



UNIVERSITÀ DI PARMA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale in
Psicobiologia e Neuroscienze Cognitive

L'essere umano e il rapporto con le sostanze:

una panoramica sulle Dipendenze

Relatore

Chiar.ma Prof.ssa Dolores Rollo

Controrelatore

Dott. Gilberto Gerra

Laureando
Riccardo Proni

ANNO ACCADEMICO 2021-2022

Indice

| | |
|---|----------------|
| • Abstract | pag 5 |
| • Introduzione | pag 6 |
| • Capitolo 1. Descrizione della Dipendenza patologica e modelli eziologici | pag 8 |
| - 1.1. <i>La dipendenza come risposta maladattiva dell'individuo ad eventi avversi</i> | pag .8 |
| - 1.2. <i>Un modello neurofisiologico e comportamentale della dipendenza</i> | pag. 9 |
| - 1.3. <i>Un modello sperimentale per comprendere le basi del disturbo: "ASIC"</i> | pag. 11 |
| • Capitolo 2. Origini e cause della Dipendenza | pag. 15 |
| - 2.1. <i>Introduzione</i> pag. 15 | |
| - 2.2. <i>Ruolo dopaminergico nel circuito dell'attenzione e motivazione</i> | pag. 15 |
| - 2.3. <i>Fattori epigenetici e genetici</i> | pag. 18 |
| - 2.4. <i>Fattori cognitivo-psicologici</i> | pag. 20 |
| - 2.5. <i>Fattori socio-culturali</i> | pag. 22 |
| • Capitolo 3. Il Disturbo del Gioco d'Azzardo: una panoramica su una subdola e pericolosa dipendenza | pag. 26 |
| - 3.1. <i>Introduzione</i> | pag. 26 |
| - 3.2. <i>Dalla macroeconomia alla psicologia dei processi decisionali: "La Teoria del Prospetto"</i> | pag. 30 |
| - 3.3. <i>Ipotesi eziopatogenetica del disturbo</i> | pag. 33 |
| • Capitolo 4. Approcci preventivi e indirizzi terapeutici per il Disturbo | pag.35 |
| - 4.1. <i>Interventi psicologici e sociali</i> | pag .35 |
| - 4.2. <i>Interventi sostitutivi e farmacologici</i> | pag. 37 |
| • Capitolo 5. Conclusioni | pag. 42 |
| • Bibliografia | pag. 44 |

Abstract

*“Cos'è veramente la dipendenza? E' un sintomo di distress,
è il linguaggio che ci segnala una situazione che deve essere compresa.”*

[Alice Miller]

La dipendenza, definita anche *addiction*, si riferisce in ambito biomedico ad una particolare condizione in cui un individuo manifesta un bisogno intenso e incontrollabile di assumere una determinata sostanza o di adottare determinati comportamenti ad essa collegati. L'instaurarsi di un circuito compulsivo condizionato può condurre allo sviluppo dei disturbi da dipendenza, portando dunque alla formazione di schemi comportamentali patologici che compromettono significativamente la salute individuale e le relazioni sociali dell'individuo.

Il circuito compulsivo condizionato si sviluppa a partire dal coinvolgimento del sistema motivazionale, usurpando in modo stabile la via della gratificazione e del controllo degli impulsi. Pur non essendo ancora interamente compresi, la ricerca scientifica ha evidenziato come i sistemi neuronali a connessione prevalentemente dopaminergica siano tra i meccanismi neurobiologici maggiormente implicati nella formazione e mantenimento dell'*addiction*. Nel presente lavoro verranno riportate alcune evidenze scientifiche a sostegno della natura di questa spiegazione eziopatogenetica.

Saranno quindi illustrati i processi cognitivo-comportamentali e neurobiologici alla base dei meccanismi edonici e il loro ruolo nella formazione e mantenimento del circuito autorinforzante soggiacente alla dipendenza.

Verrà inoltre proposto un approfondimento sul Gioco Patologico (*gambling*), che rappresenta un comportamento additivo particolarmente utile ai fini della comprensione dei meccanismi comportamentali alla base del disturbo, in quanto privo degli effetti confondenti provocati dall'assunzione di una sostanza esterna. Questa *addiction*, basata sull'illusione del guadagno facile e immediato, appare, inoltre, oggi più che mai in sintonia con l'orientamento culturale della società odierna.

Verranno infine illustrate le tecniche di prevenzione e trattamento ad approccio psicoterapeutico e farmacologico, sia quelli regolamentati ed universalmente riconosciuti, sia alcuni nuovi promettenti indirizzi.

Introduzione

La dipendenza è un fenomeno psicologico e comportamentale che origina solitamente attraverso un processo graduale, inizialmente l'individuo deve nutrire una propensione e un atteggiamento aperto e positivo verso la sostanza e l'ambiente ad essa collegata. L'utilizzo dapprima sporadico, diventa poi regolare fino a consolidarsi in uso pesante e abuso, da cui appunto la dipendenza o *addiction*.

Secondo studi compiuti negli anni, sembra che i fattori che contribuiscono allo sviluppo di un disturbo da uso di sostanze derivino da quale particolare fase di questo processo viene presa in considerazione. Ad esempio, un atteggiamento positivo verso la sperimentazione del tabacco è fortemente correlato con le abitudini di fumare presenti tra i membri del nucleo familiare, mentre l'uso abituale del tabacco è più correlato con il fatto che il gruppo coetanei fumi.

L'eziologia dei disturbi da uso di sostanze implica un approccio di studio lungo ed estensivo, a partire dai primi indizi di uso di una sostanza, specie se avvenuti in età dello sviluppo. Nei preadolescenti ed adolescenti infatti le aree cerebrali deputate alla formulazioni di giudizi, presa di decisione, ricerca novità e controllo impulsi, cioè la corteccia frontale non è ancora completamente sviluppata e questa immaturità corticale favorisce alcuni comportamenti finalizzati all'assunzione /abuso di sostanze, nella maggior parte dei casi tabacco e alcol. Nelle aree corticofrontali l'attività dei sistemi neurali coinvolti nella ricompensa, è a controllo dopaminergico, serotoninergico e glutamatergico.

Tuttavia non esiste un modello di sviluppo di questi disturbi valido in assoluto, i più recenti e aggiornati modelli propongono un approccio multiplo in quanto i fattori eziologici giocano un ruolo diverso in relazione ai tipi di sostanze, agli individui e all'interazione reciproca che si stabilisce.

Il DSM V riporta, nella sua versione definitiva, un'unica categoria nosografica. La diagnosi di forma grave dipende dal fatto che la persona soddisfi almeno quattro criteri diagnostici, nel caso poi vi sia anche manifestazione di tolleranza o astinenza viene specificata "dipendenza fisiologica". (*American Psychiatric Association, 2013*)

La tolleranza è un fenomeno evidenziato dalla necessità di assumere la sostanza in dosi sempre più alte per ottenere l'effetto desiderato, oppure dalla marcata riduzione degli effetti quando la sostanza è assunta nelle dosi abituali. I sintomi di astinenza infatti compaiono come effetti negativi fisici e psicologici che si presentano quando il soggetto riduce la quantità di assunzione o la interrompe del tutto: dolori e spasmi muscolari, sudorazione, nausea, vomito e insonnia sono gli effetti più comuni. Di solito una profonda dipendenza da sostanza si associa a una maggiore gravità dei sintomi di astinenza.

Le dipendenze da alcol o droga sono fra le più diffuse nelle società industrializzate, così come tra le più stigmatizzate; infatti i termini utilizzati nel lessico quotidiano come ad esempio "drogato", "tossico", "alcolizzato" vengono spesso utilizzati con noncurante leggerezza trascurando l'essenza della persona e riducendola quindi all'origine del disturbo.

Gli atteggiamenti colpevolizzanti purtroppo perdurano ancora oggi, nonostante le evidenze di ricerca e le campagne di sensibilizzazione mostrino come la dipendenza non possa essere ricondotta solamente ad una scelta personale. I modi e i tempi in cui una persona si avvicina alla sostanza sono i più disparati e le interazioni che essa possiede con i fattori individuali, genetici, socio-culturali concorrono tutti ad uno sviluppo peculiare dell'*addiction*.

Considerare le dipendenze come una colpa, il mero risultato di una debolezza morale o di un'avventata scelta personale è il frutto di una posizione ideologica ed è sbagliato considerare chi è affetto da dipendenza incapace di cambiare il decorso del proprio disturbo. I trattamenti terapeutici ad indirizzo cognitivo-comportamentale e farmacologico oggi disponibili sono molti ed hanno la stessa efficacia di altri tipi di terapia, come quelle usate in altri domini, ad esempio, nelle patologie metaboliche. (Kring A.,2012)

Capitolo 1 - Descrizione della Dipendenza patologica e modelli eziologici

Paragrafo 1.1 - La dipendenza come risposta maladattiva dell'individuo ad eventi avversi

Negli ultimi anni, sempre più spesso, la comunità scientifica si è posta l'interrogativo su come un comportamento da occasionale possa diventare sistematico, fino a diventare dipendenza, i risultati ricavati dalla ricerca hanno permesso di evidenziare i meccanismi coinvolti a livello strutturale e funzionale nel fenomeno della dipendenza.

Anche dibattito resta tuttora aperto tra coloro che la ritengono una patologia e coloro che invece la identificano come la semplice manifestazione di un atto volontario, probabilmente entrambe le posizioni condividono gran parte dei loro assunti di base .

Alcuni degli approcci neurobiologici utilizzano il modello di "economia cognitiva", fortemente influenzato dalla scuola cognitivista, la quale mette in risalto i meccanismi personali di selezione e controllo dell'oggetto fonte di dipendenza. Recentemente dunque, grazie all'indirizzo fornito da questo nuovo approccio di ricerca, il dibattito si è arricchito di un nuovo interrogativo: quali possano essere le motivazioni interne sostenute in un comportamento dipendente. (*Kring A. et al. ,2012*)

Nelle varie fasi dello sviluppo di un organismo si acquisiscono le modalità di risposta cognitivo-comportamentali in relazione alle esperienze di vita ed al contesto socioculturale con cui si interagisce, queste modalità concorrono a definire lo spazio all'interno del quale un individuo forgia la idea di sé stesso e sperimenta la volontarietà delle azioni.

Alcuni eventi sono al di là dell'esperienza personale, fuori portata per qualsiasi sistema cognitivo e tali eventi non trovando risposte cognitivamente e pragmaticamente congrue, producono esperienze negative.

Questi vissuti negativi connessi ad esperienze esterne, attivano una rappresentazione interna che mina il Sé attraverso pensieri, idee e convinzioni negative che tendono a far percepire l'individuo svilito delegittimato e depresso. Il primo incontro con le sostanze d'abuso, o con un comportamento maladattivo, può avvenire in maniera del tutto casuale, ma quasi sempre in contesti edonistici e ricreativi. Progressivamente può instaurarsi un processo di collegamento tra l'uso di una sostanza o un comportamento e le modalità di

pensiero appena descritte, che possano rappresentare un modo disfunzionale, ma efficace, di dare risposta ai vissuti negativi acquisiti. Da questo collegamento autorinforzante si viene a definire il significato personale che l'individuo attribuisce a tali atti, che diventa l'elemento su cui si regge la dipendenza.

I comportamenti che orientano e guidano i soggetti verso la dipendenza patologica hanno anche una valenza morale presso la nostra società: spesso sono disapprovati e puniti come nel caso dell'uso di stupefacenti, alcol o gioco d'azzardo, talvolta esaltati o tollerati come le dipendenze dal lavoro, o da altre attività sportive-ricreative. Tutti i comportamenti additivi mimano l'azione di comportamenti specie-specifici (come la sopravvivenza), perdendone però la loro finalità evoluzionistica. Il collegamento che si instaura tra l'atto in sé e la percezione interna derivata è alla base dell'*addiction*: diventa, infatti il *modus* con cui una persona apprende a rilevare e rispondere ad eventi che possono mettere in crisi le sue convinzioni, quindi l'omeostasi del suo sistema cognitivo. L'attuazione dei vari pattern di dipendenza, vista la loro generale facilità di esecuzione, quasi automatica, diventa una via prioritaria con la quale l'individuo reagisce ai vissuti negativi, inibendo opzioni alternative di pensiero e comportamento.

Quando questi meccanismi vengono ripetutamente attivati e si rinforzano da soli, per conservare un equilibrio interno di fronte ad eventi potenzialmente avversi e traumatici; tuttavia gli aspetti edonistici, cioè il piacere provato nell'atto in sé, perdono gradualmente di intensità fino a diventare routine, innescando un circolo vizioso di pensieri negativi e comportamenti maladattivi.

Paragrafo 1.2 - Un modello neurofisiologico e comportamentale della Dipendenza

L'abuso di sostanze e in generale tutti i fenomeni presenti nell'*addiction* hanno un legame profondo con lo stimolo elicitante, inizialmente dal valore neutro, che diventa in seguito associato positivamente alla sostanza e alla sensazione benessere da essa ricavato.

