



UNIVERSITÀ DI PARMA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN

PSICOBIOLOGIA E NEUROSCIENZE COGNITIVE

**EFFETTO DEGLI AGONISTI OPIOIDI SUI LIVELLI
PLASMATICI DI OSSITOCINA NEI PAZIENTI AFFETTI DA
DISTURBO DA USO DI OPIACEI, IN TERAPIA DI
MANTENIMENTO**

Relatore:

Chiar.mo Prof. CARLO MARCHESI

Laureanda:

NOEMI FIORUCCI

ANNO ACCADEMICO 2022-2023

INDICE

1. Riassunto	4
2. Introduzione	7
2.1. L'Ossitocina	7
2.1.1. Sintesi e localizzazione dei recettori	7
2.1.2. Effetti comportamentali	8
2.1.3. Stimoli sociali	10
2.2. Disturbo da Uso di Sostante (SUD)	11
2.2.1. Biologia della dipendenza: il ruolo dell'ossitocina	14
2.2.2. Disturbo da Uso di Oppiacei (OUD) e ossitocina	16
2.2.3. Dipendenza e differenze individuali	17
2.3. Adverse Childhood Experiences (ACEs) e dipendenze	20
2.3.1. Studi sull'uomo	22
2.4. Effetti degli oppioidi su OT	24
2.4.1. Effetti cronici della somministrazione di agonisti oppioidi sull'OT	26
2.4.2. Effetti della somministrazione di antagonisti oppioidi sull'OT	27
3. Obiettivi dello studio	29
3.1. Obiettivi preliminari dello studio	30
4. Materiali e metodi	31
4.1. Il campione	31
4.1.1. Criteri di inclusione e di esclusione	31
4.2. Caratterizzazione e fasi dello studio	32
4.2.1. Raccolta delle informazioni generali	33
4.2.2. Valutazioni psicometriche	34
4.2.3. Raccolta del campione ematico	36

4.3 Analisi statistica	37
5. Risultati	39
5.1. Caratteristiche del campione	39
5.2. Valutazioni cliniche e psicometriche	42
5.2.1. <i>Valutazione della psicopatologia generale</i>	42
5.2.2. <i>Valutazione delle esperienze avverse precoci</i>	44
5.2.2.1. <i>Correlazione tra SCL-90 e CECA-Q</i>	47
5.2.3. <i>Valutazione del desiderio della sostanza nei pazienti in OMT</i>	47
6. Discussione	48
6.1. Limiti dello studio	56
7. Conclusioni e direzioni future	57
8. Bibliografia	58

Ringraziamenti

1. Riassunto

Introduzione

Recenti ricerche hanno mostrato come interazioni bidirezionali tra il sistema endogeno dell'ossitocina (OT) e le sostanze d'abuso siano coinvolte nello sviluppo delle dipendenze. Da un lato, infatti, le alterazioni del sistema dell'OT endogeno sembrano predisporre all'insorgenza delle dipendenze, tramite complessi meccanismi d'interazione tra fattori genetici, influenze ambientali traumatiche precoci e modificazioni epigenetiche.

D'altra parte, i meccanismi di neuro-adattamento indotti dalle sostanze nel sistema dell'OT endogeno sembrano essere almeno in parte responsabili di alterazioni comportamentali, cognitive ed emotive associate con le varie fasi della dipendenza, quali la ricerca delle sostanze, lo sviluppo della tolleranza e le ricadute.

Questo studio si propone pertanto di chiarire come il sistema dell'OT endogeno in pazienti affetti da Disturbo da Uso di Oppiacei (OUD) sia influenzato dall'esposizione cronica agli oppiacei, prima dall'eroina e successivamente dalla terapia di mantenimento con agonisti oppioidi (OMT). Inoltre, sono state valutate dimensioni quali: la gravità della dipendenza, la sintomatologia psichica attuale, il craving e l'esposizione ad esperienze traumatiche precoci, con l'obiettivo di definire l'eventuale ruolo del sistema dell'OT endogeno come mediatore dello sviluppo della dipendenza e della ricorrenza delle ricadute.

Materiali e metodi

Il campione reclutato include 40 pazienti di sesso maschile affetti da OUD in OMT, dei quali 20 in terapia con Metadone e 20 in terapia con Buprenorfina.

Questo gruppo di pazienti è stato confrontato con un gruppo di pazienti affetti da OUD in fase di remissione, che non assumono OMT (n = 20) e un gruppo di Controlli Sani (n = 20), reclutati in un precedente studio del nostro gruppo di ricerca.

Tutti i partecipanti hanno effettuato un breve colloquio, questionari auto- ed etero-somministrati per valutare la sintomatologia clinica, il craving e le Esperienze Avverse Precoci (ACEs), nonché un prelievo ematico per la valutazione dell'OT plasmatica.

Risultati

I quattro gruppi analizzati presentano una differenza significativa nei livelli di psicopatologia generale, che appaiono più elevati nei pazienti affetti da OUD rispetto ai CS, in particolar modo nei pazienti in OMT con Metadone.

La valutazione ACEs ha evidenziato come i pazienti affetti da OUD abbiano riportato più frequentemente esperienze avverse nell'infanzia rispetto ai CS: mentre i pazienti con OUD senza OMT riferivano più frequentemente esperienze di ostilità e trascuratezza da parte dei genitori, i pazienti con OUD in Metadone hanno riportato una maggior frequenza di esperienze di abuso sessuale.

La gravità della psicopatologia risulta direttamente correlata alla gravità degli abusi sessuali subiti nell'infanzia.

I risultati preliminari di questo studio non includono al momento l'analisi dei livelli di OT plasmatica.

Conclusioni

Questo studio preliminare dimostra come tra i pazienti affetti da OUD sia possibile individuare una popolazione clinica che presenta una maggiore gravità psicopatologica, esposta nell'infanzia a gravi traumi, che ipotizziamo possa presentare ridotti livelli di OT plasmatica.

2. Introduzione

2.1 L'Ossitocina

L'ossitocina (OT) è un neuropeptide costituito da nove amminoacidi, identificato funzionalmente nel 1906 da Sir Henry Dale e descritto clinicamente negli anni '50 da Vincent Du Vigneaud (Buisman-Pijlman et al., 2014).

Quest'ormone peptidico è stato generalmente associato all'attività uterotonica durante il parto e all'eiezione del latte dalla mammella a seguito della suzione da parte del lattante (Gimpl & Fahrenholz, 2001). Ad oggi sappiamo che in realtà è anche implicato in un'ampia gamma di comportamenti e risposte fisiologiche tra cui il legame di coppia, l'aumento della fiducia interpersonale, la riduzione dell'ansia e delle risposte allo stress, l'alterazione della memoria e dell'elaborazione delle informazioni (Buisman-Pijlman et al., 2014).

2.1.1 Sintesi e localizzazione dei recettori

La sintesi di questo neuropeptide avviene sia a livello centrale che periferico.

A livello periferico, l'OT è sintetizzata principalmente nell'epitelio uterino, nelle ovaie e nei testicoli, nel cuore e nell'endotelio vascolare (Buisman-Pijlman et al., 2014).

A livello centrale, è sintetizzata dai neuroni magnocellulari del nucleo paraventricolare (PVN) e del nucleo supraottico (SON); la maggior parte viene poi trasportata all'ipofisi posteriore, da cui viene rilasciata nel flusso sanguigno (Buisman-Pijlman et al., 2014).

Andando a ricercare la distribuzione dei recettori dell'OT nel cervello si possono notare importanti differenze tra le varie specie (Gimpl & Fahrenholz, 2001), così come sia il numero sia i siti di legame dell'OT che subiscono marcati cambiamenti durante lo sviluppo. Questa differenza è stata in particolar modo notata nei ratti, in cui sono stati identificati siti di legame differenti a seconda del periodo di sviluppo (Gimpl & Fahrenholz, 2001).

Nell'uomo i principali siti di legame dell'OT si trovano a livello della pars compacta della substantia nigra, per questo è stato ipotizzato un loro coinvolgimento nelle funzioni motorie e in altre funzioni correlate all'attività dei gangli della base, come ad esempio il circuito della ricompensa e della dipendenza (Gimpl & Fahrenholz, 2001; Neumann & Landgraf, 2012; Tops et al., 2014).

2.1.2 Effetti comportamentali

Come anticipato, l'OT è stata principalmente correlata allo sviluppo del comportamento materno, anche se in realtà svolge anche un ruolo centrale nel mediare comportamenti sociali complessi, come quello di affiliazione e delle cure parentali (Gimpl & Fahrenholz, 2001). Riguardo quest'ultimo punto, studi su scimmie hanno suggerito che l'attività dell'OT nel presubiculum ippocampale sostiene il legame di coppia e il comportamento genitoriale, andando potenzialmente a mediare i cambiamenti nella plasticità dell'ippocampo (Baxter et al., 2020). Questa tipologia di comportamento sociale affiliativo e di parenting è stata intensamente studiata nelle specie nordamericane del genere *Microtus* (arvicole), che presentano differenti forme di organizzazione sociale, da quelle con strutture sociali minimamente parentali (arvicola di montagna, *M. montanus*) a quelle biparentali e monogame (arvicola della prateria, *M. ochrogaster*) (Gimpl & Fahrenholz, 2001). Le arvicole della prateria, altamente sociali, solitamente tendono a formare relazioni monogame a lungo termine a seguito dell'accoppiamento, sviluppando una varietà di comportamenti di cure parentali, aumento di contatti fisici, attacco a intrusi adulti. A supporto, è stato visto come la somministrazione intracerebroventricolare di OT in questa specie di arvicole faciliti la formazione del legame di coppia in femmine non accoppiate; al contrario, la somministrazione centrale di un antagonista dell'OT prima dell'accoppiamento ha impedito la formazione della preferenza del partner (Gimpl & Fahrenholz, 2001). La stessa

somministrazione di OT nella specie minimamente parentale, le arvicole di montagna, ha avuto scarso effetto sul comportamento sociale. Questa marcata differenza risiede probabilmente nella diversa distribuzione dei recettori OT: elevate densità di recettori OT sono state trovate nella corteccia prefrontale e nel nucleo accumbens delle arvicole della prateria, ma non in quella di montagna. Questo suggerisce che la variabilità dell'espressione dei recettori dell'OT nel cervello potrebbe essere un importante meccanismo nell'evoluzione delle differenze nella formazione dei legami sociali e del comportamento di affiliazione (Gimpl & Fahrenholz, 2001).

Un altro ruolo fondamentale ricoperto dall'OT è nel mediare la risposta allo stress, andando a migliorarne i sintomi, come l'ansia, e quindi, come altri composti ansiolitici, l'OT può agire da antidepressivo (Gimpl & Fahrenholz, 2001). Agendo da ansiolitico, può andare a ridurre l'inibizione insita nelle interazioni sociali, andando così a promuovere gli effetti positivi delle stesse (Gimpl & Fahrenholz, 2001).

Si può concludere che l'OT, insieme alla vasopressina (AVP) e ai glucocorticoidi, gioca un ruolo fondamentale nella regolazione dell'ansia, della gestione dello stress e della socialità (Gimpl & Fahrenholz, 2001; Neumann & Landgraf, 2012). Per questo motivo la moderna ricerca psichiatrica si propone di indagare una terapia basata sui sistemi neuropeptidici. Esiste, infatti, un rapporto bidirezionale tra i sistemi neuropeptidici e gli effetti comportamentali. Da un lato troviamo che la sintesi e il rilascio di OT e AVP sono guidati da stimoli sociali, nella loro valenza sia positiva che negativa, come quelli ansiogeni e stressanti. Dall'altro lato i peptidi, una volta rilasciati, diventano regolatori chiave dei comportamenti legati all'ansia, del coping passivo e di molteplici sfumature del comportamento sociale (Neumann & Landgraf, 2012). Risulta chiaro, dunque, come andando a traslare l'equilibrio neuropeptidico in favore dell'OT, tramite stimoli sociali positivi e/o psicofarmacoterapia, si

possano migliorare i comportamenti emotivi e ripristinare la salute mentale (Neumann & Landgraf, 2012).

Recentemente l'attenzione si è concentrata sul ruolo dell'OT nei fenomeni di tolleranza ai farmaci e dello sviluppo di dipendenza e assuefazione alle droghe (Gimpl & Fahrenholz, 2001). In questo elaborato si tratterà nello specifico degli oppioidi, di cui è noto che la somministrazione cronica di morfina vada ad alterare il sistema dell'OT centrale, suggerendo quindi un contributo di questo peptide alle risposte comportamentali, emotive e neuroendocrine all'assunzione di oppioidi (Gimpl & Fahrenholz, 2001; Tops et al., 2014).

In particolare tali effetti sono attribuibili all'interazione tra il circuito dopaminergico e l'OT, e ai suoi recettori nel sistema limbico e nelle strutture basali del proencefalo (Gimpl & Fahrenholz, 2001).

2.1.3 Stimoli sociali

L'ossitocina, a seguito del suo rilascio a livello del Sistema Nervoso Centrale, promuove importanti aspetti del comportamento sociale, come la preferenza nelle interazioni, la cura materna, l'aggressività, il comportamento sessuale, il legame di coppia nelle specie monogame e la cognizione sociale (Neumann & Landgraf, 2012).

È stato ipotizzato che l'ambiente sociale possa andare a contribuire nella modulazione dell'attività del sistema dell'OT. Questa ipotesi è stata confermata dal fatto che stimoli sociali di diversa natura, positivi e negativi, si riflettono in alterazioni dell'espressione, del rilascio e del legame del recettore OT all'interno di regioni limbiche e, in parte, nelle concentrazioni plasmatiche di OT (Neumann & Landgraf, 2012). Mentre stimoli positivi sono stati associati ad uno spostamento dell'equilibrio verso il rilascio plasmatico di OT, migliorando la stabilità emotiva e proteggendo da psicopatologie, l'interruzione o la mancanza di interazioni sociali si sono associati a un aumento dell'ansia, in particolare quella sociale, o a comportamenti

depressivi nei roditori (Neumann & Landgraf, 2012). È inoltre interessante notare come le esperienze avverse nell'infanzia, di cui tratteremo nello specifico in seguito, possano causare alterazioni nel sistema OT. In particolar modo, la negligenza emotiva o il maltrattamento vanno ad aumentare il rischio di sviluppare disturbi mentali, in concomitanza a minori concentrazioni di OT nel liquido cefalo-rachidiano in età adulta (Enoch, 2011; Feldman et al., 2010; Neumann & Landgraf, 2012). Tali modificazioni del sistema dell'OT endogeno possono favorire l'insorgenza di difficoltà nel funzionamento sociale che, a loro volta, possono contribuire alla vulnerabilità verso l'uso di sostanze e alla dipendenza (Kim et al., 2017; Strathearn et al., 2019; Bardo et al., 2021; Ellis et al., 2021).

2.2 Disturbo da Uso di Sostanze (SUD)

Il DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders) distingue il Disturbo da Uso di Sostanze (SUD) in dieci classi differenti: alcol, caffeina, cannabis, allucinogeni, inalanti, oppioidi, sedativi, ipnotici o ansiolitici, stimolanti, tabacco e altre.

In questa sede ci occuperemo principalmente del Disturbo da Uso di Oppioidi (OUD). Questo disturbo è definito da:

- A. Un modello problematico di consumo di oppioidi che porta a menomazione o disagio clinicamente significativi, come manifestato da almeno due dei seguenti eventi, verificatesi entro un periodo di 12 mesi:
1. Gli oppioidi sono spesso assunti in quantità maggiori o per un periodo più lungo rispetto a quello destinato;
 2. Desiderio persistente o sforzi infruttuosi per ridurre o controllare il consumo di oppioidi;

3. Una grande quantità di tempo viene spesa in attività necessarie per ottenere l'oppioide, usare l'oppioide o riprendersi dai suoi effetti;
4. Craving, o un forte desiderio o bisogno di usare oppioidi;
5. Uso ricorrente di oppioidi con conseguente mancato adempimento dei principali obblighi di ruolo sul lavoro, a scuola o a casa;
6. Uso continuato di oppioidi nonostante problemi sociali o interpersonali persistenti o ricorrenti causati o esacerbati dagli effetti degli oppioidi;
7. Importanti attività sociali, lavorative o ricreative vengono abbandonate o ridotte a causa dell'uso di oppiacei;
8. Uso ricorrente di oppioidi in situazioni in cui è fisicamente pericoloso;
9. Uso continuato di oppioidi nonostante la consapevolezza di avere un problema fisico o psicologico persistente o ricorrente che potrebbe essere stato causato o esacerbato dalla sostanza;
10. Tolleranza, come definita da uno dei seguenti:
 - a. Necessità di quantità marcatamente aumentate di oppioidi per ottenere l'intossicazione o l'effetto desiderato;
 - b. Un effetto marcatamente diminuito con l'uso continuato della stessa quantità di oppioide;
11. Recesso, come manifestato da uno dei seguenti:
 - a. La caratteristica sindrome di astinenza da oppiacei;
 - b. Gli oppioidi vengono assunti per alleviare o evitare sintomi di astinenza.

