

**Addiction,
trauma, memoria:
dalla clinica
al *reverse*
*engineering***

**Mauro Cibirin
Cristiano Chiamulera
Ina Hinnenthal
Alessia Auber**

Addiction, trauma, memoria: dalla clinica al *reverse engineering*

di M. Cibin, C. Chiamulera, I. Hinnenthal, A. Auber

Introduzione

La memoria è un aspetto fondamentale del funzionamento mentale; modalità patologiche di memorizzazione e richiamo mnemonico sono alla base di numerosi disturbi mentali, tra i quali il disturbo post traumatico da stress (PTSD) e la dipendenza da sostanze. Nella patogenesi del PTSD è infatti centrale il “riemergere” della memoria del trauma in termini di ricordi intrusivi e dei loro correlati emotivi (ansia, paura) e neurofisiologici (tachicardia, sudorazione). Nella dipendenza da sostanze, il ricordo dell’effetto della sostanza e dei suoi correlati ambientali, emotivi, neurofisiologici è alla base del craving, della ricaduta e della perdita di controllo nell’uso. In entrambi i disturbi l’emergere del ricordo è con frequenza correlato a situazioni che richiamano le sostanze o gli eventi traumatici. La comorbilità tra PTSD e dipendenze costituisce un problema sanitario importante, sia per la frequenza di questa associazione comorbile, sia per il peggioramento del decorso e della prognosi che tale associazione comporta (Chilcoat & Menard, 2003; Nazarian et al., 2012). Le scoperte sui meccanismi neurobiologici della memoria possono

Studi su animali da laboratorio hanno riportato che antagonisti del recettore adrenergico, come il propranololo, somministrati in corrispondenza del richiamo della memoria, possono attenuare o inibire il riconsolidamento delle memorie richiamate.

rivelarsi centrali per la comprensione della patogenesi di questi disturbi, oltreché per impostare interventi terapeutici innovativi efficaci. D’altro canto la possibilità di intervenire sulla memoria per trattare alcuni disturbi mentali è già presente nella pratica clinica; l’analisi di questi processi può rivelarsi utile nel fornire elementi di riflessione alla ricerca neurobiologica, attraverso un processo di “ricostruzione al contrario” (*reverse engineering*, ingegneria inversa) (Cauwenberghs, 2013; Tronson & Taylor, 2013).

Imparare a dimenticare

La terapia d’estinzione, detta anche terapia di esposizione agli stimoli, è un intervento comportamentale utilizzato per inibire il riemergere di memorie patologiche. In questo tipo di trattamento, gli stimoli che prima erano stati associati all’evento traumatico o all’assunzione di droghe o alcol vengono ripetutamente presentati in assenza dell’evento traumatico o in assenza dell’effetto della droga in un contesto neutro come quello ospedaliero. Progressivamente si osserva una riduzione, ovvero un’estinzione, della risposta fisiologica, psicologica e comportamentale agli stimoli. Il soggetto, infatti, apprende che quegli stimoli non sono più associati al trauma o alla droga. Tuttavia, quando il paziente viene riesposto all’ambiente precedentemente associato al trauma o alla droga può verificarsi un recupero dell’iniziale memoria associativa stimolo-trauma o stimolo-droga che può quindi re-innescare lo stato patologico o indurre la ricaduta. Diversi studi preclinici e clinici hanno dimostrato che durante la terapia d’estinzione si verifica un nuovo apprendimento: il soggetto acquisisce nuove informazioni “neutre”, mentre le altre tracce mnemoniche

iniziali non sono coinvolte (Pape & Pare, 2010; Pavlov, 1927; Quirk & Mueller, 2008). Relativamente agli stimoli estinti si creano, quindi, due tracce mnemoniche distinte: quelle patologiche (stimolo-trauma o stimolo-droga) e quelle neutre acquisite durante la terapia. Con il passare del tempo e con l'esposizione all'ambiente associato a trauma o droga la memoria patologica può quindi prevalere e indurre una ricaduta (Chiamulera, 2005). Successivi studi hanno mostrato come la possibilità di modificare la memoria sia strettamente legata alla sua riattivazione (*retrieval*) e al successivo riconsolidamento: solo in questo modo è possibile ottenere una traccia mnemonica modificata (Auber et al., 2013). In altri termini, è possibile modificare la memoria del trauma solo attraverso il ricordo del trauma e dei suoi correlati emotivi; è possibile modificare la associazione tra *cues* ambientali e craving solo richiamandoli alla memoria. Il riconsolidamento delle memorie è quindi un meccanismo adattativo che permette a nuove informazioni presenti al momento del richiamo di essere integrate nella traccia mnemonica iniziale. In diversi studi laboratoriali è stato dimostrato che nuove informazioni fornite dopo il richiamo di una memoria precedente acquisita in laboratorio altera la memoria originale. Si è quindi proposto di combinare estinzione e riconsolidamento per intervenire definitivamente sulle memorie patologiche. Il richiamo delle memorie pone queste in uno stato vulnerabile, suscettibile ad aggiornamento. Se in questa fase di vulnerabilità nuove informazioni neutre vengono fornite tramite la terapia d'estinzione queste possono andare a riscrivere se-

lettivamente le originali memorie patologiche che sono state richiamate (Monfils et al., 2009; Schiller et al., 2010; Xue et al., 2012). Non si creerà quindi una nuova traccia mnemonica che compete con l'originale, ma si andrà a modificare la preesistente.

Le memorie sono richiamate tramite una breve esposizione agli stimoli associati all'evento traumatico o all'uso di sostanze, ed entrano in una fase vulnerabile che dura da 1 a 6 ore dopo il richiamo. Durante questa finestra di labilità è applicata l'estinzione, detta estinzione post-richiamo. Numerosi studi preclinici sia sull'animale da laboratorio sia sull'uomo hanno dimostrato che l'estinzione post-richiamo previene la ricaduta indotta dagli stimoli in precedenza associati al trauma o alla droga suggerendo che le informazioni neutre provviste tramite l'estinzione post-richiamo aggiornano le tracce mnemoniche originali, dando agli stimoli richiamati un significato neutro, non più associato all'evento traumatico o all'effetto della droga; questi studi hanno anche dimostrato la selettività dell'effetto dell'estinzione post-richiamo. È stato visto, infatti, che questo tipo di manipolazione interferisce solo con le memorie che sono state richiamate, e non altera invece le altre tracce mnemoniche. Inoltre, è stata evidenziata la specificità dell'effetto dell'estinzione post-richiamo sul processo di riconsolidamento. Infatti, se l'estinzione viene somministrata più di 6 ore dopo il richiamo, quando le memorie sono già riconsolidate e la finestra di labilità ormai chiusa, oppure in assenza del richiamo, la manipolazione risulta

inefficace nel modificare la traccia mnemonica originale (Flavell et al., 2011; Monfils et al., 2009; Schiller et al., 2010; Xue et al., 2012).

