



AGENTI CAUSALI DELLE MALATTIE: le abitudini personali

Le sostanze stupefacenti

**AGENTI CAUSALI DELLE
MALATTIE.
LE ABITUDINI PERSONALI:
DROGHE**

INDICE

In copertina

Immagine regolarmente acquistata da
123rf.com

Introduzione

Stimolanti: anfetamine, MDMA, cocaina

Narcotici: morfina, eroina

Ipnotico-sedativi: barbiturici,
benzodiazepine

Allucinogeni: mescalina, LSD,

Cannabis

Epidemiologia e prevenzione

Approfondimenti

Photo credits

Introduzione

BioTecnologieSanitarie.it

Introduzione

Le sostanze stupefacenti nel linguaggio comune sono conosciute meglio come **droghe**.

Una sostanza stupefacente è una sostanza farmacologicamente attiva dotata di **azione psicotropa** cioè che altera la mente.

Introduzione

In Italia le droghe possono essere **illegali**, assunte a scopo voluttuario (eroina, cocaina, ecstasy ...) e **controllate**. Queste ultime sono sostanze naturali o sintetiche utilizzate a scopo medico come la morfina.

La classificazione si fa in base alla composizione chimica oppure per gli effetti farmacologici.

Introduzione

Questa è la classificazione in base agli effetti farmacologici

- ❖ **Ipnotici-sedatici**: azione sedativa sul SNC. Usati per indurre il sonno (barbiturici), come ansiolitici, anticonvulsivi o miorilassanti come le benzodiazepine
- ❖ **Stimolanti**: azione eccitante sul SNC. Hanno la capacità di aumentare la concentrazione, la pressione sanguigna. Non danno dipendenza fisica ma possono provocare alterazioni. Esempi: anfetamine, ecstasy e cocaina
- ❖ **Narcotici**: spesso sono derivati dall'oppio con azione analgesica, miorilassante e sedativa. Morfina, eroina e metadone ne sono gli esempi più diffusi.
- ❖ **Allucinogeni o psichedelici**: agiscono su recettori del SNC alterando le percezioni, soprattutto quelle visive come l'LSD
- ❖ **Cannabis**

Introduzione

Secondo l'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) le droghe sono in grado di causare:

- ❖ **tolleranza**, la capacità dell'organismo di sopportare gradualmente dosi progressivamente più elevate
- ❖ **assuefazione**, necessità di aumentare la dose per produrre lo stesso effetto
- ❖ **dipendenza**, necessità di assumere la sostanza per evitare crisi di astinenza

La dipendenza può essere:

- fisica, alterazioni del funzionamento biologico
- psichica, alterazioni del comportamento e dello stato psichico

Introduzione

Riporto per completezza la **definizione di dipendenza** della Organizzazione Mondiale della Sanità (**OMS**):

“condizione psichica e talvolta anche fisica, derivante dall'interazione tra un organismo vivente e una sostanza tossica, e caratterizzata da risposte comportamentali e da altre reazioni, che comprendono sempre un bisogno compulsivo di assumere la sostanza in modo continuativo o periodico, allo scopo di provare i suoi effetti psichici e talvolta di evitare il malessere della sua privazione”

Stimolanti

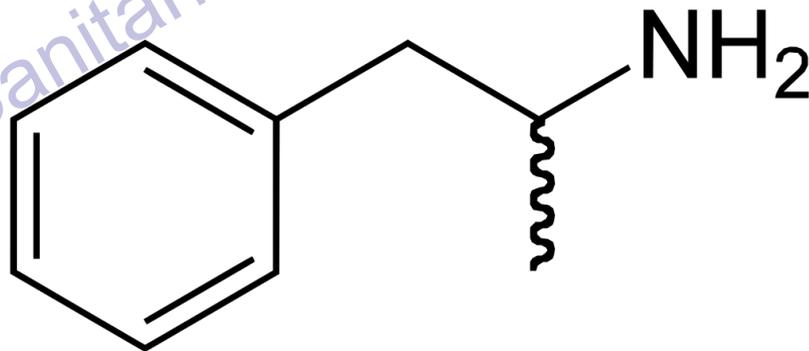
BioTecnologieSanitarie.it

Stimolanti: anfetamine

Le **anfetamine** sono farmaci **anoressizzanti** e **psicostimolanti**.

È una molecola di sintesi realizzata nel 1887 ma il suo uso a scopo medico risale agli anni Venti del secolo scorso.

In Italia uno dei farmaci più noti è stata la *simpamina* che è stata venduta in farmacia senza bisogno di alcuna ricetta medica fino al 1972. Era prodotta dalla Recordati, una delle più note case farmaceutiche. Attualmente il commercio è proibito.



1

Stimolanti: anfetamine

Nel secolo scorso se ne è fatto un vero e proprio abuso.

Dapprima venne usata per combattere la narcolessia (malattia neurologica caratterizzata da ipersonnia) e la ipotensione (pressione del sangue bassa).

Poi il suo uso si diffuse anche come stimolante per aumentare le prestazioni fisiche e controllare il peso.

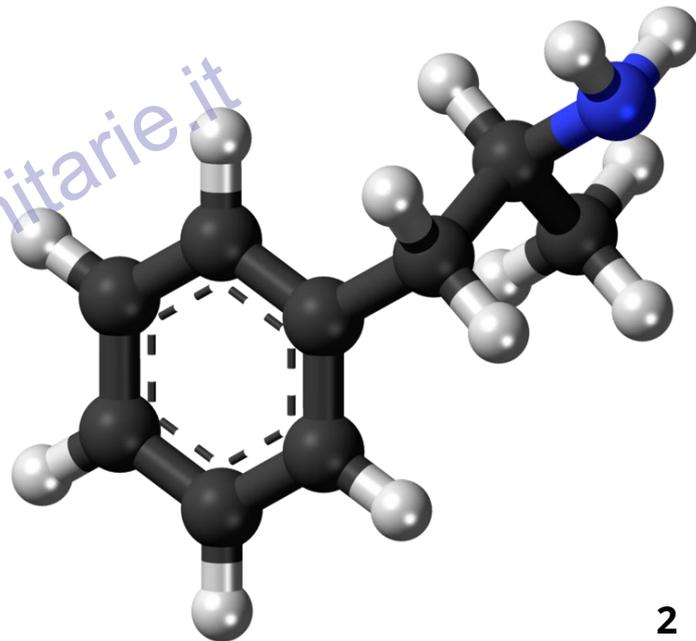


Immagine 3D della D-anfetamina

Stimolanti: anfetamine

Ricordiamo per esempio l'uso che se ne fece durante la II Guerra Mondiale sui militari di entrambi i fronti per stimolare le forze e far diminuire il senso di fatica e la percezione del pericolo.



Una fase drammatica della ritirata inglese a Dunkerque

Stimolanti: anfetamine

Oppure l'uso per migliorare le prestazioni degli studenti nella preparazione di un esame e per affrontarlo, visto che le anfetamine aumentano la concentrazione e facilitano la capacità espositiva. E ... visto che migliorano la creatività ... anche qualche intellettuale non si è tirato indietro.



Stimolanti: anfetamine

Grazie alle proprietà anoressizzanti sono state utilizzate lungamente per facilitare chi doveva mettersi a dieta.



Grande obeso: 146 kg per 177 cm di altezza.
Segni caratteristici: smagliature della pelle e ginecomastia

Stimolanti: anfetamine

Come ultimo esempio non può mancare il mondo dello sport.

I ciclisti in particolare. Assumevano un miscuglio di anfetamine chiamato **bomba**. Ne sono morti parecchi anche in gara. Ecco qualche nome di vittima illustre. Il terzo era un calciatore.

Ciclista	Gara	Anno
Falzini	Milano-Rapallo	1949
Knud Jensen	Olimpiadi	1960
Jean Luis Quadri		1968
Tommy Simpson	Tour de France	1967



La caduta di *Knud Jensen*.
Ciclista danese coinvolto tra i primi nello scandalo del doping.

Stimolanti: anfetamine

Effetti collaterali

Grave dipendenza psicologica

Disturbi del sonno

Disturbi psichici

Allucinazioni

Ipertensione

Collasso

Coma e morte

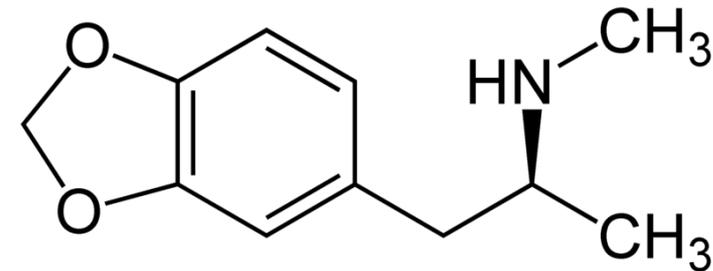
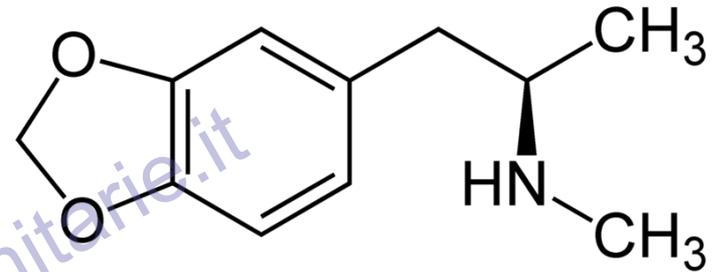


Fiala di anfetamina incolore

Stimolanti: ecstasy

Ecstasy. Nota anche come **MDMA**, chimicamente è una metamfetamina.

È stata sintetizzata per la prima volta nel 1912 nei laboratori della Merck ma non fu utilizzata. Dopo la sconfitta nella I Guerra Mondiale il brevetto di questa sostanza fu acquisito come bottino di guerra dagli USA e fu messo da parte fino agli anni Cinquanta quando l'Esercito commissionò una ricerca sull'MDMA e sull'LSD. Il fine era quello di trovare il siero della verità. La ricerca si concluse con un nulla di fatto.



Enantiomeri di metamfetamina

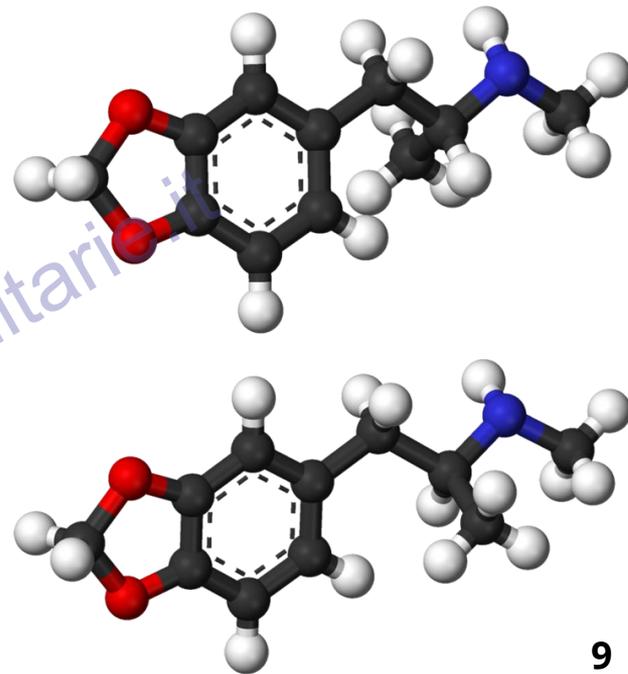
8

Stimolanti: ecstasy

Fu solo negli anni Settanta che la formula rispuntò fuori dal cassetto e suscitò l'attenzione di alcuni chimici.

