

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE BIOMEDICHE E NEUROMOTORIE

Ciclo XXXII

Settore Concorsuale: 06/B1

Settore Scientifico Disciplinare: MED/09

STUDIO PILOTA SUI RISULTATI DI UN TRATTAMENTO AMBULATORIALE
INTEGRATO IN PAZIENTI CON DISTURBO DA USO DI ALCOL

Presentata da: Matteo Massimo Bossi

Coordinatore Dottorato

Prof. Pietro Cortelli



Supervisore

Prof. Franco Trevisani



Co-supervisore

Prof. Marco Domenicali

Esame finale anno 2019

RIASSUNTO

22 pazienti con disturbo da uso di alcol resistenti a trattamenti precedenti sono stati arruolati in uno studio retrospettivo pilota utile a valutare un trattamento ambulatoriale integrato. Tale valutazione si basa sull'analisi delle modifiche nel tempo - ogni tre mesi per un anno - dei questionari CORE-OM e DERS, degli esami ematici e delle ecografie dei pazienti afferiti a tale trattamento nel periodo da gennaio 2017 ad aprile 2019.

Il Centro Alcolologico per il Trattamento Intensivo Ambulatoriale (CATIA) eroga un trattamento gruppale basato su elementi e principi dei gruppi di Skills Training DBT (dialectical behavioral therapy – terapia dialettico comportamentale) ed è condotto da uno psicoterapeuta. Si avvale inoltre della presenza di un medico psichiatra con competenze in DBT che partecipa a uno dei quattro gruppi settimanali con l'incarico di seguire la farmacoterapia dei partecipanti e di un medico internista che si occupa delle patologie internistiche alcol-correlate.

L'accordo terapeutico preso con ogni persona arruolata consisteva nell'ottenere la disponibilità a partecipare al percorso gruppale per almeno 48 incontri (4 sedute settimanali: tre della durata di due ore e una della durata di tre ore) per un ammontare di tre mesi circa. Ai pazienti veniva spiegato che tre mesi si erano dimostrati un periodo di tempo sufficiente per apprendere le abilità di cui è composto il programma, raggiungere la sobrietà, e impostare i cambiamenti necessari a mantenerla. Ai tre mesi di sedute di gruppo poteva aggiungersi un periodo ulteriore di partecipazione al percorso nel caso in cui fosse necessario un inserimento in lista trapianto, nel caso in cui fossero presenti altre severe patologie alcol-relate, nel caso in cui le comorbidità psicopatologiche fossero tali da rendere utile un approfondimento del lavoro psicoterapeutico e nel caso in cui fosse necessario più tempo per raggiungere o mantenere l'astinenza.

Le skills insegnate e praticate durante i gruppi, utili nel loro insieme a costruire una vita degna di essere vissuta, sono suddivise in quattro moduli: mindfulness, efficacia interpersonale, regolazione delle emozioni e tolleranza della sofferenza. Ogni modulo ha una efficacia provata, rispettivamente: per accrescere consapevolezza, equilibrio e flessibilità; per accrescere la capacità di conseguire efficacemente i propri obiettivi in situazioni di conflitto interpersonale; per meglio comprendere e modulare emozioni intense e problematiche; per accettare realtà dolorose e tollerare la sofferenza senza mettere in atto comportamenti problematici. L'insegnamento delle distinte abilità che compongono ogni modulo è inteso dunque alla riabilitazione di un deficit nelle capacità di

autoregolazione e nelle capacità relazionali. In particolare gli obiettivi di insegnamento sono raggiunti grazie a un ambiente terapeutico in grado di validare pensieri, emozioni e comportamenti dei pazienti. Il criterio alla base dell'insegnamento e della pratica delle varie skills è che i partecipanti, una volta capaci di gestire efficacemente le loro emozioni, ridurranno i loro comportamenti disfunzionali fra cui il consumo di alcol.

Risultati: 10 persone non hanno portato a termine il trattamento (drop out 45%) e al follow up a 12 mesi dall'inizio del trattamento 5 persone risultavano astinenti (22%).

Si sono osservati significativi miglioramenti attribuibili al trattamento per quanto riguarda il disagio psicologico, la regolazione emotiva e i livelli di glutamiltransferasi (GGT).

Nonostante la significatività degli effetti del trattamento la mediana del CORE-OM a 12 mesi dall'inizio del percorso attesta un disagio psicologico moderato, per quanto ridotta del 17% e con un 25° e 75° percentile nettamente inferiori rispetto al basale.

Per quanto riguarda il punteggio totale del DERS a 3 mesi dall'inizio del trattamento si verificava una significativa riduzione delle difficoltà emotive, a 6 mesi una ulteriore diminuzione e a 9 mesi proseguiva il miglioramento. Infine a 12 mesi il livello di difficoltà nella regolazione emotiva tornava sui valori registrati a 3 mesi.

Per quanto riguarda le GGT si registra un loro dimezzamento a 3 mesi dall'inizio del trattamento, a 6 e 9 mesi si innalzano lievemente e a 12 mesi, pur essendo nuovamente aumentate, risultano diminuite del 25% rispetto alla mediana basale.

Riteniamo che la ripresa del disagio psicologico a un anno dall'inizio del trattamento sia dovuta al riemergere delle problematiche e delle difficoltà che il DUA permetteva di evitare, al venir meno del senso di novità e dell'entusiasmo per il raggiungimento della sobrietà e al venir meno del senso di protezione e sostegno derivanti dalla partecipazione ai quattro gruppi settimanali. Sulla base dei risultati ottenuti e dell'elevato tasso di ricaduta dei pazienti con DUA riteniamo di fondamentale importanza che durante il trattamento vengano concordate con i pazienti le modalità di prosecuzione del loro percorso terapeutico post CATIA.

SOMMARIO

Introduzione	4
1. Disturbo da uso di alcol e difficoltà di regolazione emotiva	4
2. Patologie alcol-relate.....	6
2.1. Neuro-psichiatriche	7
2.2. Miopatia alcolica.....	13
2.3. Malattia di Marchiafava-Bignami	14
2.4. Apparato gastrointestinale.....	14
2.5. Fegato e vie biliari.....	15
2.6. Pancreas	19
2.7. Apparato cardiovascolare.....	21
2.8. Sistema immunitario	22
2.9. Endocrino-metaboliche	23
2.10. Osteoporosi	23
2.11. Neoplasie	23
2.12. Ematologiche	25
2.13. Effetti dell'associazione tra alcol e abitudine tabagica	25
2.14. Traumi.....	26
3. Alterazioni neuro-cognitive	26
3.1. DBT Skills Training e regolazione emotiva.....	28
Scopi dello studio	30
Pazienti e metodi.....	31
1. Arruolamento	31
2. Disegno dello studio	31
3. Il trattamento intensivo di gruppo CATIA.....	32
5. Un esempio di pratica di mindfulness: il surf dell'impulso	35
6. Durata del trattamento	37
7. Trattamenti farmacologici	37
8. Questionari psicologici	37
8.1. Clinical Outcomes in Routine Evaluation-Outcome Measure (CORE-OM).....	37
8.2. Razionale di utilizzo del CORE-OM	38
8.3. Difficulties in Emotion Regulation Scale (DERS)	39
9. Parametri laboratoristici ed ecografici	40
10. Analisi Statistica.....	41
Risultati.....	42
1. Popolazione oggetto dello studio.....	42
2. Durata del trattamento	46

3.	Impatto del trattamento intensivo ambulatoriale sul disagio psicologico.....	48
3.1.	Il dominio del benessere soggettivo.....	49
3.2.	Il dominio dei sintomi depressivi, ansiosi, dei disturbi derivanti da traumi psicologici e dei disturbi fisici (CORE P)	50
3.3.	Il dominio del funzionamento generale e sociale e delle relazioni intime (CORE F).....	50
3.4.	Il dominio rischio per sé e il rischio per gli altri (CORE R).....	50
3.5.	Il punteggio totale di disagio psicologico (CORE T)	51
3.6.	Il punteggio totale di disagio psicologico (CORE T-R).....	51
4.	Impatto del trattamento intensivo ambulatoriale sulla regolazione emotiva	52
4.1.	La scala Mancanza di Accettazione (DERS MA)	55
4.2.	La scala Difficoltà nella Distrazione (DERS MC)	55
4.3.	La scala Mancanza di Fiducia (DERS MF)	55
4.4.	La scala Mancanza di Controllo (DERS MC)	56
4.5.	La scala Difficoltà nel Riconoscimento (DERS CL)	56
4.6.	La scala Ridotta Autoconsapevolezza (DERS RA).....	56
4.7.	La scala del punteggio totale (DERS T)	57
5.	Impatto del trattamento intensivo ambulatoriale sui parametri biochimici	57
6.	Impatto del trattamento intensivo ambulatoriale sui parametri ecografici	59
7.	Fattori predittivi di astinenza a 12 mesi nei pazienti che hanno completato il percorso	61
8.	Riflessioni qualitative su 5 partecipanti.....	66
	Discussione	73
1.	Impatto del trattamento intensivo ambulatoriale sul disagio psicologico (questionario CORE-OM). ..	74
2.	Impatto del trattamento intensivo ambulatoriale sulla regolazione emotiva (questionario DERS)...	76
3.	Impatto del trattamento intensivo ambulatoriale sui parametri biochimici	79
4.	Impatto del trattamento intensivo ambulatoriale sui parametri ecografici	79
5.	Fattori predittivi di astinenza a 12 mesi nei pazienti che hanno completato il percorso	80
	Conclusioni	82
	Bibliografia.....	84

INTRODUZIONE

1. Disturbo da uso di alcol e difficoltà di regolazione emotiva

Secondo recenti stime l'alcol causa 3 milioni di decessi ogni anno nel mondo e 16 milioni di statunitensi e 11 milioni di europei sono alcolodipendenti [1]–[3].¹

Nel 2004 in Italia i decessi nella fascia di età compresa fra i 15 e i 64 anni attribuibili al consumo di alcolici sono ammontati a 5320 (1530 femmine e 3790 maschi). Si tratta del 5.9% dei decessi in questa fascia di popolazione (4.9% delle femmine e 6.3% dei maschi) [4].

Considerato che l'alcol è la sostanza che provoca più danni - fisici, psicologici e sociali - a chi ne fa uso e agli altri, questi dati indicano che lo sviluppo di trattamenti efficaci per il disturbo da uso di alcol (DUA) è di cruciale importanza a livello mondiale e nazionale [5].

La complessità di tale condizione² necessita di una modalità di intervento multi-professionale [6] e l'approccio da adottare deve avvalersi dei seguenti strumenti: terapia farmacologica e trattamenti psicologici individuali e di gruppo.³

La trattazione del tema delle terapie farmacologiche non è lo scopo di questa tesi che, invece, si pone come obiettivo una valutazione pilota delle modificazioni di alcuni parametri concomitanti alla partecipazione ad un trattamento psicoterapico di gruppo che ha coinvolto soggetti con mancata o ridotta risposta a trattamenti – anche farmacologici - precedenti.

In ragione dell'ipotesi che i mancati o non sufficienti benefici ottenuti in precedenza fossero attribuibili a una disregolazione emotiva di base, e dei risultati ottenuti dai trattamenti di ispirazione cognitivo comportamentale nella cura del DUA [7], abbiamo deciso di trattare i pazienti inviati presso il nostro Centro utilizzando elementi e principi della terapia dialettico comportamentale (DBT).⁴

¹ In Europa si stima che l'1,7% delle donne e il 5,2% degli uomini siano alcolodipendenti [3] e che nella fascia di popolazione fra i 15 e i 64 anni di età il 14,2% dei decessi fra gli uomini e il 7,7% fra le donne siano imputabili al consumo di alcol [196].

² Basti considerare che, fra coloro che soffrono di DUA, la percentuale di ricaduta a un anno dalla conclusione del trattamento si attesta su percentuali quali il 75% e l'80% [11], [177].

³ Fra gli approcci gruppali, per quanto non condotti da professionisti, vanno annoverati i percorsi basati sui dodici passi, quali Alcolisti Anonimi, in quanto la combinazione di trattamenti professionali per i disturbi da uso di sostanze con i gruppi di auto mutuo aiuto si è rivelata essere la più efficace [197].

⁴ Abbiamo adottato "elementi e principi" della DBT in quanto non disponevamo delle risorse necessarie a erogare il trattamento standard.

La terapia dialettico comportamentale è stata infatti riconosciuta come il più efficace trattamento per il disturbo borderline di personalità (DBP) e ha inoltre ottenuto risultati incoraggianti nel trattare disturbi accomunati da una disregolazione emotiva di base [8].

Jakubczyk et al. sostengono che impulsività e difficoltà di regolazione emotiva – tratti distintivi del DBP – sono fattori significativamente correlati con la recidiva del DUA [9]. Inoltre teoria e ricerca indicano nell'aspettativa di regolare la propria esperienza emotiva un importante motivo alla base del consumo di alcol fra coloro che hanno problemi con questa sostanza e che il craving si manifesta con intensità maggiore quanto più la regolazione emozionale è deficitaria [10]–[12].

La mancata o ridotta risposta al trattamento deve pertanto essere letta anche alla luce della presenza di comorbidità quali disturbi dell'umore, disturbi d'ansia e disturbi di personalità (DP) [13], [14].

La disregolazione emotiva è un fattore di rischio per l'abuso di sostanze in generale. La ricerca di un fattore di regolazione esterno si riscontra infatti in tutte le patologie caratterizzate da una instabilità emotiva, ossia quelle che emergono dallo spettro bipolare e quelle che si manifestano nei disturbi di personalità di area borderline.⁵

Secondo alcuni autori la metà di coloro che soffrono di DUA e arrivano in trattamento sono affetti anche da un disturbo dell'umore e secondo altri la metà di coloro cui può essere posta diagnosi di DUA hanno anche un DP [13], [14].

I pazienti con DP, oltre a consumare maggiori quantità di alcol, lo fanno più frequentemente, ed è più difficile che rimangano in trattamento. Tuttavia, se proseguono il trattamento, l'esito non è peggiore di quello di coloro che non hanno un DP [14]. I dati appena citati suggeriscono che pazienti con DP necessitano di un approccio terapeutico dotato di strategie utili a ridurre il tasso di abbandono. Tipicamente infatti questi pazienti hanno un attaccamento labile: entrano ed escono dal trattamento, hanno un impegno altalenante, saltano le sedute e abbandonano il percorso prima che sia concluso. Per trattare pazienti con questo stile di attaccamento l'approccio DBT utilizza strategie quali esaminare le potenziali resistenze al trattamento, riconoscere le cause scatenanti la ricaduta, accrescere la motivazione e l'impegno attraverso l'assunzione di un ruolo attivo da parte

⁵ Tali patologie non sono alternative ma possono coesistere rendendo particolarmente difficoltosa la cura del DUA. A questo proposito si consideri che: 1) nella persona con un disturbo bipolare lo stato ipertimico di base è egosintonico per cui chi ne è affetto non andrà in cerca di un trattamento per l'ipertimia, bensì per le fasi depressive; 2) per porre diagnosi di DBP sono necessari 5 criteri, ma se la persona ne presenta solo 3 può trattarsi comunque di una situazione di intenso disagio cui manca una diagnosi che aiuti a orientare la cura.

del terapeuta, contatti concordati fra una seduta e l'altra durante i primi mesi di trattamento e telefonate per recuperare pazienti che saltano le sedute [15].

Come è noto l'evitamento delle sedute e l'abbandono del trattamento coincidono nella maggior parte dei casi con una ripresa del potus. Bisogna considerare infatti che l'alcol fa da automedicazione permettendo di evitare il dolore psichico. A tal proposito recenti studi hanno riscontrato che i sintomi di evitamento tipici del disturbo post-traumatico da stress (DPTS) sono particolarmente frequenti in coloro che hanno un DUA e che il consumo di alcol aumenta all'aumentare dei motivi per cui essere evitanti [16], [17]. Nel funzionamento di questi pazienti l'esperienza ripetuta di un segnale e di un'emozione dolorosa ad esso connessa innesca infatti meccanismi di fuga attraverso l'alcol talmente rapidi da far sembrare l'emozione quasi inesistente. Una volta dunque che questa sequenza si sia stabilizzata e si sia dimostrata efficace per evitare il dolore emotivo, il segnale suscita un comportamento di fuga bypassando apparentemente l'emozione sottostante [18].

Sulla base di queste considerazioni, un trattamento che abbia come esito una relativa stabilità dell'astensione, dovrebbe favorire la capacità di accettare gli stati emotivi, corporei e mentali senza ricorrere a modalità di fuga, facendone, anzi, di volta in volta, occasione di arricchimento della relazione con il proprio sé e con gli altri. Secondo la prospettiva della DBT l'accettazione ha, infatti, un potere trasformativo e la dialettica fra accettazione e cambiamento è alla base del processo terapeutico. Conseguentemente il terapeuta è disposto a leggere comportamenti dipendenti e ricadute come tentativi - per quanto disfunzionali - di soluzione di un problema (versante dell'accettazione) ma non appena ne intravede la possibilità spinge verso l'obiettivo dell'astensione (versante del cambiamento), il che è come dire che, nonostante un comportamento possa avere assolutamente senso, deve cambiare. È dunque sulla base del riconoscimento di un comportamento problematico e del desiderio di risolverlo che terapeuta e paziente si prendono l'impegno di lavorare insieme per sostituire comportamenti rivelatisi disfunzionali con comportamenti diretti a un obiettivo (skills).

2. Patologie alcol-relate

Il paziente con DUA può sviluppare fino a 200 patologie, di cui 60 direttamente causate dall'alcol, che coinvolgono diversi organi e apparati [19].

I danni d'organo sono correlati alla media di alcol consumato e alla modalità di consumo ma non allo stato di ebbrezza. Vi sono infatti molte persone con un consumo di alcol "a rischio" che

sviluppano danni d'organo importanti pur senza incorrere in intossicazioni acute [20], [21]. La conduzione di una esistenza apparentemente normale complica dunque il processo di cura di questi pazienti in quanto ne limita la consapevolezza di malattia e comporta ritardi nella diagnosi.

Di seguito le principali patologie alcol-relate.

2.1. Neuro-psichiatriche

2.1.1. Intossicazione acuta

L'intossicazione acuta da alcol si manifesta con una serie di modificazioni psicologiche e comportamentali clinicamente importanti che seguono l'ingestione di una grande quantità di alcol. I sintomi variano in relazione alla concentrazione di alcol nel sangue e sono riportati nella Tabella 1 [22].

Tabella 1. Manifestazioni cliniche in relazione all'alcolemia. Adattata da [22], [23]

<u>Alcolemia</u>	<u>Manifestazioni cliniche</u>
0,1-0,5 g/l	Perdita di inibizione, loquacità, capacità di giudizio lievemente compromessa
0,6-1 g/l	Euforia, aumentata sicurezza di sé, riduzione dell'attenzione, riduzione dei riflessi, riduzione della coordinazione, labilità emotiva
1,1-1,5 g/l	La capacità di giudizio e i riflessi sono altamente compromessi; disturbi dell'equilibrio e del movimento; vomito; sonnolenza
1,6-2,9 g/l	Sensorio altamente compromesso; andatura barcollante; diplopia, nistagmo e vertigini; stati emotivi esagerati; confusione e letargia
3,0-3,9 g/l	Stupor e perdita di coscienza; incapacità di mantenere la stazione eretta; perdita del controllo degli sfinteri; vomito
≥ 4,0 g/l	Coma, arresto respiratorio e morte

Ai fini pratici si può considerare che 1 unità alcolica aumenti l'alcolemia di 0,15-0,2 g/l [22]. L'alcolemia si riduce in media di 0,15-0,20 g/l all'ora nei bevitori occasionali, mentre nei bevitori

cronici si abbassa di 0,25-0,35 g/l all'ora. Tali valori sono tuttavia estremamente variabili a seconda del genere, della corporatura, dello stato nutrizionale, del tipo di bevanda alcolica, dell'assunzione a digiuno o a stomaco pieno e di molteplici variabili genetiche [23].

La gestione e il trattamento dell'intossicazione acuta avvengono principalmente presso il Pronto Soccorso. Il trattamento consiste principalmente nella stabilizzazione del paziente attraverso:

- monitoraggio della funzione respiratoria e, nel caso sia necessario, ventilazione meccanica;
- posizionamento dell'accesso venoso;
- correzione dello squilibrio idro-elettrolitico e dell'ipoglicemia;
- somministrazione di tiamina, per evitare l'encefalopatia di Wernicke;
- somministrazione di aloperidolo nel caso in cui il paziente sia agitato;
- somministrazione di metadoxina per accelerare il metabolismo e l'eliminazione di etanolo e acetaldeide [24].

2.1.2. *Sindrome da astinenza*

La sindrome da astinenza è dovuta ad una interruzione improvvisa dell'assunzione di alcol in seguito ad un consumo prolungato e consistente. I sintomi si sviluppano in un tempo stimabile in circa 3 giorni dall'ultima somministrazione di alcolici ma variabile in un intervallo compreso tra 1 e 7 giorni [25]. I sintomi possono variare in relazione alla gravità della crisi e sono riportati nella Tabella 2.

Tabella2. Manifestazioni cliniche associate ai vari gradi di sindrome astinenziale. Adattata da [25], [26].

<u>Sindrome</u>	<u>Caratteristiche cliniche</u>	<u>Tempo dall'ultima assunzione</u>
Crisi di astinenza minore (subclinica)	Tremore, ansia lieve, cefalea, palpitazioni, sudorazione, anoressia, disturbi gastrointestinali	6 – 36 h
Convulsioni	Crisi generalizzate, spesso tonico-cloniche. Breve periodo post-critico. Raro stato di male epilettico	6 – 48 h
Allucinazioni	Visive, uditive e/o tattili, con orientamento intatto e segni vitali normali (senza delirium)	12 – 48 h

Delirium tremens	Complicanza più grave dell'astinenza, può portare a morte se non trattata. Si manifesta con iperattività autonoma (tachicardia, ipertensione, sudorazione...), tremori, allucinazioni (soprattutto microzoopsie), agitazione psicomotoria, ansia, insonnia, crisi tonico-cloniche generalizzate, nausea o vomito. La morte può avvenire per insufficienza respiratoria o aritmie.	48 – 96 h
------------------	---	-----------

2.1.3. Encefalopatia di Wernicke

L'encefalopatia di Wernicke (WE) è una sindrome neuropsichiatrica acuta caratterizzata dalla triade: alterazioni oculari, alterazioni dello stato mentale e atassia della marcia. (La triade classica tuttavia si manifesta solo nel 17% dei pazienti) [27].

L'WE è causata da un deficit di tiamina (vitamina B1). Il fabbisogno giornaliero di tiamina è circa 0,33 mg per ogni 1000 kcal di energia consumate, per cui una persona che in media consuma 2000 kcal al giorno necessita di 0,66 mg/die di vitamina B1 [28]. La carenza di tiamina nei paesi occidentali è quasi esclusivamente legata ad un forte consumo di alcol ed è dovuta a diverse cause: dieta inadeguata, ridotto assorbimento gastrointestinale, diminuite riserve epatiche e alterazioni nell'utilizzo [29].

La tiamina è un cofattore essenziale per diversi enzimi: chetoglutarodeidrogenasi, transchetolasi e piruvato deidrogenasi. In assenza di tiamina, il glucosio non può essere metabolizzato attraverso il ciclo di Krebs e dei pentoso-fosfati. Il mancato metabolismo del glucosio porta ad un conseguente accumulo intracellulare di glutammato che viene poi rilasciato negli spazi extracellulari per perdita dell'omeostasi cellulare e danno citotossico [30]. Nello spazio extracellulare può legarsi sia ai recettori NMDA (*N-methyl-d-aspartate*), consentendo l'ingresso di ioni Ca^{2+} nelle cellule che quindi vanno incontro a sofferenza e morte per necrosi o apoptosi, sia ai recettori non-NMDA, consentendo l'ingresso intracellulare di Na^{+} con conseguente sofferenza e morte cellulare (danno propriamente citotossico). L'alterazione dei gradienti osmotici attraverso le membrane cellulari, quindi, determina la contemporanea presenza di edema citotossico e vasogenico. L'emorragia, anche massiva, è possibile ma molto rara [31], [32].

Poiché solo una parte di alcolisti con carenza di B1 sviluppa encefalopatia, si è ipotizzato che dovessero esserci altre cause, in particolare di tipo genetico. Diversi studi hanno dato risultati contrastanti ma, attualmente, si suppone che la ridotta disponibilità di tiamina in coloro che sviluppano WE sia dovuta ad un'anormale espressione e/o attività dell'enzima transchetolasi [33], [34].

Le lesioni sono riscontrabili prevalentemente nelle aree cerebrali a maggiore attività metabolica e a maggiore consumo di glucosio [35]. Le sedi tipicamente colpite sono nuclei mediali del talamo, corpi mammillari, tegmento, sostanza grigia periacqueduttale e lamina quadrigemina. Sedi meno tipiche di interessamento, e più frequentemente coinvolte nei pazienti non-etilisti, sono la porzione dorsale del bulbo, il nucleo rosso e i nuclei dei nervi cranici, il cervelletto, il corpo calloso e la corteccia fronto-parietale [32].

I sintomi tipici dell'WE sono costituiti dalla classica triade:

- encefalopatia. L'encefalopatia è caratterizzata da una perdita dell'orientamento, perdita dell'attenzione, apatia e disturbi della memoria. Solo un 5% dei pazienti si presenta con una depressione dello stato di coscienza, tuttavia, se non trattata, la malattia porta a stupor, coma e morte;
- alterazioni oculari. Il nistagmo orizzontale è il reperto più frequente, meno frequenti sono il nistagmo verticale e rotatorio. L'oftalmoplegia è spesso causata dalla paralisi del retto laterale ed è quasi sempre bilaterale. Nei casi più avanzati, ci può essere la perdita completa dei movimenti oculari e miosi non reattiva;
- atassia. L'atassia si presenta con la tipica marcia a base allargata e a baricentro basso [27], [32].

La manifestazione clinica tuttavia è eterogenea e la triade classica si osserva solo nel 30% dei casi, mentre in alcuni casi possono del tutto mancare. Oltre ai sintomi classici si possono quindi avere altri disturbi, in particolare: disfunzione vestibolare, neuropatia periferica, ipoacusia bilaterale, sintomi cardiovascolari (tachicardia, ipotensione, sincope) [32].

La diagnosi di WE è prevalentemente clinica-anamnestica. Essendo possibili manifestazioni cliniche differenti, le linee guida EFNS affermano che per porre diagnosi sono necessari almeno 2 dei seguenti 4 criteri: deficit dietetico, alterazioni oculari, disfunzioni cerebellari, stato mentale alterato o lieve deficit di memoria [36], [37]. Non appena viene posta la diagnosi clinica è necessario procedere al trattamento che consiste nella somministrazione parenterale di tiamina.

In seguito, all'WE la maggior parte dei pazienti presenta delle sequele, in particolare: il nistagmo nel 60% dei casi, i deficit di memoria nell'80%, l'atassia nel 60%. Al contrario l'oftalmoplegia si risolve nella gran parte dei casi [38], [39].

2.1.4. Sindrome di Korsakoff

La sindrome di Korsakoff è una sindrome neuropsichiatrica persistente caratterizzata da: amnesia (sia anterograda che retrograda), confabulazione e apatia. È causata da una carenza di tiamina e da un eccessivo consumo di alcol. Essa può essere considerata una manifestazione cronica dell'encefalopatia di Wernicke. Sebbene la sindrome di Korsakoff si possa manifestare anche dopo un singolo episodio di WE, essa è tipica degli alcolisti cronici che nella loro vita hanno avuto più episodi di WE.

La memoria a lungo termine e le altre abilità cognitive sono relativamente conservate. Spesso le persone che ne sono affette sono in grado di mantenere un comportamento sociale adeguato.

Dal punto di vista anatomico-patologico le aree presso cui si riscontrano i maggiori danni sono i corpi mamillari, i nuclei anteriori e i nuclei dorso-mediali del talamo.

Il recupero delle funzioni cognitive compromesse nella sindrome di Korsakoff è molto raro [39], [40].

2.1.5. Demenza alcol-indotta

L'uso cronico di alcol può indurre un deficit cognitivo multiplo. Si pone diagnosi di demenza alcol-indotta quando essa non si manifesta esclusivamente in corso di delirium, non si risolve in seguito alla sospensione dell'assunzione di alcol (deve essere continuativa nel tempo) e comporta una compromissione significativa delle comuni attività della vita quotidiana [41].

La demenza alcol-indotta si associa dal punto di vista organico a una notevole perdita di sostanza bianca (soprattutto a livello della corteccia prefrontale, del corpo calloso e del cervelletto) e a una perdita di neuroni a livello della circonvoluzione frontale superiore, dell'ipotalamo e del cervelletto. I deficit più frequenti nella demenza alcol-indotta riguardano la memoria, le funzioni visuo-spaziali e le funzioni esecutive [42].

I traumi da caduta concorrono a causare demenza alcol indotta. Il paziente alcolista vi è particolarmente esposto in quanto l'ebbrezza rallenta i riflessi e l'accumulo di microtraumi nel lungo periodo accelera il decorso della malattia [43].

2.1.6. Polineuropatia

I pazienti con abuso cronico di alcol presentano spesso una polineuropatia periferica. Si stima che tra il 25 e il 66% delle persone con dipendenza da alcol siano affette da neuropatia [41]. Si riscontra frequentemente in chi ha assunto elevate quantità di alcol per lungo tempo e non nei bevitori occasionali [44]. Inoltre è prevalente nel genere femminile [45].

La polineuropatia si sviluppa lentamente e le caratteristiche cliniche possono includere disturbi di vario tipo: sensitivi, motori e autonomici.

Il dolore (talvolta di tipo urente) è solitamente il primo e il principale sintomo. Progressivamente compaiono altri sintomi (parestesie, intorpidimento, debolezza, crampi) che si manifestano in modo simmetrico e interessano inizialmente le estremità [46]–[48].

I danni assionali e la demielinizzazione sono provocati sia da un effetto tossico diretto dell'alcol sia dalla carenza vitaminica alcol-indotta [46], [47], [49].

2.1.7. Disturbo psicotico alcol indotto

Il disturbo psicotico indotto dall'alcol è caratterizzato perlopiù da allucinazioni uditive o convinzioni paranoidee simili alla schizofrenia paranoide eccetto che per l'assenza dei sintomi negativi. Si pone diagnosi di disturbo psicotico alcol indotto quando i sintomi non si verificano in corso di delirium o di intossicazione.

I pazienti con questo disturbo sono soggetti a maggiori deficit cognitivi rispetto agli altri alcolisti [41], [50].

2.1.8. Altri disturbi psichiatrici alcol-indotti

L'alcol può essere causa di altri disturbi psichiatrici: disturbo psicotico, disturbo bipolare, disturbo depressivo, disturbo d'ansia, disturbo del sonno, disfunzioni sessuali, disturbo neuro-cognitivo maggiore o lieve [26].

