

Prospettive su droga e criminalità

F. BRUNO e F. FERRACUTI

II Cattedra di Medicina Criminologica e Psichiatria Forense, Università degli Studi, Roma

Riassunto. — La questione di rapporti tra l'abuso di droga e la criminalità appare molto complessa e certamente non può essere risolta che con un approccio multidisciplinare. Il comportamento tossicodipendente di per sé appartiene alla categoria dei « crimini senza vittime », tuttavia esso può associarsi a diversi tipi di reati direttamente o indirettamente correlati all'abuso di droga. La verifica del nesso di causalità o di semplice correlazione tra i due comportamenti è resa difficoltosa da numerosi problemi metodologici. Una nuova prospettiva di ricerca si propone di studiare non il fenomeno dell'abuso di droga o quello della criminalità di per sé, ma l'impatto dei vari sistemi di prevenzione e di controllo sull'associazione droga e criminalità.

Summary (Perspectives on the drug-crime connections). — The problem of the relationship between drug abuse and criminal behavior is complex and can only be solved through an interdisciplinary approach. Drug abusing behavior per se belongs to the category of "crimes without victims", but it can be associated with several types of criminal behaviors, directly or indirectly related to dependence. The analysis of the causal link, or even of a simple correlation between the two variables is complicated by serious methodological problems. A new research approach plans to study not drug abuse or criminal behavior primarily, but, instead, the impact of the various prevention and control systems on the drug-crime interrelationship.

Se è vero che la parola assassino deriva dal nome stesso dell'hashish, profonda e ben radicata deve essere nella tradizione popolare la convinzione che collega l'abuso di droghe al concetto stesso di criminalità. Tuttavia, la questione dei rapporti tra l'abuso di droga e la criminalità è molto più complessa di quanto non appaia a prima vista.

Le domande fondamentali possono essere tre. La prima: in quale misura ed in quale modo l'uso di droghe contribuisce alla determinazione o determina esso stesso il comportamento criminale? La seconda: in quale misura ed in che modo il comportamento criminale contribuisce alla determinazione o determina esso stesso l'abuso di droghe? Ma potrebbe darsi il caso che si debba rispondere ad un terzo quesito: esistono e quali sono, se esistono, quei fattori comuni che concorrono a

produrre sia il comportamento criminale che l'abuso di droghe?

Il metodo che consentirà di risolvere l'uno o l'altro di questi problemi non può che essere multidisciplinare, poiché l'abuso di droghe non può essere semplicemente considerato come un fenomeno definitivo. In realtà, quando si parla di abuso di droghe, o di tossicodipendenza, spesso si dimentica la natura molteplice e complessa di questo fenomeno e si tende ad enfatizzarne soltanto gli aspetti sociali o quelli biologici o quelli psicologici a seconda della competenza specifica di colui che ne parla. Per evitare questo pericolo ed allo stesso tempo per chiarire meglio i termini della questione, sarà forse utile osservare ciò che, schematicamente, propone una teoria dinamica della tossicodipendenza da eroina. Si può dire che questa teoria rappresenti la sintesi delle opinioni che correntemente trovano i maggiori consensi e, almeno in parte, può essere considerata valida anche per descrivere la dinamica della tossicodipendenza da droghe diverse dall'eroina. È del tutto evidente che, secondo questo quadro etiologico di riferimento, il comportamento tossicodipendente si correla ad alcuni tratti della personalità di base che a loro volta interagiscono con la disponibilità di droga, allo stesso modo vi interagiscono l'atteggiamento culturale dominante, tollerante o repressivo che sia nei confronti delle droghe. In altre parole, in una società tollerante, dove il comportamento di ricerca della droga non è penalizzato, ma tollerato, il valore della devianza del comportamento è minimo. In una cultura repressiva, invece, il comportamento in questione può assumere la connotazione di una posizione di protesta generale.

I tratti della personalità di base, sebbene siano dei necessari prerequisiti, non sono i soli determinanti del comportamento tossicodipendente. Se e quando l'esperienza di droga acquista la qualità di protesta, l'aderenza alla protesta è rinforzata, aumentata e mantenuta dal generale atteggiamento di opposizione, tipico della cultura giovanile. Come tale una cultura della droga tra i giovani si sviluppa fino a diventare una sottocultura all'interno della cultura nazionale deviante. Questa sub-cultura giovanile, dunque, segue un normale processo di sviluppo, attraverso l'apprendimento sociale, il rinforzo, l'isolamento ed i vari meccanismi di razionalizzazione come ogni altra subcultura. Questo processo porta alla perpetuazione ed all'allargamento della cultura della droga ed isola i tossicomani dalla struttura

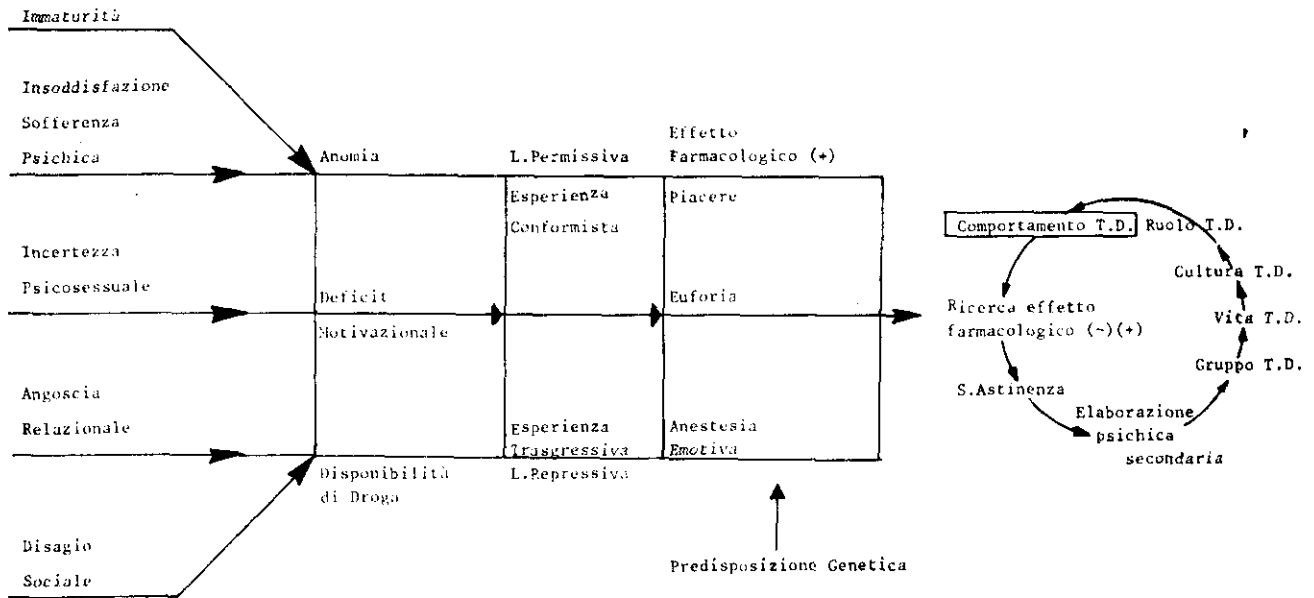


FIG. 1. - Tossicodipendenza da eroina

normativa generale della società che essi considerano ostile e dalla quale essi sono considerati alieni o devianti.

Quando la cultura della droga raggiunge un livello di subcultura, i normali meccanismi repressivi cessano di funzionare, infatti tali meccanismi possono rinforzare i valori sub-culturali ed incoraggiare una continua partecipazione nella sub-cultura tossicodipendente. In altre parole, quando intervengono l'« etichettamento » e la « devianza secondaria », il comportamento criminale diventa concomitante con quello tossicodipendente per la necessità economica di mantenere l'abitudine. Il sistema di valori del tossicodipendente, allora, acquista connotazioni anti-sociali fino al vero e proprio comportamento criminale. Il comportamento tossicodipendente, di per sé, appartiene alla categoria dei « crimini senza vittima », fa parte delle *status offenses*, ovvero, secondo Dinitz ed altri, di quelle forme di deviazione in cui non necessariamente si arreca danno ad una vittima, che in questo caso si identifica essa stessa con l'aggressore, ed in cui mancano le condizioni dell'intenzionalità che sono il requisito essenziale della condotta criminale. È tuttora aperta la questione se sia desiderabile o no includere l'abuso di droga tra i comportamenti proibiti. Per taluni la criminalizzazione del comportamento tossicodipendente « potrebbe » avere un impatto « educativo » che dovrebbe diminuire il comportamento non desiderato, aumentare l'aderenza alla norma, scoraggiare infine l'aderenza a sistemi di valori opposti alle norme correnti. Ma l'esperienza dei paesi occidentali ha dimostrato, al di fuori di qualsiasi dubbio, la inutilità di un approccio basato sul controllo totale. Non soltanto, infatti, tale sistema ha fallito nello scopo di controllare l'uso di droga ed il comportamento ad esso correlato, ma avendo contribuito all'isolamento del tossicomane ed all'aumento del costo della droga, ha probabilmente accresciuto il livello criminogenico del comportamento tossicodipendente. Bisogna tuttavia aggiungere che un atteggiamento di non controllo, rappresenta una troppo accentuata frattura con le correnti etiche e culturali; ed è pertanto inaccettabile.

Tralasciando la criminalità direttamente connessa alle fasi di produzione e di distribuzione del ciclo della

droga, l'abuso di droghe può dar luogo a diversi tipi di reati che, da un punto di vista penale si connotano diversamente a seconda se sono commessi da persone sotto l'influenza di droga, in stato di intossicazione acuta o cronica, o se sono viceversa compiuti da persone che hanno l'intenzione e lo scopo di provvedere con ciò alle proprie necessità di droga. Nel primo caso, si parla di criminalità diretta e nel secondo caso di criminalità indiretta. Il livello dell'associazione droga-criminalità diretta, varia molto secondo il tipo di droga coinvolta, è massimo, nel caso delle anfetamine e delle droghe psico-dislettiche, mentre è minimo nel caso dell'hashish. Questo tipo di criminalità è prodotta dalle qualità biochimiche e psico-farmacologiche delle droghe, che non sembrano tuttavia agire direttamente sull'aggressività, bensì, sembrano agire con un doppio meccanismo, sintetizzando le cariche aggressive presenti ed inconscie da una parte, dall'altra alterando la critica e diminuendo le capacità di controllo. Alcune sostanze stimolanti, quali le anfetamine, la cocaina ed alcuni farmaci semi antagonisti dei narcotici possono produrre delle vere e proprie psicosi sperimentali acute con tutte le conseguenze di uno stato allucinatorio psicotico. Sarebbe opportuno studiare altri farmaci, d'uso assai diffuso, sotto questo particolare aspetto e non solo per verificarne le capacità di produrre dipendenza fisica. Intendiamo riferirci, per esempio, al Flunitrazepam la cui diffusione tra i tossicodipendenti sta raggiungendo livelli gravissimi. I primi risultati di uno studio clinico che abbiamo in corso sembrano confermare che questo farmaco può produrre stati crepuscolari, disturbi della memoria di tipo amnestico e notevole disinibizione comportamentale che in taluni soggetti e solo in particolari condizioni può tradursi in vera e propria agitazione psicomotoria o in specifica esaltazione della aggressività. In un caso esemplare, la dose quotidianamente assunta di 40-60 mg di Flunitrazepam induce il soggetto a commettere furti, rapine e aggressioni di ogni tipo di cui spesso non serba che confusi ricordi dopo la cessazione dell'azione farmacologica. Un'altra droga assai diffusa in talune culture dell'Africa Orientale è il *Khat* (*Catha edulis*), pianta il cui conte-

nuto anfetaminico può ugualmente provocare stati incontrollati d'aggressività, ed anche di tale droga abbiamo potuto osservare in qualche caso effetti distruttivi particolarmente gravi.

Nel caso della associazione droga-criminalità indiretta il problema della valutazione del grado e del tipo della relazione è molto più difficile da risolvere. Precedenti studi disposti dal Consiglio d'Europa sull'argomento hanno negato qualsiasi relazione causale tra droga e criminalità, studi più recenti quali quello condotto dal N.I.D.A. e dal Research Triangle Institute su commissione del National Institute of Law Enforcement and Criminal Justice degli Stati Uniti negli anni 1977-78-79 hanno raggiunto conclusioni diverse, ma non definitive; essi parlano infatti della probabilità di una relazione causale tra i due fenomeni e non escludono l'interpretazione correlazionale. Tuttavia, data l'estensione del fenomeno dell'abuso di droghe in molti paesi occidentali e dato altresì il contemporaneo aumento della criminalità negli stessi paesi è ragionevole concludere, nonostante le difficoltà e gli ostacoli della ricerca, che un certo grado di relazione tra droga e criminalità esiste.

Il problema, per il ricercatore che intenda verificare questa affermazione è soprattutto metodologico. Molte delle ricerche esistenti non sono del tutto attendibili per la generale mancanza di disponibilità di dati empirici sull'abuso di droghe e sulla criminalità, e per la scarsa affidabilità dei pochi dati disponibili. Molto spesso ci si è dunque dovuti accontentare di studiare dei tossicomani che avevano commesso dei reati e dei criminali che erano tossicomani, restringendo così il campionamento solo ad una categoria di soggetti non dotata di alcuna rappresentatività. Secondo le conclusioni del Research Triangle Institute, già citato, il disegno ideale di ricerca in questo campo dovrebbe basarsi su uno studio longitudinale di una popolazione generale di cui esista traccia dell'inizio del comportamento tossicodipendente o di quello criminale. Di fatto questa prospettiva è difficilmente realizzabile. Noi crediamo che una prospettiva più facilmente realizzabile e forse più interessante è quella di studiare non il fenomeno dell'abuso di droghe o quello della criminalità di per sé e forse neanche l'associazione tra i due, ma l'impatto dei vari sistemi di lotta alla droga sull'associazione droga-criminalità. In questo senso l'approccio non può non essere che trans-culturale e quindi non può non coinvolgere una quantità di sistemi giuridico-penali diversi. Questa prospettiva può presentare varie possi-

bilità: il sistema può influire sull'aumento o sulla diminuzione del fenomeno della tossicodipendenza, ma non sulla criminalità ad esso comune; il sistema può influire solo sull'associazione droga-criminalità e non sul fenomeno generale; il sistema infine può non avere alcuna influenza né sul fenomeno generale, né sulla associazione droga-criminalità.

In altri termini, i diversi sistemi possono essere teoricamente disposti lungo una scala ai cui gradi corrispondono livelli crescenti di durezza delle sanzioni previste in modo da differenziare quelli terapeuticamente orientati da quelli orientati in senso repressivo, ed in tal modo confrontarli quindi con la realtà del fenomeno droga-criminalità. In questo modo, l'obiettivo della ricerca non sarebbe più la rappresentatività del campione nel senso della possibilità di generalizzazione dei risultati che essa fornirebbe, ma la focalizzazione e l'approfondimento delle modalità dell'impatto del sistema e delle sue conseguenze sul soggetto.

La possibilità di valutare l'efficacia dei diversi sistemi sarebbe un fatto di grande interesse e fornirebbe indicazioni oggettive sulle modalità di intervento. E ciò, tanto più quanto maggiore è l'allarme sociale nei confronti di una realtà quale è quella della tossicodipendenza in rapida diffusione e trasformazione. È proprio di ieri il dato fornito ad un convegno incentrato su istituzioni e tossicodipendenti dal Ministero di Grazia e Giustizia, che indica nel 16,7% il tasso dei detenuti tossicodipendenti in un grande istituto quale è il Carcere di Rebibbia. Tale dato, tuttavia, sembra approssimato per difetto o riferirsi esclusivamente al numero dei tossicodipendenti da eroina.

Per concludere, vorremmo appena citare un aspetto del problema la cui attualità è resa più drammatica dalle recenti notizie di cronaca nera. Intendiamo riferirci alla criminalità su tossicodipendenti, ovvero a tutte quelle forme di reati che sono commessi ai danni di coloro che abusano della droga. In questa nuova categoria vittimologica si possono annoverare tutti i tipi di reati, anche i più inconsueti ed i più umanamente dolorosi. Di molti di essi non c'è percezione semplicemente perché il tossicodipendente non li denuncia, di molti altri solo perché vengono rimossi dalla nostra coscienza, come del resto avviene per molti altri aspetti del fenomeno della droga.

Per ulteriori chiarimenti e informazioni circa l'oggetto della presente relazione, può essere consultata la seguente bibliografia.

BIBLIOGRAFIA

- BARIDON, P. C. 1976. *Addiction, Crime and Social Policy*. Lexington Books. Lexington, Massachusetts.
- BLACKER, K. H. 1970. Aggression and the Chronic Use of LSD, *J. Psychedelic Drugs*, **3**: 32-37.
- BLAIR, R. D. & VOGEL, R. J. 1973. Heroin Addiction and Urban Crime, *Public Finance Quarterly*, **1**: 457-466.
- BLUM, R. H. 1979. Controlling Heroin Addict Crime. *J. Drug Issues*, **9**: 311-316.
- BLUM, R. H. 1967. Drugs, Behavior and Crime. *Ann. Am. Acad. Pol. Soc. Sci.*, **374**: 135-146.
- BLUM, R. H. 1969. Drugs and Violence. In: *Crimes of Violence*, Mulvihill, J. Donald & M. Melvin (Eds.) U.S. Government Printing Office. Washington, D.C. pp. 1461-1523.
- BOUDOURIS, J. 1976. Criminality and Addiction. *The International Journal of the Addictions*, **11**: 951-966.
- BRUNO F. 1980. Aspetti sociologici e criminologici delle tossicodipendenze. In: *Città, Crimine e Devianza*. F. Angeli (Ed.) Milano, Anno II, n. 3.

- CASEY, J. J. & PREBLE, E. 1974. Narcotic Addiction and Crime: Social Costs and Forced Transfers. In: *Sociological Aspects of Drug Dependence*, C. Winick (Ed.). CRC Press, Cleveland, Ohio, pp. 283-307.
- CHAMBERS, C. D. Narcotic Addiction and Crime: an Empirical Overview. In: *Drugs and the Criminal Justice System*. J. A. Inciardi & C. D. Chambers (Eds.). Beverly Hills, cap. 5.
- COODLEY, A. E. 1961. Current Aspects of Delinquency and Addiction. *Archives of General Psychiatry*. **4**: 632-640.
- Council of Europe. 1975. The Importance of Narcotics in Relation to Criminality. In: *the Eleventh European Conference of Directors of Criminological Research Institutes*. Strasbourg, France.
- CUSHMAN, P. 1974. Relationship Between Narcotic Addiction and Crime. *Federal Probation*. **38**: 38-43.
- ELLIOT, D. S. & AGETON, A. R. 1976. The Relationship Between Drug Use and Crime Among Adolescents. In: appendix to *Drug Use and Crime: Report of the Panel on Drug Use and Criminal Behavior*. The National Institute on Drug Abuse and Research Triangle Institute. Research Triangle Park, North Carolina. (NTIS No PB 259 167), pp. 297-322.
- GARDIKAS, C. G. 1950. Hashish and Crime. *Enkephalos*, 2 and 3.
- GOLDMAN, F. & COATE, D. 1975. *The Relationship Between Drug Addiction and Participation in Criminal Activities: an Econometric Analysis*. (Unpublished Paper), p. 71.
- GREENBERG, S. W. 1976. The Relationship Between Crime and Amphetamine Abuse: an Empirical Review of the Literature. *Contemporary Drug Problems*. **5**: 101-130.
- GREENBERG, S. W. & ADLER, F. 1974. Crime and Addiction: an Empirical Analysis of the Literature, 1920-1973. *Contemporary Drug Problems*. **3**: 221-270.
- HELMER, J. 1977. The Connection Between Narcotics and Crime. *J. Drug Issues*, **7**: 405-418.
- HUNT, L. & CHAMBERS, C. D. 1976. The Heroin Epidemics: a Study of Heroin Use in the United States, 1965-1975. *Spectrum*. New York.
- INCIARDI, J. A. 1979. Heroin Use and Street Crime. *Crime and Delinquency*, pp. 335-346.
- JACOBY, J. E., WEINER, N. A., THORNBERRY, T. P. & WOLFANG, M. E. 1973. Drug Use and Criminality in a Birth Cohort. In: appendix to *Drug Use in America: Problems in Perspective, Patterns and Consequences of Drug Use*. Vol. 1: National Commission on Marihuana and Drug Abuse. Washington, D.C. U.S. Government Printing Office, pp. 300-345.
- JOHNSTON, L. D., O'MALLEY, P. M. & EVELAND, L. K. 1978. Drugs and Delinquency: a Search for Causal Connections, In: *Longitudinal Research and Drug Use: Empirical Findings and Methodological Issues*. D. B. Kandel (Ed.). New York: Wiley, pp. 137-156.
- KOLB, I. 1925. Drug Addiction and its Relation to Crime. *Mental Hygiene*. **9**: 74-89.
- LETTIERI, D. J. 1974. *The Impact of Drug Control Legislation on Drug Users and Drug Use: a Review of Issues and Research*. (Unpublished Paper.) National Institute on Drug Abuse. Rockville, Maryland.
- LETTIERI, D. J., SAYERS, M. & PEARSON, H. W. (Eds.) 1980. *Theories on Drug Abuse*. U.S. Government Printing Office, Washington D. C.
- MAURER, D. W. 1970. The Subculture of the Criminal Narcotic Addict, In: *Drug Abuse, Data and Debate*. P. H. Blachly (Ed.). C. C. Thomas, Springfield, Illinois, pp. 14-47.
- MCGLOTHLIN, W. H. 1979. Drugs and Crime. In: *Handbook on Drug Abuse*. R. L. Dupont, A. Goldstein & J. O' Donnell (Eds.) National Institute on Drug Abuse. Rockville, Maryland, pp. 357-364.
- MCGLOTHLIN, W. H., ANGLIN, M. D. & WILSON, B. D. 1978. Narcotic Addiction and Crime. *Criminology*. **16** (3): 293-315.
- MOORE, M. H. 1976. Drug Abuse and Crime: a Policy Perspective. In: appendix to *Drug Use and Crime: Report of the Panel on Drug Use and Criminal Behavior*. The National Institute on Drug Abuse and Research Triangle Institute. (NTIS No PB 259 167), pp. 511-534.
- National Commission on Marihuana and Drug Abuse. 1978. Appendix to: *Drug Use in America: Problems in Perspective*. Vol. III: *The Legal System and Drug Control*. U.S. Government Printing Office, Washington, D. C.
- The National Institute on Drug Abuse and Research Triangle Institute. 1976. Appendix to: *Drug Use and Crime: Report of the Panel on Drug Use and Criminal Behavior*. Research Triangle Park, North Carolina.
- The National Institute on Drug Abuse and Research Triangle Institute. 1976. Appendix to: *Drug Use and Crime: Report of the Panel on Drug Use and Criminal Behavior*. Research Triangle Park, North Carolina.
- National Institute of Law Enforcement and Criminal Justice (NILECJ). 1977. *Program Announcement: Research on the Relationship Between Drug Use and Crime*. Law Enforcement Assistance Administration, Washington, D. C.
- NIRCO, D. N. 1976. Crime and Addiction: Methodological Approaches Taken to Correct for Opportunity to Commit Crime. In: appendix to *Drug Use and Crime: Report of the Panel on Drug Use and Criminal Behavior*. The National Institute on Drug Abuse and Research Triangle Institute. Research Triangle Park, North Carolina. (NTIS No PB 259 167), pp. 489-508.
- PATCH, V. D., FISH, A., LEVINE, M. E., MCKENNA, G. J. & RAYNES, A. E. 1973. Heroin Addicts and Violent Crime. In: *Proc. Fifth National Conference on Methadone Treatment*. National Association for the Prevention of Addiction to Narcotics. March 17-19, 1973. The Association, New York. Washington, D.C. **1**: 386-392.
- PLAIR, W. & JACKSON, L. 1970. *Narcotic Use and Crime: a Report on Interviews with 50 Addicts Under Treatment*. Res. Rep. no 33, District of Columbia, Department of Corrections, Washington, D.C., p. 128.
- ROEMER, D. V. 1976. Ethnography in the Study of Drug-Crime Relationship. In: appendix to *Drug Use and Crime: Report of the Panel on Drug Use and Criminal Behavior*. The National Institute on Drug Abuse and Research Triangle Institute. Research Triangle Park, North Carolina. (NTIS No PB 259 167), pp. 201-203.
- RYLANDER, G. 1969. Clinical and Medico-Criminological Aspects of Addiction to Central Stimulating Drugs. In: *Abuse of Central Stimulans*. Sjoquist, Folkes & Malcolm Tottie (Eds.). New York: Raven Press, pp. 250-273.

