

Psico(pato)logia dell' "addiction". Un'ipotesi interpretativa

Icro MAREMMANI (a) Stefania CANONIERO (b) e Matteo PACINI (c)

(a) PISA-SIA (Study and Intervention on Addictions) Group,
Dipartimento di Psichiatria, Neurobiologia, Farmacologia e Biotecnologie,
Università degli Studi, Pisa

(b) Associazione per l'Utilizzo delle Conoscenze Neuroscientifiche a fini Sociali,
AU-CNS onlus, Pietrasanta, Lucca

(c) Istituto di Scienze del Comportamento "G. de Lisio", Carrara

Riassunto. - In questo scritto è presentata un'ipotesi sul ruolo dei fattori psicopatologici nella patogenesi dei disturbi da uso di sostanze, in rapporto ai tre distinti momenti della storia naturale della malattia: l'incontro con le sostanze, l'uso continuativo, l'addiction. A fronte di una revisione della letteratura sul concetto di personalità tossicomane e sugli elementi di personalità del tossicomane, è proposta una sistemazione dei modelli interpretativi da noi definiti (tossicodipendenza reattiva, autoterapica, metabolica) con il tentativo di attribuire a ciascuno un ruolo specifico rispetto a un particolare stadio della tossicomania. I modelli interpretativi finora elaborati, pur risultando, infatti, coerenti con singoli aspetti del fenomeno tossicomane e utili a inquadrare una parte dei casi, non sono in grado di giustificare la sua dinamica globale, ovvero l'articolazione delle diverse fasi nella composizione della storia naturale della malattia. In questo modello integrato trova spazio, in particolare, una discussione dei meccanismi che rendono la disregolazione dell'umore un substrato psichico implicato in misura rilevante nella patogenesi dei disturbi da uso di sostanze.

Parole chiave: dipendenza, personalità, personalità tossicofila, disturbi dell'umore.

Summary (*Psycho(patho)logy of addiction: an interpretative model*). - This work deals with the possible role of psychopathological features as for the pathogenesis of substance use disorders, across three distinct stages of its spontaneous course: initiation, transition to habit, that is becoming accustomed to regular substance use, and eventual self-maintaining addiction. Reviewed data from literature are discussed concerning personality characteristics of addicted patients and the issue of addictive personality. On such basis, we propose a classification of addictive styles according to our personal experience in the field (environmental reaction, self-medication, and metabolic automacy) in the attempt to better illustrate the dynamics of the various stages of the abuse, each accounted for as a distinct milestone along the same path of pathogenesis. In fact, interpretative models elaborated so far, though partly useful in providing with a plausible explanation for special subpopulation of addicts, failed to portray an overall shared dynamic. In other words, no satisfactory explanation has been so far provided to justify the basic development of the addictive condition along the bare events observed along its course. Our integrated model especially accounts for the issue of mood disorders as the a weighty psychic substrate for the development of a substance-resorting attitude.

Key words: addiction, personality, addictive personality, mood disorders.

Nosografia della tossicodipendenza

Nell'ambito dell'uso problematico di sostanze, la tossicodipendenza (addiction) rappresenta il fenomeno di maggiore gravità clinica e sociale. Alla genesi della malattia tossicomane concorrono fattori distinguibili in rapporto alla sfera di pertinenza (dell'individuo, della sostanza o dell'ambiente, relativi rispettivamente

alle sfere psichica, farmacologica e sociologica), e al peso relativo nel processo etiopatogenetico (favorenti o determinanti). Lo studio di tali fattori deve necessariamente articolarsi sulle diverse fasi che compongono la storia tossicomane: dall'incontro con le sostanze d'abuso, all'uso continuativo, fino allo stato di addiction. La definizione del sistema etiopatogenetico che produce la malattia tossicomane appare

importante per la pianificazione di interventi terapeutici mirati in primo luogo a controllare i fattori determinanti, e con essi il nucleo della malattia, e quindi i fattori favorenti. Le stesse categorie che compaiono "a monte" della malattia, ovvero la sostanza, la personalità e l'ambiente sociale, dovranno essere considerate come ambiti di intervento terapeutico. Le diverse ipotesi interpretative proposte per la malattia tossicomane ci hanno condotto alla formulazione di un modello classificativo "integrato", che prevede tre distinte tipologie: tossicodipendenti reattivi, autoterapici e metabolici, che corrispondono a modelli alternativi imperniati rispettivamente sul fattore ambientale (teoria di Wikler [1]), psicopatologico (teoria di Khantzian [2]) e farmacologico (teoria di Dole e Nyswander [3]).

Tossicodipendenti reattivi

Nei tossicodipendenti reattivi l'assunzione della droga rappresenta una risposta a problematiche di interazione sociale, familiare o di inserimento al gruppo. In questo caso l'abuso di sostanza è inquadrabile nella normale crisi adolescenziale con fattori sociali determinanti, e possibile concomitanza di particolari aspetti della personalità dell'individuo che rendono ragione di una particolare vulnerabilità allo stress sociale. Non si è comunque in presenza di gravi disturbi della sfera psichica. La mancanza di uno strutturato senso critico impedisce, nel tossicodipendente reattivo, il rigetto di un'offerta dannosa, ma ben organizzata e immediatamente fruibile come quella dell'eroina. In genere l'eroina è dotata della proprietà di indurre barriere psicologiche verso un suo acquisto, ma ci sono momenti della vita di un adolescente in cui, per così dire, "la guardia è bassa".

Il quadro clinico dominante in questi individui è quello della "luna di miele", anche detta fase dell'innamoramento per la sostanza, protratta nel tempo, ma l'uso continuativo può condurre ad un'evoluzione sfavorevole di piena addiction.

Tossicodipendenti autoterapici

E' stato notato che non sempre si ricerca nella droga l'effetto euforizzante, ma inizialmente spesso il soggetto "ricerca attivamente una sostanza che lo liberi da sintomi disforici e trova che gli oppiacei realizzano ciò meglio di altre categorie di farmaci" [4]. Si propone, in altre parole, il concetto di ricerca della sostanza come tentativo di autoterapia per disturbi psichici preesistenti, che dalla droga stessa trarrebbero giovamento. Tale concetto ha trovato, anche se in modo parziale e non univoco, conferma nella ipotesi del ruolo delle endorfine nella psicopatologia. Si è cercato di evidenziare tale ruolo con strategie diverse

utilizzando antagonisti oppiacei nel trattamento di disturbi psichici; valutando i risultati della somministrazione di endorfine; indagando i livelli basali di endorfine nei pazienti psichiatrici; stimolandone la liberazione endogena mediante la provocazione di dolore o stress o l'applicazione di elettrodi nell'encefalo. E' molto probabile che un'autosomministrazione di eroina possa verificarsi, in condizioni di scompenso psicopatologico, in soggetti che sono andati incontro ad esperienze depressive, psicotiche, di panico, di fobia sociale o di agorafobia, e sperimentano, per l'intervento di fattori sociali con ruolo favorente, l'azione antidepressiva, antipanica e antipsicotica propria degli oppiacei [5]. Solo la diagnosi precoce e il trattamento tempestivo della forma primitiva possono impedire lo svilupparsi di una forma di dipendenza metabolica.

Tossicodipendenti metabolici

Comunque si sia verificato l'incontro tra adolescente ed eroina, dopo due anni circa di fase intermedia, siamo in presenza di un quadro di eroinismo cronico caratterizzato da appetizione per la sostanza, comportamenti appetitivi orientati verso la sostanza, a carattere irrefrenabile e recidivante, rinforzati dalla sintomatologia astinenziale ma sostanzialmente indipendenti rispetto ad essa [3]. Per questi soggetti è indicato un trattamento con farmaco sostitutivo a lungo termine, con supporto psicologico e sociale.

Patogenesi della tossicodipendenza Fattori che condizionano l'incontro con le sostanze psicotrope

La personalità

Gli studi compiuti al fine di caratterizzare la personalità del tossicomane differiscono per criterio di scelta del campione e dello strumento di valutazione. L'eterogeneità relativa ai campioni comprende sia la sostanza considerata, sia lo stadio della malattia tossicomane, sia la copresenza di patologia psichiatrica. Talora l'eterogeneità si articola su più livelli e nel contesto dello stesso campione. Tuttavia, per quanto complesso e disomogeneo appaia il panorama degli studi sperimentali, la revisione della letteratura sulla personalità tossicomane permette di estrapolare alcuni dati fondamentali:

1) la frequenza di componenti depressive, in genere sensibili al trattamento metadonico. Esaminati con la *multiple affect adjective check-list* (MAACL), gli eroinomani presentano elevati livelli di umore depresso, anedonia, ansia, ostilità, con marcata incapacità a trarre piacere da stimoli fisici o relazioni

interpersonali [6-8]. La *Tennessee self concept scale* (TSCS), che valuta l'autostima, caratterizza gli eroinomani come dotati di una concezione di sé orientata in senso depressivo [9], mentre il MMPI rileva una maggiore tendenza, peraltro di interpretazione non univoca, all'isolamento sociale e alla perdita di autonomia (scala *Depression*) [10]. Tra i sintomi depressivi, la spiccata autocritica caratterizzerebbe maggiormente i tossicomani maschi [11]. Non confermano queste osservazioni l'insieme di valutazioni effettuate con il *California psychological inventory* (CPI) o l'*Eisenck personality questionnaire* (EPQ): i sintomi depressivi, in particolare la bassa autostima, non risultano frequenti negli eroinomani, né discriminanti tra eroinomani e controlli [12-15]. Quando i sintomi depressivi sono stati rivalutati dopo la terapia metadonica rispetto ai valori basali con la *Beck depression inventory* (BDI) e il *Profile of mood states* (PMS), è emersa una loro generale reversibilità sotto terapia. Peraltro, l'uso della BDI ha rivelato sintomi depressivi "basali" di rilievo clinico in meno del 50% dei soggetti esaminati [16-18];

2) la presenza di componenti ansiose, che recedono ma non completamente durante il mantenimento metadonico. Le tipologie di disagio psichico prevalenti in tossicomani esaminati con la *Symptom distress check-list 90 items* (SCL-90) sono quelle somatoforme, fobica e di ansia generalizzata [19]. Nella nostra esperienza clinica, utilizzando ancora l'SCL-90 in soggetti eroinomani durante vari tipi di trattamento i sintomi psicopatologici non sono molto frequenti e potrebbero dipendere dal permanere di un disagio psicopatologico durante il trattamento per una non corretta applicazione del tipo di trattamento [20]. I tratti ansiosi, insieme ad altri tipi di personalità abnormi, prevalgono nettamente sui tratti psicotici nei gruppi di tossicomani esaminati con il MMPI [12, 21-25]

I sintomi d'ansia, mediamente rappresentati durante il trattamento di mantenimento metadonico [6, 26], sono risultati comunque sensibili a interventi di ordine ambientale e riabilitativo [27-29]. Dal confronto rispetto al sesso, i tossicomani maschi presentano più spesso delle donne aspetti quali dipendenza e timidezza [11];

3) la relativa rarità di manifestazioni psicotiche, come ampiamente dimostrato da studi effettuati con il *Minnesota multiphasic personality inventory* (MMPI). In tutti gli studi l'esame comparato dei vari ambiti psicopatologici permette di evidenziare come i tratti ansiosi, insieme ad altri tipi di personalità abnormi, prevalgano nettamente sui tratti psicotici [12, 21-25]. Le anomalie dell'ideazione, quando presenti, non raggiungono valori marcati (in genere + 1DS), e si collocano nel contesto di un quadro psicopatologico polimorfo, insieme a anticonformismo, distimia, disagio soggettivo di uguale entità.

In definitiva, è possibile affermare che la frequenza dei sintomi psicopatologici è maggiore nei tossicomani rispetto alla popolazione generale, ma il grado medio di devianza non risulta elevato. Ciononostante, con il MMPI è possibile identificare, all'interno della popolazione tossicomana, un sottogruppo con profilo personale caratterizzato da devianza elevata rispetto ad una scala di valutazione specifica, la *Psychopathic deviance*. Le anomalie rilevate con i diversi strumenti non appaiono comunque specifiche o esclusive del tossicomane, né arrivano a comporre un profilo di personalità caratteristico o costante per la tossicomania, indipendentemente dallo strumento utilizzato nella valutazione [11].