Gli undici criteri sono suddivisi in quattro aree riguardanti: compromissione del controllo (1-4), compromissione sociale (5-7), uso rischioso (8, 9) e criteri farmacologici (punti 10, 11) (DSM-5, 2015).

Il Disturbo da Uso di Sostanze è identificato come un circolo vizioso di cambiamenti neurocomportamentali e neurobiologici con il passaggio da un'assunzione impulsiva a una compulsiva (Koob & Volkow, 2016). La somministrazione impulsiva di sostanze stupefacenti va ad attivare il sistema della ricompensa e quindi a rafforzare positivamente il desiderio di ripetere la somministrazione (Che et al., 2021). In un individuo dipendente si sviluppa un'intensa preoccupazione per l'ottenimento della sostanza abusata, che spesso precede i segni somatici dell'astinenza. Questo comportamento, comunemente descritto come *craving*, rappresenta uno spostamento da un comportamento diretto ad un obiettivo a un comportamento compulsivo guidato dall'abitudine, che risulta dal rinforzo condizionato dalla sostanza, dalla motivazione alterata degli incentivi e dall'apprendimento disadattivo dello stimolo-risposta (King et al., 2020). Questa fase di dipendenza comporta principalmente la perdita di controllo esecutivo corticale prefrontale sull'assunzione (King et al., 2020). Si ritiene che l'ipofunzionamento dei circuiti corticali svolga un ruolo permissivo in cui le strutture subcorticali che guidano la dipendenza non sono più inibite (King et al., 2020). Di conseguenza, i circuiti dell'amigdala che mediano una maggiore reattività agli stimoli stressanti, disforia, anedonia e aumento del desiderio, comportano la ricaduta (King et al., 2020).

Il centro gratificante riconosciuto è il sistema mesocorticolimbico della Dopamina, che comprende le proiezioni dopaminergiche dall'area tegmentale ventale all'ippocampo, alla corteccia prefrontale, al nucleo accumbens e all'amigdala (Che et al., 2021). Il nucleo accumbens è responsabile dell'integrazione emotiva e della creazione di risposte motorie, vegetative e neurormonali; a livello dell'amigdala e dell'ippocampo si ha tutto ciò che riguarda il controllo delle emozioni, dell'affettività e dei processi cognitivi. Al momento del consumo della sostanza, oltre all'attivazione del sistema dopaminergico, si ha l'attivazione dei recettori oppioidi, che rinforzano la gratificazione già presente, unitamente all'attivazione

del sistema serotonergico, responsabile dell'attivazione di risposte emozionali e motorie (Caretto & La Barbera, 2013).

2.2.1 Biologia della dipendenza: il ruolo dell'ossitocina

È stato dimostrato che l'uso ripetuto di droghe favorisce lo sviluppo di meccanismi di neuroadattamento che comportano il rimodellamento di circuiti cerebrali normalmente coinvolti negli effetti normalmente gratificanti, come l'assunzione di cibo o acqua, il sesso, l'interazione sociale e i comportamenti di apprendimento (Butovsky et al., 2006). L'OT svolge quindi un ruolo chiave nel mediare i diversi processi comportamentali e neurochimici legati alla dipendenza, essendo strettamente legata con il sistema monoaminergico (Noradrenalina, Dopamina, Serotonina), glutammatergico, e il sistema oppioide endogeno, tutti sistemi coinvolti nello sviluppo e nel mantenimento della dipendenza (Bicknell et al., 1988; King et al., 2020). L'OT interagisce inoltre con i sistemi di stress cerebrale nella modulazione dei fattori scatenanti delle ricadute, come l'emotività, l'ansia e la reattività allo stress (King et al., 2020).

Uno dei sistemi che è stato maggiormente legato al funzionamento dell'OT è il sistema della Dopamina (DA). Il sistema della DA contribuisce alla regolazione della ricompensa, della motivazione e del processo decisionale. La disfunzione correlata alla DA è stata associata a vari disturbi psichiatrici, tra cui il Disturbo da Uso di Sostanze (Strathearn et al., 2019). Si è visto come, i neuroni dell'OT che collegano l'ipotalamo con la via mesocorticolimbica della dopamina (DA), in cui sono compresi l'area tegmentale ventrale e lo striato ventrale, possano facilitare le risposte di ricompensa e il rinforzo di segnali affettivi e sociali (Strathearn et al., 2019).

Il sistema della DA comprende due vie principali: la via mesocorticolimbica e la via nigrostriatale. La prima è responsabile dell'apprendimento stimolo-ricompensa e dei processi decisionali prospettici, basati sulla ricompensa prevista (Strathearn et al., 2019); la seconda è implicata nei comportamenti motori e nella formazione delle abitudini (Strathearn et al., 2019).

Alcuni studi hanno suggerito relazioni interattive tra la via mesocorticolimbica della DA, dell'OT e dei glucocorticoidi (Insel, 2003; Meaney et al., 2002). Si è visto che il blocco del recettore dell'OT dà origine sia ad un esagerato adrenocorticotropo sia ad una risposta del corticosterone nei ratti (Strathearn et al., 2019). Insieme all'OT, il sistema mesocorticolimbico della DA ha analogamente un effetto inibitorio dello stress sull'amigdala, attraverso la corteccia prefrontale (Strathearn et al., 2019). Sembrerebbe quindi che un'importante funzione di questi sistemi neuroendocrini sia quella di modulare le risposte allo stress e quindi facilitare il legame sociale (Strathearn et al., 2019).

In particolare, tramite questa integrazione tra il sistema della DA e dell'OT, quest'ultima può andare ad aumentare la rilevanza e la familiarità dei segnali sociali, andando a ridurre la Novelty Seeking e la ricerca della ricompensa, entrambi fattori implicati nei percorsi verso la dipendenza (Tops et al., 2014).

Accanto a queste interazioni sono stati indagati i cambiamenti del sistema recettoriale ossitonerigico nell'amigdala, dovuti alla somministrazione cronica di sostanze, e si è ipotizzato un coinvolgimento di questi ultimi nella modulazione della comorbilità farmaco/rimodellamento cognitivo (Alexis Bailey et al., 2018).

2.2.2 Disturbo da Uso di Oppiacei (OUD) e ossitocina

Il Disturbo da Uso di Oppiacei (OUD) è un disturbo cronico recidivante caratterizzato dall'insorgenza di sintomi di astinenza fisici ed emotivi negativi, che fungono da innesco motivazionale alla nuova somministrazione e alla ricaduta (Zanos et al., 2014). I sintomi fisici di astinenza diminuiscono dopo un breve periodo di tempo, ma i sintomi associati a disagio emotivo e disforia come ansia, irritabilità, stress, depressione e anedonia possono persistere per diversi mesi (Zanos et al., 2014).

Sulla base del ruolo chiave dell'OT nella ricompensa sociale e nella regolazione dello stress, c'è stato un interesse significativo per il ruolo dell'OT nella dipendenza. In particolare, è stato suggerito un coinvolgimento centrale del sistema OT nella dipendenza da oppioidi e nei comportamenti correlati alla dipendenza. L'interesse per questo coinvolgimento nasce dall'osservazione che i sistemi cerebrali coinvolti nella ricompensa della droga interagiscono con quelli coinvolti nelle ricompense naturali, come il comportamento sessuale e il legame sociale (Zanos et al., 2018).

Studi su animali (McGregor & Bowen, 2012; Kovacs et al., 1998) hanno suggerito che l'OT inibisce la tolleranza all'eroina e ne diminuisce l'autosomministrazione nei ratti (Lin et al., 2018).

Gli studi sull'uomo che hanno valutato l'effetto degli oppiacei sull'OT sono meno numerosi e sono stati prevalentemente condotti su una popolazione femminile, per stimare l'effetto degli analgesici oppioidi sull'OT, in acuto, al momento del parto (Vuong et al., 2010).

Lin e colleghi hanno condotto due importanti studi su pazienti affetti da Disturbo da Uso di Oppiacei (OUD) in Terapia di Mantenimento con Agonisti Oppioidi (OMT), senza tuttavia eseguire un confronto con un gruppo di Controlli Sani (CS).

Nel primo studio è emersa una riduzione significativa dei livelli di OT nei pazienti con tratti temperamentali di tipo Novelty Seeking, indipendentemente dal dosaggio di OMT e dal supporto sociale (Lin et al., 2015). La NS è una tendenza comportamentale propria di quei pazienti che riferiscono una maggiore propensione verso attività di esplorazione con intensa eccitazione in risposta a stimoli nuovi. Inoltre, la NS, rappresenta anche una delle caratteristiche maggiormente presenti in pazienti tossicodipendenti, nonché un fattore predittivo dell'esito del trattamento della tossicodipendenza (Lin et al., 2015).

Nel secondo studio, il gruppo di ricerca si è proposto di indagare la relazione tra il livello plasmatico di OT e il desiderio di eroina in pazienti in OMT (Lin et al., 2018). I risultati hanno confermato che il livello plasmatico di OT non si associa solo alla dipendenza fisica e all'astinenza nei modelli animali, ma anche al craving da eroina negli esseri umani (Lin et al., 2018). In particolare è stato evidenziato che i pazienti con ridotti livelli di OT plasmatica esperiscono maggiori livelli di craving rispetto a pazienti con elevati livelli di OT. In conclusione, i risultati dei due studi hanno mostrato che, tra i pazienti esposti cronicamente agli oppiacei, quelli con ridotti livelli di OT potrebbero essere più suscettibili all'insorgenza di ricadute, una volta sospeso il trattamento con OMT.

2.2.3 Dipendenza e differenze individuali

Sono state documentate differenze interindividuali nella capacità di gestire l'abuso di sostanze, le quali possono essere dovute a variazioni genetiche, all'ambiente e a fattori personali (Wichers et al., 2013). Negli ultimi anni, gli studi sperimentali si sono particolarmente concentrati sull'interazione gene-ambiente (Enoch, 2011), che sembrerebbe essere la chiave di lettura per conoscere le dipendenze e sugli effetti dei polimorfismi nei percorsi genetici (Reimers et al., 2012).

L'ipotesi ampiamente discussa nella rassegna di Gerra et al., è che fattori genetici, unitamente a fattori ambientali quali le esperienze infantili avverse (ACEs), possano andare a determinare una potenziale vulnerabilità all'uso di sostanze, per mezzo di meccanismi epigenetici e neuroendocrini (Gerra et al., 2021).

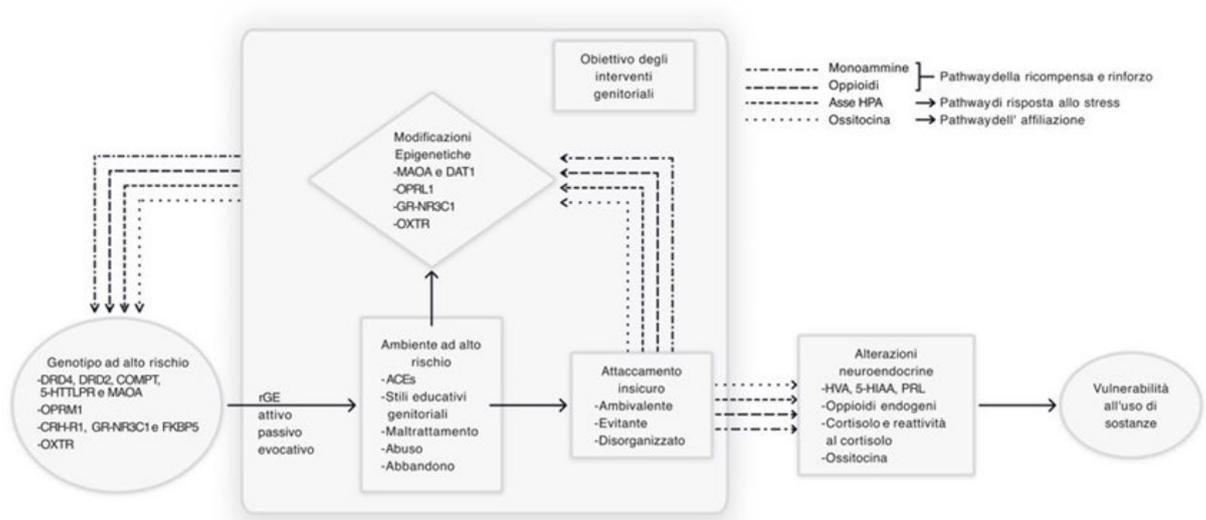


Figura 1

Come si può osservare dalla *figura 1* (Gerra et al., 2021), l'esistenza di genotipi ad alto rischio influenza l'ambiente attraverso correlazioni epigenetiche attive, passive ed evocative (rGE). L'interazione gene-ambiente, a sua volta, attiva una cascata di modificazioni neuroendocrine in vari pathway: nel sistema monoaminergico, nell'asse HPA, nel sistema degli oppioidi e dell'OT, i quali determinano così una vulnerabilità alla dipendenza.

I cambiamenti epigenetici indotti dall'esposizione precoce a un ambiente ad alto rischio vanno ulteriormente ad aggravare il peso della predisposizione genetica. In particolare, l'ipo- e l'ipermetilazione a carico del sistema monoaminergico, oppioide e ossitoninergico, sono state identificate come possibili responsabili di una cascata di cambiamenti neuroendocrini che contribuiscono alle manifestazioni subcliniche e comportamentali che precedono l'insorgenza clinica dei disturbi da uso di sostanze (SUD) (Gerra et al., 2021). Risulta

evidente che una dinamica disfunzionale nelle prime relazioni affettive si trovi così fortemente correlata a modificazioni epigenetiche (Gerra et al., 2021) e che uno stile di attaccamento insicuro/disorganizzato rappresenti un fattore di rischio per la diagnosi di SUD (Knudsen, 2004; Jordan e Sack, 2009).

A tal proposito è stato ipotizzato che i cambiamenti epigenetici indotti da una genitorialità positiva e attenta possano modificare queste traiettorie, andando a ridurre l'espressione dei genotipi ad alto rischio e potenziando l'espressione di quelli protettivi (Gerra et al., 2021).

Sono stati identificati tre percorsi neurobiologici, tra loro interconnessi, che possono essere programmati e modificati dalle prime esperienze di vita a livello molecolare, neuroendocrino e comportamentale (Strathearn et al., 2019).

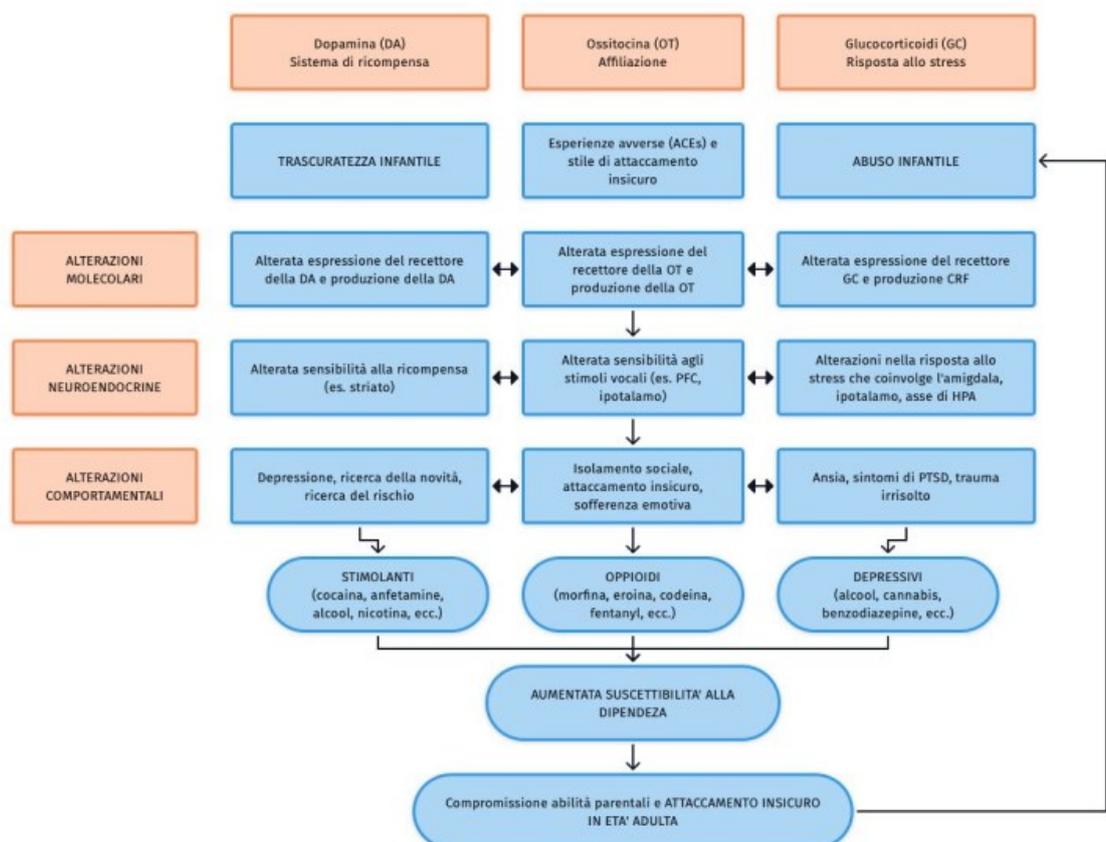


Figura 2

La *figura 2* evidenzia il collegamento tra le ACEs, tra cui l'abuso fisico e sessuale e la trascuratezza, e ciascuno dei tre sistemi biologici implicati: il sistema della ricompensa legato alla dopamina, il sistema di affiliazione legato all'ossitocina e il sistema di risposta allo stress legato ai glucocorticoidi (Strathearn et al., 2019). In particolare, il sistema dell'OT è coinvolto nello sviluppo del comportamento affiliativo prosociale, nella formazione di memorie sociali e spaziali e nella regolazione delle emozioni (Ferguson et al., 2002). L'OT svolge quindi un ruolo centrale nella formazione dello stile di attaccamento, nella regolazione dello stress e nella definizione della suscettibilità alla dipendenza, a causa della sua neuroplasticità come risposta ad un ambiente sociale avverso precoce dell'individuo (Strathearn et al., 2019).

