



UNIVERSITÀ  
DI PAVIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

*Direttore Chiar.ma Prof.ssa Simona Collina*

**LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN FARMACIA**

**LA MDMA COME SOSTANZA DI ABUSO:  
ASPETTI FARMACOLOGICI E DI RILEVANZA  
TOSSICOLOGICO-FORENSE**

Relatore:

*Prof. Stefano Govoni*

Tesi di Laurea Magistrale a Ciclo Unico di

*Beatrice Manzoni*

Matricola 478493

Anno Accademico 2024/2025

<b>INTRODUZIONE .....</b>	<b>2</b>
<b>1. MDMA.....</b>	<b>3</b>
1.1 STORIA E DIFFUSIONE.....	3
1.2 STRUTTURA CHIMICA.....	5
1.3 FARMACODINAMICA E METABOLISMO.....	7
<b>2. EPIDEMIOLOGIA DELL'ABUSO DI MDMA .....</b>	<b>11</b>
2.1 USO RICREATIVO.....	11
2.2 PRODUZIONE EUROPEA .....	14
2.2 TRAFFICO E DISTRIBUZIONE .....	16
2.3 MERCATO AL DETTAGLIO.....	18
<b>3. RISCHI PER LA SALUTE .....</b>	<b>20</b>
3.1 TOSSICITÀ.....	20
3.2 ORGANI BERSAGLIO .....	23
3.3 EFFETTI PSICHIATRICI.....	26
<b>4. TOSSICOLOGIA FORENSE .....</b>	<b>29</b>
4.1 METODOLOGIA FORENSE .....	29
4.2 CASI AUTOPSIE .....	31
<b>5. INTOSSICAZIONE ANIMALI .....</b>	<b>37</b>
5.1 GENERALITÀ SULL'INTOSSICAZIONE .....	37
5.2 TOSSICOCINETICA ANFETAMINE IN GENERALE E MDMA.....	38
5.3 SINTOMI E SEGNI CLINICI.....	39
<b>6. MDMA IN PSICHIATRIA .....</b>	<b>40</b>
6.1 PSICHEDELICI COME CURA .....	40
6.2 TRATTAMENTO DEL DISTURBO POST-TRAUMATICO DA STRESS (PTSD) CON MDMA .....	42
6.3 TRIAL CLINICO.....	43
<b>CONCLUSIONI.....</b>	<b>47</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>49</b>
<b>FIGURE E TABELLE .....</b>	<b>55</b>

## INTRODUZIONE

Negli ultimi decenni, il panorama delle sostanze psicoattive ha visto emergere con forza l'uso illegale di diverse molecole, tra cui eroina, cocaina, ecstasy e cannabinoidi. Negli ultimi anni, il loro consumo ha subito un incremento significativo, in particolare tra i giovani di età compresa tra i 15 e i 21 anni, fascia nella quale circa un quinto dei ragazzi dichiara di aver sperimentato queste sostanze almeno una volta.

In questo contesto, la 3,4-metilenediossimetanfetamina (MDMA), comunemente nota come "Ecstasy", riveste un ruolo di particolare interesse. Sintetizzata nei primi decenni del Novecento con finalità terapeutiche come agente emostatico, nel corso del tempo la molecola ha assunto una doppia identità: da una parte, come sostanza d'abuso largamente diffusa nei contesti ricreativi giovanili; dall'altra, oggetto di crescente attenzione scientifica per i suoi possibili impieghi terapeutici in ambito psichiatrico.

Dal punto di vista farmacologico, l'MDMA agisce principalmente stimolando il rilascio di serotonina, dopamina e noradrenalina, provocando sensazioni di euforia, empatia e maggiore energia fisica. Tuttavia, l'assunzione della sostanza può comportare effetti tossicologici significativi, come ipertermia, disidratazione e danni a vari organi vitali, in particolare cuore, cervello e fegato, oltre a potenziali conseguenze neurotossiche e disturbi cognitivi persistenti. Ciò è dovuto al fatto che le compresse vendute come "ecstasy" raramente contengono solo MDMA: nella maggior parte dei casi sono miscele di composti di diversa natura, tra cui stimolanti come caffeina, metanfetamina o ketamina, e talvolta anche sottoprodotti di sintesi non identificabili. Questa imprevedibilità nella composizione rende il rischio di overdose estremamente elevato, poiché chi assume la sostanza non conosce realmente il contenuto presente all'interno.

Per questo motivo, sono diverse le evidenze forensi che descrivono numerosi episodi di intossicazione acuta e decessi improvvisi, spesso in giovani adulti apparentemente sani, con lesioni epatiche, cardiache e del sistema nervoso centrale.

Parallelamente, l'MDMA, è stata rivalutata in chiave terapeutica, in particolare, in alcuni studi sul disturbo post-traumatico da stress (PTSD).

Pazienti trattati con MDMA in combinazione con la psicoterapia hanno mostrato risultati promettenti, con una riduzione significativa dei sintomi. Questi risultati aprono nuove prospettive di utilizzo clinico, sebbene sia ancora necessario un approfondimento per definire in modo chiaro il bilancio tra benefici terapeutici e rischi tossicologici.

# 1. MDMA

## 1.1 Storia e diffusione

La storia dell'MDMA o 3,4-metilenediossimetanfetamina inizia nel 1910, quando, per la prima volta questa sostanza viene sintetizzata nei laboratori della Merck Pharmaceuticals (Capela et al., 2009) di Darmstadt, in Germania, da due chimici tedeschi, Mannich e Jacobson.

Due anni più tardi, nel 1912, la molecola fu registrata come intermedio nella sintesi della metildrastina, un derivato strutturalmente correlato all'idrastina, già impiegata come farmaco coagulante. L'intento della Merck era di individuare nuovi composti emostatici che consentissero di aggirare la protezione brevettuale detenuta dalla Bayer sull'idrastina (Bernschneider-Reif et al., s.d.).

Una convinzione diffusa, sebbene senza evidenze documentali, sosteneva che l'MDMA fosse stata originariamente progettata, come soppressore dell'appetito; il brevetto, tuttavia, non menzionava tale applicazione, limitandosi a descriverla come intermedio per la produzione di composti terapeutici (Freudenmann et al., 2006).

Dopo la sua sintesi iniziale, per un periodo di circa quindici anni, l'MDMA non venne più menzionata nei documenti d'archivio disponibili, fino al 1953, quando, nel periodo successivo alla Seconda guerra mondiale, diversi enti governativi statunitensi avviarono programmi di ricerca orientati all'individuazione di potenziali "sieri della verità" e di sostanze con effetto inabilitante (Pentney, 2001). In questo contesto, composti sperimentali venivano somministrati a soggetti inconsapevoli in dosaggi elevati.

Presso il New York State Psychiatric Institute, fu testata una sostanza contrassegnata con la sigla EA-1298, in realtà corrispondente all'MDMA, somministrata ad un paziente chiamato Howard Blauer con esiti letali (Benzenhöfer & Passie, 2010). Nello stesso anno, l'MDMA codificata come EA-1475, fu inclusa in uno studio tossicologico commissionato dall'esercito americano e condotto presso l'università del Michigan.

Fu Alexander Shulgin, chimico e psicofarmacologo, a rivalutarne le potenzialità negli anni '70. In collaborazione con David Nichols pubblicò un lavoro intitolato *Characterization of Three New Psychotomimetics*. In questo capitolo l'MDMA veniva descritta come in grado di indurre, cito, 'uno stato di coscienza facilmente controllabile, con connotazioni emotive e sensuali'. (Alexander, T.; Nichols, D.E.)

Sebbene Shulgin non considerasse le proprie esperienze con l'MDMA particolarmente intense, rimase colpito dalle proprietà disinibenti della sostanza, ipotizzando che potesse costituire un valido adiuvante nelle sedute di psicoterapia.

Notò che la sostanza facilitava nei pazienti, una maggiore apertura emotiva, permettendo di affrontare schemi comportamentali rigidi e di elaborare più lucidamente i propri vissuti. A partire dalla metà degli anni Settanta, Shulgin introdusse l'MDMA in ambito psicoterapeutico sebbene la sostanza non fosse autorizzata dalla *Food and Drug Administration*. In particolare, la condivise con uno psicoterapeuta, Leo Zeff, già noto per l'impiego di sostanze psichedeliche a scopo clinico (Benzenhöfer & Passie, 2010). Dopo averne sperimentato personalmente gli effetti nel 1976, Zeff ne avviò l'impiego clinico, conducendo centinaia di sedute in maniera non ufficiale e denominando la sostanza "Adam" (Pentney, 2001).

Negli anni successivi, l'uso dell'MDMA in psicoterapia si diffuse gradualmente, fino a guadagnare una certa popolarità a metà degli anni Ottanta, nonostante l'assenza di uno studio scientifico pubblicato a supporto. Tale mancanza era in parte legata alla preoccupazione che una diffusione pubblica potesse attirare un'eccessiva attenzione da parte dei media e delle istituzioni.

In quel periodo, diversi terapeuti ipotizzavano che la somministrazione di MDMA, in un contesto clinico controllato, potesse attenuare le reazioni emotive negative associate a esperienze traumatiche, promuovendo una maggiore apertura emotiva e favorendo l'elaborazione dei vissuti. Le sedute avevano luogo spesso presso lo studio o l'abitazione del terapeuta o del paziente. In maniera aneddotica, veniva riportato che l'uso della sostanza accelerasse i processi terapeutici e mostrasse particolare efficacia nella terapia di coppia, in quanto in grado di facilitare la ricostituzione di sentimenti di vicinanza e intimità. Per tali caratteristiche, l'MDMA venne talvolta soprannominata "Empathy" (Pentney, 2001).

Parallelamente, la sostanza cominciò a diffondersi al di fuori dell'ambito clinico, poiché le caratteristiche farmacologiche che rendevano promettente l'MDMA in ambito terapeutico ne favorirono anche un rapido abuso. La produzione destinata al mercato illecito fu inizialmente controllata da un ristretto gruppo di chimici di Boston, noto come 'Boston Group' (Beck, 1994), mentre nel giro di pochi anni furono scoperti diversi laboratori clandestini negli Stati Uniti, segno di una rapida transizione verso il mercato ricreativo.

Già nel decennio precedente l'MDA era stata oggetto di abuso, circostanza che spinse la Drug Enforcement Administration (DEA) a inserirla, nel 1970, nella Tabella I del *Controlled Substances Act*, limitandone totalmente lo studio scientifico.

## 1.2 Struttura chimica

La 3,4-metilenediossi-N-metilamfetamina (MDMA), comunemente conosciuta con il nome di *Ecstasy*, è un composto psicoattivo appartenente al gruppo delle feniletilamine. In letteratura scientifica e in ambito clinico viene solitamente indicata con l'acronimo MDMA, derivato dalle iniziali della denominazione inglese *Methylene Dioxy-Methamphetamine*. (National Institute on Drug Abuse, 2023)

Si tratta di una molecola semisintetica, caratterizzata da una struttura ibrida definita di tipo "metamfetaminico-mescalिनico". La principale peculiarità rispetto alle comuni amfetamine è rappresentata dalla presenza del gruppo metilendiossi (-O-CH<sub>2</sub>-O-), che origina un anello eterociclico a cinque atomi, comprendente i carboni in posizione 3 e 4 dell'anello benzenico della metanfetamina. (Pellegrino, 2006)

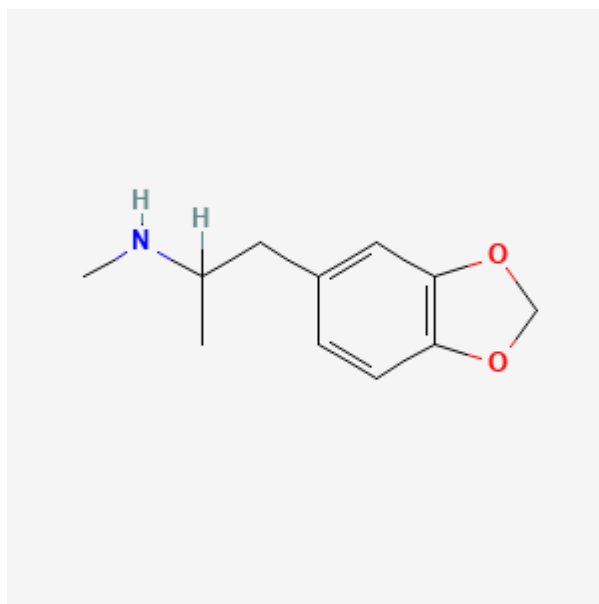


FIG 1: Rappresentazione in 2D della struttura chimica della 3,4-metilenediossi-metanfetamina o Ecstasy. In rosso viene evidenziato il gruppo metilendiossi.

La struttura chimica delle amfetamine può essere soggetta a modificazioni in tre aree principali: a livello dell'anello aromatico, la catena laterale e nell'atomo di azoto del gruppo amminico (Nichols, D. E. 1986).

Queste variazioni strutturali influenzano le proprietà farmacologiche e tossicologiche dei composti:

- le amfetamine non sostituite sull'anello aromatico mostrano un'azione predominante sul sistema dopaminergico;
- i derivati con sostituzioni sul nucleo benzenico interagiscono principalmente con il sistema serotoninergico;
- i composti con sostituzioni multiple o da ciclizzazioni sull'anello aromatico possono determinare fenomeni di neurotossicità, con degenerazione delle terminazioni serotoninergiche.

A differenza delle ammine primarie ad attività psichedelica, generalmente caratterizzate da tri sostituzioni aromatiche nelle posizioni 3,4,5 oppure 2,4,5 dell'anello benzenico, l'MDMA presenta una bisostituzione nelle posizioni 3 e 4.

Analogamente ad altre molecole appartenenti alla classe delle amfetamine, la sua struttura chimica presenta un centro chirale localizzato sul carbonio in posizione  $\alpha$  rispetto all'atomo di azoto, da cui derivano due enantiomeri ottici: l'isomero destrogiro *S*-(+) e quello levogiro *R*-(-) (David E Nichols, 2015).

L'MDMA è generalmente sintetizzata come miscela racemica, tuttavia i due stereoisomeri mostrano proprietà farmacologiche distinte. L'isomero *S*-(+) risulta maggiormente implicato nella genesi degli effetti entactogeni ed empatogeni, quali il rafforzamento del senso di connessione sociale interpersonale, l'aumento dell'empatia e la facilitazione di interazioni interpersonali. Al contrario l'isomero *R*-(-), invece, manifesta caratteristiche più affini a quelle di sostanze psichedeliche come mescalina e LSD, conferendo al composto una duplice componente farmacodinamica: da un lato un'azione simile a quella delle amfetamine, dall'altro una parziale sovrapposizione agli effetti allucinogeni propri delle sostanze psichedeliche.

Differenze significative tra i due stereoisomeri emergono anche in relazione alle curve dose-risposta, alla suscettibilità alla neurotossicità e alla velocità di biotrasformazione in MDA. Tali variabilità farmacocinetiche e farmacodinamiche possono contribuire alle significative differenze individuali osservate in termini di intensità, durata e tossicità degli effetti della sostanza (Baccini, 1998).

Dal punto di vista farmacocinetico, l'MDMA viene generalmente assunta per via orale sotto forma di compressa (diametro medio 8–9 mm), contenente in genere 75–150 mg di principio attivo (Pellegrino, 2006). In seguito all'ingestione, viene assorbita a livello

gastrico, distribuita nel circolo sistemico e successivamente raggiunge il sistema nervoso centrale. L'eliminazione avviene prevalentemente attraverso le urine, con circa due terzi della dose escreta in forma invariata e una quota pari a circa il 7% metabolizzata a MDA. Il meccanismo d'azione della molecola consiste nello stimolare il rilascio e nel bloccare la ricaptazione di serotonina, dopamina e noradrenalina. Tale effetto è mediato dall'inversione del funzionamento dei trasportatori presinaptici, che determina un massiccio efflusso dei neurotrasmettitori nello spazio sinaptico e, conseguentemente, una più intensa attivazione dei recettori postsinaptici.

### 1.3 Farmacodinamica e metabolismo

L'MDMA esercita i suoi effetti principalmente sul sistema serotoninergico, ma coinvolge anche dopamina e noradrenalina. La molecola agisce invertendo l'attività dei trasportatori di membrana (SERT, DAT e NET), promuovendo l'efflusso dei neurotrasmettitori nella fessura sinaptica e inibendone la ricaptazione. Contemporaneamente, inibisce la triptofano-idrossilasi, enzima limitante nella sintesi della serotonina, determinando un esaurimento dei depositi di 5-HT e del metabolita 5-HIAA entro 3–6 ore, con ritorno ai livelli basali entro circa 24 ore (Baccini, 1998).

Oltre al suo ruolo sui trasportatori, l'MDMA mostra affinità per diversi recettori: 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>2</sub> (coinvolti negli effetti psicotomimetici e nell'umore), recettori alfa-2-adrenergici (modulazione del rilascio di serotonina), muscarinici M<sub>1</sub> e istaminici H<sub>1</sub>. Questa interazione spiega la varietà di effetti neurotossici, psicologici e fisiologici, inclusa la modulazione della temperatura corporea e la percezione del dolore.