- SCHUR, E. M. 1965. *Crimes Without Victims*. Englewood Cliffs, Prentice-Hall, New Jersey.
- Secretary General of the United Nations. 1972. Drug Abuse and Criminality. *Bulletin on Narcotics*. **24**: 35-46.
- SHELLOW, R. 1976. Drug Abuse and Crime: Fact or Fancy? *Contemporary Drug Problems*. **5**: 131-147.
- SOLURSH, I. P. 1975. Psychoactive Drugs, Crime and Violence. *Psychol. Rep.* **37**: 1177-1178.
- STEPHENS, R. C. & ELLIS R. D. 1975. Narcotic Addicts and Crime: Analysis of Recent Trends. *Criminology*. **12**: 474-488.
- SWEZEY, R. M. & CHAMBERS, A. N. 1974. Drug Use and Criminal Activity: Some Relationship Indices. *Drug Forum*. **3**: 161-171.
- U.N. Economic and Social Council. 1972. Drug Abuse and Criminality. Note Prepared by the Secretary General for the First Session of the Committee on Crime Prevention and Control. *Bulletin on Narcotics*. **24**: 35-46.
- VOSS, H. L. 1976. Young Men, Drugs, and Crime. In: appendix to *Drug Use and Crime: Report of the Panel on Drug Use and Criminal Behavior*. The National Institute on Drug Abuse and Research Triangle Institute. Research Triangle Park, (NTIS No PB 259 167), North Carolina, pp. 351-385.
- WALLACE, D. B., ROSENTHAL, S. J. & YOUNG, J. E. 1974. The Drug and Crime Association: a Test of Three Explanatory Models. In: *Crime and Delinquency: Dimensions of Deviance*. M. Riedel & T. P. Thornberry (Eds.). Praeger, New York, pp. 90-102.
- WARDLAW, G. 1978. *Drug Use and Crime*. Phillip, Australia: Australian Institute of Criminology.
- WEISSMAN, J. C. 1979. *Understanding the Drug and Crime Connection: a Systematic Examination of Drug and Crime Relationship*. STASH, Madison, Wisconsin.
- WINK, C. 1967. Drug Addiction and Crime. *Current History*. **52**: 349-355.
- ZAHN, M. A. & BENCIVENGO, M. 1974. Murders in a Drug Using Population. In: *Crime and Delinquency: Dimensions of Deviance*. M. Riedel & T. P. Thornberry (Eds.). New York: Praeger, New York, pp. 48-58.

Aspetti analitici e rilevamenti medico-legali

Analytical approach: the status of the art

S. J. MULÈ

Division of Substance Abuse Services, New York

Summary. - Information on primarily important methods and techniques that a laboratory can use to screen urines for drugs. Are given the use of very sophisticated technology, such as GLC/MS, cannot screen large number of samples bleng this kind of technique, its extremely expensive. For screening purposes, a combination of TLC, which is reliable, although not highly sensitive and one of the immunoassays, seems to be a good reasonable combination.

Riassunto (Lo stato dell'arte negli aspetti analitici). - Vengono fornite notizie sui principali metodi e tecniche utilizzabili per uno screening delle sostanze d'abuso nelle urine. L'uso di tecniche altamente sofisticate, come la GLC/MS, non è idoneo per l'esame rapido di un ampio numero di campioni e risulta estremamente costoso. A fini di screening appare ottimale l'uso combinato di più sistemi TLC, anche se non molto sensibili, ed almeno un metodo immunologico.

I would like to emphasize the use of immunoassays for the detection of drugs of abuse in biological materials at first through the work and data on the EMIT system, the enzyme multiplied immunoassay technique. The theory behind the EMIT detection system is the well known of all the immunoassay techniques: simply an antibody is obtained to a specific chemical moiety. In this case let us use, morphine as an example to which an antibody is made. Then the same drug is labeled or complexed with a given enzyme and in this particular system we are using lysozyme as the particular enzyme. In a case where drugs such as morphine are in the urine it would compete for sites on the antibody with the enzyme drug complexed material and in fact it (morphine) can displace some of the enzyme-drug complex from the antibody, and in so doing the enzyme can then act upon the substrate and in this assay the substrate is the bacterial cell wall. The change in optical density can then be measured in a simple spectrophotometer. That essentially is the entire theory. If drug is not present in the biological material, in this case urine, then of course the enzyme can not act upon the substrate and there would be no change in optical activity.

The spectrophotometer system for the EMIT assay is arranged with a simple diluter, a spectrophotometer and a recorder. As some of you may know the entire assay can be performed in about 40 seconds to 1 minute

The cross reactivity of the EMIT system does occur as in all the immunoassays.

They are not absolutely specific. Similar chemical substances will react in the assay system. The available data concern not only the EMIT system but radioimmunoassay too, hemmagglutination inhibition, and some fluorometry. Let us simply look at the EMIT data for the moment. One can see the concentration and the relative reactivity which is an indication of the cross reactivity using morphine in this assay as the reference drug. Just to point out a couple of facts, one can see that codeine is actually more sensitive in this assay than morphine so that the cross reactivity is greater for codeine and it takes less drug for a reaction with codeine in this system than it takes for morphine, but many other opiates as you can see are less reactive than morphine but they will still cross-react in the EMIT assay and some of course do not react at all, for example methadone in the EMIT opiate assay does not react at concentrations lower than a 0.5 mg per milliliter of the drug.

The cross reactivity for the amphetamine type drugs and the series of drugs that were checked and tested in the EMIT assay system, the concentration at which they were tested with reference to 1 microgram per milliliter of amphetamine and the relative reactivity are well known.

There is cross reactivity with many phenethylamine or amphetamine type compounds but none of these were more reactive in the assay system than amphetamine itself. This same kind of information occurs but for the barbiturate assay using secobarbital as the reference drug as well as the concentration at which cross reactivity takes place and the relative reactivity at that particular concentration. Again many of the drugs cross react, however, they are all less reactive than secobarbital. Pentobarbital is almost as reactive as secobarbital with a relative reactivity of 0.9 equivalent to 1 for secobarbital, and of course many drugs in the barbiturate series have very little cross-reactivity in the assay. Data on how good the assay is in terms of true positives or true negatives, that is how the sample is truly positive or truly negative or is false positive or false negative. In order to do this kind of work you have to refer back to another analytical technique and in this case the EMIT assays were compared to thin layer chromatography as the reference technique. If we look at the methadone

EMIT assay one sees that 95.1 % of the samples were either truly positive or truly negative for the EMIT system. The false positive value was 2.6 %, and false negative was 2.3 %, or 4.9 % of the samples tested were false. The data is a little higher for the amphetamine assay where 86.8 % were true and 13.2 % were false with most of the false values being false positive. Now part of the false values may be due to a difference in sensitivity between the EMIT assay and thin layer chromatography. The TLC limit of sensitivity would be between about 3 and 5 micrograms per milliliter. The sensitivity level of EMIT for amphetamine is about 2 micrograms per milliliter.

According to the theory behind radioimmunoassay, the drug may be labeled with ^{125}I which is a gamma emitter or ^3H which is a beta emitter and would be displaced from the antibody. One has to separate the labeled radioactive material from the unlabeled material and this is usually done by ammonium sulfate precipitation, charcoal absorption or double anti-antibody techniques and the activity is determined in a spectrophotometer either for a gamma or beta emitter depending on the radioactive label. These are very fine techniques, relatively simple to use and highly sensitive.

The radioactivity determines the concentration of the drug quantitatively, up to about 60 to 100 nanograms per ml will although most people use the assay predominantly for qualitative determinations. The correlation coefficient is about 0.996 which is almost unity, indicating an almost perfect correlation.

The same kind of problems with radioimmunoassay occur as we have with EMIT assay, that is cross reactivity for the barbiturate radioimmunoassay. Again secobarbital is the reference compound and all the other barbiturates tested cross react but much less than secobarbital. For instance, phenobarbital is about 1/10th, thiopental is about a 1/50th. Glutethimide does not appear to cross react in this assay since its concentration level is so high that one could consider insignificant.

The same kind of data are available for amphetamine in which only a couple of the amphetamines in the radioimmunoassay were cross reactive. Methamphetamine, and phenylpropanolamine cross reacted, but many of the other similar phenethylamines did not.

The compounds that cross reacted in the RIA assay for the methaqualone were only the metabolites of methaqualone, many of them we tested.

A few of the metabolites were more reactive than the parent compounds such as the 4'-hydroxy methaqualone which was more reactive than methaqualone itself. A similar kind of study for a benzoylecgonine shows that, as the cross reactivity and the concentrations in which one obtains cross reactivity, similar compounds to cocaine, norcocaine, pseudococaine, benzoynorecgonine, etc. did cross react, much less so in terms of the concentration than benzoylecgonine itself, except for cocaine which appeared to be more reactive.

Again with the radioimmunoassays, we were very much interested in determining how effective they were. Using a reference analytical technique, such as gas liquid chromatography (GLC) we wanted to determine, how good the RIA for benzoylecgonine, was in reference to other analytical techniques.

By comparing the results by RIA and TLC and EMIT with GLC for the benzoylecgonine assay, the

true positives were 57.5 %, the false positives were 3.5 % the false negative were 1 % and the true negatives 38 %. So that the false negatives and the false positives for the RIA in reference to gas liquid chromatography were extremely low. Thus RIA is a relatively good technique, sensitive and reliable for screening benzoylecgonine in urine.

Another particular case is for methaqualone. Very quickly one can see a very low level of false positives, (1.2 %) and extremely low level of false negatives at 2.1 %. We never become deeply concerned about false negatives because that simply means you missed detecting the drug and most of our samples come from treatment programs, so if we because of sensitivity or for some other reason missed the drug during screening, and the individual continues to use drugs, we will eventually pick it up. However, false positives are very serious, because you are claiming that something is there that is not, and the individual can be accused falsely for using drugs when in fact he or she is not.

Recently in the past year or so, a radioimmunoassay has been developed to detect tetrahydrocannabinol (THC). Data obtained for delta-9 THC which is the primary active pharmacological component of cannabis and marijuana in order to determine the reliability of this assay it was compared with gas liquid chromatography coupled with mass spectroscopy (GLC/MS). The important point is that all of the levels were extremely low and that after about 2- 2 1/2 hours the THC is really not reliably detected in blood by RIA. The sensitivity of the assay is in the neighborhood of 2 to 5 nanograms per milliliter. When operating at such a low level of sensitivity the chances for error within the assay increase enormously.

The data from drivers, obtained in California in the United States by Drs. S. Gross and his group, shown that the drug concentration in the blood for the large number of drivers was very low ranging from 5 to 11 nanograms per milliliter of delta-9 THC. Most of us assume that marijuana is smoked by the relatively young, so one would assume that the high percentage of marijuana use would be between 15-30 years. Surprisingly enough, the highest percentage of the age distribution related to THC was in the age group 40 to 61.

The only comment I wish to make is that this data is from California and it may not necessarily be the same for other parts of the United States. I was however, quite surprised, and so were many other people, that individuals in that age range would be the heavy users of marijuana.

I wish to move onto the hemmagglutination inhibition assay (HI): the theory associated with this technique is the same as the radioimmunoassay in terms of the preparation of the antibody but in this particular case red blood cells are *tanned*, in which antigenic materials is coated on the red blood cell for a specific drug and antibodies are prepared to that drug and of course the antibody would combine with the antigenic material causing hemmagglutination. This again shows the theoretical aspects of HI. Now if we have a drug in the urine it can compete with the antibodies, so in competing with the antibodies made for that drug it would inhibit the agglutination of those red blood cells, provided there are enough antibody sites. The more drug in the urine, the more antibodies that would be bound

and the greater the inhibition so that, the red blood cells kind of form a pellet like material that looks like a doughnut on the viewing plate.

HI is an extremely sensitive assay, effective and reliable, once the technicians become familiar with it. I think it is a relatively good assay from the standpoint of simplicity since one does not need complicated or expensive equipment. It can be performed within one hour to one hour and a half and it has the same kind of sensitivity as radioimmunoassay. It is an excellent assay especially for laboratories that are not highly equipped, or in fact, do not have very sophisticated and highly trained personnel. The important point to mention here is that the reagents in this assay must be good. You can have problems if the reagents are not properly prepared. It is also somewhat limited since there are only two or three assays available, one for the opiates, morphine, methadone, and for benzoyllecgonine.

Data and information concerning many facets of these kinds of assays, as the EMIT assay, the RIA and the HI assay includes the cost of labor, time it takes for the analysis, kind of equipment needed, and kind of test results obtained. In the case of EMIT a change in optical density while the radioimmunoassay, being radioactive so that essentially counts per minute or a change in the radioactivity occurs and when of course you get agglutination or inhibition of the agglutination with HI, the sensitivity of these assays for EMIT, RIA and HI. You can readily see that the radioimmunoassay and the hemmagglutination inhibition assay are sensitive in the nanogram range and of course the EMIT is less sensitive.

At last, I want to try to indicate what we are using

in our laboratory on a daily basis. We analyze urines for treatment programs in the state of NY. Some 2 thousand urines per day and in order to analyze that number of urines for many drugs, we use essentially a combination of thin layer chromatography and EMIT. Now we use many of the other methods too, sometimes for special reasons and special purposes, such as GLC but for most routine purposes we use the combination TLC and EMIT.

What we do with the samples when it comes in, how we extract the drugs in an organic solvent, and how we will take in special samples for PCP or alcohol analysis if that is required will be separately available. PCP is phencyclidine (angel dust), and we generally analyze it by EMIT. Alcohol, we generally analyze by gas liquid chromatography.

It includes the spotting of the extract and the solvent systems that we use on the plate and the sheets and some of the spray reagents that we use for the detection of this group on the plate and for the detection of this group of drugs with some cross-over for the detection on the sheets by thin layer chromatography.

A kind of overall summary or review of how the samples are handled. We have special requests for cocaine, diazepam, valium, librium. Many times a treatment center will request that we analyze for cocaine and diazepam, and we essentially do this by an EMIT system. An aliquot of the sample is taken for the EMIT assay. If we get a positive result, especially if there is some possible forensic or legal action involved, we will confirm this by GLC, if we get a positive EMIT: we will take the urine sample, extract it, and determine it by GLC for confirmation.

Droghe d'abuso e incidenti stradali in Italia

S. D. FERRARA e F. CASTAGNA

Istituto di Medicina Legale, Università degli Studi, Padova

Riassunto. - Sono ormai numerosi i dati che dimostrano con evidenza l'effetto riduttivo dell'uso lecito e illecito di farmaci sulle capacità di guida e di altra natura nell'uomo. A tale uso è attribuita la responsabilità di incidenti stradali e dei relativi incidenti mortali. È in corso una ricerca epidemiologica nell'Italia N.E., per verificare l'eventuale correlazione tra l'uso di farmaci e la capacità di guida allo scopo di predisporre idonei provvedimenti legislativi. Lo studio si propone di accertare la presenza e la quantità di farmaco per ricostruire le condizioni dell'incidente, attraverso i dati analitici ematici e urinari dei conducenti coinvolti in 1.300 casi di incidenti stradali e gli elementi desunti da un questionario. Le determinazioni sono state effettuate con tecniche EMIT, GLC e HPLC.

I primi risultati confermano che i farmaci in combinazione con alcool costituiscono un fattore determinante. È tuttavia da raccomandare di evitare l'emanazione di leggi basate su assunzioni semplicistiche, come si potrebbe verificare in Italia.

Summary (Drugs of abuse and road traffic accidents in Italy). - Evidence has accumulated which indicates that licit and illicit drug use causes impairment of driving and of other complex human performance. This use is believed to be responsible for accidents and deaths from traffic collisions. Epidemiologic research is being done in Northeast Italy in order to test the existence of this relationship between drug use and driving performance and in order to make possible appropriate legislative provisions. The present study comprises close to 1,300 cases. It consists of data on the drivers' blood and urine analysis subsequent to the accident and of detailed questionnaire. The study serves to ascertain the presence and the level of drugs in order to reconstruct the conditions of the accident. Chemical analyses have been done by EMIT, GLC and HPLC.

The first results confirm that drugs in combination with alcohol represent a factor in determining highway accidents, but it is also highly desirable to avoid the promulgation of laws based upon simplistic assumptions, as it might happen in Italy.

Il fenomeno degli incidenti stradali fornisce la dimostrazione che le epidemie possono essere prodotte non solo da agenti esterni ma anche dall'uomo stesso.

Allo stato attuale, diversi paesi stanno impiegando risorse sempre più cospicue per la soluzione del problema, ma malgrado gli sforzi, non del tutto efficaci e talora inadeguati risultano i programmi di prevenzione e limitazione del fenomeno. Una delle fondamen-

tali cause di tale inadeguatezza va ricercata nella carenza di accurati studi locali ed internazionali, programmati sulla base di protocolli comuni, utili a comparare i risultati e a prevedere provvedimenti legislativi comuni. A fronte del perfezionamento dei mezzi meccanici, solo da pochi anni diretto anche al miglioramento delle condizioni di sicurezza, il fenomeno degli incidenti stradali non è stato fin qui unitariamente affrontato come un primario problema di salute pubblica, prodotto da cause eterogenee e suscettibile di approfondimento mediante l'applicazione di tecniche adoperate in altri settori socio-sanitari.

In Italia, il graduale incremento in *road fatalities*, anziché stimolare programmi di prevenzione, educazione e repressione ha prodotto apatia ed indifferenza, con il conseguente risultato di accrescere la dimensione del problema. La mortalità e morbilità da sinistri stradali assumono maggiore importanza nei paesi ad elevato sviluppo industriale, in ragione di due proporzionali fenomeni: l'incremento d'incidenti stradali; il decremento di mortalità e morbilità prodotte da altre cause di rilevanza epidemica, come quelle infettive.

Non essendovi alcuna panacea, la limitazione di tale problema socio-sanitario si attua mediante: la conoscenza del fenomeno sul piano internazionale e locale; la formazione di strutture e personale di lavoro esperto in varie discipline; la promulgazione di leggi e regolamenti basati sui dati emersi dalla conoscenza locale e miranti a programmi di prevenzione e repressione. Sul piano conoscitivo ed operativo la complessa tematica in questione coinvolge aspetti e competenze che solo con una unitaria visione di insieme possono essere affrontati ed approfonditi. Infatti, qualsiasi problema di carattere scientifico, se chiaramente delineato, può essere risolto da pochi esperti con conclusioni comparabili. Al contrario se il campo di ricerca è complesso e multidisciplinare è difficile giungere a conclusioni unitarie in funzione della complessità dei problemi, dei differenti orientamenti di ricerca e dei diversi indirizzi specialistici. Queste considerazioni sono valide anche per il problema riguardante la relazione fra uso/abuso di alcool-farmaci-droghe e sicurezza stradale, oggetto di intensa ricerca scientifica internazionale [1-5].

Malgrado i sinistri stradali costituiscano un fenomeno complesso, si è tuttavia certi che alla sua insorgenza concorrono tre fondamentali fattori, spesso interdipendenti: la strada, il veicolo e l'utente di entrambi. È noto che esiste una notevole interdipendenza fra l'accadimento di sinistri stradali e la progettazione, la

costruzione, le condizioni delle strade e le condizioni meteorologiche. L'esperienza acquisita dimostra infatti che strade ben progettate riducono la frequenza d'incidenti. Per la disparità dei rilevamenti non è nota la frequenza d'incidenti in cui una deficienza meccanica del mezzo costituisce un importante fattore causale, anche se si ha ragione di credere che varie cause meccaniche possano essere tali da produrre difficoltà ai conducenti nelle situazioni antecedenti all'incidente. Il progressivo miglioramento in fase di progettazione riguardo ai sistemi di sicurezza meccanica e di confort per il conducente, dovrebbe condurre comunque ad una minore incidenza di tale fattore causale.

