

NEUROSCIENZE, PROCESSO PENALE E TOSSICODIPENDENZE

G. Gulotta, M. Santamaria

Parole chiave: *alcol, droghe, processo penale, neuroscienze, scelte di politica criminale*

Abstract

Studi di *neuroimaging* evidenziano che i soggetti che fanno uso di sostanze alcoliche e stupefacenti tendono a presentare compromissioni neuropsicologiche a carico delle funzioni esecutive, della memoria di lavoro e dei processi decisionali, con alterazioni neurobiologiche, morfologiche e strutturali, che coinvolgono prevalentemente i gangli della base e i circuiti fronto-temporali. Dalla letteratura internazionale emerge altresì che tali alterazioni connesse all'utilizzo di sostanze psicotrope possono richiedere, a seconda dei casi, differenti tempi di remissione e possono essere oggetto di strategie riabilitative, basate su evidenze neuroscientifiche, in grado di intervenire sulle alterazioni cerebrali inducendo una ristrutturazione dei circuiti neuronali alterati. Scopo di questo lavoro è quello di indagare i potenziali contributi delle evidenze neuroscientifiche nella valutazione della capacità d'intendere e di volere di soggetti tossicodipendenti e alcolodipendenti e nella individuazione di opportune soluzioni di politica criminale che riguardano tali individui.

Introduzione

Il consumo di alcol e droghe rappresenta una problematica di elevata portata a livello nazionale e internazionale, sia per le conseguenze negative che può provocare sulla salute, sia per i costi economici e sanitari, sia per i risvolti delinquenziali che può implicare. Dalla più recente *“Relazione annuale al Parlamento su droga e dipendenze”* (Dipartimento Politiche Antidroga, 2017) è emerso che i tossicodipendenti e i soggetti portatori di problematiche droga-correlate costituiscono circa il 25,9% dei detenuti adulti. Inoltre, dai dati osservazionali forniti dai Ser.T., si evince che queste percentuali rappresentano solo dati parziali, e potrebbero salire fino al 60-70%, se

si considerassero tutti gli individui condannati che soffrono realmente di tali problematiche (Dipartimento Politiche Antidroga, 2015).

Grazie alle moderne tecniche di *neuroimaging* è stato possibile individuare, in soggetti che fanno un uso prolungato di sostanze alcoliche e stupefacenti, compromissioni neuropsicologiche a carico delle funzioni esecutive, della memoria di lavoro e dei processi decisionali, e alterazioni neurobiologiche che coinvolgono i gangli basali e i circuiti fronto-temporali (Yucel, Lubman, Solowij & Brewer, 2007). Inoltre, un recente lavoro di meta-analisi ha messo in evidenza come alcune varianti del gene *Klotho* determinino la quantità di alcol sopportabile e ha individuato il ruolo dell'asse fegato-cervello nella regolazione del consumo di alcool e nella individuazione di un trattamento farmacologico volto alla riduzione del consumo di tale sostanza (Schumann, Liu, O'Reilly *et al.*, 2016).

La sempre maggior comprensione dei correlati neuropsicologici e neurobiologici dell'uso di sostanze alcoliche e/o stupefacenti e dello sviluppo dell'alcol e/o tossicodipendenza può avere notevoli implicazioni sul piano giuridico, offrendo nuove evidenze, che siano di supporto nella più ampia valutazione della capacità d'intendere e di volere, nonché nella individuazione di soluzioni di politica criminale più efficaci e basate sul trattamento piuttosto che sulla punizione del reo.

Nonostante la rilevanza del problema, vi è, ad oggi, un numero esiguo di studi internazionali - e un ancor più scarso numero di studi italiani - che si è dedicato allo studio delle ricadute giuridiche delle evidenze neuroscientifiche in tema di tossicodipendenze. Per tale motivo risulta di particolare interesse approfondire la questione, mettendo in risalto quello che è lo stato dell'arte e offrendo spunti di riflessione per future opportunità di ricerca in tale settore.

1. Aspetti psico-criminologici e giuridici dell'uso di sostanze alcoliche e stupefacenti

La diffusione e il consumo di alcol e droghe ha origini lontane nel tempo ed è trasversale alla cultura o all'epoca storica. Tali sostanze erano assunte, infatti, fin dall'antichità, dove il loro utilizzo era legato a funzioni religiose, a riti sociali, alla cura o al semplice fine edonistico; ciò che, invece, ha più recenti origini è lo sviluppo della "costruzione sociale della tossicodipendenza" (De Cataldo Neuberger, 1993), caratterizzata da una graduale diffusione delle droghe fino al consumo di massa delle stesse e allo sviluppo di una crescente attività delinquenziale, che ha reso necessario l'intervento della legge penale. In accordo con tale prospettiva si ritiene che il "passaggio da fenomeno a problema", e viceversa, non sia automatico e necessariamente correlato ad un mutamento degli eventi, bensì derivi da un cambiamento dell'interesse e delle prospettive sociali nei confronti degli eventi in questione (Gulotta, 2008).

Il rapporto tra le sostanze alcoliche e/o stupefacenti e la criminalità risulta complesso e mediato da molteplici fattori. La letteratura scientifica suggerisce l'esistenza di una correlazione significativa tra l'uso di sostanze e la commissione di crimini; è infatti noto che l'uso di droghe e/o alcol interferisce con il normale funzionamento cognitivo e può comportare la messa in atto di comportamenti criminali legati al bisogno di procurarsi le sostanze o all'esternalizzazione di agiti violenti dovuti all'effetto delle stesse. I comportamenti criminali correlati all'assunzione di tali sostanze possono essere ascrivibili a quattro forme di criminalità (Ponti & Merzagora Betsos, 2008):

- Criminalità "Diretta", quale commissione di reati cagionati dall'effetto di droghe o in stato d'intossicazione acuta o tendenzialmente cronica (ad esempio spaccio, crimini contro il patrimonio, ecc.);
- Criminalità dovuta a "Sindrome da carenza", ovvero atti delittuosi commessi in uno stato di sofferenza angosciosa legato all'astinenza e che provoca perdita di controllo (ad esempio rapine, furti impulsivi, ecc.);
- Criminalità "Indiretta", dovuta dalla necessità di reperire denaro con l'intenzione e lo scopo di procurarsi la sostanza.
- Criminalità "da Ambiente", connessa alla sottocultura di appartenenza.

La caratteristica principale delle droghe e dell'alcol è quella di innescare un meccanismo di dipendenza, sia a livello psichico che a livello fisico: la dipendenza psichica o psicologica è la *condizione per cui l'assenza della sostanza ingenera uno stato di disagio*, mentre la dipendenza fisica è il *bisogno dovuto allo stato fisiologico alterato* (Ponti & Merzagora Betsos, 2008). Per superare il dualismo mente-corpo, la *World Health Organization* ha utilizzato il termine "*neuroadattamento*", in riferimento alle manifestazioni sia organiche che psicologiche. Quando si parla di dipendenza ci si riferisce ad un comportamento complesso e soggettivamente variabile, alla

cui insorgenza interagiscono diversi fattori personali ed ambientali; a creare dipendenza, infatti, non è solo l'assunzione di sostanze psicoattive, ma anche il consumo di cibo, il gioco d'azzardo, il sesso, l'utilizzo di internet (Canali, 2003). La dipendenza può generare, al momento della cessazione dell'assunzione delle sostanze, una serie di disturbi, definiti "*sindrome da astinenza*", la cui intensità varia a seconda del tipo di sostanze assunte e del livello di dipendenza sviluppato, che a sua volta dipende dal tipo di sostanze assunte e dalle caratteristiche bio-psico-sociali dell'individuo, e può manifestarsi con diversi sintomi, tra cui irritazione, irrequietezza, ansia, insonnia, desiderio della sostanza, dolori, crampi viscerali, sudorazione, rinorrea, disturbi intestinali, stato di sofferenza che si riflette sull'organismo (Ponti & Merzagora Betsos, 2008). Un ulteriore effetto che alcune sostanze provocano sul consumatore è lo sviluppo della *tolleranza*, ovvero la tendenza ad aumentare le dosi assunte inizialmente per poter raggiungere l'effetto desiderato, poiché con l'uso costante l'organismo diventa man mano meno sensibile e l'effetto della sostanza tende a diminuire (Ponti & Merzagora Betsos, 2008). Tali problematiche, oltre a rappresentare un costo economico e sanitario, sono spesso correlate alla messa in atto di agiti violenti e ad un'*escalation* criminale.

La politica internazionale in materia di droghe e alcol si dirige tendenzialmente in una duplice direzione: nei confronti della droga l'approccio è, seppur con alcune eccezioni, marcatamente proibizionista, mentre nei confronti dell'alcol vi è un atteggiamento di maggiore tolleranza. In linea con l'indirizzo internazionale, il governo italiano ha messo in atto una politica piuttosto repressiva nei confronti delle droghe e meno repressiva nei confronti dell'alcol. Ad oggi, in Italia viene periodicamente aggiornato un elenco ufficiale delle sostanze illegali, delle quali è vietata la produzione, il traffico e il commercio e nei confronti delle sostanze stupefacenti sono state messe in atto strategie di contrasto dell'offerta e di riduzione della richiesta (Ponti & Merzagora Betsos, 2008).