Fino a quando non fu messa al bando (1985 negli USA e 1988 in Italia) fu utilizzata soprattutto nelle terapie di coppia per risolvere alcuni nodi conflittuali (USA).

Attualmente l'uso è illegale e l'ecstasy è molto diffusa nelle feste rave e nelle discoteche.



9

Enantiomeri di metamfetamina
Immagine 3D

Stimolanti: ecstasy

In genere viene venduta sotto forma di pastiglie accattivanti e colorate per eliminare le inibizioni dei clienti occasionali a consumarle.

Inoltre le pastiglie possono essere assunte contemporaneamente ad altri stimolanti o sedativi come alcol, LSD ... farmaci contro l'HIV e viagra. Il mix può essere molto pericoloso, anche letale.

Può anche essere sciolta in acqua o bevande alcoliche che prendono il nome di **beverone** o **morbidone**. Ne cambia comunque il sapore rendendole amare ma non ne cambia il colore.



Pastiglie di ecstasy

Stimolanti: ecstasy

Inizialmente l'ecstasy dà un senso di euforia, una sensazione di felicità che con l'uso si trasforma in irrequietezza e confusione che a sua volta si traduce nella esigenza di un maggiore consumo.

Si ha cioè una **dipendenza fisica e psichica** piuttosto serie che possono portare a depressione e alterazioni cognitive.

Quindi la brusca interruzione causa la sindrome da astinenza che innesca anche comportamenti aggressivi.



Cristalli di MDMA

Stimolanti: ecstasy

Effetti

I primi effetti dopo l'assunzione si avvertono in 30 - 60 minuti e si raggiunge un picco tra 75 e 120 minuti.

L'effetto si può prolungare per circa 3 ore e mezza (effetto plateau)

N.B. Il rischio più serio è l'insorgenza di **ipotermia** e **disidratazione**. Per combattere la disidratazione, chi l'ha assunta beve grandi quantità di acqua ma questo può portare alla **iponatremia**, spesso fatale (concentrazione eccessivamente bassa di ione sodio nel sangue). Quindi bisogna reintegrare gli elettroliti.



Un sale di MDMA, che solitamente è bianco ma prende questa colorazione per la presenza di impurità

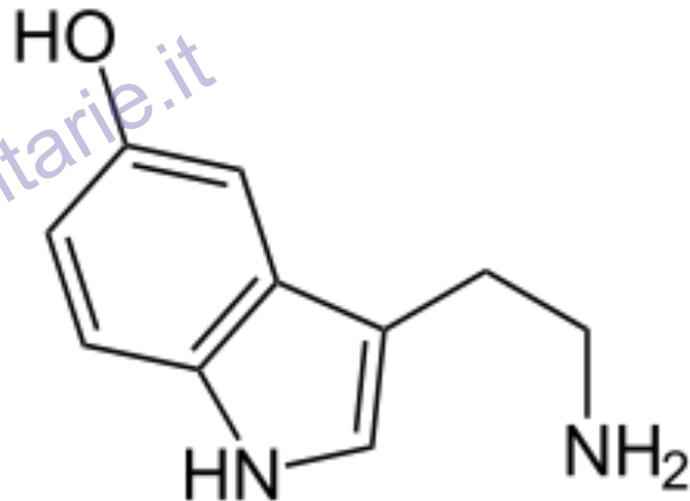
Stimolanti: ecstasy

Meccanismo d'azione (farmacodinamica).

L'MDMA è coinvolta nel sistema serotoninergico.

La serotonina (5-HT) è un neurotrasmettitore sintetizzato da alcune cellule del SNC e dalle cellule enterocromaffini dell'apparato gastrointestinale.

È legata alla regolazione del tono dell'umore, del sonno, della temperatura corporea, dell'attività sessuale e dell'appetito insieme ai suoi recettori presenti ad esempio sulle membrane cellulari delle cellule nervose.

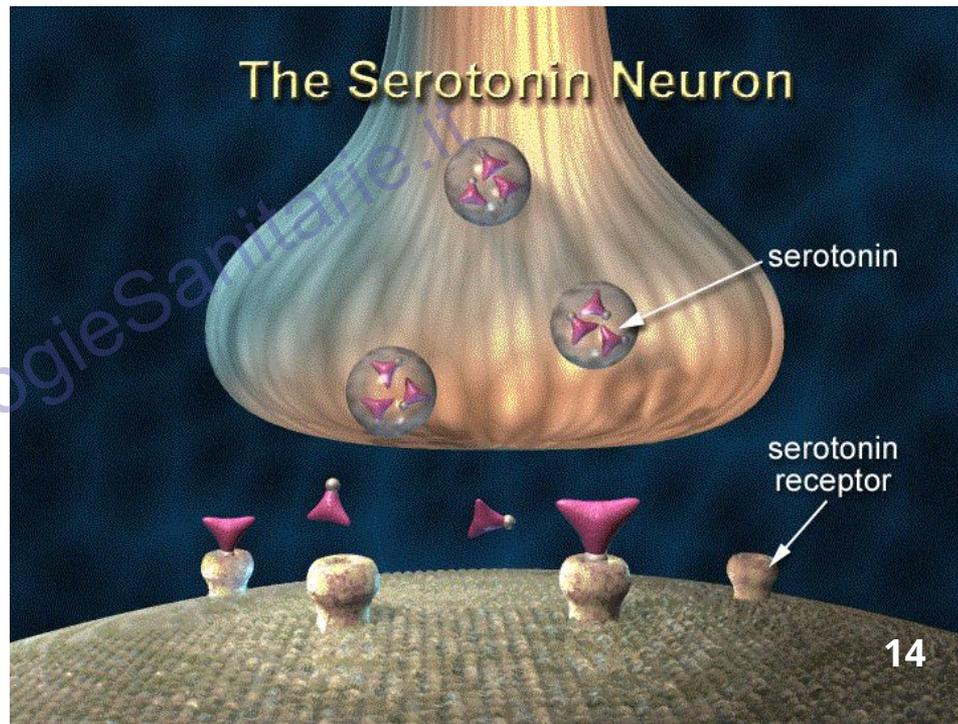
**13**Serotonina - C₁₀H₁₂N₂O

Stimolanti: ecstasy

Incominciamo a vedere come funziona la serotonina nelle sinapsi del Sistema Nervoso Centrale.

Questa molecola è contenuta nelle vescicole sinaptiche.

In genere ci sono delle cromogranine (proteine prodotte direttamente dalle cellule nervose) che la legano all'interno della vescicola in modo da mantenere bassa la sua concentrazione nell'intero sistema.



Stimolanti: ecstasy

In queste condizioni la liberazione della serotonina è controllata.

L'altro meccanismo di controllo è legato ad una proteina di ricaptazione (SERT - trasportatore della serotonina) che agisce quando la serotonina è stata liberata. La ricaptazione consente di recuperare la serotonina per un nuovo utilizzo.

Nel disegno accanto si vede molto bene il ruolo del trasportatore (SERT).



Stimolanti: ecstasy

La presenza dell'MDMA sconvolge questo meccanismo.

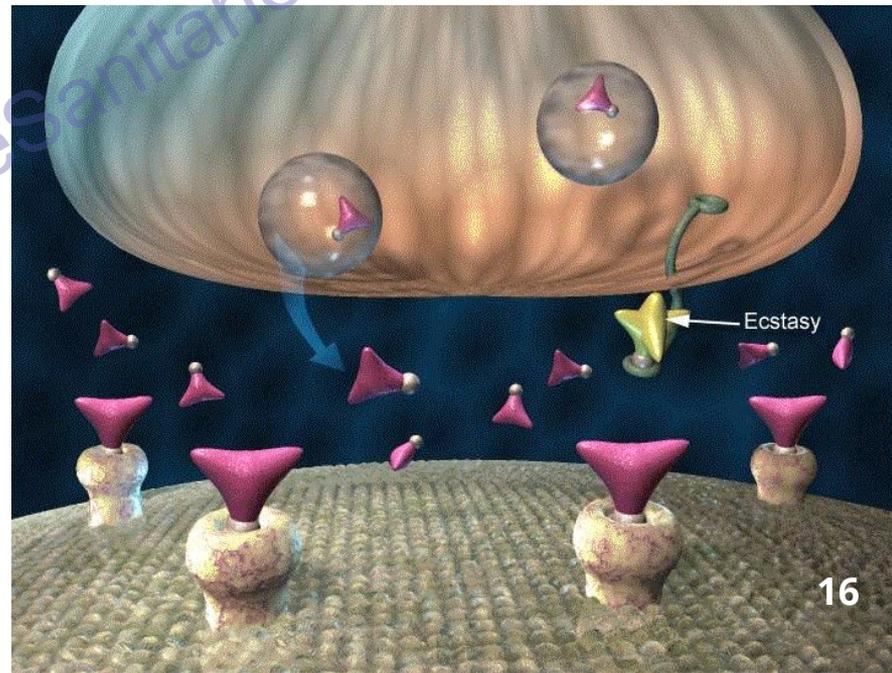
La molecola rompe il legame tra le cromogranine e la serotonina. Così aumenta la concentrazione di serotonina libera all'interno della vescicola.

La vescicola svuota il suo contenuto nel citoplasma.

La serotonina esce dalla cellula per gradiente di concentrazione.

Questo fatto inverte la direzione della proteina di trasporto.

La serotonina si trova in maggiore quantità nelle fessure sinaptiche e i recettori vengono stimolati in maggior numero con le conseguenze note.



Stimolanti: ecstasy

Una [recente ricerca](#) ha evidenziato che nel 2013 una quota variabile tra i 9 e i 23 milioni di persone nel mondo, di età compresa tra 15 e 65 anni, hanno fatto uso di ecstasy. Pari ad una percentuale tra lo 0,2 e lo 0,6% della popolazione mondiale.

I dati si avvicinano molto al consumo di cocaina, anfetamine e oppioidi.

Sono però più alti i dati del consumo di cannabis.



MDMA pura in capsule

Stimolanti: cocaina

La **cocaina** è un alcaloide estremamente potente che si estrae da una pianta originaria del Sud America, soprattutto Perù, Colombia e Bolivia (*Erythroxylum coca*).

Le popolazioni indigene andine l'hanno sempre sfruttata per diminuire la sensazione di fatica dovuta alle altezze tipiche delle Ande. Ma ovviamente non la potevano avere a disposizione perché si tratta di una pianta tropicale e quindi dovevano essere in commercio con altre popolazioni.

In genere ne masticavano le foglie.



Erythroxylum coca

Stimolanti: cocaina

Il principio attivo che si trova nelle foglie della pianta è un potente alcaloide presente tra lo 0,3 e l'1,5%. Se si mastica, come facevano le antiche popolazioni andine, si hanno leggeri effetti stimolanti. Fame, sete, dolore e fatica vengono percepiti di meno.

Ovviamente è ben diverso l'effetto se si assume la forma purificata di estrazione.

La cocaina arrivò nel mondo occidentale solo verso la fine del 1800 e da quel momento cominciò il suo consumo voluttuario.