I modelli comportamentali classici si basano sul rinforzo positivo e negativo, essi riescono ad interpretare anche il comportamento di assunzione di sostanze. Quando una sostanza (stimolo incondizionato, SI) e il piacere ricavato dalla sua assunzione (risposta incondizionata, RI) vengono ripetutamente appaiati con stimoli dapprima neutri e poi connessi alla sostanza (stimolo condizionato, SC), questi ultimi possono produrre risposte

analoghe, ma di entità più lieve, della sostanza stessa. L'analisi delle risposte neuro-comportamentali alle sostanze prodotte in condizione di tolleranza sono state interpretate come "risposte compensatorie condizionate" (Siegel, 2001**). Quando i *cues*, ovvero gli stimoli, sono presenti senza la sostanza viene prodotta la sensazione di *craving*, una complessa manifestazione psico-fisica conosciuta anche come "astinenza condizionata" (Siegel, 2005**) (Tadonio, 2008)

La neurobiologia che sostiene questi processi ha ricevuto un notevole interesse nella ricerca, in particolare alcuni studi in primati non umani, indicano che i neuroni DOPA cortico-mesencefalici che rispondono alla nuova ricompensa dopo un'esposizione ripetuta i neuroni smettono di rispondere all'esposizione di una ricompensa prevedibile, mentre riprendono la loro attività quando sono esposti allo stimolo anticipatore della ricompensa. Un nuovo tipo di ricompensa, successivamente associata al *cue*, stimola l'attività fasica dei recettori DOPA D1, necessari affinché il condizionamento avvenga. Questa attività dopaminergica permette quindi allo stimolo, inizialmente neutro, di dotarsi di salienza e rinforzarsi tramite ripetute esposizioni con il *cue*, producendo nel soggetto una forte motivazione alla ricerca della ricompensa. Si è lungamente ritenuto che alla base dei processi di dipendenza e *craving* ci fosse l'attivazione esclusiva del sistema di ricompensa da parte dei neuroni dopaminergici attivati dalle situazioni edoniche legate all'assunzione delle sostanze. In realtà è stato notato che l'attività dei neuroni DOPA è associata alle informazioni elaborate sulle proprietà motivazionali attribuite alle ricompense, non agli aspetti intrinsecamente piacevoli. (Fakhoury M., 2021)

Due interessanti studi hanno confermato il ruolo della dopamina nella sensibilizzazione incentivante dei fenomeni di *addiction*, in particolare nel passaggio dall'uso casuale o abituale alla dipendenza vera e propria. Attraverso la sensibilizzazione del circuito cortico-frontale del "liking", si passa al più ampio e profondo circuito mesolimbico del "wanting", la cui azione è corroborata dalla salienza e dalla motivazione attribuita alla sostanza. L'attivazione di questo circuito mesolimbico rende i pensieri e i comportamenti finalizzati all'acquisizione continua e completa della sostanza.

E' stato ipotizzato che i pensieri e le azioni, sostituiti nella forma e nel contenuto, siano finalizzati ad un ruolo legato alla protezione del sé. (Berridge KC, Robinson TE., 2016)

A sostegno del ruolo della trasmissione dopaminergica arrivano anche le Dipendenze da gioco o da acquisti, cioè tutte quel tipo di *addiction* associata alle informazioni sulle proprietà motivazionali delle ricompense esterne. Qui la stimolazione avviene prevalentemente a causa di fattori psicologici, con funzione di riequilibrio omeostatico, e non in relazione ad un'alterazione neurochimica prodotta dalla sostanza in sé.

In condizioni di gioco patologico, di shopping compulsivo, di *binge-eating* o di altri comportamenti additivi, l'aumentato rilascio di DOPA fa sì che un comportamento diretto da aspettative esplicite, venga percepito come automatico, impulsivo e incontrollabile. Questa sensazione totalizzante di impotenza nei confronti del comportamento dipendente caratterizza il percorso terapeutico, nel lavoro clinico ci si sofferma sovente sul recupero degli aspetti intenzionali, inizialmente celati dalla sensazione di automatismo, successivamente resi resi consapevoli e controllabili dall'individuo. (Robinson TE, Berridge KC., 1993)

Per concludere, la maggior parte degli attuali modelli neurobiologici e psicopatologici dell'*addiction* sostengono come il significato attribuito dall'individuo alla sostanza possa fornire una spiegazione eziologica ai loop neuronali soggiacenti al "*wanting*" e ai bias e agli automatismi cognitivi. Nella condizione di *addiction*, l'agentività del soggetto, ovvero la capacità di intervenire sulla realtà tramite la propria volontà mentale e fisica, viene annullata dall'automatismo percepito che offusca l'intenzionalità dell'atto in sé. Accendere una sigaretta o una slot machine, assumere cocaina o mangiare l'ennesimo bigné vengono ritenute dai soggetti dipendenti azioni ineluttabili.

Paragrafo 1.3 - Un modello sperimentale per comprendere le basi del Disturbo: l'Auto-stimolazione intra-cranica (ASIC)

L' autostimolazione intracranica è stata scoperta a metà degli anni '50 da James Olds e Peter Milner in un celebre esperimento condotto su ratti presso i loro laboratori universitari a Montréal.

I due ricercatori stavano appunto indagando gli effetti della stimolazione elettrica al livello della formazione reticolare compiti eseguiti durante un movimento libero, secondo i paradigmi del comportamentismo. I loro studi hanno evidenziato che la maggior parte dei ratti evitavano il punto X dello spazio associato alla stimolazione elettrica eccetto quello

dove si era sviluppato un comportamento appetitivo, come l'esplorazione e l'annullamento della stimolazione. Nei successivi studi di controllo, l'elettrodo veniva posizionato a livello del *Septum* (tra ipotalamo e ippocampo) e in poco tempo l'animale apprendeva a premere la leva per auto-somministrarsi la stimolazione elettrica a fini gratificanti: era il primo modello di Auto-stimolazione elettrica intracranica. (Olds J, Milner P., 1954)

Quindi l'autostimolazione intracranica (ASIC) è un protocollo di condizionamento operante in cui al soggetto sperimentale vengono impiantati degli elettrodi posizionati su un sito target nel circuito cerebrale di ricompensa ed esso è addestrato nell'eseguire una risposta operante (es. premere un bottone, tirare una leva) per auto-stimolarsi.

Dalla sua scoperta questo paradigma è stato largamente impiegato per mappare le connessioni cerebrali della motivazione e ricompensa e si è dimostrato uno strumento potente anche come precursore per il Disturbo Depressivo Maggiore.

Durante l'operazione chirurgica stereotassica, si procede ad impiantare l'elettrodo di stimolazione nel sito cerebrale che supporta l'auto-stimolazione. I siti cerebrali più utilizzati di solito sono quelli mesencefalici inseriti a livello dell'Area Tegmentale Ventrale e dell'Ipotalamo Laterale. In seguito l'animale sperimentale, è addestrato per eseguire risposte per auto-somministrarsi una stimolazione elettrica (tramite pulsanti o leve), quando il comportamento è appreso i ratti sono addestrati a rispondere sotto lo schema della curva di rinforzo F/R in modo da calcolare la soglia di ricompensa.

A questo punto l'intensità è aggiustata per ottenere un valore approssimativo standard di M50, dopo aver stabilito questo valore si può procedere a studiare l'effetto della sostanza d'abuso sul circuito cerebrale della ricompensa.

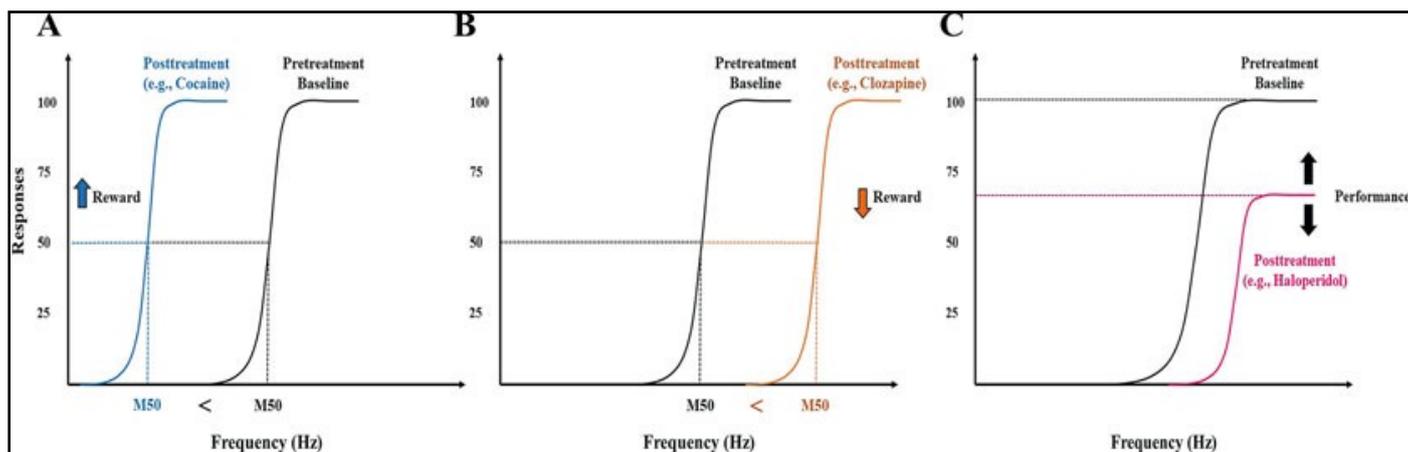
Gli elettrodi monopolari di stimolazione sono costituiti da sottilissimi cavi di acciaio inossidabile isolato epossidico (eccetto la punta non isolata) connessi ad un plug Amphenol. I cavi flessibili rivestiti di plastica e collegati a spine Amphenol vengono utilizzati per condurre la corrente dal commutatore agli elettrodi di stimolazione.

Gli esperimenti di auto-stimolazione sono condotti solitamente in una Skinner Box (camera di condizionamento operante) equipaggiata di leve, ruote, pulsanti o qualsiasi altro *manipulandum* utile ai fini sperimentali. (Olds J, Milner P., 1954)

Dopo aver impostato i parametri della stimolazione, si comincia col training, ogni treno di stimolazione dura circa 400ms, l'impulso 0.1ms e il periodo di pausa 600ms. Il numero di

prove è solitamente fissato a 5 e rimane uguale per tutto il tempo. Le prime fasi del training prevedono sessioni di un'ora di stimolazione suddivise in 4 trial da 15 minuti ciascuna, l'intensità della corrente è di 250mA e la frequenza di 250Hz.

I ratti sviluppano un comportamento appetitivo e cominciano ad esplorare la gabbietta: in questa fase, ogni volta che il ratto è vicino alla leva/pulsante, lo sperimentatore somministra una stimolazione elettrica affinché il ratto sia disincentivato dall'auto-somministrazione. [segue]



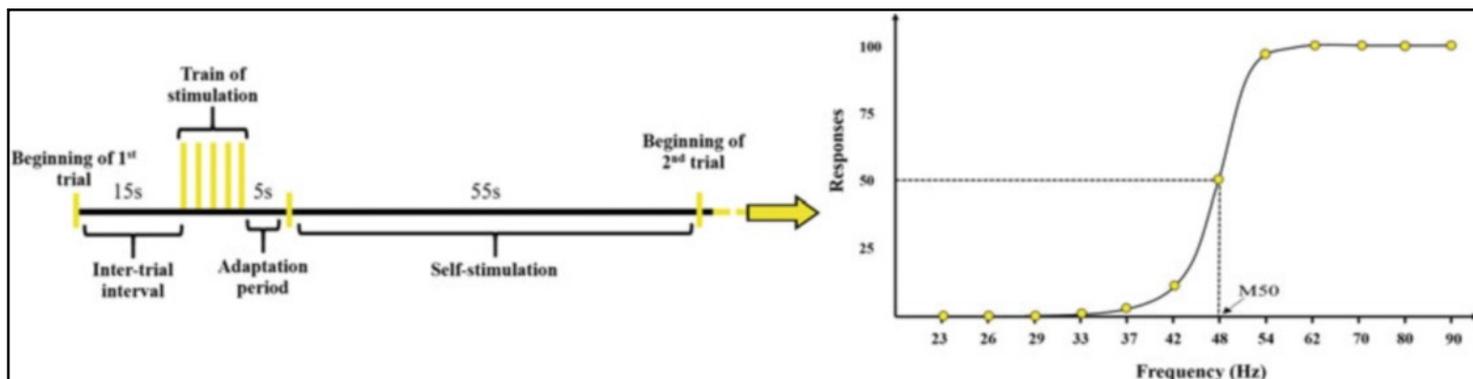
(Questo grafico mostra il paradigma di shift nella curva Frequenza/Risposta in un modello di ASIC, ispirato dalla curva dose/risposta usata in farmacologia, assume una conformazione sigmoide e nel grafico C una variazione della soglia base (dal 50% al 75%) nella risposta al trattamento farmacologico (es con antipsicotico) che amplifica il segnale di ricompensa rendendo il soggetto meno sensibile all'autostimolazione)

[segue] Perciò con questo modello di stimolazione è possibile indicare in ogni animale sperimentale il livello di intensità e frequenza di stimolazione elettrica necessarie per produrre un comportamento operante. Una volta che il pattern comportamentale è acquisito ai ratti viene lasciato del tempo libero per auto-stimolarsi secondo i nuovi parametri impostati

La fase di trattamento farmacologico (es. iniezione di cocaina in 4mg/kg) comincia immediatamente dopo l'iniezione e in nel paradigma del soggetto è importante tenere conto del dosaggio della sostanza e bilanciarlo con un antagonista. Per evitare potenziali situazioni di tolleranza/sensibilizzazione ogni test viene intervallato da quattro giorni di riposo. Durante il trattamento farmacologico la curva F/R con il suo andamento fornisce i

dati massimi e minimi partire dalla linea soglia M50, esprimendoli in percentuale la deviazione.

