

CLASSIFICAZIONE DELLE SOSTANZE D'ABUSO

Andrea Vendramin (1), Roberto Boccalon (2)

(1) *Ser.T. - Bassano del Grappa (IV); Dipartimento di Farmacologia Università di Padova*

(2) *Ser.T. - Ferrara; Scuola di Specializzazione in Psichiatria Università di Ferrara*

INTRODUZIONE

Nel definire un principio attivo come sostanza di abuso, non sempre ci si attiene a criteri di giudizio sufficientemente asettici, rispetto a contesto socioculturale, ordinamenti giuridici, convincimenti ed abitudini personali. Il termine “abuso”, invece, si riferisce, in ogni caso, all’autosomministrazione di una sostanza secondo modalità che si discostano dalle norme mediche e sociali condivise. I problemi medici determinati dall’abuso di sostanze psicoattive sono diventati argomento di importante interesse, non solo per gli specialisti, ma anche per i Medici di Medicina Generale. Sintomatologia ed evoluzione di intossicazione acuta, over-dose e sindrome di astinenza presentano caratteristiche diverse in rapporto alle singole sostanze. Le patologie correlate sono determinate dalle rispettive proprietà tossicologiche, dalle modalità di assunzione e, più in generale, dalle condizioni di vita del paziente. La dipendenza, condizione in cui l’individuo continua ad assumere un farmaco per sperimentarne gli effetti, nonostante le conseguenze mediche e sociali, è un fenomeno biologico di cui particolari sostanze, comunemente indicate con il termine “droghe”, sono gli agenti eziologici in senso tecnico proprio. Al ricercatore ed al clinico interessa comprendere quali sono i meccanismi che innescano e mantengono un comportamento così manifestamente dannoso. Il farmacologo deve identificare con certezza le peculiarità delle sostanze d’abuso, per disporre di oggettivi elementi di predittività intorno alle eventuali proprietà additive dei nuovi principi attivi. Il potenziale tossicomane di un farmaco viene, tradizionalmente, messo in relazione alla capacità di determinare:

- 1) tolleranza acquisita
- 2) dipendenza fisica
- 3) dipendenza psicologica

LA TOLLERANZA ACQUISITA

La tolleranza acquisita si manifesta quando dosi progressivamente maggiori di un farmaco devono essere somministrate per ottenere gli effetti farmacologici desiderati. Quando è determinata da un più rapido metabolismo è detta farmacocinetica mentre quando è dovuta alla diminuzione della risposta recettoriale è detta farmacodinamica. Essa, tuttavia, deve essere considerata un fenomeno generale non limitato alle “droghe”, riguardando molti farmaci come anticolinergici o nitroderivati, che certamente non provocano autosomministrazione. Viceversa, sostanze di abuso come cocaina ed amfetamine non determinano tolleranza e mantengono le proprietà eccitanti per prolungati periodi di somministrazione, senza richiedere apprezzabili incrementi di dosaggio.

LA DIPENDENZA FISICA

La dipendenza fisica si instaura, usualmente, quando un farmaco è assunto per un congruo periodo di tempo con concentrazioni ematiche mantenute relativamente costanti per giorni, settimane o mesi. La sua manifestazione sintomatica è la sindrome d’astinenza, che compare quando l’assunzione cronica è sospesa “ex abrupto” oppure in seguito alla somministrazione di specifico antagonista. La natura della sintomatologia dipende dal sistema neurotrasmettitoriale che costituisce il bersaglio di ciascun farmaco. Neppure la capacità di indurre dipendenza fisica può essere considerata caratteristica patognomonica delle sostanze di abuso. Farmaci, quali glucocorticoidi ed antipertensivi, provocano alla improvvisa sospensione comparsa di quadri sintomatologici assimilabili a sindromi d’astinenza, senza per questo determinare condotte di abuso. Dipendenza fisica e tolleranza acquisita sono espressione della capacità di un farmaco di provocare reazioni adattative da parte dell’organismo, ma non costituiscono il requisito minimo che una sostanza deve possedere per mantenere il “drug seeking behaviour” (comportamento di compulsiva ricerca). La dipendenza fisica può tuttavia contribuire all’instaurarsi di abuso per evitare la comparsa dei sintomi spiacevoli che seguono la deprivazione. Essa costituisce il substrato biologico del “rinforzo negativo”, per il timore, assai vivo nel tossicomane, di sperimentare

l'astinenza.

LA COSIDDETTA DIPENDENZA PSICOLOGICA

La dipendenza psicologica è caratterizzata dal “craving” (bramosia irrefrenabile) per una sostanza. Esso scatena e mantiene il drug seeking behaviour e le ricadute a distanza sono determinate dalla ricomparsa, talora condizionata da fattori esterni, di un antico craving non completamente eliminato. Le ricadute sono riconosciute essere la vera malattia del tossicodipendente e la dipendenza psicologica, risulta l'elemento costitutivo fondamentale della tossicodipendenza. È la dipendenza psicologica, dunque, la vera dipendenza, di cui tolleranza e dipendenza fisica sono corollario. La focalizzazione sugli aspetti della sintomatologia somatico-macroscopica della sindrome di astinenza, che costituiscono i confini dell'area della dipendenza fisica, ha lasciato ricaduta e craving all'interpretazione delle discipline psicologiche e sociali, essendo, un tempo, inimmaginabile un possibile e specifico correlato biologico sotteso alla sintomatologia comportamentale. Lo studio sperimentale dell'abuso di sostanze ha presentato notevoli difficoltà per aspetti sia legali che scientifici e la prolungata mancanza di un modello animale ha determinato la confusione che tuttora caratterizza l'interpretazione patogenetica della tossicomania. Molti, anche fra i medici, stentano a riconoscere nelle condotte di abuso il sintomo di una malattia organica determinata dalle sostanze stesse. La dicotomia fra dipendenza fisica e dipendenza psicologica ha contribuito ad alimentare questa confusione che, solo apparentemente semantica, è, in realtà, sostanziale. Il termine dipendenza psicologica esprime in sé stesso una connotazione di inorganicità che si contrappone alle attuali, verificate, acquisizioni neuroscientifiche.

