UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA

Cristina Bredicean

Perspectiva dezvoltamentală în patogeneza adicției

- vulnerabilitate, mecanisme și traiectorii de-a lungul vieții -

HIPPOCRATE

Editura „Victor Babeș”
Timișoara, 2026

Editura „Victor Babeș”
Piața Eftimie Murgu nr. 2, cam. 316, 300041 Timișoara
Tel./ Fax 0256 495 210
e-mail: *evb@umft.ro*
https://www.umft.ro/ro/organizare-evb/

Director: Prof. univ. dr. Sorin Ursoniu

Colecția: HIPPOCRATE
Coordonator colecţie: Prof. univ. dr. Andrei Motoc

Referent ştiinţific: Prof. univ. dr. Sorin Ursoniu

Indicativ CNCSIS: 324

© 2026
Toate drepturile asupra acestei ediții sunt rezervate.
Reproducerea parțială sau integrală a textului, pe orice suport, fără acordul scris al autorilor este interzisă și se va sancționa conform legilor în vigoare.

ISBN 978-606-786-687-2

Cuprins

Lista abrevierilor 6

Introducere 7

Capitolul 1. Adicția ca fenomen dezvoltamental: concepte, modele și traiectorii 10

1.1. Ce explicăm atunci când explicăm adicția: definiții și delimitări 10

1.2. Modele explicative ale adicției și limitele lor 12

1.3. Principiile psihopatologiei dezvoltamentale 13

1.4. Risc, vulnerabilitate, reziliență: un vocabular precis 15

1.5. Continuitate și discontinuitate: vârsta debutului și traiectoriile consumului 16

1.6. Un cadru de lucru pentru restul cărții 18

Capitolul 2. Neurodezvoltarea și sistemele cerebrale implicate în vulnerabilitatea adictivă 20

2.1. Maturizarea creierului de-a lungul vieții 20

2.2. Recompensă, motivație și învățare: circuitele mezocorticolimbice 21

2.3. Cortexul prefrontal, funcțiile executive și controlul inhibitor 23

2.4. Echilibrul dintre sisteme: modele de dezvoltare și limitele lor 24

2.5. De la consum la adicție: sensibilizare, toleranță, craving și compulsie 26

2.6. Substanțele psihoactive și creierul în dezvoltare: perspectivă toxicologică 27

2.7. Plasticitate, vulnerabilitate și recuperare 29

Capitolul 3. Vulnerabilitatea biologică: genetică, epigenetică și interacțiunea genă-mediu 31

3.1. Ce înseamnă vulnerabilitate genetică: ereditabilitatea și limitele ei 31

3.2. De la genele candidate la studiile de asociere la nivelul întregului genom 33

3.3. Gene cu relevanță fiziologică: recompensă, metabolizare și comportament 34

3.4. Interacțiunea și corelația genă-mediu 36

3.5. Epigenetica: ce știm și ce nu știm 37

3.6. Influențe prenatale și transmiterea transgenerațională: dovezi și limite 39

Capitolul 4. Atașamentul, experiențele timpurii și dezvoltarea autoreglării emoționale 41

4.1. Teoria atașamentului: de la Bowlby la cercetarea contemporană 41

4.2. Sensibilitate parentală, coreglare și dezvoltarea autoreglării 43

4.3. Atașament, autoreglare și adicție: ce arată dovezile 45

4.4. Familia ca mediu de dezvoltare: conflict, inconsecvență, monitorizare, modelare 47

4.5. Relații protectoare, experiențe corective și limitele modelului atașamentului 49

Capitolul 5. Trauma, stresul precoce și adversitatea în patogeneza adicției 52

5.1. Adversitatea în copilărie: definiții, măsurare, amploare 52

5.2. Adversitate și tulburări legate de substanțe: dovezi epidemiologice și limite 54

5.3. Stresul, axa hipotalamo-hipofizo-suprarenală și sistemele de recompensă 56

5.4. Trauma, simptomele posttraumatice și disocierea 58

5.5. De la adversitate la adicție: mecanisme, traiectorii și excepții 59

5.6. Factori protectivi și limitele cunoașterii 62

Capitolul 6. Adolescența: perioadă sensibilă pentru debutul și evoluția comportamentelor adictive 63

6.1. Adolescența ca etapă de dezvoltare: biologie, cogniție, emoție 63

6.2. Recompensă, căutarea senzațiilor și control inhibitor: ce arată studiile longitudinale 65

6.3. Grupul de egali, normele sociale și autonomia 66

6.4. Disponibilitate, accesibilitate și context: familie, școală, comunitate 67

6.5. Debutul consumului și evoluția ulterioară: experimentare, consum problematic, tulburare 69

6.6. Consecințe asupra dezvoltării și întreruperea traiectoriei de risc 72

Capitolul 7. Învățare, autoreglare și formarea comportamentului adictiv de-a lungul vieții 74

7.1. Condiționare clasică și operantă: recompensă, întărire și indicii 74

7.2. De la acțiunea orientată spre scop la obicei și compulsie 76

7.3. Craving, bias atențional și impulsivitate 77

7.4. Reglarea emoțională, motivația și ambivalența 79

7.5. Adicțiile comportamentale: jocuri de noroc, jocuri video și alte comportamente problematice 80

7.6. Debut, consolidare, recădere, recuperare: o lectură dezvoltamentală a învățării 82

Capitolul 8. Traiectorii dezvoltamentale, reziliență și implicații pentru prevenție și intervenție 85

8.1. Modele integrative ale vulnerabilității adictive 85

8.2. Traiectorii de risc: debut timpuriu, evoluție persistentă, apariție tardivă 88

8.3. Reziliența și mecanismele protectoare 90

8.4. Evaluarea clinică și formularea de caz dezvoltamentală 91

8.5. Prevenția universală, selectivă și indicată 93

8.6. Intervenția și recuperarea: adaptare la vârstă, profil și etapă 95

8.7. Reducerea riscurilor, sănătatea publică și limitele predicției 96

Concluzii generale 99

Bibliografie 102

Lista abrevierilor

Abreviere	Semnificație
ACTH	hormon adrenocorticotrop
ADHD	tulburarea cu deficit de atenție/hiperactivitate (*attention-deficit/hyperactivity disorder*)
ASSIST	*Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test* (test de screening al implicării în consumul de alcool, tutun și alte substanțe, elaborat de OMS)
AUDIT	*Alcohol Use Disorders Identification Test* (test de identificare a tulburărilor prin consum de alcool, elaborat de OMS)
CB_1	receptor cannabinoid de tip 1
CIM-11	Clasificarea Internațională a Bolilor, revizuirea a 11-a (*International Classification of Diseases, 11th Revision*)
CRAFFT	chestionar de screening pentru adolescenți, al cărui nume este un acronim al celor șase întrebări
CRH	hormon de eliberare a corticotropinei
DSM-IV, DSM-5, DSM-5-TR	*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, ediția a patra, a cincea, respectiv a cincea, text revizuit
EAC (ACE)	experiențe adverse din copilărie (*Adverse Childhood Experiences*)
GABA	acid gama-aminobutiric
GWAS	studii de asociere la nivelul întregului genom (*genome-wide association studies*)
HHS	(axa) hipotalamo-hipofizo-suprarenală
HIV	virusul imunodeficienței umane
NMDA	N-metil-D-aspartat (tip de receptor glutamatergic)
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
TCS	tulburare prin consum de substanțe
THC	tetrahidrocannabinol
TSPT (PTSD)	tulburare de stres posttraumatic (*posttraumatic stress disorder*)
UPPS	model al impulsivității cu patru dimensiuni: urgență, lipsa premeditării, lipsa perseverenței, căutarea senzațiilor (*Urgency, Premeditation, Perseverance, Sensation seeking*)

Introducere

Adicția este cunoscută, de obicei, din momentul ei de criză: un adult care ajunge la un serviciu de urgență, o familie care cere ajutor, un tânăr adus de școală sau de poliție. Imaginea este reală, dar este un instantaneu. Tulburările prin consum au, de regulă, o istorie care începe cu mult înainte de prima prezentare la un serviciu de specialitate: în temperamentul copilului, în calitatea relațiilor lui timpurii, în experiențele de stres și de adversitate, în maturarea inegală a creierului din adolescență, în contextul în care a avut loc primul consum și în felul în care acesta a fost învățat și repetat. A înțelege adicția dintr-o perspectivă dezvoltamentală înseamnă a urmări această istorie. Pe lângă întrebarea ce substanță consumă o persoană și în ce cantitate, devine la fel de importantă o alta: cum a ajuns acolo și ce s-ar fi putut schimba pe parcurs.