Il comportamento dell'utente della strada, conducente o pedone, costituisce il principale fattore causale degli incidenti stradali. Le risultanze dei paesi, ove esistono limitativi codici di comportamento, dimostrano infatti che i sinistri diminuiscono di entità e gravità, se ci si attiene alle regole fissate. *Training* adeguato, esperienza, età, sesso, stato civile, stile di vita, stabilità emotiva, resistenza alla fatica, efficienza visiva, tempi di reazione, stati di urgenza, velocità di guida in relazione alle condizioni del traffico, sono alcuni dei fattori costitutivi di un comportamento più o meno adeguato.

Altri fattori responsabili possono essere individuati in patologie acute o croniche tali, da produrre improvvisa perdita della coscienza, diminuzione della concentrazione e della coordinazione senso-motoria e della reazione alle condizioni del traffico. Tuttavia, sebbene da qualche decennio sia nota l'influenza prodotta dall'epilessia, da patologie cardiovascolari, diabete mellito, riduzione dell'udito, si può affermare che il ruolo svolto dalle malattie non sia rilevante ad eccezione del deficit visivo per il quale sono molti ed importanti i problemi relativi alla sicurezza stradale.

Le variabili fin qui esposte dimostrano che gli incidenti stradali rappresentano la risultante di molteplici fattori ad azione correlata; è tuttavia certo che l'alcool frequentemente presente nei conducenti di veicoli, svolge un ruolo importante nell'accadimento degli stessi. Non altrettanto può dirsi con certezza per i farmaci e le droghe, la cui potenzialità di rischio, autonomia o associata comincia ad essere valutata con maggiore attenzione del passato, in relazione all'aumentata diffusione, al massiccio e crescente consumo internazionale e alla conseguente ragionevolezza di rischi teoricamente valutati. I presupposti teorici e le osservazioni casistiche, in prevalenza medico-legali, hanno stimolato un approfondimento che solo nell'ultimo decennio ha trovato una significativa, anche se non ancora esauriente, serie di studi epidemiologici e di laboratorio già utili ad interpretare *prevention and legal strategies*.

Il recente sviluppo di studi farmaco-tossicologici e di tests di laboratorio specifici ha reso evidente che, oltre all'alcool, diversi gruppi di farmaci e droghe possono produrre riduzione di *performance* alla guida. Malgrado tali indicazioni teorico-pratiche, non sono però fin qui disponibili prove inequivocabili, scaturibili solo da validi programmi di ricerca.

Un importante contributo per la impostazione e la applicazione di una corretta metodologia di studio emerse dal Simposio sulla sicurezza stradale tenutosi nel 1972 nel Vermont (U.S.A.), ove si giunse alla conclusione che condizione importante, per un primo approccio del problema, consisteva: nello stabilire

quali erano gli effetti dell'alcool e dei farmaci sui processi neurofisiologici e psicologici di base; nell'identificare le possibili correlazioni di queste sostanze con gli stati emotivi e di stress, frequenti durante la guida.

Gli obiettivi epidemiologici di più spiccato interesse nel settore, alcool-droghe e sicurezza stradale sono: esistenza, estensione e modalità del ruolo svolto da tali sostanze presenti in persone coinvolte in incidenti stradali; causa e modalità per le quali gli incidenti causati dall'alcool, farmaci, droghe differiscono qualitativamente dagli altri; cause dell'incremento del rischio in popolazioni identificate; implicazioni ed effetti prodotti dall'acquisizione di tali dati sui programmi di prevenzione.

Per definire il ruolo dell'alcool, dei farmaci e delle droghe nell'accadimento dei sinistri stradali sono state utilizzate quattro modalità di approccio.

La prima di queste è aneddotica. In tal caso, una storia individuale può suggerire relazioni e meccanismi in specifiche circostanze, ma non può fornire informazioni circa la frequenza di tale relazione.

La seconda modalità d'approccio coinvolge l'analisi sistematica di sangue o altri liquidi biologici prelevati a persone coinvolte in incidenti, ma la presenza di una droga o farmaco non chiarisce la frequenza con la quale tali sostanze possono contribuire al verificarsi dell'evento.

La terza modalità consiste nel comparare le medie di incidenza di sinistri stradali fra conducenti che usano farmaci o droghe frequentemente ed in notevole quantità con quelli che non fanno uso degli stessi. La limitazione di tale modalità consiste nel fatto che le differenze osservate sono attribuibili a fattori diversi dall'uso di farmaci o droghe in quanto non è possibile dimostrare che l'intero incremento di incidenza sia dovuto all'influenza prodotta dallo specifico farmaco o droga sul conducente in questione.

Per essere scientificamente validi gli studi epidemiologici richiedono l'analisi della comparazione di varie concentrazioni di droga nelle persone che sono e non sono state coinvolte in incidenti sulla strada in simili circostanze di tempo e posto (quarto approccio). Tali studi devono possedere altri requisiti: esclusione di persone non esposte al rischio (sotto i 14 anni); esecuzione di dosaggi accurati su liquidi biologici di almeno l'80% della popolazione esposta al rischio ed esclusione dei casi campionati dopo 6 ore dall'epoca dell'incidente; considerazione per alcuni tipi di studio di altri parametri (età, sesso, ecc.) necessari per la comparazione.

Lo studio epidemiologico può essere inoltre condotto mediante: esame di persone decedute; esame di persone sopravvissute.

Le possibili difficoltà e limitazioni della ricerca su persone decedute riguardano:

1) l'età. In molte nazioni (ad esempio Canada) non è usuale procedere ad un accertamento autoptico in soggetti di età inferiore ai 14-15 anni;

2) l'epoca della morte. È necessario esaminare con immediatezza gli individui giunti cadavere nell'ospedale, o al massimo, quelli morti subito dopo il loro arrivo, essendo difficile stabilire se una determinata sostanza era stata assunta dalla vittima del sinistro stradale prima dello stesso o se le era stata somministrata in ospedale nel tentativo di salvarla.

3) la necessaria disponibilità di campioni almeno di urina e sangue. La probabilità di ritrovare determinate sostanze si riduce notevolmente in assenza di campioni di sangue o di urine. Ma mentre i primi sono facilmente ottenibili, i secondi sono alle volte in quantità insufficiente per consentire la ricerca di farmaci o alcool;

4) prolungato periodo di tempo necessario alla raccolta di una significativa casistica;

5) limitatezza dei risultati. Tale tipo di ricerca è di solito basata unicamente sull'esame delle persone giunte cadavere in ospedale. Si può così arrivare alla falsa conclusione che una determinata sostanza svolga un ruolo molto importante nel provocare delle alterazioni del comportamento di guida, solo perché è stata trovata in una alta percentuale in soggetti appartenenti a questo ristretto gruppo di inchiesta, trascurando invece il numero notevolmente più elevato di coloro che non hanno subito lesioni mortali pur essendo stati coinvolti nell'incidente.

La ricerca epidemiologica condotta su persone sopravvissute a sinistri stradali presenta, rispetto alla precedente, innegabili vantaggi quali: la possibilità di ottenere un numero molto elevato e statisticamente valido di casi in un periodo di tempo relativamente breve; la maggior attendibilità dei risultati grazie allo studio di un gruppo più eterogeneo e numeroso; la possibilità di raccogliere preziosi dati dall'intervista o da un questionario sottoposto alla persona coinvolta.

Tale tipo di ricerca solleva però anche numerosi problemi: difficoltà di scelta ed individuazione del luogo di esame dei soggetti coinvolti considerando che gli accertamenti e gli eventuali prelievi possono essere effettuati nel luogo dell'incidente o presso il centro ospedaliero ove pervengono gli esaminandi; scelta teorico-operativa di studio di tutti o solo di parte dei soggetti pervenuti in una o in tutte le strutture sanitarie di una determinata località. Adeguatezza o meno della raccolta casistica presso uno solo o in tutti i servizi di traumatologia; necessità o meno di una costante presenza degli operatori nella sede di raccolta casistica.

Infine, gli studi epidemiologici, oltre alla esplorazione e all'apprendimento della realtà locale, devono perseguire lo scopo di valutare l'efficacia delle contromisure adottate, il successo dei programmi di prevenzione della morbidity/mortality, lo sviluppo della salute pubblica nazionale comparata con la realtà internazionale.

Le ragioni della mancanza di adeguati studi epidemiologici sono da ricercare nella difficoltà delle indagini analitiche nei liquidi biologici, nella difficoltà di esaminare validi gruppi di controllo ed infine nella difficile interpretabilità del dato di laboratorio. Sulla base delle attuali conoscenze, le sostanze teoricamente idonee a produrre una riduzione della *performance* alla guida sono costituiti da: sedativi, ipnotici, tranquillanti, antidepressivi, anestetici, stupefacenti, allucinogeni, cannabis, stimolanti, liquidi volatili, altri. Malgrado tali presupposti teorici, nessuno studio epidemiologico condotto su conducenti o pedoni deceduti o sopravvissuti ad incidenti stradali ha fin qui contemporaneamente considerato tutte le sostanze sopraindicate.

In Italia, se si esclude l'indagine condotta da Mari e Bertol nel 1978 su 140 utenti della strada coinvolti in

incidenti stradali, non sono mai stati eseguiti articolati programmi di ricerca epidemiologica.

Nel 1979 è stato impostato presso il nostro Istituto un programma quinquennale che prevede le seguenti fasi di attuazione:

1) indagine epidemiologica su 2.000 utenti della strada sopravvissuti ad incidenti stradali;

2) indagine epidemiologica su 500 utenti della strada deceduti in occasione d'incidenti stradali;

3) indagini di laboratorio multidisciplinari per valutare l'incidenza prodotta da specifici psicofarmaci sulla *performance* di guida.

Allo stato attuale è in stato di avanzata attuazione la fase 1, in stato di raccolta casistica la fase 2, non è ancora iniziata la fase 3.

L'indagine epidemiologica su utenti sopravvissuti ad incidenti stradali si attua attraverso tre fasi:

a) esame clinico, somministrazione di questionari e prelievo di sangue ed urina a utenti afferiti ai servizi di Pronto Soccorso di Padova, dopo incidenti stradali;

b) esame dei rapporti redatti dalla polizia stradale sulla dinamica degli incidenti;

c) esame dei gruppi di controllo selezionati sulla base delle risultanze di cui alla fase n. 1.

Illustriamo in questa sede le preliminari risultanze della fase n. 1.

Per la raccolta dei dati si è compilato per ciascun caso un complesso questionario preparato in base alle indicazioni fornite dal Midwest Research Institute (MRI) e dal Traffic Injury Research Foundation of Canada (TIRF) della cui consulenza scientifica si avvale il programma nel suo complesso.

Nella Tab. 1 sono riportati i farmaci e le droghe che, oltre all'alcool e ai cannabinoidi, sono stati sotto-

Tab. 1. - *Stupefacenti e sostanze psicotrope esaminate.*

<i>Sedativi e ipnotici:</i>	<i>Tranquillanti:</i>
Amobarbital	Bromazepam
Butobarbital	Clobazam
Butobarbital	Clonazepam
Carbamazepine	Chlordiazepoxide
Diphenylhydantoin	Desmethyldiazepam
Ethosuximide	Diazepam
Pentobarbital	Flunitrazepam
Phenobarbital	Flurazepam
Primidone	Nitrazepam
Secobarbital	Oxazepam
Valproic acid	Pinazepam
	Temazepam
<i>Narcotici:</i>	Chlorpromazine
Codeine	Promazine
Hydromorphone	Thioridazine
Morphine	Trifluoperazine
Methadone	
Nalorphine	<i>Analgesici antinfiammatori:</i>
	Acetylsalicylic acid
<i>Stimolanti:</i>	Salicylic acid
Amphetamine	Phencyclidine
Cocaine	Propoxyphene
Methamphetamine	

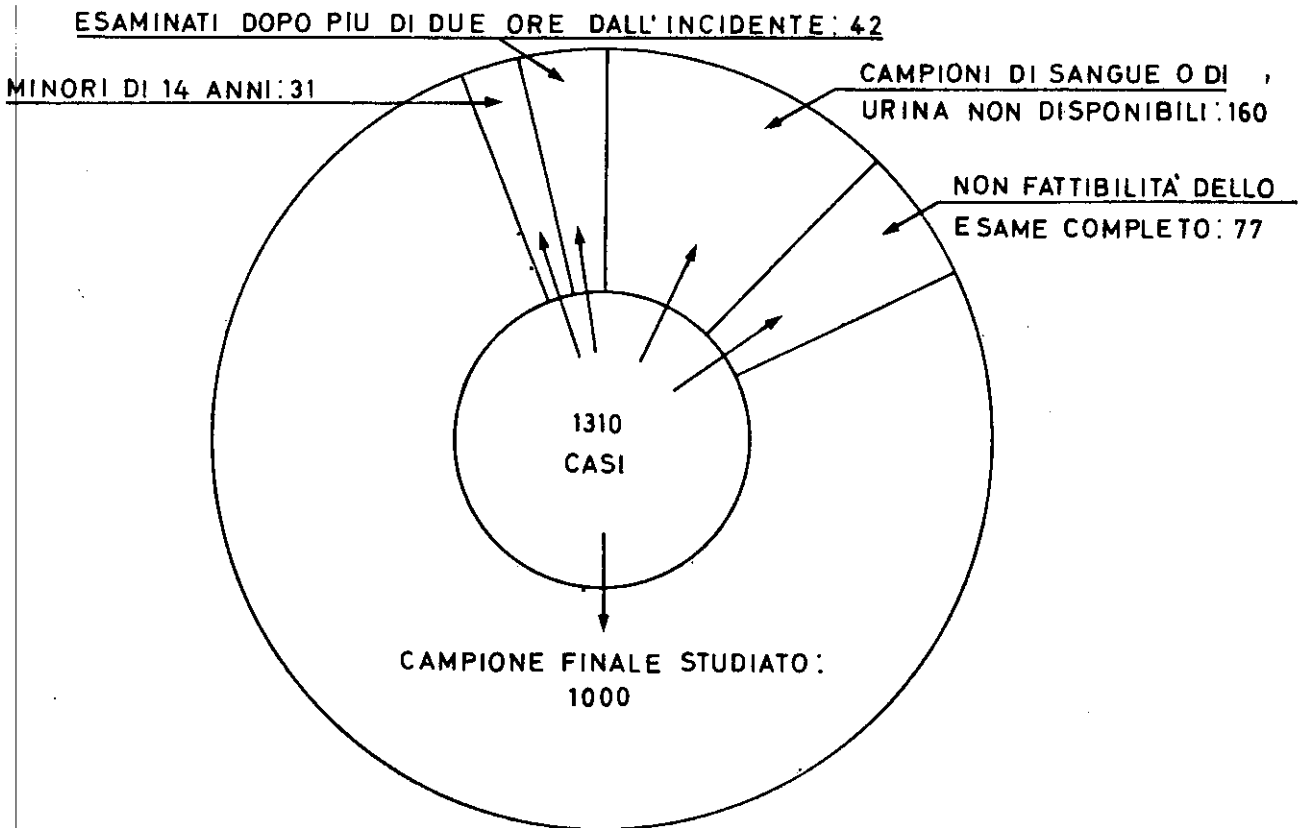


FIG. 1. - Distribuzione della popolazione esaminata secondo la fattibilità delle analisi

posti ad analisi nei liquidi biologici. Parte dei campioni sono stati conservati per ulteriori analisi programmate in futuro per la ricerca di anti-istaminici e antidepressivi triciclici ed eventuali altri farmaci che si rendesse necessario analizzare.

Nella Tab. 2 e nelle Fig. 1-7 sono riportati i preliminari risultati ottenuti applicando varie tecniche e procedure analitiche (EMIT, TLC, GLC, HPLC).

Nel calcolo delle percentuali di presenza di alcool, farmaci e droghe si è tenuto conto delle positività ottenute nel sangue, ritenendo non significativo il risultato positivo, percentualmente più elevato, ottenuto sull'urina e non confermato in modo inequivocabile sul sangue, anche per limiti di sensibilità, precisione ed

accuratezza analitica. Per i cannabinoidi, stante la impossibilità di analisi nel sangue con tecniche non disponibili nel nostro Istituto, si è effettuato un calcolo di presenza solo nelle urine, confrontato su 500 casi con esame GLC. I risultati ottenuti nell'urina risentono inoltre della impossibilità di conferma con tecnica diversa da quella immunochimica EMIT, che pur essendo ritenuta attendibile soffre del limite della specificità assoluta, oltre che di altre minori carenze.

Tab. 2. - Concentrazioni ematiche di alcool (N = 1000).

BAC mg %	Percentage
0	48,3
10-49	44,1
50-99	2,4
100-149	1,0
150-199	2,4
200-249	1,3
300	0,5
TOTAL POSITIVES...	51,7

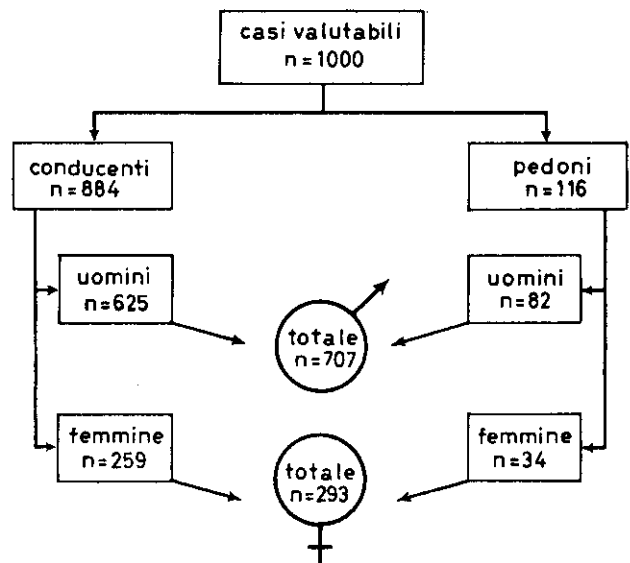


FIG. 2. - Distribuzione della popolazione esaminata (pedoni, autisti) secondo il sesso

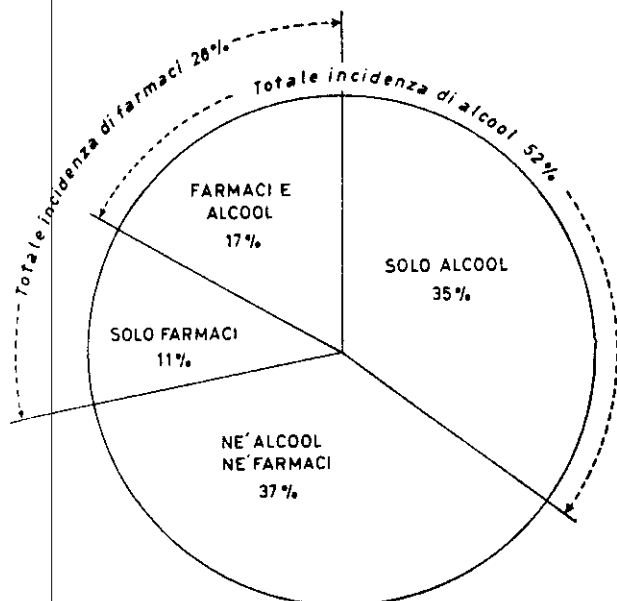


FIG. 3. - Distribuzione degli incidenti secondo le sostanze coinvolte

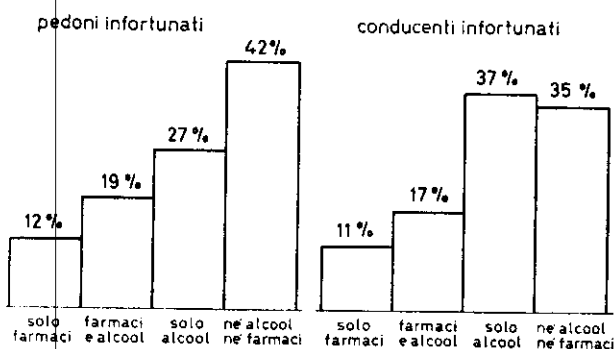


FIG. 4. - Distribuzione delle sostanze (alcool e stupefacenti) tra pedoni e autisti infortunati

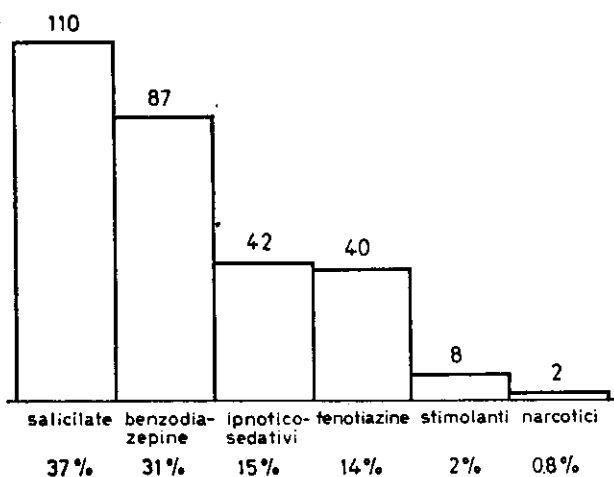
CONCLUSIONI.

L'imitandosi a tali preliminari risultati, non disponendo dei dati dei gruppi di controllo in fase di raccolta e pur dovendo attendere la conclusione dell'intero programma previsto fra circa tre anni, si possono trarre alcune provvisorie conclusioni.

Nel Veneto in una significativa percentuale di casi è dimostrata la presenza di alcool, associata a presenza di farmaci o droghe in una percentuale, la cui rilevanza è non meno significativa in relazione agli effetti che l'associazione produce sulla *performance* di guida.

Non altrettanto significativa risulta la percentuale di singola presenza di farmaci o droghe, se rapportata al consumo accertato o probabile nella popolazione in generale.

