

Moia B 76/4

4-

Rivista di Patologia nervosa e mentale

ORGANO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI NEUROLOGIA
E DELLA ISTITUZIONE C. MONDINO IN PAVIA

Diretta da
E. TANZI E. LUGARO
O. ROSSI
M. ZALLA V. M. BUSCAINO

Redattori
CRISTOFORO RIZZO

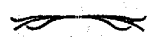
C. BERLUCCHI - D. BOLSI - F. CARDONA - A. COPPOLA - A. FRIGERIO - P. OTTONELLO
C. ROBERTI - E. SCHEINKER - G. SIMONELLI - G. UGUCCIONI - C. UGUCCIERI

Ufficio di Direzione ed Amministrazione: Prof. ZALLA, Clinica di San Salvi, FIRENZE (117)

VOL. XXXVIII Firenze, Novembre-Dicembre 1931 (Anno X) Fasc. 3

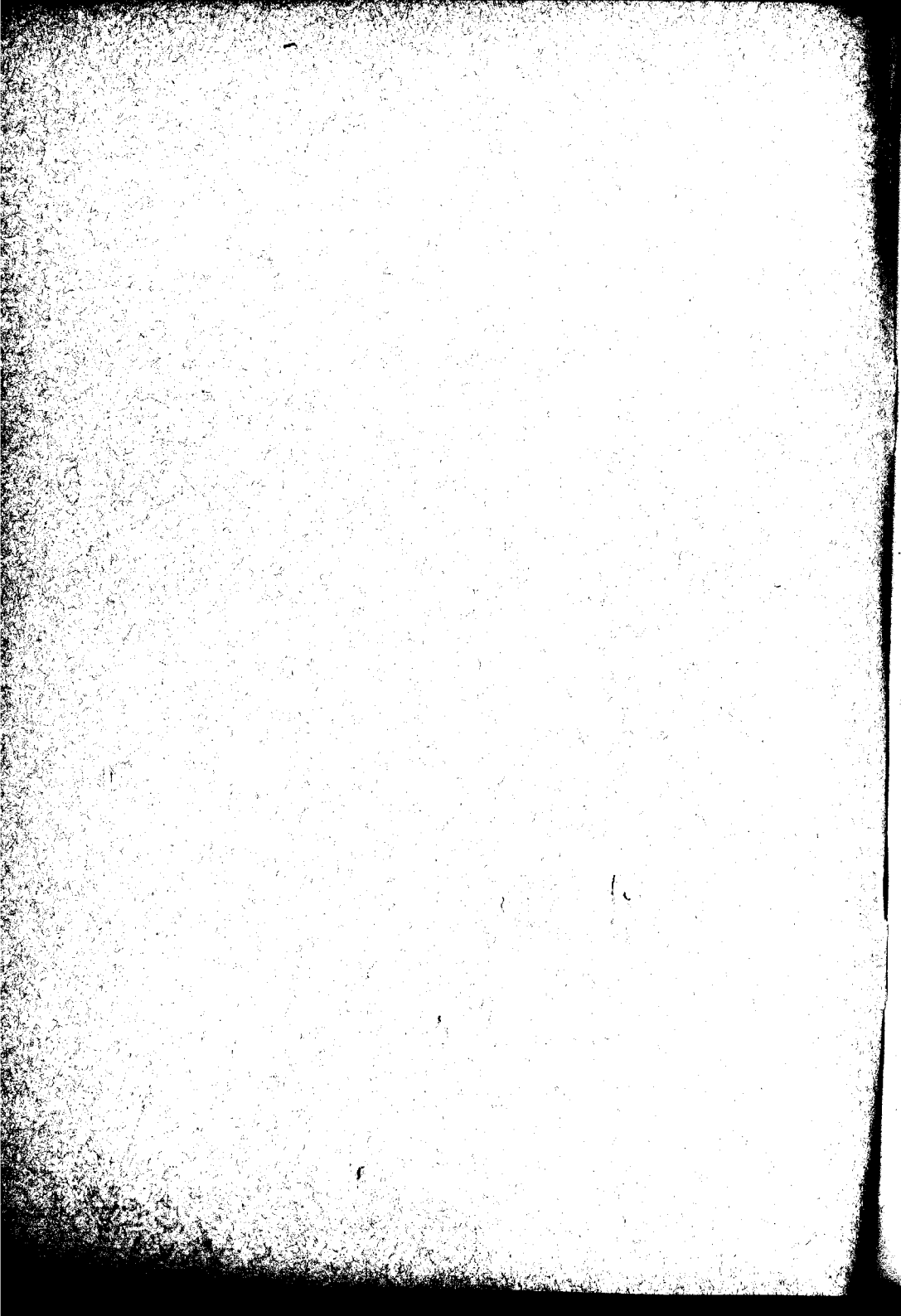
Prof. PIETRO DI MATTEI —————
L'esemplare fuori commercio per
la distribuzione agli effetti di
legge.

Del concetto di stupefacente



SIENA
STAB. TIP. S. BERNARDINO

1931





Rivista di Patologia nervosa e mentale

ORGANO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI NEUROLOGIA
E DELLA ISTITUZIONE C. MONDINO IN PAVIA

Diretta da
E. TANZI
O. ROSSI
E. LUGARO
M. ZALLA
V. M. BUSCAINO
Redattori
CRISTOFORO RIZZO

C. BERLUCCHI - D. BOLSI - F. CARDONA - A. COPPOLA - A. FRIGERIO - P. OTTONELLO
C. ROBERTI - E. SCHEINER - G. SIMONELLI - G. UGUCCIONI - C. UGUCCIERI

Ufficio di Direzione ed Amministrazione: Prof. ZALLA, Clinica di San Salvi, FIRENZE (117)

VOL. XXXVIII Firenze, Novembre-Dicembre 1931 (Anno X) Fasc. 3

Prof. PIETRO DI MATTEI

Del concetto di stupefacente



SIENA
STAB. TIP. S. BERNARDINO

—
1931

« Rivista di Patologia nervosa e mentale »
(Vol. XXXVIII Fasc. 3, Novembre-Dicembre 1931)

Del concetto di stupefacente

Prof. PIETRO DI MATTEI

Benchè l'abitudine di raggruppare i diversi farmaci sotto una particolare attribuzione presenti così spesso inconvenienti di confusione e di arbitrio, favorendo, ancora, l'errato convincimento che le sostanze chimiche adoperate in terapia abbiano una loro tipica e immutabile azione sull'organismo (mentre la stessa sostanza può svolgere sotto particolari condizioni azioni svariatissime, indipendenti ed anche contraddittorie) tuttavia di fronte al gruppo degli « stupefacenti » l'eccezione appare sostenuta da buone considerazioni. Per tali sostanze il puro carattere farmacologico e terapeutico, che ispira di consueto le classificazioni, e per il quale la morfina potrebbe dirsi un analgesico e la cocaina un anestetico, non solo non appare prevalente ma risulta secondario e quasi estraneo. Altri elementi tossicologici, psicologici, legali e sociali, che mai vengono ad applicarsi per altre sostanze e per altre attribuzioni farmacologiche, hanno qui parte e predominio e conferiscono all'aggruppamento di sostanze disparate una logica ed una convenienza incontestabili.

Cosicchè a F o n s s a n g r i v e s, che nel 1883 (1), dimenticando forse aver introdotto i termini di « stupéfiants fixes » e di « stupéfiants diffusibles » (2), si chiedeva, protestando, se si dovesse ancora conservare la denominazione artificiale di stupefacenti per designare un gruppo farmacologico comprendente le sostanze più disparate, meglio classificabili in altri capitoli, il tempo ha risposto non solo confermando la designazione e l'aggruppamento ma dando alle sostanze disparate un legame incontestabile

(1) F o n s s a n g r i v e s: Dictionnaire encyclopedique des Sciences Médicales (A. Dechambre) — Paris, Asselin-Masson 1883.

(2) F o n s s a n g r i v e s: Memoire sur la constitution du groupe thérapeutique des stupéfiants diffusibles et sur la nécessité d'y faire entrer toutes les substances dites antispasmodiques. « Arch. génér. de Medecine », 1857.

ed al termine deplorato diffusione inaspettata, il suggello scientifico dei trattati e quello ufficiale dei protocolli legali.

Ciò non di meno il difetto reale di postulati scientificamente categorici intorno alla figura di stupefacente sussiste ancor oggi in pieno. Se il termine è da tutti compreso e adottato, manca, sul terreno dottrinale, della indispensabile precisazione. Sul terreno pratico, ancora, un'attribuzione coerente è oggi difficilissima e ben lo confermano le discussioni e talvolta le contraddizioni dei criteri ufficiali e dei pareri degli esperti a proposito di ogni nuova sostanza incriminata.

In verità la maggior parte delle opere sugli stupefacenti considera di questi il lato farmacologico o quello patologico o quello sociale o quello giuridico ed ordinariamente si dedica a riguardare una dopo l'altra le singole sostanze. Una definizione complessiva di stupefacente manca nei trattati di farmacologia e di tossicologia più recenti, manca nei numerosi rapporti della Società delle Nazioni, così vivamente impegnata in questo soggetto, manca nello stesso copiosissimo materiale bibliografico del « The antiopium information Bureau » di Ginevra e manca finalmente nei tre documenti ufficiali fondamentali che consacrano la cooperazione del mondo nella lotta contro il flagello delle tossicomanie:

1909: Risoluzioni della Commissione Internazionale di Shanghai.

1912: Convenzione dell'Aia.

1925: Convenzione di Ginevra.