Per studiare gli effetti del trattamento cronico con sostanze d'abuso è necessario stabilire la soglia baseline pre-manipolazione, al fine di trovare un punto univoco con cui confrontare e calcolare la risposta massima nei tre giorni di training. Ci sono molte possibilità di manipolazione: ad esempio lo sperimentatore inietta la droga quotidianamente e misurare le risposte prima e dopo.



Nell'immagine sopra è riportato il processo di determinazione della baseline ai fini del trattamento farmacologico con antagonisti, sulla quale è possibile modulare il dosaggio e rilevare gli effetti prodotti dall'intervento farmacologico.

La baseline rappresenta la soglia entro cui sono emesse almeno il 50% dei comportamenti in risposta all'input elettrico ricevuto ed è individuata mediante varie sessioni di trial di stimolazione composte da una fase di stimolazione, una riposo (adattamento) e una di auto-stimolazione da parte dell'animale.

Il paradigma di autostimolazione intracranica (ASIC) ha rappresentato quindi, per più di mezzo secolo, uno strumento potente nello studio dei substrati neurali coinvolti nei comportamenti orientati allo scopo e alla ricompensa. Il suo vantaggio principale deriva dalla capacità della stimolazione elettrica di giungere direttamente nei siti target scavalcando i sistemi sensoriali e i processi fisiologici alla base. La procedura inoltre fornisce una misura quantitativa dell'intensità della ricompensa stabile e robusta, consentendo allo sperimentatore di eseguire numerosi test e studi longitudinali sullo stesso soggetto in un lasso di tempo molto ampio. Ciò è reso possibile grazie alla modulazione dei parametri di frequenza e durata della stimolazione.

Sebbene questa tecnica non sia precisa dal punto di vista dell'indagine anatomica, il recente apporto delle tecniche di optogenetica, hanno permesso di delineare con maggiore precisione gli aspetti anatomo-funzionali dei singoli neuroni e dei loro *pathways*.

(Fakhoury M, 2021)

Capitolo 2. Origini e cause della Dipendenza

Paragrafo 2.1 - Introduzione

La dipendenza viene definita dall'APA come una "condizione psichica, talvolta fisica, derivante dall'interazione tra un organismo e una sostanza, caratterizzata da risposte comportamentali e da altre reazioni psico-fisiche che comprendono un bisogno compulsivo di assumere la sostanza in modo continuativo o periodico, allo scopo di provare i suoi effetti calmanti e piacevoli (auto-ricompensa) ed evitare la sensazione di malessere dovuta alla sua privazione.

L'alterazione neuro-comportamentale indotta dall'*addiction* può avere un'ampia gamma di manifestazioni sulla vita quotidiana dell'individuo e possiede due nature: una somatica, cioè quando l'organismo assume una sostanza aumenta la propria soglia di tolleranza e ne richiede dosi sempre maggiori in intervalli minori per ottenere lo stesso effetto; e una psicologica, quando al malessere fisico si accompagnano pensieri intrusivi, fissi o ricorrenti verso la sostanza stimolante o un contesto saliente riconducibile alla sostanza stessa. (<https://www.apa.org/topics/substance-use-abuse-addiction>, ultimo accesso 28 giugno 2022)

Tutti i disturbi sono sostanzialmente caratterizzati da:

- a) perdita di controllo sull'abitudine
- b) utilizzo rischioso della sostanza;
- c) ritiro dalla vita sociale

Paragrafo 2.2 - Ruolo dopaminergico nel circuito dell'attenzione e motivazione

La dopamina (DOPA) è stata a lungo associata alle funzioni esecutive di alto livello come l'apprendimento, al controllo e coordinamento motorio-cinestetico nonché all'attenzione e motivazione della salienza della ricompensa. I neuroni a funzionamento dopaminergico che si trovano nel mesencefalo, una delle parti più interne ed arcaiche del cervello umano,

sono particolarmente localizzati nell'area tegmentale ventrale (VTA) e nella substantia nigra, e possiedono reciproche connessioni sinaptiche con altre aree cerebrali bersaglio come lo Striato e il Nucleo Accumbens e la corteccia prefrontale mediale (PFC).

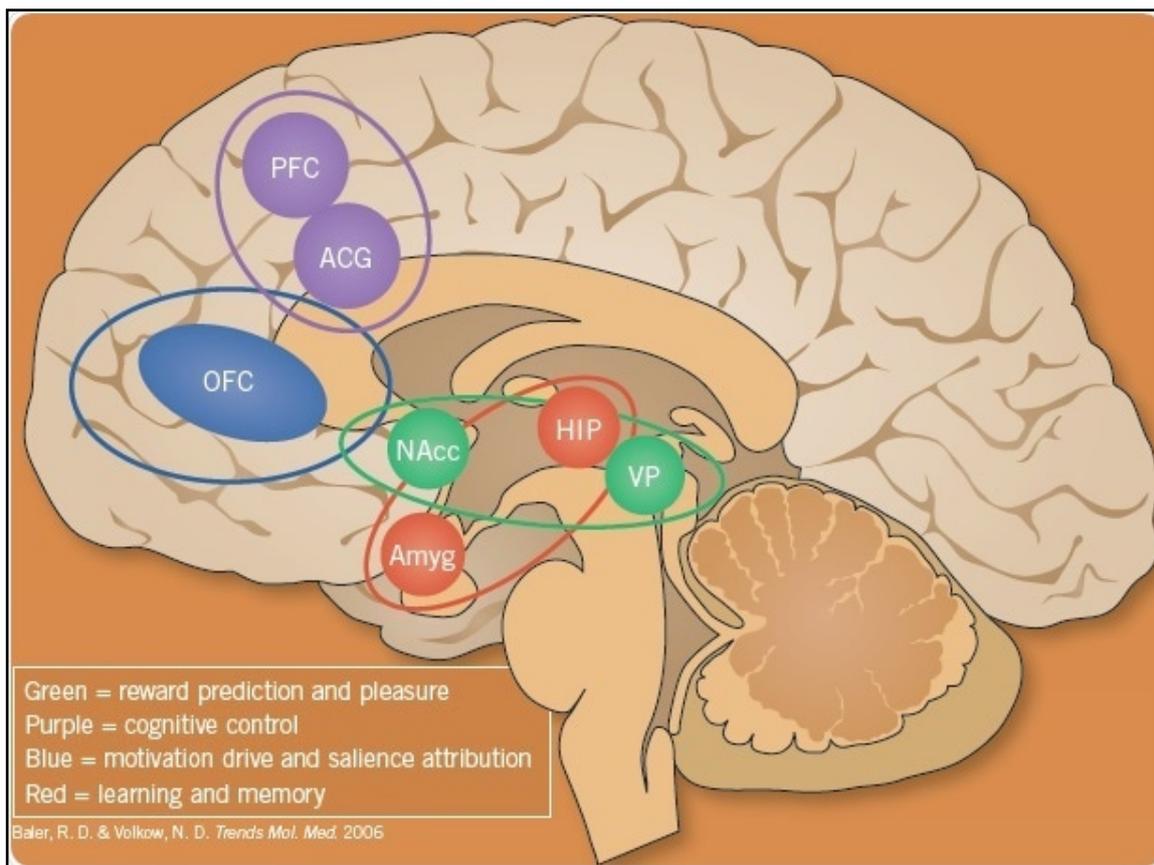
Gli studi condotti recentemente confermano l'attività dei neuroni DOPA nei comportamenti guidati dalla salienza della ricompensa, essi codificano un margine d'errore di previsione della ricompensa, costituendo in questo modo il senso di salienza personale percepita tra le ricompense ottenute e quelle attese.

I neuroni della dopamina mostrano scariche di risposta transitoria (fasica) a condizioni di ricompense impreviste e presentano di converso livelli minimi di risposta alle ricompense attese; infine anche l'omissione delle ricompense previste porta a una diminuzione dell'attività tonica dei neuroni dopaminergici. In sostanza, i neuroni DOPA risultano iperstimolati in condizione di ricompense inaspettate e ipo-attivati in condizione di presenza o assenza delle ricompense attese, codificando così a livello mesencefalico un Errore Predizione Ricompensa (RPE) positivo quando i risultati sono migliori del previsto e un RPE negativo quando sono peggiori. Secondo le principali teorie cognitive sull'apprendimento associativo, l'RPE funge da segnale interno a scopo quasi didascalico, consente di focalizzare, memorizzare e ricordare la relazione tra ricompense presentate e stati emotivi ad esse associati e ricavarne dei vantaggi. Nelle prime fasi di apprendimento, la ricompensa ha una forte salienza soggettiva ma si presenta in maniera inaspettata provocando una forte attività fasica del neurone DOPA. (*Fakhoury Mark , 2021*)

L'attività di questi neuroni DOPA cresce in senso predittivo della ricompensa: tale attività viene codificata a lungo termine analogamente a ciò che è stato osservato anche in altre specie. Inoltre grazie a questa attività neuronale vengono codificati eventi a salienza negativa (es. punizione, stimoli avversivi) che possono agevolare o inibire la messa in atto di particolari modelli neurocomportamentali, come il movimento.

I comportamenti additivi vengono diretti da varie strutture cerebrali, come descritto poc'anzi, le quali possiedono interconnessioni reciproche tra aree corticali e sottocorticali.

La corteccia prefrontale (PFC) è forse la struttura cerebrale più ampiamente associata all'elaborazione della ricompensa. Quest'area, filogeneticamente recente, è deputata al controllo degli atti finalizzati all'esplorazione e all'ottenimento della ricompensa attraverso le interazioni complesse con obiettivi primari e secondari nello spazio circostante.



Nella figura sopra è indicato in verde il circuito del mesencefalo a trasmissione DOPA (nucleo accumbens e pallido ventrale) che gioca un ruolo chiave nella risposta alla ricompensa nel controllo dei comportamenti ad essa rivolta.

In rosso sono indicate le aree dedicate alla codifica e rievocazione delle memorie a forte contenuto emotivo: i ricordi piacevoli connessi alla sostanza sono l'aspetto più ostico nel trattamento delle dipendenze.

In viola e blu sono indicate le aree cortico-frontali responsabili del controllo di processi superiori come l'attenzione e la memoria ma anche della valutazione della salienza dello stimolo e dei processi decisionali.

In condizione di addiction l'equilibrio dell'intero meccanismo è compromesso.

In uno studio recente con modello animale, mediante lenti GRIN applicate a moderni Miniscope è stato possibile ottenere l'accesso ottico alle aree corticali e sottocorticali studiandole in condizioni etologiche più libere possibili. (Beacher N. et al, 2021)

Sono stati utilizzati dei vettori virali modificati in laboratorio per esprimere selettivamente la proteina GCaMP nei neuroni cortico-frontali con proiezioni verso il nucleo accumbens (NAcc) e il talamo ed è stato poi utilizzato un compito di condizionamento motorio di tipo pavloviano per studiare le loro risposte durante l'esecuzione del compito.

Sorprendentemente, i neuroni con proiezioni corticostriatali e corticotalamiche hanno risposto ai segnali predittivi della ricompensa con variazioni nei loro valori baseline di

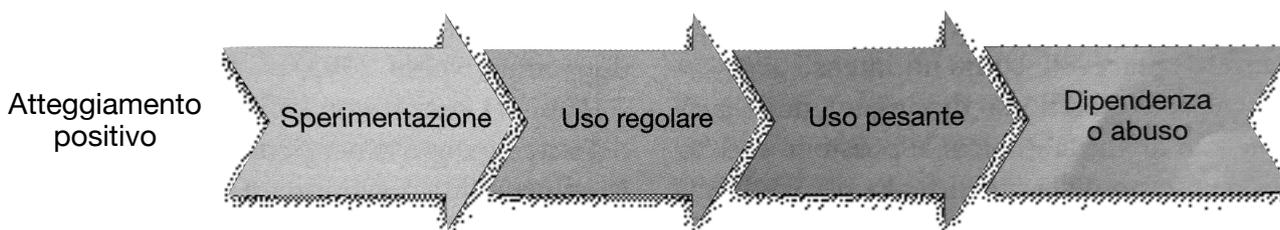
attività. La PFC dunque, tramite le sue interconnessioni con le aree sottocorticali, può modulare i comportamenti di ricerca della ricompensa a seconda degli specifici circuiti di uscita coinvolti, influenzando gli stati motivazionali e predisponendo ai comportamenti tipici dell'*addiction*.

In uno studio per neuroimmagini (Reuter et al.2005), gli individui affetti da Disturbo da Gioco d'azzardo mostravano livelli di ipoattivazione nella PFC medio-ventrale durante l'esposizione ad uno scenario di gioco con forti contrasti tra situazioni di perdite e vincite. Un'attivazione simile, ma di minore entità, è stata registrata anche nello Striato Ventrale regione dopaminergica coinvolta nel circuito di piacere e ricompensa: questa relativa diminuzione è coerente con altre teorie e studi che ipotizzano la disregolazione dopaminergica come uno dei fattori di rischio per la dipendenza.

Anche alcune aree ventro-dorsali del Cingolato, filogeneticamente più antiche, sono coinvolte nel rilevamento e controllo di stimoli emotivi interni ed esterni.

Come indagato nello studio di Bush et al, (2000) durante la visione di scenari tipici della dipendenza, queste aree mostravano un'attività anomala. La CCA, normalmente coinvolta nel processo di controllo emozionale, nei soggetti dipendenti risulta iper-attivata durante le condizioni di *craving* poiché manca di controllo inibitorio da parte del Lobulo Parietale Inferiore.