Bisogna inoltre considerare che i disturbi bipolari, la schizofrenia e il disturbo antisociale di personalità sono associati a un marcato aumento del tasso di disturbo da uso di alcol così come vari disturbi d'ansia e depressivi [26]. In questo caso si usa la locuzione "pazienti a doppia diagnosi".

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ne da questa definizione: "la coesistenza nel medesimo individuo di un disturbo dovuto al consumo di sostanze psicoattive e di un altro disturbo psichiatrico" [51]. La doppia diagnosi si accompagna a una maggior severità dei sintomi, maggiori difficoltà nel trattamento, prognosi peggiori, aumento del tasso di suicidi e maggiori costi per i servizi sanitari [13].

2.1.9. *Atrofia cerebellare*

L'atrofia cerebellare è dovuta ad una degenerazione delle cellule del Purkinje, delle cellule dei granuli e della sostanza bianca. Solitamente si manifesta dopo diversi anni di abuso etilico ed è correlata alla quantità di alcol assunta. Per esempio, l'assunzione per 20-30 anni di 41-80 grammi di etanolo al giorno comporta la perdita del 15% delle cellule del Purkinje, il consumo di 81-160 gr/die ne comporta la perdita del 33,4%. La riduzione delle cellule del Purkinje e la perdita di sostanza bianca a livello del verme sono correlate con l'atassia mentre la perdita di cellule del Purkinje nei lobi laterali correla con deficit cognitivi. La patogenesi non è chiarita, ma anche in questo caso si suppone che la degenerazione sia dovuta sia al deficit di tiamina, sia agli effetti neurotossici dell'alcol [40], [52].

2.2. *Miopia alcolica*

La miopia può colpire fino al 40-60% degli alcolisti. Si presenta con una riduzione marcata della massa muscolare e ipostenia, a cui si associano sintomi soggettivi come crampi, mialgia e difficoltà nella marcia.

È caratterizzata da una atrofia selettiva delle fibre muscolari di tipo II (fibre bianche con metabolismo anaerobico).

La miopia può presentarsi con o senza neuropatia, in ogni caso le due patologie devono essere considerate distinte. La severità della miopia è legata alla quantità di etanolo consumato. La patogenesi è legata principalmente all'effetto tossico diretto dell'etanolo sul tessuto muscolare. È stato inoltre osservato che nei pazienti malnutriti (con deficit vitaminico) e cirrotici vi è una maggiore prevalenza; tale dato suggerisce dunque che anch'esse abbiano un ruolo nella miopia [40], [53]–[55].

2.3. Malattia di Marchiafava-Bignami

È una rara malattia che fu descritta per la prima volta nel 1903 e si manifesta dopo diversi anni di abuso alcolico. È caratterizzata dalla progressiva demielinizzazione e necrosi della porzione centrale del corpo calloso. I sintomi possono essere estremamente vari: demenza, disartria, emiparesi, atassia, aprassia, riduzione dello stato di coscienza. Data l'eterogeneità della manifestazione clinica la diagnosi veniva posta solitamente post-mortem. Attualmente la risonanza magnetica rappresenta la metodica di elezione per porre diagnosi di malattia di Marchiafava-Bignami [56]–[58].

2.4. Apparato gastrointestinale

2.4.1. Gastrite erosiva

L'assunzione di bevande alcoliche può provocare un danno alla mucosa gastrica con conseguente emorragia digestiva. Il meccanismo è dovuto ad un'aumentata secrezione acida e a un effetto tossico diretto dell'etanolo. In particolare, è stato osservato come l'incremento della secrezione sia legato al consumo di bevande fermentate quali vino e birra. Inoltre le evidenze sperimentali attestano che la secrezione aumenta solo con concentrazioni di etanolo fra l'1.4% e il 4% [59]–[63].

2.4.2. Sindrome di Mallory Weiss

La sindrome di Mallory-Weiss è una lacerazione longitudinale della mucosa nell'esofago distale. Il consumo di alcol ha un ruolo importante nella patogenesi della sindrome in quanto il 40-80% di coloro che ne sono affetti sono forti consumatori. Altri fattori predisponenti sono la presenza di ernia iatale e l'utilizzo di acido acetilsalilico. La sindrome può essere scatenata da: vomito, qualunque situazione che aumenta la pressione endoaddominale (tosse, sollevamento pesi, etc.), convulsioni, posizionamento di sondino naso-gastrico ed EGDS. Dal punto di vista clinico essa si manifesta principalmente con ematemesi e dolore epigastrico. Essa è causa di circa il 15% delle emorragie digestive superiori e il sanguinamento si verifica quando la lesione coinvolge i plessi venosi o arteriosi sottostanti. Spesso il sanguinamento è preceduto da conati di vomito o tosse. Se il sanguinamento è massivo può portare a shock ipovolemico, con una mortalità che arriva fino al 5% dei casi. Il gold-standard diagnostico-terapeutico è l'endoscopia [64]–[68].

2.4.3. Malnutrizione

Spesso il paziente alcolista è malnutrito. Le cause possono essere diverse:

- un ridotto introito di nutrienti essenziali (proteine, vitamine e carboidrati) legato ad un aumento della leptina sierica (con effetto anoressigeno) o ad una gastrite erosiva alcol-indotta [69]–[71];
- il catabolismo dell’etanolo che interferisce con l’assorbimento, la digestione o il metabolismo dei nutrienti essenziali [70].

Il deficit di nutrienti riguarda soprattutto tiamina (vit. B1), piridossina (vit. B6) e folati. In caso di epatopatia o pancreatite cronica spesso vi è un deficit di vitamine liposolubili (vit. A in particolare) e proteico [71].

Il grado di malnutrizione è correlato alla quantità di alcol e al tipo di bevanda. Il rischio di carenze aumenta considerevolmente quando l’etanolo costituisce almeno il 30% dell’apporto calorico totale [71], [72].

Bisogna infine tenere in considerazione che la malnutrizione può essere anche una conseguenza del contesto sociale disagiato in cui frequentemente vive chi soffre di alcolismo.

2.5. Fegato e vie biliari

2.5.1. *Alcoholic Liver Disease*

L’epatopatia (*Alcoholic Liver Disease* ALD) è la più comune e severa complicanza dell’abuso alcolico. Circa il 50% delle epatopatie croniche sono attribuibili all’alcol [21], [73]. Il metabolismo dell’etanolo avviene infatti per l’80-90% a livello epatico e determina la formazione di prodotti tossici. Il metabolismo avviene in due fasi:

- l’ossidazione dell’etanolo ad acetaldeide. Questo avviene per il 90% grazie all’enzima citoplasmatico alcol deidrogenasi, mentre per il 10% ad opera del sistema enzimatico microsomiale CYP2E1. In caso di abuso cronico di alcol si ha un’induzione del sistema microsomiale con un incremento della sua attività.
- l’ossidazione dell’acetaldeide ad acetato attraverso l’enzima aldeide deidrogenasi.

Una minima percentuale di etanolo viene invece metabolizzata dall’enzima catalasi [74]–[76].

La steatosi (*Alcoholic Fatty Liver Disease* AFLD) si sviluppa solitamente dopo 2 settimane in circa il 90% delle persone che ingeriscono più di 60 gr/die di etanolo, ma vi è grande variabilità individuale [77]. Il rischio infatti aumenta in individui aventi le seguenti caratteristiche: genere femminile, sovrappeso o obesità, epatite virale cronica B e/o C, emocromatosi ereditaria, storia familiare di AFLD [21], [78], [79].

I passaggi attraverso cui si giunge alla steatosi sono particolarmente complessi. La produzione di acetaldeide e specie reattive dell'ossigeno (ROS) derivata dal metabolismo gioca un ruolo fondamentale nel processo causando l'alterazione di diversi pathways intracellulari. In particolare, ne consegue:

- una maggiore ossidoriduzione di NAD⁺ a NADH. Ciò inibisce la beta-ossidazione lipidica (causando un accumulo di lipidi) e la trasformazione di lattato in piruvato (provocando acidosi lattica) [74], [76], [80].
- un aumento dell'espressione del fattore di trascrizione SREBP-1 (*Sterol Regulatory Element Binding Protein*) attraverso l'azione di diversi mediatori (acetaldeide, ROS, riduzione di AMPK e riduzione dell'attività di SIRT-1) [74], [81].
- un'inibizione dell'attività del fattore di trascrizione PPAR-Alpha (*Peroxisome proliferator-activated receptor alpha*) [82].

Tutto ciò comporta una riduzione della beta ossidazione, un aumento della sintesi di acidi grassi e l'accumulo di lipidi intracellulare con conseguente steatosi epatica [74].

Frequentemente la steatosi è asintomatica e si riscontra casualmente in seguito a esami ematici di routine da cui risultano un aumento delle Gamma-GT e un aumento moderato delle transaminasi. All'esame obiettivo si osserva la presenza di epatomegalia e all'ecografia un fegato iperecogeno ed omogeneo [21].

Circa un terzo dei pazienti con steatosi sviluppa una steatoepatite alcolica nel corso della vita [83]. La steatoepatite è caratterizzata istologicamente da: rigonfiamento (ballonizzazione) e necrosi degli epatociti, corpi di Mallory (inclusioni eosinofile citoplasmatiche costituite da citocheratina), infiltrato infiammatorio (costituito soprattutto da neutrofili) e fibrosi (solitamente sinusoidale e perivenulare) [84]. Dal punto di vista clinico-laboratoristico il quadro è subdolo e molto simile alla semplice steatosi, tuttavia la steatoepatite ha una prognosi peggiore infatti i pazienti con sola steatosi hanno un rischio di sviluppare cirrosi in 5 anni pari al 7%, quelli con steatoepatite pari al 16% [85]. La steatosi non complicata nel corso della vita progredisce a cirrosi nel 5-15% dei casi (vedi figura 1) [86]–[88].

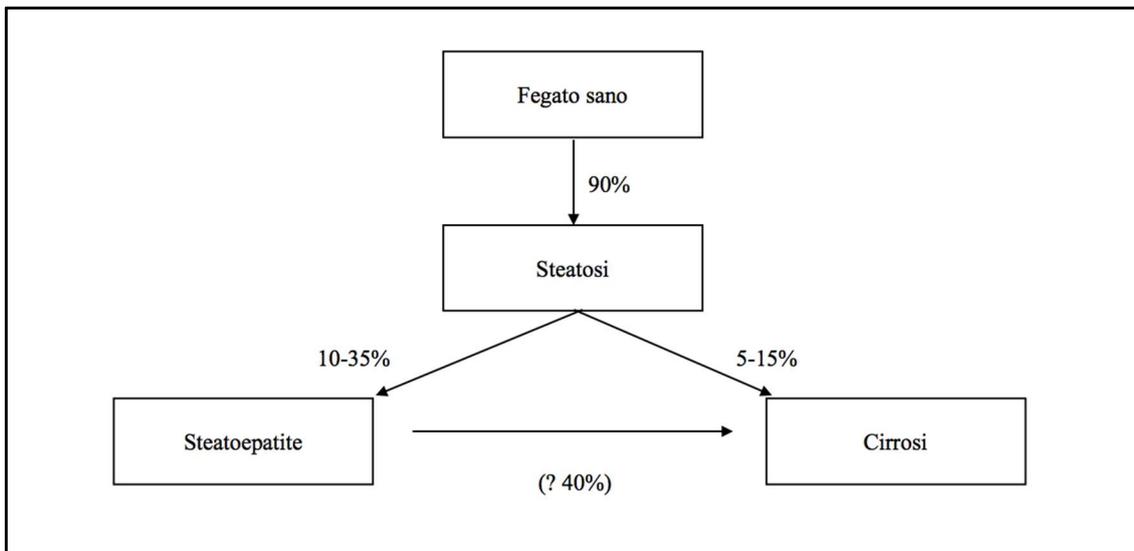


Figura 1: Schema evolutivo del danno epatico da alcol. Adattata da [89]

La cirrosi epatica è la fase finale e irreversibile della malattia epatica. Essa è caratterizzata dalla presenza di fibrosi e noduli di rigenerazione con un sovvertimento del naturale parenchima epatico. Questo porta allo sviluppo di ipertensione portale, ad una insufficiente funzionalità epatica e al possibile sviluppo di epatocarcinoma [90].

Come per la steatosi i meccanismi patogenetici che portano alla cirrosi sono complessi e non ancora del tutto chiariti. Anche in questo caso l'acetaldeide e le specie reattive dell'ossigeno (ROS) giocano un ruolo fondamentale nel processo:

- l'acetaldeide induce sintesi di matrice extracellulare (ECM) attivando diversi pathways nelle cellule stellate di Ito [77], [91], [92];
- le ROS provocano danno alle membrane cellulari attraverso la perossidazione lipidica[77];
- l'acetaldeide diminuisce la quantità di glutazione disponibile rendendo più suscettibile la cellula al danno da ROS [77];
- l'acetaldeide provoca danni alle *tight junctions* e *adherent junctions* della mucosa del colon e dunque una maggiore permeabilità della barriera intestinale: i lipopolisaccaridi (LPS) batterici possono quindi raggiungere il fegato attraverso il sistema portale. I LPS si legano ai *Toll-Like Receptor 4* (TLR-4) presenti sulle cellule di Kupffer stimolandole a rilasciare ROS e citochine e chemochine pro-infiammatorie (IL-1 beta, TNF Alpha, IL-8, MCP-1 e RANTES) che stimolano l'infiltrazione neutrofila. Il TLR-4 è presente anche sulle cellule di Ito (dove stimola ulteriormente la fibrogenesi), sulle cellule endoteliali (dove stimola l'angiogenesi) e sugli

epatociti (dove attiva il *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (Nf-kB) [74], [93]–[95];

- l'etanolo sopprime l'attività delle cellule Natural Killer (NK) che avrebbero un effetto anti-fibrotico poiché inibiscono le cellule di Ito attivate [74], [96], [97];
- viene alterato il sistema immunitario adattativo e ciò contribuisce, attraverso un meccanismo non del tutto chiarito, alla stimolazione della fibrogenesi. Ad essere compromessa è la funzione del proteasoma nei macrofagi e nelle cellule dendritiche con una conseguente modificazione nel processo di presentazione dell'antigene [74], [98], [99].

2.5.2. Epatite alcolica acuta

L'epatite alcolica acuta è una sindrome clinica che colpisce soprattutto persone nella fascia di età 40-60 anni che per molti anni hanno consumato quantità eccessiva di alcol (>100gr/die). Il principale segno è la rapida insorgenza di ittero. Inoltre, si possono avere: febbre, ascite, dolore in ipocondrio destro e più raramente encefalopatia. Dal punto di vista laboratoristico si ha un incremento delle transaminasi oltre 2 volte il limite della norma, con un rapporto AST/ALT>2, un incremento della bilirubina totale >5mg/dl, una neutrofilia e un aumento dell'INR. In presenza di questi dati clinici e laboratoristici, in un paziente con storia di abuso alcolico, si pone diagnosi di epatite alcolica [100], [101].

La malattia può essere molto severa e portare a morte in un'elevata percentuale di casi. La mortalità è dovuta soprattutto a insufficienza epatica, sanguinamento da varici e sepsi [102]. Per definire la severità della malattia si utilizzano diversi *score*. Tra i più utilizzati vi sono il *Maddrey discriminant function* (DF), il Model for End-Stage Liver Disease (MELD) e il *Glasgow Alcoholic Hepatitis Score*:

- il DF considera come parametri il tempo di protrombina e la bilirubina sierica. Se il DF è ≥ 32 l'epatite è severa e la mortalità a 90 giorni è circa del 40% [103].
- il MELD considera invece creatinina, INR e bilirubina. Se è ≥ 20 la mortalità a 90 giorni è del 20% [104].
- il *Glasgow alcoholic hepatitis score* considera: bilirubina, INR, età, leucociti, urea. Uno score ≥ 9 indica una epatite severa [103].

2.5.3. Litiasi biliare

Un consumo elevato di alcol (tale da provocare una steatoepatite) porta anche ad un aumento della prevalenza di litiasi della colecisti [105].

Al contrario diversi studi hanno dimostrato come ad un consumo moderato di alcolici (circa 0,5 unità alcoliche al giorno) si associ una ridotta prevalenza di calcoli [106], [107]. Tale dato può essere legato ad una riduzione dell'indice di saturazione del colesterolo biliare [108].

2.6. Pancreas

2.6.1. Pancreatite acuta

L'abuso di alcol provoca circa il 30% dei casi di pancreatite acuta e ne è quindi il secondo più frequente fattore scatenante dopo la litiasi biliare [109].

La patogenesi della pancreatite alcolica è complessa e non ancora del tutto chiarita. Inizialmente si è ritenuto che fosse dovuta ad un possibile effetto dell'alcol sul tono dello sfintere di Oddi tuttavia, mentre secondo alcuni studi l'uso di alcol porta ad un aumento del tono sfinteriale, secondo altri lo diminuisce [110]–[114].

Attualmente si ritiene che l'alcol induca modificazioni sui dotti pancreatici e sulle cellule acinari. Di seguito le modificazioni indotte dall'etanolo in dettaglio:

- modificazioni di due enzimi non digestivi del succo pancreatico (litostatina e glicoproteina 2) che ne aumentano la tendenza a precipitare portando alla formazione di tappi proteici all'interno del dotto pancreatico. I tappi proteici aumentando di dimensione provocano ulcerazione dell'epitelio duttale con conseguente cicatrizzazione, ulteriore ostruzione e, infine, atrofia acinare e fibrosi. Inoltre probabilmente l'alcol induce una disfunzione del canale ionico regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR) causando un aumento della viscosità del secreto e conseguente precipitazione di calcoli [115], [116];
- aumento della sintesi di enzimi digestivi e lisosomiali nelle cellule acinari. Vi è inoltre un aumento della fragilità degli organuli dovuta a ROS, esteri del colesterolo, acetaldeide e a riduzione della glicoproteina 2. Questi cambiamenti portano ad una possibile attivazione intracellulare, in presenza di un fattore scatenante [115], [116];

- aumento della sintesi di fattori della trascrizione NF-kB e AP1 che regolano positivamente l'espressione di citochine pro-infiammatorie e aumento del calcio citoplasmatico che porta alla depolarizzazione mitocondriale e quindi alla morte cellulare;
- attivazione delle cellule stellate pancreatiche (PCSs). Le PCSs sono attivate direttamente dall'etanolo e dai suoi metaboliti (acetaldeide), dallo stress ossidativo e dalle citochine rilasciate dalle cellule pancreatiche necrotiche. Una volta attivate portano ad un aumento della sintesi proteica di matrice extracellulare e sintetizzano loro stesse citochine infiammatorie. L'attivazione delle PCSs è implicata nella patogenesi della pancreatite cronica in quanto inducendo sintesi di ECM finisce col provocare fibrosi del parenchima. Una volta avviato, il danno cronico si intensifica nel caso in cui prosegua l'assunzione di alcol, vi siano ulteriori fattori ambientali favorevoli (come il fumo) e vi siano ripetuti episodi di pancreatite acuta [115], [116].

Il dato epidemiologico che gli effetti negativi diretti dell'etanolo e dei suoi metaboliti inducono pancreatite acuta solo a una minoranza di coloro che abusano cronicamente di alcol indica che sono necessari ulteriori fattori scatenanti o fattori di vulnerabilità per sviluppare la malattia. Tuttavia per nessuno dei principali fattori indagati è stato possibile dimostrare un ruolo chiaro (dieta, quantità e tipo di alcol consumato, pattern della consumazione, presenza dislipidemia, fumo) [116]:

- il ruolo del fumo nella pancreatite acuta è particolarmente controverso. Infatti, nonostante nei modelli animali siano stati riscontrati i danni causati dalla nicotina e delle nitrosamine sulle cellule acinari del pancreas, dal punto di vista clinico è difficile attribuire un preciso ruolo al fumo a causa della stretta associazione tra i forti fumatori e forti bevitori. Vi è comunque un generale consenso sul fatto che il fumo acceleri la progressione della pancreatite alcolica [116], [117].
- un'endotossitemia batterica è un altro possibile fattore scatenante tuttavia, pur essendo stato dimostrato in vivo sui ratti non ne è chiaro il risvolto clinico (precedentemente si è considerato come il consumo di alcol aumenti la permeabilità della barriera intestinale e quindi faciliti l'endotossitemia) [116], [118].

Secondo Bakes et al. 2012 [119] la diagnosi di pancreatite acuta può essere posta in presenza di almeno 2 dei seguenti 3 criteri:

- dolore addominale con insorgenza acuta, localizzato soprattutto in epigastrio e con possibile irradiazione "a sbarra";

- incremento delle lipasi (o amilasi) sieriche almeno 3 volte i limiti della norma;
- aspetti tipici all'imaging (TC con mdc, MRI, ecografia addominale). In pazienti che presentano dolore tipico e incremento delle lipasi non è necessario procedere ad indagini di imaging.

La pancreatite acuta può essere un primo segno di alcolismo. Può portare ad una serie di complicanze locali ma anche a sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS), insufficienza multiorgano e morte. È quindi una condizione associata a significativa mortalità nel paziente alcolista [120].

2.6.2. Pancreatite cronica

La pancreatite cronica nel 70% dei casi è secondaria all'abuso alcolico. È caratterizzata da una infiammazione e fibrosi del parenchima pancreatico con ostruzione duttale e conseguente ridotta funzionalità pancreatica (sia esocrina che endocrina).

Il quadro clinico è oligo-sintomatico:

- spesso vi può essere un dolore epigastrico recidivante che si esacerba con l'assunzione di cibo e soprattutto di alcol
- malassorbimento (per riduzione della funzione esocrina) con perdita di peso, steatorrea, diarrea, meteorismo
- diabete mellito (per riduzione della funzione endocrina)

La diagnosi viene posta tramite la clinica, i test di funzionalità pancreatica e tecniche di imaging, in particolare la TC come primo approccio e la colangio-RM come gold-standard [121], [122].

2.7. Apparato cardiovascolare

Gli effetti dell'alcol sull'apparato cardiovascolare non sono solo negativi. È stato infatti osservato che il bere lieve-moderato - ≤ 1 unità alcolica (di seguito UA) per le donne e ≤ 2 UA per gli uomini - riduce il rischio cardiovascolare [123], aumenta le HDL, aumenta la sensibilità all'insulina, riduce l'infiammazione, migliora la funzione endoteliale e aumenta l'adiponectina [124]. Un consumo elevato aumenta invece il rischio cardiovascolare e, in particolare il *binge drinking*, (≥ 3 UA nell'arco di una/due ore) è stato associato a una mortalità 2 volte maggiore anche fra coloro che bevono moderatamente [125], [126].

Un consumo eccessivo porta dunque a:

- ipertensione. Un consumo di ≥ 2 UA/die può causare ipertensione arteriosa. Si stima che in circa il 16% dei pazienti ipertesi la causa sia proprio l'eccessivo consumo alcolico.

L'ipertensione è spesso reversibile e si risolve solitamente dopo circa 2-4 settimane di astensione [127];

- aritmie. La fibrillazione atriale è la più frequente e spesso si risolve entro 24 ore. Si può inoltre avere un aumento del QT con la possibile comparsa di aritmie ventricolari che possono essere anche fatali. La comparsa di aritmia è legata soprattutto al consumo *binge* (si parla di *holiday heart syndrome*) o alla crisi d'astinenza, ma anche il consumo cronico ne può essere causa precipitante [123], [128];
- cardiomiopatia alcolica. Si stima che l'alcol sia causa di circa 1/3 delle cardiopatie dilatative non ischemiche. Gli individui a rischio sono coloro che hanno consumato ≥ 90 gr/die di etanolo per ≥ 5 anni. La cardiopatia alcolica è una importante causa di mortalità nel bevitore. Infatti se il potus non cessa si incorre in insufficienza cardiaca e la sopravvivenza a 4 anni è solo del 50%. Tuttavia l'astensione e il trattamento dello scompenso migliorano molto la funzionalità cardiaca e la prognosi [123], [129], [130].
- ictus. Il consumo elevato aumenta il rischio di ictus sia ischemico sia emorragico. Un consumo lieve invece sembra avere un effetto protettivo nei confronti dell'ictus ischemico [123], [131]–[133].

2.8. Sistema immunitario

L'alcol interferisce con le normali funzioni del sistema immunitario alterando i meccanismi dell'immunità innata e specifica in modi differenti:

- per quanto riguarda l'immunità adattativa inibisce sia l'immunità cellulo-mediata sia l'immunità umorale;
- l'effetto dell'etanolo sui meccanismi dell'immunità innata dipende dal tipo di assunzione: l'intossicazione acuta infatti inibisce la risposta infiammatoria, mentre un abuso protratto induce una risposta infiammatoria. Come descritto più sopra l'alterazione dell'immunità è coinvolta nei processi che portano all'epatopatia e alla pancreatite [74], [134].

L'abuso di alcol può portare quindi ad una immunosoppressione di tipo subclinico che può essere rilevante in caso di insulti secondari quali infezioni batteriche e virali. Nell'alcolista infatti le infezioni hanno una maggiore incidenza e severità, in particolare quelle da: HIV, HCV, tubercolosi, pneumococco o klebsiella [135].

2.9. Endocrino-metaboliche

Mentre un consumo lieve o moderato (fino a una UA per le donne e a 2 UA per gli uomini) causa un aumento della sensibilità all'insulina e quindi previene il diabete mellito tipo 2 [136], l'abuso di alcol provoca diversi effetti negativi a livello endocrino-metabolico:

- disfunzioni sessuali che interessano il genere maschile quali: riduzione della libido, impotenza, alterata spermatogenesi e ginecomastia (a causa di una riduzione di testosterone) [137];
- amenorrea e anovulazione [138];
- pseudo-Cushing con uno stato di ipercortisolismo e sintomi simili alla sindrome di Cushing che regrediscono in seguito all'astinenza [139];
- rischio elevato di ipoglicemia e di acidosi lattica a causa dell'inibizione della gluconeogenesi in corso di intossicazione acuta [24];
- iperuricemia e ipertrigliceridemia [140].

2.10. Osteoporosi

Gli effetti dell'alcol sul tessuto osseo sono legati alla dose. Mentre un consumo lieve (<1 UA/die per le donne e <2 UA/die per l'uomo) non ha particolari effetti, un consumo maggiore, in particolare >4 UA/die, provoca danni con conseguente osteoporosi [141].

3.2.3.8. Changes in Bones Data also support significant changes in bone strength or density in people with alcoholism.^{121,122} There is an increased risk for bone fractures among men and women who are alcohol dependent, along with x-ray evidence that bone density is decreased. The specific mechanisms involved are not fully understood, but it may reflect chronic changes in parathyroid hormone with high doses of alcohol (as opposed to low doses of alcohol as alluded to previously), coupled with the possible consequences of high levels of cortisol associated with chronic heavy drinking, and anti-proliferative effects of alcohol on osteoblasts.

2.11. Neoplasie

Il consumo di alcol è associato ad un maggior rischio di insorgenza di cancro [142]. Negli uomini che sono lievi-moderati bevitori il rischio non è significativamente aumentato, mentre lo è in chi consuma >50gr/die di etanolo. Nelle donne invece il rischio aumenta anche con un consumo medio di 1 UA al giorno soprattutto per il cancro della mammella [143], [144].

2.11.1. Mammella

Il rischio di cancro al seno aumenta anche fra coloro che bevono moderate quantità di alcol [144], [145]. In Italia si stima che l'alcol sia responsabile dell'11% delle neoplasie mammarie [146]. Il rischio aumenta in modo rilevante fra coloro che consumano più di 3 unità alcoliche al giorno, ma anche chi ne fa un uso occasionale (<1 UA/die) ha un'incidenza maggiore rispetto alle astemie [108], [144], [145].

Si stima che il rischio aumenti del 10% circa ogni 10gr/die di alcol assunti. In particolare aumenta l'incidenza delle neoplasie Luminal A e Her2 mentre non sono state riscontrate associazioni con i Luminal B e Triplo Negativo [108], [147].

Dal punto di vista patogenetico sono stati ipotizzati diversi meccanismi: aumento degli ormoni circolanti (estrogeni ed androgeni), aumento della vulnerabilità della ghiandola mammaria ai carcinogeni, incremento del danno al DNA, aumento del potenziale di invasività delle cellule tumorali. In particolare, l'aumento del rischio di carcinomi Luminal A (positivi per i recettori degli estrogeni e del progesterone) evidenzia un ruolo importante degli ormoni nell'eziopatogenesi. Inoltre l'associazione tra alcol e terapia ormonale sostitutiva porta ad un'ulteriore moltiplicazione del rischio [147].

2.11.2. Cavo orale – faringe – laringe

Il rischio di sviluppare neoplasia del distretto testa-collo è proporzionale al consumo di alcol. In particolare, i maschi che consumano ≥ 90 gr/die di etanolo hanno un rischio 15 volte superiore di sviluppare cancro orale, 11 volte superiore di sviluppare cancro faringeo e laringeo.

Il fumo di sigaretta ha un effetto sinergico con l'alcol nello sviluppo di questi tumori [148].

2.11.3. Esofago

Un consumo di alcol ≥ 170 gr/settimana (quindi circa 14 UA) si associa ad un aumento del rischio di carcinoma squamocellulare mentre non si osserva aumento del rischio di adenocarcinoma. Inoltre vi è un effetto sinergico con il fumo [149].

2.11.4. Epatocarcinoma

L'*Alcoholic Liver Disease* favorisce l'insorgenza del Carcinoma Epatocellulare (HCC). Questa sequenza si deve sia al fatto che l'alcol causa la cirrosi, sia all'effetto cancerogeno dei metaboliti dell'etanolo (acetaldeide e ROS). Tali metaboliti sono infatti in grado di formare addotti al DNA cellulare e di interferire con la metilazione, sintesi e riparazione dello stesso [74].

Vi è una relazione dose-dipendente tra quantità di alcol consumato e rischio di insorgenza di HCC [142]. Inoltre l'infezione cronica da HCV o HBV ha un'azione sinergica che moltiplica il rischio di sviluppare l'HCC rispetto a coloro che hanno una cirrosi alcolica senza infezione [150]. L'incidenza cumulativa a 5 anni di sviluppare HCC in pazienti con cirrosi alcolica (e in assenza di epatiti virali croniche) è dell'8% [151]–[153].

2.11.5. Colon retto

Il cancro del colon-retto (CCR) è associato a un consumo moderato di alcol [145], [154]. Inoltre coloro che hanno familiarità per il CCR sono soggetti a una maggior incidenza del tumore rispetto agli astemi [155].

2.12. Ematologiche

2.12.1. Anemia

Il paziente alcolista presenta spesso un'anemia macrocitica, la cui origine è multifattoriale: effetto diretto dell'etanolo, carenza nutrizionale di folati, sideropenia da sanguinamento di varici (in caso di cirrosi), infiammazione cronica ed emolisi da ipersplenismo. La macrocitosi può essere presente anche senza anemia e anche se i livelli di vitamina B12 e Acido Folico sono nella norma. Il meccanismo non è noto, ma dopo circa 2-4 mesi di astinenza il volume corpuscolare medio rientra nella norma [156]–[159].