La lista delle sostanze incriminate, che nel 1909 considerava l'oppio ed in generale le sue preparazioni ed i suoi derivati, acquistò con la Convenzione dell'Aia estensione più conveniente ed accolse l'oppio medicinale, la morfina, l'eroina, la cocaina ed i loro sali e tutte le preparazioni contenenti più del 2% di morfina o dell'1 % di cocaina o del 0,1 % di eroina. L'articolo 5 della Convenzione di Shanghai, come una clausola (art. 14/d) della Convenzione dell'Aia, confermata dall'articolo 10 della II conferenza dell'oppio di Ginevra (1925), prevede però gli eventuali stupefacenti dell'avvenire: « Tout nouveau dérivé de la morphine, de la cocaïne, ou de leurs sels respectifs ou tout autre alcaloïde de l'opium, qui pourrait à la suite de recherches scientifiques généralement reconnues donner lieu à des abus analogues et avoir pour résultat les mêmes effets nuisibles ». Con questa formula il concetto di stupefacente è abbozzato, ma la definizione non solo rimane legata agli oppiacei ed ai derivati della morfina e della

cocaina, ma dal punto di vista tossicologico risulta tanto vaga ed insufficiente quanto da quello giuridico. « Quest'ultima disposizione non ha valore che di principio — commenta giustamente M. Liais (1) e la sua portata pratica è nulla. *A la suite des recherches scientifiques généralement reconnues*, dice il testo, ma a chi toccherà il compito di pronunziarsi su questo soggetto? Quale sarà la procedura da seguire per estendere la Convenzione dell'Aia a dei nuovi prodotti suscettibili di dar luogo a degli abusi analoghi a quelli dalle sostanze indicate ed avere per risultato gli stessi effetti nocivi? ».

È evidente che una procedura *non formale* non potrebbe esser segnata che dal riconoscimento di precisi postulati tossicologici. Infatti il compito di pronunziarsi sui nuovi prodotti tocca nel 1925 ad esperti invitati dalla Società delle Nazioni (IV Conferenza Internazionale Ginevra). Questi esperti esamineranno a fondo la fabbricazione, l'importazione, l'esportazione, la vendita degli stupefacenti, redigeranno il nuovo elenco delle sostanze prime o manifatturate o derivate, cureranno al dettaglio nominativamente la voce chimica di ciascuna sostanza o i caratteri di ciascuna droga perchè non sfuggano in nessun modo al controllo, ma la procedura scientifica (clinica? sperimentale?) da cui deve dipendere la proibizione o il controllo, lo stesso concetto generale, il significato tossicologico di stupefacente, non vengono precisati.

Da tutti compreso, del resto questo termine appare ormai negli stessi atti ufficiali dei diversi paesi, talvolta svantaggiosamente sostituito da quello di « narcotico ». Gli stessi trattatisti specializzati intitolano « Stupefacenti » i libri che ne trattano (Marfori (2), Porak (3), Allevi (4). Porak sa come l'espressione sia condannabile ed esita, per fortuna senza cadervi, di fronte a quella di « substances euphoristiques » adottata da Dupré e Logre nel « Nouveau traité de Médecine » (5) ma si decide ancora pel vieto termine « pour la raison peremptoire que je n'ai pas trouvé un autre terme exprimant au public avec exactitude le sujet, que je prétendais traiter. L'expression de narcotiques plus ancienne que celle de stupéfiants ne me convenait pas ».

(1) M. Liais: La question des stupéfiants manufacturés. Soc. An. du Re-
quiel Serey — Paris 1928.

(2) P. Marfori: Gli stupefacenti. Napoli, Idelson, ed. 1930.

(3) R. Porak: Les stupéfiants — G. Doim — Paris 1927.

(4) Allevi: Gli stupefacenti — U. Hoepli 1931.

(5) Nouveau Traité de Médecine. Vol. VI. Les intoxications. Masson, 1922.

Ora è evidente che la confusione o, se si vuole, l'arbitrio denominativo a proposito di espressioni che dovrebbero esserne categoricamente esenti, anche per i loro rapporti legali, si manifestano evidenti e non possono non creare imbarazzi: « Nous ne savons pas ce qui est un stupefiant — dichiara M. Dinichert (1) — étant donné que certains produits et certaines substances n'acquiescent véritablement le caractère de stupéfiant que qu'il vient s'y ajouter l'accoutumance, l'abus qui produit les effets et les effets qui produisent l'abus ». Ma forse in questa proposizione c'è già una formula. Bisognerebbe esaminarla.

« Il giorno in cui possederemo una formula pratica e ragionevole — dice M. Liai — un gran passo sarà stato fatto nella via del progresso. Il timore, motivato oggi di veder comparire sul mercato nuove sostanze stupefacenti non avrà più la sua ragion d'essere ». Forse questa speranza è eccessiva ma è certo che talune tossicomanie sono nate precisamente dal tentativo di sostituire la morfina o la cocaina con sostanze, che sulla base di criteri arbitrari si presumevano non stupefacenti ed è ugualmente evidente che i disaccordi degli stessi esperti su alcune sostanze dimostrano chiaramente l'imbarazzo di non possedere una formula direttiva.

Comunque allo stato d'oggi, gli stupefacenti, ufficialmente, non vengono altrimenti definiti che come sostanze « susceptibles d'engendrer des habitudes nuisibles », di provocare « tossicomanie », definizioni ben vaghe; e, d'altronde, nelle Conferenze internazionali la necessità pratica di combattere la diffusione degli stupefacenti non sempre permette la rigorosa dichiarazione ed applicazione di concetti puramente farmacologici. In tali riunioni, per es., il criterio farmacologico su cui più si discute, soprattutto per l'insistenza dei fabbricanti, è quello della capacità a provocare « assuefazione ». Carattere fondamentale, questo, che porterebbe però ad escludere dagli stupefacenti, per es., la codeina o la eegonina benchè possano servire di base ad altri prodotti che possano generare assuefazione, sicchè si spiega perchè i governi che escludono nelle Conferenze Internazionali per la codeina la capacità di dare assuefazione hanno stabilito il controllo della vendita di questa sostanza sui loro territori e perchè Governi i quali alla Conferenza dell'Aia del 1912 avevano soste-

(1) S. d. N. / O. D. C. / C. R. 33.

nuto che la codeina è una sostanza che non dà assuefazione hanno ora ammesso il contrario.

Certo, per importante che sia, il carattere della così detta assuefazione, comune in farmacologia a tante sostanze, dall'arsenico ai purganti, non può farmacologicamente valere da solo a designare gli stupefacenti. Altri caratteri sono evidentemente necessari. Nè può tenersi solo in conto la capacità a produrre ebbrezza, comune anch'essa ad altre sostanze, dal protossido d'azoto all'etere, nè la capacità a provocare profondi stati depressivi, che non sempre può attribuirsi ai veri stupefacenti e che includerebbe d'altronde dai bromuri ai barbiturici, nè la finalità voluttuaria, nè la inesorabile tossicità. Altri fattori farmacologici entrano decisamente in questione e forse mai definizione fu più complessa perchè difficilmente alcun raggruppamento ebbe componenti così eterogenei e pur così indissolubili.

Una definizione ed una catalogazione chimica generale degli stupefacenti sono disgraziatamente impossibili e non si capisce perchè nei protocolli ufficiali si insista così spesso nel termine « alcaloidi », quando la proprietà stupefacente non è esclusiva o propria di queste sostanze azotate e nello stesso oppio e foglia di coca esistono numerosi alcaloidi privi affatto di carattere stupefacente. Buon progresso è stato certamente la recente correzione ufficiale di « *drogues nuisibles* » in « *substances nuisibles* ». Con concetto chimico il termine di « *stupéfiants du neurone centrale* » (la cellule cérébrale qui en est imprégnée est frappée de stupeur, d'une sorte d'anéantissement pouvant aller jusqu'au tufos. L'effacement fonctionnel de cette cellule centrale, organe d'élaboration du psychisme, véritable pont sensible entre la sensation brutale et le mouvement réflexe, entraîne des troubles fonctionnels multiples) è stato adoperato recentemente da Hugounenque e Florence (1).

Prendendo come tipo la morfina essi non hanno potuto che escludere il valore del nucleo azotato isochinolinico, che accomuna alcuni alcaloidi dell'oppio esenti da azioni stupefacenti (la papaverina, la laudonosina, la narcotina, la narceina) alla idrastina ed alla berberina, e considerare che ciò che dà alla

(1) Hugounenque e Florence — Principes de pharmacodynamie. Masson 1928, p. 114.

morfina la sua fisionomia vera sono la presenza simultanea di un nucleo azotato ed un nucleo fenantrenico e le funzioni alcooliche e fenoliche. Alcaloidi fenantrenici sono però la tebaina, la codeina, l'apomorfina (in cui per di più è presente l'ossidrile fenolico) che risultano privi di azione stupefacente e sostituendo nella molecola della morfina l'H dell'ossidrile fenolico con un radicale alcoolico, non sempre si hanno veramente prodotti privi di azione stupefacente come quando vengono eterificati entrambi gli ossidrili si hanno prodotti che possono essere nettamente stupefacenti come la diacetilmorfina.

Trasformando, inoltre, nella codeina, alla quale non si riconosce comunemente carattere stupefacente, la funzione alcool secondario in funzione chetonica si passa al codeinone e da questo al diidrocodeinone (dicodid), che è stato ora incluso nell'elenco degli stupefacenti. Il diidroossicodoinone (eucodal) che comporta un atomo di ossigeno e due atomi di idrogeno in più del codeinone ha dato uno stupefacente di più. E come non si evita la azione stupefacente per la sostituzione di un alcool secondario con un chetone, non si evita neppure con l'eterificazione a mezzo di acidi organici: i numerosi eteri già ottenuti dalla morfina, acetilmorfina, propionilmorfina, valerianilmorfina sono stati condannati — come quelli eventualmente preparabili — dalle convenzioni ufficiali. Ugual sorte è ora toccata all'acedicone, ottenuto partendo dalla tebaina e designato dagli introduttori come acetil-diidrotebaina, in disaccordo con Knaffl-Lenz, che lo considera il derivato acetilico del dicodid. La discussione di carattere strettamente chimico che s'è ingaggiata su questa questione, doveva riflettersi sull'attribuzione di stupefacente contestata fra le due parti, ossia, in definitiva, sulla possibilità di formulare un giudizio di questo genere su base chimica. Ma conosciamo noi veramente i gruppi e le ragioni che sostengono nella molecola della morfina l'azione stupefacente? La discussione chimica sull'acedicone s'è conclusa come era prevedibile: convenendo di fondare l'eventuale attribuzione di stupefacente su basi farmacologiche.

