

VULNERABILITÀ PER LA TOSSICODIPENDENZA: FATTORI DI RISCHIO E FATTORI PROTETTIVI

Gilberto Gerra, Amir Zaimovic

*Centro Studi Farmacotossicodipendenze e Disturbi del Comportamento - Servizio
Tossicodipendenze - Azienda ULS Parma*

PREMESSE

La necessità di comprendere le concatenazioni causali su cui si fonda lo sviluppo delle dipendenze sta alla base di ogni intervento razionale nel campo della terapia e della prevenzione, con una interpretazione dei fenomeni a partire da un attento ascolto delle sofferenze umane dei pazienti e delle loro famiglie. Se ci si avventura nell'analisi anamnestica dell'evoluzione dei pazienti tossicodipendenti, sin dalla loro prima infanzia e dalla familiarità, ci si troverà di fronte a quell'intreccio di cofattori, di "ferite" psicobiologiche che hanno determinato la vulnerabilità dell'individuo, con il maggior rischio di rimanere impigliato nella dipendenza rispetto ai coetanei esposti alle stesse condizioni ambientali (Harv, 1997).

Fig. 1: SMH = Ipotesi di automedicazione



Ad essere implicati nelle sequenze causali dei disturbi da uso di sostanze sono molteplici e complessi fattori che possono essere interpretati soltanto nel quadro di un approccio transdisciplinare. Sempre maggiori evidenze appaiono sostenere l'ipotesi di un modello biogenetico per l'interpretazione etiopatologica della tossicodipendenza e dell'alcoolismo. Certamente, i meccanismi del "rinforzo" e le modalità con cui si stabilisce un comportamento condizionato assumono un ruolo centrale tra i possibili agenti causali, pur non esaurendone l'interpretazione in modo meccanicistico.

LA CASCATA DELLA GRATIFICAZIONE

Il sistema mesolimbico con le sue componenti dell'amigdala, dell'ippocampo e della parte ventrale del putamen, chiamata nucleus accumbens, costituisce l'apparato deputato alla percezione della gratificazione: una vera e propria "cascata della gratificazione" coinvolge il release della serotonina che a sua volta stimola le encefaline a livello ipotalamico. L'inibizione prodotta dalle encefaline sul GABA a livello della sostanza nigra si traduce nel release di dopamina nel nucleus accumbens. È l'accumbens che viene chiamato "centro del piacere" e la dopamina "molecola del piacere" o "molecola antistress".

Un generale consenso della letteratura conferma che una disfunzione della cascata della gratificazione provocata da determinate varianti genetiche, specialmente tali da provocare un vero e proprio tratto ipodopaminergico, può produrre una impercettibile condizione di malessere e una attitudine comportamentale alla ricerca degli stimoli prodotti dalle droghe e dall'alcool.

L'impairment della cascata della gratificazione può essere determinato anche a livello recettoriale: in particolare alterazioni genetiche che coinvolgono la struttura del recettore D2 per la dopamina sono particolarmente implicate nello sviluppo delle dipendenze.

Un comportamento addittivo, impulsivo e compulsivo connesso con carenze dei recettori D2 viene rilevato in elevata frequenza in tutte le forme di dipendenza da sostanze, nel binge per gli zuccheri, nel gambling patologico, nella sex addiction, nel deficit di attenzione con iperattività, nella sindrome di Tourette, nei soggetti con comportamento aggressivo persistente e nei disordini della condotta con sviluppo di personalità antisociale (Blum, 2000).

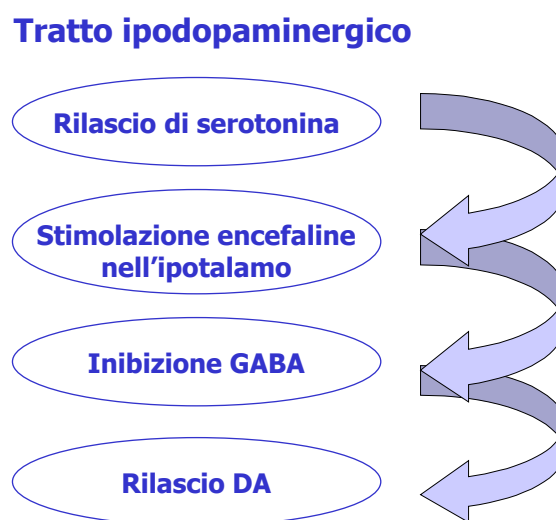
L'insieme che conduce alla rottura della cascata della gratificazione potrebbe essere dovuto al coesistere di più polimorfismi cromosomici con alterazioni genetiche associate a specifiche condizioni ambientali (Blum, 2000).

La risultante, appunto, che viene a crearsi è il tratto ipodopaminergico che viene definito "reward deficiency syndrome", una sindrome da deficit della percezione delle gratificazioni con la necessità di stimoli sempre nuovi, fuori dall'ordinario e a forte contenuto emozionale.

Il sistema dopaminergico-oppioide della gratificazione è preposto a provvedere motivazioni piacevoli ai principali "drive" del nostro comportamento, quelli che guidano verso le attività per procurarsi il cibo, quelli connessi con l'accoppiamento e la riproduzione.

Le sostanze psicoattive da abuso si inseriscono come "gratificazioni artificiali" su questo sistema del piacere naturale insieme con le attività a carattere compulsivo di cui abbiamo parlato poc'anzi. I comportamenti risk taking, cioè tali da esporre l'individuo a condizioni di possibile danno, sono annoverati tra questi stimoli al di fuori della quotidianità capaci comunque di attivare il sistema della gratificazione. Soltanto una minoranza di individui, fortunatamente, quando esposti alle condizioni ambientali tali da costituire una condizione di rischio per l'uso di sostanze o i comportamenti compulsivi sviluppano una vera e propria dipendenza.

La tabella illustra diverse condizioni che condividerebbero il tratto ipodopaminergico di cui si è accennato nonché la condizione comportamentale impulsivo-addittiva-compulsiva che esprime clinicamente la sindrome da deficit della gratificazione.

Fig. 2: La cascata della gratificazione

Il malfunzionamento della "cascata della gratificazione" è dovuto sia al corredo genetico che agli stimoli ambientali.

Tab. 1: Comportamento Impulsivo – Dipendente – Compulsivo

SOSTANZA	COMPORAMENTO
Alcolismo	Dipendenza da sesso
Uso di cocaina	ADHD
Uso di eroina	Sindrome di Tourette
Uso di marijuana	Autismo
Uso di nicotina	Violenza cronica
Eccessiva presenza di glucosio	Comportamento schizoide/evitante
Gambling patologico	Disordine della condotta e comportamento antisociale

LE ALTERAZIONI GENETICHE

Il disturbo addittivo appare connesso dal punto di vista genetico non con una singola alterazione neuroendocrina corrispondente ad una sola mutazione ma ad un intreccio di polimorfismi cromosomici capaci di agire come concause nel determinare il livello di vulnerabilità. Un estremo rilievo è stato dato alla presenza dell'allele 1 del gene DRD2 che codifica per il recettore D2 della dopamina: si tratterebbe di un marker per la vulnerabilità per

l'alcolismo e in contemporanea per l'antisocialità e il comportamento compulsivo, con una alterazione della sensibilità recettoriale alla dopamina.

Fig. 3: Polimorfismi cromosomici



Il sistema dopaminergico non appare compromesso solo a livello recettoriale, ma anche la componente presinaptica sembra giocare un ruolo nel determinare il tratto ipodopaminergico: una alterazione del gene che codifica per il transporter della dopamina è stata associata alla vulnerabilità per le dipendenze e a più intensi sintomi astinenziali al momento della sospensione delle sostanze.

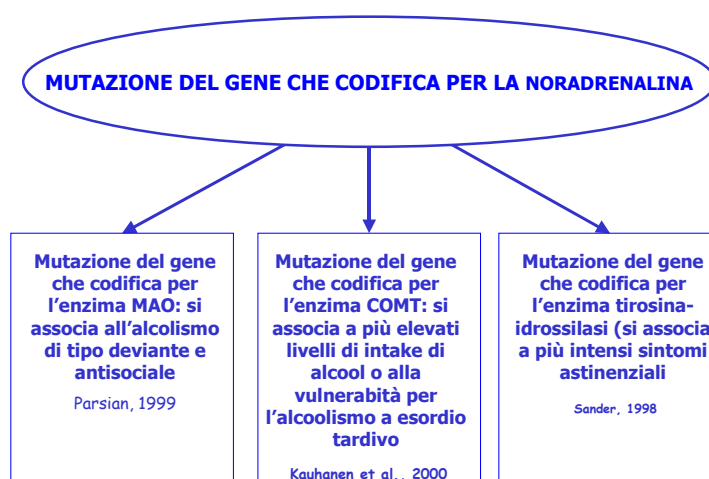
Anche il sistema della serotonina appare compromesso a partire da alterazioni genetiche nella popolazione a rischio per lo sviluppo dei disturbi addittivi: tra i figli degli alcolisti, e cioè in soggetti con storia familiare di alcolismo, è stata rilevata una mutazione del gene che codifica per il transporter della serotonina in elevata percentuale. In quest'ottica l'elevata frequenza dell'allele S può essere addirittura interpretata con un marker clinico e diagnostico (Nakamura, 1999).

Peraltro anche il complesso macromolecolare del GABA può andare incontro ad alterazioni funzionali che sono condizionate geneticamente, con il coinvolgimento del transporter per il GABA stesso oppure con modificazioni delle subunità che compongono la struttura recettoriale. In molti modi viene coinvolto il sistema noradrenergico da mutazioni genetiche inerenti l'alcolismo e più in generale le dipendenze. L'enzima mono-amino-ossidasi (MAO), il principale agente del catabolismo delle catecolamine, è codificato da un gene la cui mutazione si associa all'alcolismo di tipo deviante e antisociale.

Anche l'enzima COMT, controllato a partire dal patrimonio genetico, e preposto ai meccanismi che metabolizzano le catecolamine, presenta alterazioni conseguenti a mutazioni ed espresse con più elevati livelli di alcool-intake e una maggiore vulnerabilità per l'alcolismo ad esordio tardivo.

Un'altra mutazione implica alterazioni a carico dell'enzima tirosina-idrossilasi, questa volta coinvolto nella sintesi delle catecolamine, e si trova frequentemente associata alle forme di dipendenza da alcool con più intensi sintomi astinenziali.

Non è escluso dalle disfunzioni provocate da fattori genetici e connesse con lo sviluppo delle dipendenze il sistema recettoriale oppioide: alterazioni del gene che codifica per i recettori (sono state rilevate anche in relazione ad alterazioni della sensibilità dopaminergica).

Fig. 4: Serotonina e Gaba (Nakamura, 1999; Schuckit, 1999)**Fig. 5: Noradrenalina**

Si va configurando dunque un quadro complessivo che lega insieme le disfunzioni del principale sistema della gratificazione con le alterazioni della soglia del piacere e della analgesia.

Il quadro appare ad oggi comunque molto complesso, con dati contrastanti che non permettono facili interpretazioni meccanicistiche: le evidenze inerenti le alterazioni del gene che codifica per il recettore della dopamina (DRD2) non sembrano sufficienti a supportare le condizioni di vulnerabilità per lo sviluppo dell'alcolismo.

