



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

**Dipartimento di Filosofia, Sociologia,
Pedagogia e Psicologia Applicata
Dipartimento di Psicologia Generale**

**Corso di laurea in Scienze Psicologiche Sociali e
del Lavoro**

Elaborato finale

**Il ruolo dello stress nello sviluppo,
mantenimento e trattamento del
disturbo da uso di alcol**

**The role of stress in the development,
maintenance and treatment of the
Alcohol Use Disorder**

Relatrice
Prof.ssa Luisa Sartori

Laureanda: **Marchesini Sofia**
Matricola: **2020000**

Anno Accademico 2021/2022

INDICE

Introduzione	p. 5
1. Il ruolo dello stress nello sviluppo del disturbo da uso di alcol	p. 7
1.1 Lo stress come fattore scatenante l'abuso di alcol	p. 7
1.2 Lo stress nei comportamenti di ricaduta	p. 8
1.3 Tipi diversi di agenti stressanti	p. 9
2. La prospettiva psicobiologica	p. 12
2.1 La risposta di stress e l'asse HPA	p. 12
2.2 Fattori genetici di predisposizione al disturbo da uso di alcol	p. 13
2.3 Il rapporto tra stress e storia familiare di alcolismo	p. 15
3. Lo stress nella prima infanzia e il rischio dello sviluppo della dipendenza	p. 17
3.1 Lo stress nel periodo prenatale	p. 18
3.2 Lo stress nei primi anni di vita e nel periodo adolescenziale	p. 18
4. Il consumo di alcol riduce effettivamente lo stress?	p. 21
4.1 Fattori individuali e situazionali	p. 21
4.2 Il modello di valutazione-interruzione: un'integrazione tra diversi risultati	p. 23
4.3 Quando l'alcol aumenta lo stress	p. 24
5. Implicazioni per il trattamento	p. 27
5.1 Terapia farmacologica	p. 27
5.2 Terapia psicosociale	p. 29
Conclusioni	p. 30
Bibliografia	p. 32

INTRODUZIONE

Il disturbo da uso di alcol è un fenomeno complesso, che il DSM-5 definisce come un pattern problematico di uso di alcol che conduce ad un disagio clinicamente significativo, il quale si manifesta in numerosi comportamenti, quali il desiderio persistente di consumare alcol, un ampio impiego del proprio tempo in attività finalizzate all'ottenimento e uso di alcol, un consumo della sostanza persistente nonostante i problemi fisici e sociali ad esso associati, e la sperimentazione di reazioni di tolleranza e astinenza.

La dipendenza dall'alcol costituisce ai giorni nostri un problema rilevante e diffuso in tutt'Italia, così come nel resto del mondo. Secondo un rapporto di monitoraggio del consumo di alcol pubblicato nel 2020 dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), circa 800 persone ogni giorno in Europa muoiono per cause attribuibili al consumo di alcol, e in Italia sono più di 17.000 ogni anno. L'ISS evidenzia inoltre il fatto che il numero di consumatori a rischio non è diminuito nel corso del tempo, anzi si è consolidato, per questo conclude il rapporto dichiarando che in Italia l'abuso di alcol continua a rappresentare un serio problema di salute.

I fattori che contribuiscono all'instaurarsi di comportamenti di abuso di alcol possono essere molti. Uno dei più importanti è lo stress, ed è infatti sul rapporto tra quest'ultimo e la dipendenza da alcol che si focalizzerà questa tesi.

Numerose ricerche scientifiche hanno riscontrato elevate correlazioni tra questi due fenomeni. Nel primo capitolo di questa tesi, verrà analizzato non solo il modo in cui lo stress contribuisce a scatenare il disturbo da uso di alcol, ma anche il suo ruolo nei comportamenti di ricaduta.

Lo stress è un fenomeno che può essere analizzato da molteplici punti di vista, e certamente uno dei più interessanti è quello fornito dalla prospettiva psicobiologica. I meccanismi neurobiologici implicati nella risposta di stress sono localizzabili nell'asse HPA: numerosi studi hanno analizzato questi meccanismi ed il ruolo che possono avere nello sviluppo della dipendenza dall'alcol, e di questi si parlerà nel secondo capitolo.

Inoltre, in un'analisi della prospettiva psicobiologica che cerchi di essere il più completa possibile, non si può tralasciare il fatto che il disturbo da uso di alcol è un fenomeno che presenta un'altissima incidenza tra persone con una storia familiare di alcolismo: diverse metanalisi (Verhulst et al., 2014; Deak, 2019) stimano che circa il 50% del rischio di sviluppare il disturbo da uso di alcol sia imputabile a fattori genetici. Per questo motivo nel secondo capitolo verranno anche analizzati alcuni tra i possibili fattori genetici di predisposizione all'alcolismo, per poi indagare se ci siano alterazioni ereditabili nella risposta di stress in persone con storia familiare di alcolismo.

Lo stress, però, è un fenomeno che non è limitato solo all'età adulta, ma che si può manifestare anche in età infantile. Non solo: gli effetti negativi dello stress sperimentato da una madre in gravidanza si possono poi ripercuotere sul neonato. Nel terzo capitolo, verrà analizzato il peso dello stress nel periodo prenatale, nei primi anni di vita e nell'adolescenza nel contribuire al successivo sviluppo di comportamenti di dipendenza.

Ci si potrebbe poi chiedere se il consumo di alcol aiuti effettivamente a ridurre lo stress, visto che esso rappresenta uno dei motivi per cui le persone in primo luogo cominciano a bere. Nel quarto capitolo, verrà presentata una serie di studi utili a rispondere a questo interrogativo, e verrà inoltre considerata anche una prospettiva opposta, valutando se il consumo di alcol non contribuisca invece ad aumentare lo stress.

Queste considerazioni saranno poi utili per analizzare i riscontri terapeutici che da esse si sono sviluppati per il trattamento del disturbo da uso di alcol. Le ricerche sui fattori biologici e genetici hanno trovato una loro applicazione nelle terapie farmacologiche, nelle quali vengono utilizzati farmaci antagonisti alla risposta di stress, e anche nelle terapie psicosociali numerosi trattamenti si focalizzano sulla riduzione dello stress per ottenere miglioramenti nei comportamenti di dipendenza. Di queste questioni si occuperà il quinto e ultimo capitolo di questa tesi.

1. IL RUOLO DELLO STRESS NELLO SVILUPPO DEL DISTURBO DA USO DI ALCOL

1.1. Lo stress come fattore scatenante l'abuso di alcol

Selye (1956) definiva lo stress come una risposta non specifica del corpo a differenti stimoli. In questo insieme di stimoli Selye includeva anche attività piacevoli, ma con il passare del tempo il termine ha assunto sempre più una connotazione negativa, tanto che Brady e Sonne (1999) definiscono “stress” l'insieme delle reazioni del corpo ad eventi o stimoli che l'organismo percepisce come angoscianti o potenzialmente pericolosi.

La definizione più generale e diffusa vede lo stress come una reazione a degli stimoli (i cosiddetti agenti stressanti) in grado di alterare e compromettere l'omeostasi dell'organismo. Questi agenti stressanti possono essere fisici o psicologici e causano nell'organismo una risposta che si manifesta attraverso vari comportamenti, come l'aumento della frequenza cardiaca, respiro accelerato, sudorazione e la sperimentazione di stati emotivi negativi come agitazione e ansia (Brady e Sonne, 1999).

Lo stress è un fenomeno sperimentato da sempre più persone e sempre più di frequente: ai giorni nostri, soprattutto a causa dei ritmi frenetici e delle giornate impegnate che ci troviamo spesso a dover affrontare, è comune per la maggior parte delle persone aver vissuto esperienze di stress. Nel Rapporto sulle Emozioni, condotto da Gallup sulla popolazione mondiale e pubblicato nel 2019, il 35% dei soggetti dichiarava di aver fatto esperienza di forte stress il giorno precedente all'indagine. Nel rapporto pubblicato nel 2021, inoltre, si può notare come il livello dello stress esperito globalmente sia cresciuto di ben 5 punti percentuali rispetto ai dati del report del 2019, probabilmente anche a causa della pandemia che ha colpito il mondo nel 2020.

Lo stress è divenuto un fenomeno così pervasivo che l'Organizzazione Mondiale della Sanità si è spinta addirittura a definirlo “il male del XXI secolo” (Fink, 2016).

In seguito a queste constatazioni, numerose ricerche scientifiche si sono poste come obiettivo quello di verificare se esso possa essere uno dei fattori in grado di spingere le persone a consumare alcol e soprattutto a diventarne dipendenti, trovando effettivamente frequenti correlazioni tra questi due eventi. Per esempio, Seeman e Seeman (1992), in un'intervista a più di 500 uomini riscontrarono che i problemi di alcolismo erano altamente correlati ad eventi stressanti, e Crum e colleghi (1995) rilevarono che uomini impiegati in lavori che richiedevano grande sforzo avevano generalmente probabilità maggiori di sviluppare un disturbo da uso di alcol.

Anche molti eventi di vita al giorno d'oggi comuni ma altamente stressanti come separarsi, divorziare o essere disoccupati sono spesso associati ad un incremento nel consumo di alcol (Jose et

al., 2000). Lo stesso vale per le esperienze di molestie e di abusi sul posto di lavoro (Richman et al., 1996; Rospenda et al., 2000).

Anche stati interni stressanti come l'ansia possono precedere il consumo di alcol. In uno studio svolto su un campione tratto dalla popolazione europea, Marquenie et al. (2007) osservarono che la dipendenza da alcol era associata ad alti livelli di ansia, e i disturbi d'ansia spesso precedevano lo sviluppo del disturbo da uso di alcol. In un altro studio di Terra et al. (2006), inoltre, che coinvolgeva 300 soggetti alcolizzati, gli autori riscontrarono un'elevata presenza di disturbi d'ansia, e in particolar modo di disturbo d'ansia sociale, tra i partecipanti. Anche il disturbo post-traumatico da stress è una condizione che può portare all'instaurarsi di comportamenti d'abuso d'alcol: si stima che tra le persone dipendenti da sostanze coloro che soffrono di disturbo post-traumatico da stress siano compresi tra il 40% e il 60%, e che il tasso di comportamenti di abuso di sostanze tra persone con PTSD sia del 60-80%. (Keane et al., 1988; Kofoed et al., 1993).

Sembra anche che gli individui dipendenti dall'alcol percepiscano di più l'impatto dello stress. Litz (1979), in uno studio che indagava le differenze tra un gruppo di donne alcolizzate e un gruppo di donne non alcolizzate, riporta che il primo percepiva soggettivamente di più l'impatto dello stress, un risultato analogo a quello riscontrato in uno studio simile di Eddy (1979).

Pare, perciò, che lo stress sia effettivamente un fattore in grado di condurre all'aumento del consumo di alcol, e, successivamente, anche all'instaurazione di una vera e propria dipendenza. Inoltre esso sembrerebbe giocare un ruolo importante non solo in queste situazioni, ma anche una volta che si cerca di smettere di abusare dell'alcol, essendo particolarmente implicato nei comportamenti di ricaduta. Vedremo questo nel prossimo paragrafo.

1.2. Lo stress nei comportamenti di ricaduta

Smettere di abusare di una sostanza è un percorso molto difficile e delicato per le persone che decidono di intraprenderlo, e spesso esse si trovano a dover affrontare numerose ricadute. Possiamo definire come "ricaduta" la ripresa del consumo di alcol a seguito di un prolungato periodo di astinenza (Becker, 2008). Le ricadute rappresentano un grande ostacolo nel percorso di disintossicazione, e sono percepite come eventi particolarmente frustranti.

Nell'analizzare le motivazioni delle ricadute, eventuali agenti stressanti sono fattori da tenere attentamente in considerazione.

Brown e colleghi (1990), per spiegare il ruolo che lo stress può avere nel causare i comportamenti di ricaduta, hanno ripreso il modello stress-vulnerabilità di Zubin e Spring (1977). Questo modello tenta di spiegare la patogenesi dei disturbi psichici, teorizzando che in alcuni individui la combinazione tra vulnerabilità genetica e fattori stressanti possa causare l'insorgere di disturbi psichici. Applicando questo modello al disturbo da uso di alcol, Brown e colleghi postulano inoltre

che l'abuso di alcol in risposta ad agenti stressanti sia mediato dalla presenza o assenza di fattori protettivi e fattori di rischio. Nel loro studio gli autori hanno riscontrato correlazioni tra le esperienze di stress e i comportamenti di ricaduta. I pazienti indagati che ricadevano nei tre mesi successivi al trattamento avevano fatto esperienza, prima di cominciare il trattamento, di una quantità di stress circa il doppio più forte rispetto ai pazienti che, invece, riuscivano a rimanere sobri.