Ma qui la questione non è meno delicata. Il Comitato degli esperti ha riconosciuto che l'azione sedativa della tosse, come la tendenza al vomito, che le dosi un po' elevate sembravano provocare in certi soggetti, facevano di questo prodotto un agente terapeutico utilissimo. Difatti unanime è l'accordo della bibliografia tedesca sui pregi del preparato (Wieland e Behrenz, Nonnenbruch e Rischawy, Bertram e

Stottenberg, Paula, Narbeshuber, Russow). Ciò non ostante, il Comitato degli esperti « ha creduto dover soprattutto tener conto del fatto incontestabile che in un morfomane l'acedicone poteva essere sostituito alla morfina e per ciò soddisfare e continuare a mantenere il bisogno caratteristico della tossicomania » (1). In queste condizioni ha giudicato che l'acedicone dovesse essere compreso fra le sostanze stupefacenti. Nulla da obiettare al giudizio degli esperti ma la motivazione, per sè considerata, appare imbarazzante e può venire, come vedremo, discussa. Naturalmente ciò ci interessa nei riguardi delle basi su cui dobbiamo fondare almeno teoricamente il concetto di stupefacente. Comunque è chiaro che, a tutt'oggi, non è possibile giudicare su basi esclusivamente chimiche se un succedaneo della morfina di determinata struttura, debba considerarsi o no uno stupefacente.

Meno difficile si presenta in apparenza il giudizio sui derivati della cocaina, l'altra sostanza che fornisce radicali e modelli al poderoso sforzo sintetico diretto a riprodurne soltanto le virtù terapeutiche. Attraverso lo studio dell'atropina, che ha in comune con la cocaina il nucleo tropinico, lo studio dell'ecgonina, degli svariati eteri, s'è potuto seguire più dappresso il supporto molecolare delle proprietà midriatiche, anestetiche, corticali della cocaina e si è ottenuta una serie di succedanei così depurati da far dire con molta giustezza che il problema terapeutico della insostituibilità della cocaina è oggi superato. Ciò nonostante, anche questi succedanei possono presentare delle sorprese. Azioni corticali cocainiformi sono stati regolarmente osservati negli animali per forti dosi di stovaina (2), (3) e per alipina (4). Anche per la trimetilbenzossipiperina (eucaina b) Bayer riferisce casi di eucocainomania, con relativi disturbi da astinenza. Ciò non ostante tutti i succedanei della cocaina risultano esclusi dalla lista delle sostanze stupefacenti, forse sulla sola scorta della loro non rilevante tossicità. In verità, a parte alcune ricerche isolate per la tutocaina (Bayer) e specialmente per la psicaina, isomero ottico e stereochimico della cocaina sinistrogira ordinaria (Berlinger e Wilmanns, Mercier

(1) E. Perrot — « Bulletin des scienc. pharmacologiques ».

(2) Launoy e Billon — « C. R. Acad. Sciences », 138, 1360.

(3) Pouchet — « Acad. de Medicine », 12, vii, 1904.

(4) Impens — « Arch. f. d. ges. Physiol. », 110, 21; « Deutsch. med. Wochensh. », 1915, n. 29.

e Grouchmann, Graf, Kaftan, Ioel e Frankel, Offermann) che escludono un'azione stupefacente, non credo che un'indagine sistematica sulle reali possibilità stupefacenti di tali prodotti sia stata compiuta.

Certo fin oggi i succedanei della cocaina non hanno suscitato tossicomanie diffuse e non varcano l'impiego terapeutico. Ma è lecito ricordare che dalla prima introduzione terapeutica della cocaina in Europa passarono almeno trent'anni prima che l'alcaloide dovesse rivelarsi come un pericolo sociale. In verità per i succedanei è mancata fortunatamente l'occasione a documenti clinici. Forse la minor tossicità di queste sostanze in confronto alla cocaina, il loro impiego quasi esclusivamente chirurgico e non terapeutico, l'impiego quasi esclusivo per anestesia rachidea, lo scarso assorbimento generale che ne deriva, hanno contribuito ad evitare una eventuale dimostrazione di capacità stupefacente. Comunque non è certo considerando la loro formula che si possa manifestare un giudizio su questo soggetto. Coronedi (1) ha, per es., osservato una sintomatologia corrispondente a quella da cocaina con prevalenza di fenomeni di eccitazione psichica per l'impiego di olocaina, anestetico locale sintetico (p. dietossi di feniletanilammidina) la cui formula non ha nulla in comune con quella della cocaina e che risulta da una reazione a caldo fra fenacetina e fenetidina, sprovviste entrambi di azioni euforiche. *L'azione stupefacente non tradisce dunque a tutt'oggi il suo supporto chimico, se pur ve ne ha uno definibile; molecole diversissime, quelle della cocaina e della morfina, stanno a dimostrare la necessità di fondare piuttosto i postulati del concetto di stupefacente sulle basi apprestate dalle proprietà farmacologiche delle sostanze e su quegli elementi individuali e sociali che permettano l'instaurazione delle tossicomanie e sono suscettibili di renderle un pericolo sociale.*

La definizione esatta e sufficiente, se è possibile, di stupefacente resta dunque devoluta ai tossicologi. Fonsagrives li considerava «medicamenti e veleni dotati della proprietà di produrre la narcosi cerebrale, cioè a dire di sospendere più o meno completamente l'attività del cervello». Definizione applicabile, se mai, agli anestetici generali, tipo cloroformio, e non

(1) Coronedi G. — L'attuale epidemia di cocainismo. «Giornale di Clinica Medica», 1921, fasc. 9.

mai al gruppo degli stupefacenti. Lewin (1) imprendendo a classificare le sostanze voluttuarie, usate in grazia alle modificazioni che in via transitoria possono svolgere sulle funzioni cerebrali, concepì cinque gruppi: «*Euforici* o calmanti psichici, modificatori dei sentimenti e delle sensazioni, produttori di benessere fisico e psichico con integrità o perdita della coscienza e scomparsa degli affetti» (oppio, morfina, codeina, cocaina); «*fantastici* o provocatori di illusioni dei sensi» (produttori di eccitazione cerebrale, con allucinazioni e possibili disturbi della coscienza (*Cannabis indica*, *Anhalonium Lewini* e piante contenenti tropeine); «*inebrianti*, eccitanti cerebrali con successiva depressione o scomparsa temporanea della eccitabilità dei centri» (alcol, cloroformio, etere, benzina); «*ipnotici* (clorale, sulfonal, ecc.); «*eccitanti* produttori di eccitazione cerebrale soggettiva ed oggettiva senza disturbi della coscienza» (caffei, tabacco, betel).

La indeterminatezza e la confusione di una tale classificazione, che non comprende d'altronde il termine di stupefacenti ed accoglie queste sostanze nel primo gruppo, è evidente. È arbitrario affiancare la codeina alla cocaina, o accettare per la codeina e per la cocaina e per la stessa morfina il carattere di calmante psichico, nè è esatto escludere la cocaina dal gruppo dei tossici suscitatori di allucinazioni. La distinzione del Lewin non porta alcun contributo ad una seria comprensione degli stupefacenti e non ne designa affatto i caratteri.

«*Veleni sociali*» li denomina fin nel 1900 G. Coronedi (2), in un saggio acutissimo ed ancor oggi freschissimo. Nota caratteristica di tali veleni quella «di estendere la loro azione dall'individuo alla famiglia umana, perturbandone l'ordine fino allo sfacelo», alterando «più o meno essenzialmente le funzioni in virtù delle quali l'uomo collega la propria esistenza a quella dei suoi simili», «veleni che se non agiscono in modo esclusivo sui centri delle funzioni nervose superiori come gli atti psichici, certo sopra di questi esercitano la parte principale della loro influenza». Il postulato cardinale del concetto di stupefacente, quello sociale, risulta da questa parole perfettamente impostato. Per Marfori, più tardi, gli stupefacenti appaiono soprattutto «veleni del cer-

(1) Lewin — Phantastica. Trad. Clerici. Vallardi 1924.

(2) Coronedi G. — I veleni sociali. Discorso per l'inaugur. degli studi della R. Università di Sassari, 17, XI, 1900.

vello» e l'azione stupefacente risulta «caratterizzata da esaltamento della fantasia e dell'eccitazione psicosensoriale, da oscuramento della coscienza, da deficienza della facoltà di giudizio e di raziocinio, da indebolimento dei poteri inibitori e sopra tutto della volontà». Negli avvelenamenti cronici il tossico agirebbe in certo modo «come tonico delle funzioni psichiche e somatiche», l'astinenza sarebbe «la causa essenziale delle tossicomanie». Evidentemente qui sono segnati molti punti dell'azione stupefacente.

Ma la definizione complessiva di stupefacente non può provenire però che dal riconoscimento di tutti quei caratteri che, accomunando realmente sostanze chimicamente diverse, creano tanto sul terreno tossicologico quanto su quello patologico e sociologico una classe a sè, con connotati costanti e peculiari.

La ricerca di questi connotati merita di essere tentata.