Si tratta dunque di meccanismi sì condizionati geneticamente, ma tale forma di predisposizione è polifattoriale, cioè da un lato richiede il coinvolgimento di più geni, dall'altro l'interazione con i fattori ambientali gioca un ruolo non irrilevante.

Il polimorfismo genetico può influenzare anche in modo grossolano i meccanismi metabolici con cui le sostanze psicoattive vengono modificate dall'organismo: si pensi che la trasformazione dell'alcool in acetaldeide e il metabolismo di questa ad ottenere acido acetico sono controllati geneticamente, mettendo alcuni individui sotto "l'ombrello protettivo" di una scarsa resistenza all'alcool e altri a maggior rischio di sviluppare l'alcolismo paradossalmente a causa della loro buona capacità di metabolizzare le bevande alcoliche.

Meccanismi metabolici

Polimorfismo genetico: alterazioni meccanismi metabolici che sono connessi alla trasformazione dell'alcool in acetaldeide e acido acetico (Chrostek, 1998).

In conclusione i polimorfismi cromosomici possono interessare alterazioni enzimatiche, meccanismi recettoriali e modificazioni delle molecole transporter per le monoamine cerebrali, definendo in modo estremamente articolato un assetto dei biochimismi cerebrali tale da predisporre a sviluppare la dipendenza.

Fig. 6: Conseguenze dei polimorfismi cromosomici



I RISCHI DELLA GRAVIDANZA

Se lo studio della vulnerabilità per lo sviluppo della tossicodipendenza e dell'alcolismo riconosce nelle alterazioni genetiche alcuni cofattori essenziali, nondimeno il delicato periodo della gravidanza sembra lasciare tracce incisive nell'evoluzione dell'individuo, e forse anche vere e proprie "ferite" nella struttura della personalità e nei meccanismi emozionali e relazionali. Gli studi sull'animale da esperimento documentano come l'esposizione allo stress della madre durante la gravidanza possa incidere sul futuro comportamento della prole: l'esposizione al sovraffollamento in gravidanza ha mostrato come esito una ridotta aggressività nella prole di

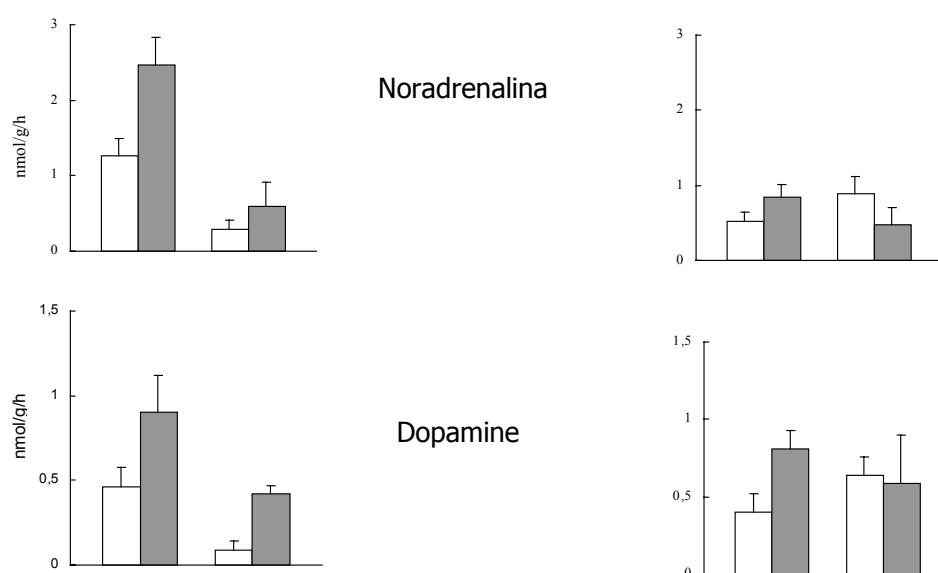
sesto maschile, forse in relazione all'impatto con gli ormoni dello stress, in particolare gli steroidi surrenalici liberati dalla madre nelle settimane precedenti il parto (Harvey, 1985).

Tab. 2: Campione di topi gravidi

N	CARATTERISTICHE
1	Il gruppo di topi che aveva ricevuto stimoli stressanti prima della gravidanza mostrò uno stile di attaccamento significativamente meno sviluppato
2	Il livello di aggressività era minore rispetto al gruppo di controllo
3	Gli steroidi liberati in conseguenza dello stress dalla madre influenzavano la prole

Allo stesso modo, sempre negli animali da esperimento, lo stress da immobilizzazione subito dalla madre in gravidanza pare essere capace di indurre significative alterazioni nella produzione delle monoamine cerebrali della prole. Ancora il genere maschile appare quello più compromesso a partire da queste condizioni di stress della gravidanza: sono proprio i soggetti di sesso maschile a presentare queste alterazioni monoaminergiche a causa dello stress subito dalla madre in gravidanza nonché alterazioni delle aromatasi, gli enzimi che trasformano gli estrogeni in testosterone nel maschio. Si possono immaginare le conseguenze sui pattern comportamentali e sulla definizione della identità di genere di tali difficoltà sofferte durante la gravidanza (Hill, 2000).

Fig. 7: Effetti dei glucocorticoidi e dello stress prenatale sullo sviluppo del cervello correlato al sesso Alexander G. Reznikov, Nadezhda D. Nosenko and Larisa V. Tarasenko



Elementi delicatissimi che caratterizzano la gravidanza nell'uomo sono stati documentati quali possibili cofattori per lo sviluppo di disturbi comportamentali nel bambino. Essere rifiutati psicologicamente dalla madre durante la gravidanza appare correlato con le complicazioni perinatali e con una predisposizione del soggetto al comportamento violento. Il comportamento aggressivo quindi, da un lato connesso con importanti fattori biologici, dall'altro può essere influenzato da aspetti psicosociali non sempre eclatanti e facilmente valutabili.

Tab. 3: Interazione tra complicazioni alla nascita e rifiuto materno precoce nel predisporre gli individui adulti alla violenza

QUESTI ASPETTI CHIAVE DEL RIFIUTO MATERNO CHE INTERAGISCONO CON LE COMPLICANZE ALLA NASCITA PREDISPONGONO UN SOGGETTO ALLA VIOLENZA	
1	Essere allevato in un istituto durante il primo anno di vita
2	Tentativo della madre di abortire
	<i>I meccanismi sottolineano il precoce inizio, i comportamenti violenti seri differiscono da quelli meno seri comportamenti con inizio successivo</i>

Problematiche peraltro più consistenti sul piano sociale sembrano a loro volta influenzare pesantemente il comportamento del nascituro. Individui esposti a un severo stato di malnutrizione sofferto dalla madre durante il primo e secondo trimestre di gravidanza presentavano un aumentato rischio per il disturbo di personalità antisociale; tale rischio invece non sembrava essere consistente nei soggetti esposti al deficit nutrizionale durante il terzo trimestre (Milberger, 1997).

Tab. 4: Esposizione e malnutrizione prenatale e sviluppo di disordini antisociali nell'adolescenza

N DISORDINI ANTISOCIALI	
1	Uomini esposti a gravi condizioni di malnutrizione prenatali durante il primo o il secondo trimestre di gravidanza mostrano un rischio maggiore di sviluppo di disordini antisociali.
2	Un'esposizione a gravi deficienze nutrizionali nel corso del terzo trimestre di gravidanza e a moderate carenze nutrizionali nella prima infanzia non sono associate con il rischio di sviluppo di disordini antisociali.
3	Gravi carenze nutrizionali durante lo sviluppo del cervello nell'utero possono far aumentare il rischio di generare comportamenti antisociali nella prole

Si può immaginare quale percentuale della popolazione nel tempo attuale possa correre il rischio di difficoltà di questo tipo durante la gravidanza: anche l'occidente industrializzato non è esente dalla esposizione alla malnutrizione cui grandi aree marginalizzate della società sono soggette. Allo stesso modo il fenomeno immigrazione e le grandi migrazioni forzate verso l'occidente possono produrre condizioni simili a quelle descritte per un gran numero di giovani madri. Una crescente mole di evidenza sottolinea le connessioni tra il fumo di tabacco e l'esposizione all'alcol durante la gravidanza e lo sviluppo dei disturbi oppositivo e iperattivo durante l'infanzia (Neugebauer, 1997).

Tab. 5: Vulnerabilità e gravidanza

N	RELAZIONE
1	Correlazione tra fumo e alcol durante la gravidanza ed il rischio per bambino e adolescenti di disturbi psichiatrici
2	La presenza di un Disturbo Oppositivo è significativa in associazione con lo status familiare del disturbo
3	L'ADHD era correlato con l'esposizione alla nicotina durante la gravidanza

Il deficit di attenzione con iperattività è stato da diversi altri autori posto in relazione con l'esposizione alla nicotina durante la gravidanza (Faraone, 1998).

Tale disturbo nel bambino sembra correlare con una serie di altre difficoltà quali lo stress in gravidanza le complicazioni del parto, i sanguinamenti nel corso della gravidanza stessa e i problemi familiari in genere.

Il fumo di tabacco è stato messo sotto accusa anche per quanto riguarda la predisposizione della prole al comportamento violento e trasgressivo: l'esposizione durante la gravidanza alla nicotina sembra influenzare tali disturbi comportamentali (Raine, 1997).

Si riscontra una relazione tra quantità di nicotina assunta durante la gravidanza ed arresti per crimini non violenti e violenti.

Esposizione al fumo durante la gravidanza è stato messo in relazione a comportamenti criminali persistenti piuttosto che ad arresti durante l'adolescenza.

PROBLEMATICHE DELLA PRIMA INFANZIA

Ad assumere un peso importante riguardo al rischio dei disturbi comportamentali che preesistono allo sviluppo delle dipendenze è quella condizione di stabilizzazione e continuità che si può rilevare nei bambini aggressivi e con scarsa compliance: il bambino aggressivo tra i 12 e i 24 mesi è caratterizzato da un comportamento problematico nelle relazioni con i genitori mostrerà problematiche psicologico-comportamentali tra 36 e 60 mesi con una vera e propria "cristallizzazione" del quadro psicosociale. Si tratta di un bambino che diviene ben presto bambino impopolare, per i piccoli compagni e per l'insegnante, in qualche modo legato a una sua immagine indelebile di soggetto antisociale e inaccettabile (Keenan, 1998).

Al momento in cui un bambino viene al mondo l'impatto dei fattori ambientali circostanti è estremamente incisivo particolarmente durante i primi 36 mesi di vita: si tratta di una fase delicata almeno quanto la gravidanza, con una condizione di plasticità delle strutture della personalità che viene "impressionata" in modo difficilmente reversibile. In un setting sperimentale le osservazioni effettuate sui genitori intenti a giocare con il bambino all'età di 6 mesi rivelano che la ostilità tra i genitori è capace di predire una riduzione dell'attaccamento madre-bambino nell'epoca della scuola materna. Più consistenti conflitti tra i genitori all'età di 3 anni erano associati a un mancato attaccamento sia nei confronti del padre che della madre.

Sembra quindi che in questa primissima fase dell'infanzia il bambino, che ancora non mostra capacità linguistiche e cognitive tali da comprendere consapevolmente le relazioni tra i genitori, sappia intuire in modo estremamente intenso e vivido la natura dei contatti interpersonali che lo circondano.

