



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

**Corso di laurea in Scienze Psicologiche Cognitive e
Psicobiologiche**

Elaborato finale

**Neurobiologia delle dipendenze: lo stato
dell'arte sul**

Disturbo da Consumo di Alcool

**Neurobiology of addiction: the state of the art on
Alcohol Use Disorder**

Relatore

Prof. Alessandro Angrilli

Laureando: Luca Troia

Matricola: 2012809

Anno Accademico 2022-2023

INDICE

INTRODUZIONE	p. 4
1. EPIDEMIOLOGIA DEL DISTURBO DA USO DI ALCOL	
1.1 La situazione a livello globale	p. 5
1.2 L'Italia	p. 8
1.3 Il Veneto	p. 9
2. IL DISTURBO DA USO DI ALCOL (DUA)	
2.1 Caratteristiche fenomenologiche	p. 11
2.2 Una panoramica sulla pericolosità dell'alcol	p. 12
3. NEUROBIOLOGIA DELLA DIPENDENZA	
3.1 Dipendenza e cervello	p. 15
3.2 La neurobiologia dell'alcol: farmacocinetica e farmacodinamica	p. 18
3.2.1 Alcol e Acido Gamma-Amminobutirrico (GABA)	p. 19
3.2.2 Alcol e Serotonina (5-HT)	p. 21
3.2.3 Alcol e Dopamina (DA)	p. 22
3.2.4 Alcol e Glutammato	p. 22
3.2.5 Alcol e Oppioidi endogeni	p. 23
4. LA COMORBIDITÀ	
4.1 Definizione e implicazioni	p. 25
4.2 DUA e principali Disturbi esternalizzanti	p. 26
4.3 DUA e Disturbo Depressivo Maggiore (DDM)	p. 27
4.4 DUA e Disturbi del pensiero	p. 28
4.4.1 Il Disturbo Psicotico alcol-indotto (AIPI)	p. 28
5. TERAPIA FARMACOLOGICA E NON FARMACOLOGICA	
5.1 La terapia farmacologica	p. 30
5.1.1 Il Disulfiram	p. 30

5.1.2 Il Naltrexone	p. 31
5.1.3 Il sodio oxibato	p. 32
5.1.4 L'Acamprosato	p. 32
5.2 La terapia non farmacologica: la terapia cognitivo-comportamentale	p. 33
5.3 Una proposta innovativa: la Montagnaterapia	p. 35
6. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	p. 37
BIBLIOGRAFIA	p. 39

INTRODUZIONE

La letteratura sulle dipendenze, sia essa scientifica o meno, si caratterizza per un emblematico tratto condiviso: la mancanza di una chiara e preliminare definizione di dipendenza, che possa disambiguare quel senso comune e popolare che sempre di più alimenta uno stigma debilitante nei confronti dei pazienti che esperiscono tale condizione. La necessità di approfondire tale tematica emerge dal contatto diretto e in prima persona avuto presso il Ser.D. di Azzano Decimo (PN) durante il mio tirocinio curriculare e dalla mia attuale attività di volontariato presso la Pronta Accoglienza Villa Ida (PD). Risulta lampante, anche ad occhi inesperti, la condizione stigmatizzante e discriminatoria che viene proiettata sugli utenti a carico di questo tipo di servizi. Si afferma con ancora troppa forza l'idea e la convinzione per cui la spirale dell'abuso di sostanze sia un percorso deliberatamente scelto, contrario alla morale ed etica e che chiunque vi si ritrovi abbia fondamentalmente deciso di tuffarsi in tale vortice, gettando via il resto della propria esistenza.

L'obiettivo del presente elaborato è dunque quello di passare in rassegna la letteratura più recente in merito alla dipendenza, con un'attenzione specifica al Disturbo da Uso di Alcol (DUA) partendo dai dati epidemiologici in merito all'incidenza di tale disturbo e successivamente fornendo una sua definizione diagnostica, anche nei termini dei suoi substrati neurobiologici, a dimostrare l'esistenza di una vulnerabilità organica e di modificazioni neurali associate a tale patologia che diventano preponderanti nella ricerca compulsiva della sostanza, talvolta anche oltre la volontà degli individui. Allo stesso tempo verrà illustrato anche l'aspetto clinico di tale condizione, con un'analisi delle possibili forme di trattamento sia farmacologiche che non. A proposito di terapie per l'alcolismo, verrà brevemente illustrata una recente e innovativa proposta terapeutica ripresa dalla redazione del progetto di Montagnaterapia a cui ho avuto modo di prendere parte in prima persona durante l'esperienza di tirocinio.

In conclusione, verrà ripreso brevemente quando esposto nei capitoli precedenti in merito all'attuale stato dell'arte sul Disturbo da Uso di Alcol, offrendo una riflessione rispetto a quanto approfondito e delineato, nell'ottica di sviluppare una maggiore consapevolezza e porre in rilievo le problematicità di questo disturbo così complesso ed eterogeneo quanto diffuso e in un certo qual modo socialmente accettato.

CAPITOLO 1

EPIDEMIOLOGIA DEL DISTURBO DA USO DI ALCOL

1.1 La situazione a livello globale

Risulta purtroppo ancora troppo poco nota l'enorme pericolosità associata ad un consumo di alcol che non per forza si colloca nell'ambito della patologia, sia nei termini di danni individuali e a terzi, sia dal punto di vista di costi economici e pubblici per gestire tale problematica. Ai fini di redigere un'analisi epidemiologica accurata è opportuno precisare che un consumo moderato di alcol – secondo le indicazioni dietetiche statunitensi – corrisponde all'assunzione di un drink standard per le donne e due drink standard per un uomo (US Department of Health and Human Services, US Department of Agriculture. Dietary Guidelines for Americans, 8th Edition, 2015-2020). In Italia, considerata un'unità alcolica corrispondente a 12 grammi di alcool puro, le indicazioni per un consumo a basso rischio suggeriscono 2 unità alcoliche al giorno per gli uomini, 1 per le donne e per gli over 65 e nessuna unità di alcool per i minorenni. Il binge drinking (“bere compulsivo”, inteso come il bere per ubriacarsi), si delinea come l'assunzione in una singola occasione di più di 4 unità alcoliche per le donne e 5 per gli uomini (Scafato *et al.*, 2022).

I dati circa il consumo globale di alcol sono stati raccolti da un rapporto redatto dalla World Health Organization¹ (2018) nel quale le stime per il consumo medio di alcol sono state fatte utilizzando tre diversi indicatori, su dati risalenti all'anno 2016. Gli indicatori selezionati sono stati:

1. prevalenza di assuntori di alcol o astemi in un Paese;
2. quantità totale di alcol puro assunta pro capite in un anno;
3. grammi di etanolo puro al giorno assunti pro capite.

Per quanto riguarda il primo indice, dai dati raccolti è emerso che a livello globale, la maggior parte della popolazione considerata (> 15 anni) risulta essere astinente dall'alcool nel corso dell'anno di indagine. In particolare, si è fatta una distinzione tra individui astinenti lifetime – che nel corso dell'intera vita non hanno mai assunto la sostanza - ed ex bevitori (assunzione della sostanza prima del 2016). In generale rispetto al dato medio, gli stati delle regioni europee, americane e del pacifico occidentale hanno dimostrato una prevalenza di bevitori superiore alla metà della popolazione (WHO, 2018).

Considerando il consumo di alcool totale pro capite (APC) registrato e non registrato (prodotti alcolici non contati nelle statistiche ufficiali sulla tassazione delle bevande alcoliche, distribuito al di fuori

¹ World Health Organization (WHO): agenzia delle Nazioni Unite che promuove salute, sicurezza e tutela delle vulnerabilità.

dei canali formali governativi), il tasso medio di consumo si registra attorno ai 6,4 litri di alcol puro all'anno, ovvero circa 13,9 grammi di alcol puro al giorno. Si consideri che tale dato può risultare sottostimato a causa della presenza elevata di soggetti astemi (WHO, 2018).

Sulla base dello stesso rapporto, si è dimostrato che l'uso nocivo di alcol ha causato nel 2016 circa 3 milioni di morti, più di quanti dovuti alla combinazione di diabete e ipertensione. Nello stesso anno inoltre, circa 2,3 miliardi di persone sono stati individuati come bevitori abituali e a 283 milioni di persone con più di 15 anni è stato riconosciuto un Disturbo da Uso di Alcol. I dati epidemiologici relativi ai diversi Paesi permettono di avere una maggiore consapevolezza e comprensione dei pattern sintomatologici del Disturbo da Uso di Alcol, apportando inoltre informazioni utili per la prevenzione e il trattamento dello stesso. Ciò nonostante risultano pochi gli studi transnazionali standardizzati dal momento che spesso le diverse ricerche utilizzano diverse forme di assesment, di sistemi diagnostici, di campionamento e di analisi. L'iniziativa del WHO World Mental Health (WMH) ha previsto la standardizzazione di un sondaggio nei termini della sua struttura e nelle procedure di attuazione al fine di facilitare il confronto tra le stime di prevalenza del Disturbo in un ampio numero di Paesi partecipanti, considerando come criteri diagnostici quelli stabili dal DSM-IV TR e somministrando la WHO Composite International Diagnostic Interview (CIDI) 3.0².

La CIDI ha fornito un assesment in merito al Disturbo da Uso di Alcol operazionalizzando i principali criteri diagnostici da DSM-IV quali abuso di alcool e dipendenza da alcool: i rispondenti che rientravano in entrambi i criteri sono stati considerati come affetti dal disturbo. Per una visione completa sui dati raccolti si rimanda alla Tabella 1.

² CIDI 3.0: intervista strutturata e validata che fornisce dati in merito a umore, ansia, comportamento e assunzione di sostanze nei termini di prevalenza lifetime e nei 12 mesi precedenti, sulla base dei criteri del DSM-IV-TR

Country	N	Lifetime alcohol use		Lifetime DSM-IV alcohol abuse		Lifetime DSM-IV alcohol dependence		Lifetime DSM-IV alcohol use disorder		DSM-IV abuse among lifetime users		DSM-IV dependence among lifetime users		DSM-IV use disorder among lifetime users	
		%	SE	%	SE	%	SE	%	SE	%	SE	%	SE	%	SE
Low-lower middle income countries	29,366	68.0	0.4	4.4	0.2	1.5	0.1	5.9	0.2	6.5	0.2	2.2	0.1	8.6	0.3
Colombia	4426	94.3	0.5	6.9	0.5	2.5	0.4	9.4	0.6	7.3	0.6	2.7	0.4	10.0	0.7
Iraq	4332	3.8	0.4	0.5	0.2	0.2	0.1	0.7	0.2	13.8	5.2	5.4	2.9	19.2	5.7
Nigeria	6752	55.8	0.8	1.9	0.2	0.3	0.1	2.2	0.2	3.4	0.3	0.6	0.1	4.0	0.3
Peru	3930	97.1	0.3	4.3	0.3	1.5	0.2	5.7	0.4	4.4	0.3	1.5	0.2	5.9	0.4
PRC China	5201	67.3	1.2	3.7	0.3	1.1	0.2	4.7	0.4	5.5	0.5	1.6	0.3	7.0	0.6
Ukraine	4725	96.4	0.4	10.0	0.7	3.7	0.4	13.7	0.8	10.4	0.7	3.8	0.4	14.2	0.9
Upper-middle income countries	27,339	73.9	0.4	4.7	0.2	2.4	0.1	7.2	0.2	6.4	0.3	3.3	0.2	9.7	0.3
Brazil	5037	86.6	0.5	6.6	0.5	3.3	0.3	9.8	0.6	7.6	0.6	3.8	0.4	11.3	0.7
Bulgaria	5318	77.8	0.6	2.2	0.2	0.9	0.1	3.2	0.3	2.9	0.3	1.2	0.2	4.1	0.4
Colombia (Medellin)	1673	87.1	1.5	8.0	1.2	4.8	0.8	12.8	1.4	9.2	1.3	5.5	1.0	14.6	1.6
Lebanon	2857	55.5	2.5	1.2	0.3	0.4	0.2	1.6	0.3	2.1	0.5	0.7	0.3	2.8	0.6
Mexico	5782	85.7	0.6	4.2	0.3	3.8	0.4	8.0	0.6	4.9	0.4	4.4	0.5	9.4	0.6
Romania	2357	83.2	1.0	2.4	0.3	0.7	0.2	3.1	0.3	2.9	0.3	0.8	0.2	3.8	0.3
South Africa	4315	40.6	1.2	8.8	0.7	2.7	0.4	11.5	0.8	21.6	1.4	6.7	0.9	28.3	1.7
High income countries	66,532	87.7	0.2	7.7	0.1	2.6	0.1	10.3	0.2	8.8	0.2	3.0	0.1	11.8	0.2
Argentina	2116	82.1	1.3	7.0	0.7	1.2	0.3	8.2	0.7	8.6	0.8	1.4	0.3	10.0	0.9
Australia	8463	94.1	0.4	18.7	0.6	4.0	0.3	22.7	0.6	19.9	0.7	4.2	0.3	24.1	0.7
Belgium	2419	91.1	1.2	6.6	0.8	1.7	0.5	8.3	0.9	7.2	0.9	1.9	0.6	9.1	0.9
France	2894	92.8	0.7	5.5	0.5	1.6	0.3	7.1	0.5	6.0	0.6	1.7	0.3	7.6	0.5
Germany	3555	95.1	0.7	4.9	0.4	1.5	0.3	6.5	0.6	5.2	0.5	1.6	0.3	6.8	0.6
Israel	4859	58.3	0.8	3.9	0.3	0.4	0.1	4.3	0.3	6.7	0.5	0.7	0.2	7.4	0.5
Italy	4712	75.4	1.5	0.9	0.1	0.3	0.1	1.3	0.2	1.2	0.2	0.5	0.1	1.7	0.3
Japan	1682	88.6	1.1	6.5	0.7	0.9	0.2	7.3	0.7	7.3	0.8	1.0	0.2	8.3	0.8
New Zealand	12,790	94.8	0.3	7.5	0.3	4.6	0.2	12.1	0.4	7.9	0.3	4.9	0.2	12.8	0.4
Northern Ireland	1986	83.1	1.0	10.7	0.9	2.5	0.4	13.2	1.0	12.9	1.1	3.0	0.5	15.9	1.2
Poland	4000	86.3	0.6	8.8	0.4	2.2	0.2	11.1	0.5	10.2	0.5	2.6	0.3	12.8	0.5
Portugal	2060	85.4	1.3	8.7	1.0	1.3	0.3	10.0	1.0	10.2	1.1	1.6	0.3	11.8	1.2
Spain	5473	87.3	0.6	3.0	0.4	0.6	0.1	3.6	0.4	3.5	0.5	0.7	0.1	4.1	0.5
Spain (Murcia)	1459	89.4	1.3	4.9	0.7	1.5	0.5	6.4	0.6	5.5	0.7	1.6	0.6	7.1	0.7
The Netherlands	2372	94.1	0.7	7.4	0.8	1.5	0.3	8.9	0.9	7.9	0.8	1.6	0.3	9.5	0.9
The United States	5692	91.6	0.9	7.8	0.4	6.0	0.4	13.8	0.6	8.5	0.4	6.5	0.4	15.0	0.6
All countries combined	123,237	80.0	0.2	6.3	0.1	2.3	0.1	8.6	0.1	7.8	0.1	2.9	0.1	10.7	0.1
WHO regions ^a															
Region of the Americas	28,656	89.7	0.3	6.2	0.2	3.5	0.2	9.7	0.3	6.9	0.2	3.9	0.2	10.8	0.3
African Region	11,067	49.9	0.6	4.6	0.3	1.3	0.1	5.9	0.3	9.2	0.6	2.5	0.3	11.7	0.7
Western Pacific Region	28,136	89.1	0.4	10.1	0.3	3.6	0.1	13.7	0.3	11.3	0.3	4.0	0.2	15.3	0.3
Eastern Mediterranean Region	12,048	38.0	0.8	2.0	0.2	0.3	0.1	2.4	0.2	5.4	0.4	0.9	0.2	6.3	0.4
Western European Region	26,930	87.4	0.4	5.0	0.2	1.2	0.1	6.2	0.2	5.7	0.2	1.4	0.1	7.1	0.2
Eastern European Region	16,400	86.0	0.3	6.1	0.2	2.0	0.1	8.1	0.3	7.1	0.3	2.3	0.1	9.4	0.3