A mio avviso potrebbe così profilarsi:

1. *Carattere di veleno.* Questa attribuzione non è certo superflua. Non v'ha Autore che tratti degli stupefacenti che non si diffonda e spesso mediti a lungo sulla circostanza che l'inclinazione dell'uomo per tali sostanze, dai documenti storici, etnografici, ecc. sembra indissolubile dalla natura umana. Questa inclinazione, riscontrabile nelle epoche più remote, perpetuata di generazione in generazione (ora attribuita alla necessità psichica dell'uomo di evadere dalla mediocrità abituale o dai dolori della vita, ora al bisogno, specie nel caso di alcuni popoli, di liberarsi da idee oppressive di imperfezione o di responsabilità, ora alla stessa qualità allettante dell'azione stupefacente) viene, comunque, profilata come *insita* nella natura umana, *istintiva* e quindi fisiologica, come un *bisogno*, sulla cui causa a lungo si disserta.

I neuropatologi la considerano sovente congenita come un *istinto*, per lo meno negli stati nevropatici. (Bianchi, Stanford, Read, Tirelli ecc.). «L'etiologia essenziale, la causa profonda della morfinomania» per Duprè e Logre (1) deve essere cercata «nelle disposizioni dello spirito, del sentimento e del carattere che predestinano il malato all'abuso impulsivo del veleno: esse fanno di lui non un morfinomane accidentale ma un morfinomane *nato*, avente il gusto originale e in qual-

(1) «Nouveau traité de Médecine». Les intoxications, Vol. VI.

che modo il tropismo della morfina ». Per Tirelli l'abuso dei tossici è solo « un'espressione *necessaria* di predisposizione fondamentale biologicamente anormale ». E così per altri AA.

Io non voglio entrare nel territorio della patologia mentale, ma certo non sarà facile applicare la *necessità* originaria a tutte le vittime della tossicomania. Recenti statistiche americane hanno confermato che le tossicomanie iniziano occasionalmente e più fra gli indenni, fra gli individui organicamente sani, superiori, che fra gli squilibrati o i tarati psicologicamente. Certo molta letteratura e molta unilateralità s'è spesso infiltrata nel concetto di stupefacente. I termini istinto, bisogno, necessità, hanno varcato il loro stretto significato fisiologico. Per antiche e diffuse che siano le tossicomanie nessun istinto o bisogno fisiologico, nè fisico nè psichico, si può seriamente riconoscere che trascini l'individuo normale ai tossici. L'oppio, oggi stupefacente etnico della razza gialla, dolorosamente insradicabile, era ignoto in Cina prima dell'importazione araba e più ancora di quella inglese, la diffusione della cocaina, dell'eroina e quindi il loro bisogno sono di data recentissima. L'umanità oggi ignora, non presente, nè desidera sostanze stupefacenti, che certamente il regno vegetale ed il laboratorio chimico disserreranno largamente nell'avvenire. Il bisogno organico, fisiologico dello stupefacente è da escludere nettamente. La natura chimica degli stupefacenti ed il loro comportamento chimico nell'organismo li rivelano nettamente *estranei* alla costituzione dell'organismo e ai suoi bisogni quanto *incomgrui*, e quindi dannosi, per la conservazione fisico-psichica dell'organismo. Lo stupefacente non viene mai assunto, nè può servire, allo scopo di fornire materiali necessari all'accrescimento e alla conservazione dell'organismo, non allo scopo di riparare perdite, non a quello di fornire energia chimica necessaria al lavoro dei tessuti. Dal punto di vista psichico non facilita o attiva processi normali, come può avvenire del caffè, nè propizia stati depressivi nel senso fisiologico come avviene degli ipnotici, ma gli uni e gli altri processi esclude e l'armonia psichica normale dissocia e devasta. Lo stupefacente viene precisamente assunto non per rimanere nella normalità fisiologica psichica e fisica, o nel suo ordine, ma per uscirne. È evidente anche da questo lato il significato antifisiologico dello stupefacente. Le tossicomanie si abbattano occasionalmente sugli individui per la porta che aprono la terapia, la curiosità, la moda, l'imitazione, la facilità a provdersi della droga, qualche volta una tara fisiologica, le circo-

stanze più diverse, ma mai per reale fame fisiologica, mai per esigenza naturale. Per diffuse che siano le tossicomanie esse riguardano una parte bene esigua del genere umano, per tenaci che esse appaiano negli intossicati ed indispensabili alla loro stessa esistenza, nella enorme maggioranza degli uomini suscitano indifferenza e ripugnanza istintiva. Così gli stupefacenti risultano appannaggio occasionale di individui, di ambienti, di regioni, di epoche, mai dell'uomo. Spetta, ad essi in conclusione, per tutti questi motivi da un lato, e per la qualità e gravità dei disturbi che provocano dall'altro, chiaro carattere di *veleni* (1).

2. *Carattere di danno sociale.* Il carattere di veleno dell'uomo dev'essere perfezionato da quello di veleno sociale. L'espressione sintetica del *Coronedi* va accettata in pieno col suo commento « un grande numero di agenti tossici di varia natura potrebbe a prima vista rientrare nel soggetto; ma i così detti veleni industriali p. es., il piombo, l'arsenico, il fosforo sembrano da escludersi perchè mentre colpiscono un gruppo sia pure esteso di individui limitano la loro azione dannosa a questi e solo indirettamente influenzano la società. Manca ad essi la nota carat-

(1) Pare fuor di dubbio che presso alcune popolazioni la moderata ingestione di oppio e specialmente la masticazione delle foglie di coca lungi dal provocare danno, potenzi manifestazioni fisiologiche dell'organismo, acquistando un tal quale carattere alimentare, accrescendo p. es. la resistenza alla fatica in modo spiccatissimo. Esperienze di *Benedicenti* hanno dimostrato, infatti, meno rapido esaurimento muscolare, all'ergografo, per effetto della masticazione della foglia di coca. Non c'è dubbio che esperienze in questo senso dovrebbero moltiplicarsi, specialmente nei luoghi di consumo. Ma è probabile che il problema sia molto complesso. Il *Lewin* ha riferito, p. es., che durante un'ora il masticatore di foglie di coca cade in una apatia dalla quale non si lascia tirare in alcun modo, circostanza in netto disaccordo con l'azione che riconosciamo alla cocaina. Il masticatore cerca sicuramente per la sua ebbrezza la solitudine, il silenzio, l'immobilità; inoltre rifiuta le foglie vecchie di oltre un anno come incapaci di dare le azioni richieste: circostanze che non fanno affatto pensare alla cocaina. Occorrerebbe sapere se, per caso, in questi casi di resistenza e di accresciuto lavoro siano realmente in giuoco gli alcaloidi stupefacenti. Occorrerebbe sapere per es. quale quantità di cocaina è contenuta nelle foglie masticate giornalmente, se, e quanta, ne passi nella saliva che viene inghiottita, se non siano in giuoco altre sostanze (forse volatili) contenute nella droga, se eventualmente la vantata resistenza fisica non debba ridursi alla soppressione della fame per anestesia della mucosa gastrica o arresto della secrezione gastrica, ecc. Inoltre conviene osservare che tutti questi casi di resistenza agli stupefacenti e di vantaggio *fisiologico* riguardano solo l'ingestione per *os* (oppiofagi, masticatori di coca) e che in questo caso l'intervento del fegato può spiegare, come per altri veleni, la resistenza dell'organismo.

teristica dei veleni sociali: quella di estendere la loro azione dall'individuo alla famiglia umana perturbandone l'ordine sino allo sfacelo ».

In linea specifica, le espressioni attraverso cui gli stupefacenti realizzano i loro attentati all'ordine sociale mi sembrano:

a) la tendenza al proselitismo nei tossicomani: più spiccata nei cocainomani (l'anamnesi di moltissimi cocainomani denuncia l'influenza iniziale, talvolta violenta di un altro tossicomane) che nei morfinomani, sebbene anche qui si conosca un tipico « morfinismo familiare » in cui il morfinomane trascina mogli e figli. « Il motivo per cui egli procede così, sfugge », scrive Lewin.

b) L'incapacità alla riproduzione o la produzione di prole degenerata.

c) La possibilità di reati negli stati di bisogno e negli stati demenziali suscitati dalla droga.

d) Incapacità al lavoro.

3. *Azione elettiva sulla corteccia cerebrale*: tutte le sostanze stupefacenti che conosciamo attaccano primitivamente ed elettivamente la corteccia cerebrale. Questa azione primeggia di gran lunga cronologicamente e gerarchicamente sulle altre che ciascun veleno stupefacente può svolgere a carico di altri organi ed apparati. Queste altre azioni possono essere, e sono, diverse per ciascun veleno; quella corticale è comune e può considerarsi come *conditio sine qua non*. Manifestandosi inizialmente, a piccolissime dosi, denuncia da un lato l'azione elettiva del veleno (punto d'attacco farmacologico), dall'altro dà ragione dello scopo dell'assunzione, tanto se questo scopo è terapeutico (analgesia, anestesia) quanto se è voluttuario (ebbrezza).