Perspectiva are o consecință practică pentru cei care vor lucra cu persoane care consumă substanțe sau cu populații expuse riscului. Un profesionist care știe cum se modifică vulnerabilitatea de-a lungul vieții poate recunoaște mai devreme semnele de risc, poate alege intervenția potrivită momentului și mecanismului, poate vorbi cu pacientul și cu familia fără a-i culpabiliza și poate judeca mai critic ce promit, și ce nu pot promite, testele, scorurile de risc și programele de prevenție. Pentru un master în care adicțiile și toxicologia se studiază împreună, aceasta înseamnă și a citi datele toxicologice în funcție de persoana și de etapa de dezvoltare la care se referă.

Cartea pornește de la ideea că explicațiile simple nu sunt suficiente. Adicția a fost descrisă pe rând ca slăbiciune morală, ca boală a creierului, ca învățare, ca alegere sau ca produs al mediului, iar fiecare dintre aceste lecturi surprinde ceva real și lasă altceva neexplicat (capitolul 1). Cercetarea longitudinală, genetica, neuroștiințele și psihologia dezvoltării arată împreună că nicio cauză singură nu este nici necesară, nici suficientă și că aceiași factori au efecte diferite în momente diferite și la persoane diferite. De aceea adicția este tratată aici ca rezultat al unor cauze multiple, aflate la niveluri diferite, care se influențează reciproc în timp.

A integra aceste perspective presupune mai mult decât a le așeza una lângă alta. Neurobiologia arată cum substanțele și experiențele modifică circuitele recompensei, ale stresului și ale controlului. Genetica arată cât din diferențele dintre oameni poate fi atribuit unor variante moștenite și cum își schimbă expresia în funcție de mediu. Psihologia dezvoltării și a învățării descrie procesele prin care un comportament se formează și se menține, iar științele sociale arată rolul familiei, al egalilor, al școlii și

al politicilor publice. Fiecare disciplină spune despre aceeași persoană lucruri diferite, iar sarcina cărții este să le așeze într-un cadru în care pot fi citite împreună, cu limitele fiecăreia. Informațiile toxicologice nu formează un capitol separat, pentru că volumul nu este un catalog al substanțelor. Ele apar acolo unde clarifică argumentul: efectele substanțelor asupra creierului în dezvoltare, relația dintre expunere, doză, tipar de consum și vulnerabilitate, deosebirea dintre efectele acute și cele ale consumului repetat, interpretarea testelor în evaluarea clinică.

Volumul este organizat în opt capitole care se completează reciproc. Primul fixează conceptele, modelele explicative și principiile psihopatologiei dezvoltamentale și introduce ideea de traiectorie. Capitolele 2 și 3 coboară la nivelul biologic: maturizarea creierului și circuitele recompensei, controlului și stresului, apoi genetica și epigenetica, cu accent pe ce se știe și pe ce nu. Capitolele 4 și 5 urmăresc rolul relațiilor timpurii, al atașamentului și al autoreglării, respectiv al stresului și al adversității din copilărie. Capitolul 6 este dedicat adolescenței, perioada în care vulnerabilitățile anterioare se întâlnesc cu accesul la substanțe și cu influența egalilor. Capitolul 7 explică modul în care un comportament încercat devine tipar prin învățare, craving, impulsivitate și reglare emoțională, inclusiv în adicțiile comportamentale. Capitolul 8 reunește aceste elemente în modele integrative și în traiectorii, discută reziliența și traduce sinteza în evaluare, formulare de caz, prevenție, intervenție și reducerea riscurilor. Concluziile generale reiau ideile de ansamblu și limitele lor.

Capitolele pot fi citite și separat, pentru că trimit unele la altele; fiecare concept este dezvoltat într-un singur loc, iar în rest este doar amintit, cu trimitere. Pentru a sprijini lectura critică, cartea respectă câteva reguli constante. Distinge asocierea de cauzalitate, ipoteza de mecanismul demonstrat, modelul animal de dovada la om și media unui grup de predicția pentru o persoană; spune cum a fost făcut un studiu atunci când contează pentru încredere; și semnalează controversele. Studiile longitudinale au prioritate, pentru că numai ele permit să se deosebească ce precede consumul de ce îi urmează; datele transversale și cele de la animale sunt prezentate ca ipoteze despre ce este posibil, nu ca dovezi despre ce se întâmplă la om. Vinietele clinice sunt exemple fictive, marcate ca atare, cu persoane inventate, și servesc doar la ilustrarea modului în care mecanismele se întâlnesc într-un caz; ele nu sunt date. Tabelele de sinteză au rol orientativ. Limbajul este nestigmatizant: se vorbește despre persoane cu tulburare prin consum, nu despre etichete care reduc persoana la boala ei. Citările urmează sistemul Vancouver, iar bibliografia este centralizată la finalul volumului.

Cartea este dedicată cursanților programului de master din cadrul Universității de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara (UMFT). Intenția ei este educațională: să ofere un limbaj comun, un set de întrebări și un mod de a citi critic literatura, nu răspunsuri definitive, pentru că domeniul se schimbă repede, iar o parte dintre dovezile prezentate vor fi revizuite. Cursanții sunt cei care vor aplica, în

servicii, în laboratoare și în politici publice, ceea ce aici este descris în termeni generali. Cea mai mare parte a literaturii citate provine din alte țări; datele europene și naționale au fost folosite acolo unde au putut fi verificate, iar transferul concluziilor în contextul românesc cere prudență. La baza volumului stă convingerea că rigoarea științifică și respectul pentru persoanele cu care lucrăm pot merge împreună și chiar se întăresc una pe cealaltă.

Capitolul 1. Adicția ca fenomen dezvoltamental: concepte, modele și traiectorii

1.1. Ce explicăm atunci când explicăm adicția: definiții și delimitări

Cuvântul „adicție" acoperă, în practica clinică și în limbajul public, situații foarte diferite. Un adolescent care a încercat alcool la o petrecere, un adult care bea zilnic fără consecințe vizibile, un pacient cu durere cronică tratat ani la rând cu opioide și o persoană care și-a pierdut locuința și relațiile din cauza consumului de heroină folosesc, în anumite momente, aceeași substanță sau substanțe din aceeași clasă, dar nu se află în același loc pe harta riscului. O carte despre patogeneza adicției trebuie să înceapă cu delimitarea a ceea ce urmează să fie explicat, pentru că o teorie dezvoltamentală aplicată unui fenomen definit vag devine, inevitabil, o explicație pentru orice.

Consumul de substanțe se desfășoară pe un continuum: abstinență, încercare experimentală, consum ocazional sau recreațional, consum riscant, consum dăunător și, la capătul opus, tulburarea. Fiecare treaptă a continuumului are determinanți parțial diferiți, iar tranziția de la una la alta nu este automată. Proporția celor care trec de la încercare la tulburare variază după substanță, doză, cale de administrare, vârsta la debut și context, motiv pentru care a explica adicția înseamnă a explica mai multe tranziții, nu un singur eveniment.

Clasificările actuale definesc tulburarea ca pe un sindrom comportamental, nu ca pe o simplă prezență a substanței în organism. În DSM-5-TR, tulburarea prin consum de substanțe (TCS; în engleză *substance use disorder*) se diagnostichează pe baza a unsprezece criterii grupate în patru domenii: controlul afectat asupra consumului, afectarea socială, consumul în situații riscante și criteriile farmacologice, toleranța și sevrajul. Severitatea se stabilește după numărul criteriilor îndeplinite, iar vechea distincție dintre abuz și dependență a fost abandonată în favoarea unui singur continuum [1,2]. CIM-11 (*International Classification of Diseases*, 11th Revision) păstrează o delimitare între consumul dăunător și dependență; dependența se definește prin trăsături centrale precum controlul afectat, prioritatea crescândă acordată consumului și persistența lui în pofida consecințelor, iar elementele fiziologice au rol

de însoțitor, nu de condiție [3]. Aceleași două sisteme includ și comportamente adictive; statutul lor diagnostic este discutat în capitolul 7.

Pragul diagnostic este, în mare măsură, o convenție clinică aplicată unei dimensiuni. Numărul de criterii îndeplinite are o distribuție continuă, iar persoanele aflate imediat sub prag nu diferă calitativ de cele aflate imediat deasupra lui; severitatea oferă, de regulă, mai multă informație clinică decât simpla prezență sau absență a etichetei [2]. Pentru cine studiază dezvoltarea, aceasta înseamnă că „apariția" tulburării este de fapt o creștere gradată a severității și a numărului de domenii afectate, iar studiile care compară doar „cazuri" cu „necazuri" pierd informație despre traiectorie.

