CONSORZIO
UNIVERSITARIO
HUMANITAS

Master di II Livello in

Psichiatria Clinica

Dalla vulnerabilità alla compulsività: basi neuropsicologiche delle dipendenze da sostanze tra funzioni esecutive, memoria e interocezione

Candidato: Bianchi Anna

MA17600015

Anno Accademico 2025/2026

Indice

Capitolo 1 - Introduzione 3
- 1.1 Epidemiologia e rilevanza clinica delle dipendenze da sostanze
- 1.2 Evoluzione del costrutto: dal modello morale al modello neurobiologico

Capitolo 2 - Modelli neuropsicologici delle dipendenze 8
- 2.1 Il sistema dopaminergico mesolimbico e il circuito della ricompensa
- 2.2 Dopamine reward system: piacere, salienza motivazionale e predizione
- 2.3 Neuroadattamenti: tolleranza, sensibilizzazione e allostasi
- 2.4 Il modello opponent process di Koob: dall'euforia all'anedonia
- 2.5 Il passaggio dall'uso impulsivo alla compulsività

Capitolo 3 - Vulnerabilità neuropsicologica 15
- 3.1 Funzioni esecutive: anatomia del PFC e deficit nella dipendenza
- 3.2 Controllo inibitorio, flessibilità cognitiva e decision-making
- 3.3 Impulsività come tratto predisponente
- 3.4 Negative urgency: impulsività negli stati emotivi negativi
- 3.5 Alessitimia e introcezione: difficoltà nel riconoscimento degli stati interni
- 3.6 Differenze di genere nella vulnerabilità neuropsicologica
- 3.7 Stress precoce, trauma e neurobiologia della vulnerabilità individuale

Capitolo 4 - Mantenimento della dipendenza 25
- 4.1 Craving: substrati neurali, cue-reactivity e trigger ambientali
- 4.2 Memoria implicita ed esplicita nel mantenimento del comportamento additivo
- 4.3 Apprendimento per rinforzo e reward prediction error
- 4.4 Bias attentivo e automatismi comportamentali

Capitolo 5 - Dall'impulsività alla compulsività 31
- 5.1 Il continuum impulsività–compulsività: un modello dimensionale
- 5.2 Substrati neurali differenziali: striato ventrale vs. dorsale
- 5.3 La transizione da comportamento goal-directed a habitual
- 5.4 Differenze di genere nei pattern di transizione
- 5.5 Implicazioni cliniche: perché il paziente "sa ma non riesce a smettere"

Capitolo 6 - Valutazione neuropsicologica del paziente con DUS 36
- 6.1 Il profilo cognitivo atteso: cosa ci dicono i modelli
- 6.2 Strumenti di valutazione delle funzioni esecutive (WCST, IGT, Stop Signal Task)
- 6.3 Valutazione di impulsività, craving e introcezione
- 6.4 Come i modelli neuropsicologici orientano il piano di trattamento

Conclusioni 42
- 7.1 Sintesi del modello vulnerabilità→mantenimento→compulsività
- 7.2 Prospettive future: biomarker, neurofeedback

Bibliografia 47

Capitolo 1 - Introduzione

1.1 Epidemiologia e rilevanza clinica delle dipendenze da sostanze

Il Disturbo da Uso di Sostanze (DUS) è oggi una delle principali emergenze sanitarie a livello mondiale, con ripercussioni che toccano insieme la sfera medica, quella psicologica, quella sociale e quella economica. L'Ufficio delle Nazioni Unite contro la Droga ed il Crimine, nel World Drug Report 2025, stima che nel 2023 circa 316 milioni di persone tra i 15 e i 64 anni abbiano fatto uso di droghe illecite (escludendo alcol e tabacco), pari al 6% della popolazione in quella fascia d'età, contro il 5,2% del 2013 - un aumento del 28% nell'arco di un decennio. La cannabis resta la sostanza più diffusa, con 244 milioni di consumatori, seguita da oppioidi (61 milioni), anfetamine (30,7 milioni), cocaina (25 milioni) ed ecstasy (21 milioni). Il numero di persone con un disturbo da uso di droghe propriamente detto è inoltre aumentato del 13% rispetto all'anno precedente, ma l'accesso ai servizi di trattamento resta drammaticamente inadeguato: solo l'8,1% di quante ne avrebbero bisogno è riuscito effettivamente a curarsi nel 2023, un treatment gap che a livello globale resta enorme.

Anche in Europa il fenomeno mantiene un peso clinico considerevole. L'Agenzia dell'Unione Europea per le Droghe (EUDA) descrive un mercato delle sostanze stupefacenti che resta ampiamente disponibile in tutti i Paesi membri e che continua a trasformarsi: nuove sostanze psicoattive, cocaina sempre più pura, mercati online in espansione. La cannabis resta la sostanza illecita più diffusa; la cocaina segue al secondo posto, con una purezza crescente che ne aumenta il potenziale di dipendenza. Gli oppioidi, pur riguardando numeri assoluti più contenuti, restano responsabili della quota maggiore di decessi droga-correlati e di richieste di trattamento specialistico - un quadro aggravato dalla comparsa di nuovi oppioidi sintetici come i nitazeni, capaci di una potenza farmacologica di ordini di grandezza superiore a quella dell'eroina.

In Italia il quadro tra i giovani mostra segnali misti. Secondo lo studio ESPAD Italia 2024 (Cnr-Ifc), che ha coinvolto oltre 20.000 studenti tra i 15 e i 19 anni, il consumo di sostanze psicoattive illegali appare in leggero calo rispetto agli anni precedenti: la cannabis, pur restando la sostanza più diffusa, è scesa al 21% (dal 22% del 2023), mentre risultano in calo anche nuove sostanze psicoattive, cannabinoidi sintetici, stimolanti, cocaina e allucinogeni. Nel complesso, quasi 910.000 studenti (37% della popolazione studentesca) hanno fatto uso di almeno una sostanza illegale nella vita, e 620.000 (25%) nell'ultimo anno; preoccupa

tuttavia la precocità dei consumi, con oltre un terzo degli studenti che ha provato cannabis prima dei 14 anni. A questo quadro si affianca un dato nuovo e allarmante: nel 2024 è esploso il consumo di psicofarmaci senza prescrizione medica tra gli adolescenti, che ha raggiunto livelli record (12% nell'ultimo anno, con prevalenza doppia tra le ragazze), e per la prima volta i decessi attribuiti a cocaina/crack hanno raggiunto quelli da eroina/oppiacei.

Accanto alle droghe illecite, resta poi l'alcol, che continua a rappresentare un problema sociale di primo piano: il consumo rischioso o dannoso riguarda milioni di italiani, il binge drinking è particolarmente diffuso tra i più giovani - con un abbassamento preoccupante dell'età della prima intossicazione, spesso prima dei 14 anni - e l'alcol figura tra i principali fattori di rischio per malattia, disabilità e morte prematura nel nostro Paese.

I tassi di prevalenza, però, raccontano solo una parte della storia: altrettanto rilevante è la gravità delle comorbidità psichiatriche e mediche che accompagnano il DUS. Nei pazienti compaiono spesso disturbi dell'umore (depressione maggiore, disturbo bipolare), disturbi d'ansia, disturbo post-traumatico da stress e alterazioni neurocognitive significative. Quando DUS e altri disturbi psichiatrici coesistono - la cosiddetta "doppia diagnosi", o dual diagnosis - il percorso diagnostico e terapeutico si complica notevolmente, perché richiede di affrontare entrambe le condizioni in parallelo. Le stime parlano di un 50-70% dei pazienti con DUS che presenta almeno un disturbo psichiatrico in comorbidità, con tassi particolarmente alti per umore e ansia.

Sul piano medico, le conseguenze sono altrettanto severe: patologie epatiche (cirrosi, epatite C), cardiovascolari (cardiomiopatia da cocaina, aritmie), polmonari (BPCO da fumo, polmoniti da inalazione), infettive (HIV, epatite B e C nei consumatori per via endovenosa) e neurologiche (neuropatie periferiche, encefalopatia di Wernicke-Korsakoff nell'alcolismo). La mortalità legata all'uso di sostanze - in particolare per overdose da oppioidi - resta tra le principali cause di morte prevenibile su scala globale, anche se il dato più recente offre un segnale di speranza: negli Stati Uniti, dopo il picco di 110.037 decessi per overdose stimati nel 2023, il 2024 ha registrato un crollo storico del 26,9% (80.391 decessi), il calo annuale più marcato mai osservato, e le proiezioni più recenti indicano un'ulteriore discesa per il 2025. Un'inversione di tendenza che, per quanto incoraggiante, non deve far perdere di vista la gravità del fenomeno: gli oppioidi restano coinvolti in oltre due terzi di questi decessi, e i progressi rimangono diseguali tra Stati e gruppi di popolazione.

C'è poi un aspetto che più di ogni altro impone una riflessione sui meccanismi che sottendono questa patologia: la sua cronicità. Il DUS ha un andamento recidivante, con ricadute frequenti anche dopo periodi prolungati di astinenza, nonostante conseguenze negative spesso evidenti a chiunque, incluso il paziente stesso. I tassi di ricaduta nei DUS, del 40-60%, sono sovrapponibili a quelli di altre patologie croniche come il diabete o l'ipertensione: un dato che da solo basterebbe a sgombrare il campo dall'idea che la dipendenza sia una questione di "forza di volontà", trattandosi invece di una patologia cerebrale che richiede cure continuative e personalizzate. Resta da capire, allora, perché il paziente "sa ma non riesce a smettere".

1.2 Evoluzione del costrutto: dal modello morale al modello neurobiologico

Il modo in cui abbiamo compreso la dipendenza è cambiato radicalmente nel corso dei secoli, di pari passo con i mutamenti culturali, filosofici e scientifici delle diverse epoche. Ricostruire questo percorso non serve solo a inquadrare storicamente la ricerca neuropsicologica contemporanea: aiuta anche ad apprezzare quanto sia stato profondo il cambio di paradigma che ha trasformato l'approccio clinico al paziente dipendente.

Il modello morale. Per gran parte della storia umana, l'uso compulsivo di sostanze è stato letto attraverso la lente del "modello morale": un fallimento della volontà, un vizio, una debolezza caratteriale, in certi contesti religiosi addirittura un peccato. La persona dipendente era considerata pienamente responsabile delle proprie azioni, e la "cura" consisteva soprattutto in approcci punitivi, rieducazione morale o esclusione sociale. Per quanto oggi scientificamente insostenibile, questa visione ha lasciato un'eredità pesante: lo stigma che ancora circonda i pazienti con DUS, che ostacola l'accesso alle cure e alimenta vergogna e colpa, peggiorando la prognosi. Non a caso, diversi studi recenti indicano la vergogna e il timore del giudizio sociale tra le ragioni più citate dai pazienti per non aver cercato aiuto.

Il modello medico (disease model). Con il progresso delle conoscenze mediche e psichiatriche nel XX secolo, l'attenzione si è spostata progressivamente verso il "modello medico" o "modello della malattia". Un passaggio chiave si colloca nel 1956, quando l'American Medical Association riconosce l'alcolismo come malattia, aprendo la strada a una concezione della dipendenza come patologia cronica - non diversa, in questo, dal diabete o dall'ipertensione - caratterizzata da alterazioni fisiologiche e bisognosa di trattamento medico. Il merito di questo modello è stato enorme: ha spostato la dipendenza dall'ambito morale a quello medico, rendendo possibile la ricerca scientifica e la decriminalizzazione del paziente.

Nella sua versione più semplicistica, però, rischiava di ridurre la dipendenza a una "malattia del corpo", lasciando in ombra le dimensioni psicologiche, relazionali e sociali.

Il modello biopsicosociale. Negli anni '70 e '80 arriva il modello biopsicosociale di Engel, che amplia ulteriormente la prospettiva: la dipendenza non nasce da fattori esclusivamente biologici, ma dall'interazione complessa tra predisposizioni genetiche e neurobiologiche, fattori psicologici (personalità, traumi, comorbidità psichiatriche) e fattori sociali e ambientali (contesto familiare, pressione dei pari, disponibilità delle sostanze, condizioni socioeconomiche). Si tratta di un modello ecologicamente valido e clinicamente utile, perché suggerisce interventi su più livelli contemporaneamente; nella sua formulazione originaria, tuttavia, mancava ancora di una specificazione neurobiologica dettagliata di come questi fattori interagiscano tra loro.

Il modello neurobiologico contemporaneo. È solo con le moderne neuroscienze, a partire dagli anni '90, che si arriva all'attuale modello neurobiologico. Tecniche di neuroimaging funzionale come fMRI e PET, studi di genetica molecolare e modelli animali sempre più sofisticati hanno permesso di dimostrare che l'esposizione cronica alle sostanze d'abuso produce cambiamenti profondi e duraturi nella struttura e nella funzione del cervello. La dipendenza viene oggi riconosciuta come una patologia cerebrale che altera i circuiti neurali della gratificazione, della motivazione, della memoria e del controllo inibitorio - una visione formalizzata nel 2011 dall'American Society of Addiction Medicine (ASAM), che ha ridefinito la dipendenza come "una malattia cronica del cervello che coinvolge i circuiti della ricompensa, della motivazione, della memoria e dei circuiti correlati".

Questo cambio di paradigma ha avuto un effetto immediato: ha permesso di destigmatizzare il paziente, spostando il focus dalla "colpa morale" alla "vulnerabilità neurobiologica", e ha aperto la strada a interventi farmacologici e psicoterapici pensati per ripristinare l'equilibrio dei sistemi neurotrasmettitoriali alterati. Va detto, però, che il modello neurobiologico non nega né la responsabilità personale né il peso dei fattori psicosociali: li integra, piuttosto, in una visione più completa e scientificamente solida della patologia. Come ha scritto Nora Volkow insieme ai suoi colleghi, la dipendenza è una patologia del cervello, ma il cervello stesso è un organo sociale, che si sviluppa e funziona dentro un contesto relazionale e culturale.

1.2.1 Il Disturbo da Uso di Sostanze nel DSM-5-TR

Il DSM-5-TR (APA, 2022) ha introdotto cambiamenti rilevanti nel modo di concettualizzare diagnosticamente le dipendenze rispetto alle edizioni precedenti. La distinzione tra "abuso" e "dipendenza", presente nel DSM-IV, è stata abbandonata a favore di un unico costrutto dimensionale: il Disturbo da Uso di Sostanze (DUS), la cui gravità si stabilisce in base al numero di criteri soddisfatti (lieve: 2-3 criteri; moderato: 4-5 criteri; grave: 6 o più su 11 totali).