Strictu sensu l'azione corticale isolata, iniziale, non basterebbe a indiziare uno stupefacente. Troppe sostanze entrerebbero in questione. È necessaria qualche indagine analitica qualitativa sull'azione corticale. Indagine difficile. È da escludere naturalmente la condizione di stupore, quale ben nettamente si conosce e designa in patologia mentale. È da escludere la condizione di narcosi, che implica depressione profonda e completa dell'attività corticale, propria degli anestetici, degli ipnotici a forti dosi, dei bromuri, in assoluto disaccordo con l'anormale vivacità psichica e per talune sostanze (cocaina, haschich) motoria causata dagli stupefacenti ed in disaccordo con lo scopo stesso dell'assunzione volontaria. È da escludere la condizione di ecci-

tamento corticale, sia pure seguita da depressione, generalmente accreditata dai trattati. Concetto che non tiene conto della grandissima complessità degli elementi che compongono le funzioni cerebrali. Già a C. B e r n a r d non era sfuggito che anche nello stadio della «excitabilité morphinique» erano necessarie per provocare la retrazione delle gambe delle rane soluzioni acide più concentrate di quanto non bastasse prima dell'avvelenamento. E già nel 1894 G. G a g l i o (1) avvertiva che non v'ha vera eccitazione ove si noti «gaiezza» e «vivacità del corpo» bensì depressione di taluni centri, probabilmente inibitori e si chiedeva come mai, se lo stato di eccitazione significa una più squisita funzionalità, siano soppresse talvolta del tutto le sensazioni dolorose «come avviene sotto l'influenza della morfina». Uno stato di eccitazione corticale complessiva ed armonica può forse ammettersi per effetto dei così detti nervini. Ma altra è la situazione stabilita dagli stupefacenti ed altro il motivo della loro assunzione. Il M a r f o r i, come s'è visto, ha cercato di precisare con finezza la qualità del turbamento delle funzioni cerebrali. Molti l'hanno ancora tentato. Analizzando attentamente le poche indagini psicofisiche attendibili che si possiedono (poco s'è fatto dopo K r ä p e l i n) e le molte descrizioni subbiettive ed obbiettive esistenti, pare dominante nell'azione corticale degli stupefacenti la dissociazione delle funzioni cerebrali ordinarie per interruzione, in vario grado, di quella coordinazione sintetica, caratteristica e fondamentale della corteccia cerebrale.

Non un processo unico ma processi differenti susciterà lo stupefacente a carico delle varie funzioni cerebrali. Tutte le più fini reazioni, che sogliamo vagamente denominare percezione delle impressioni, senso del tempo, dello spazio, elaborazione ed associazione delle idee, capacità di giudizio, di attenzione, estrinsecazioni volitive, ecc. appaiono, ciascuna per conto proprio, modificate, qui forse favorite, là depresse, là inibite, in grado diverso, tanto da derivarne una scomposizione di quella apparente unità che è la funzione corticale dell'uomo, cui innumerevoli riflessi condizionati personali «a catena» hanno conferito quella organizzazione individuale che chiamerei «personalità cerebrale fisiologica».

(1) G. G a g l i o — I veleni del cervello. Discorso inaug. R. Università di Messina, 1894.

Io credo appunto che sul terreno enormemente complesso del comportamento dei riflessi condizionati, in questi ultimi anni tanto acutamente esplorati da Paulow ed allievi, si potranno prelevare ottimi indizi interpretativi di parecchi disturbi psichici caratteristici degli stupefacenti. Che la qualità dell'azione corticale degli stupefacenti possa in buona parte motivarsi con turbamenti di quei riflessi che inquadrano in rigido determinismo processi nervosi una volta detti psichici e dei quali essi regolano la durata, l'intensità e la direzione, nessuno ha ancora sospettato. Pur oggi non mi pare ipotesi avventata.

La minutissima indagine di molti dei caratteristici turbamenti psichici e sensoriali da morfina e cocaina, diversissimi fra loro, consente, a mio avviso, di intravedere una certa unità nel senso di un'alterata reazione a stimoli interni ed esterni. L'associarsi e l'orientarsi di molte idee, la conoscenza del mondo esterno ed il giudizio relativo, sempre più consolidati in ciascun soggetto normale, provengono normalmente dal continuo originarsi di sensazioni e rappresentazioni, derivate dagli «analizzatori» (1) interni ed esterni, sempre più coordinati per ripetizione (abitudine) e facilmente attivabili anche dall'eccitamento di altre zone sensoriali per collegamento condizionato. Modificazioni temporanee a carico delle funzioni degli analizzatori potrebbero esser sufficienti a sovvertire questa normale e ben consolidata catena. L'indizio più importante di alterazione degli analizzatori, nel caso della morfina, è dato precisamente dalla incapacità ad avvertire stimoli dolorosi. Inoltre nelle recenti esperienze di Paulow e collaboratori sui riflessi condizionati di secrezione s'è potuto documentare con metodo rigorosamente fisiologico non solo l'imponente capacità discriminativa degli analizzatori, supporto a ben concatenate reazioni condizionate, ma il facilissimo modificarsi, agevolarsi o inibirsi di tali reazioni, per perturbazioni anche minime degli analizzatori. Queste perturbazioni sono sufficienti a modificare la capacità differenziativa che caratterizza gli analizzatori e a sopprimere, conseguentemente, la reazione condizionata abituale dipendente, mentre altre reazioni condizionate remote legate al medesimo stimolo, ad elementi di tale stimolo o a ad altri stimoli, già soprafatte od inibite dallo sviluppo della capacità differenziativa potrebbero qui impensatamente emergere e svolgere la loro catena di sensazioni e rappresentazioni.

Paulow ha bene stabilito che la «differenziazione dei diversi componenti di uno stimolo si ottiene per un processo di inibizione che sopprime l'attività di tutte le parti dell'analizzatore eccetto di una sola, ben determinata». Ora, se si introduce in un cane preparato ad una certa finezza

(1) È adottata la terminologia di Paulow e della sua scuola.

differenziativa, cui è legato un riflesso secretore, semplicemente della caffeina si vede immediatamente la differenziazione fin là solidamente stabilita sparire completamente, naturalmente in modo transitorio. Una sostanza che deprima o pure inibisca le inibizioni, come agevolmente fanno stimoli nuovi (perchè non la morfina?) può modificare questo potere selettivo e restituire all'analizzatore la capacità di avvertire tutti o taluni stimoli del mondo esterno, il che significa risuscitare un numero enorme di nuove ed antiche reazioni psichiche semplici e condizionate. Kraepelin, il più fine indagatore dei processi psicofisici durante influenze tossiche, in altra epoca, già accertò questo dato che mi sembra di singolare importanza: che la morfina alla dose di gr. 0.01 determina una facilità più grande a percepire il mondo ambiente. Ora, appunto la iperattività immaginativa, l'ipermnesia con rapidissime ed esatte evocazioni spontanee, l'agilità in calcoli aritmetici, le rapide associazioni di parole, la stessa illusione di intelligenza, l'eretismo corticale morfino, insomma, mi sembrano indizio convincente di perdita della raffinata capacità differenziativa, selettiva, degli analizzatori, con conseguente liberazione di quegli eccitamenti dipendenti da stimoli adeguati eventualmente presenti, ed incatenati nell'individuo a pregresse sensazioni e rappresentazioni psichiche. Solo in questo l'azione della morfina mi sembra paragonabile al sonno: per le possibilità durante il sonno di disinibizioni, con facilità a reazioni psichiche (sogni) caotiche, tumultuose, evocative, non autoctone ma conseguenti a qualche particolare eccitamento, che, a differenza dello stato di veglia, può ora svolgersi liberamente, in seguito a stimoli esterni od interni. Sono i sogni suscitati da un rumore, un odore, un contatto ecc., che si svolgono sul tema dello stimolo, in quanto non sono che reazioni corticali costituite da vecchie e più o meno attivabili rappresentazioni dipendenti per abitudine da quello stimolo, o dallo stimolo come ora è avvertito o addirittura da altri stimoli assenti, qui sostituiti per rapporto condizionato da quelli attuali ed agenti.

La fantasticheria morfina, tutta passiva, che il soggetto non può guidare o modificare, che si svolge in lucidità e senza confusione mentale non mi sembrerebbe altro che l'affollarsi di immagini e rappresentazioni, che si svolgono caoticamente su temi solo fino a un certo punto variati, che nulla vieta di ritenere dipendenti dal lavoro degli analizzatori in questo momento, ossia al modo, all'estensione, alla selezione con cui avvertono gli stimoli esterni ed interni. E poichè ciascuno stimolo riconosce moltissimi componenti e ciascun componente può provocare percezioni e rappresentazioni sia per conto proprio sia in sostituzione di altri cui in passato fu simultaneo o collegato, noi possiamo comprendere, ove risulti modificata od assente la abituale capacità differenziativa degli analizzatori, la straordinaria copiosità e tumultuosità di rappresentazioni in gran parte chiaramente e nettamente evocative che caratterizzano la fase più tipica della prima assunzione morfina. Nè il turbamento degli analizzatori deve considerarsi localizzato alla periferia, anzi per la morfina dev'essere squisitamente corticale. Paulow considera i centri sensitivo-motori come le estremità interne degli ana-

lizzatori cutaneo, olfattivo, visivo, ecc. Ed è interessante che Amantea abbia rilevato che la morfina accresce l'eccitabilità dei centri sensitivo-motori e Bubnoff e Heidenhein che la morfina diminuisce il tempo riflesso per stimoli corticali.

Questo ordine di idee potrebbe facilitare la spiegazione di alcuni aspetti delle tossicomanie sempre segnalati e non spiegati: perchè, per es. l'ebbrezza morfinica, precipuamente intellettuale e non sensoriale, sia ben diversa da individuo a individuo (la reazione psichica è qui dipendente da quello sviluppo, cumulo ed intreccio squisitamente individuale di pregressi eccitamenti e di inibizioni psichici condizionati, che non possono trovare facili analogie); perchè la morfina suscita più vasta e facile ebbrezza negli individui coltivati (ove più complesso è il patrimonio e l'ingranaggio di capacità differenziali degli analizzatori e più ricco il cumulo di reazioni psichiche attivabili da eccitamenti diversi); perchè ogni tossicomane abbia il suo orientamento prevalente di ebbrezza (in evidente rapporto col ripetersi, per azione della droga, di quelle modificazioni degli analizzatori, cui è legato un certo sistema di percezioni e di connessioni psichiche), perchè finalmente taluni aspetti psichici delle tossicomanie possono trovare riscontro in certe lesioni anatomiche della corteccia (interruzione, modificazione degli analizzatori).