Linee di indirizzo contrastanti emergono anche in merito alla questione dell'imputabilità del soggetto assuntore di sostanze alcoliche e stupefacenti, nei confronti del quale la legge penale è talvolta molto severa, ad esempio nel caso in cui accerti una condizione di intossicazione abituale, talvolta meno, come nel caso in cui emerga una condizione di cronica intossicazione. Nel Codice penale vigente, emanato nel 1930, la disciplina del trattamento sanzionatorio riservato al soggetto che fosse al momento del fatto sotto l'azione di sostanze stupefacenti o di alcol è piuttosto differente e complessa. Innanzitutto l'intossicazione da alcol e quella da sostanze stupefacenti sono equiparate ai fini normativi e ciò solleva, da parte della dottrina, alcune critiche (Romano & Grasso, 2012):

- l'alcol risulta oggetto di una politica meno severa rispetto alle droghe, e gode di una diversa considerazione sociale;

- a livello clinico è difficile individuare un quadro di intossicazione cronica, riconducibile ad alterazioni patologiche permanenti, che sia corrispondente a quello dell'intossicazione cronica da alcol, ed è evidente che alcune forme di dipendenza fisica prodotta da alcune droghe si configurano clinicamente come infermità, riducendo notevolmente o escludendo del tutto le capacità intellettive e volitive.

Inoltre, il Codice individua un differente trattamento sanzionatorio per chi commette reati in una condizione di intossicazione da alcol e/o sostanze stupefacenti, a seconda che l'intossicazione sia accidentale, volontaria, acuta, abituale o cronica, seppure, talvolta, tali condizioni presentino manifestazioni sintomatologiche molto simili.

Tra le cause di esclusione o riduzione dell'imputabilità vi sono i casi di ubriachezza accidentale, cioè derivata da caso fortuito o da forza maggiore, disciplinati dall'*art. 91 c.p.*, e i casi di intossicazione accidentale, disciplinati dall'*art.93 c.p.*, che rimanda alla medesima disciplina prevista per l'ubriachezza accidentale. Si parla di ubriachezza accidentale solo nei casi in cui l'ubriachezza è "incolpevole", cioè quando il soggetto cade in ebrezza senza sua colpa e non a causa della volontaria e cosciente ingestione od assorbimento di bevande alcoliche (Romano & Grasso, 2012). Ai sensi dell'*art. 95 c.p.*, *per i fatti commessi in stato di cronica intossicazione prodotta da alcol ovvero da sostanze stupefacenti, si applicano le disposizioni contenute negli art. 88 e 89.* La Corte di Cassazione ha definito la cronica intossicazione come una condizione che *per il suo carattere ineliminabile e per l'impossibilità di guarigione, provoca alterazioni patologiche permanenti, cioè una patologia a livello cerebrale implicante psicopatie che permangono indipendentemente dal rinnovarsi di un'azione strettamente collegata all'assunzione di sostanze stupefacenti, tale da far apparire indiscutibile che ci si trovi di fronte ad una vera e propria malattia psichica* (Cass. Pen., sez. III, n. 1055/2007).

In modo diametralmente opposto vengono invece disciplinati i casi in cui l'intossicazione da alcol e da sostanze stupefacenti è volontaria, colposa o preordinata. Ai sensi dell'*art. 92 comma 1 c.p.*, se l'ubriachezza non deriva da caso fortuito o forza maggiore l'imputabilità non è né esclusa, né diminuita. Il *comma 2* del medesimo articolo prevede inoltre un aumento di pena nei casi in cui l'ubriachezza sia preordinata *al fine di commettere il reato, o di prepararsi una scusa.* La medesima disciplina si applica quando il fatto è stato commesso sotto l'effetto di sostanze stupefacenti, come indicato dall'*art.93 c.p.* Dunque, come si evince dal Codice, se un individuo commette un reato in una condizione di ubriachezza o intossicazione da sostanze stupefacenti volontaria o colposa, è imputabile, a prescindere dagli effetti che l'alcol o le sostanze possono avere sulla capacità d'intendere e di volere, e pertanto risponde del reato commesso. Tale severa disciplina scaturisce da fini di politica criminale, perseguiti con l'intento di reprimere l'abuso di tali sostanze, sotto l'effetto

delle quali risulta maggiore la probabilità di commettere azioni illecite, ma risulta divergente rispetto a quelle che sono le evidenze cliniche (Ponti & Merzagora Betsos, 2008). Emerge, infatti, una paradossale discrepanza tra l'imputabilità, in quanto dimensione giuridica, e la capacità d'intendere e di volere, quale dimensione clinica: il soggetto da un punto di vista naturalistico risulta "incapace", proprio perché agisce sotto l'effetto di sostanze che inibiscono il pieno autocontrollo e la comprensione delle proprie azioni, ma da un punto di vista giuridico può essere "imputabile". Si tratta di una " *fictio juris* ", che ha aperto una serie di dubbi sulla compatibilità costituzionale dell' *art. 92 c.p.*¹, poiché anche chi, per effetto dell'alcol o delle sostanze stupefacenti assunte, delinque in uno stato di incapacità d'intendere o di volere diminuita o esclusa, viene ugualmente ritenuto imputabile, avendo potuto prevedere, prima di assumere la sostanza, le conseguenze dannose che sarebbero potute derivare (Ponti & Merzagora Betsos, 2008). Ai sensi dell' *art.94 c.p. quando il reato è commesso in stato di ubriachezza e questa è abituale, la pena è aumentata*; come lo stesso articolo specifica, per ubriachezza "abituale" s'intende l'esser *dedito all'uso di bevande alcoliche* e il trovarsi *in stato frequente di ubriachezza* , due condizioni che devono essere *cumulativamente* presenti e che vanno accertate dal giudice di merito (Romano & Grasso, 2012). Le medesime disposizioni si applicano anche se il fatto reato è commesso da un soggetto dedito all'uso di sostanze stupefacenti.

Il rigido trattamento sanzionatorio riservato a tale fattispecie trova una miglior comprensione nel disegno di politica criminale in cui è stato concepito il Codice Rocco, indirizzato alla prevenzione del fenomeno sociale dell'alcolismo, ma è stato messo in discussione dalla dottrina giurisprudenziale in ragione *delle talvolta non lievi difficoltà pratiche della demarcazione tra ubriachezza abituale e intossicazione cronica da alcol* , le cui manifestazioni sintomatologiche risultano spesso molto simili (Romano & Grasso, 2012). Tale demarcazione, seppur chiara da un punto di vista concettuale, risulta in concreto di difficile individuazione soprattutto in "casi limite" quali quelli che riguardano le tossicodipendenze, in cui si verificano forti crisi di astinenza, durante le quali le capacità volitive, tendenzialmente, sono scemate. Nella sentenza n.17305/2011 si legge:

La tossicodipendenza, per essere causa d'infermità mentale, deve necessariamente tradursi in un'intossicazione grave, tale da determinare un vero e proprio stato patologico psicofisico dell'imputato, incidendo profondamente sui processi intellettivi o volitivi di quest'ultimo (...) Tale stato patologico psicofisico può esser riconosciuto solo allorché si accerti che l'intossicazione sia tale da escludere qualsiasi guarigione e provochi una patologia cerebrale che

¹ Per una trattazione più dettagliata della questione si veda Romano M. e Grasso G. (2012). *Commentario sistematico del codice penale. II.* Giuffrè, Milano.

permane a carico del tossicodipendente, a prescindere da nuove assunzioni di sostanze (*Cass. Pen. sez. VI, n.17305/2011*).

Dunque un individuo che commette un'azione illecita sotto l'effetto di sostanze psicoattive, a prescindere da quale sia la causa del suo stato, risulta più o meno incapace di intendere e di volere a ragione della potenziale alterazione dei processi mentali subita per l'assunzione della sostanza, tuttavia il codice penale articola la disciplina in maniera più o meno rigorosa a seconda dei casi, o meglio, a seconda della causa che abbia determinato lo stato d'incapacità (Ottonello, 2001). Ciò che emerge è una discrepanza tra i parametri naturalistico-clinici e i parametri giuridici: le sostanze alcoliche e stupefacenti producono effetti psico-attivi, capaci di offuscare il razionalità, compromettere la coscienza, alterare il giudizio, ridurre il potere di critica, indebolire i freni inibitori e far emergere aspetti pulsionali, i quali possono compromettere in misura maggiore o minore la capacità d'intendere e di volere, tuttavia, tali effetti, da un punto di vista giuridico, non sono sempre ritenuti rilevanti ai fini della valutazione dell'imputabilità (Ponti & Merzagora Betsos, 2008).