Uno studio in un modello laboratoriale di PTSD nell'uomo ha testato l'effetto dell'estinzione post-richiamo un anno dopo il trattamento (Schiller et al., 2010). Il questo esperimento volontari sani venivano sottoposti a scosse elettriche associate alla presentazione di una figura geometrica; il giorno seguente la figura geometrica veniva ripresentata allo scopo di richiamare la memoria di paura; 10 minuti o 6 ore dopo veniva effettuata la seduta di estinzione, presentando la figura in assenza della scossa; 24 ore dopo la figura veniva presentata in assenza della scossa e la paura veniva misurata tramite la conduttanza elettrica cutanea. Il test non ha evidenziato alcuna risposta fisiologica alla riesposizione agli stimoli inizialmente associati al trauma, suggerendo quindi che la traccia mnemonica originale sia stata completamente modificata dall'estinzione post-richiamo; tale effetto non era presente applicando l'estinzione 6 ore dopo il richiamo. In un secondo esperimento gli stessi autori associavano la scossa a due differenti figure geometriche, e quindi applicavano la procedura descritta utilizzando solo una delle due figure; la misurazione della conduttanza cutanea mostrava che la paura continuava a venire richiamata dall'esposizione al quadrato non oggetto di estinzione, ma non dall'altro.

Uno studio effettuato su eroinomani ricoverati e disassuefatti ha dimostrato l'efficacia dell'estinzione post-richiamo anche sulle memorie associate alla droga (Xue et al., 2012). In questo studio le memorie

eroina-correlate erano richiamate tramite una breve (5 minuti) presentazione di foto rappresentanti oggetti eroina-correlati (siringhe, cucchiaini) e successivamente veniva somministrata l'estinzione (presentazione delle foto eroina-correlate per 60 minuti). Ventiquattro ore dopo la fine dell'estinzione post-richiamo, i soggetti erano brevemente riesposti alle foto eroina-correlate ed erano registrate misure

di reattività fisiologica (conducibilità cutanea, frequenza cardiaca e pressione arteriosa) e psicologica (questionario sul loro desiderio di autosomministrarsi eroina dopo la visione delle foto eroina-associate). L'estinzione post-richiamo inibiva sia le risposte fisiologiche sia quelle psicologiche agli stimoli suggerendo che le memorie iniziali d'associazione tra immagini e uso di droga erano state modificate.

Gli effetti dell'estinzione post-richiamo sono stati indagati sia relativamente a reminiscenze traumatiche (modelli laboratoriali di PTSD) sia per memorie associate alla droga su eroinomani in astinenza. I diversi studi hanno misurato, come endpoint, diversi parametri di reattività agli stimoli associati al trauma o alla droga come la conducibilità cutanea, il riflesso palpebrale, il craving, etc.

T1

Effetti della estinzione post-richiamo: studi pre-clinici sull'uomo

TIPO DI MEMORIA	REFERENZA	ENDPOINT	RICHIAMO-pausa-ESTINZIONE			RISULTATI			
			RICHIAMO	intervallo	ESTINZIONE	Recidiva da riesposizione	Ricorrenza spontanea		
Memoria traumatica	Schiller et al., 2010	Conducibilità cutanea	1CS	10 min	10 CS	Riduzione	Riduzione		
			Gruppi di controllo						
			1CS	6h	10 CS	NE	NE		
			No	No	11CS	NE	NE		
	Soeter & Kindt, 2011	Riflesso palpebrale	1CSa	10 min	9CSa+10CSb+10CSc		Riduzione a CSa, NE a CSb CSc		
		Conducibilità cutanea				NE	NE		
		Grado di disagio				NE	NE		
	Kindt & Soeter, 2013	Riflesso palpebrale	1CSa	10 min	12CSa+12CSb	NE	NE		
		Conducibilità cutanea				NE	NE		
		Grado di disagio				NE	NE		
Memoria associata alla sostanza d'abuso	Xue et al., 2012	Craving	5 min CS-eroina	10 min	1 h CS-eroina	Riduzione	Riduzione		
			Gruppi di controllo						
			5 min CS-eroina	6 h	1 h CS-eroina	NE	NE		
		5 min CS-neutrali	10 min	1 h CS-eroina	NE	NE			
		Pressione arteriosa	5 min CS-eroina	10 min	1 h CS-eroina	Riduzione	Riduzione		
			Gruppi di controllo						
			5 min CS-eroina	6 h	1 h CS-eroina	NE	NE		
			5 min CS-neutrali	10 min	1 h CS-eroina	NE	NE		
		Frequenza cardiaca	5 min CS-eroina	10 min	1 h CS-eroina	NE	NE		
	Gruppi di controllo								
5 min CS-eroina	6 h		1 h CS-eroina	NE	NE				
	5 min CS-neutrali	10 min	1 h CS-eroina	NE	NE				

Abbreviazioni - CS: Stimolo Condizionato; NE: Nessun Effetto

In ogni studio vi è una prima fase di richiamo della memoria che consiste in una breve esposizione agli stimoli condizionati (CS) seguita, dopo una pausa, dalla sessione di estinzione consistente in una più lunga esposizione ai CS. I gruppi di controllo consistono generalmente in esposizione all'estinzione molto dopo il richiamo della memoria (quando la memoria non è più labile) o senza riattivazione della memoria per testare l'effettiva azione dell'estinzione sul processo di riconsolidamento, oppure in riattivazione ed estinzione eseguite con CS diversi (vd. CSa vs CSb, CS-eroina vs CS-neutrali) per testare la selettività dell'effetto dell'estinzione post-riattivazione. L'effetto dell'estinzione post-richiamo viene generalmente misurato esponendo brevemente il soggetto sperimentale ai CS (ricidiva da riesposizione) e/o in test follow-up eseguiti molto tempo dopo l'esposizione all'estinzione post-riattivazione (ricorrenza spontanea).