Gli aspetti personali per i quali esiste la maggiore concordanza tra i vari studi e al contempo una relativa specificità dell'associazione riscontrata con la tossicomania, risultano essere il livello di aggressività, il tono dell'umore disforico-irritabile, l'ipercriticismo eterodiretto e le condotte sociopatiche. Per tutti gli aspetti psicopatologici sopraelencati sussiste tuttavia una riserva fondamentale, quando vi sia l'intento di delineare un profilo predittivo della tossicomania non appare utile studiare la personalità durante la fase di stato della tossicomania, poiché in questo contesto diversi aspetti, come ad esempio le condotte antisociali ed eterolesive, rappresentano una conseguenza aspecifica legata alle esigenze economiche e all'ambiente tossicomano.

Per quanto riguarda l'acquisizione di modelli cognitivi di interpretazione della realtà quali "il luogo di controllo" è stato proposto che la tossicodipendenza sia legata alla ricerca di oggetti esterni come fonte di sicurezza, come espressione di un assetto psicologico secondo cui il controllo sugli eventi è attribuito a fattori esterni piuttosto che alla propria volontà. In termini psicologici i tossicodipendenti avrebbero un *locus of control* (LOC) esterno. Questa dimensione permette di spiegare la tendenza di alcuni individui ad ignorare i rinforzi contingenti come una incapacità a rispondere alla ricompensa e alla punizione e questa incapacità è legata ad una aspettativa generalizzata che porta a percepire le azioni come sganciate dal raggiungimento di una ricompensa o all'evitamento di una punizione. Pertanto, gli "interni" sono portati a ritenere di poter controllare gli eventi, mentre gli "esterni" hanno un atteggiamento esistenziale fatalistico, e pensano che le proprie azioni non siano correlate con l'esperienza [30]. Contrariamente a tale aspettativa, per i tossicodipendenti è emersa una internalità del LOC, che può essere soggetta a fluttuazioni temporanee per l'intervento di fattori ambientali, ma rimane comunque relativamente stabile. L'esternalizzazione del LOC caratterizza la fase di stato della storia tossicomana, mentre con la terapia di mantenimento metadonico il LOC tende a ritornare interno [31].

Disturbi di personalità

Il riscontro nel tossicomane di relazioni interpersonali precarie e deficitarie e di una identità instabile e scarsamente coerente, oppure di comportamenti sociopatici, con frequenza di atti impulsivi e coinvolgimento in attività criminali, ha da sempre posto il problema delle relazioni tra uso di droghe e quadri personopatici. L'attuale orientamento nosologico non prevede l'inquadramento dei comportamenti tossicomani come tipologia particolare di disturbo di personalità, come proposto da Felix [32], ma piuttosto come aspetto frequentemente presente in quadri psicopatologici; talora con valore diagnostico, come nei disturbi di personalità *borderline* e antisociale [10, 33-36].

Prima dell'introduzione di questionari standardizzati monofasici (DSM III [37]) per la valutazione dei singoli disturbi di personalità, solo per il quadro attualmente codificato come disturbo antisociale di personalità era disponibile uno strumento diagnostico "dedicato". Così vi era l'impressione che la comorbidità disturbi da uso di sostanze fosse limitata al disturbo antisociale di personalità. Poiché alcuni tratti tradizionalmente associati ai disturbi da uso di sostanze, come l'impulsività, possono appartenere ad altri disturbi di personalità, è logico attendersi che una più ampia prospettiva diagnostica della relazione disturbo da uso di sostanze - disturbi di personalità possa rivelare un pattern di comorbidità più ampio.

Negli studi, condotti su campioni clinici, nei quali sono stati utilizzati questionari semistandardizzati e semistrutturati per determinare i disturbi di asse II nell'indagine di comorbidità con i disturbi da uso di sostanze, è stato osservato che una parte notevole dei pazienti con disturbo da uso di sostanze aveva uno o più disturbi di personalità, non solo disturbo di personalità antisociale ma anche disturbo di personalità *borderline* e altri.

Almeno un disturbo in asse II è diagnosticabile nel 25-91% dei tossicomani a seconda delle casistiche [38-41] con una netta predominanza dei disturbi *borderline* e *istrionico*, presenti rispettivamente nel 5-65% [40, 42], e nel 12-64% [40]; l'antisociale (3-55%) [43, 44] e anche il passivo-aggressivo [40, 45, 46]. Anche il cluster C (caratterizzato dall'ansia) ha una prevalenza significativa (28%), in particolare per il DP dipendente (35%) [40, 43, 47] e l'evitante. Nonostante il cluster A (caratterizzato dalla bizzarria) sia il meno rappresentato, è assai significativa la comorbidità tra problemi tossico-correlati e disturbo schizotipico di personalità (fino al 41% di prevalenza [40]).

Tutti gli studi clinici, tranne poche eccezioni [41], hanno utilizzato pazienti abusatori di sostanze che erano stati ricoverati in unità o cliniche specializzate, cosicché i disturbi di asse II non sono stati determinati indipendentemente dalla conoscenza del disturbo da uso di sostanze.

Correggendo la diagnosi di disturbo di personalità *borderline* con l'eliminazione del criterio dell'abuso di sostanze, un considerevole numero di pazienti non rientra più nella categoria diagnostica [48]. Questa interferenza può essere evitata scegliendo soggetti in trattamento per disturbo di personalità diagnosticato indipendentemente dalla conoscenza del disturbo da uso di sostanze [41].

I tassi di disturbo di personalità in rapporto a diagnosi corrente o lifetime sono simili, il che suggerisce che la diagnosi di disturbo di personalità in presenza di disturbo da uso di sostanze attuale non sia nei fatti così problematica come supposto [41].

Per quanto riguarda le comorbidità specifiche per le varie sostanze, Yates *et al.* [49] hanno studiato abusatori di alcol e cocaina, con i seguenti risultati: la prevalenza di un disturbo di personalità è maggiore in entrambi i gruppi di abusatori rispetto ai controlli e maggiore tra i cocainomani rispetto agli alcolisti. Altri studi tuttavia indicano una prevalenza di disturbo di personalità simile per alcol e sostanze diverse dall'alcol [41].

Negli abusatori di cocaina il cluster prevalente è il B (caratterizzato dalla disregolazione dell'umore), seguito da C e A; negli alcolisti prevalgono il B (in particolare *borderline*) e il C; nei controlli il primo cluster è il C. Con il *Millon clinical multiaxial inventory* (MCMI) l'assetto di personalità di gran lunga prevalente negli assuntori di eroina è risultato quello narcisistico, mentre gli alcolisti presentavano per lo più tratti di tipo schizoide e/o *borderline* [41]. Analizzando l'associazione dal versante dei disturbi di personalità, emerge che la comorbidità per disturbo da uso di sostanze si verifica soprattutto per l'alcol e sostanze sedativo-ipnotiche [48].

La copresenza di un disturbo di personalità si associa a caratteristiche particolari di decorso, quali l'età di inizio delle condotte d'abuso e il livello di funzionamento globale. L'età di inizio dell'uso è minore in presenza di disturbo di personalità con due possibili significati: o i soggetti che sviluppano disturbo di personalità hanno problemi in età adolescenziale che facilitano il contatto con le sostanze d'abuso; o l'uso precoce di sostanze genera problemi di integrazione sociale che sono poi diagnosticati come disturbo di personalità. La comorbidità con disturbo di personalità si associa a un livello di funzionamento globale minore, ma non aumenta la cronicità dell'uso di sostanze [41].

L'associazione tra una varietà di disturbo da uso di sostanze e il disturbo di personalità antisociale è stata osservata in ambito clinico e forense [50] e nella popolazione generale [51, 52]. Degli individui con diagnosi di disturbo da uso di sostanze il 20%-40% ha comorbidità per disturbo di personalità antisociale [53-55], con prevalenza maggiore nei casi di poliabuso.

Non esistono altri DP per cui sia stata individuata una così forte associazione con i disturbi da uso di sostanze [56].

I disturbi da uso di sostanze diagnosticati secondo il DSM-IV sono più strettamente associati con disturbo di personalità antisociale che con qualsiasi altro disturbo di asse I preso in considerazione [52].

Non vi sono altri ambiti diagnostici al di fuori dell'abuso di sostanze, e in particolare di alcol, in cui la concentrazione della diagnosi in comorbidità di disturbo di personalità antisociale sia altrettanto significativa [56].

Degli individui con disturbo di personalità antisociale il 93% ha comorbidità per disturbo da uso di sostanze e in oltre il 90% degli antisociali abusatori figura l'alcol come unica sostanza o una delle sostanze d'abuso [57] e l'odd-ratio disturbo di personalità antisociale-disturbo da uso di sostanze sarebbe significativa per l'alcol e (meno) per gli psicostimolanti amfetaminici [58]. Tuttavia, in questo disturbo di personalità, non sembra esistere una specificità per l'alcol. Per alcuni autori, infatti, il disturbo di personalità antisociale sarebbe maggiormente rappresentato negli abusatori di cocaina rispetto agli abusatori di alcol [49]. In ogni caso, gli individui con disturbo di personalità antisociale sono concentrati tra gli abusatori, e in particolare tra gli abusatori di alcol, anche se ne rappresentano una minoranza. In altre parole gli abusatori di alcol sono concentrati tra gli individui con disturbo di personalità antisociale in misura molto minore di quanto questi non siano concentrati tra gli abusatori di alcol.

Gli alcolisti antisociali rientrano nella categoria dell'alcolismo tipo II, ossia il quadro tipico di individui di sesso maschile, caratterizzato da esordio precoce dell'abuso e rapido sviluppo della dipendenza, tratti antisociali che riconoscono familiarità e scarso insight [59].

La dimensione *novelty seeking*, che come il disturbo di personalità antisociale (DPAS) si associa frequentemente all'abuso di sostanze, è apparsa in grado di discriminare gli abusatori antisociali rispetto ai non antisociali. Negli abusatori di alcol, la dimensione *novelty seeking* correla con il tipo II, che è il quadro clinico di alcolismo più specificamente associato al DPAS. Tra DPAS e dimensione *novelty seeking* sembrerebbe così esservi un certo margine di sovrapposizione, oltre che una convergenza, relativamente all'uso problematico di sostanze [60]. Gli aspetti tipici del DPAS appaiono correlati all'abuso alcolico anche al di fuori della categoria diagnostica del DSM: in uno studio compiuto su utilizzatori di alcol con quantità e pattern variabili, è emersa una correlazione diretta con il grado di ipoforia e inversa con la docilità e i livelli di ansia [61].

Tra le sostanze diverse dall'alcol che sono oggetto di abuso in individui con disturbo di personalità antisociale sono inclusi gli oppiacei. Il DPAS rappresenta un fattore di rischio per l'uso di oppiacei in soggetti già abusatori d'alcol. Infatti in soggetti passati dall'alcolismo all'uso di oppiacei o all'uso misto di alcol e oppiacei, è stato dimostrato che la maggior parte di essi aveva una diagnosi DPAS. Gli alcolisti senza diagnosi di DPAS sembrano meno predisposti al passaggio agli oppiacei. In più la frequenza di uso di oppiacei senza uso precedente o contemporaneo di alcol in soggetti con DPAS è bassa (minore del 10%). Diventa perciò difficile stabilire il rischio per l'uso di oppiacei associato al DPAS in assenza di alcolismo [55].