Distincția dintre toleranță, dependență fiziologică, sevraj și tulburare adictivă este esențială, pentru că primele trei sunt neuroadaptări așteptate după expunerea repetată la multe substanțe, inclusiv la medicamente. Un pacient tratat îndelung cu opioide pentru durere poate dezvolta toleranță și poate prezenta sevraj la întreruperea bruscă a tratamentului fără să aibă pierderea controlului, *craving*-ul dominant sau consumul continuat în pofida daunelor care definesc tulburarea; din acest motiv, DSM-5-TR nu numără criteriile farmacologice atunci când substanța este luată corect, sub supraveghere medicală [1,4]. Reciproca este la fel de instructivă: consumul compulsiv de stimulente sau de cannabis poate fi sever în absența unui sindrom fiziologic de sevraj spectaculos. Dependența fiziologică nu este, așadar, nici necesară, nici suficientă pentru adicție, iar confuzia dintre ele duce la erori clinice în ambele direcții: pacienți etichetați greșit și tratamente adictologice întârziate.

Expresia dependenței depinde și de context. Studiile asupra militarilor americani din Vietnam au arătat că o proporție mare dintre cei care consumaseră heroină în timpul războiului au încetat consumul după întoarcerea acasă, într-un mediu cu alte indicii, alte disponibilități și alte relații sociale [5]. Rezultatul nu face din dependența de opioide un fenomen banal; el arată că aceeași vulnerabilitate farmacologică se exprimă diferit atunci când se schimbă mediul, un fapt pe care o perspectivă dezvoltamentală trebuie să îl poată explica.

În carte, „adicție" este termenul-umbrelă pentru sindromul de consum compulsiv și persistent în pofida consecințelor; „tulburare prin consum de substanțe" desemnează entitatea diagnostică, iar „adicții comportamentale" cele câteva comportamente recunoscute sau studiate ca atare. Evităm „dependența" ca termen generic, deoarece îmbină două sensuri, cel fiziologic și cel comportamental, a căror confuzie tocmai am descris-o. Evităm la fel etichetele care definesc persoana prin boală; vorbim despre persoane cu tulburare prin consum de substanțe, nu despre „dependenți".

O explicație dezvoltamentală trebuie, în sfârșit, să precizeze ce rezultat explică. Inițierea consumului, escaladarea, instalarea tulburării, persistența ei și, de partea cealaltă, remisiunea și recăderea sunt procese distincte, cu determinanți care se

suprapun doar parțial. Disponibilitatea substanței și influența egalilor cântăresc mult la inițiere; trăsăturile de autoreglare și mecanismele de învățare contează mai mult la trecerea către consum compulsiv; relațiile, locuirea și munca influențează în mod special remisiunea. Restul volumului urmărește acest lanț de tranziții în funcție de etapa de dezvoltare în care ele devin probabile.

1.2. Modele explicative ale adicției și limitele lor

Istoria explicațiilor adicției este istoria unei deplasări de accent între voință, boală, învățare și context. Modelul moral a tratat consumul compulsiv ca pe o slăbiciune de caracter și a justificat sancțiunea; modelele bazate pe noțiunea de boală au schimbat accentul spre tratament. Descrierea sindromului de dependență de alcool de către Edwards și Gross a fost un pas important, deoarece a propus o entitate clinică definită prin elemente observabile (îngustarea repertoriului de consum, prioritatea băuturii, toleranța, sevrajul, calmarea sevrajului prin consum, conștiința compulsiunii și reinstalarea sindromului după abstinență), nu prin judecată morală [6]. Modelul biopsihosocial al lui Engel, formulat pentru medicină în ansamblu, a oferit apoi cadrul în care factorii biologici, psihologici și sociali pot fi gândiți împreună [7].

Modelul „adicției ca boală a creierului" este varianta cea mai influentă din ultimele decenii. Leshner a formulat-o în 1997 sub forma tezei că adicția este o boală a creierului, iar o prezentare actualizată, semnată de Volkow, Koob și McLellan, susține că expunerea repetată la substanțe produce modificări durabile în circuitele recompensei, ale stresului și ale controlului executiv, modificări care explică consumul compulsiv și vulnerabilitatea la recădere [8,9]. Analogia cu bolile cronice, cu rate de recădere comparabile cu cele din diabet, hipertensiune sau astm, a fost folosită pentru a susține asigurarea tratamentului medical și pentru a reduce stigmatizarea [10]. Avantajele modelului sunt reale: oferă o bază științifică pentru tratament, deplasează discursul public de la vinovăție la îngrijire și a stimulat cercetarea circuitelor implicate.

Critica nu a vizat existența modificărilor cerebrale, ci felul în care modelul le interpretează. Hall, Carter și Forlini au argumentat că o parte însemnată a dovezilor provine din studii transversale la om și din modele animale, că beneficiile clinice promise nu s-au materializat în măsura așteptată și că modelul subestimează frecvența recuperării și rolul contextului în deciziile persoanei [11]. Heather a susținut că adicția nu este nici o boală a creierului, nici un defect moral, ci un comportament puternic motivat, aflat într-o relație complexă cu alegerea [12]; Heyman a arătat, pe baza datelor epidemiologice, că majoritatea persoanelor care au îndeplinit vreodată criteriile pentru tulburare încetează să le mai îndeplinească, adesea în cursul tinereții și al vârstei adulte timpurii [13]. Lewis, neuroștiințific format și psiholog dezvoltamentalist, propune o lectură distinctă: adicția ca pe un tipar de învățare

motivațională, de natură obișnuinței, care se consolidează în cursul dezvoltării, fără a fi o boală în sens clasic [14]. Susținătorii modelului boală răspund că el nu neagă rolul învățării și al mediului, iar o parte a dezacordului privește sensul termenului „boală" și consecințele practice care decurg din el, nu faptele empirice de bază.

Lăsând disputa deoparte, fiecare tip de explicație lămurește anumite aspecte ale adicției și le lasă pe altele în umbră. Explicațiile biologice descriu mecanisme de întărire, toleranță și diferențe individuale de sensibilitate, dar nu pot explica de ce prevalența consumului se schimbă între generații, între țări sau după modificarea prețului și a accesibilității, în condițiile în care genomul populației rămâne aproape neschimbat. Explicațiile psihologice, centrate pe învățare, autoreglare și motivație, arată cum se menține consumul și de ce indivizii diferă în gestionarea afectelor, dar presupun substraturi biologice și contexte sociale pe care nu le descriu. Explicațiile sociale justifică variațiile populaționale, însă nu spun de ce, în același mediu, doar unii ajung la tulburare. Kendler a descris cauzele bolilor psihiatrice drept „pestrițe" (*dappled*): multiple, situate la niveluri diferite, fără ca vreuna să fie necesară sau suficientă, și cu mecanisme care nu se reduc la un singur nivel [15].

Perspectiva dezvoltamentală nu intră în competiție cu aceste modele; ea funcționează mai curând ca un principiu de organizare, care mută accentul de pe întrebarea „ce cauzează adicția?" pe o alta: „cum și de ce se modifică în timp probabilitatea adicției?". Imaturitatea relativă a controlului prefrontal contează în adolescență, dar mult mai puțin în viața adultă; stilul de relaționare format în copilărie influențează modul în care o persoană face față stresului, iar stresul interacționează, la rândul lui, cu disponibilitatea substanței; o expunere identică are consecințe diferite la 13, la 25 și la 60 de ani. Privită astfel, adicția poate fi explicată păstrând ceea ce este valid în fiecare model, cu condiția ca fiecare factor să fie plasat în momentul în care acționează.

1.3. Principiile psihopatologiei dezvoltamentale

Psihopatologia dezvoltamentală este domeniul care studiază, împreună, dezvoltarea normală și pe cea deviantă, pornind de la ideea că tulburarea nu este un eveniment izolat, ci rezultatul unei istorii de adaptări. Sroufe a formulat această idee prin sintagma „psihopatologia ca rezultat al dezvoltării": fiecare etapă construiește pe adaptarea celei anterioare, iar o traiectorie devine problematică prin acumularea și interacțiunea unor deviații, nu printr-un defect unic, prezent de la început [16]. Rutter și Sroufe au subliniat că studiul tulburărilor luminează dezvoltarea normală și invers, iar cercetarea trebuie să urmărească mecanismele care leagă continuitatea de schimbare, nu doar să descrie diferențele între grupuri [17].

Un prim principiu este tranzacționalitatea. Individul și mediul se influențează reciproc de-a lungul timpului: un copil cu temperament dificil provoacă răspunsuri

parentale diferite, care modifică la rândul lor dezvoltarea sa, iar rezultatul nu poate fi atribuit nici copilului, nici părinților luați separat. Modelele tranzacționale descriu această dinamică și arată că efectul unui factor depinde de istoricul interacțiunilor în care este implicat [18]. Gottlieb a extins argumentul la nivelul biologiei, în conceptul de epigeneză probabilistică: activitatea genelor, activitatea neuronală, comportamentul și mediul se influențează bidirecțional pe parcursul dezvoltării, iar structura și funcția apar din această coacțiune, nu dintr-un program predeterminat [19]. Practic, vulnerabilitatea nu poate fi localizată într-un singur punct; ea se construiește în timp.