I criteri diagnostici riflettono quattro dimensioni principali della patologia. La prima è il controllo compromesso: uso in quantità o per periodi superiori al previsto, desiderio persistente o tentativi falliti di ridurre il consumo, tempo eccessivo dedicato a procurarsi, usare o riprendersi dalla sostanza, craving. La seconda è la compromissione sociale: incapacità di adempiere agli obblighi principali, uso continuato nonostante i problemi sociali o interpersonali che ne derivano, abbandono di attività importanti. La terza riguarda l'uso rischioso: assunzione in situazioni fisicamente pericolose, persistenza dell'uso nonostante problemi fisici o psicologici evidenti. La quarta, infine, comprende i criteri farmacologici: tolleranza e astinenza.

Questa impostazione dimensionale è coerente con il modello neurobiologico, che descrive la dipendenza come un continuum piuttosto che come una categoria netta. Riconosce, in altre parole, che la dipendenza non è un fenomeno tutto-o-niente, ma si manifesta con gradi diversi di gravità - e che il trattamento va calibrato di conseguenza, sulla base sia della gravità del disturbo sia del profilo neuropsicologico del paziente.

Capitolo 2 - Modelli neuropsicologici delle dipendenze

2.1 Il sistema dopaminergico mesolimbico e il circuito della ricompensa

Per capire le basi neurobiologiche delle dipendenze occorre partire dal sistema dopaminergico mesolimbico, più comunemente noto come "circuito della ricompensa" (reward circuit o reward system). Si tratta di un network neurale conservato nel corso dell'evoluzione tra le specie vertebrate, che origina nell'Area Tegmentale Ventrale (VTA) del mesencefalo: da qui i neuroni dopaminergici proiettano verso diverse strutture limbiche e corticali. Le proiezioni principali raggiungono il Nucleus Accumbens (NAc) nello striato ventrale - la struttura cardine del sistema di ricompensa - ma coinvolgono anche l'amigdala, l'ippocampo, la corteccia prefrontale (PFC), la corteccia cingolata anteriore (ACC) e l'insula. Insieme, queste strutture formano il substrato neuroanatomico del ciclo motivazionale che guida il comportamento orientato alla ricompensa.

In condizioni fisiologiche, questo circuito si è evoluto per favorire la sopravvivenza della specie, mediando le risposte a stimoli naturalmente gratificanti come il cibo, l'acqua, l'interazione sociale e il sesso. Quando una persona sperimenta uno di questi stimoli, si verifica un rilascio fasico di dopamina nel NAc: ne nasce una sensazione di piacere che rinforza il comportamento appena messo in atto, aumentando la probabilità che venga ripetuto in futuro attraverso meccanismi di apprendimento associativo. Il NAc, dal punto di vista anatomico, si divide in due compartimenti con funzioni parzialmente distinte: il core (nucleo), più legato alle strutture motorie e all'esecuzione dei comportamenti motivati, e la shell (guscio), più connessa alle strutture limbiche e coinvolta nell'attribuzione del valore affettivo agli stimoli.

Le sostanze d'abuso, pur agendo con meccanismi farmacologici molto diversi tra loro, convergono tutte su questo stesso pathway, inducendo un rilascio di dopamina nel NAc decisamente più rapido, massiccio e prolungato rispetto a quello generato dai rinforzi naturali. Qualche esempio: cocaina e anfetamine bloccano o addirittura invertono il funzionamento dei trasportatori della dopamina (DAT), impedendone il reuptake o pompando dopamina direttamente nello spazio sinaptico; eroina e altri oppioidi si legano ai recettori mu-oppioidi, disinibendo i neuroni dopaminergici della VTA (normalmente tenuti a freno da interneuroni GABAergici); la nicotina agisce direttamente sui recettori nicotinici dell'acetilcolina (nAChR) presenti sui neuroni dopaminergici della VTA; l'alcol coinvolge molteplici sistemi insieme - potenzia il GABA, inibisce il glutammato, stimola gli oppioidi

endogeni - con un effetto netto di potenziamento del tono dopaminergico; la cannabis, infine, attiva i recettori cannabinoidi CB1 sui terminali GABAergici della VTA, disinibendo a sua volta i neuroni dopaminergici.

Il risultato di questa iperstimolazione è un vero e proprio "dirottamento" del circuito della ricompensa: alla sostanza viene attribuito un valore motivazionale sproporzionato rispetto a qualunque altro stimolo naturale, ed è qui che si pongono le basi neurobiologiche della dipendenza. Gli studi PET offrono un dato particolarmente eloquente a questo proposito: mentre i rinforzi naturali - il cibo, ad esempio - fanno aumentare la dopamina nel NAc del 100-200%, la cocaina arriva al 300-400%, e l'eroina supera anche questa soglia. È questa sproporzione quantitativa nel segnale dopaminergico a spiegare perché le sostanze d'abuso abbiano un potere rinforzante così superiore rispetto ai rinforzi naturali, e perché, con il tempo, il cervello dipendente finisca per "disinteressarsi" praticamente di tutto ciò che non è la droga.

2.2 Dopamine reward system: piacere, salienza motivazionale e predizione

Un filone di ricerca seminale, condotto da Berridge e Robinson su ratti con lesioni dopaminergiche massicce indotte dalla 6-idrossidopamina (6-OHDA), ha rivelato qualcosa di sorprendente: gli animali, pur avendo perso completamente la motivazione a procurarsi cibo (al punto da lasciarsi morire di fame anche con cibo disponibile - wanting abolito), continuavano a mostrare reazioni di piacere quando il cibo veniva posto direttamente in bocca, come leccamento delle labbra ed espressioni facciali positive (liking preservato). Una dimostrazione piuttosto netta che la dopamina non è il neurotrasmettitore del piacere soggettivo in sé, ma piuttosto del desiderio e della motivazione a ottenere la ricompensa. Il liking, cioè il piacere edonico, è mediato invece principalmente dai sistemi oppioidi endogeni e cannabinoidi nel NAc, soprattutto nella shell.

Secondo la teoria della salienza incentivante (incentive salience theory), la dopamina media il processo attraverso cui uno stimolo acquista salienza motivazionale: lo trasforma da semplice percezione neutra in un vero magnete motivazionale, capace di "chiamare" l'organismo verso di sé e di spingerlo ad agire per ottenerlo. Nella dipendenza, il sistema dopaminergico sensibilizzato attribuisce una salienza incentivante patologicamente elevata non solo alla sostanza, ma anche a tutti gli stimoli ambientali - luoghi, persone, oggetti, stati emotivi - che sono stati ripetutamente associati al suo uso. Questi cue condizionati diventano così potenti

trigger del craving, capaci di innescare un desiderio intenso di assumere la sostanza anche quando, di fatto, non ne deriva più alcun piacere reale.

Questa dissociazione tra liking e wanting ha implicazioni cliniche profonde. Spiega perché i pazienti dipendenti possano continuare a desiderare intensamente la sostanza (wanting elevato) anche quando dichiarano di non trarne più alcun piacere (liking ridotto per effetto della tolleranza). E spiega anche perché limitarsi a "ricordare" al paziente che la droga non gli dà più piacere sia, come strategia terapeutica, largamente insufficiente: il wanting è governato da un sistema neurobiologico relativamente autonomo, che non risponde facilmente alla persuasione razionale.

La dopamina gioca poi un ruolo altrettanto cruciale nell'apprendimento associativo, attraverso il meccanismo del Reward Prediction Error (RPE), scoperto dal neuroscienziato Wolfram Schultz tramite studi elettrofisiologici su primati non umani. I neuroni dopaminergici della VTA, in pratica, non rispondono alla ricompensa in sé, ma alla differenza tra ciò che era atteso e ciò che viene effettivamente ricevuto. Se la ricompensa supera le aspettative (RPE positivo), si registra un picco fasico di dopamina che aggiorna le aspettative verso l'alto e consolida l'apprendimento. Se corrisponde esattamente a quanto previsto (RPE neutro), non c'è alcuna variazione nel firing dopaminergico. Se invece è inferiore al previsto, o del tutto assente (RPE negativo), il firing dopaminergico viene soppresso, segnalando la necessità di abbassare le aspettative.

Le droghe, inducendo un rilascio farmacologico diretto di dopamina che bypassa completamente i normali meccanismi di controllo fisiologico, generano un segnale di RPE positivo artificialmente - e persistentemente - elevato. Ne risulta un sovra-apprendimento patologico del valore della sostanza e dei cue ad essa associati. Con l'uso ripetuto, il segnale di RPE finisce per spostarsi nel tempo: la dopamina non viene più rilasciata al momento del consumo, ma già alla presentazione del cue condizionato - la siringa, il bar - che diventa esso stesso il predittore della ricompensa.

2.3 Neuroadattamenti: tolleranza, sensibilizzazione e allostasi

L'esposizione cronica alle sostanze d'abuso scatena una serie di neuroadattamenti profondi, sia strutturali che funzionali, che rappresentano il tentativo del cervello di ripristinare l'omeostasi davanti a un'iperstimolazione continua. Clinicamente, questi adattamenti si traducono in due fenomeni opposti che però coesistono: tolleranza e sensibilizzazione.

La tolleranza è la necessità di assumere dosi sempre maggiori per ottenere gli stessi effetti iniziali. A livello neurobiologico corrisponde a una down-regulation dei recettori dopaminergici D2 nello striato - quindi a una riduzione del numero di recettori disponibili - e a un calo del rilascio basale di dopamina. Gli studi PET mostrano che i pazienti con DUS da cocaina, alcol e oppioidi presentano una riduzione significativa della disponibilità dei recettori D2 nello striato, correlata alla gravità della dipendenza; una riduzione che può persistere per mesi, o addirittura anni, dopo l'astinenza, contribuendo alla vulnerabilità a lungo termine verso le ricadute. L'ipofunzionamento del sistema di ricompensa porta a uno stato di anedonia cronica, in cui diventa difficile provare piacere non solo per la droga (tolleranza), ma anche per i rinforzi naturali - cibo, sesso, relazioni sociali.

La sensibilizzazione (o sensitization), all'opposto, è un fenomeno per certi versi paradossale: mentre si sviluppa tolleranza verso gli effetti euforizzanti della sostanza, i circuiti neurali che governano il desiderio (wanting) e la reattività agli stimoli condizionati diventano progressivamente più reattivi, non meno. Nei modelli animali questa sensibilizzazione comportamentale e neurale è ben documentata: dopo somministrazioni ripetute di stimolanti come cocaina o anfetamine, gli animali mostrano risposte locomotorie via via più intense agli stessi stimoli. A livello molecolare, è mediata da cambiamenti nella trasduzione del segnale intracellulare - tra cui l'upregulation del fattore di trascrizione ΔFosB, un marcatore molecolare della dipendenza cronica - insieme a modificazioni epigenetiche (metilazione del DNA, modificazioni degli istoni) e rimodellamento sinaptico, con un aumento della densità delle spine dendritiche nel NAc.

Questa dissociazione tra un liking che diminuisce (tolleranza) e un wanting che cresce (sensibilizzazione) è al centro della teoria di Robinson e Berridge, e spiega uno dei paradossi più inquietanti della dipendenza: il paziente continua a desiderare intensamente la sostanza anche quando non ne ricava più alcun piacere, e perfino quando sa perfettamente che lo sta distruggendo. Una dissociazione particolarmente evidente nei pazienti in fase avanzata, che spesso descrivono il craving come un'esperienza tormentosa e indesiderata, ben distinta dal piacere.

Questi cambiamenti non rappresentano un semplice ritorno all'equilibrio pre-morboso, ma configurano piuttosto uno stato di **allostasi** - termine coniato da Sterling e Eyer per descrivere il mantenimento della stabilità *attraverso* il cambiamento, non nonostante esso. Koob e Le Moal hanno applicato questo concetto alle dipendenze, descrivendo come il cervello

dipendente arrivi a stabilire un nuovo "set point" patologico, caratterizzato da un tono edonico cronicamente abbassato e da un'iper-reattività allo stress. In questo nuovo equilibrio allostatico, la sostanza va assunta continuamente non per ottenere piacere, ma semplicemente per evitare il profondo malessere che emerge in sua assenza.

2.3.1 Plasticità sinaptica e rimodellamento strutturale

I neuroadattamenti indotti dall'uso cronico di sostanze non si fermano alle modificazioni dei recettori di membrana: si estendono a cambiamenti profondi nella plasticità sinaptica e nella morfologia neuronale. Sono questi cambiamenti strutturali, in un certo senso, la "firma molecolare" della dipendenza, e contribuiscono in modo determinante alla sua persistenza nel tempo.

A livello sinaptico, l'uso cronico modifica composizione e funzione dei recettori del glutammato, in particolare AMPA e NMDA. Nel NAc, l'esposizione cronica alla cocaina aumenta l'espressione delle subunità GluA1 dei recettori AMPA, rendendo le sinapsi più sensibili al glutammato e contribuendo alla sensibilizzazione comportamentale; allo stesso tempo si riduce la presenza di recettori NMDA, alterando i meccanismi di Long-Term Potentiation (LTP) e Long-Term Depression (LTD) necessari per un apprendimento flessibile.

Sul piano morfologico, l'uso cronico di psicostimolanti induce un aumento della densità delle spine dendritiche nel NAc e nella PFC - un segno di rafforzamento delle connessioni sinaptiche nei circuiti della ricompensa e della motivazione - mediato da cambiamenti nell'espressione di proteine del citoscheletro (actina, cofilina) e di fattori neurotrofici come il BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor). L'uso cronico di oppioidi e alcol, al contrario, tende a ridurre la densità delle spine dendritiche nella PFC, contribuendo al deterioramento delle funzioni esecutive.

2.4 Il modello opponent process di Koob: dall'euforia all'anedonia

Il modello dell'opponent process (processo opponente), formulato originariamente da Richard Solomon e John Corbit nel 1974 come teoria generale della motivazione, è stato poi rielaborato in chiave neurobiologica da George Koob e Michel Le Moal, diventando uno dei framework più influenti per spiegare la transizione dall'uso ricreativo alla dipendenza cronica.

Nella formulazione originale, Solomon e Corbit proponevano che ogni stimolo emotivamente intenso (Processo A) inneschi automaticamente un processo compensatorio di segno opposto (Processo B), destinato a ripristinare l'omeostasi emotiva. Nelle fasi iniziali dell'uso di una sostanza, il Processo A - euforia, piacere - è rapido, intenso e breve, mentre il Processo B - disforia, ansia, malessere - è lento, di intensità minore e di durata più lunga. L'effetto netto, in questa fase, è dominato dal Processo A: prevale il piacere.