MODELLI SPERIMENTALI DI ADDICTION

In opportune condizioni gli animali di laboratorio possono diventare dipendenti da sostanze e tutti i mammiferi, dal ratto al primate non umano, gradiscono e si autosomministrano, con le medesime modalità, le stesse sostanze di cui l'uomo abusa. Questo indica che alla base dell'abuso di sostanze farmacologicamente attive vi sono meccanismi legati a processi biologici tanto importanti da essere rimasti invariati, nel corso della filogenesi, così da essere comuni ad animali ed uomo. Modelli animali sperimentali, che rispecchiano molto da vicino il comportamento umano, quali “self administration” e “conditioned place preference” hanno, dunque, irrimediabilmente dimostrato che la cosiddetta dipendenza psicologica ha un nucleo centrale di natura neurobiologica, i cui meccanismi neuronali sono associati con effetti farmacologici di rinforzo positivo, responsabili per il mantenimento del drug seeking behaviour. Questi ed altri tipi di modelli si sono dimostrati capaci di svelare le proprietà motivazionali positive o negative delle sostanze ad azione centrale e costituiscono utili strumenti di predittività delle potenzialità additive di una molecola.

LE PROPRIETÀ MOTIVAZIONALI DEI FARMACI

Alcuni farmaci hanno proprietà motivazionali di rinforzo positivo ed inducono comportamenti, talora molto complessi, allo scopo di sperimentare nuovamente i loro effetti. Altre sostanze, hanno azione di rinforzo negativo, determinando condotte di evitamento. Altre ancora non presentano alcuna azione di rinforzo, nè positivo nè negativo, e sono dette neutre. Caratteristica comune e requisito minimo di tutte le droghe d'abuso è l'effetto gratificante, la cui potente azione di rinforzo positivo induce e mantiene il drug seeking behaviour.

IL SISTEMA MESOLIMBICO DI REWARD

Negli anni '50, sulla base dei risultati di studi su ratti portatori di elettrodi cerebrali impiantati cronicamente, si era individuata l'esistenza di aree cerebrali dotate di proprietà gratificanti. Queste strutture, localizzate lungo il decorso del fascio mediale del proencefalo (MFB), sono costituite da neuroni dopaminergici che originano dall'area ventrale tegmentale (VTA) del mesencefalo e che innervano diverse aree del sistema limbico, fra cui il nucleo accumbens (NA). Il sistema dopaminergico mesolimbico gioca un ruolo chiave nei meccanismi di gratificazione e costituisce il circuito di reward, la cui attivazione rende piacevoli il nutrirsi, il bere e tutte quelle interazioni sociali, come i comportamenti sessuali e materni, che sono fondamentali per la sopravvivenza della specie. La capacità stessa di sperimentare sensazioni piacevoli, si può interpretare come mezzo filogenetico affinché determinati comportamenti siano messi in atto dal singolo individuo. Raffinate tecniche di microdialisi cerebrale hanno dimostrato che le sostanze d'abuso, proprio come i reward naturali, potenziano la trasmissione dopaminergica mesolimbica ed aumentano la concentrazione di dopamina (DA) extraneuronale nel NA. Questi

risultati sono stati confermati, sia pur indirettamente, anche nell'uomo, da studi topografici del metabolismo cerebrale, realizzati mediante il metodo dell'emissione di positroni.

CRITERI DI INCLUSIONE FRA LE DROGHE D'ABUSO

Fra milioni di principi attivi conosciuti, la capacità di funzionare come potenti surrogati dei reward naturali, connota come droghe solo poche, particolari sostanze, che, dunque, devono essere considerate alla luce di queste verificate conoscenze. Al momento attuale i criteri di inclusione fra le sostanze di abuso sono fondamentalmente due: a) la volontaria autosomministrazione da parte di mammiferi non umani, e b) l'acuta stimolazione del sistema mesolimbico, da cui derivano proprietà euforogene comuni a sedativi ed eccitanti. Modificazioni molecolari acute e croniche dei circuiti di reward, correlati neurochimici del craving a lungo termine e dei processi di apprendimento e memoria e proprietà farmacotossicologiche delle droghe d'abuso costituiscono, nel modello farmacobiologico, i fattori critici della tossicodipendenza.

CRITERI DI CLASSIFICAZIONE DELLE DROGHE D'ABUSO

Le sostanze di abuso possono essere classificate secondo criteri:

- *giuridici (legali ed illegali)*
- *di pericolosità (leggere e pesanti)*
- *di preparazione (naturali, semisintetiche e sintetiche)*
- *farmacologici (in base a caratteristiche farmacodinamiche e strutturali)*

I **criteri giuridici** risentono delle legislazioni dei singoli Stati. Ogni società accetta alcune sostanze come lecite e ne condanna altre come illecite. In Italia, negli U.S.A. e nella gran parte dei Paesi dell'Europa Occidentale, alcol etilico e nicotina sono considerate vere "droghe nazionali". In alcuni Paesi Mediorientali cannabis e khat sono tollerati, mentre gli alcolici sono proibiti. Tra alcune tribù di Indiani d'America il peyotl può essere legalmente utilizzato per fini religiosi e, nelle zone andine del Sud America, le foglie di coca sono usate per sedare la fame e migliorare la possibilità di eseguire lavori pesanti ad elevata altitudine. Distinguere le sostanze lecite dalle illecite, in molti casi, dipende più che dalla loro effettiva tossicità, dal giudizio sociale. Organi di controllo nazionali e sovranazionali pubblicano, e periodicamente aggiornano, le Schedule delle Sostanze Controllate. In Italia il DPR 309/90 all'art.14 ha classificato le sostanze stupefacenti e psicotrope, suddividendole in sei tabelle. La tabella 1 comprende l'oppio ed i suoi derivati, la coca ed i suoi derivati, le sostanze amfetaminiche, gli allucinogeni ed i tetraidrocannabinoli. Nella tabella 2 sono indicati la canapa indiana ed i prodotti da essa ottenuti. Nella tabella 3 sono compresi i barbiturici, esclusi quelli a lunga durata d'azione e di accertato effetto antiepilettico e quelli impiegati quali anestetici generali. La tabella 4 comprende le sostanze di corrente impiego terapeutico, per le quali sono stati accertati concreti pericoli di induzione di dipendenza, di intensità minore rispetto a quella delle sostanze elencate nelle prime due tabelle. Nella tabella 5 compaiono le preparazioni farmaceutiche che, pur contenendo le sostanze già indicate nelle precedenti tabelle, per le modalità di impiego e per le dosi, non comportano rischi di abuso. La tabella 6 comprende i prodotti ad azione ansiolitica, antidepressiva e psicostimolante, che possono dar luogo a pericolo di abuso ed alla possibilità di farmacodipendenza. La classificazione sovraesposta assume particolare rilievo, in ordine alle specifiche regole attinenti la ricettazione ed agli effetti delle sanzioni penali previste per illecita detenzione e commercio di sostanze stupefacenti o psicotrope.