Diviene chiaro come una storia di trauma o stress nella prima infanzia si traduce in un'alterazione dei livelli di OT valutati nel liquido cerebrospinale, nelle urine o nel plasma, in un'alterata sensibilità agli stimoli sociali e, di conseguenza, in una minor motivazione sociale, una riduzione dell'apprendimento sociale e un aumento del comportamento aggressivo (Strathearn et al., 2019).

2.3 Adverse Childhood Experiences (ACEs) e dipendenze

Il funzionamento dell'OT sembra inoltre essere particolarmente sensibile alle influenze esterne. Esperienze sociali positive o avversive possono essere in grado di influenzare la plasticità cerebrale e modificare il normale percorso di sviluppo fisiologico (Buisman-Pijlman et al., 2014). Le prime influenze esterne, come stress e avversità sociali, possono influenzare il sistema OT, modificando i recettori e i set point, traducendosi in un'alterata reattività del sistema dell'OT. Un sistema OT ben sviluppato, come abbiamo visto, è in grado di aumentare la ricompensa sociale riducendo l'ansia, la risposta allo stress e la stimolazione immunitaria.

Un'alterata reattività di questo sistema comporta quindi una minor resilienza, ed una conseguente maggior suscettibilità allo sviluppo della dipendenza (Buisman-Pijlman et al., 2014).

L'abbandono emotivo, l'abuso fisico e l'abuso sessuale durante l'infanzia e l'adolescenza rappresentano i principali predittori dell'associazione tra ACEs e suscettibilità a sviluppare un Disturbo da Uso di Sostanze (SUD) in età adulta (Broekhof et al., 2023; Dessoki et al., 2023; Santo et al., 2021).

Uno degli ultimi studi sull'argomento afferma che le relazioni familiari e sociali sono considerate un problema in quasi la metà dei pazienti affetti da SUD. Inoltre, gli abusi emotivi, fisici e sessuali di grado moderato e grave si ritrovano in una percentuale significativamente più elevata tra i pazienti affetti da SUD, rispetto ai Controlli Sani (CS) (Dessoki et al., 2023). Nello stesso studio, i risultati relativi ai livelli sierici di OT hanno mostrato una riduzione dei livelli dell'ormone nei pazienti affetti da SUD, trovandosi in disaccordo con i risultati di Gerra et al. del 2017 (Dessoki et al., 2023).

Le avversità precoci, in particolare fattori sociali come la separazione materna, sembrerebbero influenzare la vulnerabilità all'abuso di droghe, a seguito del potenziamento dei sistemi del fattore di rilascio della corticotropina e dell'indebolimento dei sistemi di OT (Bardo et al., 2021). A tal proposito, come visto in precedenza, si hanno evidenze farmacologiche e genetiche che identificano i sistemi CRF e OT come implicati nei processi di ricompensa da droga in età adulta (Bardo et al., 2021).

Attraverso numerosi studi si sono raccolte prove relative al fatto che le persone cresciute in condizioni avverse tendono ad avere un'OT endogena inferiore, così come che le avversità precoci sono associate ad un maggior livello di metilazione di OTR. Inoltre, gli adulti che riferiscono livelli più bassi di avversità nell'infanzia tendono a mostrare risposte

più positive all'OT somministrata per via intranasale (Danoff et al., 2021). La metilazione del DNA del gene del recettore dell'OT, OTR, rappresenta un biomarcatore epigenetico per il sistema dell'OT e le esperienze d'abuso in età infantile o adolescenziale interagiscono con questo processo di metilazione del DNA, determinandone l'espressione nel cervello (Danoff et al., 2021; Gerra et al., 2021).

2.3.1 Studi sull'uomo

Nel 2021 Ellis e colleghi hanno elaborato una revisione sistematica della letteratura empirica sulle relazioni esistenti tra esperienze infantili e variazioni nello sviluppo o nell'espressione dei parametri di OT nell'uomo. In queste meta analisi venivano testate tre ipotesi principali: livelli più elevati di avversità precoci erano correlati a livelli più bassi di OT basale endogena (Donadon et al., 2018) e a livelli più elevati di metilazione del gene del recettore OXTR (OXTRm) (Kraaijenvanger et al., 2019), infine, veniva testata l'ipotesi per cui gli effetti positivi dell'OT somministrato per via esogena sugli esiti biologici e comportamentali erano ridotti o assenti negli individui con esperienze infantili o di caregiving avverse (Ellis et al., 2021). I risultati di queste meta analisi hanno portato ai risultati attesi. Livelli più elevati di avversità precoci nella prima infanzia, come esperienze di scarsa cura da parte dei genitori e abuso/negligenza infantile sono state associate a livelli ridotti di OT basale (Ellis et al., 2021). Allo stesso modo, livelli più elevati di avversità precoci sono positivamente correlati a livelli più elevati di OXTRm, che conduce ad una minor espressione della proteina OXTR (Ellis et al., 2021). Infine, è stato confermato che soggetti con livelli più elevati di avversità precoci nella prima infanzia non mostrano risposta alla somministrazione di OT intranasale, non attuando comportamenti più prosociali (Ellis et al., 2021).

Un solo studio, condotto dal nostro gruppo di ricerca, si è proposto di valutare una possibile differenza nei livelli basali di OT tra pazienti affetti da OUD, in fase di remissione, che non assumono più oppiacei e/o OMT e soggetti sani di controllo (Gerra et al., 2017). Contrariamente alle attese, nel gruppo di pazienti analizzato, i livelli di OT plasmatica sono risultati più elevati nei pazienti affetti da OUD, rispetto ai CS ed è emersa una correlazione positiva con il comportamento aggressivo, la sintomatologia psichica generale e le esperienze avverse precoci (Gerra et al., 2017). Questi risultati appaiono in contrasto con precedenti evidenze che suggeriscono che l'OT facilita il comportamento sociale (McGregor et al., 2008) e aumenta la fiducia, la generosità e l'empatia (Lee et al., 2005). In particolare, l'evidenza di una relazione diretta tra aggressività e livelli sierici di OT appare in contrasto con le precedenti ricerche, secondo le quali esiste una correlazione negativa tra i livelli sierici di OT e i punteggi di aggressività e una correlazione positiva tra il livello sierico di OT e i punteggi di empatia (Demirci et al., 2016). Considerando, inoltre, la relazione tra il sistema dell'OT e le ACEs, i risultati dello studio sembrano ancora una volta contraddire quelli ottenuti da altri autori.

Tali risultati preliminari suggeriscono che la cronica soppressione del sistema dell'OT da parte degli oppiacei esogeni può aver determinato una disregolazione del sistema dell'OT endogeno, evidenziando il ruolo chiave di questo sistema nella vulnerabilità alla dipendenza (Gerra et al., 2017). In realtà studi recenti riportano dati contraddittori, con livelli di OT positivamente associati all'impulsività e alle emozioni negative, ai disturbi affettivi e ai sintomi schizotipici, in linea dunque con le evidenze ottenute nei nostri pazienti affetti da OUD e sintomi psichiatrici concorrenti (Bendix et al., 2015; Massey et al., 2016).

Una possibile spiegazione del complesso ruolo, e apparentemente poco chiaro, dell'OT potrebbe derivare da prove già esistenti che indicano come l'OT aumenti la sensibilità agli indizi di salienza sociale, per cui quando gli spunti sociali nell'ambiente sono interpretati

come “sicuri”, l’OT può promuovere la socialità, mentre quando gli spunti sociali sono interpretati come “insicuri”, l’OT può promuovere emozioni e comportamenti più difensivi e antisociali (Olf et al., 2013). I nostri risultati (Gerra et al., 2017) sembrano quindi supportare l’ipotesi per cui gli elevati livelli di OT rappresentano un complesso e ancora inesplorato squilibrio neurobiologico alla base della vulnerabilità sia per gli OUD che per i sintomi psichiatrici concorrenti, piuttosto che la conseguenza diretta dell’esposizione alla stimolazione a lungo termine dei recettori degli oppioidi (Buisman-Pijlman et al., 2014). I risultati, però, non dimostrano una relazione causale tra gli alti livelli di OT, i sintomi psichiatrici concorrenti e la condizione di vulnerabilità, ma suggeriscono un’associazione che dovrebbe essere ulteriormente indagata (Gerra et al., 2017).

In conclusione, l’OT sembra essere implicata nei meccanismi, ancora inesplorati, che collegano la disfunzione del legame parentale e le esperienze avverse nell’infanzia e nell’adolescenza con cambiamenti neurobiologici persistenti nell’adulto, i quali potrebbero influenzare il controllo comportamentale, l’aggressività e il rischio di sviluppare disturbi da uso di sostanze (Gerra et al., 2017).

2.4 Effetti degli oppioidi su OT

L’esistenza di siti di legame degli oppioidi a livello centrale è stata stabilita nel 1973, successivamente indicati come recettori oppioidi mu, delta e kappa (Le Merrer et al., 2009). I recettori mu e kappa coesistono nella maggior parte delle strutture, come amigdala e talamo, mentre la distribuzione dei recettori è ristretta al tratto olfattivo, con alcuni siti nella neocorteccia e nell’amigdala (Le Merrer et al., 2009). Peptidi oppioidi endogeni vengono sintetizzati ed elaborati principalmente nell’ipotalamo (Bicknell et al., 1988).

I peptidi e i recettori oppioidi sono espressi attraverso la rete di rinforzo, facendo emergere il sistema oppioide come meccanismo chiave per la modulazione di questo circuito. In particolare, l'ipotesi avanzata è che le droghe d'abuso, a seguito del ripetuto utilizzo, reclutano in modo anomalo percorsi neuronali e sistemi trasmettitoriali che rispondono al rinforzo naturale, alterando progressivamente la loro funzione (Le Merrer et al., 2009).

È stato confermato che il sistema di oppioidi endogeni regola l'OT, limitandone la secrezione basale a diversi livelli, anatomici e funzionali (Russell et al., 1995). È stato altrettanto dimostrato in modelli animali che la somministrazione di oppioidi esogeni inibisce la secrezione di OT (Vuong et al., 2010).

Analizzando gli effetti degli oppioidi esogeni sull'OT è fondamentale differenziare tra esposizione acuta ed esposizione a lungo termine: mentre nel primo caso si verifica un iniziale aumento dei livelli cerebrali di OT, nel secondo caso si possono verificare vere e proprie modificazioni nel sistema endogeno dell'OT (Kovatsi & Nikolaou, 2019). Tali modificazioni possono contribuire al perdurare di deficit nei comportamenti OT-dipendenti, come l'ansia o la socievolezza, riflettendosi poi nei comportamenti disfunzionali e negli effetti delle sostanze psicoattive (Kovatsi & Nikolaou, 2019).

Le maggiori conseguenze vengono descritte con abbassamento del tono dell'umore, bassa soglia di stress e con l'insorgenza di aggressività e irritazione. Accanto a questi elementi, si aggiunge il desiderio della sostanza, il comportamento di ricerca della sostanza e le ricadute (McGregor et al., 2008).

2.4.1 Effetti cronici della somministrazione di agonisti oppioidi sull'OT

Già verso la fine degli anni '90 si è visto come la somministrazione cronica di morfina induceva una significativa diminuzione dell'immunoreattività di OT nell'ippocampo e una riduzione dei livelli di mRNA OT nell'eminenza mediana e nel nucleo arcuato dell'ipotalamo (Kovfics et al., 1987). Recentemente è stato confermato che la somministrazione cronica di oppioidi comporta una diminuzione del contenuto di OT, dell'espressione di mRNA OT e della sintesi di OT in varie aree, tra cui il nucleo sopraottico, l'eminenza mediana, l'ippocampo e il nucleo accumbens (Kovatsi & Nikolaou, 2019).

Questa generale downregulation del sistema dell'OT a seguito della somministrazione cronica di oppioidi è correlato ad un sensibile aumento del legame OT-OTR all'interno dei nuclei olfattivi e dell'amigdala, nei roditori sui quali è stato condotto lo studio (Zanos et al., 2014). Questo effetto potrebbe essere spiegato dalla comparsa di un meccanismo neuroadattivo/compensatorio che si verifica per contrastare la diminuzione della segnalazione ossitonergerica nel cervello (Alexis Bailey et al., 2018).

In un altro studio (You et al., 2000) è stato ipotizzato che la diminuzione dei livelli di OT sia dovuta ad una riduzione della sintesi di OT, motivo per cui vengono analizzate, sempre in modelli animali, le variazioni di mRNA OT, confermando che il trattamento cronico con morfina va ad inibire specificatamente la sintesi di OT nel nucleo sopraottico (You et al., 2000). È inoltre interessante notare come una diminuita espressione ipotalamica dell'mRNA OT, unitamente ad un aumentato legame OTR nell'amigdala, sia stato osservato in un modello murino di schizofrenia che mostrava diminuiti comportamenti sociali (Lee et al., 2005). Si può concludere quindi come non si presenti unicamente una riduzione dei livelli di OT nell'ipotalamo, principale sito di sintesi dell'OT nel cervello, ma come questa sia affiancata da un aumento delle capacità di legame dei recettori dell'OT nelle diverse regioni

di proiezione dei neuroni che producono OT. Risulta quindi plausibile come questa variazione di attività del sistema OT sia indicativa della comparsa di meccanismi compensatori al ridotto tono ossitonergerico (Zanos et al., 2014).

Poiché i neuroni che producono OT proiettano in diverse regioni cerebrali limbiche, tra cui i nuclei olfattivi, la corteccia piriforme, il setto e l'amigdala, è stato suggerito il coinvolgimento del sistema dell'OT nelle conseguenze negative di astinenza da oppioidi (Gimpl & Fahrenholz, 2001; Zanos et al., 2014). Sulla base dei risultati in precedenza analizzati, infatti, viene supportata una relazione causale tra le alterazioni osservate all'interno del sistema dell'OT e il comportamento sociale alterato (Zanos et al., 2014). Nello specifico, si evidenziano alterazioni del sistema ossitonergerico come uno dei meccanismi alla base del deterioramento emotivo associato all'astinenza a lungo termine nei tossicodipendenti da oppiacei (Zanos et al., 2014).

2.4.2 Effetti della somministrazione di antagonisti oppioidi sull'OT

Gli antagonisti dei recettori degli oppioidi sono usati comunemente negli studi preclinici per determinare se una risposta è specificatamente mediata dal sistema endogeno degli oppioidi (Vuong et al., 2010).

Uno dei primi studi sull'argomento, condotto da Bicknell et al. nel 1988, ha dimostrato che la somministrazione di naloxone in ratti trattati cronicamente con morfina, porta ad una massiccia secrezione di OT. Si è visto in precedenza che, a seguito dell'esposizione ad oppiacei, la cellula sensibile alla sostanza reagisce per compensarne l'effetto inibitorio (Bicknell et al., 1988). Alla somministrazione di naloxone, l'oppiaceo viene eliminato e la cellula rimane ipereccitabile. Si può concludere che gli effetti dell'astinenza sono un'immagine ingrandita e speculare dell'effetto iniziale dell'oppiaceo e che l'ipereccitabilità

dei neuroni di OT a seguito della somministrazione di naloxone suggerisce che la dipendenza si sviluppa in concomitanza ai meccanismi che portano all'attivazione delle cellule di OT (Bicknell et al., 1988).

Un altro studio, condotto da Johnstone et al. nel 2000, è andato a misurare l'espressione del gene c-fos, un affidabile marcatore di attivazione nei neuroni neurosecretori magnocellulari, e dell'OT durante l'eccitazione delle cellule, indotta dalla sospensione di morfina sistemica o locale. I risultati ottenuti hanno dimostrato che l'astinenza da morfina provoca un rapido aumento della trascrizione del gene di OT nei neuroni sopraottici magnocellulari e una maggiore espressione della proteina Fos nei neuroni di OT del nucleo sopraottico (Johnstone et al., 2000).

In conclusione, nei modelli animali è stato possibile dimostrare che l'eccitazione delle cellule di OT a seguito della somministrazione di morfina, poi sostituita da naloxone, è un fenomeno associato, che comporta un aumento della velocità di attivazione delle cellule e un aumento delle concentrazioni plasmatiche di OT (Bicknell et al., 1988). In seguito, con lo studio di Johnstone, si è aggiunta la conferma che a queste alterazioni nell'attività delle cellule di OT si affiancano aumenti dell'attività di c-fos e dei geni di OT (Johnstone et al., 2000).