2. Ricadute giuridiche delle risultanze neuroscientifiche in tema di tossicodipendenza e alcolodipendenza

La ricerca in ambito neuroscientifico ha preso avvio negli anni '60 negli Stati Uniti, quando un gruppo di ricerca coadiuvato dal Professor Schmitt ha istituito il “*Neuroscience Research Program*” (NRP)², credendo vivamente che una collaborazione multidisciplinare potesse offrire una migliore comprensione del comportamento umano (Zara, 2013b). Da questo momento in poi, le neuroscienze hanno avuto un progressivo e notevole sviluppo, trovando applicazione in molteplici campi, tra cui quello forense. Recentemente, anche nel panorama scientifico italiano, le neuroscienze forensi stanno trovando sempre più spazi e campi di applicazione (Bianchi, Gulotta & Sartori, 2009; Lavazza & Sammiceli, 2012; Stracciari, Bianchi & Sartori, 2010) e il documento che ne ha preso atto è il “*Memorandum Patavino*”³, presentato il 9 ottobre 2015, a Padova, nell'ambito di un convegno scientifico, in cui hanno offerto il loro contributo illustri menti del campo neuroscientifico forense⁴. Nel documento sono stati individuati i principali contributi che le neuroscienze cognitive possono offrire nella valutazione delle capacità psichiche, sia in ambito

² www.neurosciencesresearchprogram.it

³ Il documento è scaricabile su: http://www.fondazionegulotta.org/admin/upload_image_doc/all-1450777462.pdf

⁴ Il riferimento è a Umberto Castiello, Raffaele Caterina, Mario De Caro, Luisella De Cataldo, Stefano Ferracuti, Antonio Forza, Natale Fusaro, Guglielmo Gulotta, Francesco Mauro Iacoviello, Cataldo Intrieri, Andrea Lavazza, Andrea Mascherin, Silvia Pellegrini, Pietro Pietrini, Rino Rumiati, Luca Sammiceli, Giuseppe Sartori, Claudia Squassoni, Andrea Stracciari.

civile che in ambito penale, e i potenziali limiti di queste applicazioni. Un aspetto di particolare interesse affrontato nel *Memorandum Patavino* riguarda i contributi delle evidenze neuroscientifiche nella comprensione del danno psichico da tossicodipendenza e alcolodipendenza.

Con l'avvento delle moderne tecniche di *imaging* cerebrale, come la *Risonanza Magnetica funzionale* (fMRI) e la *Tomografia ad Emissione di Positroni* (PET), è stato possibile osservare come, in seguito all'assunzione ripetuta di sostanze, si verificano dei cambiamenti strutturali in alcune aree cerebrali specifiche, quali il nucleo accumbens (Breiter, Gollub, Weisskoff, Kennedy, Makris, Berke & Hyman, 1997) e altre aree coinvolte nei meccanismi di *craving* (Kufahl, Li, Risinger, Rainey, Wu, Bloom & Li, 2005; Risinger, Salmeron, Ross, Amen, Sanfilippo, Hoffmann & Stein, 2005). Nel documento si apprende che studi condotti su alcolisti, utilizzando la *Risonanza Magnetica* (RM), hanno rilevato una riduzione della sostanza bianca e grigia, l'allargamento ventricolare e un'ipertensione endocranica sub aracnoidea. Sono emerse, inoltre, alterazioni strutturali nell'ippocampo, nei corpi mammillari, nel talamo e nella corteccia cerebellare, aree coinvolte nei processi di memoria, (Pfefferbaum, Sullivan, Mathalon & Lim, 1997) e una riduzione di circa il 10% della sostanza bianca nel corpo calloso. Studi condotti da Maurage (2012) su soggetti alcol-dipendenti hanno individuato un aumento dell'attivazione nell'insula, area che elicitava sentimenti di esclusione sociale, ed una ridotta attivazione nella corteccia prefrontale ventrolaterale, che potrebbe essere la causa di deficit inibitori e provocare difficoltà d'interazione sociale, spesso evidenti negli alcolisti, aggravati dalla compromissione della connettività fronto-sociale (Maurage, 2012). A livello neurobiologico invece si è scoperta l'esistenza di un genotipo che predisporrebbe all'alco-dipendenza, ovvero un difetto del gene *Gabrb1* (Anstee, Knapp, Maguire, Hosie & Thomas, 2013), che influenzerebbe il metabolismo e/o il sistema dopaminergico (di Nuovo, 2014; Jones, Schall & Shen, 2014).

Un'ingente mole di studi ha mostrato che l'assunzione di sostanze stupefacenti può provocare un'alterazione dei circuiti della ricompensa e della decisione, che subirebbero delle significative alterazioni strutturali e funzionali (Eagleman, Corroero & Singh, 2010). Le principali funzioni cognitive, quali il processo decisionale, la motivazione, l'apprendimento e le emozioni, emergono da circuiti cerebrali che coinvolgono il trasmettitore *dopamina*; uno dei primi passi nello sviluppo della dipendenza da psicotropo consiste proprio nell'alterazione dell'attività dopaminergica, che comporterebbe una progressiva riconfigurazione dei circuiti cerebrali (Redisch, 2004). In altre parole, per effetto della ristrutturazione di tali circuiti, si crea un meccanismo per cui l'individuo avverte un impulso irrefrenabile a ricercare la sostanza, non potendone fare a meno: diventa, appunto, "dipendente". In tali soggetti si assiste ad un progressivo aumento del desiderio e ad un diminuito controllo degli impulsi (Hyman, 2007). Altri studi di *neuroimaging* hanno indagato

i correlati neuropsicologici dell'abuso di sostanze a lungo termine e hanno mostrato che individui con storie di abuso a lungo termine presentano compromissioni neuropsicologiche a carico delle funzioni esecutive, della memoria di lavoro e dei processi decisionali, e anomalie neurobiologiche che coinvolgono i gangli basali e i circuiti frontotemporali (Lubman, Yucel & Pantelis, 2004; Yucel, Lubman, Solowij & Brewer, 2007).

Un accurato lavoro di metanalisi, condotto da Yucel e colleghi (Yucel, Lubman, Solowij & Brewer, 2007), ha individuato quelli che sono i principali deficit neuropsicologici e neurobiologici correlati all'uso di sostanze, proponendo un modello integrato entro cui comprendere lo sviluppo della problematica della dipendenza da sostanze. Per quanto riguarda l'utilizzo a lungo termine di alcol, sono state riscontrate compromissioni nei domini dell'attenzione, della memoria a breve termine, delle abilità visuo-spaziali, della stabilità posturale e delle funzioni esecutive, in particolare nel problem-solving, nella flessibilità mentale, nella capacità di giudizio, nella memoria di lavoro, nell'inibizione della risposta e nelle capacità decisionali (Corral-Varela & Cadaveira, 2002), compatibili con disfunzioni nei circuiti frontotemporali, fronto-parietali e cerebellari (Pfefferbaum, Sullivan, Mathalon & Lim, 1997; Mann, Agartz, Harper et al., 2001; Yucel, Lubman, Solowij & Brewer, 2007). Tuttavia è stato altresì rilevato che tali deficit possono essere gradualmente compensati nell'arco di un periodo di astinenza di diversi mesi o anni (Corral-Varela & Cadaveira, 2002). Come ribadito da Yucel e colleghi (2007), la relazione tra il tempo di esposizione e lo sviluppo di problemi cognitivi non è chiara; alcuni risultati suggeriscono che la performance cognitiva peggiora in proporzione diretta alla frequenza e durata dell'uso di alcolici (Parsons, 1998; Beatty, Tivis Stott, Nixon & Parsons, 2000), altri risultati, invece, mostrano che i deficit cognitivi possono emergere solo dopo un consumo prolungato di almeno 10 anni (Eckardt, File, Gessa *et al.*, 1998; Parsons & Nixon, 1998). Rispetto all'uso di droghe, numerose evidenze neuroscientifiche hanno rilevato la presenza in soggetti assuntori di droga, di deficit cognitivi simili a quelli già citati per l'alcolismo, la cui intensità aumenta all'aumentare della frequenza con cui la sostanza viene assunta (Pope, Gruber, Hudson, Huestis & Yurgelun-Todd, 2001) e alla durata del tempo dell'assunzione (Solowij, Stephens, Roffman *et al.*, 2002). In particolare sono state rilevate alterazioni a livello prefrontale, del cingolato anteriore, dei gangli della base, del cervelletto e dell'ippocampo (Yucel, Lubman, Solowij & Brewer, 2007). Ulteriori studi in ambito neuropsicologico hanno indagato gli effetti dell'esposizione prolungata agli inalanti e hanno scoperto che tali sostanze provocano deficit esecutivi, mnemonici e attentivi (Rosenberg, Grigsby, Dreisbach, Busenbark & Grigsby, 2002; Takagi, Lubman & Yucel, 2008), associati a danni cerebrali a livello strutturale (Rosenberg, Grigsby, Dreisbach, Busenbark & Grigsby, 2002). In genere, un'astinenza prolungata da tali sostanze consente una remissione totale di tali problematiche,