Un deficit di dopamina beta-idrossilasi, enzima chiave negli equilibri delle monoamine cerebrali, è stato documentato in relazione al disturbo della condotta in adolescenti esposti a negligenza e abuso da parte dei genitori: la riduzione dell'enzima appare particolarmente significativa nei soggetti che hanno subito le condizioni ambientali difficili nell'età più precoce, cioè entro i primi 36 mesi di vita. Tale osservazione mostra quanto, rispetto alle condizioni

genetiche che possono aver determinato l'atteggiamento dei genitori e influenzato il comportamento dei bambini, gli elementi relazionali e sociali siano capaci di pesare sull'assetto biochimico del cervello. Ancora una volta gli equilibri delle monoamine cerebrali, così coinvolti nella vulnerabilità per le dipendenze e nello sviluppo dei disturbi psichiatrici, appaiono fortemente correlati con interferenze ambientali psico-sociali: le relazioni interpersonali problematiche possono indurre "ferite" biochimiche, soprattutto nella fase più precoce dell'infanzia, così come le relazioni educative e le relazioni affettive positive sono verosimilmente capaci di produrre un assetto neuroendocrino e psichico protettivo (Benjamin, 2000).

Altri interrogativi riguardo al percorso di rischio che può determinare la vulnerabilità di un adolescente rispetto ai disturbi da uso di sostanze vengono dalle osservazioni che alcuni bambini sembrano essere "invulnerabili" di fronte a condizioni ambientali estremamente difficili: tale situazione protettiva è definita "resilience" e non è pienamente interpretata da parte della comunità scientifica. A parità di difficoltà relazionali, sociali, e nonostante la possibile predisposizione genetica, un bambino può non andare incontro a conseguenze comportamentali a rischio, probabilmente grazie al verificarsi di concatenazioni protettive sostenute da diversi cofattori, spesso non del tutto evidenti o facili da analizzare.

In ogni caso, analizzare i fattori di rischio per le dipendenze non appare esercizio meccanicistico e definizione di percorsi obbligati, orientati a destinazioni ineluttabili, ma piuttosto comporta la difficile comprensione di intrecci sottili, di interferenze sub-cliniche leggibili con un approccio transdisciplinare.

Tab. 6: Comportamento genitoriale e sicurezza nelle relazioni affettive tra genitori e bambini Frosch et al., 2000

N	COMPORTAMENTO
1	L'ostilità tra i genitori in ambito familiare quando il bambino ha sei mesi mostra che vi sarà un attaccamento meno sicuro tra la madre ed il bambino.
2	Maggiori conflitti tra i genitori quando il bambino ha tre anni è associato ad un attaccamento insicuro verso entrambi i genitori.
3	Un rapporto positivo tra i genitori quando il bambino ha tre anni è associato con un attaccamento più sicuro verso il padre.

DISTURBI DELL'INFANZIA QUALI CONDIZIONI DI RISCHIO PER LO SVILUPPO DELLE DIPENDENZE

Disturbo della condotta

Il vero e proprio disturbo della condotta, con il comportamento trasgressivo e violento che lo caratterizza, è strettamente connesso con la disponibilità a sperimentare le sostanze ed è stato posto in relazione a impegnative alterazioni neuroendocrine. Secondo lo studio di Dunedin i bambini aggressivi in una fase precoce, precedente la scuola, mostreranno una stabilizzazione del comportamento aggressivo, in assenza di un adeguato trattamento, e un ricorso alle sostanze d'abuso e all'alcool nella grande maggioranza. Il disturbo della condotta è posto in relazione a impegnative alterazioni neuroendocrine: l'MHPG, catabolita delle catecolamine a livello centrale, sembra aumentato in questi soggetti soprattutto nella fase prepuberale, mentre l'acido omovanillico (HVA), che rappresenta il turnover metabolico della dopamina, risulta ridotto nel disturbo della condotta rispetto ai soggetti normali.

Il comportamento aggressivo è stato rilevato in associazione con alterazioni biologiche che a loro volta possono costituire una componente importante della vulnerabilità per le dipendenze: un elevato tono noradrenergico e una funzione serotoninergica deficitaria sembrano essere i

correlati biologici fondamentali dell'aggressività. Sempre in nostri studi è stata documentata una correlazione significativa tra valori basali di noradrenalina e il punteggio della irritabilità al test Buss Durkee Hostility Inventory. I livelli di aggressività misurati in condizioni sperimentali in laboratorio umano, utilizzando la metodologia di Cherek, mostrano una consistente relazione con le catecolamine nei soggetti normali.

E ancora le catecolamine rispondono in modo sensibilmente diverso allo stress psicologico sperimentale negli adolescenti in fase peripuberale caratterizzati da differenti livelli di aggressività.

Fig. 8: Neurotrasmettitori e modulazione neuroendocrina del comportamento aggressivo e sue componenti in normotipi (Gerra, 1999)

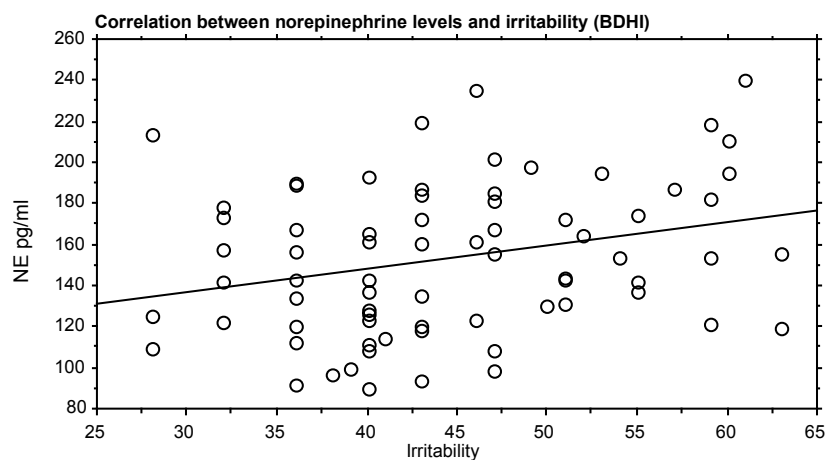


Fig. 9: Risposte di neurotrasmettitori neuroendocrini all'aggressività indotta sperimentalmente in esseri umani: influenza delle variabili personali (Gerra, 1997).

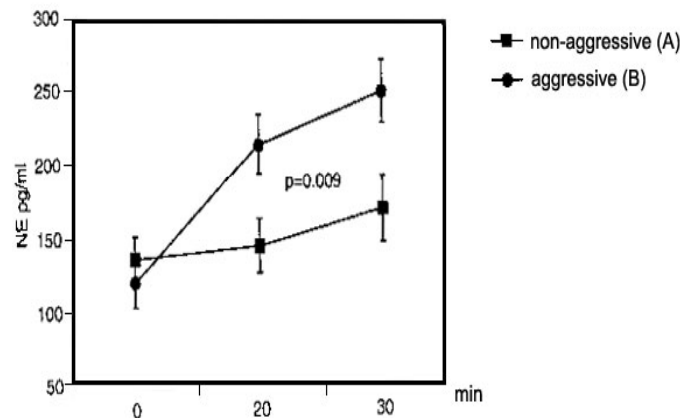
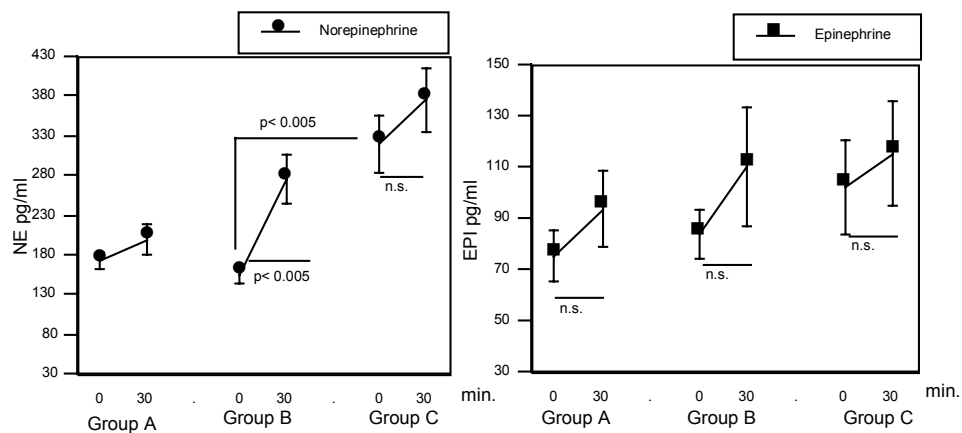


Fig. 10: Risposte dei neurotrasmettitori ormonali allo stress psicologico in soggetti peripuberali: relazioni con il comportamento aggressivo (Gerra 1998)



Feehan et al., 1991

In relazione al comportamento aggressivo anche altri elementi neuroendocrini appaiono assumere un andamento caratteristico: la risposta di ACTH, Cortisolo e GH allo stress psicologico non è dissimile da quella delle catecolamine, con una reazione meno consistente nei soggetti adolescenti meno aggressivi; i soggetti con aggressività più elevata presentano valori già elevati di base anche per ciò che concerne il testosterone; una risposta marcata di PRL, al contrario, è stata rilevata nei soggetti ad aggressività ridotta che può corrispondere al basso tono delle catecolamine.

Fig. 11: Risposte dei neurotrasmettitori ormonali allo stress psicologico in soggetti peripuberali: relazioni con il comportamento aggressivo (Gerra 1998).

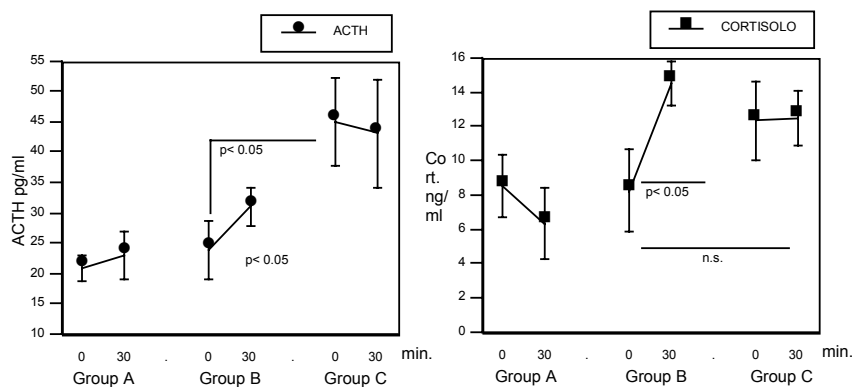


Fig. 12: Risposte dei neurotrasmettitori ormonali allo stress psicologico in soggetti peripuberali: relazioni con il comportamento aggressivo (Gerra 1998)

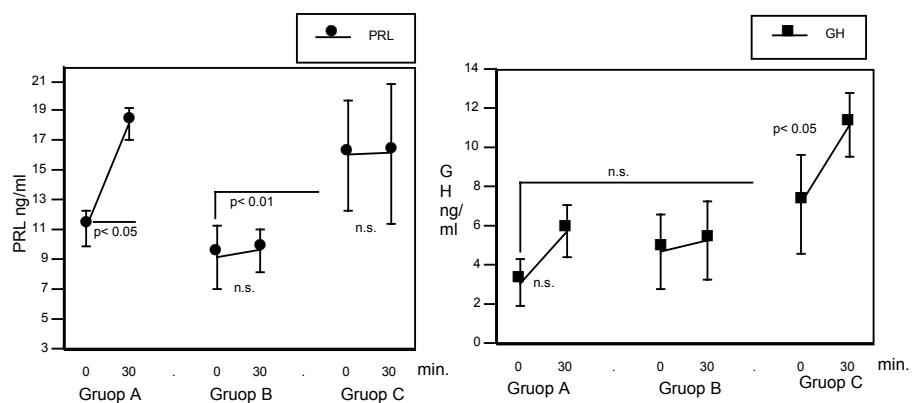
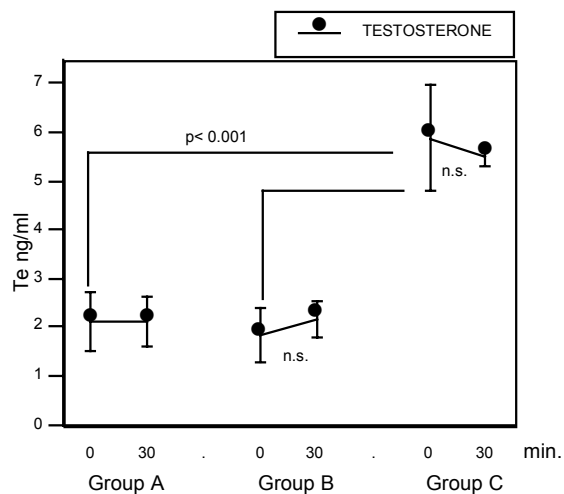


Fig. 13: Risposte dei neurotrasmettitori ormonali allo stress psicologico in soggetti peripuberali: relazioni con il comportamento aggressivo (Gerra 1998).