Non mi pare improbabile che in questi concetti possano rientrare, altresì, talune espressioni morbose psichiche e soprattutto sensoriali da cocaina. In un campo sensoriale è più facile l'uniformità che non in quello psichico tutto individuale e perciò molte caratteristiche illusioni od allucinazioni visive, acustiche, tattili dei cocainomani appaiono frequenti e diffuse. Mi pare che nel cocainomane molto spesso si riveli tipicamente la inesatta valutazione del mondo ambiente, per cui la sua reazione psichica e motoria è logica, lucida ma errata. Anche qui potrebbe trattarsi di alterazioni a carico degli analizzatori che hanno temporaneamente perduto la capacità differenziale, lungamente educata, e rendono possibile l'inoltro di eccitamenti « grezzi », non selezionati che suscitano reazioni motorie e psichiche logiche, bene adeguate a quegli eccitamenti, e quindi « grezze », anch'esse, primitive, insolite e, ora, praticamente fuori posto. Illusioni ed allucinazioni nei cocainomani sembrano avere appunto il punto di partenza alla periferia, sia esterna che interna (frequentissima quest'ultima) ed è ben probabile che modificazioni degli analizzatori (cutanei specialmente) abbiano partecipazione e responsabilità in determinate reazioni psichiche.

Comunque studi in queste direzioni sembrano giustificati per vedere i risultati che possono dare.

Se vogliamo, tuttavia, semplicemente attenerci alle concezioni più comuni è conveniente considerare la prima azione corticale degli stupefacenti come una dissociazione dell'armonia funzionale corticale abituale. Possiamo dire che non un insostenibile eccitamento corticale, come pur si legge in trattati, ma la carenza

della facoltà d'attenzione, del controllo, della sensazione dolorifica, l'esclusione (depressione, inibizione) di quei processi che hanno, o hanno acquistato, funzioni moderatrici e coordinatrici sul sistema nervoso, permette attività intellettuali o di moto insolite, scomposte, disorganizzate, non controllate, simulanti una vivacità psichica o motoria che, appunto perchè non risultante da armonico potenziamento di tutti i processi cerebrali ma da squilibrio, scompenso, difetto, è qualche cosa di anormale, di incoerente, di tossico; un'ebbrezza e non un'eccitazione. Siamo precisamente nel caso del primo stadio dell'azione degli anestetici, protossido di azoto, etere, cloroformio, nel caso dell'alcool, in quello delle solanacee; in cui una transitoria vivacità di gesti e di parole, erroneamente considerata fase di eccitazione, denuncia invece puri fatti depressivi, prima delle zone corticali più elette ove si compongono le funzioni più delicate e poi dei così detti centri inibitori, sì da rendere impossibili processi intellettivi anche semplici e liberare invece manifestazioni psicofisiche irresponsabili, esagerate o brusche. Nel caso della morfina abbiamo emancipazione ideativa, in quello della cocaina e dell'haschich anche motoria. Nessuno ha potuto dimostrare per es. sperimentalmente un'azione della cocaina sui centri spinali dell'erezione, della eiaculazione, ma è probabile che la accertata, iniziale azione afrodisiaca dell'alcaloide sull'uomo si espliciti soltanto sottraendo i centri spinali a inibizioni corticali.

Comunque nella analisi semplicemente qualitativa e non interpretativa, oggetto di questa nota, dei caratteri peculiari riguardanti gli stupefacenti, l'elemento che mi sembra precisare la qualità dell'azione corticale di essi è la capacità a dare una ebbrezza *gradevole*. Troppo diverse sono le modificazioni corticali sostenute dall'oppio, dall'haschisch, dall'eroina, dalla cocaina, eccetera — e non comparabili neanche fra morfina ed oppio — perchè si possa trovare carattere diverso che le accomuni. Anche nei riguardi del meccanismo qui descritto, troppe sostanze dal benzolo ai bromuri, agli analgesici, agli ipnotici possono provocare parziale ottundimento od esclusione di questa o quella manifestazione corticale, determinare più o meno notevoli dissociazioni delle connessioni fra i fini processi cerebrali ma nessuno provoca l'ebbrezza. In questo, più che in qualunque altro sintomo tossico corticale, riconosciamo un primo carattere distintivo degli stupefacenti, la tipica espressione di un particolare

turbamento dei processi corticali e, in moltissimi casi la stessa origine della tossicomania. « Ebbrezza », non benessere, euforia, termini che parlano per uno stato fisiologico; non « eccitamento » fisiologicamente impreciso ed anche soggettivamente ed oggettivamente; « ebbrezza » applicabile alla quieta fantasticheria dell'oppiomane e del morfinomane, alla irregolare vivacità, ideativa e motoria, del cocainomane, all'allegria smaniosa del fumatore d'haschisch; « ebbrezza » che implica disordine mentale, assenza di dolori fisici e psichici, esclude tanto il senso della realtà che quello del sogno, condizione transitoria, anomala, tossica.

Pel concetto di stupefacente giova insistere su la necessità del carattere *gradevole* dell'ebbrezza. Essa denuncia l'origine della diffusione delle tossicomanie. Molte altre sostanze, veleni anch'essi del sistema nervoso centrale, possono suscitare ebbrezza (muscarina, atropina, mercurio, fenolo, ecc.). Ma questa ebbrezza non è mai gradevole, bensì a fondo angoscioso, e, di più, è contemporanea a disturbi spesso gravi di altri organi ed apparati; sicchè tali sostanze o non offrono all'intossicato quella valutazione soggettiva che suscita lo stupefacente o non si possono considerare come veleni fondamentalmente elettivi della corteccia cerebrale. Non possono perciò confondersi con gli stupefacenti. Vero è che i trattati registrano impiego voluttuario presso alcune popolazioni di solanacee (*Hyosciamus niger*, *albus*, *Datura arborea*, *Duboisia Hopwoodii*), della *Banisteria Caapi*, del *Gelsemium sempervirens*, dell'*Agaricus muscarius*, ecc. ecc., ma se è vero che queste sostanze possono dar luogo ad alterazioni transitorie notevolissime delle funzioni corticali è da credere che l'impiego di esse abbia valore occasionale o enormemente circoscritto, nè diffusibile; manca in ogni caso per esse, ancora, quella estesa documentazione tossicologica che può giustificare un giudizio di stupefacenti.

4. *Capacità a provocare una progressiva resistenza a dosi elevate di veleno.* Si tratta di un punto importante, classico, su cui puntano gli atti ufficiali nelle Conferenze Internazionali, le argomentazioni dei fabbricanti di succedanei dei grandi stupefacenti, nonchè tutte le trattazioni dei libri. Deve venir considerato questo punto come un carattere peculiare, inconfondibile, esclusivo degli stupefacenti? Non mi pare. Molte sostanze chimiche, molti farmaci niente affatto stupefacenti possono venir tollerati a dosi progressivamente elevate, talvolta enormi, mentre la prima volta le stesse sostanze introdotte in piccole quantità provoca-

vano già gravi disturbi. Importa proprio che una sostanza possa venir sopportata a dosi crescenti pel concetto di stupefacente? Neppure. È stato riconosciuto che la cocaina e i derivati della morfina fin oggi sperimentati possono venir sopportati a dosi crescenti; l'eroina, l'eucodal, il dicodid, il pantopon, il dilaudid. Si discute assai se altrettanto avvenga per la codeina, che solo eccezionalmente, in verità, instaura questa tolleranza. Ma questa inchiesta mi appare poco interessante. La domanda da porre non è se queste sostanze vengano sopportate a dosi crescenti, bensì se provocano per assunzione prolungata i gravi disturbi psichici e fisici della tossicomania. Se la codeina non li stabilisce è inutile chiedersi se venga o non tollerata a dosi crescenti. Se stabilisse disturbi sarebbe ugualmente da includere fra gli stupefacenti anche se non dovesse essere assunta a dosi notevoli e crescenti.

Possiamo inoltre, accertare questa tolleranza progressiva sugli animali? Il problema interessa nei giudizi ed accertamenti sulle nuove sostanze da introdurre nella terapia e presunte stupefacenti. Vero è che il criterio della tolleranza crescente nei cani e gatti ha servito recentemente a deduzioni per l'uomo, ma la prudenza su questo terreno non è soverchia. A parte il fatto che taluni animali non mostrano affatto di accrescere la loro tolleranza per i comuni stupefacenti e peraltro reagiscono con fenomeni tutti particolari, anche pel cane tanto adoperato c'è da stabilire un rapporto molto relativo con l'uomo. Si sa intanto come questo animale sia, a differenza dell'uomo, resistentissimo alla morfina. Qualche autore ha, altresì, forse esagerato parlando di intensa avidità morfina, di gravi disturbi da astinenza nei cani morfinisti, come fenomeni costanti e regolari. Nei molti cani da me trattati a lungo con morfina non ho rilevato questi fenomeni; più spesso ho visto animali dolersi progressivamente della puntura e ritirarsi ripugnanti ed ostili alla vista dell'operatore e mai dopo l'iniezione acquistare, come nei morfinomani, vivacità o risollevarsi dallo stato di apatia in cui l'intossicazione cronica li prostra. Inoltre ho visto molti cani comportarsi nei trattamenti protratti, in modo assolutamente diverso: taluni cadere in grave cachessia e progressivo torpore permanente, ma altri dopo un periodo di dimagrimento e di depressione riprendere il peso iniziale, oltrepassarlo, conservando la vivacità consueta.

In sostanza mi pare che i documenti sperimentali che oggi possediamo non ci offrano dati e modelli per derivarne una

convincente procedura da applicare al saggio preventivo degli stupefacenti. Le prove sugli animali non ci denuncierebbero il carattere stupefacente della morfina e della cocaina.