L'aumento del rilascio di serotonina e dopamina è il principale meccanismo responsabile degli effetti psichici distintivi dell'MDMA, mentre il rilascio di noradrenalina spiega gli effetti fisiologici condivisi con l'anfetamina. L'incremento della liberazione di acetilcolina è stato osservato in modelli animali, ma la rilevanza nell'uomo rimane incerta.

L'MDMA viene rapidamente assorbito a livello intestinale, raggiungendo il picco di concentrazione plasmatica massima circa 2 ore dopo la somministrazione orale. Studi su volontari sani hanno evidenziato che dosi di 50mg e 125mg producono concentrazioni ematiche massime rispettivamente di 106ng/ml, e 236ng/ml (Kalant, 2001).

Questi valori risultano relativamente bassi, poiché l'MDMA possiede una rapida distribuzione tissutale e un elevato legame con i costituenti cellulari.

L'eliminazione dall'organismo è moderatamente lenta, e avviene con un'emivita plasmatica di circa 8-9 ore. Di conseguenza, occorrono circa cinque emivite (40 ore) per

eliminare oltre il 95% della sostanza, il che spiega la persistenza di effetti collaterali per uno o due giorni dopo l'assunzione.

Alcuni metaboliti, in particolare l'MDA, mantengono attività farmacologica, prolungando la durata complessiva dell'azione farmacologica.

La farmacocinetica dell'MDMA è caratterizzata da un comportamento non lineare, verosimilmente legato alla formazione di complessi enzima-metabolita con il citocromo P450 2D6 (CYP2D6). Il gruppo metilenediossi presente nella struttura chimica dell'MDMA contribuisce all'auto inibizione del suo metabolismo, in quanto forma complessi intermedio-enzima che inattivano in modo quasi irreversibile il CYP2D6. Questa caratteristica spiega, in parte, la differenza nella cinetica di eliminazione rispetto ad altre amfetamine, come la metanfetamina o l'anfetamina, e la proporzione relativamente bassa di MDA rispetto all'MDMA sia in plasma sia nelle urine. Inoltre, si mostra anche una disposizione enantioselettiva: l'enantiomero (*R*)- presenta concentrazioni plasmatiche maggiori e una emivita più lunga rispetto all'enantiomero (*S*)-, mentre la maggior parte della sostanza escreta nelle urine entro 24 ore è rappresentata dall'*R*-MDMA. Tuttavia, le differenze tra enantiomeri dei metaboliti tendono a ridursi, probabilmente a causa dell'auto inibizione del CYP2D6.

L'uso ripetuto di MDMA nella stessa sessione può comportare conseguenze tossicologiche significative, in quanto l'inibizione del metabolismo persiste a lungo. In uno studio controllato, in cui 9 soggetti sani hanno ricevuto due dosi di 100 mg di MDMA separate da 24 ore, la concentrazione plasmatica di MDMA dopo la seconda dose è risultata significativamente maggiore rispetto alla prima, confermando la persistenza dell'inibizione enzimatica. Ciò implica che gli utilizzatori di MDMA possono sperimentare interazioni farmacocinetiche e potenziali effetti tossici anche a distanza di molte ore dall'assunzione (De La Torre et al., 2004).

I principali metaboliti plasmatici e urinari dell'MDMA sono la 3,4-diidrossimetamfetamina (HHMA) e la 4-idrossi-3-metossimetamfetamina (HMMA), mentre la 4-idrossi-3-metossiamfetamina (HMA) e la 3,4-metilendiossiamfetamina (MDA) rappresentano metaboliti minori. HHMA e HMMA sono presenti esclusivamente in forma coniugata (glucuronata o solfata), circostanza che rende necessaria un'idrolisi enzimatica o acida per la loro determinazione analitica. La loro eliminazione risulta più lenta rispetto all'MDMA, con emivite superiori a 11 ore. Inoltre, la sostanza parentale può essere rilevata non solo nel plasma e nelle urine, ma anche in altre matrici biologiche, quali saliva, sudore e capelli.

Il metabolismo dell'MDMA segue principalmente due vie enzimatiche: l'O-demetilazione, seguita da metilazione catalizzata dalla catecol-O-metiltransferasi (COMT) e/o da coniugazione con acido glucuronico o solfato e la N-dealchilazione, seguita da deaminazione e ossidazione a derivati dell'acido benzoico coniugati con glicina (De La Torre et al., 2004).

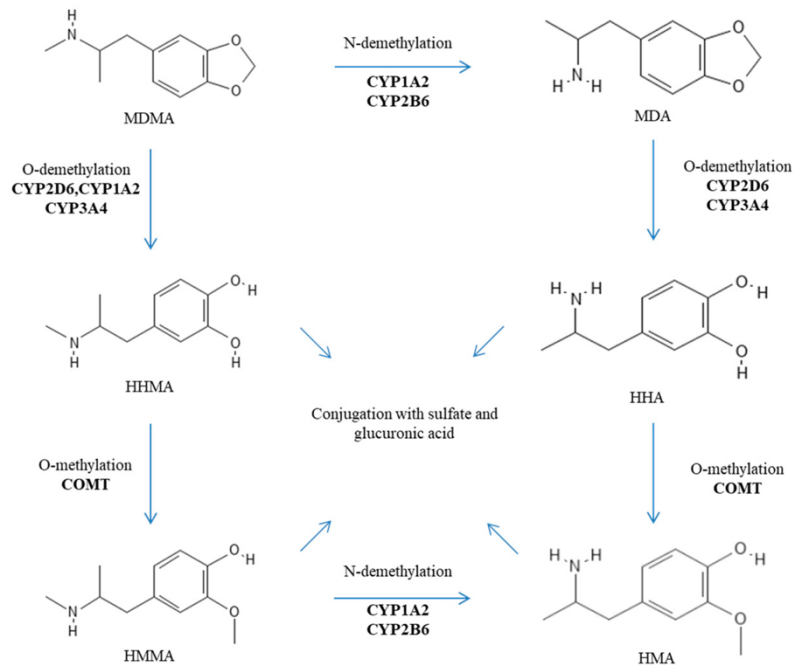


FIG 2: Schema che riprende le due principali vie enzimatiche caratteristiche del metabolismo dell'MDMA

La N-demetilazione dell'MDMA porta alla formazione di MDA, che a sua volta, insieme al composto parentale, subisce O-demetilazione con produzione rispettivamente di HHMA e 3,4-diidrossiamfetamina (HHA). Questi intermedi vengono ulteriormente trasformati dal COMT in HMMA e HMA, escreti prevalentemente come coniugati nelle urine e nel plasma. Una quota minore del metabolismo procede invece verso la formazione di coniugati glicinici degli acidi benzoici disostituiti.

Due enzimi chiave coinvolti nel metabolismo dell'MDMA nell'uomo, CYP2D6 e COMT, presentano polimorfismi genetici che influenzano in modo significativo la variabilità interindividuale nella risposta alla sostanza. Il gene CYP2D6 è altamente polimorfo e numerose varianti alleliche determinano differenze nell'espressione o nell'attività enzimatica. Circa il 7–10% della popolazione caucasica europea è caratterizzata da una marcata riduzione dell'attività metabolica e viene classificata come *poor metabolizers* (PM). Analogamente, un polimorfismo a singolo nucleotide nel gene COMT codifica per

forme enzimatiche ad alta o bassa attività: circa il 25% della popolazione caucasica presenta una ridotta attività dell'enzima. (De La Torre et al., 2004)

La variabilità genetica di CYP2D6 aveva inizialmente fatto ipotizzare una maggiore suscettibilità dei soggetti PM agli effetti tossici acuti dell'MDMA o a un più elevato potenziale di abuso. Tuttavia, i dati tossicologici disponibili non confermano pienamente questa ipotesi: in diversi casi di intossicazione acuta non è stata osservata una sovrarappresentazione di genotipi riconducibili al fenotipo PM. Va inoltre considerato, che il CYP2D6 è coinvolto anche nel metabolismo di numerosi farmaci di uso terapeutico e potrebbe dunque essere alla base di interazioni farmacocinetiche tra MDMA e altre sostanze. In letteratura sono stati riportati casi di sofisticazione di preparazioni di MDMA mediante l'aggiunta di destrometorfano, anch'esso substrato del CYP2D6: nonostante ciò, non sono stati documentati casi clinici di interazioni tossicologicamente rilevanti (De La Torre et al., 2004). Al contrario, le interazioni più gravi e potenzialmente letali sono state associate all'uso concomitante di MDMA con farmaci antiretrovirali o inibitori delle monoammino ossidasi (IMAO). Il fenomeno dell'auto inibizione del CYP2D6 da parte dell'MDMA, unitamente al contributo di altri isoenzimi del citocromo P450, potrebbe spiegare perché l'impatto clinico dei polimorfismi genetici di CYP2D6 sulla tossicità acuta risulti meno rilevante di quanto atteso.

Per quanto riguarda la COMT, questo enzima catalizza la trasformazione dell'HHMA in HMMA. Studi *in vitro* hanno evidenziato che l'HMMA è persino più potente dell'MDMA nel promuovere il rilascio di vasopressina. Tale effetto è di particolare interesse clinico poiché la secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico (ADH) è stata associata a casi di iponatriemia grave e potenzialmente fatale in seguito ad avvelenamento acuto da MDMA. La variabilità dell'attività della COMT, determinata da polimorfismi genetici, potrebbe quindi contribuire alle differenze interindividuali osservate nella risposta ormonale e nel rischio di complicanze correlate alla secrezione di vasopressina dopo assunzione di MDMA.

## 2. EPIDEMIOLOGIA DELL'ABUSO DI MDMA

### 2.1 Uso ricreativo

Tra la fine degli anni 70' e l'inizio degli anni 80', l'uso dell'MDMA superò l'ambito psicoterapeutico e si diffuse attraverso i contatti degli stessi studiosi. Si stima che in questi contesti informali, vennero consumate circa 500.000 dosi. Nel 1981 per identificare l'MDMA, venne utilizzato il termine 'Ecstasy' con lo scopo di aumentarne l'attrattiva e la commerciabilità al di fuori del contesto terapeutico. Questa denominazione contribuì a presentare la sostanza in modo più accattivante e più facilmente riconoscibile nei circuiti ricreativi, favorendone la diffusione nella cultura del divertimento notturno. L'MDMA venne pubblicizzata in modo esplicito al grande pubblico come una 'droga del divertimento', associata al ballo e all'intrattenimento notturno. In alcune città statunitensi, come Austin e Dallas, la sostanza veniva venduta apertamente nei locali, con transazioni effettuate anche tramite carte di credito (Pentney, 2001). Questa diffusione incontrollata suscitò una reazione di forte allarme e indignazione da parte della comunità medico-sanitaria e dagli stessi psicoterapeuti.

La combinazione tra una domanda in rapido aumento e un'offerta illimitata portò alla creazione di un mercato fuori controllo: in risposta a tale situazione, la Drug Enforcement Administration (DEA) decise di ricorrere al *Controlled Substances Analogue Enforcement Act* del 1984, una normativa che autorizza il Procuratore Generale a inserire nella Tabella I, qualsiasi sostanza ritenuta una minaccia imminente per la salute pubblica. (Pentney, 2001)

L'uso ricreativo di ecstasy, ai giorni nostri, ha registrato un significativo incremento, costituendo tutt'ora un problema di rilevanza globale. Si stima che circa 20 milioni di individui, di età compresa tra i 15 e i 64 anni, abbiano sperimentato almeno una volta nella vita l'MDMA o sostanze affini. In Europa, in base ai dati ricavati dall'indagine sulla situazione delle droghe in Europa, L'MDMA è il secondo stimolante illecito più comunemente utilizzato, dopo la cocaina. Il suo consumo è sembrato decelerare soprattutto in corrispondenza delle prime fasi della pandemia di COVID-19: i dati più recenti ci permettono di chiarire che la situazione attuale di consumo sia relativamente stabile, con un leggero aumento in alcuni paesi, ripreso quando sono state abolite, post pandemia, le misure di distanziamento sociale.

L'ecstasy, insieme ad altre sostanze quali ketamina e gamma-idrossibutirrato (GHB), rientra nella categoria delle cosiddette '*club drugs*' o 'droghe da discoteca', denominate

così per il loro utilizzo prevalente in contesti ricreativi quali discoteche, locali notturni e rave party. L'MDMA rappresenta attualmente lo stimolante di maggiore diffusione nei contesti di intrattenimento notturno ed è presente in circa il 70% dei rave.

Queste sostanze vengono spesso preferite rispetto ad altre droghe ricreative come cannabis, LSD e oppiacei, poiché sono ritenute in grado di facilitare l'interazione sociale e la loro crescente popolarità, è attribuibile anche ad altri diversi fattori tra cui, il basso costo, la facile reperibilità e la praticità di assunzione.

L'ecstasy, generalmente, è una droga che viene commercializzata sotto forma di compresse, frequentemente caratterizzate dalla presenza di simboli o loghi di richiamo popolare, ma si può trovare anche in forma di polveri o soluzioni liquide destinate a somministrazione orale.

Le motivazioni riportate dai consumatori per l'utilizzo di ecstasy risultano eterogenee.

Un'indagine online condotta nel Regno Unito ha individuato sei principali fattori, in ordine crescente di frequenza: cambiamento di prospettiva sulla vita, maggior comprensione di se, rafforzamento delle relazioni interpersonali, incremento della socievolezza, miglioramento del funzionamento psicologico e benessere generale (Meyer, 2013).

Analogamente, un ulteriore studio svolto tra Regno Unito e Stati Uniti ha confermato gran parte di queste motivazioni, aggiungendone ulteriori quali il maggior piacere nell'attività di danza, un accresciuto senso di connessione con la natura e la semplice ricerca di stati alterati di coscienza.

L'utilizzo di MDMA continua a rappresentare una sfida significativa per le strategie di comunicazioni e per gli interventi finalizzati alla prevenzione e alla riduzione del danno. Le misure generalmente adottate in tale ambito comprendono la diffusione di informazioni sui rischi associati a prodotti ad alta concentrazione, la promozione di linee guida per un consumo più sicuro, nonché la disponibilità di servizi di assistenza e, in alcuni Paesi, di programmi di *drug checking*, che consentono ai consumatori di verificare la composizione delle sostanze in loro possesso ([https://www.euda.europa.eu/publications/european-drug-report/2025/mdma\\_en](https://www.euda.europa.eu/publications/european-drug-report/2025/mdma_en), consultato il 29 agosto 2025).

La variabilità del contenuto di MDMA e del suo grado di purezza nei lotti di compresse e polveri disponibili sul mercato comporta un livello di rischio eterogeneo e difficilmente prevedibile negli utenti. Un emblematico esempio è rappresentato dall'iniziativa *Safer Nightlife* promossa dall'Health Service Executive (HSE) in Irlanda, in occasione di un festival di ampia portata nell'Agosto 2024. Durante l'evento è stato emesso un avviso di

rischio, finalizzato a supportare le attività di riduzione del danno e diffuso mediante diversi canali informativi, tra cui social media, i display presenti all'interno del festival e l'applicazione ufficiale dell'evento. Il messaggio informativo ha sottolineato i potenziali pericoli per la salute derivanti dal consumo di dosi elevate di MDMA, in quanto durante la manifestazione sono stati segnalati numerosi episodi di emergenza medica, incluse crisi convulsive, correlati presumibilmente all'assunzione delle compresse.

**HSE drug warning**

**Treat all pills, powders, and crystals with caution**

**High strength MDMA in circulation at Electric Picnic**

**MDMA is causing medical emergencies, including fits.**

Don't be afraid to get medical help if you or a friend feels unwell after using drugs.

**HSE festival update**

**Higher strength MDMA can increase risks for people at events this weekend**

MDMA has changed, there are bigger pills containing from 143mg to 222mg of MDMA. This is double an average dose.

**Appearance**  
Purple, pink, blue, and green MDMA (ecstasy) pills

**Recommendation**  
It's safer not to use drugs at all. All MDMA has risk, you can't be sure of the contents or purity.  
Treat MDMA pills, powders and crystals with caution, start low, go slow.

Don't be afraid to get medical help if you or a friend feels unwell after using drugs.

**HSE** #ReduceTheHarms DRUGS ie

FIG 3: Avvisi di sicurezza emessi promossi dall'Health Service Executive (HSE), durante un festival musicale in Irlanda, sulla presenza di prodotti contenenti MDMA ad alte concentrazioni (Modificata da <https://www.euda.europa.eu>)

## 2.2 Produzione europea

Notoriamente, l'Europa è riconosciuta come essere uno dei più importanti Paesi di produzione della sostanza, in vista sia di un consumo interno, sia di esportazione e approvvigionamento per paesi terzi. La produzione su larga scala avviene principalmente nei Paesi Bassi, in Belgio e nei Paesi limitrofi.

Dopo un recente periodo dove il consumo era calato, a seguito alla pandemia di Covid-19, ora si può pensare a un aumento dei livelli di produzione, per via del maggior numero di laboratori di MDMA identificati e smantellati nell'Unione Europea e al notevole aumento dei sequestri del suo precursore chimico (piperonil-metil-chetone) e dei suoi derivati, che hanno raggiunto le 63,1 tonnellate. Entrambi i dati potrebbero essere un indice di aumento di consumo e produzione di questa droga sintetica nell'Unione Europea e di una generale ripresa, dopo al calo dovuto dalla pandemia.