Uno studio di Hall et al. (1990), condotto su un campione formato da alcolisti, dipendenti da oppiacei e fumatori di sigarette, sembra invece evidenziare un tipo diverso di relazione tra il livello di stress e le ricadute. Gli autori riscontrarono effettivamente una relazione tra questi due fenomeni, ma essa esisteva solo quando i partecipanti erano intervistati dopo la ricaduta, e non quando i livelli di stress venivano rilevati prima di essa. Questo fatto potrebbe implicare che esista una relazione inversa a quella precedentemente descritta tra i due fenomeni, indicando che lo stress sia una conseguenza delle ricadute, e che in seguito probabilmente esso venga utilizzato dai soggetti come un modo per dare un senso e trovare una spiegazione all'aver fatto nuovamente uso di sostanze. I risultati di questo studio evidenziano la necessità di ulteriori e più approfondite ricerche in grado di fare luce sulla relazione tra questi elementi, anche in rapporto alle implicazioni che ne potrebbero conseguire per quanto riguarda il trattamento delle dipendenze: qualora si accertasse che lo stress costituisce effettivamente un fattore in grado di causare le ricadute, questo contribuirebbe a creare terapie più efficaci, focalizzate sulla gestione dello stress per riuscire ad arginare, per quanto possibile, i suoi effetti negativi.

1.3 Tipi diversi di agenti stressanti

Uno degli studi più dettagliati e precisi riguardo alla relazione tra l'abuso di alcol e l'esperienza di eventi stressanti è quello di Keyes e colleghi (2011). Gli autori concentrano la loro attenzione su quattro diversi tipi di eventi stressanti: eventi tragici, maltrattamento infantile, eventi stressanti comuni nella vita adulta (nell'ambito sociale, lavorativo, finanziario e legale) e stress legato all'appartenenza ad una minoranza, per dimostrare quanto lo stress sia una componente importante del rischio dello sviluppo della dipendenza.

Per quanto riguarda gli eventi tragici o catastrofici, essi sono agenti stressanti potenti e inaspettati, e generano sensazioni di stress acuto.

Gli studi che hanno analizzato la relazione tra questo genere di eventi e il consumo di alcol sono molti e di livello internazionale. Gli eventi indagati sono sia i disastri di origine naturale, come inondazioni, terremoti, eruzioni vulcaniche ed uragani, sia gli avvenimenti che hanno come causa l'essere umano, come l'esposizione a sparatorie o a scene di morte, incidenti nucleari o naufragi. In diversi studi si riscontra un aumento nei soggetti del consumo di alcol nei 12 mesi successivi a

questo tipo di eventi (Joseph et al., 1993; Kasl et al., 1981; Kohn et al., 2005; Reijneveld et al., 2003; Sims e Sims, 1998; Smith et al., 1999) che però risulta attenuarsi con il passare del tempo (Joseph et al., 1993).

Un evento traumatico molto forte è l'esperienza di attacchi terroristici. Dopo l'attacco alle Torri Gemelle avvenuto nel 2001 a New York, furono condotti degli studi nei quali si registrò un aumento nei soggetti del consumo di alcol nel periodo immediatamente successivo all'evento, in particolare tra i sopravvissuti all'attacco al Pentagono (Grieger et al., 2003), e tra gli abitanti di New York, New Jersey e Connecticut (Melnik et al., 2002). Anche sul lungo periodo, in studi che analizzarono il consumo di alcol tra i newyorkesi ad 1 e 2 anni dall'attacco, si riscontrò un incremento nell'attuazione di questo comportamento (Boscarino et al., 2006).

Alcuni dei problemi più significativi di questi studi sono il fatto che essi si focalizzano principalmente sulla popolazione adulta, e che non presentano un elevato controllo sulla rilevazione del consumo di alcol precedente all'evento tragico. Questo suggerisce la necessità di studi più ampi e dettagliati, che possano fare maggiore chiarezza sulle relazioni effettive tra i fenomeni.

Per quanto riguarda lo stress legato ad episodi di maltrattamento infantile, molti studi dimostrano un incremento del rischio di abuso e dipendenza da alcol in soggetti che hanno subito maltrattamenti di varia entità. Di questo argomento, di rilevanza davvero notevole per le implicazioni che fornisce per la prevenzione della dipendenza, si parlerà più nello specifico nel terzo capitolo.

Lo stress, come già fatto notare in precedenza, non si esperisce solo in situazioni catastrofiche, ma anche in eventi di vita comuni, che rappresentano il terzo ambito indagato da Keyes e colleghi. Eventi stressanti sul piano sociale, lavorativo, finanziario e legale possono avere un impatto negativo notevole sulla vita delle persone e sulla loro salute mentale, e per questo meritano di essere studiati e approfonditi. Le esperienze indagate dalla maggior parte degli studi in quest'area riguardano lutti, licenziamenti, crisi finanziarie, separazioni, divorzi, arresti ed esperienze di violenza. Purtroppo, pochi studi su larga scala sono stati realizzati per analizzare queste situazioni, anche se sono molto comuni. Vari studi su piccola e media scala hanno rilevato che eventi di vita simili sono associati al consumo d'alcol e a problemi di abuso d'alcol (Cole et al., 1990; King et al., 2003). Uno studio di Kilpatrick et al. (1997) evidenziò un rischio più elevato di comportamenti di abuso d'alcol nelle donne che erano state vittime di aggressioni. Inoltre, in alcuni studi si sono riscontrate delle differenze di genere: le donne sembrano riportare maggiori e differenti eventi stressanti rispetto agli uomini (Kendler et al., 2001; Kessler et al., 1985), ma le ricerche in questo campo sembrano essere per lo più inconsistenti.

In conclusione, data la scarsità di studi per quanto riguarda questo tipo di eventi, si rendono sicuramente necessarie ulteriori ricerche per far avanzare lo stato della letteratura.

L'ultima tipologia di stress approfondita da Keyes e colleghi è quella legata all'appartenere ad una minoranza. Le persone che fanno parte di questi gruppi, infatti, sperimentano spesso episodi di discriminazioni e pregiudizi, che possono generare un notevole quantitativo di stress. Due minoranze che fanno esperienza costante di questo tipo di avvenimenti sono quelle etniche e sessuali.

Per quanto riguarda le minoranze etniche, in linea teorica si potrebbe presumere che l'esposizione continua ad episodi di pregiudizio possa portare ad un incremento nel consumo di alcol, ma nella pratica la situazione non è così chiara. Livelli più alti di consumo alcolico sono stati riscontrati nei Nativi Americani (Hasin et al., 2007), ma in altre minoranze, quali quelle rappresentate dai neri non ispanici, gli asiatici e gli ispanici, numerose ricerche attestano livelli più bassi di consumo alcolico a confronto con la popolazione bianca (Breslau et al., 2006; Kessler et al., 1994). Questi ed altri risultati hanno portato a coniare il termine "paradosso delle minoranze" (Williams, 2001), per indicare il fenomeno per il quale questi gruppi, nonostante la loro esposizione alla discriminazione (che aumenta i livelli di stress individuali), presentino tassi di disturbi mentali e comportamenti di abuso di sostanze minori.

Invece, per quanto riguarda le minoranze sessuali, le ricerche hanno chiaramente evidenziato che tra gli individui appartenenti alla comunità LGBTQ+ si riscontrano tassi più alti di uso e abuso di sostanze (Garofalo et al., 1998; Russell et al., 2002). In particolare, studi recenti hanno messo in luce tassi più alti di disturbo da uso di alcol tra i membri di questa comunità che percepivano di aver fatto esperienza di maggiori livelli di discriminazione (McCabe et al., 2010).

Dalle ricerche, quindi, risulta che siano le minoranze sessuali, più che quelle etniche, a presentare maggiori problemi di dipendenze causate dalle discriminazioni. Alcuni ricercatori hanno ipotizzato che questo avvenga perché alcune minoranze etniche, come quella afroamericana, abbiano imparato ad adottare meccanismi di coping e resilienza efficaci per contrastare lo stress (Clark et al., 1999): se ulteriori ricerche confermassero quest'idea, essa potrebbe avere conseguenze importanti per quanto riguarda la prevenzione del disturbo da uso di alcol, suggerendo l'importanza di interventi indirizzati a rafforzare la resilienza e le naturali capacità di adattamento delle persone più a rischio.

2. LA PROSPETTIVA PSICOBIOLOGICA

2.1 La risposta di stress e l'asse HPA

Il disturbo da uso di alcol è un fenomeno complesso, e numerose discipline si sono occupate di studiarlo, così come di analizzare il suo rapporto con il fenomeno dello stress. Tra i vari punti di vista con i quali si può guardare alla relazione tra questi due fenomeni, uno dei più interessanti è quello fornito dalla prospettiva psicobiologica. Le dipendenze, infatti, sono un fenomeno strettamente collegato al funzionamento cerebrale: è anche questo loro aspetto che contribuisce a renderle così difficili da eliminare.

Nel corso degli anni, moltissimi ricercatori si sono chiesti quali potessero essere gli elementi, a livello psicobiologico, in grado di concorrere all'instaurazione di una dipendenza da alcol. Alcuni ricercatori poi, guidati dalle precedenti ricerche che riscontravano, come abbiamo potuto constatare nel primo capitolo, numerose correlazioni tra l'esperienza di eventi stressanti e l'instaurazione di un disturbo da uso di alcol, si sono focalizzati in particolare sulla possibile relazione tra i meccanismi neurobiologici associati allo stress e a questo disturbo. Si sono chiesti, in pratica: che cosa accade nel nostro cervello quando proviamo forti sensazioni di stress? E come può questo portarci ad assumere alcol con sempre maggiore frequenza?

Per cercare di trovare una risposta a questi interrogativi, dobbiamo innanzitutto considerare quali sono le aree cerebrali implicate nei meccanismi della risposta di stress.

L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) è il principale responsabile della risposta individuale di stress, insieme al sistema nervoso autonomo (vedi Figura 1). Questo asse gestisce il rilascio di numerosi ormoni, detti corticosteroidi (Dizionario della Medicina Treccani, 2010).

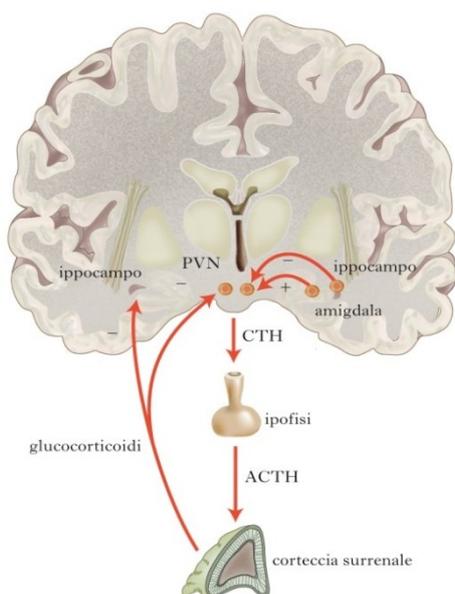


Figura 1: Asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Fonte: Dizionario della Medicina Treccani, 2010.

Questi ormoni (in particolare i glucocorticoidi) sono responsabili della reattività allo stress del sistema, e favoriscono la vigilanza, l'attenzione selettiva, e la selezione della risposta allo stress (Flavio Pozzi, 2002).

Un'interessante ricerca di Blaine e Sinha (2017) indaga il rapporto tra l'attività dell'asse HPA e il disturbo da uso di alcol. Durante episodi di stress acuto, l'asse HPA si attiva grazie all'ormone di rilascio della corticotropina (CRH) da parte dell'ipotalamo. Il CRH è inoltre importante perché modula i livelli delle catecolamine, in particolare della norepinefrina e della dopamina.

A questo punto le autrici sottolineano il fatto che ognuno di noi abbia un bisogno di base, in risposta ad un evento stressante, di aumentare le sensazioni positive, con meccanismi di rinforzo che possono riguardare il miglioramento dell'umore o la riduzione dello stress.

Quando consumiamo alcol, l'aumento di attività dei neuroni dopaminergici e GABAergici costituisce un rinforzo positivo per l'individuo (Spanagel et al., 2014; Yorgason et al., 2014), e con il ripetersi del consumo di alcol questi meccanismi di rinforzo aumentano la motivazione a bere (Liu et al., 2011) e vengono utilizzati per diminuire la sensazione di stress.

In più, uno tra gli effetti dell'assunzione di alcol è l'aumento dell'arousal dell'asse HPA, cosa che a sua volta può potenziare la risposta di stress e, di nuovo, la ricerca di un rinforzo positivo per farvi fronte (che verrà individuato come in precedenza dall'alcol) potenziando un circolo vizioso che contribuisce all'instaurarsi di una dipendenza (Lee e Rivier, 1997).

L'alcol, inoltre, può avere notevoli effetti disregolatori sull'asse HPA: studi su animali evidenziano che esso può compromettere la capacità dell'asse di rispondere allo stress (Dave et al., 1986), e in uomini alcolizzati si sono riscontrati vari segni di disfunzione dell'asse HPA (Wand e Dobbs, 1991).

2.2 Fattori genetici di predisposizione al disturbo da uso di alcol

I geni sono un elemento che viene spesso preso in considerazione nell'analisi psicobiologica dei fenomeni psicologici. Questo è particolarmente vero per quanto riguarda il tema delle dipendenze in generale, e del disturbo da uso di alcol in particolare. Nel corso delle ricerche, infatti, si è riscontrata un'incidenza davvero molto alta del disturbo da uso di alcol in persone con storia familiare d'alcolismo, cioè che presentano in famiglia qualche altro individuo affetto da disturbo da uso di alcol, spesso individuabile in uno dei genitori. Secondo Enoch e Goldman (2001) avere un genitore affetto da alcolismo quintuplica il rischio di sviluppare a propria volta una dipendenza da alcol, e la presenza di un disturbo da uso di alcol nei genitori biologici è in grado di predire la presenza dello stesso disturbo nei figli dati in adozione. Queste osservazioni hanno portato quindi alcuni ricercatori ad indagare se ci possano essere fattori genetici in grado di predisporre gli individui all'instaurazione della dipendenza.