2.12.2. Trombocitopenia

Circa l'80% dei pazienti alcolisti ospedalizzati presenta una lieve trombocitopenia (PLT < 150mila). La conta piastrinica solo raramente raggiunge valori critici (PLT<10mila). L'eziopatogenesi anche in questo caso è multifattoriale: aumentata distruzione da ipersplenismo e effetto tossico diretto sui megacariociti [157]–[159].

2.13. Effetti dell'associazione tra alcol e abitudine tabagica

La comorbidità di tabagismo e abuso alcolico è frequente in quanto alcol e nicotina stimolano l'uno il craving, la ricerca e l'assunzione dell'altra e viceversa [160]. Alle patologie riportate nei paragrafi precedenti si aggiungono quindi quelle tipicamente correlate all'abitudine tabagica: polmonari, cardiovascolari e neoplastiche.

2.14. Traumi

Il rischio di traumi e infortuni cresce con la quantità di alcol consumato [161]. Inoltre la prognosi peggiora a causa dell'osteoporosi, della maggiore esposizione alle infezioni e della maggiore severità delle ferite riportate [135], [141], [162].

Quando si pensa ai costi dell'alcol in termini di salute collettiva bisogna tenere presente che è la sostanza che provoca più danni - fisici, psicologici e sociali - a chi ne fa uso e agli altri [5]. Il DUA è infatti associato a un aumento del rischio di incidenti, violenza e suicidio [26].

3. Alterazioni neuro-cognitive

La dipendenza da alcol è una malattia cronica progressiva che si associa a cambiamenti nella neuroanatomia, nella neurofisiologia, nell'espressione genica neuronale, nella psicologia e nel comportamento [163].

L'agente farmacologico alcol etilico agisce direttamente sui meccanismi cerebrali che controllano le emozioni.

Agisce inoltre indirettamente sulle emozioni attraverso i meccanismi cerebrali che regolano l'attenzione, la memoria e la valutazione [164].

L'alcol produce effetti specifici sulle funzioni di almeno due tipi di importanti recettori neuronali: i recettori per il GABA e quelli per il glutammato. Questi due neurotrasmettitori sono responsabili della maggior parte dell'attività cerebrale inibitoria (GABA) ed eccitatoria (glutammato). L'alcol deprime l'attività cerebrale principalmente aumentando l'attività inibitoria dei recettori GABA e riducendo l'attività eccitatoria del glutammato. Mentre l'aumento dell'attività del GABA è probabilmente responsabile della maggior parte degli effetti sedativi dell'alcol, la soppressione dell'attività del glutammato può avere, anche a dosi molto basse, un effetto specifico sulla formazione dei ricordi e sul problem solving [165].

Agendo sul sistema GABAergico, l'alcol provoca anche un incremento della dopamina nei centri cerebrali della gratificazione. La dopamina, inoltre, è implicata sia direttamente che indirettamente (come neuromodulatore di altri neurotrasmettitori) nella stimolazione motoria e negli effetti euforizzanti dell'alcol [166].

L'esperienza soggettiva di arousal in risposta al consumo di alcol è stata collegata alla norepinefrina su cui l'etanolo ha un effetto bifasico: basse dosi aumentano i livelli di norepinefrina e di vigilanza, mentre alte dosi diminuiscono i livelli di norepinefrina e di attenzione [167].

Anche se si pensa che gli effetti più gratificanti dell'alcol siano mediati centralmente, è possibile che alcuni effetti siano mediati perifericamente. Ad esempio, è stato dimostrato che l'alcol ha attività beta-bloccanti e che riduce l'eccitazione periferica (v. palpitazione cardiaca e tremore) in situazioni di stress, specialmente dove l'eccitazione fisiologica stessa crea un ciclo crescente di eccitazione e ansia (v. ansia da prestazione) [167].

In una rassegna della letteratura effettuata da Yücel e colleghi è stato evidenziato che gli individui con storia di uso cronico di sostanze presentano deficit neuropsicologici a livello di processi decisionali, di memoria di lavoro, di controllo esecutivo e di controllo inibitorio insieme ad alterazioni neurobiologiche dei circuiti frontotemporali e dei gangli della base [168].

Alcune caratteristiche del comportamento disadattivo manifestato da coloro che soffrono di dipendenza da alcol sono simili ai comportamenti di persone con lesioni alla corteccia orbitofrontale, che è considerata responsabile dell'inibizione delle pulsioni e delle attivazioni emotive. Questi comportamenti includono perdita di controllo, incapacità di astenersi dall'assumere alcol, comportamenti ripetitivi e mancanza di capacità di pianificazione. Questa costellazione di comportamenti è analoga a ciò che in neuropsicologia viene definita sindrome disesecutiva [169].

Gli studi di risonanza magnetica (MRI) hanno distinto effetti alcolcorrelati permanenti e effetti reversibili con l'astinenza. A supporto di studi di neuroanatomia postmortem da cui si notava un deterioramento della sostanza bianca, studi di risonanza magnetica hanno evidenziato una specifica vulnerabilità della materia bianca così come danni selettivi alla materia grigia dovuti all'esposizione cronica all'alcol [170].

La riduzione delle prestazioni cognitive dei pazienti alcolisti coinvolge in modo specifico domini esecutivi associati a compiti attenzionali e di memoria di lavoro. Tale riduzione riflette una relazione anormale, nei pazienti alcolisti rispetto ai controlli, tra le prestazioni cognitive e l'intensità dell'attività dei nodi prefrontali dorsolaterali e striatali della rete di controllo esecutivo. Nei pazienti alcolisti pertanto la connettività fronto-striatale risulta significativamente ridotta [171].

Questi dati suggeriscono che il deficit esecutivo dei pazienti con DUA riflette la connettività disfunzionale tra i nodi corticali e sottocorticali delle reti da cui discende il controllo cognitivo sui comportamenti diretti a un obiettivo [171].

Inoltre, Moll de Souza et al. hanno dimostrato che, nei soggetti con DUA, il volume del segmento anteriore del corpo calloso era inversamente associato all'aumentare delle quantità giornaliere di alcol, indicando una maggiore vulnerabilità della regione frontale agli effetti dannosi dell'alcol [172].

L'alcol ha un effetto dose-dipendente specifico sulla memoria: esso agisce come un blocco del consolidamento, cioè interferisce sulla transizione delle memorie a breve termine nella memoria a lungo termine; tale effetto si riscontra nelle amnesie degli eventi occorsi durante l'abuso di alcol (blackout) o nell'amnesia di fissazione irreversibile nella sindrome di Korsakoff [173].

Inoltre, studi specifici suggeriscono che tali effetti dell'alcol sul funzionamento esecutivo e sulla memoria prospettica possono essere presenti a dosi di alcol relativamente modeste e in assenza di una sensazione soggettiva di intossicazione [174].

Gli studi nel campo dei disturbi da uso di sostanze basati sulle tecniche di neuroimaging hanno identificato un ruolo chiave della corteccia prefrontale sia nell'espletare le funzioni esecutive superiori (controllo di sé, attribuzione di salienza e consapevolezza) sia nel regolare le aree limbiche della ricompensa [175].

La corteccia orbitofrontale e il giro cingolato anteriore sono le regioni dal punto di vista neuroanatomico connesse con le aree limbiche implicate nella patogenesi della patologia alcolica. Questi circuiti sono coinvolti durante i fenomeni di intossicazione, craving, astinenza e abuso ma anche implicati nella motivazione e nelle funzioni cognitive superiori [176].

3.1. DBT Skills Training e regolazione emotiva

Gli abusi di alcol minano aspetti privati e sociali della vita delle persone e quindi sono - anche a distanza di tempo - fonte di disregolazioni emotive, inoltre, umore deflesso ed emozioni negative sono i fattori che influiscono maggiormente sul craving e sulle ricadute e possono interrompere le funzioni autoregolatrici ed esecutive svolte dalla rete esecutiva frontoparietale [8], [164], [177], [178].

Pertanto, risulta evidente la necessità di trattamenti capaci di accrescere consapevolezza, equilibrio e flessibilità, di ripristinare la capacità di riconoscere i trigger esterni e interni che portano all'uso di alcol, di insegnare modalità per affrontarli, e che motivino a intraprendere attività che non abbiano a che fare con l'alcol.

Il formato skills training (DBT-ST) è stato sviluppato per aiutare i pazienti a sostituire comportamenti disfunzionali con comportamenti diretti a un obiettivo e si è dimostrato efficace nel ridurre la

depressione, la rabbia e la disregolazione emotiva [179]. Alla luce di questi risultati è utile impostare studi in grado di valutare gli effetti di questo approccio nel trattamento del DUA. Coloro che ne soffrono si caratterizzano infatti per una bassa consapevolezza emotiva, per una bassa capacità di controllare i comportamenti impulsivi mentre vivono emozioni negative e per una incapacità di tollerare e accettare le emozioni negative [180].

A tal proposito studi recenti hanno evidenziato che la mindfulness favorisce attivazioni nella corteccia cingolata anteriore e nelle aree prefrontali dorsolaterali, responsabili delle funzioni esecutive e della regolazione emotiva [181], [182].

Alla mindfulness è infatti stata riconosciuta la capacità di promuovere le funzioni integrative della corteccia prefrontale, che sono implicate in processi di regolazione corporea, di sintonia interpersonale, di stabilità emotiva, di flessibilità di risposta e di conoscenza di sé [181].

SCOPI DELLO STUDIO

Questo studio retrospettivo vuole essere una prima valutazione pilota in grado di guidare eventuali futuri studi prospettici di efficacia del trattamento integrato multiprofessionale erogato dal Centro Alcolologico per il Trattamento Intensivo Ambulatoriale (CATIA). Tale valutazione si basa sull'analisi delle modifiche nel tempo dei parametri – rilevati tramite questionari psicologici, esami ematici ed ecografie – dei pazienti afferenti a tale trattamento nel periodo da gennaio 2017 ad aprile 2019.

La particolarità di questo trattamento è che si rivolge a pazienti che non hanno tratto sufficienti benefici da un trattamento di primo livello.

Gli obiettivi di questo studio sono due:

1. verificare gli esiti dell'approccio intensivo grupppale ispirato alla DBT del Centro Alcolologico per il Trattamento Intensivo Ambulatoriale (CATIA) nel periodo da gennaio 2017 ad aprile 2019 nei termini della eventuale remissione dal disturbo da uso di alcol e dell'eventuale miglioramento dei parametri indicativi della funzione epatica.
2. analizzare la relazione delle misure di esito ottenute attraverso il questionario "Clinical Outcomes in Routine Evaluation-Outcome Measure" (dimensioni del benessere soggettivo, dei sintomi/problemi, del funzionamento, del rischio per sé e per gli altri) e delle misure delle difficoltà di rilevanza clinica nella regolazione delle emozioni ottenute attraverso il questionario "Difficulties in Emotion Regulation Strategies" con le variazioni dei parametri indicativi della funzione epatica.

PAZIENTI E METODI

1. Arruolamento

Nello studio sono stati arruolati pazienti con diagnosi di disturbo da uso di alcol che, nell'ambito del normale percorso assistenziale, hanno preso parte al trattamento intensivo di gruppo erogato presso il CATIA da gennaio 2017 fino ad aprile 2019.

Come accennato precedentemente si tratta di pazienti con disturbo da uso di alcol moderato o grave che sono stati seguiti per almeno 3 mesi presso un Centro Alcolologico senza che abbiano raggiunto una remissione iniziale secondo il DSM-5.

Nel periodo preso in considerazione dei 22 pazienti che hanno preso parte al trattamento 18 sono stati inviati dai Centri Alcolologici dei SerDP e 4 dall'ambulatorio di alcolologia del Policlinico S. Orsola-Malpighi.

2. Disegno dello studio

Il disegno dello studio è riportato in figura 2. I soggetti reclutati hanno seguito il percorso terapeutico previsto da CATIA per 3 mesi successivamente ai quali sono stati monitorati per quanto riguarda gli aspetti inerenti al disagio psicologico e le difficoltà nella regolazione emotiva, i parametri laboratoristici ed ecografici fino ad un anno dall'arruolamento.



Figura 2. Disegno dello studio

3. Il trattamento intensivo di gruppo CATIA

Il trattamento erogato presso CATIA è rivolto a pazienti che non hanno ottenuto sufficienti benefici dalle cure ambulatoriali standard e vi si può accedere unicamente attraverso l'invio da parte di un Centro Alcologico.

Il tipico paziente che accede al trattamento è soggetto a disregolazioni emotive particolarmente intense che sono la causa della sua resistenza agli interventi effettuati in precedenza.⁶ Più in dettaglio il paziente con disturbo da uso di alcol resistente e, non di rado, con patologie alcol-correlate, compie tentativi disfunzionali di risoluzione dei propri problemi (per esempio abusa di alcol per eludere pensieri e stati emotivi disregolati) perché non ha a disposizione – o le possiede in forma incompleta – strategie di coping efficaci.

Il trattamento si caratterizza come intervento gruppale intensivo – tre gruppi settimanali della durata di due ore ciascuno e un gruppo della durata di tre ore – basato su elementi e principi dei “gruppi di skills training DBT”, un approccio manualizzato e quindi riproducibile [179].

La permanenza dei pazienti presso CATIA ha una durata di almeno tre mesi e, per considerare concluso il trattamento, i pazienti debbono aver effettuato 48 incontri di gruppo.

Solitamente nel corso delle prime settimane i partecipanti entrano gradualmente in relazione con l'équipe curante e con il gruppo e, nella misura in cui si instaura l'attaccamento a quest'ultimo e ai terapeuti, apprendono e iniziano a mettere in pratica le varie abilità, dapprima quasi solo nella stanza presso cui il gruppo si riunisce (come se fosse una sorta di palestra presso cui allenarsi e fare esperienza dei primi cambiamenti) e successivamente nel proprio ambiente di vita, ognuno con una sua modalità.⁷

Il gruppo è aperto per cui i partecipanti esperti possono fare da apripista ai nuovi arrivati e le dinamiche fra i membri sono particolarmente ricche e soggette a mutamenti.

Come accennato nell'introduzione le skills insegnate, utili nel loro insieme a costruire una vita degna di essere vissuta, sono suddivise in quattro moduli: mindfulness, efficacia interpersonale, regolazione delle emozioni e tolleranza della sofferenza. Ogni modulo ha una efficacia provata,

⁶ Le emozioni negative risultano essere associate al più alto tasso di ricaduta fra coloro che hanno problemi alcol-correlati [198].

⁷ Adattamenti delle abilità della DBT si sono rivelati trattamenti validi nei confronti dei disturbi alcol-correlati [8], [179]. Uno dei motti della DBT che vengono utilizzati per motivare i partecipanti al cambiamento è: “Don't give me pills, give me skills!” (“Non darmi pillole, insegnami le abilità!”). A questo motto affianchiamo solitamente quest'altro: “Se c'è una cosa folle è pensare di cambiare lasciando tutto così com'è”.

rispettivamente: per accrescere consapevolezza, equilibrio e flessibilità; per accrescere la capacità di conseguire efficacemente i propri obiettivi in situazioni di conflitto interpersonale; per meglio comprendere e modulare emozioni intense e problematiche; per accettare realtà dolorose e tollerare la sofferenza senza mettere in atto comportamenti problematici. L'insegnamento delle distinte abilità che compongono ogni modulo è inteso dunque alla riabilitazione di un deficit nelle capacità di autoregolazione e nelle capacità relazionali. In particolare, gli obiettivi di insegnamento sono raggiunti grazie a un ambiente terapeutico in grado di validare pensieri, emozioni e comportamenti dei pazienti.⁸

I primi contenuti che vengono consegnati ai partecipanti e condivisi in gruppo sono le schede di orientamento ovvero le linee guida per lo skills training (fra cui le norme di comportamento da tenere nel gruppo quali, per esempio, il supportarsi a vicenda), gli assunti di base circa lo skills training (per esempio l'assunto che, pur non avendo causato tutti i propri problemi, ognuno ha comunque la responsabilità di risolverli) e le schede sull'analisi del comportamento.

Il primo modulo a essere insegnato concerne le abilità di mindfulness.⁹ Tramite la pratica in gruppo ed esercizi da svolgere a casa viene dato particolare risalto alle abilità della mente saggia, dell'osservare, del descrivere, del partecipare, dell'essere non giudicanti, dello stare completamente nel presente facendo una cosa per volta e dell'essere efficaci.

⁸ La validazione è alla base della DBT. Una sintesi del suo significato è il saper cogliere e comunicare la validità di pensieri, emozioni e comportamenti dell'altro anche quando essi appaiono irrazionali e non desiderabili. Alla base della validazione vi sono l'ascolto e l'accettazione della propria e altrui realtà personale.

⁹ Ogni seduta di gruppo inizia con una pratica di meditazione introdotta da tre rintocchi della campana e che si conclude con altri tre rintocchi. Ogni partecipante condivide poi una o due osservazioni personali inerenti alla pratica appena svolta e il conduttore fa una restituzione con lo scopo di accompagnare i partecipanti nel processo. La mindfulness è dunque una parte centrale del trattamento. Di seguito ulteriori obiettivi che discendono da questi interventi: per quanto riguarda il concetto di pilota automatico si tratta di sensibilizzare sulla tendenza abituale all'inconsapevolezza; la pratica del bodyscan è funzionale a riportare la mente al corpo; la consapevolezza degli eventi scatenanti e il surf dell'impulso sono utili a praticare la consapevolezza delle reazioni fisiche, emotive e cognitive agli eventi scatenanti la ricaduta, a illustrare come queste reazioni spesso conducano a comportamenti abituali e inducano a perdere la consapevolezza di cosa sta succedendo realmente in un certo momento, nonché a presentare la mindfulness come un modo per creare una "pausa" in questo processo tipicamente automatico e a esercitarsi a stare con sensazioni e emozioni intense e disagiati invece di evitarle o tentare di disfarsene; lo spazio di respiro SOBER è funzionale a ridurre la reattività, a scoprire una nuova modalità di porsi in relazione agli eventi e di prendere decisioni; i concetti di accettazione e azione efficace sono funzionali a ricercare un equilibrio tra l'accettare qualunque cosa accada e il promuovere un comportamento sano e positivo, ad accettare il presente per quello che è senza assumere una posizione passiva, ad accogliere la realtà per quella che è, senza lotta o resistenza, come unico punto possibile dal quale muoversi verso il cambiamento e anche ad accettarsi per ciò che si è prima che si possa verificare un reale cambiamento; la meditazione sui pensieri ha lo scopo di ridurre il grado di identificazione con i pensieri, a riconoscere che non si è obbligati a prenderli per buoni e che è possibile rinunciare a controllarli; la trattazione del ciclo della ricaduta è utile a considerare il ruolo dei pensieri nel perpetuarlo; il concetto di amorevole gentilezza è funzionale a discutere l'importanza dell'equilibrio nello stile di vita e della cura di sé come fattori di protezione dalle ricadute [12].

Il secondo modulo riguarda le abilità di efficacia interpersonale. Tramite la pratica in gruppo ed esercizi da svolgere a casa viene dato particolare risalto alle abilità dell'ottenere dagli altri quello che si vuole e di cui si ha bisogno, del mantenere o migliorare le relazioni e del mantenere o migliorare il rispetto di sé stessi attraverso l'apprendimento delle linee guida per l'efficacia interpersonale.

Il terzo modulo concerne le abilità di regolazione emotiva. Viene dato particolare risalto alla comprensione e alla modificazione delle emozioni a partire dalla condivisione dell'esperienza dei partecipanti cui segue l'esposizione di un modello descrittivo ovvero una visione d'insieme dei componenti delle emozioni. Vengono spiegate le funzioni delle emozioni, quali sono i fattori che rendono difficile regolare le emozioni, le abilità del controllare i fatti, dell'azione opposta e del problem solving, le abilità per ridurre la vulnerabilità emotiva e costruire una vita degna di essere vissuta.

Infine, il quarto modulo insegna le abilità di tolleranza della sofferenza. Viene dato particolare risalto alla spiegazione e alla pratica delle abilità di sopravvivenza alla crisi, delle abilità di accettazione della realtà e delle abilità per quando la crisi è la dipendenza.

Il criterio su cui si fonda il lavoro sulle abilità è che, una volta che i pazienti sono più capaci di gestire le loro emozioni negative, riducono di conseguenza i loro comportamenti disfunzionali con effetti tangibili sull'assunzione di bevande alcoliche. Le competenze insegnate includono inoltre la validazione (nei propri e altrui confronti) e l'analisi delle catene comportamentali significative di ciascun paziente, e vengono accostate ad altri elementi della DBT quali il rinforzo, la ristrutturazione cognitiva, il problem solving e la dialettica. Fornire strumenti alle persone con l'intento di renderle esperte delle loro problematiche, capaci di strutturare il loro ambiente e fiduciose di poter realizzare una vita degna di essere vissuta, *a life worth living*, come auspica Marsha Linehan, questo è ciò che anima l'intervento offerto attraverso il programma CATIA [183].¹⁰

Il programma CATIA si caratterizza inoltre per la presenza:

1. di un medico psichiatra con competenze in DBT il quale partecipa a uno dei quattro gruppi settimanali con l'incarico di seguire la terapia farmacologica anticraving eventualmente

¹⁰ Le abilità della DBT sono proposte all'interno di una cornice terapeutica contaminata anche da altri approcci. Attraverso queste parole di M. Recalcati ritengo si renda palpabile la spinta esercitata nel gruppo: "Non si tratta di normalizzare le vite a un ideale stereotipato di adattamento sociale, non si tratta di assimilare la guarigione a una restaurazione del controllo di sé o, peggio, a una apologia del principio di prestazione. Si tratta piuttosto di rendere possibile un racconto di sé che conduca alla produzione di un desiderio singolare". "Ritratti del desiderio", p. 159 [199]

assunta dai pazienti e di coadiuvare lo psicologo nell'insegnamento delle abilità e nella gestione delle dinamiche individuali e di gruppo;

2. di un medico internista con il compito di seguire le patologie internistiche alcol-correlate.

Vi è compresa inoltre la possibilità di ottenere coaching telefonico sulle abilità (coping skills).

Ai pazienti viene spiegato che:

1. l'atto di telefonare al terapeuta rappresenta un ulteriore impegno volto a modificare il proprio comportamento disfunzionale;
2. il contatto telefonico serve a superare difficoltà di un certo rilievo nell'applicare alla vita di tutti i giorni le capacità comportamentali apprese. Durante la telefonata si valuterà quale skill utilizzare (mindfulness, regolazione delle emozioni, tolleranza della sofferenza ed efficacia nelle relazioni interpersonali) e se necessario verranno date istruzioni su come procedere (soprattutto se all'inizio del percorso);
3. possono telefonare se insorgono crisi, o conflitti interpersonali;
4. è loro consentito telefonare tutti i giorni della settimana (notte esclusa); in caso di mancata risposta verrà indicato loro un orario in cui richiamare.

5. Un esempio di pratica di mindfulness: il surf dell'impulso

Il brano che segue, tratto da Bowen, Chawla e Marlatt è stato in parte rielaborato dallo scrivente [12].

Spesso tendiamo a cedere al craving o a lottare per resistergli, oppure ancora a tentare di annullarlo tramite la volontà.

In realtà il craving ha una natura impermanente. La pratica del surf dell'impulso, oltre a renderci consapevoli della natura ondulatoria del craving, del suo accendersi e spegnersi, incrementa la fiducia nella nostra capacità di fare esperienza del malessere e di rimanere presenti ad esso nonostante la sua intensità.

Quando ci dedichiamo al surf dell'impulso scegliamo di esplorare la nostra esperienza così com'è. Può trattarsi dell'impulso a fare qualcosa come cambiare posizione, grattarci, utilizzare lo smartphone, mangiare, fumare, bere alcolici, fare uso di sostanze, etc.

Si tratta quindi di trovare un equilibrio tra l'osservare l'esperienza e lo sperimentare la spinta che l'accompagna, tra il distacco che permette di descriverla e il parteciparvi pienamente. Si tratta di trovare l'equilibrio tra l'esigenza di soddisfare una urgenza e l'esigenza di sopprimere ciò che è inquietante. Andiamo in cerca di un equilibrio tra il partecipare con tutto il nostro essere alle sensazioni, alle emozioni e ai pensieri connessi al craving e l'osservarne la parabola senza lottare contro di esso, senza tentare di annullarlo e senza soddisfarlo.

Ora iniziamo con l'osservare le sensazioni corporee, i pensieri che attraversano la mente e le emozioni che stiamo provando. Quali sono le sensazioni che avvertiamo in questo momento? Come le sentiamo nel corpo? Possiamo osservare quali sono i particolari di questa esperienza che facciamo più fatica a tollerare? Possiamo stare con questi particolari ed essere gentili con noi stessi? Se lo troviamo utile ricordiamoci che ci stiamo esercitando a partecipare a questa esperienza con curiosità e gentilezza e che stiamo facendo la scelta di non reagire a nessun impulso o craving che si manifesti. Restiamo con gli impulsi e osserviamo al meglio delle nostre possibilità cosa accade nel corpo e nella mente, come ci fa sentire l'impulso e cosa ci spinge a fare. Stiamo provando a fare esperienza di quel che ci succede senza irrigidirci e senza opporre resistenza. Sentiamo com'è non agire in alcun modo e scopriamo cosa succede quando stiamo con questa esperienza e la esploriamo. Riusciamo a distinguere di cosa abbiamo veramente bisogno? C'è il desiderio di qualcosa? Forse c'è solitudine? Rabbia? Paura? O forse il bisogno di sentirsi sollevati da emozioni scomode? Oppure un desiderio di gioia, di pace o di libertà? Di cosa sentiamo di avere bisogno ora? Se sperimentiamo sensazioni di malessere e disagio osserviamole con tutta la gentilezza e curiosità di cui siamo capaci. Osserviamo poi le reazioni che le accompagnano e le seguono. Può essere che distinguiamo un impulso a evitarle o a modificarle. Una volta notato l'impulso invece di ricadere nella reazione automatica o di opporci all'esperienza facciamo una pausa e osserviamo com'è il craving in questo momento.

Possiamo immaginare il craving o l'impulso come l'onda di un oceano. Immaginiamo di cavalcare l'onda utilizzando il respiro come una tavola da surf. Stabilendoci nel respiro posizioniamo bene i piedi sulla tavola. Ora possiamo seguire l'onda partecipando a tutte le sue mutazioni, salite e discese, senza farci travolgere, fino al suo svanire sulla spiaggia.

Abbiamo accettato il craving, siamo rimasti con esso, ne abbiamo fatto esperienza. Pur senza rifiutarlo non lo abbiamo soddisfatto.

6. Durata del trattamento

Prima dell'ingresso nel gruppo si svolgevano uno o più colloqui psicologici utili a spiegare in cosa consisteva la terapia, a motivare i pazienti al trattamento, a somministrare i questionari e a fare un patto terapeutico. L'accordo terapeutico preso con ogni persona arruolata consisteva nell'ottenere la disponibilità a partecipare al percorso grupppale per almeno 48 incontri (4 sedute settimanali: tre della durata di due ore e una della durata di tre ore) per un ammontare di tre mesi circa. Ai pazienti veniva spiegato che tre mesi (o 48 incontri) si erano dimostrati un periodo di tempo sufficiente per apprendere le abilità di cui è composto il programma, raggiungere la sobrietà, e impostare i cambiamenti necessari a mantenerla.

Ai tre mesi (o almeno 48) sedute di gruppo poteva aggiungersi un periodo ulteriore di partecipazione al percorso nel caso in cui fosse necessario un inserimento in lista trapianto, nel caso in cui fossero presenti altre severe patologie organiche, nel caso in cui le comorbidità psicopatologiche fossero tali da rendere utile un approfondimento del lavoro psicoterapeutico e nel caso in cui fosse necessario più tempo per raggiungere o mantenere l'astinenza.

7. Trattamenti farmacologici

I pazienti arruolati venivano inviati con una terapia farmacologica impostata dai Centri Alcolologici invianti. La farmacoterapia veniva riportata nella scheda di invio del paziente. Come accennato più sopra ogni paziente veniva valutato settimanalmente da uno psichiatra che eventualmente modificava la terapia sulla base dell'evoluzione clinica.

8. Questionari psicologici

8.1. Clinical Outcomes in Routine Evaluation-Outcome Measure (CORE-OM)

Il CORE-OM è un questionario a 34 items progettato come strumento di misurazione del disagio psicologico [184]. Può essere usato all'inizio, nel corso, alla fine della terapia e nei follow-up. Il confronto tra la misurazione prima del trattamento e alla fine del trattamento costituisce l'esito; il questionario valuta se il livello di disagio del paziente è diminuito e in che misura. In caso di lunghe liste d'attesa può valutare la stabilità dei disturbi nell'intervallo precedente alla terapia.

Gli item del CORE-OM si riferiscono a quattro domini: benessere soggettivo (4 item), sintomi/problemi (12 item), funzionamento (12 item), rischio (6 item).

In ogni dominio del CORE-OM (escluso benessere soggettivo) troviamo vari cluster di item. Il dominio problemi si compone di quattro clusters (depressione, ansia, disturbi fisici e trauma), quello del funzionamento ne comprende tre (funzionamento generale, sociale, relazioni intime) e quello del rischio due (rischio per sé e rischio per gli altri). Lo strumento è più comunemente utilizzato per un solo punteggio, quello derivante dalla media dei punteggi di tutti gli item esclusi quelli di rischio (punteggio medio) ma si presta anche a considerazioni sui punteggi dei singoli domini e dei cluster. Per calcolare il punteggio medio si somma il punteggio di tutti gli items e lo si divide per 34 (se non vi sono mancate risposte). In questo modo si ottiene un range di punteggio da 0 a 4.

Esistono varie ricerche di comparazione del CORE-OM con altri strumenti di misura dell'esito utilizzati abitualmente nei contesti clinici e di ricerca. Tra questi particolare rilievo assume il lavoro di Leach (Leach, 2006) che ha costruito un sistema di calcolo per convertire i punteggi del Beck Depression Inventory (BDI) in punteggio CORE-OM e viceversa [185].

Sia le ricerche inglesi che la validazione italiana segnalano una significativa validità convergente tra i punteggi dell'SCL90 R di L. Derogatis (GSI) ed il punteggio totale del CORE-OM (ρ di Spearman .81) [186].

Le linee guida per l'interpretazione dei punteggi sono state sviluppate attraverso l'analisi dei punteggi di vari dataset, comparazioni con i punteggi del BDI e feedback da parte dei clinici.

Il punteggio di cut-off, che fa da spartiacque tra soggetti funzionali e disfunzionali, è convenzionalmente definito in 1. Sotto la soglia del cut-off, nel range non clinico, si collocano due categorie: "salute" e "basso livello di distress". I punteggi sopra la soglia cut-off si articolano in quattro categorie di disagio psicologico: "lieve" (≥ 1); "moderato" ($\geq 1,5$); "tra moderato e grave" (≥ 2); "grave" ($\geq 2,5$).