Tabella 1: prevalenza di uso di alcol, abuso di alcol e dipendenza da alcol lifetime secondo le interviste WMH

1.2 L'Italia

Essendo il rapporto precedente risalente al 2018 e riferito al 2016 il più recente dato epidemiologico disponibile, risulta interessante spostare l'attenzione sulla situazione italiana che permette un'analisi statistica più attuale e aggiornata. L'ONA-ISS (Osservatorio Nazionale alcol – Istituto Superiore di Sanità) ha condotto un'analisi in merito ai dati dell'anno 2020 raccolti dall'Istituto Nazionale di Statistica come previsto dalle attività del sistema di monitoraggio alcol SISMA del DPCM del 3 marzo 2017 e dal Piano di attivazione per l'anno 2020 del Programma Statistico Nazionale 2020-2022. Da tali dati si riscontra:

- una prevalenza di astemi pari al 18,8% tra gli uomini e 34,4% tra le donne;
- una prevalenza di astinenti pari al 3,3% tra gli uomini e 4,6% tra le donne;
- una prevalenza di consumatori di almeno una bevanda alcolica pari al 66,4% degli italiani con età superiore a 11 anni (circa 36 milioni di persone, 77,2% uomini).

Date tali rilevazioni, occorre distinguere che tipo di abitudini comportamentali si associano all'assunzione di alcol, quinto fattore di rischio per il carico di malattia globale. In Italia le linee guida per il consumo a basso rischio sono state inserite nel Dossier Scientifico delle Linee Guida per una sana alimentazione curato dal CREA, Consiglio Per la Ricerca in agricoltura e l'Economia Agraria (*ed.* 2018): non esistono in questo senso livelli sicuri di consumo di alcolici e anzi non bere è la scelta migliore per la prevenzione di qualunque tipo di conseguenza sanitaria. È dunque importante in tal senso monitorare non solo il consumo abituale eccedentario della sostanza, ma tenere traccia di ogni tipo di comportamento occasionale che può determinare danno immediato alla salute come il consumo lontano dai pasti o il binge drinking.

Con “consumo abituale eccedentario” si definisce una modalità di consumo di bevande alcoliche tale da superare i limiti stabiliti nei termini di genere ed età dell'individuo: 5.500.000 persone rientrano in questa categoria per l'anno 2020 (14,2% uomini e 6,4% donne). Allarmante il dato in merito che sottolinea come le più alte percentuali di appartenenti a tale categoria si rilevino nella fascia di età tra i 16 e i 17 anni e tra gli anziani ultra 65enni. 16 milioni di persone (41,6% degli uomini e 22,4% delle donne) rientrano nello stesso anno tra i consumatori fuori pasto, con un picco per gli uomini tra 18 e 44 anni (Scafato *et al.*, 2022).

Proseguendo, le analisi condotte hanno individuato circa quattro milioni e centomila binge drinkers che hanno dunque dichiarato di avere consumato, nel corso dell'ultimo anno, 6 o più bicchieri in un'unica occasione almeno una volta (11,4% uomini e 3,9% donne).

Concludendo, è evidente che la maggiore problematica legata a tali misurazioni sia in larga parte imputabile anche all'accettazione socio-culturale per la sostanza alcolica e per l'assunzione

della stessa quotidianamente. Si ribadisce dunque che non esiste un livello di consumo di alcol sicuro per la salute. Ciò nonostante sono stati stabiliti alcuni parametri indicativi, anche ai fini di possibili diagnosi di DUA secondo quanto indicato nel DSM-5. Il consumo dannoso, dunque, corrisponde a modalità di assunzione che causano danni a livello psicofisico, rilevata nel sistema italiano attraverso il consumo giornaliero di oltre 40 grammi di alcol per le donne adulte (circa 4 UA) e oltre 60 grammi di alcol per gli uomini adulti (circa 6 UA). Il consumo di alcol può essere inoltre identificato, oltre mediante misurazione dello stesso, anche attraverso strumenti di screening appositi come ad esempio l'Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT)³. Nel 2020, la prevalenza di consumatori dannosi (di età superiore o uguale a 18 anni) è stata del 2,29% tra gli uomini e 1,06% tra le donne, pari circa a 830.000 maggiorenti: a ciò si aggiunge il periodo di lockdown a causa della pandemia COVID-19, elemento che ha intensificato tale dato rispetto all'anno precedente (aumento del 27,6% nei maschi).

1.3 Il Veneto

Si riporta infine, a conclusione di questo capitolo, un ultimo dato in merito alla situazione della Regione Veneto, con riferimento particolare ai servizi di salute pubblica regionali (Nava *et al.*, 2022): di enorme rilevanza risulta il fatto che la raccolta dati sia stata fatta anche considerando la delicata condizione di una doppia diagnosi, tematica che verrà dibattuta ampiamente nei prossimi capitoli. I servizi disponibili per questa tipologia di paziente sono i Centri di Salute Mentale (CSM) e i Servizi per le Dipendenze (Ser.D.). I dati raccolti risalgono al 2019, anno nel quale il numero totale di prese in carico da parte dei CSM e dei Ser.D. equivaleva rispettivamente a 67.038 e 15.275 utenti. Il totale di soggetti con una doppia diagnosi equivaleva a 2024, di cui solo l'1% e l'8.7% riconosciuti come tali nei due servizi. Nei Ser.D. le principali diagnosi di Disturbo da Uso di Sostanze riguardano alcol, oppioidi e cocaina laddove le principali diagnosi psichiatriche riguardano Disturbi di Personalità e Schizofrenia e Disturbi Schizotipici e Deliranti. Nei CSM invece le principali diagnosi legate alle sostanze riguardano alcol, cannabinoidi e poliabuso. Più nel dettaglio i pazienti con una diagnosi di Disturbo da Consumo di Alcol sono 372 nei CSM e 575 nei Ser.D. (49,01% nei CSM e 42,31% nei Ser.D.). Si riassumono i dati nella Tabella 2.

³ Metodo rapido per l'individuazione del bere problematico che considera quantità e frequenza dei consumi; test validato dall'OMS.

	<i>Inhabitants</i>	<i>Need of care</i>	<i>Patients receiving care</i>
SUD	4,800,000 (100%)	355,200 (7.4%)	15,275 (4.4%)
Dual diagnosis (any)	4,800,000 (100%)	177,600 (7.4%)	Unknown
Dual diagnosis (SMI)	4,800,000 (100%)	62,400 (1.3%)	2,024 (3.2%)

Tabella 2: stima della mancanza di trattamento per pazienti con DUS o doppia diagnosi in Veneto

Dai dati emersi per la regione Veneto, al di là dei numeri, emerge una preoccupante modalità di approccio al problema della doppia diagnosi, a partire dalla grande difficoltà, in primo luogo, di individuarla e successivamente di avviare una terapia. Nello specifico i dati suggeriscono che i Ser.D. registrano tra le utenze solo una parte ridotta di pazienti con dipendenza e con altri disturbi in comorbidità mentre i CSM non stilano sufficienti diagnosi in merito al Disturbo da Uso di Sostanze e ad altre condizioni psicopatologiche co-occorrenti (Nava *et al.*, 2022).

CAPITOLO 2

IL DISTURBO DA USO DI ALCOL (DUA)

2.1 Caratteristiche fenomenologiche

Secondo quanto indicato dal DSM-5 (Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali), i disturbi correlati alle sostanze comprendono 10 classi distinte di sostanze: alcol, caffeina, cannabis, allucinogeni, inalanti, oppiacei, sedativi, ipnotici e ansiolitici, stimolanti, tabacco e altre sostanze. Pur essendo classi distinte di sostanze, esse sono tutte accomunate, qualora assunte in eccesso, da una comune attivazione del sistema della ricompensa così intensa da rendere le attività normali trascurabili. La caratteristica essenziale di un disturbo da uso di sostanze è un cluster di sintomi cognitivi, comportamentali e fisiologici che indicano come l'individuo continui a fare uso della sostanza nonostante i significativi problemi ad essa collegati (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 5, DSM-5; APA, 2013*).

Nello specifico, il Disturbo da Uso di Alcol (DUA) si caratterizza per “un pattern problematico di uso di alcol che porta a disagio o compromissione clinicamente significativi, come manifestato da almeno due delle seguenti condizioni, che si verificano entro un periodo di 12 mesi:

1. L'alcol è spesso assunto in quantitativi maggiori o per un periodo più lungo di quanto fosse nelle intenzioni.
2. Desiderio persistente o sforzi infruttuosi di ridurre o controllare l'uso di alcol.
3. Una gran parte del tempo è impiegata in attività necessarie a procurarsi alcol, usare alcol o recuperare dai suoi effetti.
4. Craving, o forte desiderio o spinta all'uso di alcol.
5. Uso ricorrente di alcol, che causa un fallimento nell'adempimento dei principali obblighi di ruolo sul lavoro, a scuola, a casa.
6. Uso continuativo di alcol nonostante la presenza di persistenti o ricorrenti problemi sociali o interpersonali causati o esacerbati dagli effetti dell'alcol.
7. Importanti attività sociali, lavorative o ricreative vengono abbandonate o ridotte a causa dell'uso di alcol.
8. Uso ricorrente di alcol in situazioni nelle quali è fisicamente pericoloso.
9. Uso continuato di alcol nonostante la consapevolezza di un problema persistente o ricorrente, fisico o patologico, che è stato probabilmente causato o esacerbato dall'alcol.
10. Tolleranza, come definita da ciascuno dei seguenti fattori:
 - a. Un bisogno di quantità marcatamente aumentate di alcol per ottenere intossicazione o l'effetto desiderato.

- b. Una marcata diminuzione dell'effetto con l'uso continuato della stessa quantità di alcol.

11. Astinenza, manifestata da ciascuno dei seguenti fattori:

- a. La caratteristica sindrome da astinenza da alcol (con riferimento ai criteri A e B del set di criteri per l'astinenza da alcol (APA, 2013; p.585)).
- b. L'alcol viene assunto per attenuare o evitare sintomi d'astinenza (APA, 2013; pp. 574, 575).