Non emergono significative differenze fra conducenti e pedoni, fra le varie fasce d'età e fra i sessi così come irrilevante sembra il ruolo svolto da affezioni patologiche per dati in nostro possesso ed in corso di ulteriore elaborazione. La non significativa differenza fra conducenti e pedoni è importante e dev'essere tenuta in adeguata considerazione nella emanazione delle nor-



(il totale può essere minore di 100: per gli arrotondamenti)

FIG. 5. - Distribuzione % delle sostanze rilevate negli incidenti

CANNABINOIDI: 140 CASI

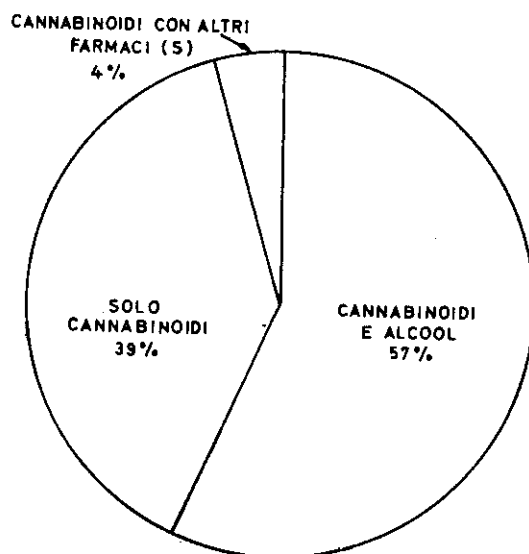


FIG. 6. - Distribuzione dei casi con coinvolgimento di cannabinoidi

me attuative del regolamento esecutivo degli articoli previsti in materia dal nuovo codice della strada.

Emerge la spiccata percentuale di presenza di cannabinoidi che pur con i limiti sovraesposti, conferma i dati ottenuti in simili ricerche in USA e in Canada. Considerati i sicuri effetti negativi sul rendimento della guida, di tale realtà bisogna tener conto nella previsione di modifica specifica della legge 685, nell'ambito di una visione unitaria dei problemi di salute pubblica.

L'esame comparato dei risultati riportati con l'analisi dei rapporti della polizia stradale, non consente di trovare spiegazioni plausibili all'accadimento di determinati sinistri stradali ed in particolare di quelli ove è risultata l'associazione di alcool a concentrazioni superiori a 50 mg% con farmaci o droghe.

Infine, si possono fornire le seguenti raccomandazioni:

immediata approvazione dell'art. 170 del progetto di Codice della Strada, previa opportuna regolamenta-

BENZODIAZEPINE: 87 CASI

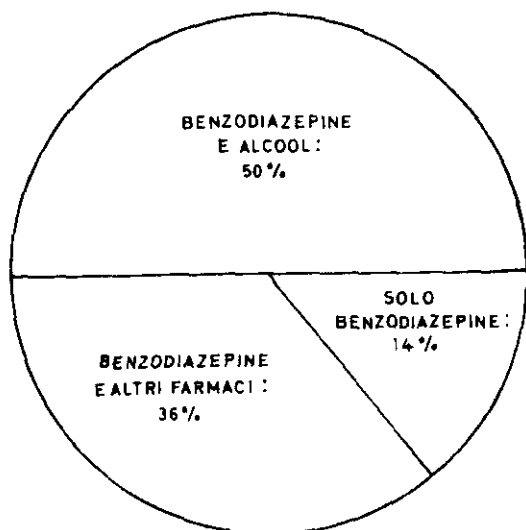


FIG. 7. - Distribuzione dei casi con coinvolgimento di benzodiazepine

zione delle fasi di accertamento, della identificazione e controllo delle strutture cliniche e di laboratorio deputate all'accertamento sul territorio nazionale;

necessità di esecuzione di indagini epidemiologiche (finanziate e coordinate centralmente) articolate in varie regioni italiane allo scopo:

a) di approfondire la conoscenza del fenomeno nella realtà locale;

b) verificare annualmente l'efficacia dei programmi di prevenzione e delle contromisure adottate, entrambi indispensabili per limitare l'epidemia in corso.

Valutazione critica dei risultati di simili indagini epidemiologiche, al fine di considerare le eventuali modifiche qualitative da apportare alla legge 685, prevedendo anche di affrontare in modo uniforme il problema del rilascio o meno della patente di guida ai

tossicodipendenti in trattamento metadonico, ai sensi di quanto previsto dai D.M. dell'agosto e ottobre 1980.

Alcool. - Anche se i rischi relativi ai livelli di alcool presente possono considerarsi definiti, la vastità del problema e la popolazione sottoposta a rischio variano in tale misura da rendere importante che ciascun paese intraprenda indagini epidemiologiche utili a definire l'entità locale del fenomeno. Dagli esaurienti studi eseguiti in Europa e Nord America già dal 1930 è emersa la relativa presenza di varie concentrazioni alcoliche nei conducenti e pedoni coinvolti e non coinvolti in incidenti. È ormai acquisito tuttavia che a concentrazioni nel sangue (BAC = Blood Alcohol Concentration) inferiori a 50 mg/100 l'incremento del rischio è modesto ad eccezione che per i teenagers e i soggetti affetti da patologia. L'incremento del rischio è pari a 3, 10, 40 volte se la BAC eccede rispettivamente 80, 100 e 150 mg%. Ad una BAC di 100 mg% o più elevata, le probabilità che una persona sia responsabile dell'incidente in cui è rimasto coinvolto è pari a circa il 90%. Tali estrapolazioni scaturite dalla interpretazione dei risultati ottenuti in studi su incidenti mortali e non mortali e codificati come basilari in letteratura (Grand-Rapids, Manhattan, Toronto, Vermont) hanno consentito di stabilire come limite prudenziale di BAC lo 0,8 mg%, inserito nelle legislazioni di diversi paesi. Studi sul comportamento hanno inoltre dimostrato che esiste interdipendenza fra fattori fisiologici, psicologici, età, abitudine al consumo, variabili biografiche e che è possibile identificare teoricamente conducenti o pedoni a cosiddetto rischio elevato (HRDD = High Risk Drinking Drivers).

Farmaci e droghe ad azione psicotropa. - Se in letteratura è codificato il ruolo svolto dall'alcool negli incidenti stradali, non altrettanto può dirsi per i farmaci e le droghe d'abuso. Diversi studi di laboratorio suggeriscono che varie sostanze psicoattive producono riduzione di performance alla guida anche a dosi terapeutiche, ma non esistono allo stato attuale studi epidemiologici idonei a spiegare, come per l'alcool, il ruolo da esse effettivamente svolto in caso di incidenti stradali.

BIBLIOGRAFIA

1. CIBURA, G., WARREN, R.A., BENNET, R.C., LUCAS, D.M. & SIMPSON, H.M. 1980. Drugs detected in fatally injured drivers and pedestrians in the province of Ontario. *TIRI Reports*.
2. FERRARA, S.D., CASTAGNA, F. & TEDESCHI, L. 1980. Alcohol, drugs and road accidents in Northeast Italy. *Proceedings of the 8th International Conference on Alcohol, Drugs and Traffic Safety*, Stockholm, pp. 15-19.
3. FERRARA, S.D. 1982. Psychotropic drugs in traffic accidents. In: *Public Health Problems and Psychotropic substances*. The Government of Finland, Helsinki, pp. 71-97.
4. PERRINE, M.W. 1974. Alcohol, drugs and driving: relative priorities for basic and applied research. *Proceeding of the 6th International Conference on Alcohol, Drugs and Traffic Safety*. ARF Books, Toronto, pp. 107-128.
5. SEPPALA, T., LINNOILA, M. & MATTILA, M. 1979. Drugs, alcohol and driving. *Drugs*. **17**: 389-408.

Problemi analitici nelle determinazioni di oppioidi nei liquidi biologici

A. FIORI (a), M. CHIAROTTI (a), e U. AVICO (b)

(a) Istituto di Medicina legale, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; (b) Laboratorio di Chimica del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Riassunto. - La determinazione degli oppioidi nei liquidi biologici viene ormai comunemente effettuata con metodi radioimmunologici ed immunoenzimatici dotati di elevata sensibilità ma di relativa specificità. Pertanto analisi cliniche epidemiologiche e medico-legali richiedono il controllo con metodi più specifici dei quali gli Autori offrono una rassegna critica, basata anche sulla loro personale esperienza. Allo stato attuale si ritiene preferibile, anche per ragioni pratiche, far ricorso alla gascromatografia. La gascromatografia su colonna capillare viene indicata come una interessante prospettiva, da approfondire, perché associa una alta specificità ad una sensibilità che è solo di poco inferiore al metodo radioimmunologico.

Summary (Methods for determination of opiates in biological fluids). - Detection of opiates in biological fluids is now routinely performed by RIA or EMIT-assay which are highly sensitive but not enough specific. A suitable control by more specific methods is therefore required for clinical, epidemiological or forensic purposes. A critical review of these methods is given by the Authors on the basis on their experience too. At the present time gas-liquid chromatography is believed the most practical way to resolve the problem. Capillary gas-chromatography is considered a very promising method, to be further studied, because its high specificity is associated to a sensitivity near to RIA.

INTRODUZIONE.

Le ricerche effettuate su tutto il territorio nazionale nell'ambito del progetto TO.DI., hanno comportato l'esame delle urine di quasi 17 mila persone mediante tecnica radioimmunologica per accertare la presenza di oppioidi. Sono stati considerati positivi i casi aventi concentrazioni superiori a 0,02 µg/ml di equivalenti di morfina. La indispensabile verifica dei risultati di questo screening ha prospettato problemi analitici di specificità e sensibilità che si può ritenere siano stati sufficientemente risolti anche se rimangono alcuni interrogativi che si riconnettono alla eterogeneità delle tecniche impiegate e correlativamente anche a problemi di preparazione dei campioni. Su tali problemi analitici intendiamo soffermarci nel corso di questa comunicazione.

MATERIALI E METODI.

Materiali.

Il materiale a nostra disposizione per un'analisi del problema è costituito a) dai dati del dosaggio radioimmunologico 'RIA' su tutta la popolazione esami-

nata; b) dai dati di controllo del RIA che sono stati riferiti da altri ricercatori che hanno partecipato alla realizzazione del progetto; c) dai dati da noi raccolti mediante controllo dei campioni provenienti dal Pronto Soccorso di due regioni italiane, raccolti nell'arco di un mese tra tutti i soggetti che hanno richiesto prestazioni mediche.

Metodi.

Il dosaggio radioimmunologico è stato effettuato impiegando il kit Abuscreen Morphine ¹²⁵I della Ditta Roche (Avico *et al.*, questo fascicolo p. 719).

La preparazione dei campioni di urine per l'analisi GLC è stata eseguita secondo quanto descritto da Falby [1], tamponando a pH 8,9 la fase acquosa prima dell'estrazione organica. Con tale metodica abbiamo in pratica ottenuto un limite di sensibilità pari a 0,15 µg/ml, inteso come quantità minima di morfina dosabile.

L'analisi cromatografica su strato sottile (TLC) è stata condotta su piastre di gel di silice da 0,25 mm di spessore supportate su alluminio. Sono state impiegate le miscele eluenti metanolo/ammoniaca 100/1,5 ed etanolo/benzene/diossano/ammoniaca 50/40/5/5 [2]. Come rivelatori sono stati utilizzati lo iodoplatinato acidificato ed il reattivo di Dragendorff.

L'analisi gascromatografica è stata condotta sugli estratti, dopo acetilazione con la miscela piridina/anidride acetica 1/1 a 60 °C. Sono state impiegate colonne impaccate di OV 17 al 3% su Chromosorb W, con rivelatore selettivo azoto e fosforo (NPSD). In alcuni casi sono state impiegate colonne capillari di SE 54, utilizzando in questo caso un rivelatore a ionizzazione di fiamma (FID). L'introduzione del campione è avvenuta sia con tecnica *split-less* sia *on column*.

RISULTATI.

Sono riportati in Tab. 1 i controlli relativi alla morfina, eseguiti su campioni positivi al RIA delle Regioni Umbria e Friuli-Venezia Giulia.

I risultati del RIA sono stati divisi in fasce di concentrazione, come pure quelli della gascromatografia. I dati gascromatografici si riferiscono a quelli ottenuti su colonna impaccata con limite di sensibilità pari a 0,15 µg/ml.

Relativamente alla regione Umbria, quasi la metà (49%) dei campioni positivi sono stati confermati in

Tabella 1. - Distribuzione delle fasce di concentrazione dei «positivi» allo screening RIA per morfina (Limite sensibilità).

REGIONE	Morfina							
	RIA ($> 0,02 \mu\text{g/ml}$)		GLC ($> 0,15 \mu\text{g/ml}$)				TLC ($> 0,5-1 \mu\text{g/ml}$)	
	$\mu\text{g/ml}$	%	Positivi	% (a)	$\mu\text{g/ml}$	%	Positivi	% (a)
Umbria	$< 0,2$	60,3			0,15-0,2	27		
- 2120 campioni	0,21-1	20,7	26	49	0,21-1	40	13	24,5
- 53 positivi RIA (2,5 %)	> 1	18,9			1	35		
Friuli-Venezia Giulia	$< 0,2$	66,7			0,15-0,2	25		
- 883 camp.	0,21-1	16,7	8	44	0,21-1	25	5	28
- 18 positivi RIA (2,0 %)	> 1	16,7			1	50		

(a) Riferito ai «positivi» RIA.

gascromatografia; può essere interessante notare (Tab. 2) che la presenza di codeina è stata rilevata nel 70 % dei campioni con concentrazioni di morfina superiori a $1 \mu\text{g/ml}$ e nel 12 % dei campioni con concentrazioni comprese tra 0,21 e $1 \mu\text{g/ml}$. In questi casi la presenza di codeina è probabilmente da ritenere collegata alla composizione della eroina da strada assunta dai singoli soggetti. Infine nel 40 % dei campioni con concentrazioni di morfina compresi tra 0,15 e $0,2 \mu\text{g/ml}$ è stata osservata presenza di codeina in quantità superiori, e non solo in tracce, rispetto alla morfina. È possibile pensare che in questi casi il soggetto abbia assunto codeina a scopo terapeutico e quindi la morfina ne sia soltanto un metabolita. Per quanto riguarda la regione Umbria in un solo caso è stata osservata la presenza di codeina non accompagnata a tracce di morfina.

L'analisi condotta su TLC ha evidenziato la presenza di morfina soltanto in campioni a concentrazione superiore a $0,5 \mu\text{g/ml}$. A tale proposito si può notare che circa il 60 % dei casi positivi al RIA, hanno mostrato contenuti, inferiori a $0,2 \mu\text{g/ml}$ quando sono analizzati con detta metodica.

DISCUSSIONE.

Lo scopo principale di questa comunicazione era quello di analizzare le attuali possibilità di controllo dei risultati di uno screening di massa effettuato con un metodo immunologico ed in particolare con quello radioimmunologico.

I problemi principali che si presentano per la realizzazione del controllo dei dati RIA sono i seguenti: la mancanza di specificità (con particolare riguardo all'impossibilità di distinzione tra morfina e codeina), comune anche agli altri metodi immunologici, pone anzitutto il problema di una verifica con metodo più specifico; i metodi teoricamente dotati di questa caratteristica, sostanzialmente tutti cromatografici (TLC, HPLC, GLC, GC-MS) hanno tuttavia limiti di sensibilità differenti tra loro ed inoltre le quantità minime di morfina dosabili nelle urine sono, per alcuni, generalmente superiori a quelle dosabili mediante il metodo RIA; l'impiego di queste tecniche comporta necessariamente l'estrazione del materiale biologico preceduta, quando si voglia dosare la morfina totale, da un procedimento idrolitico.

Tabella 2. - Distribuzione dei «positivi» alla codeina tra i positivi RIA «morfina»

REGIONE	Morfina (M) ($> 0,02 \mu\text{g/ml}$)		Codeina (C)			
	$\mu\text{g/ml}$	%	GLC	% (a)	TLC	% (a)
Umbria	$< 0,2$	60,3	presente (b)	40,7	negativi	90,5
- 2120 campioni	0,21-1	20,7	tracce	18,2	positivi	9,5
- 53 positivi RIA (2,5 %)	> 1	18,9	tracce	70,0		
Friuli-Venezia Giulia	$< 0,2$	66,7			negativi	92,4
- 883 campioni	0,21-1	16,7	tracce	43,4	positivi	7,6
- 18 positivi RIA (2,0 %)	> 1	16,7				

(a) Riferito ai positivi RIA.

(b) In cui $C > M$.

Metodo radioimmunologico.

Per quanto concerne il RIA, come è già stato puntualizzato da Avico nel corso di questa conferenza, è stata impiegata morfina ^{125}I per lo *screening* e morfina ^3H per la valutazione quantitativa. L'impiego delle due diverse marcature comporta differenti limiti di sensibilità che sono già stati esposti e su cui non intendiamo soffermarci.

Metodi cromatografici.

TLC. - Una prima possibilità di controllo è offerta dalla TLC. Si tratta di una tecnica semplice, rapida, poco costosa ed applicabile con successo a *screening* di numerosi campioni.

Moltissime miscele eluenti sono state proposte per la separazione degli oppiacei [3-6] e quindi la specificità è buona in particolare se riferita alla possibilità di differenziare morfina-codeina. La sensibilità è però generalmente bassa e con i rivelatori usuali (Dragendorff, iodoplatinato) sono rivelabili concentrazioni urinarie di morfina dell'ordine di 0,5 µg/ml.

L'analisi quantitativa, eseguita mediante la relazione logaritmica tra la radice quadrata dell'area della macchia e la quantità di sostanza presente nella macchia stessa, richiede una notevole esperienza personale da parte dell'operatore.

Per quanto ci riguarda, abbiamo provato la tecnica descritta recentemente da Chedel e Patel [7], che prevede la estrazione con la miscela cloruro di metilene/isopropanolo 3/1, contenente porpora di bromocresolo. La metodica, estremamente rapida, si è dimostrata efficace nel rivelare quantità di morfina dell'ordine di 0,5-1 µg/ml.

HPLC. - La HPLC si presenta come una metodica dotata di grande risoluzione e quindi adatta alla dimostrazione della presenza di oppioidi in liquidi biologici. L'impiego della ion-pair chromatography permette inoltre, con l'utilizzo di colonne in fase inversa, l'introduzione diretta di campioni acquosi. L'abbinamento a rivelatori ultravioletti limita in qualche modo la sensibilità di questa tecnica, visto il basso coefficiente di assorbimento molare degli oppiacei, come confermato anche da Harbin e Lott [8]. La lettura a basse lunghezze d'onda (200-230 nanometri), che è stato sperimentato anche nei nostri laboratori, comporta l'uso di controioni e solventi particolarmente puri e comunque il rumore di fondo relativo all'introduzione di coestratti dalle urine compromette seriamente l'interpretazione dei cromatogrammi per bassi dosaggi di morfina (0,01 µg/ml). Nel 1975 Jane [9] ha proposto l'uso di rivelatori a fluorescenza per evidenziare quantitativi di morfina pari a 0,01 µg/ml, trasformata in pseudomorfina, mediante reazione con potassio ferricianuro e cromatografata su colonne di gel di silice. Tale tecnica, notevolmente sensibile, è, a nostro avviso, scarsamente utilizzabile per finalità di *screening*, considerando il rapido deterioramento che subiscono le colonne analitiche di gel di silice quando si impieghi un eluente acquoso e a pH elevato. Potrebbe essere interessante sfruttare la formazione di pseudo-morfina in colonne *reversed phase* oppure in uscita da una colonna di gel di silice.

Gascromatografia e spettrofotometria di massa.

Per quanto riguarda la gascromatografia associata alla spettrofotometria di massa non abbiamo diretta esperienza in proposito, ma si può affermare che questo costituisce un metodo validissimo per la rivelazione di morfina ed oppiacei in genere in materiale biologico. Le sensibilità sono dell'ordine del nanogrammo per ml di urine [10]. Riteniamo comunque che il dosaggio mediante spettrofotometria di massa abbinato alla gascromatografia sia poco applicabile di fatto alla routine o alla verifica di *screening* su un gran numero di campioni, dati gli elevati costi e la specializzazione richiesta per il personale preposto a questo tipo di analisi.

Gascromatografia.

Le nostre esperienze gascromatografiche sono state effettuate su colonne impaccate ed in parte su colonne capillari.

L'impiego di colonne impaccate prevede necessariamente la formazione di derivati della morfina, per evitare picchi eccessivamente codati. Abbiamo scelto a tal fine l'acetilazione dell'estratto. È noto come la formazione di altri derivati, come trifluoroacetil ed eptafluorobutil derivati, abbinata all'uso di rivelatori a cattura di elettroni, comporti l'abbassamento dei limiti di identificazione a valori dell'ordine di 0,5-0,1 nanogrammi di morfina per millilitro [11]. Nelle nostre indagini è stato usato un rivelatore a fiamma alcalina e l'estrazione delle urine, dopo idrolisi acida, è stata effettuata, come già detto, secondo la metodica descritta da Felby. In molti casi sono stati ottenuti estratti notevolmente impuri che hanno creato non poche difficoltà di identificazione dei picchi malgrado l'uso del rivelatore selettivo per sostanze azotate.

La recente ma proficua esperienza condotta con colonne capillari ci ha permesso di verificare alcuni vantaggi nell'impiego di questa tecnica: la possibilità di operare su morfina come tale impiegando colonne apolari quali SE52 o SE54; la possibilità di identificazione della morfina, grazie alla grande risoluzione offerta da queste colonne, anche in estratti molto impuri, che esaminati su colonne impaccate avevano fornito risultati dubbi; la separazione completa tra monoacetil morfina (sempre presente in tracce a seguito della acetilazione) ed acetil codeina, su estratti acetilati (Fig. 1); la possibilità di ottenere buoni risultati anche con rivelatori FID, mentre per colonne impaccate è inevitabile il ricorso a rivelatori «grodati». L'interpretazione dei cromatogrammi ottenuti con colonne capillari richiede ovviamente una esperienza specifica. Le caratteristiche principali di questi cromatogrammi sono in relazione all'elevato potere di separazione il quale fa sì che un estratto di materiale biologico, anche se parzialmente purificato, contenga una serie di picchi molto più numerosa di quelli evidenziabili su colonne impaccate. Questi reperi costituiscono indubbiamente, soprattutto nelle prime fasi della messa a punto del metodo, fattori di ulteriore complessità. Tuttavia, operando sullo stesso tipo di reperto biologico (ad es. l'urina) in condizioni estrattive ed idrolitiche sufficientemente costanti, i patterns cromatografici si rivelano infine, ad un'attenta analisi, sostanzialmente simili, costituendo anzi una sorta di *fingerprint* che è di notevole aiuto nell'identificazione della sostanza esogena ricercata (Fig. 2, 3).