8.2. Razionale di utilizzo del CORE-OM

Abbiamo scelto di utilizzare il questionario CORE-OM¹¹ in quanto capace di misurare l'esito dei trattamenti psicologici e in quanto facente parte di un programma di miglioramento della qualità dei servizi sviluppato attraverso l'intensa collaborazione tra clinici e manager dei servizi sanitari [187].

¹¹ Il CORE-OM a 34 item è stato tradotto in 22 lingue.

Tale programma ha comportato la creazione di vari database attraverso cui è possibile confrontare gli outcome dei servizi che erogano prestazioni psicologiche.¹² Per quanto riguarda il servizio oggetto del presente lavoro il questionario avrebbe permesso di ottenere indicazioni di grande importanza rispetto ai risultati raggiunti e alle possibilità di miglioramento delle prestazioni erogate.¹³

8.3. Difficulties in Emotion Regulation Scale (DERS)

Il DERS è un questionario self-report che misura le difficoltà di rilevanza clinica nella regolazione delle emozioni di natura negativa [188]. A differenza di altre misure, è stato sviluppato sulla base di un modello teorico secondo il quale con “regolazione emotiva” si fa riferimento a una serie di processi, dipendenti dagli obiettivi di un individuo, che consistono nell’attenuazione, intensificazione e/o mantenimento di una determinata emozione, o, in altri termini, a una modalità adattiva di rispondere alle proprie emozioni, a prescindere dalla loro intensità e dunque dalla reattività individuale agli eventi interni o esterni che le suscitano (si distinguono quindi le risposte alle emozioni dalla natura o qualità delle emozioni stesse) [164], [189].

Questo strumento permette di ottenere delle misurazioni in merito alla presenza di potenziali difficoltà nelle seguenti dimensioni: (a) la consapevolezza e la comprensione delle emozioni; (b) l’accettazione delle emozioni; (c) l’abilità di controllare le condotte impulsive e di comportarsi in accordo con i propri obiettivi; (d) la capacità di utilizzare strategie flessibili di regolazione emotiva appropriate al contesto e alle richieste situazionali [189].

La versione italiana del DERS è composta da 33 item a risposta multipla che misurano caratteristici pattern individuali di regolazione delle emozioni. Contiene sei scale: (1) *Manca di accettazione*, è formata da item che riflettono la tendenza a provare emozioni negative in risposta a un’emozione negativa primaria, nonché le difficoltà della persona nell’accettare l’emozione negativa provata; (2) *Difficoltà nella distrazione*, è formata da item che riflettono la difficoltà nel completare il proprio lavoro o a concentrarsi quando si provano emozioni negative a causa dell’arousal da cui sono caratterizzate e della conseguente tendenza a monopolizzare tutte le risorse attentive della persona; (3) *Manca di fiducia*, è formata da item che riflettono il livello di fiducia della persona

¹² Per quanto riguarda il nostro paese nel 2005 la SIPSOT (Società Italiana di Psicologia dei Servizi Ospedalieri e Territoriali) ha promosso il progetto di ricerca nazionale “Rete per la Ricerca sulla Pratica Psicologica. Valutazione routinaria dell’esito clinico” che ha coinvolto 20 servizi di psicologia.

¹³ CATIA ha iniziato la propria attività nel gennaio del 2015.

riguardo le capacità personali di gestire e modulare le proprie emozioni negative; (4) *Mancanza di controllo*, comprende affermazioni che riflettono la difficoltà nel mantenere il controllo sui propri comportamenti quando si provano emozioni negative; (5) *Difficoltà nel riconoscimento*, riflette il grado in cui una persona riconosce l'emozione che sta provando; (6) *Ridotta autoconsapevolezza*, riflette la consapevolezza emotiva, ovvero il grado di attenzione prestata al proprio stato emotivo [189].

Per gli scopi del presente lavoro la scala *Mancanza di controllo*, che misura le difficoltà nel mantenere il controllo sui propri comportamenti quando si provano emozioni negative e il conseguente rischio di mettere in atto condotte impulsive, riveste una particolare importanza in quanto le carenze in questa abilità si associano alla dipendenza da alcool, ai sintomi post-traumatici di rilevanza clinica e all'abuso di cocaina [180], [189]–[191].

Per quanto in letteratura non siano riportati cut-off validati che indichino la differenza fra popolazione clinica e non, Bradizza et al. hanno rilevato che, per i campioni non clinici, il valore del punteggio totale varia da 55, ai limiti inferiori della norma, a 75, ai limiti superiori della norma [10]. Gratz e Tull riportano come punteggio totale medio di campioni non clinici di studenti e adulti un valore di 75-80 [192].

Considerato che ho utilizzato l'adattamento italiano a 33 item [189] (media del campione 61,38 con deviazione standard 15,37), ho assunto che il valore ai limiti superiori del campione non clinico sia 76 e che il punteggio totale clinico inizi da 77.

Fra le 22 persone arruolate 16 (73%) avevano un punteggio superiore a 76.

9. Parametri laboratoristici ed ecografici

In tutti i soggetti reclutati nello studio sono stati valutati parametri laboratoristici ed ecografici.

I parametri laboratoristici includevano:

- transaminasi (AST e ALT)
- gamma GT
- fosfatasi alcalina
- lipasi (solamente nei pazienti sintomatici per dolori addominali o con anamnesi positiva per pancreatite)
- bilirubina

- INR
- emocromo
- colesterolo e trigliceridi
- Sodio e potassio

I parametri ecografici includevano:

- Presenza di steatosi epatica
 - steatosi lieve (ecostruttura epatica più iperecogena rispetto alla corticale del rene di destra)
 - moderata-severa (ecostruttura epatica più iperecogena rispetto alla corticale del rene di destra e difficoltà a visualizzare le strutture più profonde del fegato (vene sovraepatiche e/o margine dorsale del fegato)
- diametro della vena porta
- diametro della milza
- velocità di flusso portale
- alterazioni morfologiche pancreatiche

10. Analisi Statistica

Le variabili continue sono state espresse come media e deviazione standard o come mediana e range interquartile in base alla loro distribuzione valutata preventivamente mediante il test di Kolmogorov-Smirnov. Le variabili categoriche sono state espresse come frequenza.

I confronti tra gruppi che presentavano una distribuzione normale ed omogeneità della varianza, valutata mediante il test di Levene, sono stati effettuati mediante il test t di Student. Nel caso di variabili non normalmente distribuite i confronti sono stati effettuati mediante il test di Mann Withney. I confronti tra variabili categoriche sono stati fatti per mezzo del test χ^2 o del test esatto di Fisher.

L'impatto del trattamento su parametri valutati ai diversi time point secondo il disegno dello studio è stato valutato mediante il test di Friedman.

Tutti i test sono stati eseguiti a due vie e valori $p < 0,05$ sono stati considerati statisticamente significativi. Le analisi sono state effettuate usando il software Statistical Package for Social Science (SPSS) versione 25.0 (IBM Corporation, New York, USA).

RISULTATI

1. Popolazione oggetto dello studio

Nello studio sono stati arruolati pazienti con diagnosi di disturbo da uso di alcol che, nell'ambito del normale percorso assistenziale, hanno preso parte al trattamento intensivo di gruppo erogato presso il CATIA da gennaio 2017 fino ad aprile 2019.

Come accennato precedentemente si tratta di pazienti con disturbo da uso di alcol moderato o grave seguiti per almeno 3 mesi presso un Centro Alcolologico senza raggiungere una remissione iniziale secondo il DSM-5.

Per quanto riguarda la provenienza dei 22 partecipanti al trattamento 18 sono stati inviati dai Centri Alcolologici dei SerDP e 4 dall'ambulatorio di alcologia del Policlinico S. Orsola-Malpighi.

Le caratteristiche antropometriche e cliniche basali dell'intera casistica sono riportate in Tabella 3.

Tabella 3. Caratteristiche antropometriche, cliniche e biochimiche basali dei pazienti con DUA arruolati nello studio (n=22).

Caratteristiche antropometriche	
Età (anni)	48 (29 – 69)
Sesso [femminile]	12/22 (54.5%)
Nazionalità [italiana]	18 (81.8%)
Licenza media inferiore	7 (31.8%)
Licenza media superiore	9 (40.9%)
Laurea	6 (27.3%)
Adottati	4 (18.2%)
Celibi/nubili	6 (27.3%)
Sposati o con relazione stabile	11 (50%)
Separati/divorziati	5 (22.7%)
Con prole	14 (63.6%)
Inoccupati	17 (77.3%)
Occupati	4 (18.2%)

Pensionati	1 (4.5%)
Caratteristiche cliniche	
N° di criteri diagnosi DUA soddisfatti	8 (4 – 10)
Ricoveri/percorsi comunitari precedenti al trattamento	11 (50%)
Disturbi dell'umore	9 (37.5%)
Disturbi di personalità	16 (72.7%)
Gravi traumi familiari in anamnesi	14 (63.6%)
Patologia alcol relata	
Cirrosi	2 (9.1%)
Pancreatiti	1 (4.5%)
Parametri biochimici	
Leucociti (10 ⁹ /L)	6.05 (4.73 – 8.31)
Piastrine (x 10 ³ /μL)	238.63 (68 – 445)
MCV (fL)	94.22 (86 – 107)
INR	1.05 (0.91 – 1.61)
Emoglobina (g/dL)	13.98 (12 – 16.1)
AST (UI/dL)	64.77 (14 – 351)
ALT (UI/dL)	40.13 (10 – 141)
Gamma GT	168.54 (21 – 807)
Fosfatasi alcalina	112.81 (46 – 376)
Lipasi (U/L)	25.00 (17.50 – 51.00)
Bilirubina (mg/dL)	0.96 (0.26 – 4.5)
Albumina (g/dL)	3.5 (2.3 – 4.5)
Creatinina (mg/dL)	0.72 (0.44 – 1.33)
Colesterolo totale (mg/dL)	232 (191 – 263)
Colesterolo HDL (mg/dL)	68 (54 – 79)
Trigliceridi (mg/dL)	117 (81 – 165)
Sodio (mmol/L)	138 (136 – 140)
Potassio (mmol/L)	4.1 (3.8 – 4.3)

Punteggi questionari

CORE OM	1.9 (0.6 – 3.14)
DERS a 33 item	92.64 (61 – 131)

Parametri ecografici

Assenza di steatosi	7 (31.8%)
Steatosi lieve	12 (54.5%)
Steatosi moderata – severa	3 (13.6%)

Trattamenti farmacologici

Benzodiazepine	10 (41.7%)
Antidepressivi	12 (54.5%)
Alcover	7 (31.8%)
Naltrexone	3 (13.6%)
Baclofene	1 (4.5%)
Acamprosato	2 (9.1%)
Disulfiram	3 (13.6%)
Neurolettici/antipsicotici atipici	5 (22.7%)
Anticonvulsivanti	1 (4.5%)

L'età media dei pazienti era di 48 anni (range 29-69), e 12 (54,5%) soggetti erano di genere femminile. I pazienti erano perlopiù di nazionalità italiana (82%), 7 avevano il diploma di licenza media inferiore (31,8%), 9 di licenza media superiore (40,9%) e 6 erano laureati (27,3%).

Di seguito ulteriori caratteristiche delle persone arruolate: 4 erano state adottate (18,2%), 6 non avevano una relazione stabile né erano mai state sposate (27,3%), 11 erano sposate o avevano una relazione stabile (50%), 5 erano separate o divorziate (22,7%), 14 avevano figli (63,6%), 17 erano inoccupate (77,3%), 4 occupate (18,2%) e 1 era pensionata (4,5%).

La media dei criteri soddisfatti per il disturbo da uso di alcol è di 8, il range da 4 a 10.

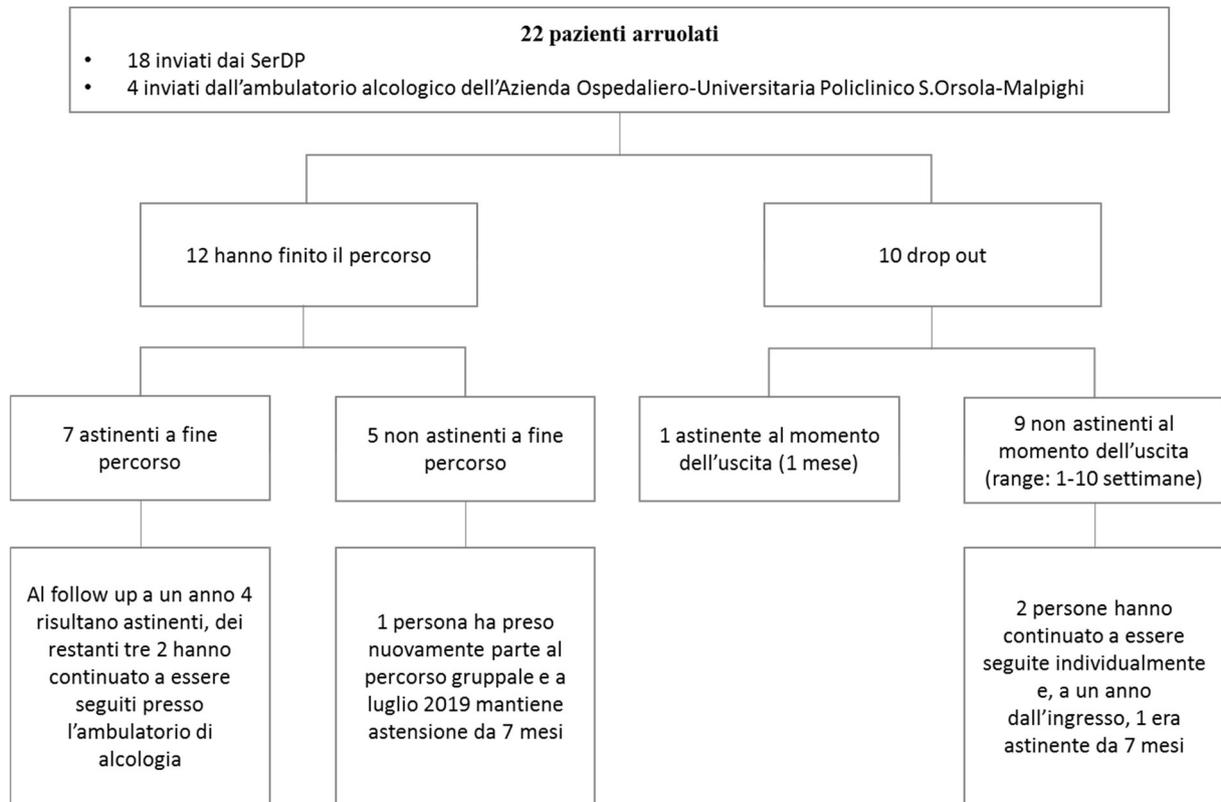
Delle 22 persone arruolate 10 hanno abbandonato il percorso prima di averlo portato a termine (45,5%), 11 persone erano state ricoverate in precedenza (50%) e 4 sono state ricoverate durante il percorso (18,2%); 5 avevano una comorbidità per cocaina (22,7%), 4 per cannabis (18,4%), 6 hanno riferito abuso di benzodiazepine (27,3%), 12 persone (54,5%) hanno assunto farmaci anticraving, 12 avevano in terapia ansiolitici (54,5%), 11 antidepressivi (50%), 2 stabilizzatori dell'umore (9,1%), 4 neurolettici (18,2%) e 1 anticonvulsivanti (4,5%); 9 avevano un disturbo dell'umore (37,5%), 16 avevano un disturbo di personalità (72,7%), 4 avevano avuto un genitore alcolista (18,2%), 14 gravi traumi familiari in anamnesi (63,6%).

Al momento dell'arruolamento due pazienti avevano indicazione a trapianto di fegato (MELD 15 arruolato a gennaio 2018 e MELD 17 arruolato ad aprile 2018). Nel mese di luglio 2019 entrambi risultano astinenti e senza indicazione a trapianto (uno era astinente alla conclusione del trattamento e l'altro dopo aver concluso prematuramente il trattamento ha usufruito di un ricovero e di un trattamento psicoterapeutico individuale).

Come evidenziato in figura 2, dei 22 pazienti arruolati nello studio:

- 12 hanno finito il percorso (4 però, pur avendo partecipato ai tre mesi di percorso previsti dall'accordo terapeutico in fase di pretrattamento, non hanno concordato la conclusione).
- 10 hanno interrotto il percorso prematuramente (45%);
- fra coloro che hanno portato a termine il percorso così come previsto dall'accordo terapeutico 7 erano astinenti a fine percorso e 5 non erano astinenti;
- fra coloro che hanno interrotto il percorso prematuramente 1 persona era astinente al momento dell'uscita e 9 non erano astinenti al momento dell'uscita.

Figura 2. Schema riassuntivo del percorso terapeutico e dei risultati dei 22 pazienti arruolati nello studio

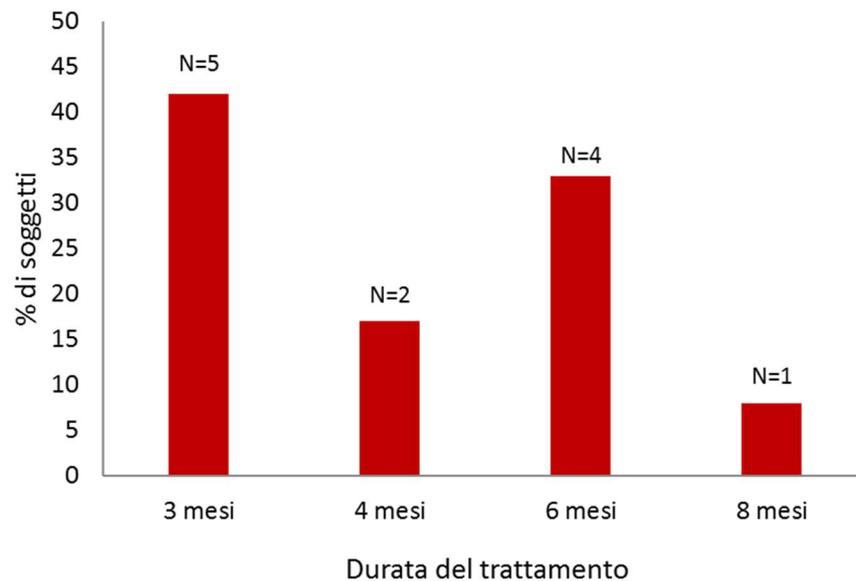


2. Durata del trattamento

L'accordo terapeutico preso con ogni persona in fase di arruolamento consisteva nell'ottenere la disponibilità a partecipare al percorso gruppale per almeno 48 incontri (4 sedute settimanali: tre della durata di due ore e una della durata di tre ore) per un ammontare di tre mesi circa.

Fra coloro che hanno portato a termine il trattamento 5 persone vi hanno preso parte per tre mesi (41,6%), 4 per sei mesi (33,3%), 1 per 8 mesi e 2 (16,6%) per 4 mesi. In 4 casi (33,3%), per quanto l'accordo terapeutico fosse stato mantenuto non c'è stata disponibilità dei partecipanti a proseguire il trattamento così come indicato dall'équipe curante (Figura 3).

Figura 3. Durata del trattamento nei soggetti che hanno portato a termine il percorso terapeutico



La causa della variabilità della durata del trattamento è dovuta alle diverse condizioni dei partecipanti in quanto la prassi dell'équipe curante è sempre stata quella valutare il percorso di ognuno ed eventualmente favorire un allungamento del percorso nel caso in cui fosse necessario più tempo per raggiungere la sobrietà, nel caso in cui fosse necessario ampliare il processo di generalizzazione delle abilità al proprio ambiente di vita e nel caso in cui ci fosse la necessità di entrare in lista per il trapianto di fegato.

In particolare, si sono verificati queste situazioni cliniche: 1) stabilizzazione del mantenimento dell'astensione complicato da pregresso grave trauma familiare, elaborazione del lutto, conflittualità familiare e necessità di generalizzare abilità di tolleranza della sofferenza, di mindfulness e di efficacia interpersonale; 2) raggiungimento dell'astinenza complicato da disturbo di personalità (cluster B) e poli-dipendenza con necessità di generalizzare abilità di tolleranza della sofferenza e di regolazione emotiva; 3) stabilizzazione del mantenimento dell'astensione complicato da pregresso grave trauma familiare, tendenza suicidaria e scalaggio alcover, con necessità di generalizzare abilità di tolleranza della sofferenza, efficacia interpersonale e regolazione emotiva; 4) stabilizzazione del mantenimento dell'astensione complicato da pregressi gravi traumi familiari, conflittualità familiare e necessità di generalizzare abilità di efficacia interpersonale; 5) stabilizzazione dell'astensione per favorire l'inserimento in lista trapianto di fegato complicato da

disturbo di personalità cluster B, conflittualità familiare e sindrome depressiva con necessità di generalizzazione delle abilità di mindfulness, efficacia interpersonale e regolazione emotiva per diminuire il rischio di ricaduta; 6) stabilizzazione del mantenimento della sobrietà, monitoraggio disulfiram, stabilizzazione delle attivazioni emotive e generalizzazione delle abilità di regolazione emotiva; 7) mantenimento della sobrietà complicato da personalità passivo aggressiva e elevata conflittualità coniugale, percorso motivazionale all'assunzione di disulfiram, generalizzazione delle abilità di tolleranza della sofferenza e di efficacia interpersonale.

3. Impatto del trattamento intensivo ambulatoriale sul disagio psicologico

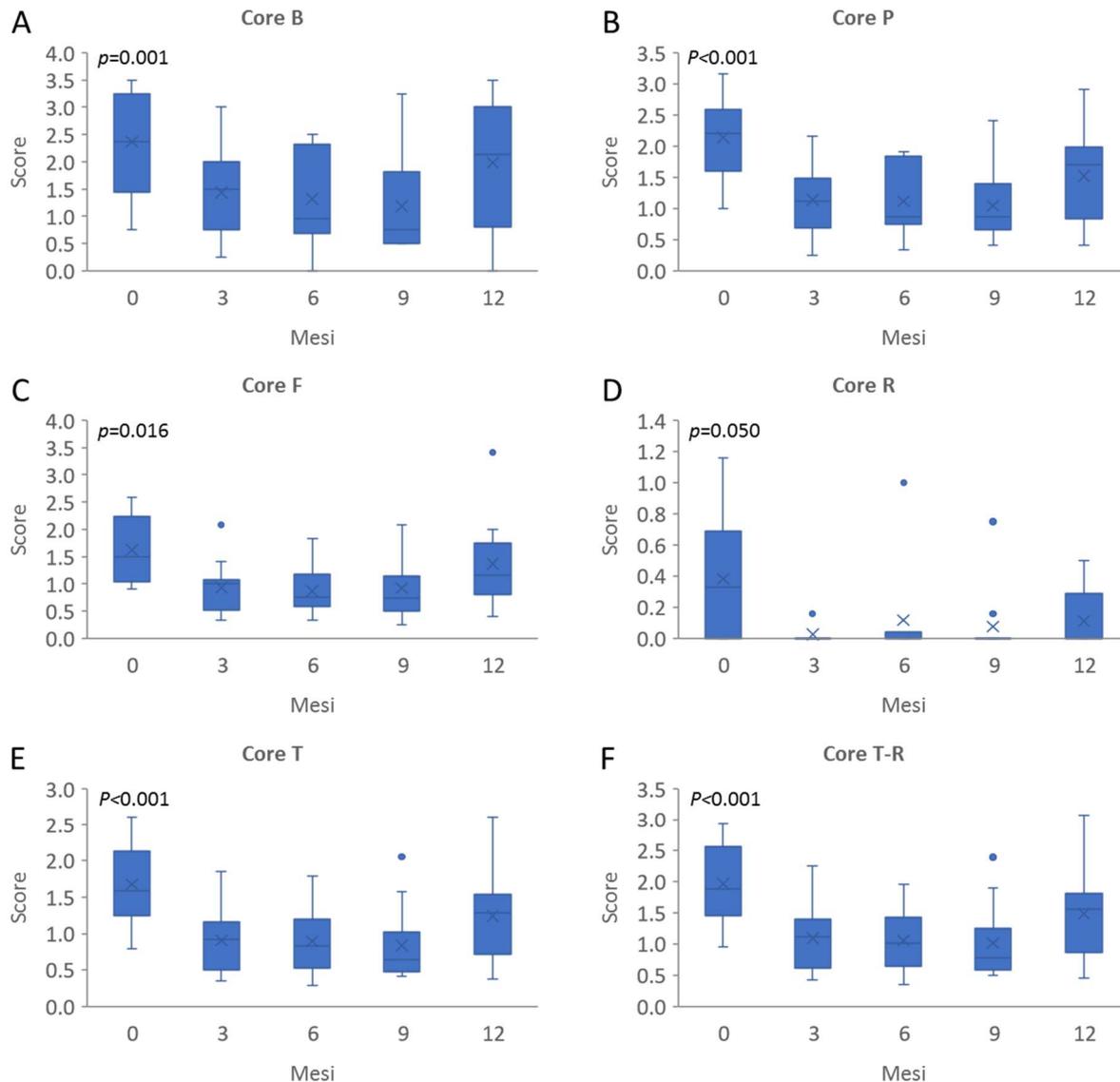
L'entità del disagio psicologico prima, durante e dopo il trattamento CATIA è stata valutata tramite il questionario CORE-OM. Il questionario esplora 4 diversi domini: 1) benessere soggettivo; 2) sintomi depressivi, ansiosi, disturbi fisici ed effetti di traumi psicologici; 3) relazioni significative, funzionamento generale e sociale; 4) rischio auto ed eterolesivo.

Come riportato in figura 4 e tabella 4 l'analisi statistica condotta sui soggetti che hanno completato il percorso ha evidenziato un significativo miglioramento del punteggio di tutti i domini del questionario CORE-OM, ad eccezione del dominio relativo al rischio auto ed eterolesivo nel quale è possibile osservare un miglioramento, pur privo di significatività.

Tabella 4. Mediana, 25°, 75° percentile e significatività dei domini e dei punteggi totali del questionario CORE-OM

	Basale	3 mesi	6 mesi	9 mesi	12 mesi	P
CORE B	2.38 (1.81-3.31)	1.63 (0.94-2.06)	0.96 (0.69-2.31)	0.75 (0.50-1.44)	2.25 (0.94-3.06)	<0.001
CORE P	2.21 (1.64-2.66)	1.37 (0.85-1.58)	0.87 (0.75-1.83)	0.87 (0.64-1.19)	1.74 (1.00-2.10)	<0.001
CORE F	1.49 (1.12-2.31)	1.04 (0.56-1.16)	0.75 (0.58-1.18)	0.74 (0.5-1.1)	1.16 (0.93-1.8)	<0.016
CORE R	0.33 (0.00-0.81)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.04)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.20)	<0.050
CORE T	1.59 (1.40-2.18)	1.04 (0.67-1.18)	0.84 (0.53-1.19)	0.64 (0.51-1.02)	1.29 (0.75-1.63)	<0.001
CORE T-R	1.88 (1.53-2.62)	1.26 (0.82-1.42)	1.01 (0.65-1.42)	0.78 (0.62-1.25)	1.56 (0.90-1.92)	<0.001

Figura 4. Andamento dei punteggi e significatività statistica dei domini e dei punteggi totali del questionario CORE nel periodo di tempo preso in considerazione dallo studio



3.1. Il dominio del benessere soggettivo

Come risulta dalla figura 4 e tabella 4 per quanto riguarda il dominio benessere soggettivo (CORE B: “Mi sono sentito a posto con me stesso”; “Ho avuto voglia di piangere”; “Mi sono sentito sopraffatto dai miei problemi”; “Mi sono sentito ottimista per il mio futuro”) si osservano risultati significativi attribuibili al trattamento a 3 mesi, un ulteriore miglioramento a 6 che si accentua a 9 mesi dall’ingresso e, a 12 mesi, un ritorno dell’indice di benessere soggettivo a valori prossimi a quelli iniziali.

3.2. Il dominio dei sintomi depressivi, ansiosi, dei disturbi derivanti da traumi psicologici e dei disturbi fisici (CORE P)

Come risulta dalla figura 4 e tabella 4 per quanto riguarda il dominio dei sintomi depressivi, ansiosi, dei disturbi derivanti da traumi psicologici e dei disturbi fisici (CORE P: “Mi sono sentito teso, ansioso o nervoso”; “Mi sono sentito completamente privo di energia ed entusiasmo”; “Ho avuto difficoltà ad addormentarmi o a mantenere il sonno”; “Sono stato turbato da immagini o ricordi indesiderati”) si osservano risultati significativi attribuibili al trattamento a 3 mesi, un ulteriore miglioramento a 6 che si mantiene a 9 mesi dall’ingresso e una ripresa dei sintomi e dei disturbi a 12 mesi.

3.3. Il dominio del funzionamento generale e sociale e delle relazioni intime (CORE F)

Come risulta dalla figura 4 e tabella 4 per quanto riguarda il dominio inerente al funzionamento generale e sociale e alle relazioni intime, (CORE F: “Mi sono sentito terribilmente solo e isolato”; “Mi sono sentito capace di adattarmi in caso di difficoltà”; “Ho provato calore o affetto per qualcuno”; “Mi sono sentito criticato da altre persone”) si osservano risultati significativi attribuibili al trattamento a 3 mesi, un ulteriore miglioramento a 6 che si mantiene a 9 mesi dall’ingresso e un decremento del miglioramento a 12 mesi.

3.4. Il dominio rischio per sé e il rischio per gli altri (CORE R)

Come risulta dalla figura 4 e tabella 4 per quanto riguarda il dominio che concerne il rischio per sé e il rischio per gli altri (CORE R: “Ho pensato di farmi del male”; “Sono stato violento fisicamente verso altre persone”; “Mi sono fatto del male fisicamente o ho messo seriamente in pericolo la mia salute”) bisogna considerare la mediana al basale (0,33) si attesta su un valore di poco superiore al cut-off italiano (vedi tabella 5) e che nelle successive rilevazioni assume valore 0.

Tabella 5. Valori cut-off del questionario CORE-OM campione italiano differenziati in base al sesso. I dati sono tratti dalla referenza [186].

Valori cut-off campione italiano		
	Maschi	Femmine

Benessere	1,4	1,84
Problemi	1,30	1,43
Funzionamento	1,29	1,30
Rischio	0,25	0,22
Totale	1,09	1,20
Totale-R	1,27	1,42

3.5. Il punteggio totale di disagio psicologico (CORE T)

Come risulta dalla figura 4 e tabella 4 i pazienti al basale erano portatori di un disagio psicologico “moderato” ($\geq 1,5$); a tre mesi il disagio passava a “lieve” (≥ 1) e a 6 e 9 mesi dall’inizio del trattamento la mediana si attestava su un “basso livello di distress” ($\geq 0,5$). A 12 mesi il disagio tornava a essere “lieve” (≥ 1).