A seconda della compresenza dei sintomi elencati, il disturbo si distingue per indice di gravità attuale in lieve (2-3 sintomi), moderato (4-5 sintomi) o grave (più di 6 sintomi). In generale dunque si intende il DUA come un cluster di sintomi comportamentali e fisici che possono comprendere astinenza, tolleranza e craving (APA, 2013).

2.2 Una panoramica sulla pericolosità dell'alcol

Chiarito l'aspetto psicopatologico associato al consumo eccessivo di alcol e presa consapevolezza del fatto che la diffusione delle droghe è una delle maggiori cause di danno a livello individuale e sociale, risulta necessario stabilire l'entità di tale danno in relazione alla specifica sostanza, anche in funzione di motivare la scelta tra tutte le sostanze di approfondire proprio il consumo dell'alcol che tra tutte emerge innanzitutto come una sostanza legale e socialmente accettata. Proprio a questo riguardo un recente studio (Nutt *et al.*, 2010) ha tentato di individuare le sostanze maggiormente dannose in senso ampio nel Regno Unito, utilizzando un approccio di analisi decisionale multi-criteriale (MCDA), sulla base di 16 fattori rilevanti di cui nove legati al danno individuale e sette legati al danno verso gli altri (vedi Figura 1).

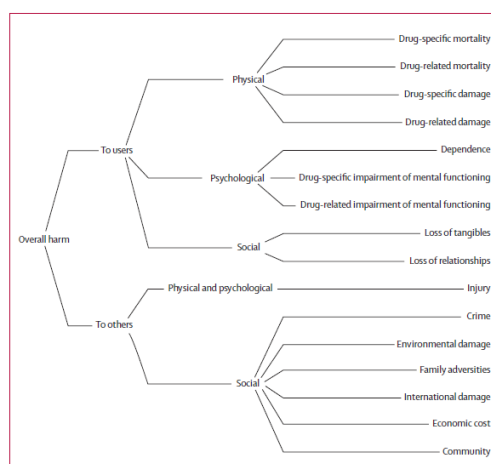


Figura 1: criteri di valutazione del danno suddivisi in danno verso sé stessi e danno verso gli altri, raggruppati per effetto sociale, psicologico e fisico.

I risultati sono stati raccolti separatamente per il danno arrecato al consumatore e il danno arrecato agli altri secondo una scala di punteggio da 0 a 100: dalla combinazione di questi due elementi è nettamente emerso come l'alcol risulti essere la sostanza maggiormente dannosa, con un distacco importante dall'eroina, seconda droga in termini di pericolosità secondo questa analisi (l'alcol mostra un indice di pericolosità combinato pari a 72, l'eroina pari a 55). Il primo invito che emerge da questi dati, dunque, è quello di pensare a strategie di salute pubblica che conducano una battaglia aggressiva nei confronti di questa sostanza diventata ormai parte integrante della quotidianità da un punto di vista socioculturale (Nutt *et al.*, 2010).

Se in generale le evidenze della letteratura scientifica ampiamente dimostrano come il consumo severo di alcool sia associato a seri danni psicologici e fisici quali atrofia cerebrale, morte neuronale e ad una minore integrità delle fibre di materia bianca, risulta interessante condurre una breve analisi riguardo a ciò che un'assunzione lieve o moderata di alcool – in accordo in una certa qual misura con i canoni riconosciuti dalla società – può comportare per il nostro organismo. Fino a poco tempo fa l'assunzione lieve o moderata di bevande alcoliche era soggetta a evidenze contrastanti in merito ai suoi possibili esiti.

Proprio l'anno scorso, un gruppo di ricercatori ha tentato di dare risposta a questa controversia, andando a studiare l'associazione tra il consumo di alcool e la struttura cerebrale usando un campione di 36.678 adulti (di mezza età o più vecchi, estratti dal database UK Biobank ovvero un database biomedico su larga scala contenente i dati genetici e di salute generale approfonditi di circa mezzo milione di abitanti del Regno Unito). In accordo con la letteratura precedente, sono state riscontrate associazioni negative tra l'assunzione di alcool e la macro e microstruttura cerebrale. Nello specifico si è osservato un riscontro nei termini del volume generale del cervello, del volume delle regioni di materia grigia e nella microstruttura della materia bianca (Daviet *et al.*, 2022). L'elemento dunque sorprendente di tali risultati è che a partire da evidenze già ampiamente dimostrate – ovvero che un consumo cronico di alcool e una condizione psicopatologica di disturbo da uso di sostanze si associano ad un pattern diffuso di cambiamenti micro e macrostrutturali che influenzano e danneggiano le strutture frontali, diencefaliche, ippocampali e cerebellari – le analisi sono state condotte per un consumo medio di alcool pari a una o due sole unità alcoliche al giorno (rispetto alle 4 o più tipiche del DUA) riscontrando comunque effetti fortemente negativi. Si consideri che una unità alcolica corrisponde a circa 12 grammi di alcool puro, che nel concreto equivalgono a un bicchiere di vino piccolo (125 ml) o una lattina di birra da 330 ml circa.

A livello metodologico, come indicato in precedenza, l'ampio campione è stato estratto dal database Biobank inglese, contenente numerosi dati misurati in tre modalità differenti: usando il DTI (tensore di diffusione), la fMRI (risonanza magnetica funzionale) a riposo e la fMRI durante un

compito. Nello specifico lo studio si è focalizzato sull'associazione tra il consumo di alcool e i risultati ottenuti dal neuroimaging sulla struttura cerebrale. I risultati, sostenuti da una significatività statistica molto ampia, hanno dimostrato - come da ipotesi precedenti - una consistente associazione negativa tra consumo di alcool e volume generale di materia bianca e grigia e nello specifico tali conclusioni sono risultate ampliabili ad individui che consumano "solamente" 1 o 2 unità alcoliche al giorno. Tali risultati sono tuttavia limitati ad una popolazione ben definita, di adulti di mezza età inglesi: l'augurio è che i lavori futuri testino queste ipotesi su popolazioni differenti, sia dal punto di vista della nazionalità che in termini di età. È ragionevole pensare che in popolazioni più giovani, i risultati siano differenti in quanto la loro struttura cerebrale risulta non ancora esposta a un potenziale consumo cronico di alcool. Inoltre, una limitazione ulteriore sta nel fatto che i dati estrapolati dal database fanno riferimento ad un consumo di alcool misurato esclusivamente nell'anno precedente alla partecipazione alla raccolta dei bio-dati, rendendoli suscettibili di diversi bias nel riportare tali informazioni.

Nel complesso, lo studio evidenzia con forza ancora una volta la forte associazione tra consumo di alcool e cambiamenti di volume di materia bianca e grigia specificamente nelle cortecce frontali, parietali e insulari, nelle regioni temporali e cingolate, nel tronco encefalico, nell'amigdala e nel putamen, ampliando tali osservazioni a consumi moderati di alcool (Daviet *et al.*, 2022).

A partire da queste premesse e compreso come la pericolosità della sostanza si esprima anche all'interno di schemi di consumo moderati senza sfociare per forza in patologia, assume rilevanza notevole comprendere i meccanismi neurobiologici specifici mediante i quali la dipendenza in generale e l'alcol nello specifico agiscono e di cui si ha molto spesso troppa poca consapevolezza.

CAPITOLO 3

NEUROBIOLOGIA DELLA DIPENDENZA

3.1 Dipendenza e cervello

La dipendenza è definibile come una disregolazione dinamica dei circuiti neurali della motivazione, causata da una sovrastima della valenza e dal radicarsi di meccanismi abitudinari di consumo, oltre che da deficit in termini di funzioni legate alla ricompensa (Nava, 2004). La dipendenza può essere analizzata suddividendola in tre fasi principali, legate a tre specifici circuiti neurotrasmettitoriali cerebrali (Yang *et al.*, 2022):

1. intossicazione e binge drinking, legati all'azione dei gangli della base;
2. astinenza e sviluppo di affetti negativi, connessi all'amigdala;
3. preoccupazione e anticipazione, processi imputabili alla corteccia prefrontale.

Le modificazioni e alterazioni a questi circuiti si sviluppano nel passaggio da un consumo controllato della sostanza ad una successiva dipendenza. Allo stesso tempo anche l'influenza del circuito mesolimbico dopaminergico è ritenuta responsabile per quanto riguarda la suscettibilità degli individui a sviluppare forme di dipendenza.

In buona sostanza il consumatore passa da un'assunzione della sostanza impulsiva ad una fase maggiormente compulsiva e contestualmente da un rinforzo positivo ad un rinforzo negativo. Mentre l'impulsività è la predisposizione a reazioni non pianificate a stimoli esterni o interni a prescindere dalle conseguenze, la compulsione si articola in comportamenti ripetuti spesso eccessivi e inappropriati, messi in atto per ridurre ansia e tensione associati a pensieri ossessivi. Risulta comunque noto il fatto che impulsività e compulsione non siano processi necessariamente esclusivi tra loro e che pertanto possano anche presentarsi contemporaneamente in un quadro clinico (APA, 2013).

(I) Stadio di intossicazione – Gangli della base

Il primo stadio della dipendenza implica la disregolazione dei circuiti cerebrali deputati all'abilità di mediare il valore della salienza, che si lega allo sviluppo di abitudini eccessive di consumo della sostanza dovute all'aumento del rilascio di dopamina durante il consumo stesso. Nello specifico, l'intossicazione da alcol causa il rilascio di dopamina e di un peptide oppioide all'interno del corpo striato ventrale, un'area cerebrale implicata nella valutazione della ricompensa. D'altra parte, è richiesto un rapido rilascio dopaminergico per l'attivazione dei recettori D1 per la dopamina, necessari per gli effetti di ricompensa e per le risposte condizionate, in presenza di triggers. Su queste

basi, le droghe in grado di causare dipendenza hanno la capacità di emulare l'aumento di dopamina innescato da un rilascio fasico dopaminergico, che corrisponde esattamente alla frequenza di scarica associata allo stimolo gratificante.

La protratta esposizione alle droghe può altresì innescare neuroadattamento nei circuiti dei gangli della base e proprio questa modificazione è ritenuta il cardine dello sviluppo di abitudini compulsive di ricerca della sostanza e di vulnerabilità per le ricadute. In aggiunta, l'azione delle droghe da addiction è in grado di influenzare la plasticità sinaptica all'interno del sistema dopaminergico mesocorticolimbico, innalzando i livelli di dopamina nel circuito stesso. La dipendenza che si instaura in questo modo, determina sempre durante questa prima fase, uno squilibrio glutammatergico all'interno dei circuiti corticostriatali, con esiti conseguente sui comportamenti di rinforzo e ricerca compulsiva. In generale nel corso di questo primo stadio, si attivano processi opposti dal momento che diminuisce la funzione di gratificazione e nello stesso tempo aumenta lo stress cerebrale: questi processi coinvolgono, come si vedrà successivamente, una varietà importante di sistemi neurotrasmettitoriali (Yang *et al.*, 2022).

(II) Astinenza e sviluppo di affetti negativi – Amigdala

Questa fase della dipendenza si caratterizza per un aumento significativo delle risposte di ansia e stress a causa dell'astinenza dalla sostanza e può includere dolore emotivo, inquietudine, disforia e perdita di motivazione per le ricompense naturali. Si verifica un aumento della soglia per la ricompensa durante l'astinenza e ciò, come dimostrato da studi su animali, correla con l'escalation dell'assunzione della sostanza. Studi di neuroimmagine dimostrano come la perdita di interesse verso stimoli gratificanti naturali, venga compensata da un aumento del valore percepito in riferimento a stimoli relati alle sostanze.

In questa fase della dipendenza, si verificano diversi cambiamenti dei sistemi interni, allo scopo di neutralizzare gli effetti delle sostanze e che persistono anche successivamente alla cessazione del consumo di droga. Nel caso dell'alcolismo, il decremento dell'attività dopaminergica e serotoninergica, in particolare nel circuito mesolimbico e nel nucleus accumbens durante l'astinenza, suggeriscono che i deficit nel rilascio delle monoammine sono rilevanti ai fini della ricerca compulsiva di alcool. L'attività dopaminergica deficitaria si ipotizza essere legata alla mancanza di motivazione per stimoli non legati alla sostanza, oltre che ad un' aumentata sensibilità alla droga in uso. Altre modificazioni cerebrali si registrano a livello dei neuroni GABAergici dell'area tegmentale ventrale e sembrano essere fortemente implicati nel rinforzo e ricompensa dati dall'alcool: gli studi dimostrano come l'aumento di rilascio della dopamina si ottenga mediante l'inibizione del rilascio GABAergico.