Disturbo dell'attenzione con iperattività

Il deficit d'attenzione con iperattività (ADHD), come si è già detto, considerato una condizione a rischio per i disturbi da uso di sostanze con diverse evidenze ottenute negli studi prospettici, compare in una notevole frequenza anche retrospettivamente se si studiano i pazienti tossicodipendenti: un recente studio sugli eroinomani rivela che un 13% hanno presentato questo disturbo nella storia clinica, con o senza l'associazione con il disturbo della condotta.

Secondo studi di Mannuzza una differenza significativa nella frequenza della comparsa della tossicodipendenza è rilevabile se si mettono a confronto le storie cliniche di bambini iperattivi con quelle di soggetti normali, anche se la significatività è raggiunta solo nel caso in cui alla iperattività si associano il disordine della condotta e il comportamento oppositivo (Mannuzza, 1998).

Le cause che possono concorrere allo sviluppo della iperattività con deficit di attenzione sono molto complesse.

Una forte correlazione è stata rilevata tra abuso fisico e sessuale e lo sviluppo di ADHD, insieme con il disturbo oppositivo e altre forme di devianza, sempre a ricordare il legame tra possibili "danni" ambientali e la predisposizione biologica (Ford, 2001).

Le caratteristiche biologiche del deficit d'attenzione con iperattività (ADHD), che possono esse stesse favorire il link tra impiego di sostanze e condizioni di automedicazione dei disturbi preesistenti alla droga, comprendono un deficit di catecolamine dalla reticolare al coeruleus in una tipologia di questi pazienti, in altri al contrario eccessivi livelli di catecolamine; altri studi hanno messo in evidenza elevate concentrazioni del transporter per la dopamina capaci di causare ridotti livelli di dopamina intrasinaltica (extracellulare): il metilfenidato, farmaco amfetamino-derivato che ha mostrato buoni risultati clinici nei bambini iperattivi, sembra essere capace di normalizzare la concentrazione del transporter della dopamina. Altri Autori infine hanno segnalato serie alterazioni dell'asse HPA in risposta allo stress negli iperattivi, fatto che potrebbe essere sempre condizionato da cambiamenti dell'assetto monoaminergico.

Tab. 7: Correlati biologici dell'ADHD

N	CORRELATI BIOLOGICI DELL'ADHD
1	Deficit di catecolamine nella via inibitoria dalla reticolare al locus coeruleus
2	Eccesso di catecolamine
3	Elevata concentrazione del transporter della DA che si riduce dopo metilfenidato
4	Ridotta responsività dell'asse HPA

Non è difficile ipotizzare come la cocaina, o gli amfetamino-derivati illegali (ecstasy e metamfetamine) possano essere assunti dagli iperattivi nel tentativo di supportare il deficit noradrenergico descritto poc'anzi, oppure in relazione alla loro precipua azione sul transporter della dopamina, con risultati inizialmente non dissimili da quelli ottenuti con il metilfenidato. Questo può spiegare la elevata percentuale di iperattivi, rispetto alla popolazione generale, che imboccano la strada delle dipendenze da sostanze seguendo in realtà un percorso segnato dalle strategie di automedicazione.

Se si vuol riassumere l'insieme delle difficoltà bio-psicosociali relative al deficit di attenzione con iperattività, disturbo così strettamente connesso con il possibile sviluppo delle dipendenze, si devono considerare diverse condizioni a partire dagli elementi genetici, i fattori

predittivi ambientali e familiari, gli aspetti sociali e addirittura forme di disfunzione neurologica a carico del lobo frontale.

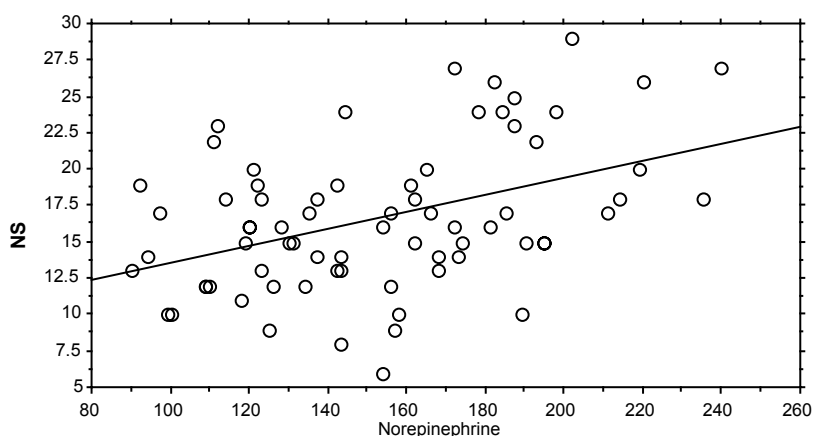
La sindrome con iperattività e deficit di attenzione (ADHD) è stata annoverata tra le condizioni predittive, verificandosi in una significativa prevalenza di soggetti con abuso di sostanze e di alcool tra gli adulti con storia di ADHD rispetto alla popolazione generale

L'assetto temperamentale: la ricerca della novità

Gli stessi tratti temperamentali, come inquadrati da Cloninger, possono prestare il fianco, in particolari combinazioni con gli elementi del carattere, al rischio per i disturbi da uso di sostanze. Necessitare di emozioni sempre nuove, di sensazioni forti, aver bisogno di stimoli al di fuori della quotidianità, rappresenta quel tratto "novelty seeking" che, insieme con una ridotta propensione a evitare il pericolo e con una bassa "cooperativeness", espone gli adolescenti ad un maggior rischio per la droga e per l'alcool. Quando l'atteggiamento temperamentale diviene più estremo va assumendo il carattere del vero e proprio disturbo: la semplice ricerca di novità e sensazioni forti si realizza attraverso l'esposizione al rischio, a condizioni in qualche modo tutte auto-distruttive, "risk taking" che accomunano le dipendenze patologiche e il tratto ipodopaminergico cui si è accennato precedentemente.

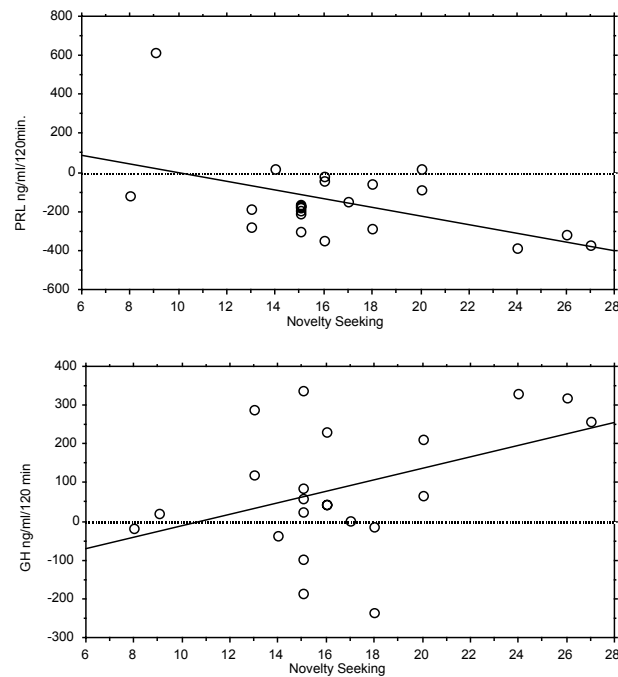
Le alterazioni neuroendocrine associate al temperamento novelty seeking sarebbero condizionate da polimorfismi genetici che coinvolgono i recettori dopaminergici, il transporter della serotonina e la sintesi delle catecol-orto-metil transferasi. Nostri studi sulla popolazione generale hanno mostrato una correlazione significativa tra temperamento novelty seeking e noradrenalina, in accordo con le osservazioni di Zuckerman.

Fig. 14: Neurotrasmettitori, correlati neuroendocrini del temperamento novelty seeking in normotipi

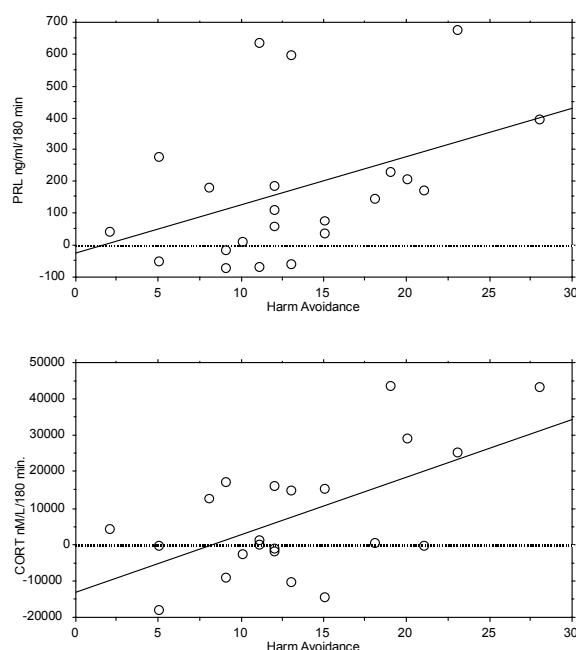


Sempre in soggetti sani la risposta al test con bromocriptina, che verifica la sensibilità del recettore dopaminergico, è stata trovata correlare strettamente con il temperamento novelty seeking.

Fig. 15: Correlati neuroendocrini dei tratti temperamentali negli esseri umani (Gerra, 2000).



La ipersensibilità recettoriale per la dopamina può essere causata da un deficit della dopamina intrasynaptica, causata o da un ridotto release, o da un eccessivo reuptake a livello presinaptico. La risposta serotoninergica misurata con il test alla d-fenfluramina è risultata invece in correlazione con il temperamento harm avoidant che potrebbe svolgere un ruolo protettivo nei confronti dello sviluppo della tossicodipendenza.

Fig. 16: Correlati neuroendocrini dei tratti temperamentali negli esseri umani (Gerra, 2000).