Si osserva pertanto un significativo miglioramento attribuibile al trattamento a 3 mesi, un nuovo miglioramento a 6, un ulteriore miglioramento a 9 mesi dall’ingresso e una ripresa del disagio psicologico – per quanto a un livello minore di quello rilevato prima dell’inizio del trattamento - a 12 mesi.

3.6. Il punteggio totale di disagio psicologico (CORE T-R)

Come risulta dalla figura 4 e tabella 4 i pazienti al basale erano portatori di un disagio psicologico “moderato” ($\geq 1,5$); a tre mesi il disagio passava a “lieve” (≥ 1), diminuiva ancora a 6 mesi dall’inizio del trattamento pur rimanendo lieve e, a 9 mesi, si attestava su un “basso livello di distress” ($\geq 0,5$). A 12 mesi il disagio tornava a essere “moderato” ($\geq 1,5$) ma con un 25° e 75° percentile nettamente ridotti rispetto al basale.

Si osserva pertanto un significativo miglioramento attribuibile al trattamento a 3 mesi, un nuovo miglioramento a 6, un ulteriore miglioramento a 9 mesi dall’ingresso e una ripresa del disagio psicologico – per quanto a un livello minore di quello rilevato prima dell’inizio del trattamento - a 12 mesi.

4. Impatto del trattamento intensivo ambulatoriale sulla regolazione emotiva

L'entità delle difficoltà nell'utilizzo di strategie di regolazione emotiva prima, durante, e dopo il trattamento CATIA, è stata valutata tramite il questionario DERS. Il questionario si compone di 6 scale: (1) Mancanza di Accettazione, formata da item che riflettono la tendenza a provare emozioni negative in risposta a un'emozione negativa primaria, nonché le difficoltà della persona nell'accettare l'emozione negativa provata; (2) Difficoltà nella Distrazione, formata da item che riflettono la difficoltà nel completare il proprio lavoro o a concentrarsi quando si provano emozioni negative a causa dell'arousal da cui sono caratterizzate e della conseguente tendenza a monopolizzare tutte le risorse attentive della persona; (3) Mancanza di Fiducia, formata da item che riflettono il livello di fiducia della persona riguardo alle capacità personali di gestire e modulare le proprie emozioni negative; (4) Mancanza di Controllo, che comprende affermazioni che riflettono la difficoltà nel mantenere il controllo sui propri comportamenti quando si provano emozioni negative; (5) Difficoltà nel Riconoscimento, che riflette il grado in cui una persona riconosce l'emozione che sta provando; (6) Ridotta Autoconsapevolezza, che riflette la consapevolezza emotiva, ovvero il grado di attenzione prestata al proprio stato emotivo.

Come risulta dalla tabella 6 e dalla figura 5 l'analisi statistica condotta sui soggetti che hanno completato il percorso ha evidenziato un significativo miglioramento del punteggio di tutte le scale del questionario DERS.

Tabella 6. Mediana, 25°, 75° percentile e significatività dei domini e dei punteggi totali del questionario DERS

	Basale	3 mesi	6 mesi	9 mesi	12 mesi	P
Ders MA	17 (13.5-26.7)	10.5 (7-19.7)	10 (8-15)	10 (6.7-13)	12.5 (7.7-16.5)	0.004
Ders DD	19.5 (16-23.2)	13.5 (12.7-15.5)	13.5 (8.7-17)	11.5 (9.7-14)	15.5 (11.5-16.5)	0.001
Ders MC	17 (11-20.7)	11.5 (7.7-15)	10 (8-13.7)	11 (7.7-13)	9.5 (7-13.5)	0.024
Ders RA	7 (5.75-10.2)	5 (3.7-6.5)	5.5 (3-6.2)	5 (3-5.2)	5 (3-6.5)	0.061
Ders MF	24 (20.2-26.2)	14 (11.7-19.5)	14.5 (10.5-19)	12.5 (10-15.7)	17 (13.5-19.7)	0.001
Ders CL	14.5 (6.7-17.2)	11 (7-14)	6.5 (5-11)	8.5 (7-11)	7 (5.7-11.5)	0.005
Ders T	102.5 (76-118.2)	63.5 (56.7-86.2)	61 (46.5-76.7)	57.5 (50-67.2)	67.5 (55.5-82.5)	0.001

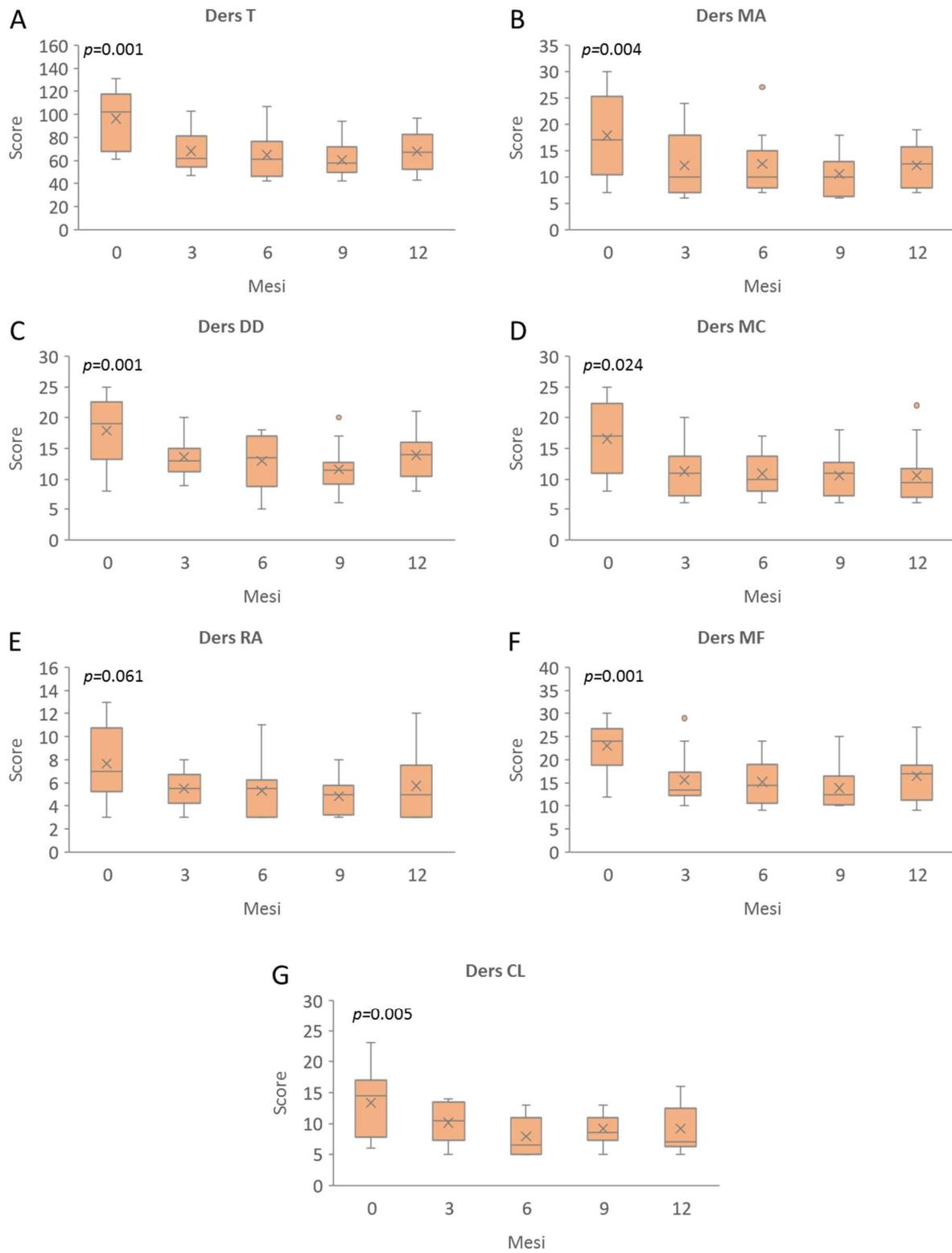


Figura 5. andamento dei punteggi e significatività statistica delle scale e del punteggio totale del questionario DERS nel periodo di tempo preso in considerazione dallo studio.

4.1. La scala Mancanza di Accettazione (DERS MA)

Come risulta dalla tabella 6 e dalla figura 5 per quanto riguarda la scala che riflette la tendenza a provare emozioni negative in risposta a un'emozione negativa primaria, nonché le difficoltà della persona nell'accettare l'emozione negativa provata, (Mancanza di Accettazione: "Quando sono turbato, mi arrabbio con me stesso perché mi sento in quel modo"; "Quando sono turbato, mi imbarazza sentirmi in quel modo"; "Quando sono turbato, mi vergogno con me stesso perché mi sento in quel modo"; "Quando sono turbato, mi sento in colpa perché mi sento in quel modo") si verifica un significativo miglioramento attribuibile al trattamento a 3 mesi e un ulteriore miglioramento a 6 mesi che si mantiene a 9 mesi. A 12 mesi la mediana attesta un peggioramento ma, rispetto al valore registrato al basale, si mantiene il miglioramento ascrivibile al trattamento.

4.2. La scala Difficoltà nella Distrazione (DERS MC)

Come risulta dalla tabella 6 e dalla figura 5 per quanto riguarda la scala che riflette la difficoltà a completare il proprio lavoro o a concentrarsi quando si provano emozioni negative a causa dell'arousal da cui sono caratterizzate e della conseguente tendenza a monopolizzare tutte le risorse attentive della persona, (Difficoltà nella Distrazione: "Quando sono turbato, ho delle difficoltà a completare il mio lavoro"; "Quando sono turbato, faccio fatica a focalizzarmi su altre cose"; "Quando sono turbato, ho delle difficoltà a concentrarmi"; "Quando sono turbato, faccio fatica a pensare a qualcosa di diverso") si verifica un significativo miglioramento attribuibile al trattamento a 3 mesi, un nuovo miglioramento a 6 mesi, un sostanziale mantenimento a 9 mesi e, a 12 mesi, un rientro della mediana su un valore di poco peggiore rispetto a quello rilevato a 3 mesi.

4.3. La scala Mancanza di Fiducia (DERS MF)

Come risulta dalla tabella 6 e dalla figura 5 per quanto riguarda la scala che riflette il livello di fiducia della persona riguardo alle capacità personali di gestire e modulare le proprie emozioni negative, (Mancanza di Fiducia: "Sono sereno riguardo a ciò che provo"; "Quando sono turbato, credo che rimarrò in quello stato per molto tempo"; "Quando sono turbato, credo che finirò per sentirmi depresso"; "Quando sono turbato, so che alla fine posso trovare un modo per sentirmi meglio"; "Quando sono turbato credo che crogiolarmi in questa emozione sia l'unica cosa che io possa fare") si verifica un significativo miglioramento attribuibile al trattamento a 3 mesi, un sostanziale

mantenimento del miglioramento a 6 mesi e un ulteriore miglioramento a 9 mesi. A 12 mesi dall'inizio del trattamento la mediana attesta una flessione ma mantiene un moderato miglioramento rispetto al valore basale.

4.4. La scala Mancanza di Controllo (DERS MC)

Come risulta dalla tabella 6 e dalla figura 5 per quanto riguarda la scala che riflette la difficoltà nel mantenere il controllo sui propri comportamenti quando si provano emozioni negative, (Mancanza di Controllo: "Vivo le mie emozioni come travolgenti e fuori dal controllo"; "Quando sono turbato, perdo il controllo"; "Quando sono turbato, perdo il controllo sui miei comportamenti"; "Quando sono turbato, le mie emozioni sono travolgenti") si verifica un significativo miglioramento attribuibile al trattamento a 3 mesi, un nuovo miglioramento a 6 mesi, un sostanziale mantenimento del miglioramento a 9 mesi e, a 12 mesi, un ulteriore lieve miglioramento.

4.5. La scala Difficoltà nel Riconoscimento (DERS CL)

Come risulta dalla tabella 6 e dalla figura 5 per quanto riguarda la scala che riflette il grado in cui una persona riconosce l'emozione che sta provando, (Difficoltà nel Riconoscimento: "Non ho idea di come mi sento"; "Ho difficoltà a dare un senso a ciò che provo"; "So esattamente come mi sento"; "Sono confuso riguardo a ciò che provo") si verifica un significativo miglioramento attribuibile al trattamento a 3 mesi, un ulteriore miglioramento a 6 mesi e un lieve decremento del miglioramento a 9 mesi. A 12 mesi la mediana si attesta su un valore simile a quello rilevato a 6 mesi).

4.6. La scala Ridotta Autoconsapevolezza (DERS RA)

Come risulta dalla tabella 6 e dalla figura 5 per quanto riguarda la scala che riflette la consapevolezza emotiva, ovvero il grado di attenzione prestata al proprio stato emotivo, (Ridotta Autoconsapevolezza: "Presto attenzione a come mi sento"; "Presto attenzione alle mie emozioni"; "Mi interessa come mi sento") si verifica un miglioramento attribuibile al trattamento a 3 mesi che si mantiene a 6 e si accentua a 9 mesi. A 12 mesi la mediana rimane sostanzialmente simile ai valori rilevati a 3, 6 e 9 mesi).

4.7. La scala del punteggio totale (DERS T)

Come risulta dalla tabella 6 e dalla figura 5 che mostra i punteggi totali (DERS T) la maggior parte dei pazienti al basale manifestava significative difficoltà di regolazione emotiva [10], [189], [192]. A 3 mesi dall'inizio del trattamento si verificava una significativa riduzione delle difficoltà, a 6 mesi una ulteriore diminuzione e a 9 mesi proseguiva il miglioramento. Infine, a 12 mesi il livello di difficoltà nella regolazione emotiva tornava sui valori registrati a 3 mesi.

5. Impatto del trattamento intensivo ambulatoriale sui parametri biochimici

Come risulta dalla tabella 7 nell'ambito del normale percorso assistenziale sono stati monitorati alcuni parametri biochimici e non ne sono emerse variazioni significative, ad eccezione della GGT e dei trigliceridi.

Un modesto o elevato innalzamento, così come livelli normalmente alti (≥ 55 U/L) della gamma-glutamilttransferasi (GGT), possono indicare un pesante consumo di alcol. Almeno il 70% degli individui con un alto livello di GGT è un forte bevitore continuativo (≥ 8 u.a. die) [26].

Per quanto riguarda le GGT si registra un loro dimezzamento a 3 mesi dall'inizio del trattamento, a 6 e 9 mesi si innalzano lievemente e a 12 mesi, pur essendo nuovamente aumentate, risultano diminuite del 25% rispetto alla mediana basale (Figura 6).

Elevati livelli ematici di trigliceridi, pur non essendo marker specifici per l'abuso etilico, si riscontrano frequentemente nei forti bevitori [26], [74].

Per quanto riguarda i trigliceridi, nella nostra casistica, si registra una netta diminuzione a 3 mesi dall'inizio del trattamento, un leggero innalzamento a 6 mesi, una nuova diminuzione a 9 mesi e una ulteriore diminuzione a 12 mesi, periodo in cui risultano diminuiti del 27% rispetto alla mediana basale.

Tabella 7. Andamento dei principali parametri ematologici e biochimici nel corso dello studio. I dati sono riportati come mediana (25°-75° percentile) e sono stati analizzati mediante test non parametrico per campioni correlati.

	Basale	3 mesi	6 mesi	9 mesi	12 mesi	P
Leucociti (10 ⁹ /L)	6.05 (4.55-8.45)	6.57 (4.91-9.96)	6.32 (4.35-8.69)	7.19 (5.76-8.09)	7.2 (4.40-8.15)	0.822
Piastrine (x 10 ³ /μL)	233 (203-309)	245 (211-308)	276 (220-311)	242 (228-334)	230 (216-295)	0.520
MCV (fL)	92 (90 – 96)	91 (87 – 95)	92 (85 – 94)	88 (87 – 91)	91 (86-92)	0.050
INR	0.98 (0.96-1.03)	1.00 (0.96-1.04)	0.98 (0.92-1.03)	0.99 (0.94-1.03)	1.03 (0.98-1.05)	0.862
Emoglobina (g/dL)	14 (13.3-14.5)	13.8 (13.2-14.0)	14 (12.4-14.6)	13.7 (13.2-14)	13.6 (12.8-14.2)	0.610
AST (UI/dL)	31 (16-47)	22 (15-24)	19 (16-45)	24 (20-29)	22 (19-35)	0.234
ALT (UI/dL)	30 (20-100)	21 (19-39)	30 (18-57)	27 (23-35)	28 (21-43)	0.160
GGT (U/l)	51 (27-454)	26 (23-126)	29 (23-95)	30 (20-120)	38 (21-144)	0.005
Fosfatasi alcalina	80 (57-119)	70 (55-114)	69 (56-97)	73 (57-105)	72 (60-101)	0.793
Bilirubina	0.66 (0.57-0.88)	0.59 (0.43-0.66)	0.46 (0.38-0.93)	0.42 (0.37-0.67)	0.61 (0.44-0.85)	0.332
Creatinina	0.68 (0.53-0.97)	0.77 (0.62-0.94)	0.71 (0.65-0.9)	0.77 (0.61-0.81)	0.73 (0.66-0.87)	0.360
Colesterolo (mg/dL)	261 (210 – 302)	216 (189 – 243)	241 (202 – 267)	238 (205 – 261)	239 (203 – 282)	0.247
HDL (mg/dL)	74 (60 – 91)	63 (56 – 68)	62 (55 – 84)	58 (49 – 67)	65 (57 – 81)	0.763
Trigliceridi (mg/dL)	105 (77 – 164)	83 (74 – 128)	95 (65 – 164)	72 (66 – 149)	77 (57 – 187)	0.046
Sodio	138 (136-139)	139 (137-140)	140 (138-142)	138 (136-140)	138 (136-140)	0.203
Potassio	4.1 (3.9-4.3)	4.3 (3.9-4.6)	4.1 (3.9-4.8)	4.2 (4-4.5)	4.1 (3.8-4.4)	0.307

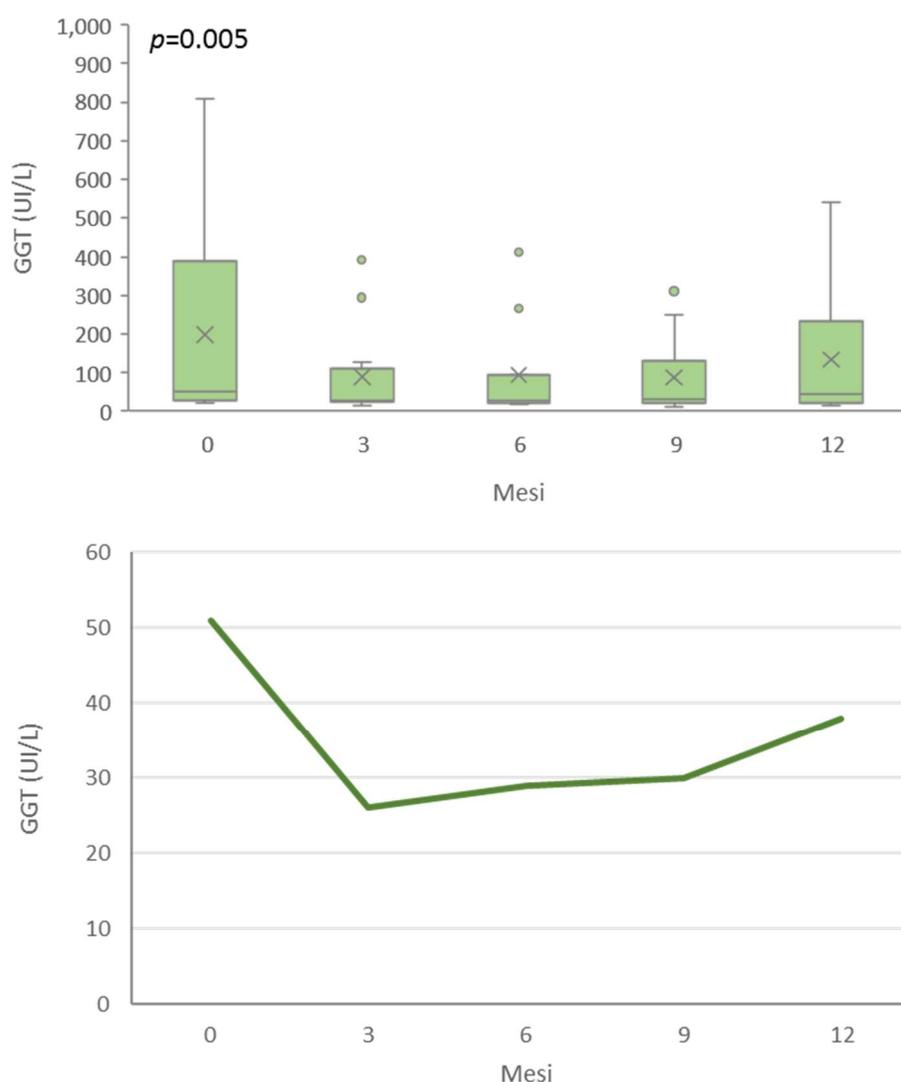


Figura 6. Livelli ematici di GGT registrati al basale e nel corso dei 12 mesi di follow-up nei pazienti che hanno portato a termine il percorso terapeutico.

6. Impatto del trattamento intensivo ambulatoriale sui parametri ecografici

I partecipanti che hanno portato a termine il trattamento sono stati sottoposti ad una valutazione ecografica ogni tre mesi (Tabella 8). Al momento dell'arruolamento 6 persone (50%) presentavano una steatosi di grado lieve e una (8%) presentava una steatosi di grado moderato/severo. Inoltre, in tre partecipanti è stata riscontrata un'ectasia della vena porta: in un caso di grado iniziale e in due casi significativa/severa. Infine, solo in un soggetto è stato rilevato un flusso portale ridotto e una

moderata splenomegalia. L'analisi dei parametri ecografici nel corso del follow-up non ha riscontrato un impatto significativo del trattamento intensivo ambulatoriale sugli stessi (Tabella 8).

Tabella 8. Parametri ecografici rilevati al basale e nel corso dei 12 mesi di follow-up nei pazienti che hanno portato a termine il percorso terapeutico.

	Basale	3 mesi	6 mesi*	9 mesi	12 mesi	P
Steatosi						
Assente	5 (42%)	4 (34%)	5 (42%)	7 (58%)	5 (42%)	0.951
Lieve	6 (50%)	7 (58%)	6 (50%)	4 (34%)	6 (50%)	
Moderata/severa	1 (8%)	1 (8%)	0 (0%)	1 (8%)	1 (8%)	
Ectasia vena porta						
Assente	9 (75%)	10 (83%)	8 (67%)	11 (92%)	9 (75%)	0.744
Iniziale	1 (8%)	2 (17%)	1 (8%)	1 (8%)	1 (8%)	
Significativa/severa	2 (17%)	0 (0%)	2 (17%)	0 (0%)	2 (17%)	
Flusso vena porta						
Normale	11 (92%)	12 (100%)	12 (100%)	11 (92%)	8 (67%)	0.174
Ridotto	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)	3 (33%)	
Splenomegalia						
Assente	11 (92%)	11 (92%)	9 (75%)	12 (100%)	11 (92%)	0.654
Moderata	1 (8%)	1 (8%)	2 (17%)	0 (0%)	1 (8%)	

*La valutazione ecografica a 6 mesi dall'inizio del trattamento è disponibile in 11 soggetti.

7. Fattori predittivi di astinenza a 12 mesi nei pazienti che hanno completato il percorso

Complessivamente, 4 (33%) fra le persone che hanno completato il percorso sono risultate essere astinenti a 12 mesi dall'inizio del trattamento. Nonostante la ridotta casistica, è stata condotta un'analisi finalizzata a valutare se ci fossero dei parametri rilevabili all'inizio del percorso capaci di predire l'efficacia dello stesso in termini di astinenza a 12 mesi.

Come risulta dalla tabella 9 coloro che a 12 mesi risultavano astinenti avevano un'età leggermente più bassa ed erano più spesso di genere femminile.

Tra i parametri sociodemografici, un grado di istruzione superiore, quale la laurea, è risultato essere significativamente associato con l'astinenza a 12 mesi dall'inizio del trattamento.

La diagnosi di DUA posta secondo i criteri del DSM-5 non ha permesso di cogliere caratteristiche che differenziassero coloro che a 12 mesi erano astinenti da chi non aveva mantenuto l'astensione. Parimenti le diagnosi di disturbo di personalità e/o di disturbo dell'umore e la presenza di gravi traumi familiari in anamnesi non sono risultate essere un fattore differenziante gli astinenti dai non astinenti a 12 mesi.

Tre fra coloro che non erano astinenti a 12 mesi avevano in anamnesi ricoveri per disassuefazione e percorsi in comunità terapeutico residenziali precedenti al programma CATIA, mentre la persona con ricovero precedente al trattamento risultata astinente a 12 mesi era stata ricoverata in ambiente internistico (diagnosi di epatite acuta esotossica) e durante la degenza non aveva presentato sintomi di astinenza.

I dati biochimici basali non differiscono fra i due gruppi.

Ognuno dei 4 partecipanti astinenti a 12 mesi assumeva antidepressivi.

Tabella 9. Caratteristiche basali antropometriche, cliniche e biochimiche dei partecipanti che hanno concluso il percorso.

	Soggetti astinenti	Soggetti non astinenti	p
Caratteristiche antropometriche			
Età (anni)	45 (36 – 49)	49 (48 – 56)	0.154
Sesso [femminile]	3 (75%)	5 (63%)	0.665

Nazionalità [italiana]	4 (100%)	7 (88%)	0.460
Istruzione			
Licenza media inferiore	1 (25%)	3 (37%)	
Licenza media superiore	0 (0%)	5 (63%)	0.017
Laurea	3 (75%)	0 (0%)	
Adottati	2 (50%)	0 (0%)	
Situazione familiare			
Celibi/nubili	0 (0%)	3 (37%)	
Sposati o con relazione stabile	4 (100%)	3 (37%)	0.117
Separati/divorziati	0 (0%)	2 (25%)	
Con prole	3 (75%)	5 (63%)	0.665
Situazione lavorativa			
Inoccupati	4 (100%)	5 (63%)	
Occupati	0 (0%)	1 (13%)	0.549
Pensionati	0 (0%)	1 (13%)	
Caratteristiche cliniche			
N° di criteri diagnosi DUA soddisfatti	8 (5 – 10)	8 (7 – 9)	1.000
Ricoveri/percorsi comunitari precedenti al trattamento	1 (25%)	3 (37%)	0.665
Disturbi dell'umore	3 (75%)	4 (50%)	0.576
Disturbi di personalità	3 (75%)	5 (63%)	1.000
Gravi traumi familiari in anamnesi	2 (50%)	5 (63%)	1.000
Parametri biochimici			
Leucociti (10 ⁹ /L)	6.23 (4.75 – 7.83)	7.25 (4.59 – 9.33)	0.683
Piastrine (x 10 ³ /μL)	226.5 (192.5 – 241)	259.5 (218 – 323.5)	0.283
MCV (fL)	92.5 (89.5 – 98.5)	93.5 (90 – 97)	0.933
INR	0.97 (0.95 – 1.23)	1 (0.975 – 1.03)	0.570
Emoglobina (g/dL)	13.85 (12.65 – 14.55)	13.8 (13.1 – 14.35)	0.933
AST (UI/dL)	55 (27 – 93.5)	23.5 (20 – 65)	0.683

ALT (UI/dL)	37.5 (25 – 42.5)	19.5 (13.5 – 68.5)	0.570
Gamma GT	51 (39 – 331.5)	53.5 (29 – 321)	1.000
Fosfatasi alcalina	90.5 (59.5 – 247.5)	81 (62 – 96)	0.683
Bilirubina (mg/dL)	0.645 (0.56 – 1.69)	0.76 (0.465 – 0.87)	1.000
Creatinina (mg/dL)	0.575 (0.455 – 0.685)	0.705 (0.605 – 1.02)	0.154
Colesterolo totale (mg/dL)	227 (191 – 287)	261 (235 – 292)	0.461
Colesterolo HDL (mg/dL)	75 (70 – 83)	66 (54 – 86)	0.570
Trigliceridi (mg/dL)	95 (72 – 114)	123 (78 – 165)	0.368
Sodio (mmol/L)	138 (136 – 139)	138 (136 – 140)	0.808
Potassio (mmol/L)	4.1 (3.8 – 4.2)	4.1 (4.0 – 4.3)	1.000
Trattamenti farmacologici			
Benzodiazepine	2 (50%)	3 (37%)	1.000
Antidepressivi	4 (100%)	4 (50%)	0.208
Alcover	2 (50%)	3 (37%)	1.000
Naltrexone	1 (25%)	2 (25%)	1.000
Baclofene	0 (0%)	0 (0%)	1.000
Acamprosato	0 (0%)	1 (13%)	1.000
Disulfiram	1 (25%)	2 (25%)	1.000
Neurolettici/antipsicotici atipici	1 (25%)	1 (13%)	1.000
Anticonvulsivanti	0 (0%)	1 (13%)	1.000

Come risulta dalla tabella 10 non ci sono differenze significative fra i due gruppi nei punteggi del questionario CORE-OM. Si può osservare tuttavia che gli astinenti a 12 mesi avevano un punteggio basale maggiore nel dominio del rischio per sé e del rischio per gli altri (CORE-R).

Per quanto riguarda il questionario DERS non ci sono differenze significative fra i due gruppi fatta eccezione per la scala Mancanza di Controllo (v. più avanti).

Tabella 10. Punteggi basali dei questionari dei partecipanti che hanno portato a termine il trattamento.

	Soggetti astinenti	Soggetti non astinenti	p
CORE-OM			
CORE B	2.88 (1.78-3.38)	2.13 (1.63-3.25)	0.570
CORE P	2.21 (1.75-2.54)	2.21 (1.50-2.75)	0.933
CORE F	1.37 (1.04-1.87)	1.54 (1.13-2.38)	0.461
CORE R	0.5 (0.25-0.75)	0.17 (0.00-0.54)	0.461
CORE T	1.61 (1.50-1.92)	1.56 (1.14-2.25)	0.683
CORE T-R	1.91 (1.71-2.23)	1.82 (1.42-2.68)	1.000
DERS			
Ders MA	17 (13-24)	17 (11-25)	0.808
Ders DD	19 (16-23)	19 (13-22)	0.570
Ders MC	22 (20-25)	13 (11-17)	0.016
Ders RA	7 (5-9)	8 (6-11)	0.570
Ders MF	24 (20-28)	24 (20-27)	1.000
Ders CL	16 (11-18)	13 (9-16)	0.570
Ders T	102 (89-119)	100 (64-117)	0.683

Come risulta dalla figura 7 diversamente da coloro che non risulteranno astinenti a 12 mesi, gli astinenti al basale hanno un punteggio più elevato nella scala che riflette la difficoltà nel mantenere il controllo sui propri comportamenti quando si provano emozioni negative (Mancanza di Controllo).