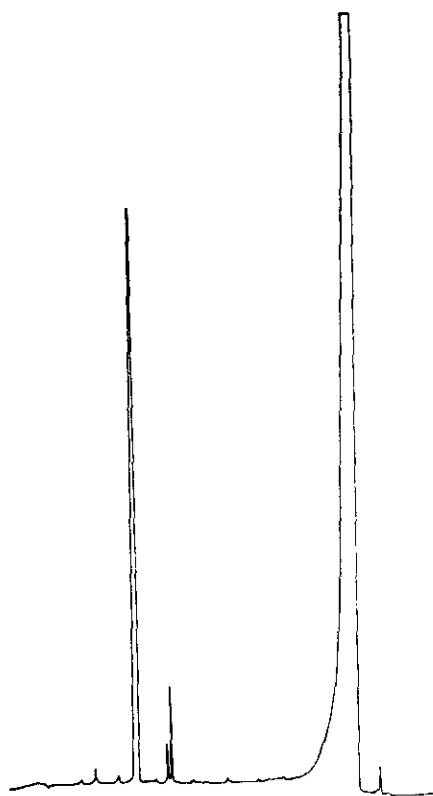


FIG. 1. - Gascromatografia su colonna capillare di uno standard di eroina, contenente tracce di monoacetil-morfina e acetilcodeina. Colonna SE 54, 15 m

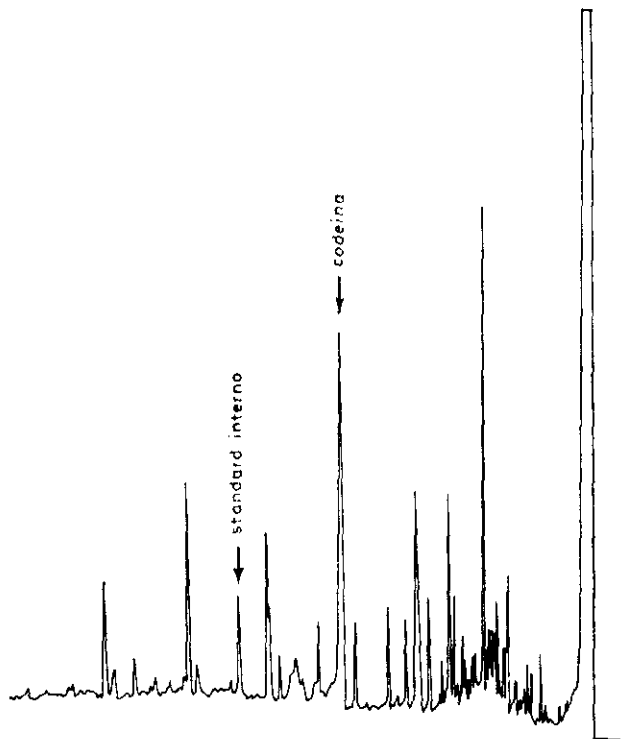


FIG. 2. - Analisi gascromatografica su colonna capillare di un estratto acetilato di urine. Colonna SE 54, 15 m, introduzione « on column »

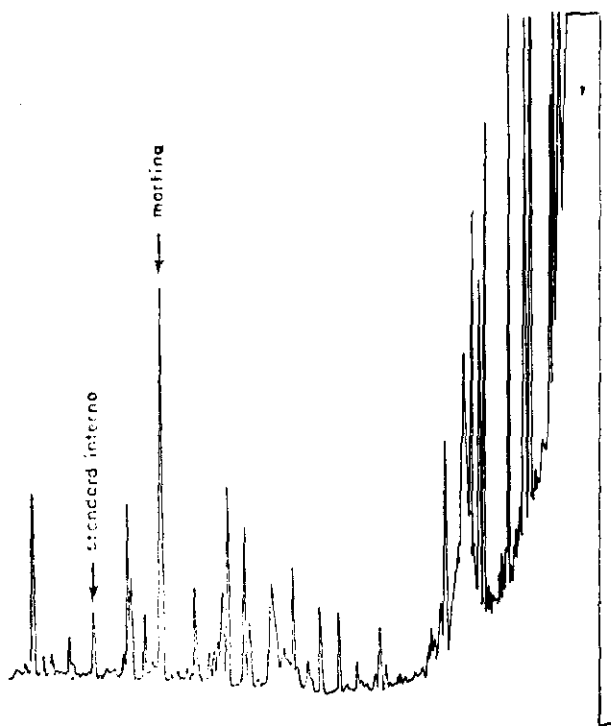


FIG. 3. - Analisi gascromatografica di un estratto acetilato di urine. Colonna SE 54, 15 m, introduzione *splitless*

Estrazione del materiale biologico.

Per quanto riguarda i problemi connessi alla fase estrattiva ed idrolitica, essi sono notoriamente anfosia alla natura chimica della morfina (a carattere legatitero) sia alla forma (come glucoronato) in cui prevalentemente si trova nelle urine: l'uno e l'altro parametro riducono notevolmente (fino al 90%) la quota di prodotto disponibile praticamente come tale.

A proposito dell'idrolisi, nel caso specifico della morfina, sarà preferibile quella chimica alla enzimatica; a proposito dell'estrazione si deve rilevare che le diverse tecniche (liquido/liquido, resine, carbone attivo, concentrazione su fase inversa) comportano differenti recuperi.

A nostro avviso, i trattamenti di estratti a composizione qualitativamente assai variabile, per la presenza di differenti sostanze coestratte, dovranno in qualche modo tener conto delle fasi successive (tecnica e procedimenti analitici da utilizzare per i relativi dosaggi) e delle capacità e del *training* sperimentale dell'operatore, soprattutto al fine di una corretta elaborazione e valutazione dei risultati.

CONCLUSIONE.

Sulla base di tutti questi elementi di valutazione, in parte di nostra diretta osservazione, in parte provenienti dalla letteratura, si può giungere a delle formulazioni conclusive.

Il metodo radioimmunologico rappresenta indubbiamente, allo stato attuale, una soluzione adeguata per lo *screening* di massa sull'uso di oppiacei. La sua insufficiente specificità rende indispensabile la verifica dei risultati positivi mediante una ulteriore analisi qualitativa e

quantitativa con metodo dotato di maggiore specificità la cui sensibilità non deve discostarsi eccessivamente da quella del RIA. Per il momento la scelta più realistica che ci si presenta è tra la TLC e la GLC. Il primo metodo, tuttavia, offre una sensibilità modesta per cui è da attendersi una percentuale non trascurabile di falsi negativi. Inoltre l'identificazione di piccole quantità di morfina su estratti biologici richiede una notevole esperienza: è quindi adottabile da laboratori, che svolgano routinariamente un gran numero di analisi di questo tipo. La GLC offre una sensibilità indubbiamente superiore e quindi anche in grado di compensare le perdite inevitabili che si realizzano in fase estrattiva. L'impiego della GLC su colonna capillare sembra offrire ulteriori vantaggi in quanto associa una maggiore

sensibilità ad una capacità di risoluzione che garantisce una più accurata identificazione degli oppiacei. La GLC su colonna capillare sembra quindi una scelta meritevole, in un prossimo futuro, di attenzione per i necessari approfondimenti e perfezionamenti applicativi.

Nel campo della gascromatografia non deve comunque essere dimenticato che attualmente l'impiego di rivelatori ECD comporta la possibilità di raggiungere sensibilità paragonabili ed in alcuni casi superiori a quelle del RIA.

Non va trascurato infine lo studio delle possibilità di impiego della HPLC che, a nostro avviso, è una tecnica della quale sono a tutt'oggi da considerare insufficientemente inesplorate le reali possibilità di impiego.

BIBLIOGRAFIA

1. FELBY, S., CHRISTENSEN, H. & LUND A. 1974. *Forensic Sci.* **3**: 77-81.
2. MULÈ, S.J. 1964. *Anal. Chem.* **36**: 1907-1914.
3. BAYER, I. 1964. *J. Chromatogr.* **16**: 237-238.
4. STEEL, J. A. 1965. *J. Chromatogr.* **19**: 300-303.
5. SCHWEDA, P. 1967. *Anal. Chem.* **39**: 1019-1022.
6. MULÈ, S.J. 1974. *J. Chromatogr. Sci.* **12**: 245-253.
7. CHEDIKEL, M.A. & PATEL, M.A. 1980. *Proc. Metrochem.* South Fallsburg, N.Y., 3-5 October.
8. HARBIN, D.N. & LOTT, P.F. 1980. *J. Liquid Chromatogr.* **3**: 243-256.
9. JANE, I. & TAYLOR J.F. 1975. *J. Chromatogr.* **109**: 37-42.
10. CLARKE, P.A. & FOLTZ, R.L. 1974. *Clin. Chem.* **20**: 465-469.
11. DAHLSTROM, B. & PAALZOW, L. 1976. *J. Pharm. Pharmacol.* **27**: 172-176.
12. IKEKAWA, N., TAKEYAMA, K., HOSOFY, E. & OKA, T. 1969. *Anal. Biochem.* **28**: 156-163.
13. MILLER, W.M., KULLBERG, M.P., BARNING, M.E., BROWN, L.D. & DOCTOR, B.P. 1973. *Biochem. Med.* **7**: 145-158.

Il problema della droga in Lombardia: contributi analitici ed epidemiologici

G. VANZETTI, M. CASSANI e D. VALENTE

Cattedra di Chimica Clinica della Facoltà di Scienze, Università di Milano e Laboratorio di Biochimica, Ospedale Ca' Granda, Milano-Niguarda

Riassunto. - Vengono riassunti i risultati del lavoro svolto negli ultimi anni dal nostro gruppo di lavoro nel campo del dosaggio delle droghe nei liquidi biologici; questi dosaggi sono utili non solo come ausilio per la diagnosi e il trattamento degli stati di intossicazione, ma anche per l'individuazione dei soggetti tossicofili, come controllo nei programmi di riabilitazione e a scopo di ricerca epidemiologica. Come esempio per quest'ultima applicazione vengono riferiti i risultati di due indagini conoscitive effettuate in merito alla diffusione delle droghe (eroina, marijuana) tra i giovani sottoposti a visita di leva del Distretto Militare di Milano, mediante ricerca di droghe nell'urina. In campo analitico, viene messa in luce l'utilità della ricerca della morfina e della cocaina nei capelli, come spia di una pregressa assunzione di droghe, e l'utilità della tecnica di inibizione dell'agglutinazione (HI) opportunamente aggiornata e modificata, come test qualitativo semplice e affidabile per la ricerca della morfina nelle urine.

Summary (Analytical and epidemiological contributions to the drug abuse in Lombardy). - Our group's work on assay of drugs of abuse in biological fluids is briefly reviewed; such assays are useful not only as an aid to clinical diagnosis and treatment of addiction cases, but also for the identification of addicts, for their follow-up during treatment, as well as for mass screening. As an example of this last application, we report the results of two surveys on the prevalence of heroin and marijuana addiction in two groups of 1000 draftees of the Milan military District, based on urinalysis. We also report on the technic and uses of two other useful tests: hair analysis by RIA methods for establishing the history of heroin or cocaine addiction, and the use of a modified HI method as a quick and reliable qualitative test for detecting morphine in urine.

Il consumo crescente di stupefacenti, e in particolare di eroina, da parte della popolazione giovanile lombarda ci ha indotto ad occuparci in questi ultimi anni del problema delle droghe e della loro ricerca nei liquidi biologici [1, 2].

In un primo tempo, abbiamo dovuto far fronte alle richieste di analisi provenienti dall'interno dell'Ospedale Ca' Granda per pazienti ricoverati in seguito ad intossicazione acuta o a scopo di terapia disintossicante. In seguito, siamo venuti incontro alle esigenze di altri Ospedali della regione, e in particolare dell'Ospedale Militare Principale di Milano; per quest'ultimo abbiamo

effettuato negli anni 1978-79 oltre 3000 analisi per la ricerca degli stupefacenti o dei loro derivati nelle urine di militari inviati per accertamenti dal Consiglio di Leva, o dai Reparti delle Forze Armate. Più di recente, abbiamo avuto l'incarico, insieme ad alcuni altri laboratori designati dalla Regione, di partecipare, mediante gli opportuni controlli analitici, al « programma meta-done » predisposto dalla Regione Lombardia per il recupero dei tossicodipendenti.

Indagini di screening. - I dati raccolti nel corso delle indagini effettuate per conto dell'Ospedale Militare Principale di Milano (Tab. 1), con le alte percentuali di positività riscontrate, ci hanno convinti della notevole

Tabella 1. - Campioni di urine inviati dall'ospedale militare di Milano per l'analisi delle droghe nel periodo maggio 1979-febbraio 1980.

	N.	%
Campioni inviati	1.404	—
Analisi richieste	3.032	—
Campioni negativi	271	19
Campioni positivi per una sola droga	689	49
Campioni positivi per due droghe	377	27
Campioni positivi per tre droghe	65	5
Campioni positivi per quattro droghe	2	0,2
TOTALE campioni positivi ..	1.133	81

	N. dosaggi	Casi positivi	%
Sostanze dosate:			
Morfina (eroina)	1.235	814	66
Amfetamine	854	230	27
Tetraidrocannabinoli (marijuana o hashish).....	700	438	69
Benzoil ecgonina (cocaina)	221	18	8
Altre analisi	13	6	—

diffusione del consumo di droghe da parte dei giovani militari, e ci hanno indotti ad effettuare, con l'incoraggiamento e la collaborazione delle massime Autorità della Sanità Militare, due indagini conoscitive su due gruppi di 1000 giovani del Distretto Militare di Milano sottoposti a visita di leva, rispettivamente nel periodo giugno-settembre 1978, e novembre-dicembre 1979 [1]. Nel primo gruppo di giovani abbiamo effettuato la ricerca della morfina nelle urine con metodo RIA, come indice di presunta intossicazione da eroina; nelle urine del secondo gruppo abbiamo ricercato con metodo RIA oltre alla morfina anche il Δ -9-tetraidrocannabinolo, catabolita dei principi attivi della canapa indiana, e indice del consumo di marijuana e di hashish. Per entrambi i gruppi abbiamo ricontrollato i risultati positivi con tecniche cromatografiche: cromatografia su carta, o su strato sottile (HPTLC) [2]. Nel primo gruppo abbiamo individuato 16 soggetti con urine positive per gli oppiacei; nel secondo gruppo abbiamo individuato 22 soggetti positivi per la morfina, e 56 soggetti positivi per il Δ -9-tetraidrocannabinolo.

In base a questi dati, abbiamo ipotizzato per i giovani sui 18-19 anni del Distretto Militare di Milano una frequenza dell'ordine del 2% per l'assunzione di eroina, e dell'ordine del 5-6% per la marijuana; quest'ultimo dato presenta notevole interesse, in quanto il consumo di marijuana costituisce spesso il primo passo verso la successiva assunzione di droghe pesanti come l'eroina. Percentuali analoghe alle nostre circa la frequenza del riscontro di morfina nelle urine sono state ottenute per i candidati alla leva di diversi Distretti Militari nel corso di una vasta indagine effettuata su scala nazionale, conclusa nel 1980, su circa 17.000 candidati alla leva, ad opera di Avico e Mariani [3]. Sia le nostre ricerche, sia quelle ora citate, di Avico e Mariani, dimostrano l'utilità delle indagini di *screening* per valutare la diffusione del consumo di droghe da parte di gruppi di popolazione « a rischio »: i metodi indiretti sinora impiegati a questo scopo danno un affidamento assai minore [1].

Aspetti medico-legali. - In campo militare, non vi è dubbio sull'utilità di ricercare gli oppiacei nelle urine in tutti i giovani sospetti di tossicofilia sottoposti alla visita medica di leva, allo scopo di confermare o di escludere con un dato obiettivo la validità dell'orientamento clinico. Si tratta di un'esigenza minima: si tenga infatti presente che, molti dei soggetti da noi riscontrati positivi per la morfina, presunti tossicofili, non sono stati individuati come tali dal medico di leva, e sono stati dichiarati abili al servizio militare e inviati ai Centri di addestramento reclute. È evidente il rischio di un possibile « contagio » nei confronti dei commilitoni. Per evitare questo pericolo, almeno nelle regioni in cui la droga è più diffusa può essere opportuno sottoporre i giovani ad uno *screening* per la presenza di morfina nelle urine all'atto della visita di leva; si potranno così individuare per tempo i soggetti tossicofili, e si potrà dare un valido fondamento ai provvedimenti medico-legali.

Sempre in campo militare, va tenuto presente il rischio della simulazione; alcuni giovani possono asserire di essere tossicodipendenti per ottenere la dispensa, o il rinvio del servizio militare. In questi soggetti l'esame delle urine può dare un risultato positivo per gli oppiacei, in seguito alla loro assunzione estemporanea

da parte di chi si vuole sottrarre all'obbligo del servizio di leva. Oggi è possibile smascherare i simulatori sottoponendo ad analisi un materiale biologico particolare: i capelli, che nei soggetti tossicodipendenti costituiscono una spia fedele del consumo di oppiacei. Le prime osservazioni in questo campo sono state effettuate da Baumgartner e coll. nel 1979 [4].

Nel nostro laboratorio abbiamo potuto confermare ed estendere le osservazioni dei predetti ricercatori, e mettere a punto una tecnica semplificata per l'estrazione della morfina (e anche della cocaina) dai capelli (Valente e coll. 1981) [5]. La ricerca della morfina nei capelli mediante analisi RIA dei loro estratti consente di confermare o di escludere una pregressa assunzione di droga, e di ricostruire la cronistoria di un'eventuale intossicazione. I capelli crescono infatti di circa 1 cm al mese; basta suddividere una ciocca di capelli tagliata alla radice in segmenti di 1 cm e analizzare i segmenti successivi per accertare, e seguire nel tempo una intossicazione pregressa. Nei simulatori, l'analisi dei capelli darà in via di massima risultati negativi; in altri casi sarà possibile accertare e definire nel tempo una precedente assunzione di droga; si potrà inoltre controllare l'astensione durante e dopo un trattamento di disintossicazione, ecc. L'interesse medico-legale di queste analisi è evidente.

Problemi tecnici e organizzativi. - Le analisi degli stupefacenti nei liquidi biologici comportano forti responsabilità medico-legali: è quindi opportuno accentrarle in un numero ristretto di laboratori qualificati. Questi laboratori devono essere attrezzati per analisi in serie; nel nostro laboratorio, ad esempio, vengono eseguite in media ogni mese oltre 1.000 determinazioni di stupefacenti nelle urine.

Per la preparazione delle analisi si possono utilizzare tecniche semiautomatiche; è necessario utilizzare metodi che escludano il rischio di contaminazione. Per la lettura dei risultati è necessario disporre di apparecchiature automatiche costose, di potenzialità elevata. È altresì indispensabile essere attrezzati per le analisi cromatografiche di controllo: per queste ultime rinviamo ad una nostra pubblicazione precedente [2]. I metodi più idonei per la determinazione in grande serie degli stupefacenti o dei loro derivati nei liquidi organici sono i metodi immunologici; in particolare i metodi radioimmunologici (RIA) ed enzimoimmunologici (tipo EMIT). Questi ultimi sono però caratterizzati da una sensibilità limitata (per la morfina non oltre 500 ng/ml), ciò che li rende poco adatti per uno *screening* efficace (Tab. 2). I metodi RIA sono più sensibili, ma richiedono la disponibilità di un laboratorio attrezzato *ad hoc*, e di personale particolarmente addestrato.

Tabella 2. - Sensibilità dei metodi immunologici per la determinazione della morfina.

	ng/ml
Metodo EMIT	500
Metodo HI (nostra variante)	200
Metodo RIA (Abuscreen Roche)	40

Un metodo rapido di screening con reattivi liofilizzati. — L'accentramento delle analisi in un numero ristretto di laboratori comporta problemi di trasporto dei campioni, e ritardi nelle risposte. In pratica, i risultati sono disponibili solo dopo alcuni giorni; ciò compromette assai spesso l'utilità della ricerca. Per superare questa difficoltà abbiamo ritenuto opportuno riprendere in esame, per l'uso pratico, una tecnica assai semplice e rapida proposta nel 1970 da Adler e Liu [6], basata sulla inibizione della emagglutinazione (Hemagglutination Inhibition = HI). Detti Autori hanno osservato infatti che la morfina contenuta nelle urine è in grado di inibire l'agglutinazione di emazie sensibilizzate, fatte reagire con un siero di coniglio antimorfina. In sostanza, si tratta di una tecnica analoga a quella correntemente impiegata per la diagnosi di gravidanza mediante ricerca con un metodo HI della gonadotropina corionica nelle urine. Il metodo HI è assai semplice ed ha una sensibilità elevata; il risultato può essere letto entro un'ora senza l'impiego di costosi apparecchi. Sinora però la tecnica HI per la ricerca della morfina nell'urina è stata poco utilizzata nei laboratori di analisi. È possibile che ciò dipenda da un'insufficiente affidabilità del metodo, così come è stato messo a punto sinora, o da un'insufficiente documentazione della sua validità. Per quanto ci risulta, vi è carenza di indagini dirette ad accertare la validità del metodo HI mediante confronto con i metodi di analisi più spesso impiegati per la ricerca della morfina nelle urine. La sola indagine di confronto di cui siamo a conoscenza è dovuta a Mulè e coll. [7]; in essa tuttavia è stato utilizzato come riferimento un metodo TLC di sensibilità limitata (1-5 µg/ml). Di conseguenza, in un'alta percentuale di casi si sono avuti risultati positivi con il metodo HI (e con altri metodi immunologici di alta sensibilità), e negativi con il metodo TLC; il confronto non ha consentito di accertare in modo esauriente la validità del metodo HI. Abbiamo quindi ripreso in esame la questione utilizzando una tecnica modificata per il test HI, e un metodo RIA di sensibilità elevata come riferimento. I reagenti necessari per il metodo HI sono stati preparati in forma liofila, su nostra richiesta, da un'azienda qualificata nel settore. In partenza i reattivi liquidi sono stati distribuiti in provette monouso; dopo liofilizzazione, ogni provetta contiene uno strato inferiore costituito da antisiero (siero di coniglio antimorfina) e uno strato superiore costituito da emazie umane stabilizzate con acido tannico, e sensibilizzate con morfina legata a sieralbumina di coniglio (RSA-morfina). Per il test il materiale liofilo viene sciolto mediante 100 µl di urina filtrata o centrifugata e 400 µl di acqua deionizzata. Il risultato viene letto dopo un'ora. Se le urine in esame non contengono morfina, le emazie vengono agglutinate dall'anticorpo e inglobate in un reticolo che ne inibisce la sedimentazione; se invece le urine contengono morfina questa si lega all'antisiero e l'agglutinazione delle emazie viene inibita; le emazie sedimentano e vanno a formare un anello sul fondo della provetta. La lettura è facilitata dall'uso di un agglutinoscopio (Fig. 1).