Nella maggior parte degli studi l'associazione tra disturbo da uso di sostanze e DPAS è legato alla presenza del disturbo della condotta nell'infanzia-adolescenza che può essere considerato, quindi, equivalente del DPAS prima dei 18 anni. [53, 58]. Il rischio di tossicodipendenza associato al disturbo della condotta dimostra una sostanziale sovrapposizione con i risultati relativi al DPAS, con l'aggiunta, per il disturbo della condotta, di un rischio significativo anche per abuso di nicotina e cannabinoidi, oltre che per l'alcol [58]. Il disturbo della condotta rappresenta un predittore di DPAS [62] ed è comunque predittore di uso di sostanze in età adulta.

Studi sulla familiarità dell'alcolismo mostrano come gli alcolisti con familiarità per alcolismo hanno una maggiore prevalenza di tratti antisociali [54, 59]. La familiarità per alcolismo appare indipendente dalla familiarità per DPAS, ovvero la familiarità per alcolismo corretta per la familiarità per DPAS è sempre significativa. I figli di alcolisti mostrano un quadro di personalità che più spesso comprende i seguenti tratti: iperattività e disturbo da deficit dell'attenzione; impulsività e aggressività; labilità emozionale; spirito di emulazione del gruppo; deficit cognitivi; deficit dell'espressione verbale con alexitimia; deficit di astrazione; tratti antisociali [54].

Sensation seeking behaviour e dimensione *novelty seeking*

In un crescente numero di soggetti, nell'ambito adolescenziale e giovanile, vanno manifestandosi comportamenti e atteggiamenti che sono orientati alla ricerca di novità e sensazioni forti. Se da un lato la ricerca di sensazioni è uno dei bisogni primari e una delle caratteristiche tipiche dell'adolescenza normale, dall'altro una percentuale elevata della popolazione giovanile sembra essere polarizzata, in particolare durante il tempo libero, verso esperienze estreme, rischiose, a scapito della possibilità di fruizione del quotidiano e delle sue consuete gratificazioni. Sentimenti negativi come la noia o la sensazione di

vuoto possono spingere a cercare stimoli nuovi in avventure pericolose, quali relazioni sessuali a rischio, esperienze ad elevato impatto emozionale e comportamenti trasgressivi. L'eccesso e lo stordimento possono essere la soluzione per soffocare questi sentimenti. Zuckermann [63] sostiene che la ricerca di sensazioni forti è disponibile alle esperienze più diverse e che per certe persone quest'attività diventa un bisogno legato alla personalità. Allo stesso modo Cloninger [64, 65] individua tra le possibili condizioni temperamentali l'atteggiamento *novelty seeking*.

Secondo Zuckermann [63, 66] il tratto di personalità *sensation seeking* è interpretabile nei termini dell'esistenza di differenze individuali nel funzionamento del sistema di *arousal*, in particolare del suo livello basale di attività e del suo livello di reattività. Esisterebbe un livello ottimale di *arousal* corrispondente a un livello ottimale di gratificazione "tonica", sotto il quale nascerebbe il comportamento *sensation seeking* quale risposta adattativa del soggetto alla perdita del tono gratificante; una risposta funzionale alla riconquista di tale tono. In una rielaborazione della sua stessa teoria, Zuckermann [63] precisa che l'evento fondamentale della dinamica *sensation seeking* è l'intensità dello stimolo ricercato. L'intensità rappresenta il negativo della vera e propria base del *sensation seeking behaviour*, cioè l'intensità della carenza di gratificazione.

E' stata rilevata un'associazione tra *sensation seeking behaviour* e recettore D4 per la dopamina, il che suggerisce, da una parte, il carattere costituzionale del tratto, dall'altra la correlazione tra *sensation seeking* e sistema dopaminergico della gratificazione [67]. La dimensione personologica *novelty seeking* di Cloninger, analoga al *sensation seeking behaviour*, appare correlata con il livello di attività del sistema dopaminergico. In individui con tratti *novelty seeking* la risposta dopaminergica appare amplificata, da un lato come aumentata risposta secretiva del GH alla somministrazione di bromocriptina, dall'altra come aumentata inibizione dopaminergica sulla secrezione di prolattina [68].

E' stato proposto anche un ruolo della carenza di oppioidi endogeni nella genesi del comportamento *sensation seeking*, che si configurerebbe come droga non-farmacologica per contrastare flessioni affettive in senso distimico [69, 70].

Il tratto *sensation seeking* è stato annoverato tra una serie di markers personologici di rischio per l'abuso di sostanze. Valutando 2115 soggetti con la *sensation seeking scale* è stata evidenziata una correlazione tra livello di *sensation seeking behaviour*, spettro bipolare e condotte sociopatiche, tra cui sono comprese le condotte d'abuso e l'addiction. Non è emersa invece correlazione tra *sensation seeking* la globalità dei sintomi psicopatologici, la depressione

unipolare, la schizofrenia o i disturbi della sfera nevrotica [71]. Per un diverso campione esaminato con la *sensation seeking scale* (SSS), la *Barratt impulsivity scale* (BIS) e la *physical anhedonia scale* (PAS) è stata descritta l'associazione tra uso di sostanze e elevato score in SSS. In particolare, l'uso di alcol correlava con le subscale SSS *experience seeking* e *dishinhibition*; l'uso di cannabis con il punteggio globale in SSS e la sottoscala *non planning activity* della BIS [72].

La dimensione *novelty seeking*, esplorata con il *tridimensional personality questionnaire* (TPQ), è risultata predittiva di uso di sostanze, nonché in grado di discriminare gli abusatori dai non abusatori e identificare soggetti con inizio precoce delle condotte di abuso [60]. Gli altri markers sono non-conformismo, scarso autocontrollo, scarso punteggio in *harm avoidance*, maggiore autonomia, intolleranza alla carenza di gratificazione [73]. Al di fuori del suddetto quadro, il *sensation seeking behaviour* può essere riconosciuto come aspetto dei temperamenti affettivi ipertimico e ciclotimico, e quindi compreso nello spettro bipolare.

I fattori ambientali: disponibilità della sostanza, ruolo culturale, condizionamento sociale

Il primo contatto con le sostanze avviene di solito in un contesto caratterizzato da fattori di rischio quali la pressione dei coetanei, l'atteggiamento positivo del gruppo verso l'uso di sostanze, la disponibilità delle stesse e norme permissive. Anche il tempo di esposizione ai suddetti fattori può essere considerato un fattore di rischio [74].

Nei paesi dove il consumo di sostanze è elevato o dove c'è tolleranza culturale verso gli stati di intossicazione in pubblico, i tassi di alcolismo sono elevati. In alcune comunità povere degli USA, la disponibilità di eroina, cocaina e crack costituisce una fonte di ricchezza che rende queste sostanze illegali più facilmente disponibili che non nelle comunità più ricche. Generalmente, laddove le sostanze sono più disponibili senza alcuna restrizione di ordine sociale o culturale, è meno comune trovare co-morbilità psicopatologica tra i tossicodipendenti in trattamento. In altre parole, la maggiore diffusione della sostanza riduce il peso della psicopatologia nella genesi della tossicomania [75, 76].

I bambini vittime di abuso o trascurati, handicappati, fuggiti di casa, nati da madri in età molto giovane, le persone senza fissa dimora, i figli di alcolisti o tossicomani sono i soggetti a maggior rischio. Molti dei fattori individuati si riferiscono all'appartenenza a famiglie in cui si rileva abuso di sostanze o vera e propria tossicodipendenza [74].

Nonostante vi siano evidenze inconfutabili di una componente genetica nella genesi della tossicodipendenza, anche processi macrosociali, come le opinioni,

sono in grado di interferire con l'abuso di sostanze (prevalenza e disponibilità). Certamente non possono essere dovuti a fattori genetici i cambiamenti, a breve termine, su larga scala dell'uso di sostanze nella popolazione. Ci si può riferire ad esempio alla variazione di un sestuplo nel consumo di alcol e cocaina negli USA negli ultimi cento anni o alle riduzioni massive del consumo di alcol in Germania dal 1890 al 1930. Anche i cambiamenti delle opinioni politiche possono avere effetti sullo sviluppo del problema dell'abuso di sostanze. Per esempio, durante un'epidemia di uso di sostanze, la riduzione di una corretta informazione sulle conseguenze del loro uso può contribuire al manifestarsi di una nuova ondata epidemica.

Fattori microsociali quali l'educazione, l'influenza dei gruppi dei coetanei e le interazioni col sistema scolastico sono anch'essi fattori di rischio [74, 77].

L'informazione praticata in Vietnam sulle conseguenze dell'uso di eroina non impedì a molti soldati di diventare tossicomani. La maggior parte di loro interruppe l'uso di eroina al ritorno in patria. Quelli che continuarono non divennero dipendenti e usarono eroina per un periodo relativamente breve. In Vietnam i soldati avevano facile accesso ad oppiacei puri e a buon mercato; inoltre non vi erano persone del loro contesto sociale che disapprovassero apertamente tali comportamenti. L'anno di servizio militare in Vietnam era vissuto dai più come un periodo completamente disgiunto dal resto della loro vita. Al ritorno in patria nonostante permanesse loro la possibilità di reperire oppiacei, questi avevano minore efficacia ed erano più costosi. Inoltre i familiari e gli amici potevano disapprovare questi comportamenti che erano controproducenti per chi doveva cercare un lavoro o aveva aspirazioni di successo. In ogni caso i comportamenti tossicomani furono più frequenti a Philadelphia, dove le sostanze di abuso erano più facilmente disponibili [78].

Patogenesi della tossicodipendenza Fattori che favoriscono l'uso continuativo

La self-medication hypothesis: le sostanze d'abuso come autoterapia problematica

La dipendenza si manifesta sul piano comportamentale attraverso il *craving*. Il *craving* è un comportamento di ricerca compulsiva della sostanza che comprende una componente positiva, la ricerca dell'effetto piacevole; e una componente negativa, l'ansia anticipatoria dei sintomi d'astinenza o gli stessi sintomi in atto [79]. Nel soggetto disintossicato la ricerca della sostanza non è legata all'astinenza fisica, o primaria, ma a un substrato psicopatologico residuo

alla detossificazione, che sostiene la più duratura e resistente astinenza secondaria, caratterizzata da un umore ipoforico, una alterata sensibilità al dolore e l'incapacità di portare a termine anche compiti di poco conto. Si può ipotizzare che questo residuo non sia altro che il riemergere dello stato psichico anteriore all'inizio dell'abuso, cioè il terreno su cui si è sviluppata la dipendenza. In altre parole, lo stato psichico che definisce l'astinenza secondaria è una condizione analoga a quella preesistente all'inizio dell'abuso. L'astinenza secondaria sarebbe un disturbo psicopatologico diagnosticato in un particolare contesto, la dipendenza da sostanze, e da questo mascherato al momento della diagnosi [61, 80, 81]. La dipendenza sarebbe una complicità di tale disturbo primario (Ipoforia primaria). Il *craving*, che si manifesta in assenza della sostanza fonte di gratificazione, esisterebbe virtualmente anche prima del contatto con la sostanza, senza che questa ne sia ancora l'oggetto. Esisterebbe cioè un disagio psichico rispetto al quale la sostanza non ancora sperimentata ha un virtuale effetto terapeutico. Il contatto con la sostanza è l'evento con cui l'individuo predisposto apprende le proprietà autoterapiche della stessa nei confronti del proprio disagio psichico.

Khantzian [82] ha formulato un'ipotesi autoterapica (*self-medication hypothesis*) del disturbo da uso di sostanze, con particolare riferimento all'eroina e alla cocaina. Egli propone che "gli specifici effetti psicotropi di queste sostanze interagiscano con disturbi psichici e stati di sofferenza emotiva in modo da renderle compulsivamente necessarie per individui suscettibili". Gli individui selezionano autonomamente le diverse sostanze sulla base dell'organizzazione di personalità e degli squilibri della sua struttura. A supporto di questa ipotesi in uno studio controllato farmaco *versus* placebo, in un gruppo di eroinomani trattati con doxepina, è stata riportata una significativa riduzione del *craving*. Questo fatto ha suggerito che quel gruppo di pazienti era affetto da depressione ansiosa, e che, quando la depressione andava in remissione per effetto del trattamento, c'era una corrispondente riduzione dell'abuso di sostanze [83]. Esistono anche una serie di evidenze cliniche su individui dipendenti da psicostimolanti, ipnotico-sedativi e oppiacei, che suggeriscono come essi tentino di curare una sottostante psicopatologia, e come il disturbo da uso di sostanze risponda al trattamento con appropriati psicofarmaci contro sindromi target quali per esempio fobia e depressione. Rounsaville *et al.*, sono stati i primi a concludere che i loro risultati erano concordanti con le teorie di Khantzian e Wurmser, cioè che i tossicodipendenti depressi usavano gli oppiacei nel tentativo di realizzare un'autoterapia contro uno stato di malessere psichico intollerabile [84].