tuttavia vi sono casi in cui vi sono meno probabilità di recupero a causa della gravità dei danni (Rosenberg, Kleinschmidt-DeMasters, Davis, Dreisbach, Hormes & Filley, 1988; Deleu & Hanssens, 2000; Yucel, Lubman, Solowij & Brewer, 2007). In soggetti eroinomani sono stati riscontrati deficit nel controllo degli impulsi (Pau, Lee & Chan, 2002; Yucel, Lubman, Solowij & Brewer, 2007), a livello della memoria di lavoro spaziale, del pensiero strategico e dell'apprendimento, funzioni servite dal circuito fronto-temporale, che risultava in tali soggetti alterato (Ornstein, Iddon, Baldachino et al., 2000; Kivisaari, Kahkonen, Puuskari, Jokela, Rapeli & Autti, 2004; Lyoo, Pollack, Silveri et al., 2006). Da ulteriori risultanze è emerso che l'intossicazione cronica da oppiacei provoca alterazioni a livello prefrontale, che sussistono anche dopo un periodo di astinenza di almeno un anno (Darke, Sims, McDonald & Wickes, 2000). Anche in tal caso i pareri circa la remissione di tali danni sono discordanti; mentre alcuni sostengono che vi sia una remissione completa dopo un periodo di astinenza, Lee e Pau hanno riscontrato la sussistenza di deficit esecutivi anche dopo un periodo di astinenza di 14 mesi (Lee & Pau, 2002). Molteplici deficit esecutivi sono stati rilevati anche in assuntori di psicostimolanti, quali la cocaina, le anfetamine e le metanfetamine. Studi su soggetti con intossicazione cronica da anfetamine/metanfetamine hanno mostrato una marcata difficoltà di questi soggetti in compiti decisionali, associati ad alterazioni prefrontali ventromediali (Ernst, Chang, Leonido-Yee & Speck, 2000; Nordahl, Salo & Leamon, 2003). Alcuni autori hanno dimostrato che i soggetti cocainomani hanno scarse prestazioni in test neurocomportamentali che valutano il controllo esecutivo, le abilità visuo-spaziali, psicomotorie, la memoria, l'apprendimento, ecc. (Roggers & Robbins, 2001). Altri studiosi hanno riscontrato la presenza di deterioramento cognitivo in assuntori di psicostimolanti anche dopo sei mesi di astinenza (Bartzoki, Beckson, Lu et al., 2000). Deficit cognitivi rilevanti, quali deficit della memoria e delle funzioni esecutive, sono stati rilevati anche in assuntori di MDMA, nei quali sono emerse alterazioni nelle aree fronto-temporali e disfunzioni serotoninergiche (Dauman, Schnitker, Weidemann, Schnell, Thronn & Gouzoulis-Mayfrank, 2003; Montoya, Sorrentino, Lukas & Price, 2002). Vi sono dati che suggeriscono la permanenza di tali deficit neuropsicologici anche dopo lunghi periodi di astinenza (Morgan, McFie, Fleetwood & Robinson, 2002; Dauman, Fischermann, Heekeren, Thron & Gouzoulis-Mayfrank, 2004).

Dalla metanalisi presentata da Yucel e colleghi (2007) si evince come l'abuso di una vasta gamma di sostanze che provocano assuefazione possa influire negativamente sul funzionamento neuropsicologico, seppure sussista una marcata variabilità inter-individuale. I percorsi di sviluppo della dipendenza e dei suoi effetti neurocomportamentali risultano invariabilmente complessi, il che rende difficile distinguere gli effetti neuropsicologici legati all'esposizione alla sostanza da altri fattori di rischio. Non è possibile determinare con certezza se i deficit individuati sono una

conseguenza delle sostanze assunte, in relazione alla vulnerabilità pre-esistente, o se sono una combinazione di molteplici fattori di rischio; in particolare, non è chiaro come più ampie caratteristiche individuali legate allo stadio di sviluppo, alla psicopatologia o a polimorfismi genetici possano influenzare il funzionamento neuropsicologico e contribuire ai deficit osservati (Yucel, Lubman, Solowij & Brewer, 2007). In alcuni casi i deficit risultanti sono dose-dipendenti, il che implica che essi siano una diretta conseguenza dell'esposizione prolungata a tali sostanze: tuttavia, spesso questi soggetti presentano anche altre problematiche, che sono associate a deficit neuropsicologici simili (Yucel, Lubman, Solowij & Brewer, 2007). Nello specifico una diagnosi nell'infanzia di disturbo oppositivo provocatorio, disturbo della condotta o ADHD rappresentano fattori di rischio per lo sviluppo di disturbi da uso di sostanze (Hasin, Goodwin, Stinson & Grant, 2005; Kantojarvi, Veijola & Laksy, 2006), così come una serie di disturbi mentali, quali depressione, ansia, schizofrenia disturbo bipolare e disturbo ossessivo-compulsivo si presentano spesso in comorbidità con tali disturbi (Hides, Lubman & Dawe, 2004; Brady & Sinha, 2005). Poiché alla base di molti di questi disturbi vi sono deficit nel controllo inibitorio e della regolazione degli affetti e alterazioni fronto-temporali, è possibile che tali alterazioni siano rilevanti sia nella comprensione di tali disturbi, che nella comprensione del comportamento dipendente (Yucel, Lubman, Solowij & Brewer, 2007). Come evidenzia Yucel, alcune caratteristiche di personalità possono influire sulla scelta di fare uso di sostanze, esponendo il soggetto al rischio di sviluppare conseguenze problematiche; in tal caso i deficit del controllo inibitorio e della regolazione degli affetti potrebbero anche essere componenti di una personalità premorbosa; ad esempio alcuni studi mostrano una correlazione tra l'impulsività nell'infanzia e lo sviluppo di disturbi da uso di sostanze nell'età adulta (Tarter, Kirisci, Mezzich *et al.*, 2003) ed altri indicano che i tratti di nevroticismo e di affettività negativa sono fattori di rischio per lo sviluppo di disturbi da uso di sostanze nell'adolescenza (Chassin, Fora & King, 2004). Da un punto di vista neurobiologico e neuropsicologico, l'incapacità di regolare internamente gli stati d'animo e la tendenza a ricercare all'esterno delle soluzioni, in questo caso assumendo sostanze psicoattive, suggerisce la presenza di un'inappropriata regolazione neurale (in particolare prefrontale) e cognitiva delle emozioni (Whittle, Allen, Lubman & Yucel, 2006).

Un'altra questione riguarda la vulnerabilità neuropsicologica premorbosa; come riporta la metaanalisi di Yucel, da alcuni studi su bambini con genitori che avevano una storia di abuso di sostanze, è emerso che la presenza di deficit di inibizione neurocomportamentale all'età di 16 anni in bambini ad alto rischio ha predetto un disturbo da uso di sostanze all'età di 19 anni con il 85% di precisione (Tarter, Kirisci, Mezzich *et al.*, 2003; Kirisci, Tarter, Vanyukov, Reynolds & Habeych, 2004). L'uso di sostanze, in genere, ha inizio fin dall'adolescenza, fase dell'esistenza che costituisce

un periodo critico per lo sviluppo neurale, cognitivo, emotivo, e sociale (Yucel, Lubman, Solowij & Brewer, 2007; Gulotta & Zara, 2009). Le evidenze neuroscientifiche suggeriscono, infatti, che le facoltà cognitive, le competenze socio-affettive e la personalità non completino la loro maturazione almeno fino all'età di 20-25 anni (Andersen, 2003; Giedd, 2004; Strata, 2014); pertanto, l'esposizione alla sostanza durante l'adolescenza, può alterare la maturazione funzionale delle aree che servono tali funzioni (Yucel, Lubman, Solowij & Brewer, 2007). Infine, anche i fattori genetici sembrano giocare un ruolo rilevante; alcuni studi hanno individuato il ruolo di specifici polimorfismi genetici, quali il polimorfismo metionina del gene catecol O-metiltransferasi (COMT), che è implicato nella modulazione del tono dopaminergico prefrontale: questo polimorfismo, secondo alcuni studi, sarebbe poco comune in soggetti tossicodipendenti, il che suggerisce che tale polimorfismo genetico possa costituire una crescente vulnerabilità allo sviluppo di deficit prefrontali (Li, Chen, Hu *et al.*, 2004; Beuten, Payne, Ma & Li, 2006).

Il gruppo di ricerca di Yucel (2007) ha sviluppato un modello neuropsicologico che spiega i comportamenti di dipendenza mettendo in evidenza la complessa interazione tra conoscenza, maturazione del cervello, psicopatologia e esposizione alla sostanza (Yucel, Lubman, Solowij & Brewer, 2007). Secondo tale modello, i percorsi che portando alla tossicodipendenza possono essere multiformi e complessi; vi è probabilmente un rapporto intricato tra le vulnerabilità neuropsicologiche preesistenti, l'età di inizio dell'uso di sostanze (o la maturità dello sviluppo neurologico), le modalità con cui le sostanze sono assunte (tipo, dosaggio, durata, frequenza) e ulteriori eventi avversi associati (trauma cranico, overdose, suicidio) (Yucel, Lubman, Solowij & Brewer, 2007). La presenza di differenti problematiche, tuttavia, può confondere l'associazione tra uso di sostanze e determinate alterazioni neuropsicologiche, nonché l'impatto sullo sviluppo e l'integrità funzionale del circuito prefrontale, che svolge un ruolo importante nell'inizio e nel mantenimento di comportamenti legati all'uso di sostanze (Yucel, Lubman, Solowij & Brewer, 2007), il che rende molto complessa la valutazione, ai fini forensi, dei soggetti che manifestano tali problematiche e presentano simili alterazioni. La difficoltà principale risiede nel comprendere se tali deficit siano legati a disfunzioni prefrontali dovute all'influenza delle sostanze assunte, o a fattori individuali, che vanno dai polimorfismi genetici fino alle variabili psicosociali (Yucel, Lubman, Solowij & Brewer, 2007), o a un'interazione degli effetti delle prime con i secondi. Ad oggi sono pochi gli studi che approfondiscono tali aspetti, in particolare sono davvero pochi gli studi neuropsicologici longitudinali, e i pochi che sono stati condotti hanno tendenzialmente trascurato l'analisi di tali variabili di confondimento, piuttosto che prenderle in considerazione (Yucel, Lubman, Solowij & Brewer, 2007).