Il coinvolgimento dell'amigdala determina il conseguente sviluppo di affetti e sentimenti negativi associati all'interruzione del consumo della sostanza: in particolare tale condizione si associa alla comparsa, successiva a tolleranza e astinenza, di segnali sull'amigdala mediati da fattori di rilascio per le corticotropine (CRF) e segnali mediati da norepinefrina e dinorfina. Si è dimostrato infatti che l'esposizione prolungata all'alcool determini una persistente sovra regolazione dei recettori per CRF e CRF1 nel cervello, contribuendo al tasso e ai comportamenti tipici della sindrome di astinenza. In accordo con questa ipotesi, si è dimostrato come la somministrazione di antagonisti per le CRF determinino una riduzione nel consumo di alcol in animali affetti da dipendenza. In contemporanea, sempre a livello dell'amigdala, si verifica un coinvolgimento del sistema della norepinefrina dimostrato dal fatto che bloccanti dei recettori β -adrenergici e α -adrenergici siano in grado di prevenire i sintomi dell'astinenza e limitare il maggiore consumo ad essa associato.

In questa fase infine, si assiste anche ad una alterata azione dei cannabinoidi endogeni associati alla plasticità a breve e lungo termine in varie aree cerebrali legate poi all'eziologia della dipendenza: l'esposizione alle sostanze perturba tali meccanismi e influenza le risposte neurochimiche e comportamentali associate all'esposizione alla sostanza, aumentando il craving indotto da cue droga-relati e aumentando i livelli di stress, ansia e depressione (Yang *et al.*, 2022).

(III) Preoccupazione e anticipazione – Corteccia prefrontale

La terza fase della dipendenza corrisponde fondamentalmente al ritorno all'assunzione della sostanza dopo un periodo di astinenza. Proprio in questo ultimo stadio, si osserva la combinazione di un'elevata sensibilità ai cue legati alla sostanza assieme ad una risposta alla ricompensa disregolata e un'aumentata attività del sistema di risposta allo stress che assieme contribuiscono allo sviluppo di comportamenti di ricerca della sostanza d'abuso patologici.

Nello specifico, la disregolazione delle aree chiave della corteccia prefrontale (PFC) deputate al controllo esecutivo della motivazione e del comportamento orientato ad una meta influenzano l'abilità di inibire le risposte preponderanti ai cue legati alla sostanza e in aggiunta aumentano la vulnerabilità per la dipendenza. A conferma, diversi studi di neuroimmagine mostrano notevole attivazione nelle regioni della PFC, inclusa la corteccia prefrontale dorsolaterale, il giro cingolato anteriore e la corteccia orbitofrontale mediale, in presenza di stimoli associati alla sostanza d'abuso.

Anche in questo stadio ovviamente gioca un ruolo chiave la regolazione neurotrasmettitoriale: la perdita, ad esempio, di uno stato omeostatico nel rilascio glutammatergico è responsabile del danneggiamento della regolazione prefrontale dei circuiti striatali che impattano a loro volta sul controllo dei comportamenti di ricerca della sostanza. Inoltre, uno squilibrio dei circuiti

dopaminergici associati al controllo emozionale e al decision making è implicato nella perdita di controllo sottostante ad un consumo compulsivo della sostanza.

Nel complesso si è dimostrato come le sostanze che creano dipendenza agiscono su una serie di circuiti cerebrali multipli, inclusi quelli responsabili per il controllo esecutivo, per la motivazione e per la ricompensa, con esiti negativi nei termini di controllo inibitorio, decision making e un'aumentata attività del sistema di risposta a fattori stressogeni. I sintomi negativi sperimentati durante la fase di astinenza inoltre, sembrano essere fortemente associati a comportamenti di craving e a deficit funzionali a livello cerebrale che rendono l'individuo maggiormente vulnerabile alla recidiva anche dopo lunghi periodi di astinenza (Yang *et al.*, 2022).

3.2 La neurobiologia dell'alcol: farmacocinetica e farmacodinamica

Compresi i meccanismi neurobiologici che determinano e influenzano lo sviluppo di una dipendenza patologica, risulta opportuno approfondire il funzionamento e l'azione specifica dell'alcol. L'etanolo ha una struttura molecolare definita anfipatica, formata cioè da una componente idrofila e da una lipofila: per questa ragione tale molecola è in grado di distribuirsi agevolmente in tutti i distretti corporei attraversando facilmente la barriera ematoencefalica, il bistrato di fosfolipidi delle membrane cellulari e superando anche la placenta. Principalmente la metabolizzazione dell'alcol avviene a livello epatico (85%) e in misura minore a livello gastrico, con una velocità di assorbimento dipendente da diversi fattori (concentrazione alcolica, presenza di cibo nello stomaco...). Per natura lo stomaco dispone di alcuni meccanismi per contrastare gli effetti dell'abuso di alcol: concentrazioni troppo elevate ad esempio determinano una maggiore secrezione di muco e la conseguente contrazione della valvola pilorica con conseguente minore assorbimento della sostanza e uno spasmo che genera nausea e vomito (Nava, 2004).

Le vie metaboliche mediante cui gli epatociti metabolizzano l'alcol sono tre:

- 1) via dell'alcol deidrogenasi (presente nel citosol): via principale dove si ritrovano polimorfisimi degli enzimi alcol deidrogenasi che spiegano la diversa vulnerabilità e sensibilità interindividuale agli effetti dell'alcol;
- 2) via del sistema microsomiale ossidativo epatico (nel reticolo endoplasmatico liscio);
- 3) via del sistema perossidasi-catalasi (nei perossisomi).

Da un punto di vista farmacodinamico, l'alcol è in grado di alterare la funzionalità sinaptica impattando su una ampia gamma di sistemi neurotrasmettitoriali legati a serotonina, dopamina, GABA, glutammato ma non solo (vedi Figura 2). Si illustrano di seguito le principali interazioni dell'alcol con i vari neurotrasmettitori.

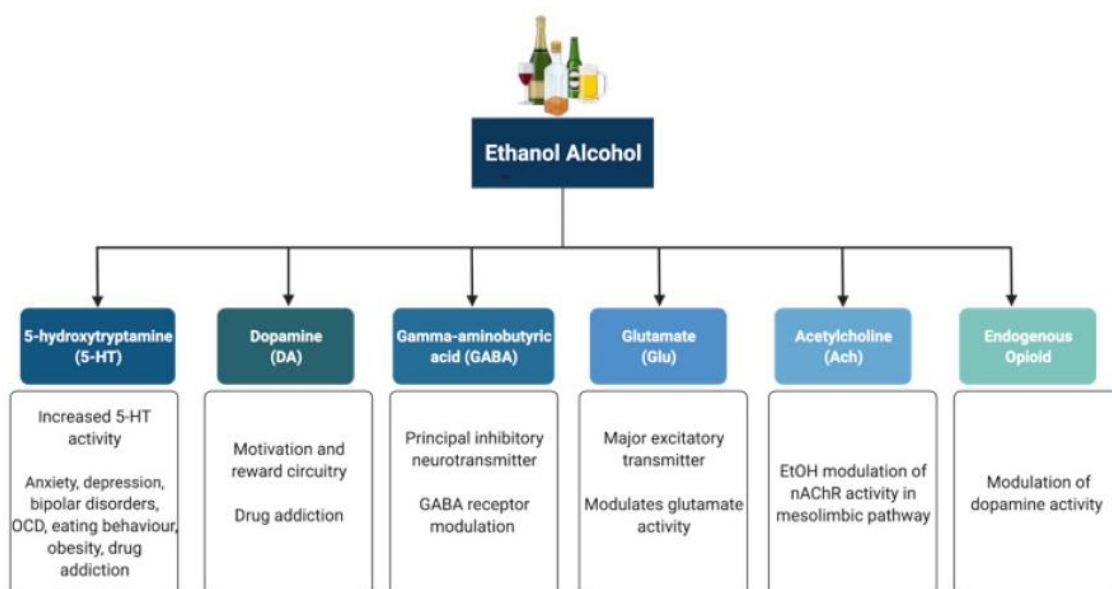


Figura 2: panoramica generale sull'effetto dell'etanolo sui vari sistemi neurotrasmettitoriali

3.2.1 Alcol e Acido Gamma-Amminobutirrico (GABA)

L'interazione tra la molecola di alcol e il sistema neurotrasmettitoriale GABAergico è uno dei principali meccanismi con cui tale sostanza agisce come sedativo del sistema nervoso centrale. I recettori GABA_A assumono ruolo centrale negli effetti della sostanza a breve e lungo termine e si trovano principalmente a livello di membrana post-sinaptica nonostante alcune evidenze dimostrino la presenza degli stessi anche nello spazio extra-sinaptico (Davies, 2003).

Il GABA si classifica come un neurotrasmettitore aminoacidico inibitorio in quanto l'attivazione dei suoi recettori permette il passaggio di ioni cloro all'interno della membrana con un conseguente aumento della soglia di scarica della membrana post-sinaptica. L'esposizione severa dei recettori GABA_A all'etanolo determina un potenziamento notevole dell'attività GABAergica, dovuta all'aumento della frequenza e durata dell'apertura dei canali ionici e una concorrente riduzione del tempo di chiusura degli stessi. Le evidenze in merito ad un sito di legame specifico per l'etanolo sui recettori GABA_A sono state ampiamente dimostrate già alla fine degli anni '90, da uno studio di Mihic et al. (1997).

Il GABA riveste un ruolo principale in tutta una serie di effetti collaterali all'assunzione di alcool, dalle prime fasi di intossicazione al craving e alle ricadute. L'alcol agisce infatti sulla trasmissione GABAergica sia a livello pre- che post-sinaptico, con effetti sia a breve che lungo termine. Inoltre, la propensione per le ricadute, guidata da meccanismi di rinforzo negativo, sembra essere legata alla disregolazione dei sistemi neuromodulatori peptidici che convergono sui circuiti GABAergici all'interno dell'amigdala estesa, comprendente il nucleo centrale (CeA), la shell del

nucleus accumbens (NAc shell) e la porzione laterale della stria terminale (BNST) (Domi *et al.*, 2021).

L'esposizione cronica alle sostanze alcoliche aumenta il rilascio di GABA all'interno del nucleo centrale a livello pre- e post- sinaptico: in accordo con tale premessa, è stato rilevato come la capacità di clearance danneggiata all'interno del nucleo stesso, dovuta ad una sottoespressione del trasportatore GAT-3 del GABA, si associ ad un'elevata preferenza patologica per l'alcool rispetto che a qualunque altra ricompensa naturale.

La trasmissione GABAergica nella BNST contribuisce al ripristino di comportamenti di ricerca della sostanza stress-indotti e al mantenimento di stati affettivi negativi tipicamente associati alla dipendenza. Si consideri che la stria terminale è il principale target delle proiezioni neuronali da parte del nucleo centrale, 80% delle quali sono GABAergiche. Dalla stria laterale dipartono inoltre proiezioni GABAergiche all'area tegmentale ventrale la cui attivazione produce effetti ansiolitici e di ricompensa; al contrario l'attività di una ristretta popolazione di proiezioni glutammaergiche provenienti da BNST produce effetti aversivi e ansiogeni. Tale microcircuito sembra essere disregolato dall'assunzione intermittente e cronica di alcol, fattore che potrebbe promuovere la ricerca compulsiva dello stesso mediante rinforzo negativo durante l'astinenza.

Nel complesso, gli effetti dell'alcol sulla trasmissione GABAergica sono in parte attribuibili ai cambiamenti nella funzionalità e sensibilità dei recettori GABA_A e GABA_B. Entrambi i recettori sono coinvolti infatti negli effetti cronici e acuti dell'etanolo, inclusa la sedazione, la tolleranza, l'astinenza e gli effetti motivazionali. Nello specifico come precedentemente anticipato, l'azione principale della molecola dell'etanolo si articola nel legame con i recettori GABA_A. Tali recettori sono recettori transmembrana ionotropici ad apertura ligando-dipendente costituiti da 5 subunità situate attorno ad un poro centrale, assemblate a partire da subunità alfa e beta, con possibilità di contenere anche subunità γ , δ , ϵ , π o θ . In aggiunta esistono anche delle subunità ρ , che però non sono co-assemblate ai classici recettori GABA_A ma formano invece i cosiddetti recettori GABA_A ρ . La composizione a partire da subunità multiple determina una formazione eterogenea di recettori, varia anche tra regioni cerebrali differenti, e determina dunque il profilo farmacologico dei recettori, inclusa la risposta all'alcol. Tale sostanza infatti è in grado di determinare modificazioni transienti a livello di subunità recettoriali, nell'assemblamento e nella localizzazione regionale e subcellulare. In questo modo si ha un potenziamento della trasmissione sinaptica mediata dai recettori GABA_A in molteplici regioni del cervello, inclusa la corteccia cerebellare. L'esposizione prolungata alla sostanza facilita dunque la trasmissione GABAergica e il cosiddetto fenomeno di rebound⁴ rendendo il cervello

⁴ *Rebound effect*: fenomeno per cui sintomi assenti o controllati durante l'assunzione della sostanza ricompaiono, spesso con maggiore intensità, nel momento in cui il consumo è ridotto o discontinuo.

ipereccitabile durante la non assunzione di alcol. Si verifica allo stesso tempo una sottoregolazione (downregulation) dei recettori GABA_A in grado di produrre tolleranza e sintomi d'astinenza.