Al doilea principiu este echifinalitatea și multifinalitatea. Echifinalitatea înseamnă că traiectorii diferite pot duce la același rezultat; multifinalitatea, că aceeași condiție inițială poate conduce la rezultate diferite, în funcție de ce se întâmplă ulterior [20]. În adicție, tulburarea poate fi atinsă pe cel puțin trei rute tipice: una prin probleme de comportament externalizat și impulsivitate încă din copilărie, alta prin simptome internalizate și consum pentru gestionarea afectelor negative și o a treia prin consum intens, normativ într-un mediu permisiv, la persoane fără vulnerabilități evidente în copilărie. Reciproc, aceeași experiență, precum maltratarea în copilărie, poate conduce la tulburare prin consum de substanțe, la depresie, la tulburare de stres posttraumatic sau la un parcurs fără tulburare (capitolul 5). O listă de factori de risc, oricât de completă, nu ține locul unei explicații, iar simpla prezență a unui factor nu justifică o predicție la nivel individual.

Al treilea principiu este cel al cascadelor dezvoltamentale: consecințele unei dificultăți într-un domeniu se propagă în alte domenii și în timp. Masten și Cicchetti au folosit termenul pentru a descrie felul în care o problemă timpurie de autoreglare poate duce la eșec școlar și respingere de către egali, apoi la asocierea cu grupuri deviante și la consum de substanțe, care amplifică la rândul său dificultățile inițiale [21]. Cascada explică de ce intervenția timpurie poate avea efecte ample, dar și de ce corectarea tardivă a unei verigi nu rezolvă întregul lanț.

Cascadele se înțeleg mai ușor dacă privim dezvoltarea ca pe o succesiune de sarcini specifice vârstei: formarea unei relații de atașament în primii ani, dobândirea autocontrolului și a adaptării școlare în copilărie, construirea relațiilor cu egalii și a identității în adolescență, stabilirea intimității și a unei activități profesionale la vârsta adultă timpurie. Reușita într-o sarcină sprijină următoarea, iar eșecul o fragilizează. Consumul de substanțe interferează cu aceste sarcini în moduri care depind de vârstă: la 14 ani poate compromite implicarea școlară și sursele de sprijin, iar la 30 de ani poate fragiliza relația de cuplu și locul de muncă. Efectele sunt, așadar, directe, prin acțiunea farmacologică, și indirecte, prin ceea ce consumul împiedică persoana să dobândească.

Al patrulea principiu privește timpul însuși. Un sistem poate fi mai sensibil la anumite experiențe într-o anumită fereastră de dezvoltare. Folosim în carte termenul

„perioadă sensibilă", nu „perioadă critică", pentru că în dezvoltarea umană ferestrele se închid rareori complet, iar plasticitatea persistă, în grade diferite, pe tot parcursul vieții. Un astfel de cadru permite să spunem că adolescența este o perioadă de vulnerabilitate crescută la inițierea consumului fără a pretinde că ea determină ireversibil rezultatul (capitolul 6).

În sfârșit, dezvoltarea poate prezenta continuitate heterotipică: aceeași vulnerabilitate de fond se exprimă prin comportamente diferite la vârste diferite, de la probleme de conduită în copilărie, la consum de substanțe în adolescență și la comportament antisocial sau tulburări prin consum de substanțe la vârsta adultă. Analizele factoriale ale tulburărilor comune au sugerat existența unui spectru al externalizării, care reunește consumul de substanțe, comportamentul antisocial și trăsături de personalitate precum dezinhibiția [22], iar o dimensiune generală a psihopatologiei, factorul p, descrie vulnerabilitatea comună la mai multe categorii diagnostice [23]. Aceste constructe sunt modele statistice ale covariației, nu mecanisme biologice demonstrate, dar ele atrag atenția asupra unei idei utile: o parte din riscul pentru adicție este nespecifică și se manifestă înaintea oricărui contact cu substanța.

1.4. Risc, vulnerabilitate, reziliență: un vocabular precis

Literatura despre adicție folosește sintagma „factor de risc" pentru aproape orice variabilă asociată cu tulburarea, iar această largheță face dificilă formularea unor concluzii practice. Kraemer și colaboratorii au propus un vocabular care separă niveluri diferite de cunoaștere. O *corelație* este o asociere observată la un moment dat; un *factor de risc* precedă rezultatul și este asociat cu apariția lui ulterioară; un *marker fix* nu se poate modifica (sexul, cohorta de naștere), în timp ce un *factor de risc variabil* se poate schimba spontan sau prin intervenție; un *factor de risc cauzal* este un factor variabil a cărui manipulare modifică rezultatul [24]. Din această ierarhie decurge o exigență metodologică: pentru a identifica un factor de risc este nevoie de date longitudinale, iar pentru a-l numi cauzal sunt necesare experimente sau cel puțin designuri care controlează explicațiile alternative.

Aceeași sursă și o lucrare ulterioară disting moderatorii de mediatori [24,25]. Un *moderator* precede expunerea și specifică pentru cine sau în ce condiții un efect este mai puternic sau mai slab; monitorizarea parentală, de pildă, poate atenua influența factorilor genetici asupra consumului în adolescență (capitolul 3). Un *mediator* este o variabilă intermediară care explică, în tot sau în parte, legătura dintre expunere și rezultat; dificultățile de reglare emoțională pot media, parțial, legătura dintre maltratarea în copilărie și consumul de substanțe în adolescență (capitolul 5). Un factor *proxy* se asociază cu rezultatul doar prin alți factori cu care este corelat: venitul scăzut al familiei este un exemplu frecvent.

Cartea folosește trei termeni complementari. Un *marker de vulnerabilitate* este o caracteristică măsurabilă (istoricul familial, un profil neurocognitiv, un tipar de activare cerebrală) care prezice riscul fără să facă neapărat parte din lanțul cauzal. Un *mecanism intermediar* este un proces care participă la acest lanț, cum este învățarea prin întărire sau reglarea stresului. O *consecință a consumului* este o modificare care apare după expunerea la substanță. Aceeași constatare, de pildă controlul inhibitor mai slab la o persoană cu tulburare prin consum de substanțe, poate fi un marker anterior consumului, un mecanism sau o consecință, iar numai studiile longitudinale, abordările cu frați sau gemeni și, uneori, experimentele pot distinge între aceste posibilități. Acest tip de distincție revine în fiecare capitol.

Vulnerabilitatea este, în sens dezvoltamental, o proprietate a individului la un moment dat, care crește probabilitatea unui rezultat nefavorabil atunci când apare expunerea. Nu este o trăsătură purtată neschimbat din naștere: poate crește sau scădea odată cu maturizarea, cu experiențele și cu resursele disponibile. *Reziliența* a fost definită drept adaptare pozitivă în pofida unei adversități semnificative și este tratată tot mai des ca un proces dinamic, nu ca o însușire stabilă a persoanei [26]. Definiția presupune două condiții distincte, expunerea la o amenințare majoră și un criteriu explicit pentru adaptarea pozitivă, iar Luthar și colegii au subliniat că lipsa acestor criterii a produs o literatură confuză în care reziliența se confundă cu absența problemelor [27]. Persoana poate fi reziliență într-un domeniu (rezultate școlare) și vulnerabilă în altul (consum de substanțe), iar statutul se poate modifica în timp. Un factor *protector* poate acționa prin absența unui risc, printr-un efect compensator independent sau prin atenuarea efectului riscului, iar aceste mecanisme nu sunt interschimbabile.

Factorii de risc tind, în sfârșit, să se grupeze și să se cumuleze: copilul expus la sărăcie are mai multe șanse să trăiască și într-o familie conflictuală, într-o școală cu resurse limitate și într-o vecinătate în care substanțele sunt ușor accesibile. Numărul total al factorilor de risc prezenți este de multe ori un predictor mai bun decât oricare dintre ei luat separat, dar scorul cumulat ascunde mecanismele și nu spune ce ar trebui modificat. Cartea urmărește, de aceea, ambele niveluri: cumulul ca măsură a riscului și mecanismele ca ținte ale înțelegerii și ale intervenției.

1.5. Continuitate și discontinuitate: vârsta debutului și traiectoriile consumului

Cea mai citată regularitate a epidemiologiei adicțiilor este relația inversă dintre vârsta la primul consum și riscul de tulburare ulterioară. Pentru alcool, studii pe eșantioane naționale americane au arătat că probabilitatea de dependență scade pe măsură ce debutul consumului se amână din adolescența timpurie spre vârsta adultă [28].