Questi risultati appaiono di particolare interesse per le ripercussioni che potrebbero avere nella valutazione di soggetti autori di reato con storie di abuso di alcol e di sostanze stupefacenti, ponendo gli studiosi dinnanzi a nuovi interrogativi: ci si chiede, innanzitutto, se l'attuale valutazione della condizione del tossicodipendente e/o alcolodipendente sia ancora corretta dal punto di vista scientifico e se le soluzioni giudiziarie di politica criminale, che il legislatore del 1930 aveva previsto, e che continuano ad essere attuate, siano le più consone rispetto al risultato realizzato. Tuttavia, sebbene la letteratura neuroscientifica in tema di tossicodipendenza e alcolodipendenza sia ingente, non lo è altrettanto quella che specificatamente affronta le applicazioni legali di tali evidenze. Dagli studi esaminati, inoltre, emerge quanto la materia sia complessa e quanto sia arduo traslare le conoscenze neuroscientifiche all'ambito legale, che utilizza un linguaggio e dei parametri valutativi del fenomeno del tutto differenti.

La ricerca neuroscientifica, nel corso degli ultimi decenni, ha fornito vari dati a supporto della tesi secondo cui molti fenomeni di dipendenza avrebbero una base neurobiologica (Hall, Carter & Morley, 2003). Secondo un autorevole studioso di neuroscienze, la dipendenza è un 'chronic, relapsing brain disease' (Leshner 1997), ovvero un disturbo cerebrale cronico, in cui il consumo prolungato di stupefacenti attiverebbe nel cervello un meccanismo tale per cui l'uso della droga diverrebbe un atto fuori dal controllo del consumatore. Questo punto di vista si pone in contrapposizione alla concezione comune secondo cui la dipendenza sarebbe il frutto di una scelta individuale che può essere influenzato da minacce di punizione e reclusione. Per alcuni studiosi (Hall, Carter & Morley, 2003), considerare l'esistenza di una base neurochimica della dipendenza può fornire la possibilità di offrire una risposta più umana e meno punitiva alla dipendenza, optando per un minore ricorso al carcere, favorendo una minore stigmatizzazione dei soggetti dipendenti, e auspicando ad un aumento dei fondi stanziati per il trattamento di tali problematiche.

La letteratura appare, dunque, in disaccordo nel pronunciarsi rispetto al se e in quale misura un soggetto dipendente sia responsabile delle proprie azioni (Hyman, 2007):

- Alcuni sostengono che la dipendenza vada concettualizzata come un disturbo a carico del cervello (Leshner, 1997; McLellan, Lewis, O'Brien, e Kleber, 2000) e ritengono che una tale concezione sia sostenuta da dati empirici e sia funzionale a diminuire la stigmatizzazione dei tossicodipendenti favorendone l'inserimento in percorsi trattamentali;

- Altri pongono il focus sulla questione morale (Satel, 1999), ritenendo che le azioni di questi soggetti non siano solo impulsive, ma anche pianificate ed eseguite volontariamente, e che una medicalizzazione di tale condizione rischierebbe di "giustificare" le azioni negative compiute;

- Altri optano per una combinazione delle due concezioni (Morse, 2004).

Come evidenziato, l'utilizzo di sostanze a lungo termine può comportare alterazioni strutturali e funzionali e una remissione nel breve, medio o lungo termine, a seconda dei casi. Ciò che incidono sono per lo più l'età, il dosaggio e la durata del periodo di assunzione, oltre che l'assunzione di più sostanze contemporaneamente ed eventuali comorbidità con altri disturbi. Inoltre, moderne strategie riabilitative, basate su evidenze neuroscientifiche, sembrerebbero capaci di intervenire sulle alterazioni cerebrali riorganizzando i circuiti neuronali alterati (Eagleman, Correro & Singh, 2010). Alla luce delle evidenze riportate si ritiene che il concetto di *alterazione patologica permanente*, con cui si configura la condizione di cronicità, sia poco attuale. La scienza, infatti, tende a descrivere il cervello in termini di plasticità cerebrale, soprattutto nella giovane età, il che rende la condizione di cronica intossicazione, così come attualmente definita dalla giurisprudenza, di difficile accertamento.

In accordo con la letteratura, si ritiene che una sempre maggior comprensione dei meccanismi alla base della dipendenza, ed in particolare del ruolo delle sostanze nel dirottare e riscrivere i circuiti cerebrali, offra l'opportunità di contribuire all'individuazione di scelte di politica criminale più efficaci (Eagleman, Correro & Singh, 2010). Un valido contributo è stato offerto da Eagleman, neuroscienziato presso il *Baylor College of Medicine* (BCM) e direttore della BCM's "*Initiative on Neuroscience and Law*"⁵, e dai suoi colleghi, i quali suggeriscono che il sentiero migliore per impostare una *rational drug policy* sia sviluppare nuove idee per la riabilitazione, piuttosto che ripiegare in ripetute incarcerazioni (Eagleman, Correro & Singh, 2010). Gli autori hanno argomentato la tesi per cui un approccio rieducativo dovrebbe essere preferito ad uno punitivo, auspicando, a tal fine, che la predisposizione dei trattamenti si avvalga delle conoscenze e degli strumenti neuroscientifici, in quanto il trattamento della dipendenza richiede la comprensione dei meccanismi neurali coinvolti nei sistemi di ricompensa, desiderio e controllo degli impulsi (Eagleman, Correro & Singh, 2010). Gli stessi autori hanno messo in luce come da statistiche americane relative ad autori di reato tossicodipendenti sia emerso che più di due terzi dei soggetti rilasciati siano stati nuovamente arrestati nell'arco di tre anni e come il 42% dei detenuti in libertà vigilata sia rientro negli istituti penitenziari entro 24 mesi dalla scarcerazione; ciò fa presumere che i trattamenti predisposti siano da rivedere e migliorare. A tal fine le evidenze e gli strumenti neuroscientifici potrebbero offrire un contributo, ponendosi come un ponte tra la dottrina classica sulle sanzioni penali e le nuove possibili soluzioni trattamentali (Eagleman, Correro & Singh, 2010).

Negli Stati Uniti, con l'avvento delle neuroscienze, si è assistito ad un sostanziale cambiamento di rotta, ovvero al passaggio da quella che è stata definita l'"era delle pene detentive

⁵<http://www.neulaw.org/>

severe”, che ha caratterizzato gli anni ’70 e si è basata su una politica criminale retributiva, al “decennio del cervello”, a partire dagli anni ’90, caratterizzatosi per una politica criminale più rieducativa e meno punitiva (Eagleman, Correro & Singh, 2010). Come precedentemente accennato, negli ultimi anni, in numerose cause penali statunitensi ci si è avvalsi di evidenze neuroscientifiche mediante le *expert witnesses* (Meixner, 2015) e nel 2015 il Presidente Obama ha disposto alla *Bioethics Commission*⁶ di stilare norme etiche di riferimento per i neuroscienziati, mediante le quali approfondire i seguenti argomenti: le competenze cognitive, la capacità di prestare consenso e i rapporti tra neuroscienze e sistema legale (President’s Council on Bioethics, 2015). Anche in Italia si è assistito ad una graduale apertura a forme di trattamento penitenziario sempre meno retributive, e più rieducative, in particolar modo a partire dall’emanazione della legge 354/75; tuttavia, risulta, ad oggi, ancora molto elevata la componente di detenuti con problemi di droghe e/o alcol che popolano le carceri italiane, molti dei quali non ricevono adeguati trattamenti sanitari.

L’esperienza statunitense ha appreso dai numerosi fallimenti passati e, ad oggi, sta investendo molto nella ricerca per trovare soluzioni più idonee al problema della criminalità legata all’uso di sostanze stupefacenti, basate, per lo più, sul controllo della domanda: in quest’ottica sono state sviluppate, e sono in via di sviluppo, strategie che mirano alla re-inscrizione delle reti neurali e che spostano l’enfasi dalla punizione alla riduzione del desiderio e al rafforzamento del controllo degli impulsi (Eagleman, Correro & Singh, 2010). Tra queste sono state implementate strategie farmaceutiche, alcune delle quali agiscono ostruendo gli effetti della sostanza e i suoi effetti di rinforzo, e altre che cercano di controbilanciare le modificazioni avvenute al cervello per effetto delle droghe (Volkow & Li, 2004). In particolare, come riportano Eagleman e i suoi colleghi, per la cocaina, sono stati trovati diversi farmaci efficaci, quali il disulfiram (un farmaco con effetti dopaminergici), i farmaci GABA (tiagabina e topiramato), un bloccante beta-adrenergici (propranololo), e uno stimolante (modafinil) (Sofuoglu & Kosten, 2006), mentre per l’alcolismo e per la dipendenza da oppiacei, sono stati individuati farmaci come il naltrexone. Tali farmaci hanno lo scopo di ridurre il desiderio senza indurre intossicazione o sintomi di astinenza (Eagleman, Correro & Singh, 2010). Come mostrato dai medesimi autori, decine di studi di *neuroimaging* funzionale hanno evidenziato una rete distribuita di regioni cerebrali che mostrano una maggiore attività sostanza-correlata e che sono coinvolte anche nei normali processi di ricompensa, nella presa di decisione e nelle risposte emotive; in particolare, un’area che gioca un ruolo fondamentale nelle risposte emotive è l’insula, area fortemente correlata con il desiderio della sostanza (Brody, 2002). Studi effettuati sui roditori hanno indicato che un’inattivazione dell’insula inibisce il desiderio della sostanza (Naqvi, 2007), il che suggerisce che la rete neurale coinvolta nel desiderio,

⁶ Per approfondire i contenuti del documento si può consultare il sito web <http://www.bioethics.gov/>

e nello specifico l'insula, sia il primo obiettivo per la riduzione del desiderio (Eagleman, Corroero & Singh, 2010). Il gruppo di ricerca di Eagleman ha inoltre iniziato ad utilizzare la risonanza magnetica funzionale (fMRI), tecnica basata su "neuro-feedback in tempo reale", per implementare un nuovo approccio alla dipendenza, basato sulla diminuzione delle attivazioni neurali connesse con il desiderio e sull'aumento di quelle associate al controllo cognitivo (Eagleman, Corroero & Singh, 2010). Infine, un'altra strategia messa a punto è un vaccino per la droga: viene iniettata una sostanza nel flusso sanguigno e, grazie all'azione di questa, il sistema immunitario produce anticorpi, sconfiggendo la sostanza prima che raggiunga il cervello (Orson, 2007).