Paragrafo 2.3 - Fattori epigenetici e genetici



Un recente studio (Koob G., Volkow N. ,2016) ha preso in considerazione la possibilità che esista una predisposizione genetica, o meglio ancora l'influenza di una serie di fattori epigenetici che favoriscano l'*addiction*. Questa ipotesi acquisisce corpo soprattutto in contesti difficili e degradati, come quelli familiari, dove i parenti di persone affette dal dipendenza riportano più frequentemente i tassi più alti di abusi e maltrattamenti domestici. Gli studi di biologia del comportamento dimostrano che i fattori di rischio

genetici e quelli ambientali condivisi per i disturbi da abuso di sostanze sommano e moltiplicano i loro effetti in maniera piuttosto aspecifica, ovvero i due fattori risultano gli stessi qualunque sia la sostanza, per entrambi i generi. Inoltre in alcune fasi dello sviluppo critiche, come l'adolescenza, i gruppi "famiglia" e "coetanei" costituiscono delle variabili di stimolo particolarmente importanti per l'espressione e la modulazione epigenetica. Le complesse interazioni di fattori genetici e ambientali si declinano in tutte le fasi di sviluppo, decorso e trattamento delle patologia mediante continui meccanismi epigenetici. Questi meccanismi sono composti da processi biochimici che producono un fenotipo comportamentale senza alterare la sequenza originaria del DNA; uno dei più noti e studiati è la *metilazione*, che altera la stessa funzione del gene e quindi la sintesi di proteine. Questo fenomeno si riferisce all'aggiunta di un gruppo metile sulla base nucleotidica della Citosina, nel sito dinucleotidico Citosina-Guanina (CG).

Le modifiche epigenetiche sono ritenute le responsabili principali della variazione del fenotipo, inizialmente ritenute "fisse", successivamente si è scoperto che non è così, i fenotipi comportamentali che emergono in età adulta sono l'alterazione prodotta da eventi avversi verificatisi in periodi di vita antecedenti.

Ad esempio, in vari esperimenti in laboratorio con un ratto femmina, si è provato la somministrazione artificiale di alte dosi di stress produceva scarse cure materne a causa della metilazione per il gene responsabile del controllo del *Glucorticoide* (ormone dello stress) nell'ippocampo. Questa modifica epigenetica produceva dei relativi fenotipi comportamentali di ansia e stress molto elevati sia nella madre che nella sua prole. Traslando questi dati empirici sull'uomo si è notato analogamente che i figli nati e cresciuti in condizioni di abusi, traumi e privazioni, possedevano una diversa e espressione fenotipica nello stress, nella risposta immunitaria e nelle attività cognitive e sociali.

I processi di metilazione possono essere modulati anche da eventi esterni come processi di terapia per la gestione dello stress, questo ci dimostra come l'azione epigenetica venga indotta e sostenuta in qualsiasi momento della vita. (Wedemeyer F. et al, 2020).

L'epigenetica tramite il processo di metilazione, in sostanza, modula l'espressione genica, che influisce infine sul fenotipo comportamentale. In questa complessa reazione a catena, dove ogni evento interno ed esterno è causa e conseguenza dell'altro, l'epigenetica può quindi contribuire a chiarire il ruolo dei fattori sociali, culturali e ambientali nell'eziologia di alcune patologie psichiatriche e non solo, migliorando gli approcci di trattamento e prevenzione. (Koob G., Volkow N., 2016)

Paragrafo 2.4 - Fattori cognitivo-psicologici

E' generalmente riconosciuto che una delle principali motivazioni che sostengono l'*addiction* risieda nel desiderio umano di modificare il proprio umore, il consumo risulta rinforzato poiché accentua le emozioni positive smorzando quelle negative. I periodi di tensione, di stress acuto e prolungato, ad esempio portano ad un aumento del consumo di alcol e tabacco, due tra le sostanze più consumate al mondo.

I risultati delle ultime ricerche hanno indicato che le sostanze possono attenuare la tensione alterando transitoriamente il focus del pensiero e della percezione, agendo come distrattori. La lucidità cognitiva viene ridotta a favore di obiettivi e stimoli più immediatamente riconoscibili ed ottenibili, alcuni autori con particolare riferimento all'alcolismo, chiamano questa riduzione "miopia alcolica".

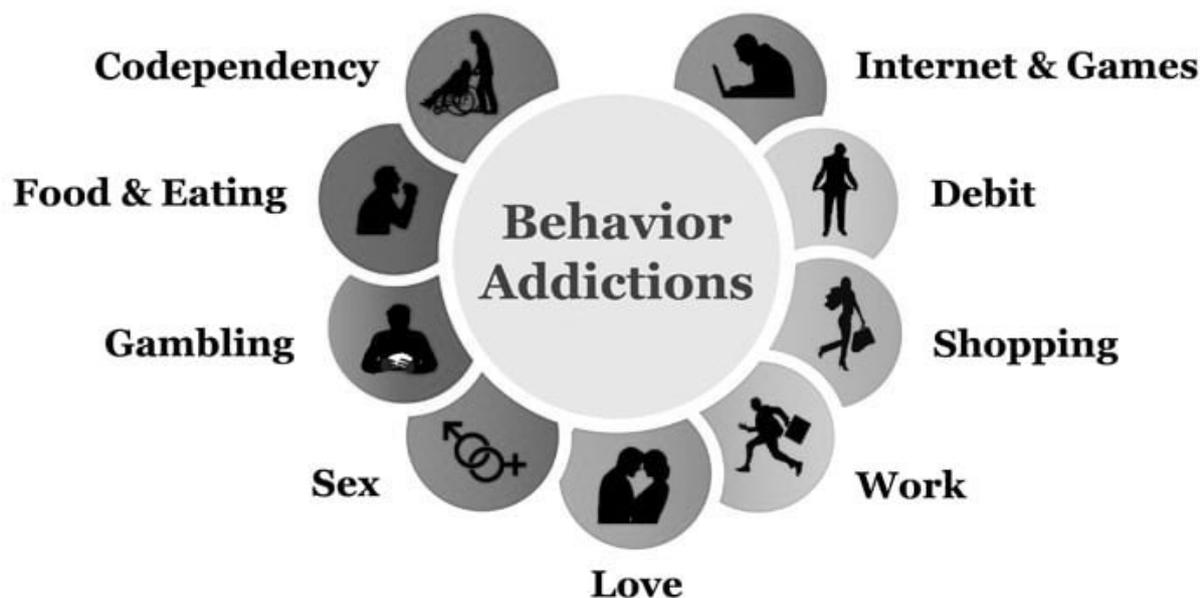
I vantaggi della distrazione sono stati documentati anche per la nicotina, fumare infatti riduce l'ansia se vi è una compresenza di un'attività distraente, mentre fumare in assenza di quest'ultima non è causa una riduzione dell'ansia. Quando non sono presenti attività distraenti infatti, le sostanze d'abuso possono far convergere il ridotto focus cognitivo dell'individuo su pensieri negati avviando la ruminazione e predisponendo per episodi depressivi. (Kring A et al., 2012)

In sintesi, possiamo rilevare che esistono importanti limiti al "come" e "quando" le *addiction* riescano a ridurre la tensione o altre emozioni negative. Mentre alcune persone sviluppano dipendenza per ridurre le emozioni negative, altre invece per aumentare quelle positive quando si sentono annoiate o sconfortate, in questo caso la somministrazione deriva da un elevato bisogno di stimolazione (*sensation seeking*), unito all'aspettativa potenziale e reale che essa favorirà le emozioni positive.

Possiamo affermare che le aspettative personali sugli effetti di una sostanza in genere non fanno altro che aumentarne l'*appeal* e quindi il consumo. L'alcol ne è l'esempio più comune, il suo consumo infatti è sempre stato associato ad un marcato, ma temporaneo, aumento della disinibizione e dell'aggressività, ma anche le aspettative personale sugli effetti della sostanza possono avere un ruolo nel suo consumo.

Le ricerche suggeriscono che esista una relazione reciproca tra le aspettative personali e l'effettivo consumo delle sostanze: le aspettative positive di base predispongono il soggetto al consumo e gli effetti del consumo corroborano le sue valutazioni positive sulla sostanza. In questo modo si instaura il loop di dipendenza.

Types of Behavior Addictions



Il diagramma riassume i principali tipi di comportamenti additivi. L'ampiezza delle manifestazioni suggerisce la pervasività dell'addiction nella vita quotidiana, dal gambling, alla compulsione da acquisti, dalla dipendenza dal lavoro alla dipendenza dal sesso ecc...

In una interessante pubblicazione (Lister et al. 2015) si è presa in esame la relazione tra i tratti di personalità di giocatori patologici con e senza addiction da alcol, in quanto questa risulta essere uno dei disturbi più frequentemente diagnosticati nei pazienti con DGA. L'alcolismo e il gioco d'azzardo, condividono infatti alti livelli di impulsività, simili tratti psichiatrici (nevroticismo e scarsa coscienziosità) ed entrambe le *addictions* aumentano la possibilità di ulteriori comorbidità di psichiatriche.

Lo studio si è focalizzato sull'analisi delle differenze personologiche tra i giocatori patologici considerando la loro severa comordibità di alcol-dipendenza, si è ipotizzato una differenza negli score di personalità: maggiori e severi problemi di gioco d'azzardo e una comorbidità più ampia e grave di disturbi psichiatrici.

I risultati dello studio hanno riscontrato alti livelli alienazione associati con alti punteggi di dipendenza da alcol, questo dimostra che i *gamblers* con comorbidità da *addiction* da alcol raggiungono un livello di gravità complessivamente più alto rispetto a coloro che non sono alcol-dipendenti. Non sono state riscontrate differenze di genere per la dipendenza da alcol, sebbene lo status maschile sia identificato come una fattore di rischio

per la dipendenza per questioni ormonali, psicologiche, culturali.

Infine i soggetti con comorbidità tendono a provare emozioni di base largamente più negative e trovano nel comportamento compulsivo un efficace mezzo per migliorare il loro stato emotivo (aumento delle emozioni positive a svantaggio delle emozioni negative) (Lister et al. 2015)

Paragrafo 2.5 - Fattori socio-culturali

Il gruppo sociale riveste un ruolo particolare per quanto riguarda le modalità di approccio alle sostanze e nel giudizio emesso sui relativi comportamenti dipendenti: si attraversano infatti vari domini dall'uso ricreativo, a quello mistico-religioso, fino a quello medico-terapeutico.

Solitamente i gruppi sociali, tramite le loro istituzioni, proibiscono l'uso di sostanze con le leggi civili o con prescrizioni etico-religiose, tuttavia a volte ne tollerano l'utilizzo di alcune. Queste normative che spesso affondano le radici in tempi lontani e antiche convinzioni, riescono a influenzare ancora oggi il tipo approccio e la condotta comportamentale verso le sostanze d'abuso. Le moderne coscienze individuali e collettive contribuiscono a delineare le aspettative sul potenziale effetto che la sostanza può indurre sul comportamento.

In un interessante analisi (Abbott P. et al, 2008) si riportano alcuni esempi socio-antropologici per spiegare come la matrice culturale di base possa influire sull'esito terapeutico.

Un esempio è l'antica civiltà azteca e il suo rapporto con l'alcol, prima della colonizzazione europea, il consumo di alcol era rigidamente controllato dalle autorità civili e religiose e veniva concesso solo per scopi cerimoniali, l'abuso era punito con la pena capitale.

Un caso analogo sono le popolazioni native del Centro e Nord America e le loro abitudini nel consumo del peyote, un particolare cactus del luogo da cui si ricava una droga allucinogena (mescalina), proprio questa potente sostanza psicotropa veniva utilizzata da sciamani e altre persone iniziate per curare gli effetti collaterali cronici da intossicazione da alcol. Questo utilizzo medico della sostanza diventò in seguito centrale nei riti religiosi dei Nativi americani come trattamento per l'alcolismo cronico ed altri disturbi psichiatrici, assumendo il ruolo di panacea divina.

Lo sviluppo di una dipendenza può avvenire anche a causa di rapidi mutamenti socio-culturali, questo è accaduto spesso ai gruppi di popolazioni indigene che non avevano mai avuto contatti con la sostanza stimolante e non avevano sviluppato un tipico comportamento protettivo. Le anomalie dei cambiamenti indotti da una popolazione esterna e la conseguente perdita di identità culturali e indirizzi etici potrebbero aver prodotto nelle popolazioni native improvvise ed gravi conseguenze.

Infatti, tutti i popoli indigeni americani, successivamente alla colonizzazione europea, hanno avuto i primi approcci all'alcol e alle altre sostanze importate dall'esterno. L'assunzione di queste sostanze "aliene", nonostante l'ostilità degli elementi più conservatori della società, si è innestata sempre più nella cultura tradizionale indigena producendo gravi effetti.

Qualche secolo più tardi, nei neonati Stati Uniti d'America, la maggiore disponibilità dei prodotti alcolici in vendita, il miglioramento delle condizioni economiche generali e la crescente pressione sociale causata dall'espansione territoriale della nazione hanno reso alcol, tabacco, gioco d'azzardo e prostituzione tratti tipici dell'uomo di frontiera del West Americano. In tempi recenti si è notato nelle varie etnie componenti il mosaico statunitense, che l'*acculturazione*, cioè il processo tramite il quale un gruppo assume direttamente o indirettamente alcuni aspetti della cultura di un altro nuovo gruppo, ha avuto il ruolo nel mitigare il rapporto dei nativi con l'uso di sostanze.