I farmaci che agiscono sulla riattivazione/riconsolidamento

Studi preclinici su animali da laboratorio hanno investigato i circuiti neuronali e i meccanismi cellulari e molecolari alla base del processo di riconsolidamento delle memorie. È stato evidenziato il ruolo cruciale dell'attivazione del sistema noradrenergico nell'ippocampo e nell'amigdala, aree cerebrali note per il loro ruolo chiave nei processi di apprendimento ed emotivi. Studi su animali da laboratorio hanno riportato che antagonisti del recettore adrenergico, come il propranololo, somministrati in

corrispondenza del richiamo della memoria, possono attenuare o inibire il riconsolidamento delle memorie richiamate (Bernardi et al., 2006; Debiec & Ledoux, 2004; Fricks-Gleason & Marshall, 2008; Milton et al., 2008; Robinson et al., 2011a; Sara, 2000). Il propranololo è un β -bloccante approvato dall'EMA (*European Medicine Agency*) per il trattamento dell'ipertensione o dell'angina; ciò ha reso possibile investigare gli effetti di questo farmaco anche sull'uomo. In modelli laboratoriali di PTSD, il propranololo dato in corrispondenza del recupero della memoria, previene il manifestarsi della memoria aversiva in oggetto. Questo effetto del propranololo è dipendente dal richiamo della memoria, poiché nessun effetto si osserva se il farmaco viene somministrato senza richiamo della memoria. Inoltre, l'effetto dura almeno fino ad un mese dopo il trattamento; studi di follow-up successivi ad un mese non sono riportati in letteratura (Kindt et al., 2009; Schwabe et al., 2012; Soeter & Kindt 2010; 2011; 2012a; 2012b). Recentemente è stato visto che il propranololo, in associazione al richiamo della memoria associato all'uso di cocaina, può inibire la *cue reactivity* in soggetti cocainomani (Saladin et al., 2013). Va tuttavia sottolineato che alcuni studi preclinici e clinici hanno riportato dati contrastanti sull'efficacia del propranololo nel distruggere le memorie traumatiche (Muravieva & Alberini, 2010) o associate alla droga (Milton & Everitt, 2008; Robinson et al., 2011b; Wouda et al., 2010). Inoltre, sono necessari studi a lungo termine per verificare la definitiva distruzione della memoria patologica.

È stato dimostrato che altri agenti farmacologici come anisomicina o inibitori della trasmissione glutamatergica sono in grado di inibire il riconsolidamento di memorie traumatiche o droga-associate in animali da laboratorio. Nonostante questo tipo di studi rivesta un ruolo fondamentale per la comprensione dei meccanismi alla base del riconsolidamento, il loro potenziale traslazionale è limitato, essendo tali sostanze inutilizzabili sull'uomo a causa del loro profilo di sicurezza e tollerabilità.

Reverse engineering

Nella pratica clinica sono già presenti approcci per il trattamento di situazioni patologiche quali i PTSD e disturbi da uso di sostanze (DUS) basati sul richiamo della memoria e sul "rivivere" gli eventi traumatici o droga-correlati in contesti ambientali ed emotivi diversi da quelli originali, ovvero in ambienti sanitari. È probabile quindi che la manipolazione delle memorie patologiche tramite l'intervento sui processi di riattivazione/riconsolidamento sia già presente nella pratica clinica. Gli studi neuroscientifici laboratoriali permettono di indagare i processi psicologici in situazioni strettamente controllate, isolandone le varie componenti, definendone con precisione i processi, enfatizzandone le "componenti attive", cioè cosa effettivamente funziona in un trattamento complesso. Per raggiungere questi risultati è essenziale che la ricerca neuroscientifica e la pratica clinica si confrontino in maniera stretta, creando un continuo scambio di idee e di osservazioni. Il primo passo in questa direzione è quello

del *reverse engineering* (ingegneria inversa): dato il prodotto “finito”, andare ad analizzarne il funzionamento ed isolarne le componenti allo scopo di migliorarne la funzione. Quindi, partendo dal risultato clinico del trattamento (minor reattività agli stimoli in precedenza associati al trauma o alla droga) si rende disponibile un paradigma neuroscientifico che può permettere la dissezione e l’analisi delle componenti al fine di aumentarne l’efficacia.

Un primo esempio di considerazione dei processi di riattivazione e riconsolidamento nella pratica psicoterapica viene da un lavoro di Gorman e Roose (2011): questi autori infatti ipotizzano che “la modifica di vecchie memorie riattivate aggiungendo nuovi elementi di comprensione, col risultato di ottenerne una versione meno patogenetica è una parte cruciale di ciò che avviene nel processo psicoanalitico”. Essi riconoscono esservi “importanti analogie tra capacità di estinguere una memoria di paura in laboratorio attraverso il blocco del riconsolidamento e la situazione specifica della psicoterapia psicoanalitica, in cui il materiale rimosso è riattivato attraverso il transfert, rielaborato consciamente e quindi soggetto a nuova repressione e relegato nell’inconscio”. È assai interessante notare come questa rilettura dei processi psicanalitici potrebbe riconsiderare un aspetto della mente, l’inconscio, su cui molti dubbi sono stati espressi da terapeuti di scuole non psicanalitiche.

Un altro esempio di utilizzo “spontaneo” delle caratteristiche della memoria potrebbe essere visto nelle riunioni degli Alcolisti Anonimi, ove gli interventi iniziano sem-

pre con la frase ormai classica “Mi chiamo XXX e sono un alcolista” seguita dalla rievocazione di qualche episodio del periodo di attività della malattia. Queste rievocazioni sono spesso cariche emotivamente, e vertono sui danni personali e familiari causati dall’alcol. Negli interventi che seguono, altri partecipanti al gruppo dichiarano di aver avuto problemi analoghi, e di averli affrontati, grazie all’aiuto del gruppo e del programma “12 passi”; il tutto si svolge in un clima di accoglienza e comprensione reciproca. Per un estraneo che capitasse in una riunione di Alcolisti Anonimi tutto ciò potrebbe sembrare un cerimoniale ripetitivo e sterile; eppure centinaia di migliaia di Alcolisti Anonimi in tutto il mondo trovano in questo la forza di restare sobri e di cambiare la propria vita. Alla luce delle conoscenze su richiamo e riconsolidamento della memoria possiamo leggere questo eterno rievocare le esperienze legate al bere come l’introduzione di nuove informazioni nel “racconto” che l’alcolista fa del suo problema. La *prolonged exposure therapy* è un approccio al PTSD basato sulla riattivazione della memoria del trauma e che è stato validato in numerosi studi (Bisson & Andrew, 2007; Goodson et al., 2013; Powers et al., 2010; Watts et al., 2013). Il PTSD è caratterizzato dal ripetersi dell’esperienza dell’evento traumatico attraverso memorie intrusive e sconvolgenti, incubi, flashback, intense reazioni emotive e fisiologiche attivate dal ricordo del trauma. La maggior parte delle persone con PTSD tenta di tenere lontani i sintomi, le memorie intrusive ed evitare le situazioni che possono attivare il ricordo, giungendo talora a limitare gravemente i propri ambiti di vita.