Quelli accennati sono alcuni esempi di ipotesi trattamentali implementate in America, ma si tratta di un ramo della ricerca neuroscientifica così giovane che sarebbe difficile, ad oggi, valutarne la reale efficacia: ulteriori studi in materia e un monitoraggio nel tempo di tali tipologie d'intervento sono sicuramente auspicabili.

Per quanto riguarda l'Italia, nel 2011, a Roma, è stato stipulato un accordo internazionale di collaborazione scientifica tra il Dipartimento Politiche Antidroga della Presidenza del Consiglio dei Ministri e il *National Institute on Drug Abuse* (NIDA) degli Stati Uniti, con l'obiettivo di favorire la promozione e la realizzazione di studi e ricerche nel settore delle neuroscienze delle dipendenze, ed in particolare del *neuroimaging*. Rientra in tali finalità l'organizzazione, da parte del Dipartimento Politiche Antidroga, in collaborazione con il NIDA, l'*United Nations Office on Drugs and Crime* (UNODC) ed il Dipartimento delle Dipendenze ULSS 20 di Verona, del 3° Congresso Internazionale Neuroscienze e Dipendenze "*Addiction: new evidences from Neuroimaging and Brain Stimulation*", un convegno tenutosi a Verona il 13 Novembre 2012, con l'obiettivo di offrire agli studiosi e ai professionisti che operano nell'ambito delle dipendenze informazioni scientifiche sul ruolo del *neuroimaging* nella pratica diagnostica e clinica e sul potenziale contributo di tali evidenze per il trattamento delle dipendenze. Come messo in luce in tale convegno, il *neuroimaging* può offrire, infatti, importanti evidenze circa i correlati neurali, funzionali e strutturali dei comportamenti di dipendenza, che potrebbero fornire informazioni utili per l'implementazione di nuovi modelli trattamentali.

Anche in Italia sono in via di sviluppo progetti di ricerca in ambito neuroscientifico rivolti al trattamento delle dipendenze; tra questi, ad esempio, vi è uno studio⁷ condotto dall'Unità di Ricerca, Innovazione, Tossicologia forense e Neuroscienze (URIToN), in collaborazione con l'Università degli studi di Firenze, che ha utilizzato la Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS), una tecnica di stimolazione cerebrale non invasiva attraverso il quale si mira a ridurre il *craving* per la sostanza. Nuove soluzioni trattamentali sono state prospettate anche dai ricercatori del *King's*

⁷ http://www.neuroscienzedipendenze.it/neuroscienze_dipendenze.html

College di Londra, in collaborazione con l'Irccs Ospedale San Raffaele di Milano e con l'Irccs Burlo Garofalo e l'Università di Trieste, che hanno pubblicato recentemente uno studio in cui è stato identificato un gene legato al consumo di alcol, il gene *Klotho*, la cui variante beta andrebbe a sensibilizzare il cervello rispetto all'ormone FGF21, che viene secreto dal fegato quando si verifica un'eccessiva assunzione di carboidrati o di alcolici, riducendone il desiderio (Shumann, Liu, O'Reilly *et al.*, 2016). Gli autori dello studio hanno dimostrato che l'assenza del beta-*Klotho* può comportare l'aumento del consumo di alcolici e hanno individuato una via metabolica, costituita dall'asse fegato-cervello, sulla quale è possibile intervenire farmacologicamente per ridurre il consumo di alcol (Shumann, Liu, O'Reilly *et al.*, 2016).

A ragione della sempre maggiore comprensione dei meccanismi neurobiologici e neuropsicologici sottostanti all'uso di sostanze è fondamentale che gli scienziati svolgano un ruolo attivo nella politica della droga, affinché le evidenze offerte dalla scienza contribuiscano a comprendere maggiormente tali problematiche e a mettere a punto soluzioni trattamentali basate l'opportunità di usufruire di un trattamento personalizzato (Eagleman, Correro & Singh, 2010).

3. Criticità, paradossi e validità incrementale di una prospettiva neuroscientifico-forense sulle dipendenze

In molti restano dubbiosi e diffidenti nei confronti di una prospettiva neuroscientifica. In alcuni casi questo atteggiamento è riconducibile ad un utilizzo improprio che si è fatto della scienza nella storia: Zeki e Goodenough ricordano, ad esempio, come nella maggior parte dei regimi totalitari gli approcci biologici siano stati enfatizzati e distorti in base alle esigenze politiche (Zeki & Goodenough, 2004). Si teme, inoltre, che una comprensione neuroscientifica possa scagionare i criminali e colpevolizzare i loro cervelli (Eagleman, Correro & Singh, 2010); per tali ragioni, parte della comunità scientifica si guarda bene dall'aderire ad una prospettiva neuroscientifica, temendo che questa sia sinonimo di neuroriduzionismo. Alcuni ritengono che i dati di *neuroimaging* abbiano contribuito ad acuire la distinzione tra "normalità" e "dipendenza", considerando quest'ultima come un tipo di alterità neurobiologica (Buchman, Illes & Reiner, 2011); questo potrebbe comportare il rischio di dover affrontare un'ulteriore emarginazione sociale, alienazione, discriminazione e stigmatizzazione, dovute all'essere "neuro-essenzializzati" (Roskies, 2002). D'altra parte, grazie agli studi condotti con tecniche di *brainimaging*, quali la tomografia ad emissione di positroni (PET) e la risonanza magnetica funzionale (fMRI), è stato possibile giungere a nuove definizioni di dipendenza, approdando a quello che Racine ha definito "neuro-realismo" (Racine *et al.*, 2005). È necessario, tuttavia, guardarsi bene dall'assumere posizioni estreme, sia nell'uno che nell'altro senso: termini come "neuro-essenzialismo" e "neuro-realismo" sono riconducibili alla

macrocategoria del neuro-riduzionismo, mediante il quale non potremmo affatto comprendere la complessità che caratterizza gli esseri umani.

Il paradosso della prospettiva neuroscientifica emerge dal fatto che la concezione neuroscientifica della dipendenza può mitigare la percezione di responsabilità del reo e contemporaneamente suscitare intuizioni profonde di disgusto morale, con la potenziale conseguenza di diminuire l'efficacia delle cure e di inficiare gli sforzi per evitare la stigmatizzazione di tali soggetti (Buchman, Illes & Reiner, 2011). Alcuni temono l'assunzione di *strategie autoderesponsabilizzanti* da parte dei soggetti tossicodipendenti, i quali potrebbero utilizzare la loro malattia come una giustificazione rispetto alla commissione di reati (Valentini, 1993).

La struttura e la funzione del cervello è influenzata non solo da fattori *bottom-up* come i geni, ma anche da fattori *top-down*, quindi dall'esperienza e dal contesto in cui si vive (Hyman, 2007); l'individuo è l'espressione di questa integrazione e di questa interdipendenza (Zara & Farrington, 2016). Concetti complessi come quello di dipendenza vanno pertanto compresi mediante molteplici livelli di analisi (Buchman, Illes & Reiner, 2011), guardandosi bene da spiegazioni neuroriduttiviste. Del resto, non bisogna dimenticare che la psicologia, come le neuroscienze, non possono fornire risposte univoche e certe: i comportamenti umani, essendo regolati dalla complessità e dalla multicausalità, sono determinati da molteplici variabili (Gulotta & Zara, 2009).

Alla luce degli studi esaminati si ritiene che le neuroscienze abbiano molto da offrire nel campo della dipendenza. Una sfida importante è quella di sviluppare teorie della dipendenza che prendano in considerazione le basi neurobiologiche della stessa, senza raffigurare i soggetti tossicodipendenti come automi, il cui comportamento è sotto il controllo di sostanze che agiscono modificando i circuiti cerebrali, ma considerando l'intervento di molteplici variabili, tra cui le opportunità di decisione individuale, l'influenza interpersonale e sociale, il ruolo della politica nell'influenzare il consumo di droga e il comportamento dei soggetti dipendenti (Hall, Carter & Morley, 2003). In accordo con Eagleman e colleghi, inoltre, l'enfasi non andrebbe posta sulle modalità con cui il sistema di giustizia penale debba punire per un atto illecito, bensì sulla ricerca di soluzioni volte a rielaborare e risolvere la problematica sottostante, in modo che né il tossicodipendente, né la prossima vittima debbano soffrire (Eagleman, Corroero & Singh, 2010).

