendocrinology - Behavioral equivalents

Le evidenze ottenute nell'animale da esperimento inerenti l'azione dell'MDMA dimostrano quanto l'esposizione all'ecstasy sia capace di indurre alterazioni nella funzione del sistema serotonergico, e queste a carattere persistente, cioè non immediatamente reversibili alla sospensione della somministrazione del farmaco.

E' stato dimostrato che l'esposizione cronica all'ecstasy è capace di produrre alterazioni presinaptiche sui terminali degli assoni serotonergici, con una azione che coinvolge la sintesi di ATP e la pompa Na-K a livello sinaptico. La MDMA provocherebbe una inibizione del transporter della serotonina, con un blocco del reuptake della monamina cerebrale e il possibile rischio di una "deplezione", o esaurimento, dei depositi della stessa ^{1;7}.

Si verrebbe a realizzare una condizione defi-

nita di "porte sempre aperte" per la serotonina, e una incapacità a immagazzinarla nelle vescicole presinaptiche ^{12;61}.

Una consistente serie di studi ha mostrato il deficit di serotonina e dei suoi metabolici nell'animale da esperimento ^{14;68}. Secondo Shankaran e Gudelsky ⁶⁶ la MDMA produce una persistente deplezione di serotonina nel cervello del ratto, in particolare nei nuclei della base e nelle striato ⁶⁷. Ridotti livelli di serotonina e di acido 5-idrossi-indolacetico sono stati rilevati da altri nella corteccia frontale, nell'ippocampo e nello striato del topo esposto all'ecstasy ⁷².

Una vera e propria degenerazione degli elementi distali dell'assone è stata ipotizzata, in relazione all'aver documentato una riduzione di vari markers dell'assone serotonergico, comprendenti, la serotonina, l'acido 5-idrossi-

indolacetico, l'enzima triptofano idrossilasi, il transporter per la serotonina^{9; 25; 41; 44; 48; 54; 64}.

Il termine "denervazione" è stato suggerito per definire il consistente danno prodotto dall'ecstasy sui neuroni serotonergici^{56; 58}. Tale danno non sembra essere rapidamente reversibile alla sospensione della esposizione alla MDMA: nei primati le alterazioni del sistema serotonergico sono di lunga durata^{25; 55}, e appaiono permanenti in alcune regioni cerebrali^{14; 57}. A un anno di distanza dalla sospensione dell'ecstasy le alterazioni del sistema della serotonina investigate con la PET nei primati appaiono ancora non completamente reversibili¹².

Anche il sistema dopaminergico viene messo in gioco dall'azione dell'ecstasy, se si considerano i dati rilevati nell'animale da esperimento. Le ripetute esposizioni all'MDMA producono una consistente disfunzione del sistema della dopamina a livello sperimentale^{10; 30; 36}. Cambiamenti persistenti a lungo termine nella trasmissione dopaminergica sono stati evidenziati nel nucleus accumbens del ratto dopo la somministrazione di MDMA⁴⁹.

La concentrazione extracellulare di dopamina è stata ripetutamente trovata elevata nel nucleo accumbens e in altre aree del cervello in animali trattati con ecstasy^{15; 28}. Aumentati livelli di dopamina extracellulare nell'ippocampo, ma non nello striato, negli animali esposti all'ecstasy sono stati dimostrati da altri Autori^{66; 67}. Secondo alcuni l'MDMA sembra essere capace di incrementare il release di dopamina attraverso un meccanismo vescicolare⁶². L'aumentata concentrazione di dopamina extracellulare sarebbe il frutto, secondo altri, di una alterazione del transporter della dopamina piuttosto che di un aumentato release della stessa^{8; 26; 42}.

L'ecstasy si è dimostrata capace di contrastare la preference per l'alcool nell'animale da esperimento, e tale effetto sarebbe vanificato dal pretrattamento con naltrexone⁵³. Assieme a questa osservazione sull'azione dell'antagonista dei recettori oppioidi sugli effetti dell'MDMA, anche un incremento di dinorfina dopo la somministrazione di ecstasy è stata riportato nel topo²⁷. L'MDMA sembra essere capace di indurre una place-preference condizionata, verosimilmente proprio in relazione alla sua azione dopaminergica³, lasciando intuire che con l'ecstasy si possa instaurare un rapporto additivo.

In relazione a questa distinzione tra azione serotonergica e azione dopaminergica dell'ec-

stasy è stato verificato che il pretrattamento con farmaci bloccanti il reuptake della serotonina è capace di antagonizzare gli effetti soggettivi dell'MDMA, ma non quelli gratificanti che sottenderebbero una azione sulla dopamina³⁹.

Per quanto concerne gli effetti dell'ecstasy nell'uomo diversi studi hanno investigato le aspettative dei consumatori rispetto all'MDMA: Nadia Solowij ha raccolto da oltre 100 ecstasy users quali fossero gli effetti desiderati del farmaco⁶⁹. Gli stessi riferivano un miglioramento del tono dell'umore, una percezione di intimità, l'apertura ai rapporti interpersonali, effetti energizzanti ed attivanti; la mutevolezza nell'ambito interiore con il riflettersi delle luci psichedeliche nelle percezioni interiori, l'incremento della autopercezione. Secondo altri, l'ecstasy sarebbe capace di indurre alterati stati di coscienza, cambiamenti nell'ambito della percezione sensoriale, implicazioni emotive, una lieve componente allucinatoria, un atteggiamento disforico e un certo impairment della memoria^{23; 31; 47}.

I disturbi del tono dell'umore, una condizione di irritabilità e di difficoltà psicologiche e relazionali emergono già dopo alcuni mesi di esposizione all'ecstasy: un week-end a tono elevato induce una "low mid-week", cioè un basso tono nei giorni feriali in cui emergono gli aspetti problematici e le difficoltà dell'umore^{11; 50}.

Tali disturbi indotti dall'MDMA nell'uomo, e in parte anche gli effetti attesi, suggeriscono ancora una volta il coinvolgimento della serotonina, come già rilevato nell'animale da esperimento.

In ambito neuroendocrino i primi rilievi sulla funzione serotonergica nell'uomo comprendono una mancata risposta in PRL al challenge con triptofano⁵², un deficit nel liquor di 5-idrossi-indolacetico⁴⁰ e aumenti di PRL e ACTH in relazione dose-dipendente con l'MDMA²⁴.

Anche il sistema dopaminergico nell'uomo sembra essere alterato a causa dell'esposizione cronica all'ecstasy: casi di Parkinsonismo sono stati segnalati da diverse osservazioni cliniche^{2; 5; 43; 65}. In un consumatore cronico di ecstasy il rilievo anatomico-patologico non ha evidenziato livelli di dopamina al di fuori della norma, indicando, sebbene si tratti di un caso isolato, che le alterazioni del sistema dopaminergico indotte da MDMA possano essere più funzionali che organiche²⁹.

Il pretrattamento di volontari sani con alo-

peridolo (un antagonista dopaminergico) ha comportato una parziale attenuazione degli effetti positivi ed euforizzanti dell'ecstasy, senza interferire sugli effetti cardiovascolari, suggerendo una componente dell'azione di MDMA connessa con il coinvolgimento del sistema dopaminergico³⁵. Deve essere inoltre sottolineato il fatto che la ketanserina, antagonista serotoninergico, e il citalopram (farmaco inibitore del reuptake della serotonina) si sono mostrati capaci di interferire sugli effetti soggettivi dell'ecstasy, molto più efficacemente dell'alooperidolo, ribadendo di nuovo il ruolo della serotonina nell'azione della MDMA³⁴.

Le difficoltà a studiare le alterazioni neuroendocrine indotte dall'ecstasy comprendono il problema di contattare e individuare campioni di soggetti esposti prevalentemente all'MDMA: gli studi di McCann e collaboratori⁴⁰ non sono del tutto attendibili avendo preso in considerazione soggetti con pesante abuso multiplo di sostanze (cocaina, LSD, benzodiazepine etc), e non potendosi attribuire le alterazioni neuroendocrine rilevate alla ecstasy in sé, ma piuttosto all'esposizione a un insieme di sostanze.

Nostri studi su un campione più omogeneo di consumatori di MDMA con una spiccata preferenza per l'ecstasy, e che erano stati esposti anche all'alcool e alla cannabis in modo episodico, mostravano una mancata risposta in prolattina e cortisolo all'agonista serotoninergico d-fenfluramina, supportando l'ipotesi, almeno in relazione a specifiche aree del cervello, di un impairment del sistema della serotonina nella fase precoce dopo la sospensione delle sostanze¹⁸. Un campione di consumatori studiati dopo 12 mesi di astinenza dall'ecstasy mostravano nuovamente una parziale disfunzione del sistema serotoninergico, persistente dopo un anno, con la mancata risposta di PRL alla d-fenfluramina e il ripristino della risposta del cortisolo all'agonista serotoninergico²². In questi soggetti emergevano tratti temperamentali specifici ed evidenti problematiche del tono dell'umore: i consumatori erano più aggressivi dei soggetti di controllo, con incrementati punteggi al Buss Durkee Hostility Inventory, avevano un punteggio elevato di novelty seeking al Three dimensional Personality Questionnaire⁶ e presentavano una condizione di depressione misurabile sia clinicamente che con la scala di Hamilton.