19

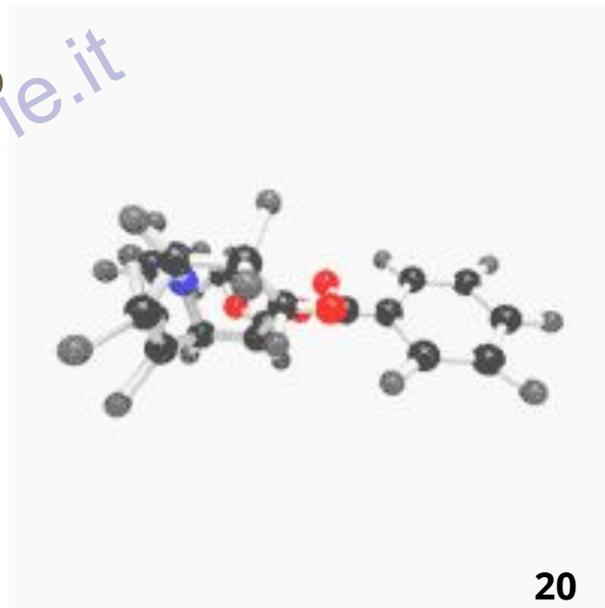
Erythroxylum coca

Stimolanti: cocaina

Meccanismo d'azione (farmacodinamica)

Anche in questo caso il meccanismo d'azione è legato al blocco della ricaptazione (reuptake) di un neurotrasmettitore nella fessura sinaptica. Il neurotrasmettitore è la dopamina e la sua proteina trasportatrice (responsabile della ricaptazione) è la DAT.

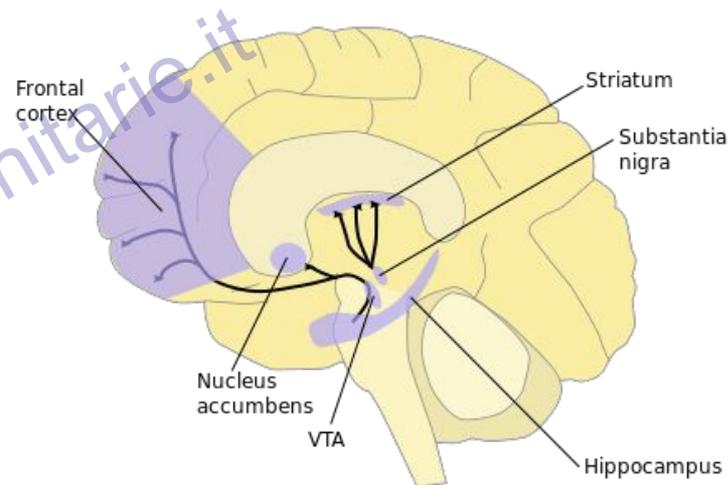
Ovviamente i neuroni coinvolti sono i dopaminergici, presenti nella area tegmentale ventrale, nel nucleus accumbens e nella corteccia prefrontale mediale. Stessa area in cui agisce anche la nicotina.



Modello 3D della molecola di cocaina

Stimolanti: cocaina

Ricordiamo che la dopamina (il cui termine più corretto è dopammina) è coinvolta in molti ruoli importanti nel S.N.C. (comportamento, motivazione, memoria nel lavoro e nell'apprendimento, sonno, umore, attenzione accelerazione del battito cardiaco e innalzamento della pressione sanguigna ...),
Quindi il meccanismo che ne aumenta la concentrazione nella fessura sinaptica è responsabile dei seguenti effetti.

21

Aree del cervello in cui agisce la dopamina

Stimolanti: cocaina

Effetti a breve termine

Euforia

Socievolezza

Infaticabilità

Riduzione della fame

Distorsione cognitiva

E poi vasocostrizione, tachicardia, ipertensione



Cocaina

Stimolanti: cocaina

Overdose

Allucinazioni

Convulsioni

Aumento della tachicardia

Rischio di infarto al miocardio

Blocco respiratorio



23

Un cucchiaino contenente bicarbonato di sodio, cocaina, e una piccola quantità di acqua. Utilizzato nella produzione di crack.

Stimolanti: cocaina

N.B. La cocaina causa grave dipendenza fisica e psichica.

La dipendenza provoca insonnia, depressione, paranoie.

Gravi e serie le conseguenze a livello fisico come dimostra lo schema della slide successiva (bronchite cronica, perforazione del setto nasale, deficit del sistema immunitario, lesioni cardiache, ictus).



Cocaina

Stimolanti: cocaina

Side effects of chronic use of Cocaine

Brain:

- Increased risk of strokes
- Reduced attention
- Insatiable hunger
- Insomnia/Hypersomnia
- Lethargy

Throat:

- Soreness
- Hoarse voice

Lungs:

- Hemoptysis
- Bronchospasm
- Dyspnea
- Infiltrates
- Eosinophilia
- Chest pain
- Asthma

Systemic:

- Fever
- Eosinophilia

Nose:

- Rhinorrhea (discharge)

Teeth:

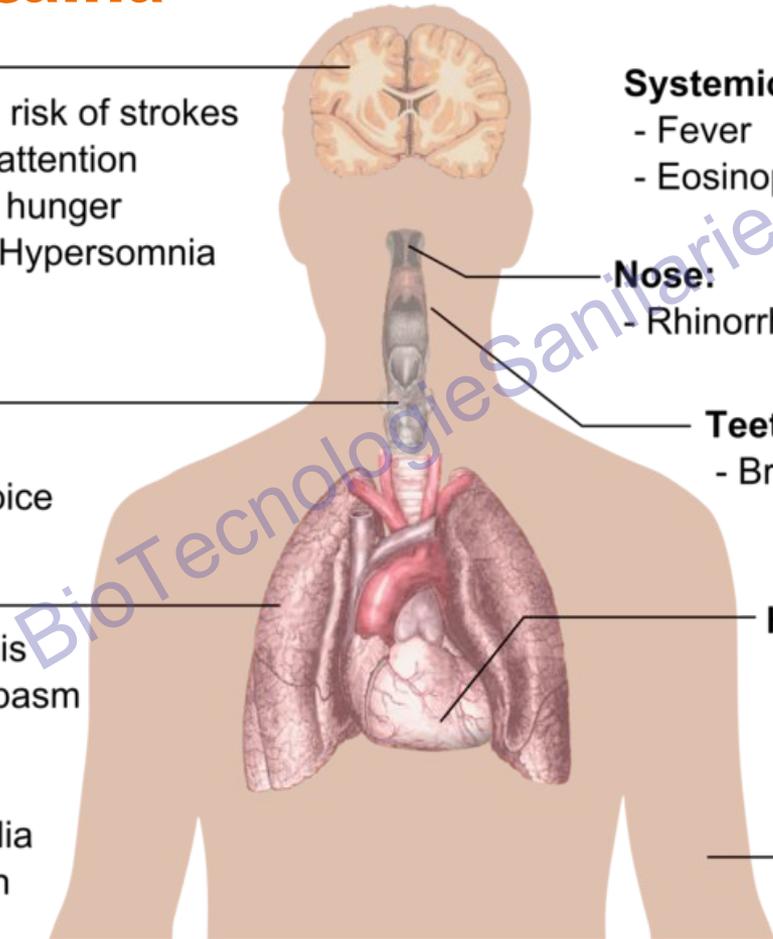
- Bruxism (abrasion)

Heart:

- Increased risk of infarction

Skin:

- Pruritus



Narcotici

BioTecnologieSanitarie.it

Narcotici

I **narcotici** sono sostanze analgesiche in grado di produrre narcosi e anestesie generali. Hanno quindi anche proprietà sedative e miorilassanti.

Derivano spesso dall'oppio.

Provocano molto velocemente una dipendenza fisica e psichica da cui non si esce senza un opportuno aiuto specialistico.

Tra di esse ricordiamo la morfina, l'eroina e il metadone. Il metadone viene usato anche nelle terapie disintossicanti.

Narcotici: morfina

La **morfina** è il più importante alcaloide dei 50 contenuti nell'oppio e l'oppio si ricava dalle capsule immature prodotte dal papavero da oppio (*Papaver somniferum*).

La morfina rappresenta l'8 - 17% del peso a secco dell'oppio.

La sua proprietà analgesica viene sfruttata in medicina per la terapia del dolore acuto e cronico (anche nell'anestesia epidurale)



Papaver somniferum

Narcotici: morfina

La morfina può essere somministrata per via endovenosa, sottocutanea e orale. Le prime due hanno un effetto immediato. Con la somministrazione orale bisogna attendere circa 20 minuti.

La morfina dà assuefazione, tolleranza, dipendenza fisica e psichica talmente grave da indurre una crisi da astinenza in caso di brusca interruzione della terapia.



Capsula immatura di papavero da oppio con una incisione fresca da cui sta stillando il lattice

Narcotici: morfina

Paracelso parlò di oppio nel XVI secolo a proposito del laudano, un analgesico da usare con parsimonia, raccomandava.

La morfina fu scoperta da Friedrich Sertürner come il primo alcaloide attivo estratto dall'oppio nel dicembre del 1804 in Germania. Sertürner era un farmacista e vendette qualche anno dopo la sostanza come analgesico e anche per il trattamento della dipendenza da alcol e oppio.



Before the Morphine by Santiago Rusiñol

Narcotici: morfina

La farmacia di cui stiamo parlando era destinata a trasformarsi nella casa farmaceutica Merck e sicuramente la commercializzazione della morfina fu una delle basi maggiori per la sua espansione.

Purtroppo ci si accorse che la morfina creava più dipendenza dell'oppio e dell'alcol durante la Guerra Civile, dopo aver provocato più di 400.000 casi di malattia del soldato (malattia della dipendenza da morfina.)



Battaglia di Chattanooga

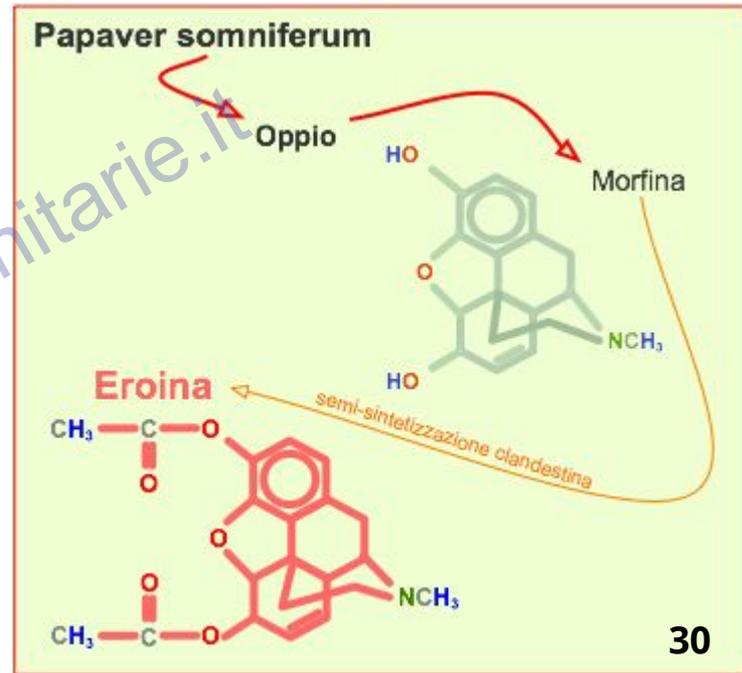
29

Narcotici: eroina

L'**eroina** è un derivato della morfina per reazione della morfina con l'anidride acetica (diacetilmorfina).