Il **criterio di pericolosità** distingue le sostanze d'abuso in rapporto alla loro pericolosità individuale e sociale. Vengono definite droghe pesanti:

- oppiacei
- cocaina
- amfetamine
- allucinogeni
- barbiturici
- alcol etilico

Sono considerate droghe leggere:

- derivati della canapa indiana
- nicotina
- caffeina
- solventi volatili

Questa classificazione si presta a molte critiche ed ha generato sottovalutazione intorno alla reale tossicità delle droghe definite leggere senza alcun riferimento a dose e modalità d'assunzione. In realtà l'aggettivo pesante o leggero connota più

adeguatamente i consumatori piuttosto che le sostanze d'abuso.

Il **criterio di preparazione** viene per lo più utilizzato come corollario alle altre classificazioni. Indipendentemente dall'origine, le droghe d'abuso sono sostanze che, per esser tali, interferiscono pesantemente con delicate strutture del SNC. I principi attivi semisintetici e sintetici non sempre sono più tossici rispetto a quelli naturali, dei quali, in generale, sono "imitazioni". Più interessante potrebbe essere la distinzione dagli altri preparati dei "prodotti" naturali, grezzi o semilavorati, come le foglie di coca e di canapa indiana o la polvere d'oppio, il cui profilo farmacologico è condizionato dalla presenza di una più bassa concentrazione di principio attivo. D'altra parte, mentre, solitamente, si fa riferimento a proprietà e tossicità delle droghe da farmacia, la pratica clinica mette a confronto con quelle "da strada", il cui grado di purezza ed il cui contenuto in contaminanti, adulteranti e sostanze da taglio è estremamente variabile.

La classificazione delle sostanze di abuso secondo **criteri farmacologici** è, nella sua semplicità, la più utile ed accettata. Non risente di differenze legislative o di giudizio sociale ed è l'unica che, prendendo in considerazione le proprietà farmacodinamiche dei singoli principi attivi, ne verifica la rispondenza ai criteri di inclusione. Distinguiamo:

- oppioidi
- psicostimolanti
- deprimenti del SNC
- alcol etilico
- nicotina e tabacco
- cannabinoidi
- allucinogeni
- arilcicloesamine
- inalanti
- designer-drugs

GLI OPIOIDI

Con il termine oppioidi si designano l'oppio ed i suoi derivati e, più in generale, un gruppo di sostanze, non necessariamente tossicomaniogene, aventi in comune la proprietà di interagire con i recettori μ , δ e κ , i cui mediatori naturali sono rispettivamente endorfine, enkefaline e dinorfine. L'oppio è un essudato secco di colore brunoastro che si estrae, in forma di lattice, dalle capsule verdi del *Papaver Somniferum*. I due principali oppioidi presenti nell'oppio sono morfina e codeina. Sebbene la sintesi totale di questi composti sia possibile, è così difficile e dispendiosa che tutta la morfina illecita è di origine naturale. L'oppiode più comunemente abusato è l'eroina (diacetilmorfina), sintetizzata clandestinamente dalla morfina naturale. L'eroina prodotta illecitamente si presenta come polvere finissima bianca, rosa o brunastra, di odore debolmente acetico. Le principali vie di autosomministrazione sono l'endonasale e l'intravenosa e gli effetti sono simili, ma più potenti per la maggior liposolubilità, a quelli della morfina. Essendo profarmaco della morfina, i risultati sperimentali ottenuti con questa sono estensibili all'eroina. In relazione agli aspetti quali-quantitativi della interazione recettoriale delle singole molecole, gli oppioidi più noti si distinguono in:

- *agonisti prevalentemente μ* : morfina, eroina, meperidina, metadone.
- *agonisti κ , parziali μ* : pentazocina
- *agonisti parziali μ* : buprenorfina
- *antagonisti*: naloxone, naltrexone

Le proprietà additive degli oppioidi appaiono legate soprattutto alla rispettiva capacità di agonismo col recettore μ che, frenando a livello della VTA la tonica inibizione esercitata da neuroni gabaergici su neuroni dopaminergici, determina cospicuo aumento, dose dipendente, della concentrazione extraneuronale di DA a livello del circuito mesolimbico di reward. Gli agonisti μ provocano spontanea autosomministrazione nei paradigmi sperimentali con gli animali di laboratorio. Gli agonisti κ invece dimostrano spiccate proprietà aversive e diminuiscono, piuttosto che aumentare, l'efflusso di DA nel sistema di reward. La pentazocina, agonista prevalentemente κ , perde ogni capacità additiva se somministrata insieme a naloxone, in dose utile ad antagonizzare il solo recettore μ . La buprenorfina, esercitando sul recettore μ azione di agonismo parziale, ha minori proprietà additive rispetto a morfina ed eroina. Il metadone, pur possedendo evidenti potenzialità tossicomaniogene, ha caratteristiche cinetiche tali che lo rendono utilissimo nel trattamento della dipendenza da oppiacei. Naloxone e naltrexone, antagonisti puri dei recettori per gli oppioidi, particolarmente potenti sui μ , non presentano alcuna capacità additiva e sono utili rispettivamente nel trattamento dell'over-dose e nella prevenzione della ricaduta.

La funzione del recettore δ nella mediazione degli effetti di rinforzo positivo non è chiara, ma vi è una certa evidenza di un suo ruolo, probabilmente con meccanismo analogo al recettore μ . In definitiva morfina, eroina, meperidina, metadone ed i loro congeneri sono dotati di notevoli proprietà tossicomaniogene. Provocano, inoltre, tolleranza acquisita, fra loro crociata, e

dipendenza fisica, per cui la tossicodipendenza da oppioidi, determinata dall'effetto di rinforzo positivo è sostenuta dal rinforzo negativo della sindrome di astinenza.