Le risposte al test serotoninergico erano inversamente correlate con i livelli di aggressività a tre settimane dalla sospensione di ecstasy così come significativa risultava la correlazione

negativa tra funzione serotoninergica e temperamento novelty seeking.

A 12 mesi dalla sospensione di MDMA i tratti temperamentali continuavano a correlare con la risposta serotoninergica, come ci si poteva aspettare trattandosi di condizioni stabili e geneticamente determinate; al contrario l'aggressività si era ridotta e non presentava più la correlazione osservata a 3 settimane di astinenza con il quadro neuroendocrino; persistevano invece i disturbi del tono dell'umore.

Se da un lato questi risultati indicano la possibilità di alterazioni neuro-ormonali e cliniche a lungo termine, dall'altro alcuni disturbi appaiono reversibili, lasciando ipotizzare che si tratti di sintomi direttamente indotti dagli effetti farmacologici dell'ecstasy. Per ciò che concerne i disturbi persistenti, e il deficit serotoninergico a lungo termine associato, non è possibile escludere che non fossero presenti, almeno in parte, prima dell'assunzione dell'ecstasy: si potrebbe trattare di una condizione psicobiologica preesistente, caratteristica degli adolescenti con problemi psichici e comportamentali, tali da aver essi stessi condizionato il ricorso alle droghe e la preferenza per l'ecstasy, in un tentativo inconscio di automedicazione.

In ogni caso, uno studio attuato con un altro agonista serotoninergico, la m-clorofenil-piperazina, ottiene risultati in pieno accordo con quelli appena descritti: anche in questo esperimento PRL e cortisolo non rispondono appieno, come possibile conseguenza della neurotossicità dell'ecstasy³⁸. Lo stesso gruppo di studiosi fornisce una documentazione evidente delle alterazioni del sistema serotoninergico associate all'impiego di ecstasy nell'uomo, utilizzando tecniche di "brain imaging"⁴¹. La PET mostra un deficit sostanziale del transporter della serotonina nei consumatori di MDMA, senza giungere peraltro a considerazioni conclusive riguardo alla reversibilità, né tantomeno alla possibilità che tale condizione possa preesistere almeno in parte all'impatto con la droga.

Secondo dati in corso di pubblicazione²⁰, il test con un agonista dopaminergico, la bromocriptina, otterrebbe nei consumatori di ecstasy una risposta di GH inadeguata, con un ridotto incremento dell'ormone rispetto a soggetti di controllo non esposti all'ecstasy: tale deficit di sensibilità dopaminergica, verificato nell'uomo a livello del recettore post-sinaptico, sarebbe connesso con il protratto blocco del transporter della dopamina descritto ripetutamente nell'animale da esperimento esposto all'ecstasy⁸:

26; 42; 62. Tale blocco del reuptake di dopamina potrebbe a sua volta aver condizionato un'elevata concentrazione della monoamina a livello intra-sinaptico (dopamina extra-cellulare), con la conseguente down-regolazione del recettore post-sinaptico. Anche in questo ambito non è possibile asserire con certezza che il quadro neuro-ormonale evidenziato sia del tutto riconducibile in termini causali alla azione farmacologica dell'ecstasy, essendo note le alterazioni del recettore D2 descritte in relazione alla vulnerabilità per l'abuso di sostanze⁴, e le disfunzioni del meccanismo di trasporto della dopamina associate ai disturbi del tono dell'umore³² o alla iperattività con deficit di attenzione¹³, tutte condizioni che potrebbero aver aperto la strada all'assunzione di ecstasy.

Verosimilmente in relazione alle alterazioni neuroendocrine descritte, un certo numero di sintomi psichici e di problemi comportamentali sono stati riportati nei consumatori di ecstasy esposti cronicamente alla sostanza.

Una condizione clinica che comprende iritabilità, apatia, perdita dell'acuità cognitiva e della memoria, disturbi del tono dell'umore è stata descritta da Curran e Travill¹¹. Una persistente depressione del tono dell'umore sembra accompagnare i consumatori che fanno un uso più pesante della sostanza^{16; 45; 46}. Gli stessi sarebbero affetti da uno stato d'ansia che perdura alla sospensione del farmaco^{51; 70} e può giungere a essere invalidante o a condizionare il ricorso ad altre sostanze psicoattive. Elevati livelli di impulsività sono stati dimostrati in soggetti che avevano abusato di ecstasy per periodi prolungati⁴⁶ e, in analogia, gli stessi soggetti hanno mostrato punteggi elevati alle scale di Zuckerman inerenti il comportamento alla ricerca di esperienze a forte contenuto emozionale⁷³. Un nostro studio su un campione più allargato di consumatori, rispetto ai soggetti inclusi nel protocollo neuro-ormonale, rileva nuovamente elevati punteggi alla scala per la ricerca di novità (Cloninger TPQ) e difficoltà nell'adattamento sociale evidenziati con la scala di Eysenck²¹.

Più elevati livelli di ostilità alla scala SCL-90 sono stati evidenziati da Parrott et al.⁵¹ soltanto nei pazienti che avevano assunto dosi elevate di ecstasy. Difficoltà della progettualità, dell'attenzione e delle performance cognitive sono state descritte nei consumatori di ecstasy⁶³, insieme con un persistente deficit della memoria, anche in soggetti che avevano fatto dell'ecstasy solo un impiego ricreazionale^{50; 50}.

E ancora la capacità di apprendimento sembra essere compromessa dall'ecstasy in conseguenza di una pesante esposizione al farmaco⁴⁶.

I disturbi del sonno, con una riduzione media del sonno non-REM, sembrano anch'essi affliggere i consumatori di MDMA, con una condizione di agitazione nel corso del sonno, e di risvegli precoci⁵¹.

Secondo alcuni, addirittura, l' MDMA sarebbe capace di indurre condizioni cliniche estremamente problematiche quali la depersonalizzazione protratta, gli episodi di euforia alterni al pensiero suicida, forme di anoressia che non recedono alla sospensione della sostanza⁷¹.

Infine la relazione tra ecstasy e comportamento aggressivo è stata approfondita in uno studio preliminare in laboratorio umano, verificando l'aggressività sperimentalmente indotta in consumatori di MDMA astinenti da 3 settimane: gli ecstasy users sono più aggressivi dei controlli normali, e anche significativamente più aggressivi degli eroinomani, con accentuate risposte alle provocazioni indotte dal test, durante tutte e tre le sessioni dell'esperimento¹⁹. Le risposte aggressive nei soggetti studiati correlavano con l'entità della esposizione all'ecstasy, suggerendo che l'aggressività sia un effetto farmacologico diretto dell'MDMA. Gli ecstasy users mostravano accentuate risposte in noradrenalina ed adrenalina nel corso della performance conflittuale sperimentalmente indotta, fatto che può essere ricondotto con la capacità dell'ecstasy di interferire sulla secrezione e il transporter delle catecolamine^{59; 60}, oppure riferito alle correlazioni biologiche dell'aggressività nei soggetti studiati³⁷. Gli stessi soggetti presentano una risposta ridotta in ACTH e Cortisolo allo stress durante il confronto conflittuale, ad indicare, anche in questo caso, una possibile disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi surrene.

Da più parti è stato ipotizzato che l'ecstasy possa assumere il ruolo di una gate-way drug, proprio per il basso costo, la diffusione nel mondo degli adolescenti senza stigmatizzazioni, la capacità di indurre disturbi, anche quando utilizzata a livello ricreazionale, favorendo, in individui caratterizzati dalla vulnerabilità psico-biologica, l'impiego di altre sostanze per medicare le difficoltà fatte emergere dall'ecstasy. Il fatto che l'ecstasy venga assunta da soggetti giovani, spesso nel pieno dell'età evolutiva, può tradursi in un danno, e in una occasione di legame additivo, ancora maggiore: secondo Laviola³³ la esposizione del topo agli

amfetamino-derivati immediatamente dopo la pubertà induce effetti più consistenti di quelli misurati nei soggetti adulti: si tratterebbe di una sorta di iper-sensibilità all'ecstasy connessa anche con le caratteristiche temperamentali degli adolescenti.

Se si considera inoltre la capacità dell'ecstasy di incrementare il release di dopamina indotto dalla cocaina (addirittura raddoppiandolo), come documentato nell'animale da esperimento⁴⁶, si può immaginare che i consumatori possano abbinare le due sostanze per ottenere un potenziamento della gratificazione.