Le componenti essenziali dei programmi basati sull’esposizione sono l’esposizione immaginativa, in cui il richiamo viene effettuato attraverso il ricordo e il racconto a voce alta, e l’esposizione in vivo, ripetuto confronto con situazioni ed oggetti che causano sofferenza ma non sono direttamente pericolosi. Oltre a ciò i pazienti vengono incoraggiati ad intraprendere attività piacevoli, spesso abbandonate per perdita di interesse e “congelamento emotivo”. L’esposizione immaginativa avviene durante la seduta psicoterapica e consiste nel raccontare il trauma al terapeuta o al gruppo terapeutico. Nella esposizione in vivo il terapeuta collabora col paziente per definire una gerarchia della paura e dei comportamenti di evitamento, e quindi prescrive l’esposizione a questi fattori come compito a casa. La *exposure therapy* si basa dunque sulla riattivazione/riconsolidamento del ricordo traumatico modificato attraverso l’associazione del ricordo stesso con nuove informazioni, che possono essere sia di tipo operativo (riesco a fare ciò di cui ho paura), che di tipo emotivo (posso ricordare il trauma non provando paura). Al fine di ottenere questo secondo risultato è molto importante il clima emotivo in cui avviene la terapia di esposizione, che deve essere improntato a calore ed accettazione (Hinnenthal & Asam, 2011).

La *eye movement desensitization and reprocessing* (EMDR) è una pratica terapeutica per il trattamento del PTSD ideata da Francine Shapiro nel 1989. Questo approccio combina la rievocazione di memorie traumatiche con movimenti oculari di tipo saccadico (rapidi movimenti degli occhi che portano la zona d’interesse a coincidere con la fovea) ed altre forme di stimo-

li bilaterali, ad esempio auditivi o tattili. La comprovata efficacia dell'EMDR è interpretata come il risultato dell'inserimento di nuove informazioni nella memoria traumatica, in particolare nelle componenti emotive; secondo alcuni studi la componente "attiva" del processo non sarebbe il richiamo delle memorie, ma i movimenti saccadici (Lee et al., 2013), i quali sono in grado di ridurre le oscillazioni emotive ed aumentare l'attenzione e la capacità di riattivare la memoria episodica. L'EMDR funzionerebbe dunque facilitando i processi d'associazione delle informazioni e intervenendo sulle informazioni disfunzionali immagazzinate, modificandole in senso maggiormente adattativo. È stato dimostrato come l'EMDR sia in grado di modificare il funzionamento cerebrale misurato con EEG e con SPECT (tomografia ad emissione di fotone singolo) (Pagani et al., 2007; 2012). Questo approccio si colloca quindi tra gli interventi non farmacologici per il PTSD basati sulla "esposizione", cioè sulla riattivazione/riconsolidamento della memoria, e si presenta come un set definito di procedure e protocolli, aspetto che lo rende applicabile e riproducibile in maniera standardizzata, agevolandone lo studio sia per quanto riguarda le basi terapeutiche che l'efficacia.

Memoria e trattamento delle dipendenze: un futuro già presente?

Quanto illustrato sulla riattivazione/riconsolidamento delle memorie presenta importanti implicazioni nel trattamento dei disturbi da uso di sostanze (DUS) e nella rela-

zione tra DUS ed altre patologie. Attualmente i trattamenti proposti per i DUS puntano a tre obiettivi:

1. diminuire il craving
2. aumentare le capacità di fronteggiamento del craving
3. diminuire i sintomi psichici e fisici connessi all'uso.

Gran parte degli interventi farmacologici specifici, quali l'utilizzo di metadone o buprenorfina nella dipendenza da eroina, l'uso di sodio ossibato nella dipendenza da alcol puntano a diminuire il craving; non sono tuttavia ad oggi disponibili farmaci efficaci per il craving per la cocaina e per il gioco d'azzardo. Dal punto di vista degli interventi psicosociali, fanno parte del gruppo "diminuire il craving" tutte le strategie d'evitamento degli stimoli.

Del secondo gruppo (fronteggiare il craving) fanno parte alcuni interventi farmacologici quali il disulfiram nella dipendenza da alcol o il naltrexone nella dipendenza da oppiacei, oltre che tutte le strategie psicosociali legate alla disconnessione tra percezione del craving e azione dell'assunzione di sostanze, quali la *mindfulness* (Bowen et al., 2013; Tomas, 2011). Nel terzo gruppo ascriviamo una serie di interventi che agiscono sulla sintomatologia psicofisica connessa alla dipendenza, quali i trattamenti antiastinenziali, o il trattamento psicofarmacologico dei sintomi psichici indotti da sostanze.

Sono molto diffusi anche gli interventi mirati a tenere la persona lontana dalla sostanza per un tempo sufficiente ad "estinguere" il craving. Prototipo di questi interventi sono le comunità terapeutiche di lunga durata, ed in particolare le cosiddette "comunità di vita". Il presupposto di queste comunità

è che uno stile di vita sano e senza droghe, condotto per un tempo sufficiente, sia di per sé una terapia per la dipendenza. I pochi studi disponibili mostrano che approcci di questo tipo sono efficaci durante la permanenza nell'ambiente terapeutico, ma hanno risultati insoddisfacenti nel follow-up (Malivert et al., 2012; Smith et al., 2006), in accordo col dato neuroscientifico secondo cui la "memoria" è inibita nel contesto ambientale in cui è avvenuta l'estinzione (in questo caso la comunità di vita). La riesposizione agli stimoli e agli ambienti droga-correlati, che in genere coincide con l'uscita dalla comunità, porta spesso alla ricaduta. Un aspetto più "moderno" di questo atteggiamento si ritrova in alcuni trattamenti psicoterapici, sia effettuati in comunità che in setting ambulatoriale nei quali invece l'intera vita del paziente viene riattivata/riconsolidata: peccato che spesso il terapeuta non ritenga suo compito effettuare la stessa operazione sulle memorie legate alla dipendenza. Va comunque sottolineato che nella pratica clinica gli interventi hanno contemporaneamente più di un obiettivo; il metadone ad esempio interviene sia sul craving che sui sintomi di astinenza; oltre a ciò, per le sue caratteristiche di azione recettoriale, protegge anche dalla overdose. Analogamente in un percorso di prevenzione della ricaduta vengono apprese sia strategie di evitamento che di fronteggiamento del craving.

Gli interventi descritti sono tutti accomunati dall'estrema variabilità inter-individuale nelle risposte terapeutiche e dall'elevato rischio di ricaduta durante l'esecuzione del trattamento, ma più ancora alla sua interruzione. Un interven-

to basato sulla riattivazione/riconsolidamento potrebbe presentare livelli d'efficacia maggiori, soprattutto rispetto alla variabilità interindividuale e al rischio di ricaduta. In altri termini si tratterebbe del primo tentativo di trattamento che affronta i meccanismi patogenetici della dipendenza allocati nella memoria individuale di ogni paziente: approccio metodologicamente deduttivo (dal generale della ricerca al particolare del paziente) con contenuti clinicamente induttivi (dal particolare della memoria al complesso del disturbo).

