

Newsletter “Clinica dell’Alcolismo”

Anno VII, n. 29

MISSION n. 53

Board editoriale e Comitato scientifico: Giovanni Addolorato, Roberta Agabio, Fabio Caputo, Giorgio Cerizza, Mauro Cibin, Giovanni Galimberti, Ina Hinnenthal, Ezio Manzato, Antonio Mosti, Felice Nava, Biagio Sanfilippo, Valeria Zavan

Redazione: Mauro Cibin, Ezio Manzato, Felice Nava, Sara Rosa, Valeria Zavan

Direttore: Alfio Lucchini

Responsabile scientifico: Ezio Manzato

Inviare richieste e contributi scientifici a:
missiondirezione@tiscali.it

Redazione Mission: Via Mazzini, 54 - 20060 Gessate (Mi)

La sindrome da astinenza alcolica protratta

a cura di Alfio Lucchini*

La sindrome d’astinenza alcolica protratta certamente non è una novità assoluta, ma rappresenta una certezza la nuova attenzione che viene rivolta a questa patologia in seguito alla recente restrizione delle indicazioni terapeutiche imposte ad una terapia farmacologica ben nota e consolidata.

L’astinenza alcolica protratta può essere considerata un continuo della sindrome astinenziale acuta e, in generale, una sua corretta valutazione dovrebbe misurare tutte o almeno le più importanti categorie di sintomi, così come riportati nel documento emesso dalla Substance Abuse and Mental Health Services Administration (Protracted withdrawal SAMHSA, 2010) e dovrebbe essere impiegata per determinarne l’incidenza nella popolazione di pazienti alcol-dipendenti e per valutare l’efficacia dei trattamenti.

Le manifestazioni di certi sintomi sono strettamente legate alle caratteristiche individuali del paziente, sono quasi sempre associate al *craving* per l’alcol e aumentano il rischio di ricaduta se non opportunamente identificate ed adeguatamente trattate per alcuni mesi (SAMHSA, 2010; Martinotti *et al.*, 2008; Schuckit *et al.*, 2009).

Del resto, organismi ben noti a livello internazionale come il National Institute on Drug Abuse (NIDA), sottolineano che il rischio di ricaduta è molto alto nei primi 6/12 mesi successivi all’astinenza e raccomandano un periodo iniziale di trattamento farmacologico almeno per i primi 3 mesi.

In questo contesto un trattamento con farmaci GABA-ergici rappresenta un intervento farmacologico ottimale, poiché con questa categoria di farmaci si normalizza la trasmissione GABA-ergica e si controllano adeguatamente i sintomi della sindrome astinenziale protratta (Mason *et al.*, 2008).

* *Past president FeDerSerD, psichiatra, direttore scientifico “MISSION”.*

Ad esempio, lo studio condotto da Martinotti *et al.* ha valutato la rilevanza dei sintomi astinenziali durante i primi 12 mesi di astensione dal potus e la loro relazione con l’anedonia e il *craving*.

I pazienti erano stati suddivisi in 4 gruppi a seconda della durata dell’astensione dal alcol (15-30 giorni, primo gruppo; 30-90 giorni, secondo gruppo; 90-180 giorni, terzo gruppo; 180-360 giorni, quarto gruppo).

Ebbene, non era stata rilevata alcuna differenza statisticamente significativa tra i 4 gruppi per quanto riguarda i sintomi astinenziali, suggerendo in particolare che anedonia e *craving* non decrescono con il trascorrere del periodo di astinenza dall’alcol, delineando un quadro tipico di “astinenza protratta”.

Le alterazioni funzionali di molteplici circuiti neuronali costituiscono un processo dinamico a cui sono associati diversi cambiamenti funzionali e comportamentali nell’intero corso della dipendenza, dalle fasi iniziali di *active drinking*, alla sindrome astinenziale acuta, fino alla sindrome astinenziale protratta.

Nei forti bevitori le alterazioni di questo equilibrio sono ancor più durature.

Numerose evidenze sperimentali, sia precliniche che cliniche, con l’utilizzo di varie metodologie, incluse le tecniche di *neuroimaging*, hanno contribuito a consolidare questa visione.