Quindi, piuttosto che la ricerca di evasione, euforia o autodistruzione, i tossicodipendenti cercherebbero una terapia per una serie di problemi psichici e stati emotivi che sono fonte di disagio. Nonostante questo tentativo sia alla fine destinato a naufragare, dati il rischio e le complicità a lungo termine, queste sostanze li aiutano a gestire gli stati emotivi stressanti e una realtà altrimenti vissuta come non gestibile e soverchiante.

Silvestrini [85] afferma, a proposito della interpretazione della tossicodipendenza come secondaria a un disturbo psichico: "quello che più interessa non è tanto di stabilire se la malattia mentale sia la conseguenza o la causa dell'abuso, quanto piuttosto riaffermare un dato di grande rilevanza pratica, oltre che teorica: la tossicomania ha spesso un'importanza del tutto secondaria rispetto al fenomeno [...] della malattia mentale che l'accompagna". Il substrato psicopatologico si rivela più importante della sua complicità da un lato, sul piano etiopatogenetico, in termini di prevenzione; dall'altro, sul piano terapeutico, come problema che, residuo alla disintossicazione, è da essa riportato alla luce e continua ad agire da fattore predisponente alle recidive.

La self-selection hypothesis: la coppia sostanza-individuo

Nella formulazione della *self-medication hypothesis* Khantzian introduce già il concetto di specificità dell'effetto autoterapico, sia in relazione alla struttura di personalità dell'assuntore, che alle proprietà farmacodinamiche della sostanza. Peraltro, in una delle tante definizioni utilizzate il temperamento è stato definito come "modo di essere, pensare, reagire alle circostanze e verso gli altri, rispondere ai farmaci e quindi anche alle droghe" [85]. Gli effetti delle droghe potrebbero dipendere sia dalle proprietà intrinseche delle stesse, sia dalla reattività dell'assuntore. Gli effetti sono in altre parole definiti dalla coppia sostanza-individuo; alcuni individui diventano dipendenti dagli effetti piacevoli di una sostanza, mentre altri non li provano, per un diverso substrato di personalità, e non diventano dipendenti.

La sostanza da cui l'individuo finisce per dipendere non è scelta a caso: nonostante i tossicodipendenti siano spesso poliabusatori, la maggior parte preferisce una sostanza [82]. Questo fenomeno è stato anche definito "fenomeno di scelta della droga", o "uso preferenziale di sostanze" e da Khantzian [82] "processo di auto-selezione".

Considerando ad esempio gli psicostimolanti, alcuni suggeriscono che le proprietà energizzanti di queste sostanze siano dipendentogene perché aiutano a superare la stanchezza e la sensazione di svuotamento associati agli stati depressivi. In altri casi l'uso di psi-

costimolanti potenzia l'autostima e la capacità di imporsi, la tolleranza alla frustrazione e allontana i sentimenti di noia e la sensazione di vuoto. Alcuni individui infine usano la cocaina per sostenere uno stile di vita iperattivo in modo da garantirsi una assoluta autosufficienza.

Quando gli stati affettivi sono studiati in relazione alle sostanze d'abuso, emerge come negli stati depressivi-disforici (*negative affect states*) la sostanza di elezione abbia carattere ipnotico-sedativo (oppiacei-BDZ-alcol), mentre gli psicostimolanti come la cocaina sono più probabilmente oggetto di appetizione quando l'umore non è orientato verso il polo depressivo. Ciò non concorda con l'ipotesi dell'autoselezione di sostanze psicostimolanti come strumenti specifici di autoterapia negli stati depressivi [86].

Per Khantzian la memoria che i tossicodipendenti hanno delle loro esperienze soggettive con la cocaina è esemplificativa di come questi provino disagio nei confronti di esperienze emotive intense e soggianti, e di disturbi del comportamento; e di come l'uso della droga di elezione li aiuti, a breve termine, a contrastare questo disagio.

Studiando le diversità degli effetti soggettivi della cocaina, soggetti che hanno sperimentato paranoia come reazione alla cocaina riportano un punteggio decisamente più deviante nella *perceptual aberration scale* e nella *magic ideation scale*, due misure di riferimento per valutare la tendenza psicotica. L'esperienza paranoica non è prodotta dal semplice superamento di un certo limite di dose assunta, ma piuttosto riflette una predisposizione alla paranoia cocainica relativamente a cui gli individui differiscono [87].

Sono stati studiati i fattori genetici e ambientali che influenzano gli effetti soggettivi della marijuana e la relazione tra effetti soggettivi e uso. Sono state definite due tipologie di effetti soggettivi: la prima consiste in una reazione negativa alla marijuana, caratterizzata da sensazioni quali confusione, sospettosità, agitazione, panico; la seconda comprende effetti piacevoli quali creatività, euforia, energia, socievolezza. Le tipologie identificate correlano con i livelli di uso nel senso previsto intuitivamente: se l'individuo prova benessere dopo aver assunto marijuana, probabilmente la riassumerà; al contrario, se gli effetti sono stati spiacevoli, la ripetizione dell'esperienza sarà meno probabile. Gli effetti soggettivi della marijuana sono correlati con l'effetto rinforzante, che condiziona il livello di consumo [88, 89]. Soggetti che hanno provato la marijuana senza continuare l'uso descrivevano l'intossicazione acuta da marijuana come meno piacevole rispetto ai soggetti che continuano ad usarla [89]. In definitiva vi è una correlazione tra positività degli effetti, ripetizione dell'assunzione e livelli di uso.

Simili ricerche sull'uso di alcol hanno messo in evidenza che differenze individuali in termini di effetti soggettivi si associano con diversi livelli di consumo di alcol. In un contesto sperimentale, i soggetti che mostrano di scegliere l'alcol con una netta preferenza riportano un punteggio maggiore riferito al vigore e all'allegria alcol-indotti; al contrario, soggetti che scelgono con altrettanta decisione la bevanda placebo riportano un punteggio più basso in riferimento agli stessi parametri. Differenze soggettive influenzano dunque il consumo [90]. Da un'indagine sul ruolo degli stati affettivi nell'uso di sostanze è emersa una correlazione diversificata rispetto alla sostanza presa in considerazione: l'alcol è con maggior probabilità la sostanza d'elezione quando il tono affettivo è di tipo disforico o depresso-disforico [91].

Al di là del rapporto tra diverso assetto psichico dell'assuntore e diversità qualitative dell'effetto soggettivo, la chiave di lettura del binomio sostanza-individuo potrebbe ricercarsi in una diversità quantitativa della risposta alle sostanze. Fuori da un contesto autoterapico, la forza del legame tra individuo e sostanza potrebbe risultare dall'intensità dell'effetto sperimentato, nella misura in cui questo corrisponde ad una traccia di memoria nel sistema che regola l'appetizione a livello di ideazione e comportamento. In quest'ottica, il rinforzo positivo si configura come un meccanismo di apprendimento orientato non tanto verso l'evitamento del disagio psichico, ma piuttosto verso la gratificazione. L'addiction verrebbe a rappresentare una condizione di malattia derivata da un substrato psichico fisiologico e funzionale, quale il comportamento appetitivo, per l'intervento di sostanze dotate di una specifica tossicità comportamentale, consistente nell'induzione di condotte appetitive disfunzionali e disadattative. Il rischio di sviluppare la malattia potrebbe essere particolarmente elevato in soggetti particolarmente responsivi alla sostanza, in termini di intensità di gratificazione, quali ad esempio i soggetti bipolari. Rimane da stabilire se esistano markers personologici di iper-responsività alle sostanze, e se l'intensità dell'effetto soggettivo è un parametro utile a prevedere l'evoluzione del rapporto con la sostanza.

Patogenesi della tossicodipendenza: fattori che determinano l'addiction

La proprietà addictive

Le recenti acquisizioni sulla biologia del rinforzo, della dipendenza e della tolleranza hanno messo in discussione la validità della teoria autoterapica, nonostante lo stesso Khantzian abbia proposto un modello biopsicologico integrato, ispirato alla dinamica autoterapica, secondo cui le sostanze

agiscono da modulatori biologici degli stati di sofferenza psichica alla base della loro assunzione, assumendo così il ruolo di farmaci problematici. Tuttavia, la proprietà di alcune sostanze di indurre *craving* e rinforzo positivo sul comportamento di ricerca e assunzione non sembra necessariamente legata ad effetti soggettivi specifici, vissuti come correzione di stati di disagio psichico, né a un generico effetto euforizzante. L'effetto ansiolitico del diazepam in soggetti ansiosi non si associa a autosomministrazione di dosi crescenti. La teoria autoterapica secondo cui il disturbo d'ansia è la base psicopatologica che predispone coerentemente alla dipendenza da ansiolitici non risulta quindi confermata. In studi in cieco sulla preferenza farmacologica in soggetti sani è risultato che i soggetti scelgono microdosi di cocaina vs placebo in assenza di effetto soggettivo euforizzante [92]. Il desiderio di ripetere l'esperienza gratificante non sarebbe quindi il movente essenziale della ricerca della sostanza, e la gratificazione conseguente l'assunzione non sarebbe necessaria per lo svilupparsi del rinforzo positivo. Il rinforzo verrebbe ad essere un fenomeno essenziale, indotto da sostanze dotate di specifiche proprietà di condizionamento, con specifici correlati neuroanatomici, che costituiscono il bersaglio delle stesse sostanze; e correlati neurochimici che ne rappresentano il meccanismo d'azione, ma senza la necessaria presenza di correlati soggettivi. In altre parole, il rapporto tra funzione psichica e uso di sostanze psicotrope può prescindere dagli effetti soggettivi, in alternativa a quanto proposto da Khantzian nella *self-selection hypothesis* [82, 93-96].

La disregolazione dell'umore come substrato psichico implicato nella patogenesi dei disturbi da uso di sostanze

Spettro bipolare

Il PISA-SIA (Study and Intervention on Addictions Group operante presso il Dipartimento di Psichiatria, Neurobiologia, Farmacologia e Biotecnologie dell'Università di Pisa) ha elaborato negli anni, sulla base dei propri dati di ricerca, una teoria che vede nella bipolarità un rischio di tossicodipendenza, non solo da eroina.

La presenza di una comorbidità psichiatrica influenza l'inizio, il decorso clinico, la compliance al trattamento e la prognosi del disturbo da uso di sostanze [93, 97-99]. In generale si può affermare che in circa il 50-60% dei tossicodipendenti è possibile ritrovare una comorbidità psichiatrica (disturbi dell'umore, disturbi d'ansia, psicosi, alcolismo, aggressività, disturbi di personalità e malattie psicosomatiche) [100-102]. La comorbidità più frequente è certamente quella per disturbi dell'umore.

Nei tossicodipendenti da eroina vari disturbi dell'umore possono essere ritrovati in circa un terzo dei pazienti [17, 103-109]. La prevalenza lifetime è invece compresa fra il 60 ed il 90% [110-113]; la copresenza di disturbi di personalità antisociale e *borderline* è molto alta [42, 114-119]. La prevalenza di un episodio depressivo di moderata o elevata gravità è compresa fra il 30 ed il 48% con una prevalenza lifetime che sfiora il 60% [17, 42, 106]. Un episodio depressivo si verifica in circa il 25% dei pazienti dopo un programma di disintossicazione a breve termine [120] e nel 62% dopo il disimpegno dal trattamento di mantenimento metadonico. Nelle comunità terapeutiche italiane la frequenza è circa del 30%. [121]. Soggetti in trattamento metadonico mostrano una prevalenza lifetime di depressione maggiore fra il 48 ed il 70%; un episodio indice può essere diagnosticato nel 17-23% dei casi; la frequenza è più elevata nei soggetti che chiedono di entrare in trattamento rispetto a quelli non trattati (34% vs 14%) [42, 53, 113, 118, 122-139].