Le principali varianti da noi introdotte rispetto alla tecnica originaria di Adler e Liu sono state le seguenti: è stata adottata una sensibilità pari a circa 200 ng di morfina totale per ml, nettamente più bassa rispetto a quella sperimentata da Adler e Liu; una sensibilità più spinta (ad es. 50 ng/ml) portava ad una minore affidabilità del test (comparsa di alcuni falsi positivi);

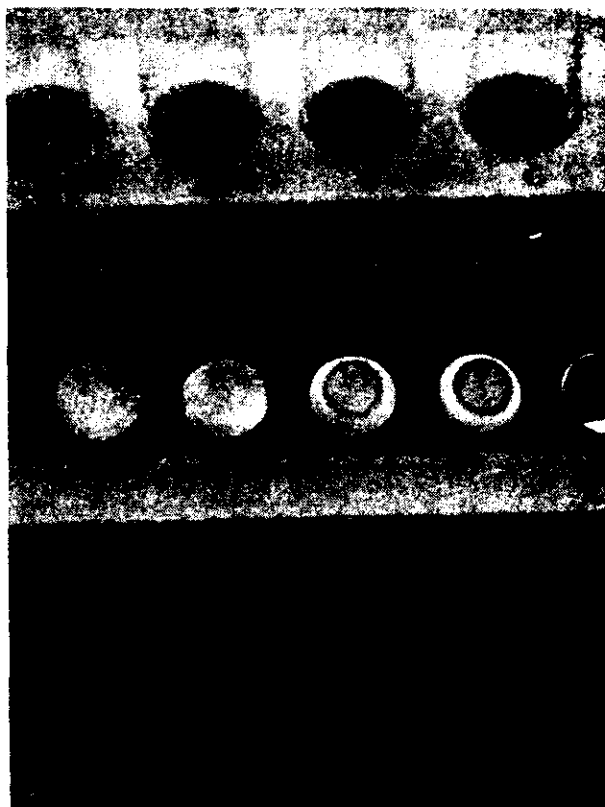


Fig. 1. — Lettura del test HI per la morfina nelle urine su due campioni negativi (sulla sinistra) e su due campioni positivi (sulla destra)

sono state utilizzate emazie umane anziché emazie di coniglio, ed è stata aumentata la concentrazione finale; si è così potuta dimezzare la durata del test e rendere più netta la lettura finale; i reagenti sono stati liofilizzati allo scopo di assicurarne la stabilità.

Una volta definita la tecnica, abbiamo confrontato su oltre 1.000 campioni di urina i risultati forniti dal test HI modificato con quelli ottenuti con il metodo RIA da noi correntemente utilizzato (Abuscreen della Ditta Roche). Come risulta dalla Tab. 3, l'accordo è stato eccellente. Va rilevata in particolare l'assenza quasi completa di « falsi negativi » per concentrazioni di morfina superiori a 200 ng/ml (un solo caso!), e la costante negatività delle urine negative e di quelle contenenti meno di 100 ng/ml. Le urine contenenti concentrazioni comprese tra 100 e 200 ng/ml hanno

Tabella 3. — Confronto tra il test HI e il metodo RIA (Abuscreen Roche) su 1.055 campioni di urina.

CONCENTRAZIONE MORFINA (Metodo RIA)	Positivi RIA ng/ml		Negativi RIA ng/ml	
	> 200	100-200	40-100	< 40
N. urine	565,0	95	83	312
Positivi HI	564,0	71	--	--
Percentuali	99,8	75	--	--
Positivi con il metodo RIA: 743 = 70 %.				
Positivi con il metodo HI: 635 = 60 %.				

dato risultati positivi nel 75 % e negativi nel 25 % dei casi; abbiamo inoltre ottenuto risultati in ottimo accordo tra loro utilizzando reagenti liofilizzati contenenti partite diverse di antisiero.

Tenuto conto di questi risultati, riteniamo che la tecnica HI per la morfina meriti di essere presa in seria considerazione come tecnica rapida di accertamento e di *screening*: i risultati positivi potranno essere ricontrrollati con metodi immunologici quantitativi (RIA, EMIT) e/o con tecniche cromatografiche appropriate. In teoria, il test HI potrebbe anche essere utilizzato per fornire dati semiquantitativi circa la concentrazione

della morfina nelle urine: a questo scopo sarebbe sufficiente ripetere il test, nei casi positivi, su diluizioni scalari di urina, come già suggerito da Adler e Liu. In pratica tuttavia è preferibile controllare, o far controllare, con metodi quantitativi i risultati positivi ottenuti con il test HI.

Ringraziamenti.

Ringraziamo sentitamente il Dr. E. Iaccheri della Ditta Boehringer-Biochemia-Robin, per la preparazione e la fornitura dei reagenti per il test HI e per la costante collaborazione.

BIBLIOGRAFIA

1. VANZETTI, G., BENEDETTI, U., CASSANI, M., SCARINGI, G. & VALENTE, D. Le droghe e i giovani di leva: ricerche su larga scala mediante analisi nelle urine. *Giorn. It. Chim. Clin.* **5** (4), 403.
2. VALENTE, D., CASSANI, M. & VANZETTI, G. 1980: La determinazione delle droghe e dei loro metaboliti nelle urine: tecniche immunologiche di alta sensibilità e metodi cromatografici di controllo. *Giorn. It. Chim. Clin.* **5** (4), 413.
3. Progetto TO.DI. 1981. Prevalenza di assuntori di oppiacei negli iscritti alla leva per il 1980. *Rapporto al Ministro della Sanità* E.B.1.
4. BAUMGARTNER, A.M., JONES, P.F., BAUMGARTNER, A.W. & BLACK, T.C. 1979. Radioimmunoassay of hair for determining opiate-abuse histories. *J. Nucl. Med.* **20**: p. 748.
5. VALENTE, D., CASSANI, M., PIGLIAPOCHI, M. & VANZETTI, G. 1981. Hair as the sample in assessing morphine and cocaine addiction. *Clin. Chem.* **27**: 1952-1953.
6. ADLER, F.L. & LIU, C.T. 1971. Detection of morphine by hemagglutination inhibition technique. *J. Immunol.* **106**: 1684-1685.
7. MULÈ, S.J., BASTOS, M.L. & JUKOFSKY, D. 1974. Evaluation of Immunoassay method for detection, in urine, of drugs subject to abuse. *Clin. Chem.* **20**: 243-248.

Esperienze e risultati del Laboratorio di Chimica Tossicologica Forense dell'Istituto di Medicina Legale di Firenze

F. MARI e E. BERTOL

Istituto di Medicina Legale e delle Assicurazioni, Università degli Studi, Firenze

Riassunto. - *L'evoluzione degli accertamenti eseguiti nei liquidi biologici di soggetti in trattamento metadonico o morfिनico e il confronto dei risultati quali-quantitativi con i dati anamnestici e clinici e con la composizione di reperti di eroina provenienti dal traffico illecito ha consentito di: differenziare il momento dell'assunzione di oppiacei da eventuali positività dovute a code di eliminazione; escludere la metabolizzazione della morfina in codeina nell'uomo; attribuire la eventuale presenza di codeina, entro determinati rapporti (4-18 % della morfina) all'acetil-codeina presente (5-15% dell'eroina) nei reperti del traffico illecito.*

Summary (Experiments and results of the Toxicological Laboratory of the Forensic Medicine Institute in Florence). - *The development of the body-fluids controls of addicts in methadone or in morphine-treatment as well as the comparison of the quali-quantitative determinations with the anamnestic and clinical data, and with the composition of heroin seizures, allowed: to differentiate the subjects assuming opiates from the ones giving positive test (for residual tailing); to leave out the codeine as metabolite of morphine; to refer the found out codeine (as a range, 8-14 % of the morphine) to the acetyl-codeine contents as 5-15 % of the heroin in the seizures.*

INTRODUZIONE.

Fino dal 1972 il Laboratorio di Chimica Tossicologica Forense dell'Istituto di Medicina Legale dell'Ateneo fiorentino ha affrontato il problema della diagnosi chimico-tossicologica di assunzione di oppiacei. Proprio in questa epoca ci venivano inviati, dal Reparto di Tossicologia Medica dell'Ospedale, campioni di urine degli allora rari tossicodipendenti da morfina sui quali veniva sperimentata per la prima volta in Italia la terapia di decondizionamento con metadone. Con il passare degli anni la terapia metadonica si andò sempre più sviluppando, sempre presso il predetto Reparto, mentre nel 1979 si iniziava a Firenze presso il Centro Tossicodipendenze del Comune la terapia decondizionata con morfina in soggetti eroinomani.

La problematica che il nostro laboratorio ha dovuto affrontare è stata quindi inizialmente quella di accertare la presenza nelle urine di metadone e l'assenza di morfina, per controllare se la terapia metadonica venga

regolarmente eseguita. Da quando poi, in seguito ai disposti ministeriali, il metadone viene somministrato in loco l'unico accertamento di laboratorio è quello dell'assenza di metaboliti degli oppiacei. Poiché il regolamento interno del Reparto di Tossicologia Medica prevede l'esclusione dalla terapia metadonica, giudicata inefficace, quando ripetutamente si verifici l'assunzione concomitante di oppiacei, si rende necessario non solo un controllo giornaliero, ma, per nostra esperienza, anche una determinazione quantitativa della presenza degli oppiacei nelle urine. Questo perché solo così è possibile differenziare il momento di una assunzione di oppiacei da eventuali positività dovute invece a code di eliminazione in giorni successivi. Infatti prove sperimentali da noi condotte in collaborazione con il Reparto di Tossicologia Medica su soggetti cui era stata somministrata per via intramuscolare e per via endovenosa una dose di soli 10 mg di morfina, hanno dimostrato un reperimento di morfina perdurante nel tempo. La Tab. 1 mostra la media dei valori quantitativi di morfina ottenuti in prelievi urinari successivi fino alla 36^a ora dalla somministrazione dei 10 mg.

Tabella 1. - *Escrezione urinaria di morfina (µg/ml) dopo somministrazione di 10 mg di morfina HCl.*

ORE	3 ^a	6 ^a	9 ^a	12 ^a	15 ^a	18 ^a	30 ^a	36 ^a
i.m. . .	7,30	6,07	5,51	3,82	—	2,93	0,43	—
e.v. . .	6,40	3,58	1,82	—	0,85	0,40	—	—

La Tab. 2 mostra come è possibile dirimere tra una nuova assunzione e code di eliminazione dovute ad una assunzione precedente. È evidente in questi casi che una sola risposta qualitativa (positiva o negativa) non permette questa differenziazione. In un programma di controlli urinari così impostato si intravede quindi a nostro avviso l'utilità della determinazione quantitativa dei metaboliti degli oppiacei nelle urine.

I programmi di trattamento con morfina vengono invece effettuati a Firenze dalle varie Unità Sanitarie Locali di Firenze e Provincia, ed anche per queste il nostro laboratorio esegue di routine i controlli urinari.

Tabella 2. — *Escrezione urinaria di morfina ($\mu\text{g}/\text{ml}$) in alcuni soggetti sottoposti a terapia metadonica.*

NOME	Giorno																					
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14								
M.M.	—	—	—	7,2	3,4	—	5,8	2,6	0,9	8,1	6,3	4,2	0,8	—	—	—	—	—	6,2	5,4	1,0	—
M.V.	4,3	2,0	0,9	0,3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
N.R.	—	—	—	0,9	0,7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
C.M.	—	—	—	0,9	7,4	5,4	1,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
M.S.	6,2	5,4	1,0	0,9	5,0	0,9	7,6	8,4	5,6	7,8	5,8	2,2	8,5	6,2	—	—	—	—	—	—	—	—
C.L.	4,3	2,5	0,7	6,5	0,9	0,4	5,0	0,9	7,4	7,1	6,8	0,5	5,2	5,4	7,0	6,8	6,8	8,7	—	—	—	—
C.A.	—	—	—	8,3	4,4	3,0	0,8	3,0	0,5	—	0,8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
B.S.	5,8	7,3	7,8	5,0	7,0	—	—	6,0	—	8,0	3,4	—	1,8	—	—	—	—	—	—	—	—	—
L.C.	—	—	—	6,0	3,8	3,0	—	1,0	1,0	0,9	0,9	0,9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

In questi casi il verificare se la terapia morfina viene regolarmente eseguita risulta molto più problematico, anche se i controlli urinari venissero effettuati in giorni molto ravvicinati ed anche se la risposta analitica comprendesse il risultato quantitativo: infatti è noto che troppe variabili intervengono nel metabolismo della morfina e dell'eroina, per poter dare un significato al dato analitico sia qualitativo che quantitativo. L'utilità dell'esame urinario di laboratorio è però essenziale all'inizio del trattamento sia per individuare, con uno *screening* generale, se richiesto, l'eventuale presenza di uno stato di politossicomania, sia come ausilio per la diagnosi medica dell'esistenza della tossicodipendenza o meno e talvolta anche del suo grado. Con ripetuti controlli infatti, e con la determinazione quantitativa dei metaboliti urinari degli oppiacei, la risposta del laboratorio ha un significato essenziale nella diagnosi, in quanto è poco probabile ad esempio che il ritrovamento di livelli urinari di tali metaboliti piuttosto alti, in tempi ripetuti e assai vicini, non sia effettivamente indice di uno stato di tossicodipendenza e non della sua simulazione, come il reperimento continuo in più giorni a distanza di tempo ravvicinata, di livelli molto bassi, non può indicare un grave stato di tossicodipendenza, essendo nota la tolleranza che gli oppiacei inducono. Ecco perché anche in questi programmi di decondizionamento con morfina preferiamo fornire al terapeuta anche il dato quantitativo.

MATERIALI E METODI.

Come tecniche analitiche nel nostro laboratorio adottiamo il sistema EMIT DAU automatizzato per la ricerca iniziale di *screening*. Il controllo viene eseguito per routine e su un campione percentuale dei controlli giornalieri. Le tecniche di controllo consistono nella cromatografia su strato sottile e nella gascromatografia degli estratti urinari ottenuti con i sistemi classici per

la determinazione quali-quantitativa dei metaboliti degli oppiacei dalle urine.

I campioni che vengono esaminati dal nostro laboratorio, per i controlli urinari negli stati di tossicodipendenza da oppiacei, provengono dal Reparto di Tossicologia Medica dell'Ospedale (che esegue il trattamento con metadone) e dalle 5 Unità Sanitarie Locali individuate nel Comune di Firenze (che eseguono il trattamento con morfina). Inoltre afferiscono sempre al nostro laboratorio i campioni di altre Unità Sanitarie Locali fuori Comune e più precisamente quelle di Prato, di Sesto Fiorentino, di Scandicci, di Borgo San Lorenzo e di Empoli.

RISULTATI E DISCUSSIONE.

Avendo a disposizione un vasto numero di campioni urinari di soggetti in trattamento decondizionante con morfina, ci siamo posti il problema se fosse possibile riuscire ad individuare l'assunzione di eroina, essendo questo forse il più importante problema per i Sanitari dei vari Centri. È noto infatti che i metaboliti urinari della morfina e dell'eroina non si differenziano fra loro; studiando a fondo quanto riportato dalla letteratura in tema di metabolismo degli oppiacei si deve ammettere che è inesistente nell'uomo la via metabolica di trasformazione della morfina in codeina tramite O-metilazione. In realtà in letteratura, questa asserzione, pur largamente riportata, è sostenuta però da un solo gruppo di ricercatori, quello di Boerner. Durante i nostri controlli su strato sottile e in gascromatografia spesso veniva rilevata la presenza di codeina assieme alla morfina. Pertanto, nella convinzione che l'ipotesi metabolica di Boerner fosse errata e che la presenza di codeina fosse da attribuirsi solo alla presenza di acetilcodeina che è costante nella eroina illecita, abbiamo voluto verificare se i campioni in cui la codeina veniva reperita assieme alla morfina appartenessero sempre a soggetti

eroinomani. Un controllo delle schede anamnestiche che ci vengono sempre allegate alle richieste delle singole analisi ci ha confermato che si trattava proprio di tossicodipendenti da eroina che si presentavano al Centro per richiedere il trattamento con morfina, oppure di soggetti che pur assumendo morfina terapeutica dichiaravano anche una assunzione di eroina. Abbiamo allora eseguito una sperimentazione su 220 campioni urinari (70 soggetti in sicura e controllata terapia di sola morfina e 150 soggetti eroinomani).

I risultati ottenuti hanno confermato la nostra teoria: non si ha metabolizzazione della morfina in codeina nell'uomo e ciò è dimostrato dall'assenza di questa sostanza in tutti i 70 soggetti assuntori di sola morfina; la presenza di codeina assieme alla morfina, in determinati rapporti, è dovuta soltanto alla acetilcodeina presente sempre nell'eroina illecita ed è quindi indice di assunzione di eroina.

La Tab. 3 mostra lo schema della nostra sperimentazione con i risultati ottenuti. Naturalmente l'assenza della codeina non dà invece la certezza che non vi sia stata ugualmente un'assunzione di una piccola quantità di eroina, ovvero, ma questo ci sembra meno probabile, di una eroina senza tracce o con tracce minime di acetilcodeina.

Tabella 3. - *Schema della sperimentazione e risultati ottenuti.*

220 campioni di urina (precedentemente positivi per pli oppiacei con saggio EMIT)	Risultati
I Gruppo: 70 campioni di urina di soggetti che ricevevano sicura- mente solo morfina (60-120 mg/ giorno):	Codeina assente.
18 in trattamento cronico.	
52 assuntori di oppiacei in programma di decondiziona- mento controllato mediante morfina	Codeina presente nella quantità del 4-18 % della concentrazione di morfina.
II Gruppo: 150 campioni di urina di soggetti sicuramente eroinomani	
Morfina farmaceutica HCl	Codeina presente in pic- cole quantità 0,12- 0,25 %.
Campioni di eroina illecita prove- niente dai sequestri	Presenza di acetilco- deina: 5-15 % del- l'eroina.

Natura e caratteristiche delle droghe del mercato clandestino in Milano: risultanze di controlli effettuati nel periodo 1972-1980

E. MAROZZI (a) e E. SALIGARI (b)

(a) *Cattedra di Chimica Tossicologica, Facoltà di Farmacia, Università degli Studi, Milano;* (b) *Istituto di Medicina Legale e delle Assicurazioni, Università degli Studi, Milano*

Riassunto. - *Gli Autori hanno preso in considerazione le fondamentali caratteristiche quali-quantitative degli stupefacenti pervenuti, nel periodo compreso fra il 1972 e il 1980, al Laboratorio Chimico-Tossicologico dell'Istituto di Medicina Legale dell'Università di Milano. La casistica presa in esame riguarda indagini eseguite per conto dell'Autorità Giudiziaria, relative a sequestri effettuati in Milano e in zone limitrofe. Tale casistica è stata esaminata sotto due diversi punti di vista. In primo luogo vengono forniti gli elementi conoscitivi fondamentali riferentisi all'intera casistica; in secondo luogo, invece, gli elementi riguardanti le sofisticazioni e le percentuali di principio attivo. Inoltre sono stati presi in considerazione i dati relativi alla frequenza di comparsa del singolo stupefacente riferito sia al totale dei sequestri che al peso complessivo di sostanza sequestrata.*

Summary (Characteristics of illicit drugs in Milan: results of controls carried out in the period 1972-1980). - *The basic quali-quantitative characteristics of drugs sent to the Chemico-Toxicological Laboratory of the Istituto di Medicina Legale, University of Milan, have been studied. The examined casuistry is referred to investigations carried for Authority's account related to confiscated drugs in Milan and its surroundings. This casuistry has been examined under two main points of view: the first regarding the elements referring to sophistications and percentages of active substance. Furthermore data on the frequency of each single component related both to the sum of confiscations and to the total weight of confiscated drugs have been considered.*

PREMESSA.

Il fenomeno dell'abuso di droghe è condizionato dalle forme di sofisticazioni cui le droghe stesse vengono sottoposte. Le sofisticazioni, a loro volta, sono estremamente variabili per fattori legati tra l'altro alla zona ed all'epoca alle quali ci si riferisce.

In questa nota è stata presa in considerazione la casistica, pervenuta nel periodo 1972-80 alla Sezione di Tossicologia Forense dell'Istituto di Medicina Legale e delle Assicurazioni della Università di Milano, riferentisi ad indagini eseguite per conto dell'Autorità Giudiziaria. Tale casistica riguarda indagini relative a sequestri effettuati sia in Milano sia in zone limitrofe,

ma non può essere considerata rappresentativa della droga circolante sul mercato clandestino milanese, in quanto altri esperti hanno prestato la propria opera di periti all'Autorità Giudiziaria milanese nello stesso periodo. Riteniamo, peraltro, che l'esame attento della casistica considerata, indipendentemente dalla sua rappresentatività, possa fornire informazioni estremamente utili sull'evoluzione del fenomeno dell'abuso di droga. Abbiamo esaminato il fenomeno sotto due diversi punti di vista: in primo luogo, si sono forniti gli elementi conoscitivi fondamentali riferentisi all'intera casistica considerata, riguardante la globalità degli stupefacenti sequestrati e pervenuti al nostro laboratorio. Questo, per valutare complessivamente l'andamento del fenomeno, e soprattutto, per mettere in evidenza, ove possibile, l'eventuale efficacia repressiva della legge 22 dicembre 1975, rispetto a quella vigente in epoca antecedente. In secondo luogo, si sono raccolti gli elementi riguardanti le sofisticazioni e le percentuali di principio attivo riscontrate negli stupefacenti più diffusi e dotati di maggiore tossicità. A questo proposito va rilevato che è stata particolarmente studiata l'eroina al fine, soprattutto, di trarne informazioni utili a chiarirne il ruolo, nei casi sempre più frequenti di morti susseguenti alla assunzione di dosi, spesso molto variabili, della stessa.