Enoch e Goldman (2001), in uno studio molto esaustivo si soffermano ad analizzare diversi elementi di natura genetica che possono avere effetti sullo sviluppo del disturbo da uso di alcol. In primo luogo, evidenziano che esistono due enzimi che al momento sappiamo avere un ampio impatto sullo sviluppo dell'alcolismo, implicati nel metabolismo dell'etanolo. Essi sono l'alcol deidrogenasi (ADH) e l'aldeide deidrogenasi (ALDH). L'ADH metabolizza l'etanolo in acetaldeide, che viene trasformato in acetato dall'ALDH. Due loro varianti, ADH2*2 e ALDH2*2, aumentano i livelli di acetaldeide diminuendo il metabolismo dell'etanolo (Thomasson et al, 1991): questo causa nella persona che assume alcol effetti sgradevoli come mal di testa, tachicardia, nausea e vomito. Questi effetti negativi portano la persona ad assumere minori quantità di alcol, perciò le due varianti possono essere considerate un fattore di protezione contro lo sviluppo della dipendenza. In secondo luogo, un'altra serie di elementi che gli autori prendono in considerazione sono quelli in relazione ai neurotrasmettitori che giocano un ruolo importante nei comportamenti di abuso di alcol. Di particolare interesse sono i neurotrasmettitori implicati nel sistema di ricompensa (vedi Figura 2) e del controllo degli impulsi: la serotonina, la dopamina e i recettori degli oppioidi.

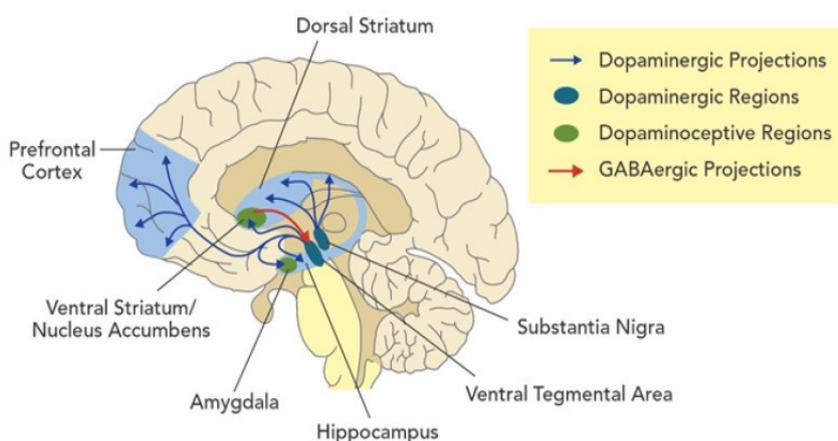


Figura 2: strutture cerebrali implicati nel sistema di ricompensa. Fonte: Telzer (2016).

Bassi livelli di serotonina contribuiscono all'impulsività, al disturbo antisociale di personalità e all'esordio precoce dell'alcolismo (Linnoila et al., 1986). Il trasportatore della serotonina (SerT) presenta un'espressione ridotta nel tronco encefalico delle persone affette da disturbo da uso di alcol, e alcune analisi (Hallikainen et al., 1999; Gorwood et al., 2000) hanno mostrato che l'allele s del SerT, che riduce l'efficacia della trascrizione, è maggiormente presente tra gli alcolisti, in particolare quelli impulsivi o con tendenze suicide.

Prendendo in considerazione la dopamina, invece, alcuni studi si sono focalizzati su diversi polimorfismi del recettore DRD2, che sembrerebbero essere in relazione con l'alcolismo. Quest'associazione, però, è controversa, in quanto in varie ricerche (Goldman et al., 1997) non è stata riscontrata: per chiarire meglio eventuali effettive relazioni tra i polimorfismi e l'alcolismo si

rendono necessari ulteriori studi. Un altro recettore promettente è il DRD4: in laboratorio, in ratti ai quali esso viene soppresso si riscontra una maggiore sensibilità all'etanolo (Rubinstein et al., 1997). Infine, un recettore degli oppioidi (implicati nella sensibilità e risposta all'alcol), l'OPRM1, è stato indagato da alcuni studi, i quali hanno trovato un'associazione tra alcuni suoi polimorfismi e il disturbo da uso di alcol (Town et al., 1999).

In conclusione, molte ricerche sono state fatte in quest'ambito di studi, ma molte altre sono necessarie per capire meglio quali meccanismi genetici sono alla base di questa dipendenza, anche per comprendere quali persone si possono eventualmente trovare in situazione di rischio a causa del loro patrimonio genetico. E' bene ricordare, però, che ogni progresso fatto nell'analisi dei fattori genetici non deve essere visto in un'ottica deterministica: il disturbo da uso di alcol è un disturbo multideterminato, nel quale si intrecciano numerosi fattori di natura biologica, psicologica e sociale. Questo significa che il rischio genetico di sviluppare una dipendenza non rappresenta un destino: l'ambiente familiare e sociale può sempre modificare e prevenire l'instaurazione del disturbo.

2.3 Il rapporto tra stress e storia familiare di alcolismo

Nella ricerca di fattori geneticamente determinati che possano spiegare l'alta ereditabilità del disturbo da uso di alcol, molti studiosi si sono chiesti se esistano delle alterazioni nei meccanismi dell'asse HPA ereditabili, che, modificando le risposte di stress, possano contribuire a predisporre alcune persone allo sviluppo della dipendenza.

In uno studio pubblicato nel 2006, Sorocco e colleghi hanno concentrato la loro attenzione proprio sull'asse HPA, e in particolare sulle alterazioni dei pattern di rilascio del cortisolo. Il cortisolo è un ormone prodotto dal surrene, il cui rilascio segue solitamente un pattern diurno regolare, con un picco nelle ore del mattino; gli autori evidenziano che in alcune persone, però, questo pattern può risultare alterato: ciò può generare delle alterazioni nei processi affettivi, ad esempio nei meccanismi di coping e di valutazione, e tali alterazioni possono condurre ad un'ipo-responsività allo stress.

Queste considerazioni invitano a chiedersi se tale ipo-responsività allo stress negli individui con storia familiare di alcolismo possa implicare un maggiore rischio per essi di sviluppare un disturbo da uso di alcol.

Nel loro studio, denominato Oklahoma Family Health Patterns, gli autori indagano individui con e senza storia familiare di alcolismo, tutti senza disturbo da uso di alcol, per individuare fattori di rischio nell'ambito di temperamento, cognizione, comportamento e dei sistemi di risposta alle emozioni, soffermandosi sui livelli di rilascio di cortisolo.

Il campione era formato da 186 giovani adulti. I partecipanti compilavano vari questionari di personalità, poi venivano testati in una prima sessione in situazioni di stress create dai ricercatori.

La seconda sessione analizzava invece variabili cognitive e comportamentali. Durante queste sessioni venivano prelevati campioni di saliva e misurato il ritmo cardiaco.

Per quanto riguarda le variabili di personalità, il gruppo di individui con storia familiare di alcolismo presentava livelli minori di immunità allo stress, di assenza di paura e socievolezza, e livelli maggiori di nevroticismo.

Per quanto riguarda invece il livello di cortisolo e lo stress, gli individui con una storia familiare di alcolismo alle spalle presentavano un minore aumento di cortisolo in risposta agli agenti stressanti, anche se per quanto riguarda il pattern di rilascio diurno del cortisolo, gli autori non hanno riscontrato differenze significative tra i due gruppi.

Secondo Dai e colleghi (2007) vari studi dimostrano disfunzioni nell'asse HPA in figli di individui affetti da disturbo da uso di alcol. Per analizzare meglio questo fenomeno, gli autori mettono a punto un disegno di ricerca nel quale analizzare l'attività dell'asse HPA in individui affetti o meno da alcolismo, e con o senza storia familiare di alcolismo. I partecipanti erano tutti maschi tra i 25 e i 40 anni, e quelli con storia familiare di alcolismo venivano denominati "ad alto rischio". Nelle prime due sessioni i partecipanti bevevano un placebo oppure una bevanda alcolica, mentre nella terza e quarta sessione affrontavano un compito in grado di provocare stress. Attraverso dei prelievi di sangue effettuati periodicamente nell'esperimento, i ricercatori potevano analizzare i livelli di cortisolo e ACTH.

I partecipanti ad alto rischio senza disturbo da uso di alcol presentavano livelli più bassi di ACTH di base, suggerendo che questi soggetti presentassero una disfunzione del funzionamento dell'asse HPA precedente allo sviluppo di un disturbo da uso di alcol.

Dallo stato della letteratura attuale pare quindi che per i figli di genitori affetti da disturbo da uso di alcol ci sia effettivamente la possibilità di ereditare alterazioni nei meccanismi neurobiologici delle zone deputate alla risposta di stress. Queste considerazioni si rivelano molto utili, come vedremo, per i ricercatori operanti nell'ambito del trattamento farmacologico del disturbo, i quali hanno spesso focalizzato la loro attenzione su questi meccanismi per la creazione di farmaci adatti alla modificazione di questi pattern disregolati.

3. LO STRESS NELLA PRIMA INFANZIA E IL RISCHIO DELLO SVILUPPO DELLA DIPENDENZA

Come abbiamo visto, l'impatto che lo stress può avere nel concorrere all'instaurazione di una dipendenza da alcol è notevole. Fino ad ora, nella nostra analisi ci siamo soffermati su eventi stressanti riferiti ed esperiti soprattutto nell'età adulta, ma lo stress non è un fenomeno limitato esclusivamente ad essa: anche i più piccoli possono vivere esperienze notevolmente stressanti, i cui effetti possono risultare profondi, pervasivi e duraturi, dato che avvengono in un periodo dello sviluppo umano particolarmente critico. In questa fase della vita, infatti, si riscontrano maggiori difficoltà nella regolazione delle emozioni, una capacità necessaria per far fronte ad eventi traumatici e stressanti.

Secondo Enoch (2011) l'esposizione ad eventi stressanti nella prima infanzia è abbastanza comune. Il National Comorbidity Survey Replication (NCS-R), uno studio effettuato tra il 2001 e il 2003 sulla popolazione americana, riportava che il 53% degli adulti indagati aveva vissuto qualche evento stressante (divorzio dei genitori, violenza domestica, avversità economiche, lutti o maltrattamenti) prima di compiere 18 anni (Green et al., 2010).

In due ricerche condotte sulla popolazione generale, invece, il 31% degli uomini e il 20% delle donne riportava di aver vissuto abusi fisici durante l'infanzia, e il 4% degli uomini e il 13% delle donne di essere stato vittima di abusi sessuali (Holmes e Slap, 1998; Macmillan et al., 1997).

L'esposizione precoce ad eventi stressanti ha un impatto significativo sul comportamento e la salute mentale futuri, ed è stata associata a numerosi disturbi clinici. Per quanto riguarda il disturbo da uso di alcol, numerosi studi hanno documentato un legame tra questa dipendenza e gli eventi stressanti avvenuti nella prima infanzia (De Bellis, 2002; Nelson et al., 2006; Nelson et al., 2010; Pilowsky et al., 2009).

Schwandt e colleghi (2013) riportarono che il 70% dei pazienti con disturbo da uso di alcol intervistati aveva fatto esperienza, durante la propria infanzia, di almeno una forma di trauma. Anda e colleghi (2006) dichiarano che l'esposizione ad un trauma infantile aumenta di 7 volte il rischio di sviluppare un disturbo da uso di alcol, rispetto ai soggetti che non hanno vissuto esperienze simili.

Inoltre, secondo Campbell e colleghi (2009), stimoli ambientali come gli eventi stressanti esperiti da una madre durante il periodo gestazionale possono avere diversi effetti sullo sviluppo cerebrale del bambino, e risultare in un rischio maggiore di sviluppare dipendenze in età adulta. Vedremo questo più in dettaglio nel prossimo paragrafo.

3.1 Lo stress nel periodo prenatale

Campbell e colleghi (2009) affermano che in numerosi studi si può riscontrare un legame tra l'esposizione ripetuta della madre allo stress durante l'ultima settimana di gestazione e comportamenti del bambino quali un'ipersensibilità allo stress e alle novità, un aumento dell'ansia sperimentata e una sensibilità maggiore alle proprietà rinforzanti delle droghe e dell'alcol.

Ci sono molti studi che analizzano il rapporto tra l'esposizione prenatale allo stress e la successiva ipersensibilità allo stress, ma pochi che invece ne analizzano il rapporto con la sensibilità all'alcol, e per questo non è chiaro se l'esposizione prenatale allo stress sia, come alcuni studi riportano, un fattore che causa direttamente l'alcolismo, o se invece sia ad esso indirettamente collegato, predisponendo ad alcuni disturbi psicologici che a loro volta possono portare a sviluppare una dipendenza, come l'ansia, l'impulsività e i disturbi d'umore (Beydoun e Saftlas, 2008; Weinstock, 2008).