L'Afghanistan produce ed esporta più del 90% dei papaveri da oppio per la produzione di eroina.

Ha proprietà sedative ed antinfiammatorie ed è questo il motivo per cui è stata utilizzata moltissimo in medicina prima di essere proibita per i suoi effetti collaterali molto gravi.



Struttura chimica dell'eroina

Narcotici: eroina

L'eroina fu sintetizzata per la prima volta dall'inglese Wright nel 1874 e fu poi risintetizzata da Hoffmann nel 1897 dopo solo 11 giorni da quando aveva prodotto la molecola dell'aspirina ottenuta per acetilazione dell'acido salicilico. Hoffmann ci riprovò con la morfina ed è così che nacque l'eroina.

Doveva servire a sedare la tosse e nelle terapie di molte malattie respiratorie e della tubercolosi. Gli effetti sedativi sul centro del respiro vennero male interpretati. Eppure sono quelli che hanno un effetto letale nel caso di overdose. In poco tempo l'eroina divenne uno dei farmaci più venduti.

**31**

Confezione di eroina prodotta dalla casa farmaceutica Bayer

Narcotici: eroina

La commercializzazione iniziò due anni dopo la sua sintesi (1899) ma già nel 1905 se ne consumavano due tonnellate all'anno nella città di New York. La Cina aveva cominciato a sostituire l'oppio con questo nuovo alcaloide. In Egitto nel 1930 c'erano 500.000 eroinomani su 14 milioni di persone.

Nel 1925 gli USA avevano già proibito importazione, commercializzazione e uso.



Due tipi di eroina

Narcotici: eroina

Ovviamente visti gli effetti nell'uso voluttuario la proibizione dell'uso dell'eroina fece nascere subito un mercato nero in mano alle organizzazioni criminali.

E visto che questo alcaloide crea rapidamente dipendenza il mercato si è allargato sempre di più. L'inoculazione per via endovenosa e il rito del buco hanno visto un forte decremento con la comparsa dell'AIDS. Il virus HIV si trasmette facilmente con aghi sporchi di sangue condivisi.



Preparazione dell'eroina per l'iniezione. Il pericolo maggiore deriva dal fatto che nel mercato nero l'eroina viene spesso tagliata con sostanze di vario tipo per aumentarne il quantitativo e guadagnare di più, con gravi conseguenze sugli individui.

Narcotici: eroina

Gli effetti dell'eroina sul breve termine sono:

euforia

alternativamente stato di allerta o sonnolenza

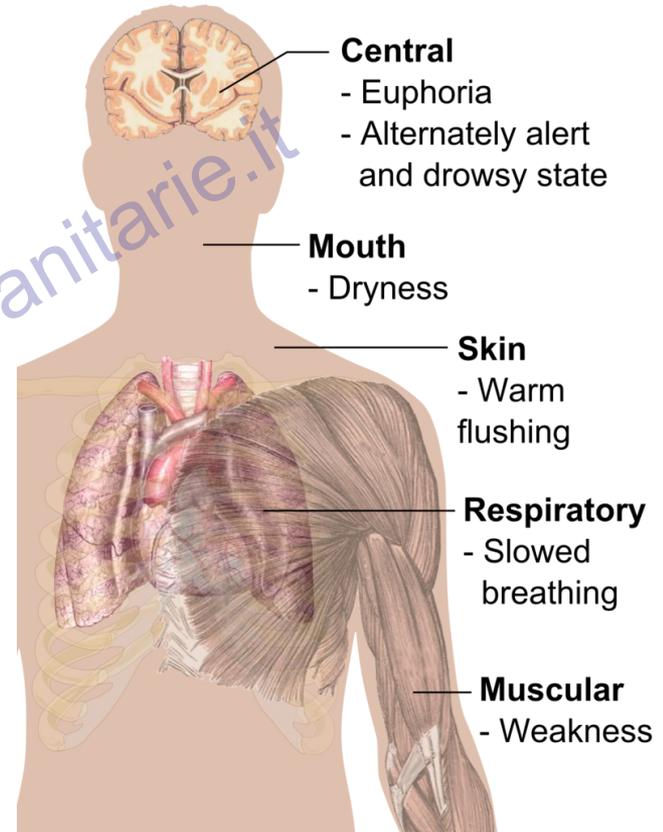
secchezza delle fauci

rossore cutaneo

effetto sedativo sul respiro

debolezza muscolare

Short-term effects of Heroin



Narcotici: eroina

L'abuso di eroina porta a:

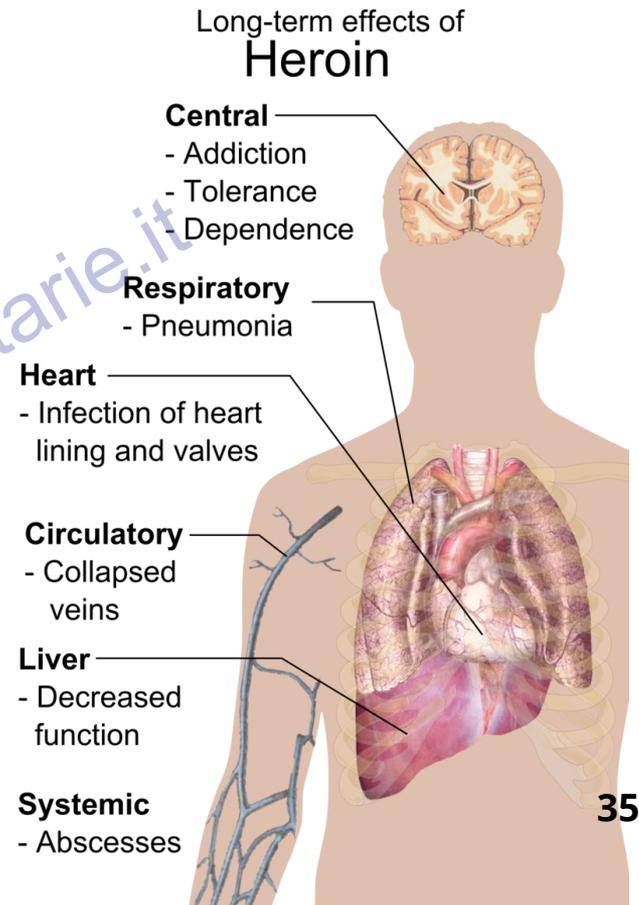
depressione

apatia

perdita dei denti

infezione ai vasi sanguigni e alle valvole
cardiache

malattie epatiche e renali



Ipnotico-sedativi

BioTecnologieSanitarie.it

Ipnotico-sedativi

Lo stesso nome ci dice cosa sono.

Vengono usati come miorilassanti, per indurre il sonno, regolare l'umore e contro le convulsioni.

Creano dipendenza solo se usati ad alte dosi e per lungo tempo.

Ma proprio la dose è il loro aspetto più importante perché dal momento che potenziano il segnale GABAergico (inibitorio), avremo effetti diversi a seconda della dose. E quindi passeremo da un'azione sedativa all'ipnosi, alla depressione generalizzata come anestetico al coma.

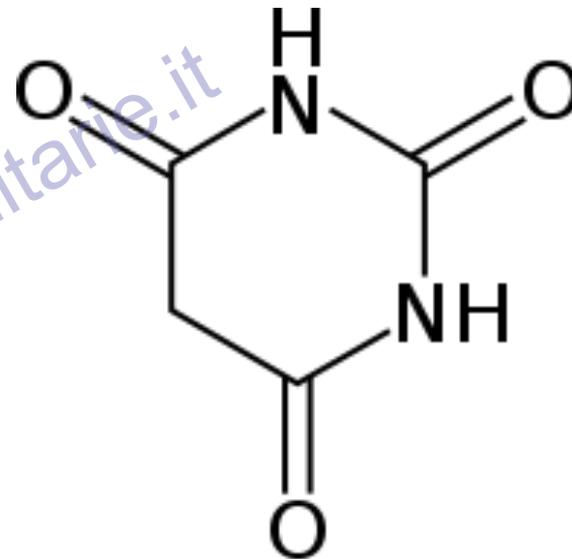
Tra i farmaci ipnotico-sedativi ricordiamo i barbiturici e le benzodiazepine

Ipnotico-sedativi: barbiturici

I **barbiturici** derivano dall'acido barbiturico.

Sono stati sintetizzati alla fine del XIX secolo e venduti, senza alcun bisogno di ricetta medica, nei primi anni del XX secolo come anestetico. Dopo solo 50 anni di uso emerse il problema della dipendenza. E quindi oggi sono stati rimpiazzati dalle benzodiazepine nel trattamento dell'insonnia e dell'ansia.

Tra i prodotti più famosi possiamo ricordare il fenobarbital e il pentotal.



Acido barbiturico

Ipnotico-sedativi: barbiturici

Il pentotal è diventato famoso perché è stato spesso usato da Diabolik come “siero della verità”. In realtà veniva usato nell’induzione dell’anestesia generale. Già durante l’iniezione il soggetto si addormentava ma aveva un’emivita di soli 20 minuti.

Il fenobarbital invece era usato per il trattamento dell’insonnia. Sostituito poi dalle benzodiazepine, viene usato ancora oggi nel trattamento dell’epilessia.

A tutt’oggi i barbiturici trovano impiego in medicina solo in casi particolari oltre a quello già citato: in combinazione con un miorilassante vengono usati per le iniezioni letali e nell’eutanasia nei Paesi in cui è consentita.

Ipnotico-sedativi: barbiturici

Alla famiglia dei barbiturici appartiene anche la famosa **talidomide**. Negli anni Cinquanta e Sessanta questo farmaco veniva venduto in grande quantità come antinausea e ipnotico soprattutto alle donne in gravidanza.

In quel periodo nacquero numerosi bambini focomelici. Da ciò ed altre risultanze si capì la natura teratogena della talidomide.



Bambino nato da mamma che assumeva la talidomide.

Ipnotico-sedativi: barbiturici



A sinistra. Niko von Glasow, regista tedesco, un altro caso legato alla talidomide.

A destra. Protesi realizzate per un bambino nel 1960 dal Department of Health and Social Security's Limb Fitting Centre a Roehampton, Londra

Ipnotico-sedativi: barbiturici

Overdose. Può provocare stordimento, collasso e morte per depressione dei centri regolatori del respiro.

Alcuni personaggi famosi tra cui Marilyn Monroe cercarono la morte con una dose eccessiva di barbiturici.



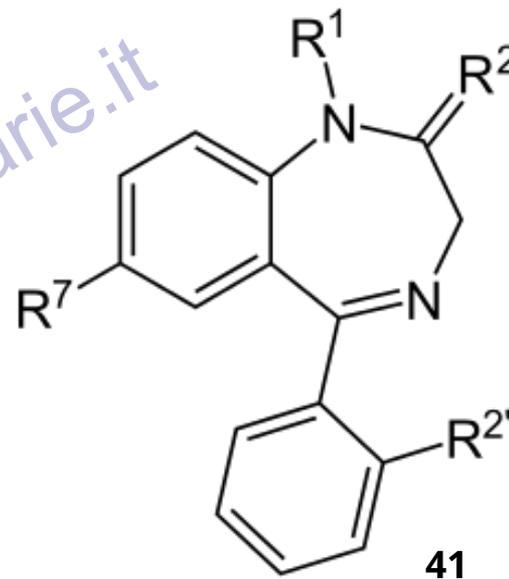
Marilyn Monroe
ne "Il principe e la ballerina" (1957)

Ipnotico-sedativi: benzodiazepine

Benzodiazepine. Molecole formate da un anello benzenico e un anello diazepinico (BZD o BDZ).