Con l'uso cronico, però, i neuroadattamenti ribaltano questo equilibrio: il Processo A si indebolisce gradualmente (tolleranza), mentre il Processo B si rafforza, compare più rapidamente e dura molto più a lungo. A dominare, ora, è il Processo B: disforia, ansia e malessere prendono il sopravvento, manifestandosi come sindrome d'astinenza.

A livello neurobiologico, Koob ha individuato i substrati di questo Processo B ipertrofico nell'attivazione dei sistemi cerebrali dello stress, in particolare nell'amigdala estesa (extended amygdala) - una struttura che comprende il nucleo centrale dell'amigdala, il nucleo del letto della stria terminale (BNST) e la porzione mediale del NAc. In questa regione, l'uso cronico produce un'iperattivazione dei sistemi del corticotropin-releasing factor (CRF), della dinorfina (un oppioide endogeno con effetti disforici) e della noradrenalina, accompagnata da una riduzione del tono dei sistemi oppioidi endogeni - beta-endorfina, encefaline - e del neuropeptide Y (NPY), che normalmente esercitano effetti ansiolitici e antistress.

Il risultato clinico è uno stato emotivo negativo cronico che Koob ha chiamato **iperkatifeia** (dal greco *katifeia*, abbattimento): ansia, disforia, irritabilità, anedonia, ipersensibilità allo stress. Nelle fasi avanzate della dipendenza, la motivazione principale per assumere la sostanza non è più la ricerca del piacere (rinforzo positivo), ma il sollievo dal malessere fisico e psicologico dell'astinenza (rinforzo negativo). Il ciclo della dipendenza diventa, a questo punto, il tentativo disperato di sfuggire all'anedonia e alla disforia generate da questo Processo B ipertrofico.

Le implicazioni terapeutiche di questo modello non sono trascurabili. Suggeriscono che, nelle fasi avanzate, il trattamento debba concentrarsi non solo sulla riduzione del craving - legato al wanting sensibilizzato - ma soprattutto sulla gestione di questo stato emotivo negativo cronico. Farmaci che riducono l'iperattivazione del sistema CRF (antagonisti del CRF), che potenziano il tono oppioide endogeno (buprenorfina) o che attenuano l'ipereccitabilità noradrenergica (clonidina) possono risultare particolarmente utili proprio in questa fase.

2.5 Il passaggio dall'uso impulsivo alla compulsività

La traiettoria clinica del DUS è segnata da una transizione progressiva: da un comportamento di ricerca della sostanza di tipo impulsivo, si passa a uno di tipo compulsivo. Capire questa transizione è essenziale per spiegare la cronicità e la recidività della dipendenza, e per orientare gli interventi terapeutici a seconda dello stadio della patologia.

L'impulsività, predominante nelle fasi iniziali, è la tendenza ad agire prematuramente, senza un'adeguata valutazione delle conseguenze, spinti dal desiderio di una gratificazione immediata. In questa fase l'uso della sostanza è intenzionale, diretto a uno scopo (goal-directed) e guidato soprattutto dal rinforzo positivo - la ricerca del piacere. Il comportamento resta relativamente flessibile: se le conseguenze negative diventano sufficientemente gravi, o se la sostanza smette di produrre gli effetti desiderati, la persona può ancora modificare il proprio comportamento.

La compulsività, che emerge nelle fasi più avanzate, è invece fatta di comportamenti ripetitivi, rigidi e stereotipati, eseguiti in modo automatico nonostante conseguenze negative evidenti e nonostante il desiderio cosciente di interromperli. L'uso diventa un'abitudine inflessibile (habitual), guidata dal rinforzo negativo - alleviare l'astinenza - e innescata automaticamente da stimoli ambientali condizionati, bypassando il controllo volitivo. Il paziente compulsivo, in altre parole, non usa la droga perché vuole farlo, ma perché non riesce a non farlo.

Dietro questa transizione comportamentale c'è un riarrangiamento profondo dei circuiti neurali: il controllo dell'azione si sposta dallo striato ventrale (il NAc, legato a motivazione e ricompensa) allo striato dorsale (il putamen, legato alla formazione delle abitudini e agli automatismi motori), mentre il controllo inibitorio top-down esercitato dalla corteccia prefrontale si indebolisce progressivamente. Non si tratta di un riarrangiamento reversibile nel breve periodo - il che spiega perché la semplice disintossicazione, cioè la rimozione della sostanza dall'organismo, non basti a "curare" la dipendenza: le abitudini striatali dorsali e i deficit prefrontali persistono ben oltre l'eliminazione della sostanza.

Capitolo 3 - Vulnerabilità neuropsicologica

3.1 Funzioni esecutive: anatomia del PFC e deficit nella dipendenza

Le funzioni esecutive (FE) raggruppano un insieme eterogeneo di processi cognitivi di ordine superiore, che permettono di pianificare, organizzare, monitorare e regolare in modo flessibile il comportamento in funzione di obiettivi complessi. Il loro substrato neuroanatomico principale è la Corteccia Prefrontale (PFC), una regione fortemente interconnessa con strutture corticali e sottocorticali, che esercita un controllo top-down su strutture limbiche e striatali.

La PFC, dal punto di vista anatomico, è tutt'altro che omogenea: si suddivide funzionalmente in diverse sottoregioni, ciascuna con un ruolo specifico. La Corteccia Prefrontale Dorsolaterale (dlPFC) è la regione più associata alle funzioni esecutive "fredde", quelle cognitivamente orientate: memoria di lavoro (mantenimento e manipolazione di informazioni a breve termine), pianificazione, flessibilità cognitiva, ragionamento astratto, monitoraggio delle azioni. La Corteccia Prefrontale Ventromediale (vmPFC) e la Corteccia Orbitofrontale (OFC), invece, sono cruciali per le funzioni esecutive "calde", quelle emotivamente orientate: decision-making basato sul valore, valutazione delle conseguenze a lungo termine, integrazione dei segnali emotivi e somatici nelle decisioni, controllo degli impulsi. La Corteccia Cingolata Anteriore (ACC) interviene nel monitoraggio dei conflitti cognitivi, nella rilevazione degli errori, nella regolazione dell'attenzione e nell'integrazione tra informazioni cognitive ed emotive. La Corteccia Prefrontale Ventrolaterale (vlPFC) e il Giro Frontale Inferiore (IFG), infine, sono particolarmente importanti per il controllo inibitorio e per la soppressione di risposte prepotenti.

Nei pazienti con DUS si osserva quasi costantemente una disfunzione di questi circuiti prefrontali, spesso descritta come "sindrome ipofrontale". Gli studi di neuroimaging strutturale documentano una riduzione del volume della materia grigia nella PFC - soprattutto in dlPFC, vmPFC e ACC - correlata alla durata e alla gravità dell'uso. Gli studi funzionali (fMRI, PET), dal loro lato, evidenziano un ipometabolismo a riposo nella PFC e una ridotta attivazione nei compiti che richiedono controllo inibitorio o decision-making. Il risultato è una compromissione prefrontale che si traduce in deficit neuropsicologici pervasivi, capaci di minare la capacità della persona di resistere al craving, valutare le conseguenze a lungo termine delle proprie azioni e mantenere l'astinenza.

Un aspetto che merita particolare attenzione è che questa disfunzione prefrontale non è solo una conseguenza dell'uso di sostanze: può rappresentare anche una vulnerabilità preesistente. Diversi studi longitudinali hanno mostrato che adolescenti con volume prefrontale ridotto e deficit del controllo inibitorio presentano un rischio aumentato di sviluppare un DUS in età adulta - un dato che suggerisce come la "sindrome ipofrontale" possa precedere l'uso di sostanze, e non solo seguirlo.

3.1.1 Il ruolo della connettività cortico-striato-talamo-corticale

Capire la disfunzione prefrontale nelle dipendenze richiede anche di guardare alla connettività, strutturale e funzionale, dei circuiti cortico-striato-talamo-corticali (CSTC): il substrato anatomico dei loop di controllo cognitivo ed emotivo. Questi circuiti organizzano l'informazione in loop paralleli che collegano specifiche regioni corticali a specifici nuclei dei gangli della base e del talamo, formando circuiti relativamente segregati, ciascuno con una funzione distinta.

Il **circuito limbico** (OFC/vmPFC → striato ventrale → globo pallido ventrale → talamo mediodorsale → OFC/vmPFC) è particolarmente rilevante per le dipendenze: media la valutazione del valore emotivo degli stimoli, il decision-making basato sul valore e la regolazione degli impulsi emotivi. Nei DUS, questo circuito mostra una connettività funzionale a riposo ridotta, correlata sia alla gravità dei deficit nel decision-making sia all'intensità del craving.

Il **circuito cognitivo** (dlPFC → caudato → globo pallido → talamo ventrale anteriore → dlPFC) media invece le funzioni esecutive "fredde" - memoria di lavoro, pianificazione, flessibilità cognitiva. È la sua connettività ridotta, nei DUS, a spiegare i deficit esecutivi documentati dai test neuropsicologici.

Il **circuito motorio** (corteccia motoria supplementare → putamen → globo pallido → talamo ventrolaterale → corteccia motoria), infine, è il substrato delle abitudini motorie e dei comportamenti automatici. Il suo progressivo rafforzamento nei DUS, a scapito dei circuiti limbico e cognitivo, è ciò che spiega la transizione verso i comportamenti compulsivi automatici.

3.1.2 Neuroimaging strutturale: riduzione del volume della materia grigia e della sostanza bianca

Gli studi di morfometria basata sui voxel (VBM) e di morfometria corticale documentano in modo abbastanza coerente riduzioni del volume di materia grigia in diverse regioni prefrontali nei pazienti con DUS. Una meta-analisi di Wollman e colleghi (2017), su 39 studi di neuroimaging strutturale relativi a dipendenze da sostanze diverse, ha individuato riduzioni significative e ricorrenti nel giro frontale inferiore (IFG), nell'insula, nella corteccia cingolata anteriore (ACC) e nella corteccia orbitofrontale (OFC). Queste riduzioni risultavano correlate alla durata dell'uso e alla gravità del disturbo, ma mostravano anche un parziale recupero dopo periodi prolungati di astinenza - un dettaglio che suggerisce come parte del danno sia, almeno in parte, reversibile.

Non meno importante è il danno alla sostanza bianca, che compromette la connettività strutturale tra regioni prefrontali e strutture sottocorticali. Gli studi di diffusion tensor imaging (DTI) documentano riduzioni della coerenza delle fibre del fascicolo uncinato - che connette la PFC con il lobo temporale e l'amigdala - e del corpo calloso nei pazienti con DUS. Queste alterazioni riducono l'efficienza con cui l'informazione viaggia tra PFC e strutture limbiche, compromettendo ulteriormente il controllo top-down sulle risposte emotive e impulsive.

3.2 Controllo inibitorio, flessibilità cognitiva e decision-making

I deficit delle funzioni esecutive nella dipendenza si concentrano principalmente in tre domini, ciascuno con implicazioni cliniche e terapeutiche proprie.

Controllo Inibitorio. È la capacità di sopprimere risposte prepotenti, automatiche o inappropriate, a favore di risposte più adattive. Nei DUS, la compromissione dei circuiti inibitori - in particolare vlPFC/IFG e le loro connessioni con ACC e striato - lascia i pazienti incapaci di frenare l'impulso di assumere la sostanza, specialmente di fronte a cue ambientali scatenanti. Questa difficoltà nel "tirare il freno" è un predittore significativo di ricaduta. Gli studi con lo Stop Signal Task (SST) mostrano che i pazienti con DUS hanno tempi di reazione allo stop (SSRT) significativamente più lunghi rispetto ai controlli sani - un'inefficienza inibitoria che il neuroimaging associa a una ridotta attivazione della vlPFC durante il processo di inibizione.

Flessibilità Cognitiva. È l'abilità di adattare il proprio comportamento ai cambiamenti nelle contingenze ambientali, abbandonando strategie disfunzionali per adottarne di nuove. I pazienti dipendenti mostrano in genere una marcata rigidità cognitiva, perseverando in strategie comportamentali disfunzionali - come la ricerca della droga - anche di fronte a conseguenze negative evidenti. Questa rigidità riflette la disfunzione della dlPFC e dei circuiti cortico-striatali coinvolti nell'apprendimento per rinforzo, e si traduce clinicamente in un'incapacità di "imparare dagli errori" e in una resistenza al cambiamento terapeutico. Il Wisconsin Card Sorting Test (WCST) lo conferma: i pazienti con DUS commettono un numero significativamente più alto di errori perseverativi rispetto ai controlli sani.

Decision-Making. La capacità di prendere decisioni vantaggiose nel lungo periodo risulta gravemente compromessa. Chi soffre di DUS tende a mostrare una vera e propria "miopia per il futuro" (future blindness): preferisce gratificazioni immediate, anche minori o associate a rischi elevati, rispetto a ricompense maggiori ma differite nel tempo. Questo fenomeno - il delay discounting, o svalutazione del ritardo - è particolarmente marcato nei DUS e costituisce un predittore robusto sia della gravità del disturbo che della scarsa risposta al trattamento. L'alterazione di vmPFC e OFC compromette l'integrazione dei segnali emotivi ed esperienziali (i somatic markers) necessari per orientare scelte adattive, come dimostrano le scarse performance all'Iowa Gambling Task (IGT): il neuroimaging mostra una ridotta attivazione della vmPFC durante i compiti di decision-making, correlata alla gravità del delay discounting.

3.3 Impulsività come tratto predisponente

L'impulsività gioca un ruolo duplice nel ciclo della dipendenza, e in un certo senso ambiguo: agisce sia come fattore di vulnerabilità preesistente - un tratto predisponente - sia come conseguenza tossica dell'esposizione cronica alle sostanze, cioè come neuroadattamento. Questa bidirezionalità è la chiave per capire la natura auto-perpetuante della dipendenza.

Come tratto predisponente, livelli elevati di impulsività basale aumentano in modo significativo il rischio di iniziare l'uso di sostanze in adolescenza e di progredire rapidamente verso abuso e dipendenza. Diversi studi longitudinali hanno mostrato che bambini e adolescenti con elevata impulsività - misurata, per esempio, con questionari come la Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) - o con deficit del controllo inibitorio rilevati tramite compiti comportamentali come il Go/No-Go presentano un rischio significativamente più alto di

sviluppare un DUS in età adulta, anche dopo aver tenuto conto di variabili confondenti come il contesto familiare o la disponibilità delle sostanze.