La produzione di MDMA in Europa avviene prevalentemente su richiesta e uno dei principali indicatori indiretti dei livelli produttivi è rappresentato dal numero di siti illeciti identificati e smantellati dalle forze dell'ordine, compresi i laboratori di sintesi, i siti di stoccaggio e gli impianti di smaltimento dei rifiuti chimici. Tuttavia, tale indicatore non è totalmente affidabile, in quanto non fornisce informazioni sulla capacità produttiva o sulle dimensioni operative dei siti individuati. Di conseguenza, un numero inferiore di laboratori smantellati non implica necessariamente una riduzione della produzione complessiva di MDMA: è quindi essenziale ricorrere a una validazione incrociata dei dati per una corretta interpretazione dei trend rilevati.

Sul territorio europeo, nel triennio 2019-2021, sono stati identificati complessivamente 92 siti legati alla produzione illecita di MDMA: di questi 42 erano laboratori di sintesi, 33 erano impianti destinati alla produzione di compresse, 14 corrispondevano a discariche di rifiuti chimici e 3 a siti di stoccaggio di precursori o attrezzature. Nel periodo precedente (2015-2017), il numero di siti segnalati risultava significativamente più elevato (158 in totale) (<https://www.euda.europa.eu>, consultato il 29 Agosto 2025).

In parte, questo calo potrebbe essere attribuibile a una riduzione della domanda associata alla pandemia di Covid-19, anche se le evidenze suggeriscono che si sia trattato di calo temporaneo. Secondo fonti della polizia olandese, nel 2023, nei Paesi Bassi sono stati smantellati 32 siti di produzione, un numero che supera i livelli pre-pandemici e conferma una persistente produzione nel paese.

Nonostante la maggior parte dei siti individuati si concentri in Belgio e nei Paesi Bassi, tra il 2018 e il 2022 anche altri cinque Stati membri dell'Unione Europea, tra cui Spagna e

Francia, hanno segnalato operazioni di smantellamento di laboratori di MDMA: questo rappresenta un'evoluzione che potrebbe suggerire una, seppur contenuta, tendenza alla diversificazione geografica dei siti produttivi, sebbene gran parte di questi rimanga sotto il controllo di gruppi criminali olandesi.

Un elemento particolarmente rilevante è rappresentato dalla crescente prevalenza di laboratori polivalenti, ovvero impianti in cui si produce simultaneamente MDMA e altre sostanze stupefacenti. Nei paesi Bassi è stato osservato un aumento della produzione combinata di MDMA e metanfetamina, resa possibile grazie alla condivisione di attrezzature e processi chimici simili.

La produzione di compresse di ecstasy rappresenta un processo tecnologico complesso e ad elevata precisione, in cui la fase cruciale è costituita dalla miscelazione accurata dei componenti nelle corrette quantità e proporzioni. Oltre all'MDMA le compresse possono contenere diverse sostanze ausiliarie, tra cui:

- adulteranti, impiegati per aumentare il volume o modificare l'effetto farmacologico
- agenti leganti, volti a garantire la coesione e l'integrità meccanica delle compresse;
- lubrificanti, necessari per agevolare il distacco del prodotto dallo stampo;
- disintegranti che favoriscono la disgregazione della pastiglia nello stomaco;
- dolcificanti e aromi, per mascherare il gusto amaro dell'MDMA;
- pigmenti e coloranti, per rendere le compresse più attraenti per i consumatori (applicati solo come rivestimento).

Una volta completata la miscelazione, il materiale viene inserito in una pressa meccanica, automatica o manuale, che compatta la polvere in compresse di forme e loghi diversi. Inoltre, in alcuni casi, vengono realizzate delle fratture o incisioni per facilitare la suddivisione della compressa in più porzioni, in modo che il consumatore possa assumerne una quantità inferiore rispetto a quella dell'intera compressa. Questo accorgimento risulta rilevante poiché, alcune compresse, possono contenere quantità pericolosamente elevate di MDMA. Negli ultimi 10 anni, i dati ci indicano che i produttori europei hanno adottato una formulazione relativamente standardizzata, caratterizzata da rapporti costanti tra MDMA e componenti ausiliari. L'incremento del contenuto di MDMA osservato nelle pastiglie non deriva da una modifica della 'ricetta' bensì all'aumento delle dimensioni fisiche delle compresse stesse.

Le presse per compresse provengono principalmente dalla Cina. Tra il 2017 e il 2020, nei Paesi Bassi sono state sequestrate 83 presse provenienti dalla Cina, alcune delle quali con capacità produttive di migliaia di compresse al minuto.

## 2.2 Traffico e distribuzione

Grazie al suo ruolo strategico nella produzione di MDMA, l'Europa si configura come un nodo centrale non solo per l'approvvigionamento del mercato interno, ma anche per il traffico verso Paesi extra-UE. In tale contesto, i Paesi Bassi costituiscono la principale fonte di origine dei flussi internazionali di ecstasy. Secondo i dati disponibili, dal territorio olandese sono state spedite le maggiori quantità di MDMA, pari a 2,8 tonnellate e 24 litri, in un totale di 2.163 sequestri individuali. Seguono per volumi sequestrati, la Germania (1,4 tonnellate e 12 litri in 809 sequestri), la Bulgaria (1,3 tonnellate in 11 sequestri) e il Belgio (1,3 tonnellate e 40 litri in 438 sequestri).

La posizione della Germania, prossima ai principali centri di produzione, facilita i traffici transfrontalieri, spesso realizzati tramite corrieri della droga che riforniscono sia mercati esteri, sia il consumo locale. La Bulgaria, invece, beneficia della sua collocazione geografica in prossimità della Turchia, un mercato rilevante per l'MDMA e area di transito verso destinazioni extra-UE, consolidandosi così come HUB di smistamento.

I traffici di MDMA dall'Unione Europea verso le altre aree del mondo si avvalgono di una varietà di modalità di trasporto, scelte in base alla destinazione e alle misure di occultamento più idonee. All'interno del territorio dell'UE, i metodi più diffusi comprendono la posta ordinaria, il trasporto terrestre, quello aereo e, in misura minore, le rotte marittime. Le tecniche di occultamento sono appositamente studiate per sfruttare le caratteristiche di ciascun mezzo e sono soggette a continua evoluzione per eludere i controlli delle forze dell'ordine.

Il traffico via terra, che utilizza soprattutto auto, furgoni e camion, è predominante nelle relazioni intraeuropee, in particolare verso la Turchia. I nascondigli sono spesso integrati nella struttura del veicolo, come nel vano motore o nella ruota di scorta o nei bagagli dei passeggeri. Tra il 2009 e il 2022, il 56% dell'MDMA sequestrata in territorio europeo è stata trasportata via terra, modalità che consente il trasporto di volumi maggiori rispetto a posta e corrieri espressi. Il trasporto aereo, molto meno rilevante a livello europeo, è invece centrale per l'export verso mercati come Australia, Nuova Zelanda, Giappone e America Latina. Nel traffico aereo cargo, la droga viene occultata in merci di copertura, mentre nei voli passeggeri può essere nascosta nei bagagli, in scomparti segreti,

trasportata addosso o all'interno del corpo, sebbene in quantitativi inferiori rispetto ad altri metodi.

La modalità di scambio più diffusa è quella online, attraverso l'utilizzo di diverse piattaforme, tra cui il web tradizionale, i social media e i mercati darknet.

Negli ultimi anni hanno preso sempre più un ruolo centrale, le piattaforme social e le applicazioni di messaggistica istantanea, poiché consentono di raggiungere un bacino di potenziali consumatori ampio e diversificato, riducendo al contempo il rischio di intercettazione.

In ambito europeo il darknet è ampiamente sfruttato per facilitare la vendita diretta ai consumatori e per il commercio di quantitativi all'ingrosso garantendo un buon livello di distribuzione. Un'analisi condotta dall' EUDA nel 2022 su 18 mercati darknet ha rilevato un totale di 8.849 annunci unici relativi alla vendita di MDMA in compresse (5.153, 58%) e in polvere/cristalli (3.696, 42%), tutti dichiarati come spediti da un paese dell'Unione Europea.

I venditori sul darknet offrono le pastiglie di ecstasy sia in quantitativi al dettaglio, sia all'ingrosso. Tra i 4.870 annunci di pastiglie di ecstasy nel 2022, la quantità più frequentemente proposta in un singolo annuncio è stata di 10 pastiglie (756 annunci), seguito da 1 (728) e 100 pastiglie (493). Circa il 10% degli annunci di pastiglie di ecstasy offriva quantità all'ingrosso (1.000 pastiglie o più). La quantità all'ingrosso più comune era proprio di 1.000 pastiglie (6,8% di tutti gli annunci), sebbene fossero presenti inserzioni per quantitativi di diverse migliaia di compresse, fino a un massimo di 10.000 unità.

## 2.3 Mercato al dettaglio

Sul mercato europeo l'MDMA si trova più comunemente sotto forma di compresse, cristalli o polveri. Secondo i dati raccolti nel 2021, si può notare come le polveri/cristalli abbiano guadagnato ampiamente una quota del mercato, raggiungendo le compresse, con cui ora condividono equamente il mercato. La sua potenza sul mercato al dettaglio rimane comunque elevata rispetto agli standard storici, e la disponibilità di prodotti sempre più potenti aumenta il rischio di esiti avversi per la salute dei consumatori associati a questa sostanza. Le compresse sono disponibili in molteplici forme e colori, compresi quelli fosforescenti, (creati tramite l'utilizzo di coloranti nel processo di produzione) con una varietà di stampi che spesso riprendono loghi di marchi famosi, tra cui iconici marchi di moda o automobili, fino ad arrivare a personaggi dei cartoni animati o personalità della cultura popolare.

	<a href="#">Squid Game</a> Sold as: MDMA / Ecstasy	• MDMA	• 124 mg	Dec 16, 2022 (Tested: Nov 30, 2022)	Vienna, Austria
	<a href="#">The Punisher</a> Sold as: MDMA / Ecstasy	• MDMA	• 146 mg	Dec 16, 2022 (Tested: Nov 30, 2022)	Vienna, Austria
	<a href="#">Bitcoin</a> BTC; Kristall Bitcoin Sold as: MDMA / Ecstasy	• MDMA	• 189.10 mg	Dec 16, 2022 (Tested: Dec 08, 2022)	Biel, Switzerland
	<a href="#">Maserati</a> Sold as: MDMA / Ecstasy	• MDMA	• 163 mg	Dec 16, 2022 (Tested: Dec 08, 2022)	Biel, Switzerland
	<a href="#">Eule</a> Panama; Owl Sold as: MDMA / Ecstasy	• MDMA	• 157.70 mg	Dec 16, 2022 (Tested: Dec 06, 2022)	Zurich, Switzerland
	<a href="#">Donkey Kong</a> DK Sold as: MDMA / Ecstasy	• MDMA	• 156.80 mg	Dec 16, 2022 (Tested: Dec 02, 2022)	Zurich, Switzerland
	<a href="#">Punisher</a> Sold as: MDMA / Ecstasy	• MDMA	• 160.80 mg	Dec 16, 2022	Zurich, Switzerland
	<a href="#">Punisher</a> Sold as: MDMA / Ecstasy	• MDMA	• 159.70 mg	Dec 16, 2022	Zurich, Switzerland
	<a href="#">NASA</a> Sold as: MDMA / Ecstasy	• MDMA	• 144.10 mg	Dec 16, 2022 (Tested: Dec 10, 2022)	Basel, Switzerland
	<a href="#">Maserati</a> Sold as: MDMA / Ecstasy	• MDMA	• 165.70 mg	Dec 16, 2022	Zurich, Switzerland
	<a href="#">Ferrari</a> Sold as: MDMA / Ecstasy	• MDMA	• 127.60 mg	Dec 16, 2022	Zurich, Switzerland

FIG 3: Tabelle che riportano elenchi di pastiglie di MDMA analizzate in laboratorio, caratterizzate da forme e loghi differenti. Per ciascuna pastiglia sono indicati il principio attivo contenuto, la quantità rilevata, il luogo di vendita e la data di pubblicazione dell'analisi (Modificata da <https://www.drugsdata.org/stats.php>)

Negli ultimi anni, in alcuni Paesi, come Belgio e la Repubblica Ceca, si è osservata la diffusione di forme farmaceutiche innovative e alternative di MDMA, tra cui prodotti edibili quali caramelle, gelatine e lecca-lecca. Queste formulazioni presentano un rischio maggiore rispetto alle compresse tradizionali, in quanto rendono più complessa la regolazione del dosaggio desiderato, aumentando così la probabilità di assunzioni involontarie. Tale pericolo risulta particolarmente rilevante per i consumatori non abituali e per i giovani, i quali possono essere attratti da modalità di consumo percepite come più socialmente accettabili.

Nel 2023, le compresse di MDMA sequestrate in Europa contenevano in media tra 138 e 158 milligrammi di MDMA (140-157 milligrammi nel 2022) e la purezza media delle polveri di MDMA sequestrate variava dal 24% al 100% (46-100% nel 2022), con metà dei paesi che segnalava valori compresi tra il 67% e l'88% (66-87% nel 2022). I Paesi Bassi, un paese di origine chiave per la fornitura di MDMA all'Europa, hanno segnalato un contenuto medio di MDMA nelle compresse di ecstasy di 133 milligrammi e una purezza del 75% per le polveri di MDMA.

Spesso gli acquirenti di ecstasy presumono che le compresse contengano esclusivamente MDMA; tuttavia, l'adulterazione rappresenta una pratica diffusa. Di conseguenza, le compresse possono contenere MDMA in associazione ad altre sostanze, o esserne totalmente prive e presentare composti sostitutivi. Tali modifiche possono incidere non solo sulla composizione chimica, ma anche sul prezzo di mercato, riflettendo variazioni legate a molteplici fattori che influenzano la produzione di MDMA.

L'adulterazione si manifesta soprattutto nei periodi di scarsa disponibilità di MDMA, fenomeno generalmente transitorio, che determina cicli ricorrenti di alterazione della sostanza. Nel 2019 è stato documentato l'inizio di un nuovo ciclo caratterizzato da un aumento della presenza di compresse contenenti altre sostanze psicoattive, in concomitanza con la riduzione dell'accesso al glicidato di PMK — precursore chimico dell'MDMA — sottoposto a controlli internazionali nello stesso anno, e con la chiusura di strutture ricreative.

Le sostanze psicoattive utilizzate per adulterare l'MDMA sono generalmente di tipo stimolante e l'aggiunta avviene con maggiore frequenza nelle compresse rispetto ai cristalli. Nei campioni in polvere o cristallo, gli adulteranti più comuni sono paracetamolo e destrometorfano, mentre, nelle compresse è frequente la presenza di caffeina. Negli ultimi anni si è inoltre osservato un incremento della presenza di cationi specifici come parte di alcuni schemi di adulterazione. Nella prima metà del 2024, un totale di 2747 campioni

venduti come MDMA sono stati testati per la presenza di adulteranti psicoattivi da 13 servizi di controllo antidroga in 10 Stati membri dell'UE. L'MDMA era l'unica sostanza psicoattiva in 2589 campioni, mentre i restanti 158 campioni contenevano almeno un'altra sostanza psicoattiva. I catinoni sintetici sono stati i più frequentemente rilevati tra questi, rappresentando meno del 2% dei campioni venduti come MDMA in calo rispetto al 6% del 2023.

Oltre all'adulterazione vera e propria, si riscontra anche la cosiddetta vendita impropria o adulterazione per sostituzione, in cui una sostanza diversa viene commercializzata come MDMA. Un'analisi condotta in Spagna su campioni sottoposti a controllo antidroga ha evidenziato come la vendita impropria sia più comune dell'adulterazione: è infatti più frequente riscontrare sostanze differenti vendute come MDMA piuttosto che la presenza di altre sostanze psicoattive aggiunte all'MDMA.

## 3. RISCHI PER LA SALUTE

### 3.1 Tossicità

L'MDMA esercita una vasta gamma di effetti che si modulano in relazione alla dose assunta, alla frequenza e alla durata dell'uso. In generale, i consumatori ricercano gli effetti indotti da dosi relativamente basse in singole occasioni, motivo per cui è opportuno distinguere tra uso acuto (singola somministrazione) e uso cronico (assunzione ripetuta a lungo termine), differenziando ulteriormente gli effetti psicologici da quelli fisici. Una terza categoria di conseguenze, distinta dalle precedenti, comprende quadri tossici più gravi, o potenzialmente letali, osservabili in seguito a dosaggi elevati o in soggetti con particolare vulnerabilità individuale.

L'MDMA viene assunta principalmente per gli effetti psicostimolanti ed entactogeni che produce, i quali ne spiegano la diffusione e popolarità. Gli effetti ricercati dai consumatori a livello fisico comprendono un marcato potenziamento dello stato di vigilanza, della capacità di resistenza e della percezione soggettiva di energia, favorendo un ritardo nella comparsa della fatica e della sonnolenza.

Sul piano psicologico, i soggetti riportano frequentemente uno stato di euforia e benessere generale. Accompagnato da una riduzione dell'ansia, da un'accentuazione della percezione sensoriale e da una maggiore socievolezza ed estroversione (Kalant, 2001).