Timidezza eccessiva, isolamento, maladattamento allo stress

I disturbi del tono dell'umore, a partire verosimilmente dalla condizione adolescenziale di maladattamento allo stress, di eccessiva timidezza associata alla frustrazione spesso non espressa clinicamente durante l'età evolutiva, sembrano costituire un'altra dimensione del rischio per le dipendenze. La depressione non si esprime in modo conclamato negli adolescenti: piuttosto prevalgono le difficoltà di coping con il nuovo, la disfunzione dell'adattamento sociale come manifestazioni di disistima e segni premonitori dello sviluppo di depressione nell'adulto.

È tra questa difficoltà di coping, nella percezione di inadeguatezza ai contatti sociali, o in condizioni di isolamento che l'esposizione alle droghe o all'alcool si può ancora tradurre in un legame persistente, e di qui in una dipendenza: le sostanze psicoattive appaiono facilitare la socievolezza, indurre al contatto interpersonale, ridurre il distress del maladattamento e della frustrazione. Le alterazioni del tono dell'umore, anche nella fase evolutiva che preesiste allo sviluppo conclamato, presentano correlati biologici ben conosciuti, con importanti cambiamenti dell'assetto neuroendocrino: alterate risposte allo stress delle monoamine cerebrali, deficit della funzione serotoninergica, elevata concentrazione del transporter della DA, iperattività dell'asse HPA.

È con queste alterazioni neuro-ormonali che possono incontrarsi in un link di autocura e di transitorio "equilibrio" gli effetti sul cervello delle sostanze psicoattive.

Nostri studi su bambini ansiosi in età peripuberale hanno mostrato una significativa differenza nelle risposte neuroendocrine allo stress: i preadolescenti ansiosi presentavano più elevate risposte in catecolamine, GH e testosterone al modello misto di stress somministrato in laboratorio umano. Gli stessi soggetti mostravano elevati livelli basali di PRL, beta-endorfine, ACTH e cortisolo a confronto con i soggetti studiati come controllo, indicando una significativa alterazione delle monoamine cerebrali che controllano la secrezione ipofisaria e il tono dei peptici oppioidi.

Tab. 8: Correlati biologici dell'ansia, frustrazione e depressione

N	CORRELATI BIOLOGICI DELL'ANSIA, FRUSTRAZIONE E DEPRESSIONE
1	Alterate risposte allo stress delle monoamine cerebrali
2	Deficit della serotonina
3	Elevata concentrazione del transporter della DA
4	Iper-reattività dell'asse HPA

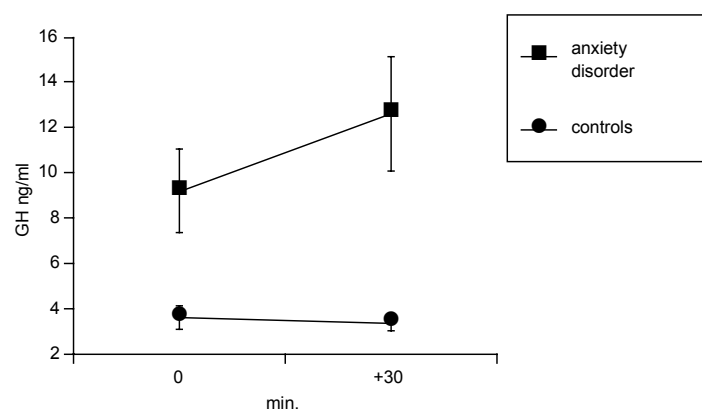
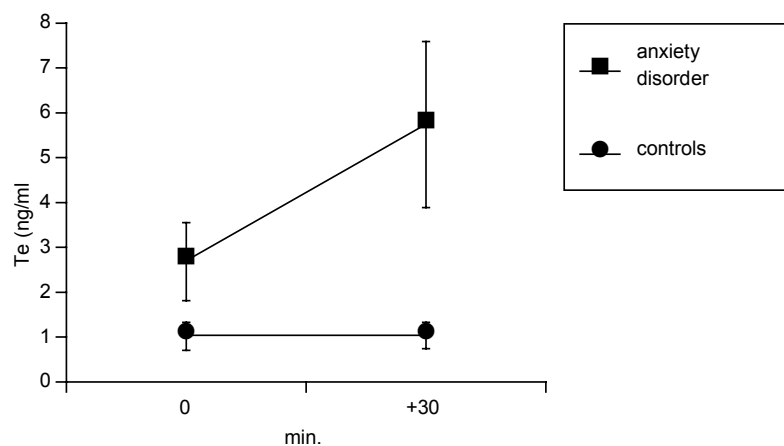
Fig. 17: Risposte neuroendocrine allo stress psicologico in adolescenti con disturbi d'ansia (Gerra, 2000).**Fig. 18: Risposte neuroendocrine allo stress psicologico in adolescenti con disturbi d'ansia (Gerra, 2000).**

Fig. 19: Risposte neuroendocrine allo stress psicologico in adolescenti con disturbi d'ansia (Gerra, 2000).

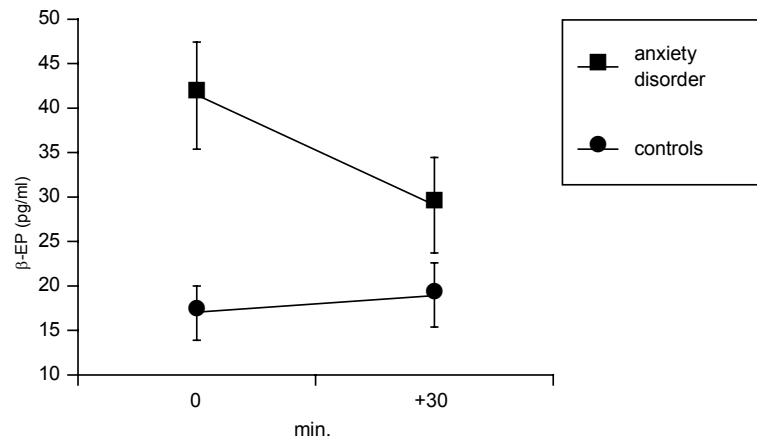


Fig. 20: Risposte neuroendocrine allo stress psicologico in adolescenti con disturbi d'ansia (Gerra, 2000).

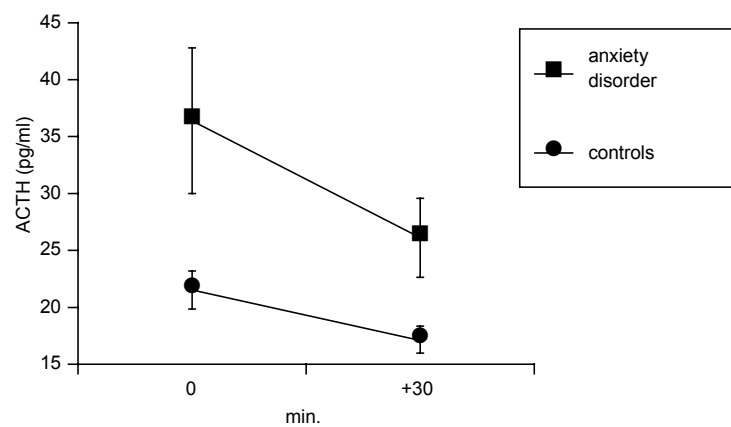


Fig. 21: Risposte neuroendocrine allo stress psicologico in adolescenti con disturbi d'ansia (Gerra, 2000).

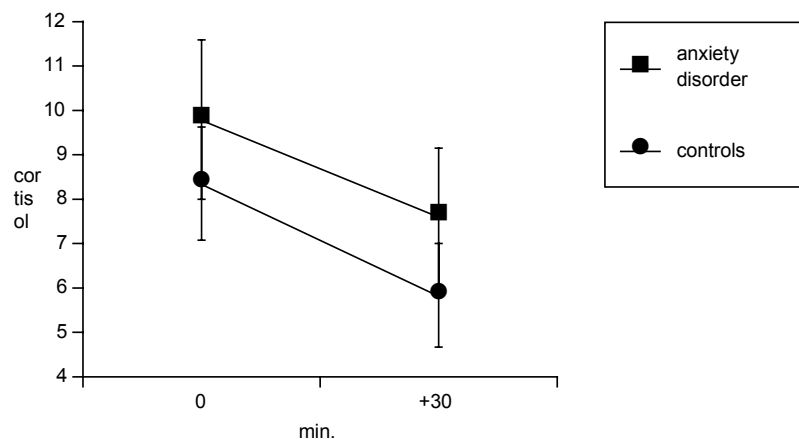
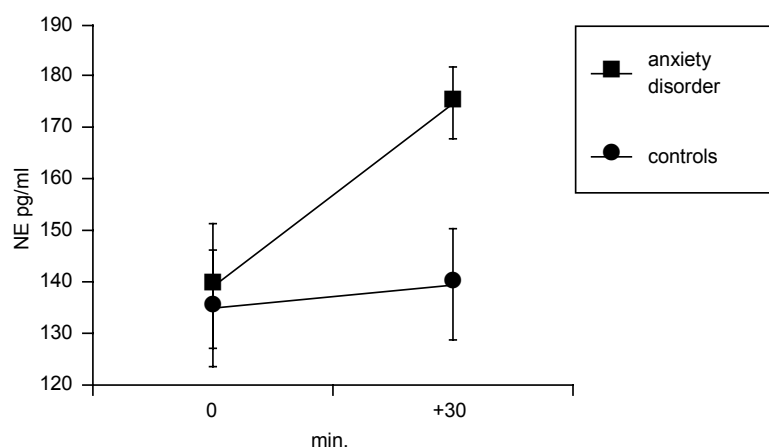


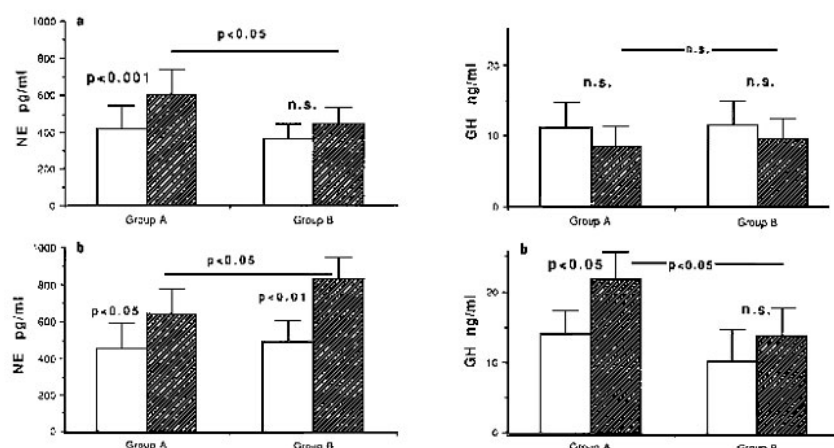
Fig. 22: Risposte neuroendocrine allo stress psicologico in adolescenti con disturbi d'ansia (Gerra, 2000).



Analogamente le risposte ormonali allo stress fisico (66% del carico massimale, step test) sono state trovate in relazione con l'ansia e la frustrazione in adolescenti di 14 anni: in questo campione di adolescenti i soggetti maschi con frustrazione e ansia presentavano ridotte risposte in catecolamine, mentre nei soggetti di sesso femminile le risposte noradrenergiche erano più intense rispetto ai controlli.