Comunque non è male qui rettificare un concetto fondamentale della tossicologia degli stupefacenti: quello della sedicente assuefazione, dell'abitudine al tossico. Assuefazione, abitudine? Ma queste fortunate condizioni non esistono affatto e l'uso improprio, convenzionale di tali parole ha provocato grosse confusioni. Se esistesse una assuefazione agli stupefacenti il problema sarebbe risolto, il danno eliminato per via fisiologica. Ma è appunto perchè manca anche la minima possibilità di assuefazione nell'uomo che gli stupefacenti appaiono un flagello della umanità. Assuefatto quell'organismo che ogni giorno di più appare devastato dall'unghia tossica e presenta alterazioni sempre più irrimediabili di ogni organo, di ogni funzione, di ogni cellula? Assuefatti quei tossicomani cadenti, spettrali, marantici o dementi, preda definitiva ad ogni piccolo fattore patogeno? Ma tutta la patologia delle grandi tossicomanie per stupefacenti afferma una sola verità: che non v'ha assuefazione e che l'organismo lungi dall'abituarsi appare sempre più disarmato, più vinto dal tossico fino ad esserne ucciso. Se carattere hanno gli stupefacenti è quello di non dare assuefazione. Sarebbe bene quindi decidersi a non adoperare indifferentemente questo termine. Assuefazione sarà forse quella dei montanari della Stiria che ingeriscono grammi di anidride arseniosa con sempre maggiore prosperità fisica, quella, se si vuole, dei masticatori di coca che sembrano sopportare fatiche gravi e maggiori, quella di molti energici fumatori e bevitori che conservano eccellente salute, quella di persone che sono pervenute a sopportare senza reazione fisiologica dosi forti di purganti e di ipnotici: ma non v'ha speranza o possibilità di assuefazione pei grandi stupefacenti.

La presunta abitudine od assuefazione non è in verità che un fenomeno diverso e non si riduce che a questo: capacità dell'organismo a sfuggire all'immediato esito letale ed anche ai sintomi dell'avvelenamento acuto per dosi che certamente sarebbero letali o gravemente ed immediatamente tossiche in individui normali.

Il morfinista, il cocainomane, cioè, *non muoiono* per una dose che ucciderebbe un individuo normale, ma risentono in pieno con aggravamento delle esistenti alterazioni psicofisiche, con devastazione sempre più irrimediabile del loro organismo,

del veleno introdotto; veleno *sopportato* nei riguardi dell'*exitus* ma non tollerato nei riguardi della sanità.

Per la morfina io ritengo che questa resistenza dipenda in buona parte dalla fissazione che in molti organi, fegato e muscoli particolarmente, si esercita della morfina circolante, impedendo che pervenga in quantità sufficiente ai centri bulbari, l'offesa dei quali normalmente provoca la morte. Manca quindi l'azione elettiva dell'alcaloide sui punti sensibili e quindi la morte, ma soltanto la morte. Il veleno esiste, rimane ed impregna ogni cellula; lo stato dell'organismo afferma a prima vista la gravità della permanente e generale offesa tossica. Ciò non avverrebbe se la morfina fosse tutta ossidata od eliminata come si afferma, ossia se l'organismo si abituasse a sbarazzarsi in qualsiasi modo, facilmente del pernicioso alcaloide. In verità la impressionante resistenza dell'organismo alla morte per stupefacente ha attirato l'attenzione più dello stato gravissimo in cui, pur non soccombendo, l'organismo viene a trovarsi ed ha giustificato il concetto di assuefazione, di facile eliminazione, di ossidazione, ecc. Sarebbe utile spostare i punti di vista ed occuparsi di più della manifesta *intolleranza* dell'organismo all'uso del veleno, dell'alterazione degli organi e del deposito di morfina che in essi si verifica a beneficio dei centri nervosi, contribuendo forse a spiegare la causa della resistenza alla morte. Uno stato anormale dei centri nervosi per cui questi perderebbero la capacità di reagire come di consueto, viene dal Lewin invocato a spiegazione della loro resistenza alla morfina negli individui morfinisti. Questo concetto che già porterebbe la sedicente assuefazione su un terreno patologico, da alcune ricerche che saranno altrove riferite non mi sembra facilmente confermabile. Nei cani abituati a sopportare dosi forti di morfina, esplorando le funzioni di alcuni centri nervosi che rispondono normalmente *con eccitamento* a dosi minime di morfina, non ho riconosciuto alcuna modificazione della soglia abituale di eccitabilità. Dopo parecchi mesi di trattamento i centri sono pronti a reagire come il primo giorno, nè denunciano uno stato anormale. La mancata loro reazione ad una somministrazione sottocutanea di morfina, che ha fatto pensare ad assuefazione dei centri, mi si è dimostrata dipendente da due cause: o i centri (centro emetico, per es.) sono colpiti troppo energicamente dalla dose di morfina e si ha l'effetto depressivo o non lo sono sufficientemente, per insufficiente afflusso di mor-

fina sequestrata in buona parte dagli organi. Impiegando infatti altre sostanze attive su questi centri allo stesso modo della morfina, ed anche morfina stessa con particolari artifici, che evitino il sequestro da parte degli organi può ottenersi senza difficoltà la primitiva reazione normale. Così «l'assuefazione» di tali centri è da escludere come è da escludere «l'indebolimento crescente della loro funzionalità» (Le win), che impedirebbe la reazione fisiologica.

In conclusione allo scopo di una definizione si può attribuire agli stupefacenti il carattere di poter essere assunti a dosi crescenti, anche elevatissime, senza determinare avvelenamento acuto e morte ma conviene bene insistere sulla contemporanea ed inesorabile intolleranza all'uso del veleno.

5. *Capacità a dare un'intossicazione generale*: non è qui il posto di descrivere o commentare i disturbi fisici e psichici causati dalla prolungata assunzione di stupefacenti. Ma è in questi disturbi la documentazione della inesistenza di una assuefazione, in essi l'affermazione della gravità individuale e sociale della tossicomania. I punti rappresentativi della intossicazione cronica mi sembrano i seguenti:

a) Lo stupefacente perde precocemente la capacità di veleno elettivo della corteccia cerebrale ed assume quello di veleno del protoplasma. Questa capacità appare concomitante alla possibilità di assumere forti dosi di sostanze. Vero è che il carattere di veleno protoplasmatico, assai spiccato per la cocaina, appare più difficilmente dimostrabile per la morfina. Infusori, parameci, vorticelle resistono molto bene in liquidi contenenti fortissime quantità di morfina. Ma nell'organismo il paragone diventa difficile. L'alcaloide danneggia le funzioni cellulari alterando persistentemente la composizione del plasma, le danneggia con i prodotti di combinazione che origina a spese delle proteine plasmatiche e cellulari, le danneggia indirettamente turbando farmacologicamente le funzioni fondamentali, secrezioni, digestione, ecc. e coi prodotti dell'alterato ricambio, le danneggia depositandosi stabilmente nei tessuti. La protezione dei centri nervosi, che deriva dalla perdita dell'organotropismo elettivo tipico dell'alcaloide viene scontata dagli altri organi ove l'alcaloide resta in buona parte fissato. Si evita così la morte ma non l'impregnazione dell'organismo. Il carattere di veleno protoplasmatico assunto nell'intossicazione cronica dalla morfina o dalla cocaina mi appare evidente. L'esame di tutte le funzioni del tossicomane, al momento della consolidata «resistenza» a

forti dosi, dimostra gravissime alterazioni di ogni tessuto, biochimicamente ed anatomicamente apprezzabili.

Mi pare altresì che divenga spiegabile, con questo modo di vedere, la necessità nell'«*assuefatto*» di assumere dosi sempre maggiori di farmaco per ottenere una certa azione farmacologica. Senza ricorrere ad una deficiente eccitabilità degli elementi nervosi, da dimostrare, o ad una crescente capacità ossidativa dell'organismo — anch'essa poco dimostrata — si può ritenere che il bisogno di una dose più forte dipenda dalla nuova concorrenza di tutto l'organismo per il farmaco circolante sicchè occorre tener conto di questa nuova distribuzione perchè un *plus*, non superiore probabilmente a quello iniziale, resti disponibile pei centri nervosi.

b) Fra il corrompersi di tutte le funzioni primeggiano le alterazioni che conferiscono personalità e stabilità psichica all'individuo, quelle che collegano la sua esistenza fisica e morale alla società. L'esclusione di questo carattere è impossibile e perciò va prelevato fra tutti i disturbi ingenerati dalle sostanze tossiche. Esso rappresenta il vero legame tossicologico di gruppo e deve considerarsi categorico pel concetto di stupefacente. Sintetizzare tuttavia, queste alterazioni psichiche in un termine accettabile dai psichiatri, che comprenda e definisca la portata delle alterazioni psichiche indotte dai diversi stupefacenti, non è possibile. Un termine che del disordine ed oscuramento psichico debba comprendere, per i diversi veleni od anche per il medesimo, così varie espressioni, dalle idee errate al delirio confusionale e sistematizzato, dalle illusioni alla mitomania, dalle allucinazioni alla dipsomania, dall'ebetudine alla demenza non può essere che indeterminato e generale. Nè praticamente al concetto di stupefacente necessita che sia questo o quello il disturbo mentale, bensì che nel turbamento psichico dell'individuo si ravvisi causale tossica, grave danno individuale e pericolo sociale.

Ben difficile appare a questo punto prevedere per una nuova sostanza, sotto giudizio, la possibilità di provocare tali alterazioni. Nè le prove sugli animali possono sorreggere. La alterazione psichica non può venir dichiarata che dalla sua constatazione. Ma nella sua assenza non siamo autorizzati ad attribuire qualità di stupefacente ad una sostanza incriminata.