Viene inoltre descritta una sensazione di calore emozionale ed empatia verso gli altri, unitamente a un rafforzato senso di connessione e tolleranza nei confronti delle opinioni e dei sentimenti altrui. Tali effetti, che possono manifestarsi già entro un'ora dall'assunzione di una singola dose, risultano particolarmente ricercati in contesti ricreativi, quali club e discoteche, dove le proprietà stimolanti della sostanza consentono di sostenere l'attività fisica e il ballo per periodi prolungati.

Anche l'assunzione a dosi moderate e per finalità ricreative è associata a una serie di effetti avversi sia fisici che psicologici, in parte sovrapponibili a quelli osservati con l'uso di altre amfetamine. Sul piano fisiologico, la sostanza determina frequentemente manifestazioni simpaticomimetiche quali tachicardia, palpitazioni, secchezza delle fauci, tremori, diaforesi e parestesie. Particolarmente caratteristici sono il trisma e il bruxismo, riportati da una quota significativa degli utilizzatori, spesso accompagnati da tensione muscolare diffusa e irrequietezza motoria (Siegel, 1986).

L'aumentata attività muscolare, insieme a un'azione diretta della molecola sui centri di termoregolazione ipotalamici, contribuisce a un incremento della temperatura corporea, cui si associano rigidità e dolore muscolare, soprattutto a livello lombare e degli arti, nei giorni successivi all'assunzione (Kalant, 2001). Altri sintomi fisici comunemente riportati comprendono cefalea, nausea, inappetenza, visione offuscata e insonnia, mentre la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa, tipicamente elevate durante l'intossicazione acuta, mostrano fluttuazioni anomale anche nelle fasi successive (National Institute on Drug Abuse, 2023).

Sul piano psicologico, l'intensificazione degli effetti ricercati, quali maggiore socievolezza ed eccitazione, possono tradursi in iperattività, difficoltà di concentrazione, ridotta capacità ideativa e insonnia. Non sono rari stati ansiosi, agitazione, episodi di depersonalizzazione, lievi distorsioni percettive o allucinazioni visive di tipo frammentario, talvolta accompagnati da comportamenti bizzarri o impulsivi (Stephen J Peroutka, 1989).

In circostanze meno comuni, tali manifestazioni possono evolvere in attacchi di panico, deliri o brevi episodi psicotici, generalmente autolimitanti.

Nei giorni immediatamente successivi all'assunzione di MDMA si osserva frequentemente la comparsa di sintomi residui, che configurano un quadro simile, seppur attenuato, al tipico "crollo" dell'astinenza da altri stimolanti del sistema nervoso centrale, quali amfetamine e cocaina (Kalant, 2001). Tra le manifestazioni più comuni figurano sonnolenza, spesso correlata all'insonnia acuta riportata nella fase di intossicazione, dolori

muscolari diffusi, facile affaticabilità, cefalea, difficoltà di concentrazione, depressione e sintomi ansiosi (Stephen J Peroutka, 1989).

Una quota non trascurabile di soggetti riferisce inoltre la persistenza di trisma e della sensazione di “vicinanza” interpersonale anche dopo quarantotto ore all’assunzione. Altri effetti riportati includono irritabilità, preoccupazione e uno stato generale di apprensione. Tali conseguenze avverse hanno portato molti consumatori a concentrare l’uso della sostanza nei fine settimana, così da minimizzare l’impatto su attività scolastiche o lavorative. Con il ripetersi delle esperienze, tuttavia, emerge un andamento caratterizzato da una progressiva riduzione degli effetti soggettivamente benefici e da un parallelo incremento delle manifestazioni negative.

Studi osservazionali evidenziano come circa la metà dei soggetti che hanno assunto dalle due a cinque dosi di MDMA riporti un calo dell’efficacia percepita, percentuale che cresce fino a due terzi nei consumatori abituali (sei o più dosi). Inoltre, l’aumento della dose singola non sembra migliorare l’esperienza complessiva, ma anzi amplifica gli effetti avversi riducendo ulteriormente la componente gratificante (Stephen J Peroutka, 1989).

Oltre al ristretto numero di casi in cui, nell’ambito di protocolli di psicoterapia, è stato osservato un miglioramento o la risoluzione di disturbi emotivi e di personalità in seguito all’assunzione di MDMA, gli effetti a lungo termine risultano quasi esclusivamente avversi, riconducibili in larga parte, all’azione neurotossica dei derivati metilendiossilici delle amfetamine (Kalant, 2001). L’incremento della concentrazione sinaptica di serotonina indotto dalla MDMA è verosimilmente il principale meccanismo responsabile sia del temporaneo miglioramento dell’umore sia delle alterazioni sensoriali riferite dai consumatori, tuttavia, a dosaggi più elevati, il rilascio massivo di serotonina non determina soltanto la comparsa di sintomi psicotici acuti ma anche lesioni di natura chimica a carico delle cellule nervose coinvolte nella sua liberazione. Tali danni sono stati ampiamente documentati in modelli animali trattati con MDMA e composti correlati: studi chimici e microscopici hanno evidenziato una riduzione del contenuto cerebrale di serotonina, una diminuzione del numero di neuroni serotoninergici identificabili e delle molecole del trasportatore della serotonina, oltre alla presenza diffusa di assoni e terminali assionali serotoninergici in degenerazione (Boot, Brandon P., McGregor, Iain S., and Hall, Wayne, 2000).

In questo contesto, la MDMA rappresenta uno dei principali fattori farmacologici scatenanti la sindrome serotoninergica, un quadro clinico a insorgenza rapida, caratterizzato da confusione, diaforesi, diarrea e instabilità cardiovascolare (Hall & Henry, 2006).

A tali manifestazioni si associano incremento del tono muscolare, rigidità, brividi, tremori, iperreflessia osteotendinea e mioclono. Una prolungata e sproporzionata attività muscolare può condurre a uno stato di ipertermia: condizione clinicamente grave e letale le cui stime attuali indicano un tasso di mortalità stimato tra il 10 e il 15% (Hall & Henry, 2006).

Il rischio di causare una sindrome serotoninergica aumenta significativamente in caso di combinazione tra inibitori delle monoamino-ossidasi (IMAO) e inibitori della ricaptazione della serotonina (SRI). Anche alcuni farmaci comunemente utilizzati in anestesia e in terapia intensiva possiedono proprietà in grado di favorire questo quadro: un esempio sono gli oppioidi della serie fenilpiperidinica (come tramadolo, metadone, destrometorfano e propoxifene) che esercitano un debole effetto serotoninergico (Oesterheld et al., 2004). Nei soggetti che assumono MDMA, la sindrome serotoninergica può determinare ipertermia severa anche in assenza di rilevante attività fisica. Le forme lievi possono risolversi spontaneamente, pur richiedendo attento monitoraggio clinico; nei casi gravi, invece, è necessario ricorrere a profonda sedazione, paralisi e ventilazione meccanica. Poiché la produzione di calore è conseguente alla contrazione muscolare e l'ipertermia insorge quando la produzione di calore eccede la capacità dell'organismo di disperderlo, l'induzione della paralisi muscolare interrompe immediatamente il processo, determinando una rapida riduzione della temperatura corporea senza necessità di ulteriori manovre di raffreddamento attivo (Hall & Henry, 2006).

### 3.2 Organi Bersaglio

L'MDMA oltre a causare effetti acuti o più a lungo termine, può agire, a livello del nostro organismo, con problemi fisici molto più gravi e potenzialmente letali, per questo motivo le tossicità si possono dividere in quattro tipi a seconda del bersaglio: epatica, cardiovascolare, cerebrale e ipertermica. I quadri tossicologici non sono mutuamente esclusivi e, nei casi più gravi, i pazienti possono presentare contemporaneamente caratteristiche di due o più tipologie.

Numerose segnalazioni cliniche riportano che l'assunzione di MDMA può determinare un danno epatico di gravità variabile, configurandosi come una delle principali cause di insufficienza epatica da farmaci nei soggetti sotto i 25 anni, con una percentuale che può

raggiungere il 20% dei casi (Carvalho et al., 2010). Il quadro clinico associato risulta estremamente eterogeneo: nella forma più lieve si osserva una condizione simile all'epatite virale, con ittero, epatomegalia dolente, alterazioni degli enzimi epatici e tendenza al sanguinamento, generalmente auto risolutiva in un arco di settimane o mesi; nei consumatori cronici, tuttavia, sono state documentate recidive di epatite acuta. Sono descritti inoltre, quadri intermedi caratterizzati da necrosi focale o zonale con lento recupero della funzionalità, talvolta complicati da fibrosi epatica permanente. In alcuni pazienti, invece, il decorso evolve rapidamente in un'insufficienza epatica fulminante, con necrosi massiva del parenchima e compromissione multiorgano, esito potenzialmente fatale senza trapianto epatico. Un'ulteriore tecnica chirurgica innovativa e meno invasiva è il trapianto epatico ausiliario (Carvalho et al., 2010). Questa procedura non richiede la rimozione del fegato del ricevente, ma l'impianto di un fegato donatore in aggiunta a quello nativo, permettendo così al fegato del ricevente di rigenerarsi e recuperare gradualmente le sue funzionalità (Kalant, 2001).

Dal punto di vista patogenetico, la tossicità appare correlata al metabolismo epatico dell'MDMA da parte del citocromo P450 (varietà CYP2D6), con produzione di metaboliti reattivi in grado di ridurre i livelli di glutatione e indurre stress ossidativo, perossidazione lipidica, alterazioni mitocondriali e morte cellulare. (Johnson et al., 2002)

Le alterazioni fisiopatologiche osservate in soggetti intossicati da MDMA presentano una notevole somiglianza con quelle riscontrate nella sindrome da colpo di calore.

Questa analogia suggerisce che tali effetti siano correlati all'ipertermia indotta dalla sostanza (Carvalho et al., 2002).

Gli studi istopatologici confermano queste alterazioni, evidenziando un ampio spettro di lesioni epatiche che rispecchiano fedelmente quelle indotte dall'ipertermia. Tali lesioni includono: necrosi (centrolobulare o estesa), infiltrati infiammatori portali, steatosi microvescicolare, colestasi, apoptosi degli epatociti (Carvalho et al., 2010).

È stato inoltre dimostrato che l'ipertermia e la carenza di antiossidanti, come la vitamina E, possono potenziare la tossicità epatica dell'MDMA (Johnson et al., 2002).

Dal punto di vista clinico, non emergono correlazioni lineari tra dose o durata dell'esposizione e gravità del danno, in quanto quest'ultima può manifestarsi anche dopo l'assunzione di una sola compressa. Ciò evidenzia come la suscettibilità individuale rappresenti un determinante cruciale nello sviluppo di epatotossicità da MDMA, la quale

deve essere sempre considerata tra le possibili cause di epatite acuta o ittero inspiegato nei giovani adulti.

L'assunzione di MDMA determina un significativo rilascio di serotonina, dopamina e, in particolare, di noradrenalina, la quale risulta principalmente responsabile degli effetti avversi a carico dell'apparato cardiovascolare (Kalant, 2001). Tale attività determina un incremento della richiesta miocardica di ossigeno senza un parallelo aumento della contrattilità cardiaca, configurando così un quadro di rischio particolarmente significativo. L'iperattività adrenergica indotta dalla sostanza si traduce in due condizioni cliniche fondamentali: l'ipertensione, che può predisporre alla rottura dei vasi sanguigni con conseguenti emorragie interne, e la tachicardia, che incrementa il carico di lavoro cardiaco fino a favorire lo scompenso.

Sono stati anche documentati casi di emorragie intracraniche gravi, talvolta su vasi già indeboliti da anomalie congenite o patologie pregresse, così come emorragie petecchiali cerebrali e viscerali, riscontrate in sede autoptica in numerosi decessi correlati a MDMA. Sono state inoltre riportate emorragie retiniche, episodi di trombosi intravascolare e infarti cerebrali, insieme a disturbi gravi del ritmo cardiaco; non di rado nei casi fatali è stato rilevato edema polmonare, espressione di insufficienza cardiaca acuta.

La MDMA, allo stesso modo delle amfetamine, possiede una spiccata cardiotossicità, in grado di indurre aritmie, ischemia miocardica e infarto, sebbene tali eventi siano meno frequenti. La letteratura riporta episodi di ischemia miocardica anche in soggetti privi di coronaropatia, attribuiti a vasospasmo coronarico secondario ad attivazione simpato adrenergica (Qasim, 2001).

Sono stati descritti casi di cardiomiopatia dilatativa e insufficienza valvolare, verosimilmente riconducibili all'attivazione dei recettori 5HT<sub>2B</sub> a livello delle cellule interstiziali valvolari. Studi retrospettivi hanno inoltre evidenziato una maggiore incidenza di ipertrofia cardiaca nei consumatori di MDMA rispetto ai non utilizzatori, sebbene non sia ancora chiaro se questo fenomeno sia il risultato di un effetto diretto sul tessuto miocardico o la conseguenza di alterazioni funzionali croniche. Evidenze sperimentali su modelli animali hanno confermato che la somministrazione ripetuta della sostanza provoca dilatazione ventricolare sinistra e compromissione della funzione sistolica (Bonsignore et al., 2019).

Indagini cliniche hanno confrontato gli effetti dell'MDMA con quelli della dobutamina, un  $\beta$ -agonista cardiostimolante utilizzato in ambito terapeutico, dimostrando che entrambe le

sostanze determinano incrementi dose-dipendenti della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa (Lester et al., s.d.).

Tuttavia, mentre nei volontari sani esaminati l'assunzione acuta si è limitata a un singolo dosaggio, nei contesti di abuso la modalità di consumo è spesso caratterizzata da pattern ripetitivi e compulsivi, associati a fattori ambientali quali intensa attività fisica (ad esempio il ballo), temperature elevate, condizioni di sovraffollamento e policonsumo di sostanze, che contribuiscono ad amplificare la tossicità cardiovascolare e neurologica. Inoltre, la presenza di patologie cardiache pregresse può accrescere ulteriormente il rischio clinico nei consumatori illeciti. In caso di emergenza, l'impiego di  $\beta$ -bloccanti, eventualmente associati a vasodilatatori come nitroglicerina, rappresenta una strategia terapeutica efficace per il controllo di tachicardia e ipertensione.

### 3.3 Effetti psichiatrici

Numerosi studi hanno evidenziato come l'assunzione di MDMA produca, a livello neurobiologico, un effetto neurotossico complesso e multifattoriale, determinato dall'interazione di diversi meccanismi patogenetici. La sostanza, infatti, favorisce la generazione di radicali liberi e di specie reattive dell'ossigeno, con conseguente compromissione del complesso mitocondriale I, riduzione della produzione energetica e induzione della morte neuronale (Bolla et al., 1998).

A questo quadro si somma l'incremento dei livelli di cortisolo, derivante dall'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, che contribuisce a stati di stress neuropsicologico.

Altri dati sperimentali hanno inoltre evidenziato un coinvolgimento della disregolazione dei processi autofagici, osservata in colture di neuroni corticali, nonché un aumento della sintesi neuronale di ossido nitrico nella via dopaminergica nigrostriatale a seguito di esposizioni ripetute, suggerendo l'esistenza di ulteriori meccanismi nella degenerazione cellulare (Montoya et al., 2002).

Le conseguenze di tali processi si manifestano con un ampio ventaglio di compromissioni cognitive nei soggetti consumatori abituali di MDMA. Le alterazioni più frequentemente riportate riguardano le diverse forme di memoria (a breve termine, differita, visiva, verbale, episodica, di lavoro e legata all'acquisizione di nuove informazioni), e con deficit delle funzioni esecutive, del ragionamento e delle capacità di riconoscimento semantico (Kalant, 2001).

Sono inoltre documentati effetti negativi sui livelli generali di intelligenza e sulle prestazioni psicomotorie. La compromissione cognitiva appare strettamente correlata alla deplezione della serotonina (5-HT), implicata nei disturbi della memoria, mentre una ridotta attività serotoninergica è stata associata a forme di impulsività cognitiva che interferiscono con i processi mnemonici.

Studi condotti hanno evidenziato come i disturbi di memoria persistono dopo circa 4–5 mesi di astinenza, e si correlano a un aumento della densità dei recettori postsinaptici 5-HT<sub>2</sub> nei consumatori di MDMA (Reneman et al., 2006).

Tecniche di neuroimaging hanno inoltre rilevato alterazioni strutturali e funzionali a carico dell'ippocampo, dell'amigdala e della neocorteccia, regioni essenziali per l'apprendimento e la memoria. Risultati simili sono stati osservati anche nei consumatori di metanfetamine, nei quali la riduzione del trasportatore della dopamina si associa a deficit cognitivi e motori persistenti fino a un anno dopo la sospensione (Cuoghi et al., s.d.).

Numerosi studi clinici hanno confermato che l'uso cronico di MDMA è associato a deficit nella memoria dichiarativa e di lavoro (Potter et al., 2013). Questi dati sono supportati da studi sperimentali in vivo su modelli animali: l'esposizione a MDMA ha determinato deficit di memoria, correlati alla riduzione dei marcatori dopaminergici nella *substantia nigra* e alla compromissione della chinasi II dipendente da calcio/calmodulina (CaMKII) a livello ippocampale. È stata inoltre riscontrata una diminuzione delle subunità recettoriali NMDA (Mustafa & Mohamad, 2019). L'attivazione dei recettori NMDA, oltre a essere coinvolta negli effetti gratificanti della sostanza, contribuisce anche al deterioramento dei processi mnemonici. Nei test comportamentali, ratti trattati con MDMA hanno evidenziato deficit di riconoscimento attribuibili al danno neuronale dopaminergico. In sintesi, le alterazioni cognitive indotte dall'MDMA derivano principalmente dall'interazione tra disfunzioni del sistema dopaminergico e compromissione dei recettori NMDA, aree di particolare interesse per futuri interventi terapeutici mirati.