3. Obiettivi dello studio

Questo studio si propone di indagare l'effetto della terapia con OMT sui livelli di OT plasmatica.

L'obiettivo principale dello studio è quello di misurare i livelli di OT plasmatica in una popolazione di pazienti affetti da OUD, in fase di remissione, in terapia con agonisti oppioidi.

I livelli di OT plasmatica di questa popolazione di pazienti con OUD in OMT saranno confrontati con i valori medi di riferimento di un gruppo di CS (n=20) e di un gruppo di pazienti con OUD senza OMT (n=20), reclutati in un precedente studio condotto dal nostro gruppo di ricerca (Gerra et al., 2017), e verranno poi correlati con il dosaggio di OMT corrispondente per ciascun paziente.

L'ipotesi dello studio è che la stimolazione prolungata dei recettori degli oppioidi, dovuta prima all'uso di oppiacei e poi all'OMT, possa interferire con la secrezione di OT da parte dell'ipofisi posteriore. L'aspettativa è, dunque, che i livelli di OT plasmatica siano ridotti nei pazienti con OUD in OMT, rispetto ai valori di riferimento dei controlli sani e dei pazienti con OUD senza OMT e che siano inversamente correlati con dosaggio di OMT.

In particolare, i valori medi di OT plasmatica dei pazienti in terapia con Metadone saranno confrontati con quelli dei pazienti in terapia con Buprenorfina e ci si aspetta che i livelli di OT plasmatica nella popolazione trattata con Metadone siano maggiormente soppressi, rispetto alla popolazione trattata con Buprenorfina. Quest'ultima, infatti, agisce come agonista parziale sui recettori μ , presentando una minore attività oppiacea.

In secondo luogo, questo studio si propone di valutare l'effetto delle ACEs sui livelli di OT plasmatica nei pazienti affetti da OUD senza trattamento, nei pazienti affetti da OUD in OMT e nei CS.

Pertanto, i livelli di OT plasmatica saranno correlati con la sintomatologia psichica attuale, il craving e la presenza di ACEs.

Ci si aspetta che i livelli di OT plasmatica siano inversamente correlati con la gravità della sintomatologia psichica attuale, il craving e le ACEs.

3.1 Obiettivi preliminari dello studio

In questa fase preliminare dello studio ci proponiamo di analizzare le valutazioni cliniche e psicometriche raccolte dai pazienti in OMT, e di confrontarle con quelle dei pazienti senza OMT e dei CS, popolazioni esaminate nel precedente studio condotto dal nostro gruppo di ricerca (Gerra et al., 2017).

Gli obiettivi preliminari prevedono la caratterizzazione del campione e l'analisi di eventuali differenze nelle valutazioni cliniche e psicometriche, in particolare la valutazione delle ACEs, tra le popolazioni coinvolte nello studio.

4. Materiali e metodi

4.1 Il campione

Per questo studio sono stati arruolati 42 pazienti maschi affetti da OUD in fase di remissione parziale, in terapia con OMT, reclutati presso il Servizio di Dipendenze Patologiche (SerDP) del Dipartimento Assistenziale Integrato Salute Mentale Dipendenze Patologiche dell'Ausl di Parma. Il totale del campione è suddiviso in 21 pazienti in terapia sostitutiva con Metadone e 21 pazienti con Buprenorfina.

In letteratura, il numero di partecipanti reclutati per valutare i livelli plasmatici di OT nei vari disturbi psichiatrici (Cochran, 2013) varia da n=9 a n=60 per gruppo.

I pazienti arruolati nello studio sono stati reclutati consecutivamente, a seguito del loro accesso agli ambulatori del SerDP, dove eseguono i prelievi ematici di routine per il follow-up.

Di questi 42 partecipanti, due non hanno completato i questionari previsti, non saranno quindi inclusi nelle analisi dello studio.

4.1.1 Criteri di inclusione e di esclusione

Le condizioni da soddisfare per l'arruolamento dei pazienti sono le seguenti:

- Pazienti di sesso maschile;
- Pazienti di età compresa tra i 18 e i 65 anni;

- Pazienti con diagnosi di OUD, in fase di remissione precoce (da almeno 3 mesi, ma da meno di 12 mesi) o protratta (da più di 12 mesi), secondo i criteri diagnostici del DSM-5 (APA 2013);
- Trattamento con OMT negli ultimi 3 mesi.

I soggetti sono stati esclusi dal reclutamento in presenza di almeno una delle condizioni seguenti:

- Gravi patologie epatiche e renali croniche o altre patologie fisiche croniche;
- Recente perdita di peso o obesità;
- Endocrinopatie;
- Immunopatie, in particolare HIV;
- Tossicologico positivo per cocaina e/o oppiacei;
- Sesso femminile.

Non sono stati inclusi nello studio pazienti di sesso femminile in quanto i livelli plasmatici di OT nelle donne sono fluttuanti a seconda della fase del ciclo mestruale, dal comportamento sessuale, gravidanza, parto e allattamento. L'inclusione di soggetti di sesso femminile, dunque, avrebbe creato numerosi biases nelle valutazioni di laboratorio o comunque avrebbe richiesto una numerosità campionaria più elevata.

4.2 Caratterizzazione e fasi dello studio

Il disegno di questo studio è di tipo osservazionale, trasversale, descrittivo e prevede il confronto fra quattro gruppi di pazienti:

- Pazienti con OUD senza OMT;
- Pazienti con OUD in OMT con Metadone;

- Pazienti con OUD in OMT con Buprenorfina;
- Controlli sani (CS).

I dati riguardanti i controlli sani e i pazienti con OUD senza OMT sono stati raccolti dal precedente studio del nostro gruppo di ricerca (Gerra et al., 2017). Il numero di partecipanti dello studio precedente è di 40 soggetti, di cui 20 controlli sani e 20 pazienti senza OMT.

Le fasi dello studio sono state così suddivise:

1. Raccolta delle informazioni generali;
2. Somministrazione delle valutazioni psicometriche;
3. Raccolta del campione ematico.

4.2.1 Raccolta delle informazioni generali

Al momento del reclutamento, tutti i pazienti hanno sostenuto un breve colloquio in cui sono stati raccolti i principali dati sociodemografici di interesse: età, titolo di studio, professione, stato civile.

Inoltre, sono state acquisite le informazioni riguardanti lo stato clinico del paziente:

- Terapia con agonisti oppioidi in atto (Metadone o Buprenorfina) con relativa posologia;
- Eventuali comorbilità internistiche e/o psichiatriche, in particolare la diagnosi di disturbi di personalità indagati tramite l'intervista SCID-5-PD (Structured Clinical Interview for DSM-5 Personality Disorders);
- Valutazione degli esami tossicologici effettuati presso il Servizio Dipendenze Patologiche negli ultimi 3 mesi.

4.2.2 Valutazioni psicometriche

A tutti i pazienti arruolati sono state somministrate valutazioni psicometriche auto ed etero-somministrate, per indagare la sintomatologia psichica, il craving e le ACEs (Adverse Childhood Experiences).

Le valutazioni psicometriche somministrate sono state le seguenti:

- **SCL-90 (Symptoms Check List - 90):** questionario autosomministrato costituito da 90 items per la misurazione della gravità auto-riferita dei sintomi psicopatologici negli ultimi 7 giorni dalla compilazione. Ogni item è valutato su una scala a 5 punti che va da “Per niente” (1) a “Estremamente” (5). Il questionario include una serie di sottoscale che esplorano la gravità dei sintomi riguardo:
 - Somatizzazione (SOM): riflette il disagio legato ad una serie di disfunzioni percepite all’interno del proprio corpo (“cefalea”, “dolori muscolari”, “nausea”);
 - Ossessività-compulsività (O-C): include i sintomi caratteristici della sindrome clinica ossessivo-compulsiva (“ripetuti pensieri sgradevoli”, “sensazione di essere in trappola”);
 - Ipersensibilità interpersonale (I-S): indaga sui sentimenti di inadeguatezza e inferiorità, in particolare in confronto ad altre persone (“sentirsi intimidito o a disagio con altri”);
 - Depressione (DEP): riflette uno spettro rappresentativo di manifestazioni cliniche caratteristiche della sindrome depressiva (“facilità al pianto”, “scarso appetito”, “sentirsi fiacco”);
 - Ansia (ANX): comprende segni generali di ansia (“nervosismo”, “tensione”, “tremori”), attacchi di panico e sensazioni di terrore;

- Ostilità (HOS): riflette pensieri, sentimenti e comportamenti caratteristici di uno stato affettivo negativo o di rabbia; comprende manifestazioni quali aggressività, irritabilità, rabbia e rancore;
 - Ansia fobica (PHOB): viene definita come una persistente reazione di paura ad una specifica persona, luogo , oggetto o situazione, percepita dal soggetto come irrazionale o sproporzionata rispetto allo stimolo e che conduce a comportamenti di evitamento o di fuga;
 - Ideazione paranoide (PAR): descrive le manifestazioni caratteristiche del pensiero paranoide (“sensazione che gli altri percepiscano i propri pensieri”, “sentirsi osservati”);
 - Psicoticismo (PSY): contiene item indicativi di ritiro e isolamento come i sintomi di primo rango della schizofrenia (allucinazioni uditive).
- **SCQ (Substance Craving Questionnaire):** questionario autosomministrato che misura cinque dimensioni del craving. Ogni item è misurato da una scala Likert che va da “Fortemente in disaccordo” (0) a “Fortemente d’accordo” (6) (Bonfiglio et al., 2019). Le dimensioni misurate sono:
 - Desiderio di usare la sostanza;
 - Intenzione e pianificazione di usare la sostanza;
 - Aspettativa di outcome positivi derivati dall’uso della sostanza;
 - Aspettativa di sollievo dai sintomi astinenziali o dalla disforia derivati dall’uso della sostanza;
 - Mancanza di controllo rispetto all’uso.
 - **CECA-Q (Child Experience of Care and Abuse - Questionnaire):** intervista semistrutturata, validata in lingua italiana, per la rilevazione delle esperienze di cura e

di abuso vissute in età infantile e adolescenziale (Bifulco, Bernazzani et al., 2005).

Distingue tre esperienze qualitativamente differenti di abuso:

- Antipaty: valuta l'ostilità, la critica costante, il rifiuto, la freddezza del genitore verso il figlio, l'esplicito favoritismo nei confronti di un altro figlio o l'uso del bambino come capro espiatorio. È equiparabile alla trascuratezza emotiva;
- Neglect: valuta la mancanza di interesse dei genitori in relazione alle cure materiali (ad esempio nutrimento e vestiario), alle amicizie, al rendimento scolastico e alle aspirazioni del figlio;
- Abuso: valuta la presenza di abuso psicologico, fisico e sessuale.

L'abuso fisico è definito in termini di punizioni fisiche da parte dei genitori o di altri membri della famiglia, identificati come figure parentali. La gravità di questa tipologia di esperienza viene stabilita sulla base di ripetuti episodi che prevedono anche l'utilizzo di oggetti.

L'abuso sessuale include qualunque forma di contatto fisico o approccio di natura sessuale da parte di un adulto, nei confronti di un bambino. La gravità di questa tipologia di esperienza viene definita sulla base della ripetitività dei contatti sessuali con un adulto o di un singolo episodio di estrema gravità.

4.2.3 Raccolta del campione ematico

In occasione degli esami ematici di routine del paziente, è stato prelevato un campione ematico aggiuntivo pari a circa 10 cc di sangue, necessario per il dosaggio dell'OT. Il campione ematico è stato raccolto in una provetta contenente EDTA (1 mg/dL sangue) e aprotinina (1 mg), un'antiproteasi che ha il ruolo di evitare la degradazione dell'OT.

A seguito del prelievo, il campione è stato centrifugato a freddo e, successivamente, il plasma raccolto è stato congelato ad una temperatura di -80°C.

Al termine del periodo di arruolamento, i campioni sono stati trasportati presso il laboratorio del Centro Collaboratore di Bologna dagli Sperimentatori del Centro Promotore, all'interno di un contenitore isolato contenente ghiaccio secco, idoneo alla conservazione dei campioni.

Le analisi strumentali quantitative di OT nel plasma verranno effettuate dal Gruppo di Ricerca di Analisi Farmaco – Tossicologica (PTA Lab) del Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie (FaBiT) e dal Gruppo di Ricerca di Analisi Farmaco – Tossicologica (PTA Lab) del Dipartimento di Scienze per la Qualità della Vita (QuVi), presso l'Alma Mater Studiorum – Università degli Studi di Bologna.

Al termine delle analisi di laboratorio per la misurazione dell'OT plasmatica, i campioni sono stati distrutti. Il nostro gruppo di ricerca procederà quindi con le analisi statistiche relative alla concentrazione dell'OT plasmatica nei soggetti reclutati.

4.3 Analisi statistica

I parametri rilevati sono stati raccolti dal software per calcolo numerico e analisi statistiche “Spss”. I dati derivano dalle informazioni raccolte durante il colloquio diretto e dalle valutazioni psicometriche (informazioni anagrafiche, sociodemografiche e cliniche, SCL-90, SCQ e CECA-Q).

Per questo progetto di tesi non sono ancora disponibili i dati relativi ai campioni ematici, e di conseguenza ai dosaggi di OT.

Per il momento si è proceduto all'analisi statistica dei dati fin ora raccolti, relativi alle variabili sociodemografiche e cliniche, che sono stati confrontati con i valori di riferimento

dei pazienti affetti da OUD senza OMT e dei CS, riportati nella pubblicazione del precedente studio (Gerra et al., 2017).

Per analizzare le differenze tra le medie dei quattro gruppi finali (Metadone, Buprenorfina, NO OMT, CS) è stata utilizzata un'ANOVA univariata.

È stata infine eseguita un'analisi di correlazione tra i punteggi emersi nelle scale SCL-90 e CECA-Q.

L'analisi statistica in presenza dei dosaggi plasmatici di OT verrà eseguita con:

- ANOVA per confrontare le medie dei livelli di OT plasmatica in pazienti con OUD in OMT e valori di riferimento dei pazienti con OUD senza OMT e dei CS (Gerra et al., 2017);
- T-test per il confronto tra livelli di OT plasmatica nella popolazione dei pazienti con OUD in terapia con Metadone e in terapia con Buprenorfina;
- Analisi della correlazione tra i livelli di OT plasmatica e il dosaggio di OMT espresso in equivalenti metadonici;
- Regressione per blocchi per valutare il ruolo dei dati sociodemografici e clinici nel determinare i livelli di OT plasmatica.

5. Risultati

5.1 Caratteristiche del campione

Il campione include 20 controlli sani e 60 pazienti affetti da OUD, di cui 20 pazienti in OMT con Metadone, 20 pazienti in OMT con Buprenorfina e 20 pazienti senza OMT. I pazienti sono stati confrontati per le variabili sociodemografiche (età, anni di scolarità, impiego) e cliniche (uso di cannabinoidi). I risultati si possono osservare nelle tabelle che seguono.

	OUD			CS N=20	F	p
	METADONE N=20	BUPRENORFINA N=20	NO OMT N=20			
Età	46.95±10.97	44.9±10.46	33.60±7.89	33.40±7.74	11.88	<.001*
Anni di scolarità	9.75±0.647	9.60±0.647	10.75±0.647	18.25±0.647	40.95	<.001*

Tabella 1. La tabella descrive le variabili sociodemografiche continue di età e scolarità nei quattro gruppi analizzati. Per ogni test effettuato viene riportato nell'ultima colonna il livello di significatività, posto a 0.050 ($p=0.050$). I risultati significativi sono evidenziati con asterischi.

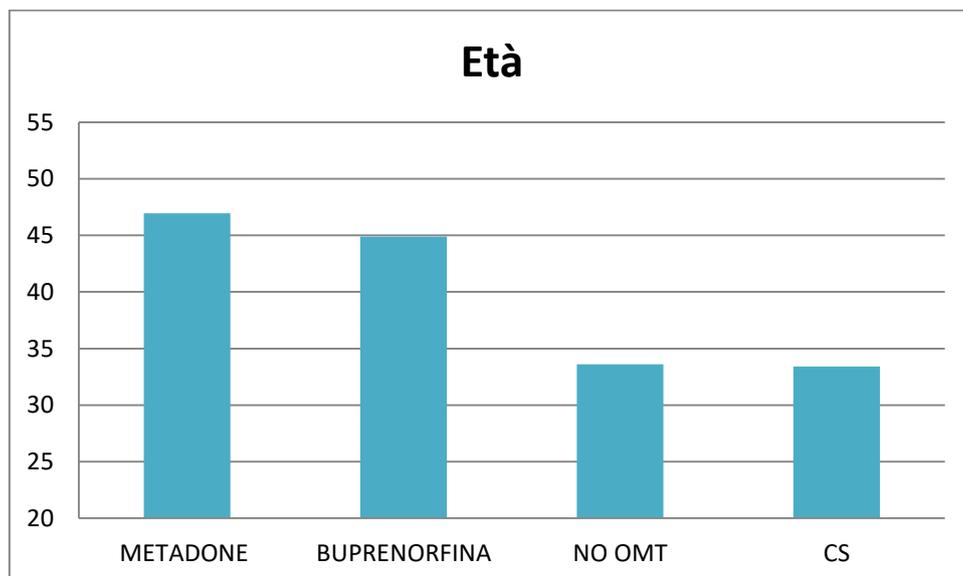


Figura 3. Il grafico descrive l'andamento dell'età nei quattro gruppi analizzati.