Occorre da ultimo sottolineare che l'abbinamento con la musica techno, o comunque con musica molto ritmata, sembra essere l'ambito elettivo in cui i consumatori fruiscono degli effetti dell'ecstasy: questa associazione può indurre un sinergismo fondato su elementi biochimici, essendo stati dimostrati gli effetti neuroendocrini, e in particolare sulle catecolamine, della musica techno¹⁷. Si può ipotizzare l'instaurarsi di modificati stati di coscienza, come avviene nel caso della trance, una sorta di trance inconsapevole all'interno delle discoteche connessa con la stimolazione sinergica delle monoamine cerebrali da parte dell'esercizio fisico, della stimolazione sonora, degli stimoli luminosi, dell'effetto del crowding e in qualche caso degli amfetamino-derivati. Appare ovvio il rischio di passare da una trance inconsapevole alla guida di una automobile nelle ore della notte.

BIBLIOGRAFIA

1. Ali S. F., Newport G. D., Scallet A. C., Binienda Z., Ferguson S. A., Bailey J. R., Paule M. G., Slikker W. Jr. (1993): Oral administration of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) produces selective serotonergic depletion in the nonhuman primate. *Neurotoxicol Teratol.* 15(2): 91-96.
2. Baggott M., Mendelson J., Jones R. (1999): More about parkinsonism after taking ecstasy. *N Engl J Med.* 341(18): 1400-1401.
3. Bilsky E. J., Montegut M. J., Nichols M. L., Reid L. D. (1998): CGS 10746B, a novel dopamine release inhibitor, blocks the establishment of cocaine and MDMA conditioned place preferences. *Pharmacol Biochem Behav.* 59(1): 215-220.
4. Blum K., Wood R. C., Braverman E. R., Chen T. J., Sheridan P. J. (1995): The D2 dopamine receptor gene as a predictor of compulsive disease: Bayes' theorem. *Funct Neurol.* 10(1): 37-44.
5. Borg G. J. (1999): More about parkinsonism after taking ecstasy. *N Engl J Med.* 341(18): 1400-1401.
6. Cloninger C. R. (1987): A systematic method for clinical description and classification of personality variants. *Arch Gen Psychiatry.* 44: 573-588.
7. Colado M. I., Murray T. K., Green A. R. (1993): 5-MT loss in rat brain following methylenedioxymethamphetamine (MDMA), p-chloroamphetamine and fenfluramine administration and effects of chlormethiazole and dizoclipine. *Br J Pharmacol.* 108: 583-589.
8. Colado M. I., O'Shea E., Granados R., Esteban B., Martin A. B., Green A. R. (1999): Studies on the role of dopamine in the degeneration of 5-HT nerve endings in the brain of Dark Agouti rats following 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or 'ecstasy') administration. *Br J Pharmacol.* 126(4): 911-924.
9. Commins D. L., Vosmer G., Virus R., Woolverton W., Schuster C., Seiden L. (1987): Biochemical and histological evidence that methylenedioxymethamphetamine (MDMA) is toxic to neurons in the rat brain. *J Pharmacol Exp Ther.* 241: 338-345.
10. Crespi D., Mennini T., Gobbi M. (1997): Carrier-dependent and Ca(2+)-dependent 5-HT and dopamine release induced by (+)-amphetamine, 3,4-methylenedioxymethamphetamine, p-chloroamphetamine and (+)-fenfluramine. *Br J Pharmacol.* 121(8): 1735-1743.
11. Curran H. V., Travill R. A. (1997): Mood and cognitive effects of +/-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy'): week-end 'high' followed by mid-week low. *Addiction.* 92(7): 821-831.
12. DeSouza E. B., Battaglia G., Insel T. L. (1990): Neurotoxic effect of MDMA on brain serotonin neurons: evidence from neurochemical and radioligand binding studies. *Ann NY Acad Sci.* 600: 682-697.
13. Dougherty D. D., Bona A. A., Spencer T. J., Rauch S. L., Madras B. K., Fischman A. J. (1999): Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet.* 354(9196): 2132-2133.
14. Fischer C. A., Hatzidimitriou G., Katz J. L., Ricaurte G. A. (1995): Reorganization of ascending serotonin axon projections in animals previously exposed to the recreational drug 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *J Neurosci.* 15: 5476-5485.
15. Fischer H. S., Zernig G., Schatz D. S., Humpel C., Saria A. (2000): MDMA ('ecstasy') enhances basal acetylcholine release in brain slices of the rat striatum. *Eur J Neurosci.* 12(4): 1385-1390.
16. Gamma A., Buck A., Berthold T., Hell D., Vollenweider F. X. (2000): 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) modulates cortical and limbic brain activity as measured by [H(2)(15)O]-PET in healthy humans. *Neuropsychopharmacology.* 23(4): 388-395.
17. Gerra G., Zaimovic A., Franchini D., Palladino M., Giucastro G., Reali N., Maestri D., Caccavari

- R., Delsignore R., Brambilla F. (1998): Neuroendocrine responses of healthy volunteers to 'techno-music': relationships with personality traits and emotional state. *Int J Psychophysiol.* 28(1): 99-111.
18. Gerra G., Zaimovic A., Giucastro G., Maestri D., Monica C., Sartori R., Caccavari R., Delsignore R. (1998): Serotonergic function after (+/-)3,4-methylene dioxymethamphetamine ('Ecstasy') in humans. *Int Clin Psychopharmacol.* 13(1): 1-9.
 19. Gerra G., Zaimovic A., Giusti F., Delsignore R., Raggi M. A., Laviola G., Macchia T., Brambilla F. (in press): Experimentally-induced aggressive behavior in subjects with 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (mdma; "ecstasy") use history: psychobiological correlates. *Drug Alcohol Depend.*
 20. Gerra G., Zaimovic A., Giusti F., Gardini S., Delsignore R., Brambilla F. (In press): Effects of (+/-) 3,4- methylene-dioxymethamphetamine (ecstasy) on dopamine system function in humans.
 21. Gerra G., Zaimovic A., Rizzi O., Timpano M., Zambelli U., Ventimiglia C. (1999): Substance abuse among high-school students: relationship with social coping and temperament. *Bulletin of Narcotics UNDCP.* LI(1-2): 75-96.
 22. Gerra G., Zaimovic A., Zambelli U., Timpano M., Neri E., Marzocchi G. F., Delsignore R., Brambilla F. (2000): Long-lasting effects of ((3,4-methylene dioxymethamphetamine (ecstasy) on serotonin system function in humans. *Biol Psychiatry.* 47: 127-136.
 23. Greer G., Tolbert P. (1986): Subjective Reports of the Effects of MDMA in a Clinical Setting. *J Psychoactive Drugs.* 18: 319-327.
 24. Grob C. S., Poland R. E., Chang L., Ernst T. (1996): Psychobiologic effects of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine in humans: methodological considerations and preliminary observations. *Behavior Brain Science.* 73(1-2): 103-7.
 25. Insel T. R., Battaglia G., Johannessen J. N., Marra S., DeSouza E. B. (1989): 3,4-methylenedioxy-methamphetamine ("ecstasy") selectively destroys brain serotonin terminals in rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther.* 249: 713-20.
 26. Irvani M. M., Asari D., Patel J., Wiczorek W. J., Kruk Z. L. (2000): Direct effects of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA) on serotonin or dopamine release and uptake in the caudate putamen, nucleus accumbens, substantia nigra pars reticulata, and the dorsal raphe nucleus slices. *Synapse.* 36(4): 275-85.
 27. Johnson M., Bush L. G., Hanson G. R., Gibb J. W. (1993): Effects of ritanserin on the 3,4-methylenedioxy-methamphetamine-induced decrease in striatal serotonin concentration and on the increase in striatal neurotensin and dynorphin A concentrations. *Biochem Pharmacol.* 46(4): 770-2.
 28. Kalivas P. W., Duffy P., White S. R. (1998): MDMA elicits behavioral and neurochemical sensitization in rats. *Neuropsychopharmacology.* 18(6): 469-79.
 29. Kish S. J., Furukawa Y., Ang L., Vorce S. P., Kalasinsky K. S. (2000): Striatal serotonin is depleted in brain of a human MDMA (Ecstasy) user. *Neurology.* 55(2): 294-6.
 30. Koch S., Gallowa M. P. (1997): MDMA induced dopamine release in vivo: role of endogenous serotonin. *J.Neural.Transm.* 104(2-3): 135-46.
 31. Krystal H. J., Price L. H., Opsahl C., Ricaurte G. A., Heninger G. R. (1992): Chronic 3,4-Methylenedioxy-methamphetamine (MDMA) Use: Effects of Mood and Neuropsychological Functions? *Am J Drug Alcohol Abuse.* 18: 331-341.
 32. Laasonen-Balk T., Kuikka J., Viinamaki H., Husso-Saastamoinen M., Lehtonen J., Tiihonen J. (1999): Striatal dopamine transporter density in major depression. *Psychopharmacology (Berl).* 144(3): 282-5.
 33. Laviola G., Adriani W., Terranova M. L., Gerra G. (1999): Psychobiological risk factors for vulnerability to psychostimulants in human adolescents and animal models. 23(7): 993-1010.
 34. Liechti M. E., Geyer M. A., Hell D., Vollenweider F. X. (2001): Effects of MDMA (ecstasy) on prepulse inhibition and habituation of startle in humans after pretreatment with citalopram, haloperidol, or ketanserin. *Neuropsychopharmacology.* 24(3): 240-52.
 35. Liechti M. E., Vollenweider F. X. (2000): The serotonin uptake inhibitor citalopram reduces acute cardiovascular and vegetative effects of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine ('Ecstasy') in healthy volunteers. *J Psychopharmacol.* 14(3): 269-74.
 36. Mann H., Ladenheim B., Hirata H., Moran T. H., Cadet J. L. (1997): Differential toxic effects of methamphetamine (METH) and methylenedioxy-methamphetamine (MDMA) in multidrug-resistant (mdrla) knockout mice. *Brain Res.* 769(2): 340-6.
 37. Mayerhofer A., Bartke A., Began T. (1993): Catecholamines stimulate testicular steroidogenesis in vitro in the Siberian hamster, *Phodopus sungorus.* *Biol Reprod.* 48: 883-8.
 38. McCann U. D., Eligulashvili V., Mertl M., Murphy D. L., Ricaurte G. A. (1999): Altered neuroendocrine and behavioral responses to m-chlorophenylpiperazine in 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA) users. *Psychopharmacology (Berl).* 147(1): 56-65.
 39. McCann U. D., Ricaurte G. A. (1993): Reinforcing subjective effects of (+/-) 3,4-methylenedioxy-methamphetamine ("ecstasy") may be separable from its neurotoxic actions: clinical evidence. *J Clin Psychopharmacol.* 13(3): 214-7.
 40. McCann U. D., Ridenour A., Shaham Y., Ricaurte G. A. (1994): Serotonin neurotoxicity after (+/-) 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA; "Ecstasy"): a controlled study in humans.