Conclusioni

Lo sviluppo di tecniche di *brain imaging* sempre più precise ha contribuito alla messa a punto di importanti scoperte nella ricerca sul funzionamento cerebrale di soggetti che assumono

sostanze alcoliche e stupefacenti, con implicazioni notevoli, in ambito giuridico, per la valutazione della capacità d'intendere e di volere di questi soggetti e per la strutturazione di trattamenti individualizzati a cui sottoporli. Studi di *neuroimaging* mostrano che i soggetti che fanno un uso prolungato di sostanze alcoliche e stupefacenti tendono a presentare compromissioni neuropsicologiche a livello del sistema del controllo esecutivo, della memoria di lavoro e dei processi decisionali, e alterazioni neurobiologiche che coinvolgono i gangli basali e i circuiti fronto-temporali, seppure non sia chiaro come le caratteristiche individuali più ampie di questi individui, che vanno dai polimorfismi genetici fino alle variabili psicosociali, possano contribuire a tali risultati, il che rende molto complessa la valutazione, ai fini forensi, di tali soggetti. Dagli studi esaminati è inoltre emerso che le alterazioni strutturali e funzionali connesse all'utilizzo di sostanze a lungo termine possono implicare tempi di remissione brevi, medi o molto lunghi, a seconda dei casi, e che vi sono moderne strategie riabilitative, basate su evidenze neuroscientifiche, che sembrerebbero capaci di intervenire sulle alterazioni cerebrali re-indirizzando i circuiti neuronali alterati (Eagleman, Correro & Singh, 2010).

Alcuni sono diffidenti rispetto all'importanza del contributo che le neuroscienze possono offrire in ambito giuridico, tuttavia, è bene precisare che quello a cui le neuroscienze forensi auspicano non è imporre delle nuove verità in sede processuale, bensì insinuare il dubbio, far in modo che vengano presi in considerazione i molteplici fattori esterni ed interni che orientano la condotta umana (Gulotta & Zara, 2009). Dalle risultanze neuroscientifiche emerge la necessità di un ripensamento dei costrutti di maturità, di capacità d'intendere e di volere, di responsabilità e di autodeterminazione (Gulotta & Zara, 2009). In linea con tale considerazione, si ritiene opportuno anche un "ripensamento" del concetto della responsabilità dei soggetti tossicodipendenti o alcolodipendenti, da non intendersi come una de-responsabilizzazione e un'impunità del reo, ma come una "ri-comprensione" della responsabilità e della punibilità alla luce di quelle che sono le evidenze multidisciplinari offerte dalla ricerca scientifica al diritto. La scienza dovrebbe svolgere un ruolo fondamentale anche nella riforma della politica criminale sulle droghe, suggerendo nuove idee per la riabilitazione dei soggetti con problematiche alcol e/o droga-correlate.

Concludendo, l'approccio neuroscientifico alle dipendenze ha il potenziale di cambiare il punto di vista della società circa la dipendenza e il tipo di interventi e di politiche che possono essere implementate (Buchman, Illes & Reiner, 2011); il punto critico, tuttavia, è domandarsi se e in che misura il sistema legale sia pronto ad accogliere nella prassi forense le evidenze offertegli dagli studi neurocriminologici (Zara, 2013a) e a rimettere in discussione i propri assunti alla luce di tali evidenze. Una sempre maggiore apertura a siffatte questioni e una crescente produzione scientifica

lasciano sperare che in futuro vi sia una sempre maggiore attenzione a tali aspetti tanto complessi quanto rilevanti.

Bibliografia

- AA.VV. (2015). *Le capacità giuridiche alla luce delle neuroscienze. Memorandum Patavino*, reperibile in <http://www.fondazionegulotta.org/documenti.php>
- Andersen, S. L. (2003). Trajectories of brain development: point of vulnerability or window opportunity? *Neuroscience Behavioural Reviews*, 27, 3-18.
- Anstee Q.M., Knapp S., Maguire E.P., Hosie A.M., Thomas H.C. (2013). Mutation in the Gabrb1 gene promote alcohol consumption through increased tonic inhibition. *Nature Communications*, 4(10), 138 e ss.
- Bartzokis G., Beckson M., Lu P.H. *et al.* (2000). Age-related brain volume reductions in amphetamine and cocaine addicts and normal controls: implications for addiction research. *Psychiatry Res*, 98, 93-102.
- Beatty W.W., Tivis R., Stott H.D., Nixon S.J. & Parsons O.A. (2000). Neuropsychological deficits in sober alcoholics: influences of chronicity and recent alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res*, 24,149-154.
- Beuten J., Payne T.J., Ma J.Z., Li M.D. (2006). Significant association of catechol-O-methyltransferase (COMT) haplotypes with nicotine dependence in male and female smokers of two ethnic populations. *Neuropsychopharmacology*, 31, 675-684.
- Bianchi A., Gulotta G., Sartori G. (2009). *Manuale di Neuroscienze forensi*. Milano: Giuffrè.
- Brady K.T., Sinha R. (2005). Co-occurring mental and substance use disorders: the neurobiological effects of chronic stress. *Am J Psychiatry*, 162, 1483-1493.
- Breiter H.C., Gollub R.L., Weisskoff R.M., Kennedy D.N., Makris N., Berke J.D., Hyman S.E. (1997). Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron*, 19(3), 591-611.
- Brody A.L., *et al.* (2002). Brain metabolic changes during cigarette craving. *Archives of General Psychiatry*, 59,1162-1172.
- Buchman D.Z., Illes J., Reiner P.B. (2011). The paradox of addiction neuroscience. *Neuroethics*, 4, 65-77.
- Canali S. (2003). Storia e critica del concetto di dipendenza. *Medicina delle tossicodipendenze, Italian journal of addiction*, 11, 38.
- Chassin L., Fora D.B., King K.M. (2004). Trajectories of alcohol and drug use and dependence from adolescence to adulthood: the effects of familial alcoholism and personality. *J Abnorm Psychol*, 113, 483-498.
- Corral-Varela M., Cadaveira F. (2002). Neuropsychological aspects of alcohol dependence: the nature of brain damage and its reversibility. *Rev Neurol*, 35, 682-687.

- Darke S., Sims J., McDonald S., Wickes W. (2000). Cognitive impairment among methadone maintenance patients. *Addiction*, 95, 687-695.
- Daumann J. Jr, Fischermann T., Heekeren K., Thron A., Gouzoulis-Mayfrank E. (2004). Neural mechanisms of working memory in ecstasy (MDMA) users who continue or discontinue ecstasy and amphetamine use: evidence from an 18-month longitudinal functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*, 56, 349-355.
- Daumann J., Schnitker R., Weidemann J., Schnell K., Thron A., Gouzoulis Mayfrank E. (2003). Neural correlates of working memory in pure and polyvalent ecstasy (MDMA) users. *Neuroreport*, 14, 1983-1987.
- De Cataldo Neuburger L. (1993). *Il sistema droga. La costruzione sociale della tossicodipendenza*. Padova: Cedam.
- Deleu D., Hanssens Y. (2000). Toluene induced postural tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 68, 118.
- Di Nuovo S. (2014). *Prigionieri delle neuroscienze?* Milano: Giuffrè.
- Dipartimento Politiche Antidroga (2015). *Relazione Annuale al Parlamento 2015 sullo stato delle tossicodipendenze in Italia*. Roma: Dipartimento Politiche Antidroga.
- Dipartimento Politiche Antidroga (2017). *Relazione Annuale al Parlamento 2017 sullo stato delle tossicodipendenze in Italia*. Roma: Dipartimento Politiche Antidroga.
- Eagleman D.M., Corroero M.A., Singh J. (2010). Why neuroscience matters for a rational drug policy. *Minnesota Journal of Law, Science and Technology*. 11(1), 7-26.
- Eckardt M.J., File S.E., Gessa G., *et al.* (1998). Effects of moderate alcohol consumption on the central nervous system. *Alcohol Clin Exp Res*, 22, 998-1040.
- Ernst T., Chang L., Leonido-Yee M., Speck O. (2000). Evidence for long-term neurotoxicity associated with methamphetamine abuse: a 1H MRS study. *Neurology*, 54, 1344-1349.
- Giedd, J. N. (2004). Structural magnetic resonance imaging of adolescent brain. *Annals of the New York Academy of Science*, 1021, 77-85.
- Gulotta G. (2008). *La vita quotidiana come laboratorio di psicologia sociale*. Milano: Giuffrè.
- Gulotta G., Zara G (2009). Neuropsicologia criminale e dell'imputabilità minorile. In Bianchi A., Gulotta G. & Sartori G. (a cura di). *Manuale di neuroscienze forensi* (109-162). Milano: Giuffrè.
- Hall W., Carter L., Morley K.I. (2003) Addiction, neuroscience and ethics. *Addiction*, 98, 867-870.
- Hasin D.S., Goodwin R.D., Stinson F.S., Grant B.F. (2005). Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*, 62, 1097-1106.