Sono state scoperte e messe in commercio tra gli anni Cinquanta e Sessanta del secolo scorso.

Le benzodiazepine aumentano l'effetto del neurotrasmettitore GABA (acido gamma-amminobutirrico) a livello del recettore GABA A. Aumentano così il suo effetto sedativo, ipnotico, antiansiolitico, anticonvulsivo, miorilassante.



Benzodiazepina: struttura molecolare

Ipnotico-sedativi: benzodiazepine

Pertanto vengono usate nei trattamenti a breve termine per stati gravi di ansia, insonnia, convulsioni, spasmi muscolari e nei trattamenti di disintossicazione da alcol.

Tra i primi prodotti commercializzati si ricorda il Valium.

Dal momento che sono efficaci a dosi inferiori rispetto a quelle che inducono dipendenza, in breve le benzodiazepine hanno sostituito i barbiturici.



Trade Name: Valium
Controlled Ingredient: diazepam,
10 mg



Trade Name: Valium
Controlled Ingredient: diazepam,
5 mg



Trade Name: Valium
Controlled Ingredient: diazepam,
2 mg

42

Benzodiazepine

Ipnotico-sedativi: benzodiazepine

I problemi possono sorgere nei trattamenti a lungo termine. Infatti il paziente può confondere i sintomi di astinenza con lo stato d'ansia che sta tentando di combattere e ciò induce a continue assunzioni.

Tutto questo discorso si traduce nel fatto che solo uno specialista può seguire un paziente.

N.B. Non bisogna mai assumere le benzodiazepine con alcol per non provocare una grave depressione respiratoria e un profondo torpore. La cosa è ideale per chi ha cattive intenzioni, di qualsiasi tipo. Infatti questa sostanza può essere miscelata all'alcol senza variare sapore. L'amnesia che ne deriva consente di fare di tutto, stupri compresi. Infatti è conosciuta come la **droga dello stupro**.

Allucinogeni

BioTecnologieSanitarie.it

Allucinogeni

Allucinogeni. Sono un insieme di molecole che agiscono sul S.N.C. e alterano le percezioni, soprattutto quelle visive. Per questo motivo si usa spesso il termine ombrello di allucinogeni.

Sotto il termine ombrello di allucinogeni generalmente vengono racchiusi gli psichedelici veri e propri come l'LSD, la mescalina, il DMT o la psilocibina, i dissociativi come la ketamina e il PCP, i delirogeni (spesso anche velenosi) come lo stramonio comune o l'atropa belladonna.

Sono diverse le sensazioni che provocano queste sostanze, talmente diverse che non possono essere accomunati ad altre droghe. Infatti non provocano amplificazioni di effetti ordinari.

Allucinogeni

La maggior parte degli allucinogeni sono di origine vegetale. Ma attualmente vengono prodotti anche per via sintetica e semisintetica.

Qui di lato sono raffigurate la **Salvia divinorum** (diffusa in Messico e da cui si estrae la **salvinorina A**, il più potente psichedelico del 2002) e la **Datura stramonium** da cui si ottiene la **scopolamina** per il mal d'auto.



Salvia divinorum



Datura stramonium

Allucinogeni: mescalina

La **mescalina** (droga illegale dagli anni Settanta anche se il suo studio per scopi terapeutici è ammesso) viene ricavata dal peyote e da altre piante della famiglia delle Cactaceae.

Il **peyote** è una pianta succulenta (genere *Lophophora*) la cui coltivazione sta diminuendo vistosamente per ovvi motivi. Negli Stati Uniti sono stati autorizzati a distribuire la pianta solo quattro coltivatori grazie alla “Native American Church” i cui adepti possono usarla legalmente per i loro riti religiosi.



45

Peyote

Allucinogeni: mescalina

Alcuni nativi americani del Messico come gli Huicholes, della Sierra Madre Occidentale e i Tarahumaras del Chihuahua hanno l'abitudine di mangiare la polpa del peyote. Gli effetti sono distorsioni e amplificazioni delle percezioni sensoriali, visioni geometriche colorate e qualche volta perdita della nozione del tempo. Queste popolazioni attribuiscono gli effetti alla natura sacra della pianta tanto è vero che mangiano la polpa nei loro riti sacri e sciamanici.



Una donna huichol



2 uomini tarahumara - 1892

Allucinogeni: mescalina

Effetti dall'assunzione (trip).

All'inizio

Nausea e vomito (non sempre)

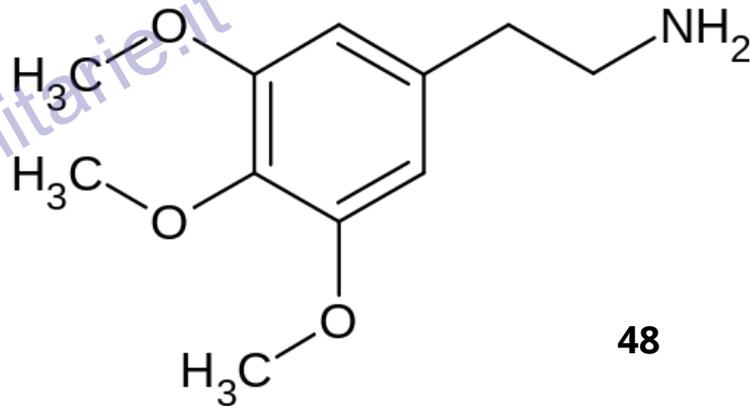
Grande salivazione e graduale scomparsa di fatica, fame e sete.

Incremento del battito cardiaco e aumento della pressione sanguigna.

Dopo 45 minuti/2 ore

Allucinazioni sensoriali (uditive, visive, tattili e olfattive) per 4/8 ore, raramente 24 ore

Alla fine spossatezza fisica e mentale



Formula di struttura della mescalina
- alcaloide psichedelico

Allucinogeni: mescalina

Vale la pena citare un episodio che spiega anche come mai la mescalina insieme a LSD, psilocibina e psilocina abbia avuto un ruolo molto importante nel movimento hippie tra gruppi musicali e politico-culturali nella seconda metà del Novecento.

Questa droga psichedelica fu assunta (400 mg in un'unica dose) dal noto scrittore nonché leader del pensiero moderno Aldous Huxley che quindi la sperimentò su stesso in un "viaggio" - in inglese "trip" - sulle colline intorno a Los Angeles.



La mescalina non si estrae solo dal peyote ma è anche ottenuta per sintesi in laboratorio

Allucinogeni: mescalina

In questo esperimento fu seguito dallo psichiatra Humphry Osmond. Alcuni però affermano che a questo esperimento si sottopose volontariamente un politico inglese. Comunque sia andata Huxley descrisse le sue esperienze con la mescalina nel libro "The doors of perception" che ispirò il nome al complesso dei Doors.

Molti altri personaggi di vari settori hanno ammesso di aver avuto esperienze con la mescalina tra cui Carlos Santana.



Aldous Huxley (1894 - 1963)

Allucinogeni: LSD

L'**LSD** è un allucinogeno decisamente molto più potente della mescalina, circa 4000 volte di più. Si ottiene dall'acido lisergico presente nell'ergot, nome comune della *Claviceps purpurea*, ascomicete che infetta le piante di segale. In realtà gli alcaloidi presenti nella *C. purpurea* sono una cinquantina.

Questo alcaloide è stato sintetizzato per la prima volta da Albert Hofmann nel 1938 nei laboratori della Sandoz (ora Novartis) a Basilea. Inizialmente è stata studiata a scopo terapeutico nel campo della psicoanalisi.

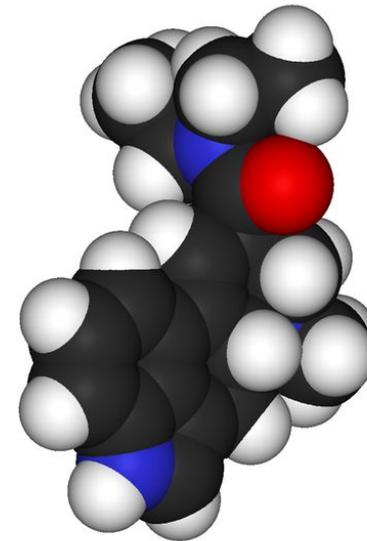
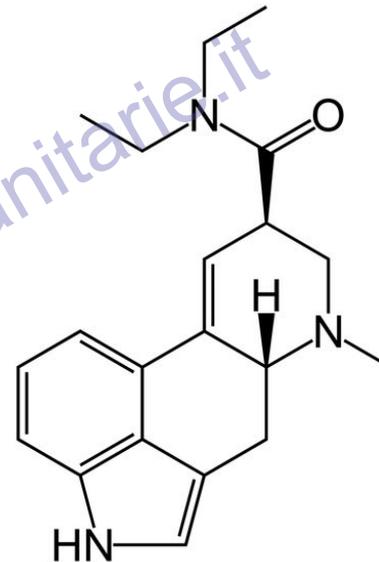


Segale cornuta dovuta all'infezione di un fungo, la **Claviceps purpurea**. L'ingestione dei prodotti di segale infetti provoca l'**ergotismo**, malattia con deliri allucinogeni

Allucinogeni: LSD

In pochi anni però è stata resa illegale dal governo degli USA e successivamente in tutto il mondo.

In quel periodo insieme alla mescalina e ad altri allucinogeni presenti nel mercato l'LSD è diventato uno dei simboli dei movimenti beat e hippie, grazie anche alle sperimentazioni su se stessi di uomini di cultura e artisti molto famosi che hanno ampiamente documentato l'esperienza vissuta.



52

**Formula di struttura dell'LSD (diethylamide
- 25 dell'acido lisergico)**

Allucinogeni: LSD

Una dose di soli 25 μg può creare distorsioni della percezione della realtà e amplificazioni dei sensi per più di 10 ore.

Intorno agli anni Sessanta del secolo scorso l'acido in gocce veniva messo su zuccherini o sciolto in acqua. Negli anni Settanta cominciano a comparire i blotter (francobolli) per assumerla e le gelatine (windopane).



Blotter per assumere l'LSD

Allucinogeni: LSD

Hofmann, lo scienziato che la sintetizzò per primo, continuò a sperimentarla anche su se stesso nel corso della sua lunghissima vita, convinto che potesse essere usata per capire i meccanismi associativi della mente e l'origine della immaginazione. Attualmente viene sperimentata, in Svizzera, nei malati di cancro per combattere il panico e l'angoscia del confronto con la morte.