Un trattamento di questo tipo nella pratica dovrebbe comprendere (analogamente a quanto effettuato sperimentalmente) una *fase di riattivazione* in cui ogni paziente riattiva in maniera specifica le proprie memorie associate alla droga - in particolare, in analogia agli studi su animali, il comportamento preparatorio, l'effetto della sostanza, e la perdita di controllo (Wolffgramm et al., 2000) - e una *fase di riconsolidamento*, da 1 a 6 ore dopo la precedente, in cui le memorie vengono associate a nuove informazioni non droga-associate. Il trattamento dovrebbe:

1. agire su un paziente in grado di "sentire" le proprie emozioni ed il craving
2. essere effettuato in maniera da "proteggere" il paziente dalla ricaduta.

Il primo punto è molto meno scontato di quanto possa apparire: per sentire il craving è necessario porre una certa distanza rispetto all'uso di sostanze; un paziente in attualità d'uso non sente né il craving né altre emozioni, e se le sente tende ad agire di conseguenza, con la ricaduta o con altri comportamenti impulsivi. È dunque necessario che

i pazienti eleggibili per questo trattamento siano astinenti da almeno una settimana. Anche l'uso massiccio di farmaci anticraving e di psicofarmaci aspecifici può menomare la capacità di "sentire"; questa condizione è particolarmente frequente in soggetti con doppia diagnosi psichiatrica e in pazienti trattati in maniera esclusivamente farmacologica. Anche i soggetti con PTSD comorbile alla dipendenza presentano spesso una condizione di "dissociazione emotivo/cognitiva" simile a quella indotta dalle sostanze e caratterizzata da difficoltà della percezione emotiva. I soggetti con disturbo borderline di personalità hanno invece una percezione emotiva tutto/niente: in questi soggetti il contatto emotivo si traduce frequentemente in azioni impulsive, che determinano ricadute o comportamenti violenti. Per quanto riguarda il secondo punto, esso ci suggerisce l'opportunità di eseguire questo tipo di trattamento in un setting residenziale, come effettivamente avvenuto nelle sperimentazioni riportate. Un esempio già presente nella pratica clinica di "manipolazione della memoria" per prevenire la ricaduta nelle sostanze riguarda l'EMDR: già la Shapiro aveva proposto un protocollo (1994) in cui erano rievocate sia le memorie traumatiche alla base del disturbo, sia le componenti specificamente legate al comportamento di dipendenza (*addiction memory* - AM). Hase et al. (2008) riportano dell'applicazione dell'EMDR ad alcolisti ricoverati, allo scopo di rielaborare la memoria associata all'alcol in alcolisti ricoverati, in un modello di studio randomizzato vs gruppo di controllo trattato con interventi "tradizionali". Il craving per l'alcol

risulta diminuire nel gruppo trattato con EMDR in maniera significativamente maggiore che nel gruppo di controllo sia durante l'intervento che un mese dopo.

Comorbilità PTSD/DUS

Questa associazione comorbile, assai frequente anche se a nostro parere sottovalutata dai clinici, comporta importanti conseguenze sulla salute fisica e mentale; numerosi studi indicano come l'associazione PTSD/DUS sia frequentemente associata al fallimento dei programmi di trattamento per i due disturbi. Tre modelli sono stati ipotizzati per spiegarne la dinamica patogenetica:

- il PTSD è fattore di rischio per la dipendenza. Si tratta di un modello di "autocura" in cui la sostanza comincia ad essere assunta per limitare i sintomi post traumatici, innescando nel tempo da un lato una condizione di dipendenza, dall'altro rallentando l'elaborazione del trauma e quindi prolungando la durata del PTSD fino ad aspetti di cronicizzazione;

- la sostanza è fattore di rischio per il PTSD, sia nel senso che l'uso di sostanze espone ad un maggior rischio di eventi traumatici (basti pensare agli incidenti stradali sotto effetto dell'alcol), sia nella direzione di una maggiore virulenza dei sintomi post traumatici per effetto dell'uso di sostanze psicoattive;

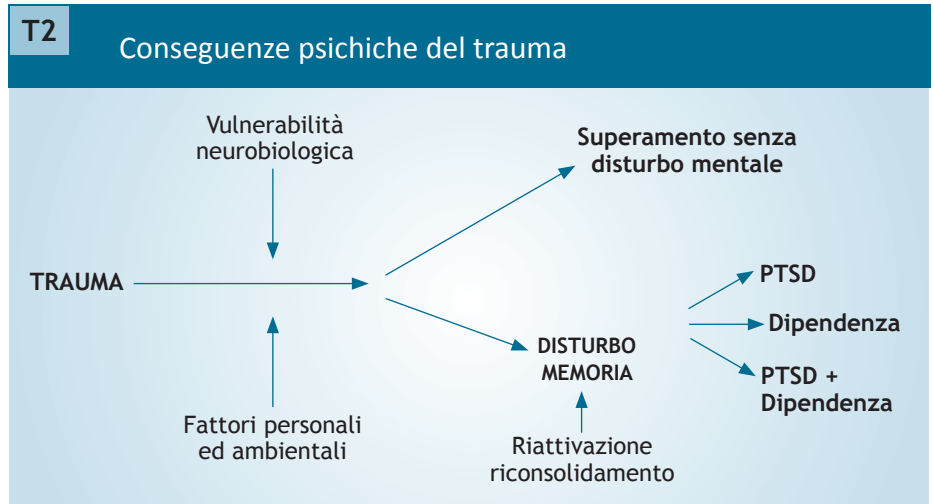
- vi è una vulnerabilità neurobiologica comune, nel senso che trauma e sostanze agiscono su analoghe funzioni cerebrali (Chilcoat & Breslau, 1998).

Tutti i meccanismi accennati hanno probabilmente una parte di verità, e si combinano in manie-

ra complessa nella realtà clinica. Gli studi longitudinali sembrano supportare maggiormente l'ipotesi dell'automedicazione, mentre quanto riportato in precedenza sulla memoria sembra sottolineare il ruolo dei fattori neurobiologici comuni, per quanto ancora solo in parte chiariti (Norman et al., 2012). È a questo proposito interessante notare come da un lato il trauma non sia necessariamente associato allo sviluppo di PTSD, dall'altro come i DUS possano comparire a seguito di un evento traumatico indipendentemente dallo sviluppo di PTSD. Una ricerca epidemiologica condotta su un vastissimo campione di popolazione americana adulta mostra come più del 60% abbia avuto almeno un evento traumatico grave nel corso della vita, ma solo una parte di loro sviluppi un PTSD; tra coloro che non sviluppano questo disturbo, la presenza di eventi traumatici nella storia predice significativamente lo sviluppo di problemi legati all'uso di alcol (Fetzner et al., 2011). In altre parole, un trauma può essere superato senza conseguenze in termini di disturbi mentali, o può portare allo sviluppo di PTSD o dipendenza, sia associati che indipendenti l'uno dall'altro (Tabella 2).