GLI PSICOSTIMOLANTI

Sono sostanze che agiscono a livello del SNC stimolando la neurotrasmissione cerebrale. Fra le droghe d'abuso, gli psicostimolanti più importanti sono:

- *cocaina*
- *amfetamine*
- *alcaloidi del Khat*
- *caffeina*

La *cocaina* è il principale alcaloide psicoattivo presente nell'Erythroxylon Coca, arbusto sempreverde tipico del Sud America. Fra le popolazioni andine la masticazione delle foglie di Coca è pratica comune ed antichissima. 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. La cocaina, i cui effetti eccitanti sono determinati dall'inibizione dell'uptake presinaptico delle catecolamine, ha straordinarie capacità additive che, per le caratteristiche cinetiche, sono ulteriormente esaltate con il crack. La cocaina impedisce che i neuroni del sistema mesolimbico ricatturino e neutralizzino la DA liberata, che viene a contatto in maggior concentrazione con le cellule bersaglio, particolarmente nella VTA e nel NA, stimolando potentemente il sistema di reward. I risultati degli esperimenti di libera self administration e di conditioned place preference sono assolutamente paradigmatici tanto da costituire termine di paragone per tutte le altre sostanze. La dipendenza da cocaina è caratterizzata da sensibilizzazione agli effetti dopaminergici invece che da tolleranza e da sindrome di astinenza, solo recentemente riconosciuta come tale, che si manifesta con depressione, ansia, craving, iperfagia, anedonia. La cocaina costituisce l'esempio più classico e convincente di come la distinzione fra dipendenza fisica e psicologica sia impropria e fuorviante.

Le *amfetamine*, composti sintetici correlati alle catecolamine, per semplici modificazioni strutturali, danno origine a composti che, per specifiche proprietà, si distinguono in:

- a) *eccitanti*
- b) *allucinogeni*
- c) *entactogeni*

Le *amfetamine eccitanti*, di cui attualmente la più importante è la metamfetamina, nota come *ice*, esercitano, analogamente alla cocaina, una potente azione di rinforzo positivo, provocando autosomministrazione nell'animale da esperimento. Più attive in forma destrogira, potenziano la trasmissione dopaminergica a livello del circuito di reward per aumentato rilascio del neurotrasmettitore, blocco del reuptake presinaptico ed inibizione della distruzione enzimatica da parte delle monoaminoxidasi (MAO). La dipendenza da amfetamine eccitanti presenta, in buona sostanza, le medesime caratteristiche di quella da cocaina, sia per il fenomeno della sensibilizzazione che per l'intensissimo craving. Insieme ad esse devono essere considerate, per le molte analogie, sostanze anoressizzanti, come fenmetrazina e fendimetrazina, e stimolanti, come metilfenidato e pipradol. Queste molecole possiedono importanti proprietà tossicomaniogene che, di fatto, le collocano fra le sostanze psicostimolanti suscettibili d'abuso.

Le *amfetamine allucinogene* sono amine primarie, trisostituite sull'anello, più attive in forma levorotatoria, che producono effetti simili alla mescalina.

Si distinguono dalle altre amfetamine perché sostituiscono l' LSD nei test di drug discrimination e non provocano autosomministrazione nell'animale. Loro principali bersagli sono alcuni recettori serotoninergici e, pur conservando azione simpaticomimetica, l'effetto peculiare è allucinogeno. Fra le tante, a titolo esemplificativo ricordiamo la 2,5-dimetossi-4-metilanfetamina (DOM o STP). Il loro abuso, che non assume i caratteri della cronicità, provoca tolleranza acquisita, crociata con altri allucinogeni, ma non presenta le prerogative della vera dipendenza.

Le *amfetamine entactogene*, amine secondarie bisostituite sull'anello in posizione 3,4, sono più attive in forma destrogira, come le molecole eccitanti. A differenza di queste hanno, come i derivati allucinogeni, spiccata azione sul sistema serotoninergico aumentando, in acuto, la disponibilità di serotonina (5HT) nello spazio intersinaptico. Dall'azione dopaminergica, presente ma meno rilevante, sembra dipendere la tossicità per gli assoni serotoninergici. L'effetto peculiare, cui devono il nome, è la facilitazione delle relazioni interpersonali con piacevole sensazione di empatia. Ai test di drug-discrimination sostituiscono le amfetamine eccitanti e non quelle allucinogene ma provocano spontanea autosomministrazione nell'animale da esperimento. La più importante è la 3,4-metilendiossimetametfetamina (MDMA o Ecstasy) che, nonostante l'accertata neurotossicità e la potenzialità tossicomaniogena, è popolarissima fra i giovani di tutto il mondo. La 3,4-metilendiossanfetamina (MDA o Love-drug) rappresenta invece il trait d'union fra amfetamine allucinogene ed entactogene, di cui condivide caratteristiche strutturali ed effetti. Infatti pur essendo bisostituita sull'anello con la funzione 3,4 è una amina primaria che ha conservato, accanto alle peculiarità entactogene, discrete proprietà allucinogene.

Le più recenti amfetamine entactogene sono la 3,4-metilendiossietilamfetamina (MDEA o Eve) e l'N-metil-l-(1,3-benzodiossol-s-il)-butanamina (MBDB).

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. Contengono tre alcaloidi principali, catidina, catinina e carina la quale differisce dall'anfetamina per un radicale ossidrilico sul primo atomo di carbonio. Proprietà tossicomane e effetti sono simili, benché più moderati, a quelli delle amfetamine eccitanti.

LA CAFFEINA

La *caffèina* è la sostanza psicoattiva più largamente usata nel mondo. Il consumo giornaliero pro capite può essere assai 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, la cioccolata e numerose preparazioni analgesiche di comunissimo uso. Contrariamente a cocaina ed amfetamine, la caffèina non è significativamente autosomministrata, non produce euforia, e talvolta procura sintomi di ansietà e nervosismo. È dimostrato che provoca dipendenza fisica con sindrome di astinenza caratterizzata da cefalea, malessere e deficit attentivo che inizia diciotto ore dopo l'ultima assunzione. Non è provata alcuna azione della caffèina sul circuito mesolimbico di reward ed il suo principale bersaglio appare essere il sistema recettoriale dell'adenosina. Mentre l'adenosina si comporta come un neurotrasmettitore endogeno sedativo ed anticonvulsivante la caffèina, agendo da antagonista competitivo, produce eccitazione. In definitiva la questione se la caffèina debba considerarsi una sostanza d'abuso oppure no, rimane aperta. C'è, invece, un sostanziale accordo sul fatto che la caffèina, assunta cronicamente, più che determinare rinforzo positivo alla somministrazione, causa, alla sospensione, spiacevole rinforzo negativo che contribuisce a mantenere l'abitudine. È dimostrato inoltre che la caffèina 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.