Asocierea a fost replicată pentru alte substanțe și a influențat politicile de prevenție, care vizează în mod explicit amânarea debutului.

Interpretarea acestei relații este însă mai puțin simplă decât pare. Trei explicații sunt compatibile cu aceleași date. Prima, cauzală, susține că expunerea timpurie modifică un creier și un repertoriu de învățare încă în dezvoltare și favorizează consolidarea consumului (capitolele 2 și 6). A doua, a vulnerabilității comune, susține că aceiași factori, de exemplu temperamentul dezinhibat, problemele de conduită sau o familie cu consum, fac atât ca debutul să fie timpuriu, cât și ca riscul ulterior să fie mare, iar vârsta debutului este un marker, nu un mecanism. A treia combină primele două. O analiză a datelor din două cohorte longitudinale, una din Noua Zeelandă și una din Statele Unite, a arătat că debutul timpuriu identifică un grup cu risc mai mare, dar că rezultatele ulterioare depind și de caracteristicile preexistente ale copilului, ceea ce avertizează împotriva citirii vârstei debutului ca pe o cauză [29]. Întrebarea revine în capitolul 6, în lumina designurilor care controlează factorii familiali.

Continuitatea nu se limitează la consum. Într-o cohortă urmărită de la naștere până la vârsta de 32 de ani, nivelul de autocontrol evaluat în copilărie a prezis, într-un mod gradat și nu doar la extreme, sănătatea fizică, dependența de substanțe, situația financiară și infracționalitatea la vârsta adultă, chiar după controlul inteligenței și al nivelului socioeconomic al familiei [30]. Datele sunt observaționale și nu dovedesc că antrenarea autocontrolului ar schimba rezultatele, dar arată că o parte din riscul adictiv se formează cu mult înainte de primul consum și că puncte de plecare diferite în autoreglare produc probabilități diferite la capătul traiectoriei. Capitolele 2, 4 și 7 revin la mecanismele prin care se construiește acest control.

Dincolo de debut, consumul are traiectorii. Consumul intens de alcool atinge de regulă un maxim la începutul vârstei adulte și scade apoi, pe măsură ce persoana își asumă roluri precum munca, relația stabilă și parentalitatea [31]. Fenomenul a fost descris pentru prima dată în dependența de opioide sub numele de *maturing out*, ideea că mulți consumatori își reduc sau încetează consumul odată cu înaintarea în vârsta adultă [32]. Datele populaționale recente indică, mai general, că o proporție mare dintre persoanele care au avut vreodată o problemă semnificativă cu alcoolul sau cu drogurile raportează că au depășit-o [33]. Cartea nu citește aceste date ca pe o dovadă că problema se rezolvă de la sine: autoraportarea și supraviețuirea în eșantion pot supraestima recuperarea, iar o parte a persoanelor cu tulburare severă este subreprezentată în studiile populaționale. Dar ele corectează impresia, alimentată de eșantioanele clinice, că adicția este un traseu ireversibil.

Pentru a ordona această eterogenitate, Moffitt a propus, pentru comportamentul antisocial, o taxonomie dezvoltamentală cu două traiectorii: una persistentă pe parcursul vieții, legată de vulnerabilități neurodezvoltamentale și medii adverse timpurii, și una limitată la adolescență, mai frecventă, alimentată de imitația socială și de decalajul dintre maturitatea biologică și accesul la statutul de adult [34].

Raționamentul se poate transpune, prin analogie, la consumul de substanțe, dar transpunerea nu este automată; tipologiile specifice adicțiilor sunt discutate în capitolul 8. Rămâne valabilă ideea că două persoane cu același consum la 17 ani pot avea trasee diferite la 30.

Secvența de inițiere a fost în mod tradițional interpretată prin ipoteza „porții de intrare". Kandel a descris în anii 1970 o ordine tipică, de la substanțele legale (alcool, tutun) la cannabis și apoi la alte droguri ilicite [35]. Datele din anchetele mondiale asupra sănătății mintale arată că ordinea este frecventă, dar nu universală, și că majoritatea persoanelor care folosesc substanțe legale sau cannabis nu trec la alte droguri [36]. Faptul că o substanță o precede frecvent pe alta nu dovedește o legătură cauzală; ordinea poate reflecta disponibilitatea substanțelor, normele grupului sau o vulnerabilitate comună. La fel de important, în oricare punct al traiectoriei consumul se poate opri sau își poate schimba direcția.

1.6. Un cadru de lucru pentru restul cărții

Din ideile de mai sus se desprind șase principii, la care vor trimite capitolele următoare. Primul este caracterul probabilist al riscului: factorii modifică probabilitatea unui rezultat, fără a-l determina. Urmează dependența de timp: efectul aceluiași factor se schimbă după etapa de dezvoltare și după locul pe care îl ocupă în secvența de evenimente. Vulnerabilitatea are, în al treilea rând, un caracter tranzacțional: se construiește în interacțiunea dintre persoană și mediu, inclusiv prin faptul că genele influențează expunerea la anumite medii (capitolul 3). Un al patrulea principiu, bidirecționalitatea, arată că vulnerabilitatea precede consumul, dar consumul modifică la rândul lui traiectoria, prin neuroadaptări, învățare și schimbarea rolurilor sociale, astfel încât separarea antecedentelor de consecințe este principala dificultate metodologică a domeniului. Eterogenitatea, al cincilea principiu, înseamnă că există mai multe rute către același rezultat și mai multe rezultate pornind de la aceeași experiență. În fine, modificabilitatea: plasticitatea și procesele protectoare rămân disponibile pe tot parcursul vieții, iar intervențiile sunt mai eficiente când sunt potrivite etapei și mecanismului.

Principiile se aplică și lecturii dovezilor, iar cartea folosește câteva reguli stabile. Datele longitudinale au prioritate față de cele transversale atunci când se pune întrebarea ce vine înainte; designurile care controlează vulnerabilitatea familială sau genetică, precum cele cu frați sau gemeni, sunt preferate celor care compară grupuri neechivalente; experimentele randomizate, atunci când există, sunt singurele care susțin direct afirmații cauzale despre un factor modificabil. Rezultatele obținute pe modele animale indică ce este plauzibil din punct de vedere biologic, dar nu pot fi transferate direct la om, iar o asociere care nu a fost replicată este prezentată ca ipoteză. Mărimea efectului contează la fel de mult ca semnificația statistică: un factor

poate fi sigur asociat cu rezultatul și, totuși, să explice o parte mică din diferențele dintre oameni, ceea ce limitează predicția la nivel individual (capitolul 8). Atunci când limitele unui studiu îi schimbă interpretarea, ele sunt discutate explicit în text.

Tabelul 1.1 situează aceste principii pe etape de dezvoltare și indică locul în care fiecare proces este tratat pe larg.

Tabelul 1.1. Etape de dezvoltare, procese relevante pentru vulnerabilitatea adictivă și capitolele în care sunt tratate

Etapă	Procese dezvoltamentale cheie	Vulnerabilități și resurse frecvent studiate	Capitole
Perioada prenatală și prima copilărie	Maturizarea sistemelor de stres și de recompensă; formarea atașamentului; coreglare emoțională	Expuneri prenatale, adversitate timpurie, temperament; sensibilitatea îngrijirii	3, 4, 5
Copilăria mijlocie	Dezvoltarea funcțiilor executive și a autoreglării; adaptarea școlară; învățare socială	Probleme de conduită și de atenție, conflict familial; sprijin școlar și parental	2, 4, 5, 7
Adolescența	Remodelarea circuitelor de recompensă și de control; autonomie; influența egalilor; debutul consumului	Sensibilitate la recompensă, disponibilitatea substanțelor, normele grupului; monitorizare parentală, legături școlare	2, 6
Tinerețea și vârsta adultă timpurie	Consolidarea învățării habituale; asumarea rolurilor adulte; tranziția spre tulburare sau *maturing out*	Stres, comorbidități, mediu de consum; relații stabile, muncă	7, 8
Vârsta adultă	Recădere și recuperare; reorganizarea identității și a relațiilor	Comorbidități, stigmatizare; capital de recuperare, tratament	8

Notă: schema este orientativă; vârstele nu sunt limite rigide, iar procesele se suprapun și se influențează reciproc de la o etapă la alta.

Capitolele următoare parcurg aceste etape și procese. Capitolul 2 descrie maturizarea creierului și circuitele care susțin recompensa, controlul și învățarea; capitolul 3 analizează ce aduc genetica și epigenetica și cât de departe merg datele; capitolele 4 și 5 urmăresc rolul relațiilor timpurii, al stresului și al adversității; capitolul 6 se oprește asupra adolescenței; capitolul 7 explică modul în care se formează și se mențin tiparele de consum prin învățare și autoreglare; capitolul 8 integrează aceste elemente în modele ale traiectoriilor și le leagă de prevenție și intervenție.