Questa ricerca, che sembra dare forza all'ipotesi del substrato neurobiologico comune, coincide con l'esperienza clinica degli autori: una elevata percentuale di persone in trattamento con DUS presenta anamnesi di traumi, ma solo una parte minore presenta una vera e propria comorbilità PTSD/DUS.

Un altro aspetto ancora da chiarire completamente è la risposta dei soggetti con comorbilità PTSD/DUS agli interventi terapeutici, ed in particolare in che misura il mi-



glioramento di un disturbo è in grado di migliorare anche i sintomi dell'altro. Secondo due studi che prendono in considerazione questo aspetto considerando il decorso temporale dei sintomi in soggetti con PTSD e dipendenza in trattamento, il miglioramento nei sintomi di PTSD è associato a miglioramenti nella dipendenza da alcol, mentre non viene riscontrato il contrario, cioè che il miglioramento del DUS porti ad un miglioramento nel PTSD: questi studi sembrano dunque mostrare l'importanza di trattare il PTSD insieme alla dipendenza nei soggetti comorbili.

Le acquisizioni rispetto alle comuni basi patogenetiche di PTSD/DUS assieme alle osservazioni cliniche ora riportate hanno spinto alcuni ricercatori a studiare la possibilità di accoppiare in un unico protocollo terapeutico gli interventi per PTSD e DUS.

Un approccio di questo tipo è stato testato in una popolazione con comorbilità PTSD/DUS in un modello di studio randomizzato in cui ad un gruppo è stato somministrato solo l'usuale trattamento per DUS (quindi un trattamento basato sull'acquisizione d'abilità sulla ricaduta, ma non collegato

alla "riattivazione" dell'*addiction memory*), mentre all'altro è aggiunto il trattamento d'esposizione al trauma: quest'ultimo gruppo ha presentato un miglioramento nei sintomi di PTSD, ma non differenze nella gravità del DUS. Questo risultato, secondo gli autori, depone in favore della possibilità di applicare le terapie di esposizione al trauma a soggetti con dipendenza senza correre il rischio di aggravare la dipendenza stessa (Mills et al., 2012); si tratta tuttavia di due interventi "paralleli", non di un vero protocollo integrato di trattamento dei due disturbi.

Risultato analoghi ottengono Foa et al. (2013) accoppiando *exposure therapy* e naltrexone in soggetti con PTSD/alcolismo, in un modello di studio randomizzato: il gruppo trattato anche con naltrexone sembra presentare qualche vantaggio nel comportamento alcolico rispetto ai soggetti con sola terapia di esposizione, ma i due interventi sembrano viaggiare in parallelo, non comportando un cambiamento nelle dinamiche comorbili.

Analogamente, ma percorrendo la direzione opposta, nel già riportato studio su EMDR ed alcolismo (Hase et al., 2008) veniva attivamente ri-

evocata solo la memoria associata all'alcol, alla riattivazione della quale non si osservava invece una riattivazione delle memorie post traumatiche. La conclusione degli autori è che la rielaborazione della memoria associata all'alcol possa avvenire indipendentemente da quella delle memorie traumatiche, anche in pazienti con PTSD comorbile. È possibile dunque ipotizzare l'uso dell'EMDR sia nel PTSD, che nelle dipendenze, che nelle situazioni comorbili, utilizzando la manipolazione della memoria come elemento comune.

Proseguendo su questa linea di pensiero il passo seguente è la manipolazione contemporanea, in un unico programma terapeutico ed in un unico setting clinico, delle memorie traumatiche e di addiction: tema su cui mancano riscontri di letteratura, ma che è già presente, sia pure in maniera intuitiva e non standardizzata nella pratica clinica.

Memoria del trauma e memoria dell'addiction: il modello Soranzo

L'utilità di intervenire contemporaneamente su trauma ed uso di sostanze è nota a molti clinici ed è alla base del programma residenziale breve "Villa Soranzo" (Hinnenthal & Cibir, 2011); alla luce di quanto illustrato fin qui è possibile realisticamente ipotizzare che l'efficacia di questo programma sia legata all'intervento di riattivazione/riconsolidamento delle memorie traumatiche e di addiction. Si tratta di una situazione clinica complessa, assai differente dalle condizioni standardizzate dei setting sperimentali, ma che può fornire importanti indicazioni ai ricercatori ed ai clinici, oltretutto offrire nuove prospettive

terapeutiche ai pazienti.

A Villa Soranzo gli interventi di sblocco del materiale traumatico e di loro elaborazione cognitiva sono accoppiati agli interventi tradizionali per le dipendenze, nella forma di prevenzione della ricaduta e di farmacoterapie anticraving; tuttavia nel modello Soranzo, a differenza che nel citato studio di Mills et al., il "ricordo" delle esperienze di uso di sostanze e dei loro correlati emotivi è considerato parte integrante dell'intervento post traumatico. Questo programma è stato applicato sia a soggetti con sola dipendenza da sostanze, in particolare alcol e cocaina, sia a pazienti con comorbilità dipendenza/PTSD. Il risultato, sulla base della nostra impressione clinica e del follow-up a 6-12-18 mesi, va nel senso di una maggiore adesione dei pazienti al programma terapeutico ed alle indicazioni per *aftercare*, di un minor numero di ricadute, e di "scivoloni" che si traducono in ricadute, di una più completa elaborazione delle problematiche che sottendono la dipendenza, in particolare gli eventi traumatici (Cibir et al., 2009; 2010). In altri termini si ha l'impressione che collocando gli interventi per il trattamento delle dipendenze in un contesto di "apertura emotiva" essi possano radicarsi più rapidamente e profondamente. Per i pazienti con un PTSD comorbile si ha anche la scomparsa della sintomatologia specifica. Una parte dei pazienti con dipendenza senza comorbilità con PTSD mostra in anamnesi eventi traumatici che si collegano temporalmente all'uso di sostanze e sulla cui elaborazione comunque si interviene nel corso del programma (Hinnenthal et al., 2011). Un'altra quota di questi soggetti

non sembra invece presentare una storia di eventi traumatici: tuttavia, anche in questi l'applicazione degli interventi post traumatici sembra sortire un effetto di miglioramento del craving e dei comportamenti di uso di sostanze. L'esperienza descritta, unica in Italia, può essere letta come riattivazione/consolidamento delle memorie, siano esse memorie post traumatiche che memorie dell'addiction. In questo senso la nostra osservazione ci porta a pensare che vi sia un effetto "aspecifico" di riattivazione: qualunque sia il tema, dipendenza o trauma, su cui si inizia a lavorare, questo richiamo agevola l'attivazione della memoria nel suo complesso, permettendo processi di integrazione di informazione e di riconsolidamento in differenti direzioni. Questa caratteristica, ove confermata, potrebbe rivelarsi assai utile in situazioni complesse, quali quelle di doppia diagnosi psichiatrica. Il modello Soranzo si propone dunque come laboratorio ideale per lo studio della manipolazione della memoria nel trattamento delle dipendenze e del PTSD.