Questa impulsività di tratto ha una base neurobiologica parzialmente distinta da quella indotta dall'uso di sostanze: è legata a varianti genetiche che influenzano il sistema dopaminergico (polimorfismi del gene del recettore D4, del gene del trasportatore della dopamina DAT1), a differenze strutturali nella PFC e nei circuiti cortico-striatali, e a una maturazione più lenta della corteccia prefrontale - che normalmente si completa intorno ai 25 anni. Le persone con un controllo inibitorio costituzionalmente più debole, o con un'elevata ricerca di sensazioni (sensation seeking), sono più propense a sperimentare droghe e meno capaci di moderarne il consumo.

3.4 Negative urgency: impulsività negli stati emotivi negativi

Un costrutto particolarmente rilevante nella neuropsicologia delle dipendenze è la **Negative Urgency** (urgenza negativa): la tendenza ad agire in modo impulsivo e avventato quando si sperimentano stati emotivi negativi intensi - ansia, tristezza, rabbia, frustrazione. Elaborato da Whiteside e Lynam nel quadro del modello UPPS dell'impulsività, questo costrutto rappresenta un ponte cruciale tra disregolazione emotiva e deficit del controllo inibitorio.

La negative urgency è concettualmente distinta dall'impulsività "fredda" - il deficit del controllo inibitorio in condizioni emotive neutre - e riflette piuttosto l'incapacità di mantenere il controllo comportamentale quando il sistema emotivo è attivato. Nei pazienti con DUS, l'incapacità di tollerare il distress emotivo si traduce in un impulso quasi irrefrenabile ad assumere la sostanza come strategia di coping disfunzionale, per ottenere un sollievo immediato. La sostanza diventa così il "regolatore emotivo" di default: quando il paziente sperimenta un'emozione negativa intensa, il cervello attiva automaticamente il programma "usa la droga" come risposta appresa e, in qualche modo, adattiva.

A livello neurobiologico, la negative urgency è associata a un'iper-reattività dell'amigdala agli stimoli emotivi negativi e a una ridotta capacità della PFC di esercitare il controllo inibitorio in condizioni di arousal emotivo elevato. Si tratta di un vero e proprio "sequestro emotivo" (emotional hijacking) del sistema esecutivo, particolarmente marcato nei DUS, dove la sensibilizzazione dei circuiti dello stress (CRF, noradrenalina) amplifica la risposta emotiva negativa proprio mentre il danno prefrontale ne riduce la capacità di regolazione. Il neuroimaging confirma questo quadro: i pazienti con DUS mostrano una maggiore

attivazione dell'amigdala e una minore attivazione della PFC in risposta a stimoli emotivi negativi, rispetto ai controlli sani.

Gli studi longitudinali indicano che livelli elevati di negative urgency sono tra i più forti predittori dello sviluppo di dipendenza, della gravità del disturbo e del rischio di ricaduta precoce durante i tentativi di disintossicazione - un dato che sottolinea quanto sia importante integrare interventi mirati alla regolazione emotiva nei percorsi di riabilitazione, come la Dialectical Behavior Therapy (DBT) e la Mindfulness-Based Relapse Prevention (MBRP).

3.5 Alessitimia e introcezione: difficoltà nel riconoscimento degli stati interni

L'introcezione è la capacità del sistema nervoso di percepire, integrare e interpretare i segnali provenienti dall'interno del corpo - battito cardiaco, respiro, tensione muscolare, sensazioni viscerali - costruendo una mappa continua dello stato fisiologico, fondamentale per l'esperienza emotiva, l'autoconsapevolezza e la regolazione del comportamento. Il substrato corticale chiave per questa elaborazione è l'insula, in particolare l'insula anteriore, che integra i segnali corporei con informazioni cognitive e affettive per generare la rappresentazione soggettiva dello stato corporeo. L'insula anteriore è inoltre strettamente connessa con ACC e PFC, formando un circuito di regolazione emotiva che traduce i segnali corporei in stati emotivi consapevoli e in risposte comportamentali adattive.

Nei DUS si osserva spesso una marcata disfunzione introcettiva. I pazienti hanno difficoltà a percepire accuratamente i propri stati corporei, e questo compromette la capacità di riconoscere e regolare le emozioni. Il neuroimaging evidenzia alterazioni sia strutturali che funzionali dell'insula nei pazienti dipendenti, con una riduzione del volume della materia grigia insulare e un'attivazione alterata nei compiti introcettivi. Paradossalmente, però, la stessa insula mostra anche un'iper-reattività ai cue droga-correlati - un dato che suggerisce come la disfunzione introcettiva non sia semplice ipoattivazione, ma piuttosto un'alterazione qualitativa nel modo in cui i segnali corporei vengono processati: l'insula diventa "sorda" ai segnali corporei ordinari (stati emotivi, malessere fisico lieve), restando però - o diventando - iper-reattiva ai segnali associati alla droga.

Questa disfunzione introcettiva è strettamente legata all'**alessitimia**, caratterizzata da tre elementi: difficoltà nell'identificare i propri sentimenti e nel distinguerli dalle sensazioni corporee; difficoltà nel descriverli agli altri; e uno stile cognitivo orientato all'esterno

(externally oriented thinking), con scarsa vita fantastica e immaginativa. L'alessitimia è significativamente più frequente nei pazienti con DUS rispetto alla popolazione generale, con tassi che oscillano tra il 30% e il 50% secondo la sostanza e la gravità del disturbo.

Alessitimia e deficit introcettivo aumentano la vulnerabilità alla dipendenza attraverso più meccanismi, che spesso si sommano tra loro. L'incapacità di decodificare i segnali corporei di stress o ansia impedisce l'attivazione di strategie di regolazione emotiva adattive, spingendo verso strategie disfunzionali come l'uso di sostanze. Capita che i pazienti interpretino erroneamente un'attivazione fisiologica aspecifica - una tachicardia da ansia, per esempio - come craving per la sostanza. La disconnessione dai segnali corporei riduce poi la consapevolezza delle conseguenze fisiche negative dell'abuso, ostacolando la motivazione al cambiamento. E infine, la difficoltà a descrivere i propri stati emotivi rende meno efficaci le psicoterapie basate sull'insight e sull'elaborazione verbale delle emozioni, richiedendo approcci che lavorino direttamente sul corpo e sulla consapevolezza somatica.

3.5.1 L'insula come hub introcettivo e il suo ruolo nelle dipendenze

L'insula anteriore svolge un ruolo cruciale nell'integrare le informazioni introcettive con i processi emotivi, cognitivi e motivazionali. Riceve input da tutte le modalità sensoriali viscerali - attraverso il nucleo parabrachiale e il talamo - li elabora in rappresentazioni corporee coscienti e li integra con informazioni provenienti da amigdala, PFC e ACC, generando stati emotivi soggettivi e orientando il comportamento.

Il ruolo dell'insula nelle dipendenze è stato messo in luce in modo quasi drammatico da uno studio clinico di Naqvi e colleghi (2007), pubblicato su *Science*: i fumatori che subivano danni all'insula - a seguito di ictus o lesioni cerebrali - smettevano di fumare quasi immediatamente, senza sperimentare craving o sintomi di astinenza significativi. Un dato che suggerisce come l'insula sia necessaria per generare il craving e mantenere la dipendenza da nicotina, e che ha aperto un intero filone di ricerca sul ruolo dell'insula nelle dipendenze in generale.

Studi successivi hanno confermato che l'insula è iper-reattiva ai cue droga-correlati in diverse forme di dipendenza - cocaina, alcol, oppioidi, cannabis - e che questa iper-reattività è correlata sia all'intensità del craving che al rischio di ricaduta. Allo stesso tempo, come già accennato, l'insula mostra una ridotta reattività agli stimoli corporei ordinari (segnali di

sazietà, dolore lieve), il che suggerisce una sorta di "sintonizzazione" selettiva sui segnali droga-correlati, a scapito della normale consapevolezza corporea.

3.6 Differenze di genere nella vulnerabilità neuropsicologica

La ricerca neuropsicologica ha messo in luce differenze di genere significative nelle traiettorie di sviluppo, nei profili cognitivi e nelle vulnerabilità specifiche delle dipendenze. Non si tratta di semplici variabili culturali o sociali: queste differenze riflettono anche differenze biologiche nei sistemi neurotrasmettitoriali e ormonali, e nelle traiettorie di maturazione cerebrale.

Le donne tendono a mostrare un fenomeno noto come **telescoping**: pur iniziando l'uso di sostanze più tardi rispetto agli uomini - probabilmente per fattori socioculturali protettivi - progrediscono più rapidamente verso la dipendenza grave, sviluppano complicanze mediche e psichiatriche più severe e arrivano al trattamento in condizioni cliniche peggiori. Dal punto di vista neuropsicologico, le donne con DUS mostrano spesso una maggiore reattività allo stress e ai cue emotivi, con tassi più elevati di comorbidità per ansia, depressione e PTSD. Il sistema CRF, che media la risposta allo stress, sembra essere particolarmente sensibile agli estrogeni, e questo amplifica la risposta di stress nelle donne. Il neuroimaging mostra, in effetti, una maggiore attivazione di amigdala e insula in risposta a cue emotivi negativi nelle donne con DUS rispetto agli uomini con DUS - un dato che suggerisce una maggiore vulnerabilità al rinforzo negativo.

Gli uomini, dal loro lato, mostrano tipicamente livelli basali più alti di impulsività e sensation seeking, e la loro vulnerabilità appare legata soprattutto a deficit nel controllo inibitorio e a una maggiore reattività ai cue legati alla ricompensa. Tendono a iniziare l'uso di sostanze più precocemente, a sperimentare un range più ampio di sostanze e a mostrare pattern di uso più intensi nelle fasi iniziali. Non a caso, gli studi con lo Stop Signal Task rilevano deficit inibitori più marcati negli uomini con DUS rispetto alle donne.

3.7 Stress precoce, trauma e neurobiologia della vulnerabilità individuale

La vulnerabilità a sviluppare un DUS non dipende solo da fattori genetici o tratti di personalità: è profondamente influenzata anche dalle esperienze ambientali, specie durante le fasi critiche dello sviluppo cerebrale. Il cervello in sviluppo è particolarmente sensibile all'influenza dell'ambiente, e le esperienze avverse precoci possono lasciare tracce durature a

livello neurobiologico, una sorta di "cicatrice" che accompagna la persona per tutta la vita, aumentandone la vulnerabilità alle dipendenze e ad altri disturbi psichiatrici.

L'esposizione a stress precoce, a traumi infantili - abusi fisici, sessuali, psicologici, trascuratezza - o ad altre avversità ambientali (le Adverse Childhood Experiences, ACEs) altera in modo duraturo la traiettoria di sviluppo neurobiologico. Lo stress cronico in età evolutiva disregola l'asse HPA (ipotalamo-ipofisi-surrene), con conseguente ipercortisolemia cronica che ha effetti neurotossici diretti sull'ippocampo - ne riduce il volume e compromette la neurogenesi - e sulla PFC, ritardandone la maturazione e riducendone il volume. In parallelo, lo stress precoce aumenta la reattività dell'amigdala agli stimoli emotivi negativi, creando un pattern di iper-reattività allo stress che persiste fino all'età adulta.

L'esposizione precoce allo stress altera anche la maturazione del sistema dopaminergico mesolimbico, rendendolo più reattivo sia agli stimoli stressanti sia alle sostanze d'abuso. Nei modelli animali, la separazione materna precoce - un modello classico di stress infantile - aumenta in modo significativo la vulnerabilità all'autosomministrazione di droghe in età adulta, attraverso meccanismi che coinvolgono alterazioni epigenetiche persistenti nei geni che regolano il sistema dopaminergico e il sistema dello stress.

Il risultato di queste alterazioni neurostrutturali è un fenotipo cognitivo-emotivo caratterizzato da iper-reattività allo stress, deficit nel controllo inibitorio e difficoltà nella regolazione emotiva. Chi ha una storia di trauma precoce presenta dunque una vulnerabilità neuropsicologica amplificata: l'uso di sostanze diventa, in questi casi, un tentativo di automedicazione per gestire un sistema nervoso cronicamente disregolato, e questo accelera la transizione verso la dipendenza compulsiva. È quanto spiega l'altissima prevalenza di storie traumatiche tra i pazienti con DUS - stimata intorno al 50-70% - e la necessità di approcci terapeutici trauma-informed, capaci di affrontare le radici precoci di questa vulnerabilità.

3.7.1 Adverse Childhood Experiences (ACEs) e rischio di DUS

Lo studio seminale di Felitti e colleghi (1998) sulle Adverse Childhood Experiences ha documentato con chiarezza la relazione dose-risposta tra esperienze avverse infantili e rischio di sviluppare dipendenze in età adulta. Analizzando oltre 17.000 adulti, gli autori hanno mostrato che il rischio di dipendenza da alcol aumenta di 7 volte in presenza di 4 o più ACEs

rispetto alla loro assenza, e che il rischio di dipendenza da droghe illecite aumenta addirittura di oltre 10 volte.

Questi dati epidemiologici trovano una spiegazione coerente nei meccanismi neurobiologici già descritti: lo stress precoce altera la maturazione dell'asse HPA, dell'amigdala e della PFC, generando un fenotipo di iper-reattività allo stress e deficit del controllo inibitorio che predispone allo sviluppo di DUS. Studi di neuroimaging recenti mostrano che gli adulti con storia di ACEs presentano alterazioni strutturali e funzionali di PFC, amigdala e ippocampo simili a quelle osservate nei DUS, anche in assenza di un effettivo uso di sostanze - una conferma che queste alterazioni rappresentano una vulnerabilità preesistente, più che una conseguenza dell'uso.

Capitolo 4 - Mantenimento della dipendenza

4.1 Craving: substrati neurali, cue-reactivity e trigger ambientali

Anche dopo periodi prolungati di astinenza, il mantenimento della dipendenza è guidato in larga parte dal fenomeno del craving: un desiderio intenso, urgente, spesso difficile da controllare di assumere la sostanza. Più che un costrutto unitario, il craving è un'esperienza multidimensionale, fatta di componenti cognitive (aspettative positive, ruminazioni), emotive (l'anticipazione del piacere, o del sollievo dall'ansia) e fisiologiche (attivazione autonomica, salivazione, tensione muscolare). La sua intensità può variare molto nel tempo, spesso in risposta a trigger ambientali specifici.

A livello neurobiologico, il craving è strettamente legato alla cue-reactivity, la reattività agli stimoli. Attraverso processi di condizionamento classico (pavloviano), stimoli ambientali in origine neutri - ma ripetutamente associati all'uso della sostanza - finiscono per acquisire la capacità di innescare autonomamente desiderio e risposte fisiologiche preparatorie. Questi cue condizionati possono essere di natura molto varia: luoghi fisici (il bar, il quartiere dove si acquistava la droga), persone (i compagni di uso), oggetti (una siringa, una bottiglia), stati emotivi (ansia, noia, tristezza), persino odori o suoni specifici. La loro potenza, peraltro, non diminuisce necessariamente con il tempo: gli studi su animali mostrano che le risposte condizionate ai cue droga-correlati possono persistere per anni dopo l'astinenza, ed è proprio questo a spiegare le ricadute tardive.