- Neuropsychopharmacology*. 10(2): 129-38.
41. McCann U. D., Szabo Z., Scheffel U., Dannals R. F., Ricaurte G. A. (1998): Positron emission tomographic evidence of toxic effect of MDMA ("Ecstasy") on brain serotonin neurons in human beings. *Lancet*. 352(9138): 1433-37.
 42. Metzger R. R., Hanson G. R., Gibb J. W., Fleckenstein A. E. (1998): 3,4-methylenedioxyamphetamine-induced acute changes in dopamine transporter function. *Eur J Pharmacol*. 349(2-3): 205-10.
 43. Mintzer S., Hickenbottom S., Gilman S. (1999): Parkinsonism after taking ecstasy. *N Engl J Med*. 340(18): 1443.
 44. Molliver M. E., Berger U. V., Mamouna L. A., Molliver D. C., O'Hearn E. G., Wilson M. A. (1990): Neurotoxicity of MDMA and related compounds: anatomic studies. *Ann N Y Acad Sci*. 600: 640-64.
 45. Morgan M. J. (1998): Lasting psychological sequelae of recreational use of MDMA (Ecstasy): controlled studies in humans. *J Psychopharmacol*. 12: 101-102.
 46. Morgan M. J. (1998): Recreational use of "ecstasy" (MDMA) is associated with elevated impulsivity. *Neuropsychopharmacology*. 19: 252-64.
 47. Nichols D. E. (1986): Differences between the mechanism of action of MDMA, MBDB, and the classic hallucinogens. Identification of a new therapeutic class: entactogens. *J Psychoactive Drug*. 18: 305-313.
 48. O'Hearn E. G., Battaglia G., DeSouza E. B., Kuhar M. J., Molliver M. E. (1988): Methylenedioxyamphetamine (MDA) and methylenedioxyamphetamine (MDMA) cause selective ablation of serotonergic axon terminals in forebrain: immunocytochemical evidence for neurotoxicity. *J Neurosci*. 8: 2788-803.
 49. Obradovic T., Imel K. M., White S. R. (1998): Repeated exposure to methylenedioxyamphetamine (MDMA) alters nucleus accumbens neuronal responses to dopamine and serotonin. *Brain Res*. 785(1): 1-9.
 50. Parrott A. C., Lasky J. (1998): Ecstasy (MDMA) effects upon mood and cognition: before, during and after a Saturday night dance. *Psychopharmacology (Berl)*. 139(3): 261-68.
 51. Parrott A. C., Sisk E., Turner J. J. (2000): Psychobiological problems in heavy 'ecstasy' (MDMA) polydrug users. *Drug Alcohol Depend*. 60(1): 105-10.
 52. Price L. H., Charney D. S., Delgado P. L., Anderson G. M., Heninger G. R. (1989): Effects of desipramine and fluvoxamine treatment on the prolactin response to tryptophan. Serotonergic function and the mechanism of antidepressant action. *Arch Gen Psychiatry*. 46(7): 625-31.
 53. Rezvani A. H., Garges P. L., Miller D. B., Gordon C. J. (1992): Attenuation of alcohol consumption by MDMA (ecstasy) in two strains of alcohol-preferring rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 43(1): 103-10.
 54. Ricaurte G. A., DeLanney L. E., Irwin I., Langston J. W. (1988): Toxic Effects of MDMA on Central Serotonergic Neurons in the Primate: Importance of Route and Frequency of Drug Administration. *Brain Res*. 446: 165-168.
 55. Ricaurte G. A., DeLanney L. E., Wienc S. G., Irwin I., Langston J. W. (1988): %Hydroxyindolacetic Acid in Cerebrospinal Fluid Reflects Serotonergic Damage Induced by 3,4-Methylenedioxyamphetamine in CNS of non-Human Primates. *Brain Res*. 447: 359-363.
 56. Ricaurte G. A., Martello A. L., Katz J. L., Martello M. B. (1992): Lasting effects of (±)3,4-methylenedioxyamphetamine on central serotonergic neurons in non-human primates: neurochemical observations. *J Pharmacol Exp Ther*. 261: 616-622.
 57. Ricaurte G. A., McCann U. D., Szabo Z., Scheffel U. (2000): Toxicodynamics and long-term toxicity of the recreational drug, 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA, 'Ecstasy'). *Toxicol Lett*. 112-113: 143-6.
 58. Robinson T. E., Castaneda E., Whishaw I. Q. (1993): Effects of cortical serotonin depletion induced by 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) on behavior, before and after additional cholinergic blockade. *Neuropsychopharmacology*. 8(1): 77-85.
 59. Rothman R. B., Bauman M. H., Dersch C. M., Romero D. V., Rice K. C., Carroll F. I., Partilla J. S. (2001): Amphetamine-type central nervous system stimulants release norepinephrine more potently than they release dopamine and serotonin. *Synapse*. 39: 32-41.
 60. Rothman R. B., Partilla J. S., Baumann M. H., Dersch C. M., Carroll F. I., Rice K. C. (2000): Neurochemical neutralization of methamphetamine with high-affinity nonselective inhibitors of biogenic amine transporters: a pharmacological strategy for treating stimulant abuse. *Synapse*. 35: 222-227.
 61. Rudnick G., Wall S. C. (1992): The molecular mechanism of "ecstasy" (3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA)) serotonin transporters are targets for MDMA-induced serotonin release. *Proc Natl Acad Sci USA*. 89: 1817-1821.
 62. Sabol K. E., Seiden L. S. (1998): Reserpine attenuates D-amphetamine and MDMA-induced transmitter release in vivo: a consideration of dose, core temperature and dopamine synthesis. *Brain Res*. 806(1): 69-78.
 63. Schifano F., Di Furia L., Forza G., Minicuci N., Bricolo R. (1998): MDMA (ecstasy) consumption in the context of polydrug abuse: a report on 150 patients. *Drug Alcohol Depend*. 52: 85-90.
 64. Schmidt C. J. (1987): Neurotoxicity of the psychedelic amphetamine, methylenedioxyamphetamine. *J Pharmacol Exp Ther*. 240: 1-7.

65. Sewell R. A., Cozzi N. V. (1999): More about parkinsonism after taking ecstasy. *New Engl.J.Med.* 341(18): 1400 (discussion 1401).
66. Shankaran M., Gudelsky G. A. (1998): Effect of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on hippocampal dopamine and serotonin. *Pharmacol Biochem Behav.* 61(4): 361-6.
67. Shankaran M., Gudelsky G. A. (1999): A neurotoxic regimen of MDMA suppresses behavioral thermal and neurochemical responses to subsequent MDMA administration. *Psychopharmacology (Berl).* 147(1): 66-72.
68. Slikker W, Ali S. F., Scallet C., Frith C. H., Newport G. D., Bailey J. R. (1988): Neurochemical and neurohistological alterations in the rat and monkey produced by orally administered methylenedioxymethamphetamine (MDMA). *Toxicol Appl Pharmacol.* 94: 448-57.
69. Solowij N., Hall W., Lee N. (1992): Recreational MDMA use in Sydney: a profile of "Ecstasy" users and their experiences with the drug. *Br J Addict.* 87: 1161-72.
70. Verkes R. J., Gijsman H. J., Pieters M. S., Schoemaker R. C., deVisser S., Kuijpers M., Pennings E. J., deBruin D., VandeWijngaart G., VanGerven J. M., Cohen A. F. (2001): Cognitive performance and seotonegic function in users of ecstasy. *Psychopharmacology (Berl).* 153(2): 196-202.
71. Wodarz N., Boning J. (1993): "Ecstasy"-induced psychotic depersonalization syndrome . *Nervenarzt.* 64(7): 478-80.
72. Yeh S. Y. (1999): N-tert-butyl-alpha-phenylnitronone protects against 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced depletion of serotonin in rats. *Synapse.* 31(3): 169-77.
73. Zuckerman M., Neeb M. (1979): Sensation seeking and psychopathology. *Psychiatry Res.* 1(3): 255-264.