Capitolul 2. Neurodezvoltarea și sistemele cerebrale implicate în vulnerabilitatea adictivă

Capitolul urmărește două întrebări legate între ele: cum se maturizează sistemele cerebrale care susțin recompensa, motivația, învățarea și controlul, și în ce fel configurația lor la vârste diferite face ca aceeași expunere la o substanță să aibă efecte diferite. Neurobiologia nu este tratată aici ca o explicație suficientă a adicției; ea descrie un nivel de analiză care interacționează cu experiența, cu contextul și cu etapa de dezvoltare. Pe tot parcursul capitolului sunt ținute separate trei categorii pe care literatura le amestecă adesea: constatările din modele animale, constatările la om și interpretările teoretice; iar la om, diferențele anterioare consumului, care pot indica vulnerabilitate, de cele apărute după consum.

2.1. Maturizarea creierului de-a lungul vieții

Dezvoltarea creierului se desfășoară ca o succesiune de procese suprapuse, cu ritmuri diferite de la o regiune la alta, departe de imaginea unei creșteri liniare spre un „creier adult". Neurogeneza și migrarea neuronală au loc în principal înainte de naștere; urmează sinaptogeneza intensă din primii ani, eliminarea selectivă a sinapselor mai puțin utilizate, mielinizarea progresivă a căilor de substanță albă și remodelarea circuitelor, care continuă, la nivel de populație, până în a treia decadă de viață [37,38]. Rezultatul este o rețea mai eficientă și mai specializată, dar și mai puțin flexibilă decât cea a copilului mic, în care experiența contribuie direct la sculptarea conexiunilor.

Un concept util aici este distincția dintre plasticitatea „așteptată de experiență" și cea „dependentă de experiență". Prima descrie procese în care sistemul nervos se pregătește să primească stimuli pe care orice mediu normal îi furnizează, de exemplu cei vizuali, iar absența lor în perioade sensibile compromite dezvoltarea; a doua descrie modificările individuale induse de experiențele particulare ale fiecărei persoane, care pot interveni pe tot parcursul vieții [39]. Eliminarea sinapselor depinde, în parte, de activitate: conexiunile folosite se consolidează, cele nefolosite se pierd. Întrebările despre vulnerabilitate devin, în acest cadru, întrebări despre ce fel de experiență (relații, stres, învățare, substanțe) modelează circuitele relevante, în ce moment și cu ce persistență.

Studiile imagistice longitudinale au dat acestui tablou un contur precis. Volumul substanței cenușii corticale urmează o curbă în formă de U inversat, cu un maxim care apare mai devreme sau mai târziu în funcție de regiune, în timp ce substanța albă crește aproape continuu [37]. Maturizarea corticală nu este sincronă: regiunile senzorio-motorii ating configurația adultă primele, iar cortexul prefrontal dorsolateral și părți ale cortexului temporal o ating printre ultimele [38]. Analize ulterioare, bazate pe patru cohorte longitudinale independente, au găsit trasee similare ale modificărilor corticale și subcorticale între copilărie și vârsta adultă [40], iar „hărțile de creștere" construite pe zeci de mii de scanări au descris traiectoriile medii pe parcursul întregii vieți, cu un maxim timpuriu al substanței cenușii corticale, o creștere mult mai îndelungată a substanței albe și, în toate cazurile, o variabilitate individuală mare [41].

Aceste constatări trebuie citite cu rezervele pe care le impun metodele. Măsurile imagistice sunt indirecte: „subțierea" corticală reflectă un amestec de eliminare sinaptică, mielinizare la limita substanță albă-substanță cenușie și alte procese, nu o simplă „maturizare"; curbele medii descriu populații și nu pot fi folosite pentru a clasifica un copil sau un adolescent concret; iar diferențele dintre studii privesc de multe ori protocolul de scanare, nu biologia. De aceea, afirmații precum „creierul adolescentului este imatur" sunt mai puțin informative decât descrierea precisă a ceea ce se schimbă, în ce regiune și în ce interval.

Din perspectiva funcțională, controlul cognitiv se îmbunătățește treptat pe parcursul adolescenței și la începutul vârstei adulte, pe măsură ce se întărește comunicarea dintre cortexul prefrontal, structurile subcorticale și regiunile posterioare [42]. Pentru tema cărții, aceste date au două consecințe. Mai întâi, sistemele care susțin recompensa și cele care susțin controlul nu se află în același stadiu de maturare în același moment, ceea ce deschide ferestre de sensibilitate diferită la substanțe. Apoi, plasticitatea care permite învățarea eficientă în tinerețe este aceeași care permite ca învățarea asociată consumului, adică legarea indiciilor, a contextelor și a stărilor afective de efectul substanței, să lase urme durabile. Vulnerabilitatea nu decurge, așadar, din simpla imaturitate a acestor sisteme; ea apare din interacțiunea dintre ritmul de maturare, experiența acumulată și natura expunerii.

2.2. Recompensă, motivație și învățare: circuitele mezocorticolimbice

Nucleul funcțional al sistemului de recompensă este calea dopaminergică mezolimbică: neuronii din aria tegmentală ventrală proiectează spre nucleul accumbens, parte a striatului ventral, iar proiecții înrudite ajung în cortexul prefrontal, amigdală și hipocampus. Aceste regiuni formează împreună un sistem mezocorticolimbic care primește, la rândul său, aferențe glutamatergice din cortexul prefrontal, amigdală și hipocampus și este modulat de inhibiție GABAergică [43,44].

Mai degrabă decât un „centru al plăcerii", sistemul funcționează ca o structură care evaluează ce merită urmărit, învață ce a dus la rezultate bune sau rele și orientează comportamentul în consecință.

O parte dintre neuronii dopaminergici descarcă mai intens atunci când o recompensă este mai bună decât se aștepta, nu se modifică atunci când recompensa este exact cea prezisă și își scad activitatea când recompensa așteptată lipsește; acest tipar, descris ca eroare de predicție a recompensei, funcționează ca semnal de învățare [45]. Aproape toate substanțele cu potențial adictiv cresc, direct sau indirect, concentrația de dopamină în nucleul accumbens, ceea ce explică în parte forța lor de a întări comportamentele care duc la consum [44,46]. Deosebirile dintre clase privesc ținta primară: stimulentele acționează asupra transportorului dopaminei, opioidele asupra receptorilor μ, nicotina asupra receptorilor nicotinici, cannabisul asupra receptorilor cannabinoizi de tip 1 (CB_1), iar alcoolul asupra mai multor sisteme, în special GABAergic și glutamatergic.

Interpretarea dopaminei ca „moleculă a plăcerii" este însă depășită. Berridge și Robinson separă „plăcerea" propriu-zisă (*liking*), legată de mici zone cerebrale în care operează în principal sistemele opioid și endocannabinoid, de „dorința" (*wanting*), adică de atribuirea de importanță motivațională unor indicii și unor obiecte, care depinde mult mai direct de dopamină; cele două pot dobândi, în anumite condiții, evoluții separate, astfel că dorința poate crește chiar dacă plăcerea nu crește [47]. Dopamina participă, în plus, la alocarea efortului și la activarea comportamentului orientat spre scop, nu doar la semnalizarea recompensei [48], iar sinteze recente subliniază că rolul ei în recompensă și în adicție este real, dar complex și nu poate fi redus la o singură funcție [46]. O explicație pur dopaminergică a adicției este, de aceea, atât incompletă, cât și înșelătoare: la același circuit contribuie opioide endogene, endocannabinoizi, serotonină, noradrenalină, glutamat, GABA și peptide asociate stresului.

La nivel sinaptic, substanțele activează sistemul, dar îl și modifică. Experimentele pe rozătoare au arătat că o singură expunere la o substanță cu potențial adictiv poate schimba eficiența sinapselor excitatorii asupra neuronilor dopaminergici din aria tegmentală ventrală, iar expunerea repetată produce modificări de durată ale transmiterii glutamatergice în nucleul accumbens; aceste forme de plasticitate seamănă cu cele implicate în învățarea normală și au fost interpretate ca o formă patologică de învățare [49]. Ideea are o consecință pentru perspectiva dezvoltamentală: cu cât circuitele de învățare sunt mai plastice, cu atât învățarea legată de substanță poate fi mai rapidă, dar întrebarea dacă acest lucru face creierul adolescentului uman mai vulnerabil rămâne în mare parte deschisă.