Oltre alla conferma, fornita da questo studio, riguardo alle possibili differenze nell'assetto neuroendocrino associato con l'ansia e la frustrazione che può predisporre all'abuso di sostanze, emergono interessanti indicazioni sulle differenze di genere così incidenti nella storia delle dipendenze patologiche.

Fig. 23: Risposte neuroendocrine e ormonali all'esercizio fisico negli adolescenti: relazione con l'ansia e tolleranza alla frustrazione (Gerra, 1993)



Differenti modalità di adattamento allo stress, quando lo stimolo stressante viene reiterato, sono state individuate in diversi cluster umani. Mentre in alcuni casi l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e le catecolamine presentano risposte attenuate quando lo stress si ripete, altri soggetti non mostrano habituation, cioè una sorta di assuefazione, allo stimolo stressante già conosciuto in precedenza. Questa reiterata attività dell'asse HPA potrebbe tradursi in quello stato di ipertono surrenalico osservato nella depressione e produrre inoltre una ridotta funzionalità del sistema immunitario.

Aggressività, rischio e differenze di genere

A supporto della concezione che evidenzia una specificità di genere rispetto ai fattori di rischio per i disturbi da uso di sostanze, uno studio prospettico sottolinea il ruolo che può rivestire per i soggetti di sesso maschile la presenza di una madre coercitiva e scarsamente affettiva: saranno i soggetti di sesso maschile a sviluppare i livelli di aggressività più intensi già durante gli anni della scuola materna. Tale aggressività andrà crescendo nel periodo scolastico (6-10 anni di età) nei soggetti maschi mentre si risolverà spontaneamente nei soggetti di sesso femminile, forse mediante processi di internalizzazione.

Incapacità a rimandare la fruizione delle gratificazioni

Uno specifico paradigma di laboratorio è capace di misurare già nel bambino molto piccolo la incapacità di dilazionare la fruizione delle gratificazioni: questa condizione, con l'incapacità ad attendere i risultati, la intolleranza alla frustrazione e le difficoltà nella progettualità, sembra essere correlata con la sicurezza dell'attaccamento e pare costituire una vera e propria caratteristica psicologico-comportamentale dei disturbi da uso di sostanze.

È intuitivo comprendere il fatto che un bambino abituato a condizioni di attaccamento sicuro sappia rimandare con tranquillità la fruizione delle gratificazioni, senza timore di essere privato dell'oggetto gratificante.

Fig. 24: Rapporto mamma – livello di aggressività (Mc Fayden-Ketchum 1996)

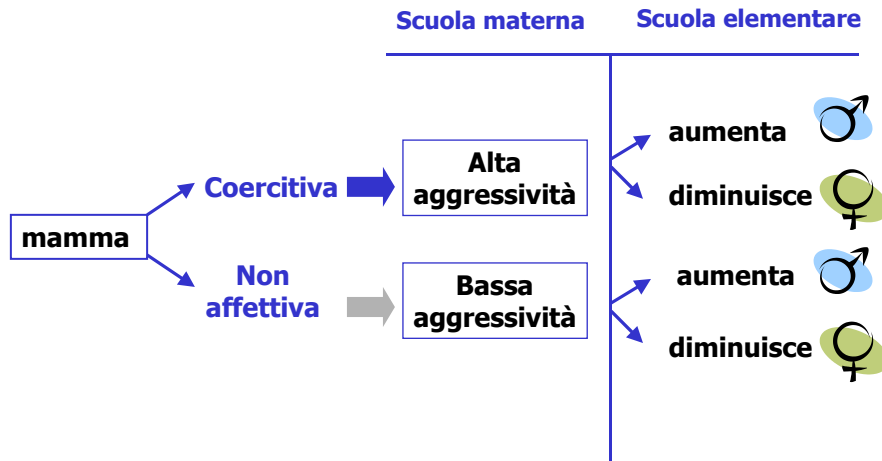
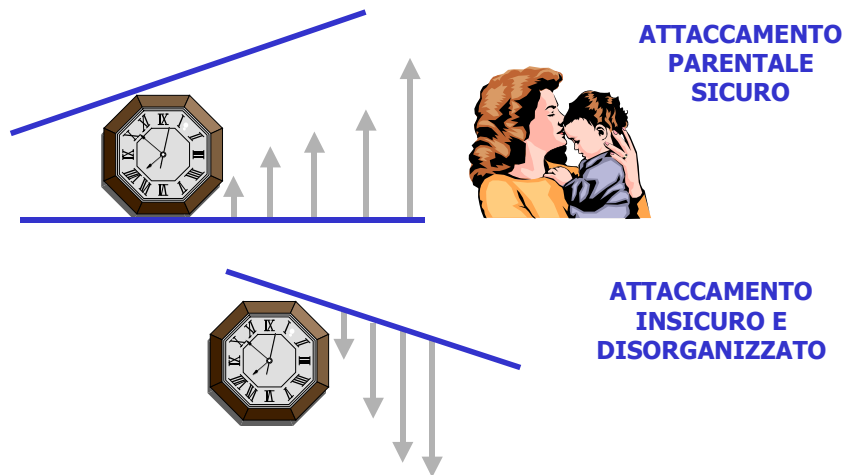
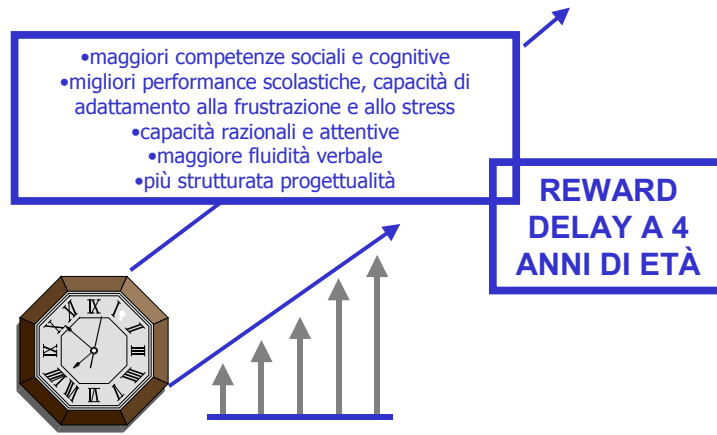


Fig. 25: Paradigma comportamentale di dilazione della fruizione del piacere/gratificazione (Genet, 1997)



La capacità a dilazionare la fruizione delle gratificazioni misurata in bambini di 4 anni può predire lo sviluppo di maggiori competenze sociali e cognitive, migliori performance scolastiche, capacità di adattamento alla frustrazione e allo stress, capacità razionali e attentive, maggiore fluidità verbale, più strutturata progettualità: è evidente che la relazione con gli oggetti non immediata e concreta induce alla concettualizzazione e alla capacità di astrazione, con la conseguenza di un importante avamposto per lo sviluppo delle capacità cognitive.

Fig. 26: Fruizione delle gratificazioni

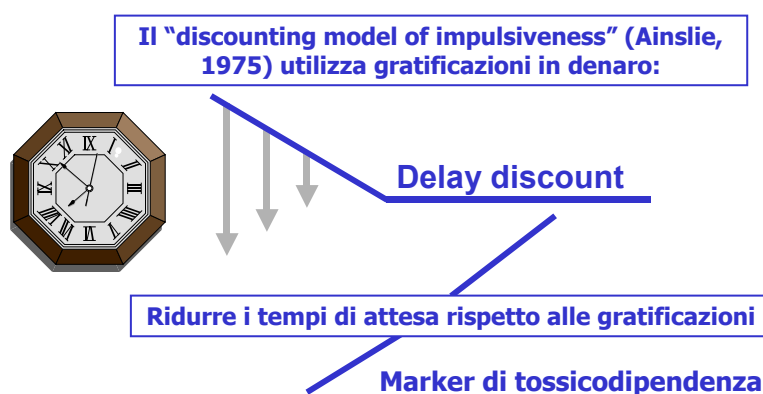
(Mischel W, 1988)

I bambini iperattivi, studiati molto precocemente, appartengono proprio a quella popolazione che sembra dilazionare con difficoltà la fruizione del piacere, documentando in questo modo ancora maggiormente la sostanziale condizione di rischio che questi bambini vivono prima dell'incontro con le droghe.

Fig. 27: Paradigma comportamentale di dilazione della fruizione del piacere/gratificazione (Tucker 1995)

Uno specifico modello per la misurazione di questa difficoltà del tollerare la frustrazione dell'attesa, nonché i livelli di impulsività nell'adulto, è fornito dal paradigma "Discounting model of impulsiveness": elevati livelli di impulsività e scarsa capacità di attesa sembrano essere un vero marker per la tossicodipendenza.

Fig. 28: I soggetti dipendenti da eroina tollerano meno il ritardo nel ricevere ricompense rispetto al gruppo di controllo (Kirby, 1999)



FATTORI DI RISCHIO E DI PROTEZIONE

Tra i fattori protettivi che possono giocare un ruolo fondamentale nel ridurre la vulnerabilità per i disturbi da uso di sostanze occorre annoverare in primo luogo condizioni di attaccamento materno sicuro e organizzato, con una forte interazione madre-bambino. L'attaccamento parentale stabile, la ricchezza delle capacità genitoriali e l'integrità della famiglia funzionano come importanti elementi protettivi.

Persino la condizione che conduce agli adolescenti a semplicemente "sperimentatori" di droghe, senza che questo comporti una vera e propria evoluzione nei disturbi da uso di sostanze, sembra essere preceduta da specifici fattori valutati attraverso gli studi prospettici diversi anni prima dell'incontro con le droghe. Un più alto coefficiente di stress, difficoltà di adattamento, attitudini verso la devianza, scarso supporto parentale e ridotto controllo degli impulsi sono stati individuati come condizioni preesistenti per la disponibilità a provare le sostanze d'abuso in una popolazione di bambini testati molto precocemente.

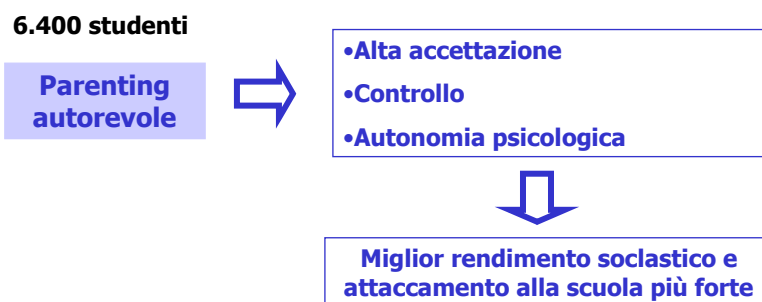
FATTORI PROTETTIVI IN AMBITO EDUCATIVO

Nell'ambito educativo si evidenzia un modello educativo che appare essere particolarmente protettivo ad una verifica sperimentale: questo atteggiamento, definito "authoritativeness", comprende una elevata accettazione del bambino, una supervisione con monitoraggio costante e una gratificazione dell'autonomia psicologica.

Questo modo così articolato e approfondito di costruire il rapporto d'autorità all'interno della relazione genitore-figlio, cioè l'"authoritative parenting", ha mostrato importanti ripercussioni sulla condizione evolutiva dei bambini: il successo scolastico e la strutturazione dell'identità del bambino sembrano essere connesse strettamente con la strategia educativa di cui si è parlato.