Per quanto riguarda il versante espansivo la frequenza di episodi maniacali è molto rara. Uno stato ipomaniacale può essere ritrovato in circa lo 0,9% della popolazione di tossicomani investigati [118]. Nella storia clinica dei pazienti, tuttavia, manifestazioni ipomaniacali possono essere ritrovate in circa il 7% [140, 141]. La bassa incidenza dei quadri espansivi contrasta con gli effetti euforizzanti degli oppiacei e con il surplus di endorfine ritrovato negli stati maniacali. È stata anche dimostrata un'azione antimaniacale del naloxone, che è inefficace nei pazienti depressi [142].

Una domanda che sorge spontanea è la seguente: si può considerare veramente la tossicodipendenza come una forma di perversa autoterapia? Gli oppiacei potrebbero non indurre depressione, ma anzi potrebbero alleviare i sintomi depressivi. Qualcuno ha addirittura ipotizzato che i tossicodipendenti da eroina siano dei potenziali depressi che si autocurano con l'assunzione della sostanza, dando vita alla cosiddetta ipotesi endorfinergica della distimia [42, 124, 140 143-146]. La sostanza non sarebbe, dunque, assunta per avere qualcosa di positivo ma per bilanciare qualcosa di negativo (la sofferenza). L'autoterapia sarebbe, però, perversa in quanto molto simile alla situazione del soggetto diabetico che cerca istintivamente cibi ricchi di zucchero. E come il diabetico finisce in coma, il depresso si procura una vera e propria tossicodipendenza.

Gli studi compiuti dal PISA-SIA Group spingerebbero a considerare una possibilità alternativa: tossicodipendenti lo diventerebbero i soggetti in cui può essere posta diagnosi di spettro bipolare, in quanto più inclini ai comportamenti a rischio, fra i quali si può considerare l'incontro con le sostanze di abuso.

Dai dati raccolti presso il *PISA-methadone maintenance treatment program* dal 1993 al 1999 è stato possibile evidenziare come 52 pazienti su 97 non presentano comorbidità psichiatrica. Le diagnosi maggiormente rappresentate sono disturbo bipolare I (55,6%), disturbi depressivi non bipolari (13,4%), disturbi psicotici (11,2%). Un 20% di soggetti risulta affetto da concomitante alcol dipendenza e dipendenza da BDZ. Queste due condizioni sono annoverate nella doppia diagnosi perché spesso sono conseguenti a disturbo bipolare o disturbo di panico. La forte incidenza di disturbi bipolari dipende dal reclutamento del campione con doppia diagnosi, operato in maniera clinica ed in ambiente psichiatrico [147]. Tuttavia questi dati sono in accordo con la tendenza, registrata in letteratura, a dimostrare un alto tasso di abuso di sostanze nei pazienti bipolari [140, 148-150]. Nei dati del Pisa-MMTP per i pazienti con disturbi bipolari (7/25; 28%), disturbi psicotici (2/6; 33%) e con altre diagnosi (1/9; 11%) bisogna considerare diagnosi aggiuntive fino ad un terzo livello di comorbidità.

Dal 1988 al 1992 il PISA-SIA Group ha inserito pazienti nel *Pisa-naltrexone maintenance treatment program* [151]. Cinquantuno pazienti su 78 non mostrano comorbidità psichiatrica. Le diagnosi maggiormente rappresentate sono disturbo bipolare II (51,8%), depressione maggiore, episodio singolo (26,9%). La diagnosi di depressione maggiore ricorrente è scarsamente rappresentata. In più gli episodi singoli non permettono di escludere che il paziente possa essere nel futuro diagnosticato come bipolare I o bipolare II.

Il tipo di programma utilizzato nella terapia della dipendenza riflette anche la severità del disturbo dell'umore. I pazienti bipolari I sarebbero pazienti fortemente compromessi anche sul piano della dipendenza tanto da dover essere inseriti in un programma di mantenimento metadonico. I pazienti bipolari II sono meno gravi sul piano psichiatrico, e sul piano della dipendenza, dal momento che sono stati trattati con naltrexone. Un programma di mantenimento con naltrexone è, infatti, idoneo per la terapia di soggetti che non hanno una grande dipendenza da eroina e nei quali il *craving* per la sostanza è moderato [152-154].

Alla luce di questi risultati la diagnosi di depressione maggiore ricorrente potrebbe non essere la diagnosi maggiormente rappresentata negli eroinomani. L'uso di sostanze oppiacee potrebbe non essere una sorta di perversa autoterapia. Potrebbe esserci un link fra disturbo bipolare e dipendenza: il disturbo bipolare sarebbe un fattore di rischio per l'esposizione alle sostanze di abuso. In altre parole l'*addiction* sarebbe il risultato di un comportamento a rischio, che è un sintomo frequente nel disturbo bipolare. I soggetti bipolari, infatti, spesso hanno

comportamenti antisociali, promiscuità sessuale, discontrollo degli impulsi. Il contatto con i narcotici sarebbe, in questi soggetti, più facile.

Di supporto a questa ipotesi sarebbe il ritrovare una tendenza all'abuso di sostanze in tutto lo spettro bipolare; non solo, quindi, nei pazienti bipolari I e II, ma anche nei temperamenti affettivi che rappresentano essi stessi una tendenza alla bipolarità. Infine anche caratteristiche di personalità correlabili allo spettro bipolare come le dimensioni comportamentali individuate da Cloninger, dovrebbero rappresentare un fattore di rischio per l'abuso di sostanze in una popolazione non clinica. Questo stesso fenomeno (bipolarità e rischio di abuso di sostanze), infine, dovrebbe verificarsi con altre sostanze di abuso come i cannabinoidi e gli stimolanti.

In soggetti tossicodipendenti senza disturbi dell'umore è possibile evidenziare la presenza di temperamento affettivo [151].

In uno studio di confronto fra tossicodipendenti da eroina e controlli a rischio valutati con la TEMPS-A (scheda per la rilevazione in autovalutazione dei temperamenti affettivi secondo Akiskal & Mallya) è stato possibile rilevare una differenza significativa sia nella scala del temperamento ciclotimico che in quella dell'irritabile. I tossicodipendenti, in media, rispondono affermativamente a 8/17 domande (47,05%) contro le 6/17 (35,29%) dei controlli nella scala della ciclotimia. Ancora più significative appaiono le differenze nella scala del temperamento irritabile dove i tossicodipendenti rispondono affermativamente a 4 domande su 8 (50%), mentre i controlli a 3/8 pari al 37,5% della scala. I tossicodipendenti, rispetto ai controlli, rispondono ad un numero maggiore di domande nelle scale del temperamento ciclotimico ed irritabile e quindi mostrano tratti ciclotimici-irritabili più marcati che non i controlli. Quando si considerino i temperamenti estremi e quindi la diagnosi di temperamento affettivo le differenze si mantengono solo per quanto riguarda il temperamento irritabile [155]. Anche in autovalutazione si confermerebbe dunque la tendenza già notata in eterovalutazione alla presenza di una quota maggiore di temperamenti affettivi nei tossicodipendenti.

In un campione di 1010 soggetti tratti da una popolazione non clinica e valutati con la TEMPS-I di Akiskal e Mallya e con una scheda di autovalutazione per l'abuso di alcol e altre sostanze è stato osservato un significativo rischio di abuso di alcol ed altre sostanze nei soggetti con temperamento ipertimico ed irritabile (Maremmanni, dati non pubblicati). La probabilità di abuso di alcol è maggiore quanto più i soggetti ottengono un punteggio elevato nella scala del temperamento ipertimico. Soggetti con temperamento dominante ipertimico mostrano un maggior rischio di

abuso di alcol quando paragonati con soggetti a temperamento dominante depressivo, ciclotimico o irritabile. Per temperamento dominante si intende quel temperamento in cui il soggetto maggiormente si discosta dalla media delle risposte date dal campione stesso. Anche i soggetti con un comportamento irritabile estremo mostrano un maggior rischio di abuso di alcolici. Il temperamento estremo è quello in cui il soggetto ottiene valori superiori alla seconda deviazione standard del campione.

In questi 1010 soggetti i temperamenti affettivi non sembrano condizionare l'uso di sostanze di tipo stupefacente, ma occorre tenere presente che i dati sono stati raccolti in una popolazione non clinica e che i soggetti con disturbi psichiatrici maggiori sono stati esclusi dall'indagine.

Sempre negli stessi 1010 soggetti, valutando le caratteristiche temperamentali con il test TPQ di Cloninger il rischio di abuso di alcol e altre sostanze è massimo per i soggetti *novelty seeking* e *harm avoidant* (Maremmanni, dati non pubblicati).

Il fenomeno fin qui descritto è riproducibile anche per altre sostanze di abuso come i cannabinoidi [156]. I sintomi psicopatologici e i raggruppamenti diagnostici (affettivi e schizofrenici) sono stati confrontati in 66 pazienti ospedalizzati con psicosi cronica, con uso corrente o pregresso di cannabinoidi e 45 pazienti psicotici non abusatori, utilizzati come controlli. Gli utilizzatori di cannabinoidi mostravano minore insensibilità affettiva, maggiore violenza ed appartenevano maggiormente alla cluster affettiva con diagnosi più frequenti di disturbo bipolare fase espansiva, fase depressiva e stato misto). Coerentemente ai dati riportati per l'eroina, l'uso di cannabinoidi è più probabile nei pazienti bipolari che non negli schizofrenici. In più anche per i pazienti che hanno fatto uso di cannabinoidi in passato la diagnosi più frequente è quella di bipolare. I soggetti bipolari, dunque, continuano ad abusare di cannabinoidi con maggior frequenza dei soggetti schizofrenici anche dopo l'esordio del quadro psicotico.

Anche pazienti fobici sociali abusano di alcol se affetti da disturbo bipolare di tipo II ad indicare, anche per l'alcol, il rapporto fra disturbo bipolare e abuso di sostanze [157].

Un'ulteriore conferma ai rapporti fra disturbo bipolare e comportamenti a rischio è data da uno studio sui rapporti fra infezione da HIV e disturbo bipolare [158]. I soggetti a maggior rischio di HIV sono, generalmente, gli omosessuali maschi e gli utilizzatori di droghe per via endovenosa. Tuttavia l'infezione si diffonde anche fra gli eterosessuali. Quarantasei pazienti sieropositivi, con un episodio depressivo maggiore, sono stati paragonati con pazienti sieronegativi con un episodio depressivo maggiore,

tipizzando i pazienti per i sottotipi bipolari. I pazienti sieropositivi mostrano un più alto tasso di familiarità per abuso di alcol ed altre sostanze e un maggiore tasso di disturbo bipolare II nell'arco della vita (78%), con associati temperamento ciclotimico (52%) e temperamento ipertimico (35%). Il tutto senza una relazione dei motivi della sieropositività (utilizzatore di sostanze i.v., omosessuale, altri gruppi a rischio). Provocatoriamente questo studio prospetta che tratti ciclotimici e ipertimici premorbosi possano avere condizionato comportamenti a rischio (scambio di siringhe, promiscuità sessuale) che hanno portato alla sieropositività.

Da quanto riportato in letteratura e dai risultati dei nostri studi è, dunque, possibile enunciare l'ipotesi che la bipolarità sia un fattore di "rischio" per comportamenti a rischio. Infatti i temperamenti affettivi, sia nella loro forma dominante che in quella estrema, rappresentano un fattore di rischio per l'abuso di sostanze, in popolazioni non cliniche, mentre il disturbo bipolare I e II rappresenta la doppia diagnosi più frequente sia per gli eroinomani che per gli utilizzatori di cannabinoidi. Infine caratteristiche di temperamento ciclotimico ed irritabile differenziano gli eroinomani dai controlli. L'ulteriore affascinante ipotesi che ne deriva è che, a livello genetico, la stessa matrice sottenda il disturbo bipolare, la sociopatia e l'abuso di sostanze.