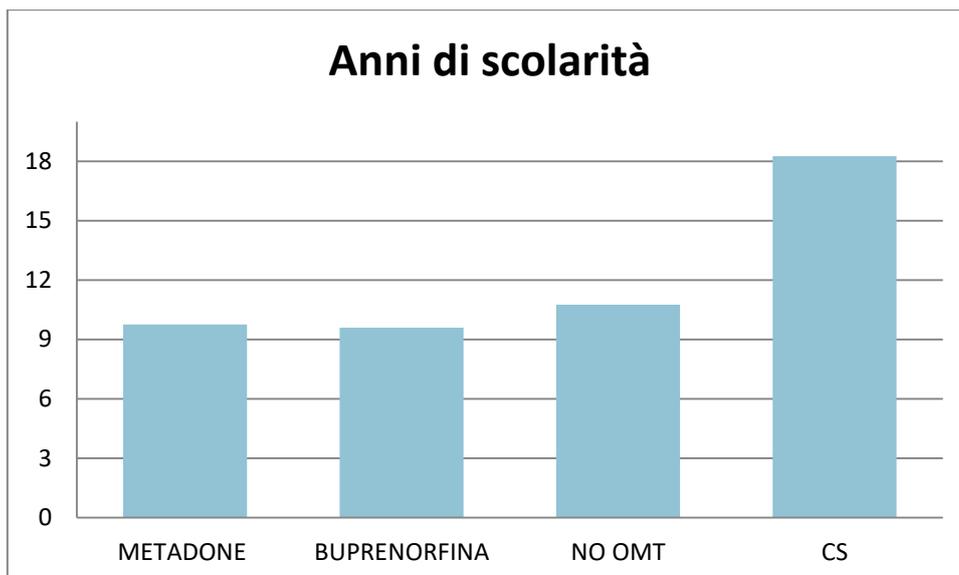


Figura 4. Il grafico descrive l'andamento degli anni di scolarità nei quattro gruppi analizzati.

	OUD			CS
	METADONE N=20	BUPRENORFINA N=20	NO OMT N=20	N=20
Impiego				
Full time	50.0%	85.0%	45.0%	70.0%
Part time	15.0%	5.0%	5.0%	15.0%
Disoccupato	30.0%	10.0%	50.0%	15.0%
Invalidità	5.0%	-	-	-
Cannabinoidi	35.0%	15.0%	60.0%	-

Tabella 2. La tabella descrive le variabili sociodemografiche discrete e cliniche nei quattro gruppi analizzati.

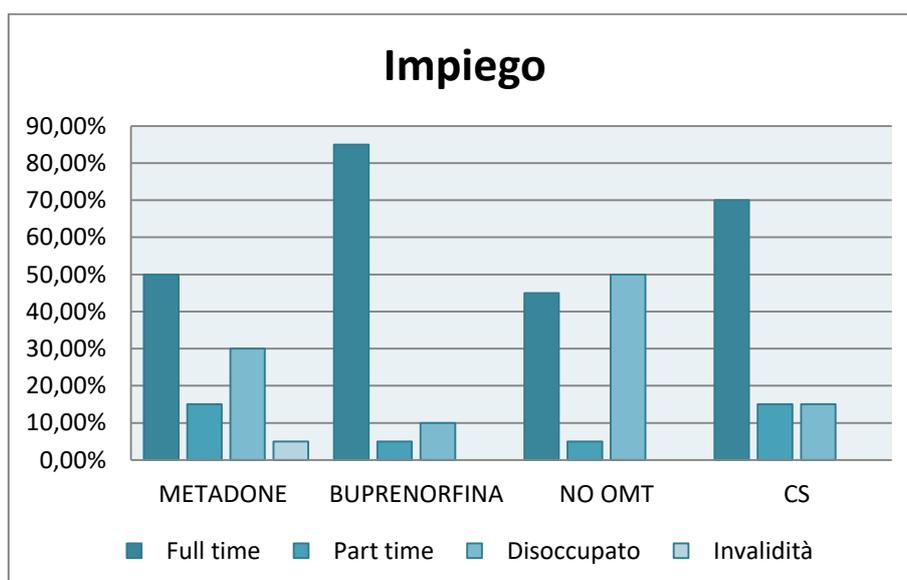


Figura 5. Il grafico descrive l'andamento dell'impiego nei quattro gruppi analizzati.

Come si può evincere dalla *tabella 1*, dal confronto tra pazienti affetti da OUD e CS, emerge una differenza significativa nell'età ($F=11,88$, $p<0,001$). In particolare si può notare che i pazienti in OMT con Metadone e con Buprenorfina hanno un'età media significativamente maggiore, con un valore medio rispettivamente di 46,95 (DS = 10,97) e 44,90 (DS = 10,46), rispetto ai pazienti senza OMT e ai CS, con rispettivamente un'età media di 33,60 (DS = 7,89) e di 33,40 (DS = 7,74).

La seconda differenza significativa viene rilevata negli anni di scolarità ($F = 40,95$, $p<0,001$), per cui i CS mostrano valori significativamente più alti, con una media di scolarità di 18,25 anni (DS = 0,65), rispetto ai pazienti con Metadone, Buprenorfina e senza OMT, che presentano rispettivamente valori medi pari a 9,75 anni, 9,60 anni e 10,75 anni, mantenendo la variabilità dei CS in tutti i gruppi.

Nella *tabella 2* si può evidenziare come, a livello generale, all'interno dei gruppi la maggior parte dei soggetti sia occupato. Tra i gruppi troviamo il 50% dei soggetti in OMT con Metadone occupati full time, così come l'85% dei soggetti in OMT con Buprenorfina, il 45% dei soggetti senza OMT e il 70% dei CS. Il restante campione è distribuito abbastanza equamente, ad eccezione del 5% dei soggetti in OMT con Metadone, che percepiscono invalidità e il 50% dei soggetti con OUD senza OMT che non hanno occupazione.

Per quanto riguarda la variabile clinica analizzata, dalla *tabella 2* si può vedere come gli esami tossicologici risultino positivi ai cannabinoidi per il 60% dei pazienti con OUD senza OMT, contrariamente ai pazienti con Metadone, per cui si hanno il 35% di positivi, e i pazienti con Buprenorfina per cui si ha il 15%.

5.2 Valutazioni cliniche e psicometriche

5.2.1 Valutazione della psicopatologia generale

SCL-90	OUD			CS N=20	F	p	POST-HOC
	METADONE (M) N=19	BUPRENORFINA (B) N=20	NO OMT (NO) N=20				
Somatizzazione	2.00±0.71	1.60±0.48	1.53±0.33	1.17±0.17	10.44	<.001*	CS<M e B, NO<M
OCD	2.00±0.79	1.79±0.77	1.88±0.39	1.27±0.31	5.53	.002*	CS<M e NO
Sensibilità interpersonale	1.68±0.64	1.56±0.57	1.63±0.37	1.35±0.30	1.65	.184	
Depressione	2.10±0.71	1.89±0.84	1.81±0.36	1.18±0.25	8.74	<.001*	OUD>CS
Ansia	1.74±0.60	1.62±0.60	1.71±0.38	1.19±0.20	5.67	.001*	OUD>CS
Rabbia/Ostilità	1.65±0.46	1.64±0.69	1.71±0.72	1.39±0.36	1.16	.327	
Ideazione paranoide	1.82±0.60	2.03±0.91	1.80±0.67	1.21±0.34	5.60	.002*	OUD>CS
Ansia fobica	1.26±0.32	1.30±0.33	1.31±0.34	1.09±0.14	2.40	.074	
Psicoticismo	1.62±0.48	1.50±0.49	1.53±0.28	1.21±0.26	4.06	.010*	M>CS
Altri	2.48±0.57	1.99±0.77	2.30±0.48	1.38±0.34	14.16	<.001*	OUD>CS
Totale	18.13±4.28	16.96±5.29	5.54±6.48	5.88±4.48	33.85	<.001*	M e B>NO e CS

Tabella 3. La tabella riporta le variabili di SCL-90 nei quattro gruppi esaminati. Per ogni classe di item viene riportato nella sesta colonna il livello di significatività posto a 0,050 ($p=0,050$). I risultati significativi sono evidenziati con asterischi e sono stati ulteriormente approfonditi nelle analisi post-hoc, nell'ultima colonna.

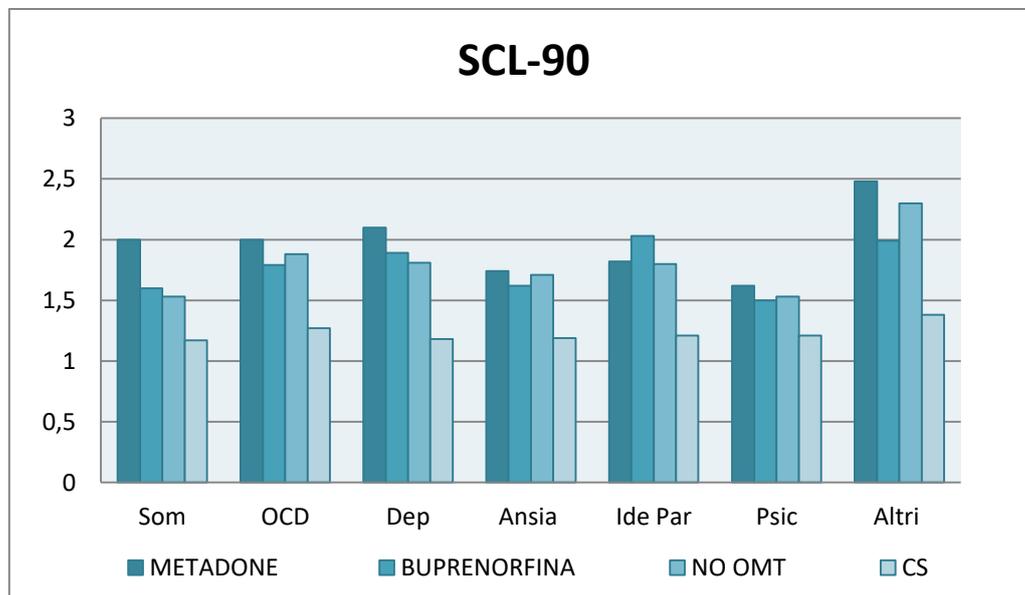


Figura 6. Il grafico mostra il confronto tra i quattro gruppi nelle sole sottoscale significativamente differenti, evidenziate con asterischi nella Tabella 3.

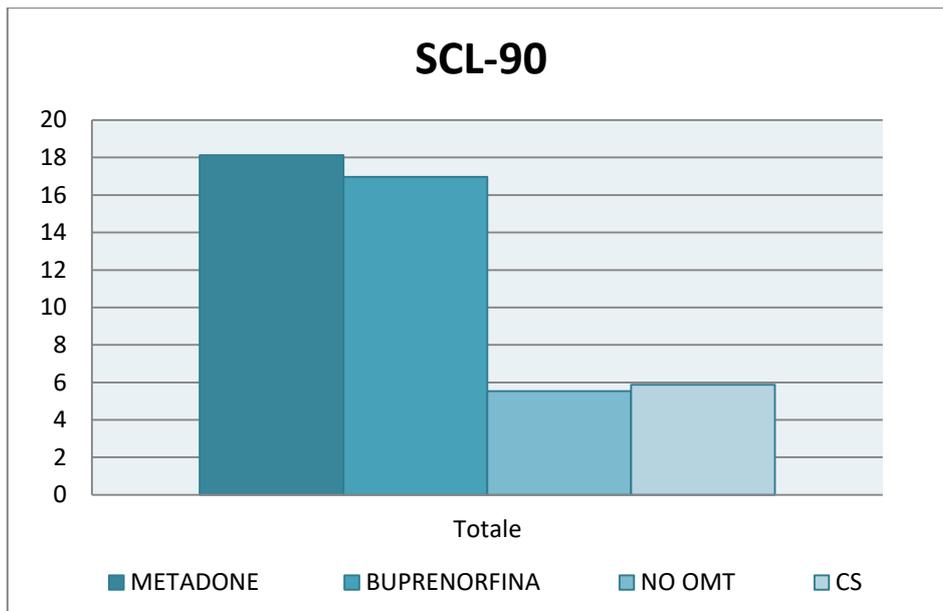


Figura 7. Il grafico mostra il confronto tra i quattro gruppi nel punteggio totale, evidenziata la significatività con asterischi nella Tabella 3.

Dalla *tabella 3* risultano differenze significative per la quasi totalità degli items della valutazione psicometrica SCL-90, suggerendo una maggior gravità psicopatologica nei pazienti affetti da OUD rispetto ai CS.

In particolare emerge una differenza significativa per la somatizzazione ($F=10,44$, $p<0,001$), per i sintomi ossessivo-compulsivi ($F=5,53$, $p=0,002$), per i sintomi depressivi ($F=8,74$, $p<0,001$), per l'ansia ($F=5,67$, $p=0,001$), per l'ideazione paranoide ($F=5,60$, $p=0,002$), per lo psicoticismo ($F=4,06$, $p=0,010$) e per gli altri sintomi ($F=14,16$, $p<0,001$), nonché per la scala totale ($F=33,85$, $p<0,001$).

I test post-hoc dimostrano che il gruppo dei CS ha realizzato i punteggi più bassi tra i tre gruppi di confronto, mentre tra i gruppi affetti da OUD non troviamo particolari differenze, se non nelle scale di somatizzazione, di sintomatologia ossessivo-compulsiva e di psicoticismo. In queste dimensioni, infatti, i soggetti che emergono particolarmente sono quelli appartenenti al gruppo in OMT con Metadone, che presentano punteggi più alti rispetto agli altri gruppi.

Questi risultati, dunque, mostrano che i pazienti affetti da OUD in OMT con Metadone presentano maggiori livelli di psicopatologia rispetto sia ai pazienti in OMT con Buprenorfina, sia ai pazienti senza OMT sia ai CS.

5.2.2 Valutazione delle esperienze avverse precoci

CECA-Q	OUD			CS N=20	F	p	POST-HOC
	METADONE (M) N=19	BUPRENORFINA (B) N=20	NO OMT (NO) N=20				
Antipaty Mother	13.57±7.04	14.35±6.69	18.65±6.60	12.70±6.91	2.99	.036*	NO >CS
Antipaty Father	13.31±8.06	16.50±10.63	18.10±5.72	12.20±5.89	2.43	.072	
Neglect Mother	12.05±6.56	13.80±4.39	16.55±5.10	11.20±3.20	4.54	.006*	NO >M e CS
Neglect Father	14.68±9.81	16.95±9.65	20.85±8.28	13.50±3.96	3.05	.033*	NO >CS
Punishment Mother	0.15±0.50	0.15±0.67	0.30±0.80	0.00±0.00	0.89	.450	
Punishment Father	0.00±0.00	0.75±1.86	0.35±0.98	0.10±0.44	1.87	.141	
Sex Screen	0.36±0.83	0.15±0.67	0.15±0.48	0.00±0.00	1.31	.277	
Sex Severity	0.94±1.95	0.20±0.89	0.10±0.44	0.00±0.00	3.05	.033*	M>CS

Tabella 4. La tabella riporta le variabili di CECA-Q nei quattro gruppi esaminati. Per ogni classe di item viene riportato nella sesta colonna il livello di significatività posto a 0,050 ($p=0,050$). I risultati significativi sono evidenziati con asterischi e sono stati ulteriormente approfonditi nelle analisi post-hoc, nell'ultima colonna.

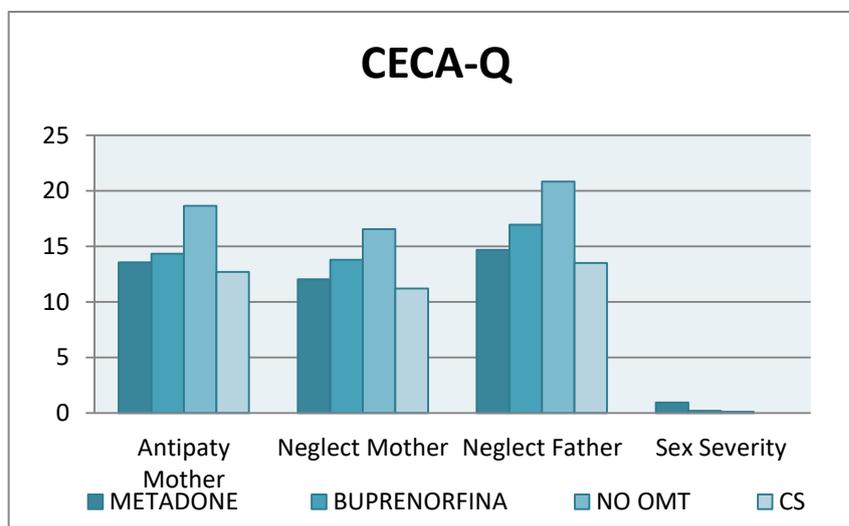


Figura 8. Il grafico mostra il confronto tra i quattro gruppi nelle sole sottoscale significativamente differenti, evidenziate con asterischi nella Tabella 4.