COMPLICANZE PSICHIATRICHE DELL'USO DI ECSTASY

Mercedes Lovrecic¹, Barbara Lovrecic²

¹ Institute of Public Health of the Republic of Slovenia, Ljubljana, Slovenia

² Regional Institute of Public Health of Koper, Slovenia

RIASSUNTO

Le nozioni sulla neurotossicità dell'MDMA riguardano soprattutto i modelli animali, anche se i ricercatori hanno dimostrato le modificazioni cerebrali anche nel cervello umano. L'uso di MDMA, a qualsiasi dosaggio, rappresenta un rischio di danno psicologico e/o cognitivo in soggetti vulnerabili. Gli effetti psicoattivi più frequenti sono quello entattogeno (90%), seguito da trisma, tachicardia, bruxismo, bocca secca, aumento della vigilanza e tremore. Tra gli effetti subacuti vengono riferiti sedazione, crampi muscolari e stanchezza, effetto entattogeno, umore depresso, rigidità mascellare, disturbi della concentrazione, cefalea, bocca secca, ansia e irritabilità. Fra i rari effetti cronici si ritrovano il bruxismo, e l'instabilità emotiva.

La maggioranza degli studi si basa, tuttavia, sull'uso pregresso, riportato da soggetti senza la possibilità di poter verificare il contenuto reale delle compresse assunte come MDMA. La quantità di MDMA assunta, la contemporanea assunzione di altre sostanze e spesso gli effetti dell'MDMA si basano su quanto riferito dagli utilizzatori. Occorre, dunque, studiare gli effetti dell'MDMA in soggetti drug naive o in alternativa studiare longitudinalmente gruppi di utilizzatori paragonandoli ai non utilizzatori. Proprio gli studi longitudinali, che seguano nel tempo sia i soggetti con uso pregresso sia quelli con uso continuativo, potranno offrire risposte esaurienti a quesiti quali l'influenza dell'età e della durata dell'uso sugli effetti acuti, sulla neurotossicità a lungo termine, sulla latenza di comparsa delle complicanze psicopatologiche, e se gli effetti collaterali possano diminuire con il tempo. .

Parole chiave: Ecstasy - Complicanze psichiatriche

SUMMARY

Knowledge about MDMA neurotoxicity mostly concern animal models, though human brain abnormalities have also been reported by some researchers. MDMA use, at variable dosages, can produce psychological and/or cognitive damage to susceptible individuals.

Most common psychological effects following MDMA administration are loss of interpersonal inhibitions (90%), jaw muscle hypertone, bruxism, dry mouth, increased heart rate, hyperarousal and tremors. Subacute features include tiredness, cramps, fatigue, persistent disinhibition, dysphoric mood, reduced jaw mobility, impaired concentration, headache, dry mouth, anxiety, irritability. Infrequently, chronic effects are reported such as bruxism and spontaneous mood swings.

Yet, the majority of studies accounted for cases of past use, so that actual cumulative and average dosages remaining undetermined. Beside dosages, concurrent substance use and experienced effects are also assessed along subjective and retrospective reports of past users. Therefore, we should better evaluate MDMA effects as on drug-naive subjects. Otherwise, a longitudinal observation should be performed on a population of MDMA-users, in comparison with a control group. Longitudinal designs allow to study both current and past users in a single population and throughout the same period of time. Therefore, they loom as the most suitable to clarify some MDMA-related controversial issues: the influence of age and use duration upon MDMA subjective effects, long-term neurotoxicity, disease free interval for those who develop persistent psychiatric abnormalities, and the time interval required to witness possible spontaneous remission.

Keywords: Ecstasy - Psychiatric complications

INTRODUZIONE

Diversi studi epidemiologici mostrano un incremento percentuale dell'uso di svariate sostanze di abuso sintetiche, specialmente negli ultimi 10 anni. La più popolare è sicuramente

la 3,4-metilendioossimetamfetamina (MDMA) o ecstasy, il cui uso è soprattutto diffuso tra i più giovani. Alcuni ricercatori parlano addirittura di uso epidemico. Mentre il trend dell'uso di altre sostanze di abuso illecite (eroina, cocaina) negli Stati Uniti sembra stabilizzarsi o addirittura diminuire, i dati per la MDMA suggeriscono invece non solo un aumento, ma anche una diffusione dell'uso di MDMA dai cosiddetti rave party anche in altri setting. L'uso di MDMA è in aumento non solo nella popolazione urbana ma anche in quella non urbana, e viene riportato un uso associato con altre sostanze di abuso (marihuana, alcool, LSD, amfetamine...). Da una parte il numero delle persone che fanno uso recreazionale di ecstasy aumenta, dall'altra parte l'età media del primo uso sta diminuendo. Sul mercato illegale l'MDMA viene venduto sotto forma di compresse e capsule di forme e colori diversi.

Tra i giovani consumatori a scopo ricreazionale, e nella popolazione generale, comprendente a volte anche professionisti, purtroppo spesso prevale ancora la convinzione erronea che l'MDMA sia una sostanza relativamente poco nociva. Rafforzano tale convinzione la modalità di assunzione della MDMA (orale), la forma piacevole (colori, forme, logo diversi) della sostanza, la facile reperibilità, il numero relativamente basso di persone che necessitano di un intervento medico in seguito all'assunzione della sostanza. Fortunatamente le nozioni scientifiche sull'effetto della MDMA a livello cerebrale e sulle conseguenze a breve e a lungo termine sono notevolmente migliorate negli ultimi 15 anni. Nonostante alcune lacune sugli effetti conseguenti all'uso della sostanza, l'evidenza scientifica ribadisce come l'MDMA non sia una sostanza innocua, ma come essa possa indurre effetti deleteri a livello cerebrale e comportamentale. In alcuni casi l'assunzione di MDMA da sola o in combinazione con altre sostanze può provocare la morte dell'assuntore ⁽¹⁾. La letteratura scientifica riporta numerosi casi di complicanze mediche, fisiche e psichiche ⁽²⁾. Alcuni ricercatori hanno dimostrato un cambiamento nella citoarchitettura di alcune regioni cerebrali (sia in modelli animali che nell'uomo) in seguito all'assunzione della MDMA ^(2,3).

EFFETTI DELLA MDMA

Negli ultimi anni sono state eseguite molte ricerche sugli effetti dell'MDMA ed alcune hanno dato risultati convincenti. Le ricerche

eseguite su animali di laboratorio (topi, primati) hanno chiarito gli effetti della MDMA a livello cerebrale. Spesso le conclusioni scaturite dalle ricerche sugli animali sono comparabili con quelle eseguite sull'uomo. Su modelli animali è stato studiato il meccanismo di neurotossicità della MDMA e progressi sono stati fatti anche sulle ripercussioni dell'uso di MDMA sull'umore e sul comportamento umano. L'MDMA presenta a livello cerebrale effetti sia a breve che a lungo termine. Gli effetti a breve termine sono rappresentati da cambiamenti neurochimici e comportamentali. Gli effetti a lungo termine sono rappresentati da cambiamenti della struttura cerebrale e da alterazioni comportamentali.

L'MDMA influisce sulle sensopercezioni, sull'umore e sul cognitivo di chi l'assume. Gli effetti più ricercati (riportati dagli assuntori della sostanza) sono rappresentati da intense sensazioni positive, empatia verso gli altri, riduzione dell'ansia, rilassamento, diminuzione dell'appetito, aumento della sete, sonnolenza. Altri effetti possono essere rappresentati da tachicardia, ipertensione, ipertermia, midriasi, tensione mascellare e/o bruxismo, bocca secca ^(4,5).

Oltre agli effetti positivi e negativi, in letteratura sono riportati numerosi effetti indesiderati, cronici o tardivi. Nonostante che all'inizio l'MDMA possieda un effetto ansiolitico, si possono verificare in seguito diversi disturbi d'ansia. I disturbi dell'umore (stati depressivi) sono più frequenti ^(6,7,8). Si possono verificare anche disturbi delle sensopercezioni caratterizzati non da vere e proprie allucinazioni, ma da disturbi nella percezione del tempo con fenomeni di derealizzazione e depersonalizzazione.

Con l'uso continuativo della sostanza, si possono verificare riduzione dell'intensità dell'effetto acuto piacevole e aumento degli effetti negativi tardivi ^(3,9,10).