L'associazione dei problemi correlati all'uso di sostanze con la bipolarità "di spettro" costituisce, fra l'altro, una nuova chiave di lettura del già noto rapporto tra i disturbi di personalità del *cluster dramatic* e le condotte di abuso o di addiction, nella misura in cui si scelga di inquadrare tali disturbi nello spettro bipolare. In particolare questo sembra valere per i disturbi *borderline* e antisociale. Il profilo sintomatologico del disturbo *borderline* presenta una sovrapposizione considerevole con i quadri affettivi minori, per la condivisione di aspetti quali la labilità dell'umore, la ciclicità "ultrarapida", l'irritabilità temperamentale, la "stabile instabilità", la sociopatia; in molti casi peraltro la diagnosi di disturbo *borderline* è abbandonata nel tempo in favore di quella, meglio definita, di disturbo bipolare, i cui criteri appaiono soddisfatti senza che i sintomi si siano nel frattempo modificati. In definitiva, la caratterizzazione fenomenologica che corrisponde alla diagnosi di disturbo *borderline* sembra derivare fondo di disregolazione affettiva temperamentale di tipo ciclotimico-irritabile. Essa rappresenterebbe una modalità descrittiva di alcune forme cliniche appartenenti allo spettro bipolare, in cui si utilizzano criteri descrittivi di ordine relazionale piuttosto che items psicopatologici [159, 160].

La fisiopatologia della gratificazione: la trappola ipoforica

L'uso di sostanze potrebbe essere sostenuto, dopo la fase di sperimentazione, dalla necessità di mantenere un livello ottimale del tono di gratificazione. La discesa sotto tale livello innescherebbe comportamenti appetitivi, che si configurano come risposta adattativa da parte del soggetto alla perdita della gratificazione, e rappresentano una reazione funzionale alla sua riconquista. Quanto maggiore è l'intensità della carenza di gratificazione, o ipoforia, tanto maggiore e impellente è l'attivazione del soggetto verso la ricerca di stimoli gratificanti, e maggiore anche l'intensità dello stimolo sufficiente a ristabilire il tono di gratificazione. Ciò rappresenta una sintesi delle citate osservazioni di Zuckermann a proposito della predisposizione all'uso di sostanze da parte di individui con *sensation seeking behavior*, e il legame autoterapico, correttivo di stati di disagio psichico, che richiama la *self-medication hypothesis* di Khantzian.

In tale sintesi, tuttavia, l'interpretazione circa la natura dei fattori di rischio della tossicomania può sembrare incoerente. Se infatti da una parte l'incontro con le sostanze è favorito da tratti di personalità quali la disinibizione, l'impulsività, i bassi livelli d'ansia, la ricerca sintonica di gratificazione; dall'altra l'uso continuativo sembra invece rispondere a esigenze di correzione di stati ipoforici e inibiti, e di ribaltamento di uno stato psichico spiacevole e distonico. Dall'accostamento di queste due teorie risulterebbe una condizione per cui la personalità degli individui a rischio per addiction si caratterizza contemporaneamente per aspetti di vissuto affettivo con valenza positiva (ipertimia), e negativa (distimia). In primo luogo si può ipotizzare che questi due aspetti siano da rapportarsi a fasi distinte, cronologicamente e psicopatologicamente. In secondo luogo, l'ipertimia e la ipoforia possono essere conciliati nel contesto dello spettro bipolare, come espressioni alternanti di una stessa potenzialità. Se tratti ipertimici di temperamento predispongono all'incontro con le sostanze, le fasi di flessione timica che seguono, spontanee e/o indotte dall'azione psicotropa della sostanza, si associano a iperattivazione dei comportamenti appetitivi appresi dal sistema nervoso centrale secondo il modello indotto dalla sostanza. Si può speculare che l'uso di sostanze abbia un carattere di congruità rispetto al versante espansivo durante le fasi di ipertimia, e che, nelle fasi ipoforiche, la memoria della gratificazione sostenga, con un condizionamento prioritario, i comportamenti *sensation seeking*, stavolta soggettivamente avvertiti come correttivi rispetto a una carenza di gratificazione. L'individuo resta così "intrappolato", attraverso una porta d'ingresso rappresentata

dall'ipertimia, specie quando predominano elementi quali impulsività e *sensation seeking behavior*, in una condizione di ipoforia associata a condizionamento appetitivo patologico nei confronti della sostanza, tale da configurare l'addiction.

Il rischio di "trappola ipoforica" risulta particolarmente aumentato quando le fasi di flessione timica hanno carattere frusto, o misto, poiché più facilmente il soggetto attua comportamenti tesi a modificare il proprio stato di disagio. I soggetti con sindromi dello spettro bipolare potrebbero infine presentare una reattività particolare alla sostanza, che renderebbe lo stimolo particolarmente condizionante e giustificherebbe fasi ipoforiche con caratteri a rischio, quali impulsività, bassa soglia di attivazione dei comportamenti *sensation seeking*, flessione timica distonica.

Conclusioni

Alla luce di quanto riportato in letteratura ed esposto nella nostra disamina a proposito di disturbo bipolare e della fisiopatologia della gratificazione, il termine "ipoforia" appare il più utile a connotare la situazione di addiction a livello transpatogenetico. L'ipoforia riveste importanza sia a livello dell'incontro con la sostanza di abuso sia a livello del passaggio da uso saltuario ad uso continuativo. Una condizione di "ipoforia primitiva" può essere riscontrata a livello dei tossicodipendenti autoterapici, cioè quelli con una disregolazione primitiva dell'umore in senso depressivo-distimico. L'ipoforia condizionerebbe la qualità dell'incontro ponendo una forte ipoteca sull'uso continuativo. D'altra parte sono ben noti i rapporti fra sindrome d'astinenza secondaria e ipoforia. La sindrome d'astinenza secondaria rappresenta il punto di arrivo di tutte le tossicodipendenze e rappresenta il maggior imputato del comportamento recidivante. Da un punto di vista generale si può affermare che tutte le sostanze provocano un'aumento della capacità edonica del soggetto nello stato di intossicazione ed una minore capacità di gratificazione nello stato di astinenza-disintossicazione. In questo caso proponiamo il termine di "ipoforia secondaria ad uno stato di dipendenza da sostanze". Il binomio bipolarità-uso di sostanze prospetta come "l'ipoforia relativa" sia particolarmente condizionante in tutto lo spettro bipolare. Infatti se la bipolarità consente di esperire maggiormente l'azione euforigena delle sostanze di abuso, aumenta l'ampiezza del divario euforia-ipoforia dove anche una situazione normoforica può essere vissuta in chiave ipoforica o "ipoforia soggettiva". Comunque sia l'ipoforia causata o potenziata dalle sostanze può configurare facilmente una condizione di "trappola ipoforica". Nel concetto di trappola è implicita una certa facilità di ingresso nel

meccanismo corrispondente alla qualità gratificante, euforigena o automedicante del binomio persona-effetto della sostanza. Come in ogni trappola la facilità di uscita è sopravvalutata dal soggetto, il risultato finale è opposto a quello ricercato dal soggetto e ottenuto nella fase iniziale e il risultato dell'essere in trappola perpetua il meccanismo.

Lavoro presentato su invito.
Accettato il 6 giugno 2002.

BIBLIOGRAFIA

1. Wikler A. A theory of opioid dependence. In: Lettieri DJ, Sayers M, Pearson HW (Ed.). *Theories on drug abuse. Selected contemporary perspectives*. Rockville: NIDA; 1980. (Nida Research Monograph, 30). p. 174-8.
2. Khantzian EJ. An ego/self theory of substance dependence: a contemporary psychoanalytic perspective. In: Lettieri DJ, Sayers M, Pearson HW (Ed.). *Theories on drug abuse. Selected contemporary perspectives*. Rockville: NIDA; 1980. (Nida Research Monograph, 30). p. 184-91.
3. Dole VP, Nyswander ME. Heroin addiction: A metabolic disease. *Arch Intern Med* 1967;120:19-24.
4. Mc Kenna GJ. Methadone and opiate drugs: psychotropic effects and self medication. In: Verebey K (Ed.). *Opioids in mental illness*. New York: New York Academy of Science; 1982. p. 33-43.
5. Maremmani I, Zolesi O, Cirillo M, Tagliamonte A, Castrogiovanni P. Ai confini dei disturbi dell'umore: la tossicodipendenza da eroina come autoterapia. In: Placidi GF, Dell'Osso L, Canova LM (Ed.). *I confini dei disturbi dell'umore*. Pisa: SEU; 1992. p. 283-90.
6. Haddox V, Jacobson M. Psychological adjustment, mood and personality fluctuations in long term methadone maintenance patients. *Int J Addict* 1972;7:619-27.
7. Korin H. Comparison of psychometric measures in psychiatric patients using heroin and other drugs. *J Abnorm Psychol* 1974;83:208-12.
8. Nisle A, Robinowitz R, Penk JR. *An empirical test of anhedonia in compulsive use of illicit drugs*. Dallas, Texas: VAMC, Drug Abuse Program; 1979.
9. Platt JJ, Scurra W. Peer adjustment of parole success in institutionalized heroin addicts: personality correlates and validity. *J Consult Clin Psychol* 1975;21:511-5.
10. Reid WH. *The psychopathology: a comprehensive study of antisocial disorders and behavior*. New York: Wiley; 1978.
11. Craig RJ. Personality characteristics of heroin addicts. A review of the empirical literature with critique. Part II. *Int J Addict* 1979;14:607-26.
12. Burger GK, Collins HA. Relationship between MMPI and CPI Types of Male Heroin Abusers. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1982; 9:281-7.
13. Kurtines W, Hogan R, Weiss D. Personality dynamic of heroin use. *J Abnorm Psychol* 1975;84:87-9.