3.2.2 Alcol e Serotonina (5-HT)

La serotonina (o 5-idrossitriptamina, 5-HT) è un neurotrasmettitore implicato in disturbi quali l'ansia, la depressione, i disturbi bipolari, i disturbi ossessivo-compulsivi, l'obesità e la dipendenza dalla droga. L'azione dell'alcol su questo sistema neurotrasmettitoriale va a potenziare l'attività dei recettori 5-HT₃ oltre che a modificare la trascrizione del trasportatore per la serotonina (5-HTT), codificato dal gene *Slc6a4* e responsabile dell'intensità dell'attività serotoninergica. Ne risulta un importante aumento della 5-HT extracellulare a livello di proencefalo e nell'ippocampo, dovuto all'azione antagonista che la molecola di etanolo esercita sul sistema nervoso. Un recente studio (Daws *et al.*, 2006) ha dimostrato tale meccanismo concentrandosi sugli effetti dell'alcol etilico sulla clearance della 5-HT dallo spazio extracellulare nei neuroni dell'area CA3 dell'ippocampo, somministrando dosi sistematiche di etanolo in quantità moderatamente intossicanti. Ne è emerso un risultato chiaramente a favore di un meccanismo inibitorio del passaggio di serotonina nel neurone, legato appunto alla concentrazione di alcol. Da tale conclusione si è ipotizzato un nuovo percorso percorribile in merito al limitare i danni da alcolismo: l'inattivazione del trasportatore serotoninergico, infatti, potrebbe portare comunque ad un accumulo di 5-HT ma al tempo stesso limitare effetti ulteriori da parte dell'alcol, essendo lo stesso trasportatore necessario e sufficiente a causare i danni dovuti alla sostanza (Daws *et al.*, 2006). Sorprendentemente i risultati ottenuti da sperimentazioni su modelli murini sono stati opposti a quanto ipotizzato: topi knockout per il gene 5-HTT si sono dimostrati soggetti ad un blocco della clearance a seguito di dosi alcoliche molto più basse rispetto a topi wild-type, oltre che a una tempistica maggiore affinché il livello di 5-HT extracellulare tornasse ad un livello base. Tali risultati sono stati spiegati dallo stesso gruppo di ricercatori utilizzando la somministrazione di fluvoxamina nell'ippocampo, farmaco antidepressivo sfruttato nelle terapie psichiatriche e avente azione antagonista del 5-HT. Tale farmaco è stato somministrato, in una prima fase, ai topi avente genotipo normale registrando l'aumento di serotonina extracellulare per poi, in una fase successiva, essere somministrato contemporaneamente a dosi moderate di alcol etilico con un successivo incremento notevole di 5-HT extra neuronico. Ciò è risultato sufficiente a dimostrare che il 5-HTT non può considerarsi il bersaglio primario dell'azione dell'alcol ed è anzi ragionevole supporre che, in condizioni fisiologiche, lo stesso trasportatore possa in parte compensare l'inibizione della clearance indotta dall'etanolo. Tale dimostrazione per altro risulta coerente con le anomalie del 5-HTT registrate in soggetti affetti da alcolismo, a conferma che un trasportatore normale è in grado di arginare effetti tossici e tossicomani. In sintesi, dunque, è evidente che il blocco della rimozione serotoninergica abbia notevole influenza sugli effetti

neuropsichici dell'etanolo ma, ciò nonostante, l'azione di mediazione dell'aumento di serotonina extra-neuronica da parte dell'alcol è imputabile ad un sito indipendente da 5-HTT. Uno dei possibili candidati ad oggi, risulta essere il trasportatore della noradrenalina, altamente espresso nell'ippocampo e in grado altresì di trasportare la serotonina. La ricerca non ha tuttavia ad oggi trovato risposta certa a tali ipotesi (Richmond *et al.*, 2006).

3.2.3 Alcol e Dopamina (DA)

La dopamina è un altro neurotrasmettitore fortemente coinvolto nella dipendenza, come dimostrato da molteplici studi a riprova del fatto che l'assunzione di alcol è in grado di aumentare la neurotrasmissione dopaminergica a livello soprattutto dell'area tegmentale ventrale con successivo aumento della concentrazione di dopamina nel nucleus accumbens. Nel disturbo da uso di alcol, la ridotta sensibilità dei recettori DA è coinvolta nella ridotta gratificazione in risposta a effettori endogeni del circuito della ricompensa, con conseguente utilizzo compensatorio di alcol. Di rilevanza notevole sono anche i dati in merito alle variazioni genetiche che si verificano rendendo maggiore il rischio di sviluppare una dipendenza dall'alcol: in particolare si riscontrano dei polimorfismi a livello di recettore D2 e del trasportatore *Slc6a3*, oltre che mutazioni missenso legate alla catecol-O-metiltransferasi (COMT). Ad oggi, il legame che sussiste tra alcol e dopamina è comunque ancora parzialmente sconosciuto e sicuramente necessita di ulteriori ricerche e approfondimenti (Yang *et al.*, 2022).

3.2.4 Alcol e Glutammato

Il glutammato è il maggiore neurotrasmettitore eccitatorio nel cervello umano: l'esposizione acuta all'alcol determina in generale un'inibizione della neurotrasmissione glutammatergica, mentre un'esposizione cronica e un periodo acuto di astinenza determinano l'effetto opposto. Nel dettaglio l'alcol agisce sul sistema del glutammato alterando contemporaneamente il funzionamento dei recettori metabotropici (mGluRs) e ionotropici (iGluRs). L'upregulation del recettore mGluR5-PI3k è ipotizzato essere meccanismo che segnala una tendenza al binge drinking e dunque predispone l'organismo ad un fenotipo altamente a rischio per lo sviluppo di DUA. Dall'altra parte l'alcol ha effetto inibitorio sui recettori iGluRs mediante conseguente inibizione dei recettori NMDA (Yang *et al.*, 2022).

L'attivazione combinata del GABA e l'inibizione del glutammato, dunque, concorrono a deprimere l'attività cerebrale e, a seconda della concentrazione di etanolo nel sangue, l'effetto depressivo indotto varia dalla lieve sonnolenza o blackout fino a stati di insufficienza respiratoria e morte. Tale meccanismo non si estende ad un consumo cronico di alcol che produce invece effetti opposti sul cervello, dal momento che l'inibizione prolungata porta il cervello a instaurare

meccanismi di adattamento. Nel tentativo di ristabilire l'omeostasi, dunque, il cervello diminuisce l'inibizione del GABA aumentando le funzioni eccitatorie del glutammato: risulta necessario consumare dosi sempre più ingenti di alcol per ottenere l'effetto inibitorio, secondo un loop vizioso che porta all'abuso e all'instaurarsi della dipendenza.

3.2.5 Alcol e Oppioidi endogeni

Il sistema oppioide endogeno – che coinvolge nello specifico β -endorfine, encefaline e dinorfine - svolge un ruolo fondamentale nella dipendenza da alcol. Uno studio in merito (Weerts *et al.*, 2011) si è concentrato sull'analisi della disponibilità di recettori μ -oppioidi (MOR) e δ -oppioidi (DOR) mediante metodologia PET in soggetti alcolodipendenti di entrambi i sessi con recente astinenza e in soggetti di controllo comparabili. Si consideri che le β -endorfine si legano con pari affinità ai sottotipi del recettore oppioide MOR e DOR mentre le encefaline, pur legandosi ad entrambi, presentano un'affinità venti volte maggiore per il sottotipo DOR: i due peptidi oppioidi sono in grado di aumentare il livello di neurotrasmissione della dopamina all'interno del nucleo accumbens, tramite interazione con i MOR e i DOR.

Numerosi sono gli studi condotti che dimostrano come il sistema oppioide sia intrinsecamente legato al meccanismo di gratificazione legato al consumo di alcol, motivo per cui principale trattamento farmacologico dell'alcolismo è dato dall'impiego degli OR-antagonisti (come ad esempio il naltrexone, a cui sarà dedicato ampio spazio in seguito): il sistema oppioide è profondamente alterato in condizioni di alcolismo patologico e l'utilizzo della PET si dimostra essere l'unico metodo di indagine in grado di valutare le caratteristiche dei recettori cerebrali in soggetti umani viventi.

Lo studio di cui sopra, tra i più recenti nel suo ambito, si è occupato di investigare le caratteristiche di legame dei MOR e dei DOR, sfruttando il legando dei recettori oppioidi μ [11C]carfetanyl (CFN) e il legando dei recettori δ [11C]metilnatrindolo in soggetti alcolodipendenti con astinenza recente e in soggetti di controllo. Tra i vari risultati emersi, i principali sono stati:

- livelli di CFN più elevati in soggetti alcolodipendenti, in corrispondenza dello striato ventrale, dell'amigdala, del nucleo caudato, del globo pallido, dell'insula, del putamen e del talamo;
- una correlazione positiva tra livello di [11C]metilnatrindolo nel nucleo caudato e il consumo di alcol;

- una correlazione negativa significativa tra il livello di CFN e il picco massimo di craving alla VAS⁵ in diversi VOI⁶.

Nel complesso dunque emerge il ruolo essenziale ricoperto dai DOR nell'alcoldipendenza, quali contributori della variabilità dello sviluppo della dipendenza stessa; il livello maggiore di CFN riscontrato in soggetti alcoldipendenti inoltre sembra essere possibile fattore predisponente all'instaurarsi della dipendenza stessa o altresì essere l'esito di un consumo prolungato di alcol, della dipendenza stessa o dell'astinenza; anche i MOR infine si dimostrano essere fattore chiave nella dipendenza da alcol come dimostrato dai livelli più elevati di CFR nei soggetti sperimentali (Weerts *et al.*, 2011).

⁵ VAS: Visual Analog Scale, scala di valutazione del dolore utilizzata in ricerca clinica per misurare frequenza e intensità di diversi sintomi, tra cui l'astinenza

⁶ VOI: volumi di interesse ovvero aree cerebrali scelte per l'analisi PET (in questo caso cingolo, amigdala, insula, striato ventrale, putamen, caudato, globo pallido e talamo)

CAPITOLO 4

LA COMORBIDITÀ

4.1 Definizione e implicazioni

Il termine comorbidità viene coniato per la prima volta nel 1967 da Alvan R. Feinstein che ne parla come di una “qualsiasi entità clinica addizionale che è esistita o esiste durante il decorso clinico di un paziente affetto dalla malattia oggetto di studio” (Feinstein, 1967). Tale definizione ha storicamente subito dei cambiamenti e ad oggi si parla di comorbidità come di un’associazione non casuale di entità cliniche differenti o di una condizione clinica con una fisiologica, che richieda comunque monitoraggio clinico. Nella pratica moderna possiamo dunque parlare di comorbidità come di quella condizione tale per cui si verifica associazione statistica di due distinti disturbi, ad un tasso più alto di quello atteso per effetto del caso. Il Disturbo da Uso di Alcol è frequentemente associato ad altri disturbi quali l’abuso di altre sostanze e disturbi psichiatrici, spesso però con errori nella diagnosi e trattamenti inadeguati (Bonavita *et al.*, 2008).

Rispetto alla popolazione generale, la prevalenza di disturbi dell’umore, di ansia, legati alle sostanze e del pensiero è più alta in soggetti affetti da Disturbo da Uso di Alcol, nonostante l’intensità della correlazione si diversifichi per i diversi disturbi. La comorbidità può nascere come effetto causale diretto o indiretto dell’alcolismo su altri disturbi psichiatrici o al contrario, verificarsi in quanto il disturbo principale e i disturbi comorbili condividono cause genetiche e ambientali o appartengono alla stessa singola entità diagnostica, condividendo le stesse caratteristiche psicopatologiche. La letteratura risulta carente di ricerche che indaghino tali relazioni e, molto spesso, il focus è principalmente destinato ad un singolo disturbo in comorbidità con il principale e mai all’indagine della relazione tra Disturbo da Uso di Alcol e la gamma di disturbi internalizzanti, esternalizzanti e del pensiero co-occorrenti. L’obiettivo è dunque comprendere tale relazione a livello globale, per poter così creare modelli di comorbidità esplicativi dei meccanismi che collegano i vari disturbi per il fine ultimo di determinare indicazioni diagnostiche e terapeutiche appropriate, oltre che per intervenire precocemente a ridurre il rischio di sviluppare disturbi in comorbidità. Krueger (Krueger, 1999) ha individuato evidenze fondamentali in merito alla struttura fattoriale dei disturbi mentali più comuni, dimostrando che i sintomi psichiatrici sono essenzialmente dimensionali e che la comorbidità emerge da processi psicopatologici di base, comuni e sottostanti. In tal senso i disturbi internalizzanti includono tristezza, paura e ruminazione, mentre i disturbi esternalizzanti si caratterizzano per l’infrangere le regole e aggressività.

Verranno di seguito approfonditi le principali connessioni in termini di comorbidità tra DUA e altri disturbi psicopatologici, nonostante la gamma di condizioni psicopatologiche a cui l'alcol espone o a cui da risposta siano veramente.

4.2 DUA e principali Disturbi esternalizzanti

Rispetto ad altre classi psicopatologiche, i disturbi legati alle sostanze hanno forti connessioni con il Disturbo da Uso di Alcol. Storicamente, il 40,6% degli uomini e il 47,1% delle donne con una dipendenza patologica dall'alcol presentano anche un altro tipo di dipendenza da altre sostanze.