ANDAMENTO GENERALE DEL FENOMENO.

Un esame sommario della casistica complessiva è riportato nella Tab. 1; esso consente di evidenziare un aumento costante e continuo nei vari anni considerati per l'eroina, mentre questo non appare così evidente per le altre droghe. A proposito della canapa indiana, che per quanto attiene il numero dei sequestri risulta essere la droga con una distribuzione annuale più omogeneo, va rilevato, riguardo al peso, un andamento eccezionale nel 1978 dovuto ad un sequestro di 394,243 kg.

Una migliore comprensione del fenomeno si ha dall'esame delle Tab. 2-4. Dal quadro, sostanzialmente concordante, che ne risulta si devono rilevare le particolarità della *Cannabis* (1978, già accennato) e degli amfetaminici (1980, 4,927 kg fendimetrazina). Dai con-

Tabella 3. - Percentuali di frequenza annuali dei singoli stupefacenti riferiti al totale dei casi dell'anno.

STUPEFACENTE	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	1980
Canapa	52,63	35,30	50,00	54,46	26,25	40,00	39,39	26,58	17,91
Eroina	2,63	7,84	15,15	25,89	56,25	33,33	42,42	43,93	55,00
Amfetaminici	13,15	37,25	19,70	11,60	5,00	8,00	8,08	18,49	9,58
Cocaina	23,68	13,72	15,15	7,14	11,25	17,33	9,09	10,40	16,25
LSD	7,90	5,88	3,03	0,89	1,25	1,33	1,01	0,57	1,25

Tabella 4. - Frequenza di comparsa annuale del singolo stupefacente calcolata rispetto al peso totale di stupefacente sequestrato nei nove anni considerati.

STUPEFACENTE	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	1980
Canapa	1,78	1,14	2,22	0,70	0,62	10,91	71,70	2,25	8,64
Eroina e morfina	0,06	0,04	0,02	0,16	0,42	3,78	16,97	9,48	69,026
Amfetaminici	9,34	21,36	0,62	1,57	0,15	0,20	0,60	6,56	59,67
Cocaina	14,08	22,13	0,65	1,40	1,40	17,39	0,76	5,81	36,35

fronti tra i pesi medi dei singoli stupefacenti sequestrati nell'anno (Tab. 5), si rileva il netto aumento verificatosi, dopo il 1975, dei valori relativi agli oppiacei (eroina più morfina), aumento che non è facile stabilire se sia stato determinato dall'efficacia repressiva della legge n. 685/1975, o non, piuttosto dalla grande diffusione del fenomeno dell'abuso che si è avuto in questi ultimi anni. Probabilmente, il fenomeno è influenzato da entrambi i fattori, considerando che dal 1977 in poi i valori riscontrati sono nell'ordine delle centinaia, mentre, precedentemente, erano dell'ordine dell'unità o al massimo delle decine.

STUPEFACENTI SINGOLI.

Eroina. - Abbiamo considerato preliminarmente e complessivamente le impurezze di origine e di sintesi, nonché le sostanze di taglio e i diluenti osservati. In Tab. 6 abbiamo riportato le frequenze di comparsa relative al totale dei sequestri di eroina e rispettivamente al peso totale di eroina esaminata negli anni compresi

tra il 1972 e 1980, e i corrispondenti dati relativi al 1981. Circa le impurezze di origine, va rilevato che la frequenza di mono-acetilmorfina ed acetilcodeina nella eroina clandestina, è praticamente di regola. Circa le altre impurezze di origine la presenza di morfina appare irrilevante mentre meritevole di particolare segnalazione risulta la presenza di narcotina e papaverina, che nel 1981 appaiono qualche volta accompagnate dalla tebaina. La frequenza di questi alcaloidi dell'oppio è stata rilevata a partire dal 1979 per divenire più frequente nel 1980 e quasi di regola, nel 1981. Questa constatazione ci appare di un certo rilievo ove si consideri che essa indica, almeno per il mercato milanese, l'introduzione di un nuovo tipo di eroina precedentemente mai osservata. Questa eroina dovrebbe provenire da una morfina grezza nella quale, almeno per una diretta esperienza relativa ad un sequestro di circa 64 kg di droga contenenti il 48,90 % di alcaloide, il rapporto tra alcaloidi a struttura fenantrenica e rispettivamente benzilisoquinolinica risulta compresa tra 3 e 13 con maggior frequenza per quelli compresi tra 3 e 5 e rispettivamente tra 10 e 13. La variabilità di tale rapporto è da attribuire esclu-

Tabella 5. - Peso medio del singolo caso.

	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	1980
Canapa	0,5	0,35	0,38	0,06	0,16	2,05	10,35	0,27	1,13
Eroina (a)	88,13	14,77	3,79	8,14	13,67	217,32	579,52	178,96	749,80
Cocaina	161,44	326	6,80	18,12	16,11	137,84	8,77	33,33	96,15

I pesi sono espressi in kg/caso per la canapa; g/caso per gli altri stupefacenti.

(a) Questo valore comprende i quantitativi di eroina e morfina.

Tabella 6. - *Frequenza di comparsa di diluenti, sofisticanti, impurezze di origine e di sintesi riscontrate nella eroina esaminata nei primi mesi dell'anno 1981.*

SOSTANZA	% calcolata rispetto alla casistica totale		% calcolata rispetto al peso totale	
	1981	1972-1980	1981	1972-1980
Monoacetilmorfina	93,75	75,70	99,96	83,78
Acetilcodeina	93,75	65,64	99,96	75,41
Morfina	4,16	1,95	0,003	0,03
Narcotina	29,16	10,61	98,31	23,50
Papaverina	33,33	11,73	98,31	21,03
Tebaina	4,16	—	0,09	—
Brown sugar	—	23,27	—	37,55
Caffeina	4,16	18,15	0,42	6,84
Procaina + Lidocaina	37,50	6,42	79,41	1,608
Cocaina	4,16	—	0,03	—
Chinina	—	0,27	—	0,007
Zuccheri	72,91	27,93	80,78	11,43

sivamente alla narcotina la cui percentuale variava da valori dell'ordine del 2% fino al 10% e più. Il motivo della variabilità del contenuto in narcotina appare legato alla natura stessa dell'acaloide, la cui estraibilità è funzione strettamente correlata al pH di estrazione. Ci appare molto importante la segnalazione del caso in oggetto, non solo, per il fatto che si tratta di materia prima dalla quale si ottiene un tipo di eroina forse destinata anche per il futuro immediato ad un'ulteriore diffusione, ma anche in considerazione dei dati analitici

complessivi da noi ottenuti che parrebbero indicare per la morfina grezza esaminata un'origine dalla paglia di papavero piuttosto che quella più classica dall'oppio.

Sarebbe interessante stabilire se campioni di eroina, ottenuti dalla stessa materia prima, sono circolanti in zone diverse dalla nostra. Per quanto attiene alle sofisticazioni abbiamo considerato quella *brown sugar* nella quale può essere presente o stricnina o caffeina, definendo tali quei reperti che per il loro aspetto granulare e per il colore potevano rientrare in questo particolare raggruppamento, mentre ne abbiamo scorporato la sofisticazione con caffeina per i reperti che non presentavano le caratteristiche organolettiche della *brown sugar*.

Al contrario, abbiamo segnalato separatamente la sofisticazione con anestetici locali, spesso associati alla caffeina, e la diluizione con zuccheri (generalmente lattosio) che spesso coesistono. La segnalazione della chinina, così frequentemente citata nei lavori americani, ha esclusivamente un valore storico in quanto è stata ritrovata una sola volta nel 1973.

In Tab. 7 abbiamo riportato le percentuali di frequenza dei singoli componenti riferita sia al totale dei sequestri che al peso totale della sostanza sequestrata. Dall'esame di tali dati, si rileva l'assoluta preminenza dell'eroina *brown sugar* negli anni 1976, 1977, 1978 e la sua progressiva diminuzione negli anni 1979 e 1980 fino alla scomparsa nel 1981. A partire dal 1978 la diluizione con zuccheri e le sofisticazioni con caffeina e procaina appaiono più frequenti. Peraltro, la variabilità in contenuto in principio attivo della forma di eroina oggi in commercio può essere uno dei fattori che hanno determinato, tra gli altri, l'aumento della mortalità da droga.

La frequenza di peso dei reperti di eroina è stata calcolata rispetto sia al numero totale dei reperti sia al peso totale di eroina esaminata. Il reperto di maggior frequenza di comparsa (Tab. 8) è compreso fra i 100 e 500 mg, seguito da quello fra i 500 ed i 1000.

Tabella 7. - *Valori delle percentuali di frequenza dei sofisticanti, diluenti e delle impurezze di origine e sintesi riscontrate annualmente nell'eroina.*

SOSTANZE	1972		1973		1974		1975		1976		1977		1978		1979		1980	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
MAM	—	—	80	100	70	96	65	28	42	38	68	95	50	92	79	98	98	89
Ac-Codeina	—	—	—	—	—	—	7	0,04	13	4	24	24	53	91	88	95	92	89
Morfina	—	—	—	20	0,30	—	—	2	0,20	—	—	5	—	3	0,10	—	—	—
Narcotina	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	30	70
Papaverina	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	33	63
Zuccheri	100,00	100,00	—	—	—	—	—	—	—	—	20	0,21	23	20	27	53	50	19
Caffeina	—	—	—	40	88	76	47	—	—	—	—	—	—	12	21	12	12	1
Brown Sugar	—	—	—	—	—	—	—	89	67	80	94	45	91	17	17	4	0,30	—
Procaina + Lidocaina	—	—	—	—	—	—	3	0,21	—	—	—	—	2	0,01	3	7	15	0,37
Chinina	—	—	20	80	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Valori effettivi (a)	1	88,13	4	59,08	10	37,94	29	236,1	45	615,6	25	5.434	42	24.340	76	13.601	126	22.307

Legenda: A = Percentuale rispetto ai casi dell'anno; B = Percentuale rispetto al totale dei g esaminati nell'anno.

(a) I valori effettivi comprendono: A = Numero totale dei casi dell'anno; B = Peso totale di sostanza esaminata nell'anno.

Tabella 8. - *Frequenza dei reperti di eroina in rapporto al peso.*

PESO IN MG DEI REPERTI	% sul numero totale dei reperti	% sul peso totale di sostanza esaminata
1-50.....	21,98	0,024
50-100.....	12,28	0,030
100-500.....	23,07	0,355
500-1000.....	19,18	0,497
1000-2000.....	5,19	0,177
2000-10000.....	9,40	94,988

Dal confronto delle frequenze di comparsa dei singoli tagli di eroina, rispetto al totale dei grammi sequestrati nell'anno e al totale dei grammi sequestrati nei vari anni aventi la stessa percentuale di principio attivo, si rileva (Tab. 9) che, dal 1977 in poi prevalgono i tagli a contenuto più elevato in stupefacente, con prevalenza nel 1980 del taglio compreso fra 75-100. Per quanto riguarda la distribuzione nel singolo anno dei vari tagli si è registrata una notevole uniformità. I dati relativi alla frequenza di distribuzione mensile calcolata per il 1980, sia rispetto al numero dei sequestri, sia al peso di sostanza sequestrata, mostrano (Tab. 10) i valori più elevati nei mesi di aprile e dicembre (per i pesi), e in giugno (per i sequestri).

Cannabis indica. - Questo stupefacente ha mantenuto relativamente costante la sua frequenza di comparsa in confronto alla *escalation* verificatasi per la eroina e gli oppiacei in genere. Al fine della sua qualificazione come stupefacente in base al contenuto in THC, in

Tab. 11 abbiamo riportato i valori percentuali medi, minimi e massimi di THC osservati nell'anno 1980 per campioni di *cannabis*, suddivisi in quelli del tipo *erba* e *hashish*, raffrontati con quelli ottenuti da altri Autori. Abbiamo inoltre segnalato il contenuto in THC osservato nel 1981 per un campione di *olio di hashish*.

Cocaina. - Questo stupefacente presenta oggi particolare interesse, in quanto la sua diffusione ha mostrato nell'anno 1980 un particolare aumento, e tale tendenza (Tab. 12) si è ulteriormente confermata nei primi quattro mesi di quest'anno e non sembra quindi rientrare in quell'andamento sinusoidale che si era notato negli anni precedenti e i dati fondamentali riguardo ai sofisticanti e diluenti della cocaina per il 1980 e per il 1981 sono riportati nella Tab. 12. Valori particolarmente elevati di frequenza di comparsa nei sequestri esaminati nel 1981 sono stati segnalati in base al rilievo contemporaneo di cocaina ed eroina (31 %, per l'eroina, addirittura 68 % per la cocaina se si fa riferimento alla frequenza calcolata rispetto al numero di sequestri).

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE E RIASSUNTIVE.

Tenendo conto delle limitazioni indicate in premessa, e in base alla somma dei controlli analitici che sono stati presi in considerazione si può desumere: il fenomeno dell'abuso di droga è condizionato da fattori di carattere locale e temporale legati soprattutto al tipo di droga fornita dal mercato che varia in funzione del luogo e del tempo cui ci si riferisce, senza tener conto di altre motivazioni (commerciali, di moda). Riteniamo peraltro molto importante che l'esame della casistica sia stato eseguito tenendo doverosamente conto di tale considerazione, almeno per quanto riguarda le

Tabella 9. - *Frequenza dei singoli tagli di eroina rispetto al totale di g sequestrati nell'anno.*

TIPO DI TAGLIO	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	1980
Tracce.....	—	100	73,74	29,36	1,39	0,32	0,0009	0,38	2,89
1-10.....	98,81	—	—	0,036	0,00015	4,57	12,05	5,32	0,21
10-20.....	1,18	—	0,67	15,12	0,32	3,44	0,33	15,13	15,58
20-30.....	—	—	5,15	2,22	1,07	4,27	0,25	32,19	9,07
30-40.....	—	—	5,96	6,53	86,87	0,076	21,23	26,10	7,01
40-50.....	—	—	1,05	4,58	2,08	36,84	33,79	13,37	5,12
50-75.....	—	—	13,84	0,075	8,25	40,37	24,33	21,90	10,07
75-100.....	—	—	—	42,05	0,08	10,08	8,08	10,24	50,61

Tabella 10. - *Anno 1980 frequenza di comparsa mensile riferita al peso (A) di droga sequestrata e al numero dei sequestri (B).*

	Gennaio	Febbraio	Marzo	Aprile	Maggio	Giugno	Luglio	Agosto	Settembre	Ottobre	Novembre	Dicembre
A....	0,289	6,519	0,512	22,086	3,029	10,945	0,25	0,318	12,648	5,477	6,955	28,44
B....	2,68	6,71	6,71	12,75	7,38	20,80	8,05	5,36	12,08	9,39	2,68	4,02

Tabella 11. - *Rapporto fra le percentuali di THC da noi riscontrate nel 1980 e quelle osservate in altri laboratori.*

AUTORE	% THC riscontrate			
	Minimo	Medio	Massimo	
Davis e coll. 1970	0,26	(a) 1,85	11,53	
Ek e coll. 1972	0,30	3,20	10,50	
Eskes e coll. 1973	2,16	4,34	10,30	
Fairbairn e coll. 1973	0,70	(b) 3,30	3,70	
Machata	0,50	3,08	5,30	
Marigo e coll.	0,10	3,10	5,30	
Masoud e Doorenbos	—	(b) 1,00	—	
Laboratorio di Milano	{ Erba	0,34	1,29	2,41
	{ Hashish	0,803	3,27	5,50
	{ Olio	—	14,20	—

(a) 10 campioni di marijuana 2 di hashish.
(b) Solo foglie.

Tabella 12. - *Frequenza di comparsa di sofisticanti e diluenti della cocaina calcolata rispetto al numero di sequestri (A) e rispetto al peso totale di sostanza sequestrata (B) 1980 e 1981.*

SOFISTICANTI E DILUENTI	A		B	
	1980	1981 (a)	1980	1981 (a)
Procaina	23,07	18,18	4,38	0,11
Lidocaina	20,51	45,45	3,17	1,10
Amilocaina	5,12	4,54	3,20	0,012
Fendimetrazina	2,56	45,45	0,22	2,72
Metilamfetamina	2,56	—	0,19	—
Zuccheri	15,40	—	2,40	—
Caffeina	2,56	9,09	0,014	0,58

(a) Primi 4 mesi. Totali cocaina (1981 primi 4 mesi): 22 casi; 23.765 grammi.

variazioni che si sono prodotte nel tempo. La frequenza di comparsa relativa al numero dei sequestri attiene, in realtà, soprattutto alla droga che perviene all'utente; mentre quella relativa al peso riguarda particolarmente la droga commercializzata in quantitativi elevati, che perviene all'utente solo dopo essere stata sottoposta a sofisticazione e diluizione. L'approfondimento delle informazioni riguardanti le sofisticazioni, per il nostro angolo di osservazione del fenomeno droga, ci mette in condizioni di rilevare particolarmente le conseguenze letali dell'abuso di droga.

Circa gli aspetti generali del fenomeno, risulta costante l'aumento della frequenza di comparsa della eroina rispetto alle altre droghe nel corso degli anni considerati; a fronte della relativa costanza della *Cannabis indica* e sostanzialmente anche della cocaina, che

solo nel 1980, come d'altra parte gli amfetaminici, mostra un aumento notevole, ulteriormente confermato nel 1981. Un elemento che deporrebbe nettamente a favore della efficacia repressiva della legge, si rileva dall'aumento considerevole del peso medio di droga riferito al singolo sequestro. È evidente che tale costante aumento di valori dell'ordine della unità fino alle centinaia può anche essere dovuto alla maggior diffusione del fenomeno dell'abuso di droghe.

In mancanza di altri elementi relativi alle sofisticazioni, non abbiamo ritenuto di fare una netta distinzione fra impurezze di origine e di sintesi, sofisticazioni vere e proprie, diluizioni; ma abbiamo preferito piuttosto riferirci alla composizione.

Il riscontro di maggior rilievo da noi osservato negli ultimi due anni considerati, e ulteriormente confermati nel 1981, riguarda la presenza nella eroina di percentuali piuttosto consistenti di papaverina e narcotina (occasionalmente di tebaina), delle quali relativamente costante quella della papaverina, piuttosto variabile la narcotina per la natura stessa di tale sostanza, che risulta estraibile unitamente agli altri alcaloidi dell'oppio solo a pH molto alcalini. Riteniamo meritevole di attenta riflessione il dato qui sopra segnalato, considerata la sua elevata frequenza osservata nel 1980, che è andata ulteriormente ancora aumentando nel 1981. Non sappiamo se questo particolare tipo di eroina, ottenuta cioè da una morfina grezza senza procedere ad alcuna separazione dagli altri alcaloidi dell'oppio, avrà una diffusione particolare nel mercato clandestino della droga.

Relativamente alle sofisticazioni, nel periodo tra il 1976 e il 1979 (precedentemente il fenomeno eroina appare di scarso rilievo) prevalgono stricnina e caffeina o la sola caffeina nella forma detta *brown sugar*. Questa sofisticazione raggiunge il suo massimo negli anni 1977-78 per poi calare nel 1979 ed annullarsi praticamente nel 1980. A partire dal 1979, si inizia a diffondere un tipo di eroina diverso, nella quale ha la più elevata frequenza di comparsa la sofisticazione praticata con zuccheri, massime il lattosio, o con anestetici locali (soprattutto procaina e lidocaina), con prevalenza di quest'ultima in apparenza nel 1981.

Il passaggio dalla sofisticazione di tipo *brown sugar* ad altre di tipo diverso ha consentito il diffondersi di eroina con un contenuto di principio attivo estremamente variabile, il che non si verifica con la *brown sugar* che per le sue caratteristiche organolettiche (colore e granulosità) poco o nulla si prestava ad ulteriori sofisticazioni e/o diluizioni.

La tossicità dei sofisticanti oggi usati appare indubbiamente inferiore di quella delle stricnina e caffeina che compaiono nella *brown sugar*; ciononostante, il numero delle morti da droga appare in continuo aumento, almeno secondo la nostra esperienza. E questo, indipendentemente dall'influenza che può avere sulla mortalità l'aumento della diffusione del fenomeno dell'abuso, sembra un'indiretta conferma della teoria secondo la quale morti da droga sono da correlare strettamente alla entità della dose effettiva di eroina assunta, relativamente allo stato di tolleranza del soggetto al momento nel quale questo la assume.

Il peso di eroina che compare con maggior frequenza è risultato di 100-500 mg seguito da quello di 500-1000 mg mentre è prevalente in modo assoluto il taglio a maggior contenuto di eroina (75-100).

La maggior frequenza mensile dei sequestri per il 1980 è stata registrata nel mese di giugno mentre, per quanto attiene ai pesi, la maggior frequenza di comparsa riguarda l'aprile e il dicembre.

A proposito della *Cannabis indica*, e distinguendo fra le preparazioni del tipo marijuana (erba) e quella del tipo hashish, abbiamo rilevato una buona concordanza tra i relativi contenuti in tetraidro cannabinolo da noi riscontrati e quelli riportati da altri Autori [1-5]. Senza soffermarsi in ulteriori dettagli si ritiene di dover rilevare che il problema della qualificazione come stupefacente sussiste solo per il materiale del tipo dell'erba, che nel complesso è da ritenere di entità trascurabile.

Per quanto riguarda la cocaina, merita di essere rilevata da un lato la sua aumentata frequenza nel 1980, ulteriormente confermata nel 1981; nonché la sua sofisticazione con anestetici locali che risulta particolarmente frequente nella droga destinata all'utente rispetto a quella di origine che generalmente è pura. Tra le sostanze usate per la sofisticazione della cocaina merita segnalazione la fendimetrazina, un amfetaminico posto in IV Tabella nella legge n. 685/1975, che ha avuto nel 1980 una certa diffusione a Milano, almeno a stare

al numero dei sequestri operati, e sulla cui tossicità non si hanno elementi di conoscenza approfonditi.