Due studi (DeTurck e Pohercky, 1987; Van Waes et al., 2006) hanno riportato che l'esposizione prenatale allo stress attutisce l'attivazione dell'asse HPA, l'atassia e l'ipotermia indotte dall'alcol. Questi risultati indicano che lo stress prenatale potrebbe generare una sensibilità più bassa agli effetti negativi dell'alcol, la quale a sua volta predirebbe la vulnerabilità allo sviluppo della dipendenza (Krystal et al., 2003; Schuckit et al., 2004).

Anche alcuni studi sugli animali hanno analizzato questo tipo di fenomeni. Darnaudery e colleghi (2007), in un esperimento condotto su topi in laboratorio, notarono che un gruppo di femmine che era stato esposto nel periodo prenatale allo stress e che inizialmente aveva mostrato un'alta preferenza per l'alcol, aumentava ulteriormente il proprio consumo della sostanza quando veniva esposto a forti eventi stressanti.

3.2 Lo stress nei primi anni di vita e nel periodo adolescenziale

Come accennato in precedenza, gli eventi stressanti di cui una persona può fare esperienza nel periodo infantile sono molti: abusi fisici o sessuali, trascuratezza, perdita di un caregiver, esposizione ad un ambiente domestico violento. La ricerca, nel corso degli anni, ha raccolto numerose evidenze di come tutti questi eventi possano costituire fattori di rischio per lo sviluppo di una dipendenza dall'alcol. Vediamo quali sono i maggiori risultati.

Per quanto riguarda il maltrattamento infantile, esso ha un impatto notevole sul corso, la durata e la gravità del disturbo da uso di alcol (Lotzin et al., 2016), e infatti secondo Dom e colleghi (2007) gli individui affetti da disturbo da uso di alcol e vittime di maltrattamenti infantili sviluppano molto prima la dipendenza, e in forma più grave, rispetto a chi non ha vissuto esperienze del genere.

Anche in questo caso, in alcune ricerche si sono riscontrate delle differenze di genere nello sviluppo della dipendenza: si è notato che il maltrattamento e l'abuso sessuale erano associati

significativamente a problemi di alcolismo per quanto riguardava i soggetti femminili, ma non per quelli maschili (Widom et al., 1995; Widom et al., 2007). Questi studi non sono i primi a riportare un'apparente maggiore sensibilità delle donne allo stress e ai suoi effetti negativi, e già in precedenza in questa tesi abbiamo potuto constatare risultati simili. Questo suggerisce che indagare più a fondo le correlazioni tra il genere e la risposta di stress potrebbe essere una linea esplorativa particolarmente interessante per la ricerca futura.

Per quanto riguarda l'abuso emotivo e la trascuratezza, essi sono stati identificati come fattori in grado di contribuire allo sviluppo di un disturbo da uso di alcol, direttamente e indirettamente (Schwandt et al., 2013).

Gli eventi avversi vissuti nell'infanzia sono stati anche collegati all'abuso di sostanze in adolescenza. Si è identificata una forte correlazione tra questi ultimi e una probabilità maggiore di consumare alcol nella prima adolescenza (Dube et al., 2006). Inoltre, una ricerca di Rothman e colleghi (2008), condotta su un campione americano, riporta che l'esperienza di eventi stressanti nell'infanzia predice l'iniziazione precoce (cioè ad un'età inferiore ai 14 anni) del consumo di alcol. Tutti questi risultati mettono quindi in evidenza come l'adolescenza sia un periodo ad elevato rischio per le persone che hanno vissuto eventi stressanti durante la prima infanzia, suggerendo l'importanza che questi individui vengano adeguatamente accompagnati e supportati in questa fase delicata, per prevenire la comparsa della dipendenza.

Per quanto riguarda i cambiamenti neurobiologici che l'esposizione precoce allo stress genera, e che possono avere effetti sull'instaurarsi di una dipendenza, gli studi riportano che lo stress può danneggiare la plasticità neuronale tipica della prima infanzia, in particolare per quanto riguarda il sistema limbico (Sapolsky, 2003) e può causare notevoli cambiamenti nelle funzioni dell'asse HPA (Tarullo e Gunnar, 2006). Frequentemente, nelle persone che durante l'infanzia sono state vittime di eventi stressanti, si rilevano livelli basali di cortisolo più bassi: questi, sebbene vengano adottati dall'organismo come risposta adattiva, sono stati associati a probabilità più alte di sviluppare una dipendenza (Sinha, 2008).

Come per quanto riguarda l'analisi sui fattori genetici di predisposizione al disturbo da uso di alcol svolta nel secondo capitolo, anche qui è necessario fare una precisazione: non tutti i bambini che sono stati esposti a maltrattamenti o ad eventi stressanti simili sviluppano necessariamente una dipendenza da alcol. Alcuni fattori in grado di diminuire tale rischio, aumentando le capacità di resilienza, sono un buon parenting e un buon monitoraggio parentale (DuMont et al., 2007; Lansford et al., 2006), buone relazioni con i pari (Fergusson et al., 1999) e livelli bassi di stress familiare (Jaffee et al., 2007).

Anche se possiamo agire cercando di prevenire i maltrattamenti o la trascuratezza, non sempre possiamo assicurarci la certezza che un bambino non subirà eventi del genere durante la sua infanzia, e di certo non abbiamo nessun controllo su esperienze traumatiche come lutti e catastrofi. Ma quello che possiamo (e che dobbiamo) sempre fare è cercare di aiutare questi soggetti così vulnerabili, aiutandoli a sviluppare resilienza e capacità di adattamento, sostenendoli, mostrando loro che il dolore che hanno provato in passato non deve trascinarli giù con sé, e che la vita che li aspetta può essere piena e felice.

4. IL CONSUMO DI ALCOL RIDUCE EFFETTIVAMENTE LO STRESS?

Come abbiamo visto, molte persone si rivolgono all'alcol in momenti di stress, sperando che questa sostanza le aiuti a stare meglio e a trovare un po' di sollievo da ciò che provano.

Questa credenza secondo la quale l'alcol sia in grado di alleviare lo stress e il dolore ha radici molto antiche: è presente, infatti, fin dall'epoca dei greci. Il frammento 17 dei Canti Ciprii recita, ad esempio: "il vino, o Menelao, è stato creato dagli dei come miglior rimedio per dissipare le pene degli uomini mortali" e fu il poeta greco Alceo a scrivere, nel frammento 335: "Non bisogna abbandonare il cuore ai mali, infatti non trarremo alcun giovamento ad angosciarci, o Bicchide, il miglior rimedio è prendere del vino ed ubriacarci". Secondo Sayette (1999) questa credenza non solo è particolarmente antica, ma è anche diffusa in tutte le culture.

Data la persistenza e la pervasività di questa convinzione, ci si potrebbe chiedere se in essa non si nasconda un fondo di verità, e quindi se il consumo di alcol riesca effettivamente a ridurre lo stress, oppure se sia solo un effetto apparente.

Sempre Sayette (1999) riporta a questo proposito che i risultati dei numerosi studi nei quali si è cercato di trovare una risposta a questo interrogativo sono inconsistenti. In alcuni studi, infatti, il consumo di alcol sembrava essere effettivamente in grado di ridurre la sensazione di stress, in altri non si notavano effetti evidenti, e in altri ancora esso sembrava provocare addirittura l'effetto opposto a quello sperato, aumentando la risposta di stress.

Per chiarire meglio questi aspetti, ulteriori studi hanno provato a focalizzarsi su quali fossero i fattori individuali e situazionali in grado di mediare la riduzione della risposta di stress generata dal consumo di alcol (Wilson, 1988), per vedere se così facendo la relazione tra questi due fenomeni risultasse più chiara. Vediamo ora nel dettaglio quali sono questi fattori.

4.1 Fattori individuali e situazionali

Le ricerche che si focalizzano sui fattori individuali cercano di identificare in quali tipologie di persone il consumo di alcol ha maggiori probabilità di ridurre la risposta di stress, mentre le ricerche che analizzano i fattori situazionali cercano di determinare le circostanze nelle quali il consumo della sostanza risulta più efficace nel diminuire lo stress.

Per quanto riguarda i fattori individuali, diverse caratteristiche possono determinare il grado di sensibilità agli effetti di riduzione della risposta di stress causati dall'alcol. Tra queste, le più importanti sono la storia familiare di alcolismo, i tratti di personalità, l'autoconsapevolezza, il livello del funzionamento cognitivo e il genere (Sayette, 1999).

Abbiamo già in precedenza parlato di come avere una storia familiare di alcolismo possa rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo di una dipendenza. Per quanto riguarda il focus

delle ricerche di cui si sta trattando ora, è importante segnalare che i risultati degli studi condotti non sono uniformi. Alcune ricerche hanno rilevato in questa tipologia di soggetti una maggiore attenuazione della risposta di stress in seguito al consumo di alcol (Levenson et al., 1987), in altre invece questi risultati non sono stati evidenziati (Sayette et al., 1994), mentre in diversi studi sono stati osservati solo nei partecipanti con storia familiare di alcolismo multigenerazionale (Finn et al., 1990). Si rende perciò necessario mettere a punto ulteriori ricerche, che possano chiarire meglio il rapporto tra questi elementi.

Per quanto riguarda i tratti di personalità, alcune ricerche (Sher e Levenson, 1982) hanno messo in evidenza che le persone che presentano difficoltà a controllare i propri comportamenti (una caratteristica tipica del disturbo della condotta o del disturbo oppositivo provocatorio) sperimentano una maggiore attenuazione della risposta di stress a seguito del consumo di alcol.

Invece, per quanto riguarda l'autoconsapevolezza, Hull (1981) teorizzò che le persone altamente autoconsapevoli avessero più probabilità di sperimentare una diminuzione della risposta di stress dopo aver bevuto.

Queste persone, infatti, mettono in atto una costante valutazione dei propri comportamenti, che, quando risulta negativa, genera elevati livelli di stress. E, dato che l'alcol inibisce la capacità di codificare informazioni dall'ambiente, diminuisce anche la capacità di valutare in modo adeguato il proprio comportamento, quindi l'autoconsapevolezza, e lo stress ad essa associato. La riduzione dello stress ha poi un effetto rinforzante, in grado di spingere le persone a bere ulteriormente. Questa teoria ha anche trovato diverse conferme sperimentali (Hull, 1986; Sayette, 1993).

Il funzionamento cognitivo poi è un fattore individuale che è stato ampiamente indagato. Infatti, dato che l'alcol ha la capacità di ostacolare tale funzionamento, esso potrebbe risultare particolarmente dannoso per le persone affette da deficit cognitivi. In un loro studio, Peterson e colleghi (1992), dopo aver somministrato una batteria di test psicologici a consumatori di alcol, riscontrarono che i partecipanti che avevano eseguito la peggiore performance cognitiva esibivano la maggiore attenuazione dello stress in risposta all'alcol. Altri studi hanno evidenziato risultati simili (Sher e Walitzer, 1986).

Infine, anche in questo ambito di ricerca l'attenzione si è più volte focalizzata sul genere, con risultati spesso tra loro contrastanti. Alcuni studi, infatti, hanno individuato delle differenze tra uomini e donne nel grado di attenuazione dello stress a seguito del consumo d'alcol (Abrams e Wilson, 1979), mentre altri hanno evidenziato risposte simili nei due generi (Sayette et al., 1994).

Numerosi sono quindi i fattori individuali che sembrano mediare la riduzione della risposta di stress data dal consumo di alcol, e in futuro la ricerca potrebbe rilevarne altri ancora.

Per quanto riguarda invece i fattori situazionali, quelli che sembrano avere il maggiore impatto sulla qualità e quantità dell'attenuazione della sensazione di stress sono la distrazione e il momento in cui si beve.

Steele e Josephs (1988) ipotizzarono che l'alcol sia in grado di ridurre lo stress solo quando la sua assunzione avviene in presenza di stimoli che distraggano il soggetto dal proprio disagio interno. Come detto in precedenza, l'alcol è in grado di ostacolare il funzionamento cognitivo, rendendo il soggetto capace di focalizzarsi solo sui fattori più immediati e rilevanti della situazione. Il tipo di attività nel quale le persone sono impegnate al momento del consumo di alcol è un fattore decisamente rilevante, e concorre a determinare quali effetti avrà l'alcol sulla risposta di stress. Bere in situazioni piacevoli (per esempio in presenza di amici o ad una festa) condurrebbe ad una riduzione della risposta di stress, perché in condizioni del genere l'individuo è in grado di focalizzarsi solo sugli aspetti distraenti e piacevoli della situazione, e non sul proprio stress. Molti studi hanno confermato queste ipotesi (Curtin et al., 1998; Steele e Josephs, 1988).

Questa teoria spiegherebbe anche perché il consumo di alcol sembri effettivamente ridurre così di frequente lo stress, e perché la relativa credenza in questo fenomeno sia così diffusa, dato che la maggior parte delle persone consuma alcol in situazioni che includono distrazioni piacevoli (feste, semplici uscite con gli amici o con i familiari).