Sul versante clinico, oltre agli effetti neurotossici, l'MDMA è associata a disturbi psichiatrici significativi. Sebbene l'ansia sia considerata un effetto collaterale relativamente comune, sono stati descritti episodi più gravi di disturbo da attacchi di panico acuti anche in soggetti senza precedenti personali o familiari (Hall & Henry, 2006). Tali manifestazioni, sebbene solitamente autolimitanti nell'arco di poche ore, possono persistere per mesi, richiedendo un trattamento farmacologico con benzodiazepine o, nei casi cronici, con antidepressivi

SSRI. Modelli animali hanno confermato che la riduzione di serotonina centrale indotta da MDMA è correlata all'insorgenza di ansia e depressione, condizioni che possono essere parzialmente attenuate con una terapia cronica a base di fluoxetina. Negli esseri umani, la comparsa di sintomi ansioso-depressivi risulta proporzionale alla frequenza di consumo, suggerendo una vulnerabilità individuale o l'uso della sostanza come forma di automedicazione in presenza di disturbi psichici preesistenti. Non può essere esclusa, tuttavia, la possibilità di un danno neuronale permanente (Thompson et al., 2004).

Tra gli effetti acuti più frequentemente osservati durante eventi caratterizzati da intensa attività fisica, come i rave, vi è la sudorazione profusa, determinata sia dall'aumentata termogenesi indotta dalla sostanza sia dallo sforzo fisico stesso. La perdita di sodio attraverso il sudore, se accompagnata da un'eccessiva assunzione di acqua per prevenire il surriscaldamento, può condurre a emodiluizione e conseguente iponatriemia. A questo meccanismo si aggiunge, in alcuni casi, la secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico ipofisario, che provoca ritenzione idrica renale. Il risultato è il passaggio di acqua dal compartimento ematico ai tessuti, incluso il cervello, con gravi ripercussioni cliniche quali crisi convulsive simil-epiletiche e compressione del tronco encefalico e del cervelletto verso il forame magno, potenzialmente letali per compromissione delle funzioni respiratorie e circolatorie. Numerosi casi documentati confermano che le convulsioni rappresentano una delle complicanze neurologiche più frequenti associate al consumo di ecstasy, con segnalazioni anche in età pediatrica a seguito di ingestione accidentale.

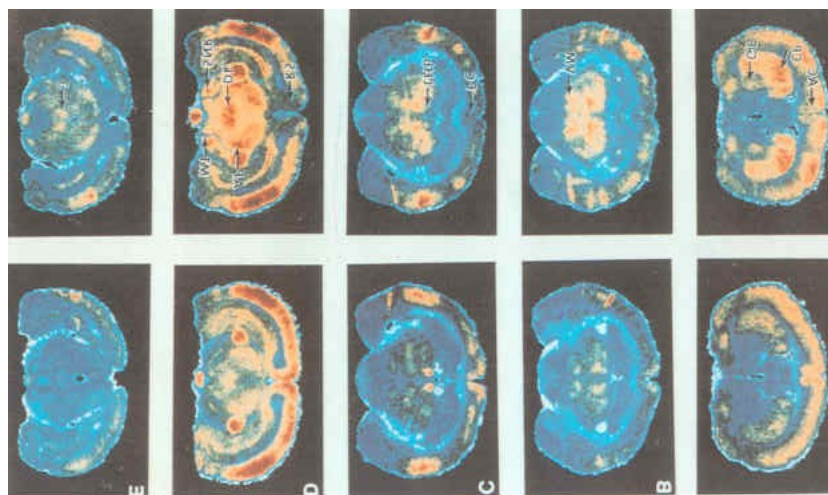


FIG 4: Immagini elaborate da una risonanza al cervello che mostrano le alterazioni del metabolismo e delle funzioni delle strutture cerebrali sotto l'effetto dell'MDMA (Modificata da Cuoghi et al., s.d.)

## 4. TOSSICOLOGIA FORENSE

### 4.1 Metodologia forense

A livello globale, si sta assistendo ad una crescente tendenza nell'adozione di un numero sempre maggiore di prove scientifiche e tecniche nell'ambito legale. In questo contesto si colloca la tossicologia forense, la disciplina che nel contesto delle sostanze tossiche offre risposte sul loro coinvolgimento in indagini penali.

Può essere definita come l'applicazione di principi scientifici al servizio della giustizia con l'obiettivo di identificare, interpretare e ricercare metaboliti probatori. Un tratto distintivo della tossicologia forense risiede nella capacità di avviare indagini analitiche anche a partire da tracce deboli o indizi non consistenti (Jehuda Yinon, 1991).

All'interno dei laboratori forensi, il punto di svolta è stato segnato dall'introduzione della spettrometria di massa (MS): quando viene integrata online a una tecnica di separazione, come la cromatografia gassosa (GC-MS), il potenziale analitico viene notevolmente ampliato, consentendo una preliminare ed efficace separazione dei composti di interesse all'interno di matrici molto complesse.

La spettrometria di massa è particolarmente apprezzata per la sua duplice funzione: da un lato agisce come un rilevatore universale e dall'altro, garantisce un'elevata selettività. Lo spettro di massa che si ottiene fornisce una prova indubitabile, poiché consente non solo di confermare l'identità di una sostanza già nota, ma può offrire dati cruciali per l'identificazione di composti sconosciuti.

Non ci si sorprende se la GC-MS si sia affermata nei laboratori forensi, in quanto, grazie a queste innovazioni, si è arrivati ad avere un rilevamento di composti altamente sensibile e a una procedura semplificata nella preparazione del campione. Questi due fattori abbinati, hanno permesso una riduzione significativa dei tempi di analisi.

Parallelamente, un'altra tecnica cromatografica che ha guadagnato sempre più importanza nel tempo, è la cromatografia liquida (LC), o HPLC.

È una tecnica di separazione, utilizzata in modo particolare, nell'ambito biomedico e tossicologico. A differenza della GC, la LC difficilmente richiede la derivatizzazione, rendendola così adatta ad analisi di composti polari e termolabili. Si stima che possa essere utilizzata per gestire circa il 70% dei campioni di routine in un laboratorio tossicologico (Bocxlaer et al., 2000).

Il campo di applicazione della spettrometria di massa si è quindi notevolmente ampliato, grazie alla fusione tra cromatografia liquida e spettrometria di massa (LC-MS), rendendo

possibile l'analisi di un numero sempre crescente di composti con livelli di accuratezza e sensibilità progressivamente più elevati, rispondendo in maniera efficace alle esigenze di, robustezza e versatilità richieste nelle analisi bioanalitiche e tossicologiche.

La LC-MS si configura, quindi come una tecnica complementare alla GC-MS, risultando particolarmente adatta allo studio di composti semi-volatili, e viene preferita per molecole non volatili e ad alto peso molecolare. Tuttavia, il suo impiego in ambito forense resta ancora limitato, soprattutto a causa dell'elevato costo degli strumenti, superiore rispetto a quello della GC-MS (Maurer et al., 1997).

I sistemi GC-MS, ritenuti economicamente più vantaggiosi e affidabili rispetto a un singolo strumento LC-MS, vengono optati come prima scelta dalle strutture, nonostante vadano a trascurare aspetti rilevanti come, la rapidità delle analisi e l'assenza della derivatizzazione: fattori che possono ridurre i tempi di lavoro e accelerare l'ammortamento dell'investimento iniziale.

Ricoprendo un ruolo crescente nel traffico illecito internazionale, le anfetamine, le metanfetamine e i loro analoghi, in particolare l'MDMA e la MDEA, rientrano tra le sostanze di maggiore interesse tossicologico. A queste si aggiungono le cosiddette "*designer drugs*" (Bocxlaer et al., 2000), ovvero, molecole con proprietà farmacologiche modificate per aggirare le normative vigenti e per favorirne l'accettazione sociale, fattori che hanno contribuito alla loro popolarità in contesti ricreativi. Per tali ragioni queste sostanze sono costantemente monitorate in tossicologia forense.

Negli ultimi decenni, sono stati fondamentali gli sviluppi nei metodi analitici utilizzati per il loro riconoscimento. Diversi studi hanno dimostrato l'utilità della LC-MS nella rilevazione e quantificazione di anfetamine e metaboliti.

Le tecniche di identificazioni per MDMA e sostanze affini non si limitano solo però, all'uso di questa tecnica: accanto alle metodiche cromatografiche, hanno acquisito crescente rilevanza gli approcci basati sulla spettroscopia vibrazionale, tra cui Raman, NIR e ATR-FTIR. Queste procedure offrono vantaggi quali la rapidità, non sono distruttive e una ridotta preparazione del campione. L'infrarosso, in particolare, si distingue per la capacità di fornire informazioni strutturali ad alta specificità (John et al., 2023). L'elaborazione successiva dei dati tramite strumenti chemiometrici, come Principal Component Analysis (PCA) e Hierarchical Cluster Analysis (HCA), migliora l'interpretazione dei risultati e di evidenziare correlazioni tra campioni (Marcelo et al., 2015).

Nel complesso, l'integrazione di LC-MS, spettroscopia ATR-FTIR e modelli DD-SIMCA delinea una piattaforma analitica solida e completa. Questa è in grado non solo di

migliorare l'identificazione di MDMA e dei relativi adulteranti, ma anche di potenziare le indagini forensi, rendendole più rapide, affidabili e scientificamente fondate, e contribuendo allo sviluppo di nuove strategie di riduzione del danno.

## 4.2 Casi autopsie

Negli ultimi anni, evidenze epidemiologiche provenienti dall'Unione Europea, hanno confermato che la mortalità correlata all'uso di sostanze psicoattive interessa prevalentemente soggetti di sesso maschile in età medio-avanzata. In tale contesto gli oppioidi rappresentano circa il 74% dei decessi configurandosi come la principale causa di intossicazione fatale (Bickel et al., 2024). Al contrario, l'ecstasy, pur essendo ampiamente diffusa come droga ricreativa presenta un'incidenza letale sensibilmente più contenuta. Tuttavia, l'aumento delle visite in pronto soccorso attribuibili all'uso di MDMA, sono cresciute di oltre il 120% tra il 2004 e il 2009 negli Stati Uniti (Armenian et al., 2013). Parallelamente, decessi attribuiti a questa sostanza sono stati segnalati già a partire dal 1987, evidenze che ne sottolineano la potenziale pericolosità.

Un'indagine condotta a New York City ha preso in esame i decessi in cui è stata rilevata la presenza di MDMA, analizzando i dati provenienti dall'*Office of Chief Medical Examiner* (OCME) relativi a un periodo di tre anni e mezzo (gennaio 1997 - luglio 2000).

Le autopsie e le analisi tossicologiche svolte nel corso di questo intervallo, su campioni *post-mortem*, hanno rilevato la presenza di MDMA in 22 casi fatali classificati tutti come improvvisi, violenti o di natura sospetta.

I decessi sono stati suddivisi in tre categorie principali: co-intossicazioni con oppiacei e/o cocaina (A), intossicazioni senza queste sostanze (B) e decessi causati da lesioni meccaniche (C) (Gill et al., 2002).

Nello studio è risultato come le concentrazioni medie nei decessi dovuti ad intossicazione acuta (Gruppo B) e in quelli dovuti a trauma (Gruppo C), sono risultate simili, suggerendo che la tossicità letale dell'MDMA non sia strettamente correlata a un fattore dose-dipendente.

Diversamente le concentrazioni medie, nei casi con co-intossicazione da cocaina/oppiacei (Gruppo A), sono risultate significativamente inferiori e sottolineano che in queste circostanze, l'effetto combinato con altre sostanze potrebbe aver avuto un ruolo patofisiologico dominante nella morte. Si è inoltre visto, dall'analisi dei dati demografici, che la maggior parte dei deceduti erano uomini bianchi di età compresa tra 17 e 41 anni,

con un'età media di 27 anni, un dato in linea con l'epidemiologia dell'abuso di ecstasy (Gill et al., 2002).

Un aspetto distintivo emerso nello studio condotto a New York, riguarda la frequente osservazione di casi di ipertermia, un'evidenza che contrasta con quanto riportato nella letteratura internazionale, in particolare quella del Regno Unito, dove viene documentata una rara incidenza di tale condizione. Questa differenza potrebbe riflettere modalità di consumo differente: piccoli gruppi in contesti relativamente tranquilli negli USA, rispetto a raves con balli prolungati in ambienti caldi nel Regno Unito, oppure potrebbe riflettere miglioramenti nella gestione clinica dell'intossicazione acuta. Nonostante queste differenze, i decessi in entrambe le coorti si sono concentrati prevalentemente in contesti ricreativi quali club, feste o raves.

L'esame di alcuni casi autoptici riportati in letteratura rappresenta quindi, uno strumento utile per comprendere più a fondo le conseguenze patologiche legate all'uso di MDMA, nei quali, l'assunzione di tale sostanza ha avuto un ruolo determinante nell'esito fatale.

L'analisi di tali casi consente inoltre, di comprendere maggiormente la complessità diagnostica con cui il medico legale deve confrontarsi, nonché la varietà dei meccanismi fisiopatologici coinvolti.

Il primo caso in esame riguarda una ragazza di 16 anni deceduta a seguito di una grave cardiotoxicità indotta da MDMA. I reperti clinici e autoptici hanno confermato nel sangue, una concentrazione *post mortem* della sostanza estremamente elevata, pari a 2997 ng/ml. L'analisi tossicologica del capello ha evidenziato un consumo abituale e prolungato nei dodici mesi precedenti, con valori compresi tra 40 e 104 ng/mg (Bonsignore et al., 2019). La combinazione tra l'esposizione cronica e l'assunzione fatale ha causato un rapido collasso: coma, iperpiressia (41.7 °C), shock ipotensivo, acidosi metabolica e aritmia maligna (con depressione diffusa del segmento ST indicativa di danno miocardico acuto). L'autopsia ha documentato un cuore di peso normale con coronarie pervie, mentre i dati istologici cardiaci hanno confermato un danno miocardico acuto massivo, evidenziato da necrosi a banda di contrazione eosinofila diffusa e frammentazione dei miocardiociti. La fibrosi subendocardica e la presenza di nuclei miocitari "quadrati" (ipertrofia cellulare iniziale), reperti insoliti in un'adolescente, rappresentano alterazioni autoptiche indicative di abuso cronico di MDMA (Bonsignore et al., 2019).

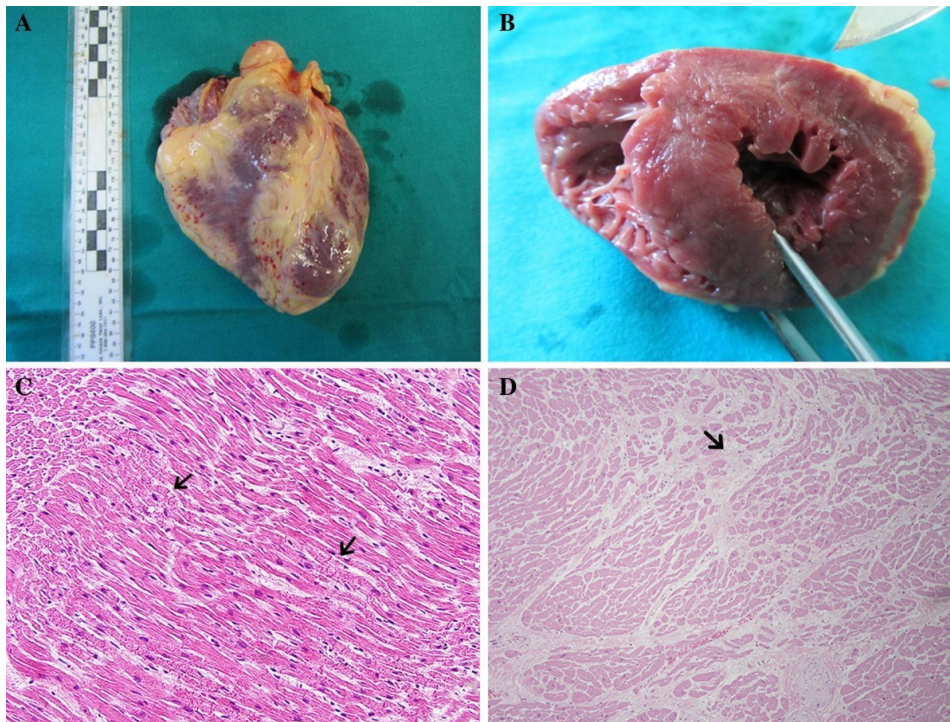


FIG 6: Immagini provenienti dall'autopsia della ragazza. Nel riquadro A si evidenziano petecchie subepicardiche diffuse; nel riquadro B una stria biancastra-pallida sulla parete posteriore del ventricolo sinistro; nel riquadro C necrosi diffusa a bande di contrazione eosinofila; nel riquadro D aree di fibrosi del miocardio (Modificata da Bonsignore et al., 2019)

Questi risultati clinico-patologici confermano il potenziale letale associato all'MDMA, capace di indurre effetti fatali, non solo in seguito a un consumo cronico, ma anche dopo l'assunzione di una singola dose elevata.