La popolarità dell'MDMA tra i giovani ha origine nei suoi effetti acuti psicotropi (euforia, attività psicomotoria, soggettivo aumento nell'intensità delle percezioni) ^(9,10).

MECCANISMO D'AZIONE E NEUROTOSSICITÀ

La MDMA a livello cerebrale aumenta il livello di attività di almeno tre neurotrasmettitori: serotonina, dopamina, noradrenalina. La MDMA causa il rilascio di questi neurotrasmettitori dai loro depositi neuronali, incrementan-

done così l'attività cerebrale. La MDMA in confronto alla metamfetamina provoca maggiore aumento della serotonina e minore aumento della dopamina. La serotonina è coinvolta nella regolazione dell'umore, del sonno, dell'appetito, del dolore, dell'aggressività, dell'ansia, delle emozioni, della memoria e della percezione. Le diverse regioni cerebrali (neocortex, sistema limbico) sono coinvolte nell'azione della MDMA e a seconda della sede di rilascio della serotonina, gli effetti differiscono tra di loro. La Neocortex (frontale) svolge un ruolo importante nei processi cognitivi, mnemonici e legati alla percezione. Il sistema limbico (amigdala, ippocampo, gangli basali, ipotalamo) è coinvolto nella regolazione dell'umore, delle emozioni e dell'ansia (l'ippocampo è maggiormente coinvolto nei meccanismi della memoria).

Il trasportatore della serotonina è il target primario sul quale si lega l'MDMA. La serotonina comincia, così, ad accumularsi nello spazio intersinaptico per due motivi: l'MDMA impedisce il reuptake della serotonina nella terminazione neuronale e il trasportatore della serotonina comincia ad agire in senso opposto⁽¹¹⁾ (nelle condizioni normali il trasportatore della serotonina porta la serotonina dalla terminazione neurale nello spazio intersinaptico). Questa azione dell'MDMA è stata dimostrata nello striato e nella corteccia cerebrale di animali da laboratorio. Più serotonina c'è negli spazi intersinaptici maggiore è l'attivazione recettoriale. Questo è il principale effetto a breve termine. L'MDMA ha effetto simile sul sistema dopaminergico, può inibire il trasportatore della dopamina e causare l'aumento della dopamina nello spazio intersinaptico, aumentando la concentrazione della dopamina extracellulare nello striato^(12,13,14).

All'effetto iniziale di stimolazione serotonergica segue l'effetto opposto, tramite l'inibizione della triptofano idrossilasi (TPH), l'enzima principale per la sintesi della serotonina, e la ridotta concentrazione dell'acido 5-idrossi-indolacetico (5-HIAA) nel liquor espressione della ridotta funzione serotonergica^(15,16,17).

L'effetto neurotossico selettivo della MDMA a livello del sistema nervoso centrale è stato dimostrato su diversi modelli animali. I danni serotonergici neuronali possono essere sia reversibili che irreversibili^(17,18). Gli animali da laboratorio ai quali viene somministrata MDMA, presentano perdita permanente di reattività a diversi marcatori per le terminazioni seroto-

nergiche neuronali: serotonina, 5-HIAA, TPH e il trasportatore della serotonina^(18,19,20,21,22,23,24). Questo fatto è compatibile con una assotomia distale dei neuroni serotonergici centrali. Nei primati si verifica perdita duratura dei marcatori serotonergici degli assoni^(23,24), che in alcune regioni cerebrali possono essere permanenti e permanenti perdite dei neuroni serotonergici^(15,25).

Le ricerche eseguite su volontari ex-utilizzatori di MDMA, con marcatori indiretti dei neuroni serotonergici cerebrali, o valutando le concentrazioni di 5-HIAA nel liquido cerebrospinale, hanno mostrato una diminuzione selettiva di 5-HIAA nel liquido cerebrospinale, simile a quella notata negli animali con dimostrato danno degli assoni serotonergici^(26,27).

E' stato accertato che in caso di contemporanea somministrazione di SSRI, come fluoxetina, il danno neurotossico è minore^(7,28).

Nella applicabilità dei risultati ottenuti sui modelli animali all'uomo è necessario essere cauti. Nei modelli animali le dosi di MDMA somministrate sono usualmente maggiori di quelle assunte dall'uomo. Le modalità di somministrazione negli animali da laboratorio non sono sempre per via orale, sono più frequenti e ad intervalli ravvicinati. In più esistono fra animale ed uomo anche delle differenze nella sensibilità agli psicofarmaci, nelle modalità di metabolizzazione della sostanza, nel grado di sensibilità alla neurotossicità. Infine l'MDMA da strada differisce in quantità e qualità da quella usata in laboratorio. Spesso nell'uomo l'MDMA viene assunta insieme ad altre sostanze^(29,30,31,32).

Tuttavia la quantità della sostanza assunta a scopo ricreativo è comparabile a quella che provoca gli effetti tossici osservati nei primati⁽²⁴⁾.

Un ulteriore sviluppo alle conoscenze deriva dalla possibilità di determinare e quantificare la densità del trasportatore della serotonina come marcatore per il neurone serotonergico indenne nel cervello umano in vivo con l'uso della PET⁽³³⁾ o della SPECT⁽³⁴⁾. Queste tecniche consentono lo studio del cervello umano in vivo. Con lo sviluppo del radiolegante McN-5652, che selettivamente marca il trasportatore per la serotonina^(35,36,37,38), è possibile direttamente e in modo quantitativo valutare lo stato dei neuroni serotonergici nel cervello umano in vivo. Gli esiti di queste ricerche mostrano una diminuzione del binding del trasportatore cerebrale della serotonina (sia quello globale che quello

nelle diverse regioni cerebrali) nei soggetti utilizzatori di MDMA nei confronti dei drug naive. La diminuzione del binding del trasportatore della serotonina correla positivamente con l'uso di MDMA. Il neuroimaging ha reso possibile la dimostrazione dei cambiamenti in vivo nel cervello umano dopo l'assunzione della MDMA ^(39, 40).

In conclusione, soggetti che usano la MDMA hanno meno serotonina, meno metaboliti della serotonina e meno trasportatore della serotonina in terminazioni neurali serotonergiche.

CONSEGUENZE PSICHIATRICHE DELL'USO DI MDMA

Il ruolo reale dell'MDMA nei disturbi mentali indotti da sostanze saranno probabilmente noti solo tra alcuni anni ⁽⁴¹⁾. La maggior parte della letteratura scientifica si basa su case report o serie di case reports (anche perché difficilmente gli utilizzatori di ecstasy si rivolgono al medico). In caso di ricerche su campioni più numerosi la metodologia di indagine comprende l'uso di questionari anonimi o interviste al di fuori del setting clinico ^(42, 45, 46).

Nella letteratura scientifica si possono così trovare essenzialmente dati riguardanti gli effetti soggettivi della MDMA, riportati da drug-users. Una di queste ricerche, eseguita su un campione di 396 studenti, scelti at random, di età compresa tra 18 e 25 anni, ha mostrato come 143 (39%) avessero fatto uso di MDMA almeno una volta nella vita ⁽⁴³⁾. 100 di questi soggetti hanno accettato di compilare un questionario sugli effetti della sostanza. Tra gli effetti acuti quello riferito più frequentemente è stato l'effetto entattogeno (90%), seguito da trisma, tachicardia, bruxismo, bocca secca, aumento della vigilanza e tremore. Tra gli effetti subacuti veniva riferito nel 36% sedazione, crampi muscolari e stanchezza, effetto entattogeno, umore depresso, rigidità mascellare, disturbi della concentrazione, cefalea, bocca secca, ansia e irritabilità. Solo due soggetti riferivano effetti cronici: uno riferiva bruxismo, l'altro l'instabilità emotiva. In particolare è interessante la frequenza dell'uso della sostanza: la metà dei soggetti ha assunto la MDMA meno di 6 volte nella vita.

Interessanti sono anche i dati di una ricerca nella quale i soggetti venivano invitati a riferire gli effetti soggettivi. Il campione era costituito da 500 soggetti, che avevano assunto almeno una volta nella vita la MDMA ed erano stati

selezionati in posti di raduno diversi (clubs). La loro età era compresa tra 18 e 25 anni ⁽⁴⁴⁾. La frequenza di assunzione variava da una volta nella vita fino a più di 250 volte. In più della metà l'assunzione massima era rappresentata da tre volte. Tra gli effetti psichici immediati veniva riferita euforia (98%), sensazione di aumento di energia (91%), arousal sessuale (83%), pensieri deliranti (20%), ansia (16%) e depressione (12%). Tra gli effetti fisici venivano riferiti midriasi (88%), bruxismo (54%), lombalgia e nausea (entrambi sotto 35%). A lungo termine, tra gli effetti psichici e comportamentali, emergevano depersonalizzazione (54%), insonnia (38%), depressione (38%), "flash back" (27%). Tra gli effetti fisici invece lombalgia (48%), ipertonicità del collo (48%), rigidità articolare (36%), manifestazioni cutanee (31%), frequenti cefalee (30%).