In verità, credo che questi risultati possano farci riflettere molto sul modo in cui decidere di affrontare lo stress che proviamo. La decisione di non bere alcol durante questo tipo di situazioni piacevoli lascia intatti i nostri processi cognitivi, e questo può effettivamente permettere che noi continuiamo ad avere in mente i problemi e i dolori che in quel momento ci affliggono. Ma secondo questa teoria, non è tanto l'alcol ad essere in grado di ridurre lo stress o il dolore, quanto la sua capacità di farci focalizzare sugli aspetti piacevoli della situazione in cui ci troviamo.

La decisione di non affidarsi all'alcol per stare meglio, perciò, ci rende in grado di processare pienamente il presente, e questo significa permetterci di apprezzare ancora di più e con lucidità l'ambiente che ci circonda, la compagnia delle persone che ci stanno a cuore. E così facendo potremmo anche scoprire che questo basta per darci un po' di sollievo da ciò che ci fa stare male. Forse non abbiamo veramente bisogno dell'alcol per stare meglio, ma solo di apprezzare pienamente il momento in cui siamo, che certamente presenta i suoi dolori, ma ha anche le sue gioie.

4.2 Il modello di valutazione-interruzione: un'integrazione tra diversi risultati

Il secondo fattore situazionale indagato è il momento nel quale avviene il consumo di alcol rispetto all'evento stressante. Gli studi sembrano indicare che l'attenuazione della risposta di stress avviene soprattutto quando la persona beve prima di fare esperienza dell'evento stressante, e non dopo

(Sayette e Wilson, 1991). Per spiegare questi risultati, Sayette (1993) introduce il modello di valutazione-interruzione.

Per comprendere questo modello dobbiamo ricordare che, come già ampiamente evidenziato, l'ebbrezza compromette i processi cognitivi associati alla valutazione di nuove informazioni, e può quindi interferire con la percezione di informazioni stressanti. Il modello postula che quando il consumo di alcol precede l'esposizione ad un agente stressante, la compromissione delle capacità di valutazione è in grado di ridurre la risposta di stress, perché protegge l'individuo dal processare e sperimentare pienamente l'evento stressante.

Il consumo conseguente all'esperienza, invece, potrebbe non essere ugualmente efficace. In questo caso, infatti, la valutazione e l'elaborazione dell'evento stressante avvengono nel pieno funzionamento delle proprie capacità cognitive: si genera perciò una risposta di stress e il conseguente consumo di alcol potrebbe non riuscire a ridurla.

Sayette (1993) esamina una rassegna di più di 30 studi a supporto del suo modello, nei quali si può notare l'effetto di riduzione della risposta di stress nei soggetti che avevano assunto alcol prima dell'esposizione ad eventi stressanti. Inoltre Sayette e colleghi (2001) testano il modello su un campione di partecipanti (sia maschi che femmine) bevitori occasionali, cioè abituati a consumare alcol prevalentemente in compagnia. I partecipanti bevevano un placebo oppure una bevanda alcolica, e per generare una sensazione di stress veniva chiesto loro di fare un discorso che riguardasse il proprio aspetto fisico. Come ipotizzato, era più probabile che l'alcol attenuasse la risposta di stress quando veniva consumato prima di tenere il discorso, e non dopo.

Questo modello, perciò, sembra aver trovato conferme empiriche e pare adattarsi bene ai risultati degli studi in quest'ambito. Esso però presenta alcuni limiti: non spiega, per esempio, quali tipi di informazioni ed eventi stressanti siano più sensibili agli effetti dell'alcol. Potrebbero esserci infatti differenze anche in questo campo, che porterebbero il consumo di alcol ad essere più o meno efficace nel ridurre lo stress anche a seconda di quale evento specifico lo ha causato. Per esempio, si può supporre che eventi particolarmente diversi per gravità generino risposte di stress diverse, più o meno acute, e che consumare alcol non sempre basti a diminuirle. Per il futuro delle ricerche in questo campo, questa potrebbe costituire una direzione di studio molto interessante.

4.3 Quando l'alcol aumenta lo stress

Nel corso dei paragrafi precedenti abbiamo analizzato se e come il consumo di alcol possa effettivamente ridurre lo stress. Abbiamo visto come i risultati in questo campo fossero spesso contrastanti, e abbiamo cercato di analizzare nel dettaglio quali variabili possano determinare questa supposta proprietà dell'alcol.

Conoscendo però i numerosi effetti negativi che l'abuso di alcol provoca sulla salute fisica e mentale delle persone, ci si potrebbe chiedere se tra questi non vi sia anche l'effetto di aumentare i livelli dello stress, generando quindi un risultato opposto a quello che le persone cercano di ottenere quando bevono.

Ci sono numerosi studi che evidenziano come l'alcol possa costituire un agente stressante. Secondo Smith e Vale (2006) l'alcol, attivando l'asse HPA, genera una sensazione di stress, alla quale si cerca di nuovo una soluzione nella sostanza, a causa delle sue proprietà ricompensanti e rinforzanti. Inoltre, l'esposizione cronica all'alcol può causare cambiamenti persistenti nelle funzioni neuroendocrine dell'asse HPA, e ciò può determinare l'attivazione di altri sistemi cerebrali dello stress (Koob, 2013; Vendruscolo et al., 2012), come ad esempio il sistema nervoso autonomo: cambiamenti nell'attività noradrenergica sono implicati nei disturbi dello stress così come nel disturbo da uso di alcol (Becker, 2017).

Per molti autori quindi il consumo prolungato di alcol costituisce un potente agente stressante, in grado di modificare i sistemi cerebrali della ricompensa e dello stress (Becker, 2012; Hansson et al., 2008; Koob e Le Moal, 2008). Questi cambiamenti influiscono sulla motivazione a bere e, di conseguenza, sono responsabili della persistenza dei comportamenti di abuso dell'alcol e dell'instaurazione della dipendenza.

Anche le ricerche condotte sugli animali sembrano andare in questa direzione. Studi sui ratti (Becker, 2013; Becker e Ron, 2014) evidenziano che cambiamenti nei sistemi dello stress e neuroendocrino correlano con un'aumentata sensibilità allo stress. In alcune ricerche si osserva che i ratti mostrano un aumento nella sensibilità allo stress a seguito di un periodo di astinenza dall'esposizione cronica all'alcol, attuando comportamenti indicativi di un alto livello di stress e ansia (Breese et al., 2005; Gehlert et al., 2007; Sommer et al., 2008).

Ci sono quindi numerose evidenze che sembrano confermare il ruolo del consumo di alcol nel causare, più che eliminare, la sensazione di stress. La relazione tra questi due fenomeni è piuttosto complessa, come abbiamo avuto modo di vedere, ma è possibile supporre che l'alcol possa interagire con la risposta di stress e ridurla (grazie ai suoi effetti rinforzanti) nelle prime fasi del consumo, ma che invece il consumo eccessivo e prolungato, con le alterazioni del funzionamento cerebrale che provoca, possa essere considerato a tutti gli effetti un agente stressante.

Questi risultati dovrebbero quindi farci seriamente riflettere sulla veridicità dell'opinione socialmente diffusa secondo cui l'alcol sia un rimedio incondizionatamente efficace ai nostri mali: più che una cura, esso costituisce un'arma a doppio taglio, e più che di aiutarci, è in grado di ferirci. Molte persone cominciano a bere proprio perché credono a questa opinione, perciò operare per cambiarla costituisce sicuramente un modo per prevenire l'instaurazione di future dipendenze. Fare

luce, in particolar modo nelle scuole, sui meccanismi effettivi che avvengono in conseguenza al consumo di alcol può aiutare le persone a smettere di considerarlo un'ancora di salvezza e a prendere decisioni che siano consapevoli, e non dettate da semplici credenze perpetuate nel tempo.

5. IMPLICAZIONI PER IL TRATTAMENTO

Le considerazioni fatte fin qui non sono importanti solo per approfondire a livello conoscitivo il rapporto tra il fenomeno dello stress e il disturbo da uso di alcol, ma anche per le implicazioni che da esse derivano per quanto riguarda il trattamento della dipendenza.

Si può cercare di fronteggiare una dipendenza attraverso una terapia farmacologica, oppure rivolgendosi alla terapia psicologica, la quale può essere di varia natura (ad esempio dinamica, cognitiva o sociale). Nella quasi totalità dei casi, si cerca un'integrazione tra questi tipi di interventi, per offrire alla persona il miglior supporto possibile e garantire una maggiore possibilità di riuscita del percorso di cura.

Considerando l'importanza precedentemente illustrata dello stress nel concorrere all'instaurazione della dipendenza da alcol, molte terapie si concentrano sulla riduzione di quest'ultimo come passo importante nel percorso di remissione dalla dipendenza.

In questo capitolo, vedremo in particolare quali tipologie di interventi vengono proposti dalla terapia farmacologica e da quella psicosociale.

5.1 Terapia farmacologica

Le ricerche nell'ambito della terapia farmacologica focalizzano l'attenzione sui meccanismi insiti nell'asse HPA e nei sistemi di ricompensa e rinforzo, che sono implicati nei comportamenti di abuso dell'alcol, e riconoscono i cambiamenti neurobiologici che possono avvenire in questi sistemi a causa della dipendenza. Tali aree cerebrali costituiscono dei target importanti per la ricerca farmacologica, e la somministrazione di farmaci in grado di modificare i meccanismi disadattivi in questi sistemi può costituire un intervento efficace per la remissione dalla dipendenza e la prevenzione del fenomeno delle ricadute.

Le ricerche in quest'ambito hanno portato soprattutto allo sviluppo di farmaci antagonisti a determinati ormoni o ai recettori di diversi neurotrasmettitori. Si definisce farmaco antagonista un "farmaco che esercita un'azione o una reazione di senso fisiologico opposto a quella di un altro farmaco o di altra sostanza" (Dizionario della Medicina Treccani, 2010).

Alcuni dei farmaci antagonisti usati per contrastare la risposta di stress sono gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), gli antagonisti dei recettori degli oppioidi, gli antagonisti dell'ormone di rilascio della corticotropina, e gli antagonisti dei recettori noradrenergici (Brady et al., 1999; Higley et al., 2012).

Secondo Brady e colleghi (1999) gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina possono rivelarsi particolarmente utili per i pazienti affetti da dipendenza da alcol e altre sostanze, perché

sono facili da assumere (ne basta una dose al giorno), non generano dipendenza e sono relativamente sicuri se assunti in combinazione con il consumo di alcol o altre sostanze.

Higley e colleghi (1998) esaminarono l'efficacia della sertralina (un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina) nel mitigare gli effetti dello stress sul consumo di alcol in primati non umani. Riconstrarono che la sertralina riduceva il consumo di alcol negli animali che erano stati precedentemente esposti ad eventi stressanti, presumibilmente perché incrementava l'attività della serotonina, e questa era in grado di ridurre la sensazione di stress.

In condizioni di stress acuto, però, la sertralina risultava inefficace, per cui gli autori conclusero che, dato che le ricadute avvengono soprattutto in periodi di forte stress, la sertralina potrebbe non essere in grado di prevenirle. Per questo, il trattamento con questo inibitore è maggiormente efficace se affiancato da terapie di altro genere.

Gli antagonisti dei recettori degli oppioidi sono un altro tipo di farmaci usati per combattere le dipendenze. Il naltrexone si è dimostrato efficace nel prevenire le ricadute in alcolisti disintossicati (O'Malley et al., 1992; Volpicelli et al., 1992). Questi risultati derivano dal fatto che il farmaco agisce sul sistema di ricompensa. Si rendono necessari, però, studi ulteriori per capire se il naltrexone sia in grado di contrastare il consumo di alcol specificatamente in situazioni di stress.

Dato poi il ruolo (descritto nel secondo capitolo) dell'ormone di rilascio della corticotropina (CRH) nella generazione della risposta di stress e il suo contributo nell'instaurazione del disturbo da uso di alcol, anche i farmaci antagonisti al CRH sono considerati un valido aiuto per le persone affette da questo disturbo. Infatti, questo tipo di farmaci può fermare le risposte di stress e ansia che vengono mediate dal CRH (Heilig e Koob, 2007). Studi preclinici mostrano che i farmaci antagonisti al CRH sono in grado di bloccare l'ansia indotta dall'astinenza dall'alcol (Baldwin et al., 1991). In uno studio condotto su ratti, Funk e Koob (2007) rilevarono che iniettare una dose di farmaci antagonisti del recettore CRH-1 bloccava l'aumento del consumo di alcol durante periodi di astinenza acuta e prolungata nei ratti che erano dipendenti dalla sostanza. Questi risultati sembrano essere molto promettenti per quanto riguarda il trattamento di questa dipendenza.

Abbiamo in precedenza fatto cenno al ruolo che anche l'attività noradrenergica ha nelle risposte di stress. Esiste un farmaco antagonista del recettore α 1-noradrenergico, la prazosina, che è risultato efficace nel ridurre il consumo di alcol. Usato prevalentemente per il trattamento dell'ipertensione, il farmaco blocca il recettore α 1-noradrenergico, implicato nella sensibilità allo stress e nel guidare il rilascio del CRH nel prosencefalo (Higley et al., 2012). Studi condotti sulla prazosina hanno osservato, a seguito dell'assunzione del farmaco, riduzioni del consumo di alcol in ratti dipendenti durante reazioni acute di astinenza (Walker et al., 2008). Risultati simili sono stati evidenziati anche da Rasmussen e colleghi (2009), mentre per quanto riguarda la ricerca sugli esseri umani, Simpson

e colleghi (2009) hanno riportato una significativa riduzione del consumo alcolico nei pazienti affetti da questo disturbo a seguito della somministrazione del farmaco.