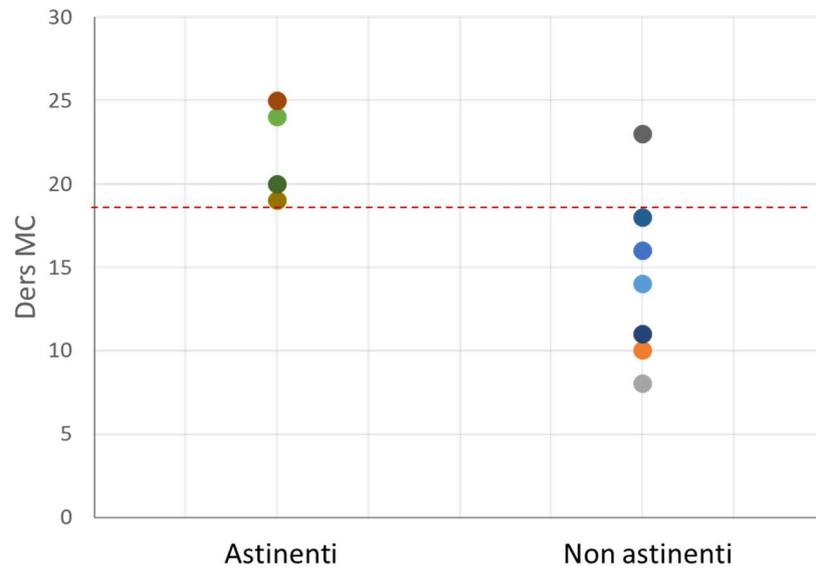


Figura 7. Valori individuali nella scala Mancanza di Controllo dei soggetti astinenti e non astinenti al basale.

Come risulta dalla figura 8 il punteggio della scala Mancanza di Controllo nei pazienti astinenti a 12 mesi migliora nel tempo, mentre nei pazienti non astinenti rimane sostanzialmente invariato.

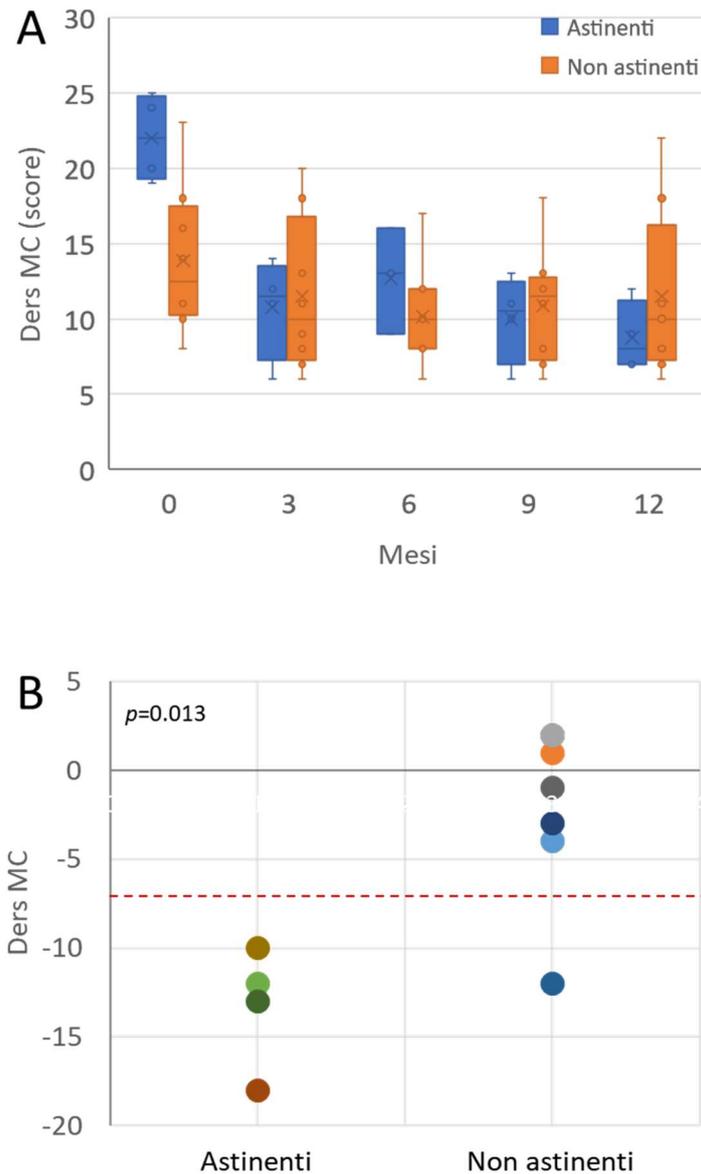


Figura 8. Variazione dei punteggi della scala Mancanza di Controllo nel corso dello studio

8. Riflessioni qualitative su 5 partecipanti

La partecipante 3 aveva 69 anni. L'uso continuativo di alcol aveva causato un disagio clinico significativo in ambito psicologico, sociale e biologico (sindrome di astinenza) tale da far giungere a una diagnosi di DUA grave (10 criteri soddisfatti). In particolare, emergeva conflittualità con il marito, espressa in modo passivo-aggressivo, e perdita di interessi sociali come conseguenza del pensionamento avvenuto tre anni prima. Questo quadro era complicato da una depressione maggiore, misuso di benzodiazepine e, soprattutto, da una forte tendenza alla negazione del

problema con l'alcol, tale da rendere necessario l'uso frequente dell'etilometro in modo da dare alla paziente un rimando di realtà (dato che la paziente inizialmente non ammetteva).

L'uso problematico di alcol risaliva al momento del pensionamento avvenuto un paio d'anni prima.

Al momento dell'ingresso era seguita dal SerDP da quasi tre anni e si riscontrava una lieve steatosi in assenza di evidenti alterazioni degli esami ematici.

Questa persona ha partecipato al trattamento con una modalità particolarmente ambivalente. Sia il ricovero sia la partecipazione al trattamento gruppale hanno avuto luogo in quanto spinta dal SerDP e dal marito.

Il giorno stesso dell'ingresso era stata dimessa da una Casa di Cura presso cui era stata ricoverata un mese per disassuefazione da alcol, stabilizzazione della sintomatologia clinica e impostazione della terapia farmacologica di mantenimento.

I risultati dei questionari al basale riflettevano la spinta alla negazione della paziente ed erano dunque soggetti a una distorsione ripetutasi anche a 3 mesi dall'inizio del trattamento. Infatti al "tempo zero" il punteggio risultava essere nella popolazione non clinica per entrambi i questionari e a tre mesi il punteggio era ulteriormente migliorato (in entrambi i questionari) nonostante la ricaduta fosse iniziata ancor prima di prendere parte alla prima seduta di gruppo (ricaduta riscontrata in diverse occasioni attraverso etilometrie effettuate nel corso degli incontri). Entrambi i questionari – che non è stato possibile somministrare al sesto mese in quanto la paziente era irrintracciabile - rilevano invece la consapevolezza della ricaduta e il disagio psicologico che l'accompagnava ai follow up a 9 e 12 mesi. Parimenti si verificava un netto incremento degli enzimi indicatori di citonecrosi epatica.

Per quanto riguarda la modalità di partecipazione alle sedute di gruppo la paziente non si dimostrava in grado di comprendere e rielaborare le abilità insegnate ed era evidente che le sue capacità di attenzione erano, almeno in parte, condizionate dalla ripresa del potus (non si è avuto il tempo necessario per effettuare test neuropsicologici).

La partecipazione al gruppo è stata pressoché assidua per tre mesi e la partecipante non è stata disponibile a protrarre il trattamento per raggiungere la sobrietà. Inoltre, non è stato nemmeno possibile avviare un intervento familiare così come proposto dall'équipe curante allo scopo di ridurre l'intensa conflittualità coniugale, rivelatasi il principale fattore scatenante le disregolazioni emotive e, dunque, le ricadute. A distanza di un anno dall'ingresso permanevano dunque tutte le

problematiche in ambito psicologico, sociale e biologico e i criteri soddisfatti sono passati da 10 a 9 in quanto non si erano nuovamente presentati episodi di trauma da caduta.

Il partecipante 5 aveva 40 anni. L'uso continuativo di alcol aveva causato un disagio clinico significativo in ambito psicologico e sociale tale da far giungere a una diagnosi di DUA grave (9 criteri soddisfatti) con alterazioni degli esami ematici. Questo quadro era complicato da un disturbo da uso di cocaina moderato-grave, da un disturbo da uso di cannabis moderato-grave, da un abuso di benzodiazepine e da un disturbo di personalità NAS con dispercezioni corporee.

Questa persona aveva preso parte a un programma di comunità terapeutico residenziale fallito nella fase di reinserimento a causa di una serie di ricadute.

La partecipazione al gruppo è stata assidua per circa 5 mesi e la conclusione del trattamento è stata decisa in seguito a violazioni dei limiti ripetute, in particolare ritardi e comportamenti oppositivi provocatori nel corso delle sedute [183].

A seguito della fine del trattamento, durato circa sei mesi, ha concordato un ricovero in Casa di Cura allo scopo di sperimentarsi senza alcol. Si è tuttavia autodimesso dopo una settimana.

A distanza di un anno dall'ingresso si osservava una riduzione del numero di criteri soddisfatti (da 9 a 6), in particolare un miglioramento dell'ambito psicologico e un inizio di miglioramento dell'ambito sociale (si era iscritto a un corso professionalizzante). Le alterazioni degli esami ematici rientravano nella norma già dal terzo mese e rimanevano nella norma in tutte le successive rilevazioni.

Questo l'andamento dei questionari. Al basale il valore CORE T-R indica un disagio psicologico grave (2,78), a tre mesi lieve, a sei mesi moderato, a 9 mesi un basso livello distress e a 12 mesi un disagio psicologico moderato. Il punteggio totale del questionario DERS indica significative difficoltà di regolazione emotiva (107) al basale che si riducono a tre mesi dall'inizio del trattamento (82), tornano a essere significative a sei mesi (107), sono pressoché assenti a 9 (61) e a 12 tornano a essere ai limiti superiori della norma (75).

Il partecipante 8 aveva 34 anni. L'uso continuativo di alcol aveva causato un disagio clinico significativo in ambito psicologico, sociale e biologico (sindromi di astinenza) tale da far giungere a una diagnosi di DUA grave (9 criteri soddisfatti). Stava inoltre affrontando il lutto per la scomparsa della madre con la quale aveva avuto un rapporto simbiotico. Questo quadro era complicato da:

disturbo narcisistico di personalità (con tratti istrionici), sindrome depressiva, abuso di farmaci e co-dipendenza (cannabis). L'uso problematico di alcol risaliva a diversi anni prima (almeno 5).

Al basale era seguito dall'ambulatorio di alcologia da 7 mesi, si riscontravano alterazioni degli esami ematici (MELD 15) e steatosi di grado severo. Era stato inoltre dimesso 7 mesi prima con diagnosi di epatite acuta esotossica e ricoverato un mese dopo l'inizio del trattamento per ematemesi cui è seguita legatura elastica di varici esofagee.

La partecipazione al gruppo è stata assidua e la conclusione a 10 mesi dall'inizio del percorso concordata (vi era stata una pausa di almeno un mese nel corso dell'estate).

A distanza di un anno dall'ingresso si osservava una remissione iniziale. Gli esami ematici miglioravano notevolmente nel corso del trattamento. Di seguito la successione di alcuni dei valori a partire dal basale e alle successive rilevazioni: AST 117, 41, 32, 33, 38; ALT 37, 15, 17, 18, 26; GGT 612, 294, 267, 311, 305.

Al basale il valore CORE T-R indica disagio psicologico grave (2,5), i mesi successivi si attesta su un'assenza di disagio. Il punteggio totale del questionario DERS indica significative difficoltà (106) al basale e assenza di difficoltà nelle rilevazioni successive.

A distanza di un anno dall'ingresso la diagnosi era di DUA in remissione iniziale.

La partecipante 12 aveva 50 anni, sposata, con due figli. L'uso continuativo di alcol aveva causato un disagio clinico significativo in ambito psicologico e familiare tale da far giungere a una diagnosi di DUA grave (6 criteri soddisfatti). In particolare, riferiva intenso malcontento da parte del marito. Stava inoltre affrontando il lutto per la recente scomparsa della madre con la quale aveva avuto – come con il padre – un rapporto conflittuale. Questo quadro era complicato da: disturbo istrionico di personalità, disturbo bipolare II e co-dipendenza (cannabis e nicotina). L'uso problematico di alcol risaliva a diversi anni prima (almeno 5).

Al momento dell'ingresso era seguita dal SerDP da tre mesi e non si riscontravano alterazioni degli esami ematici, né segni di steatosi.

La partecipazione al gruppo è stata assidua e la conclusione, dopo circa quattro mesi di percorso, concordata.

A distanza di un anno dall'ingresso la diagnosi era di DUA in remissione iniziale.

Al basale il valore CORE T-R indicava disagio psicologico moderato (1,57); a 3 mesi dall'inizio del trattamento lieve, a 6 e 9 un basso livello di distress (popolazione non clinica) e a 12 "salute". Il

punteggio totale del questionario DERS al basale indicava significative difficoltà di regolazione emotiva (98). Si riduceva nettamente a tre e sei mesi (63) per poi scendere ancora.

Inaspettata la rilevazione di una steatosi epatica lieve a 12 mesi nonostante la paziente fosse astinente da diversi mesi (assumeva disulfiram da 7 mesi circa).

Il drop out 1 aveva 44 anni. L'uso continuativo di alcol aveva causato un disagio clinico significativo in ambito psicologico, sociale e biologico (tolleranza) tale da far giungere a una diagnosi di DUA grave (10 criteri soddisfatti) e questo quadro era complicato da un disturbo narcisistico di personalità e gravi traumi familiari. In particolare, riferiva intensa conflittualità con la compagna e con la madre e, non di rado, non era in grado di recarsi sul posto di lavoro a causa dell'uso di alcol la sera precedente. Gli episodi rabbiosi si caratterizzavano per un alto livello di aggressività verbale e, a volte, culminavano nello scagliare e rompere oggetti.

L'uso problematico di alcol risaliva a diversi anni prima (almeno una decina) e nella tarda adolescenza e nei primi anni dell'età adulta aveva fatto uso di ecstasy e cocaina. Al basale non aveva co-dipendenze (nicotina esclusa) ed era seguito dal SerDP da almeno due anni.

Dimesso da reparto di medicina interna poco più di un mese prima dell'ingresso al programma CATIA con diagnosi di pancreatite acuta ad evoluzione necrotica da ipertrigliceridemia in sospetta dislipidemia familiare.

Al basale presentava steatosi di grado severo senza alterazioni degli esami ematici (GGT 851 due mesi prima dell'ingresso al trattamento CATIA).

Nonostante il dichiarato proposito di frequentare il percorso la partecipazione al gruppo si concludeva dopo una manciata di sedute, dapprima a causa di una ricaduta il cui livello di impulsività era stato tale da allontanarsi da casa per alcuni giorni e, successivamente, per riferiti motivi di lavoro.

L'impressione dello scrivente è che il disturbo narcisistico di personalità fosse di portata tale da rendergli intollerabile condividere lo spazio terapeutico con gli altri partecipanti.

Differentemente dagli altri drop out è stato possibile rilevare i parametri medici e psicologici ogni tre mesi in quanto si è reso disponibile a essere seguito tramite colloqui psicologici individuali a cadenza settimanale - fatta eccezione per il mese di agosto - cui ha preso parte perlopiù puntualmente.

La scelta di erogare colloqui psicologici a cadenza settimanale è stata fatta alla luce della gravità delle condizioni cliniche del paziente. Il paziente è stato infatti ricoverato quattro volte fra gennaio 2017 e gennaio 2018 - ovvero dal momento del suo ingresso al percorso CATIA fino alla conclusione del follow up - a causa di recidiva di pancreatite acuta necrotico emorragica-correlata ad abuso etilico, epatite acuta alcolica, pancreatite ricorrente e postumi di pancreatite acuta esotossica.

Il progetto terapeutico alla base dei colloqui è stato improntato alla prevenzione della ricaduta e all'efficacia interpersonale nell'ipotesi che una diminuzione della conflittualità familiare potesse rendere meno necessari l'evitamento dei problemi e il rilassamento ottenuti grazie all'abuso alcolico. In particolare, sono stati condotti numerosi interventi i cui scopi principali erano: 1) far sì che il paziente si rappresentasse i vissuti della compagna e della madre; 2) aiutarlo a esprimersi e fare richieste in modo efficace.

Gli interventi non sono stati tuttavia sufficienti a impedire la conclusione della convivenza, peraltro già in forte crisi al momento dell'ingresso al trattamento proprio a causa degli abusi alcolici del paziente.

L'eziologia degli abusi alcolici può essere ricondotta all'alcolismo del padre, ai comportamenti violenti di quest'ultimo ai danni della moglie (a cui il figlio era esposto) e all'abbandono del tetto coniugale da parte del genitore, resosi irrintracciabile durante l'infanzia del paziente che non lo ha mai più incontrato.

A distanza di circa un anno dall'inizio dei colloqui individuali il paziente è stato informato della morte del padre dai Carabinieri e si è recato presso l'abitazione del genitore e presso la caserma per ritirarne gli effetti personali. La morte a causa di patologia correlata all'alcolismo, lo stato di degrado dell'abitazione e la notizia che il padre aveva costituito una nuova famiglia e avuto un altro figlio maschio, ha provocato una recrudescenza dei vissuti abbandoniche, di rabbia e di autodenigrazione.

Di lì a poco fui contattato dalla madre del paziente che riferì di essere stata fatta oggetto di gravi minacce da parte del figlio e, vista l'evidenza della ripresa degli abusi alcolici e le numerose negazioni, mi resi disponibile a proseguire i colloqui a condizione che si prestasse a rilevazione etilometrica all'inizio di ogni seduta. Tale richiesta ha provocato un rifiuto irrevocabile e i colloqui si sono conclusi vista la mancanza di collaborazione su un aspetto basilare della cura.

Al basale il valore CORE T-R indicava disagio psicologico moderato (1,89); a 3 mesi lieve, a 6 grave, a 9 moderato e a 12 lieve. Il punteggio totale del questionario DERS al basale non indicava difficoltà (67) per quanto l'osservazione del paziente e colloqui con i familiari avessero evidenziato notevoli

difficoltà di regolazione emotiva (rispecchiate dal punteggio totale del questionario in occasione della rilevazione a tre (79), sei (84) e nove mesi (78)).

Questo caso esemplifica la portata devastante con cui i traumi nell'età dello sviluppo condizionano la vita di chi li ha subiti e come la stessa diagnosi di disturbo di personalità sia insufficiente di fronte a comportamenti che vanno letti come espressione di parti non integrate, a loro volta risultanti da un attaccamento disorganizzato [193]. Quest'ultima considerazione riveste una notevole importanza in quanto 14 pazienti su 22 (63,6%) hanno gravi traumi familiari in anamnesi (nei pazienti che hanno interrotto il percorso prematuramente questa percentuale si attesta al 70%).

DISCUSSIONE

Questo lavoro dimostra che il Centro Alcológico a Trattamento Intensivo Ambulatoriale (CATIA) riesce a mantenere la sobrietà a un anno dall'inizio del trattamento nel 22,7% dei pazienti arruolati (5 su 22). Per quanto questa percentuale sia in assoluto bassa bisogna tenere in considerazione che sono stati arruolati pazienti rivelatisi resistenti a trattamenti precedenti.

Solitamente ai pazienti resistenti alle cure ambulatoriali standard vengono proposti ricoveri presso Case di Cura e percorsi presso comunità terapeutico residenziali e questi trattamenti hanno una bassa adesione e costi elevati. In questa prospettiva, CATIA può essere considerato un approccio più ecologico in quanto fornisce al paziente abilità utili a modificare il proprio ambiente di vita, evitando il ricorso a ricoveri in strutture specialistiche e di conseguenza abbattendo i costi connessi.

Un ulteriore aspetto che ha inciso in maniera significativa sulla percentuale di successo del trattamento intensivo è rappresentato dall'elevato tasso di abbandono.

In letteratura la giovane età, insieme a una bassa alleanza terapeutica, ai disturbi di personalità e ai deficit cognitivi, è considerata uno dei maggiori fattori di rischio per drop-out dal trattamento [194]. Nel presente studio il tasso di abbandono del percorso è stato del 45% e, per quanto l'età non sia risultata un fattore di rischio di drop out a causa dell'esiguità del campione, si registrano gli abbandoni della persona più giovane (29 aa), di una di 38 e di una di 40.

L'elevata presenza di gravi traumi nella sfera delle relazioni familiari indica la possibilità che in alcuni casi la diagnosi di disturbo di personalità vada integrata con una comprensione dei comportamenti problematici dei pazienti quali espressioni di parti del sé non integrate [193].

I pazienti arruolati presentavano bassa comorbidità internistica ed elevata comorbidità psicopatologica. Questo dato è da attribuire al fatto che la maggior parte dei pazienti (18) è stata inviata dai Centri Alcológicos dei SerDP e una minor parte (4) dall'ambulatorio alcológico ospedaliero.

1. Impatto del trattamento intensivo ambulatoriale sul disagio psicologico (questionario CORE-OM)

I risultati inerenti al dominio del benessere soggettivo (CORE B) possono essere letti in considerazione del fatto che la somministrazione dei questionari a 3 mesi dall'inizio del trattamento è avvenuta sempre prima della conclusione dei 48 incontri necessari a mantenere l'accordo terapeutico (a causa delle pause estive e natalizie e a causa di assenze dei partecipanti dovute a ricadute e ricoveri) e, pertanto, in considerazione del fatto che 7 su 12 dei pazienti che hanno concluso il trattamento vi hanno preso parte per più di 3 mesi, arrivando dunque a beneficiarne pienamente dopo la prima rilevazione (e dunque a circa 5-6 mesi dall'ingresso). Si può poi ipotizzare che gli effetti del trattamento si siano mantenuti anche a 9 mesi dall'ingresso e che, a 12 mesi, il venir meno del benessere raggiunto sia dovuto a ricadute, al riemergere delle problematiche e delle difficoltà che il DUA permetteva di evitare, al venir meno del senso di novità e dell'entusiasmo per il raggiungimento della sobrietà e al venir meno degli effetti protettivi dell'ambiente terapeutico.

Una riflessione di tipo qualitativo potrebbe essere utile a comprendere meglio l'incremento della mediana a 12 mesi: in un campione così ridotto infatti questo valore è influenzato significativamente da singoli punteggi particolarmente elevati. A tal proposito si consideri che una persona – per quanto a 12 mesi fosse astinente – era estremamente critica con sé stessa per un lieve misuse di benzodiazepine (punteggio CORE B: 3) e che un'altra – per quanto anch'essa astinente a 12 mesi – ha totalizzato un punteggio CORE B di 1,75 a causa di un improvviso peggioramento delle condizioni di salute di un parente stretto.

Si tenga infine presente che il cut-off italiano del dominio benessere soggettivo è 1,84 per le femmine e 1,4 per i maschi. Come risulta dalla tabella 4 rispetto ai pazienti presi in considerazione – di cui il 70% è di genere femminile – la mediana a 12 mesi è 2,25.

I risultati inerenti al dominio dei sintomi depressivi, ansiosi, dei disturbi derivanti da traumi psicologici e dei disturbi fisici (CORE P) possono essere letti in considerazione del fatto che la somministrazione dei questionari a 3 mesi dall'inizio del trattamento è avvenuta sempre prima della conclusione dei 48 incontri necessari a mantenere l'accordo terapeutico (a causa delle pause estive e natalizie e a causa di assenze dei partecipanti dovute a ricadute e ricoveri) e, pertanto, in considerazione del fatto che 7 su 12 dei pazienti che hanno concluso il trattamento vi hanno preso parte per più di 3 mesi, arrivando dunque a beneficiarne pienamente dopo la prima rilevazione (e dunque a circa 5-6 mesi dall'ingresso). Si può poi ipotizzare che gli effetti del trattamento si siano

mantenuti anche a 9 mesi dall'ingresso e che, a 12 mesi, la ripresa dei sintomi sia dovuta a ricadute, al riemergere delle problematiche e delle difficoltà che il DUA permetteva di evitare, al venir meno del senso di novità e dell'entusiasmo per il raggiungimento della sobrietà e al venir meno del senso di protezione e sostegno derivanti dalla partecipazione ai quattro gruppi settimanali.

Si tenga presente infine che il cut-off italiano per la dimensione CORE P è 1,43 per le femmine e 1,3 per i maschi. Come risulta dalla tabella 4 rispetto ai pazienti presi in considerazione – di cui il 70% è di genere femminile - la mediana a 12 mesi è 1,74.

I risultati inerenti al dominio del funzionamento generale e sociale e al funzionamento nelle relazioni intime, (CORE F) possono essere letti in considerazione del fatto che la somministrazione dei questionari a 3 mesi dall'inizio del trattamento è avvenuta sempre prima della conclusione dei 48 incontri necessari a mantenere l'accordo terapeutico (a causa delle pause estive e natalizie e a causa di assenze dei partecipanti dovute a ricadute e ricoveri) e, pertanto, in considerazione del fatto che 7 su 12 dei pazienti che hanno concluso il trattamento vi hanno preso parte per più di 3 mesi, arrivando dunque a beneficiarne pienamente dopo la prima rilevazione (e dunque a circa 5-6 mesi dall'ingresso). Si può inoltre ipotizzare che gli effetti del trattamento si siano mantenuti anche a 9 mesi dall'ingresso e che la discesa del livello di funzionamento a 12 mesi sia dovuta a ricadute, al riemergere delle problematiche e delle difficoltà che il DUA permetteva di evitare, al venir meno del senso di novità e dell'entusiasmo per il raggiungimento della sobrietà e al venir meno del senso di protezione e sostegno derivanti dalla partecipazione ai quattro gruppi settimanali.

Inoltre, va tenuto presente che il cut-off italiano per la scala CORE F è 1,30 per le femmine e 1,29 per i maschi. Come risulta dalla tabella 4 rispetto ai pazienti presi in considerazione – di cui il 70% è di genere femminile - la mediana a 12 mesi è 1,16 e dunque si tratta di un valore rientrante nella popolazione non clinica.

I risultati del dominio rischio per sé e rischio per gli altri (CORE R) riflettono il fatto che fra coloro che hanno concluso il trattamento non figuravano persone con franche tendenze suicidarie, né con comportamenti autolesivi, né con diagnosi di disturbo di personalità antisociale.

È inoltre di un certo interesse che all'item "Mi sono fatto del male fisicamente o ho messo seriamente in pericolo la mia salute" sia stato perlopiù risposto "Per nulla", nonostante il potus in fase attiva, l'inizio di un percorso in una struttura ospedaliera, ricoveri per disassuefazione alle spalle, traumi da caduta, epatopatie, pancreatiti e sintomi astinenziali. Questa assenza di consapevolezza può essere letta da una parte come la risultante dei processi di pensiero utili a

ridurre la dissonanza cognitiva e, dall'altra, come attestazione della funzione di automedicazione svolta dall'alcol.

L'andamento del punteggio totale più comunemente utilizzato (CORE T-R) può essere letto in considerazione del fatto che la somministrazione dei questionari a 3 mesi dall'inizio del trattamento è avvenuta sempre prima della conclusione dei 48 incontri necessari a mantenere l'accordo terapeutico (a causa delle pause estive e natalizie e a causa di assenze dei partecipanti dovute a ricadute e ricoveri) e, pertanto, in considerazione del fatto che 7 su 12 dei pazienti che hanno concluso il trattamento vi hanno preso parte per più di 3 mesi, arrivando dunque a beneficiarne pienamente dopo la prima rilevazione (e dunque a circa 5-6 mesi dall'ingresso).

Si può inoltre ipotizzare che l'ulteriore miglioramento a 9 mesi dall'ingresso sia dovuto a un effetto alone del trattamento e che, venuto meno questo effetto, la ripresa del disagio a 12 mesi sia dovuta al riemergere delle problematiche e delle difficoltà che il DUA permetteva di evitare, al venir meno del senso di novità e dell'entusiasmo per il raggiungimento della sobrietà e al venir meno della protezione e del sostegno derivanti dalla partecipazione ai quattro gruppi settimanali.

Si tenga presente infine che il cut-off italiano per il punteggio totale esclusi gli item del rischio è 1,42 per le femmine e 1,27 per i maschi. Come risulta dalla tabella 4 rispetto ai pazienti presi in considerazione – di cui il 70% è di genere femminile - la mediana a 12 mesi è 1,74.

2. Impatto del trattamento intensivo ambulatoriale sulla regolazione emotiva (questionario DERS)

I risultati della scala Mancanza di Accettazione (DERS MA) possono essere letti in considerazione del fatto che la somministrazione dei questionari a 3 mesi dall'inizio del trattamento è avvenuta sempre prima della conclusione dei 48 incontri necessari a mantenere l'accordo terapeutico (a causa delle pause estive e natalizie e a causa di assenze dei partecipanti dovute a ricadute e ricoveri) e, pertanto, in considerazione del fatto che 7 su 12 dei pazienti che hanno concluso il trattamento vi hanno preso parte per più di 3 mesi, arrivando dunque a beneficiarne pienamente dopo la prima rilevazione (e dunque a circa 5-6 mesi dall'ingresso). Si può inoltre ipotizzare un effetto alone del trattamento a 9 mesi e che la flessione nel mantenimento dei risultati a 12 mesi sia dovuta a ricadute, al riemergere delle problematiche e delle difficoltà che il DUA permetteva di evitare, al venir meno del senso di novità e dell'entusiasmo per il raggiungimento della sobrietà e al venir meno della protezione e del sostegno derivanti dalla partecipazione ai quattro gruppi settimanali.

Inoltre va tenuto presente che l'adattamento italiano del questionario ha rilevato un valore medio della scala Mancata Accettazione di 11,59 [189] e che tale valore è raggiunto a 3 e poi mantenuto a 6 e 9 mesi dall'inizio del trattamento (Tabella 6).

I risultati della scala Difficoltà nella Distrazione (DERS MC) possono essere letti in considerazione della centralità che la pratica di mindfulness riveste nel succedersi delle sedute di gruppo. Si può inoltre ipotizzare un effetto alone del trattamento a 9 mesi e che la flessione nel mantenimento dei risultati a 12 mesi sia dovuto al venir meno della pratica svolta a casa, a ricadute, al riemergere delle problematiche e delle difficoltà che il DUA permetteva di evitare, al venir meno del senso di novità e dell'entusiasmo per il raggiungimento della sobrietà e al venir meno del senso di protezione e sostegno derivanti dalla partecipazione ai quattro gruppi settimanali.

Inoltre va tenuto presente che l'adattamento italiano del questionario ha rilevato un valore medio della scala Difficoltà nella Distrazione di 12,83 [189] e che tale valore è pienamente raggiunto a 9 mesi dall'inizio del trattamento (Tabella 6).