Un altro studio eseguito su 150 soggetti abusatori di sostanze con pregresso uso di ecstasy, ha mostrato un alto tasso di complicanze psicopatologiche. L'età media del primo uso era, in questo campione, 19 anni; in media l'MDMA era stata assunta 11 volte; la durata media del periodo di assunzione era di 32.5 settimane. Nel 95 % dei casi l'MDMA non era l'unica sostanza usata. Le sensazioni riferite come più frequenti erano euforia, sensazioni piacevoli. I soggetti riferivano anche un aumento dei contatti sociali. Nel 53% (N=79) dei casi era possibile diagnosticare un disturbo mentale, più frequentemente disturbi depressivi, ma anche psicotici ed episodi bulimici. Meno frequenti erano i disturbi della memoria e della concentrazione. A maggiori quantità di MDMA utilizzate corrispondeva una maggiore frequenza di disturbi psichici, che aumentavano ancora di più in caso di uso contemporaneo di alcool ⁽⁴⁴⁾.

In 13 pazienti (9 dei quali poliabusatori soprattutto di cannabis) ricoverati in ospedale psichiatrico, tutti tranne uno con uso regolare di MDMA, con la frequenza da 1 compressa ogni 4 giorni fino a 10 compresse al giorno e la durata media di uso maggiore di un anno è stato possibile evidenziare la persistenza dei sintomi psicopatologici anche dopo l'interruzione dell'uso della sostanza ⁽⁸⁾.

La durata media dei sintomi era di 11 settimane. 8 soggetti presentavano sintomi psicotici con delirio di persecuzione (di questi uno presentava anche un delirio di riferimento, uno un delirio megalomane, uno un delirio di trasformazione corporea ed uno un delirio di gelosia). Le allucinazioni erano meno caratteri-

stiche e più fugaci. Nei confronti di soggetti con disturbo psicotico, ma che non facevano uso di sostanze, non potevano essere trovate delle differenze nell'espressione clinica della sindrome delirante. Nei 5 soggetti senza sintomi psicotici erano presenti attacchi di panico, fenomeni di derealizzazione e depersonalizzazione, depressione, palinopsia (illusioni visive), "flash back". Tutti i soggetti presentavano anamnesi familiari positive per disturbi mentali.

I sintomi psichiatrici da uso di MDMA appaiono, dunque, eterogenei ed i disturbi mentali probabilmente si verificano solo in piccola parte dei soggetti utilizzatori di MDMA cosicché questi quadri possono rimanere non diagnosticati.

L'uso di MDMA può essere correlato ad un ampio spettro di disturbi psichiatrici maggiore di quello che si riteneva in passato.

In letteratura sono descritti ulteriori tre casi⁽⁴⁵⁾: il primo con disturbo psicotico, con delirio e allucinazioni; il secondo con illusioni visive (trasformazione dei volti umani in figure diaboliche, terrificanti, "flashback" e delirio con tematiche religiose). Il terzo presentava "flashback" con intensa componente ansiosa. In questi casi non vi erano stati precedenti psichiatrici prima dell'uso di MDMA e anche l'anamnesi familiare era negativa. Negli ultimi 10 anni il numero di casi di disturbi psicotici in seguito all'uso di MDMA è andato aumentando ed il quadro clinico osservato non differisce sostanzialmente da quelli appena riportati.

Nell'uso cronico (anni) di MDMA è stata ritrovata una diminuzione delle capacità di apprendimento, riconoscimento e di rievocazione^(46,47) in individui con capacità cognitive globali intatte. Anche le altre funzioni superiori non mostrano in genere una compromissione. E' necessario sottolineare che le conseguenze psicopatologiche sono più frequenti nei soggetti predisposti⁽⁴⁸⁾. Clinicamente, inoltre, le conseguenze dell'uso di MDMA possono non essere subito visibili.

Riassumendo:

L'intossicazione acuta da MDMA è rara ed ancor più raro è l'esito letale. Gli effetti acuti indesiderati si possono verificare già dopo qualche giorno di assunzione e sono rappresentati da stanchezza, dolori muscolari, depressione, disturbi della concentrazione⁽⁹⁾. Il secondo e quinto giorno dopo l'assunzione si manifestano altri disturbi cognitivi e dell'umore⁽⁸⁾. Sono fre-

quenti ricorrenti attacchi di panico, "flashback", disturbi della memoria, sonno, concentrazione, apprendimento, umore depresso^(3,4,5,6,7,8,9,49). Gli effetti subacuti (della durata inferiore a un mese) sono: insonnia, stanchezza, disturbi depressivi, d'ansia, inappetenza, irritabilità e sono la conseguenza della ridotta concentrazione della TPH, serotonina e re-uptake della dopamina negli spazi intersinaptici^(14,28). Studi clinici mostrano un possibile effetto favorevole degli SSRI^(14,28). Tra gli effetti tardivi sono più frequenti disturbi depressivi, d'ansia e psicotici. Il disturbo psicotico si può verificare in seguito all'uso prolungato della MDMA, a volte favorito dall'uso di altre sostanze. Spesso l'uso di MDMA agisce da fattore scatenante in soggetti predisposti al disturbo psicotico⁽⁵⁰⁾.

Sintomi depressivi possono comparire già nella fase acuta dell'uso della MDMA, la durata varia da alcuni giorni ad alcune settimane. In alcuni casi transitano nel disturbo depressivo^(43,51). Disturbi d'ansia possono comparire nelle fasi acute (attacchi di panico) oppure rappresentano i disturbi a lungo termine da uso di MDMA^(5,6,43).

CONCLUSIONI

La semplicità della struttura chimica dell'MDMA, il facile accesso ai suoi precursori e le informazioni necessarie per la sua sintesi collegate alla facilità di guadagno sono fattori importanti per la disponibilità della sostanza sul mercato illecito. Tra i giovani la popolarità della sostanza stimolante ed allucinogena è diffusa proprio per i suoi effetti soggettivi immediati, oltre alla vasta offerta sul mercato e facilità di assunzione.

Le nozioni sulla neurotossicità dell'MDMA riguardano soprattutto i modelli animali, anche se i ricercatori hanno dimostrato le modificazioni cerebrali anche nel cervello umano. L'uso di MDMA, a qualsiasi dosaggio, rappresenta un rischio di danno psicologico e/o cognitivo in soggetti vulnerabili.

La maggioranza degli studi si basa sull'uso pregresso, riportato da soggetti senza la possibilità di poter verificare il contenuto reale delle compresse assunte come MDMA. La quantità di MDMA assunta, la contemporanea assunzione di altre sostanze e spesso gli effetti dell'MDMA si basano su quanto riferito dagli utilizzatori. Occorre, dunque, studiare gli effetti dell'MDMA in soggetti drug naive o in alternativa studiare longitudinalmente gruppi

di utilizzatori paragonandoli ai non utilizzatori. Proprio gli studi longitudinali, che seguano nel tempo sia i soggetti con uso pregresso sia quelli con uso continuativo, potranno offrire risposte esaurienti a quesiti quali l'influenza dell'età e della durata dell'uso sugli effetti acuti, sulla neurotossicità a lungo termine, sulla latenza di comparsa delle complicanze psicopatologiche, e se gli effetti collaterali possano diminuire con il tempo.

L'uso sempre più frequente di MDMA e le conseguenti complicanze psico-fisiche rappresentano, così, nuovi stimoli per le attività di cura, riabilitazione, prevenzione e ricerca nel settore dell'abuso di sostanze.