Da diversi studi (Carniglia-Castillo *et al.*, 2019) emerge che una diagnosi di alcolismo secondo DSM-5 aumenta la probabilità di sviluppare poliabuso di circa 3,3 volte. A conferma di ciò, uno studio longitudinale del 2016 (Farmer, 2016) ha fornito dati secondo cui l'uso problematico di sostanze durante la prima e la tarda adolescenza aumenta la probabilità di sviluppare DUA rispettivamente di 3,5 e 4 volte. Due sono i modelli principali che hanno tentato di spiegare il forte legame tra il consumo di alcool e le altre sostanze:

- **Ipotesi del passaggio (*The gateway hypothesis*):** si basa sull'assunto secondo il quale alcune sostanze illecite e non predispongono ad un consumo futuro di altre sostanze stupefacenti, sulla base di vari studi longitudinali che hanno dimostrato una sequenza cronologica predicibile nell'inizio del consumo di sostanze diverse (Miller *et al.*, 2017). Da uno studio di Kandel e Kandel (Kandel e Kandel, 2015) emerge che circa il 65% dei consumatori di marijuana e circa il 97% dei consumatori di cocaina hanno cominciato ad abusare prima dell'alcol. Tali meccanismi variano in funzione anche di spazio e tempo, ad indicare dunque che il processo causale esplicito subisce l'influenza dei contesti sociali (in merito soprattutto alla disponibilità e legalità delle sostanze). Il meccanismo di base a tale ipotesi viene definito come opportunità di esposizione, per cui i consumatori di sostanze legali risultano maggiormente esposti al consumo di sostanze illegali.
- **Modello della vulnerabilità collettiva (*Common liability model*):** tale modello compensa la mancanza dell'ipotesi precedente nel rendere ragione al come da un consumo di sostanze possa svilupparsi una vera e propria psicopatologia, introducendo il concetto di passività collettiva. Se infatti la teoria precedente si occupa esclusivamente di descrivere l'ordine concatenato di consumo delle sostanze, si introduce in questo caso l'ipotesi per la quale esiste una sorta di vulnerabilità comune imputabile a livello individuale e genetico, tale da determinare la scelta di quale sostanza consumare per prima (Vanyukov *et al.*, 2012).

Nel complesso, in una visione integrata, si ritiene che la vulnerabilità di ciascun individuo determini in maniera specifica quale sostanza verrà consumata per prima laddove la prosecuzione di

tale sequenza sia invece determinata dal pattern di accesso che si innesca a seguito del primo consumo.

I principali disturbi di personalità legati al DUA sono sicuramente il disturbo borderline di personalità e il disturbo antisociale di personalità. Le personalità borderline si caratterizzano per comportamenti a rischio, relazioni intense, rappresentazioni distorte del Sé e comportamenti suicidari; i tratti invece antisociali si descrivono in relazioni aggressive e abusanti, mancanza di empatia, menzogne e manipolazione.

Uno studio (Verheul, 1995) ha delineato una prevalenza del disturbo antisociale nel 18% dei pazienti AUD e una prevalenza del disturbo borderline nel 21%; nel 2018 invece è stata condotta una meta analisi (Guy, 2018) che ha enfatizzato come il DUA sia presente nel 77% degli individui con disturbi antisociali, nel 52% dei pazienti borderline e nel 39% dei casi di altri disturbi di personalità, inclusi i disturbi combinati.

La co-occorrenza di tali disturbi sembra spiegabile in termini di disinibizione comportamentale, per cui soggetti aventi tratti antisociali o impulsivi sembrano mostrare una soglia minore nei confronti di comportamenti devianti che, unita a limitazioni inferiori, minore evitamento del danno e una mancanza di conformità sociale, favorisce l'assunzione precoce di alcool e un possibile successivo sviluppo di un DUA.

4.3 DUA e Disturbo Depressivo Maggiore (DDM)

La prevalenza lifetime del DUA in coloro che sono affetti da Disturbo Depressivo Maggiore (DDM) varia tra il 27% e il 40% secondo quanto emerge da diversi studi epidemiologici statunitensi e in media si aggira attorno al 30% su un campione di 35 studi analizzati (Sullivan, 2005). La prevalenza di MMD in persone affette da DUA varia invece dal 4% al 22% (Lai, 2015).

Il legame tra queste due condizioni patologiche è estremamente complesso. Uno studio longitudinale del 2008 (Crum, 2008) ha dimostrato che la presenza di sintomi depressivi durante l'infanzia raddoppia la probabilità di sviluppare DUA durante la prima età adulta; d'altra parte, una severità maggiore per la depressione correla con un consumo precoce di alcol senza il permesso dei genitori. In generale è più frequente che il Disturbo da Uso di Alcol preceda lo sviluppo di DDM, nonostante sia simile l'età di insorgenza. Il dibattito in merito all'eziologia dei disturbi è ancora aperto, dal momento che si potrebbe pensare che il DDM e il DUA condividano fattori causativi costituendosi come disturbi sovrapposti.

Il legame tra depressione e alcolismo è di fondamentale importanza anche per comprendere la duplice natura che una doppia diagnosi può avere: non per forza il consumo di alcol precede il

manifestarsi di altre patologie ma, al contrario, proprio l'assunzione della sostanza – secondo l'ipotesi o modello dell'autoterapia – risulta essere la risposta a una sintomatologia psichiatrica in corso. In tal senso l'alcol e le sostanze in generale diventano una modalità di coping in risposta alle emozioni, ai fattori stressanti e in generale agli stati mentali problematici per l'individuo. Validata questa ipotesi, risulta comunque evidence-based anche il principio per cui i sintomi depressivi siano spesso il risultato delle conseguenze socio-biologiche del consumo di alcol.

Ulteriori studi hanno inoltre dimostrato un'origine genetica affine tra i due disturbi, evidenziando come ad esempio in gemelli monozigoti, coloro i quali riportavano una diagnosi di DDM erano esposti a un rischio di sviluppo di DUA 2-8 volte maggiore degli altri.

4.4 DUA e Disturbi del pensiero

Il Disturbo da Uso di Alcol è la seconda forma più frequente di comorbidità nei pazienti affetti da schizofrenia, successivo solo alla dipendenza da nicotina. Dai rapporti WHO del 2018 già visti in precedenza, emerge che la prevalenza di DUA in soggetti con esperienze psicotiche era pari a 17,1% rispetto al confronto con individui senza pregresse esperienze di psicosi, dove la prevalenza scendeva al 7,2%. Dalla stessa ricerca emerge inoltre una relazione bidirezionale tra l'abuso di alcol e le esperienze psicotiche.

I pazienti schizofrenici e con un DUA generalmente sono esposti a condizioni che aumentano il rischio per l'abuso della sostanza (e contemporaneamente il rischio per aggravare la schizofrenia) come ad esempio una ridotta continuità educativa e scolastica, l'essere senza tetto e problemi di condotta durante l'infanzia. Nell'insieme, le conoscenze in merito alla comorbidità dei due disturbi risultano comunque limitate ma una conclusione dimostrata è che si possa parlare di psicosi alcol-indotta, collocando tale condizione come un'entità clinica separata rispetto ad altre condizioni legate all'alcol (encefalopatia di Wernicke, psicosi di Korsakoff, demenza alcol-indotta). I pazienti con psicosi alcol-indotte rappresentano circa 1/3 dei pazienti che riportano sintomi psicotici associati alla dipendenza da alcol. Le ipotesi sullo sviluppo di tale disturbo variano dall'ipotesi dell'auto terapia ad una forma sottostante di schizofrenia che si manifesta avendo come trigger l'intossicazione alcolica. Ciò nonostante, risultano ad oggi necessarie ricerche ulteriori per dare risposta alle diverse domande in merito (Castillo-Carniglia *et al.*, 2019).

4.4.1 Il Disturbo Psicotico alcol-indotto (AIPD)

Le prime associazioni registrate e documentate tra consumo di alcol e psicosi risalgono al 1847 (Marcel, 1847). Da quel momento ad oggi, numerosi studi clinici e casi osservati hanno reso possibile delineare questo tipo di disturbo come disturbo a sé stante, distinguendolo da altre forme sintomatologiche legate al consumo di alcol. Nello specifico il Disturbo Psicotico alcol-indotto si

caratterizza per la presenza di forti allucinazioni uditive, deliri di persecuzione, consapevolezza e coscienza dei propri stati mentali e la percezione di voci dispregiative nella propria testa. Similarmente alla sintomatologia del DUA, anche nell'AIPD si ritrovano insonnia, ansia e depressione, con annessi pensieri e talvolta tentativi suicidari. La storia di questo disturbo è stata soggetta a diverse controversie, in particolar modo in relazione alla diagnosi e al suo stato nosologico: ad oggi esso va distinto da altre categorie diagnostiche quali il delirio da sindrome di astinenza e la schizofrenia.

Ciò nonostante, sono state proposte diverse ipotesi in merito al legame specifico tra AIPD e schizofrenia paranoide. Risulta possibile come già descritto in precedenza, che il Disturbo Psicotico alcol-indotto possa manifestarsi secondariamente alla schizofrenia (in accordo con il modello dell'auto terapia) o come forma latente di schizofrenia paranoide esacerbata dall'intossicazione alcolica. Generalmente, comunque, il disturbo è soggetto a prognosi positiva e i sintomi allucinatori tendono a scomparire in un periodo che varia da 1 a 6 mesi (Benedetti, 1952).

CAPITOLO 5

TERAPIA FARMACOLOGICA E NON FARMACOLOGICA

5.1 La terapia farmacologica

La terapia farmacologica per il Disturbo da Uso di Alcol è complessa e specifica e negli ultimi anni sono stati condotti numerosi studi per identificare i diversi meccanismi d'azione dei farmaci considerando l'eterogeneità delle manifestazioni e caratteristiche del disturbo, al fine di individuare il target ideale di pazienti per ogni singolo farmaco. Si parla per questa ragione di personalizzazione della terapia farmacologica. In Italia attualmente l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha approvato quattro tipologie di farmaci per il trattamento della dipendenza da alcol: il disulfiram, il naltrexone, il sodio oxibato e l'acamprosato. Ognuno di questi farmaci agisce su un aspetto specifico del disturbo e risulta utile rifarsi al modello psicobiologico a tre vie nervose del craving alcolico (Verheul et al., 1999) per comprendere a pieno il target specifico di ciascuno di essi. In sintesi il modello postula l'esistenza di tre tipi di craving associati a tre diversi substrati neurobiologici, che risultano disregolati e si associano con i sintomi dell'alcolismo:

- a) Prima via ovvero reward craving: desiderio di gratificazione, causato dalla disregolazione del sistema dopaminergico e oppioide e/o da una personalità reward seeking.
- b) Seconda via ovvero relief craving: desiderio di ridurre le tensioni o lo stato di arousal causato da un disequilibrio tra sistema GABAergico e recettori NMDA e/o da personalità caratterizzata da elevata reattività allo stress.
- c) Terza via ovvero obsessive craving: mancanza di controllo nei confronti del pensiero intrusivo della sostanza, causato da un deficit del sistema della serotonina.

La farmacoterapia dell'alcolismo non si esaurisce nelle quattro classi farmacologiche elencate precedentemente e a livello europeo e globale la sperimentazione e l'applicazione di nuovi farmaci atti allo scopo è costate; in questa sezione verranno approfonditi esclusivamente i quattro farmaci utilizzati e approvati attualmente sul territorio nazionale.

5.1.1 Il Disulfiram

Il disulfiram è un inibitore dell'aldeide deidrogenasi nonché primo farmaco approvato dalla FDA (Food And Drug Administration) nel 1951 per il trattamento del DUA, che agisce bloccando il metabolismo dell'alcool aumentando la concentrazione di acetaldeide. Tale metabolita tossico dell'etanolo, produce risposte aversive quali la nausea, il vomito, la sudorazione, palpitazioni cardiache, sudorazione, rossore, cefalea, dispnea che in generale vengono definite come reazione disulfiram-etanolo (DER): ciò accade ogni volta in cui il paziente che sta assumendo il farmaco

assume anche bevande alcoliche. Tale sintomatologia avversiva determina dunque un forte disincentivo a consumare alcool e permette in un certo qual modo il mantenimento dell'astinenza.

Il disulfiram è il farmaco anti-alcool più utilizzato al mondo ma tuttavia la sua assunzione ha dimostrato determinare l'insorgenza di gravi effetti collaterali come ad esempio epatotossicità, epatite, depressione e reazioni psicotiche (O'Shea, 2000). Diventa quindi importante somministrarlo secondo un corretto dosaggio, equivalente a circa 250 mg/die. In generale, comunque, a causa degli effetti negativi di cui sopra, spesso i pazienti interrompono la terapia: per questo motivo è di grande importanza che la sua assunzione venga supervisionata strettamente da un tutore, come parte di un contratto terapeutico. Nel complesso, infatti, una migliore supervisione farmacologica è risultata associata ad un migliore outcome del trattamento; i supervisori di tale terapia necessitano comunque di un training appropriato e in generale la cura farmacologica dovrebbe essere un'aggiunta a interventi di trattamento psicosociale. Il trattamento con disulfiram dovrebbe continuare per un minimo di 12 mesi (Manzato *et al.*, 2016).