I DEPRIMENTI DEL SNC

Attualmente i principali depressanti del SNC sono:

- *barbiturici*
- *benzodiazepine (BDZ)*
- *metazalone*

Le BDZ, per maggior sicurezza e maneggevolezza, hanno soppiantato tutti gli altri farmaci di questo gruppo e devono essere prese in considerazione per il loro potenziale d'abuso. BDZ e barbiturici potenziano l'azione del neurotrasmettitore inibitorio acido γ -aminobutirrico (GABA) che sono mediate dal recettore GABAA. Questo complesso recettoriale contiene un cloro-canale transmembrana, un sito di riconoscimento per il GABA ed alcuni siti di regolazione allosterica. BDZ e barbiturici agiscono su siti di regolazione allosterica separati ed aumentano, rispettivamente, frequenza e durata di apertura del canale del cloro GABA-dipendente. Classici paradigmi sperimentali di spontanea autosomministrazione condotti su ratti e scimmie hanno evidenziato che le BDZ hanno una minor potenzialità additiva rispetto a barbiturici, morfina e cocaina. Tuttavia alcune BDZ sono in grado di indurre più cospicua autosomministrazione rispetto ad altre. Non è chiaro se tali differenze dipendano dalle diverse caratteristiche farmacocinetiche, dall'interazione selettiva con particolari sottopopolazioni recettoriali oppure dall'iperstimolazione di tutte le sottopopolazioni recettoriali. Non ci sono molti dati intorno alle proprietà di rinforzo positivo delle BDZ ma la lesione dei terminali dopaminergici mesolimbici contrasta gli effetti del diazepam alla conditioned place preference, suggerendo il coinvolgimento del sistema dopaminergico nel loro effetto di reward. È stato proposto che le BDZ agiscano direttamente su cellule non dopaminergiche nella VTA e producano disinibizione dei neuroni dopaminergici. La dipendenza da BDZ è caratterizzata da moderata tolleranza acquisita di tipo farmacodinamico e dipendenza fisica con caratteristica sindrome d'astinenza. Gli abusatori di BDZ si trovano soprattutto fra soggetti che, primariamente, sono dipendenti da eroina o psicostimolanti. Per questo motivo le BDZ andrebbero utilizzate, in questi pazienti, con estrema cautela. Numerosissimi sono, invece, gli utilizzatori cronici di BDZ, che si mantengono entro il dosaggio prescritto dal medico, ma sono legati a questi farmaci da un tenace rapporto di benessere condizionato. I *barbiturici* con maggiori proprietà tossicomane sono quelli ipnotici, come pentobarbital e barbital, che provocano cospicuo incremento della concentrazione extracellulare di DA sia nel NA che in altre strutture del sistema mesolimbico. Questo effetto dei barbiturici è dose dipendente:

basse dosi hanno un'azione di stimolo positivo mentre alte dosi inibiscono. La dipendenza da barbiturici, un tempo molto

frequente ma attualmente assai rara, è caratterizzata da tolleranza acquisita farmacocinetica e farmacodinamica, dipendenza fisica con sindrome di astinenza di tipo eccitatorio, che può assumere carattere di emergenza clinica potenzialmente letale. Il *metaqualone*, ipnotico di sintesi con caratteristiche simili ai barbiturici, è stato, in passato, oggetto d'abuso soprattutto in Sud-Africa, tanto che il governo ne ha proibito la commercializzazione. Ha azione euforigena ed in associazione con l'alcol può risultare molto pericoloso. Recentemente sembra aver ritrovato un certo mercato come droga da discoteca.

L'ALCOL ETILICO

Prodotto con tecniche di fermentazione o di distillazione, *l'alcol etilico* provoca effetti complessi sul SNC, dimostrandosi, se assunto in dosi eccessive, tossico per l'intero organismo. Le conoscenze intorno al substrato biologico della dipendenza alcolica sono migliorate grazie ai risultati ottenuti sperimentalmente mediante modelli animali, uno dei quali è costituito da due linee di ratti, selezionate da ricercatori dell'Università di Cagliari, definite, rispettivamente, *Sardinian alcohol preferring* e *non preferring*. L'alcol, che non interagisce con uno specifico recettore, può, a certe dosi, modificare la fluidità di membrana ma, a dosi assai minori, altera in modo selettivo la funzione di canali ionici e recettori, quali il complesso sovramolecolare GABA_A-canale del cloro, il recettore NMDA per il glutammato ed il recettore 5HT₃ per la 5HT. La funzione inibitoria del recettore GABA_A-canale del cloro, già considerata a proposito di BDZ e barbiturici, media probabilmente molti degli effetti sedativi dell'etanolo che facilitando il flusso, attraverso il canale associato al recettore, di ioni cloro all'interno dei neuroni li rende meno eccitabili. Il recettore NMDA, che è associato ad un canale ionico per ioni calcio ed altri canoni ed al recettore 5, di cui sono agonisti non competitivi fenciclidina e ketamina, è implicato nei processi di apprendimento e memoria, di sviluppo e lesione cerebrale e nella comparsa di convulsioni. L'interazione dell'alcol col recettore NMDA condiziona, con molta probabilità, i disturbi cognitivi tipici dell'alcolismo, le alterazioni psichiche della sindrome fetale e le convulsioni dell'astinenza. Dal momento che l'aumento delle concentrazioni sinaptiche di 5HT diminuisce il consumo di alcol, al recettore 5HT₃ viene attribuito un ruolo importante nel meccanismo di rinforzo positivo che innesca e mantiene l'alcohol seeking behaviour. È dimostrato, infatti, che l'alcol aumenta la concentrazione extracellulare di DA nel NA, e che la somministrazione di antagonisti 5HT₃ attenua questo fenomeno. La dipendenza alcolica è caratterizzata da notevole tolleranza acquisita sia di tipo farmacocinetico che farmacodinamico e da cospicua dipendenza fisica con caratteristica sindrome di astinenza che, se non prevenuta, può, in qualche caso, evolvere drammaticamente.

LA NICOTINA ED IL TABACCO

Le conseguenze fisiopatologiche dell'esposizione al fumo di *tabacco* includono alterazioni tissutali, che contribuiscono al danno polmonare, modificazioni cellulari che predispongono al cancro ed effetti molecolari rinforzanti che determinano dipendenza.