Il rischio di contrarre gravi patologie cardiovascolari appare correlato a fattori che nel tempo favoriscono lo sviluppo di fibrosi e ipertrofia cellulare nonostante il meccanismo patogenetico risulti complesso e multifattoriale.

La rilevanza di questo caso, che riguarda un'adolescente, pur in assenza di patologie cardiache note o fattori predisponenti, sottolinea la gravità della cardiotoxicità indotta dall'MDMA anche in soggetti giovani e sani.

Nonostante i numerosi studi condotti, la fisiopatologia del danno miocardico associato a questa sostanza non è stata ancora del tutto chiarita, rendendo indispensabili ulteriori approfondimenti per comprendere i processi coinvolti e migliorare le strategie di prevenzione e tutela dei consumatori (Shenouda, et, al(2010).

Il secondo caso riguarda invece due distinti episodi fatali che offrono una panoramica significativa sulle principali lesioni d'organo coinvolte.

Il primo episodio documentato riguarda una ragazza di 16 anni, affetta da diabete mellito di tipo 1 ma senza anamnesi di abuso di sostanze, che è deceduta dopo l'assunzione di due compresse di MDMA in un locale notturno (Politi et al., 2023).

I sintomi che i testimoni hanno riferito sono stati: la comparsa di sudorazione intensa, trisma, bruxismo e crisi convulsive, seguiti da perdita di coscienza e collasso.

La paziente si presentava in coma profondo (GCS 3), quando i soccorsi sono giunti sul posto, con iperglicemia marcata e severa iponatriemia e l'arresto cardiorespiratorio è sopraggiunto nonostante i tentativi di rianimazione.

L'esame autoptico non ha evidenziato lesioni traumatiche, ma ha rilevato un edema cerebrale diffuso, congestione polmonare ed epatica con segni di steatosi, oltre a reperti istologici compatibili con gliosi, demielinizzazione focale e glomerulosclerosi (Politi et al., 2023).

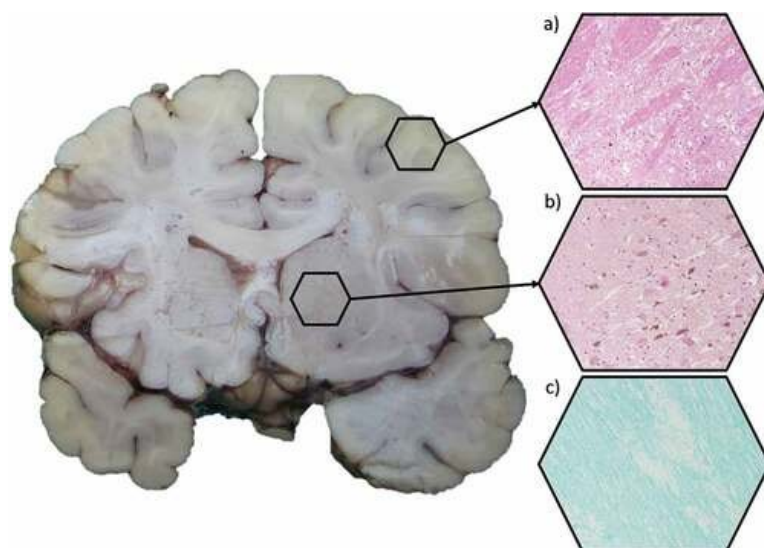


FIG 7: Porzione di cervello sezionato in sede autoptica che mostra edema cerebrale dovuto a ipotermia. Nei riquadri l'analisi al microscopio documenta: (a) edema pericellulare e perivascolare e demielinizzazione; (b) riduzione dei neuroni pigmentati nella sostanza nera; (c) riduzione focale della mielina nel cervelletto (Modificata da Politi et al., 2023)

La presenza di MDMA e MDA nel sangue è stata confermata dalle analisi tossicologiche. Al contrario non vi è stata trovata alcuna traccia nei campioni di capelli, elemento che conferma un'assunzione acuta da parte di un soggetto non abituale.

Come causa primaria del decesso è stata esclusa la chetoacidosi diabetica, in quanto il decesso è stato invece attribuito a edema cerebrale secondario a iponatriemia (bassa concentrazione di sodio), condizione verosimilmente indotta dall'associazione tra iperglicemia, intensa sudorazione e aumentata dall' ingestione di liquidi.

Con molta probabilità la presenza della comorbilità diabetica ha amplificato la tossicità della sostanza, accelerando la comparsa del quadro clinico fatale.

Il secondo episodio ha riguardato, invece, un'altra ragazza di 16 anni, con noto uso occasionale di cannabis ed ecstasy. Durante un rave party, la giovane ha ingerito una compressa di MDMA diluita in una bevanda, perdendo conoscenza poco dopo.

Al momento del primo soccorso, la paziente era in uno stato di incoscienza (GCS 8), pallida e in condizioni critiche: ipertermica (40,5 °C), tachicardica e in acidosi metabolica, con ipoglicemia associata. Nonostante il tempestivo intervento, la ragazza è deceduta 15 ore dopo il ricovero a causa di importati emorragie interne e grave acidosi metabolica.

Quaranta ore dopo il decesso è stata eseguita l'autopsia che non ha rilevato evidenze di traumi, ma dall'esame interno, ha rivelato edema cerebrale, versamenti pleurici bilaterali, petecchie emorragiche epicardiache, congestione polmonare, e un fegato cadente con evidenti alterazioni sulla superficie (Politi et al., 2023).

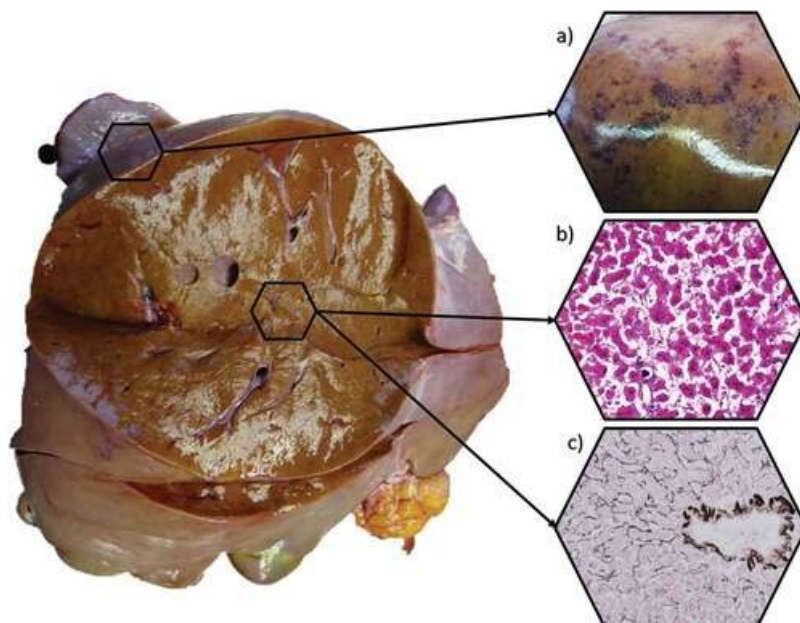


FIG 8: Sezione di fegato ricavata durante l'autopsia. Nel riquadro a) si evidenziano, sulla superficie del fegato, striature rosse e macchie gialle; nel riquadro b) e c) sono presenti risultati istologici di epatite acuta (Modificata da Politi et al., 2023)

MDMA e MDA sono state rilevate nel sangue e nelle urine, tramite analisi tossicologiche, in concentrazioni estremamente elevate (3700 ng/mL), valori che suggeriscono l'assunzione di dosi più elevate di quanto dichiarato o, in alternativa, assunzioni ripetute della sostanza nel corso della notte. Diversamente dal caso precedente, lo studio del capello ha confermato la presenza delle sostanze in tutti i segmenti esaminati, evidenza compatibile con un consumo cronico.

L'insufficienza epatica fulminante complicata da coagulazione intravascolare disseminata (DIC) è stata identificata come la causa del decesso. Il danno epatico è stato interpretato come il risultato di un'interazione di diversi meccanismi patogenetici: la formazione di metaboliti reattivi tossici, l'inibizione del citocromo CYP2D6 e il danno mitocondriale mediato da stress ossidativo (Politi et al., 2023) hanno probabilmente amplificato la tossicità dell'MDMA, favorendo una rapida progressione verso l'esito fatale, le condizioni ambientali sfavorevoli, come l'ipertermia e il contesto del rave party.

## 5. INTOSSICAZIONE ANIMALI

### 5.1 Generalità sull'intossicazione

Negli ultimi anni, si è osservato un crescente numero di casi, in cui gli animali domestici vengono esposti a droghe illecite, in modo accidentale, intenzionale, o, in alcuni casi persino doloso.

Questo fenomeno preoccupa sempre di più, soprattutto perché, l'uso di queste sostanze tra gli esseri umani, è aumentato drasticamente: secondo la Relazione Europea sulle Droghe (2022) pubblicata dall'Osservatorio Europeo delle Tossicodipendenze (EMCDDA), si ritiene che circa 83,4 milioni, ovvero il 29% degli adulti nell'Unione Europea (di età compresa tra 15 e 64 anni), abbiano assunto droghe illecite in qualche momento della loro vita. Di questi, si stima che 14,4 milioni di adulti abbiano consumato cocaina, 10,6 milioni MDMA e 8,9 milioni anfetamine. Non è raro che i proprietari non si rendano conto dell'esposizione dei propri animali, o peggio ancora, siano riluttati ad ammettere il possesso di droghe per paura di ripercussioni legali, e questo li porta a fornire informazioni inaccurate, false o ingannevoli. Per questo motivo i veterinari stanno acquisendo maggiore familiarità con queste intossicazioni e sono più propensi a contattare un centro antiveleni. La categoria di animali più a rischio sono i cani essendo animali più suscettibili a qualsiasi tipo di avvelenamento. Questo è dovuto a causa, sia alla loro tendenza a vagare ed a esplorare, sia alla fame non selettiva. Un gruppo particolarmente esposto è quello dei cani poliziotto: a causa delle operazioni di ricerca o addestramento, questi animali, possono entrare in contatto con grandi quantità di sostanze chimiche. Se tali sostanze vengono ingerite all'interno di formulazioni non solubili, devono essere eliminate tramite un'operazione chirurgica o endoscopicamente. Si tratta di due operazioni molto delicate, in quanto bisogna prestare particolare attenzione ed evitare la rottura delle sacche contenenti la sostanza.

La diagnosi negli animali risulta spesso complicata. La complessità della prognosi è causata, molto spesso, dall'adulterazione delle droghe illecite, ovvero, quest'ultime vengono addizionate o contaminate con altre sostanze attive. Questo processo comporta una presentazione clinica dell'animale aspecifica e ad un aggravamento dei sintomi, rendendo il quadro ancora più vago e difficile da interpretare. Spesso queste sostanze combinate, sono presenti come impurità e sono più tossiche per gli animali domestici, rispetto agli esseri umani, come la caffeina e lo xilitolo (Oster et al., 2023). Esistono sul

mercato test diagnostici, che possono aiutare la diagnosi, il problema principale è che forniscono molti risultati falsi positivi a causa delle basse specificità di questi test.

## 5.2 Tossicocinetica anfetamine in generale e MDMA

Per anfetamine, si intendono una classe di farmaci specifici, classificati come psicotropi, alcuni dei quali (non ovunque autorizzati) vengono utilizzati per il trattamento del disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD) nei bambini e negli adulti come antidepressivo, psicostimolante e anoressizzante. A differenza delle anfetamine, che presentano benefici clinici, la metanfetamina è un forte psicostimolante, con un alto indice di dipendenza, ed è la seconda droga più abusata al mondo: la sua elevata disponibilità è data dal suo basso costo di vendita e alla semplicità nella produzione.

Tra il 2005 e il 2014, la metanfetamina ha costituito lo 0,10% del totale delle esposizioni a farmaci nei cani e lo 0,07% del totale delle esposizioni a farmaci nei gatti segnalate all'American Association of Poison Control Centers. (Oster et al., 2023).

Con il progressivo aumento nel consumo di anfetamine e metanfetamine, le intossicazioni accidentali degli animali, seguono lo stesso trend, diventando sempre più comuni. Nei cani, la dose letale mediana di metanfetamina per consumo orale è compresa tra 9-27mg/Kg, e la DL50 è di 10mg/Kg. Tuttavia, oggi il farmaco viene venduto con una purezza molto più elevata rispetto al passato, raggiungendo il 40%, il che potrebbe rendere le nuove formulazioni significativamente più tossiche.

Come precedentemente descritto, l'MDMA è un tipo di anfetamina, considerata come "droga da festa", ed ha effetti psichedelici e allucinogeni come la metanfetamina. La problematica principale di queste sostanze, per la medicina veterinaria, è l'aggiunta di adulteranti come la caffeina: cani e gatti sono più sensibili ad essa rispetto agli esseri umani e potrebbero indurre nell'animale aggressività e crisi epilettiche. (Oster et al., 2023)

Per quanto riguarda la tossicocinetica, le anfetamine, nell'uomo sono caratterizzate da un'elevata biodisponibilità, un elevato volume di distribuzione (circa 4L/Kg), ma ha una affinità bassa nel legame con le proteine plasmatiche (rimane inferiore al 20%). La maggior parte della droga viene metabolizzata nel fegato, dove la quantità maggiore viene eliminata senza nessuna trasformazione.

Nei cani la biodisponibilità orale, si aggira intorno al 67% ed è distribuita per la maggior parte, nei tessuti del corpo dell'animale.

### 5.3 Sintomi e segni clinici

I segni clinici negli animali domestici, si manifestano entro 30 minuti, fino a 2 ore dopo l'ingestione. La problematica peggiore che può indurre l'MDMA è una condizione potenzialmente letale che prende il nome di sindrome serotoninergica. I segni clinici associati alla sindrome serotoninergica possono essere di tre tipi: lievi, moderati e potenzialmente letali.

Uno studio su cani, ha dimostrato che l'MDMA causa depressione, pupille dilatate, salivazione, respiro accelerato e iperattività (Oster et al., 2023).

Il trattamento consigliato da effettuare in caso di ingestione entro i 60 minuti è di norma la lavanda gastrica. Data la rapidità di velocità d'assorbimento, generalmente non viene indotto il vomito, tranne nel caso in cui si agisca entro pochi minuti dall'esposizione. Inoltre, si rendono necessarie, dosi di carbone attivo, ripetute ogni 4 ore, e di purganti, soprattutto se sono stati ingerite sostanze a rilascio prolungato. Per favorire l'eliminazione renale del farmaco, si agisce mediante somministrazione orale di cloruro di ammonio, che ha il compito di acidificare le urine.

In caso di shock è necessario somministrare fluidi e steroidi e utilizzare sedativi come benzodiazepine per ridurre al minimo gli stimoli esterni; le aritmie vengono tenute sotto controllo mediante un ECG.

Nonostante le intossicazioni di cani e gatti siano sempre più comuni, c'è ancora una mancanza di dati certi che permettano di valutarne adeguatamente la diffusione.

Probabilmente questo è dovuto, oltre all'inosservanza dei proprietari, alla difficoltà di stabilire una diagnosi, che viene resa ancora più complessa dai segni clinici che, a causa dei vari adulteranti tossicologicamente attivi, possono variare in maniera significativa. È fondamentale, per ottenere una corretta diagnosi, raccogliere più informazioni possibili: la durata dei segni clinici, la quantità e il tempo di esposizione e l'insorgenza dei sintomi.

È importante che le cliniche veterinarie siano collegate a laboratori diagnostici veterinari che possono offrire screening, così da poter verificare la presenza di droghe o loro metaboliti, all'interno dei fluidi corporei. Inoltre, in commercio sono facilmente acquistabili dei kit antidoping che possono aiutare nell'escludere un caso sospetto di intossicazione illecita. Questi sistemi rilevano le droghe illecite più comunemente disponibili rilevando i metaboliti nelle urine. In conclusione, i medici veterinari devono essere sempre pronti e attenti a possibili intossicazioni illecite, consapevoli che le manifestazioni dei segni clinici potrebbero non essere specifici a causa dei vari additivi presenti (Oster et al., 2023).

## 6. MDMA in psichiatria

### 6.1 Psichedelici come cura

Per migliaia di anni, nelle culture sudamericane, sostanze psichedeliche hanno avuto un ruolo significativo come enteogeni nei rituali spirituali, religiosi e socioculturali (Lowe et al., 2022): alle esperienze storiche come sostanze naturali, hanno fatto seguito quelle moderne e attuali, con sostanze di sintesi come LSD, anfetamine e più recentemente MDMA.