I risultati della scala Mancanza di Fiducia (DERS MF) riflettono un basso livello di fiducia dei partecipanti rispetto alle proprie capacità di gestire e modulare le emozioni negative. In particolare possono essere letti in considerazione di un effetto non ottimale del trattamento per quanto riguarda l'abilità dell'accumulare emozioni positive nel lungo termine (che consiste nel costruire una vita che sia degna di essere vissuta sulla base dei propri valori e delle proprie priorità nel lungo periodo), l'abilità della mastery (che consiste nel fare almeno una cosa al giorno per acquisire un senso di realizzazione), l'abilità del gestire in anticipo (che consiste nel pianificare come affrontare le difficoltà immaginando di trovarci e di farvi fronte efficacemente) e l'abilità della mindfulness delle emozioni del momento (che consiste nell'osservare, descrivere e permettere le emozioni senza giudicarle o cercare di inibirle, bloccarle o distrarsi da esse) [179].

Inoltre va tenuto presente che l'adattamento italiano del questionario ha rilevato un valore medio della scala Mancanza di Fiducia di 10,89 [189] e che tale valore non è stato raggiunto in nessuna delle rilevazioni (come risulta dalla Tabella 6 il massimo avvicinamento è avvenuto a 9 mesi dall'inizio del trattamento). Proprio alla luce del mancato raggiungimento del valore medio del campione utilizzato per l'adattamento italiano del questionario sarà interessante esplorare i risultati di questa scala in futuri studi prospettici di efficacia.

I risultati della scala Mancanza di Controllo (DERS MC) possono essere letti in base all'ipotesi di un effetto alone del trattamento a 9 e a 12 mesi.

In alternativa si potrebbe ritenere che gli item della scala Mancanza di Controllo siano stati associati più a comportamenti impulsivi legati a stati di ubriachezza e a forme di aggressività manifesta che a ricadute funzionali all'evitamento dei problemi e all'ottundimento (in altri termini si ipotizza che gli item della scala non siano associabili alla ricerca di ottundimento e all'evitamento dei problemi attraverso l'alcol, pur essendo questi degli esempi di perdita di controllo).

Inoltre va tenuto presente che l'adattamento italiano del questionario ha rilevato un valore medio della scala Mancanza di Controllo di 10,55 [189] e che tale valore è raggiunto a 12 mesi dall'inizio del trattamento (Tabella 6).

I risultati della scala Difficoltà nel Riconoscimento (DERS MC) possono essere letti in considerazione del fatto che la somministrazione dei questionari a 3 mesi dall'inizio del trattamento è avvenuta sempre prima della conclusione dei 48 incontri necessari a mantenere l'accordo terapeutico (a causa delle pause estive e natalizie e a causa di assenze dei partecipanti dovute a ricadute e ricoveri) e, pertanto, in considerazione del fatto che 7 su 12 dei pazienti che hanno concluso il trattamento vi hanno preso parte per più di 3 mesi, arrivando dunque a beneficiarne pienamente dopo la prima rilevazione (e dunque a circa 5-6 mesi dall'ingresso). Si può inoltre ipotizzare un effetto alone del trattamento a 9 mesi e a 12 mesi e, parimenti, che le risposte agli item della scala Difficoltà nel Riconoscimento riflettano un duraturo miglioramento nella capacità di riconoscere e dare un significato ai propri stati emotivi.

Inoltre va tenuto presente che l'adattamento italiano del questionario ha rilevato un valore medio della scala Difficoltà nel Riconoscimento di 8,05 [189] e che tale valore è raggiunto dalla media rilevata a 6 e 12 mesi dall'inizio del trattamento (Tabella 6).

Si può ipotizzare che gli item della scala Ridotta Autoconsapevolezza riflettano un duraturo miglioramento nella capacità di prestare attenzione ai propri vissuti emotivi.

D'altro canto questi risultati possono essere letti in considerazione dell'esiguo numero - solo tre - degli item di questa scala e della loro formulazione che potrebbe ostacolare la distinzione tra gli aspetti funzionali e disfunzionali (rimuginazione e worry) dell'attenzione [189]. A tal proposito il fatto che la media del campione italiano per la scala Ridotta Autoconsapevolezza (5,8) sia raggiunta già a 3 mesi dall'inizio del trattamento avvalorerebbe l'ipotesi che la formulazione degli item non permetta di cogliere a sufficienza gli aspetti disfunzionali dell'attenzione [189].

La mediana del punteggio totale del DERS può essere letta in considerazione del fatto che la somministrazione dei questionari a 3 mesi dall'inizio del trattamento è avvenuta sempre prima della

conclusione dei 48 incontri necessari a mantenere l'accordo terapeutico (a causa delle pause estive e natalizie e a causa di assenze dei partecipanti dovute a ricadute e ricoveri) e, pertanto, in considerazione del fatto che 7 dei 12 pazienti che hanno concluso il trattamento vi hanno preso parte per più di 3 mesi, arrivando dunque a beneficiarne pienamente dopo la prima rilevazione (e dunque a circa 5-6 mesi dall'ingresso).

Si può inoltre ipotizzare che l'ulteriore miglioramento a 9 mesi dall'ingresso sia dovuto a un effetto alone del trattamento e che, venuta meno la pienezza di questo effetto a qualche mese dalla conclusione del percorso, si sia registrata una lieve ripresa delle difficoltà di regolazione emotiva ascrivibile al riemergere delle problematiche e delle difficoltà che il DUA permetteva di evitare, così come al venir meno del senso di novità e dell'entusiasmo per il raggiungimento della sobrietà e al venir meno della protezione e del sostegno derivanti dalla partecipazione ai quattro gruppi settimanali.

3. Impatto del trattamento intensivo ambulatoriale sui parametri biochimici

Fatta eccezione per gli effetti significativi del trattamento su parametri quali GGT e trigliceridi, la ridotta presenza di partecipanti con comorbidità internistica alcol-relata ha fatto sì che non si registrassero effetti significativi su altri parametri biochimici. Futuri studi prospettici su campioni più ampi di persone affette da DUA dovranno confermare l'associazione fra il trattamento intensivo ambulatoriale e la diminuzione di GGT e trigliceridi, nonché valutarne eventuali ulteriori effetti su campioni caratterizzati da una maggior presenza di comorbidità internistiche.

4. Impatto del trattamento intensivo ambulatoriale sui parametri ecografici

Analogamente a quanto osservato per i parametri laboratoristici, la ridotta presenza di partecipanti con comorbidità internistica alcol-relata ha fatto sì che non si registrassero effetti significativi sui parametri ecografici.

Futuri studi prospettici su campioni caratterizzati da una maggior presenza di comorbidità internistiche alcol-relate potranno valutare eventuali effetti del trattamento sui parametri ecografici.

5. Fattori predittivi di astinenza a 12 mesi nei pazienti che hanno completato il percorso

Futuri studi prospettici con campioni più ampi dovranno confermare l'associazione fra l'aver conseguito una laurea e l'astinenza a 12 mesi.

Inoltre, sarà utile approfondire su un campione più numeroso il ruolo di fattori quali l'essere sposati o avere una relazione stabile, l'essere inoccupati e l'essere stati adottati.

La diagnosi di DUA posta secondo i criteri del DSM-5 e una comparazione qualitativa di tali criteri non hanno permesso di cogliere caratteristiche che differenziassero coloro che a 12 mesi erano astinenti da chi non aveva mantenuto l'astensione.

Parimenti l'aver un disturbo di personalità e/o un disturbo dell'umore e gravi traumi familiari in anamnesi non è risultato essere un fattore in grado di discriminare gli astinenti dai non astinenti a 12 mesi.

Futuri studi prospettici con campioni più ampi potranno valutare se precedenti ricoveri per disassuefazione e percorsi presso comunità terapeutiche risultano essere fattori predittivi di difficoltà nel mantenere l'astinenza a 12 mesi (tre fra le persone che hanno concluso il percorso risultate non astinenti a 12 mesi avevano in anamnesi ricoveri per disassuefazione o percorsi in comunità terapeutico residenziali mentre fra le persone risultate astinenti a 12 mesi l'unica ricoverata prima del trattamento lo era stata in un reparto internistico e non aveva presentato sintomi di astinenza durante la degenza).

I dati biochimici non differiscono fra i due gruppi e ciò può essere dovuto alla ridotta presenza di persone affette da patologie internistiche alcol-relate. Una di queste, che presentava MELD 15 al basale, risultava astinente a 12 mesi.

Inoltre, sarà utile valutare su un campione più numeroso il ruolo di un fattore quale l'assunzione di antidepressivi.

Abbiamo scelto dei questionari non specifici per l'alcol in quanto il CORE-OM permette di valutare gli esiti dei trattamenti e, per via della sua ampia diffusione, di confrontare risultati di approcci diversi, e il DERS si basa su un'ampia letteratura che considera il deficit della regolazione degli affetti come uno dei fattori nucleari delle dipendenze patologiche e, inoltre, permette di discutere con i pazienti delle loro difficoltà di regolazione emotiva.

Come risulta dalla tabella 10 non ci sono differenze significative fra i due gruppi nei punteggi del questionario CORE-OM. Si può osservare tuttavia che gli astinenti a 12 mesi avevano un punteggio

basale maggiore nel dominio del rischio verso di sé e verso gli altri (CORE-R). L'ipotesi relativa a questa differenza – per quanto si tratti di una differenza statisticamente non significativa - è che coloro che ammettono di pensare di farsi del male/di progettare di mettere fine alla propria vita/di pensare che sarebbe meglio essere morti, di aver seriamente messo in pericolo la propria salute e di essere stati violenti fisicamente verso altri, nel farlo, si mettono in gioco ed è più facile che ne nascano una relazione terapeutica significativa e una forte motivazione al cambiamento.

Per quanto riguarda il questionario DERS non ci sono differenze significative fra i due gruppi fatta eccezione per la scala Mancanza di Controllo. Coloro che al basale hanno dichiarato maggiori difficoltà nel mantenere il controllo sui propri comportamenti in occasione di stati emotivi negativi si sono poi rivelati proprio coloro che erano astinenti a 12 mesi. La nostra ipotesi è che nella sincera narrazione delle loro difficoltà (rispetto a punteggi più bassi che rivelerebbero una tendenza alla negazione) si riflettano una maggiore consapevolezza delle loro disregolazioni, nonché la motivazione a ricercare una buona alleanza terapeutica e strategie più funzionali.

Sulla base di queste osservazioni e della letteratura riteniamo di fondamentale importanza concordare con i pazienti durante il trattamento come proseguirà il loro percorso terapeutico dopo CATIA. A tal proposito parte del trattamento è dedicata alle abilità necessarie a mantenere la strada verso la *Clear Mind* [179], per esempio attraverso il Community Reinforcement Approach [195] e attraverso la frequentazione di gruppi di auto mutuo aiuto.

CONCLUSIONI

I principali limiti di questo studio sono l'esiguità del campione in esame e la mancanza di un gruppo di controllo. Il numero limitato di pazienti è legato alla natura stessa del protocollo, in quanto studio pilota per future analisi prospettiche più ampie. La mancanza del gruppo di controllo potrebbe essere in parte attenuata dal fatto che, prendendo in considerazione pazienti che non avevano precedentemente risposto al trattamento ambulatoriale standard, essi possono fungere da controllo di sé stessi (tipo "cross-over" spurio).

Ulteriori limiti sono l'impossibilità di studiare rapporto terapia farmacologica- trattamento psicologico per via dei numeri ridotti e l'assenza di dati sui quantitativi di alcol consumati prima dell'ingresso presso CATIA.

La percentuale bassa di pazienti affetti da cirrosi epatica ha permesso di utilizzare le GGT come esame ematochimico di riferimento; inoltre il fatto che solo 2 pazienti sui 22 studiati fossero affetti da cirrosi è coerente con l'ipotesi che l'intervento terapeutico dei Centri Alcolologici che fanno capo ai SerDP ottenga una diminuzione del consumo e conseguentemente una riduzione del danno d'organo.

Il trattamento erogato da CATIA è risultato migliorare significativamente il disagio psicologico e la regolazione emotiva; ha comportato inoltre una significativa diminuzione dei livelli di glutamyltransferasi (GGT) e di trigliceridi.

Nonostante la significatività degli effetti del trattamento la mediana del CORE-OM a 12 mesi dall'inizio del percorso attesta un disagio psicologico moderato, per quanto ridotta del 17% e con un 25° e 75° percentile nettamente inferiori rispetto al basale.

Per quanto riguarda il punteggio totale del DERS a 3 mesi dall'inizio del trattamento si verificava una significativa riduzione delle difficoltà, a 6 mesi una ulteriore diminuzione e a 9 mesi proseguiva il miglioramento. Infine, a 12 mesi il livello di difficoltà nella regolazione emotiva tornava sui valori registrati a 3 mesi.

Per quanto riguarda le GGT si registra un loro dimezzamento a 3 mesi dall'inizio del trattamento, a 6 e 9 mesi si innalzano lievemente e a 12 mesi, pur essendo nuovamente aumentate, risultano diminuite del 25% rispetto alla mediana basale.

Sulla base dei risultati ottenuti e dell'elevato tasso di ricaduta dei pazienti con DUA riteniamo di fondamentale importanza che durante il trattamento vengano concordate con i pazienti le modalità di prosecuzione del loro percorso terapeutico post CATIA.

BIBLIOGRAFIA

- [1] World Health Organization; 2018, "Global status report on alcohol and health 2018."
- [2] S. Center for Behavioral Health Statistics, "RESULTS FROM THE 2015 NATIONAL SURVEY ON DRUG USE AND HEALTH: DETAILED TABLES."
- [3] J. Rehm *et al.*, "Prevalence of and Potential Influencing Factors for Alcohol Dependence in Europe," *Eur. Addict. Res.*, vol. 21, no. 1, pp. 6–18, 2015.
- [4] K. D. Shield, J. Rehm, G. Gmel, M. X. Rehm, and A. Allamani, "Alcohol consumption, alcohol dependence, and related mortality in Italy in 2004: effects of treatment-based interventions on alcohol dependence," *Subst. Abuse Treat. Prev. Policy*, vol. 8, no. 1, p. 21, Dec. 2013.
- [5] J. van Amsterdam, D. Nutt, L. Phillips, and W. van den Brink, "European rating of drug harms," *J. Psychopharmacol.*, vol. 29, no. 6, pp. 655–660, Jun. 2015.
- [6] M. N. Potenza, M. Sofuoglu, K. M. Carroll, and B. J. Rounsaville, "Neuroscience of behavioral and pharmacological treatments for addictions.," *Neuron*, vol. 69, no. 4, pp. 695–712, Feb. 2011.
- [7] K. Witkiewitz and A. Marlatt, "Behavioral therapy across the spectrum.," *Alcohol Res. Health*, vol. 33, no. 4, pp. 313–9, 2011.
- [8] C. Maffei, M. Cavicchioli, M. Movalli, R. Cavallaro, and A. Fossati, "Dialectical Behavior Therapy Skills Training in Alcohol Dependence Treatment: Findings Based on an Open Trial.," *Subst. Use Misuse*, vol. 53, no. 14, pp. 2368–2385, Dec. 2018.
- [9] A. Jakubczyk *et al.*, "The association between impulsivity, emotion regulation, and symptoms of alcohol use disorder," *J. Subst. Abuse Treat.*, vol. 91, pp. 49–56, Aug. 2018.
- [10] C. M. Bradizza, W. C. Brown, M. U. Ruszczky, K. H. Dermen, J. F. Lucke, and P. R. Stasiewicz, "Difficulties in emotion regulation in treatment-seeking alcoholics with and without co-occurring mood and anxiety disorders," *Addict. Behav.*, vol. 80, pp. 6–13, May 2018.
- [11] T. H. Brandon, J. I. Vidrine, and E. B. Litvin, "Relapse and relapse prevention.," *Annu. Rev. Clin. Psychol.*, vol. 3, no. 1, pp. 257–84, Apr. 2007.
- [12] S. Bowen, N. Chawla, A. G. Marlatt, M. Devoti, M. Movalli, and M. Testa, *Mindfulness e comportamenti di dipendenza : guida pratica per la prevenzione delle ricadute*. R. Cortina,

2013.

- [13] T. B. Thekiso, P. Murphy, J. Milnes, K. Lambe, A. Curtin, and C. K. Farren, "Acceptance and Commitment Therapy in the Treatment of Alcohol Use Disorder and Comorbid Affective Disorder: A Pilot Matched Control Trial," *Behav. Ther.*, vol. 46, no. 6, pp. 717–728, Nov. 2015.
- [14] G. Newton-Howes and J. Foulds, "Personality disorder and treatment outcome in alcohol use disorder," *Curr. Opin. Psychiatry*, vol. 31, no. 1, pp. 50–56, Jan. 2018.
- [15] L. A. Dimeff and M. M. Linehan, "Dialectical behavior therapy for substance abusers.," *Addict. Sci. Clin. Pract.*, vol. 4, no. 2, pp. 39–47, Jun. 2008.
- [16] E. R. Dworkin, S. Wanklyn, P. R. Stasiewicz, and S. F. Coffey, "PTSD symptom presentation among people with alcohol and drug use disorders: Comparisons by substance of abuse," *Addict. Behav.*, vol. 76, pp. 188–194, Jan. 2018.
- [17] K. Possemato *et al.*, "Ecological momentary assessment of PTSD symptoms and alcohol use in combat veterans.," *Psychol. Addict. Behav.*, vol. 29, no. 4, pp. 894–905, Dec. 2015.
- [18] C. R. Swenson, E. Prunetti, and M. E. Ridolfi, *I principi della DBT in azione : accettazione, cambiamento e dialettica*. R. Cortina, 2018.
- [19] A. Rocco, D. Compare, D. Angrisani, M. Sanduzzi Zamparelli, and G. Nardone, "Alcoholic disease: Liver and beyond," *World J. Gastroenterol.*, vol. 20, no. 40, p. 14652, Oct. 2014.
- [20] M. B. Esser, S. L. Hedden, D. Kanny, R. D. Brewer, J. C. Gfroerer, and T. S. Naimi, "Prevalence of alcohol dependence among US adult drinkers, 2009-2011.," *Prev. Chronic Dis.*, vol. 11, p. E206, Nov. 2014.
- [21] J. P. Connor, P. S. Haber, and W. D. Hall, "Alcohol use disorders," *Lancet*, vol. 387, no. 10022, pp. 988–998, Mar. 2016.
- [22] M. Balestrieri, *Manuale di psichiatria*. [s.n.], 2014.
- [23] D. M. Cowan *et al.*, "Best-practices approach to determination of blood alcohol concentration (BAC) at specific time points: Combination of ante-mortem alcohol pharmacokinetic modeling and post-mortem alcohol generation and transport considerations," *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, vol. 78, pp. 24–36, Jul. 2016.
- [24] L. Vonghia *et al.*, "Acute alcohol intoxication.," *Eur. J. Intern. Med.*, vol. 19, no. 8, pp. 561–7,

Dec. 2008.

- [25] "Alcohol Withdrawal Syndrome - American Family Physician," 2004.
- [26] American Psychiatric Association., *DSM-5 : Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali*. R. Cortina, 2014.
- [27] C. G. Harper, M. Giles, and R. Finlay-Jones, "Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: a retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy.," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 49, no. 4, pp. 341–5, Apr. 1986.
- [28] A. M. Hoyumpa, "Mechanisms of thiamin deficiency in chronic alcoholism," *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 33, no. 12, pp. 2750–2761, Dec. 1980.
- [29] A. D. Thomson, "Mechanisms of vitamin deficiency in chronic alcohol misusers and the development of the Wernicke-Korsakoff syndrome.," *Alcohol Alcohol Suppl.*, vol. 35, no. 1, pp. 2–7.
- [30] T. Moritani, W. R. K. Smoker, Y. Sato, Y. Numaguchi, and P.-L. A. Westesson, "Diffusion-weighted imaging of acute excitotoxic brain injury.," *AJNR. Am. J. Neuroradiol.*, vol. 26, no. 2, pp. 216–28, Feb. 2005.
- [31] R. Helbok *et al.*, "Intracerebral haemorrhage in a malnourished patient, related to Wernicke's encephalopathy," *Eur. J. Neurol.*, 2008.
- [32] A. Cerase *et al.*, "CT and MRI of Wernicke's encephalopathy," *Radiol. Med.*, 2011.
- [33] K. Alexander-Kaufman and C. Harper, "Transketolase: observations in alcohol-related brain damage research.," *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, vol. 41, no. 4, pp. 717–20, Apr. 2009.
- [34] I. Guerrini, A. D. Thomson, and H. M. Gurling, "Molecular genetics of alcohol-related brain damage," *Alcohol Alcohol.*, 2009.
- [35] P. R. Martin, C. K. Singleton, and S. Hiller-Sturmhöfel, "The role of thiamine deficiency in alcoholic brain disease.," *Alcohol Res. Heal.*, 2003.
- [36] R. Galvin *et al.*, "EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy.," *Eur. J. Neurol.*, vol. 17, no. 12, pp. 1408–18, Dec. 2010.
- [37] D. Caine, G. M. Halliday, J. J. Kril, and C. G. Harper, "Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: identification of Wernicke's encephalopathy.," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 62, no. 1, pp. 51–60, Jan. 1997.

- [38] P. Yuen T So, MD, "Wernicke encephalopathy - UpToDate," 2016. [Online]. Available: <https://www.uptodate.com/contents/wernicke-encephalopathy>. [Accessed: 19-Apr-2019].
- [39] D. P. Salmon, "The Wernicke-Korsakoff Syndrome and Related Neurologic Disorders Due to Alcoholism and Malnutrition (2nd ed.)," *J. Stud. Alcohol*, 2015.
- [40] S. M. De La Monte and J. J. Kril, "Human alcohol-related neuropathology," *Acta Neuropathologica*. 2014.
- [41] American psychiatric association., V. Andreoli, G. B. Cassano, and R. Rossi, *DSM-4.-TR : manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali : text revision*. Masson, 2002.
- [42] N. J. Ridley, B. Draper, and A. Withall, "Alcohol-related dementia: an update of the evidence," *Alzheimers. Res. Ther.*, vol. 5, no. 1, p. 3, 2013.
- [43] R. C. Gardner and K. Yaffe, "Epidemiology of mild traumatic brain injury and neurodegenerative disease," *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2015.
- [44] R. Monforte, R. Estruch, J. Valls Solé, J. Nicolás, J. Villalta, and A. Urbano Marquez, "Autonomic and Peripheral Neuropathies in Patients with Chronic Alcoholism: A Dose-Related Toxic Effect of Alcohol," *Arch. Neurol.*, 1995.
- [45] A. Ammendola *et al.*, "Gender and peripheral neuropathy in chronic alcoholism: a clinical-electroneurographic study," *Alcohol Alcohol*, vol. 35, no. 4, pp. 368–71.
- [46] H. Koike *et al.*, "Painful alcoholic polyneuropathy with predominant small-fiber loss and normal thiamine status.," *Neurology*, vol. 56, no. 12, pp. 1727–32, Jun. 2001.
- [47] K. Chopra and V. Tiwari, "Alcoholic neuropathy: possible mechanisms and future treatment possibilities," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 73, no. 3, pp. 348–362, Mar. 2012.
- [48] H. Koike and G. Sobue, "Alcoholic neuropathy," *Curr. Opin. Neurol.*, vol. 19, no. 5, pp. 481–486, Oct. 2006.
- [49] H. Koike *et al.*, "Alcoholic neuropathy is clinicopathologically distinct from thiamine-deficiency neuropathy," *Ann. Neurol.*, vol. 54, no. 1, pp. 19–29, Jul. 2003.
- [50] M. L. Hendricks, R. A. Emsley, D. G. Nel, H. B. Thornton, and G. P. Jordaan, "Cognitive changes in alcohol-induced psychotic disorder," *BMC Res. Notes*, vol. 10, no. 1, p. 166, Dec. 2017.
- [51] "WHO | Lexicon of alcohol and drug terms published by the World Health Organization,"

WHO, 2010.

- [52] K. G. Baker, A. J. Harding, G. M. Halliday, J. J. Kril, and C. G. Harper, "Neuronal loss in functional zones of the cerebellum of chronic alcoholics with and without Wernicke's encephalopathy.," *Neuroscience*, vol. 91, no. 2, pp. 429–38, 1999.
- [53] V. R. Preedy *et al.*, "Alcoholic skeletal muscle myopathy: definitions, features, contribution of neuropathy, impact and diagnosis.," *Eur. J. Neurol.*, vol. 8, no. 6, pp. 677–87, Nov. 2001.
- [54] J. Adachi *et al.*, "Alcoholic muscle disease and biomembrane perturbations (review).," *J. Nutr. Biochem.*, vol. 14, no. 11, pp. 616–25, Nov. 2003.
- [55] H. L. Bleich, M. J. Moore, and E. Rubin, "Alcoholic Myopathy in Heart and Skeletal Muscle," *N. Engl. J. Med.*, vol. 301, no. 1, pp. 28–33, Jul. 1979.
- [56] C. Norman, "On a Morbid Change in the Corpus Callosum observed in Alcoholic Subjects [Sopra un 'alterazione del corpo calloso osservata in soggetti alcoolisti]. (Riv. di Patol, nerv. e ment., vol. viii, p. 544.) E. Marchiafava and A. Bignami.," *J. Ment. Sci.*, 2008.
- [57] A. Arbelaez, A. Pajon, and M. Castillo, "Acute Marchiafava-Bignami Disease: MR Findings in Two Patients," *Am. J. Neuroradiol.*, 2003.
- [58] J. Jorge, D. Sternman, K. Prabhakaran, J. Yelon, and M. Gold, "Marchiafava-Bignami disease in a trauma patient," *J. Emerg. Trauma. Shock*, vol. 8, no. 1, p. 52, 2015.
- [59] S. Chari, S. Teyssen, and M. V Singer, "Alcohol and gastric acid secretion in humans.," *Gut*, vol. 34, no. 6, pp. 843–7, Jun. 1993.
- [60] C. Bode and J. C. Bode, "Effect of alcohol consumption on the gut.," *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, vol. 17, no. 4, pp. 575–92, Aug. 2003.
- [61] J. P. Kelly, D. W. Kaufman, R. S. Koff, A. Laszlo, B. E. Wiholm, and S. Shapiro, "Alcohol consumption and the risk of major upper gastrointestinal bleeding.," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 90, no. 7, pp. 1058–64, Jul. 1995.
- [62] A. Franke, S. Teyssen, and M. V. Singer, "Alcohol-Related Diseases of the Esophagus and Stomach," *Dig. Dis.*, vol. 23, no. 3–4, pp. 204–213, 2005.
- [63] M. V Singer, C. Leffmann, V. E. Eysselein, H. Calden, and H. Goebell, "Action of ethanol and some alcoholic beverages on gastric acid secretion and release of gastrin in humans.," *Gastroenterology*, vol. 93, no. 6, pp. 1247–54, Dec. 1987.

- [64] A. E. Dagradi, J. T. Broderick, G. Juler, S. Wolinsky, and S. J. Stempien, "The Mallory-Weiss syndrome and lesion. A study of 30 cases.," *Am. J. Dig. Dis.*, vol. 11, no. 9, pp. 710–21, Sep. 1966.
- [65] C. M. Knauer, "Mallory-Weiss syndrome. Characterization of 75 Mallory-weiss lacerations in 528 patients with upper gastrointestinal hemorrhage.," *Gastroenterology*, 1976.
- [66] Z. Younes and D. A. Johnson, "The spectrum of spontaneous and iatrogenic esophageal injury: perforations, Mallory-Weiss tears, and hematomas.," *J. Clin. Gastroenterol.*, vol. 29, no. 4, pp. 306–17, Dec. 1999.
- [67] N. Ljubičić *et al.*, "Mortality in high-risk patients with bleeding Mallory–Weiss syndrome is similar to that of peptic ulcer bleeding. Results of a prospective database study," *Scand. J. Gastroenterol.*, vol. 49, no. 4, pp. 458–464, Apr. 2014.
- [68] Moises Guelrud, "Mallory-Weiss syndrome - UpToDate." [Online]. Available: <https://www.uptodate.com/contents/mallory-weiss-syndrome>. [Accessed: 22-Apr-2019].
- [69] J. M. Nicolás *et al.*, "Increased circulating leptin levels in chronic alcoholism," *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2001.
- [70] C. S. Lieber, "Relationships between nutrition, alcohol use, and liver disease.," *Alcohol Res. Health*, vol. 27, no. 3, pp. 220–31, 2003.
- [71] Leah Gramlich, Puneeta Tandon, and Adam Rahman, "Nutritional status in patients with sustained heavy alcohol use - UpToDate." [Online]. Available: <https://www.uptodate.com/contents/nutritional-status-in-patients-with-sustained-heavy-alcohol-use>. [Accessed: 22-Apr-2019].
- [72] C. S. Lieber, "A LCOHOL : Its Metabolism and Interaction With Nutrients," *Annu. Rev. Nutr.*, vol. 20, no. 1, pp. 395–430, Jul. 2000.
- [73] J. Rehm, A. V. Samokhvalov, and K. D. Shield, "Global burden of alcoholic liver diseases," *J. Hepatol.*, vol. 59, no. 1, pp. 160–168, Jul. 2013.
- [74] E. Ceni, T. Mello, and A. Galli, "Pathogenesis of alcoholic liver disease: Role of oxidative metabolism," *World J. Gastroenterol.*, vol. 20, no. 47, pp. 17756–17772, Dec. 2014.
- [75] C. S. Lieber and L. M. DeCarli, "The role of the hepatic microsomal ethanol oxidizing system (MEOS) for ethanol metabolism in vivo.," *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 181, no. 2, pp. 279–

87, May 1972.

- [76] M. Sozio and D. W. Crabb, "Alcohol and lipid metabolism," *Am. J. Physiol. Metab.*, vol. 295, no. 1, pp. E10–E16, Jul. 2008.
- [77] D. W. Crabb, "Pathogenesis of alcoholic liver disease: newer mechanisms of injury.," *Keio J. Med.*, vol. 48, no. 4, pp. 184–8, Dec. 1999.
- [78] J. B. Whitfield, A. C. Heath, P. A. F. Madden, M. L. Pergadia, G. W. Montgomery, and N. G. Martin, "Metabolic and Biochemical Effects of Low-to-Moderate Alcohol Consumption," *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, vol. 37, no. 4, pp. 575–586, Apr. 2013.
- [79] E. Barrio *et al.*, "Liver Disease in Heavy Drinkers With and Without Alcohol Withdrawal Syndrome," *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, vol. 28, no. 1, pp. 131–136, Jan. 2004.
- [80] E. Baraona and C. S. Lieber, "Effects of ethanol on lipid metabolism.," *J. Lipid Res.*, vol. 20, no. 3, pp. 289–315, Mar. 1979.
- [81] M. You, M. Fischer, M. A. Deeg, and D. W. Crabb, "Ethanol Induces Fatty Acid Synthesis Pathways by Activation of Sterol Regulatory Element-binding Protein (SREBP)," *J. Biol. Chem.*, vol. 277, no. 32, pp. 29342–29347, Aug. 2002.
- [82] D. W. Crabb, A. Galli, M. Fischer, and M. You, "Molecular mechanisms of alcoholic fatty liver: role of peroxisome proliferator-activated receptor alpha," *Alcohol*, vol. 34, no. 1, pp. 35–38, Aug. 2004.
- [83] A. J. McCullough and J. F. O'Connor, "Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology.," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 93, no. 11, pp. 2022–36, Nov. 1998.
- [84] V. Kumar, A. Abbas, and N. Fausto, *Robbins e Cotran "Le basi patologiche della malattie."* 2006.
- [85] T. Deleuran, H. Grønbaek, H. Vilstrup, and P. Jepsen, "Cirrhosis and mortality risks of biopsy-verified alcoholic pure steatosis and steatohepatitis: a nationwide registry-based study.," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 35, no. 11, pp. 1336–42, Jun. 2012.
- [86] C. M. LEEVY, "Fatty liver: a study of 270 patients with biopsy proven fatty liver and review of the literature.," *Medicine (Baltimore)*, vol. 41, pp. 249–76, Sep. 1962.
- [87] T. I. Sørensen, M. Orholm, K. D. Bentsen, G. Høybye, K. Eghøj, and P. Christoffersen,

“Prospective evaluation of alcohol abuse and alcoholic liver injury in men as predictors of development of cirrhosis,” *Lancet (London, England)*, vol. 2, no. 8397, pp. 241–4, Aug. 1984.