5.1.2 Il Naltrexone

Il naltrexone, antagonista dei recettori I degli oppioidi, è stato approvato per il trattamento dell'alcolismo nel 1994 dalla FDA. Nello specifico il target del farmaco risulta essere la via nervosa reward e dunque i correlati sistemi della dopamina e/o degli oppioidi. A differenza del disulfiram, si è dimostrato come il naltrexone sia efficace solamente quando somministrato in accoppiamento con il bere e risulta invece inefficace durante i periodi di astinenza, agendo con un meccanismo primario di estinzione. Entrando nel dettaglio, il farmaco agendo da antagonista dei recettori μ oppioidi (con una certa affinità anche per i recettori κ e δ), attenua l'attività oppioidergica alcool-indotta nel sistema mesolimbico della dopamina andando a modulare gli effetti gratificanti dati dalla sostanza (e mediati dalla dopamina), riducendo di conseguenza il consumo di bevande alcoliche.

Il fatto che il naltrexone richieda una somministrazione giornaliera con una conseguente aderenza al trattamento molto bassa da parte degli abusatori di sostanze ha favorito un approccio "al bisogno" nell'utilizzo del farmaco, indicato per situazioni ad alto rischio, inclusi casi di craving intenso. Tale approccio è risultato efficace come metodo di riduzione del danno per il bere problematico e per la dipendenza (Niciu e Arias, 2013). La durata del trattamento con naltrexone non è stata tuttavia ancora studiata a sufficienza, nonostante l'indicazione più condivisa sia di somministrarlo per almeno 1 anno.

L'approvazione originale da parte della FDA è stata fatta per il naltrexone ad uso orale; ad oggi è possibile anche assumere il farmaco mediante iniezione a rilascio prolungato (depot) da parte

di un professionista una volta al mese, per coloro i quali mostrano maggiore sensibilità agli effetti collaterali della sostanza o hanno determinate problematiche nell'assunzione orale della stessa.

Importante aspetto da considerare è l'effetto collaterale per cui l'assunzione di naltrexone potrebbe far precipitare l'astinenza da oppioidi nei pazienti, motivo per cui anche tale tipo di consumo è da tenere monitorato in una terapia farmacologica di questo tipo. Recentemente è stato approvato come farmaco anti-alcol anche il nalmefene, che agisce in maniera non molto dissimile dal naltrexone come antagonista oppioide in particolare dei recettori μ e δ (Manzato *et al.*, 2016).

5.1.3 Il sodio oxibato

Il sodio oxibato agisce come agonista dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA) ed è prescritto nelle terapie farmacologiche per il DUA per sopprimere i sintomi dell'astinenza, mantenerla nel tempo, controllare il craving alcolico e prevenire le recidive. A discapito di ciò, il farmaco mostra altresì proprietà additive ed espone dunque i pazienti ad un potenziale rischio di abuso, particolarmente in pazienti aventi dipendenza da alcool e associata comorbidità psichiatrica di tipo borderline (in tali individui il farmaco non dovrebbe essere prescritto) (Manzato *et al.*, 2016).

Nel sistema delle dipendenze italiano il sodio oxibato viene efficacemente usato sotto sorveglianza sanitaria, sia da solo che in associazione con altri farmaci quali naltrexone e disulfiram (soprattutto in soggetti "non responder" all'uso esclusivo dello stesso), sempre nell'ottica di un trattamento riabilitativo integrato che comprenda anche interventi di tipo psicosociale e psicoterapeutico. Secondo i dati più recenti, il sodio oxibato è uno dei farmaci di più largo consumo in Italia e dai dati emerge che circa l'80% dei pazienti che ne usufruiscono mantengono l'astinenza a 6 mesi di trattamento e dopo la sospensione, la metà degli stessi risulta ancora astinente dopo un follow-up di 6 mesi (Addolorato, 2011).

5.1.4 L'Acamprosato

L'acamprosato agisce essenzialmente sia con attività antagonista dei recettori metaboropici mGluR5 pre- o post-sinaptici con conseguente attenuazione dell'attività glutammaergica, sia a livello di recettori NMDA con azione regolativa allosterica. Gli outcome terapeutici associati a tale farmaco sono:

- riduzione del craving negativo da cessazione di consumo di alcool e l'abbassamento dell'incidenza, della gravità e della frequenza delle ricadute alcoliche imputabili alla disforia provocata da assenza di alcool (legata appunto all'attenuazione dell'iperattività glutammaergica conseguente all'astinenza da alcol);

- annullamento o evitamento della comparsa di stimoli acquisiti che favoriscono il perdurare della dipendenza nel tempo e dunque riduzione della reattività a tali stimoli
- riduzione di fenomeni di kindling (sensibilizzazione), successivi a ripetute sospensioni nell'uso di alcool
- protezione neuronale rispetto alla morte eccitotossica durante astinenza e disintossicazione
- evitamento di danni cerebrali a lungo termine e conseguente compromissione cognitiva.

Per tali ragioni l'acamprosato sarebbe da somministrare già a partire dalle prime fasi della dipendenza, secondo un utilizzo per un periodo prolungato di circa 1 anno, conseguente alla cessazione di consumo alcolico in modo da garantire il ristabilimento dell'equilibrio neuronale in termini di eccitabilità; per quanto detto sopra dovrebbe altresì essere utilizzato anche in caso di ricadute alcoliche, per ridurre frequenza e gravità (Manzato *et al.*, 2017).

5.2 La terapia non farmacologica: la terapia cognitivo-comportamentale

Tradizionalmente il trattamento non farmacologico del DUA si articola nel cosiddetto programma dei dodici passi, proposto in origine da Alcolisti Anonimi come metodo di recupero e sviluppato a partire dal 1930. Senza entrare nel dettaglio, il percorso prevede secondo quanto riassunto dall'American Psychological Association l'ammettere l'impossibilità di controllare la propria dipendenza, riconoscere che un potere superiore può dare forza, esaminare gli errori del passato e farne ammenda con l'aiuto di uno sponsor (membro del gruppo con esperienza pregressa), imparare a vivere un nuovo stile di vita e fornire il proprio aiuto ad altri nella medesima condizione.

Ad oggi però, esistono nuove forme terapeutiche ancorate ad una struttura evidence-based che non necessitano l'appello a forze superiori o a pratiche di auto-aiuto: tra queste la terapia d'elezione per il trattamento dell'alcolismo è sicuramente la terapia cognitivo-comportamentale (CBT) (Carroll *et al.*, 2017). Tale tecnica combina aspetti terapeutici concernenti aspetti cognitivi e comportamentali ai fini di aiutare gli individui ad acquisire consapevolezza in merito a pattern di pensiero distorti che conducono ai comportamenti maladattivi che alimentano la dipendenza. I due interventi terapeutici risultano in ogni caso assolutamente non mutualmente esclusivi (Winner, 2021).

La CBT include una serie di interventi di vario genere, utilizzati sia in combinazione sia isolatamente in contesti individuali o gruppal. Il nucleo centrale della terapia rimane comunque un approccio learning-based che mira ad individuare e modificare schemi di comportamento maladattivi, modificare resistenze motivazionali e cognitive e deficit nelle abilità. La premessa fondamentale da cui muove la CBT è essenzialmente che l'abuso di sostanze agisce da rinforzo del comportamento e che nel corso del tempo gli effetti rinforzanti si associano a tutta una serie di stimoli interni ed esterni. Lo scopo, dunque, di tale intervento terapeutico è quello di mitigare l'effetto rinforzante della

sostanza, mediante l'aumento delle contingenze positive associate al non utilizzo o costruendo nuove skills che permettano di ridurre l'uso e mantenere l'astinenza, facilitando in ogni caso le opportunità di gratificazione per attività non correlate alla sostanza. Entrando nello specifico, la concettualizzazione del caso richiede un'attenzione particolare alle manifestazioni sintomatologiche del DUA, andando a valutare anche gli aspetti affettivi, cognitivi e ambientali del singolo paziente. Risulta efficace, inoltre, l'utilizzo di una struttura regolare e impostata per la terapia, nei termini di pianificare le sedute, identificare gli obiettivi e assegnare e rivedere dei compiti che il paziente deve svolgere a casa.

L'analisi funzionale è un altro elemento essenziale del trattamento già a partire dalle prime fasi, al fine di individuare gli antecedenti o i trigger che elicitano l'uso, così da poter determinare le corrette situazioni e comportamenti da modificare; tale analisi permette inoltre al clinico di comprendere se la sostanza sia usata come componente di un repertorio sociale e/o per gestire situazioni e/o stati emotivi difficili. In questa parte di assessment l'utilizzo della testistica può fornire informazioni utili ad una valutazione globale e completa del paziente: molto spesso, ad esempio, si utilizza il Revised Drinking Motives Questionnaire, DMQR, ai fini di comprendere nel dettaglio la natura del comportamento abusante di alcool e i trigger ad esso legati (McHugh *et al.*, 2010).

Conclusa questa prima fase di formulazione del caso, il passo successivo è alterare la probabilità per il paziente di incorrere in situazioni ad alto rischio e triggeranti per il consumo di alcool e al contempo individuare alternative di risposta a questi cues che non comportino l'utilizzo della sostanza: a tale scopo si utilizzano principalmente interventi motivazionali e cognitivi per aumentare la volontà dell'individuo verso alternative positive. In questa fase è necessario lavorare sulle distorsioni cognitive presenti come ad esempio la razionalizzazione ("Un drink non mi farà male", "è stata una giornata pesante, un drink me lo merito"...) e il senso di sconfitta ("Sarò per sempre un tossico dipendente, qualunque tentativo io faccia"). Anche le aspettative e le credenze riguardo alle conseguenze dell'abuso sono elemento chiave su cui lavorare, in quanto è molto comune la convinzione che abusare di una sostanza permetta di risolvere determinati aspetti o situazioni problematiche della vita.

Un secondo aspetto preso in considerazione dalla CBT è come l'astinenza deve essere premiata e rinforzata come parte integrante del trattamento. In questo caso solitamente si utilizzano ricompense tradizionali (premi monetari, voucher per servizi...) che però risultano problematici per i costi, oppure contingenze di tipo sociale. La domanda da porsi in questa fase è come può essere gestito il rinforzo alternativo per incoraggiare un'iniziale esperienza di astinenza e una scelta per attività alternative alla sostanza.

L'ultimo elemento, infine, della CBT riguarda la (ri)costruzione di abilità e soft skills su più aspetti come quello interpersonale, della regolazione emotiva, organizzativo e di problem-solving. La costruzioni di abilità interpersonali generalmente ha come obiettivo il risanare relazioni difficili, aumentare le capacità di sfruttare il supporto sociale e la comunicazione efficace oltre che la prontezza di rifiutare l'offerta della sostanza da parte di altri.

Il lavoro sulla regolazione emotiva si concentra invece sul migliorare la tolleranza allo stress e sullo sviluppare strategie adattive di coping, con esercizi di problem-solving per creare un repertorio di risposte di regolazione emozionali sani che portino il paziente a rispondere alle situazioni stressogene con alternative diverse dalla droga. Pianificare in tale fase attività e impegni diversi dal consumo alcolico è di cruciale importanza dal momento che generalmente la dipendenza (dal consumo alla ricerca della sostanza) occupa agli individui affetti un enorme quantità di tempo e di energia quotidiana.

L'incapacità di scegliere una ricompensa a lungo-termine rispetto ad un piacere immediato è elemento fortemente compromesso in soggetti tossicomani ed è per questo motivo che instaurare schemi di pensiero in grado di valutare correttamente gli obiettivi è di importanza notevole, traslando in questo senso tutto il set di abilità fino a quel momento utilizzate per l'ottenimento della sostanza, per il consumo, per la manipolazione delle persone attorno ad una gamma di abilità che possano riconnettere l'utente alla famiglia, a una rete sociale di persone sobrie, ad un posto di lavoro e alla costruzione di uno stile di vita sano.

Per tutta la durata della terapia cognitivo comportamentale risulta inoltre utile ed efficace un concomitante intervento di psicoeducazione che porti il paziente e i familiari ad acquisire una maggiore consapevolezza circa le caratteristiche sulla natura e la gestione del proprio disturbo (McHugh *et al.*, 2010).

5.3 Una proposta innovativa: la Montagnaterapia

Andando oltre le convenzionali proposte terapeutiche, la mia esperienza di tirocinio presso il Ser.D. di Azzano X (PN) è stata occasione per entrare in contatto diretto – nei termini della redazione e partecipazione attiva ad un progetto terapeutico-riabilitativo come nuova proposta al Dipartimento delle Dipendenze e della Salute Mentale, Area Dipendenze, dell'Azienda Sanitaria Friuli Occidentale - con un approccio di cura della persona definito Montagnaterapia.

Si definisce Montagnaterapia (De Toma, 2020) *“un originale approccio metodologico a carattere terapeutico-riabilitativo e/o socio-educativo finalizzato alla prevenzione secondaria, alla cura e alla riabilitazione degli individui portatori di differenti problematiche, patologie o disabilità;*

esso è progettato per svolgersi, attraverso il lavoro sulle dinamiche di gruppo, nell'ambiente culturale, naturale ed artificiale della montagna”.