Con la globalizzazione della fine degli anni '60 e la loro diffusione in molti paesi occidentali, queste sostanze sono state soggette a severe leggi antidroga e classificate come sostanze appartenenti alla Tabella I nella Convenzione delle Nazioni Unite delle droghe nel 1987, determinando una persistente stigmatizzazione, percezione negativa, diffamazione e infine, criminalizzazione delle sostanze psichedeliche. (Lowe et al., 2022) La loro totale condanna ha limitato per decenni la ricerca scientifica e la loro accettazione come potenziali farmaci per condizioni psichiatriche. Sebbene questa tendenza stia oggi cambiando, grazie a un rinnovato interesse sulla ricerca psichedelica che, basandosi su dati scientifici, conferma il potenziale terapeutico contro diversi disturbi come ansia, depressione, disturbi dell'umore.

Dopo l'avvento nel 2020 della pandemia di Covid-19, in tutto il mondo è emerso un aggravamento dell'incidenza di depressione, che sta provocando uno spostamento sempre più verso medicinali alternativi naturali. Il bisogno di puntare su opzioni non convenzionali nasce dalla necessità dei pazienti resistenti ai più comuni farmaci ansiolitici, e antidepressivi. Gli antidepressivi più comunemente prescritti, sono gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), che però, sono inefficaci in una proporzione significativa di pazienti, oltre a presentare gravi effetti collaterali come un aumento del rischio di suicidio, problemi sessuali, un aumento del rischio di emorragie interne dovuto alla ridotta capacità di coagulazione, un aumento del rischio di interazioni farmacologiche e un potenziale rischio per il feto e agli antidepressivi triciclici che possono portare a disturbi del ritmo cardiaco e vertigini. (Lowe et al., 2022)

Gli psichedelici, non sono certo privi di effetti collaterali, ma in alcuni casi il margine rischio/beneficio è favorevole, la tossicità in ambiente controllato limitata, la sicurezza psicologica relativamente elevata, un potenziale di dipendenza ridotto e una scarsa probabilità di indurre deficit neurologici permanenti. Inoltre, non sono stati riscontrati eventi avversi persistenti, né a livello fisiologico, né psicologico, successivamente al loro impiego.

Un ulteriore vantaggio, rispetto agli antidepressivi comunemente prescritti, consiste nell'insorgenza più rapida di effetti terapeutici (mentre i farmaci antidepressivi tradizionali richiedono diverse settimane per manifestare efficacia) e nella capacità di indurre risposte cliniche significative e prolungate anche dopo una singola somministrazione o sessione terapeutica. Tuttavia, tali evidenze non implicano l'assenza di rischi: gli psichedelici conservano un potenziale di abuso, soprattutto nell'ambito dell'uso ricreativo. Pertanto, la validazione definitiva di questi risultati richiede trial clinici di ampia scala e di lunga durata, condotti su campioni statisticamente rappresentativi e basati su un protocollo di dosaggio standardizzato. Inoltre, è di fondamentale importanza, sottolineare che non tutti i pazienti possono essere sottoposti alla terapia psichedelica: quelli con una storia familiare di disturbi psicotici e/o qualsiasi grado di tendenza al suicidio, hanno minore probabilità di trarre beneficio dal trattamento psichedelico. (Lowe et al., 2022)

Sebbene non tutte le sostanze psichedeliche possano essere integrate nella pratica medica convenzionale, esse mantengono un ruolo rilevante nel contesto storico dell'impiego di composti psicotropi, si parla infatti del loro ampio uso in psichiatria prima del 1967. Tali sostanze mostrano un potenziale significativo per lo sviluppo di prodotti farmaceutici destinati al trattamento di disturbi dell'umore e d'ansia. Una volta identificati i composti d'interesse, il processo di *drug development* si articola in più fasi: validazione del potenziale terapeutico, studi preclinici, ottimizzazione della sintesi e della formulazione per la somministrazione e, successivamente, studi clinici controllati. Parallelamente, risulta necessario indagare una serie di parametri fondamentali, quali: efficacia clinica, meccanismi d'azione, profilo di rischio, eventi avversi, interazioni farmacologiche, tossicità a breve e lungo termine, possibili sinergie con altri composti e risposte cellulari in associazione con farmaci convenzionali, inclusi antidepressivi di riferimento.

L'approvazione da parte della FDA (Food and Drug Administration) e le decisioni terapeutiche conseguenti dipenderanno strettamente dall'acquisizione di evidenze scientifiche robuste, basate su studi clinici rigorosi e su una caratterizzazione completa dei fattori citati.

## 6.2 Trattamento del disturbo post-traumatico da stress (PTSD) con MDMA

Il disturbo post traumatico da stress colpisce circa il 5-10% delle persone adulte, nel corso della vita, ed è una delle principali cause di disabilità psicologica con un significativo impatto negativo sulla qualità della vita. Questo disturbo si sviluppa in seguito all'esposizione a eventi traumatici come guerre, aggressioni, incidenti gravi o abusi. I sintomi comprendono cambiamenti negativi dell'umore, pensieri intrusivi e l'instaurazione di meccanismi di difesa con cui si evita di entrare in contatto con situazioni ed emozioni.

Questo disturbo non colpisce, invalidando, solo la vita di persone adulte, ma anche quella degli adolescenti, ovvero ragazzi e ragazze di età compresa tra i 14 e i 17 anni di età. I trattamenti psicologici riservati per gli adolescenti si basano su trattamenti cognitivo-comportamentali focalizzati sul trauma come la terapia cognitivo-comportamentale focalizzata sul trauma come l'esposizione prolungata per adolescenti, la terapia dell'esposizione narrativa e la terapia di elaborazione cognitiva (adattata allo sviluppo) (Kangaslampi & Zijlmans, 2024).

Esistono numerosi fattori demografici che sono stati identificati come elementi che causano una maggiore vulnerabilità nello sviluppo del disturbo post traumatico da stress. Negli Stati Uniti, ad esempio, questi fattori includono: il sesso femminile, l'appartenenza alla razza caucasica o alle popolazioni native americane e nativi dell'Alaska, lo stato civile di separato e un livello socioeconomico e di istruzione basso. Esistono poi determinati sottogruppi, come il personale militare, in particolare coloro che rientrano da zone di guerra attive, che presentano un rischio molto più alto di sviluppare il disturbo rispetto alla popolazione civile.

Le terapie più comuni si basano sulla psicoterapia cognitivo comportamentale e sull'utilizzo di farmaci inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) come paroxetina e sertralina. Anche gli antipsicotici di seconda generazione, come la quetiapina, in uno studio controllato hanno dimostrato di poter portare un notevole miglioramento nei sintomi, ma le linee guida della *Veteran Administration* (VA) statunitense sconsigliano l'uso di Quetiapina, Olanzapina e in generale gli antipsicotici atipici, a causa dei loro numerosi effetti collaterali.

Nonostante siano terapie approvate dalla FDA come trattamenti di prima linea, queste opzioni hanno limiti importanti: è stato stimato che il 40-60% dei pazienti non risponde adeguatamente alle terapie, i miglioramenti sono spesso parziali e i tassi di interruzione

del trattamento sono elevati. Per questo motivo è necessario sviluppare approcci terapeutici alternativi, che non solo riducano i sintomi, ma migliorino anche la capacità di affrontare ricordi traumatici in un contesto sicuro.

Tra le sostanze classiche psichedeliche si trova anche l'MDMA, conosciuto anche come 'Ecstasy' che negli Stati Uniti (dal 1970 al 1985) e in Svizzera (dal 1988 al 1993) è stato legalmente prescritto come farmaco dagli psichiatri, prima del suo avvento per uso ricreativo, come coadiuvante terapeutico alla psicoterapia. Più recentemente l'MDMA viene utilizzato in psicoterapie per il trattamento di pazienti con PTSD.

L'MDMA è una anfetamina conosciuta per i suoi effetti ansiolitici ed empatici. Sebbene il suo meccanismo d'azione farmacologico nel trattamento del disturbo non sia completamente chiarito, è stato dimostrato che migliora l'estinzione della memoria della paura e modula il suo riconsolidamento attraverso un marcato rilascio di serotonina, accompagnato dall'incremento di ossitocina, prolattina e cortisolo. Si ipotizza che questa attività possa potenziare l'efficacia della terapia, riducendo le condotte di evitamento e consentendo al paziente di tollerare le emozioni associate alla rievocazione del trauma. In molti studi controllati sembra che l'MDMA riesca a ridurre l'attività dell'amigdala sinistra, una delle regioni cerebrali implicata nell'ansia e nella reattività allo stress. (Wagner et al., 2017)

Inoltre, evidenze provenienti dalla ricerca psicologica suggeriscono che l'MDMA vada a incrementare sentimenti e comportamenti sociali, che, al loro volta, sono associati a una riduzione dell'umore negativo quando i soggetti sono esposti a ricordi difficili. Non agisce come una terapia di per sé, ma può facilitare il lavoro dello psicoterapeuta.

### 6.3 Trial clinico

Per valutare l'efficacia e la sicurezza dell'MDMA combinato con la psicoterapia è stato effettuato uno studio clinico di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo.

Il trial clinico si è sviluppato con un totale di 345 partecipanti, reclutati a partire dal 7 novembre 2020 tramite annunci pubblicitari online e su carta stampata, principalmente provenienti da Stati Uniti e Canada. I criteri per l'inclusione prevedevano un PTSD in atto valutato secondo i criteri del DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013, p. XX) e una durata dei sintomi di oltre i 6 mesi. Solo 90 sono stati inclusi nei test di cui 45 trattati con MDMA e 44 con placebo. La durata media della diagnosi di PTSD era rispettivamente di

14,8 anni e 13,2 anni per i due gruppi. I due gruppi di studio non presentavano grandi differenze.

Gli arruolati sono stati sottoposti a un periodo di trattamento che consisteva in tre sessioni sperimentali di 8 ore di terapia assistita da MDMA o terapia con placebo inattivo, distanziate da 4 settimane. In ogni sessione ricevevano una singola dose di 80-180mg di MDMA o placebo. Prima di dimettere il paziente venivano misurata la pressione sanguigna, la temperatura corporea e la frequenza cardiaca.

Dai risultati ottenuti, si è visto come l'MDMA abbia significativamente abbassato la sintomatologia del disturbo, come evidenziato dalla diminuzione del punteggio di gravità totale alla *Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5 (CAPS-5)* che è stata di meno 24,4 nel gruppo di terapia assistita da MDMA, rispetto a meno 13,9 nel gruppo placebo

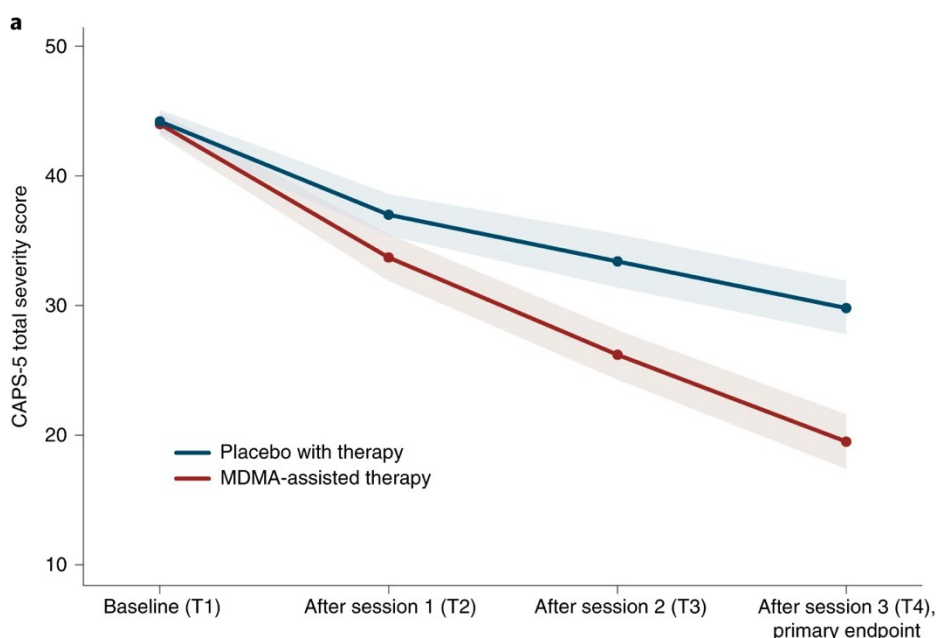


Figura 8: Effetto della terapia usuale del PTSD associata a MDMA rispetto a placebo nei pazienti con PTSD (Modificata da Mitchell. Et al. 2021).

Il monitoraggio della terapia con MDMA ha fornito tre principali esiti clinici: un miglioramento significativo dal punto di vista clinico, definito come una riduzione di 10 punti nella scala CAPS-5, la perdita della diagnosi, ovvero la mancanza dei criteri diagnostici per il PTSD e la remissione che comprende la perdita della diagnosi e un punteggio di CAPS-5 inferiore a 11. Al termine dell'endpoint primario, dopo 18 settimane dal basale, 28 partecipanti su 42 (67%) del gruppo MDMA non soddisfacevano più i criteri

diagnostici per il PTSD, rispetto ai 12 partecipanti su 37 (32%) nel gruppo placebo. Inoltre, 14 partecipanti su 42 e 2 partecipanti su 37 (5%) hanno raggiunto i criteri di remissione dopo il completamento delle tre sessioni (FIG.9).

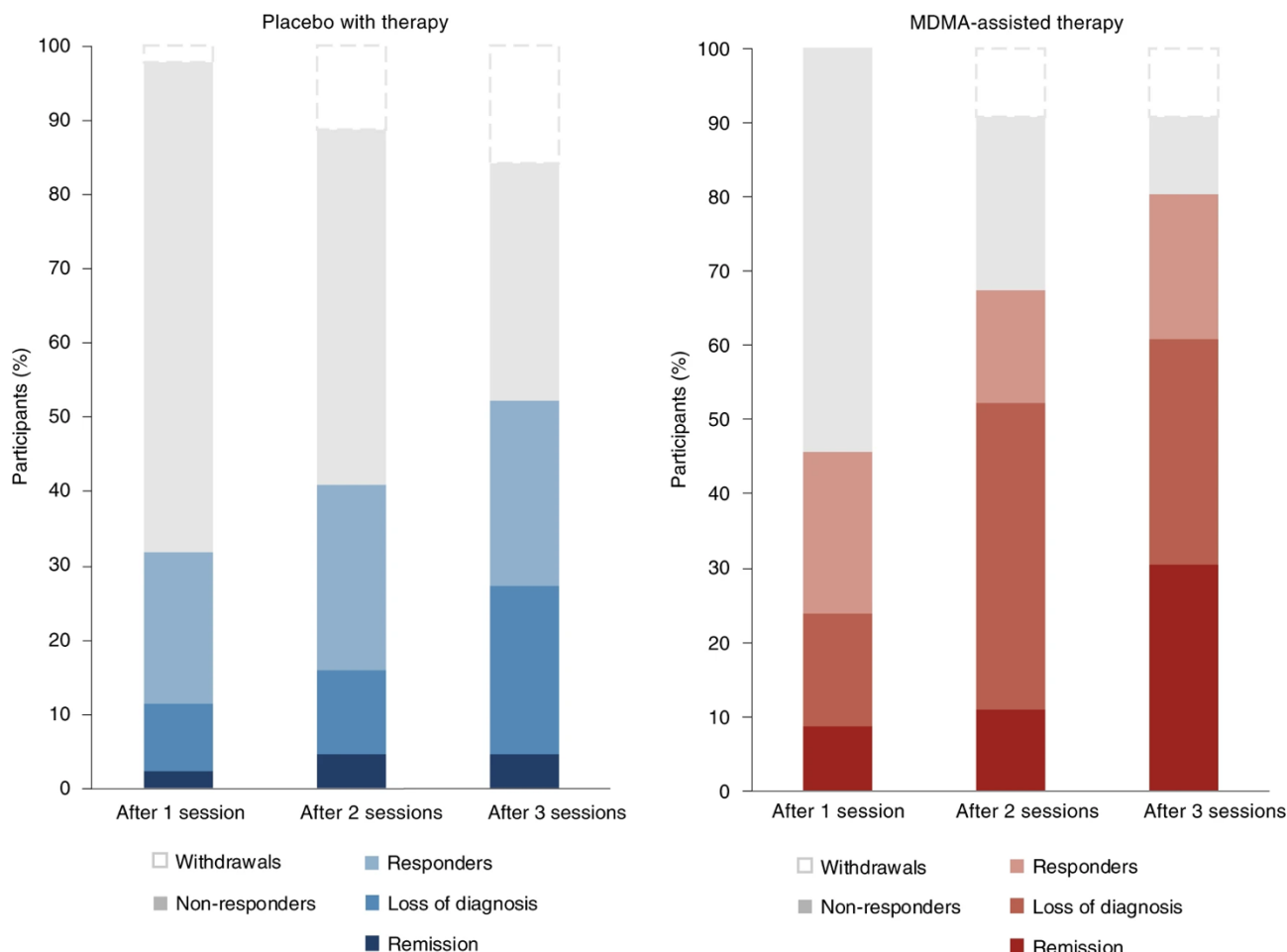


Figura 9: La figura illustra gli esiti del trattamento del PTSD con MDMA aggiunto alla terapia usuale rispetto al placebo. Sono riportati I numeri dei soggetti che hanno abbandonato il trattamento, di chi ha risposto (o non risposto), di chi dopo il trattamento non rispondeva più ai criteri di diagnosi di PTSD e di chi era in remissione (Modificata da Mitchell. Et al. 2021).