14. Martin J, Ingles J. Pain tolerance and narcotic addiction. *Br J Soc Psychol* 1965;4:224-9.
15. Roehric H, Gold MS. Diagnosis of substance abuse in an adolescent psychiatric population. *Int J Psychiatry Med* 1986;16/2:137-43.
16. McLellan AT, Woody GE, O'Brien CP. Development of psychiatric illness in drug abusers: Possible role of drug preference. *N Engl J Med* 1979;301:1310-4.
17. Dorus W, Senay EC. Depression demographic dimensions, and drug abuse. *Am J Psychiatry* 1980;137:669-704.
18. Steer RA, Schut J. Affect dimension of male heroin addicts admitted for inpatient detoxification. *Int J Addict* 1981;1:341-8.
19. Jacobs PE, Doft EB, Koger J. A study of SCL-90 scores of 264 methadone patients in treatment. *Int J Addict* 1981;16:541-8.
20. Maremmani I, Daini L. Sintomi di Comorbidità Psichiatrica durante il trattamento della dipendenza da eroina. *Boll Farmacodip e Alcoolis* 2000;23(1):29-38.
21. Rothaizer JM. Typological study of substance abusers using the MMPI. *J Clin Psychol* 1980;36:1019-21.
22. Penk WE. *Assessing the substance abuser with the MMPI. Clinical notes on the MMPI*. Nutley: La Roche; 1981.
23. Penk WE, Robinowitz R, Roberts M. MMPI difference of male hispanic-american, black and white heroin addicts. *J Counsell Clin Psychol* 1981;49:488-90.
24. Penk WE, Robinowitz R. Personality differences of heroin addicts and polydrug abusers. In: Craig R, Baker S (Ed.). *Drug dependent patients: treatment and research*. Springfield: Charles Thomas; 1982. p. 187-219.
25. Esbaugh DM, Dick KV, Tori DJ. Typological analysis of MMPI personality patterns of drug dependent females. *J Pers* 1982;46:488-94.
26. De Leon G, Rosenthal M, Brodney K. Therapeutic Community for drug addicts, long term measurement of emotional changes. *Psychol Rep* 1971;29:595-600.
27. De Leon G, Skodon A, Rosenthal MS. Phoenix House. Changes in Psychopathology signs of resident drug addicts. *Arch Gen Psychiatry* 1973;28:131-5.
28. De Leon G, Jainchill N. Male and Female drug abusers: serial and psychological status 2 years after treatment in a therapeutic community. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1981;8/4:465-97.
29. De Leon G, Wexler HK, Jainchill N. The therapeutic community: success and improvement rates 5 years after treatment. *Int J Addict* 1982;17/4:703-47.
30. Lefcourt HM, Telegdi MS. Perceived locus of control and field dependence as predictors of cognitive activity. *J Consult Clin Psychol* 1971;37(1):53-6.
31. Webster RA, Hunter M, Keats JA. Personality and sociodemographic influences on adolescent's substance use: a path analysis. *Int J Addict* 1994;29(7):941-56.
32. Felix RH. An appraisal of the personality types of the addict. *Am J Psychiatry* 1944;100:462-0.
33. Glover E. On the etiology of drug addiction (1932). In: Glover E (Ed.). *On the early development of the mind*. New York: International Universities Press; 1956. p. 187-215.
34. Cerquetelli G. La clinica psichiatrica oggi: il sé e gli stati limite. *Clin Psichiat* 1980;16:9-110.
35. Kernberg O. *Sindromi marginali e narcisismo patologico*. Torino: Boringhieri; 1978.
36. Kolb LC. Types and characteristics of drug addicts. *Ment Hyg* 1925;9:300-13.
37. A.P.A. *DSM-III Diagnostic and statistical manual*. 3d ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 1980.
38. Clerici M, Carta I, Cazzullo CL. Substance abuse and psychopathology: a diagnostic screening of Italian narcotic addicts. *Soc Psych* 1989;24:219-26.
39. Mezzich JE, Ahn CW, Fabrega H. Patterns of psychiatric Comorbidity in a large population presenting for care. In: Maser JD, Cloninger CR (Ed.). *Comorbidity of mood and anxiety disorders*. Washington: American Psychiatric Press; 1990.
40. Arntz A, Merckelbach H, De Jong P. Opioid antagonist affects behavioral effects of exposure *in vivo*. *J Consult Clin Psychol* 1993;61:865-70.
41. Skodol A.E., Oldham JM, Gallagher PE. Axis II comorbidity of substance abuse disorders among patients referred for treatment of personality disorders. *Am J Psychiatry* 1999;156:733-8.
42. Khantzian EJ, Treece C. DSM-III psychiatric diagnosis of narcotic addicts: Recent findings. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:1067-77.
43. Nace EP. Personality disorder in the alcoholic patient. *Psychiat Ann* 1990;19:256-60.
44. Kosten TR, Rounsaville J, Kleber HB. DSM III Personality Disorders in opiate addicts. *Compr Psychiatry* 1982;23:572-81.
45. Kraepelin E. *Maniac-depressive illness and paranoia*. Edinburgh: Livingstone; 1921.
46. Kleinman PH, Miller AB, Woody GE. Psychopathology among cocaine abusers entering in treatment. *J Nerv Ment Dis* 1990;178:442-7.
47. Zimmerman M, Coryell W. DSM-III Personality disorder diagnoses in a non patient sample: demographic correlates and comorbidity. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:682-9.
48. Dulit RA, Fyer MR, Haas GL, Sullivan T, Frances AJ. Substance use in borderline personality disorders. *Am J Psychiatry* 1990;147:1002-7.
49. Yates WR, Fulton AI, Gabel JM, Brass CT. Personality risk factors for cocaine abusers. *Am J Public Health* 1989;79(7):891-2.
50. Grande TP, Wolf AW, Schubert DSP, Patterson MP, Brocco K. Association among alcoholism, drug use and antisocial personality: a review of the literature. *Psychol Rep* 1984;55:455-74.

51. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LJ, Goodwin FK. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiological Catchment Area (ECA) study. *JAMA* 1990;264:2511-8.
52. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HVKHS. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the national comorbidity study. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8-19.
53. Ross HE, Glasser FB, Germanson T. The prevalence of psychiatric disorders in patients with alcohol and other drug problems. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:1023-32.
54. Atkinson JH, Schuckit MA. Geriatric alcohol and drug misuse and abuse. *Adv Substance Ab* 1983;3:195-237.
55. Luthar SS, Anton SF, Merinkagas KR, Rounsaville BJ. Vulnerability to substance abuse and psychopathology among siblings of opioid abusers. *J Nerv Ment Dis* 1992;180:153-61.
56. Bellodi L, Battaglia M, Migone P. Disturbo di personalità antisociale. In: Cassano GB, Pancheri P, Pavan L, Pazzagli A, Ravizza L, Rossi R, Smeraldi E, Volterra V (Ed.). *Trattato Italiano di Psichiatria*. Milano: Masson; 1993. p. 1997-2002.
57. Zanarini HC, Gunderson JC, FRAenkenberg F.R. Axis II phenomenology of borderline personality disorder. *Compr Psychiatry* 1989;30:149-56.
58. Windle M. The difficult temperament in adolescence: associations with substance use, family support, and problem behaviors. *J Clin Psychol* 1991;47(2):310-5.
59. Altermann AI, Gerstley LJ, Strohmeh DB, McKay JR. Psychiatric heterogeneity in antisocial alcoholics: relation to familial alcoholism. *Compr Psychiatry* 1991;32(5):423-30.
60. Howard MO, Kivlahan D, Walker RD. Cloninger's tridimensional theory of personality and psychopathology: applications to substance use disorders. *J Stud Alcohol* 1997;58(1):48-66.
61. Mehrabian A, O'Reilly E. Personality correlates of habitual alcohol use. *Int J Addict* 1988;23(2):175-82.
62. Bernstein DP, Cohen P, Skodol AE, Beziganian S, Brook JS. Childhood antecedents of adolescent personality disorders. *Am J Psychiatry* 1996;153:907-13.
63. Zuckermann M. Sensation seeking, risk taking and health. In: Janisse MP (Ed.). *Individual differences, stress and health*. New York (NY): Springer-Verlag; 1988. p. 72-88.
64. Cloninger CR. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:573-88.
65. Cloninger CR, Przybeck TR, Svrakic DM. The tridimensional personality questionnaire: US normative data. *Psychol Rep* 1991;69:1047-57.
66. Zuckermann M. *Sensation seeking: beyond the optimal level of arousal*. Helesdale NJ: Erlbaum; 1979.
67. Benjamin JLiL, Patterson C., Greenberg BD, Murphy DL, Homer DH. Population and familial association between D4 dopamine receptor gene and measures of NS. *Nat Genet* 1996; 2(1):81-4.
68. Gerra G, Zaimovic A, Timpano M, Zambelli U, Delsignore R, Brambilla F. Neuroendocrine correlates of temperamental traits in humans. *Psychoneuroendocrinology* 2000;25(5):479-96.
69. Extein I, Pottash ALC, Gold MS. A possible opioid receptor dysfunction in some depressive disorders. In: Verebey K (Ed). *Opioids in mental illness: theories, clinical observations and treatment possibilities*. New York: The New York Academy of Sciences; 1982. (Ann NY Acad, 398).
70. Verebey K. *Opioids in mental illness: theories, clinical observations and treatment possibilities*. New York: The New York Academy of Sciences; 1982.
71. Zuckerman M, Neeb M. Sensation seeking and psychopathology. *Psychiatry Res* 1979;1(3):255-64.
72. Liraud F, Verdoux H. Which temperamental characteristics are associated with substance use in subjects with psychotic and mood disorders? *Psychiatry Res* 2000;93(1):63-72.
73. Block J, Block JH, Keyes S. Longitudinally foretelling drug usage in adolescence: early childhood personality and environmental precursors. *Child Dev* 1988;59:336-55.
74. Office of Substance Abuse prevention. *Prevention plus*. Rockville, MD: OSAP; 1989.
75. Babor TF, Wolson A, Boivin D. Alcoholism, culture and psychopathology: a comparative study of french, french canadian and american alcoholics. In: Helzer JE, Canino GH (Ed.). *Alcoholism in North America, Europe and Asia*. New York: Oxford University Press; 1992. p. 182-95.
76. Helzer JE, Canino HJ, Yeh E. Alcoholism-North America and Asia: a comparison of population surveys with the diagnostic interview schedule. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:313-9.
77. Grund JPC. *Drug use as a social ritual: functionality, symbolism and determinants of self-regulation*. Rotterdam: IVO Series; 1993.
78. O'Brien CP, Nace EP, Mintz J, Meyers AL, Ream N. Follow up of Vietnam Veterans. Relapse to drug use after Vietnam Service. *Drug Alcohol Depend* 1980;5:333-40.
79. Maremmanni I, Zolesi O. *Craving*. Pisa: Pacini Editore Medicina; 1998.
80. Martin WR, Jasinski DR. Physiological parameters of morphine dependence in man, early abstinence, protracted abstinence. *J Psychiatr Res* 1969;7:9-17.
81. Martin WR. Pathophysiology of narcotic addiction: possible role of protracted abstinence in relapse. In: Zarafonitis CJD (Ed.). *Drug abuse*. Philadelphia: Lea and Febiger; 1972. p. 153-9.
82. Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry* 1985;142:1259-64.
83. Woody GE, McLellan AT, Luborsky L. Sociopathy and psychotherapy outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:1081-6.
84. Rounsaville BJ, Weissman MM, Crits-Christoph K, Wilher K, Kleber HB. Diagnosis and symptoms of depression in opiate addicts. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:151-6.
85. Silvestrini B. *Malati di droga. Le sostanze d'abuso; danni fisici e psichici, reazione individuale, difese*. Milano: Sperling e Kupfer; 1995.
86. Cannon DS, Rubin A, Keefe CK, Black JL, Leeka JK, Phillips LA. Affective correlates of alcohol and cocaine use. *Addict Behav* 1992;17(6):517-24.
87. Satel SL, Edell WS. Cocaine-induced paranoia and psychosis proneness. *Am J Psychiatry* 1991;148:1708-11.