Tutti questi promettenti risultati fanno capire che può essere davvero utile concentrare l'attenzione della ricerca sulla risposta di stress, e su quali farmaci riescano a modularla ed attenuarla adeguatamente, soprattutto per evitare che essa conduca ad una ripresa del consumo alcolico.

5.2 Terapia psicosociale

Anche i professionisti che lavorano nell'ambito della terapia psicosociale tengono conto del ruolo che può avere lo stress nel causare una ricaduta. Per questo, nel corso degli anni sono stati messi a punto numerosi interventi psicoterapeutici che avessero come obiettivo quello di aiutare la persona a gestire ed affrontare le esperienze stressanti.

Secondo Brady e colleghi (1999) la maggior parte degli interventi psicologici per il trattamento delle dipendenze che si attuano al giorno d'oggi contiene componenti di training delle abilità sociali e di problem solving. Questa linea di intervento è basata sul modello classico della prevenzione delle ricadute di Marlatt e Gordon (1985), che contiene moltissimi interventi per la gestione dello stress, come la ristrutturazione cognitiva, l'aumento delle capacità di coping e delle abilità di problem solving: questo tipo di interventi si rivela veramente utile perché aiuta i pazienti ad affrontare le situazioni stressanti in maniera razionale, cercando soluzioni efficaci al problema, e aumentando nella persona la sensazione di autoefficacia.

Nella maggior parte delle terapie in quest'area viene anche riconosciuta l'importanza del supporto sociale nella gestione dello stress: spesso ai pazienti viene consigliato di frequentare gli incontri degli alcolisti anonimi e di cercare il supporto e il consiglio di parenti e amici.

Alcuni studi hanno cercato di dimostrare l'efficacia di questo tipo di interventi. Per esempio, Hawkins e colleghi (1986), in uno studio condotto su 130 pazienti con dipendenza da alcol o altre sostanze, osservarono che i pazienti che ricevevano interventi di training focalizzati sullo sviluppo del network sociale mostravano, dopo il trattamento, miglioramenti in varie aree, come l'evitamento della sostanza, la resilienza allo stress e gli episodi di ricaduta.

Richter e colleghi (1991), in uno studio condotto su adolescenti consumatori di alcol o droghe, riscontrarono che l'autostima, un'alta qualità di supporto sociale, e il grado di soddisfazione riguardo ad esso (tutti fattori in grado di migliorare la resilienza allo stress) erano cruciali nel determinare il successo del percorso di disintossicazione dei pazienti a 6 mesi dalla remissione.

Questi risultati dovrebbero essere in grado di farci capire quanto la rete di supporto sociale rappresenti un fattore determinante per lo sradicamento delle dipendenze, e quanto aiuto possano donare concretamente le persone vicine a chi soffre di questo disturbo.

CONCLUSIONI

In questa tesi si è illustrato il ruolo che il fenomeno dello stress ha nel causare l'instaurazione del disturbo da uso di alcol e nel suo mantenimento, analizzando questa relazione non solo focalizzandosi sull'età adulta, ma gettando uno sguardo anche sull'età infantile.

Lo scopo ultimo di questo lavoro è quello di dimostrare che un fenomeno così diffuso e che, purtroppo, ha iniziato a fare parte delle nostre vite anche quotidianamente come lo stress, se non gestito adeguatamente possa essere la via che conduce a disturbi molto più gravi e persistenti, come una dipendenza.

Lo stress quindi non è un fenomeno da sottovalutare solo perché è diventato così frequente tra le persone. Anzi, proprio per questo dovrebbe essere analizzato più a fondo, monitorato, e tenuto in considerazione negli studi che si focalizzano sulle dipendenze.

Come abbiamo visto, la conoscenza di questo tipo di relazione ci può permettere di agire in senso preventivo, focalizzandoci sulla diminuzione dello stress come strategia efficace per evitare in nuovi individui lo sviluppo del disturbo da uso di alcol.

Ulteriori studi sono necessari per approfondire più precisamente i meccanismi sottostanti a questa relazione. In particolare, come già evidenziato, si rende necessario analizzare più a fondo i meccanismi neurali alla base della risposta di stress e le precise relazioni che si generano tra queste e l'attività del consumo frequente di alcol. Un'altra linea di ricerca suggerita in precedenza è quella di indagare l'effetto che diversi tipi e livelli di stress possono avere sul consumo di alcol, e in particolare di approfondire le sensazioni di stress causate da eventi relativamente frequenti e quotidiani.

Una linea di ricerca che a mio avviso può essere molto fruttuosa e orientata in senso decisamente più positivo è quella di analizzare le capacità individuali di resilienza allo stress come possibile strategia per la disintossicazione dalla dipendenza. Nel corso di questa tesi, si è discusso delle terapie farmacologiche e psicosociali che possono fornire un efficace aiuto nel combattere il disturbo da uso di alcol. E credo che focalizzarsi anche sulle capacità di resilienza intrinseche alla persona, sulle sue abilità e punti di forza personali possa costituire un importante strumento di cura. Scoprire le nostre capacità di resilienza ci fa capire quanta forza c'è in ognuno di noi, una forza che magari in precedenza non eravamo in grado di vedere, ma che può aiutarci a far fronte a situazioni estremamente critiche come l'esperienza di una dipendenza.

Infine, più volte in questa tesi si è fatto notare l'importanza del ruolo che può avere la società nell'eliminazione di un fenomeno così diffuso come il disturbo da uso di alcol. Ritengo infatti che la creazione di spazi di supporto sociale e la diffusione di una cultura che garantisca aiuto e non

biasimo agli alcolisti sia un dovere della nostra società. Secondo un documento redatto dall'Ufficio Regionale per l'Europa dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (2006), ogni stato ha non solo il diritto, ma soprattutto l'obbligo di fornire la massima protezione dai danni correlati al consumo di alcol ai propri cittadini, che colpiscono non solo chi è affetto dalla dipendenza, ma anche la famiglia e gli amici di queste persone, nonché la comunità in generale.

L'impatto di un fenomeno così pervasivo sulla nostra società è dannoso per noi e per le future generazioni, anche se non credo che l'unico motivo per cui dobbiamo impegnarci nell'aiutare queste persone sia un tornaconto a livello comunitario.

Dobbiamo aiutare queste persone semplicemente perché hanno bisogno di aiuto, e una società che si dica civile non ritrae la propria mano quando qualcuno cerca di afferrarla.

Agire creando solide reti di supporto sociale e una rete informativa per quanto riguarda questi fenomeni, implementando nelle scuole o in altri luoghi programmi di prevenzione, possono sembrare soluzioni semplici, ma possono fare molto per diminuire concretamente il tasso di alcolismo in Italia, così come nel resto del mondo.

BIBLIOGRAFIA

- Abrams, D. B., e Wilson, G. T. (1979). Effects of alcohol on social anxiety in women: cognitive versus physiological processes. *Journal of abnormal psychology*, 88, 161–173.
- Alceo, frammento 335.
- American Psychiatric Association (APA). (2013). *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, Quinta edizione, DSM-5*.
- Anda, R. F., Felitti, V. J., Bremner, J. D., Walker, J. D., Whitfield, C., Perry, B. D., Dube, S. R., e Giles, W. H. (2006). The enduring effects of abuse and related adverse experiences in childhood. A convergence of evidence from neurobiology and epidemiology. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 256, 174–186.
- Baldwin, H. A., Rassnick, S., Rivier, J., Koob, G. F., e Britton, K. T. (1991). CRF antagonist reverses the "anxiogenic" response to ethanol withdrawal in the rat. *Psychopharmacology*, 103, 227–232.
- Becker H. C. (2017). Influence of stress associated with chronic alcohol exposure on drinking. *Neuropharmacology*, 122, 115–126.
- Becker H. C. (2012). Effects of alcohol dependence and withdrawal on stress responsiveness and alcohol consumption. *Alcohol research : current reviews*, 34, 448–458.
- Becker H. C. (2013). Animal models of excessive alcohol consumption in rodents. *Current topics in behavioral neurosciences*, 13, 355–377.
- Becker, H. C. (2008). Alcohol dependence, withdrawal, and relapse. *Alcohol research & health : the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*, 31, 348–361.
- Becker, H. C., e Ron, D. (2014). Animal models of excessive alcohol consumption: recent advances and future challenges. *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)*, 48, 205–208.
- Beydoun, H., e Saftlas, A. F. (2008). Physical and mental health outcomes of prenatal maternal stress in human and animal studies: a review of recent evidence. *Paediatric and perinatal epidemiology*, 22, 438–466.
- Blaine, S. K., e Sinha, R. (2017). Alcohol, stress, and glucocorticoids: From risk to dependence and relapse in alcohol use disorders. *Neuropharmacology*, 122, 136–147.

- Boscarino, J. A., Adams, R. E., e Galea, S. (2006). Alcohol use in New York after the terrorist attacks: a study of the effects of psychological trauma on drinking behavior. *Addictive behaviors*, *31*, 606–621.
- Brady, K. T., e Sonne, S. C. (1999). The role of stress in alcohol use, alcoholism treatment, and relapse. *Alcohol Research & Health*, *23*, 263–271
- Breese, G. R., Overstreet, D. H., Knapp, D. J., e Navarro, M. (2005). Prior multiple ethanol withdrawals enhance stress-induced anxiety-like behavior: inhibition by CRF1- and benzodiazepine-receptor antagonists and a 5-HT1a-receptor agonist. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *30*, 1662–1669.
- Breslau, J., Aguilar-Gaxiola, S., Kendler, K. S., Su, M., Williams, D., e Kessler, R. C. (2006). Specifying race-ethnic differences in risk for psychiatric disorder in a USA national sample. *Psychological medicine*, *36*, 57–68.
- Brown, S. A., Vik, P. W., McQuaid, J. R., Patterson, T. L., Irwin, M. R., e Grant, I. (1990). Severity of psychosocial stress and outcome of alcoholism treatment. *Journal of abnormal psychology*, *99*, 344–348.
- Campbell, J. C., Szumlinski, K. K., e Kippin, T. E. (2009). Contribution of early environmental stress to alcoholism vulnerability. *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)*, *43*, 547–554.
- Canti Ciprii, frammento 17.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2002). Psychological and emotional effects of the September 11 attacks on the World Trade Center--Connecticut, New Jersey, and New York, 2001. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, *51*, 784–786.
- Clark, R., Anderson, N. B., Clark, V. R., e Williams, D. R. (1999). Racism as a stressor for African Americans. A biopsychosocial model. *The American psychologist*, *54*, 805–816.
- Cole, G., Tucker, L., e Friedman, G. M. (1990). Relationships among measures of alcohol drinking behavior, life-events and perceived stress. *Psychological reports*, *67*, 587–591.
- Crum, R. M., Muntaner, C., Eaton, W. W., e Anthony, J. C. (1995). Occupational stress and the risk of alcohol abuse and dependence. *Alcoholism, clinical and experimental research*, *19*, 647–655.

- Curtin, J. J., Lang, A. R., Patrick, C. J., e Stritzke, W. G. (1998). Alcohol and fear-potentiated startle: the role of competing cognitive demands in the stress-reducing effects of intoxication. *Journal of abnormal psychology, 107*, 547–557.
- Dai, X., Thavundayil, J., Santella, S., e Gianoulakis, C. (2007). Response of the HPA-axis to alcohol and stress as a function of alcohol dependence and family history of alcoholism. *Psychoneuroendocrinology, 32*, 293–305.
- Darnaudéry, M., Louvart, H., Defrance, L., Léonhardt, M., Morley-Fletcher, S., Gruber, S. H., Galietta, G., Mathé, A. A., e Maccari, S. (2007). Impact of an intense stress on ethanol consumption in female rats characterized by their pre-stress preference: modulation by prenatal stress. *Brain research, 1131*, 181–186.
- Dave, J. R., Eiden, L. E., Karanian, J. W., e Eskay, R. L. (1986). Ethanol exposure decreases pituitary corticotropin-releasing factor binding, adenylate cyclase activity, proopiomelanocortin biosynthesis, and plasma beta-endorphin levels in the rat. *Endocrinology, 118*, 280–286.
- De Bellis M. D. (2002). Developmental traumatology: a contributory mechanism for alcohol and substance use disorders. *Psychoneuroendocrinology, 27*, 155–170.
- Deak, J. D., Miller, A. P., e Gizer, I. R. (2019). Genetics of alcohol use disorder: a review. *Current opinion in psychology, 27*, 56–61.
- DeTurck, K. H., e Pohorecky, L. A. (1987). Ethanol sensitivity in rats: effect of prenatal stress. *Physiology & behavior, 40*, 407–410.
- Dom, G., De Wilde, B., Hulstijn, W., e Sabbe, B. (2007). Traumatic experiences and posttraumatic stress disorders: differences between treatment-seeking early- and late-onset alcoholic patients. *Comprehensive psychiatry, 48*, 178–185.
- Dube, S. R., Miller, J. W., Brown, D. W., Giles, W. H., Felitti, V. J., Dong, M., e Anda, R. F. (2006). Adverse childhood experiences and the association with ever using alcohol and initiating alcohol use during adolescence. *The Journal of adolescent health: official publication of the Society for Adolescent Medicine, 38*, 444.e1–444.e10.
- DuMont, K. A., Widom, C. S., e Czaja, S. J. (2007). Predictors of resilience in abused and neglected children grown-up: the role of individual and neighborhood characteristics. *Child abuse & neglect, 31*, 255–274.