Nei Nativi Americani più anziani si ritiene che i problemi di dipendenza derivino soprattutto dalla perdita della cultura tradizionale e dalla mancata acculturazione americana. Gli effetti più gravi di *addiction* vengono infatti riscontrati in persone che si identificano strettamente con i valori tradizionali mentre i più giovani, detti anche soggetti "bi-culturali", mostrano frequenze e gravità minori del disturbo, probabilmente perché sono a loro agio con entrambi i set di valori culturali.

In altri gruppi si trovano situazioni analoghe, negli immigrati ad esempio, che lasciano alle spalle il loro ambiente protettivo costituito dalla famiglia trovandosi di fronte un nuovo set di norme, leggi e valori. Questo shock culturale iniziale è stato notato soprattutto nella componente Ispano-americana, la quale mostrava sensibili differenze nelle gravità di *addiction* a seconda del livello di acculturazione. Spesso l'esito di una scarsa integrazione culturale era la dipendenza da alcol. (Abbott P. et al, 2008)

In un'altra interessante meta-analisi (Westermeyer J., 1999) si discute dell'ampia gamma di fattori eziologici appartenenti al dominio socio-culturale. Tenendo conto dell'anagrafica della popolazione, è necessario considerare la fascia più critica, ovvero quella

adolescenziale.

Dalla metà del XX secolo in poi nei Paesi Occidentali è cominciata ad emergere la categoria “adolescente”, nel senso che il benessere economico e il miglioramento della qualità della vita hanno causato un prolungamento dell’età nella popolazione compresa tra l’infanzia e l’età adulta. Questa nuova categoria anagrafica si contraddistingue per la presenza di poche responsabilità e pochissime aspettative sociali, per questo è sempre stata poco tenuta in considerazione dalla società adulta che considerava i ragazzi “frivoli” e “instabili”. In questa fase dello sviluppo i giovani esperiscono spesso stati contraddistinti da dubbi, insicurezze, ansie e compulsioni, senza trovare assistenza in figure adulte: queste fragilità emotive predispongono alla sperimentazione di sostanze “soft” a scopo ricreativo e distraenti. Secondo l’autore, negli ultimi decenni proprio in Occidente, si è avvertita l’urgenza di affrontare il tema dell’uso precoce di sostanze nei giovanissimi. Questi precoci fenomeni di *addiction*, instaurati proprio nelle delicate fasi di apprendimento di stili di coping adattivi, possono compromettere seriamente la capacità dell’individuo di relazionarsi positivamente con i contesti sfidanti della vita.

Oltre il fattore anagrafico anche uno status socio-economico svantaggiato può produrre una particolare vulnerabilità alla dipendenza. In alcune comunità impoverite lo spaccio e il contrabbando di sostanze rappresentano gli unici mezzi di sostentamento e una volta instaurato il consumo esso non cessa nemmeno quando le condizioni economiche migliorano. Alcuni studi infatti dimostrano che un aumento della disponibilità economica in fasce sociali disagiate può addirittura aumentare il consumo di sostanze, come effettivamente verificatosi nella prima fase dell’industrializzazione nel Regno Unito che ha prodotto milioni di operai, la forza lavoro più esposta allo sviluppo di dipendenze.

Come rilevato in questa meta-analisi, per secoli, i popoli del mondo hanno considerato le dipendenze come un fallimento personale, il risultato di una personalità debole o deviata. Questo approccio moralistico al problema si è trascinato almeno fino alla metà del ‘900, anche a causa delle prime teorie psicoanalitiche, con il risultato che i Disturbi da Dipendenza venivano inizialmente inquadrati come Disturbi della Personalità.

Recentemente però le nuove politiche di prevenzione e trattamento si sono indirizzate verso due nuovi obiettivi centrali: la protezione dei giovani dalle dipendenze precoci e la costituzione di comunità di sostegno. Questo approccio riflette due convinzioni: in primis che l’abuso di sostanze è un fenomeno complesso attinente alla salute pubblica; in secundis che questo fenomeno può e deve essere prevenuto e curato.

Poiché, come noto, la punizione è percepita dal paziente come umiliante e perde dunque

di efficacia. Occorre accompagnarla con trattamenti specifici e politiche nazionali e locali di informazione e prevenzione che supportino la “de-criminalizzazione”, rendendo legale laddove possibile, l’uso personale di alcune sostanze come già avviene ovunque per nicotina, alcol e caffeina. Nei Paesi Bassi, ad esempio, la “normalizzazione del disturbo” ha portato i soggetti dipendenti ad ottenere uno status analogo a coloro che sono *addicted* da alcol o tabacco; al tempo stesso è stata affiancata una regolamentazione dei mezzi di comunicazione, vietando la trasmissione di spot e riferimenti alle sostanze. (*Westermeyer J., 1999*)

Capitolo 3 - Il Disturbo da Gioco d'Azzardo (DGA): una panoramica su una subdola e diffusa dipendenza.

Paragrafo 3.1- Introduzione

Il Gioco Patologico (denominato propriamente come “*Disturbo da Gioco d'Azzardo*”, o *gambling*) viene definito dall'*Organizzazione Mondiale della Sanità* (OMS), nelle sue più recenti pubblicazioni, come una forma di dipendenza patologica psicologica e comportamentale, che in assenza di misure idonee di informazione e prevenzione può rappresentare, a causa della sua marcata diffusione e pervasività, un'autentica malattia sociale. (WTO-OMS, 2022)

Il DGA viene inquadrato dal DSM-V come “una condizione patologica correlata ad un'alterazione del sistema della gratificazione e ad una modalità con cui il soggetto si procura piacere, segnata da forti sensazioni di *craving* in relazione all'oggetto e contraddistinta dalla reiterazione e marcata difficoltà all'autocontrollo”.

In base ad una serie di evidenze scientifiche, il DGA oggi viene definito come una “dipendenza comportamentale patologica caratterizzata da persistenti pensieri e comportamenti di gioco d'azzardo maladattivo e disfunzionale”. Per questo il disturbo rappresenta un grave problema anche di salute pubblica: reca problemi al soggetto dipendente, ai suoi stretti familiari, agli amici, è responsabile di scarse performance lavorative nonché di dissesti economici e può condurre anche allo sviluppo di disturbi psichiatrici di tipo borderline e antisociale.

Il DGA con le sue manifestazioni è pertanto assimilabile a tutti gli effetti alle altre dipendenze patologiche. (*American Psychiatric Association, 2013*)

Il gioco per essere definito patologico deve presentare contemporaneamente tre condizioni:

- 1) il giocatore mette in palio una posta, assegnando all'oggetto una quota corrispondente a soldi o altri oggetti di valore;
- 2) una volta messa in palio la posta, non può più essere ritirata;
- 3) il risultato si basa in parte o completamente sull'imprevedibilità degli eventi, cioè sulla componente aleatoria del gioco.

Il gioco d'azzardo, come descritto in una recente pubblicazione (Badii F.,2021) essendo una delle tante attività sociali umane, ha origini antichissime e normalmente è sempre stato socialmente accettato. Tuttavia, in presenza di alcune variabili reciprocamente interagenti, la componente patologica del gioco può divenire un elemento compromettente per la condotta del paziente con conseguenze in ambito familiare, sociale, sanitario ed economico. Questi effetti vanno affrontati con percorsi di diagnosi, cura e riabilitazione personalizzati sul paziente da parte di istituzioni ed enti preposti.

Nel DGA non è possibile individuare un'unica eziologia, esso trae origine dalla complessa interazione di diversi fattori epigenetici, socio-culturali e personali. Oggi grazie a nuovi trattamenti, è possibile rilevare in anticipo il rischio, in soggetti particolarmente predisposti, che le abituali pratiche del gioco possano declinarsi in forme problematiche o in vere e proprie *addiction*.

Il Disturbo da gioco d'azzardo, viene riconosciuto come condizione morbosa dall'Organizzazione Mondiale della Sanità sin dal 1980 ed è inserito nel manuale DSM-V (2013) nel capitolo dei "Disturbi correlati a sostanze e Disturbi da Addiction" denominandolo propriamente "Disturbo da Gioco d'Azzardo" (DGA).

Questo disturbo rappresenta una particolare forma di dipendenza in cui non è implicata una relazione "soggetto-oggetto esterno" (sostanza). La fenomenologia presenta un forte, persistente desiderio di giocare e l'impossibilità a resistervi (*craving*), una serie di sintomi precedenti quali irrequietezza psico-motoria, ansia, disforia, disturbi del sonno, ecc.. Si manifestano sintomi di astinenza quando si è impossibilitati a giocare per un certo periodo di tempo e cresce la necessità di puntare somme sempre più ingenti e con maggiore frequenza per provare la stessa sensazione di euforia e gratificazione (tolleranza).

Allo stesso tempo, vanno presi in considerazione anche gli aspetti peculiari del DGA quali: diffusi bias cognitivi, perdita della capacità di gestire le proprie risorse, problemi legali, perdita del lavoro e/o di legami affettivi significativi, di problemi finanziari e conseguente accesso all'usura e altri metodi illeciti.

Criteria nosografici secondo il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM) dell'Associazione Psichiatri Americani (APA)

Nel DSM V, la patologia viene classificata come un disturbo problematico, persistente o ricorrente, legato al gioco d'azzardo che porta a disagio o compromissione clinicamente

significativi. (APA, 2013)

Il giocatore patologico presenta almeno quattro delle seguenti condizioni cliniche in un periodo di dodici mesi:

- necessita di quantità crescenti di denaro per ottenere il grado di eccitazione desiderato;
- è irrequieto/irascibile se tenta di ridurre o sospendere le sedute di gioco;
- compie sforzi per controllare, ridurre o sospendere le sedute di gioco, però infruttuosi;
- ha pensieri frequenti e totalizzanti riguardo le situazioni e le esperienze di gioco (ricordi, analisi, previsioni, strategie sulle modalità di gioco)
- nei momenti di disagio o tristezza utilizza il gioco come metodo palliativo
- in seguito a ingenti perdite, insiste e ritenta la "sorte" a scopo compensativo (tentativo di recupero della perdita)
- mente riguardo la gravità della sua condizione economica
- ha messo perduto una o più relazioni personali significative (affetti stabili , progetti di studio, prospettive di carriera lavorativa...)
- si affida al contributo economico altrui per risollevare le proprie condizioni finanziarie.

In base alla numerosità dei criteri soddisfatti, il DSM V, suddivide il Disturbo da Gioco d'Azzardo in tre livelli di gravità: a) Lieve (presenza di 4 o 5 criteri); b) Moderata (6 o 7 criteri); c) Grave (8 o 9 criteri)

Alcuni dati epidemiologici sul DGA

Uno studio socio-demografico (Griffiths, M. et al. 2009) ideato e condotto nel Regno Unito e finanziato dalla Commissione Britannica sul Gioco d'Azzardo , ha dimostrato che sin dai suoi esordi il gioco d'azzardo veicolato virtualmente tramite siti Internet e applicazioni mobile ha rivestito un impatto importante nello sviluppo del DAG specie in giovani e giovanissimi, i maggiori fruitori di questi nuovi dispositivi tecnologici.

Nel campione complessivo il 74% del totale era rappresentato da maschi, 26% da femmine e più della metà di essi avevano meno di 34 anni.

Sorprendentemente, il *gambling* virtuale era diffuso presso popolazioni a diverso status occupazionale, soprattutto tra lavoratori professionisti e manager.

Uno studio epidemiologico traslazionale ideato e condotto in Turchia (2013) ha dimostrato la relazione tra l'*addiction* da Internet (IA) e l'impulsività valutandone la gravità in una popolazione di studenti universitari.

Sono state utilizzate diverse scale psicometriche tra cui la IAS e la BIS.11, l'analisi dei dati ha rilevato una sensibilità attentiva e motoria più elevata della norma, suggerendola come probabile indicatore predittore dell'*addiction*. Sono stati rilevati inoltre sintomi depressivi, alti livelli di aggressività/impulsività, sebbene non generalizzabili alla popolazione, nello studio la maggioranza maschile riportava disturbi di attenzione e iperattività.

Nello studio è emersa la correlazione positiva tra i punteggi di gravità psicopatologica e quelli di *Internet addiction*, sebbene quest'ultima presenti alcune differenze col DAG, essa ne condivide anche dei fattori maladattivi che favoriscono l'insorgenza del disturbo soprattutto presso i soggetti più giovani, in salute e mediamente istruiti.

Un'analisi approfondita sul DGA in una popolazione particolarmente sensibile come quella giovanile è stata fornita dai dati dello studio campionario *ESPAD® Italia*, che da anni rileva e al monitora le dipendenze nei giovani. Lo studio, si inserisce nel progetto paneuropeo "*ESPAD - European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs*", è realizzato in Italia con cadenza annuale, dal CNR su un campione rappresentativo di studenti delle scuole secondarie di II grado presenti sul territorio nazionale. L'ultimo studio (2019) ha stimato che quasi la metà degli adolescenti ha giocato d'azzardo almeno una volta nella vita e il 45% di essi nell'anno antecedente la rilevazione.