Bibliografia

AUBER A, TEDESCO V, JONES CE, MONFILS M, CHIAMULERA C. Post-retrieval extinction as reconsolidation interference: methodological issues or boundary conditions? *Psychopharmacology (Berl)*. 226(4): 631-647, 2013

BERNARDI RE, LATTAL KM, BERGER SP. Postretrieval propranolol disrupts a cocaine conditioned place preference. *Neuroreport*. 17(13): 1443-1447, 2006

- BISSON J, ANDREW M. Psychological treatment of post-traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database Syst Rev.* (3): CD003388, 2007
- BOWEN S, CHAWLA N, MARLATT GA. *Mindfulness e comportamenti di dipendenza*. Raffaello Cortina Editore, Milano, 2013
- CAUWENBERGHS G. Reverse engineering: the cognitive brain. *Proc Natl Acad Sci USA.* 110(39): 15512-15513, 2013
- CHIAMULERA C. Cue reactivity in nicotine and tobacco dependence: a "multiple action" model of nicotine as a primary reinforcement and as an enhancer of the effects of smoking-associated stimuli. *Brain Res Brain Res Rev.* 48(1): 74-97, 2005
- CHILCOAT HD, BRESLAU N. Investigations of causal pathways between PTSD and drug use disorders. *Addict Behav.* 23(6): 827-840, 1998
- CHILCOAT HD, MENARD C. Epidemiological investigations: comorbidity of posttraumatic stress disorder and substance use disorder. In Ouimette P & Brown P (Eds): *Trauma and substance abuse: causes, consequences and treatment of comorbid disorders*. pp 9-28, American Psychological Association, Washington DC, 2003
- CIBIN M, HINNENTHAL I, LUGATO E. I programmi residenziali brevi. *Medicina delle Tossicodipendenze - MTD.* 17(65): 39-46, 2009
- CIBIN M, GALLO S, SPOLAOR G, BETTAMIN S, COSTA S, LUGATO E, HINNENTHAL I. Cocaina ed alcol: esperienza e risultati del Programma Residenziale Breve "Villa Soranzo". *Mission.* 29: 18-24, 2010
- DEBIEC J, LEDOUX JE. Disruption of reconsolidation but not consolidation of auditory fear conditioning by noradrenergic blockade in the amygdala. *Neuroscience.* 129(2): 267-272, 2004
- FETZNER MG, MCMILLAN KA, SAREEN J, ASMUNDSON GJ. What is the association between traumatic life events and alcohol abuse/dependence in people with and without PTSD? Findings from a nationally representative sample. *Depress Anxiety.* 28(8): 632-638, 2011
- FLAVELL CR, BARBER DJ, LEE JL. Behavioural memory reconsolidation of food and fear memories. *Nat Commun.* 18(2): 504, 2011
- FOA EB, YUSKO DA, MCLEAN CP, SUVAK MK, BUX DA JR, OSLIN D, O'BRIEN CP, IMMS P, RIGGS DS, VOLPICELLI J. Concurrent naltrexone and prolonged exposure therapy for patients with comorbid alcohol dependence and PTSD: a randomized clinical trial. *JAMA.* 310(5): 488-495, 2013
- FRICKS-GLEASON AN, MARSHALL JF. Post-retrieval beta-adrenergic receptor blockade: effects on extinction and reconsolidation of cocaine-cue memories. *Learn Mem.* 15(9): 643-648, 2008
- GOODSON JT, LEFKOWITZ CM, HELSTROM AW, GAWRYSIK MJ. Outcomes of prolonged exposure therapy for veterans with posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress.* 26(4): 419-425, 2013
- GORMAN JM, ROOSE SP. The neurobiology of fear memory reconsolidation and psychoanalytic theory. *J Am Psychoanal Assoc.* 59(6): 1201-1220, 2011
- HASE M, SHALLMAYER S, SACK M. EMDR reprocessing of the Addiction Memory: pretreatment, posttreatment and 1-month follow up. *Journal of EMDR Practice and Research.* 2(3): 170-179, 2008 doi: 10.1891/1933-3196.2.3.170
- HINNENTHAL I, ASAM C. Psicotraumatologia. In Hinnenthal I & Cibir M (Eds): *Il trattamento residenziale breve delle dipendenze da alcol e cocaina: il modello Soranzo*. SEED, Torino, 2011
- HINNENTHAL I, CIBIN M. *Il trattamento residenziale breve delle dipendenze da alcol e cocaina: il modello Soranzo*. SEED Editore, Torino, 2011
- HINNENTHAL I, ASAM C, GALLO S, SPOLAOR G, CIBIN M. Trauma: aspetti terapeutici nelle dipendenze da alcol e cocaina. *Alcolologia.* 10: 13-23, 2011
- KINDT M, SOETER M, VERVLIT B. Beyond extinction: erasing human fear responses and preventing the return of fear. *Nat Neurosci.* 12(3): 256-258, 2009
- KINDT M, SOETER M. Reconsolidation in a human fear conditioning study: a test of extinction as updating mechanism.

Biol Psychol. 92(1): 43-50, 2013

LEE CW, CUIJPERS P. A meta-analysis of the contribution of eye movements in processing emotional memories. *J Behav Ther Exp Psychiatry.* 44(2): 231-239, 2013

MALIVERT M, FATSÉAS M, DENIS C, LANGLOIS E, AURIACOMBE M. Effectiveness of therapeutic communities: a systematic review. *Eur Addict Res.* 18(1): 1-11, 2012

MILLS KL, TESSON M, BACK SE, BRADY KT, BAKER AL, HOPWOOD S, SANNIBALE C, BARRETT EL, MERZ S, ROSENFELD J, EWER PL. Integrated exposure-based therapy for co-occurring posttraumatic stress disorder and substance dependence: a randomized controlled trial. *JAMA.* 308(7): 690-699, 2012

MILTON AL, LEE JL, EVERITT BJ. Reconsolidation of appetitive memories for both natural and drug reinforcement is dependent on β -adrenergic receptors. *Learn Mem.* 15(2): 88-92, 2008

MONFILS MH, COWANSAGE KK, KLANN E, LEDOUX JE. Extinction-reconsolidation boundaries: key to persistent attenuation of fear memories. *Science.* 324(5929): 951-955, 2009