BIBLIOGRAFIA

- Vendramin A, Sciacchitano A.M. MDMA ed ecstasy: breve viaggio tra falsi miti e preoccupazioni reali. *Medicina delle tossicodipendenze* 1999; 7: 10-9.
- Rochester JA, Kirchner JT. Ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine): history, neurochemistry, and toxicology. *J Am Board Fam Pract*. 1999; 12: 137-42.
- Curran HV, Travill RA. Mood and cognitive effects of +/-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy'): week-end 'high' followed by mid-week low. *Addiction* 1997; 92: 821-31.
- Greer G, Tolbert R. Subjective reports of the effects of MDMA in a clinical setting. *J Psychoact Drugs* 1986; 18: 319.
- McCann UD, Mertl M, Eligulashvili V, Ricaurte GA. Cognitive performance in (+/-) 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy") users: a controlled study. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 143: 417-25.
- McGuire PK, Cope H, Fahy TA. Diversity of psychopathology associated with use of 3,4 - methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy'). *Br J Psychiatry* 1994; 165: 391-5.
- Reneman L, Booij J, Schmand B, van den Brink W, Gunning B. Memory disturbances in "Ecstasy" users are correlated with an altered brain serotonin neurotransmission. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 148: 322-4.
- McCann UD, Ricaurte GA. Reinforcing subjective effects of (+/-) 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy") may be separable from its neurotoxic actions: clinical evidence. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 3: 214-7.
- Morland J. Toxicity of drug abuse-amphetamine designer drugs (ecstasy): mental effects and consequences of single dose use. *Toxicol Lett* 2000; 15:147-52.
- Parrott AC, Lasky J. Ecstasy (MDMA) effects upon mood and cognition: before, during and after a Saturday night dance. *Psychopharmacology (Berl)* 1998; 139: 261-8.
- Rudnick G, Wall SC. The molecular mechanism of "ecstasy" [3,4- methylenedioxymethamphetamine (MDMA)]: serotonin transporters are targets for MDMA-induced serotonin release. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 1817-21.
- Sprague JE, Huang X, Kanthasamy A, Nichols DE. Attenuation of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) induced neurotoxicity with the serotonin precursors tryptophan and 5-hydroxytryptophan. *Life Sci*. 1994; 55: 1193-8.
- Sprague JE, Everman SL, Nichols DE. An integrated hypothesis for the serotonergic axonal loss induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *Neurotoxicology*. 1998; 19: 427-41.
- Liechti ME, Baumann C, Gamma A, Vollenweider FX. Acute psychological effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy") are attenuated by the serotonin uptake inhibitor citalopram. *Neuropsychopharmacology*. 2000; 22: 513-21.
- Ricaurte GA, Martello AL, Katz JL et al. Lasting effects of (\pm) 3,4 -methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on central serotonergic neurons in nonhuman primates: neurochemical observations. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 261: 616-22.
- Schmidt CJ. Neurotoxicity of the psychedelic amphetamine, methylenedioxymethamphetamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 240: 1-7.
- ÒHearn EG, Battaglia G, DeSouza EB, Kuhar MJ, Molliver ME. Methylenedioxymethamphetamine (MDA) and methylenedioxymethamphetamine (MDMA) cause selective ablation of serotonergic axon terminals in forebrain: immunocytochemical evidence for neurotoxicity. *J Neurosci* 1988; 8: 2788-803.
- Slikker W, Ali SF, Scallet C, Frith CH, Newport GD, Bailey JR. Neurochemical and neurohistological alterations in the rat and monkey produced by orally administered methylenedioxymethamphetamine (MDMA). *Toxicol Appl Pharmacol* 1988; 94: 448-57.
- Commins DL, Vosmer G, Virus R, Woolverton W, Schuster C, Seiden L. Biochemical and histological evidence that methylenedioxymethamphetamine (MDMA) is toxic to neurons in the rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 241: 338-45.
- Battaglia G, Yeh SY, ÒHearn E, Molliver ME, Kuhar MJ, DeSouza EB. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine and 3,4-methylenedioxymethamphetamine destroy serotonin terminals in rat brain: quantification of neurodegeneration by measurement of [$_H$]paroxetine-labelled serotonin uptake sites. *J Pharmacol Exp Ther* 1987, 242: 911-6.
- Ricaurte GA, Forno LS, Wilson MA et al. (\pm)3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) selectively damages central serotonergic neurons in non-human primates. *JAMA* 1988; 260: 51-5.
- Molliver ME, Berger UV, Mamounas LA, Molliver

- DC, O'Hearn EG, Wilson MA. Neurotoxicity of MDMA and related compounds: anatomic studies. *Ann NY Acad Sci* 1990; 600: 640-64.
23. Insel TR, Battaglia G, Johannessen JN, Marra S, DeSouza EB. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy") selectively destroys brain serotonin terminals in rhesus monkey. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 249: 713-20.
 24. Ricaurte GA, DeLanney LE, Irwin I, Langston JW. Toxic effects of MDMA on central serotonergic neurons in the primate: importance of route and frequency of drug administration. *Brain Res* 1988; 446: 165-8.
 25. Fischer CA, Hatzidimitriou G, Katz JL, Ricaurte GA. Reorganization of ascending serotonin axon projections in animals previously exposed to the recreational drug 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *J Neurosci* 1995; 15: 5476-85.
 26. Ricaurte GA, Finnegan KF, Irwin I, Langston JW. Aminergic metabolites in cerebrospinal fluid of humans previously exposed to MDMA: preliminary observations. *Ann NY Acad Sci* 1990; 600: 699-710.
 27. McCann UD, Ridenour A, Shaham Y, Ricaurte GA. Serotonin neurotoxicity after MDMA: a controlled study in humans. *Neuropsychopharmacology* 1994; 10: 129-38.
 28. Virden TB, Baker LE. Disruption of the discriminative stimulus effects of S(+)-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) by (+/-)-MDMA neurotoxicity: protection by fluoxetine. *Behav Pharmacol*. 1999; 10: 195-204.
 29. Finnegan KF, Ricaurte GA, Ritchie LD, Irwin I, Peroutka SJ, Langston JW. Orally administered MDMA causes a long-term depletion of serotonin in rat brain. *Brain Res* 1988; 447: 141-4.
 30. Obrocki J, Buchert R, Vaterlein O, Thomasius R, Beyer W, Schiemann T. Ecstasy-long-term effects on the human central nervous system revealed by positron emission tomography. *Br J Psychiatry* 1999; 175: 186-8.
 31. Curran HV. Is MDMA ('Ecstasy') neurotoxic in humans? An overview of evidence and of methodological problems in research. *Neuropsychobiology* 2000; 42:34-41.
 32. Ricaurte GA, Yuan J, McCann UD. (+/-)3,4-Methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy')-induced serotonin neurotoxicity: studies in animals. *Neuropsychobiology* 2000;42: 5-10.
 33. Scheffel U, Szabo Z, Mathews WB et al. Fenfluramine-induced loss of serotonin transporters in baboon brain visualised with PET. *Synapse* 1996; 24: 395-8.
 34. Laruelle M, Baldwin RM, Malison RT et al. SPECT imaging dopamine and serotonin transporters with [¹²³I] beta - CIT: pharmacological characterization of brain uptake in nonhuman primates. *Synapse* 1993; 13: 295-309.
 35. Dannals RF, Scheffel U, Suehiro M, Ricaurte G. Radioligand development for studying serotonin uptake sites with positron emission tomography. *Med Chem Res* 1994; 5: 228-44.
 36. Suehiro M, Scheffel U, Dannals RF, Ricaurte GA, Ravert HT, Wagner HN. A PET radiotracer for studying serotonin uptake sites: [¹¹C]McN-5652-Z. *J Nucl Med* 1993; 34: 120-7.
 37. Szabo Z, Scheffel U, Suehiro M, et al. Positron emission tomography of serotonin transporter sites in baboon brain with [¹¹C]McN5652. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995; 15: 798-805.
 38. Szabo Z, Kao P, Scheffel U et al. Positron emission tomography of serotonin transporter sites in human brain with: [¹¹C]McN5652. *Synapse* 1995; 20: 37-43.
 39. McCann UD, Szabo Z, Scheffel U, Dannals RF, Ricaurte GA. Positron emission tomographic evidence of toxic effect of MDMA ("Ecstasy") on brain serotonin neurons in human beings. *Lancet* 1998; 352: 1433-7.
 40. Buchert R et al. Long-term effects of »Ecstasy« use on serotonin transporters of the brain investigated by PET. *Journal of Nuclear Medicine* 2003; 3: 375-84.
 41. Henry JA. Ecstasy and the dance of death. *Br Med J* 1997; 305:5-6.
 42. Schifano F, Di Furia L, Forza G, Minicuci N, Bricolo R. MDMA ('ecstasy') consumption in the context of polydrug abuse: a report on 150 patients. *Drug and alcohol dependence* 1998; 52: 85-90.
 43. Peroutka SJ, Newman H, Harris H. Subjective effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in recreational users. *Neuropsychopharmacology* 1988; 1: 173-7.
 44. Cohen RS. Subjective reports on the effects of the MDMA ('Ecstasy') experience in human. *Prog Neuro Psychopharmacol & Biol Psychiatr* 1995; 19: 1137-45.
 45. Creighton FJ, Black DL, Hyde CE. 'Ecstasy' psychosis and flashbacks. *Br J Psychiatry* 1991; 159: 715-5.
 46. Klugman A, Hardy S, Baldewegt, Gruzelier J. Letter to the editor. *Lancet* 1999; 353: 1269-70.
 47. Parrott AC, Buchanan T, Scholey AB, Heffernan T, Ling J, Rodgers. Ecstasy/MDMA attributed problems reported by novice, moderate and heavy recreational users. *Hum Psychopharmacol* 2002; 17:309-12.
 48. McCann UD, Ricaurte GA. Lasting neuropsychiatric sequelae of ±methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy') in recreational users. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 20: 302-5.
 49. Green AR, Cross AJ, Goodwin GM. Review of the pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)

- or "Ecstasy"). *Psychopharmacology* 1995; 119: 247-60.
50. MMWR. Increasing morbidity and mortality associated with the abuse of methamphetamine. United States 1991-1994. *MMRW* 1995; 1: 882-6.
51. MacInnes N, Handley SL, Harding GF. Former chronic methylenedioxyamphetamine (MDMA-ecstasy) users report mild depressive symptoms. *J Psychopharmacol* 2001; 15:181-6.