- [88] R. S. O’Shea, S. Dasarathy, A. J. McCullough, Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases, and Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology, “Alcoholic liver disease,” *Hepatology*, vol. 51, no. 1, pp. 307–28, Jan. 2010.
- [89] A. J. McCullough and J. F. O’Connor, “Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 93, no. 11, pp. 2022–36, Nov. 1998.
- [90] D. Schuppan and N. H. Afdhal, “Liver Cirrhosis,” *Lancet*, 2008.
- [91] T. Mello, E. Ceni, C. Surrenti, and A. Galli, “Alcohol induced hepatic fibrosis: Role of acetaldehyde,” *Mol. Aspects Med.*, vol. 29, no. 1–2, pp. 17–21, Feb. 2008.
- [92] C. S. Lieber, “Hepatic, metabolic, and nutritional disorders of alcoholism: From pathogenesis to therapy,” *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2000.
- [93] Y. Tang *et al.*, “Effect of alcohol on miR-212 expression in intestinal epithelial cells and its potential role in alcoholic liver disease,” *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2008.
- [94] T. Gustot *et al.*, “Differential liver sensitization to toll-like receptor pathways in mice with alcoholic fatty liver,” *Hepatology*, 2006.
- [95] A. P. Bautista, “Neutrophilic infiltration in alcoholic hepatitis,” in *Alcohol*, 2002.
- [96] W. Il Jeong and B. Gao, “Innate immunity and alcoholic liver fibrosis,” in *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, 2008.
- [97] K. J. Ness, J. Fan, W. W. Wilke, R. A. Coleman, R. T. Cook, and A. J. Schlueter, “Chronic ethanol consumption decreases murine langerhans cell numbers and delays migration of langerhans cells as well as dermal dendritic cells,” *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2008.
- [98] A. Eken, V. Ortiz, and J. R. Wands, “Ethanol Inhibits Antigen Presentation by Dendritic Cells,” *Clin. Vaccine Immunol.*, 2011.
- [99] M. Pascual, S. Fernández-Lizarbe, and C. Guerri, “Role of TLR4 in ethanol effects on innate and adaptive immune responses in peritoneal macrophages,” *Immunology and Cell Biology*.

2011.

- [100] P. Mathurin and T. R. Morgan, "Alcoholic hepatitis," *N. Engl. J. Med.*, 2009.
- [101] "Manuale di gastroenterologia. Unigastro 2013-2015 - Libro - Il Pensiero Scientifico - | IBS." [Online]. Available: <https://www.ibs.it/manuale-di-gastroenterologia-unigastro-2013-libro-vari/e/9788849004472>. [Accessed: 26-Apr-2019].
- [102] C. H. Yu, C. F. Xu, H. Ye, L. Li, and Y. M. Li, "Early mortality of alcoholic hepatitis: A review of data from placebo-controlled clinical trials," *World J. Gastroenterol.*, 2010.
- [103] E. H. Forrest *et al.*, "The Glasgow alcoholic hepatitis score identifies patients who may benefit from corticosteroids," *Gut*, 2007.
- [104] W. Dunn *et al.*, "MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis," *Hepatology*, 2005.
- [105] T. Poynard *et al.*, "Prevalence of Cholelithiasis According to Alcoholic Liver Disease: A Possible Role of Apolipoproteins AI and AII," *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 1995.
- [106] F. Grodstein, G. A. Colditz, D. J. Hunter, J. E. Manson, W. C. Willett, and M. J. Stampfer, "A prospective study of symptomatic gallstones in women: relation with oral contraceptives and other risk factors," *Obstet. Gynecol.*, 1994.
- [107] K. M. Maclure, K. C. Hayes, G. A. Colditz, M. J. Stampfer, F. E. Speizer, and W. C. Willett, "Weight, Diet, and the Risk of Symptomatic Gallstones in Middle-Aged Women," *N. Engl. J. Med.*, 2010.
- [108] Kenneth J Mukamal, "Overview of the risks and benefits of alcohol consumption - UpToDate." [Online]. Available: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-risks-and-benefits-of-alcohol-consumption>. [Accessed: 28-Apr-2019].
- [109] A. L. Yang, S. Vadhavkar, G. Singh, and M. B. Omary, "Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States," *Arch. Intern. Med.*, 2008.
- [110] J. S. Goff, "The effect of ethanol on the pancreatic duct sphincter of Oddi," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 88, no. 5, pp. 656–60, May 1993.
- [111] G. Viceconte, "Effects of ethanol on the sphincter of Oddi: An endoscopic manometric study," *Gut*, 1983.
- [112] R. C. Pirola and A. E. Davis, "Effects of intravenous alcohol on motility of the duodenum and

of the sphincter of Oddi.," *Australas. Ann. Med.*, 1970.

- [113] K. Yamasaki, K. Okazaki, Y. Sakamoto, Y. Yamamoto, Y. Yamamoto, and T. Okada, "Effects of Ethanol on the Motility of Papillary Sphincter and Exocrine Pancreas in the Monkey," *Am. J. Gastroenterol.*, 1993.
- [114] M. V. Apte, J. S. Wilson, M. A. Korsten, G. W. McCaughan, P. S. Haber, and R. C. Pirola, "Effects of ethanol and protein deficiency on pancreatic digestive and lysosomal enzymes," *Gut*, 1995.
- [115] M. V. Apte, R. C. Pirola, and J. S. Wilson, "Mechanisms of alcoholic pancreatitis," *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2010.
- [116] P. G. Lankisch, M. Apte, and P. A. Banks, "Acute pancreatitis," in *The Lancet*, 2015.
- [117] V. Rebours *et al.*, "Smoking and the course of recurrent acute and chronic alcoholic pancreatitis: A dose-dependent relationship," *Pancreas*, 2012.
- [118] A. Vonlaufen *et al.*, "Bacterial endotoxin: a trigger factor for alcoholic pancreatitis? Evidence from a novel, physiologically relevant animal model.," *Gastroenterology*, vol. 133, no. 4, pp. 1293–303, Oct. 2007.
- [119] H. Kinns, "Classification of acute pancreatitis - 2012: Revision of the atlanta classification and definitions by international consensus," *Ann. Clin. Biochem.*, 2013.
- [120] P. A. Banks *et al.*, "Practice guidelines in acute pancreatitis," *American Journal of Gastroenterology*. 2006.
- [121] J. R. A. Skipworth, A. Shankar, and S. P. Pereira, "Managing acute and chronic pancreatitis.," *Practitioner*, vol. 254, no. 1733, pp. 23–7, 2, Oct. 2010.
- [122] K. Mergener and J. Baillie, "Chronic pancreatitis," *Lancet*, vol. 350, no. 9088, pp. 1379–1385, Nov. 1997.
- [123] J. H. O'Keefe MD, S. K. Bhatti MD, A. Bajwa MD, J. J. DiNicolantonio PharmD, and C. J. Lavie MD, "Alcohol and Cardiovascular Health: The Dose Makes the Poison...or the Remedy," *Mayo Clin. Proc.*, 2014.
- [124] E. Nova, G. C. Baccan, A. Veses, B. Zapatera, and A. Marcos, "Potential health benefits of moderate alcohol consumption: Current perspectives in research," in *Proceedings of the Nutrition Society*, 2012.

- [125] K. J. Mukamal, M. Maclure, J. E. Muller, and M. A. Mittleman, "Binge drinking and mortality after acute myocardial infarction," *Circulation*, 2005.
- [126] A. Di Castelnuovo, S. Costanzo, V. Bagnardi, M. B. Donati, L. Iacoviello, and G. De Gaetano, "Alcohol dosing and total mortality in men and women: An updated meta-analysis of 34 prospective studies," *Archives of Internal Medicine*. 2006.
- [127] I. B. Puddey and L. J. Beilin, "Alcohol is bad for blood pressure," in *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 2006.
- [128] P. O. Ettinger, C. F. Wu, C. D. La Cruz, A. B. Weisse, S. Sultan Ahmed, and T. J. Regan, "Arrhythmias and the 'Holiday Heart': Alcohol-associated cardiac rhythm disorders," *Am. Heart J.*, 1978.
- [129] I. Laonigro, M. Correale, M. Di Biase, and E. Altomare, "Alcohol abuse and heart failure," *European Journal of Heart Failure*. 2009.
- [130] O. Sidorenkov, O. Nilssen, E. Nieboer, N. Kleshchinov, and A. M. Grjibovski, "Premature cardiovascular mortality and alcohol consumption before death in arkhangelsk, Russia: An analysis of a consecutive series of forensic autopsies," *Int. J. Epidemiol.*, 2011.
- [131] R. L. Sacco *et al.*, "The protective effect of moderate alcohol consumption on ischemic stroke," *J. Am. Med. Assoc.*, 1999.
- [132] J. S. Gill, A. V. Zezulka, M. J. Shipley, S. K. Gill, and D. G. Beevers, "Stroke and Alcohol Consumption," *N. Engl. J. Med.*, 2010.
- [133] R. S. R. Christine C Tangney, "Cardiovascular benefits and risks of moderate alcohol consumption - UpToDate." [Online]. Available: <https://www.uptodate.com/contents/cardiovascular-benefits-and-risks-of-moderate-alcohol-consumption>. [Accessed: 04-May-2019].
- [134] M. Afshar *et al.*, "Acute immunomodulatory effects of binge alcohol ingestion," *Alcohol*, 2015.
- [135] G. Szabo and B. Saha, "Alcohol's Effect on Host Defense.," *Alcohol Res.*, 2015.
- [136] L. L. Koppes, J. M. Dekker, H. F. Hendriks, L. M. Bouter, and R. J. Heine, "Moderate Alcohol Consumption Lowers the Risk of Type 2 Diabetes," *Diabetes Care*, 2005.
- [137] S. La Vignera, R. A. Condorelli, G. Balercia, E. Vicari, and A. E. Calogero, "Does alcohol have

any effect on male reproductive function? A review of literature," *Asian Journal of Andrology*. 2013.

- [138] N. K. MELLO, J. H. MENDELSON, and S. K. TEOH, "Neuroendocrine Consequences of Alcohol Abuse in Women," *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1989.
- [139] R. Groote Veldman and A. E. Meinders, "On the mechanism of alcohol-induced pseudo-Cushing's syndrome," *Endocrine Reviews*. 1996.
- [140] C. S. Lieber, "Ethanol metabolism, cirrhosis and alcoholism," in *Clinica Chimica Acta*, 1997.
- [141] D. B. Maurel, N. Boisseau, C. L. Benhamou, and C. Jaffre, "Alcohol and bone: Review of dose effects and mechanisms," *Osteoporosis International*. 2012.
- [142] V. Bagnardi, M. Blangiardo, C. La Vecchia, and G. Corrao, "A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk," *Br. J. Cancer*, 2001.
- [143] M. Jin *et al.*, "Alcohol drinking and all cancer mortality: A meta-analysis," *Ann. Oncol.*, 2013.
- [144] Y. Cao, W. C. Willett, E. B. Rimm, M. J. Stampfer, and E. L. Giovannucci, "Light to moderate intake of alcohol, drinking patterns, and risk of cancer: Results from two prospective US cohort studies," *BMJ*, 2015.
- [145] Y.-J. Choi, S.-K. Myung, and J.-H. Lee, "Light Alcohol Drinking and Risk of Cancer: A Meta-Analysis of Cohort Studies.," *Cancer Res. Treat.*, vol. 50, no. 2, pp. 474–487, Apr. 2018.
- [146] M. Mezzetti, C. La Vecchia, A. Decarli, P. Boyle, R. Talamini, and S. Franceschi, "Population attributable risk for breast cancer: diet, nutrition, and physical exercise.[Erratum appears in J Natl Cancer Inst 2000 May 17;92(10):845]," *J. Natl. Cancer Inst.*, 1998.
- [147] K. W. Singletary and S. M. Gapstur, "Alcohol and breast cancer: Review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms," *Journal of the American Medical Association*. 2001.
- [148] S. Y. Choi and H. Kahyo, "Effect of cigarette smoking and alcohol consumption in the aetiology of cancer of the oral cavity, pharynx and larynx," *Int. J. Epidemiol.*, 1991.
- [149] N. Pandeya, G. Williams, A. C. Green, P. M. Webb, and D. C. Whiteman, "Alcohol Consumption and the Risks of Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus," *Gastroenterology*, 2009.
- [150] T. Yamanaka *et al.*, "Impact of hepatitis B and C virus infection on the clinical prognosis of

alcoholic liver cirrhosis," *Anticancer Res.*, 2001.

- [151] H. -O Adami *et al.*, "Alcoholism and liver cirrhosis in the etiology of primary liver cancer," *Int. J. Cancer*, 1992.
- [152] G. Fattovich, T. Stroffolini, I. Zagni, and F. Donato, "Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors," in *Gastroenterology*, 2004.
- [153] R. F. Velázquez *et al.*, "Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis," *Hepatology*, 2003.
- [154] V. Fedirko *et al.*, "Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies," *Ann. Oncol.*, vol. 22, no. 9, pp. 1958–1972, Sep. 2011.
- [155] E. Cho, J. E. Lee, E. B. Rimm, C. S. Fuchs, and E. L. Giovannucci, "Alcohol consumption and the risk of colon cancer by family history of colorectal cancer," *Am. J. Clin. Nutr.*, 2012.
- [156] H. Koivisto, J. Hietala, P. Anttila, S. Parkkila, and O. Niemelä, "Long-term ethanol consumption and macrocytosis: diagnostic and pathogenic implications," *J. Lab. Clin. Med.*, 2006.
- [157] "Hematologic complications of alcohol use - UpToDate." [Online]. Available: <https://www.uptodate.com/contents/hematologic-complications-of-alcohol-use>. [Accessed: 12-May-2019].
- [158] D. Savage and J. Lindenbaum, "Anemia in alcoholics," *Med. (United States)*, 1986.
- [159] D. E. Girard, K. L. Kumar, and J. H. McAfee, "Hematologic effects of acute and chronic alcohol abuse.," *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, vol. 1, no. 2, pp. 321–34, Jun. 1987.
- [160] S. A. McKee and A. H. Weinberger, "How Can We Use Our Knowledge of Alcohol-Tobacco Interactions to Reduce Alcohol Use?," *Annu. Rev. Clin. Psychol.*, vol. 9, no. 1, pp. 649–674, Mar. 2013.
- [161] C. Woods, R. Jones, and K. Usher, "The impact of unintentional alcohol-related falls on emergency departments," *Australas. Emerg. Care*, vol. 22, no. 1, pp. 22–27, Mar. 2019.
- [162] J. J. E. Johnston and S. J. McGovern, "Alcohol related falls: An interesting pattern of injuries," *Emerg. Med. J.*, 2004.
- [163] F. T. Crews *et al.*, "Alcoholic neurobiology: changes in dependence and recovery.," *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2005.

- [164] J. J. (Professor of psychology) Gross, *Handbook of emotion regulation*. .
- [165] "Neuroscienze e dipendenze L'alcol." [Online]. Available: <http://www.neuroscienzedipendenze.it/alcol.html>. [Accessed: 08-Jul-2019].
- [166] F. Weiss and G. F. Koob, "The Neuropharmacology of Ethanol Self-Administration," in *Neuropharmacology of Ethanol*, Boston, MA: Birkhäuser Boston, 1991, pp. 125–162.
- [167] K. E. Leonard and H. T. Blane, *Psychological theories of drinking and alcoholism*. Guilford Press, 1999.
- [168] M. Yücel, D. I. Lubman, N. Solowij, and W. J. Brewer, "Understanding drug addiction: A neuropsychological perspective," *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2007.
- [169] H. Ihara, G. E. Berrios, and M. London, "Group and case study of the dysexecutive syndrome in alcoholism without amnesia," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2000.
- [170] N. M. Zahr and A. Pfefferbaum, "Alcohol's Effects on the Brain: Neuroimaging Results in Humans and Animal Models.," *Alcohol Res.*, 2017.
- [171] C. Galandra *et al.*, "Abnormal fronto-striatal intrinsic connectivity reflects executive dysfunction in alcohol use disorders," *Cortex*, 2019.
- [172] R. S. M. de Souza, M. Rosa Jr., T. D. C. Escobar, E. L. Gasparetto, and E. M. Nakamura-Palacios, "Anterior to Midposterior Corpus Callosum Subregions Are Volumetrically Reduced in Male Alcoholics but Only the Anterior Segment Is Associated to Alcohol Use," *Front. Psychiatry*, 2019.
- [173] U. P. I. A. F. O. D. T. A. Капытау, "COGNITIVE IMPAIRMENT DUE TO ALCOHOL ABUSE: CURRENT STATUS OF RESEARCH," *ВЕСТНИК САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО УНИВЕРСИТЕТА. МЕДИЦИНА*, 2017.
- [174] C. Montgomery, K. V. Ashmore, and A. Jansari, "The effects of a modest dose of alcohol on executive functioning and prospective memory," *Hum. Psychopharmacol.*, 2011.
- [175] R. Z. Goldstein and N. D. Volkow, "Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: Neuroimaging findings and clinical implications," *Nature Reviews Neuroscience*. 2011.
- [176] D. E. Moorman, "The role of the orbitofrontal cortex in alcohol use, abuse, and dependence," *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2018.
- [177] M. Berking, M. Margraf, D. Ebert, P. Wupperman, S. G. Hofmann, and K. Junghanns,

“Deficits in emotion-regulation skills predict alcohol use during and after cognitive-behavioral therapy for alcohol dependence.,” *J. Consult. Clin. Psychol.*, vol. 79, no. 3, pp. 307–18, Jun. 2011.

- [178] A. Etkin, C. Büchel, and J. J. Gross, “The neural bases of emotion regulation,” *Nature Reviews Neuroscience*. 2015.
- [179] M. M. Linehan, L. Barone, and C. Maffei, *DBT® Skills Training*. R. Cortina, 2015.
- [180] H. C. Fox, K. A. Hong, and R. Sinha, “Difficulties in emotion regulation and impulse control in recently abstinent alcoholics compared with social drinkers,” *Addict. Behav.*, 2008.
- [181] D. J. Siegel and G. Amadei, *Mindfulness e cervello*. Cortina, 2009.
- [182] B. R. Cahn and J. Polich, “Meditation states and traits: EEG, ERP, and neuroimaging studies.,” *Psychol. Bull.*, vol. 132, no. 2, pp. 180–211, Mar. 2006.
- [183] M. M. Linehan and L. Barone, *Trattamento cognitivo-comportamentale del disturbo borderline*. R. Cortina, 2011.
- [184] C. Evans, John Mellor-Clark, Frank Mar, “CORE: Clinical Outcomes in Routine Evaluation,” *J. Ment. Heal.*, 2000.
- [185] C. Leach, M. Lucock, M. Barkham, W. B. Stiles, R. Noble, and S. Iveson, “Transforming between Beck Depression Inventory and CORE-OM scores in routine clinical practice,” *Br. J. Clin. Psychol.*, 2006.
- [186] G. Palmieri *et al.*, “Validation of the Italian version of the clinical outcomes in routine evaluation outcome measure (CORE-OM),” *Clin. Psychol. Psychother.*, 2009.
- [187] M. Barkham *et al.*, “Service profiling and outcomes benchmarking using the CORE-OM: toward practice-based evidence in the psychological therapies. Clinical Outcomes in Routine Evaluation-Outcome Measures.,” *J. Consult. Clin. Psychol.*, vol. 69, no. 2, pp. 184–96, Apr. 2001.
- [188] K. L. Gratz and L. Roemer, “Multidimensional Assessment of Emotion Regulation and Dysregulation: Development, Factor Structure, and Initial Validation of the Difficulties in Emotion Regulation Scale,” in *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 2004.
- [189] C. Sighinolfi, A. NORCINI PALA, L. Chiri, I. Marchetti, and C. Sica, “Difficulties in Emotion Regulation Scale (DERS): traduzione e adattamento italiano,” no. 2, 2010.

- [190] H. C. Fox, S. R. Axelrod, P. Paliwal, J. Sleeper, and R. Sinha, "Difficulties in emotion regulation and impulse control during cocaine abstinence," *Drug Alcohol Depend.*, 2007.
- [191] M. T. Tull, H. M. Barrett, E. S. McMillan, and L. Roemer, "A Preliminary Investigation of the Relationship Between Emotion Regulation Difficulties and Posttraumatic Stress Symptoms," *Behav. Ther.*, 2007.
- [192] R. A. Baer and K. G. Wilson, *Assessing Mindfulness and Acceptance Processes in Clients : Illuminating the Theory and Practice of Change*. New Harbinger Publications, 2010.
- [193] J. Fisher and G. Liotti, *Guarire la frammentazione del sé : come integrare le parti di sé dissociate dal trauma psicologico*. Cortina, 2017.
- [194] H. H. Brorson, E. Ajo Arnevik, K. Rand-Hendriksen, and F. Duckert, "Drop-out from addiction treatment: A systematic review of risk factors," *Clin. Psychol. Rev.*, vol. 33, no. 8, pp. 1010–1024, Dec. 2013.
- [195] R. J. Meyers, J. E. Smith, and D. N. Lash, "The Community Reinforcement Approach.," *Recent Dev. Alcohol.*, vol. 16, pp. 183–95, 2003.
- [196] J. Rehm, K. D. Shield, G. Gmel, M. X. Rehm, and U. Frick, "Modeling the impact of alcohol dependence on mortality burden and the effect of available treatment interventions in the European Union," *Eur. Neuropsychopharmacol.*, vol. 23, no. 2, pp. 89–97, Feb. 2013.
- [197] S. M. Melemis, "Relapse Prevention and the Five Rules of Recovery.," *Yale J. Biol. Med.*, vol. 88, no. 3, pp. 325–32, Sep. 2015.
- [198] M. E. Larimer, R. S. Palmer, and G. Alan Marlatt, "Relapse prevention an overview of Marlatt's cognitive-behavioral model," in *Psychosocial Treatments*, 2003.
- [199] M. Recalcati, *Ritratti del desiderio*. Cortina Raffaello, 2012.

DERS

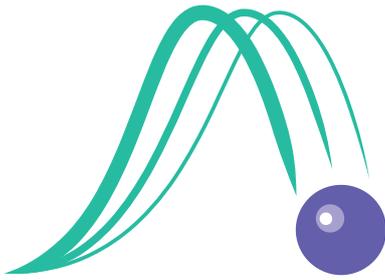
Difficulties in Emotion Regulation Scale

Utilizzando la seguente scala di valori, le chiediamo di segnare quanto spesso le seguenti affermazioni possono essere applicate alla sua esperienza, cercando il numero appropriato a fianco di ogni item.

1-----	2-----	3-----	4-----	-----5
Quasi mai (0-10%)	a volte (11-35%)	circa la metà delle volte (36-65%)	molte volte (66-90%)	quasi sempre (91-100%)

	Quasi mai	A volte	Circa la metà delle volte	Molte volte	Quasi sempre
1. Sono sereno riguardo a ciò che provo	1	2	3	4	5
2. Presto attenzione a come mi sento	1	2	3	4	5
3. Vivo le mie emozioni come travolgenti e fuori dal controllo	1	2	3	4	5
4. Non ho idea di come mi sento	1	2	3	4	5
5. Ho difficoltà a dare un senso a ciò che provo	1	2	3	4	5
6. Presto attenzione alle mie emozioni	1	2	3	4	5
7. So esattamente come mi sento	1	2	3	4	5
8. Mi interessa come mi sento	1	2	3	4	5
9. Sono confuso riguardo a ciò che provo	1	2	3	4	5
10. Quando sono turbato, riconosco le mie emozioni	1	2	3	4	5
11. Quando sono turbato, mi arrabbio con me stesso perché mi sento in quel modo	1	2	3	4	5
12. Quando sono turbato, mi imbarazza sentirmi in quel modo	1	2	3	4	5
13. Quando sono turbato, ho delle difficoltà a completare il mio lavoro	1	2	3	4	5
14. Quando sono turbato, perdo il controllo	1	2	3	4	5

	Quasi mai	A volte	Circa la metà delle volte	Molte volte	Quasi sempre
15. Quando sono turbato, credo che rimarrò in quello stato per molto tempo	1	2	3	4	5
16. Quando sono turbato, credo che finirò per sentirmi depresso	1	2	3	4	5
17. Quando sono turbato, faccio fatica a focalizzarmi su altre cose	1	2	3	4	5
18. Quando sono turbato, mi sento senza controllo	1	2	3	4	5
19. Quando sono turbato, posso comunque finire le cose che devo fare	1	2	3	4	5
20. Quando sono turbato, mi vergogno con me stesso perché mi sento in quel modo	1	2	3	4	5
21. Quando sono turbato, so che alla fine posso trovare un modo per sentirmi meglio	1	2	3	4	5
22. Quando sono turbato, mi sento debole	1	2	3	4	5
23. Quando sono turbato, sento di potere avere ancora il controllo dei miei comportamenti	1	2	3	4	5
24. Quando sono turbato, mi sento in colpa perché mi sento in quel modo	1	2	3	4	5
25. Quando sono turbato, ho delle difficoltà a concentrarmi	1	2	3	4	5
26. Quando sono turbato, ho delle difficoltà nel controllare i miei comportamenti	1	2	3	4	5
27. Quando sono turbato, credo che non ci sia niente che io possa fare per sentirmi meglio	1	2	3	4	5
28. Quando sono turbato, mi irrita con me stesso perché mi sento in quel modo	1	2	3	4	5
29. Quando sono turbato, inizio a sentirmi molto male con me stesso	1	2	3	4	5
30. Quando sono turbato, credo che crogiolarmi in questa emozione sia l'unica cosa che io possa fare	1	2	3	4	5
31. Quando sono turbato, perdo il controllo sui miei comportamenti	1	2	3	4	5
32. Quando sono turbato, faccio fatica a pensare a qualcosa di diverso	1	2	3	4	5
33. Quando sono turbato, le mie emozioni sono travolgenti	1	2	3	4	5



Cod. sito:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Maschio	<input type="checkbox"/>
	<input type="text"/>			Età	
Cod. cliente				Femmina	<input type="checkbox"/>
Cod. terap./counselor	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Stadio completato	
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	S Screening	
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	I Invio	Stadio <input type="checkbox"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	A Assessment	
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	P Prima seduta	
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	0 Pre-terapia/pre-counseling	
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	D Durante terapia o counseling	
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	U Ultima seduta	Episodio <input type="checkbox"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	X Follow up 1	
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Y Follow up 2	
Data					

Importante- da leggere prima della compilazione

Questo questionario contiene 34 affermazioni che possono descrivere come si è sentito nel corso dell'ULTIMA SETTIMANA. Legga ogni affermazione, cercando di ricordare quante volte si è sentito così negli ultimi 7 giorni. Segni quindi la risposta che più vi si avvicina.
La preghiamo di usare una penna (non una matita) e di segnare in modo chiaro le caselle

Nell'ultima settimana

	Per nulla	Solo occasionalmente	Ogni tanto	Spesso	Molto spesso o sempre	AD USO INTERNO
1 Mi sono sentito terribilmente solo e isolato	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> F
2 Mi sono sentito teso, ansioso o nervoso	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> P
3 Ho sentito di avere qualcuno a cui rivolgermi per ricevere un sostegno quando ne ho avuto bisogno	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> F
4 Mi sono sentito a posto con me stesso	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> B
5 Mi sono sentito completamente privo di energia e di entusiasmo	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> P
6 Sono stato violento fisicamente verso altre persone	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> R
7 Mi sono sentito capace di adattarmi in caso di difficoltà	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> F
8 Sono stato disturbato da malesseri, dolori o altri problemi fisici	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> P
9 Ho pensato a farmi del male	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> R
10 Non ho avuto la forza di parlare con le persone	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> F
11 La tensione e l'ansia mi hanno impedito di fare cose importanti	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> P
12 Sono stato contento per le cose che ho fatto	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> F
13 Sono stato disturbato da pensieri e stati d'animo indesiderati	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> P
14 Ho avuto voglia di piangere	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> B

Si prega di voltare pagina

Nell'ultima settimana

	Per nulla	Solo occasionalmente	Ogni tanto	Spesso	Molto spesso o sempre	AD USO INTERNO
15 Ho provato panico o terrore	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> P
16 Ho progettato di mettere fine alla mia vita	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> R
17 Mi sono sentito sopraffatto dai miei problemi	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> B
18 Ho avuto difficoltà ad addormentarmi o a mantenere il sonno	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> P
19 Ho provato calore o affetto per qualcuno	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> F
20 Mi è stato impossibile mettere da parte i miei problemi	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> P
21 Sono stato in grado di fare la maggior parte delle cose che dovevo fare	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> F
22 Ho minacciato o intimorito qualcuno	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> R
23 Mi sono sentito affranto o senza speranza	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> P
24 Ho pensato: "Sarebbe meglio essere morto"	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> R
25 Mi sono sentito criticato da altre persone	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> F
26 Ho pensato di non avere amici	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> F
27 Mi sono sentito infelice	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> P
28 Sono stato turbato da immagini o ricordi indesiderati	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> P
29 Mi sono sentito irritato mentre ero con altre persone	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> F
30 Ho pensato che è mia la colpa dei problemi e delle difficoltà che ho	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> P
31 Mi sono sentito ottimista per il mio futuro	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> B
32 Ho ottenuto ciò che volevo	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> F
33 Mi sono sentito umiliato o messo in imbarazzo da altre persone	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> F
34 Mi sono fatto del male fisicamente o ho messo seriamente in pericolo la mia salute	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> R

GRAZIE DEL TEMPO DEDICATO A COMPLETARE IL QUESTIONARIO !

Punteggio totale

<input type="text"/>					
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Punteggio medio

(Punteggio totale diviso per il numero di items compilati)

<input type="text"/>					
(B)	(P)	(F)	(R)	Tutti gli items	Tutti - R