Il neuroimaging funzionale ha individuato i substrati neurali della cue-reactivity in un network distribuito, che include l'amigdala (cruciale per attribuire valore emotivo agli stimoli condizionati), la corteccia cingolata anteriore e la corteccia orbitofrontale (coinvolte nell'integrazione del valore motivazionale), l'insula (che traduce i segnali introcettivi nell'esperienza soggettiva del craving) e lo striato ventrale (che media la spinta motivazionale all'azione). L'esposizione a questi trigger attiva il network nel suo insieme, generando un'ondata di desiderio che, quando il controllo inibitorio prefrontale è compromesso, porta spesso alla ricaduta.

Un fenomeno particolarmente insidioso è quello della **incubation of craving** (incubazione del craving): negli studi su modelli animali, l'intensità della risposta ai cue droga-correlati non diminuisce durante l'astinenza, ma anzi aumenta progressivamente nelle prime settimane e mesi. In altre parole, il rischio di ricaduta indotta dai cue può essere maggiore dopo qualche

settimana di astinenza che nei primi giorni - un dato con implicazioni rilevanti per come pianificare il trattamento e gestire il periodo post-disintossicazione.

4.1.1 Cue-reactivity e condizionamento di secondo ordine

Un aspetto particolarmente insidioso della cue-reactivity nelle dipendenze è il condizionamento di secondo ordine (o di ordine superiore): un meccanismo per cui stimoli in origine neutri possono acquisire proprietà motivazionali semplicemente perché associati ai cue di primo ordine - quelli direttamente legati alla sostanza - senza essere mai stati associati direttamente alla sostanza stessa.

Un esempio rende l'idea: un paziente dipendente da eroina che usava in un determinato quartiere può sviluppare cue-reactivity non solo verso gli oggetti direttamente legati all'uso - siringa, cucchiaio - ma anche verso qualunque stimolo associato a quel quartiere, un odore particolare, un tipo di musica, persino un colore, anche se questi elementi non erano mai stati presenti durante l'uso effettivo. Il meccanismo amplia enormemente la rete di trigger potenziali, rendendo quasi impossibile evitare tutti gli stimoli capaci di innescare il craving nella vita quotidiana.

Il condizionamento di secondo ordine è mediato dall'amigdala basolaterale (BLA), capace di formare associazioni tra stimoli condizionati di ordine superiore e il valore motivazionale della sostanza. Studi di lesione e optogenetica hanno dimostrato che inattivare la BLA blocca il condizionamento di secondo ordine senza influenzare quello di primo ordine - un'evidenza che i due processi siano mediati da meccanismi almeno parzialmente distinti.

4.1.2 Il ruolo del sistema oppioide endogeno nel craving

Per quanto la dopamina resti il neurotrasmettitore più studiato in relazione al craving, anche il sistema oppioide endogeno gioca un ruolo importante nel modulare desiderio motivazionale ed esperienza edonistica. I recettori mu-oppioidi, distribuiti in NAc, amigdala e VTA, mediano il piacere edonico (liking) e modulano la risposta ai cue condizionati.

Gli studi PET con ligandi selettivi per i recettori mu-oppioidi mostrano che l'esposizione a cue droga-correlati induce un rilascio di oppioidi endogeni in NAc e amigdala, correlato all'intensità soggettiva del craving. Questo rilascio amplifica il segnale dopaminergico e contribuisce all'esperienza soggettiva del desiderio. Non a caso, il naltrexone - un antagonista dei recettori oppioidi - riduce efficacemente il craving da alcol e da oppioidi bloccando

proprio questo meccanismo, confermando quanto sia centrale il sistema oppioide nel mantenimento del desiderio motivazionale.

4.2 Memoria implicita ed esplicita nel mantenimento del comportamento additivo

La dipendenza può essere vista, in un certo senso, come una patologia dell'apprendimento e della memoria: i ricordi legati alla sostanza diventano ipertrofici e finiscono per dominare il panorama cognitivo della persona. Il mantenimento del comportamento additivo coinvolge sia i sistemi di memoria esplicita (dichiarativa) che quelli di memoria implicita (non dichiarativa), attraverso meccanismi distinti ma complementari.

La **memoria esplicita** (o dichiarativa), mediata dall'ippocampo e dalle cortecce temporali mediali, è responsabile del ricordo cosciente degli episodi di intossicazione, dei contesti ambientali e delle sensazioni euforiche associate all'uso iniziale. Questi ricordi autobiografici alimentano le aspettative positive sulla sostanza e le ruminazioni cognitive che mantengono vivo il craving. L'uso cronico di alcune sostanze - l'alcol in particolare - può però danneggiare l'ippocampo, compromettendo la formazione di nuovi ricordi espliciti e rendendo più difficile apprendere nuove strategie di coping in terapia.

È però la **memoria implicita** (o non dichiarativa) a giocare il ruolo più insidioso nel mantenimento a lungo termine e nelle ricadute. Mediata dall'amigdala - per il condizionamento emotivo pavloviano - dallo striato dorsale - per la memoria procedurale e le abitudini - e dal cervelletto - per le sequenze motorie - la memoria implicita opera al di fuori della consapevolezza cosciente. Consolida le associazioni stimolo-risposta (S-R) e le sequenze motorie necessarie per cercare e assumere la droga. È questo a spiegare perché i pazienti possano sperimentare un craving intenso, o addirittura mettere in atto comportamenti di ricerca della sostanza in modo quasi automatico, ancora prima di aver formulato un'intenzione consapevole.

La distinzione tra memoria esplicita e implicita ha conseguenze terapeutiche importanti. Le psicoterapie tradizionali basate sull'insight si rivolgono principalmente alla memoria esplicita, cercando di modificare credenze e aspettative coscienti sulla sostanza. Ma poiché le ricadute sono spesso guidate da processi impliciti e automatici, diventa necessario integrare tecniche che agiscano direttamente sui sistemi di memoria implicita: procedure di estinzione

delle memorie condizionate, o tecniche di mindfulness, che aumentano la consapevolezza degli automatismi.

4.2.1 La memoria di lavoro come mediatore del craving

La memoria di lavoro (Working Memory, WM) è un sistema cognitivo a capacità limitata, che mantiene e manipola temporaneamente le informazioni necessarie per compiti cognitivi complessi. Nelle dipendenze gioca un ruolo duplice, quasi paradossale: da un lato, i deficit della WM - frequenti nei DUS per il danno prefrontale - compromettono la capacità di pianificare alternative all'uso e di mantenere a mente le conseguenze negative della sostanza nei momenti di craving; dall'altro, la WM stessa può venire "sequestrata" dai pensieri intrusivi legati alla droga, riducendo le risorse cognitive disponibili per altre attività.

Diversi studi sperimentali mostrano che il craving riduce in modo significativo le performance nei compiti di memoria di lavoro, attraverso un meccanismo di "occupazione delle risorse cognitive" da parte delle rappresentazioni mentali della sostanza. È questo a spiegare perché i pazienti in stato di craving intenso mostrino difficoltà anche in compiti cognitivi apparentemente non correlati alla droga: la loro WM è, in un certo senso, "occupata" dalle rappresentazioni della sostanza, e restano poche risorse per gli altri processi cognitivi. Gli interventi che riducono il craving - farmacologici o basati sulla mindfulness - migliorano di conseguenza le performance di WM, un'osservazione che suggerisce come recupero cognitivo e riduzione del craving siano processi strettamente interconnessi.

4.2.2 Il ruolo dell'ippocampo nella formazione di memorie contestuali

L'ippocampo è centrale nella formazione di memorie episodiche contestuali - ricordi che integrano le informazioni sull'evento (cosa è accaduto) con quelle sul contesto spaziale e temporale (dove e quando). Nelle dipendenze, l'ippocampo è fondamentale per costruire memorie "droga-contesto", che associano l'esperienza dell'intossicazione a specifici contesti ambientali.

Queste memorie contestuali sono alla base del cosiddetto "condizionamento contestuale" (context conditioning): tornare semplicemente in un luogo precedentemente associato all'uso di droga può innescare un craving intenso, anche senza altri cue specifici a fare da innesco. È questo meccanismo a spiegare perché molti pazienti vadano incontro a ricadute proprio quando tornano nei quartieri, nelle case o nei locali dove usavano in passato.

L'uso cronico di alcune sostanze - di nuovo, l'alcol in primis - danneggia direttamente l'ippocampo, riducendone il volume e compromettendo la neurogenesi nell'area CA1 e nel giro dentato. Un danno con un effetto paradossale: compromette la formazione di nuovi ricordi espliciti, rendendo difficile apprendere nuove strategie di coping in terapia, ma non elimina le memorie contestuali già consolidate, che restano potenti trigger del craving. È questo squilibrio - tra la difficoltà di formare nuovi ricordi adattivi e la persistenza di vecchie memorie droga-correlate - a contribuire in modo significativo alla cronicità della dipendenza.

4.3 Apprendimento per rinforzo e reward prediction error

L'apprendimento per rinforzo (Reinforcement Learning, RL) è il meccanismo computazionale con cui il cervello impara ad associare azioni specifiche a esiti gratificanti o avversivi. Il segnale chiave di questo processo è il Reward Prediction Error (RPE), codificato dai neuroni dopaminergici fasici della VTA e della substantia nigra pars compacta (SNc).

L'apprendimento per rinforzo può essere descritto attraverso due varianti principali, entrambe rilevanti per comprendere la dipendenza. Il **Model-free RL** è un sistema di apprendimento lento, basato sull'esperienza accumulata, che associa direttamente stimoli o azioni a valori di ricompensa tramite il segnale di RPE: produce comportamenti abituali e automatici (S-R), mediati dallo striato dorsale. Il **Model-based RL**, invece, è un sistema più flessibile e, per così dire, "intelligente": costruisce un modello interno del mondo e lo usa per pianificare e valutare le conseguenze future delle azioni, producendo comportamenti goal-directed mediati da PFC e striato ventrale.

Nelle fasi di acquisizione della dipendenza, le droghe generano un RPE positivo artificialmente elevato, segnalando al cervello che l'esito è "migliore del previsto". Questo segnale rafforza in modo potente le sinapsi nei circuiti cortico-striatali, consolidando l'associazione tra cue ambientali, azione di assunzione e gratificazione, attraverso il meccanismo del model-free RL. Con il progredire della dipendenza, l'equilibrio tra i due sistemi si rompe: il model-free RL - le abitudini striatali - diventa dominante, mentre il model-based RL - la pianificazione prefrontale - si indebolisce. È questo squilibrio a riflettere il passaggio da comportamenti goal-directed a comportamenti habitual.

Nel mantenimento della dipendenza si osserva anche un fenomeno di trasferimento temporale del segnale dopaminergico: il rilascio di dopamina si sposta progressivamente dal momento del consumo a quello della presentazione del cue condizionato. È il cue stesso a diventare il

segnale predittivo che innesca motivazione e azione. Se la sostanza non viene assunta - durante l'astinenza, per esempio - si verifica un RPE negativo (la ricompensa attesa non arriva), che genera frustrazione e disforia, alimentando ulteriormente il craving attraverso meccanismi di rinforzo negativo.

4.4 Bias attentivo e automatismi comportamentali

Il consolidamento delle memorie legate alla sostanza altera profondamente anche i processi attentivi, generando il fenomeno dell'**attentional bias** (distorsione attentiva). I pazienti con DUS mostrano una tendenza automatica e involontaria a orientare e mantenere l'attenzione su stimoli correlati alla droga, a scapito di altri stimoli ambientali - un bias documentato attraverso paradigmi sperimentali come il dot-probe task e il Stroop task modificato.

Il bias attentivo opera in gran parte a livello preconscio, ed è guidato dall'iper-reattività del sistema dopaminergico mesolimbico ai cue salienti: l'attenzione viene "catturata" dalla sostanza, facilitando l'attivazione degli schemi motori procedurali - la memoria implicita - necessari per l'assunzione. Il neuroimaging mostra che questo bias verso i cue droga-correlati è associato a una maggiore attivazione di amigdala, ACC e striato ventrale, e che la sua intensità predice il rischio di ricaduta.

L'interazione tra bias attentivo, craving e deficit del controllo inibitorio crea, in pratica, una "tempesta perfetta" per l'innesco di automatismi comportamentali. Il paziente si trova intrappolato in un ciclo in cui l'ambiente cattura l'attenzione, innesca il desiderio e attiva sequenze d'azione abituali - mediate dallo striato dorsale - mentre la corteccia prefrontale non riesce a esercitare il veto necessario per interrompere la catena. Un ciclo particolarmente difficile da rompere proprio perché opera in gran parte fuori dalla consapevolezza cosciente, rendendo il paziente vulnerabile anche in momenti in cui non ha alcuna intenzione consapevole di usare la sostanza.

Capitolo 5 - Dall'impulsività alla compulsività

5.1 Il continuum impulsività - compulsività: un modello dimensionale

La traiettoria clinica della dipendenza non è statica: evolve lungo un continuum dimensionale che va dall'impulsività alla compulsività. Questo modello è fondamentale per comprendere la fenomenologia del DUS e per orientare gli interventi terapeutici in base allo stadio della patologia.

Nelle fasi iniziali domina **l'impulsività**: l'uso è guidato dalla ricerca di gratificazione (rinforzo positivo), è intenzionale, e si accompagna a una scarsa valutazione delle conseguenze a lungo termine. In questa fase il comportamento resta relativamente goal-directed: se le conseguenze negative diventano sufficientemente severe, la persona può ancora modificare il proprio comportamento.

Con il progredire della dipendenza, il comportamento si sposta verso il polo della **compulsività**. L'uso diventa inflessibile, ripetitivo, persistente nonostante conseguenze ormai catastrofiche. La motivazione primaria non è più il piacere, ma la necessità di alleviare il distress dell'astinenza (rinforzo negativo) e l'incapacità di inibire un'abitudine ormai radicata. Il paziente sperimenta una profonda perdita di controllo volitivo, e descrive spesso l'uso come qualcosa che "deve" fare, più che qualcosa che "vuole" fare.

5.2 Substrati neurali differenziali: striato ventrale vs. dorsale

Il passaggio dall'impulsività alla compulsività è sostenuto da una transizione neuroanatomica ben documentata all'interno dei circuiti dei gangli della base, in particolare dallo striato ventrale verso quello dorsale. Una transizione osservata sia in modelli animali - attraverso studi di lesione, optogenetica e registrazione elettrofisiologica - sia nell'uomo, tramite il neuroimaging funzionale.