6. *Capacità a provocare uno stato di bisogno tossico.* Nello stato di bisogno che insorge rapidamente per l'uso di tutti gli

stupefacenti si concreta un postulato indispensabile della tossicomania: si denuncia la base fisica, reale, non rimovibile che sostiene la intossicazione, si riconosce il suggello tossicologico dello stupefacente. È qui la causa diretta di quelle particolari manifestazioni che rendono il tossicomane estremamente sofferente e pericoloso a sè ed agli altri; qui che la parola *bisogno* acquista vero significato organico. Tutte le sostanze che consideriamo stupefacenti provocano bisogno del tossico e, nell'insoddisfacimento del bisogno, disturbi da astinenza. Qualcuno lo ha insistentemente negato per la cocaina. L'esclusione è inammissibile. Molti Autori hanno potuto osservare soggetti in cui la necessità della droga si manifestava già all'indomani della prima assunzione, in altri dall'ottavo giorno; ma in generale è dal quindicesimo giorno alle tre settimane che il bisogno diviene imperioso. Se questo stato è imperioso ed irresistibile esattamente come per la morfina, e forse più, si può tuttavia riconoscere che le sofferenze da astinenza cocainica possono essere sopportabili e meno gravi. Lo stato di bisogno per cocaina « *apparaît moins comme une faim organique, une réaction humorale que comme un état psychique* » (Dupré e Logre). Ma stato irrefrenabile di bisogno e disturbi da astinenza sono carattere incontestabile della cocaina come della morfina, della eroina, della Cannabis indica e mi sembrano indissolubili dal concetto di stupefacente. Le sostanze che potevano fin ora aderire ai precedenti postulati qui si riconoscono di differente categoria e si distaccano. Nessuna provoca uno stato di bisogno con impulso così irresistibile ed improvviso, da doversi riconoscere persino l'inimputabilità del tossicomane in reati dipendenti; nessuna provoca uno stato di astinenza così grave e pericoloso alla vita stessa. Non è il desiderio, sia pure appassionato, di un piacere, la rottura di un'abitudine, un'incapacità funzionale per difetto di stimolo ma tutto uno stato patologico gravissimo ed anche mortale, che si instaura ed incombe, stato che possiede un solo rimedio: il medesimo tossico responsabile di questa condizione. Lo stupefacente mitiga ora dolori veri, risolve stati lipotimici, sincopali, placa stati demenziali, ecc., corregge, provvisoriamente, attenua alterazioni improvvise, diverse, sì, dall'eroina alla cocaina ma per tutti gli stupefacenti di imponenza e gravità rilevanti.

I dati relativi allo stato di bisogno e ai disturbi da astinenza sono numerosi quanto, d'altronde, le opinioni sulle loro cause. Non è qui il posto di toccare questi problemi. Ma ci interessa

soffermarci su un punto in cui già s'è accennato avanti e che merita ora d'essere sviluppato.

Con il dicodid, il dilaudid, l'acedicon l'industria chimica ha introdotto in questi ultimi tempi prodotti sintetici che le commissioni di esperti hanno condannato come stupefacenti, pur riconoscendo ad essi utili virtù terapeutiche. A motivare il provvedimento è per es. servita la considerazione che un centigrammo di acedicon può rimpiazzare in un morfinomane il bisogno di un grammo di morfina e diventare esso stesso indispensabile, suscitando una nuova tossicomania. Non divido l'orrore e l'allarme suscitato dalla interessante capacità di un centigrammo di acedicon a sopprimere i disturbi astinenziali di una dose forte di morfina nè mi sembra che il prodotto sia da ritenere *solo per questo* una sostanza stupefacente, anche che instauri una nuova tossicomania.

In realtà questa questione è nuova e ci trova impreparati. Di certo non si può giudicare in base a deduzioni. Considerata in sè, la straordinaria capacità dell'acedicon di placare uno stato di bisogno, redimibile solo da una dose fortissima di morfina, mi appare piuttosto una vantaggiosissima conquista della moderna terapia. Il fatto che tale sostanza possa a sua volta diventare indispensabile è questione successiva e va studiata in secondo tempo. Nelle tossicomanie oltre allo stabilirsi del bisogno occorre rilevare la capacità a nuocere della sostanza, ossia la gravità e la portata della sua capacità tossica. Se p. es. una iniezione di acqua distillata fosse capace di rimpiazzare in un morfinomane una quantità qualsiasi di morfina, divenendo a sua volta indispensabile nessuno penserebbe a condannarla. Questo perchè nessuno la considererebbe capace a provocare disturbi. Ecco dunque il punto da considerare. Non il semplice istaurarsi di un nuovo bisogno ma la conoscenza e valutazione della gravità delle alterazioni organiche che la nuova somministrazione tossica potrebbe produrre. Qual'è ora la tossicità dell'acedicon? È forse cento volte più tossico della morfina? Cinquanta volte, venti volte? Perchè, se per avventura, la sua molecola fosse tossica quanto quella della morfina, o meno, il vantaggio terapeutico di introdurre una dose cento volte più piccola sarebbe evidente. Un centigrammo di acidicon, a parità di tossicità molecolare, ci rassicura ben più di un grammo di morfina. Qual'è l'azione farmacologica di questo acedicon? Quale lo squilibrio che esso provoca nelle funzioni organiche? Quale la sua capacità a dare un avvelenamento cronico? La sua posizione tossicologica, al di fuori

delle influenze che rileviamo nei casi di morfinomania, gli conferisce carattere di stupefacente? Provoca gradevole ebbrezza? Determina stato di bisogno? Suscita gravi disturbi da astinenza? Le ricerche cliniche sull'*acedicon* avrebbero confermato, oltre ai suoi pregi terapeutici, che nei malati non è mai necessario l'aumentarne le dosi, che sospendendo la somministrazione non si rilevano mai disturbi da astinenza, che i malati si adattano senza difficoltà ad altri farmaci. Ed allora? Allora, il giudizio degli esperti rimane ciò non ostante opportuno; solo la motivazione è insufficiente e discutibile. Un dato farmacologico avrebbe dovuto aggiungersi: la capacità, ben riconosciuta oggi, dell'*acedicon* a dare una gradevole eccitazione psichica. Ecco un requisito preoccupante, quello tipico, primordiale degli stupefacenti, ecco il connotato di pericolo sociale: l'ebbrezza. Ovverosia la prima arcata fatale del ponte che conduce folle imponenti alla tossicomania. Non sappiamo ancora le caratteristiche tossiche del nuovo prodotto ma questo requisito fa temere gli altri. Il giudizio degli esperti è stato in fondo un giudizio presuntivo (1).

Le considerazioni fin'ora raccolte mi pare dimostrino che, benchè un profilo non artificiale colleghi in un aggruppamento omogeneo gli stupefacenti fin'oggi conosciuti, sia cosa difficile e bisognosa di delicate argomentazioni e sperimentazioni la valutazione degli stupefacenti su base teorica e sperimentale. Essa è forse aprioristicamente e sperimentalmente impossibile ed occorre la dimostrazione umana. Nel campo pratico, preventivo, tuttavia, ove convengono procedimenti più sbrigativi, è naturale che il giudizio possa essere sommario e presuntivo.

Complessivamente gli stupefacenti mi par dunque che si possono considerare:

Veleni dell'uomo e della società, agenti elettivamente sulla corteccia cerebrale, suscettibili di promuovere gradevole ebbrezza, d'essere assunti a dosi crescenti senza determinare avvelenamento acuto e morte ma capaci di generare stato di bisogno tossico, gravi e pericolosi disturbi da astinenza, alterazioni somatiche e psichiche profonde e progressive.

(1) Recentissimamente sono stati segnalati tre casi di vero *acediconismo*, con gravi disturbi da astinenza e bisogno di dosi crescenti: *Unverricht* (Deutsch. med. Wschr. 1931, N. 12), *Wenger* (Schweiz. med. Wochenschr. 1931), *Bieling* (Ber. in Deutsche. med. Wochens. 1931).

**

Un punto interessa ancora studiare: la aderenza dell'alcool a questa formula ed i suoi rapporti tossicologici e sociali con gli stupefacenti.

A mio avviso non può l'alcool rientrare nei postulati assegnati agli stupefacenti:

1°: per il suo carattere alimentare, discusso e parziale, ma che non può mai venir invocato per le vere sostanze stupefacenti, alle quali spetta, senz'altro e sempre, fisionomia di veleno. La costituzione chimica dell'alcool, i suoi prodotti di combustione non sono estranei all'organismo ed al suo metabolismo come quelli degli stupefacenti.

2°: per la possibilità di contenere l'assunzione di alcoolici in misura da non ingenerare intossicazione cronica: cosa che non accade mai per l'impiego di sostanze stupefacenti.

3°: per la possibilità, che si conserva *a lungo* nel soggetto, di ottenere, *mediante la volontà*, una rinuncia all'alcool. L'istinto della conservazione (constatazione di disturbi ed insofferenze a questi) vince sufficientemente l'appetito della bevanda tossica. Non si ha il disinteresse, l'abbandono, la resa fisica, tipica degli intossicati con stupefacenti.

4°: per la possibilità di poter realizzare con bevande spiritoze eccessi intermittenti, occasionali, senza incorrere in intossicazione cronica. Mai questo avviene per i veri stupefacenti. Chi anche per curiosità s'è avvicinato all'oppio, alla morfina, alla cocaina, all'haschisch ha pagato con servitù perpetua.

5°: per la possibilità anche dell'alcoolizzato inveterato di ricercare ed ottenere *sempre* la gradevole ebbrezza alcoolica, mentre *mai* questo ritorno sarà possibile per il tossicomane, per il quale l'assunzione dello stupefacente significherà soltanto attenuazione o scomparsa di intollerabili manifestazioni patologiche da astinenza.

6°: per la possibilità di realizzare negli alcoolizzati un trattamento di privazione e di guarigione assai più facilmente di quanto non si possa praticare negli intossicati in modo cronico con gli stupefacenti.

Esemplari fuori commercio per
la distribuzione agli effetti c
legge.