- Eddy, C. C. (1979). The effects of alcohol on anxiety in problem- and nonproblem-drinking women. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 3, 107–114.
- World Health Organization, Regional Office for Europe (2006). *Framework for alcohol policy in the WHO European Region*. Denmark: WHO Regional Office for Europe.
- Enoch, M. A. (2011). The role of early life stress as a predictor for alcohol and drug dependence. *Psychopharmacology*, 214, 17–31.
- Enoch, M. A., e Goldman, D. (2001). The genetics of alcoholism and alcohol abuse. *Current psychiatry reports*, 3, 144–151.
- Fergusson, D. M., Woodward, L. J., e Horwood, L. J. (1999). Childhood peer relationship problems and young people's involvement with deviant peers in adolescence. *Journal of abnormal child psychology*, 27, 357–369.
- Fink, G. (2016). Stress, definitions, mechanisms, and effects outlined: Lessons from anxiety. In G. Fink (Ed.), *Stress: Concepts, cognition, emotion, and behavior* (pp. 3–11). Elsevier Academic Press.
- Finn, P. R., Zeitouni, N. C., e Pihl, R. O. (1990). Effects of alcohol on psychophysiological hyperreactivity to nonaversive and aversive stimuli in men at high risk for alcoholism. *Journal of abnormal psychology*, 99, 79–85.
- Funk, C. K., e Koob, G. F. (2007). A CRF(2) agonist administered into the central nucleus of the amygdala decreases ethanol self-administration in ethanol-dependent rats. *Brain research*, 1155, 172–178.
- Gallup, Inc. (2021) *Gallup Global Emotions 2021*. Omaha, NE: Gallup.
- Gallup, Inc. (2019) *Gallup Global Emotions 2019*. Omaha, NE: Gallup.
- Garofalo, R., Wolf, R. C., Kessel, S., Palfrey, S. J., e DuRant, R. H. (1998). The association between health risk behaviors and sexual orientation among a school-based sample of adolescents. *Pediatrics*, 101, 895–902.
- Gehlert, D. R., Cipitelli, A., Thorsell, A., Lê, A. D., Hipskind, P. A., Hamdouchi, C., Lu, J., Hembre, E. J., Cramer, J., Song, M., McKinzie, D., Morin, M., Ciccocioppo, R., e Heilig, M. (2007). 3-(4-Chloro-2-morpholin-4-yl-thiazol-5-yl)-8-(1-ethylpropyl)-2,6-dimethyl-imidazo[1,2-b]pyridazine: a novel brain-penetrant, orally available corticotropin-releasing factor receptor 1

antagonist with efficacy in animal models of alcoholism. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 27, 2718–2726.

Goldman, D., Urbanek, M., Guenther, D., Robin, R., e Long, J. C. (1997). Linkage and association of a functional DRD2 variant [Ser311Cys] and DRD2 markers to alcoholism, substance abuse and schizophrenia in Southwestern American Indians. *American journal of medical genetics*, 74, 386–394.

Gorwood, P., Batel, P., Adès, J., Hamon, M., e Boni, C. (2000). Serotonin transporter gene polymorphisms, alcoholism, and suicidal behavior. *Biological psychiatry*, 48, 259–264.

Green, J. G., McLaughlin, K. A., Berglund, P. A., Gruber, M. J., Sampson, N. A., Zaslavsky, A. M., e Kessler, R. C. (2010). Childhood adversities and adult psychiatric disorders in the national comorbidity survey replication I: associations with first onset of DSM-IV disorders. *Archives of general psychiatry*, 67, 113–123.

Grieger, T. A., Fullerton, C. S., e Ursano, R. J. (2003). Posttraumatic stress disorder, alcohol use, and perceived safety after the terrorist attack on the pentagon. *Psychiatric services (Washington, D.C.)*, 54, 1380–1382.

Hall, S. M., Havassy, B. E., e Wasserman, D. A. (1990). Commitment to abstinence and acute stress in relapse to alcohol, opiates, and nicotine. *Journal of consulting and clinical psychology*, 58, 175–181.

Hallikainen, T., Saito, T., Lachman, H. M., Volavka, J., Pohjalainen, T., Ryyänänen, O. P., Kauhanen, J., Syvälahti, E., Hietala, J., e Tiihonen, J. (1999). Association between low activity serotonin transporter promoter genotype and early onset alcoholism with habitual impulsive violent behavior. *Molecular psychiatry*, 4, 385–388.

Hansson, A. C., Rimondini, R., Neznanova, O., Sommer, W. H., e Heilig, M. (2008). Neuroplasticity in brain reward circuitry following a history of ethanol dependence. *The European journal of neuroscience*, 27, 1912–1922.

Hasin, D. S., Stinson, F. S., Ogburn, E., e Grant, B. F. (2007). Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Archives of general psychiatry*, 64, 830–842.

- Hawkins, J. D., Catalano, R. F., Jr, e Wells, E. A. (1986). Measuring effects of a skills training intervention for drug abusers. *Journal of consulting and clinical psychology*, *54*, 661–664.
- Heilig, M., e Koob, G. F. (2007). A key role for corticotropin-releasing factor in alcohol dependence. *Trends in neurosciences*, *30*, 399–406.
- Higley, A. E., Koob, G. F., e Mason, B. J. (2012). Treatment of alcohol dependence with drug antagonists of the stress response. *Alcohol research : current reviews*, *34*, 516–521.
- Higley, J., Hasert, M., Suomi, S., e Linnoila, M. (1998). The serotonin reuptake inhibitor sertraline reduces excessive alcohol consumption in nonhuman primates: effect of stress. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *18*, 431–443.
- Holmes, W. C., e Slap, G. B. (1998). Sexual abuse of boys: definition, prevalence, correlates, sequelae, and management. *JAMA*, *280*, 1855–1862.
- Hull J. G. (1981). A self-awareness model of the causes and effects of alcohol consumption. *Journal of abnormal psychology*, *90*, 586–600.
- Hull, J. G., Young, R. D., e Jouriles, E. (1986). Applications of the self-awareness model of alcohol consumption: predicting patterns of use and abuse. *Journal of personality and social psychology*, *51*, 790–796.
- Jaffee, S. R., Caspi, A., Moffitt, T. E., Polo-Tomás, M., e Taylor, A. (2007). Individual, family, and neighborhood factors distinguish resilient from non-resilient maltreated children: a cumulative stressors model. *Child abuse & neglect*, *31*, 231–253.
- José, B. S., van Oers, H. A., van de Mheen, H. D., Garretsen, H. F., e Mackenbach, J. P. (2000). Stressors and alcohol consumption. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, *35*, 307–312.
- Joseph, S., Yule, W., Williams, R., e Hodgkinson, P. (1993). Increased substance use in survivors of the Herald of Free Enterprise disaster. *The British journal of medical psychology*, *66 (Pt 2)*, 185–191.
- Kasl, S. V., Chisholm, R. F., e Eskenazi, B. (1981). The impact of the accident at the Three Mile Island on the behavior and well-being of nuclear workers; Part I: perceptions and evaluations, behavioral responses, and work-related attitudes and feelings. *American journal of public health*, *71*, 472–483.

- Keane, T. M., Gerardi, R. J., Lyons, J. A., e Wolfe, J. (1988). The interrelationship of substance abuse and posttraumatic stress disorder. Epidemiological and clinical considerations. *Recent developments in alcoholism : an official publication of the American Medical Society on Alcoholism, the Research Society on Alcoholism, and the National Council on Alcoholism*, 6, 27–48.
- Kendler, K. S., Thornton, L. M., e Prescott, C. A. (2001). Gender differences in the rates of exposure to stressful life events and sensitivity to their depressogenic effects. *The American journal of psychiatry*, 158, 587–593.
- Kessler, R. C., McGonagle, K. A., Zhao, S., Nelson, C. B., Hughes, M., Eshleman, S., Wittchen, H. U., e Kendler, K. S. (1994). Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Archives of general psychiatry*, 51, 8–19.
- Kessler, R. C., Price, R. H., e Wortman, C. B. (1985). Social factors in psychopathology: stress, social support, and coping processes. *Annual review of psychology*, 36, 531–572.
- Keyes, K. M., Hatzenbuehler, M. L., e Hasin, D. S. (2011). Stressful life experiences, alcohol consumption, and alcohol use disorders: the epidemiologic evidence for four main types of stressors. *Psychopharmacology*, 218, 1–17.
- Kilpatrick, D. G., Acierno, R., Resnick, H. S., Saunders, B. E., e Best, C. L. (1997). A 2-year longitudinal analysis of the relationships between violent assault and substance use in women. *Journal of consulting and clinical psychology*, 65, 834–847.
- King, A. C., Bernardy, N. C., e Hauner, K. (2003). Stressful events, personality, and mood disturbance: gender differences in alcoholics and problem drinkers. *Addictive behaviors*, 28, 171–187.
- Kofoed, L., Friedman, M. J., e Peck, R. (1993). Alcoholism and drug abuse in patients with PTSD. *The Psychiatric quarterly*, 64, 151–171.
- Kohn, R., Levav, I., Garcia, I. D., Machuca, M. E., e Tamashiro, R. (2005). Prevalence, risk factors and aging vulnerability for psychopathology following a natural disaster in a developing country. *International journal of geriatric psychiatry*, 20, 835–841.
- Koob G. F. (2013). Addiction is a Reward Deficit and Stress Surfeit Disorder. *Frontiers in psychiatry*, 4, 72.

- Koob, G. F., e Le Moal, M. (2008). Addiction and the brain antireward system. *Annual review of psychology*, 59, 29–53.
- Krystal, J. H., Petrakis, I. L., Krupitsky, E., Schutz, C., Trevisan, L., e D'Souza, D. C. (2003). NMDA receptor antagonism and the ethanol intoxication signal: from alcoholism risk to pharmacotherapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1003, 176–184.
- Lansford, J. E., Malone, P. S., Stevens, K. I., Dodge, K. A., Bates, J. E., e Pettit, G. S. (2006). Developmental trajectories of externalizing and internalizing behaviors: factors underlying resilience in physically abused children. *Development and psychopathology*, 18, 35–55.
- Lê, A. D., Harding, S., Juzytsch, W., Watchus, J., Shalev, U., e Shaham, Y. (2000). The role of corticotrophin-releasing factor in stress-induced relapse to alcohol-seeking behavior in rats. *Psychopharmacology*, 150, 317–324.
- Lee, S., e Rivier, C. (1997). Alcohol increases the expression of type 1, but not type 2 alpha corticotropin-releasing factor (CRF) receptor messenger ribonucleic acid in the rat hypothalamus. *Brain research. Molecular brain research*, 52, 78–89.
- Levenson, R. W., Oyama, O. N., e Meek, P. S. (1987). Greater reinforcement from alcohol for those at risk: parental risk, personality risk, and sex. *Journal of abnormal psychology*, 96, 242–253.
- Linnoila, M., Virkkunen, M., e Roy, A. (1986). Biochemical aspects of aggression in man. *Clinical neuropharmacology*, 9 Suppl 4, 377–379.
- Litz, J. E. (1979). Life stresses and alcoholism in women. *Dissertation Abstracts International*, 39, 3525–3526.
- Liu, X., e Weiss, F. (2002). Additive effect of stress and drug cues on reinstatement of ethanol seeking: exacerbation by history of dependence and role of concurrent activation of corticotropin-releasing factor and opioid mechanisms. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 22, 7856–7861.
- Liu, X., Hairston, J., Schrier, M., e Fan, J. (2011). Common and distinct networks underlying reward valence and processing stages: a meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 35, 1219–1236.
- Lotzin, A., Haupt, L., von Schönfels, J., Wingenfeld, K., e Schäfer, I. (2016). Profiles of Childhood Trauma in Patients with Alcohol Dependence and Their Associations with Addiction-Related Problems. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 40, 543–552.