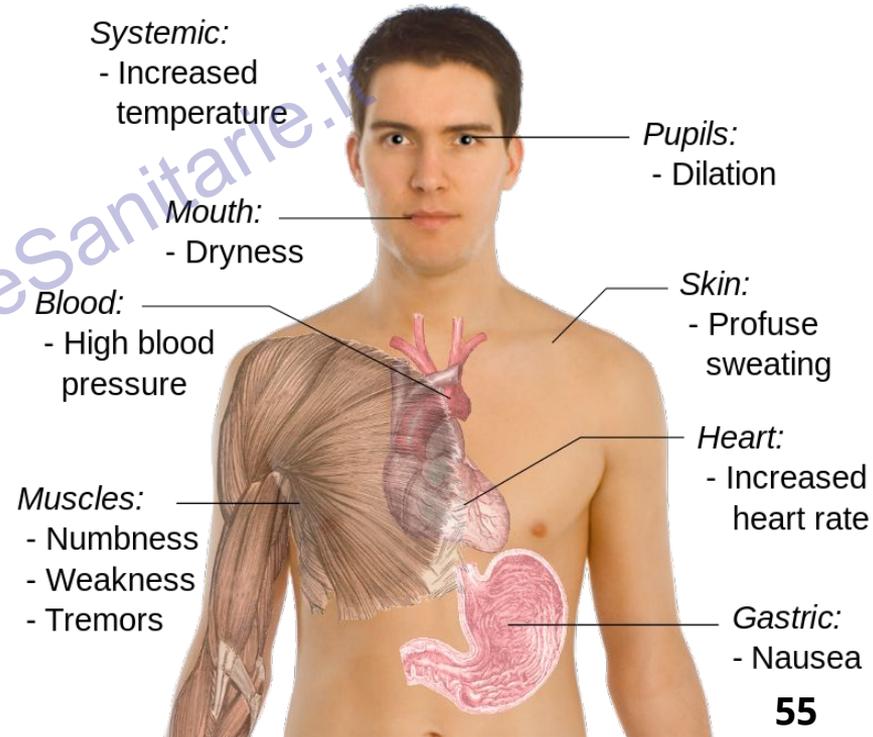
54

Cinque dosi di LSD - Five strip

Allucinogeni: LSD

Gli effetti fisici dell'assunzione di LSD sono variabili e vanno dall'aumento della temperatura corporea, all'accapponamento della pelle, alla dilatazione delle pupille, ad una intensa sudorazione, all'aumento del ritmo cardiaco, alla ipertensione e ad un'alta concentrazione di glucosio nel sangue fino alle alterazioni del sonno. I crampi muscolari spesso segnalati sarebbero da attribuire ad anomale posizioni assunte durante il trip.

Physical effects of Lysergic acid diethylamide (LSD)

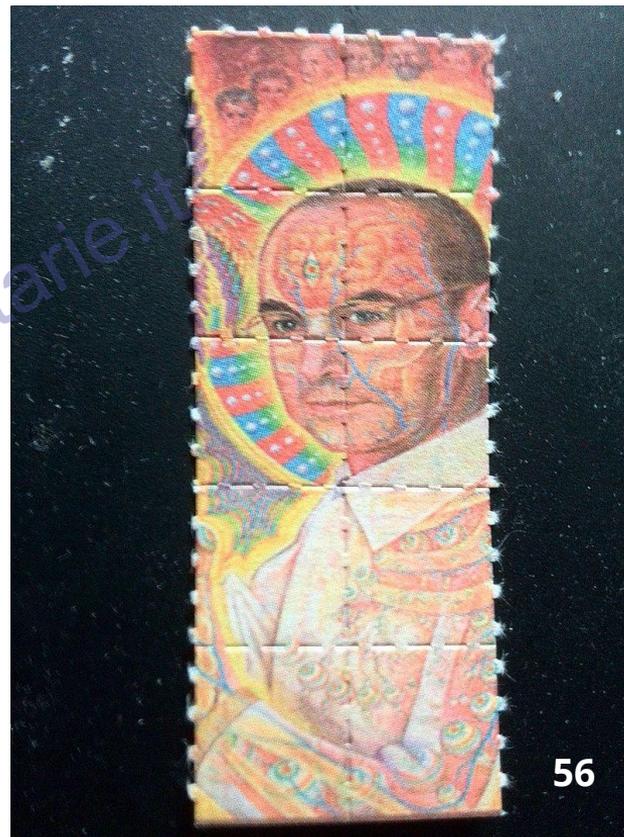


Cinque dosi di LSD - Five strip

Allucinogeni: LSD

Per quanto riguarda gli effetti psicologici bisogna sottolineare l'alterazione della coscienza, l'euforia, la perdita di consapevolezza e lucidità, la riduzione dei riflessi, la perdita di memoria a breve e lungo termine, la sensazione di intensa beatitudine ... il tutto dipende anche dal set (stato d'animo del soggetto che la assume) e dal setting (l'ambiente in cui si trova il soggetto)

A dosi medie provoca allucinazioni geometriche e frattali.



Altra formulazione di dosi di LSD

Allucinogeni: LSD

Meccanismo d'azione.

Si sa che l'LSD inibisce il rilascio della serotonina e quindi, venendo a mancare nella fessura sinaptica questo neurotrasmettitore, l'LSD è libero di occupare tutti i siti attivi dei suoi recettori 5-HT_{2A} .

Non ancora del tutto chiaro poi quali siano le fasi successive e quali aree cerebrali vengano coinvolte.

L'LSD non provoca dipendenza fisica ma aumenta rapidamente la tolleranza.



57

La dilatazione della pupilla è uno dei segni somatici più vistosi dell'LSD

Cannabis

BioTecnologieSanitarie.it

Cannabis

La **Cannabis** o **Canapa** è una pianta erbacea, originaria probabilmente dell'Asia centrale, appartenente alle Angiosperme (famiglia Cannabaceae).

Attualmente comprende un'unica specie: **Cannabis sativa**. Secondo altri bisognerebbe aggiungere anche la indica e la ruderalis. Ciò che interessa questo capitolo però non è la classificazione botanica ma la molecola che si estrae e i suoi effetti.



Cannabis

Dalla pianta si possono estrarre due tipi di metaboliti secondari (cannabinoidi), diversi per le loro applicazioni. Da qui discendono due sottogruppi a seconda degli enzimi che vengono utilizzati per la loro sintesi.

- **CBD**, il cui enzima è la CBDA-sintetasi; il metabolita è usato a scopo terapeutico e agroindustriale
- **THC**, in cui invece l'enzima è la THCA-sintetasi. Questo sottogruppo è coltivato per le sue infiorescenze e per estrarre medicinali. Questo sottogruppo è stato coltivato fino alla seconda decade del secolo scorso anche se ne era stato proibito l'uso come medicinale.

Cannabis

I preparati psicoattivi che si ottengono dalla Cannabis sono due.

- L'**hashish**, a partire dalla resina
- La **marijuana**, dalle infiorescenze femminili essiccate e tritate

Il cannabinoide che ci interessa in queste pagine e che si ritrova in questi preparati è il THC o tetraidrocannabinolo (7 - 27%); la concentrazione sembra aumentare con la tecnica di coltivazione indoor.



Infiorescenze femminili di Cannabis sativa a forte ingrandimento in cui sono visibili i cristalli di resina

Cannabis

Ma cosa sono i cannabinoidi?

Dal punto di vista chimico sono dei **terpenofenoli**. Sono distinti in

- naturali, e sono fitocannabinoidi come il THC di cui ci stiamo occupando;
- cannabinoidi endogeni, cioè messaggeri lipidici in grado di interagire con i recettori per i cannabinoidi;
- cannabinoidi sintetici, prodotti in laboratorio a scopo di ricerca

Cannabis

I cannabinoidi interagiscono con recettori specifici, CB1 e CB2, che normalmente lavorano con i cannabinoidi endogeni; questi recettori sono distribuiti rispettivamente nel sistema nervoso centrale e nelle cellule del sistema immunitario.

L'interazione con i CB1 causa l'inibizione a livello presinaptico del rilascio di particolari neurotrasmettitori (NMDA e GLUTAMMATO) e la stimolazione di alcune aree cerebrali che a loro volta inibiscono le vie ascendenti del dolore.

L'interazione, invece, con i CB2 provoca ad esempio la riduzione della secrezione di citochine coinvolte nei processi infiammatori e la inibizione del segnale doloroso.

Cannabis

I prodotti della Cannabis, usati come sostanze psicoattive rappresentano una **droga dispercettiva**. Vale a dire che amplifica le percezioni, per esempio le sensazioni di benessere, la parte creativa della personalità, il buonumore ma nel contempo può amplificare anche i pensieri spiacevoli che, se nella norma sarebbero vissuti per quello che sono, sotto l'effetto della canapa assumono tinte fosche.

In genere sempre sotto il suo effetto non si percepisce correttamente il fluire del tempo ma non si registrano atti violenti né azioni aggressive. Da notare inoltre l'aumento dell'appetito (fame chimica).

Cannabis

L'**hashish** viene venduto in panetti e in genere fumato con il tabacco.

Gli effetti indotti possono essere condizionati in maniera significativa da due fattori psicologici: il **set** (lo stato d'animo del consumatore) e il **setting** (la compagnia e il luogo in cui si trova il consumatore).

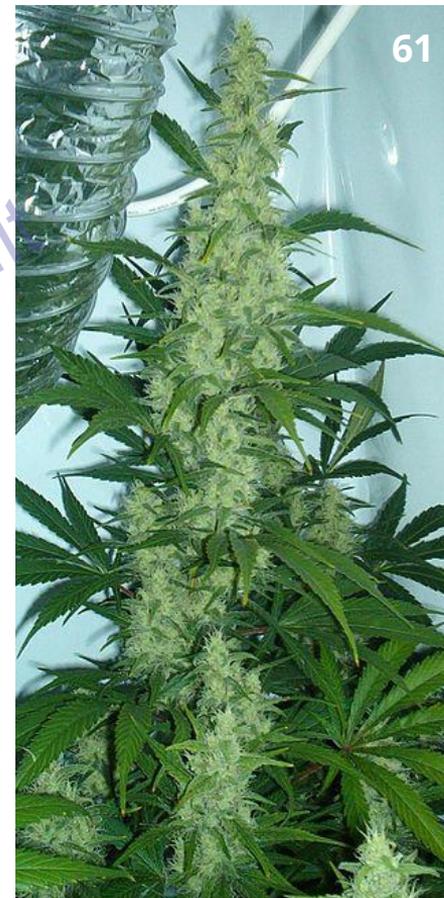


Panetto di hashish

Cannabis

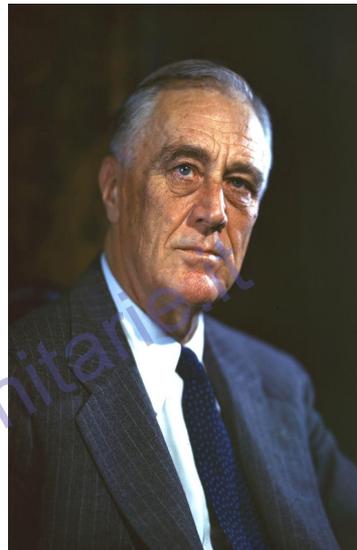
La marijuana, come l'hashish e tutti i prodotti della Cannabis, sono **illegali** in molti paesi compresa l'Italia.

Negli ultimi anni però sono sempre più insistenti i tentativi di legalizzare la Cannabis in modo controllato. Per esempio lo hanno fatto alcuni stati degli USA dove i risultati sembrano soddisfacenti perché in qualche caso si è registrata una diminuzione di chi ne fa uso a scopo ricreativo.



Cannabis

Ricordo che furono proprio gli Stati Uniti ad avviare l'era del proibizionismo della Cannabis sotto la presidenza di Roosevelt, nel 1937, in seguito ad una campagna stampa martellante gestita da giornali e in particolare dal magnate della stampa William Randolph Hearst. Il termine marijuana, di origine messicana, fu coniato proprio in quei tempi anche perché il Messico era un nemico dichiarato degli USA.



In alto
F. D. Roosevelt



A destra
W. R. Hearst

Cannabis

Tornando sugli effetti è ovvio che essi dipendono da una molteplicità di fattori. Non solo dal set e dal setting ma anche dalle modalità di assunzione.