Dopo aver osservato un trend di costante decremento degli studenti "giocatori" durato fino al 2017, la quota è tornata a crescere negli ultimi due anni fino a raggiungere nuovamente il precedente picco raggiunto nel 2012. I dati sui profili di rischio, ricavati con la scala SOGS e presentano, una percentuale del 13% di giocatori "a rischio" e 7% di giocatori "problematici", che però seguono un trend differente. I profili "problematici" continuano la lenta decrescita raggiungendo la quota più bassa di sempre nel 2019, anno di ultima rilevazione disponibile. (<http://espad.org/espad-report-2019>)

Paragrafo 3.2 - Dalla macroeconomia alla psicologia dei processi decisionali: "La teoria del Prospetto"

Nelle dinamiche interne al gioco d'azzardo tutti i pensieri, le credenze personali e le teorie naïf di gioco, spesso derivati da bias cognitivi, assumono una rilevanza particolare.

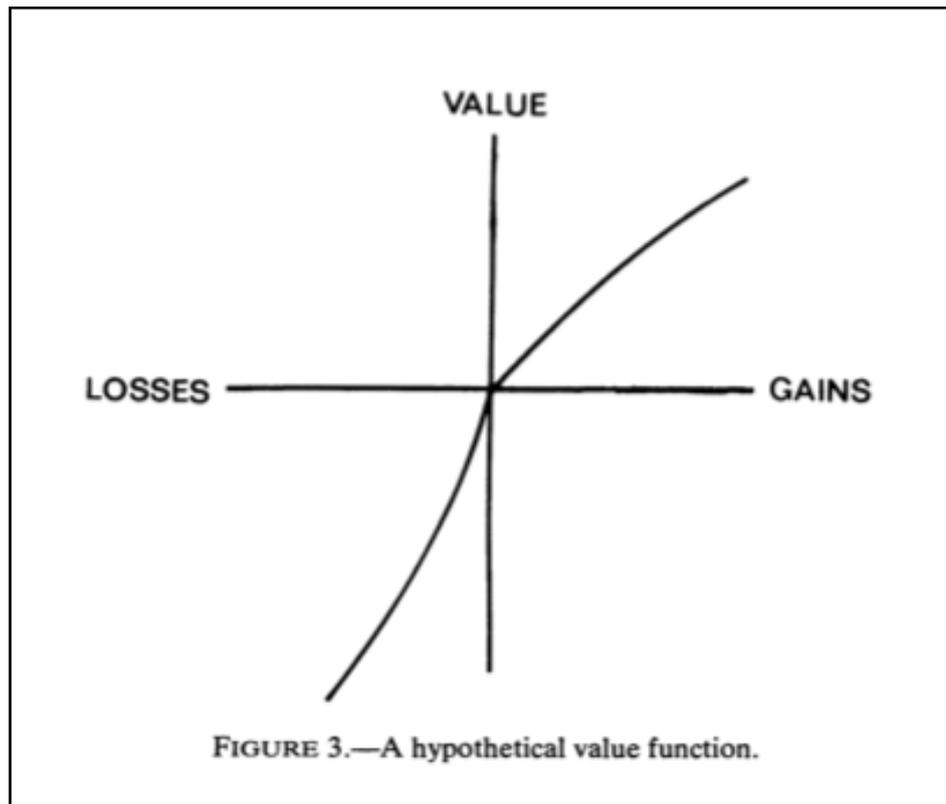
L'euristica del giudizio è la metodologia che si occupa di trovare e valutare un pensiero e un metodo comportamentale in base agli scopi prefissati, spesso le persone si trovano a fare i conti con la scarsa disponibilità di fonti nel contesto ecologico e di conseguenza vi sopperiscono con bias sistematici auto-prodotti. Il giudizio finale dunque è viziato da una disponibilità di parole, immagini e combinazioni logico semantiche erranee che producono una correlazione illusoria.

A proposito del gioco patologico possiamo evidenziare come il giudizio personale dei giocatori compulsivi riguardo il gioco in sé e le loro effettive abilità di gioco sia minato da un bias della disponibilità che li porta a sopravvalutare le proprie capacità e sottovalutare il rischio della situazione. In un contesto caratterizzato da instabilità e incertezza e soggetto alle regole della probabilità, i giocatori si trovano in difficoltà nell'emettere un giudizio riguardo la verosimiglianza di un evento favorevole atteso (vincita). Questo riporta ricorrere ad euristiche della disponibilità, strategie cognitive che valutano le caratteristiche principali di un dato evento e comparandole con la struttura di riferimento che lo ha originato, in questo modo, si valuta la probabilità valutando la disponibilità cioè la distanza associativa.

Il calcolo della numerosità di una classe o della frequenza di un evento, quindi della loro verosimiglianza, diventano operazioni mentali naïf. Ma la produzione di un ipotetico scenario di guadagno necessita di una lucida capacità di pianificazione che può essere offuscata dal forte desiderio del soggetto di ottenere esiti positivi da contesti incerti. Nella vita quotidiana spesso vengono prese importanti decisioni in contesti incerti e governati da credenze e convinzioni personali riguardo la verosimiglianza dell'evento unico.

A proposito dei bias cognitivi prima citati, spesso presenti in condizioni di rischio e incertezza che richiedono una valutazione e una presa decisione, i due studiosi *Amos Tversky* e *Daniel Kahneman*, hanno apportato notevoli conoscenze partendo dal campo di ricerca macroeconomico dagli anni '70 in poi. Dai loro studi di base macroeconomica, si mette in discussione l'assunto teorico che descrive l'economia come una scienza sociale in grado di spiegare un comportamento condotto da un agente umano stabile, in contesti cristallini e con relativi esiti logici e razionali.

Questo assunto è stato messo in crisi da evidenze empiriche che hanno dimostrato le difficoltà nella razionalizzazione: oltre al già citato bias della disponibilità, interviene anche l'effetto del rischio per la avversione delle perdite (aversion risk) (Kahneman D, Tversky A.,1979)



Il comportamento animale (e umano) è generalmente diretto da una ricerca del massimo profitto con il minimo dispendio di risorse, tutti i cambiamenti in un setting ambientale vengono accettati replicati solo se possiedono un valore, come un guadagno in termini pratici nell'esistenza dell'individuo.

Teoria del Prospetto: la curva esprime l'ipotetica funzione di valore atteso: il valore delle vincite hanno un impatto soggettivamente minore rispetto alle perdite

Tradotta graficamente, la funzione del valore produce una curva con due diverse pendenze a seconda che si trovi nel dominio dei guadagni (quadrante positivo) o delle perdite (quadrante negativo). L'opzione di perdita A, ad esempio, ha un impatto maggiore se misuriamo la differenza che intercorre tra essa e l'opzione di guadagno B: una differenza di peso specifico soggettivamente attribuito determina quindi una asimmetria livello mentale. Il bias status quo si instaura su questa asimmetria: vantaggi percepiti da una situazione di perdita "pesano" più dei vantaggi poiché sono definiti dalla codifica personale dell'esito che tende a conservare un punto di riferimento neutrale.

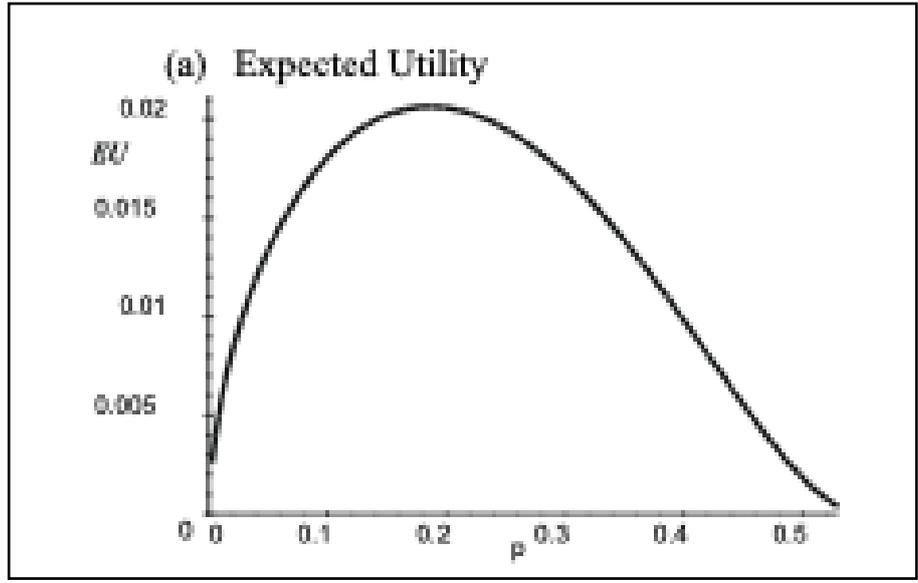
Riassumendo, la funzione di valore proposta da Kahneman e Tversky può essere definita come:

1. Una deviazione dal punto di riferimento ideale
2. Di forma concava per guadagni e convessa per perdite
3. Più accentuata per le perdite rispetto ai guadagni

La curva della forma, leggermente sigmoide, rappresenta graficamente il valore attribuito nei processi decisionali, dalle preferenze di prospetto alle successive introduzioni di pesi decisionali. Un peso decisionale che viene personalmente inferito può produrre una marcata tendenza all'evitamento del rischio oppure alla ricerca del rischio: la forma della funzione del valore descrive quindi la capacità di giudizio del soggetto.

In condizioni normali, il processo decisionale dipenderà primariamente dalla percezione della verosimiglianza

dell'evento, il quale può essere la sua volta sottoposto all'azione di altri maggiori bias. In condizioni patologiche invece, i soggetti con *addiction* sono esposti a condizioni croniche di stress, ansie e compulsioni e l'analisi inferita sul rischio e la relativa presa decisione risultano deficitari.



Derivata da studi di macroeconomia, questa curva esprime il valore di utilità attesa (beneficio): al crescere della probabilità dell'evento, diminuisce il valore positivo da esso soggettivamente inferito

Nell'*addiction* quindi, l'analisi non è più

governata principi di giudizio logico e il peso del contesto di gioco risulta instabile e diretto dalla compulsione, dove l'unico obiettivo è accumulare le giocate a prescindere dall'esito di gioco favorevole o avverso. Traslando queste teorie economiche del comportamento alle scienze sociali e psicologiche possiamo dire che queste tentano di descrivere e spiegare il comportamento umano ripartendolo in attività disponibili e positivamente rinforzanti. Il comportamento diretto verso un bene o una sostanza è esaminato in favore del rapporto tra lo sforzo delle risposte dirette e la grandezza del rinforzatore, in economia così come nel comportamento umano, il consumo dovrebbe aumentare quando il valore unitario del bene sostanza scende.

(Hursh et al, 1988**), (Kahneman D., Tversky A., 1973)

Paragrafo 3.3 - Ipotesi eziopatogenetica del Disturbo

Il Disturbo da Gioco d'Azzardo presenta alterazioni neurobiologiche simili a quelle dalle altre dipendenze, ma possiede aspetti cognitivi e comportamentali peculiari.

I ricercatori *Goldstein e Volkov* hanno recentemente proposto un modello neurobiologico per spiegare la dipendenza da sostanze nel loro studio "*The Impaired Response Inhibition and Salience Attribution*" (*Goldstein, Volkov, 2002*).

Secondo il modello I-RISA, la somministrazione reiterata di una sostanza induce degli adattamenti plastici a livello dei circuiti neurali coinvolti nella motivazione, memoria e nel controllo cognitivo. In particolare, il modello comprende quattro cluster interconnessi:

- 1) intossicazione a livello neurochimico della sostanza d'abuso (aumento delle concentrazioni extracellulari di DOPA nelle regioni limbiche in seguito ad un'assunzione massiccia e prolungata);
- 2) fenomeno del *craving* (connesso all'instaurarsi dell'associazione tra la sostanza in sé e aspetti ricompensanti enterocettivi/esterocettivi);
- 3) componente *compulsiva* (perdita di controllo nell'utilizzo; la sostanza non viene più percepita come piacevole e si verificano reazioni fisiologiche avverse);
- 4) fenomeno dell'*astinenza* (accompagnata da segni e sintomi specifici come ansia, disforia, anedonia, irritabilità)

Un recente studio di *Noël e coll.* ad esempio, indica la dipendenza come uno sbilanciamento funzionale tra diversi sistemi neurali. Si potrebbe immaginare che in una situazione di omeostasi tipica vi siano un sistema cognitivo "impulsivo" (mesolimbica) implicato in tutti quei comportamenti irrazionali ed edonistici, bilanciato da un sistema cognitivo "riflessivo" (cortico-frontale), implicato nel controllo del pensiero razionale, dell'immaginazione, dell'emotività, del linguaggio, etc.

Tuttavia, nel cervello di una persona con dipendenza, il "sistema riflessivo" non è più in grado di ponderare le valutazioni e le decisioni prese dal "sistema impulsivo"; viene interrotto -o quanto meno limitata- o il contrappeso operato dalla connessione dopaminergica fra Corteccia Pre-Frontale e Amigdala.

Nei recenti studi di neuro-imaging condotti da *Schultz e coll.* presso l'Università di Cambridge (UK) (*Linden, 2012*), si è evidenziata l'attivazione di alcune aree cerebrali quando la prospettiva di guadagno presentata è incerta. Quindi più è incerto lo scenario di

gioco e rischiosa la possibilità di ottenere un guadagno, tanta più dopamina viene rilasciata a livello delle terminazioni sinaptiche.

Per quanto riguarda la psicopatogenesi, all'interno della recente letteratura scientifica il DGA è stato analizzato in relazione alla disregolazione emotiva e all'impulsività .

(Velotti et al., 2021; Sharman et. al, 2019; Navas et al., 2017; Re et al. 2019; Nigro et al., 2018.).