I risultati mostrano una differenza significativa tra i gruppi per le sotto-dimensioni di trascuratezza e ostilità da parte dei genitori, in particolare da parte della madre, e nella

severità dell'abuso sessuale. Nello specifico, le dimensioni in cui sono risultate differenze significative tra i gruppi sono: Antipaty Mother ($F=2,99$, $p=0,036$), Neglect Mother ($F=4,54$, $p=0,006$), Neglect Father ($F=3,05$, $p=0,033$) e Sex Severity ($F=3,05$, $p=0,033$).

I test post-hoc mostrano che sono soprattutto i pazienti affetti da OUD senza OMT a riportare punteggi più elevati negli items di ostilità e trascuratezza.

I grafici di seguito mostrano i valori nelle specifiche sottoscale.

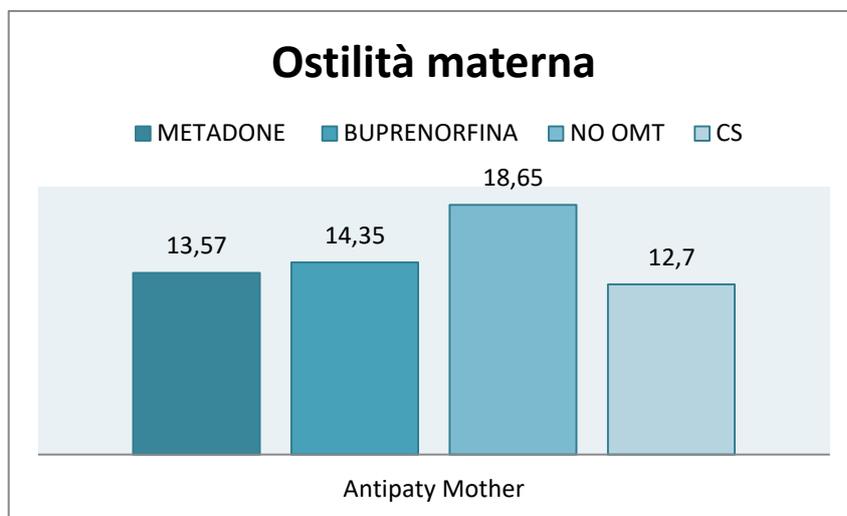


Figura 9. Ostilità materna nei quattro gruppi analizzati.

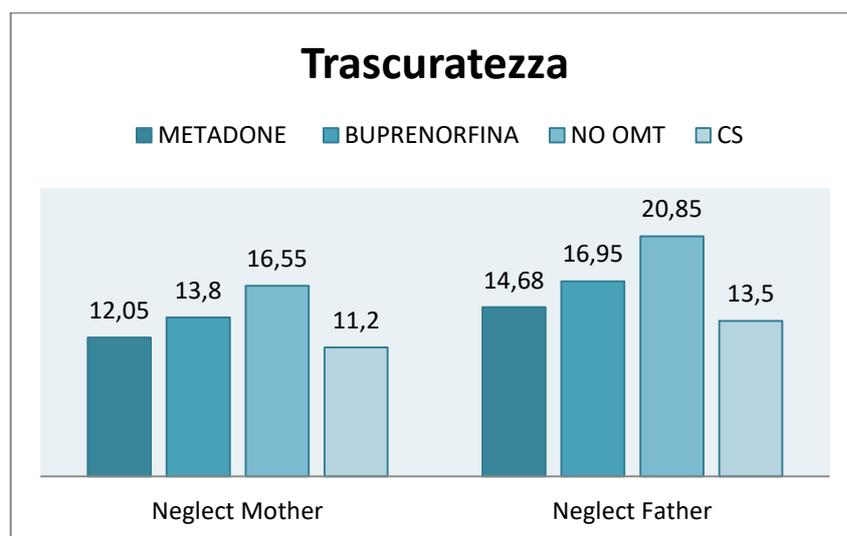


Figura 10. Trascuratezza genitoriale nei quattro gruppi analizzati.

La *figura 9* e la *figura 10* mostrano le medie dei punteggi negli items relativi all'ostilità materna e alla trascuratezza da parte dei genitori nei quattro gruppi. Le differenze tra i gruppi in queste sottoscale sono risultate significative, con dei punteggi più alti per i soggetti con OUD senza OMT.

Un ulteriore dato significativo è quello riguardante la percezione degli abusi sessuali nell'infanzia, infatti i quattro gruppi differiscono significativamente tra loro e tra le scale in questa dimensione.

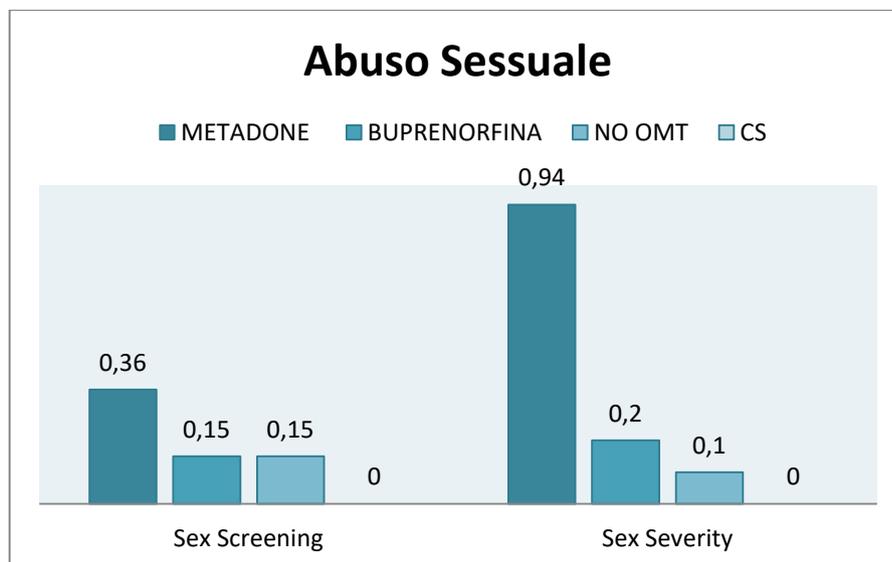


Figura 11. Abuso sessuale: screening e gravità percepita nei quattro gruppi analizzati.

Come si può osservare dalla *figura 11*, in particolare i pazienti con OUD in OMT con Metadone riferiscono valori più alti rispetto agli altri gruppi in entrambe le sottoscale. Valori significativamente più elevati rispetto agli altri tre gruppi si trovano però solo negli items relativi alla gravità dell'abuso sessuale.

5.2.2.1 Correlazione tra SCL-90 e CECA-Q

È stata trovata una correlazione significativa ($r = 0,256$, $p = 0,050$) tra la gravità psicopatologica indicata da SCL-90 e CECA-Q Sex Severity, indicando come la gravità psicopatologica sia associata all'entità dell'abuso sessuale riferito nell'infanzia.

5.2.3 Valutazione del desiderio della sostanza nei pazienti in OMT

SCQ	OUD		F	p
	METADONE N=18	BUPRENORFINA N=20		
Desiderio	0.33±0.46	0.61±1.05	1.01	0.321
Pianificazione	0.61±0.64	0.88±1.08	0.70	0.360
Anticipazione effetti positivi	1.01±1.19	1.69±1.23	2.98	0.093
Anticipazione sollievo	1.05±1.03	1.61±1.10	2.59	0.116
Controllo	1.52±0.97	1.96±1.36	1.26	0.269

Tabella 5. La tabella riporta le variabili di SCQ nei due gruppi in OMT esaminati. Per ogni classe di item viene riportato nell'ultima colonna il livello di significatività posto a 0,050 ($p=0,050$).

Per tutti gli items della valutazione psicometrica SCQ, volta ad indagare il desiderio della sostanza, non emergono differenze significative ($p > 0,05$) nei due gruppi in OMT per quanto riguarda il controllo del craving.

6. Discussione

I risultati preliminari di questo studio mostrano come tra i pazienti affetti da OUD sia possibile distinguere popolazioni cliniche che presentano diversi livelli di gravità psicopatologica. I pazienti in OMT, infatti, riportano una maggiore gravità sintomatologica rispetto ai controlli sani, soprattutto in termini di somatizzazione, sintomatologia ossessivo-compulsiva, depressione, ansia, ideazione paranoide, psicotismo e nella sintomatologia totale. All'interno del gruppo OUD, risultava poi che i pazienti in terapia con Metadone evidenziassero in particolare una maggiore gravità sintomatologica rispetto agli altri nelle dimensioni di somatizzazione, sintomatologia ossessivo-compulsiva e psicotismo. Considerando le ACEs, invece, i nostri risultati mostrano come i pazienti affetti da OUD senza OMT riportino maggiori livelli di ostilità e trascuratezza da parte delle figure genitoriali, mentre i pazienti con OUD con OMT e soprattutto quelli che assumono Metadone, riportano più frequenti esperienze traumatiche di abuso sessuale. Si evidenziava infine una correlazione significativa tra i livelli di psicopatologia generale e la gravità delle esperienze di abuso sessuale.

I nostri risultati dei livelli di psicopatologia evidenziano come i pazienti affetti da OUD presentino una maggiore gravità psicopatologica rispetto ai CS ed evidenziano inoltre come sia possibile riscontrare una differenza in termini di gravità psicopatologica tra le diverse popolazioni di pazienti affetti da OUD: i pazienti che assumono OMT con Metadone sono infatti quelli che presentano livelli di psicopatologia generale più elevati.

In letteratura è possibile individuare diversi studi che trattano il tema della psicopatologia nei pazienti con OUD, mentre la psicopatologia nei pazienti con OUD senza OMT deve ancora essere approfondita.

In accordo con la letteratura, la gravità psicopatologica si correla positivamente alla gravità della dipendenza, la quale porta a definire diverse popolazioni cliniche e, di conseguenza, la necessità di una differenziazione nel trattamento (Marino et al., 2021; Mohamed et al., 2020). Nei pazienti affetti da SUD, infatti, i problemi di salute mentale come ansia e depressione, sono comuni, e possono influenzare l'outcome clinico (Marino et al., 2021; Piacentine, 2013) poiché aumentano il rischio di ricadute e risultano, inoltre, associati ad un minor numero di strategie di coping e ad un adattamento sociale più scarso (Sanchez et al., 2015). A tal proposito è stato dimostrato che i disturbi depressivi e d'ansia si correlano sia ad una maggior gravità del disturbo legato all'uso di sostanze, sia a tassi di ricaduta più elevati dopo il trattamento del SUD (Driessen, 2001; Johnston, 1991; Perkonig, 2006).

Nei nostri risultati riguardo la percezione delle esperienze traumatiche nell'infanzia, i pazienti che assumono Metadone e Buprenorfina, non differenti dai CS, riferiscono minori livelli di ostilità materna e di trascuratezza genitoriale rispetto ai pazienti affetti da OUD senza OMT. Inoltre, i pazienti in OMT con Metadone, sono coloro che riferiscono una maggior gravità dell'abuso sessuale nell'infanzia.

Questi risultati sono in linea con quanto emerge dalla letteratura sui pazienti affetti da OUD (Broekhof et al., 2023; Meyer et al., 2023; Santo et al., 2021), ossia che le ACEs rappresentano un fattore di rischio per lo sviluppo di OUD, portando ad una vulnerabilità per l'uso di sostanze, oltre che di altre comorbilità psichiatriche e di un outcome sfavorevole (Santo et al., 2021; Oswald et al., 2021). Il fatto che i pazienti affetti da OUD senza OMT riportino con maggior frequenza esperienze avverse nell'infanzia, conferma che le ACEs rappresentano un elemento decisivo nel determinare una vulnerabilità per la dipendenza. Secondo la letteratura, l'OUD risulta infatti predetto dalla gravità, dalla frequenza e dal tipo di ACEs, poiché questi fattori si rendono responsabili di alterazioni durature in diverse aree

cerebrali e in diverse vie biochimiche (Broekhof et al., 2023; Meyer et al., 2023; Gerra et al., 2021).

Come già illustrato in precedenza, le ACEs possono interferire con lo sviluppo neurobiologico del cervello (Broekhof et al., 2023) e, per mezzo di meccanismi epigenetici e neuroendocrini, possono concorrere a determinare una potenziale vulnerabilità all'uso di sostanze (Gerra et al., 2021). La vulnerabilità e il rischio di sviluppare SUD e altre comorbilità psichiatriche, inoltre, aumentano all'aumentare della gravità delle ACEs (Fletcher, 2021). L'abuso di sostanze, la malattia mentale, la violenza domestica, i membri criminali della famiglia e i conflitti coniugali dei genitori, sperimentati durante l'infanzia, hanno infatti una maggior probabilità di condurre a depressione in età adulta, la quale a sua volta aumenta il rischio di sviluppare tossicodipendenza (He et al., 2022).

Per quanto riguarda l'outcome clinico di questi pazienti, diversi studi in letteratura sostengono che i pazienti affetti da SUD con esperienze di ACEs sono meno propensi a ricercare un trattamento per l'uso di sostanze (Fletcher, 2021) e sono più predisposti ad interrompere il trattamento impostato (Panlilio et al., 2019). Inoltre le ACEs, in particolare l'abuso emotivo, si correlano positivamente al desiderio di sostanze all'ingresso in trattamento, definendone quindi un esito sfavorevole (Gerhardt et al., 2022). A tal proposito, sarebbe bene consigliare ai medici di rivolgere particolare attenzione ai singoli ACE e all'accumulo di ACEs quando si indaga l'associazione tra ACEs e OUD, poiché i servizi complementari di salute mentale e comportamentali possono ridurre i sintomi dei disturbi mentali tra i soggetti affetti da OUD, compresi coloro che hanno sperimentato il maltrattamento infantile (Santo et al., 2021). Inoltre, una buona conoscenza delle ACEs tra i clinici e la loro identificazione precoce potrebbe contribuire a minimizzare gli effetti dell'OUD a lungo termine, poiché una prevenzione mirata e un intervento precoce potrebbero

avere un impatto significativo in coloro che sono stati identificati con ACEs specifici e che presentano un rischio maggiore di OUD (Broekhof et al., 2023).

Per quanto riguarda l'impatto dell'abuso sessuale nell'infanzia, ossia un'esperienza traumatica precoce di estrema gravità, dai risultati di questo studio emerge come l'abuso sessuale infantile sia riferito principalmente tra i pazienti in OMT, in particolar modo per la gravità, e in misura maggiore tra pazienti in OMT con Metadone. Tale dato in associazione con i risultati del nostro studio ci suggerisce che una storia di gravi traumi, come quelli di abuso sessuale in infanzia, possa condurre allo sviluppo di una dipendenza di maggior gravità e ad un peggior outcome nel trattamento.

È noto che il trattamento con Buprenorfina è considerato di prima linea nei soggetti con bassi livelli di craving e minore gravità dei comportamenti di dipendenza, mentre il trattamento con Metadone è la prima scelta nei pazienti in cui questi criteri non sono soddisfatti (Pacini et al., 2002). A differenza del Metadone, agonista oppioide puro, la Buprenorfina è un agonista oppioide parziale, che si dissocia più lentamente dai recettori e che presenta un "effetto tetto", per cui all'aumentare del dosaggio si raggiunge una soglia di effetto massimo non superabile (De Bernardis, 2018). La somministrazione di Buprenorfina è suggerita per tutti quei soggetti che presentano un uso contenuto e non iniettivo di eroina, che necessitano di un veloce effetto eroinobloccante e con previsione di rapido disimpegno (De Bernardis, 2018). Nello specifico inoltre si è visto che i soggetti in trattamento con Buprenorfina presentano in anamnesi più tentativi di sospensione dall'eroina e un miglior adattamento sociale, nonché la mancanza di patologie psichiatriche non trattate (De Bernardis & Busà, 2004). Al contrario, il Metadone è consigliato per tutti quei soggetti che presentano un'elevata tolleranza agli oppiacei, comorbilità psichiatriche e un'instabilità sociale e/o abitativa (De Bernardis, 2018). Da questo quadro è evidente come i soggetti con Metadone rappresentano una classe di pazienti con quadro individuale e sociale più grave, rispetto ai pazienti per cui la

scelta del trattamento ricade sulla Buprenorfina. Alla luce dei nostri risultati è evidente come traumi infantili più gravi comportino una psicopatologia e una dipendenza più grave, come l'uso iniettivo di eroina, per cui necessitano un trattamento intensivo con agonisti puri.

Alcuni studi infatti sostengono che il tipo di maltrattamento subito nell'infanzia vada ad influenzare la futura gravità della dipendenza e il tipo di sostanza utilizzata (Hoffmann et al., 2022; Schückher et al., 2019). I traumi fisici, infatti, sembrano essere maggiormente associati allo sviluppo di una dipendenza da alcol, mentre i traumi emotivi e sessuali favoriscono l'insorgenza di una dipendenza da più sostanze, in particolare da cocaina fumata (Hoffmann et al., 2022), conducendo quindi ad un SUD più grave e aumentando il rischio di ricovero per disturbi mentali (Nilsson et al., 2020).