Fig. 29: Impatto del parenting sullo sviluppo adolescenziale (Steinberg, 1992)

Parenting autorevole, coinvolgimento scolastico ed incoraggiamento al successo



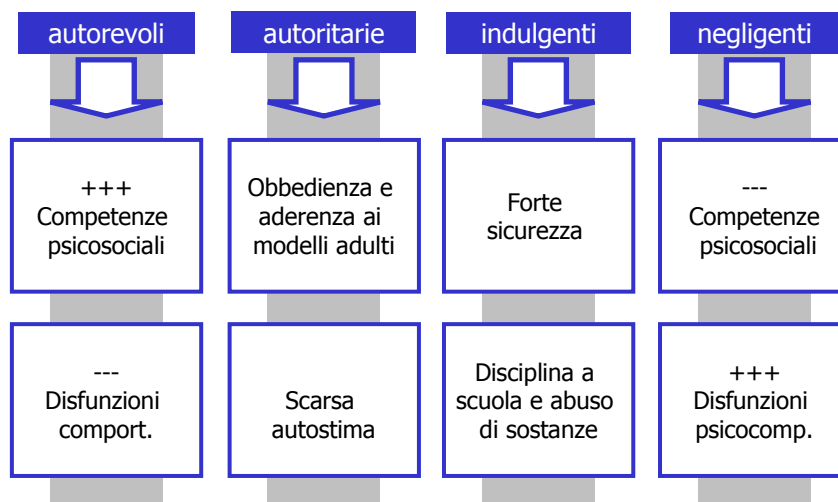
E' più probabile che il coinvolgimento genitoriale favorisca il successo scolastico quando vi è un ambiente familiare di tipo autorevole

Lo stile genitoriale caratterizzato dalla "authoritativeness" induce maggiori competenze sociali e scolastiche nel bambino, e in correlazione a queste una ridotta intenzione di utilizzare il tabacco, ridotti livelli di iniziazione e di disponibilità a sperimentare la nicotina: se si considera quanto il fumo di tabacco rivesta il ruolo di una gateway drug, appare importantissima questa relazione tra le competenze dell'adolescente e la "resilience" nei confronti della nicotina, favorita da una adeguata genitorialità (Spring, 1994).

Quattro tipologie di famiglie, caratterizzate da 4 strategie educative differenti, sono state studiate in relazione all'esito ottenuto sul comportamento e sugli aspetti intrapsichici degli adolescenti: lo stile parentale con intensa accettazione, supervisione e gratificazione dell'autonomia psicologica corrisponde al quadro con minori disturbi comportamentali e maggiori competenze psicosociali. Nella famiglia autoritaria il soggetto adolescente mostra un adeguamento formale alle norme dettate dal mondo adulto, ma una povera concezione di sé. Nella famiglia indulgente si sviluppa una condizione di autostima eccessiva accompagnata da senso di onnipotenza, problemi nel comportamento a scuola e assunzione di sostanze psicoattive. Infine nella famiglia negligente, all'opposto di quella con una buona genitorialità, si manifestano maggiori problemi comportamentali e minori competenze psicosociali (Lamborn, 1991).

Fig. 30: Modelli di competenze e loro adattamento

Modelli di competenze e loro adattamento impartiti da famiglie autorevoli, autoritarie, indulgenti, e neglienti agli adolescenti



Gli elementi educativi nell'ambito familiare sono stati dimostrati come essenziali al rischio o alla protezione nei confronti delle problematiche che costituiscono il quadro predittivo delle dipendenze: infatti una stretta associazione tra bassi livelli di disciplina e severità da parte dei genitori e lo sviluppo dei disturbi esternalizzati è stata messa in luce da studi epidemiologici.

Più estensivo e completo appare l'elenco dei fattori di rischio e di quelli protettivi sintetizzato dal National Institute on Drug Abuse: tale elenco è stato stilato in relazione ad accurati studi epidemiologici che hanno documentato la capacità di incidere dei fattori considerati su coorti di bambini e di adolescenti. In particolare gli studi prospettici hanno permesso di meglio identificare i percorsi evolutivi del rischio e della "resilience".

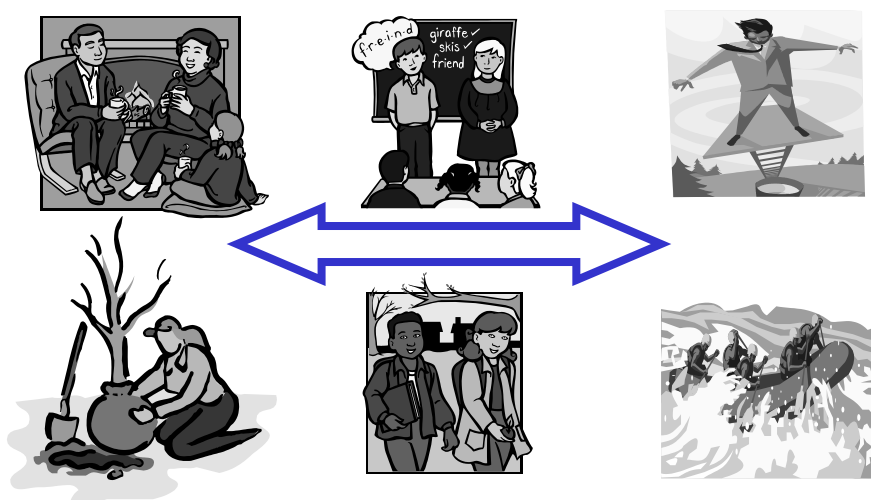
Proprio sulle condizioni di rischio elencate, e sui possibili fattori protettivi, si potrebbero costruire nella scuola specifiche strategie educative, che escano da un generico e superficiale concetto di "star bene a scuola". Utilizzando appieno le opportunità offerte dai curricula, cioè dal contenuto delle materie di cui gli insegnanti dovrebbero riassumere consapevolezza, insieme con le nuove occasioni insite nelle attività extra-curricolari della scuola dell'autonomia, si potrebbero disegnare forti strategie, con continuità dalla scuola materna a tutta la scuola dell'obbligo, tra le più importanti tra queste essenziali strategie pedagogiche sono l'educazione a fruire della quotidianità, l'educazione al senso di appartenenza, la polarizzazione dell'aggressività sulle idealità forti.

Infine la necessità di un rapporto intenso con gli adolescenti per rinforzare la identità dell'io viene indicata dallo studio di Allen, che suggerisce l'opportunità di mettere alla prova la autonomia e la capacità relazionale degli adolescenti in un clima di sfida. Attraverso questa sfida con gli adulti l'adolescente ha l'opportunità di una vera e propria palestra per la sua crescita interiore. Lo stile che deve essere utilizzato nel rapporto con il bambino al fine di favorire lo sviluppo della identità socio-morale, l'autonomia, le competenze e la refrattarietà rispetto all'assunzione di sostanze psico-attive è quello "induttivo", rispetto a quello delle imposizioni fondate sui divieti "negative power style". Le strategie educative adeguate e mirate

possono indurre cambiamenti nel bambino, quando attuate con appropriatezza e continuità, tali da realizzare concrete barriere protettive contro le droghe: questi cambiamenti si fondano verosimilmente sulla possibilità di rimodulare addirittura l'assetto neuroendocrino dei bambini, e in particolare dei bambini più difficili, non utilizzando farmaci, ma forti esperienze e relazioni educative.

Mostra in modo semplificato e "scolastico", senza la pretesa di scientificità, possibili relazioni tra la modulazione di sistemi neuro-ormonali, comportamenti e percezioni correlati, e le strategie mirate della prevenzione dell'abuso di sostanze.

Fig. 31: Percorso che sensibilizza alla quotidianità dalla scuola materna alle superiori



BIBLIOGRAFIA

- Allen JP, Hauser ST, Bell KL, O'Connor TG Longitudinal assessment of autonomy and relatedness in adolescent-family interactions as predictors of adolescent ego development and self-esteem. *Child Dev* 1994 Feb 65:1 179-94
- Benjamin J, Osher Y, Kotler M, Gritsenko I, Nemanov L, Belmaker RH, Ebstein RP. Association between tridimensional personality questionnaire (TPQ) traits and three functional polymorphisms: dopamine receptor D4 (DRD4), serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) and catechol O-methyltransferase (COMT). *Mol Psychiatry* 2000 Jan;5(1):96-100
- Blum K, Braverman ER, Holder JM, Lubar JF, Monastra VJ, Miller D, Lubar JO, Chen TJ, Comings DE. Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. *J Psychoactive Drugs* 2000 Nov;32 Suppl:i-iv, 1-112
- Brennan PA, Grekin ER, Mednick SA. Maternal smoking during pregnancy and adult male criminal outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 1999 Mar;56(3):215-9 Cherek DR Point Subtraction Aggression Paradigm (PSAP) Houston University of Texas 1992. Chrostek L, Szmitkowski M. Genetic evaluation of tolerance to alcohol *Postepy Hig Med Dosw* 1998;52(1):35-47
- Coccaro EF, Siever LJ, Klar HM, Maurer G, Cochrane K, Cooper TB, Mohs RC, Davis KL. Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders. Correlates with suicidal and impulsive aggressive behavior. *Arch Gen Psychiatry* 1989 Jul;46(7):587-99
- Cohn DA. Child-mother attachment of six-year-olds and social competence at school. *Child Dev* 1990 Feb;61(1):152-62
- Comings DE. Why different rules are required for polygenic inheritance: lessons from studies of the DRD2 gene. *Alcohol* 1998 Jul;16(1):61-70 Ernst M, Zametkin AJ, Pascualvaca D, Matochik JA, Eisenhofer G, Murphy DL, Cohen RM.