Nell'ultimo decennio si è visto che molti giocatori patologici manifestano anche tratti alessitimici, ovvero non riconoscono gli stati emotivi propri e altrui (Di Trani et al.2009).

Per molti autori invece il DGA rappresenterebbe uno stile di *coping* elaborato in seguito a traumi od eventi avversi precoci, i quali favorirebbero l'insorgenza postuma di stili di attaccamento evitanti e/o insicuri come risposta disfunzionale.

Secondo i dati studio "*Personality dimensions and disorders in pathological gambling*" (Lister et al.,2015) più di 2/3 del campione dei giocatori patologici ha una diagnosi di disordine della personalità, alcuni anche in comorbidità. Il disturbo più comune è il Disturbo Ossessivo Compulsivo (DOC), seguito da quello Borderline/Antisociale e Narcisistico/Dipendente.

Ulteriore sostegno all'ipotesi personologica del disturbo viene fornito dai dati dei giocatori patologici riportati dallo studio di Mishra et al il quale ha rilevato significative correlazioni tra tutte le tipologie di gioco d'azzardo e i principali tratti di personalità antisociale.

Infatti i tratti di personalità tipicamente rilevati nei soggetti con alti valori nella ricerca del rischio (alto livello di arousal, propensione al rischio, basso autocontrollo, alta impulsività) potrebbero contribuire a descrivere e spiegare la complessità dell'*addiction* con le sue condotte antisociali.

Capitolo 4. Approcci preventivi e indirizzi terapeutici per il disturbo

Il Disturbo da uso di sostanze fornisce, con le sue manifestazioni acute e croniche, un notevole livello di *engagement* per il professionista della salute, per i familiari del paziente e per la società stessa. Per molti anni questa condizione è stata accettata con una sorta di resa alla fatalità del disturbo. *L'addiction* rappresenta oggi un elemento sfidante che comporta spesso la possibilità di ricadute e gli attuali trattamenti di prevenzione cura vengono costantemente sviluppati verso nuovi ed efficaci indirizzi.

L'accesso al trattamento terapeutico, richiede un notevole sforzo da parte della comunità, si è notato infatti che alcuni gruppi etnici non trovano aiuto adeguato per la disintossicazione a causa di ostacoli burocratici di ogni tipo, persino linguistici. Tutto ciò rallenta e complica il buon decorso del trattamento. E' richiesta quindi una equipe numerosa composta da numerose figure professionali per migliorare l'approccio dialogante col paziente: l'obiettivo del clinico dovrebbe essere quello di risolvere le questioni che potrebbero minare l'accettazione, la continuazione e il buon esito di tutto il processo terapeutico. Le stesse sedi cittadine dei servizi di assistenza dovrebbero essere facilmente accessibili e situati in ogni quartiere o distretto, con orari estesi e flessibili; per quanto riguarda le piccole comunità locali, ad un più facile accesso possibile dovrebbe anche essere garantito il massimo riserbo sul trattamento dell'informazioni personali.

Gli interventi terapeutici dovrebbero essere disegnati seguendo l'input stesso della comunità, in modo da coinvolgerle nel trattamento. (Kring A. et al.,2012)

Paragrafo 4.1 - Interventi psicologici e sociali

Nel trattamento di soggetti affetti da Disturbo da Dipendenza diventa cruciale la fase di disintossicazione, cioè nell'astensione totale dalla sostanza. Le reazioni avverse causate dall'astinenza, sono ampie e gravose per il fisico e la psiche del paziente, si manifestano episodi di crisi d'ansia, cefalee, nausea, irritabilità, irrequietezza fino ad arrivare a stati gravi di tipo psicotico.

La disintossicazione è il primo passo, talvolta obbligatorio nelle strutture terapeutiche, per aiutare il paziente ad intraprendere un percorso di uscita dalla dipendenza ma rappresenta un compito di estrema difficoltà, spesso fonte di rallentamenti, frustrazioni e rinunce sia da parte del terapeuta che del paziente.

La sensazione di *craving* permane anche molto tempo dopo l'eliminazione della sostanza dall'organismo ed è una manifestazione comportamentale tipica che richiede un trattamento farmacologico e psicoterapeutico lungo e diversificato.

Un esempio di prevenzione e trattamento è il modello della "Prevenzione della Ricaduta" (RP=Relapse Prevention) elaborato ed introdotto da *Marlatt e Golden* nel 1985 e successivamente aggiornato nei primi 2000.

Il modello RP include l'introduzione di un modello cognitivo-comportamentale sviluppato per la prevenzione delle ricadute mediante la mindfulness. In questo modo si incoraggiano i pazienti nell'accettare la loro condizione di fallibilità, considerando la ricaduta come uno "scivolone" che può tornare utile come esperienza di apprendimento. L'approccio non catastrofico smussa le spigolosità prodotte dalla tensione accumulata prima e dopo la ricaduta. I soggetti vengono spinti ad esaminare le potenziali fonti di stress, in modo da diventare supervisori attivi e responsabili nel prevedere situazioni che potrebbero ricondurli verso una ricaduta. Dobbiamo rilevare delle differenze di genere nelle ricadute, le donne si dimostrano più sensibili ad una ricaduta nella dipendenza in seguito a stress nei rapporti di coppia, negli uomini al contrario la coppia rappresenta un fattore protettivo dallo stress.

Il Modello RP ha recentemente subito una riformulazione sulle dinamiche del processo di ricaduta, ora la ricaduta viene vista come un fenomeno complesso e non lineare nel quale agiscono vari fattori combinati in maniera interattiva che determinano il momento e la gravità della ricaduta stessa. I fattori di rischio come i tratti di personalità, la genetica, i rapporti sociali e la sensibilità metabolica alle sostanze sono solo un esempio di come le variabili apparentemente distanti tra loro possano influenzare la ricaduta.

Con l'aggiornamento del modello vengono distinti processi tonici (distale, permanente) che possono creare uno stato iniziale di suscettibilità alla ricaduta, la quale viene poi effettivamente innescata da una risposta fasica (prossimale, transitoria). Le stesse risposte fasiche di coping adottate in alcuni casi servono per determinare quale situazione può favorire una ricaduta. Il nuovo modello, in sintesi, illustra in maniera dicotomica con i processi tonici "chi" risulta più vulnerabile alla ricaduta e con i processi fasici "quando" la ricaduta può più facilmente avvenire.

Da un punto di vista neuroscientifico il "modello RP", attualmente il più importante ed utilizzato approccio terapeutico e preventivo, è stato convalidato dall'identificazione di marker neuronali sensibili alle situazione di ricaduta. La risonanza magnetica funzionale (fMRI) ad esempio è una tecnica strumentale che ha fornito prove riguardo i correlati

neurali sia della dipendenza che della ricaduta. In uno studio sperimentale, i ricercatori hanno esaminato i pattern di attivazione di alcune aree corticali e sotto-corticali, notando che in molti di essi era possibile notare delle differenze a seconda nelle fasi pre e post-trattamento. Nei prossimi anni quindi le tecniche diagnostiche di neuroimmagine potrebbero essere utilizzate per indirizzare delle risposte di trattamento psicosociale e farmacologiche migliori di quelle attuali, a vantaggio quindi dell'outcome complessivo. (Larimer M.E. et al. 1999)

In studi risalenti agli anni '90 si è messo a confronto diretto l'efficacia di farmaci e psicoterapie nei trattamenti combinati per le dipendenze. Si è notato che la *desipramina* ad esempio risultava efficace in soggetti con bassi livelli di *addiction*, mentre la Terapia Cognitivo-Comportamentale (CBT) dimostrava un'efficacia superiore nei casi più gravi. Anche da questo studio si è ribadita l'importanza di affiancare la psicoterapia a quella farmacologica. I pazienti sottoposti a CBT avevano appreso strategie per evitare le situazioni ad alto rischio (come frequentazione di persone o ambienti che stimolavano l'uso della sostanza), a riconoscere il richiamo che la sostanza esercitava su di loro e a svilupparne efficaci diversivi. Inoltre i soggetti apprendevano strategie per far fronte alla sensazione di *craving* e resistere alla tentazione di considerare una ricaduta come una catastrofe. La terapia CBT, attualmente la più praticata nei paesi industrializzati, mira dunque alla gestione delle contingenze ambientali e sembra funzionare sia sul breve che su quello lungo periodo, in quanto riguarda la capacità di rispettare il regime di astinenza una volta terminato il trattamento mediante delle adeguate strategie di coping, cioè di autoregolazione. (Larimer M.E. et al, 1999)

Paragrafo 4.2 - Interventi sostitutivi e farmacologici

Come già accennato nel paragrafo precedente, gli attuali approcci terapeutici mirano al contenimento della Ricaduta del paziente. Il rischio stesso di una ricaduta è spesso dovuto alle modificazioni plastiche nei circuiti cerebrali prodotte da un intenso e prolungato uso e della sostanza, per questo il tipo e l'intensità degli interventi terapeutici possono influenzare l'outcome del trattamento.

Come riportano dei recenti studi (*Grant et al., 2014*) i principali metodi utilizzati nel trattamento della dipendenza prevedono la somministrazione di farmaci sostitutivi, con strutture chimiche simili alla sostanza e capaci quindi di ridurre la sensazione di craving. In alternativa vengono utilizzati farmaci antagonisti, con strutture chimiche opposte alla sostanza e capaci quindi di ridurre l'effetto psicotropo, l'antagonista infatti riduce l'attività dei neurotrasmettitori. La maggior parte degli attuali trattamenti farmacologici ha come bersaglio i recettori dei neurotrasmettitori/neuromodulatori che sono disregolati proprio a causa di una specifica condizione di dipendenza.

Le classi dei farmaci utilizzati per il trattamento dei disturbi da uso di oppioidi si dividono in: a) agonisti puri; b) agonisti parziali; c) antagonisti.

Il *Metadone* è un agonista puro, si lega ai recettori oppiacei e mima l'azione dell'eroina funzionando da sostitutivo.

La *Buprenorfina* è un agonista parziale, oppioide di sintesi, recentemente introdotto per la disintossicazione e per la terapia di mantenimento nei soggetti a forte rischio di ricaduta.

Il *Naltrexone* infine, è un antagonista che con la sua azione blocca la ricaptazione della dopamina, questo lo rende una potenziale alternativa al trattamento sostitutivo per le dipendenze da oppiacei. I pazienti che assumono naltrexone quindi non riescono a giovare degli effetti psicotropi delle sostanze d'uso e si ipotizza che questa dissonanza porti verosimilmente il soggetto a ridurre, fino a cessare l'assunzione della sostanza, conducendolo ad un periodo stabile di astinenza. Inoltre il naltrexone non presenta rischi di overdose, né potenziale di dipendenza e porta con sé un minor stigma sociale rispetto ad altre terapie farmacologiche sostitutive ad oggi disponibili. Tuttavia pur restando il *Naltrexone* più stabile ed efficace presente nelle terapie farmacologiche, questo antagonista presenta dei problemi che hanno limitato il suo uso terapeutico come per esempio la scarsa *compliance* e la difficoltà di mantenimento (assunzione non garantita nel medio-lungo termine) così come gli effetti avversi prodotti dall'interazione con altre sostanze come l'alcol che scatenano episodi di grave ricaduta.

Nei pazienti affetti da dipendenza cronica da alcol, i sintomi severi dell'astinenza (come l'ipertensione, la tachicardia e il delirium tremens) possono rappresentare un problema per la salute del paziente, per questo si agisce con farmaci che contrastano questi effetti, ad esempio con le benzodiazepine. Questa numerosa famiglia di psicofarmaci ansiolitici agiscono stimolando il rilascio di acido gamma-aminobutirrico (GABA) un neurotrasmettitore responsabile del decremento dell'attività nervosa, riduce quindi il

battito cardiaco, respiratorio, la pressione sanguigna e la sensazione di ansia in generale sintomi classicamente associati con l'astinenza da alcol.

Le benzodiazepine forniscono un sostanziale miglioramento nell'outcome del trattamento ma è raccomandato l'uso a breve termine poiché il paziente può incorrere in una rapida tolleranza fisica e può comportare pericolose interazioni con l'alcol se il paziente ha una ricaduta. E' importante tenere presente che il processo di disintossicazione serve soltanto come primo passo per stabilizzare il paziente dopo la fase acuta e favorire il recupero, al tempo stesso deve essere portato avanti un percorso attivo di psicoterapia comportamentali e trattamenti sociali.

Oltre al già citato Naltrexone, per il trattamento della dipendenza da alcol viene utilizzato il *Disulfiram* (es. *Antabuse*), il primo farmaco approvato dalla FDA per la terapia e ormai considerato standard da più di cinquant'anni. Il farmaco agisce inibendo l'enzima che converte l'acetaldeide in acetato causando una reazione etanolo-disulfiram la quale produce una sorta di intossicazione con i relativi effetti collaterali, il paziente verosimilmente esperisce reazioni medio-gravi come nausea, vomito, tachicardia, arrossamenti cutanei, iperventilazione e ipotensione. Questi stati fisiologici avversi servono come punizione per indurre l'estinzione del comportamento di *addiction*, il paziente sarà condizionato a livello comportamentale e si asterrà dall'assumere alcol. Tuttavia il paziente, assumendo personalmente il *Disulfiram*, è consapevole del fatto che questa sostanza produrrà in lui reazioni avverse, e questa consapevolezza può compromettere la *compliance* del trattamento. Per questo l'uso di questo farmaco è da intendersi per la gestione delle fasi iniziali di astinenza e per facilitare l'ingresso del paziente in trattamenti a lungo termine di tipo psico-sociale.