- Hides L., Lubman D.I. (2004). Dawe S. Models of co-occurring substance misuse and psychosis: are personality traits the missing link? *Drug Alcohol Rev*, 23, 425-432.
- Hyman S.E. (2007). The neurobiology of addiction: Implications for voluntary control of behaviour. *American Journal of Bioethics*, 7(1), 8-11.
- Jones O. D., Schall J. D., Shen F.X. (2014). *Law and neuroscience*. New York: Wolters Kluwer Law & Business.
- Kantjarvi L., Veijola J., Laksy K., *et al.* (2006). Co-occurrence of personality disorders with mood, anxiety, and substance use disorders in a young adult population. *J Pers Disord*, 20, 102-112.
- Kirisci L, Tarter R.E., Vanyukov M., Reynolds M., Habeych M. (2004). Relation between cognitive distortions and neurobehavior disinhibition on the development of substance use during adolescence and substance use disorder by young adulthood: a prospective study. *Drug Alcohol Depend*, 76, 125-133.
- Kivisaari R., Kahkonen S., Puuskari V., Jokela O., Rapeli P., Autti T. (2004). Magnetic resonance imaging of severe, long-term, opiate-abuse patients without neurologic symptoms may show enlarged cerebrospinal spaces but no signs of brain pathology of vascular origin. *Arch Med Res*, 35, 395-400.
- Kufahl P.R., Li Z., Risinger R.C., Rainey C.J., Wu G., Bloom A.S., Li S.J. (2005). Neural responses to acute cocaine administration in the human brain detected by fMRI. *Neuroimage*, 28(4), 904-914.
- Lavazza A., Sammicheli L. (2012). *Il delitto del cervello. La mente tra scienza e diritto*. Torino: Codice edizioni.
- Lee T.M., Pau C.W. (2002). Impulse control differences between abstinent heroin users and matched controls. *Brain Inj*, 16, 885-889.
- Leshner, A. I. (1997). Addiction is a brain disease, and it matters. *Science*, 278 (5335), 45-47.
- Li T., Chen C.K., Hu X., *et al.* (2004). Association analysis of the DRD4 and COMT genes in methamphetamine abuse. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 129, 120-124.
- Lubman D.I., Yucel M., Pantelis C. (2004). Addiction, a condition of compulsive behaviour? Neuroimaging and neuropsychological evidence of inhibitory dysregulation. *Addiction* 2004; 99,1491-1502
- Lyoo I.K., Pollack M.H., Silveri M.M. *et al.* (2006). Prefrontal and temporal gray matter density decreases in opiate dependence. *Psychopharmacology (Berl)*, 184, 139-144.
- Mann K., Agartz I., Harper C. *et al.* (2001) Neuroimaging in alcoholism: ethanol and brain damage. *Alcohol Clin Exp Res*, 25, 104S-109S.

- Maurage P. *et al.* (2012) Disrupted Regulation of Social Exclusion in Alcohol Dependence: An fMRI Study. *Neuropsychopharmacology*, 1–9.
- McLellan, A. T., Lewis, D. C., O'Brien, C. P., Kleber, H. D. (2000). Drug dependence, a chronic medical illness: Implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. *Journal of the American Medical Association*, 284 (13), 1689–1689.
- Meixner Jr J.B. (2015). Applications of neuroscience in criminal law: legal and methodological issues. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 15(2), 1-10.
- Montoya A.G., Sorrentino R., Lukas S.E., Price B.H. (2002). Long-term neuropsychiatric consequences of “ecstasy” (MDMA): a review. *Harv Rev Psychiatry*, 10, 212-220.
- Morgan M.J., McFie L., Fleetwood H., Robinson J.A. (2002). Ecstasy (MDMA): are the psychological problems associated with its use reversed by prolonged abstinence? *Psychopharmacology (Berl)*, 159, 294-303.
- Morse, S. J. (2004). Medicine and morals, craving and compulsion. *Substance Use & Misuse*, 39 (3), 437-460.
- Naqvi N.H., *et al.* (2007). Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking. *Science* 315, 531-534.
- Nordahl T.E., Salo R., Leamon M. (2003). Neuropsychological effects of chronic methamphetamine use on neurotransmitters and cognition: a review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 15, 317-325.
- Ornstein T.J., Iddon J.L., Baldacchino A.M., *et al.* (2000). Profiles of cognitive dysfunction in chronic amphetamine and heroin abusers. *Neuropsychopharmacology*, 23, 113-126.
- Orson F.M., *et al.* (2007). The future of vaccines in the management of addictive disorders. *Curr. Psychiatry Reps.* 9(5), 381-387.
- Otonello C. (2001). *L'imputabilità dell'ubriaco e del tossicodipendente*. Tratto da: www.diritto.it
- Parsons O.A. (1998). Neurocognitive deficits in alcoholics and social drinkers: a continuum? *Alcohol Clin Exp Res*, 22, 954-961.
- Parsons O.A. & Nixon S.J. (1998). Cognitive functioning in sober social drinkers: a review of the research since 1986. *J Stud Alcohol*, 59, 180-190.
- Pau C.W., Lee T.M., Chan S.F. (2002). The impact of heroin on frontal executive functions. *Arch Clin Neuropsychol*, 17, 663-670.
- Pfefferbaum A., Sullivan E.V., Mathalon D.H., Lim K.O. (1997). Frontal lobe volume loss observed with magnetic resonance imaging in older chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*, 21, 521-529.
- Ponti, G., Merzagora Betsos, I. (2008). *Compendio di criminologia*. Milano: Raffaello Cortina.

- Pope H.G. Jr., Gruber A.J., Hudson J.I., Huestis M.A. & Yurgelun-Todd D. (2001). Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Arch Gen Psychiatry*, 58, 909-915.
- President's Council on Bioethics (2015). *Gray matters volume 2: topics at the intersection of neuroscience, ethics, and society*. Retrieved from http://bioethics.gov/sites/default/files/GrayMatter_V2_508.pdf
- Racine, Eric, Ofek Bar-Ilan, and Judy Illes. (2005). fMRI in the public eye. *Nature Reviews Neuroscience*, 6, 159-164.
- Redish A.D. (2004). Addiction as a computational process gone awry. *Science*, 306, 1944-1947.
- Risinger R.C., Salmeron B.J., Ross T.J., Amen S.L., Sanfilippo M., Hoffmann R.G., Stein E.A. (2005). Neural correlates of high and craving during cocaine self-administration using BOLD fMRI. *Neuroimage*, 26 (4), 1097-1108.
- Rogers R.D., Robbins T.W. (2001). Investigating the neurocognitive deficits associated with chronic drug misuse. *Curr Opin Neurobiol*, 11, 250-257.
- Romano M., Grasso G. (2012) *Commentario sistematico del Codice penale II Volume*. Giuffrè, Milano.
- Rosenberg N.L., Grigsby J., Dreisbach J., Busenbark D., Grigsby P. (2002). Neuropsychologic impairment and MRI abnormalities associated with chronic solvent abuse. *J Toxicol Clin Toxicol*, 40, 21-34.
- Rosenberg N.L., Kleinschmidt-DeMasters B.K., Davis K.A., Dreisbach J.N., Hormes J.T., Filley C.M. (1988). Toluene abuse causes diffuse central nervous system white matter changes. *Ann Neurol*, 23,611-614.
- Roskies A. (2002). Neuroethics for the new millennium. *Neuron*, 35, 21–23.
- Satel, S. L. (1999). What should we expect from drug abusers? *Psychiatric Services*, 50 (7), 861.
- Schumann G., Liu C., O'Reilly P. *et al.* (2016). KLB is associated with alcohol drinking, and its gene product b-Klotho is necessary for FGF21 regulation of alcohol preference. *PNAS*, 113 (50), 14372- 14377.
- Sofuoglu M., Kosten T.R. (2006). Emerging pharmacological strategies in the fight against addiction. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 11(1), 91-98.
- Solowij N., Stephens R.S., Roffman R.A., *et al.* (2002). Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA*, 287, 1123-1131.
- Stracciari A., Bianchi A., Sartori G. (2010). *Neuropsicologia forense*. Bologna: Mulino.
- Strata P. (2014). *La strana coppia. Il rapporto mente-cervello da Cartesio alle neuroscienze*. Roma: Carocci.

- Takagi M., Lubman D.I., Yucel M. (2008). Interpreting neuropsychological impairment amongst adolescent inhalant users: two case reports. *Acta Neuropsychiatrica*, 20, 41-43.
- Tarter R.E., Kirisci L., Mezzich A., *et al.* (2003). Neurobehavioral disinhibition in childhood predicts early age at onset of substance use disorder. *Am J Psychiatry*, 160, 1078-1085.
- Valentini T (1993). Il cotesto normativo nell'analisi clinica del tossicodipendente. In De Cataldo Neuburger L. (a cura di). *Il sistema droga. La costruzione sociale della tossicodipendenza*. Padova: Cedam.
- Volkow N.D., Li T-K. (2004). Drug addiction: The neurobiology of behavior gone awry. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(12), 963-970.
- Whittle S., Allen N.B., Lubman D.I., Yucel M. (2006). The neurobiological basis of temperament: towards a better understanding of psychopathology. *Neurosci Biobehav Rev*, 30, 511-525.
- Yucel M., Lubman I.D., Solowij N., Brewer W.J. (2007). Understanding drug addiction: a neuropsychological prospective. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 41, 957-968.
- Zara G. (2013a). La validità incrementale della psico-criminologia e delle neuroscienze in ambito giuridico. *Sistemi Intelligenti*, 2, 311-335.
- Zara G. (2013b). Neurocriminologia e giustizia penale. *Cassazione penale*, 2, 822-840.
- Zara G., Farrington D.P. (2016). *Criminal recidivism: Explanation, prediction and prevention*. UK: Routledge.
- Zeki S., Goodenough O. R. (2004). Law and the Brain: Introduction. *Philosophical Transaction of the Royal Society of London*. B 359, 1661-1665