Da questo punto di vista molto rilevante il lavoro, pubblicato su *Addiction Biology* nel 2009 (15, 169-184), dal titolo “**Sintomi acuti da sospensione, astinenza prolungata e sentimento negativo nell’alcolismo: sono collegati?**” di Markus Heilig e Mark Egli, del National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, Bethesda, MD, USA; John C. Crabbe, del Portland Alcohol Research Center, Oregon Health & Science University; e Veterans Affairs Medical Center, Portland, OR, USA; Howard C. Becker, del Charleston Alcohol Research Center, Departments of Psychiatry and Neuroscience, Medical University of South Caroli-

na; e Veterans Affairs Medical Center, Charleston, SC, USA.

Gli autori affermano che il ruolo dei fenomeni correlati all'astinenza nello sviluppo e nel mantenimento della dipendenza da alcol è ancora oggetto di discussione.

Un contesto di "auto-medicazione" richiede che i cambiamenti emotivi siano indotti da una storia di consumo di alcol, persistano nell'astinenza e siano un fattore determinante nel mantenimento dell'alcolismo.

Questo punto di vista inizialmente riguardava gli stati emotivi negativi emergenti durante le prime fasi dell'astinenza: questi sono pronunciati, si verificano nella stragrande maggioranza dei pazienti alcol-dipendenti e sono caratterizzati da umore depresso e ansia elevata.

Questa concezione si è ridimensionata quando ci si è resi conto che nella maggior parte dei pazienti, questi sintomi si attenuano nel giro di 3-6 settimane di astinenza, mentre il rischio di ricaduta persiste ben oltre questo periodo.

Più recentemente, i dati provenienti da studi condotti sugli animali hanno dimostrato che una storia prolungata di dipendenza da alcol induce neuro-adattamenti più sottili.

Questi conferiscono un'elaborazione emotiva alterata che persiste a lungo nell'astinenza protratta.

Il fenotipo comportamentale risultante è caratterizzato da un'eccessiva assunzione volontaria di alcol e da un comportamento maggiormente sensibile allo stress.

I dati emergenti rilevati nell'uomo supportano la rilevanza clinica dell'emotività negativa per quanto riguarda l'astinenza prolungata e la ricaduta.

Questi sviluppi fanno sorgere una serie di domande sul tema:

- i processi osservati durante l'astinenza acuta, sebbene di natura transitoria, sono meccanicamente correlati a quelli che permangono durante l'astinenza prolungata?;
- la suscettibilità all'emozionalità negativa nell'astinenza acuta è in parte dovuta a fattori ereditabili, in linea con quanto osservato nei modelli animali in materia di suscettibilità agli aspetti fisici dell'astinenza?;

- fino a che punto è ereditabile la suscettibilità al sentimento negativo che persiste nell'astinenza prolungata?

Vediamo il processo di disintossicazione.

Prima di tutto viene esaminato l'andamento temporale di astinenza acuta, astinenza precoce, astinenza prolungata.

Sotto il profilo clinico, il decorso temporale dell'astinenza da alcool è caratteristico (come da figura seguente).

In assenza di condizioni di comorbilità, dell'uso o del trattamento con altri farmaci, si osservano tre fasi relativamente distinte: astinenza acuta, astinenza precoce e astinenza protratta.

L'astinenza acuta riflette l'ipereccitabilità generalizzata del sistema nervoso ed è caratterizzata da tremori, iperattività dell'ANS, rischio di delirium tremens e convulsioni. In genere, le convulsioni si verificano entro le prime 48 ore dall'ultima assunzione di alcool, con un picco intorno alle 24 ore; il tremore segue un andamento temporale simile, mentre il delirium tremens in genere raggiunge un picco all'incirca alle 72 ore.