Dal punto di vista della sicurezza, non sono emersi eventi avversi significativi. Sebbene il rischio di abuso, complicanze cardiovascolari e suicidalità siano stati monitorati come AESI (*Adverse Event of Special Interest*), l'MDMA non ha mostrato di indurre o esacerbare tali condizioni. In alcuni casi si è verificato un aumento transitorio della pressione arteriosa, risultato però coerente con precedenti dati di fase 2 e con studi condotti su volontari sani

(Mitchell et al., 2021). Complessivamente il profilo di sicurezza, appare analogo, se non superiore, a quello degli SSRI di prima linea, noti per il rischio, seppur modesto, del prolungamento dell'intervallo QT.

I dati illustrati evidenziano il potenziale della terapia assistita da MDMA nel trattamento del PTSD, rispetto alle terapie di prima scelta come Sertralina e Paroxetina. Il presente protocollo ha valutato gli effetti dell'MDMA in un contesto in cui entrambi i gruppi ricevevano terapia di supporto: in questo scenario i partecipanti trattati con MDMA e il supporto terapeutico, hanno mostrato un significativo miglioramento nei punteggi di cambiamento del PTSD rispetto al gruppo placebo con supporto terapeutico.

Dal punto di vista clinico, le caratteristiche farmacologiche dell'MDMA, in associazione con la psicoterapia, potrebbero indurre una 'finestra di tolleranza' attraverso un meccanismo neurobiologico che coinvolge la funzione serotoninergica dell'amigdala. L'amigdala presenta un'ampia innervazione serotoninergica e i livelli di serotonina in questa sezione aumentano in risposta a stimoli stressanti: l'MDMA ha la capacità di riaprire una finestra critica ossitocina-dipendente, facilitando l'elaborazione e il ricordo di esperienze traumatiche con maggiore autoconsapevolezza e ridotta rabbia.

Particolarmente degna di nota è l'efficacia dimostrata nei pazienti con PTSD cronico gravi, poiché tali profili sono quelli che generalmente sono più resistenti ai trattamenti.

Considerando che questo disturbo rappresenta un forte predittore di disabilità nella popolazione generale quanto nei veterani, risulta particolarmente la riduzione dei sintomi e depressione portando un miglioramento generale del quadro clinico: si stima che circa 4,7 milioni di veterani statunitensi presentino disabilità correlate al servizio (Mitchell et al., 2021), con un impatto economico per il governo statunitense di circa 73 miliardi di dollari annui.

Alla luce dell'elevato impatto clinico, sociale ed economico del disturbo da stress post traumatico, ulteriormente aggravato dalla pandemia di COVID-19, la necessità di terapie innovative è oggi impellente. La terapia assistita da MDMA si configura come un intervento caratterizzato da rapida efficacia, anche nei casi gravi e complessi e da un profilo di sicurezza favorevole.

Rispetto alle terapie farmacologiche e psicoterapeutiche convenzionali, essa presenta il potenziale di ridefinire radicalmente il paradigma terapeutico del PTSD, giustificando una tempestiva valutazione per l'implementazione clinica

## CONCLUSIONI

L'analisi condotta sull'MDMA ha permesso di delineare il complesso profilo di questa sostanza che, incarna la contraddizione tra interesse scientifico e il rischio sociale. In breve tempo, si è trasformata in una delle droghe ricreative più diffuse al mondo, diventando simbolo della cultura giovanile e del divertimento notturno.

Il lato tossicologico evidenzia i rischi connessi al consumo ricreativo: le evidenze cliniche e autoptiche hanno documentato numerosi casi di intossicazione acuta e decessi correlati, anche in soggetti giovani e in buona salute, con riscontri di necrosi epatica, danni miocardici e alterazioni cerebrali. L'ipertermia rappresenta uno dei principali meccanismi di morte associati alla sostanza, favorita dalla combinazione tra intensa attività fisica e ambienti surriscaldati tipici dei rave party. Allo stesso tempo, l'uso cronico determina un deterioramento delle funzioni cognitive e mnemoniche, dovuto alla neurotossicità indotta dalla deplezione serotoninergica.

Dal punto di vista forense, l'identificazione dell'MDMA e dei suoi metaboliti richiede metodiche analitiche avanzate, tra cui cromatografia liquida accoppiata alla spettrometria di massa (LC-MS) e la gascromatografia (GC-MS). Queste tecniche rappresentano strumenti specifici per l'individuazione della sostanza in matrici biologiche complesse, consentendo non solo di stabilire la causa del decesso, ma anche di ricostruire le dinamiche di consumo e di correlare il quadro tossicologico ai reperti autoptici. La crescente precisione delle analisi forensi ha permesso di migliorare la capacità diagnostica e di rafforzare la collaborazione tra medicina legale, tossicologia e autorità giudiziarie. Nonostante la consolidata evidenza dei suoi effetti letali, la MDMA è tornata al centro dell'attenzione scientifica per il suo potenziale uso terapeutico in psichiatria, in particolare nel trattamento del disturbo post-traumatico da stress (PTSD). Gli studi clinici di fase avanzata hanno mostrato risultati promettenti: l'associazione di MDMA e psicoterapia ha consentito a molti pazienti di ottenere una significativa riduzione dei sintomi, favorendo un'elaborazione più consapevole delle esperienze traumatiche. Tali risultati suggeriscono che, in condizioni strettamente controllate, l'MDMA possa rappresentare un utile coadiuvante psicoterapeutico. Tuttavia, permangono questioni etiche, regolatorie e di sicurezza che impongono prudenza, soprattutto in considerazione del suo elevato potenziale di abuso e della mancanza di dati a lungo termine sugli effetti neurobiologici. In conclusione, la MDMA rappresenta un caso emblematico di ambivalenza scientifica e sociale: da un lato droga d'abuso responsabile di gravi conseguenze sanitarie e sociali, dall'altra possibile risorsa terapeutica la cui efficacia è ancora oggetto di approfondimento.

La sfida per la ricerca futura sarà quella di coniugare la necessità di contenere l'impatto dell'abuso con la possibilità di sfruttare, in modo controllato e sicuro, le sue proprietà farmacologiche. Una conoscenza approfondita dei meccanismi biochimici, tossicologici e clinici della sostanza potrà contribuire non solo al progresso scientifico, ma anche a un approccio più consapevole e responsabile verso un fenomeno complesso.

## BIBLIOGRAFIA

- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). American Psychiatric Publishing.
- Armenian, P., Mamantov, T. M., Tsutaoka, B. T., Gerona, R. R. L., Silman, E. F., Wu, A. H. B., & Olson, K. R. (2013). Multiple MDMA (Ecstasy) Overdoses at a Rave Event: A Case Series. *Journal of Intensive Care Medicine*, 28(4), 252–258.  
<https://doi.org/10.1177/0885066612445982>
- Baccini, C. (1998). *Allucinogeni e nuove droghe*. 124, 91.
- Benzenhöfer, U., & Passie, T. (2010). Rediscovering MDMA (ecstasy): The role of the American chemist Alexander T. Shulgin. *Addiction*, 105(8), 1355–1361.  
<https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.02948.x>
- Bernschneider-Reif, S., Úxler, F., & Freudenmann, R. W. (s.d.). *The origin of MDMA (“Ecstasy”) – separating the facts from the myth*.
- Bickel, J., Müller, A., Jungen, H., Szewczyk, A., Teske, J., Küpper, U., Andresen-Streichert, H., Ondruschka, B., & Iwersen-Bergmann, S. (2024). Post mortem chiral analysis of MDMA and MDA in human blood and hair. *Forensic Science International*, 364, 112226.  
<https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2024.112226>
- Bocxlaer, J. F. V., Clauwaert, K. M., Lambert, W. E., Deforce, D. L., & Leenheer, A. P. D. (2000). *LIQUID CHROMATOGRAPHY±MASS SPECTROMETRY IN FORENSIC TOXICOLOGY*.
- Bolla, K. I., McCann, U. D., & Ricaurte, G. A. (1998). Memory impairment in abstinent MDMA («Ecstasy») users. *Neurology*, 51(6), 1532–1537.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.51.6.1532>
- Bonsignore, A., Barranco, R., Morando, A., Fraternali Orcioni, G., & Ventura, F. (2019). MDMA Induced Cardio-toxicity and Pathological Myocardial Effects: A Systematic Review of

Experimental Data and Autopsy Findings. *Cardiovascular Toxicology*, 19(6), 493–499.

<https://doi.org/10.1007/s12012-019-09526-9>

Boot, Brandon P., McGregor, Iain S., and Hall, Wayne. (2000). *MDMA (Ecstasy) neurotoxicity: Assessing and communicating the risks*. 355.

Capela, J. P., Carmo, H., Remião, F., Bastos, M. L., Meisel, A., & Carvalho, F. (2009). Molecular and Cellular Mechanisms of Ecstasy-Induced Neurotoxicity: An Overview. *Molecular Neurobiology*, 39(3), 210–271. <https://doi.org/10.1007/s12035-009-8064-1>

Carvalho, M., Carvalho, F., Remião, F., De Lourdes Pereira, M., Pires-das-Neves, R., & De Lourdes Bastos, M. (2002). Effect of 3,4-methylenedioxymethamphetamine («ecstasy») on body temperature and liver antioxidant status in mice: Influence of ambient temperature. *Archives of Toxicology*, 76(3), 166–172. <https://doi.org/10.1007/s00204-002-0324-z>

Carvalho, M., Pontes, H., Remiao, F., L. Bastos, M., & Carvalho, F. (2010). Mechanisms Underlying the Hepatotoxic Effects of Ecstasy. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 11(5), 476–495. <https://doi.org/10.2174/138920110791591535>

Cuoghi, G., Alessandrini, F., & Zoccatelli, G. (s.d.). 2.4.3 *Modificazioni cerebrali, strutturali e funzionali, in adulti consumatori di metanfetamina e suoi derivati*.

David E Nichols. (2015). *Medicinal Chemistry and Structure-Activity Relationships*.

David E. Nichols, A., T. (1978). *CHARACTERIZATION OF THREE NEW PSYCHOTOMIMETICS*.

De La Torre, R., Farré, M., Roset, P. N., Pizarro, N., Abanades, S., Segura, M., Segura, J., & Camí, J. (2004). Human Pharmacology of MDMA: Pharmacokinetics, Metabolism, and Disposition. *Therapeutic Drug Monitoring*, 26(2), 137–144.

<https://doi.org/10.1097/00007691-200404000-00009>

- Freudenmann, R. W., Öxler, F., & Bernschneider-Reif, S. (2006). The origin of MDMA (ecstasy) revisited: The true story reconstructed from the original documents\*. *Addiction*, *101*(9), 1241–1245. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01511.x>
- Gill, J., Hayes, J., deSouza, I., Marker, E., & Stajic, M. (2002). Ecstasy (MDMA) Deaths in New York City: A Case Series and Review of the Literature. *Journal of Forensic Sciences*, *47*(1), 121–126. <https://doi.org/10.1520/JFS15211J>
- Hall, A. P., & Henry, J. A. (2006). Acute toxic effects of ‘Ecstasy’ (MDMA) and related compounds: Overview of pathophysiology and clinical management. *British Journal of Anaesthesia*, *96*(6), 678–685. <https://doi.org/10.1093/bja/ael078>
- Jehuda Yinon. (1991). *Forensic applications of mass spectrometry*.
- Johnson, E. A., Shvedova, A. A., Kisin, E., O’Callaghan, J. P., Kommineni, C., & Miller, D. B. (2002). d-MDMA during vitamin E deficiency: Effects on dopaminergic neurotoxicity and hepatotoxicity. *Brain Research*, *933*(2), 150–163. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(02\)02313-2](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(02)02313-2)
- Kalant, H. (2001). *The pharmacology and toxicology of «ecstasy» (MDMA) and related drugs*. *165*(7), 917–928.
- Kangaslampi, S., & Zijlmans, J. (2024). MDMA-assisted psychotherapy for PTSD in adolescents: Rationale, potential, risks, and considerations. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *33*(11), 3753–3764. <https://doi.org/10.1007/s00787-023-02310-9>
- Lester, S. J., Baggott, M., Welm, S., Schiller, N. B., Jones, R. T., Foster, E., & Mendelson, J. (s.d.). *Cardiovascular Effects of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine*.

- Lowe, H., Toyang, N., Steele, B., Grant, J., Ali, A., Gordon, L., & Ngwa, W. (2022). Psychedelics: Alternative and Potential Therapeutic Options for Treating Mood and Anxiety Disorders. *Molecules*, 27(8), 2520. <https://doi.org/10.3390/molecules27082520>
- Meyer, J. (2013). 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA): Current perspectives. *Substance Abuse and Rehabilitation*, 83. <https://doi.org/10.2147/SAR.S37258>
- Mitchell, J. M., Bogenschutz, M., Lilienstein, A., Harrison, C., Kleiman, S., Parker-Guilbert, K., Ot'alara G., M., Garas, W., Paleos, C., Gorman, I., Nicholas, C., Mithoefer, M., Carlin, S., Poulter, B., Mithoefer, A., Quevedo, S., Wells, G., Klaire, S. S., Van Der Kolk, B., ... Doblin, R. (2021). MDMA-assisted therapy for severe PTSD: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nature Medicine*, 27(6), 1025–1033. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01336-3>
- Mustafa, N. S., & Mohamad, N. (2019). MDMA and the Brain: A Short Review on the Role of Neurotransmitters in the Cause of Neurotoxicity. *Basic and Clinical Neuroscience Journal*. <https://doi.org/10.32598/bcn.9.10.485>
- Oesterheld, J. R., Armstrong, S. C., & Cozza, K. L. (2004). Ecstasy: Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Interactions. *Psychosomatics*, 45(1), 84–87. <https://doi.org/10.1176/appi.psy.45.1.84>
- Oster, E., Čudina, N., Pavasović, H., Prevendar Crnić, A., Božić, F., Fadel, C., & Giorgi, M. (2023). Intoxication of dogs and cats with common stimulating, hallucinogenic and dissociative recreational drugs. *Veterinary and Animal Science*, 19, 100288. <https://doi.org/10.1016/j.vas.2023.100288>
- Pellegrino, S. (2006). *Settore di Tossicologia, Laboratorio di Analisi, ASO Ordine Mauriziano, Torino*. 30(2).

- Pentney, A. R. (2001). An Exploration of the History and Controversies Surrounding MDMA and MDA. *Journal of Psychoactive Drugs*, 33(3), 213–221.  
<https://doi.org/10.1080/02791072.2001.10400568>
- Politi, C., Gabbin, A., Cecchetto, G., Montisci, M., Viel, G., & Pascali, J. P. (2023). A case study on MDMA. Two fatal cases involving young adults. *Australian Journal of Forensic Sciences*, 55(1), 12–22. <https://doi.org/10.1080/00450618.2021.1921267>
- Potter, A., Downey, L., & Stough, C. (2013). Cognitive Function in Ecstasy Naive Abstinent Drug Dependents and MDMA Users. *Current Drug Abuse Reviews*, 6(1), 71–76.  
<https://doi.org/10.2174/1874473711306010008>
- Qasim, A. (2001). Ecstasy induced acute myocardial infarction. *Heart*, 85(6), 10e–110.  
<https://doi.org/10.1136/heart.85.6.e10>
- Reneman, L., De Win, M. M. L., Van Den Brink, W., Booij, J., & Den Heeten, G. J. (2006). Neuroimaging findings with MDMA/ecstasy: Technical aspects, conceptual issues and future prospects. *Journal of Psychopharmacology*, 20(2), 164–175.  
<https://doi.org/10.1177/0269881106061515>
- Siegel, R. K. (1986). MDMA: Nonmedical Use and Intoxication. *Journal of Psychoactive Drugs*, 18(4), 349–354. <https://doi.org/10.1080/02791072.1986.10472368>
- Stephen J Peroutka. (1989). *Subjective Effects of 3, 4- Methylendioxyamphetamine in Recreational Users*. 1(4), 273–277.
- Thompson, M. R., Li, K. M., Clemens, K. J., Gurtman, C. G., Hunt, G. E., Cornish, J. L., & McGregor, I. S. (2004). Chronic Fluoxetine Treatment Partly Attenuates the Long-Term Anxiety and Depressive Symptoms Induced by MDMA ('Ecstasy') in Rats. *Neuropsychopharmacology*, 29(4), 694–704. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300347>

Wagner, M. T., Mithoefer, M. C., Mithoefer, A. T., MacAulay, R. K., Jerome, L., Yazar-Klosinski, B., & Doblin, R. (2017). Therapeutic effect of increased openness: Investigating mechanism of action in MDMA-assisted psychotherapy. *Journal of Psychopharmacology*, 31(8), 967–974. <https://doi.org/10.1177/0269881117711712>

## FIGURE E TABELLE

FIG 1: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

FIG 2: <https://www.mdpi.com/1999-4923/16/8/1091>

FIG 3: [https://www.euda.europa.eu/publications/european-drug-report/2025/mdma\\_en#level-7](https://www.euda.europa.eu/publications/european-drug-report/2025/mdma_en#level-7)

FIG 4: <https://www.drugsdata.org/stats.php>

FIG 5: <://www.sims.it/ecstasy1.htm>

FIG 6: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12012-019-09526-9>

FIG 7: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00450618.2021.1921267>

FIG 8: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01336-3/figures/2>

FIG 9: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01336-3/figures/3>