- MacMillan, H. L., Fleming, J. E., Trocmé, N., Boyle, M. H., Wong, M., Racine, Y. A., Beardslee, W. R., e Offord, D. R. (1997). Prevalence of child physical and sexual abuse in the community. Results from the Ontario Health Supplement. *JAMA*, 278, 131–135.
- Marlatt, G. A., e Gordon, J. R. (1985). *Relapse prevention: A self-control strategy for the maintenance of behavior change*. New York: Guilford Press.
- Marquenie, L. A., Schadé, A., van Balkom, A. J., Comijs, H. C., de Graaf, R., Vollebergh, W., van Dyck, R., e van den Brink, W. (2007). Origin of the comorbidity of anxiety disorders and alcohol dependence: findings of a general population study. *European addiction research*, 13, 39–49.
- McCabe, S. E., Bostwick, W. B., Hughes, T. L., West, B. T., e Boyd, C. J. (2010). The relationship between discrimination and substance use disorders among lesbian, gay, and bisexual adults in the United States. *American journal of public health*, 100, 1946–1952.
- Nelson, E. C., Agrawal, A., Pergadia, M. L., Wang, J. C., Whitfield, J. B., Saccone, F. S., Kern, J., Grant, J. D., Schrage, A. J., Rice, J. P., Montgomery, G. W., Heath, A. C., Goate, A. M., Martin, N. G., e Madden, P. A. (2010). H2 haplotype at chromosome 17q21.31 protects against childhood sexual abuse-associated risk for alcohol consumption and dependence. *Addiction biology*, 15, 1–11.
- Nelson, E. C., Heath, A. C., Lynskey, M. T., Bucholz, K. K., Madden, P. A., Statham, D. J., e Martin, N. G. (2006). Childhood sexual abuse and risks for licit and illicit drug-related outcomes: a twin study. *Psychological medicine*, 36, 1473–1483.
- O'Malley, S. S., Jaffe, A. J., Chang, G., Schottenfeld, R. S., Meyer, R. E., e Rounsaville, B. (1992). Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence. A controlled study. *Archives of general psychiatry*, 49, 881–887.
- Peterson, J. B., Finn, P. R., e Pihl, R. O. (1992). Cognitive dysfunction and the inherited predisposition to alcoholism. *Journal of studies on alcohol*, 53, 154–160.
- Pilowsky, D. J., Keyes, K. M., e Hasin, D. S. (2009). Adverse childhood events and lifetime alcohol dependence. *American journal of public health*, 99, 258–263.
- Pozzi, F. (2002). Stress, regolazione neuroendocrina e farmaci antidepressivi. *Psichiatria e Psicoterapia Analitica*, 21, 91-99.
- Rasmussen, D. D., Alexander, L. L., Raskind, M. A., e Froehlich, J. C. (2009). The alpha1-adrenergic receptor antagonist, prazosin, reduces alcohol drinking in alcohol-preferring (P) rats. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 33, 264–272.

- Reijneveld, S. A., Crone, M. R., Verhulst, F. C., e Verloove-Vanhorick, S. P. (2003). The effect of a severe disaster on the mental health of adolescents: a controlled study. *Lancet (London, England)*, 362, 691–696.
- Richman, J. A., Flaherty, J. A., e Rospenda, K. M. (1996). Perceived workplace harassment experiences and problem drinking among physicians: broadening the stress/alienation paradigm. *Addiction (Abingdon, England)*, 91, 391–403.
- Richter, S. S., Brown, S. A., e Mott, M. A. (1991). The impact of social support and self-esteem on adolescent substance abuse treatment outcome. *Journal of substance abuse*, 3, 371–385.
- Rospenda, K. M., Richman, J. A., Wislar, J. S., e Flaherty, J. A. (2000). Chronicity of sexual harassment and generalized work-place abuse: effects on drinking outcomes. *Addiction (Abingdon, England)*, 95, 1805–1820.
- Rothman, E. F., Edwards, E. M., Heeren, T., e Hingson, R. W. (2008). Adverse childhood experiences predict earlier age of drinking onset: results from a representative US sample of current or former drinkers. *Pediatrics*, 122, e298–e304.
- Rubinstein, M., Phillips, T. J., Bunzow, J. R., Falzone, T. L., Dziewczapolski, G., Zhang, G., Fang, Y., Larson, J. L., McDougall, J. A., Chester, J. A., Saez, C., Pugsley, T. A., Gershanik, O., Low, M. J., e Grandy, D. K. (1997). Mice lacking dopamine D4 receptors are supersensitive to ethanol, cocaine, and methamphetamine. *Cell*, 90, 991–1001.
- Russell, S. T., Driscoll, A. K., e Truong, N. (2002). Adolescent same-sex romantic attractions and relationships: implications for substance use and abuse. *American journal of public health*, 92, 198–202.
- Sapolsky R. M. (2003). Stress and plasticity in the limbic system. *Neurochemical research*, 28, 1735–1742.
- Sayette M. A. (1999). Does drinking reduce stress?. *Alcohol research & health : the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*, 23, 250–255.
- Sayette, M. A. (1993). An appraisal-disruption model of alcohol's effects on stress responses in social drinkers. *Psychological Bulletin*, 114, 459–476.
- Sayette, M. A., e Wilson, G. T. (1991). Intoxication and exposure to stress: effects of temporal patterning. *Journal of abnormal psychology*, 100, 56–62.

- Sayette, M. A., Breslin, F. C., Wilson, G. T., e Rosenblum, G. D. (1994). Parental history of alcohol abuse and the effects of alcohol and expectations of intoxication on social stress. *Journal of studies on alcohol*, 55, 214–223.
- Sayette, M. A., Martin, C. S., Perrott, M. A., Wertz, J. M., e Hufford, M. R. (2001). A test of the appraisal-disruption model of alcohol and stress. *Journal of studies on alcohol*, 62, 247–256.
- Scafato, E., Ghirini, S., Gandin, C., Vichi, M., Matone, A., Scipione, R. e il gruppo di lavoro CSDA (Centro Servizi Documentazione Alcol). (2020). *Epidemiologia e monitoraggio alcol-correlato in Italia e nelle Regioni. Valutazione dell'Osservatorio Nazionale Alcol sull'impatto del consumo di alcol ai fini dell'implementazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute. Rapporto 2020* (Rapporti ISTISAN 20/7). Roma: Istituto Superiore di Sanità.
- Schuckit, M. A., Smith, T. L., e Kalmijn, J. (2004). The search for genes contributing to the low level of response to alcohol: patterns of findings across studies. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 28, 1449–1458.
- Schwandt, M. L., Heilig, M., Hommer, D. W., George, D. T., e Ramchandani, V. A. (2013). Childhood trauma exposure and alcohol dependence severity in adulthood: mediation by emotional abuse severity and neuroticism. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 37, 984–992.
- Seeman, M., e Seeman, A. Z. (1992). Life strains, alienation, and drinking behavior. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 16, 199–205.
- Selye, H. (1956). *The stress of life*. New York: McGraw-Hill.
- Sher, K. J., e Levenson, R. W. (1982). Risk for alcoholism and individual differences in the stress-response-dampening effect of alcohol. *Journal of abnormal psychology*, 91, 350–367.
- Sher, K. J., e Walitzer, K. S. (1986). Individual differences in the stress-response-dampening effect on alcohol: a dose-response study. *Journal of abnormal psychology*, 95, 159–167.
- Simpson, T. L., Saxon, A. J., Meredith, C. W., Malte, C. A., McBride, B., Ferguson, L. C., Gross, C. A., Hart, K. L., e Raskind, M. (2009). A pilot trial of the alpha-1 adrenergic antagonist, prazosin, for alcohol dependence. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 33, 255–263.
- Sims, A., e Sims, D. (1998). The phenomenology of post-traumatic stress disorder. A symptomatic study of 70 victims of psychological trauma. *Psychopathology*, 31, 96–112.

- Sinha R. (2008). Chronic stress, drug use, and vulnerability to addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1141, 105–130.
- Smith, D. W., Christiansen, E. H., Vincent, R., e Hann, N. E. (1999). Population effects of the bombing of Oklahoma City. *The Journal of the Oklahoma State Medical Association*, 92, 193–198.
- Smith, S. M., e Vale, W. W. (2006). The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues in clinical neuroscience*, 8, 383–395.
- Sommer, W. H., Rimondini, R., Hansson, A. C., Hipskind, P. A., Gehlert, D. R., Barr, C. S., e Heilig, M. A. (2008). Upregulation of voluntary alcohol intake, behavioral sensitivity to stress, and amygdala crhr1 expression following a history of dependence. *Biological psychiatry*, 63, 139–145.
- Sorocco, K. H., Lovallo, W. R., Vincent, A. S., e Collins, F. L. (2006). Blunted hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis responsivity to stress in persons with a family history of alcoholism. *International Journal of Psychophysiology*, 59, 210–217.
- Spanagel, R., Noori, H. R., e Heilig, M. (2014). Stress and alcohol interactions: animal studies and clinical significance. *Trends in neurosciences*, 37, 219–227.
- Steele, C. M., e Josephs, R. A. (1988). Drinking your troubles away. II: An attention-allocation model of alcohol's effect on psychological stress. *Journal of abnormal psychology*, 97, 196–205.
- Tarullo, A. R., e Gunnar, M. R. (2006). Child maltreatment and the developing HPA axis. *Hormones and behavior*, 50, 632–639.
- Telzer, E. H. (2016). Dopaminergic reward sensitivity can promote adolescent health: A new perspective on the mechanism of ventral striatum activation. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 17, 57–67.
- Terra, M. B., Barros, H. M., Stein, A. T., Figueira, I., Jorge, M. R., Palermo, L. H., Athayde, L. D., Gonçalves, M. S., Spanemberg, L., Possa, M. A., Daruy Filho, L., e Da Silveira, D. X. (2006). Social anxiety disorder in 300 patients hospitalized for alcoholism in Brazil: high prevalence and undertreatment. *Comprehensive psychiatry*, 47, 463–467.
- Thomasson, H. R., Edenberg, H. J., Crabb, D. W., Mai, X. L., Jerome, R. E., Li, T. K., Wang, S. P., Lin, Y. T., Lu, R. B., & Yin, S. J. (1991). Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes and alcoholism in Chinese men. *American journal of human genetics*, 48, 677–681.

Town, T., Abdullah, L., Crawford, F., Schinka, J., Ordorica, P. I., Francis, E., Hughes, P., Duara, R., e Mullan, M. (1999). Association of a functional mu-opioid receptor allele (+118A) with alcohol dependency. *American journal of medical genetics*, 88, 458–461.

Treccani. (2010). *Antagonista*. https://www.treccani.it/enciclopedia/antagonista_%28Dizionario-di-Medicina%29/

Treccani. (2010). *HPA (sigla dell'ingl. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis, «asse ipotalamo-ipofisi-surrene»)*. https://www.treccani.it/enciclopedia/hpa-sigla-dell-ingl-hypothalamic-pituitary-adrenal-axis-asse-ipotalamo-ipofisi-surrene_%28Dizionario-di-Medicina%29/

Van Waes, V., Enache, M., Dutriez, I., Lesage, J., Morley-Fletcher, S., Vinner, E., Lhermitte, M., Vieau, D., Maccari, S., e Darnaudéry, M. (2006). Hypo-response of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis after an ethanol challenge in prenatally stressed adolescent male rats. *The European journal of neuroscience*, 24, 1193–1200.

Vendruscolo, L. F., Barbier, E., Schlosburg, J. E., Misra, K. K., Whitfield, T. W., Jr, Logrip, M. L., Rivier, C., Repunte-Canonigo, V., Zorrilla, E. P., Sanna, P. P., Heilig, M., e Koob, G. F. (2012). Corticosteroid-dependent plasticity mediates compulsive alcohol drinking in rats. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 32, 7563–7571.

Verhulst, B., Neale, M., e Kendler, K. (2015). The heritability of alcohol use disorders: A meta-analysis of twin and adoption studies. *Psychological Medicine*, 45, 1061-1072.

Volpicelli, J. R., Alterman, A. I., Hayashida, M., e O'Brien, C. P. (1992). Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Archives of general psychiatry*, 49, 876–880.

Walker, B. M., Rasmussen, D. D., Raskind, M. A., e Koob, G. F. (2008). alpha1-noradrenergic receptor antagonism blocks dependence-induced increases in responding for ethanol. *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)*, 42, 91–97.

Wand, G. S., e Dobs, A. S. (1991). Alterations in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in actively drinking alcoholics. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 72, 1290–1295.

Weinstock M. (2008). The long-term behavioural consequences of prenatal stress. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 32, 1073–1086.

Widom, C. S., DuMont, K., e Czaja, S. J. (2007). A prospective investigation of major depressive disorder and comorbidity in abused and neglected children grown up. *Archives of general psychiatry*, 64, 49–56.

- Widom, C. S., Ireland, T., e Glynn, P. J. (1995). Alcohol abuse in abused and neglected children followed-up: are they at increased risk?. *Journal of studies on alcohol*, 56, 207–217.
- Williams, D. R. (2001). Racial variations in adult health status: patterns, paradoxes, and prospects. In N. J. Smelser, W. J. Wilson e F. Mitchell, *America becoming: racial trends and their consequences* (pp. 371-410). Washington, D.C.: National Academy Press.
- Wilson G. T. (1988). Alcohol and anxiety. *Behaviour research and therapy*, 26, 369–381.
- Yorgason, J. T., Ferris, M. J., Steffensen, S. C., e Jones, S. R. (2014). Frequency-dependent effects of ethanol on dopamine release in the nucleus accumbens. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 38, 438–447.
- Yost, J., K., e Mines, R., A. (1985). Stress and Alcoholism. In T. Bratter e G. Forrest, *Alcoholism and Substance Abuse: Strategies for Clinical Intervention* (pp. 74-103). New York: The Free Press.
- Zubin, J., e Spring, B. (1977). Vulnerability: a new view of schizophrenia. *Journal of abnormal psychology*, 86(2), 103–126.