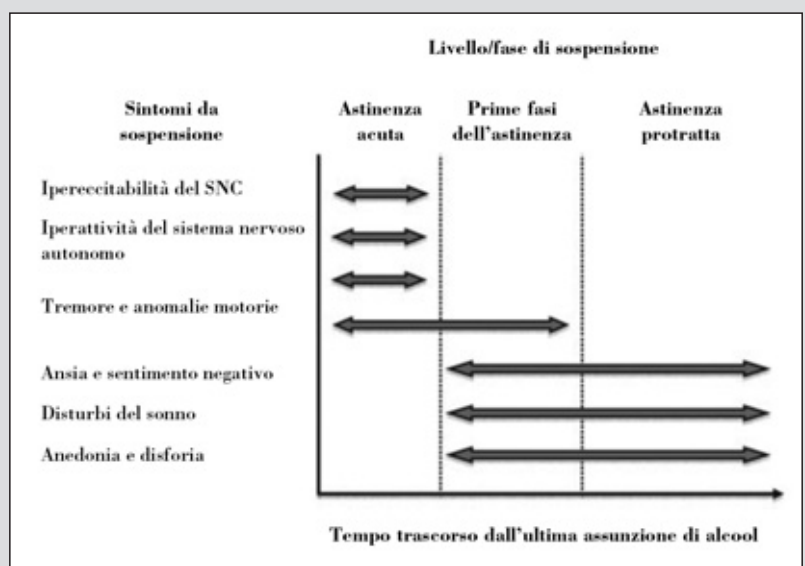
Dopo la prima settimana, è rara la comparsa di sintomi acuti. Durante la fase di astinenza acuta, il trattamento deve focalizzarsi al ritorno controllato dall'ipereccitabilità generalizzata e alla prevenzione di convulsioni e delirium tremens (Victor e Adams, 1953; Mayo-Smith 1997).

Astinenza precoce: si usa questo termine facendo riferimento a un periodo intermedio successivo durante il quale continuano l'ansia, un tono dell'umore basso e i disturbi del sonno, che però ora si manifestano in assenza di sintomi fisici acuti. L'ansia elevata si risolve in 3-6 settimane dall'ultima assunzione di alcool (Schuckit e Hesselbrock, 1994), un po' più lentamente nelle donne che negli uomini (Bokström, Balldin e Långström, 1991).

Astinenza protratta: durante questa fase finale, l'ansia e la disforia elevate non sono necessariamente rilevate con i metodi di valutazione standard, ma i pazienti continuano a segnalare quello che qui verrà chiamata alterazione dell'elaborazione affettiva.

Durante questa fase, piccole sfide, di norma insignificanti, provocano sentimento negativo, brama e ricaduta (Sinha e Li, 2007).

Sindrome da astinenza dall'alcool: modello temporale dei sintomi da astinenza
 Fase di astinenza acuta: esseri umani (48-72 ore); animali (24-48 ore);
 prime fasi dell'astinenza: esseri umani (3-6 settimane); animali (1-2 settimane); fase di astinenza protratta: esseri umani (> 3 mesi); animali (> 1 mese)



Un corollario interessante è l'attenuazione o l'assenza di risposte positive attese a situazioni normalmente gratificanti. Questo cambiamento può essere colto dall'imaging cerebrale funzionale ed è associato a brama e rischio di ricaduta (Heinz *et al.*, 2007; George *et al.*, 2008; Gilman e Hommer, 2008).

Se questi cambiamenti affettivi negativi siano una componente chiave dell'astinenza prolungata in un dato individuo può essere correlato all'eterogeneità degli alcolisti

Tale eterogeneità è stata descritta criticamente dagli studi di adozione classica (Cloninger, Bohman e Sigvardsson, 1981; Cloninger, 1987; Sigvardsson, Bohman e Cloninger, 1996). Ciò è evidenziato da dati sull'uomo più recenti, in cui gli alcolisti senza disturbo antisociale di personalità (ASPD) mostrano un aumentato potenziamento della risposta di trasalimento a seguito di stimoli affettivi negativi rispetto ai normali controlli non alcolisti.

Al contrario, gli alcolisti con ASPD in co-morbidità hanno in effetti un minore potenziamento del riflesso di trasalimento (Miranda *et al.*, 2002, 2003).

Il primo gruppo rappresenta chiaramente una forma interiorizzante (Cloninger-Bohman di tipo I) della malattia, mentre il secondo è all'estremo di un sottotipo esternalizzante (Cloninger-Bohman di tipo II).

Astinenza acuta versus astinenza prolungata - in relazione alle recidive

La rinnovata assunzione di alcol al fine di ottenere sollievo dai sintomi dell'astinenza acuta è uno dei criteri diagnostici dell'alcolismo (American Psychiatric Association *et al.*, 1994).