Lo **Striato Ventrale** (Nucleus Accumbens, NAc) è il fulcro del sistema di ricompensa. Riceve input dopaminergici dalla VTA e input glutammatergici da PFC, ippocampo e amigdala. Nelle fasi iniziali della dipendenza, l'attivazione dopaminergica in questa regione media gli effetti euforizzanti della sostanza, l'apprendimento associativo e i comportamenti goal-directed: il NAc è particolarmente importante per valutare il valore della ricompensa e per motivare le azioni finalizzate a ottenerla.

Lo **Striato Dorsale** (Putamen e Caudato) è invece la struttura chiave per la formazione delle abitudini (habit formation) e per la memoria procedurale motoria. Riceve input dopaminergici dalla substantia nigra pars compacta (SNc) e input glutammatergici dalla corteccia motoria e premotoria. Con l'uso cronico, il controllo del comportamento di ricerca della sostanza "migra" progressivamente verso lo striato dorsale - in particolare verso il putamen, legato alle abitudini motorie, e il caudato, legato alle abitudini cognitive.

Questa migrazione è facilitata da circuiti a spirale (spiraling circuits) che collegano lo striato ventrale a quello dorsale passando per il mesencefalo, in una sequenza di loop che trasferiscono progressivamente il controllo del comportamento dalle regioni ventrali a quelle dorsali. Il risultato è che un comportamento inizialmente motivato dal valore della ricompensa (ventrale) diventa un automatismo stimolo-risposta (dorsale), innescato dai cue ambientali indipendentemente dal valore attuale della ricompensa stessa.

5.3 La transizione da comportamento goal-directed a habitual

La dicotomia tra comportamento goal-directed (diretto a uno scopo) e comportamento habitual (abituale) è un concetto centrale nella psicologia dell'apprendimento, con radici nella distinzione di Tolman tra "apprendimento cognitivo" e "apprendimento per rinforzo", e in quella di Adams tra "azioni" e "abitudini".

Un comportamento **goal-directed** ha due proprietà fondamentali: è sensibile alla svalutazione della ricompensa (se l'esito non è più desiderabile, la persona smette di compiere l'azione) ed è sensibile alla contingenza azione-esito (la persona sa che l'azione produce l'esito, e modifica il comportamento se questa relazione cambia). Nelle prime fasi dell'uso di sostanze, il comportamento resta goal-directed: la persona assume la droga perché ne desidera gli effetti, e smette - o riduce - se gli effetti non sono più gratificanti, o se le conseguenze negative superano i benefici.

Un comportamento **habitual**, al contrario, è caratterizzato da insensibilità alla svalutazione della ricompensa - l'azione viene eseguita anche quando l'esito non è più desiderato - e da un controllo affidato agli stimoli antecedenti più che agli esiti (S-R, non A-O). L'abitudine è, in sostanza, un automatismo: si attiva in risposta a uno stimolo, indipendentemente dal fatto che l'esito sia ancora desiderato o no. Nella dipendenza cronica, il comportamento diventa appunto habitual - e questo spiega il paradosso clinico per cui i pazienti continuano ad

assumere la sostanza anche quando dichiarano di non trarne più alcun piacere, e di voler disperatamente smettere.

Questa transizione da goal-directed a habitual è stata dimostrata sperimentalmente nei modelli animali di dipendenza. I ratti che si autosomministrano cocaina o alcol per periodi prolungati mostrano una progressiva insensibilità alla svalutazione della ricompensa: quelli con una storia di uso breve riducono l'autosomministrazione dopo la svalutazione, mentre quelli con una storia lunga continuano a premere la leva alla stessa frequenza - segno che il loro comportamento è diventato, appunto, habitual.

5.3.1 Il ruolo del BDNF e della plasticità sinaptica nello striato dorsale

La transizione da comportamenti goal-directed a comportamenti habitual si accompagna a cambiamenti specifici nella plasticità sinaptica dello striato dorsale, mediati in parte dal Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) - un fattore neurotrofico che promuove sopravvivenza neuronale, plasticità sinaptica e formazione di nuove connessioni. Nelle dipendenze, il BDNF gioca un ruolo per certi versi paradossale: nel NAc tende a ridursi con l'uso cronico, contribuendo all'anedonia, mentre nello striato dorsale e nella VTA può aumentare, promuovendo proprio quella plasticità sinaptica che consolida le abitudini legate alla droga.

Gli studi su modelli animali mostrano che infondere BDNF nello striato dorsale accelera la transizione da comportamenti goal-directed a habitual nell'autosomministrazione di cocaina, mentre bloccare il recettore TrkB - il recettore ad alta affinità del BDNF - rallenta questa transizione. Un risultato che suggerisce come il BDNF striatale dorsale sia un mediatore molecolare chiave nella formazione delle abitudini patologiche.

5.3.2 Circuiti a spirale e trasferimento del controllo

Il meccanismo neuroanatomico attraverso cui il controllo del comportamento si trasferisce dallo striato ventrale a quello dorsale è stato chiarito da studi di tracciamento assonale e di neuroimaging funzionale. Come descritto da Haber e colleghi, i circuiti dopaminergici striatali sono organizzati in una serie di loop a spirale (spiraling circuits) che collegano lo striato ventrale a quello dorsale attraverso il mesencefalo dopaminergico.

In questo schema, i neuroni dello striato ventrale (NAc) proiettano alla VTA, che a sua volta proietta allo striato intermedio (striato associativo), che proietta alla substantia nigra pars compacta (SNc), che proietta infine allo striato dorsale (putamen). Questa organizzazione "a

spirale" permette al segnale motivazionale generato nello striato ventrale di propagarsi progressivamente verso lo striato dorsale, dove viene "tradotto" in sequenze motorie automatiche. Con l'uso cronico, questo trasferimento si consolida, e il comportamento di ricerca della sostanza diventa sempre più automatico e sempre più indipendente dalla valutazione del valore della ricompensa.

5.3.3 Il ruolo dell'acetilcolina e degli interneuroni colinergici

Accanto alla dopamina, anche il sistema colinergico ha un ruolo cruciale nel modulare la transizione goal-directed → habitual. Gli interneuroni colinergici (CIN) dello striato - noti anche come "tonically active neurons" (TAN) per il loro caratteristico pattern di scarica tonica - modulano la plasticità sinaptica dopaminergica attraverso il rilascio di acetilcolina, che agisce sui recettori muscarinici e nicotinici dei neuroni dopaminergici e delle cellule di proiezione striatali.

Studi di optogenetica hanno mostrato che attivare selettivamente i CIN durante l'acquisizione di un'abitudine accelera la transizione verso il comportamento habitual, mentre la loro inibizione mantiene il comportamento in uno stato goal-directed più flessibile. Sembra dunque che i CIN funzionino da "interruttori", che decidono quando il controllo del comportamento debba passare dai circuiti goal-directed a quelli habitual. Farmaci capaci di modulare il sistema colinergico striatale potrebbero quindi rappresentare un approccio per rallentare, o invertire, la transizione verso la compulsività nelle dipendenze.

5.4 Differenze di genere nei pattern di transizione

Come già osservato per la vulnerabilità iniziale, anche la transizione verso la compulsività presenta sfumature legate al genere, con implicazioni cliniche non banali. Studi sia preclinici che clinici suggeriscono che gli ormoni sessuali - gli estrogeni in particolare - modulino la plasticità dei circuiti striatali e la velocità con cui si transita verso i comportamenti abituali.

Nei modelli animali, le femmine mostrano una transizione più rapida dall'uso goal-directed a quello habitual rispetto ai maschi, un effetto mediato dagli estrogeni e dalla loro azione sulla plasticità sinaptica nello striato dorsale. Un dato preclinico, questo, coerente con il fenomeno clinico del telescoping osservato nelle donne, che progrediscono più rapidamente verso la dipendenza grave.

Dal punto di vista neuropsicologico, le donne con DUS mostrano spesso un pattern di compulsività guidato soprattutto dal rinforzo negativo - alleviare ansia, stress e disforia - mentre gli uomini tendono a una compulsività più legata alla risposta automatica ai cue di ricompensa. Una differenza che suggerisce come le donne potrebbero beneficiare maggiormente di interventi mirati sulla disregolazione emotiva e sulla negative urgency, mentre gli uomini potrebbero rispondere meglio a strategie di stimulus control e cue exposure.

5.5 Implicazioni cliniche: perché il paziente "sa ma non riesce a smettere"

Capire la transizione impulsività-compulsività offre una spiegazione neurobiologica rigorosa al dilemma clinico centrale delle dipendenze: la discrepanza, solo apparentemente paradossale, tra l'intenzione cosciente di smettere e il comportamento effettivo di continuare a usare.

Il paziente "sa" che la sostanza lo sta distruggendo perché alcune funzioni cognitive prefrontali restano parzialmente preservate: riesce a descrivere le conseguenze negative, a esprimere il desiderio di smettere, a formulare piani di astinenza. Eppure "non riesce a smettere", per più ragioni neurobiologiche che si sommano tra loro. Il comportamento di ricerca della sostanza è guidato da circuiti striatali dorsali - abitudini automatiche - che operano fuori dal controllo volitivo cosciente. I circuiti prefrontali deputati a inibire questi automatismi sono gravemente compromessi. Lo stato allostatico negativo, l'iperkatifeia, genera un distress emotivo cronico che la sostanza resta, per il paziente, l'unico mezzo conosciuto per alleviare. Il bias attentivo verso i cue droga-correlati fa sì che l'ambiente sia costantemente "inquinato" da stimoli capaci di innescare il craving.

Tutto questo impone un cambio di paradigma nel trattamento: approcci basati esclusivamente sulla persuasione razionale, sulla forza di volontà o sulla "presa di coscienza" sono destinati a fallire - non perché il paziente non voglia cambiare, ma perché i meccanismi neurobiologici che mantengono la dipendenza operano a un livello che la volontà cosciente non può raggiungere direttamente. Diventa quindi necessario implementare strategie che mirino a ripristinare il controllo prefrontale, a depotenziare le memorie implicite, a gestire attivamente i trigger ambientali e a trattare gli stati emotivi negativi che alimentano il rinforzo negativo.

Capitolo 6 - Valutazione neuropsicologica del paziente con DUS

6.1 Il profilo cognitivo atteso: cosa ci dicono i modelli

La valutazione neuropsicologica è un momento cruciale nell'inquadramento clinico del paziente con Disturbo da Uso di Sostanze. Alla luce dei modelli neurobiologici discussi nei capitoli precedenti, il clinico deve aspettarsi un profilo cognitivo caratterizzato da vulnerabilità specifiche, più che da un deterioramento cognitivo globale - salvo nei casi di demenza indotta da sostanze, come la sindrome di Korsakoff nell'alcolismo cronico, o le encefalopatie gravi da overdose.

Il profilo atteso riflette la "sindrome ipofrontale" e l'alterazione dei circuiti cortico-striatali. Le aree di maggiore compromissione comprendono le funzioni esecutive (deficit nel controllo inibitorio, rigidità cognitiva, scarsa pianificazione, alterazione della memoria di lavoro), il decision-making (propensione al rischio, incapacità di valutare le conseguenze a lungo termine, ipersensibilità alle gratificazioni immediate), l'attenzione (bias verso stimoli correlati alla sostanza, difficoltà nel mantenere l'attenzione sostenuta su compiti neutri) e la regolazione emotiva e introcettiva (alessitimia, scarsa consapevolezza degli stati corporei, impulsività legata a stati emotivi negativi).

Va detto che questo profilo non è statico: molti deficit migliorano in modo significativo con l'astinenza prolungata - il cosiddetto "recupero cognitivo" - anche se alcuni possono persistere a lungo termine, specialmente in caso di uso precoce e prolungato. Una considerazione che ha conseguenze pratiche sul timing della valutazione: idealmente, dovrebbe essere condotta dopo un periodo di astinenza sufficiente (almeno 4-6 settimane), in modo da distinguere i deficit acuti - legati a intossicazione o astinenza - da quelli cronici, legati a un danno neurobiologico più duraturo.

Identificare con precisione queste lacune cognitive non serve solo a scopi diagnostici: è soprattutto la base per personalizzare il piano terapeutico, adattandolo alle reali capacità cognitive del paziente. Un paziente con gravi deficit di memoria di lavoro non potrà trarre beneficio da interventi che richiedono di elaborare grandi quantità di informazioni; uno con marcata rigidità cognitiva avrà difficoltà ad adottare nuove strategie di coping; uno con elevata negative urgency sarà particolarmente vulnerabile alle ricadute nei momenti di stress emotivo.

6.1.1 La finestra temporale del recupero cognitivo

Per interpretare correttamente i risultati della valutazione neuropsicologica nei DUS, è essenziale capire come evolve nel tempo il recupero cognitivo durante l'astinenza. I deficit cognitivi osservati nei pazienti dipendenti non sono fissi: seguono un pattern di recupero parziale, con una curva temporale che varia da funzione a funzione e da sostanza a sostanza.

Nelle prime settimane di astinenza (fase acuta, 0-4 settimane), i deficit cognitivi sono spesso al massimo, riflettendo gli effetti combinati di neurotossicità cronica e sindrome di astinenza acuta. In questa fase, la valutazione neuropsicologica rischia di sottostimare le capacità cognitive residue del paziente, perché parte dei deficit è ancora reversibile. Nelle settimane successive (astinenza sub-acuta, 4-12 settimane), si osserva un recupero significativo di molte funzioni - memoria di lavoro, attenzione, velocità di elaborazione in particolare - che riflette la normalizzazione dei sistemi neurotrasmettitoriali e la riduzione dell'infiammazione neurogenica.

Alcune funzioni, però, recuperano più lentamente, o solo in parte. I deficit del decision-making (misurati con l'IGT) e della flessibilità cognitiva (misurata con il WCST) possono persistere per mesi, o anche anni, dopo l'astinenza, specialmente nei pazienti con storia di uso precoce e prolungato. Un recupero incompleto che riflette cambiamenti strutturali permanenti - riduzione del volume della materia grigia, alterazioni della sostanza bianca - che non si normalizzano del tutto con l'astinenza.

Questi dati suggeriscono che la valutazione neuropsicologica andrebbe condotta in modo seriale: una prima valutazione dopo 4-6 settimane di astinenza, per identificare i deficit più stabili, seguita da rivalutazioni a 3, 6 e 12 mesi, per monitorare il recupero cognitivo e adattare il piano terapeutico alle capacità cognitive del paziente, che restano in evoluzione.