I prodotti della Cannabis essendo liposolubili possono essere anche sciolti in latte e burro.

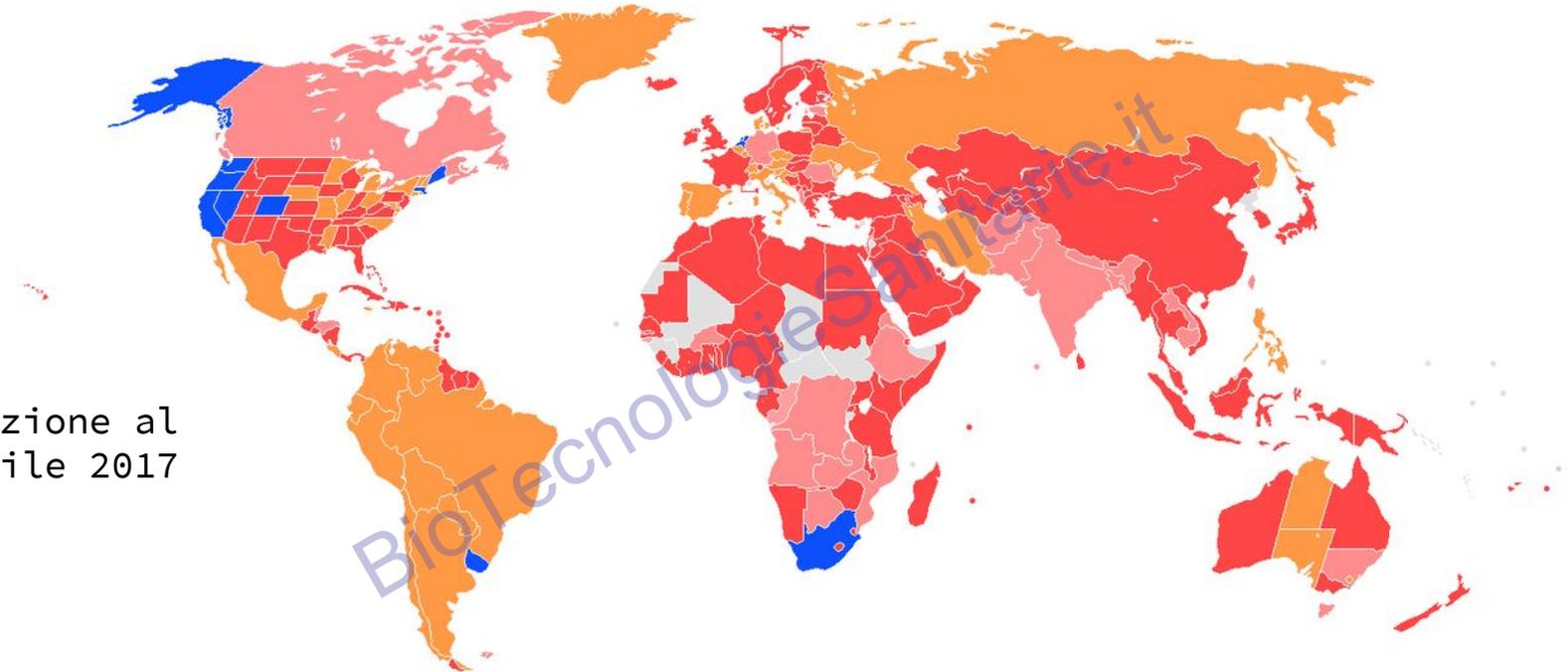
Inoltre l'assunzione contemporanea di alcol e di altre sostanze psicoattive provoca sicuramente differenti intensità.

Molto dipende dallo stato psicologico del consumatore.

Altrettanto importante è la percentuale dei cannabinoidi THC e CBD. Per esempio alti valori di CBD e bassi di THC hanno effetti rilassanti e analgesici maggiori.

Cannabis

Situazione al
2 aprile 2017

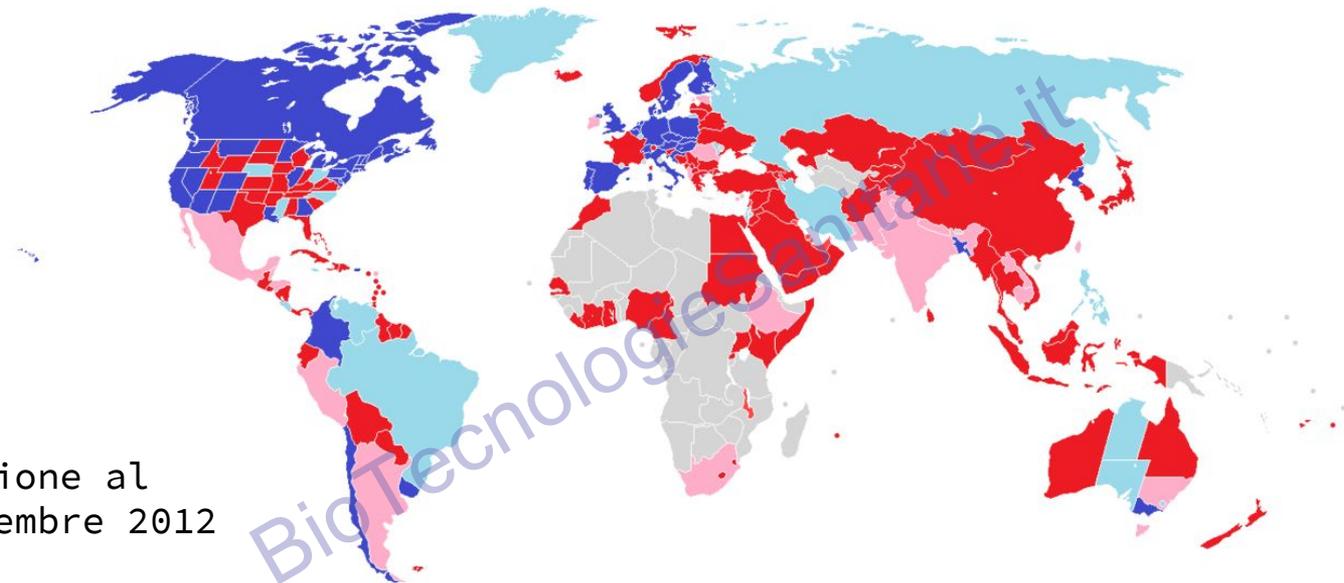


64

Legislazione nel mondo sul possesso di piccole quantità di cannabis. | Legale o sostanzialmente legale
Illegale ma depenalizzata | Illegale ma spesso non perseguita | Illegale | Nessuna informazione

Cannabis

Situazione al
29 novembre 2012



Condizione legale della cannabis per uso medico. | Legale o sostanzialmente legale | Depenalizzata
Illegale ma spesso non perseguita | Illegale | Nessuna informazione

Cannabis

Uso terapeutico.

La Cannabis è stata usata come medicinale fin dai tempi antichi. L'ultima immagine della slide precedente dimostra come ancora oggi si stiano studiando i cannabinoidi per il loro uso in campo medico ma in modo molto frammentario sulla superficie terrestre. Per esempio in Italia, dove la Cannabis a scopo ricreativo è illegale, è attiva una coltivazione di *C. sativa* presso l'Istituto Farmaceutico Militare.

Dal secolo scorso, come è stato già accennato, il dibattito tra effetti positivi e negativi si è fatto più acceso. Tantissime sono gli studi pubblicati negli ultimi decenni

Cannabis

Un po' di chiarezza è stata fatta con una pubblicazione del 17 gennaio 2017 da parte della società americana [National Academies of Sciences](#)

I fatti vengono elencati di seguito anche se in modo molto sommario.

- Riduzione effettiva del dolore nei pazienti trattati; questo è stato rilevato soprattutto per i pazienti affetti da sclerosi multipla e per i sintomi di nausea e vomito nei malati di cancro in trattamento chemioterapico. Mentre non ci sono certezze su molte altre patologie, dal morbo di Parkinson alla sclerosi laterale amiotrofica.
- Sembra migliorare l'appetito e far guadagnare peso ai malati di AIDS.

Cannabis

- Circa la relazione tra cancro e cannabis non sembra che ci siano al momento evidenze su un possibile rischio di cancro polmonare come succede invece per i fumatori di tabacco; ciò non toglie che il prolungato uso possa far insorgere più facilmente bronchite cronica.
- Risulta invece evidente il maggior rischio di avere incidenti automobilistici se il guidatore si mette al volante subito dopo aver consumato Cannabis.

Cannabis

- In ogni caso, non essendo mai stata accertata la morte per “overdose” sembra ragionevole dedurre che sia meno pericolosa di altre droghe. Bisogna però tenere presente che chi la consuma abitualmente ha un rischio maggiore di schizofrenia e altri disturbi psicotici. E c'è anche una evidenza che però deve essere ulteriormente confermata di un peggioramento dell'attenzione, della memoria e dell'apprendimento.
- Alla domanda, essenziale per molti, se la Cannabis fa aumentare il rischio di passare ad altre droghe più pesanti, la risposta è stata che le prove sono moderate o limitate. Ma è invece assodato che il consumo costante e forte porta alla dipendenza.

Cannabis

- Il dossier risponde in modo sostanziale al problema sui fattori di rischio che inducono alla dipendenza: essere maschio, fumatore di sigarette, con disturbi depressivi. Anche l'età precoce in cui si è iniziato può agevolare la dipendenza.



Uno spinello prima di essere rollato

Epidemiologia e prevenzione

BioTechnologieSanitarie.it

Epidemiologia e prevenzione

Secondo l'ultimo report mondiale (2012) sulla droga pubblicato dall'ufficio ONU che si occupa di droghe e crimini (UNODC) circa il 5% della popolazione mondiale, stiamo parlando quindi di 230 milioni di persone, ha assunto droghe illegali nel 2010.

Il problema della droga nel mondo risulta stabile anche se continua progressivamente a salire in alcuni dei paesi in via di sviluppo.

Eroina, cocaina ed altre droghe uccidono circa 0,2 milioni di persone ogni anno. Le droghe minano lo sviluppo economico e sociale e contribuiscono allo sviluppo del crimine, all'instabilità, all'insicurezza e alla diffusione dell'HIV.

Epidemiologia e prevenzione

Tra le tante droghe la Cannabis è la più usata. Sono tra i 150 e i 200 milioni i consumatori. Le cifre non possono essere molto precise perché essendo in molti paesi una droga ancora illegale molti non ammettono di farne uso. Lo stesso vale per altri stupefacenti.

Anfetamine, cocaina ed oppiacei seguono al secondo posto con circa 80 milioni di persone che li assumono periodicamente.

La principale causa di decesso legata alle droghe è l'uso di eroina iniettabile. Un altro fattore emerso dal report già citato è l'aumento della poliassunzione, cioè l'uso di più droghe associato spesso all'alcol.

Epidemiologia e prevenzione

E la situazione in Italia? Nel 2010 risultava un calo del 25% dei consumi delle droghe più pesanti rispetto alle statistiche precedenti mentre la cannabis sembrava tenere soprattutto tra gli adolescenti.

In diminuzione anche le richieste di aiuto per la disintossicazione presso SerT e comunità. Inoltre va citata la diminuzione della diffusione di infezioni da HIV ed epatite dovute alle droghe.