Un altro farmaco utilizzato nel trattamento è l'*Acamprosato*, (es. *Campral*) approvato dalla FDA nel 2004 agisce come agonista GABA promuovendo un equilibrio tra i neurotrasmettitori eccitatori e inibitori. Vari studi condotti sia negli Stati Uniti che in Europa, mostrando l'efficacia del trattamento soprattutto nei pazienti con grave dipendenza e alti livelli di baseline motivazionale, inoltre è stato notato l'effetto che ha nel diminuire la sensazione di *craving* durante l'astinenza trasferendola sul desiderio di percepire sollievo dai sintomi di interruzione. (*Grant et al., 2014*)

Per quanto riguarda il Disturbo da gioco d'azzardo (DGA) o gioco patologico, di cui abbiamo trattato precedentemente, ricordiamo che è una patologia riconosciuta dai principali manuali diagnostici e statistici e si caratterizza per un pattern maladattivo o

fisso e ricorrente nel comportamento di gioco. Gli effetti che il DGA produce impattano negativamente in termini di tempo, energie e denaro speso dal giocatore a discapito di tutte le altre sue attività sociali. Come dimostrato da ricerche cliniche ed epidemiologiche sono frequenti le comorbidità psichiatriche che contribuiscono a peggiorare la qualità della vita, se confrontate con gli standard non clinici, nei casi peggiori il giocatore patologico può arrivare ad atti di autolesionismo e suicidio.

Come rilevato da recenti studi (*Lupi et al., 2014*), nonostante l'assenza di una regolazione internazionale, la classe di farmaci usata da più tempo sono gli anti-depressivi. In particolare la *Fluvoxamina*, molecola in grado di ridurre i tratti compulsivi del gioco d'azzardo (spettro DOC). Studi misti placebo-controlli e a doppio cieco hanno supportato la sua efficacia ma evidenze con immagini PET hanno suggerito il possibile uso di biomarcatori per comprendere chi risponde e chi non risponde meglio ad una inibizione selettiva della ricaptazione della serotonina (SSRI) o ad altri interventi farmacologici.

Anche la classe degli antagonisti oppioidi, nota per la sua abilità nel modulare la trasmissione dopaminergica nel circuito mesolimbico, è attualmente utilizzata nel trattamento dei giocatori patologici. *Naltrexone* e *Nalmefene* sono due farmaci efficaci nel ridurre lo stimolo di giocare, i pensieri intrusivi e il comportamento compulsivo, la loro capacità di allentare la tensione interna al paziente è stata dimostrata in studi placebo durati 11 settimane, al termine del quale il 75% dei pazienti mostrava dei significativi miglioramenti. Alla riduzione dell'urgenza di gioco e dei comportamenti compulsivi si associava un miglioramento nella chiarezza e fluidità del pensiero a vantaggio di una vita psico-sociale più sana e bilanciata.

Infine lo studio fa riferimento alla classe degli stabilizzatori dell'umore come possibile terapia nell'*addiction* da gioco, in particolare si è notata la capacità del *Carbonato di Litio* di ridurre i pensieri e le compulsioni connesse al Disturbo. Anche le immagini PET hanno dimostrato che il litio, a dosaggio adeguato, risulta più indicato come approccio per i giocatori che hanno alti livelli di attivazione metabolica a livello corticale orbito-frontale e mediale. (*Lupi et al., 2014*)

Concludendo, tutti gli studi effettuati sui trattamenti farmacologici hanno incorporato gli effetti del supporto psico-educativo, sociale e comportamentale. L'interazione positiva di queste tipologie di trattamento può migliorare la compliance alla terapia nel suo complesso. Una farmacoterapia precocemente approntata può essere utile per far sostenere fisicamente al paziente le prime dure fasi dell'astinenza supportate in seguito dalle abilità di *coping* basate sugli insegnamenti dalla terapia Cognitivo-Comportamentale.

Le situazioni cliniche più complesse possono richiedere una costante modulazione degli approcci terapeutici, per indirizzare l'outcome nella direzione desiderata, questo continuo aggiustamento è richiesto soprattutto in pazienti con gravi comorbidità come patologie psichiatriche (es. schizofrenia) per i quali è richiesto un incremento marcato dell'intensità dei trattamenti.

Capitolo 5 - Conclusioni

In conclusione, grazie alle numerose evidenze scientifiche, di cui una minima ma rappresentativa parte è stata riportata in questo elaborato, possiamo riconoscere e descrivere le possibili cause delle Dipendenze e i relativi deficit implicati nell'*addiction* stessa e aggravati da alcuni tratti di personalità e da vissuti personali.

E' stato evidenziato come gli stati di alterazione psicofisica caratterizzanti le fasi di *craving*, intossicazione e astinenza siano dovute allo stabilizzarsi di una disregolazione funzionale dei circuiti a trasmissione DOPA del sistema cortico-mesolimbico, operate dalla sostanza stessa. Questa alterazione neurochimica si ripercuote in deficit nella capacità di giudizio, attenzione e memoria e in una generale limitazione delle normali funzioni esecutive utilizzate nella vita quotidiana. I meccanismi neurobiologici contribuiscono con i loro circuiti cerebrali alla transizione verso una vera e propria *addiction*.

Come sostenuto dalla biologia evoluzionistica con le sue principali teorie epigenetiche applicate in ambito biomedico e psico-sociale, l'essere umano è considerato parte integrante dell'ambiente e da esso riceve e invia input da varia natura.

L'insieme di elementi genetici trasmissibili e delle possibili variazioni dell'espressione genica esercitate dall'ambiente predispongono a una vulnerabilità individuale alle *addiction*, con delle accresciute sensibilità ai fattori di rischio ambientali (es. sensibilità allo stress)

In relazione allo sviluppo di modelli maladattivi, abbiamo visto come essi possano rappresentare dei peculiari stili di *coping* in alcuni soggetti vulnerabili e abbiamo descritto le possibili risposte in termini di trattamento e prevenzione che i professionisti e i servizi preposti potrebbero mettere in campo. L'analisi del vissuto personale del paziente, infatti, è un'operazione che può agevolare il trasferimento delle abilità mirate ad un riconoscimento precoce delle emozioni negative e all'interruzione del comportamento auto-rinforzante della dipendenza.

In quest'ottica si inserisce il "modello di Prevenzione della Ricaduta (RP)" che prevede un approccio cognitivo-comportamentale disegnato per aiutare i pazienti ad anticipare e affrontare, con apposite tecniche, i comportamenti connessi alla dipendenza, aumentandone il senso di auto-efficacia e diminuendo la frequenza e l'intensità dei

comportamenti additivi anche nel lungo termine.

E' stato descritto, infatti, in vari passaggi come le *skills* di riconoscimento empatico e l'auto-regolazione emozionale sviluppate in generale da tutte le psicoterapie ad orientamento cognitivo-comportamentale (CBT) possano favorire la comprensione e la prevenzione di comportamenti collegati all'*addiction*, dimostrandosi ancora più efficaci nel trattamento a lungo termine se associati con una terapia farmacologica (antidepressivi, ansiolitici, agonisti oppiacei).

In riferimento ai trattamenti farmacologici, infine, sono stati descritti i principali farmaci (agonisti puri, parziali e antagonisti) adottati nelle terapie dell'*addiction*, tenendo presente che il disturbo, oltre ad essere associato a variegata manifestazioni sintomatologiche, ha un andamento spesso cronico e perciò richiede un approccio a lungo termine. Nella maggior parte dei trattamenti si presentano le fasi di disintossicazione, recupero e infine prevenzione della ricaduta. Il percorso terapeutico migliora notevolmente se all'uso di farmaci vengono affiancati interventi psicosociali e terapie comportamentali, in un approccio sinergico.

BIBLIOGRAFIA & SITOGRAFIA

Abbott P., Duane M. Chase, MD "Culture and Substance Abuse: Impact of Culture Affects Approach to Treatment" - *Psychiatric Times*, Vol 25 No 1, Volume 25, Issue 1 (2008)

American Psychiatric Association. "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder." DSM-5. 2013

Badii F., *An addiction model between automatism and personal responsibility - Phenomena Journal*, (2021) , <https://doi.org/10.32069/pj.2020.2.42>

Berridge KC, Robinson TE. "Liking, wanting, and the incentive-sensitization theory of addiction". *Am Psychol*. 2016 Nov;71 doi: 10.1037/amp0000059. PMID: 27977239; PMCID: PMC5171207.
Kring A., Davison G, Neale J., Johnson S., "Psicologia Clinica", Zanichelli Editore (2012)

Calado F., Griffiths M., (2016). "Problem gambling worldwide: An update and systematic review of empirical research (2000–2015)".

Dalbudak Ercan et al, "Relationship of Internet Addiction with impulsivity and severity of psychopathology among Turkish university students", Elsevier, 2013, 1086-1091

Douaihy, A. B., Kelly, T. M., & Sullivan, C, "Medications for substance use disorders. Social work in public health" (2013)28(3-4), 264–278. - <https://doi.org/10.1080/19371918.2013.759031>

Fakhoury Mark , "The Brain Reward System" - Humana Press, Springer (2021)

George F Koob and Nora D Volkow , "Neurobiology of addiction: a neurocircuitry" - *Lancet Psychiatry*. 2016 August ; 3(8): 760–773. doi:10.1016/S2215-0366(16)00104-8.

Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry*. 2002 Oct;159(10):1642-52. doi: 10.1176/appi.ajp.159.10.1642. PMID: 12359667; PMCID: PMC1201373.

Griffiths, M., Wardle, H., Orford, J., Sproston, K., & Erens, B, "Sociodemographic correlates of internet gambling: Findings from the 2007 British Gambling Prevalence Survey". *CyberPsychology & Behavior*, 12(2), 199-202. (2009)

Grant, J. E., Odlaug, B. L., & Schreiber, L. R., "Pharmacological treatments in pathological gambling. *British journal of clinical pharmacology*". (2014). 77(2), 375–381. - <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04457.x>

Hendershot, C.S., Witkiewitz, K., George, W.H. et al. "Relapse prevention for addictive behaviors"- *Subst Abuse Treat Prev Policy* 6, 17 (2011) - <https://doi.org/10.1186/1747-597X-6-17>

Kanheman Daniel, Tversky Amos "Prospect Theory: An Analysis of Decision under Risk" - *Econometrica* (1979), The Econometric Society - <https://www.jstor.org/stable/1914185>

Kanheman Daniel, Tversky Amos, "Availability: A Heuristic for Judging Frequency and Probability"- *The Hebrew University of Jerusalem and the Oregon Research Institute* (1973)

Larimer ME, Palmer RS, Marlatt GA. "Relapse prevention. An overview of Marlatt's cognitive-behavioral model" - *Alcohol Res Health*. 1999;23(2):151-60. PMID: 10890810; PMCID: PMC6760427.

Lister J.J.,Aleks Milosevic, David M. Ledgerwood , "Personality traits of problem gamblers with and without alcohol dependence" -- *Addictive Behaviors*. Elsevier. August 2015

Matteo Lupi, Giovanni Martinotti, Tiziano Acciavatti, Mauro Pettorruso, Marcella Brunetti, Rita Santacroce, Eduardo Cinosi, Giuseppe Di Iorio, Marco Di Nicola, Massimo Di Giannantonio, "Pharmacological Treatments in Gambling Disorder: A Qualitative Review"- *BioMed Research International*, vol. 2014, Article ID 537306, 7 pages (2014) <https://doi.org/10.1155/2014/537306>

Mishra S, Lalumière ML, Morgan M, Williams RJ. An examination of the relationship between gambling and antisocial behavior. *J Gambl Stud*. 2011 Sep;27(3):409-26. doi: 10.1007/s10899-010-9217-x. PMID: 20859664.

Odlaug BL, Schreiber LR, Grant, "Personality dimensions and disorders in pathological gambling" (2013) doi: 10.1097/YCO.0b013e32835997df. PMID: 23041794

Olds, J., & Milner, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 47(6), 419–427. <https://doi.org/10.1037/h0058775>

Robinson TE, Berridge KC. "The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction". *Brain Res Brain Res Rev.* (1993) doi: 10.1016/0165-0173(93)90013-p. PMID: 8401595.

(**)Tadonio L, "Modelli comportamentali nell'abuso di sostanze", (2008)

Wedemeyer, Friederike, Kaminski, Jakob A., Zillich, Lea, Hall, Alisha S. M., Friedel, Eva, Witt, Stephanie H., "Prospects of Genetics and Epigenetics of Alcohol Use Disorder" - *Current Addiction Reports*, September, 2020 - DOI: 10.1007/s40429-020-00331-x

Westermeyer Joseph, "The role of cultural and social factors in the cause of addictive disorders" - *Psychiatric Clinics of North America*, Volume 22, Issue 2 (1999) Pages 253-273, ISSN 0193-953X, - [https://doi.org/10.1016/S0193-953X\(05\)70075-7](https://doi.org/10.1016/S0193-953X(05)70075-7).

• • •

<https://bal.lazio.it/aree-tematiche/antidepressivi-per-il-trattamento-di-persone-con-dipendenza-da-alcol-e-depressione-concomitanti/> (ultimo accesso 28 giugno 2022)

<https://www.apa.org/topics/substance-use-abuse-addiction> (ultimo accesso 28 giugno 2022)

<http://espad.org/espad-report-2019> (ultimo accesso 28 giugno 2022)