6.1.2 Fattori che moderano il recupero cognitivo

Il recupero cognitivo durante l'astinenza non è uguale per tutti i pazienti, ma viene modulato da numerosi fattori individuali, che il clinico deve tenere in considerazione. L'età di inizio dell'uso è uno dei predittori più importanti: usare sostanze precocemente (prima dei 16 anni), durante le fasi critiche dello sviluppo cerebrale, si associa a deficit cognitivi più gravi e a un recupero più lento e incompleto, perché interferisce con la normale maturazione di PFC e circuiti cortico-striatali. Anche durata e intensità dell'uso contano: correlano positivamente

con la gravità dei deficit e negativamente con il recupero, perché un uso più prolungato e più intenso produce danni neurobiologici più estesi.

La presenza di comorbidità psichiatriche - depressione, PTSD, disturbo bipolare - può ostacolare il recupero cognitivo, dato che questi disturbi sono essi stessi associati a disfunzioni prefrontali e limbiche che si sovrappongono a quelle indotte dalle sostanze. Al contrario, trattare efficacemente le comorbidità può accelerare il recupero. Fattori protettivi come un elevato livello di istruzione, un ambiente sociale di supporto solido e la pratica regolare di attività fisica aerobica - che promuove neurogenesi ippocampale e rilascio di BDNF - possono accelerare il recupero cognitivo e migliorare la prognosi a lungo termine.

6.2 Strumenti di valutazione delle funzioni esecutive (WCST, IGT, Stop Signal Task)

Per quantificare oggettivamente i deficit esecutivi, la neuropsicologia clinica si affida a batterie di test standardizzati, validati su popolazioni cliniche e con buone proprietà psicometriche.

Il **Wisconsin Card Sorting Test (WCST)** è tra i test più utilizzati per valutare flessibilità cognitiva, ragionamento astratto e capacità di modificare le strategie in risposta ai feedback ambientali. Il soggetto deve abbinare delle carte a quattro carte stimolo secondo un principio - colore, forma, numero - che cambia senza preavviso dopo una serie di risposte corrette, inferendo il nuovo principio dai soli feedback "corretto/sbagliato". I pazienti con DUS commettono tipicamente un numero elevato di errori perseverativi, segno di una marcata rigidità cognitiva e dell'incapacità di abbandonare schemi disfunzionali, anche davanti a feedback negativi espliciti.

L'**Iowa Gambling Task (IGT)**, sviluppato da Antoine Bechara e Antonio Damasio, è considerato il gold standard per valutare il decision-making in condizioni di incertezza e rischio. Il test riproduce scelte di vita reale: il soggetto scegli ripetutamente tra quattro mazzi di carte (A, B, C, D), ciascuno con un profilo diverso di vincite e perdite. I mazzi A e B offrono vincite immediate elevate, ma perdite anche più elevate nel lungo periodo - sono i mazzi "svantaggiosi" - mentre C e D offrono vincite immediate più modeste, ma perdite minori, risultando vantaggiosi sul lungo periodo. I soggetti sani imparano gradualmente a preferire C e D; i pazienti dipendenti, invece, tendono a scegliere sistematicamente i mazzi svantaggiosi, mostrando quella "miopia per il futuro" e l'incapacità di integrare le

conseguenze a lungo termine nelle proprie decisioni. Una performance deficitaria che correla con la gravità della dipendenza e predice il rischio di ricaduta.

Il **Stop Signal Task (SST)** e il **Go/No-Go Task** misurano controllo inibitorio e impulsività motoria. Nel SST, il soggetto deve eseguire una risposta motoria rapida - premere un tasto, per esempio - in risposta a uno stimolo "Go", ma inibirla quando compare un segnale di "Stop". La variabile chiave è il Stop Signal Reaction Time (SSRT), che stima quanto tempo serve al processo inibitorio per fermare la risposta motoria. I pazienti con DUS presentano SSRT significativamente più lunghi rispetto ai controlli sani, segno di una difficoltà importante nel "tirare il freno" di fronte agli impulsi.

6.3 Valutazione di impulsività, craving e introcezione

Oltre ai test di performance, la valutazione deve includere strumenti self-report, capaci di indagare dimensioni soggettive che i test cognitivi non riescono a catturare direttamente.

Per l'**impulsività**, la Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) resta lo strumento self-report più utilizzato: valuta l'impulsività di tratto nelle sue tre componenti - motoria (agire senza pensare), cognitiva (prendere decisioni rapide) e di non-pianificazione (mancanza di orientamento al futuro). Per la negative urgency e le altre sfaccettature dell'impulsività, si usa spesso l'UPPS-P Impulsive Behavior Scale, che valuta cinque dimensioni: urgenza negativa, urgenza positiva, mancanza di premeditazione, mancanza di perseveranza e ricerca di sensazioni.

Per il **craving**, occorrono strumenti multidimensionali, dato che si tratta di un'esperienza complessa, con componenti cognitive, emotive e comportamentali. Tra i più usati: il Penn Alcohol Craving Scale (PACS) per l'alcol, il Cocaine Craving Questionnaire (CCQ) per la cocaina, l'Obsessive Compulsive Drug Use Scale (OCDUS) per valutare la componente ossessivo-compulsiva del craving. Utile anche valutare la cue-reactivity in vivo, esponendo il paziente a stimoli droga-correlati in un contesto controllato, o tramite paradigmi sperimentali di laboratorio.

Per **introcezione e alessitimia**, lo strumento d'elezione è la Toronto Alexithymia Scale (TAS-20), che quantifica la difficoltà nell'identificare e descrivere i sentimenti attraverso tre sottoscale: difficoltà nell'identificare i sentimenti (DIF), difficoltà nel descriverli (DDF) e pensiero orientato all'esterno (EOT). Per una valutazione più ampia dell'introcezione si

possono usare questionari come il Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness (MAIA), che valuta dimensioni come la consapevolezza corporea, la regolazione emotiva attraverso il corpo e la fiducia nelle sensazioni corporee. Compiti comportamentali come l'Heartbeat Tracking Task offrono invece una misura più oggettiva dell'accuratezza introcettiva.

6.4 Come i modelli neuropsicologici orientano il piano di trattamento

La valutazione neuropsicologica non è un semplice esercizio diagnostico: è il fondamento su cui costruire un piano terapeutico individualizzato e neuropsicologicamente fondato. I modelli neurobiologici discussi in questa tesi suggeriscono strategie terapeutiche specifiche in funzione del profilo cognitivo del paziente.

I **pazienti con gravi deficit esecutivi** - rigidità cognitiva, scarsa memoria di lavoro, deficit di pianificazione - trarranno scarso beneficio da psicoterapie puramente verbali o introspettive, che richiedono capacità di astrazione, pianificazione e memoria di lavoro. Hanno bisogno di interventi molto strutturati, direttivi e concreti, come la Terapia Cognitivo-Comportamentale (CBT) focalizzata sul coping skills training, con ripetizione frequente dei concetti, supporti visivi e compiti pratici. Possono beneficiare anche di programmi di Cognitive Remediation (CR), pensati per ripristinare le funzioni cognitive compromesse attraverso esercizi ripetuti e strategie compensatorie.

I **pazienti con marcata impulsività e deficit inibitori** richiedono strategie di stimulus control - evitamento rigoroso dei trigger ambientali, ristrutturazione dell'ambiente di vita per ridurre l'esposizione ai cue - e tecniche di contingency management, come la voucher therapy, dato che non possono contare sul proprio "freno" interno per resistere ai cue. Possono beneficiare di training specifici per il controllo inibitorio, come il Go/No-Go training o l'Approach-Avoidance Training, pensati per rafforzare le risposte inibitorie verso i cue droga-correlati.

I **pazienti con elevata alessitimia e disfunzione introcettiva** trarranno beneficio da interventi basati sulla mindfulness, come la Mindfulness-Based Relapse Prevention (MBRP), e da tecniche di regolazione emotiva come la Dialectical Behavior Therapy (DBT), pensate per ripristinare la connessione mente-corpo e la consapevolezza degli stati interni, prima che si trasformino in craving agito. Questi approcci lavorano direttamente sulla capacità

introcettiva, insegnando al paziente a riconoscere e tollerare le sensazioni corporee associate agli stati emotivi senza ricorrere alla sostanza come strategia di regolazione.

I **pazienti in fase avanzata** (compulsività dominante) richiedono un approccio multimodale, che combini farmacoterapia - naltrexone per ridurre il craving da alcol e oppioidi, acamprosato per l'ipereccitabilità glutammatergica nell'astinenza alcolica, buprenorfina per la dipendenza da oppioidi - con interventi psicosociali intensivi. Le tecniche di cue exposure with response prevention, ossia l'esposizione sistematica ai trigger senza la possibilità di assumere la sostanza, mirano a estinguere le risposte condizionate, anche se la loro efficacia resta limitata dalla resistenza delle memorie implicite all'estinzione.

Conclusioni

7.1 Sintesi del modello vulnerabilità → mantenimento → compulsività

Questa tesi ha esplorato l'architettura neuropsicologica delle dipendenze da sostanze, ricostruendo un percorso patologico che si articola in tre fasi interconnesse, ciascuna più difficile da invertire della precedente: vulnerabilità, mantenimento, compulsività.

Tutto comincia con una **vulnerabilità** di base, spesso radicata in una combinazione di fattori genetici, neurobiologici e ambientali. A livello neuropsicologico, si manifesta come deficit preesistenti delle funzioni esecutive - soprattutto del controllo inibitorio - elevata impulsività di tratto, tendenza alla negative urgency, disfunzioni introcettive e alessitimia. Fattori ambientali come stress precoce e trauma amplificano ulteriormente questa vulnerabilità, alterando la traiettoria di sviluppo della PFC e del sistema dopaminergico mesolimbico. È questa vulnerabilità a predisporre l'individuo a un uso iniziale della sostanza guidato dalla ricerca di gratificazione (rinforzo positivo) e mediato dall'iperattivazione del sistema dopaminergico mesolimbico, con la sostanza che acquisisce rapidamente un valore motivazionale sproporzionato attraverso i meccanismi di RPE e sensibilizzazione all'incentivo.

Il **mantenimento** della dipendenza è poi garantito da neuroadattamenti profondi, che trasformano un comportamento volontario in un automatismo compulsivo. La tolleranza riduce progressivamente gli effetti euforizzanti della sostanza, mentre la sensibilizzazione dei circuiti motivazionali (wanting) e il consolidamento di memorie implicite patologiche trasformano stimoli ambientali in origine neutri in potenti trigger, capaci di innescare il craving tramite meccanismi di cue-reactivity. In parallelo, l'instaurarsi di uno stato allostatico negativo - l'iperkatifeia - sposta la motivazione verso il rinforzo negativo: la sostanza diventa necessaria per alleviare disforia e stress, non più per ottenere piacere. Bias attentivo verso i cue droga-correlati e automatismi comportamentali mediati dalla memoria implicita fanno sì che il mantenimento della dipendenza sia, in larga parte, un processo che opera fuori dalla consapevolezza cosciente.

La patologia culmina, infine, nella **compulsività**. Il controllo del comportamento migra dallo striato ventrale a quello dorsale attraverso i circuiti a spirale dopaminergici, trasformando l'uso intenzionale in un'abitudine rigida e automatica, insensibile alla svalutazione della ricompensa. Allo stesso tempo, il deterioramento progressivo della corteccia prefrontale priva

la persona del controllo inibitorio necessario per interrompere questo ciclo distruttivo. Il paziente si ritrova così intrappolato tra un acceleratore - le abitudini striatali dorsali, che spingono verso l'uso - e un freno, la PFC, che non funziona più: è questo a spiegare la natura cronica e recidivante del disturbo, e il paradosso clinico del paziente che "sa ma non riesce a smettere".

Questo modello integrato - vulnerabilità → mantenimento → compulsività - ha implicazioni cliniche rilevanti. Suggerisce che il trattamento vada adattato alla fase della patologia: nelle fasi iniziali (uso impulsivo), interventi focalizzati sulla riduzione dell'impulsività e sul potenziamento del controllo inibitorio; nelle fasi intermedie (mantenimento), interventi mirati alla gestione del craving, alla ristrutturazione delle memorie implicite e al trattamento dello stato allostatico negativo; nelle fasi avanzate (compulsività), approcci multimodali che combinino farmacoterapia, cognitive remediation e tecniche comportamentali per gestire gli automatismi striatali.

7.2 Prospettive future: biomarker, medicina di precisione, neurofeedback

Il futuro della ricerca e del trattamento delle dipendenze passa dall'applicazione clinica delle scoperte neurobiologiche descritte in questa tesi. Una delle sfide principali resta l'identificazione di **biomarker** neuropsicologici e di neuroimaging affidabili, capaci di predire la vulnerabilità individuale allo sviluppo di un DUS, la risposta a specifici trattamenti e il rischio di ricaduta.

Tra i biomarker più promettenti figurano la disponibilità dei recettori D2 nello striato - misurabile con PET, predittiva della risposta ai trattamenti farmacologici dopaminergici - l'attivazione della PFC durante i compiti di controllo inibitorio - misurabile con fMRI, predittiva del rischio di ricaduta - e i profili di connettività funzionale a riposo (resting-state fMRI), capaci di distinguere sottotipi di DUS con traiettorie cliniche diverse. Studi recenti hanno individuato pattern di connettività specifici - ridotta connettività tra PFC e striato, aumentata connettività tra amigdala e insula - che caratterizzano i pazienti ad alto rischio di ricaduta.

L'identificazione di biomarker affidabili apre la strada alla **medicina di precisione** in ambito psichiatrico: non più un approccio uguale per tutti, ma trattamenti "su misura", basati sul profilo neurocognitivo e neurobiologico del singolo paziente. Farmaci che modulano il sistema glutammatergico (N-acetilcisteina, memantina), per esempio, potrebbero essere

prescritti specificamente a pazienti con marcata cue-reactivity e iperattività glutammatergica; interventi di Cognitive Remediation potrebbero essere mirati a chi presenta gravi deficit prefrontali; approcci basati sulla mindfulness potrebbero essere privilegiati per i pazienti con elevata alessitimia.

Tecniche emergenti come il **neurofeedback** - in particolare l'fMRI-neurofeedback in tempo reale - e la **stimolazione magnetica transcranica** (TMS) offrono la possibilità di modulare direttamente l'attività dei circuiti alterati, fornendo al paziente nuovi strumenti per riacquistare il controllo volitivo. Studi preliminari mostrano che l'fMRI-neurofeedback mirato all'insula può ridurre il craving da fumo; che la rTMS sulla dlPFC può ridurre il craving da cocaina e alcol; e che la stimolazione transcranica a corrente diretta (tDCS) sulla PFC può migliorare il controllo inibitorio nei pazienti con DUS. Risultati ancora preliminari, che richiedono studi di replicazione su larga scala, ma che rappresentano comunque una frontiera promettente per lo sviluppo di interventi non farmacologici mirati.