È tuttavia improbabile che l'astinenza acuta, caratterizzata da sintomi fisici, sia un importante fattore motivazionale che induca alla recidiva nel momento in cui i pazienti vogliono sottoporsi ad un trattamento.

Ciò viene contraddetto dall'osservazione che l'uso concomitante di benzodiazepine, a meno che non sia fornito nelle condizioni controllate di un'unità di disintossicazione, non solo sarà inefficace nel prevenire un ritorno al consumo eccessivo di alcol, ma in realtà ne aumenta il rischio (vedere ad esempio Malcolm, 2003).

Al contrario, l'astinenza prolungata e il cambiamento affettivo che permane durante questa fase stanno emergendo come fattori principali oltre a brama e recidiva (Heinz *et al.*, 2003; Breese, Overstreet e Knapp, 2005a; Heilig e Koob, 2007; Sinha e Li, 2007).

Le evidenze accumulate per l'attivazione patologica prolungata dei sistemi cerebrali che mediano le risposte affettive negative sono state racchiuse in un termine intuitivamente attraente quale "relief craving (desiderio per ridurre la tensione)" (Heinz *et al.*, 2003).

Nella teoria dell'apprendimento classico, ciò rappresenta un rinforzo negativo, vale a dire l'eliminazione o l'evitamento di una situazione negativa.

Mentre la disregolazione affettiva nell'astinenza prolungata è probabilmente di immediata rilevanza per la ricaduta nel-

l'uso eccessivo di alcol, il legame tra i fenomeni di astinenza precoce e la successiva disregolazione affettiva rimane poco chiaro.

Se un tale collegamento esiste, fornirebbe una forte motivazione per rivisitare la biologia e la genetica dei sintomi acuti da astinenza.

Concludendo

Una letteratura in crescita indica che una storia di dipendenza fisica dall'alcol che si basa su cicli ripetuti di astinenza è accompagnata da una maggiore motivazione all'auto-somministrazione di alcol e dalla propensione alla ricaduta.

Sono disponibili da tempo solide misure di astinenza dall'alcol nell'uomo e negli animali da esperimento.

Esse si sono però concentrate principalmente sui fenomeni fisici dell'astinenza e sulle prime fasi del processo di astinenza.

Non è noto se questi fenomeni da sospensione comunemente studiati riflettano gli processi patofisiologici che danno origine agli aspetti motivazionali dello stato post-dipendenza o se sono semplicemente correlativi.

Gli studi sull'uomo sono, in una certa misura, più avanti nel definire questa relazione.

Questo perché sono disponibili dati sull'uomo che dimostrano che l'elevata reattività allo stress durante le prime fasi dell'astinenza sia dalla cocaina che dall'alcool prevede la ricaduta (Sinha *et al.*, 2006; Sinha, 2008).

Il nostro articolo si occupa di diversi fenotipi correlati all'astinenza che potrebbero essere studiati negli animali e potenzialmente potrebbero essere più strettamente correlati agli adattamenti motivazionali rilevanti alla luce del mantenimento dell'alcolismo.

Questi tipi di modelli consentirebbero agli studi di determinare se la fisiopatologia condivisa o distinta sia alla base delle conseguenze fisiche e motivazionali delle ripetute astinenze dall'alcol.

Bibliografia

- Heilig M., Egli M., Crabbe J.C., Becker H.C. (2009). Acute withdrawal, protracted abstinence and negative affect in alcoholism: are they linked? *Addiction Biology*, 15: 169-184.
- Martinotti G., Di Nicola M., Reina D., Andreoli S., Focà F., Cunniff A., Tonioni F., Bria P., Janiri L. (2008). Alcohol protracted withdrawal syndrome: the role of anhedonia. *Subst. Use. Misuse*, 43: 271-284.
- Mason B.J., Light J.M., Williams L.D., Drobes D.J. (2008). Proof-of-concept human laboratory study for protracted abstinence in alcohol dependence: effects of gabapentin. *Addiction Biology*, 14: 71-83.
- Schuckit M.A. (2009). Alcohol-use disorders. *Lancet*. 373: 492-501.
- Substance Abuse Treatment Advisory, U.S. Department of Health and Human Services (2010). *Protracted withdrawal*, vol. 9, issue 1. www.kap.samhsa.gov.