Fra i numerosi principi attivi contenuti nel fumo di tabacco, è la *nicotina* che possiede azione di rinforzo positivo sia nell'animale che nell'uomo. Il metodo, in assoluto più comune, per assumere nicotina è fumare tabacco. Le normali sigarette contengono circa 10 mg di nicotina di cui 1-2 mg vengono rapidamente assorbiti a livello degli alveoli polmonari e raggiungono, in bolo, il cervello interagendo con i recettori colinergici e provocando una cascata di azioni fisiologiche che coinvolgono altri neurotrasmettitori cerebrali. Sono conseguenze dell'occupazione del recettore nicotinico la riduzione del turnover della 5HT, l'incremento di quello di noradrenalina e DA ed in particolare l'aumento della concentrazione extracellulare di DA nell'NA. La dipendenza da nicotina si manifesta con craving intenso ed è caratterizzata da tolleranza acquisita, per lo più di tipo farmacodinamico, e da dipendenza fisica. La tolleranza, almeno per alcuni effetti, si acquisisce e si perde rapidamente. Il fumatore perde regolarmente ogni notte, durante il sonno, parte della tolleranza che recupera prontamente il giorno successivo: solo la prima sigaretta del mattino provoca aumento della frequenza cardiaca. La sindrome di astinenza si presenta, ad alcune ore dalla sospensione, con ansia, irritabilità, stanchezza, e difficoltà di concentrazione che perdurano oltre un mese. Nel mantenimento del nicotine seeking behaviour interagiscono rinforzo negativo e positivo che il forte fumatore sperimenta quotidianamente.

I CANNABINOIDI

La *Cannabis Sativa*, pianta che si adatta a tutti i climi ed a tutte le temperature, sintetizza numerosissimi principi, di cui circa una sessantina costituiscono la classe farmacologica dei cannabinoidi. Non tutti i cannabinoidi producono effetti psichici e, fra quelli psicoattivi, il principale è il d-9-tetraidrocannabinolo (d-9-THC). Vi sono, per l'uso illecito, tre tipi di "preparazioni" derivate dalla *Cannabis Sativa*:

a) *Marijuana*

- b) *Hascish*
e) *Olio di hascish*

La *marijuana* è una mistura, secca e pressata, di foglie, semi ed estremità fonte di Cannabis che, per il suo aspetto, viene chiamata in gergo “erba”. Il contenuto di principio psicoattivo varia dall’1 al 9% a seconda della qualità e dalla zona di produzione. La marijuana, viene fumata, mescolata a tabacco, in semplici pipe oppure rollata con comune carta per sigarette.

L’*Hascish* è una pasta resinosa, più o meno dura, color cioccolato dal chiaro allo scuro, ottenuta a partire da foglie e fiori di Cannabis, il cui contenuto di principio psicoattivo è mediamente intorno al 15-20%, con molta variabilità a seconda della provenienza. Le varietà maggiormente presenti in Italia sono il marocchino e l’olandese. L’*hascish*, opportunamente sbriciolato e mescolato al tabacco, si fuma con le stesse modalità della marijuana.

L’*olio di Hascish* è la forma più pura di derivati di cannabis prodotta per uso illecito. Si prepara dall’*hascish* per estrazione mediante solvente, contiene in media circa il 40% di Δ^9 -THC raggiungendo in particolari preparazioni anche il 60%. Viene aggiunto in piccole quantità al tabacco e fumato. L’intensità degli effetti psichici e l’aggressività tossicologica di marijuana, *hascish* ed *olio di hascish* sono proporzionali al rispettivo contenuto di principio psicoattivo ma, in senso assoluto, dipendono, dalla entità delle dosi autosomministrate. In altre parole, non deve stupire che il consumatore “pesante” di marijuana sia maggiormente compromesso del consumatore leggero di *hascish*. Il preciso meccanismo d’azione del Δ^9 -THC non è chiaro nonostante la recente scoperta, nel cervello dei mammiferi, di uno specifico recettore e del suo ligando endogeno. La spiccata lipofilia suggerisce che il Δ^9 -THC, analogamente all’alcol etilico, sia capace di incrementare la fluidità della membrana neuronale interferendo con la funzione di canali ionici e recettori. È dimostrato, comunque, che il Δ^9 -THC attiva il sistema mesolimbico di reward aumentando la concentrazione extraneuronale di DA nel NA. L’uso regolare di cannabinoidi determina lo sviluppo di tolleranza acquisita di tipo prevalentemente farmacodinamico, che, in studi sperimentali, si è dimostrata crociata con l’etanolo. L’improvvisa sospensione della somministrazione di alte dosi di Δ^9 -THC ha provocato, in volontari, la comparsa di sindrome di astinenza caratterizzata, fra l’altro, da irritabilità, anoressia, tremore ed insonnia con alterazione del profilo del sonno. Queste considerazioni, per quanto riferite al principio attivo, sottolineano le potenziali proprietà tossicomane dei cannabinoidi, che, sebbene quantitativamente assai differenti fra i diversi prodotti naturali, devono essere tenute in considerazione nel dibattito scientifico intorno alla legalizzazione della marijuana.

GLI ALLUCINOGENI

Gli allucinogeni propriamente detti sono sostanze, naturali, semisintetiche o sintetiche, che determinano allucinazioni come effetto farmacologico peculiare e si distinguono da numerosi altri principi attivi, come anticolinergici o glicosidi cardioattivi, per i quali il disturbo allucinatorio costituisce manifestazione di tossicità.

In base alla struttura chimica gli allucinogeni si distinguono in a) *feniletilaminici*, analoghi strutturali delle catecolamine e b) *indolalchilaminici*, analoghi strutturali della 5HT.

I più noti *allucinogeni feniletilaminici* sono:

- *mescalina*
- *miristicina*
- *2,5-dimetossi-4-metamfetamina (DOMo STP)*

La mescalina è il principio attivo del peyotl, estremità essiccata di un cactus americano, la miristicina è contenuta nella comune noce moscata mentre la DOM è il prototipo delle amfetamine allucinogene trisostituite sull’anello.

I più noti *allucinogeni indolalchilaminici* sono:

- *dietilamide dell’acido lisergico (LSD)*
- *psilocibina*
- *imetilriptamina (DMT)*

Le proprietà dell’LSD, derivato semisintetico degli alcaloidi dell’Ergot, sono state casualmente scoperte dal chimico svizzero A. Hoffman nel 1943. Rimane il più noto e potente allucinogeno conosciuto. La psilocibina è il principale alcaloide presente nei funghi *Psilocybe* il cui uso a scopo divinatorio si fa risalire all’Impero Azteco. LSD e psilocibina possono essere facilmente prodotte per sintesi chimica. La DMT è un esempio di allucinogeno indolalchilaminico di sintesi. Gli allucinogeni, indipendentemente dalle caratteristiche strutturali, producono il loro effetto caratteristico agendo come agonisti parziali sul recettore 5HT₂ e probabilmente sul 5HT_{1C}. Tutti sono dotati inoltre di cospicua azione simpaticomimetica. Provocano rapidamente tolleranza, crociata fra LSD, mescalina e psilocibina, per desensibilizzazione del recettore 5HT₂. A differenza delle altre sostanze d’abuso, gli allucinogeni non producono autosomministrazione nell’animale da esperimento e, corrispondentemente nell’uomo non determinano, generalmente, uso regolare. Tuttavia, pur non provocando over-dose, dipendenza fisica o sindrome di astinenza, sono egualmente molto pericolosi. Possono, indirettamente, causare gravi incidenti e frequentemente provocano la comparsa di effetti avversi, talora sono assai gravi come le psicosi prolungate o permanenti come il disturbo percettivo post-allucinogeno. Questi disturbi, a lungo ingiustamente sottovalutati, vengono

attualmente interpretati come espressione di rilevante neurotossicità.