Non è comunque il caso di abbassare la guardia perché le cifre sono ancora alte e colpiscono le persone più fragili, quelle con problemi relazionali, crisi depressive o di ansia.

Epidemiologia e prevenzione

L'Afghanistan continua ad essere il maggiore produttore di oppio al mondo e nonostante gli sforzi per diminuire le aree coltivate a coca nel nostro pianeta (dal 2000 al 2010 la diminuzione ammonta al 33%) i numeri sul consumo non diminuiscono perché contemporaneamente prendono piede le droghe sintetiche.

La risposta da parte dell'UNODC è stata duplice:

- in primo luogo, sviluppare un approccio integrato;
- in secondo luogo, concentrarsi sulla prevenzione, il trattamento, lo sviluppo alternativo e la promozione dei diritti fondamentali dell'essere umano.

Epidemiologia e prevenzione

Il traffico di droga ha dimensioni globali e lega tra di loro paesi e continenti. Per questo è stata istituita nel 2011 una Task Force internazionale sotto l'egida dell'UNODC.

La produzione, il trasporto e lo spaccio di droghe, per lo più illegali, è nelle mani di organizzazioni criminali che si arricchiscono alle spalle dei più deboli. Stroncane questa rete non è facile perché opera in zone dove spesso l'unica possibilità di lavoro viene fornita proprio da loro e da questa situazione ne ricavano un'omertà che li nasconde agli occhi della legge. Questo è vero in Italia come in Messico, in Sudamerica e in molte altre zone del mondo.

Epidemiologia e prevenzione

La prevenzione si basa su quattro punti basilari: comunicazione, sostegno, consapevolezza e lotta.

I luoghi dove poter operare efficacemente sono i luoghi di incontro, la scuola e la stessa famiglia.

È fondamentale far capire che la tossicodipendenza è una malattia curabile ma soprattutto che si può prevenire; che è preferibile vivere in salute e accettati perché c'è sempre qualcuno che crede nelle abilità e nelle capacità di ciascun ragazzo o ragazza; che bisogna vivere relazioni equilibrate e appaganti sforzandosi di mettersi in gioco e trovare sempre il proprio ruolo nel gruppo. Inoltre è importante che chi è entrato in questo circuito della dipendenza si renda conto di avere un problema (consapevolezza) e di aver bisogno di essere curato. Solo così può iniziare un percorso di recupero vero.

Epidemiologia e prevenzione

Ecco alcuni link utili per spunti di ricerca sulla situazione in Italia e nel mondo

<http://www.iss.it/drog/index.php?id=64&tipo=26>

<http://www.iss.it/drog/index.php?lang=1&anno=2017&tipo=2>

http://www.unodc.org/documents/data-and-analysis/WDR2012/WDR_2012_web_small.pdf

Approfondimenti

BioTecnologieSanitarie.it

Approfondimenti

Le cellule enterocromaffini si trovano nell'intestino e sono cellule epiteliali endocrine della mucosa.

Secernono **serotonina** il cui ruolo come neurotrasmettitore è ben conosciuto. Si sa da tempo che squilibri nella concentrazione della serotonina portano a variazioni di umore come ad esempio l'insorgenza della depressione.

Meno noto perché emerge da studi recenti è quanto segue. La serotonina per il 90% è prodotta dall'intestino e studi recenti mettono in evidenza come variazioni importanti nella produzione di serotonina a livello di intestino possono essere una concausa di osteoporosi, malattie cardiovascolari e sindrome dell'intestino irritabile. In questo contesto potrebbe giocare un ruolo importante anche il microbioma. In altre parole i microbi potrebbero parlare con il sistema nervoso.

Photo credits

- 1 Di Chesnok - Opera propria, Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3526910>
- 2 By Jynto (talk) - Own workThis chemical image was created with Discovery Studio Visualizer., CC0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=16310981>
- 3 Di Frank Capra (film) - Divide and Conquer (Why We Fight #3) Public Domain (U.S. War Department): <http://www.archive.org/details/DivideAndConquer>, Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1403669>
- 4 pixabay.com
- 5 Di FatM1ke - Central_Obesity_011.jpgCentral_Obesity_008.jpg, Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=4412552>
- 6 By Source, Fair use, <https://en.wikipedia.org/w/index.php?curid=36559923>
- 7 By Orlan - File:Amfetamina.wolna.zasada.jpg, CC0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=29484993>
- 8 Di Jü - Opera propria, Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=7857802>
- 9 Di Benjah-bmm27 - Opera propria, Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1861000>
- 10 Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=108615>
- 11 Di "T to the Anus" (nickname) - My friend, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1884537>
- 12 By Thawt Hawthje - <https://secure.flickr.com/photos/thawt/8019572701>, CC BY 2.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=23134406>
- 13 Di NEUROtiker - Opera propria, Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1712980>

Photo credits

14 By National Institute on Drug Abuse -

<http://www.drugabuse.gov/publications/teaching-packets/neurobiology-ecstasy/section-i>, Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=44071285>

15 By National Institute on Drug Abuse -

<http://www.drugabuse.gov/publications/teaching-packets/neurobiology-ecstasy/section-i>, Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=44071285>

16 By National Institute on Drug Abuse - <http://www.drugabuse.gov/publications/mdma-ecstasy-abuse/what-are-effects-mdma>, Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=44068964>

17 By "T to the Anus" (nickname) - My friend, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1884576>

18 Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=264101>

19 Di Franz Eugen Köhler, Köhler's Medizinal-Pflanzen - List of Koehler Images, Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=255559>

20 Di Emilie Rollandin - Opera propria, CC BY-SA 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=38434278>

21 By NIDA, Quasihuman - Derivative work of File:Dopamine Pathways.png, Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=19925266>

22 Di ZXC - Opera propria, Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2671094>

23 By Psychonaught - Own work, Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=9818612>

24 By Nightlife Of Revelry - Cocaine, CC BY 2.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=47087565>

Photo credits

- 25** By Mikael Häggström. When using this image in external works, it may be cited as follows: Häggström, Mikael. "Medical gallery of Mikael Häggström 2014". Wikiversity Journal of Medicine 1 (2). DOI:10.15347/wjm/2014.008. ISSN 20018762. - All used images are in public domain., Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=5769421>
- 26** Di Louise Joly, one half of AtelierJoly - Opera propria, CC BY-SA 1.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=205994>
- 27** By Me - I took this photo in Den Haag. I cut the seedbox and a white milk dripped out. I am not aware of the laws on this topic, to err on the safe side I didnt harvest it., Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=948377>
- 28** By Santiago Rusiñol - <http://articlesandtexticles.co.uk/imgs/0707/rusinol33x.jpg>, Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=8727739>
- 29** Di Kurz & Allison - Questa image è disponibile presso la Divisione Stampe e Fotografie (Prints and Photographs Division) della Biblioteca del Congresso sotto l'ID digitale cph.3g01763. Questo tag non indica lo stato del copyright dell'opera ad essa associata. È comunque necessario un tag specifico relativo al copyright. Consultare Commons:Licensing per maggiori informazioni. العربية | čeština | Deutsch | English | español | فارسی | suomi | français | magyar | italiano | македонски | മലയാളം | Nederlands | polski | português | русский | slovenčina | slovenščina | Türkçe | українська | 中文 | 中文(简体) | 中文(繁體) | +/-, Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=588207>
- 30** Di P. Forster. Peter Forster di Wikipedia in italiano - inedito, Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=23255522>
- 31** Di Mpv_51 at English Wikipedia - Transferred from English Wikipedia, Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=546164>
- 32** Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=70754>
- 33** By Psychonaught - Own work, Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=9680329>

Photo credits

- 34** By Mikael Häggström. When using this image in external works, it may be cited as follows: Häggström, Mikael. "Medical gallery of Mikael Häggström 2014". Wikiversity Journal of Medicine 1 (2). DOI:10.15347/wjm/2014.008. ISSN 20018762. - See above. All used images are in public domain., Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=5932670>
- 35** By Mikael Häggström. When using this image in external works, it may be cited as follows: Häggström, Mikael. "Medical gallery of Mikael Häggström 2014". Wikiversity Journal of Medicine 1 (2). DOI:10.15347/wjm/2014.008. ISSN 20018762. - See above. All used images are in public domain., Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=5932678>
- 36** By Arrowsmaster - Own work, Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2899462>
- 37** By Not specified at the source. Uploaded to flickr by Otis Historical Archives National Museum of Health and Medicine. - NCP14053, CC BY 2.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=4247382>
- 38** By Niko von Glasow - Niko von Glasow, CC BY-SA 2.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=9770791>
- 39** By Science Museum London / Science and Society Picture Library - Artificial limbs for a thalidomide child, 1961-1965. Uploaded by Mrjohncummings, CC BY-SA 2.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=28024299>
- 40** Di Milton H. Greene - Promotional photograph for the 1957 film The Prince and the Showgirl, Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1730308>
- 41** Di NEUROtiker - Opera propria, Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1967515>
- 42** Public Domain, <https://en.wikipedia.org/w/index.php?curid=10844680>
- 43** Copyrighted free use, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=335848>
- 44** By Clinton & Charles Robertson from Del Rio, Texas & College Station, TX, USA - <http://www.flickr.com/photos/20087733@N00/265853476/>, CC BY 2.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2210849>

Photo credits

- 45 Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=500120>
- 46 Di Tomas Castelazo - Opera propria, CC BY 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3243000>
- 47 Di Carl S. Lumholtz - Arqueología Mexicana. No. 51. 2001., Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1426038>
- 48 Di Mescaline_Structural_Formulae.png: Jüderivative work: Gauravjuvekar - Questo file deriva da Mescaline Structural Formulae.png;, Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=20896128>
- 49 By Erowid - Re: [Ticket#2014060110003029] [sage #92628]: Mescaline Photo for Wikipedia, CC BY 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=33165986>
- 50 Di sconosciuto - Fotografía tomada de la revista "LA NACIÓN, Un siglo en sus columnas".editada por el diario La Nación con motivo de cumplirse 100 años de su fundación.Buenos Aires 4 de enero de 1970., Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3877914>
- 51 Di Rasbak - Opera propria, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=295119>
- 52 Di Benjah-bmm27 - Opera propria, Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1327201>
- 53 Di Psychonaught - Opera propria, Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=10252132>
- 54 By Motorbase - Own work, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=20136529>
- 55 By Mikael Häggström - All used images are in public domain., Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=5630981>
- 56 Von LordToran - Eigenes Werk, Gemeinfrei, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=37099834>
- 57 Par Raziél — Travail personnel, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=985610>

Photo credits

- 58** Di Nessun autore leggibile automaticamente. Bogdan presunto (secondo quanto affermano i diritti d'autore). - Nessuna fonte leggibile automaticamente. Presunta opera propria (secondo quanto affermano i diritti d'autore),, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=209807>
- 59** CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=146999>
- 60** Di Nessun autore leggibile automaticamente. Zantastik~commonswiki presunto (secondo quanto affermano i diritti d'autore). - Nessuna fonte leggibile automaticamente. Presunta opera propria (secondo quanto affermano i diritti d'autore),, CC BY 2.5, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=354640>
- 61** Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=251473>
- 62** Di FDR Presidential Library & Museum - CT 09-109(1), CC BY 2.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=47600299>
- 63** Di sconosciuto - <http://en.wikipedia.org/wiki/Image:WilliamRandolphHearst.jpeg>, Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=767373>
- 64** Di Multiple Authors - Sources shown in list below., CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=4986295>
- 65** Di Trinitresque - Opera propria, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=22922557>
- 66** Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=430014>