MURAVIEVA EV, ALBERINI CM. Limited efficacy of propranolol on the reconsolidation of fear memories. *Learn Mem.* 17(6): 306-313, 2010

NAZARIAN D, KIMERLING R, FRAYNE SM. Posttraumatic stress disorder, substance use disorders,

and medical comorbidity among returning US veterans. *J Trauma Stress.* 25(2): 220-225, 2012

NORMAN SB, MYERS US, WILKINS KC, GOLDSMITH AA, HRISTOVA V, HUANG Z, MCCULLOUGH KC, ROBINSON SK. Review of biological mechanisms and pharmacological treatments of comorbid PTSD and substance use disorder. *Neuropharmacology.* 62(2): 542-551, 2012

PAGANI M, HÖGBERG G, SALMASO D, NARDO D, SUNDIN O, JONSSON C, SOARES J, ABERG-WISTEDT A, JACOBSSON H, LARSSON SA, HÄLLSTRÖM T. Effects of EMDR psychotherapy on 99mTc-HMPAO distribution in occupation-related post-traumatic stress disorder. *Nucl Med Commun.* 28(10): 757-765, 2007

PAGANI M, DI LORENZO G, VERARDO AR, NICOLAIS G, MONACO L, LAURETTI G, RUSSO R, NIOLU C, AMMANITI M, FERNANDEZ I, SIRACUSANO A. Neurobiological correlates of EMDR monitoring - an EEG study. *PLoS One.* 7(9):e45753, 2012

PAPE HC, PARE D. Plastic synaptic networks of the amygdala for the acquisition, expression, and extinction of conditioned fear. *Physiol Rev.* 90(2): 419-463, 2010

PAVLOV IP. *Conditioned reflexes: an investigation of the physiological activity of the cerebral cortex.* Oxford University Press, London UK, 1927

POWERS MB, HALPERN JM, FERENSCHAK MP, GILLIHAN SJ, FOA EB. A meta-analytic review

of prolonged exposure for posttraumatic stress disorder. *Clin Psychol Rev.* 30(6): 635-641, 2010

QUIRK GJ, MUELLER D. Neural mechanisms of extinction learning and retrieval. *Neuropsychopharmacology.* 33(1): 56-72, 2008

ROBINSON MJ, ARMSON M, FRANKLIN KB. The effect of propranolol and midazolam on the reconsolidation of a morphine place preference in chronically treated rats. *Front Behav Neurosci.* 5: 42, 2011a

ROBINSON MJ, ROSS EC, FRANKLIN KB. The effect of propranolol dose and novelty of the reactivation procedure on the reconsolidation of a morphine place preference. *Behav Brain Res.* 216(1): 281-284, 2011b

SALADIN ME, GRAY KM, MCRAE-CLARK AL, LAROWE SD, YEATTS SD, BAKER NL, HARTWELL KJ, BRADY KT. A double blind, placebo-controlled study of the effects of post-retrieval propranolol on reconsolidation of memory for craving and cue reactivity in cocaine dependent humans. *Psychopharmacology (Berl).* 226(4): 721-737, 2013

SARA SJ. Retrieval and reconsolidation: toward a neurobiology of remembering. *Learn Mem.* 7(2): 73-84, 2000

SCHILLER D, MONFILS MH, RAIIO CM, JOHNSON DC, LEDOUX JE, PHELPS EA. Preventing the return of fear in humans using reconsolidation update mechanisms. *Nature.* 463(7277): 49-53, 2010

SCHWABE L, NADER K, WOLF OT, BEAUDRY T, PRUESSNER JC. Neural signature of reconsolidation impairments by propranolol in humans. *Biol Psychiatry*. 71(4): 380-386, 2012

SHAPIRO F. Eye movement desensitization: a new treatment for posttraumatic stress disorder. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 20(3): 211-217, 1989

SHAPIRO F, VOGELMANN-SINE S, SINE LF. Eye movement desensitization and reprocessing: treating trauma and substance abuse. *J Psychoactive Drugs*. 26(4): 379-391, 1994

SMITH LA, GATES S, FOXCROFT D. Therapeutic communities for substance related disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. (1): CD005338, 2006

SOETER M, KINDT M. Dissociating response systems: erasing fear from memory. *Neurobiol Learn Mem*. 94(1): 30-41, 2010

SOETER M, KINDT M. Disrupting reconsolidation: pharmacological and behavioural manipulation. *Learn Mem*. 18(6): 357-366, 2011

SOETER M, KINDT M. Erasing fear for an imagined threat event. *Psychoneuroendocrinology*. 37(11): 1769-1779, 2012a

SOETER M, KINDT M. Stimulation of the noradrenergic system during memory formation impairs extinction learning but not the disruption of reconsolidation. *Neuropsychopharmacology*. 37(5): 1204-1215, 2012b

TOMAS M. Mindfulness. In Hinnenthal I & Cibin M (Eds): *Il trattamento residenziale breve delle dipendenze da alcol e cocaina: il modello Soranzo*. SEED Editore, Torino, 2011

TRONSON NC, TAYLOR JR. Addiction: a drug-induced disorder of memory reconsolidation. *Curr Opin Neurobiol*. 23(4): 573-580, 2013

WATTS BV, SCHNURR PP, MAYO L, YOUNG-XU Y, WEEKS WB, FRIEDMAN MJ. Meta-analysis of the efficacy of treatments for posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*. 74(6): e541-550, 2013

WOLFFGRAMM J, GALLI G, THIMM F, HEYNE A. Animal models of addiction: models for therapeutic strategies? *J Neural Transm*. 107(6): 649-668, 2000

WOUDA JA, DIERGAARDE L, RIGAD, VAN MOURIK Y, SCHOFFELMEER AN, DE VRIES TJ. Disruption of long-term alcohol-related memory reconsolidation: role of beta-adrenoceptors and NMDA receptors. *Front Behav Neurosci*. 26(4): 179, 2010

XUE YX, LUO YX, WU P, SHI HS, XUE LF, CHEN C ET AL. A memory retrieval-extinction procedure to prevent drug craving and relapse. *Science*. 336(6078): 241-245, 2012

Mauro Cibin¹

Cristiano Chiamulera²

Ina Hinnenthal³

Alessia Auber⁴

¹Dipartimento Dipendenze Azienda ULSS 13 Regione Veneto Mirano (VE)

²Lab. Neuropsicofarmacologia Policlinico "GB Rossi" Università di Verona

³Asl 1 Imperiese (IM) Università Cattolica del Sacro Cuore Roma

⁴Post-doctoral fellow at NIDA Baltimora (USA) Lab. Neuropsicofarmacologia Policlinico "GB Rossi" Università di Verona