Există, la om, indicii că diferențele din acest sistem pot preceda tulburarea sau pot proteja de ea. Într-un studiu imagistic, membrii nedependenți ai familiilor cu alcoolism au avut o disponibilitate mai mare a receptorilor dopaminergici D_2 în striat

decât persoanele de control, rezultat interpretat de autori ca un posibil factor protector [50]. Constatarea atrage atenția asupra unei capcane de interpretare: valorile mai scăzute ale receptorilor D_2 observate la persoane cu dependență nu pot fi citite, fără rezerve, ca vulnerabilitate preexistentă, pentru că ele pot fi, cel puțin în parte, o consecință a consumului.

2.3. Cortexul prefrontal, funcțiile executive și controlul inhibitor

Cortexul prefrontal nu este o regiune unitară. Porțiunea dorsolaterală sprijină memoria de lucru și planificarea, regiunile ventromediale și orbitofrontale participă la atribuirea de valoare și la luarea deciziilor, cortexul cingulat anterior la monitorizarea conflictului, iar girusul frontal inferior la oprirea unui răspuns deja pregătit. Aceste regiuni lucrează în bucle cu striatul și cu talamusul. Funcțiile executive, adică inhibiția, memoria de lucru, flexibilitatea cognitivă și planificarea, se dezvoltă pe parcursul copilăriei și al adolescenței, iar profilul lor la un moment dat depinde atât de maturarea acestor circuite, cât și de experiență [42].

În adicție, descrierea cea mai influentă a rolului prefrontal este modelul tulburării răspunsului de inhibiție și a atribuirii de salientă: la persoanele cu tulburare, indiciile asociate consumului capătă o importanță motivațională exagerată, în timp ce controlul inhibitor și sensibilitatea la recompense nelegate de substanță scad; studiile imagistice transversale arată, în această populație, activitate și volum mai reduse în regiuni prefrontale, corelate cu *craving*-ul și cu riscul de recădere [51]. Descrierea este utilă clinic, dar are limita tuturor designurilor transversale: nu poate spune dacă diferențele au fost prezente înaintea consumului, au apărut după el sau amândouă.

Câteva cercetări au încercat să răspundă tocmai la această întrebare. Într-un studiu cu frați ai persoanelor dependente de stimulente, nu doar persoanele dependente, ci și frații lor nedependenți au prezentat modificări ale structurii frontale, ceea ce sugerează că o parte din particularitatea observată precedă consumul și reprezintă un marker familial de vulnerabilitate [52]. În studii prospective pe adolescenți, un profil multidimensional, care combină măsuri cerebrale, trăsături de personalitate, performanță cognitivă, evenimente de viață și informații genetice, a distins la 14 ani adolescenții care aveau să consume excesiv alcool la 16 ani, iar în alt eșantion diferențe de activare frontală și parietală în sarcini de inhibiție și memorie de lucru au precedat inițierea consumului intens [53,54]. Rezultatele converg către ideea că diferențele de control executiv pot fi, cel puțin în parte, anterioare consumului. Ele trebuie citite cu prudență: eșantioanele sunt relativ mici, acuratețea predicției este modestă și insuficientă pentru identificarea individuală, iar măsurile de control inhibitor se suprapun cu trăsături comportamentale externalizate, discutate în capitolul 1, care pot fi tot atât de bine indicatori ai aceleiași vulnerabilități generale.

Capacitatea de control nu este, în plus, constantă la aceeași persoană. Ea variază cu somnul, cu oboseala, cu intoxicația, cu stresul și cu încărcătura emoțională a situației; o persoană poate avea performanțe bune la o sarcină de laborator într-o dimineață liniștită și poate pierde controlul în condiții de tensiune afectivă sau de presiune socială. Distincția dintre capacitatea măsurată în condiții standard și controlul exercitat în viața reală explică o parte din discrepanța dintre rezultatele testelor și comportamentul observat și este una dintre limitele sarcinilor experimentale discutate în capitolul 7.

Controlul inhibitor reunește, de altfel, mai multe capacități. Oprirea unui răspuns motor, rezistența la interferență și amânarea gratificării sunt capacități parțial independente, măsurate prin sarcini care corelează slab între ele; capitolul 7 revine la această problemă. Merită, în același timp, evitată imaginea unui „cortex prefrontal slab" ca explicație morală sau caracterială: aceleași regiuni sprijină valorizarea scopurilor pe termen lung și, prin aceasta, pot orienta comportamentul spre alternative, ceea ce explică de ce intervențiile care întăresc scopurile și resursele alternative pot funcționa chiar și în prezența unui control inhibitor imperfect.

2.4. Echilibrul dintre sisteme: modele de dezvoltare și limitele lor

Cea mai cunoscută încercare de a lega neurodezvoltarea de comportamentul adolescenților este familia modelelor „cu două sisteme" sau a „imbalanței maturaționale". Ideea lor comună este că sistemele subcorticale care răspund la recompensă și la stimuli emoționali, în special striatul și amigdala, au o reactivitate crescută în adolescență, în timp ce controlul prefrontal se maturizează mai lent și mai târziu; decalajul dintre cele două traiectorii, mai pronunțat în situații încărcate emoțional și social, ar crește probabilitatea comportamentelor riscante [55,56]. Modelul explică de ce căutarea senzațiilor și asumarea riscurilor ating un maxim în adolescența mijlocie, în pofida faptului că raționamentul adolescenților, în condiții de calm și fără presiune socială, este apropiat de cel al adulților.

Dovezile imagistice sunt consistente cu această imagine, dar nu sunt unitare. Într-un studiu clasic, adolescenții au avut un răspuns mai intens al nucleului accumbens la recompense mari decât copiii și adulții, în timp ce maturarea cortexului orbitofrontal părea mai lentă [57]. Într-un studiu longitudinal ulterior, răspunsul accumbensului la recompensă a urmat o curbă în formă de U inversat, cu un maxim în adolescența mijlocie, ceea ce sugerează că hiperreactivitatea marchează un moment pe o traiectorie, mai curând decât o trăsătură stabilă a „adolescentului" [58].

Critica modelului a fost, la rândul ei, solidă. Pfeifer și Allen au arătat că rezultatele privind reactivitatea striatală în adolescență diferă de la o sarcină la alta, fiind uneori mai mari, alteori mai mici decât la adulți, în funcție de faza recompensei (anticipare sau primire), de tipul stimulului și de design; au avertizat, de asemenea, că imaginea

unui cortex prefrontal „imatur” față de un striat „hiperactiv” este prea simplă și că aplicarea ei la tulburările psihice depășește ce se poate susține în prezent [59]. Autorii modelului cu două sisteme au revizuit dovezile și au susținut că tiparul comportamental, cu două traiectorii distincte, căutarea senzațiilor cu maxim în adolescență și controlul impulsurilor în creștere până în a treia decadă, este bine susținut, în timp ce datele neuroimagistice sunt mai puțin consistente și cer mai multe studii longitudinale; ei au subliniat și că modelul nu trebuie citit ca „frâne defecte” [60]. Crone și Dahl au propus o lectură complementară, în care adolescența este o perioadă de angajare socio-afectivă și de flexibilitate a scopurilor: aceeași sensibilitate care favorizează riscul în anumite contexte susține învățarea, explorarea și comportamentul prosocial [61].

O a treia direcție adaugă un nivel intermediar. Modelul triadic al lui Ernst și al colaboratorilor descrie motivația adolescentului ca rezultat al interacțiunii dintre trei sisteme: unul de abordare a recompensei (striatul), unul de evitare a riscului și a daunei (amigdala) și unul de reglare (cortexul prefrontal); în adolescență, balanța dintre ele ar fi deplasată spre abordare, în timp ce evitarea și reglarea ar fi mai slabe [62]. Blakemore și Mills au propus, la rândul lor, că adolescența este o perioadă sensibilă pentru procesarea informației socioculturale: modificările cerebrale din această etapă ar facilita adaptarea la contexte sociale în schimbare, dar ar face și mai influente semnalele venite de la egali [63]. Deși rămân ipoteze organizatoare, nu fapte stabilite, aceste idei sugerează de ce efectul egalilor asupra asumării riscului este mai puternic în adolescență și pregătesc discuția din capitolul 6.

> **Vinietă clinică (exemplu fictiv).** Doi băieți de 15 ani, Andrei și Radu, ajung la aceeași petrecere, unde li se oferă alcool. Andrei, mai reținut, a crescut într-o familie cu reguli stabile, are rezultate școlare bune și prieteni care consumă rar; bea un pahar și se retrage când ceilalți încep o întrecere de rezistență. Radu este impulsiv încă din școala primară, are un frate mai mare care consumă regulat și o relație tensionată cu părinții; în prezența colegilor câștigă statut prin curajul lui, iar prima seară se încheie cu o intoxicație severă, urmată de dorința de a repeta experiența. Băieții au aceeași vârstă, sunt la aceeași petrecere și li se oferă aceeași băutură, însă procesele implicate diferă: sensibilitatea la recompensa socială, controlul disponibil în situații încărcate emoțional, accesul la modele și la reguli. Desigur, din această scurtă istorie nu se poate deduce cum va evolua fiecare dintre ei.