LE ARILCICLOESAMINE

Le più importanti arilcicloesamine attualmente presenti sul mercato illecito sono *fenciclidina (PCP)* e *ketamina*. La *PCP*, anestetico dissociativo capace di provocare allucinazioni e deliri, è stata rapidamente confinata all'anestesia veterinaria e sostituita con la ketamina. Negli USA è stata assai popolare col nome di "*angel dust*" (*polvere degli angeli*) come droga d'abuso. Di facile sintesi, si presenta in compresse o capsule di forma, colore e contenuto di principio attivo variabili. Si autosomministra per via orale, per sniffing o fumata, mescolata a tabacco, prezzemolo o marijuana. La *ketamina*, i cui effetti avversi sono simili, anche se più rari e di minore entità, rispetto a quelli della *PCP* è ancora vantaggiosamente utilizzata in anestesia umana. Recentemente ha fatto la sua comparsa, anche in Italia, come prodotto di sintesi illecita, è spacciata, a basso costo, in compresse da assumersi per via orale, ed è detta in gergo "special K".

PCP e ketamina, che presentano affinità per numerosi neurorecettori, hanno il loro bersaglio principale in un particolare sito recettoriale localizzato nel canale per il calcio, associato al recettore *NMDA* per gli aminoacidi eccitatori, la cui precisa funzione è ancora oggetto di dibattito. La *PCP* produce nell'uomo eccitazione, senso di benessere, allucinazioni, aggressività e talora psicosi acuta. Dosi sub-anestetiche sono state somministrate, in passato, a volontari sani per riprodurre i sintomi della schizofrenia e quando si utilizzava in anestesia si osservava che negli schizofrenici la *PCP* esacerbava i sintomi della malattia. È ipotizzabile un suo impiego per costruire un modello animale sperimentale di schizofrenia superiore a quello ottenibile con l'anfetamina. Le arilcicloesamine mostrano effetti di rinforzo positivo in tutte le specie animali studiate e si osserva aumento dei livelli extracellulari di DA nel NA dopo somministrazione sistemica o microiniezione intracranica. La tossicomania per queste sostanze, chiaramente riportata nell'uomo, è caratterizzata da tolleranza prevalentemente farmacodinamica e dipendenza fisica. La sindrome di astinenza si manifesta con amnesia persistente, pronuncia difettosa e difficoltà di ragionamento che possono persistere oltre un anno dopo la sospensione dell'uso di queste sostanze. La maggior parte di queste considerazioni si basano su dati sperimentali e clinici riferiti alla *PCP* ma non esiste alcuna prova che dimostri che non debbano prudenzialmente essere estesi a ketamina e sostanze strettamente analoghe.

GLI INALANTI

Sostanze volatili e gas, per i loro effetti euforizzanti sul SNC, vengono talora utilizzati come droghe d'abuso. Si distinguono:

- a) *solventi*, per uso industriale o domestico, come diluenti, colle, lacche, vernici, polish per lucidature, smacchiatori e prodotti per la pulizia. Alcuni di questi preparati possono contenere principi tossici come toluene, benzene o tricloroetilene.
- b) *propellenti* per medicinali o prodotti per la casa. Gli aerosol sono stati oggetto di molte attenzioni relativamente al rischio ambientale, ma non alla eventuale potenzialità tossicomanigena.
- e) *sostanze di uso medico* come etere, protossido d'azoto, alotano.
- d) *nitriti organici*.

Gli inalanti, a piccole dosi, procurano euforia ed eccitazione e, a dosi elevate, possono essere estremamente pericolosi. In genere agiscono rapidamente, costano poco e sono facilmente accessibili. Provocano tenace dipendenza, caratterizzata da tolleranza e dipendenza fisica con sindrome d'astinenza aspecifica, che si manifesta con cefalea, vomito e dolori addominali. Alcune di queste sostanze sono sospettate di cardiotoxicità, altre producono ben specifiche neuropatie, altre ancora sono cancerogene o epatotossiche. Recentemente è stato segnalato abuso di nitriti organici soprattutto fra gli omosessuali, che sembrano tenerli in gran conto come stimolanti sessuali. Nitrito di amile ed isobutile, preparati in sottili ampole di vetro, chiamate "popper" dal suono che producono quando vengono rotte, procurano, per inalazione, stordimento, vertigini, tachicardia.

LE DESIGNER-DRUGS

Le *designer-drugs* sono, per definizione, molecole di sintesi, per lo più analoghi derivati di sostanze già note, prodotte, di volta in volta, illecitamente allo scopo di evitare sanzioni conseguenti a produzione, detenzione e vendita di principi attivi che rientrano nelle Tabelle delle Sostanze Controllate. Generalmente, la sintesi illecita di ogni designer-drug è abbandonata non appena la sostanza viene schedulata dagli Organismi di Controllo. L'Ecstasy rappresenta la più importante eccezione a questa regola. Appartengono a questo gruppo l'*N-metilfeniltetraidropiridina (MPTP)*, l'*a-metilfentanile (china-white)*, altri derivati del *fentanile* che non hanno mai goduto di particolare notorietà, ma soprattutto l'*MDA*, l'*MDEA*, l'*MDMA* e

L'MBDB, già considerate fra le amfetamine entactogene. La classe delle designer-drugs non risponde ad un criterio farmacologico, raccogliendo insieme sostanze strutturalmente e farmacodinamicamente molto diverse.