88. Naditch MP. Acute adverse reaction to psychoactive drugs, drug use and psychopathology. *J Abnorm Psychol* 1974;83:394-403.
89. Fabian WD, Fishkin SM. Psychological absorption: affect investment in marijuana intoxication. *J Nerv Ment Dis* 1991;179:39-43.
90. DeWit H, Uhlenhuth EH, Pierri J, Johanson CE. Individual differences in behavioral and subjective responses to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 1987;11:52-9.
91. Labouvie EW. Personality and alcohol and marijuana use: patterns of convergence in young adulthood. *Int J Addict* 1990;25(3):237-52.
92. Fischman MW, Foltin RW. Self-administration of cocaine for humans: a laboratory perspective. In: Fischman MW, Foltin RW (Ed.). *Cocaine: scientific and social dimensions*. New York: John Wiley & Sons; 1992. p. 165-80.
93. Vaillant GE. *The natural history of alcoholism: causes, patterns, and paths to recovery*. Cambridge: Mass. Harvard University Press; 1983.
94. Beck AT, Wright FD, Newman CF, Liese BS. *Cognitive therapy of substance abuse*. New York (NY): Guilford Press; 1993.
95. Kuhar MJ. *Molecular pharmacology of cocaine: a dopamine hypothesis and its implications*. Lousanne: Ciba-Geigy; 1992.
96. Woolverton WL. *Determinants of cocaine self-administration by laboratory animals*. Lousanne: Ciba-Geigy; 1992.
97. McLellan AT, Luborsky L, Woody GE, Druley KA, O'Brien CP. Predicting response to alcohol and drug abuse treatments: role of psychiatric severity. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:620-5.
98. McLellan AT, Arndt IO, Metzger DS, Woody GE, O'Brien CP. The effects of psychological services in substance abuse treatment. *JAMA* 1993;269:1953-9.
99. McLellan AT. "Psychiatric severity" as a predictor of outcome from substance abuse treatments. In: Meyer RE (Ed.). *Psychopathology and addictive disorders*. New York: Guilford Press; 1986.
100. Rounsaville BJ, Weissman MM, Kleber H, Wilber C. Heterogeneity of psychiatric diagnosis in treated opiate addicts. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:161-6.
101. Hesselbrock MN, Meyer RE, Keener JJ. Psychopathology in hospitalized alcoholics. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:1050-5.
102. Penick EC, Powell BJ, Liskow B, Jackson JO, Nickel EJ. The stability of coexisting psychiatric syndromes in alcoholic men after one year. *J Stud Alcohol* 1988;49:395-405.
103. Wieland WF, Sola S. Depression in opiate addicts measured by objective tests. *Proceedings of the III National Conference on Methadone Treatment*. New York: AMTA; 1970. p. 187-202.
104. Lehman WX, De Angelis GC. *Adolescents, methadone, and psychotherapeutic agents. Proceedings of the Fourth National Conference on Methadone Treatment*. New York: National Association for the Prevention of the Addiction to Narcotics; 1972. p. 95-104.
105. Robins PR. Depression and drug addiction. *Psychoanal Q* 1974;48:375-86.
106. Weissman MM, Slobetz F, Prusoff BA, Mesritz M, Howard PAT. Clinical depression among narcotic addicts maintained on methadone in the community. *Am J Psychiatry* 1976;133:1434-8.
107. Senay EC. Multimodality programming in Illinois: evolution of a public health concept. In: Lowinson JH, Ruiz P (Ed.). *Substance abuse. Clinical problem and perspectives*. Baltimore ML: Williams and Wilkins; 1981. p. 365-82.
108. Rounsaville BJ, Weissman MM, Rosenberger PH, Wilbur CH, Kleber HD. Detecting depressive disorders in drug abusers: a comparison of screening instruments. *J Affect Disord* 1979;1:255-67.
109. Steer RA, Kotzer E. Affective changes in male and female methadone patients. *Drug Alcohol Depend* 1980;5:115-22.
110. McLellan AT, O'Brien CP, Kron R, Druley KA, Alterman AI. Matching substance abuse patients to appropriate treatments. *Drug Alcohol Depend* 1980 5(3):189-95.
111. Hendriks WJ. Use of multifamily counseling groups in treatment of male narcotics addicts. *Int J Group Psychother* 1971;21:34-90.
112. Jainchill N, De Leon G, Pinkham L. Psychiatric diagnosis among substance abusers in therapeutic community treatment. *J Psychoactive Drugs* 1986;18/3:209-13.
113. Khantzian EJ, Treece CD. Heroin addiction: the diagnostic dilemma for Psychiatry. In: Pickens RW, Heston LL (Ed.). *Psychiatric factors in drug abuse*. New York (NY): Grune and Stratton; 1979. p. 21-45.
114. O'Doherty F, Davies JB. Life events and addiction: a critical review. *Br J Addict* 1987;82/2:127-37.
115. Woody GE, McLellan AT, Luborsky L, O'Brien CP. Psychiatric severity as a predictor of benefits from psychotherapy: The Penn-VA study. *Am J Psychiatry* 1984;141:1172-7.
116. Inman DJ, Bascue LO, Scoloda T. Identifications of borderline personality disorders among substance abuse in-patients. *J Subst Abuse Treat* 1985;2/4:229-32.
117. Pope HG. Drug abuse and psychopathology. *N Engl J Med* 1979;301/24:1341-2.
118. Humeniuk R, Ali R, White J, Hall W, Farrel M. *Proceedings of the expert workshop on induction and stabilisation of patients onto methadone*. Adelaide: NIDA; 2000.
119. De Jong AJ, Van Den Brink W, Hartveld FM. Personality disorders in alcoholics and drug addicts. *Compr Psychiatry* 1996;34(2):87-94.
120. Dackis CA, Gold MS. Opiate addiction and depression. Cause or effect. *Drug Alcohol Depend* 1983;11:105-9.
121. Clerici M, Capitanio C, Garini R, Carta I. Tossicodipendenza ed interventi psicoterapeutici: Il profilo psicopatologico del tossicodipendente da eroina. *Arch Psicol Neurol Psichiat* 1987; 48:546-59.
122. Mintz J, O'Brien CP, Woody GE, Beck AT. Depression in treated narcotic addicts, ex addicts, non addicts, and suicide attempters: Validation of a very brief depression scale. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1979; 6:385-96.
123. Pilowsky I, Katsikitis M. Depressive illness and dependency. *Acta Psychiatr Scand* 1983;68:11-4.
124. Rounsaville BJ, Weissman MM, Crits-Christoph K, Wilber CH, Kleber HB. Diagnosis and symptoms of depression in opiate addicts: Course and relationship to treatment outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39:156-61.
125. Shaw BF, Steer RA, Beck AT, Schut J. Structure of depression in heroin addicts. *Br J Addict* 1979;74:295-303.

126. Bela GLA, Folke J, Von Knorring L, Terenius L, Wahlstrom A. Endorphins in chronic pain. Differences in CSF endorphin levels between organic and psychogenic pain syndromes. *Pain* 1978;5:153-62.
127. Woody GE, Blaine JD. Depression in narcotic addicts: Quite possibly more than a chance association. In: Dupont RL, Goldstein A, O'Donnell J (Ed.). *Handbook on drug abuse*. Washington, DC: US Govt. Print. Off.; 1979. (National Institute on Drug Abuse Pub, 277-286).
128. Khantzian EJ. Psychoterapeutic interventions with substance abusers: the clinical contest. *J Subst Abuse Treat* 1985;2(2):83-8.
129. Rounsaville BJ, Rosenberger PH, Wilber CH, Weissman MM, Kleber HB. A comparison of the SAD/RDC and the DSM-III, Diagnosing drug abusers. *J Nerv Ment Dis* 1980;168:90-7.
130. Rounsaville BJ, Cacciola J, Weissman MM, Kleber HD. Diagnostic concordance in a follow-up study of opiate addicts. *J Psychiatr Res* 1981;16:191-201.
131. Rounsaville BJ, Weissman MM, Wilber CH, Kleber HD. The heterogeneity of psychiatry disorders in treated opiate addicts. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:161-6.
132. Rounsaville BJ, Weissman MM, Kleber HD. An evaluation of depression in opiate addicts. *Res Commun Ment Health* 1983;3:257-89.
133. Rounsaville BJ, Eyre S, Weissman MM, Kleber HD. The antisocial opiate addict. *Adv Alcohol Substance Abuse* 1983;2:29-42.
134. Rounsaville BJ. Epidemiology of drug use and abuse in adults. In: Cavenar JO (Ed.). *Psychiatry*. New York: Basic Books Inc; 1985. p. 137-43.
135. Rounsaville BJ, Kosten TR, Weissman MM, Kleber HD. *Evaluating and treating depressive disorders in opiate addicts*. Rockville, MD: NIDA National Institute on Drug Abuse; 1985.
136. Rounsaville BJ, Kleber HD. Psychiatric disorders in opiate addicts: preliminary findings on the cause and interaction with program type. In: Meyer RE (Ed.). *Psychopathology and addictive disorders*. New York: Guilford; 1986. p. 140-68.
137. Rounsaville BJ, Kosten TR, Kleber HD. Long-term changes in current psychiatric diagnoses of treated opiate addicts. *Compr Psychiatry* 1986;27:480-98.
138. Rounsaville BJ, Dolinsky ZS, Babor TF, Meyer RE. Psychopathology as a predictor of treatment outcome in alcoholics. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:505-13.
139. Mirin SN, Weiss RD, Griffin ML, Michael JL. Psychopathology in drug abusers and their families. *Compr Psychiatry* 1991;32:36-51.
140. Mirin SM, Weiss R, Michael J, Griffin M. Psychopathology in substance abusers: Diagnosis and treatment. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1988;14(2):139-57.
141. Mirin SM, Weiss RD. Psychiatric comorbidity in drug/alcohol addiction. In: Miller NS (Ed). *Comprehensive handbook of drug and alcohol addiction*. White Plains, New York: Mercel Dekker, Inc; 1991. p. 65-77.
142. Volovka SJ, Anderson B, Koz G. Naloxone and naltrexone in mental illness and tardive dyskinesia. In: Verebey K (Ed). *Opioids in mental illness: theories, clinical observations and treatment possibilities*. New York: The New York Academy of Sciences; 1982. (Ann NY Acad, 398). p. 143-52.
143. Milkman H, Frosch W. On the preferential abuse of heroin and amphetamines. *J Nerv Ment Dis* 1973;156(4):242-8.
144. Castaneda R, Galanter M, Franco H. Self-medication among addicts with primary psychiatric disorders. *Compr Psychiatry* 1989;30:80-3.
145. Khantzian EJ. Opiate addiction: A critique of theory and some implications for treatment. *Am J Psychother* 1974;28:59-70.
146. Wurmser L. Psychoanalytic considerations of the etiology of compulsive drug abuse. *Am Psychoanal Ass* 1974;22:820-43.
147. Maremmani I, Zolesi O, Aglietti M, Marini G, Tagliamonte A, Shinderman M, Maxwell S. Methadone dose and retention in treatment of heroin addicts with axis I psychiatric comorbidity. *J Addict Dis* 2000;19(2):29-41.
148. Himmelhoch JM, Mulla D, Neil JF, Detre TP, Kupfer DJ. Incidence and significance of mixed affective states in a bipolar population. *Arch Gen Psychiatry* 1976;33:1062-7.
149. Brady KT, Sonne SC. The relationship between substance abuse and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1995;56(3):19-24.
150. Winokur G, Coryell W, Akiskal HS, Maser J, Keller MB, Endicott J, Mueller T. Alcoholism in manic-depressive (bipolar) illness: familial illness, course of illness and the primary-secondary distinction. *Am J Psychiatry* 1995; 152:365-72.
151. Maremmani I, Capone MR, Aglietti M, Castrogiovanni P. Heroin dependence and Bipolar Disorders. *New Trends Exper Clin Psychiatry* 1994;X:179-82.
152. Martin WR, Jasinski DR, Mansky PA. Naltrexone, an antagonist for the treatment of heroin dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1973;28:784-91.
153. Sideroff SN, Charauwasta VC, Farvik ME. Craving in heroin addicts maintained on the opiate antagonist Naltrexone. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1978;5:415-23.
154. Resnick RB, Schuyten E, Cooper L, Schwartz L. *Narcotic antagonists: a point of view concerning treatment approaches*. Rokville: NIDA; 1974.
155. Pacini M. *Personalità, temperamento e uso di sostanze. Revisione della letteratura e contributo sperimentale*. Università di Pisa: Tesi di Laurea in Medicina; 1998-1999.
156. Maremmani I, Lazzeri A, Canoniero S, Aglietti M, Placidi GF. Abuso di sostanze e psicosi croniche. *Giorn Ital Psicopat* 1999;5(3):290-303.
157. Perugi G, Frare F, Madaro D, Maremmani I, Akiskal HS. Alcohol abuse in social phobic patients: is there a bipolar connection? *J Affect Disord* 2002;68(1):33-9.
158. Perretta P, Akiskal HS, Nisita C, Lorenzetti C, Zaccagnini E, Della Santa M, Cassano GB. The high prevalence of bipolar II and associated cyclothymic and hyperthymic temperaments in HIV-patients. *J Affect Disord* 1998;50(2-3):215-24.
159. Akiskal HS. Subaffective disorders: dysthymic, cyclothymic and bipolar II disorders in the 'borderline' realm. *Psychiatr Clin North Am* 1981;4:25-46.
160. Akiskal HS, Choen SE, Davis GC, Punzantian VR, Kashgarian M, Bolinger JM. Borderline: an adjective in search of the name. *J Clin Psychiatry* 1985;46:41-8.