Un ulteriore elemento conoscitivo è quello riguardante il rilievo contemporaneo nello stesso sequestro di eroina e cocaina. La frequenza di comparsa di tale dato è apparso considerevole nel 1981; mentre è stato osservato ma in grado inferiore nel 1980. La cosa appare di grande interesse in quanto conferma le notizie della notevole diffusione della cocaina tra gli utenti di morfiniti, verificatasi a Milano negli ultimi due anni; fatto che ha trovato un ulteriore triste elemento di motivazione nei casi di morte da assunzione mista di cocaina ed eroina osservati ultimamente. Il grande aumento di sequestri di cocaina verificatosi nel 1981 conferma l'apertura di un nuovo mercato (quello degli utenti di eroina) per questa droga, che fino agli anni 70 sembrava indirizzata verso un tipo di clientela diverso da quello sopra riportato.

Il costante parallelismo osservato tra aumento della mortalità ed aumento della entità della droga sequestrata sembra indicare che un ulteriore approfondimento delle indagini sul materiale sequestrato potrebbe fornire nuovi elementi di conoscenza utili a chiarire maggiormente le modalità con le quali si producono le morti da droga.

BIBLIOGRAFIA

1. DAVIS, K. H. JR., MARTIN, N. H., PITT, C. G., WILDES, J. W. & WALL, H. E. 1970. The preparation and analysis of enriched and pure cannabinoids from marijuana and hashish. *Lloydia*. **33**: p. 453.
2. EK, N. A., LONBERG, E., MAEHLY, A. C. & STROMBERG, L. 1972. Cannabinoid content of fifty seized hashish samples. *J. Forensic Sci.* **17**: p. 456.
3. FAIRBAIRN, J. W., HINDMARCH, I., SIMIS, S. & TYLDEN, E. 1974. Cannabinoid content of some english reefers. *Nature* **242**: p. 276.
4. FAIRBAIRN, J., LIEBMAN, J. A. & SIMIE, S. 1971. The tetrahydrocannabinol, content of cannabis leaf. *J. Pharm. Pharmac.* **23**: p. 558.
5. MASOUD, A. & DOORENBOS, N. J. 1973. Mississippi-Groan *Cannabis sativa* L.III.: Cannabinoid Content. *J. Pharm. Sci.* **62**: p. 312.

Abuso di stupefacenti: casistica dei decessi riferibili alla Procura della Repubblica di Milano e Monza

F. LODI (a) e V. GAMBARO (b)

(a) *Cattedra di Tossicologia Forense, Istituto di Medicina Legale e delle Assicurazioni, Università di Milano.*

(b) *Istituto di Medicina Legale e delle Assicurazioni, Università di Monza.*

Riassunto. - *I decessi avvenuti subito dopo assunzione di sostanze stupefacenti, relativamente alla Procura della Repubblica di Milano e di Monza per il periodo 1973-1980, hanno presentato negli ultimi anni un incremento di ordine aritmetico. Vengono prese in considerazione: a) le cause dei decessi (nei primi anni sostanze diverse, successivamente eroina e/o morfina e dal 1980 cocaina associata a morfina); b) l'età media delle popolazioni (circa 22 anni); c) il sesso (un numero molto più alto per i maschi); d) i mesi dell'anno (con un massimo in aprile); e) i giorni della settimana (un massimo al giovedì). Vengono riportati i risultati analitici (relativi al 1980) in cui nella maggior parte dei casi si è rinvenuta la sola morfina; vengono quindi analizzate le concentrazioni medie di morfina nel sangue e nei diversi organi; viene verificato se la distribuzione tissutale di morfina è influenzata dalla concentrazione ematica e se le concentrazioni ematiche ed encefaliche sono influenzate dall'associazione con depressivi e stimolanti. Viene infine sottolineato come, un aspetto degno di nota, sia dato dalla comparsa della cocaina sia per la tossicità sua che dei suoi sofisticanti.*

Summary (Drug abuse. Survey of deaths from the data of the "Procura della Repubblica" of Milan and Monza). - *The A.A. refer to the survey of the deaths occurred just after the assumption of drugs, in the Milan and Monza areas (data from the "Procura della Repubblica"). Such number had, in the last years, an arithmetical increase. The items taken into consideration are the following: a) the survey of the deaths (in the early years drugs, afterwards heroin and/or morphine, since 1980 cocaine and/or morphine, since 1980 cocaine and morphine); b) the population average age (about 22 years old); c) the sex (a high number for the male sex); d) the months of the year (maximum in april); e) the days of the week (maximum in Thursday). Analytical results are reported related to 1980, when in most cases morphine alone was found; morphine average amounts in the blood and in various organs are analyzed; furthermore it is studied whether or not tissular amount of morphine is influenced by hematic concentration, and whether or not hematic and encephalic concentrations are influenced by association with sedative and stimulant drugs. Finally it is stressed the appearance of cocaine, both for itself and its adulterants toxicity.*

L'aumento impressionante dei decessi da abuso di stupefacenti verificatosi negli ultimi anni in Italia ha

reso attuale, per noi, una problematica già nota e sviluppata negli USA, in Inghilterra, in Svezia, ecc. [1] (a).

Il fenomeno, che in origine riguardava quasi esclusivamente le grandi città, ha ultimamente interessato anche la provincia, il che rende più difficile un reale rilevamento della situazione. La presente statistica, che deve essere considerata un aggiornamento di quella pubblicata da Marozzi e coll., si riferisce esclusivamente al territorio relativo alla Procura della Repubblica di Milano e di Monza e riguarda il periodo 1973-80.

Per il 1981 vengono riferiti solamente il numero dei decessi ed i dati disponibili, cioè età, epoca della morte, sostanza identificata, essendo per lo più i dosaggi in via di espletamento. Riteniamo utile precisare che i dati riportati si riferiscono a casi di decesso verificatisi immediatamente dopo assunzione di sostanze stupefacenti inoculate, si ritiene, per via endovenosa; pertanto non rientrano nella presente statistica i soggetti deceduti a distanza per complicazioni settiche, virali, ecc. la cui morte tuttavia, va strettamente correlata con l'abuso di sostanze stupefacenti.

Essendo la presente una relazione di tipo casistico, si ritiene superfluo indicare le metodiche chimico-tossicologiche applicate per l'identificazione ed il dosaggio delle sostanze rilevate, nonché la reperibilità dei composti morfiniti con le diverse tecniche con o senza idrolisi preventiva del materiale biologico in esame, trattandosi di notizie ampiamente note. Dai risultati riportati si può riscontrare che mentre i decessi per assunzione di stupefacenti diversi sono limitati ai primi anni, la casistica viene successivamente polarizzata dall'eroina e/o morfina finché, nel 1980 e nel 1981, si constata una rimarchevole presenza di cocaina in concomitanza con la morfina (20% nel 1980 e 39% nel 1981) (Tab. 1).

L'età media della popolazione investigata risulta (Tab. 2) di anni 22,7, inferiore cioè ai valori medi (tra 24,6 e 31 anni) riportati da altri. In particolare considerando i soggetti deceduti nel 1980, l'età media dei soggetti che abusavano della associazione morfina-cocaina era più elevata, mentre nel 1981 si nota una inversione dei dati con precipitazione dell'età media dei

(a) I dati riferiti in bibliografia sono comuni a diverse citazioni e pertanto i relativi richiami sono riportati insieme.

Tabella 1. - *Distribuzione dei decessi per abuso di sostanze stupefacenti dal 1958 al 1981.*

ANNO	Numero decessi		TOTALE
	Eroina	Altre droghe	
1958.....	—	1 Petidina	1
		1 fenmetrazina	—
1973.....	—	1 fenmetrazina + pentazocina	2
1974.....	2	1 metadone-diidrocodeina	3
1975.....	4	1 pentazocina	5
1976.....	9	1 atropina	10
1977.....	8		8
1978.....	13	1 metadone	14
1979.....	19		19
1980.....	39	1 cocaina	40
1981 (a)	26		26
		TOTALE...	128

(a) 1° quadrimestre.

Tabella 2. - *Età media dei tossicodipendenti deceduti (121) nel periodo 1974-80.*

EPOCA MORTE	N. soggetti	Età media
1974.....	2	23,5
1975.....	4	23,7
1976.....	9	22,4
1977.....	8	23,4
1978.....	13	22,5
1979.....	19	25,9
1980.....	40	24,4
1981.....	26	21,8
TOTALE ...	121	23,66

Tabella 4. - *Distribuzione percentuale mensile delle morti.*

	Gen- naio	Febbraio	Marzo	Aprile	Maggio	Giugno	Luglio	Agosto	Settem- bre	Otto- bre	Novem- bre	Dicem- bre
75-79 (53 casi)	7,6	5,7	7,6	17,0	3,8	7,6	9,4	5,7	11,3	11,3	7,6	5,7
80 (40 casi)	5,0	0,0	17,5	15,5	10,0	2,5	5,0	2,5	5,0	15,0	2,5	17,5
75-80 (93 casi)	6,5	3,2	11,8	16,1	6,5	5,4	7,5	4,3	8,6	12,9	5,4	10,8

soggetti che usavano morfina+cocaina (Tab. 3). I maschi rappresentano l'88,4% e le femmine l'11,6% della nostra casistica, con leggere differenze rispetto ai dati di altri Autori: da 85% a 77%. La distribuzione mensile dei casi (Tab. 4) mostra una maggiore concentrazione di decessi nei mesi di marzo, ottobre, dicembre con un massimo in aprile (16 casi), mentre la distribuzione giornaliera mostra un massimo di decessi al giovedì (11 casi, pari al 27,5%).

Tabella 3. - *Raffronto dell'età media tra i soggetti nei cui visceri è stata riscontrata presenza di morfina o di morfina + cocaina.*

	Anno	N. casi	Età media
Morfina	1980	31	23,45
	1981	16	22,06
Morfina + cocaina	1980	8	26,5
	1981	10	19,1

RISULTATI.

Per quanto riguarda le risultanze analitiche relative al periodo 1958-1979 si rimanda al lavoro di Marozzi e coll., si riportano qui, invece, i dati del 1980 relativi ai 39 casi esaminati nonché i dati complessivi 1958-1980. Nella Tab. 5 sono riportati relativamente al 1980 il numero dei casi in cui le varie sostanze sono state rinvenute e la relativa percentuale, mentre nella Tab. 6 sono riportate per esteso le risultanze analitiche con particolare riferimento alla associazione delle sostanze indicate.

La morfina è stata rinvenuta nel 47,5% dei casi mentre nei restanti casi sono presenti contemporaneamente diverse sostanze. In particolare va sottolineata la frequente presenza di alcool (25% dei casi) e di cocaina (20%) e benzodiazepine. Le concentrazioni ematiche medie di tali sostanze sono risultate: per l'alcool etilico di 70 mg% (m 30-M 160), per il diazepam di 0,38 mcg/g (m 0,1-M 0,89); per la cocaina di 8,7 mcg/g (m 0,26-M 30,69). Sono riportate in Tab. 7 le concentrazioni medie di morfina nel sangue e nei diversi visceri, riscontrate nel corso del 1980 e la media dei corrispondenti valori riscontrati nel periodo 1973-1980. Per valutare l'influenza della con-

centrazione ematica sulla distribuzione tissutale sono stati raggruppati tutti i casi in quattro gruppi (Tab. 8 e Fig. 1), rapportando al valore medio della concentrazione ematica posta uguale a 1 le concentrazioni della morfina negli altri visceri.

Tabella 6. - *Rilievi analitici su 40 casi (1980) di morti per abuso di stupefacenti.*

	Casi
Cocaina	1
Eroina	19
Eroina + cocaina	2
Eroina + alcool	2
Eroina + caffeina	1
Eroina + benzodiazepina	2
Eroina + cocaina + alcool	3
Eroina + cocaina + caffeina	2
Eroina + alcool + caffeina	3
Eroina + benzodiazepina + caffeina	2
Eroina + benzodiazepina + codeina	1
Eroina + cocaina + alcool + codeina	1
Eroina + alcool + caffeina + promazina	1

Tabella 5. - *Altre sostanze reperite nei 40 casi esaminati nel 1980.*

SOSTANZA	1980	
	N. casi	%
Alcool	10	25,0
Cocaina	8	20,0
Benzodiazepine	5	12,0
Fenotiazina	1	2,5
Codeina	2	5,1
Caffeina	9	23,0

Tabella 7. - *Confronto tra le concentrazioni medie di morfina (mcg/ml o g) dei casi del 1980 e del periodo 1973-80.*

VISCERI	1980					1973-80				
	N. casi	Max	Min	SD	\bar{x}	N. casi	\bar{x}	SD	Min	Max
Sangue	39	4,80	0,017	1,03	1,11	82	1,27	1,27	0,017	7,07
Urina	31	168,77	0,06	34,55	21,92	65	16,09	26,94	0,06	168,7
Bile	34	398,00	1,20	124,66	102,93	66	74,32	106,00	0,13	398,0
Fegato	36	8,40	0,02	1,74	1,49	79	2,35	4,92	0,02	8,40
Rene	37	12,48	0,079	2,16	1,74	80	1,96	2,71	0,079	13,50
Encefalo	39	3,70	0,002	0,63	0,49	75	0,52	1,04	0,000	8,34
Polmone	36	13,38	0,025	2,84	2,03	79	1,93	2,45	0,025	13,38

Tabella 8. - *Concentrazioni di morfina (mcg/ml o g) in rapporto alla presenza di altre sostanze (S = stimolanti; D = Depressanti) nei 39 casi del 1980.*

	Sangue	Urina	Bile	Fegato	Rene	Encefalo	Polmone
M (Casi totali 19)	$0,98 \pm 0,76$ (19) (0,11-2,40)	$27,05 \pm 44,30$ (14) (0,06-168,77)	$129,70 \pm 137,4$ (16) (11,47-430)	$1,79 \pm 1,91$ (17) (0,23-8,40)	$1,91 \pm 1,31$ (17) (0,26-4,51)	$0,47 \pm 0,34$ (19) (0,03-1,32)	$2,10 \pm 2,35$ (18) (0,15-9,97)
M+S (Casi totali 5)	$1,58 \pm 1,37$ (5) (0,26-3,25)	$17,77 \pm 23,70$ (5) (0,55-58,00)	$90,17 \pm 52,58$ (3) (36,00-141)	$1,79 \pm 2,33$ (5) (0,40-5,90)	$1,83 \pm 1,44$ (5) (0,35-3,90)	$0,51 \pm 0,62$ (5) (0,04-1,60)	$2,43 \pm 3,10$ (5) (0,26-7,70)
M+D (Casi totali 5)	$1,59 \pm 1,83$ (5) (0,45-4,80)	$10,29 \pm 17,24$ (5) (0,08-40,50)	$89,86 \pm 172,6$ (5) (0,86-398)	$2,07 \pm 1,89$ (4) (0,59-4,72)	$3,32 \pm 5,13$ (5) (0,73-12,5)	$1,02 \pm 1,51$ (5) (0,19-3,70)	$4,23 \pm 6,11$ (4) (0,82-13,38)
M+D+S (Casi totali 10)	$0,88 \pm 0,84$ (10) (0,02-2,33)	$22,86 \pm 30,92$ (7) (1,70-80)	$70,46 \pm 95,04$ (10) (1,2-256)	$0,60 \pm 0,61$ (10) (0,02-2,15)	$0,74 \pm 0,48$ (10) (0,08-1,56)	$0,24 \pm 0,23$ (10) (0,002-0,63)	$0,68 \pm 0,42$ (9) (0,025-1,26)

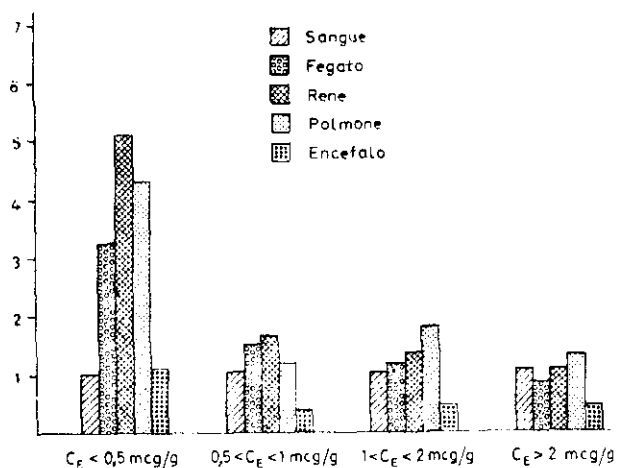


FIG. 1. - Valore delle concentrazioni tissutali di morfina rapportati alla corrispondente concentrazione ematica (C_E) posta = 1

Si è così potuto constatare che:

- per la concentrazione ematica inferiore (0,5 mcg/g) la concentrazione nei diversi visceri è dell'ordine di 3-5 mcg/g (fegato-rene-polmone) o di 1 mcg/g (encefalo);

- per tutte le altre concentrazioni considerate la concentrazione nei diversi visceri è dell'ordine di 1-1,5 mcg/g e per l'encefalo di 0,5 mcg/g.

In presenza concomitante di depressanti o di stimolanti il livello ematico risulta più elevato del 50% mentre l'associazione morfina+depressanti+stimolanti lascia il livello ematico pressoché invariato. Un dato interessante è quello relativo alla concentrazione encefalica che rimane pressoché costante per l'associazione di morfina con stimolanti, praticamente raddoppia con i depressanti e si dimezza per i casi di contemporanea presenza di morfina, depressanti e stimolanti. Infine (Tab. 9) i livelli tissutali medi soprattutto ematici, di cocaina riscontrati in 6 casi di presenza contemporanea alla morfina, sono molto elevati rispetto alle concentrazioni relative al caso di intossicazione da sola cocaina ed ai valori medi relativi ai 12 casi riportati da Baselt.

L'aspetto più significativo è rappresentato nel 1980 dalla comparsa della cocaina, precedentemente assente,

Tabella 9. - Livelli tissutali di cocaina (mcg/ml o g) in un caso di intossicazione acuta in rapporto alle concentrazioni medie riscontrate in 6 soggetti deceduti per assunzione contemporanea di eroina e cocaina.

VISCERI	Cocaina		Cocaina + Eroina			
	Conc.	Conc.	SD	Min.	Max	N
Sangue.....	13,99	8,07	13,06	0,26	8,043	5
Urina.....	—	104,32	192,20	0,03	443,69	5
Bile.....	—	23,01	34,33	0,18	80,00	5
Fegato.....	30,71	1,45	1,22	0,05	2,19	3
Rene.....	37,81	0,89	1,27	0,04	2,35	3
Encefalo....	26,61	0,24	0,24	0,03	0,49	3
Polmone....	9,58	1,08	1,46	0,08	2,75	3

(positività nel 20% dei casi) e l'aumento della stessa nel 1981 (positività nel 37% dei casi). Questo dato ha una notevole importanza dal punto di vista tossicologico sia per la tossicità in sé dell'associazione morfina-cocaina sia per quanto riguarda i sofisticanti; si è legittimamente sostenuto che nelle morti da eroina l'agente tossico era da identificare nell'eroina e non nei sofisticanti in quanto:

- i sofisticanti erano fino a 2 anni fa per lo più caffeina e stricnina (0,5-1%) ed ora sono costituiti da zuccheri e pertanto la loro azione tossica è trascurabile;

- nei casi da overdose l'impiego di antagonisti della morfina risolve la crisi confermando quindi che l'agente tossico è la morfina.

Questa asserzione rimane ancora valida, ma la situazione si complica quando all'eroina si trova associata la cocaina. Non è stato possibile correlare la qualità della droga con i decessi: nei 5 casi in cui è stata esaminata la droga in possesso del deceduto la sua composizione ha escluso sostanze particolarmente tossiche né sono stati rilevati livelli ematici di morfina elevati (da 1,7 a 0,1 mcg/mg).

BIBLIOGRAFIA

- BASELT, R. & STEWART, C. 1978. Cocaine stability in biological fluids. In: *Disposition of toxic drugs and chemicals in man*. C. Randall & R. Baselt (Eds.). Biomedical Publications. Canton Connecticut, 1.
- CHERUBIN, C., MCCUSHER, J., BADEN, M., KAVALER, F. & AMSEL, Z. 1972. The epidemiology of death in narcotic addicts. *Am. J. Epidemiol.* **96**: 11-22.
- FELBY, S., CHRISTENSEN, H. & LUND, A. 1974. Morphine concentration in blood and organs in cases of fatal poisoning. *Forensic Sciences.* **3**: 77-81.
- GAMBARO, V., LODI, F., MAROZZI, E., PARIALI, A. & SALIGARI, E. 1978. La diagnosi chimico-tossicologica nelle morti da morfina considerazioni su 16 casi. *Ann. Ist. Super. Sanità.* **14** (4): 715-734.
- HELPERN, M. 1972. Fatalities from narcotic additions in New York City, incidence, circumstances and pathologic findings. *Hum. Pathol.* **3** (1): 13-21.
- MAROZZI, E., GRANDI, M. & SALIGARI, E. 1980. Rilevazioni sui soggetti morti per droga. Esperienze dell'Istituto di Medicina Legale dell'Università di Milano dal 1958 ad oggi. *Natizie Sanità.* Regione Lombardia, anno 3, n. 27, II Suppl.
- PRICE, K. R. Fatal cocaine poisoning. *J. For. Sci. Soc.* **14**: 329-333.
- RANDALL, C., BASELT, R. C., ALLISON, D. J. & WRIGHT, J. A. 1975. Acute heroine fatalities in San Francisco - Demographic and toxicologic characteristics. *West. J. Med.* **122**: 455-458.
- RICHARDS, R. G., READ, D. & CRAVERY, R. M. 1976. Death from intravenously administered narcotics: a study of 114 cases. *J. Forensic Sci.* **21**: 467-482.
- ROBINSON, A. & WILLIAMS, F. M. 1971. Post mortem distribution of morphine in heroin addicts. *Med. Sci. Law.* **11**: 135.
- STEWART, D. J., INABA, T., TANG, B. K. & KALW, W. 1977. Hydrolysis of cocaine in human plasma by cholinesterase. *Life Sci.* **20**: 1557-1564.