In letteratura si possono vedere spesso correlazioni positive tra ACEs e la successiva diagnosi di SUD, nonché una maggiore prevalenza di ACEs tra i soggetti in trattamento per SUD, rispetto alla popolazione generale (Leza et al., 2021). Viene inoltre evidenziato l'effetto cumulativo degli ACEs sulla diagnosi e sulla gravità del SUD e la forte associazione tra forme più invasive di violenza diretta durante l'infanzia, come abuso sessuale e fisico, e SUD (Leza et al., 2021). Tuttavia, si sottolinea la necessità che ulteriori ricerche confermino queste associazioni e valutino come e in che misura i diversi tipi di ACEs, la loro cronicità e la loro gravità siano correlati alla diagnosi di SUD (Cicchetti e Handley, 2019).

In virtù di quanto esposto, le politiche di salute pubblica dovrebbero implementare le strategie per prevenire il maltrattamento durante l'infanzia e favorire, nei bambini esposti al maltrattamento infantile, strategie di coping, cercando di ostacolare l'uso eccessivo e dannoso di sostanze, riducendo così la prevalenza e la gravità del SUD durante l'età adulta (Hoffmann et al., 2022). Inoltre, esiste un fenomeno noto come "ciclo della violenza", secondo il quale coloro che sono stati colpiti da esperienze traumatiche precoci, sono a maggior rischio di

esporre i propri figli a esperienze simili (Moran, 2018). Di conseguenza, agire precocemente, riuscendo ad interrompere il ciclo della violenza in una generazione o ridurne l'impatto sui bambini può aiutare non solo gli individui stessi, ma anche la loro discendenza (Moran, 2018).

Infine, dall'analisi dei nostri risultati è emersa una correlazione positiva tra la gravità psicopatologica dei pazienti e la gravità dell'abuso sessuale nell'infanzia.

I nostri risultati, infatti, suggeriscono che più il trauma è stato significativo, più grave risulta la psicopatologia associata all'outcome di trattamento. A tal proposito, è ampiamente dimostrato in letteratura che gli ACEs sono dei fattori predittivi di disturbi psichiatrici e di schemi maladattivi in età adulta (Adams et al., 2018; Noll, 2021; Pilkington et al., 2021). I bambini vittime di abusi fisici e sessuali sono infatti a maggiore rischio di sviluppare depressione, ansia, PTSD e SUD in età adulta (Adams et al., 2018; Noll, 2021; Banducci et al., 2014; Garner et al., 2014), oltre a presentare un maggiore rischio suicidario (Lloyd, 2021).

Nello specifico, nel nostro studio, è emerso come chi è in OMT con Metadone, e che quindi presenta livelli più gravi di psicopatologia, così come di malattia, presenta allo stesso modo una maggior gravità di abuso sessuale. Di contro, nonostante questi pazienti presentino una storia così grave di abuso, non riportano livelli significativi di difficoltà nel rapporto genitoriale. Sempre secondo i nostri dati, i pazienti con OUD senza OMT, che ricordano maggiori difficoltà nell'ambiente domestico, in particolare per ostilità e trascuratezza, riportano storie di abuso meno gravi.

Sulla base di questi dati si possono formulare due ipotesi: da un lato, è probabile che coloro che si trovano in OMT con Metadone esperiscano minori vissuti di dolore secondari alle esperienze avverse infantili di ostilità e trascuratezza essendo in terapia con un farmaco apparentemente della classe degli analgesici. A tal proposito un recente studio (Gerra et al.,

2023), ha dimostrato che pazienti con OUD in OMT, sottoposti a una condizione di ostracismo, hanno riportato un minor disagio psicologico soggettivo, rispetto al gruppo di controlli sani. Questo conferma che la percezione dell'esclusione sociale e quindi anche di trascuratezza in ambito familiare possa essere influenzata dall'uso di oppioidi a lungo termine (Gerra et al., 2023).

Dall'altro lato, i pazienti con OUD senza OMT, riferiscono probabilmente maggiori esperienze infantili di trascuratezza e ostilità genitoriale a seguito del percorso terapeutico all'interno di comunità riabilitative, il quale ha favorito la presa di consapevolezza della loro storia personale. Nonostante la letteratura in merito necessiti di essere ulteriormente approfondita, alcuni studi (Gottdiener, 2021; Maremmani et al., 2009) evidenziano il ruolo fondamentale della dipendenza da oppiacei come forma di automedicazione a difesa da emozioni intensamente disforiche con origine nei traumi infantili. In particolare, viene sottolineata l'importanza della psicoterapia nel percorso di cura degli affetti, con esito positivo sia in relazione alla dipendenza, sia in relazione alla presa di consapevolezza dei propri sentimenti e dei ricordi delle relazioni passate (Gottdiener, 2021).

Proprio tale percorso psicoterapico e comunitario può essere il responsabile degli aumentati livelli di ossitocina plasmatica (Gerra et al., 2017). Dal precedente studio del nostro gruppo di ricerca sono infatti emersi livelli più alti di ossitocina rispetto al gruppo di controllo, che potrebbero essere stati favoriti dalla stimolazione emotiva legata all'assistenza intensiva nella comunità terapeutica (Gerra et al., 2017).

A livello generale si potrebbe poi aggiungere una terza ipotesi, per cui, sulla base di quanto esposto fin ora, una storia più grave di abusi comporti livelli più gravi sia di psicopatologia che di abuso di sostanze. Di conseguenza, pazienti più gravi in OMT con Metadone riportano una maggior gravità di abuso sessuale, seguiti dai pazienti in OMT con

Buprenorfina e, infine, dai pazienti con OUD senza OMT, i quali presentano più vissuti di trascuratezza e ostilità ma minori abusi sessuali, di conseguenza, un outcome più favorevole.

L'outcome del trattamento dei SUD con storia di abusi infantili, quindi, risulta essere peggiore rispetto ai pazienti che non presentano ACEs. Ai follow-up, infatti, i pazienti con una storia di maltrattamenti mostrano un minore miglioramento in tutte le variabili di esito e una maggiore difficoltà nel mantenere il miglioramento nel consumo di alcol o sostanze a seguito del trattamento (Schücker et al., 2019). Di fronte a queste evidenze, si rende necessaria l'adozione di un trattamento aggiuntivo che si concentri sull'esperienza traumatica dei pazienti, con il fine di affrontare il loro disagio psichico, parallelamente al trattamento per il SUD (Schneider et al., 2008; Schücker et al., 2019).

6.1 Limiti dello studio

I risultati preliminari che abbiamo appena presentato vanno tuttavia interpretati con cautela poiché si possono evidenziare diverse limitazioni in questo studio.

Un'importante limitazione di questo studio è dovuta alla ridotta compliance di questi pazienti, poiché le valutazioni psicometriche non sempre sono state effettuate in contemporaneità al prelievo e non sempre sono state compilate in maniera precisa e completa.

Inoltre, è necessario tenere in considerazione che le ACEs sono state riportate dal paziente in maniera retrospettiva, così come sono state percepite dai pazienti, e che le conseguenze neurobiologiche provocate dall'abuso di sostanze a lungo termine non possono essere completamente escluse.

Infine, la mancanza dei dati relativi all'OT, in questa fase preliminare, rappresenta un'importante limitazione poiché impedisce di ragionare, in modo completo, sulle caratteristiche cliniche del campione e sugli obiettivi finali del nostro studio.

7. Conclusioni e direzioni future

In conclusione, questo studio preliminare conferma che le esperienze traumatiche precoci rappresentano un fattore determinante per lo strutturarsi di una vulnerabilità all'insorgenza della dipendenza da oppiacei.

Sulla base di una predisposizione genetica, le esperienze traumatiche determinano verosimilmente modificazioni epigenetiche tali da favorire alterazioni nei sistemi neurobiologici, in particolare nel sistema dell'ossitocina, che a loro volta contribuiscono all'esposizione alle sostanze e allo sviluppo della dipendenza.

Questo studio mostra come le esperienze traumatiche nell'infanzia più gravi si associno a una maggiore gravità psicopatologica e ad un peggiore outcome nel trattamento. Dall'analisi di laboratorio ci si attende che i pazienti affetti da OUD in OMT e in particolare in trattamento con Metadone presentino livelli di ossitocina soppressi, sia per l'effetto degli oppiacei, somministrati in cronico, sia per l'esposizione nell'infanzia a gravi traumi.

Sulla base di questi risultati emerge la necessità di creare programmi di intervento specializzati, che includano la gestione del trauma e delle sue conseguenze.

8. Bibliografia

- Adams, J., Mrug, S., & Knight, D. C. (2018). Characteristics of child physical and sexual abuse as predictors of psychopathology. *Child Abuse and Neglect*, *86*, 167–177.
<https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2018.09.019>
- Alexis Bailey, C., Zanos, P., Georgiou, P., Weber, C., Robinson, F., Kouimtsidis, C., Niforooshan, R., & Bailey, A. (2018). Oxytocin and opioid addiction revisited: old drug, new applications *British Journal of Pharmacology*, *175*, 2809–2824.
<https://doi.org/10.1111/bph.v175.14/issuetoc>
- American Psychiatric Association (2013). *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali – Quinta edizione. DSM-5*. Tr.it. Raffaello Cortina, Milano, 2015.
- Banducci AN, Hoffman EM, Lejuez CW, Koenen KC. (2014). The impact of childhood abuse on inpatient substance users: specific links with risky sex, aggression, and emotion dysregulation. *Child Abuse Negl.* 2014 May;38(5):928-38. doi: 10.1016/j.chiabu.2013.12.007.
- Bardo, M. T., Hammerslag, L. R., & Malone, S. G. (2021). Effect of early life social adversity on drug abuse vulnerability: Focus on corticotropin-releasing factor and oxytocin. In *Neuropharmacology* (Vol. 191). Elsevier Ltd.
<https://doi.org/10.1016/j.neurophar.2021.108567>
- Baxter, A., Anderson, M., Seelke, A. M., Kinnally, E. L., Freeman, S. M., & Bales, K. L. (2020). Oxytocin receptor binding in the titi monkey hippocampal formation is associated with parental status and partner affiliation. *Scientific Reports*, *10*(1).
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-74243-1>

- Bendix, M., Uvnäs-Moberg, K., Petersson, M., Gustavsson, P., Svanborg, P., Åsberg, M., & Jokinen, J. (2015). Plasma oxytocin and personality traits in psychiatric outpatients. *Psychoneuroendocrinology*, *57*, 102–110. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.04.003>
- Bicknell, R. J., Leng, G., Lincoln, D. W., & Russellt, J. A. (1988). Naloxone excites oxytocin neurones in the supraoptic nucleus of lactating rats after chronic morphine treatment. In *Journal of Physiology* (Vol. 396).
- Bifulco, A., Bernazzani, O., Moran, P. M., & Jacobs, C. (2005). The childhood experience of care and abuse questionnaire (CECA.Q): Validation in a community series. *British Journal of Clinical Psychology*, *44*(4), 563–581. <https://doi.org/10.1348/014466505X35344>
- Bonfiglio, N. S., Renati, R., Agus, M., & Penna, M. P. (2019). Validation of a substance craving questionnaire (SCQ) in Italian population. *Addictive Behaviors Reports*, *9*. <https://doi.org/10.1016/j.abrep.2019.100172>
- Broekhof, R., Nordahl, H. M., Tanum, L., & Selvik, S. G. (2023). Adverse childhood experiences and their association with substance use disorders in adulthood: A general population study (Young-HUNT). *Addictive Behaviors Reports*, *17*. <https://doi.org/10.1016/j.abrep.2023.100488>
- Buisman-Pijlman, F. T. A., Sumracki, N. M., Gordon, J. J., Hull, P. R., Carter, C. S., & Tops, M. (2014). Individual differences underlying susceptibility to addiction: Role for the endogenous oxytocin system. In *Pharmacology Biochemistry and Behavior* (Vol. 119, pp. 22–38). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.09.005>

- Butovsky, E., Juknat, A., Elbaz, J., Shabat-Simon, M., Eilam, R., Zangen, A., Altstein, M., & Vogel, Z. (2006). Chronic exposure to Δ^9 -tetrahydrocannabinol downregulates oxytocin and oxytocin-associated neurophysin in specific brain areas. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 31(4), 795–804. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2006.01.008>
- Caretti V., La Barbera D. (2013). Le dipendenze patologiche: clinica e psicopatologia. Milano: Cortina.
- Che, X., Cai, J., Liu, Y., Xu, T., Yang, J., & Wu, C. (2021). Oxytocin signaling in the treatment of drug addiction: Therapeutic opportunities and challenges. In *Pharmacology and Therapeutics* (Vol. 223). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107820>
- Cicchetti D, Handley ED (2019). Child maltreatment and the development of substance use and disorder. *Neurobiol. Stress* 10, 100144 [10.1016/j.ynstr.2018.100144](https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2018.100144)
- Danoff, J. S., Wroblewski, K. L., Graves, A. J., Quinn, G. C., Perkeybile, A. M., Kenkel, W. M., Lillard, T. S., Parikh, H. I., Golino, H. F., Gregory, S. G., Carter, C. S., Bales, K. L., & Connelly, J. J. (2021). Genetic, epigenetic, and environmental factors controlling oxytocin receptor gene expression. *Clinical Epigenetics*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s13148-021-01017-5>
- De Bernardis, E. & Busà, L. (2004). Orientamenti alla scelta della terapia agonista nella dipendenza da oppiacei. *Mission*. 10. 33-38.
- De Bernardis, E. (2018). Trattamenti sostitutivi: buprenorfina. In: *In Sostanza*, CLAD Edizioni (Verona), 340-348.
- Demirci, E., Ozmen, S., Kilic, E., & Oztop, D. B. (2016). The relationship between aggression, empathy skills and serum oxytocin levels in male children and adolescents

with attention deficit and hyperactivity disorder. *Behavioural Pharmacology*, 27(8), 681–688. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000234>

Dessoki, H. H., Abedrasoul, H. A., Dawoud, M. E., Mohamed, A. M., & Soltan, M. R. (2023). Oxytocin level among patients with opioid use disorder and its correlation with personality traits and perceived childhood trauma. *Middle East Current Psychiatry*, 30(1). <https://doi.org/10.1186/s43045-023-00289-2>

Donadon, M. F., Martin-Santos, R., & Osorio, F. de L. (2018). The associations between oxytocin and trauma in humans: A systematic review. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 154.

Driessen M, Meier S, Hill A, Wetterling T, Lange W, Junghanns K (2001) The course of anxiety, depression and drinking behaviours after completed detoxification in alcoholics with and without comorbid anxiety and depressive disorders. *Alcohol Alcohol* 36(3):249–255

Ellis, B. J., Horn, A. J., Carter, C. S., van IJzendoorn, M. H., & Bakermans-Kranenburg, M. J. (2021). Developmental programming of oxytocin through variation in early-life stress: Four meta-analyses and a theoretical reinterpretation. In *Clinical Psychology Review* (Vol. 86). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2021.101985>

Enoch, M. A. (2011). The role of early life stress as a predictor for alcohol and drug dependence. In *Psychopharmacology* (Vol. 214, Issue 1, pp. 17–31). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-1916-6>

Feldman, R., Gordon, I., Schneiderman, I., Weisman, O., & Zagoory-Sharon, O. (2010). Natural variations in maternal and paternal care are associated with systematic changes

- in oxytocin following parent-infant contact. *Psychoneuroendocrinology*, 35(8), 1133–1141. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.01.013>
- Ferguson JN, Young LJ & Insel TR (2002). Le basi neuroendocrine del riconoscimento sociale. *Front Neuroendocrinol* 23(2):200-24. doi: 10.1006/frne.2002.0229
- Fletcher, K. (2021). A Systematic Review of the Relationship between Child Sexual Abuse and Substance Use Issues. *Journal of Child Sexual Abuse*, 30(3), 258–277. <https://doi.org/10.1080/10538712.2020.1801937>
- Garner, B. R., Hunter, B. D., Smith, D. C., Smith, J. E., & Godley, M. D. (2014). The Relationship Between Child Maltreatment and Substance Abuse Treatment Outcomes Among Emerging Adults and Adolescents. *Child Maltreatment*, 19(3–4), 261–269. <https://doi.org/10.1177/1077559514547264>
- Gerhardt, S., Eidenmueller, K., Hoffmann, S., Bekier, N. K., Bach, P., Hermann, D., Koopmann, A., Sommer, W. H., Kiefer, F., & Vollstädt-Klein, S. (2022). A History of Childhood Maltreatment Has Substance- and Sex-Specific Effects on Craving During Treatment for Substance Use Disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 13. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.866019>
- Gerra, L. M., Gerra, G., Mercolini, L., Manfredini, M., Somaini, L., Pieri, C. M., Antonioni, M., Protti, M., Ossola, P., & Marchesi, C. (2017). Increased oxytocin levels among abstinent heroin addicts: Association with aggressiveness, psychiatric symptoms and perceived childhood neglect. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 75, 70–76. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.01.005>
- Gerra, M. L., Gerra, M. C., Tadonio, L., Pellegrini, P., Marchesi, C., Mattfeld, E., Gerra, G., & Ossola, P. (2021). Early parent-child interactions and substance use disorder: An