- Adrenergic and noradrenergic plasma levels in Lesch-Nyhan disease. *Neuropsychopharmacology* 2000 Mar;22(3):320-6
- Faraone SV, Biederman J. Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 1998 Nov 15;44(10):951-8
- Feehan M, McGee R, Stanton WR, Silva PA. Strict and inconsistent discipline in childhood: consequences for adolescent mental health. *Br J Clin Psychol* 1991 Nov;30 (Pt 4):325-31
- Ford JD, Racusin R, Ellis CG, Daviss WB, Reiser J, Fleischer A, Thomas J. Child maltreatment, other trauma exposure, and posttraumatic symptomatology among children with oppositional defiant and attention deficit hyperactivity disorders. *Child Maltreat* 2000 Aug;5(3):205-17
- Frances RJ. The wrath of grapes versus the self-medication hypothesis. *Harv Rev Psychiatry* 1997 Jan-Feb;4(5):287-9
- Frosch CA, Mangelsdorf SC, McHale JL. Marital behavior and the security of preschooler-parent attachment relationships. *J Fam Psychol* 2000 Mar;14(1):144-61
- Gabel S, Stadler J, Bjorn J, Shindedecker R, Bowden C. Dopamine-beta-hydroxylase in behaviorally disturbed youth. Relationship between teacher and parent ratings. *Biol Psychiatry* 1993 Oct 1;34(7):434-42
- Gabel S, Stadler J, Bjorn J, Shindedecker R, Bowden CL. Biodevelopmental aspects of conduct disorder in boys. *Child Psychiatry Hum Dev* 1993 Winter;24(2):125-41
- Galvin M, Shekhar A, Simon J, Stilwell B, Ten Eyck R, Laite G, Karwisch G, Blix S. Low dopamine-beta-hydroxylase: a biological sequela of abuse and neglect? *Psychiatry Res* 1991 Oct;39(1):1-11
- Galvin M, Ten Eyck R, Shekhar A, Stilwell B, Fineberg N, Laite G, Karwisch G. Serum dopamine beta hydroxylase and maltreatment in psychiatrically hospitalized boys. *Child Abuse Negl* 1995 Jul;19(7):821-32
- Galvin MR, Stilwell BM, Shekhar A, Kopta SM, Goldfarb SM. Maltreatment, conscience functioning and dopamine beta hydroxylase in emotionally disturbed boys. *Child Abuse Negl* 1997 Jan;21(1):83-92
- Gerra G, Avanzini P, Zaimovic A, Fertoni G, Caccavari R, Delsignore R, Gardini F, Talarico E, Lecchini R, Maestri D, Brambilla F. Neurotransmitter and endocrine modulation of aggressive behavior and its components in normal humans. *Behav Brain Res* 1996 Nov;81(1-2):19-24
- Gerra G, Avanzini P, Zaimovic A, Sartori R, Bocchi C, Timpano M, Zambelli U, Delsignore R, Gardini F, Talarico E, Brambilla F. Neurotransmitters, neuroendocrine correlates of sensation-seeking temperament in normal humans. *Neuropsychobiology* 1999 May;39(4):207-13
- Gerra G, Caccavari R, Reali N, Bonvicini P, Marcato A, Fertoni G, Delsignore R, Passeri M, Brambilla F. Noradrenergic and hormonal responses to physical exercise in adolescents. Relationship to anxiety and tolerance to frustration. *Neuropsychobiology* 1993;27(2):65-71
- Gerra G, Zaimovic A, Avanzini P, Chittolini B, Giucastro G, Caccavari R, Palladino M, Maestri D, Monica C, Delsignore R, Brambilla F. Neurotransmitter-neuroendocrine responses to experimentally induced aggression in humans: influence of personality variable. *Psychiatry Res* 1997 Jan 15;66(1):33-43
- Gerra G, Zaimovic A, Giucastro G, Folli F, Maestri D, Tessoni A, Avanzini P, Caccavari R, Bernasconi S, Brambilla F. Neurotransmitter-hormonal responses to psychological stress in peripubertal subjects: relationship to aggressive behavior. *Life Sci* 1998;62(7):617-25
- Gerra G, Zaimovic A, Timpano M, Zambelli U, Delsignore R, Brambilla F. Neuroendocrine correlates of temperamental traits in humans. *Psychoneuroendocrinology* 2000 Jul;25(5):479-96
- Gerra G, Zaimovic A, Zambelli U, Delsignore R, Baroni MC, Laviola G, Macchia T, Brambilla F. Neuroendocrine correlates of depression in abstinent heroin-dependent subjects. *Psychiatry Res* 2000 Nov 20;96(3):221-34
- Gerra G, Zaimovic A, Zambelli U, Timpano M, Reali N, Bernasconi S, Brambilla F. Neuroendocrine responses to psychological stress in adolescents with anxiety disorder. *Neuropsychobiology* 2000;42(2):82-92
- Goldman D, Urbanek M, Guenther D, Robin R, Long JC. A functionally deficient DRD2 variant [Ser311Cys] is not linked to alcoholism and substance abuse. *Alcohol* 1998 Jul;16(1):47-52
- Harvey PW, Chevins PF. Androstenedione or corticosterone treatment during pregnancy alters estrous cycle of adult female offspring in mice. *Experientia* 1985 Apr 15;41(4):492-4
- Hill SY, Lowers L, Locke-Wellman J, Shen SA. Maternal smoking and drinking during pregnancy and the risk for child and adolescent psychiatric disorders. *J Stud Alcohol* 2000 Sep;61(5):661-8
- Jackson C, Bee-Gates DJ, Henriksen L. Authoritative parenting, child competencies, and initiation of cigarette smoking. *Health Educ Q* 1994 Spring;21(1):103-16
- Jacobsen T, Huss M, Fendrich M, Kruesi MJ, Ziegenhain U. Children's ability to delay gratification: longitudinal relations to mother-child attachment. *J Genet Psychol* 1997 Dec;158(4):411-26
- Kauhanen J, Hallikainen T, Tuomainen TP, Koulu M, Karvonen MK, Salonen JT, Tiihonen J. Association between the functional polymorphism of catechol-O-methyltransferase gene and alcohol consumption among social drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 2000 Feb;24(2):135-9
- Keenan K, Shaw D, Delliquadri E, Giovannelli J, Walsh B. Evidence for the continuity of early problem behaviors: application of a developmental model. *J Abnorm Child Psychol* 1998 Dec;26(6):441-52
- Kirby KN, Petry NM, Bickel WK. Heroin addicts have higher discount rates for delayed rewards than non-drug-using controls. *J Exp Psychol Gen* 1999 Mar;128(1):78-87
- Knutson JF. Psychological characteristics of maltreated children: putative risk factors and consequences. *Annu Rev*

Psychol 1995;46:401-31

Laasonen-Balk T, Kuikka J, Viinamäki H, Husso-Saastamoinen M, Lehtonen J, Lamborn SD, Mounts NS, Steinberg L, Dornbusch SM Patterns of competence and adjustment among adolescents from authoritative, authoritarian, indulgent, and neglectful families. *Child Dev* 1991 Oct;62(5):1049-65

Mannuzza S, Klein RG, Bessler A, Malloy P, LaPadula M. Adult psychiatric status of hyperactive boys grown up. *Am J Psychiatry* 1998 Apr;155(4):493-8 Martel FL, Hayward C, Lyons DM, Sanborn K, Varady S, Schatzberg AF. Salivary cortisol levels in socially phobic adolescent girls. *Depress Anxiety* 1999;10(1):25-7

McFadyen-Ketchum SA, Bates JE, Dodge KA, Pettit GS. Patterns of change in early childhood aggressive-disruptive behavior: gender differences in predictions from early coercive and affectionate mother-child interactions. *Child Dev* 1996 Oct;67(5):2417-33

Milberger S, Biederman J, Faraone SV, Guite J, Tsuang MT. Pregnancy, delivery and infancy complications and attention deficit hyperactivity disorder: issues of gene-environment interaction. *Biol Psychiatry* 1997 Jan 1;41(1):65-75

Milberger S, Biederman J, Faraone SV, Jones J. Further evidence of an association between maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder *J Clin Child Psychol* 1998 Oct;27(3):352-8

Mischel W, Shoda Y, Peake PK The nature of adolescent competencies predicted by preschool delay of gratification. *J Pers Soc Psychol* 1988 Apr;54(4):687-96 Mischel W, Shoda Y, Rodriguez MI Delay of gratification in children. *Science* 1989 May 26;244(4907):933-8

Modestin J, Matutut B, Wurmle O. Antecedents of opioid dependence and personality disorder: attention-deficit/hyperactivity disorder and conduct disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001;251(1):42-7

Nakamura T, Matsushita S, Nishiguchi N, Kimura M, Yoshino A, Higuchi S. Association of a polymorphism of the 5HT2A receptor gene promoter region with alcohol dependence. *Mol Psychiatry* 1999 Jan;4(1):85-8

Netter, P., Henning, J., Roed, I.S., Serotonin and dopamine as mediators of sensation seeking behavior *Neuropsychobiology* 34: 155-165, 1996. Neugebauer R, Hoek HW, Susser E. Prenatal exposure to wartime famine and development of antisocial personality disorder in early adulthood. *JAMA* 1999 Aug 4;282(5):455-62

Noble EP, Zhang X, Ritchie T, Lawford BR, Grosser SC, Young RM, Sparkes RS. D2 dopamine receptor and GABA(A) receptor beta3 subunit genes and alcoholism. *Psychiatry Res* 1998 Nov 16;81(2):133-47

Parsian A. Sequence analysis of exon 8 of MAO-A gene in alcoholics with antisocial personality and normal controls. *Genomics* 1999 Feb 1;55(3):290-5 Raine A, Brennan P, Mednick SA. Interaction between birth complications and early maternal rejection in predisposing individuals to adult violence: specificity to serious, early-onset violence. *Am J Psychiatry* 1997 Sep;154(9):1265-71

Rapport MD, Tucker SB, DuPaul GJ, Merlo M, Stoner G Hyperactivity and frustration: the influence of control over and size of rewards in delaying gratification. *J Abnorm Child Psychol* 1986 Jun;14(2):191-204

Reznikov AG, Nosenko ND, Tarasenko LV. Prenatal stress and glucocorticoid effects on the developing gender-related brain. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999 Apr-Jun;69(1-6):109-15

Sander T, Harms H, Rommelspacher H, Hoehe M, Schmidt LG. Possible allelic association of a tyrosine hydroxylase polymorphism with vulnerability to alcohol-withdrawal delirium. *Psychiatr Genet* 1998 Spring;8(1):13-7

Schuckit MA, Mazzanti C, Smith TL, Ahmed U, Radel M, Iwata N, Goldman D. Selective genotyping for the role of 5-HT2A, 5-HT2C, and GABA alpha 6 receptors and the serotonin transporter in the level of response to alcohol: a pilot study. *Biol Psychiatry* 1999 Mar 1;45(5):647-51

Schweitzer JB, Sulzer-Azaroff B Self-control in boys with attention deficit hyperactivity disorder: effects of added stimulation and time. *J Child Psychol Psychiatry* 1995 May;36(4):671-86

Sepúlveda G, Almonte C, Valenzuela C, Avendaño A Parental socialization styles and psychosocial development in 16 to 19 year old adolescents *Rev Chil Pediatr* 1991 Nov-Dec 62:6 396-403

Siever LJ, Coccaro EF, Zemishlany Z, Silverman J, Klar H, Losonczy MF, Davidson M, Friedman R, Mohs RC, Davis KL. Psychobiology of personality disorders: pharmacologic implications. *Psychopharmacol Bull* 1987;23(3):333-6

Sloboda Z, David SL: Preventing drug use among children and adolescents: A research-based guide National Institutes of Health pub. No. 97-4212, 1997.

Steinberg L, Lamborn SD, Dornbusch SM, Darling N Impact of parenting practices on adolescent achievement: authoritative parenting, school involvement, and encouragement to succeed. *Child Dev* 1992 Oct;63(5):1266-81

Tiihonen J. Striatal dopamine transporter density in major depression. *Psychopharmacology (Berl)* 1999 Jun;144(3):282-5

Town T, Abdullah L, Crawford F, Schinka J, Ordorica PI, Francis E, Hughes P, Duara R, Mullan M. Association of a functional mu-opioid receptor allele (+118A) with alcohol dependency. *Am J Med Genet* 1999 Oct 15;88(5):458-61

Ueno S, Nakamura M, Mikami M, Kondoh K, Ishiguro H, Arinami T, Komiyama T, Mitsushio H, Sano A, Tanabe H. Identification of a novel polymorphism of the human dopamine transporter (DAT1) gene and the significant association with alcoholism. *Mol Psychiatry* 1999 Nov;4(6):552-7

Virkkunen M, Linnoila M. Serotonin in early-onset alcoholism. *Recent Dev Alcohol* 1997;13:173-89

Wills TA, Vaccaro D, McNamara G, Hirky AE. Escalated substance use: a longitudinal grouping analysis from early to middle adolescence. *J Abnorm Psychol* 1996 May;105(2):166-80

Zuckerman M The psychophysiology of sensation seeking. *Journal of Personality* 58: 313-345, 1990