Nell'ottica di un paradigma biopsicosociale, dunque, la terapia in ambiente montano considera l'inscindibilità della persona e del Sé integrato con il contesto e si pone l'obiettivo di promuovere i processi evoluti legati alle dimensioni trasformative della montagna. Nello specifico si tratta di un intervento socio-sanitario e/o educativo che si articola sfruttando le conoscenze culturali e le attività tecniche proprie della disciplina della montagna, integrandole con i trattamenti medici e/o psicologici già in atto. Si tratta di un progetto professionale che richiede obiettivi clinici ed educativi prestabiliti, portati avanti da operatori formati. (Società Italiana di Montagnaterapia, n.d.)

In generale il progetto svolto si è posto come obiettivo la promozione, stimolazione e consolidamento delle capacità di scelta consapevole, gestione della frustrazione e regolazione della risposta impulsiva e, infine, apprezzamento del risultato conquistato. Questi livelli di intervento sono stati scelti per stimolare nei pazienti un sistema virtuoso di risposta agli eventi, in cui la proattività e la pianificazione, si sostituiscano a reattività e risposta impulsiva tipiche dei soggetti tossicomani.

Il coinvolgimento, inoltre, degli utenti a carico dei Servizi delle Dipendenze in progetti in ambiente, è risultato inoltre utile alla stimolazione di diversi sistemi neurocognitivi quali:

- sistema attentivo, nello specifico considerando attenzione sostenuta, divisa, focalizzata;
- sistema frontale e abilità di auto-riflessione, pianificazione e inibizione comportamentale;
- sistema di memoria, memoria episodica e di lavoro;
- sistema limbico e autoregolazione emotiva.

L'intervento terapeutico di Montagnaterapia è stato rivolto a tutti i pazienti in carico al Dipartimento delle Dipendenze e della Salute Mentale, Area Dipendenze, dell'Azienda Sanitaria Friuli Occidentale stabilizzati nella astinenza da uso di sostanze legali e illegali e dal gioco patologico da almeno due mesi (oltre che ad ex pazienti e familiari di pazienti ed ex pazienti). La maggior parte degli utenti che hanno aderito a tale progetto si sono caratterizzati per una diagnosi in corso o passata di Disturbo da Uso di Alcol.

Nel concreto la programmazione ha previsto attività di gruppo di riflessione e autoanalisi, e attività individuali concernenti una prima fase operativa di compilazione di una griglia appositamente preparata dagli operatori di raccolta di informazioni e sensazioni in loco, e una successiva fase di rielaborazione e stesura di un articolo giornalistico da inserire in un progetto annuale di giornalino da consegnare a tutti gli utenti.

CAPITOLO 6

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Il presente elaborato si configura come una rassegna critica che, analizzando i dati più recenti in merito, tenta di dare una visione globale e approfondita circa il Disturbo da Uso di Alcol. Il consumo di tale sostanza è soggetto ad una forma di accettazione e facilitazione sociale e culturale che molto spesso induce a non valutarne propriamente la gravità e la pericolosità. Il consumo di alcol comincia in età sempre più precoce, anche in funzione di essere strumento di partecipazione alle pratiche gruppali e amicali che accomunano gran parte della popolazione adolescente. Dai rapporti epidemiologici precedentemente esposti, emerge che la Regione europea sia, tra tutte, quella abitata dalla più alta percentuale di bevitori e conseguentemente soggetta al tasso più alto di morti a causa della sostanza: si parla di circa 2500 morti al giorno di cui 1/4 causa o vittima di un incidente stradale causato dall'alcol alla guida (Scafato *et al.*, 2022).

L'obiettivo di questa analisi è dunque anche quella di prendere consapevolezza e sensibilizzare alla vastissima gamma di effetti collaterali che anche un semplice bicchiere di vino può apportare al nostro organismo. Quando il consumo moderato sfocia in consumo patologico, avvengono cambiamenti profondi e radicati nella struttura cerebrale che espongono gli individui a un rischio per la propria salute di notevole entità. Non si tratta più dunque solo di una scelta morale del consumatore, ma di un'aggressiva malattia che altera completamente lo stato di omeostasi fisico e cerebrale, avendo la meglio sulla volontà del singolo.

Si è dimostrato come, oltre all'azione multipla su tutta una serie di sistemi neurotrasmettitoriali del cervello, la dipendenza patologica dall'alcol sia molto spesso accompagnata da comorbidità psichiatriche di gravità estrema. I dati emersi dai report sulla regione Veneto indicano come questa condizione sia molto più comunque di quanto si pensi e di come al tempo stesso la presa in carico di questo tipo di utenza sia più che mai problematica e priva di protocolli terapeutici ben definiti (Nava *et al.*, 2022).

Ricerche future potrebbero e dovrebbero dunque perpetrare l'analisi approfondita dei meccanismi neurobiologici con cui l'etanolo agisce, andando inoltre ad ampliare la visione clinica su questa condizione che spesso non si presenta come entità clinica a sé ma accompagnata da altre gravissime forme di psicopatologia. Riuscire ad individuare marker biologici anticipatori o conseguenti alle condizioni psicopatologiche sopra elencate sarebbe un passo rivoluzionario per qualunque tipo di trattamento, sia esso farmacologico o non.

La proposta finale di un approccio di intervento legato all'ambiente montano risulta ad oggi ancora troppo di nicchia, a dispetto del fatto che le evidenze scientifiche dimostrino l'efficacia di

questa tipologia di progetti, in grado non solo di tutelare i soggetti fragili e di fornire loro alternative sane, ma anche di creare relazioni intrinseche e genuine che superino la barriera utente-operatore.

In conclusione, è assolutamente necessario che le politiche di tutela della salute pubblica inaspriscano le misure e le norme in merito al consumo di alcol e portino avanti una battaglia che deve cominciare dalle fondamenta. Un'inversione di rotta nei termini di politiche che al giorno d'oggi inducono a un consumo quotidiano di alcol, supportata dalle evidenze neurobiologiche e cliniche relative ai danni ingenti a cui tale sostanza conduce, garantirebbero un netto miglioramento delle condizioni globali di salute e di vita dei singoli e delle comunità.

BIBLIOGRAFIA

- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.).
- Bonavita, V., De Simone, R. (2008) Towards a definition of comorbidity in the light of clinical complexity. *Neurological Sciences*. 29, S99-S102.
- Burnette, E., Nieto, S., Grodin, E., Meredith, L., Hurley, B., Miotto, K., Gillis, A., Ray, L. (2022). Novel Agents for the Pharmacological Treatment of Alcohol Use Disorder. *Drugs*. 82 (3), 251-274.
- Carniglia-Castillo, A., Keyes, K., Hasin, D., Cerdà, M. (2019). Psychiatric comorbidities in alcohol use disorder. *Lancet Psychiatry*. 6 (12). 1068-1080.
- Davies, M. (2003). The role of GABA_A receptors in mediating the effects of alcohol in the central nervous system. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 28 (4), 263-274.
- Daviet, R., Aydogan, G., Jagannathan, K., Spilka, N., Koellinger, PD., Kranzler, HR., Nave, G., Wetherill, RR. (2022). Associations between alcohol consumption and gray and white matter volumes in the UK Biobank. *Nature Communications*. 13, 1175
- Daws LC, Montañez S, Munn JL, Owens WA, Baganz NL, Boyce-Rustay JM, Millstein RA, Wiedholz LM, Murphy DL, Holmes A. (2006). Ethanol inhibits clearance of brain serotonin by a serotonin transporter-independent mechanism. *Journal of Neuroscience*. 26, 6431-6438.
- De Toma, N., Ruggiero, V., Scala, V. (2005). *I percorsi dell'esperienza. Nuovo dizionario di Montagnaterapia*. [Relazione a convegno]. SIMonT, Società Italiana di Montagnaterapia, 5. Convegno annuale
- Domi, E., Domi, A., Adermark, L., Heilig, M., Augier, E. (2021). Neurobiology of alcohol seeking behaviour. *Journal of Neurochemistry*. 157(5), 1585-1614
- Glantz, MD., Bharat, C., Degenhardt, L., Sampson, NA., Scott, KM., Lim, CCW., Al-Hamzawi, A. *et al.* (2020) The epidemiology of alcohol use disorders cross-nationally: Findings from the World Mental Health Surveys. *Addictive Behaviors*. 102:106128.
- Jordaan, G., Emsley, R. (2013). Alcohol-induced psychotic disorder: a review. *Metabolic Brain Disease*. 29: 231-243.
- Krueger, RF. (1999). The structure of common mental disorders. *Archives of General Psychiatry*. 56 (10). 921-926.

- Manzato, E., Felice, N., Manzato, G., Rosa, S. (2015). La terapia farmacologica dell'alcolismo: I farmaci anti-alcol vecchi e nuovi e l'integrazione con gli interventi psicologici nella pratica clinica. Parte I. *Mission 44, Italian Quarterly Journal of Addiction*.
- Manzato, E., Felice, N., Manzato, G., Rosa, S., Caputo, F. (2016). La terapia farmacologica dell'alcolismo: il disulfiram e il naltrexone i primi due farmaci anti-alcol approvati dagli organismi regolatori per la pratica clinica. Parte II. *Mission 45, Italian Quarterly Journal of Addiction*.
- Manzato, E., Felice, N., Manzato, G., Rosa, S., Caputo, F. (2016). La terapia farmacologica dell'alcolismo: il sodio oxibato (acido gamma-idrossibutirrico-GHB) farmaco anti-alcol approvato dall'organismo regolatorio italiano per la pratica clinica. Parte III. *Mission 46, Italian Quarterly Journal of Addiction*.
- Manzato, E., Felice, N., Manzato, G., Rosa, S., Caputo, F. (2017). La terapia farmacologica dell'alcolismo: l'acamprosato e il nalmefene gli ultimi due farmaci anti-alcol approvati dagli organismi regolatori per la pratica clinica. Parte IV. *Mission 47, Italian Quarterly Journal of Addiction*.
- McHugh, K., Hearon, B., Otto, M. (2010). Cognitive-Behavioral Therapy for Substance Use Disorders. *National Institute of Health. Psychiatric Clinics of North America*. 33, 511-525.
- Mellinger, J.L. (2019). Epidemiology of Alcohol Use and Alcoholic Liver Disease. *Clinical Liver Disease (Hoboken)*. 13(5), 136-139.
- Mihic, S.J., Ye, Q., Qick, M.J., Koltchine, V.V., Krasowski, M.A., Finn, S.E., et al. (1997). Sites of alcohol and volatile anaesthetic action on GABA_A and glycine receptors. *Nature*. 389, 385-389.
- Miller, M., Hurd, Y. (2017). Testing the Gateway Hypothesis. *Neuropsychopharmacology*. 42 (5), 985-986.
- Nava, F., (2004). *Manuale di neurobiologia e clinica delle dipendenze*. Franco Angeli, Milano.
- Nava, F., Bassetti, G., Bianco, M., Filippi, M., Kusstatscher, G., Mazzo, M., Nuti, M., Saccon, D., Sanavio, F., Pilerci, C., Maniscalco, T. (2022). Substance use disorder and psychiatric comorbidity in the public healthcare services of Veneto Region: State of art and epidemiological data. *Mission 57, Italian Quarterly Journal of Addiction*.
- Nutt, D.J., King, L.A., Phillips, L.D., per conto di Independent Scientific Committee on Drugs. (2010) Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet*. 376 (9752), 1558-1565.

- Richmond, D., Rossi, G. (2006). “Alcol e serotonina: una nuova traccia per l’alcolismo”. *BM&L*.
<http://www.brainmindlife.org/alcooleserotonina.htm>
- Scafato, E., Ghirini, C., Matone, M., Gruppo di Lavoro CSDA (Centro Servizi Documentazione Alcol). (2022). Epidemiologia e monitoraggio alcol-correlato in Italia e nelle Regioni. *Rapporti ISTISAN 22/1*.
- Società Italiana di Montagnaterapia. (n.d.). *SIMonT*.
<https://www.simont.eu/la-nostra-societa>
- US Department of Health and Human Services, US Department of Agriculture. (2015). Dietary Guidelines for Americans, 8th Edition.
<https://health.gov/our-work/nutrition-physical-activity/dietary-guidelines/previous-dietary-guidelines/2015>
- Weerts, EM., Wand, GS., Kuwabara, H., Munro, CA., Dannals, RF., Hilton, J., Frost, JJ., McCaul, ME. (2011). Positron emission tomography imaging of mu- and delta-opioid receptor binding in alcohol-dependent and healthy control subjects. *Alcohol Clinical and Experimental Research*. 35(12), 2162-2173.
- Vanyukov, M., Tarter, R., Kirillova, G., Kirisci, L., *et al.* (2012). Common liability to addiction and “gateway hypothesis”: Theoretical, empirical and evolutionary perspective. *Drug and Alcohol Dependence*. 123 (1), S3-S17.
- World Health Organization. (2018). Global status report on alcohol and health. Chapter 3.
- Yang, W., Singla, R., Maheshwari, O., Fontaine, C. J., Gil-Mohapel, J. (2022). Alcohol Use Disorder: Neurobiology and Therapeutics. *Biomedicines*. 10, 1192.