- attachment perspective on a biopsychosocial entanglement. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 131, pp. 560–580). Elsevier Ltd.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.09.052>
- Gerra, M. L., Ossola, P., Ardizzi, M., Martorana, S., Leoni, V., Riva, P., Preti, E., Marchesi, C., Gallese, V., De Panfilis, C. (2023). Divergent emotional and autonomic responses to Cyberball in patients with opioid use disorder on opioid agonist treatment. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, Volume 231, 2023, 173619, ISSN 0091-3057. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2023.173619>.
- Gimpl, G., & Fahrenholz, F. (2001). The Oxytocin Receptor System: Structure, Function, and Regulation. <http://physrev.physiology.org>
- Gottdiener, W.H. (2021). Supportive-Expressive Psychodynamic Psychotherapy for the Treatment of Opioid Use Disorder. *Psychodynamic Psychiatry*, 49:3, 388-403
- He, J., Yan, X., Wang, R., Zhao, J., Liu, J., Zhou, C., & Zeng, Y. (2022). Does Childhood Adversity Lead to Drug Addiction in Adulthood? A Study of Serial Mediators Based on Resilience and Depression. *Frontiers in Psychiatry*, 13. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.871459>
- Hoffmann, A., Benzano, D., Ornell, F., Kessler, F. H. P., von Diemen, L., & Schuch, J. B. (2022). Childhood trauma subtypes may influence the pattern of substance use and preferential substance in men with alcohol and/or crack-cocaine addiction. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 44(4), 416–419. <https://doi.org/10.47626/1516-4446-2021-2352>
- Insel TR (2003). L'attaccamento sociale è un disturbo da dipendenza? *Physiol Behav* 79(3):351-7. doi: 10.1016/s0031-9384(03)00148-3

- Johnston AL, Thevos AK, Randall CL, Anton RF (1991) Increased severity of alcohol withdrawal in in-patient alcoholics with a co-existing anxiety diagnosis. *Br J Addict* 86(6):719–725
- Johnstone, L. E., Brown, C. H., Meeren, H. K. M., Tienne, C., Vuijst, L., Brooks, P. J., Leng, G., & Russell, J. A. (2000). Local Morphine Withdrawal Increases c-fos Gene, Fos Protein, and Oxytocin Gene Expression in Hypothalamic Magnocellular Neurosecretory Cells.
- Jordan, S., & Sack, P.M., (2009). Schutz- und risikofaktoren [protective factors and risk factors]. In: Thomasius, R., Schulte-Markwort, M., Küstner, U.J., Riedesser, P. (Eds.), Suchtstörungen Im Kindes- Und Jugendalter–Das Handbuch: Grundlagen Und Praxis. Schattauer, Stuttgart, Germany, pp. 127–138
- Kim S, Iyengar U, Mayes LC, Potenza MN, Rutherford HJ, & Strathearn (2017) L. Mothers with substance addictions show reduced reward responses when viewing their own infant's face. *Human Brain Mapping*, 38(11):5421-39
- King, C. E., Gano, A., & Becker, H. C. (2020). The role of oxytocin in alcohol and drug abuse. In *Brain Research* (Vol. 1736). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.146761>
- Knudsen, E. I. (n.d.). Sensitive Periods in the Development of the Brain and Behavior.
- Kovacs GL, Sarnyai Z, & Szabo G. (1998). Oxytocin and addiction: a review. *Psychoneuroendocrinology* 23: 945±962.
- Kovatsi, L., & Nikolaou, K. (2019). Opioids and the hormone oxytocin. In *Vitamins and Hormones* (Vol. 111, pp. 195–225). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2019.05.003>

- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2016). Neurobiology of addiction: A neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry* 3,760–773.
- Kovfics, G. L., Laczi, F., Vecsernyts, M., Hddi, K., Telegdy, G., & Lfiszl62, F. A. (1987). Ex,peri_mental Bran Research Limbic oxytocin and arginineS-vasopressin in morphine tolerance and dependence. In *Exp Brain Res* (Vol. 65).
- Kraaijenvanger, E. J., He, Y., Spencer, H., Smith, A. K., Bos, P. A., & Boks, M. P. M. (2019). Epigenetic variability in the human oxytocin receptor (OXTR) gene: A possible pathway from early life experiences to psychopathologies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 96, 127–142.
- Lee, P. R., Brady, D. L., Shapiro, R. A., Dorsa, D. M., & Koenig, J. I. (2005). Social interaction deficits caused by chronic phencyclidine administration are reversed by oxytocin. *Neuropsychopharmacology*, 30(10), 1883–1894. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300722>
- Le Merrer J., Becker J.A.J., Befort K., & Kieffer B. L. (2009). Reward Processing by the Opioid System in the Brain. *Physiological Reviews* 89(4), 1379-1412. <https://doi.org/10.1152/physrev.00005.2009>
- Leza, L., Siria, S., López-Goñi, J. J., & Fernández-Montalvo, J. (2021). Adverse childhood experiences (ACEs) and substance use disorder (SUD): A scoping review. *Drug and Alcohol Dependence*, 221. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.108563>
- Lin, S. H., Chen, P. S., Lee, L. T., Lee, S. Y., Tsai, H. C., Chen, W. T., Chen, K. C., Lee, I. H., Lu, R. B., & Yang, Y. K. (2018). The association between the level of plasma oxytocin and craving among former heroin users. *European Addiction Research*, 24(2), 71–78. <https://doi.org/10.1159/000485563>

- Lin, S. H., Lee, L. T., Tsai, H. C., Chen, K. C., Chen, W. T., Lee, I. H., Lu, R. B., Chen, P. S., & Yang, Y. K. (2015). Association between blood level of plasma oxytocin and novelty seeking among methadone-maintained heroin users. *Neuropsychobiology*, *71*(2), 65–69. <https://doi.org/10.1159/000371637>
- Lloyd, S., & Larivée, A. (2021). Time, trauma, and the brain: How suicide came to have no significant precipitating event. *Science in Context*, *33*(3), 299–327. <https://doi.org/10.1017/S0269889721000065>
- Maremmani, A. G. I., Dell’Osso, L., & Maremmani, I. (2009). La doppia diagnosi: primarietà o secondarietà del disturbo psichiatrico rispetto alla tossicodipendenza. *Medicina delle tossicodipendenze: Italian Journal of the Addictions*, *17*, 61–72.
- Marino, L., Gukasyan, N., Hu, M. C., Campbell, A., Pavlicova, M., & Nunes, E. (2021). Psychological Symptoms and Outcomes in Adults Receiving Community-based Treatment for Substance Use Disorders. *Substance Use and Misuse*, *56*(9), 1258–1265. <https://doi.org/10.1080/10826084.2021.1910711>
- Massey, S. H., Backes, K. A., & Schuette, S. A. (2016). Plasma oxytocin concentration and depressive symptoms: a review of current evidence and directions for future research. In *Depression and Anxiety* (Vol. 33, Issue 4, pp. 316–322). Blackwell Publishing Inc. <https://doi.org/10.1002/da.22467>
- McGregor IS, & Bowen MT. (2012) Breaking the loop: oxytocin as a potential treatment for drug addiction. *Horm Behav* *61*(3):331–9.
- McGregor, I. S., Callaghan, P. D., & Hunt, G. E. (2008). From ultrasocial to antisocial: A role for oxytocin in the acute reinforcing effects and long-term adverse consequences of

- drug use? In *British Journal of Pharmacology* (Vol. 154, Issue 2, pp. 358–368).
<https://doi.org/10.1038/bjp.2008.132>
- Meaney MJ, Brake W, & Gratton A. (2002) Regolazione ambientale dello sviluppo dei sistemi dopaminergici mesolimbici: un meccanismo neurobiologico per la vulnerabilità all'abuso di droga? *Psychoneuroendocrinology* 27(1- 2):127-38. doi: 0.1016/s0306-4530(01)00040-3
- Meyer, D., Siddiqui, Z., Deol, E., Paracha, A., Mujovic, H., Abro, Z., Chang, S., Abid, A., Tyler, J., Rehman, H., Bera, S., Khan, Z., Vasireddy, S., Chalichama, J., Fidahussain, A., Paracha, M., Ahmed, Z., Alyasiry, N., Engelhardt, M., ... Cepele, I. (2023). Adverse Childhood Experiences and Opioid Use Disorder: A Systematic Review. *Psychoneuroendocrinology*, 153, 106224.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2023.106224>
- Mohamed, I. I., Ahmad, H. E. K., Hassaan, S. H., & Hassan, S. M. (2020). Assessment of anxiety and depression among substance use disorder patients: a case-control study. *Middle East Current Psychiatry*, 27(1). <https://doi.org/10.1186/s43045-020-00029-w>
- Moran, L., Keenan, E., & Elmusharaf, K. (2018). Barriers to progressing through a methadone maintenance treatment programme: Perspectives of the clients in the Mid-West of Ireland's drug and alcohol services. *BMC Health Services Research*, 18(1).
<https://doi.org/10.1186/s12913-018-3717-2>
- Neumann, I. D., & Landgraf, R. (2012). Balance of brain oxytocin and vasopressin: Implications for anxiety, depression, and social behaviors. In *Trends in Neurosciences* (Vol. 35, Issue 11, pp. 649–659). <https://doi.org/10.1016/j.tins.2012.08.004>

- Nilsson, M., Padyab, M., McCarty, D., Lundgren, L. (2020) Sexual Abuse and Future Mental Health Hospitalization in a Swedish National Sample of Men Who Use Opioids *Journal of addiction medicine*, 14(4): e24-e28 <https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000578>
- Noll, J. G. (2021). Child Sexual Abuse as a Unique Risk Factor for the Development of Psychopathology: The Compounded Convergence of Mechanisms. *Annual Review of Clinical Psychology Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2021, 17, 439–464. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-081219>
- Olf, M., Frijling, J. L., Kubzansky, L. D., Bradley, B., Ellenbogen, M. A., Cardoso, C., Bartz, J. A., Yee, J. R., & van Zuiden, M. (2013). The role of oxytocin in social bonding, stress regulation and mental health: An update on the moderating effects of context and interindividual differences. *Psychoneuroendocrinology*, 38(9), 1883–1894. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.06.019>
- Oswald, Lynn M., Kelly E. Dunn, David A. Seminowicz, and Carla L. Storr. (2021). Early Life Stress and Risks for Opioid Misuse: Review of Data Supporting Neurobiological Underpinnings. *Journal of Personalized Medicine* 11, no. 4: 315. <https://doi.org/10.3390/jpm11040315>
- Panlilio, L. V., Stull, S. W., Kowalczyk, W. J., Phillips, K. A., Schroeder, J. R., Bertz, J. W., Vahabzadeh, M., Lin, J. L., Mezghanni, M., Nunes, E. V., Epstein, D. H., & Preston, K. L. (2019). Stress, craving and mood as predictors of early dropout from opioid agonist therapy. *Drug and Alcohol Dependence*, 202, 200–208. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.05.026>
- Perkonig A, Settele A, Pfister H, Hofler M, Frohlich C, Zimmermann P, Wittchen HU (2006) Where have they been? Service use of regular substance users with and without

- abuse and dependence. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 41(6):470–479.
<https://doi.org/10.1007/s00127-006-0044-4>
- Piacentine, L. B. (2013). Spirituality, Religiosity, Depression, Anxiety, and Drug-Use Consequences During Methadone Maintenance Therapy. *Western Journal of Nursing Research*, 35(6), 795–814. <https://doi.org/10.1177/0193945913479452>
- Pilkington, P. D., Bishop, A., & Younan, R. (2021). Adverse childhood experiences and early maladaptive schemas in adulthood: A systematic review and meta-analysis. In *Clinical Psychology and Psychotherapy* (Vol. 28, Issue 3, pp. 569–584). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/cpp.2533>
- Reimers, M. A., Riley, B. P., Kalsi, G., Kertes, D. A., & Kendler, K. S. (2012). Pathway based analysis of genotypes in relation to alcohol dependence. In *Pharmacogenomics Journal* (Vol. 12, Issue 4, pp. 342–348). <https://doi.org/10.1038/tpj.2011.10>
- Russell, J., Leng, G., & Bicknell, R. (1995). Opioid tolerance and dependence in the magnocellular oxytocin system: a physiological mechanism? *Experimental Physiology*, 80(3), 307–340. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.1995.sp003850>
- Sanchez, K., Walker, R., Campbell, A. N. C., Greer, T. L., Hu, M. C., Grannemann, B. D., Nunes, E. V., & Trivedi, M. H. (2015). Depressive symptoms and associated clinical characteristics in outpatients seeking community-based treatment for alcohol and drug problems. *Substance Abuse*, 36(3), 297–303.
<https://doi.org/10.1080/08897077.2014.937845>
- Santo, T., Campbell, G., Gisev, N., Tran, L. T., Colledge, S., Di Tanna, G. L., & Degenhardt, L. (2021). Prevalence of childhood maltreatment among people with opioid use

- disorder: A systematic review and meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 219. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108459>
- Schneider, R., Cronkite, R., & Timko, C. (2008). Lifetime physical and sexual abuse and substance use treatment outcomes in men. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 35(4), 353–361. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2008.01.001>
- Schückher, F., Sellin, T., Engström, I., & Berglund, K. (2019). History of childhood abuse is associated with less positive treatment outcomes in socially stable women with alcohol use disorder. *BMC Women's Health*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12905-019-0857-4>
- Strathearn L, Mertens CE, Mayes L, Rutherford H, Rajhans P, Xu G, et al. (2019). Pathways relating the neurobiology of attachment to drug addiction. *Frontiers in psychiatry* 2019:737.
- Tops, M., Koole, S. L., Ijzerman, H., & Buisman-Pijlman, F. T. A. (2014). Why social attachment and oxytocin protect against addiction and stress: Insights from the dynamics between ventral and dorsal corticostriatal systems. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 119, 39–48. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.07.015>
- Vuong, C., Van Uum, S. H. M., O'Dell, L. E., Lutfy, K., & Friedman, T. C. (2010). The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems. In *Endocrine Reviews* (Vol. 31, Issue 1, pp. 98–132). <https://doi.org/10.1210/er.2009-0009>
- Wichers, M., Gillespie, N. A., & Kendler, K. S. (2013). Genetic and Environmental Predictors of Latent Trajectories of Alcohol Use from Adolescence to Adulthood: A Male Twin Study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 37(3), 498–506. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2012.01939.x>

You, Z.-D., Li, J.-H., Song, C.-Y., Wang, C.-H., & Lu, C.-L. (n.d.). Chronic morphine treatment inhibits oxytocin synthesis in rats (Vol. 11).

Zanos, P., Georgiou, P., Wright, S. R., Hourani, S. M., Kitchen, I., Winsky-Sommerer, R., & Bailey, A. (2014). The oxytocin analogue carbetocin prevents emotional impairment and stress-induced reinstatement of opioid-seeking in morphine-abstinent mice. *Neuropsychopharmacology*, *39*(4), 855–865. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.285>

Zanos P, Georgiou P, Weber C, Robinson F, Kouimtsidis C, Niforooshan R, et al. (2018). Oxytocin and opioid addiction revisited: old drug, new applications. *British journal of pharmacology*. 2018;175(14):2809-24.

Ringraziamenti

Al termine di questo elaborato, mi è doveroso dedicare questo spazio a tutte le persone che, con il loro supporto, mi hanno aiutato in questo meraviglioso percorso di approfondimento.

Ringrazio il mio relatore, il Dott. Carlo Marchesi, e la mia controrelatrice, la Dott.ssa Maria Lidia Gerra, non solo per avermi proposto con entusiasmo questo progetto di tesi, ma soprattutto per avermi seguito passo dopo passo, con grande disponibilità, in ogni fase della realizzazione di questa tesi.

Ringrazio la Dott.ssa Elena De Luca, specializzanda con cui ho collaborato in questa ricerca, per la sua disponibilità per ogni chiarimento, la sua pazienza e il suo supporto nei momenti di difficoltà.

Ringrazio i medici, gli specializzandi, gli infermieri e tutto il personale del SerDP di Parma, per la loro disponibilità, accoglienza e per l'aiuto fornito alla realizzazione di questa ricerca. Ringrazio i medici, gli specializzandi, gli infermieri e tutto il personale del reparto di Psichiatria dell'Ausl di Parma, per aver messo a disposizione gli spazi e i materiali fondamentali per le varie fasi di questo progetto di ricerca.

Ringrazio tutti i pazienti che si sono resi disponibili, che hanno risposto con serietà e diligenza anche alle domande più difficili, senza i quali questa ricerca non sarebbe stata possibile.

Un ultimo ringraziamento lo rivolgo a tutti coloro che con il loro affetto mi sono stati vicino e mi hanno supportato in questi mesi e in questi anni, li ringrazio per non aver mai smesso di credere in questo percorso, nonostante a volte la mia speranza vacillasse. Anche grazie a voi, oggi ci credo più che mai. Grazie.