C'è infine la ricerca in ambito epigenetico e di biologia molecolare, che sta aprendo nuove prospettive per comprendere i meccanismi di vulnerabilità individuale. Identificare modificazioni epigenetiche specifiche - metilazione del DNA, modificazioni degli istoni - associate alla dipendenza potrebbe portare allo sviluppo di farmaci epigenetici capaci di "riprogrammare" i circuiti neurali alterati, offrendo una nuova generazione di trattamenti.

7.2.1 fMRI-Neurofeedback in tempo reale

Il neurofeedback basato su fMRI in tempo reale (rt-fMRI-NF) è una delle frontiere più innovative per il trattamento neuropsicologicamente fondato delle dipendenze. Permette ai pazienti di "vedere" in tempo reale l'attività di specifiche regioni cerebrali - l'insula, il NAc, la PFC - e di imparare a modularla volontariamente attraverso strategie cognitive e immaginative.

Alcuni studi pionieristici hanno mostrato che i fumatori possono imparare a ridurre l'attivazione dell'insula anteriore in risposta a cue legati al fumo proprio attraverso il rt-fMRI-NF, con conseguente riduzione del craving e migliori tassi di astinenza. In modo analogo, studi preliminari indicano che pazienti con dipendenza da alcol possono imparare a modulare l'attività del NAc in risposta a cue alcolici, riducendo la cue-reactivity.

Si tratta ancora di una tecnica sperimentale, con sfide significative su costi, accessibilità e standardizzazione dei protocolli. Tuttavia rappresenta un approccio radicalmente innovativo,

che mira a ripristinare il controllo volitivo sui circuiti neurali alterati, affrontando il problema alla radice neurobiologica piuttosto che solo a livello comportamentale.

7.2.2 Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS) e tDCS

La stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) e la stimolazione transcranica a corrente diretta (tDCS) sono tecniche non invasive che permettono di modulare l'eccitabilità corticale in regioni specifiche. Nelle dipendenze, sono state studiate soprattutto come strumenti per potenziare l'attività della PFC ipoattiva, ripristinando il controllo top-down sui circuiti della ricompensa.

Gli studi randomizzati controllati mostrano che la rTMS ad alta frequenza - che aumenta l'eccitabilità corticale - applicata sulla dlPFC riduce in modo significativo il craving da cocaina, alcol e nicotina, con effetti che persistono per settimane dopo il trattamento. La tDCS anodica, applicata sulla stessa regione, migliora il controllo inibitorio e riduce il delay discounting nei pazienti con DUS. Effetti coerenti con il modello neurobiologico che individua nella disfunzione prefrontale un meccanismo chiave della dipendenza, e che supportano l'uso di queste tecniche come complemento ai trattamenti farmacologici e psicosociali.

7.2.3 Psichedelici assistiti da terapia: una frontiera emergente

Negli ultimi anni la ricerca clinica ha guardato con crescente interesse al potenziale terapeutico delle sostanze psichedeliche - psilocibina, ketamina, MDMA in particolare - nel trattamento delle dipendenze, nell'ambito di protocolli di psicoterapia assistita da sostanze (psychedelic-assisted therapy, PAT).

La psilocibina, agonista dei recettori 5-HT2A della serotonina, ha mostrato risultati promettenti in studi randomizzati controllati per la dipendenza da tabacco e da alcol. Il suo meccanismo d'azione nelle dipendenze sembra coinvolgere la promozione di una "neuroplasticità acuta" - un aumento temporaneo della plasticità sinaptica che facilita la formazione di nuove connessioni e l'apprendimento di nuovi pattern comportamentali - e la riduzione della rigidità cognitiva attraverso la modulazione del Default Mode Network (DMN). Il neuroimaging mostra che la psilocibina riduce l'iperconnettività del DMN (associata a ruminazione e auto-referenzialità patologica) e aumenta la connettività tra DMN e reti di controllo cognitivo, favorendo un'elaborazione cognitiva più flessibile.

La ketamina, antagonista dei recettori NMDA, ha mostrato effetti rapidi e significativi nella riduzione del craving da alcol e da eroina, con effetti che persistono per settimane dopo una singola somministrazione. Il suo meccanismo d'azione potrebbe coinvolgere l'interferenza con il processo di reconsolidation delle memorie droga-correlate, la promozione della neuroplasticità tramite l'attivazione dei recettori AMPA e il rilascio di BDNF, e gli effetti antidepressivi rapidi che riducono il rinforzo negativo.

Vale la pena ribadire che questi approcci restano in fase sperimentale, e richiedono ulteriori studi di sicurezza ed efficacia prima di poter entrare nella pratica clinica standard. Rappresentano comunque una direzione di ricerca estremamente promettente, che potrebbe offrire nuove opzioni terapeutiche ai pazienti che non rispondono ai trattamenti convenzionali.

Bibliografia

American Psychiatric Association. (2022). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed., text rev.; DSM-5-TR). American Psychiatric Publishing. https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787

Anda, R. F., et al. (2006). The enduring effects of abuse and related adverse experiences in childhood. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 256(3), 174–186. https://doi.org/10.1007/s00406-005-0624-4

Becker, J. B., McClellan, M. L., & Reed, B. G. (2017). Sex differences, gender and addiction. Journal of Neuroscience Research, 95(1–2), 136–147. https://doi.org/10.1002/jnr.23963

Bechara, A. (2005). Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. Nature Neuroscience, 8(11), 1458–1463. https://doi.org/10.1038/nn1584

Bechara, A., Damasio, H., & Damasio, A. R. (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. Cerebral Cortex, 10(3), 295–307. https://doi.org/10.1093/cercor/10.3.295

Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H., & Anderson, S. W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. Cognition, 50(1–3), 7–15. https://doi.org/10.1016/0010-0277(94)90018-3

Belin, D., Everitt, B. J. (2008). Cocaine seeking habits depend upon dopamine-dependent serial connectivity linking the ventral with the dorsal striatum. Neuron, 57(3), 432–441. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.01.034

Berridge, K. C., & Robinson, T. E. (1998). What is the role of dopamine in reward: Hedonic impact, reward learning, or incentive salience? Brain Research Reviews, 28(3), 309–369. https://doi.org/10.1016/S0165-0173(98)00019-8

Bowen, S., Chawla, N., & Marlatt, G. A. (2010). Mindfulness-Based Relapse Prevention for Addictive Behaviors. Guilford Press.

Carter, B. L., & Tiffany, S. T. (1999). Meta-analysis of cue-reactivity in addiction research. Addiction, 94(3), 327–340. https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.1999.9433273.x

CDC/NCHS. (2025). *Drug Overdose Deaths in the United States, 2023–2024*. NCHS Data Brief No. 549.

Damasio, A. R. (1994). Descartes' Error: Emotion, Reason, and the Human Brain. Putnam.

Diamond, A. (2013). Executive functions. Annual Review of Psychology, 64, 135–168. https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750

Engel, G. L. (1977). The need for a new medical model: A challenge for biomedicine. Science, 196(4286), 129–136. https://doi.org/10.1126/science.847460

ESPAD Italia 2024 / Dipartimento Politiche Antidroga – Presidenza del Consiglio dei Ministri (2025). *Relazione annuale al Parlamento sul fenomeno delle tossicodipendenze in Italia*.

Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2005). Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. Nature Neuroscience, 8(11), 1481–1489. https://doi.org/10.1038/nn1579

Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2013). From the ventral to the dorsal striatum: devolving views of their roles in drug addiction. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 37(9), 1946–1954. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.02.010

European Union Drugs Agency (EUDA). (2024). European Drug Report 2024: Trends and Developments. Publications Office of the European Union. https://www.euda.europa.eu/publications/european-drug-report/2024_en

Felitti, V. J., Anda, R. F., Nordenberg, D., Williamson, D. F., Spitz, A. M., Edwards, V., Koss, M. P., & Marks, J. S. (1998). Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. American Journal of Preventive Medicine, 14(4), 245–258. https://doi.org/10.1016/S0749-3797(98)00017-8

Fernández-Serrano, M. J., Pérez-García, M., Schmidt Río-Valle, J., & Verdejo-García, A. (2010). Neuropsychological consequences of alcohol and drug abuse on different components of executive functions. Journal of Psychopharmacology, 24(9), 1317–1332. https://doi.org/10.1177/0269881109351579

Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2011). Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. Nature Reviews Neuroscience, 12(11), 652–669. https://doi.org/10.1038/nrn3119

Jakubiec, L., Chirokoff, V., Abdallah, M., Sanz-Arigita, E., Berthoz, S., & Serre, F. (2022). The executive functioning paradox in substance use disorders. Biomedicines, 10(11), 2728. https://doi.org/10.3390/biomedicines10112728

Kelley, A. E., & Berridge, K. C. (2002). The neuroscience of natural rewards: relevance to addictive drugs. The Journal of Neuroscience, 22(9), 3306–3311. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-09-03306.2002

Koob, G. F. (2020). Neurobiology of Opioid Addiction: Opponent Process, Hyperkatifeia, and Negative Reinforcement. Biological Psychiatry, 87(1), 44–53. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.05.023

Koob, G. F., & Le Moal, M. (2001). Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. Neuropsychopharmacology, 24(2), 97–129. https://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00195-0

Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of addiction. Neuropsychopharmacology, 35(1), 217–238. https://doi.org/10.1038/npp.2009.110

Koob, G. F., Ahmed, S. H., Boutrel, B., Chen, S. A., Kenny, P. J., Markou, A., O'Dell, L. E., Parsons, L. H., & Sanna, P. P. (2004). Neurobiological mechanisms in the transition from drug use to drug dependence. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 27(8), 739–749. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2003.11.007

Milton, A. L., & Everitt, B. J. (2012). The psychological and neurochemical mechanisms of drug memory reconsolidation: implications for the treatment of addiction. European Journal of Neuroscience, 36(4), 2368–2386. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2012.08107.x

Nader, K., Schafe, G. E., & Le Doux, J. E. (2000). Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. Nature, 406(6797), 722–726. https://doi.org/10.1038/35021052

Naqvi, N. H., & Bechara, A. (2009). The hidden island of addiction: the insula. Trends in Neurosciences, 32(1), 56–67. https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.09.009

Naqvi, N. H., Rudrauf, D., Damasio, H., & Bechara, A. (2007). Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking. Science, 315(5811), 531–534. https://doi.org/10.1126/science.1135926

Paulus, M. P., & Stewart, J. L. (2014). Interoception and drug addiction. Neuropharmacology, 76, 342–350. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.05.007

Ribatti, R. M., et al. (2025). The BioSUD Biobank as a genomic resource for substance use disorders. PMC. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12214758/

Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (2002). Limbic-striatal memory systems and drug addiction. Neurobiology of Learning and Memory, 78(3), 625–636. https://doi.org/10.1006/nlme.2002.4103

Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (1993). The neural basis of drug craving: an incentive-salience theory of addiction. Brain Research Reviews, 18(3), 247–291. https://doi.org/10.1016/0165-0173(93)90013-P

Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (2008). The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. Philosophical Transactions of the Royal Society B, 363(1507), 3137–3146. https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0093

Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (2025). Incentive-sensitization and addiction: Wanting, liking and the neuroscience of desire. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2025.106027

Schultz, W. (1998). Predictive reward signal of dopamine neurons. Journal of Neurophysiology, 80(1), 1–27. https://doi.org/10.1152/jn.1998.80.1.1

Schultz, W., Dayan, P., & Montague, P. R. (1997). A neural substrate of prediction and reward. Science, 275(5306), 1593–1599. https://doi.org/10.1126/science.275.5306.1593

Sifneos, P. E. (1973). The prevalence of 'alexithymic' characteristics in psychosomatic patients. Psychotherapy and Psychosomatics, 22(2–6), 255–262. https://doi.org/10.1159/000286529

Solomon, R. L., & Corbit, J. D. (1974). An opponent-process theory of motivation: I. Temporal dynamics of affect. Psychological Review, 81(2), 119–145. https://doi.org/10.1037/h0036128

Sterling, P., & Eyer, J. (1988). Allostasis: A new paradigm to explain arousal pathology. In S. Fisher & J. Reason (Eds.), Handbook of life stress, cognition and health (pp. 629–649). Wiley.

Taylor, G. J., Bagby, R. M., & Parker, J. D. A. (1997). Disorders of Affect Regulation: Alexithymia in Medical and Psychiatric Illness. Cambridge University Press.

Tiffany, S. T. (1990). A cognitive model of drug urges and drug-use behavior: role of automatic and nonautomatic processes. Psychological Review, 97(2), 147–168. https://doi.org/10.1037/0033-295X.97.2.147

United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). (2025). *World Drug Report 2025*. United Nations.

Verdejo-García, A., Lawrence, A. J., & Clark, L. (2008). Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 32(4), 777–810. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.11.003

Verdejo-García, A., & Bechara, A. (2009). A somatic marker theory of addiction. Neuropharmacology, 56(Suppl 1), 48–62. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.07.035

Volkow, N. D., Koob, G. F., & McLellan, A. T. (2016). Neurobiologic advances from the brain disease model of addiction. New England Journal of Medicine, 374(4), 363–371. https://doi.org/10.1056/NEJMra1511480

Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., & Tomasi, D. (2012). Addiction circuitry in the human brain. Annual Review of Pharmacology and Toxicology, 52, 321–336. https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010611-134625

Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Tomasi, D., & Telang, F. (2011). Addiction: beyond dopamine reward circuitry. Proceedings of the National Academy of Sciences, 108(37), 15037–15042. https://doi.org/10.1073/pnas.1010654108

Whiteside, S. P., & Lynam, D. R. (2001). The five factor model and impulsivity: using a structural model of personality to understand impulsivity. Personality and Individual Differences, 30(4), 669–689. https://doi.org/10.1016/S0191-8869(00)00064-7

Witkiewitz, K., & Marlatt, G. A. (2004). Relapse prevention for alcohol and drug problems: that was Zen, this is Tao. American Psychologist, 59(4), 224–235. https://doi.org/10.1037/0003-066X.59.4.224

Yin, H. H., & Knowlton, B. J. (2006). The role of the basal ganglia in habit formation. Nature Reviews Neuroscience, 7(6), 464–476. https://doi.org/10.1038/nrn1919

Zuckerman, M., & Kuhlman, D. M. (2000). Personality and risk-taking: common biosocial factors. Journal of Personality, 68(6), 999–1029. https://doi.org/10.1111/1467-6494.00124