Tuttavia a motivo della caratteristica e spiccata tossicità è utile considerarle anche nel loro complesso. LMPTP, prodotta nel tentativo di sintetizzare artigianalmente un analogo derivato dalla meperidina, selettivamente neurotossica per il sistema dopaminergico nigro-striatale, provoca parkinsonismo irreversibile ed ha contribuito a mettere in chiaro i meccanismi patogenetici del morbo di Parkinson. La china-white, derivato del fentanile, cento volte più potente dell'eroina, popolare negli U.S.A. nei primi anni '80 per il basso costo, è diventata tristemente famosa per l'epidemia di overdoses che ha provocato. La neurotossicità selettiva per gli assoni dei neuroni serotoninergici, tipica di tutte le amfetamine entactogene ed in particolare dell' MDMA è accertata sugli animali da esperimento compresi i primati non umani ed appare estremamente probabile anche nell'uomo. Al momento attuale, nessuno è in condizione di prevedere quale sarà la ricaduta in termini di patologie psichiatriche, conseguente all'enorme abuso di questa sostanza tra i giovani.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

La ricerca medica ha ormai adottato come metodo di approccio alle malattie la rigorosa indagine intorno ai meccanismi patogenetici ad esse sottesi. I segni oggettivi rilevati dal medico ed i sintomi soggettivi percepiti dal paziente sono spiegati in termini di processi fisiopatologici cellulari e delle loro cause biochimiche e molecolari. Nonostante le ingiustificate e colpevoli resistenze, frutto di interpretazioni pseudoscientifiche, questo metodo di ragionamento deve necessariamente essere applicato anche allo studio dei correlati neurochimici della tossicodipendenza da sostanze. Le manifestazioni della malattia vanno descritte in termini di drug seeking behaviour ed è necessario il massimo sforzo per definire le manifestazioni cellulari di dipendenza e craving e quindi le ragioni biochimiche, molecolari ed, in futuro, anche atomiche da cui questi stati sono prodotti. Su questa base le sostanze di abuso devono essere studiate, considerate e classificate in rapporto alla loro proprietà di provocare e mantenere le modificazioni neurobiologiche che costituiscono l'elemento centrale delle condotte di abuso, di cui esse sono gli agenti eziologici. La disponibilità di affidabili modelli sperimentali di addiction ha fornito eccezionali contributi alla comprensione di questi fenomeni ed ha costituito le basi della attuale criteriologia di predittività delle proprietà tossicomane dei principi farmacologici. La medesima criteriologia trova applicazione nella classificazione delle sostanze d'abuso in classi diverse ma con comuni peculiarità. Il chiarimento intorno ai meccanismi molecolari di apprendimento e memoria che sicuramente giocano un ruolo importante nella dipendenza da sostanze porterà contributi di ulteriore conoscenza.

Bibliografia

1. Abood M. E. & Martin B. R.: Neurobiology of marijuana abuse. *TjPS*, 13, 201-205, 1992.
2. Abraham H. D. & Aldridge A.M.: Adverse consequences of lysergic acid diethylamide. *Addiction*, 88:1327-1334, 1993.
3. Bigelow G.E. & Preston K.L.: Opioids in: Bloom. E.E. & Kupfer. D. J. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Raven Presi, Ltd., New York; 1731-1744, 1995.
3. Di Chiara G.: In vivo brain dialysis of neurotransmitters. *TiPS*, 11, 116-121, 1990.
4. Di Chiara C. & North R. A.: Neurobiology of opiate abuse. *TiPS*, 13, 185-192, 1992.
5. Di Chiara G.: Neurobiologia delle tossicodipendenze. in: Gori E. & Muller E. E. (eds): *Le basi biologiche e farmacologiche delle tossicodipendenze*. Pythagora Press, Milano, 77-91, 1992.
6. Fadda F., Colombo C. & Cessa G. L.: Neurobiologia dell'alcool, in: Cori E. & Muller E. E. (eds): *Le basi biologiche e farmacologiche delle tossicodipendenze*. Pythagora Presi, Milano, 155-163, 1992.
7. Cessa C. L.: Le basi biologiche della cosiddetta dipendenza psichica. *Federazione Medica*, XLIV, 641-644, 1991.
8. Corelick D. A. & Balster R. L.: Phencyclidine (PCP). in: Bloom E.E. & Kupfer D. J.: *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Raven Presi, Ltd., New York; 1767-1776, 1995.
9. Griffiths R. R. & Munford C. K.: Caffeine. A Drug of Abuse?. in: Bloom E.E. & Kupfer D. J.: *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Raven Presi, Ltd., New York; 1699-1713, 1995.
10. Henningfield J. E., Schuh L. M. & Murray E. J.: Pathophysiology of Tobacco Dependence. in: Bloom E.E. & Kupfer D. J.: *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Raven Presi, Ltd., New York; 1715-1729, 1995.
11. Koob G. F.: Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of rewards pathways. *TiPS*, 13, 177-184, 1992.
12. Koob G. F.: Animal Models of Drug Addiction. in: Bloom E.E. & Kupfer D. J.: *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Raven Press, Ltd., New York; 759-772, 1995.
13. Leonard B. E.: *Psychopharmacology of Drugs Abuse*. in: *Fundamentals of Psychopharmacology*. Ed. John Wiley and Sons Chichester, England, 187-221, 1992.

14. Menini T. Aspetti mediatoriali dei fenciclinoidi. in: Gori E. & Muller E. E. (eds): Le basi biologiche e farmacologiche delle tossicodipendenze. Pythagora Press, Milano, 145-154, 1992.
15. Nutt D., Glue P & Bali D. Clinical Features of Drug Tolerance and Dependence. in: The Biological Bases of Drug Tolerance and Dependence. Academic Press Limited, 29-47, 1991.
16. Pratt J.A.: Psychotropic Drug Tolerance and Dependence: Common Underlying Mechanisms? in: The Biological Bases of Drug Tolerance and Dependence. Academic Press Limited, 1-28, 1991.
17. Serra G. & Gessa G.L.: Neurobiologia della cocaina, in: Gori E. & Muller E. E. (eds): Le basi biologiche e farmacologiche delle tossicodipendenze. Pythagora Press, Milano, 119-131, 1992.
18. Stolerman J. Drugs of abuse: behavioural principles, methods and terms. TiPS, 13, 170-176, 1992.
19. Tabakoff B. I retroscena molecolari dell'azione dell'alcol. Medicina delle tossicodipendenze. 5, 20-25, 1994.
20. Vendramin A., Sciacchitano A & Giusti P.: Strategie preventive e terapeutiche nella dipendenza da benzodiazepine. Professione Sanità Pubblica e Medicina Pratica, 2, 36-48, 1993.