Ce aduc aceste modele pentru înțelegerea patogenezei adicției? În primul rând, ele explică, la nivel de populație, de ce inițierea consumului se concentrează în adolescență: sensibilitatea la recompensă și interesul pentru experiențe noi sunt ridicate, iar capacitatea de frânare se maturizează încă. În schimb, nu pot spune care dintre adolescenți vor ajunge la tulburare; diferențele dintre indivizi, de la temperament și istoric familial la contextul social, sunt mult mai mari decât diferența medie dintre grupe de vârstă. Totodată, modelele rămân euristici: ele organizează date

eterogene, dar nu oferă o ecuație din care să se poată deduce comportamentul unui adolescent concret. Dacă sunt citite împreună cu ideea de oportunitate formulată de Crone și Dahl, ele sugerează și o concluzie de prevenție, discutată în capitolele 6 și 8: adolescenții au nevoie de contexte în care explorarea să fie posibilă fără costuri ireversibile.

2.5. De la consum la adicție: sensibilizare, toleranță, craving și compulsie

Trecerea de la consumul voluntar la cel compulsiv a fost descrisă printr-un ciclu în trei stadii, în care fiecare etapă recrutează circuite diferite. În stadiul de intoxicație, sau consum excesiv, substanța produce recompensă și întărește comportamentul prin circuite ale ganglionilor bazali, iar indiciile asociate consumului capătă salientă motivațională. În stadiul de sevraj, sistemul de recompensă devine mai puțin reactiv, iar sistemele de stres din amigdala extinsă sunt recrutate, producând o stare afectivă negativă. În stadiul de preocupare și anticipare, care corespunde *craving*-ului, funcțiile executive dependente de cortexul prefrontal sunt afectate, iar controlul asupra impulsului de a consuma slăbește. Cele trei stadii se alimentează reciproc, într-o spirală în care, pe parcurs, motivația consumului se deplasează dinspre căutarea plăcerii (întărire pozitivă) spre căutarea alinării (întărire negativă) [44].

Un al doilea mecanism propus este sensibilizarea: expunerea repetată la o substanță poate face ca sistemele mezolimbice să răspundă exagerat la substanță și la indiciile asociate ei, astfel încât „dorința" crește chiar dacă plăcerea nu crește sau scade, iar modificarea poate persista mult timp după încetarea consumului [47,64]. Dovezile privind sensibilizarea provin în principal din modele animale. La om există date mai restrânse: la bărbați sănătoși, administrarea repetată de amfetamină a crescut eliberarea de dopamină indusă de substanță, măsurată prin tomografie cu emisie de pozitroni, iar efectul s-a menținut la un an distanță [65]. Dacă sensibilizarea este mecanismul central al adicției clinice rămâne o problemă deschisă.

Toleranța și sevrajul reflectă neuroadaptări care contrabalansează efectele repetate ale substanței. Opioidele și alcoolul sunt exemple clare: odată cu consumul repetat, efectul plăcut scade, iar în absența substanței apare o stare emoțională negativă, descrisă prin termenul *hyperkatifeia*, care devine motiv de reluare a consumului prin întărire negativă [66]. Aici contribuie și sistemele de stres, în special factorul de eliberare a corticotropinei și dinorfina; rolul lor este discutat în capitolul 5. Mecanismele de recădere implică, de asemenea, căile glutamatergice care leagă cortexul prefrontal de nucleul accumbens: indiciile asociate consumului activează aceste căi și declanșează *craving*, în timp ce capacitatea sistemelor prefrontale de a le opune scade [43].

Cadrul care leagă aceste procese este cel al alostazei: sistemul nervos nu revine pur și simplu la nivelul inițial după fiecare expunere, ci își deplasează punctul de funcționare pentru a face față solicitării repetate. În adicție, noul punct de echilibru este caracterizat printr-o funcționare redusă a sistemului de recompensă și printr-o reactivitate crescută a sistemelor de stres, astfel încât substanța ajunge să fie căutată mai curând pentru a restabili o stare resimțită ca normală decât pentru a produce bine-dispoziție [67]. Trecerea progresivă de la consum orientat spre scop la consum habitual și compulsiv, descrisă prin mecanisme de învățare, este tratată în capitolul 7.

Aceste modele au fost construite în mare parte pe cercetarea cu rozătoare, iar traducerea la om este parțială. Studiile imagistice la persoane cu tulburare sunt, în majoritate, transversale și afectate de factori de confuzie precum consumul de mai multe substanțe, medicația, nutriția sau comorbiditățile. În plus, chiar în modelele animale nu toate exemplarele dezvoltă un comportament de tip adictiv: într-un studiu cu șobolani expuși la cocaină în condiții identice, doar o minoritate a prezentat criterii asemănătoare adicției (persistența cererii în absența substanței, motivația crescută, consumul în pofida pedepsei) [68], iar impulsivitatea ridicată, măsurată înainte de expunere, a prezis trecerea ulterioară la consum compulsiv de cocaină [69]. Cele două constatări susțin, în plan translațional, ideea centrală a cărții: neuroadaptarea nu este inevitabilă, iar apariția ei depinde de vulnerabilitatea individului, de doză și de tiparul expunerii, de calea de administrare și de vârsta la care are loc.

2.6. Substanțele psihoactive și creierul în dezvoltare: perspectivă toxicologică

Proprietățile farmacologice ale unei substanțe contribuie la riscul adictiv independent de vulnerabilitatea persoanei. Un factor important este viteza cu care substanța ajunge în creier: cu cât concentrația crește mai rapid, cu atât efectul întăritor este de regulă mai puternic, iar substanțele cu instalare rapidă și durată scurtă de acțiune favorizează escaladarea mai ușor decât cele cu instalare lentă [70]. De aceea, aceeași substanță poate avea un potențial adictiv diferit în funcție de calea de administrare: fumatul sau injectarea produc un vârf rapid, în timp ce ingestia orală produce unul mai lent și mai mic. Alte proprietăți relevante sunt durata efectului, intensitatea sevrajului și tipul de neuroadaptare indusă; ele diferă între clase, așa cum rezumă Tabelul 2.1.

Tabelul 2.1. Clase de substanțe, ținte principale și aspecte relevante pentru creierul în dezvoltare

Clasă	Ținta principală	Particularitate farmacologică relevantă pentru adicție	Ce se știe despre creierul în dezvoltare
Alcool	Potențarea receptorilor $GABA_A$, inhibiția receptorilor NMDA; efecte secundare pe sistemele dopaminergic și opioid	Sevraj cu componentă fiziologică importantă; consum episodic cu vârfuri mari de concentrație	Asocieri între consumul excesiv în adolescență și diferențe cerebrale și cognitive; cauzalitatea nu este stabilită
Nicotină	Receptori nicotinici ai acetilcolinei	Livrare rapidă prin inhalare; întărire puternică; toleranță rapidă	Date preclinice indică sensibilitate crescută în adolescență; date la om mai puține
Cannabis	Receptorul CB_1 (tetrahidrocannabinolul, THC, agonist parțial)	Sistemul endocannabinoid modulează plasticitatea sinaptică și recompensa	Asocieri mici cu performanța cognitivă, care par să scadă cu abstinența; date preclinice mai puternice decât cele la om
Opioide	Receptori μ-opioizi	Efect întăritor intens; sevraj cu stare afectivă negativă marcată; toleranță	Date directe la om în dezvoltare limitate; riscul depinde mult de context și de acces
Stimulente	Transportorul dopaminei și al noradrenalinei	Livrare rapidă (fumat, injectare) crește potențialul întăritor	Dovezi la om pentru creierul în dezvoltare insuficiente; vulnerabilitate familială documentată pentru anomalii frontale

Notă: tabel orientativ, construit pe sinteze din literatură [44,70-74]; nu include doze sau protocoale clinice.

Relația dintre expunere, doză, tipar de consum și vulnerabilitate individuală nu este liniară. Aceeași cantitate totală poate avea efecte diferite dacă este consumată în episoade cu concentrații mari, cum este consumul excesiv episodic de alcool, sau repartizată în timp. Efectele depind și de vârsta la care are loc expunerea: în cercetarea cu animale, adolescenții par mai puțin sensibili la unele efecte aversive ale alcoolului, cum sunt sedarea și afectarea motorie, și mai sensibili la efectele sociale și întăritoare, o combinație care ar putea favoriza consumul în cantități mari [75]. Trebuie spus clar că ipoteza provine din modele animale și că transferul ei la adolescentul uman este plauzibil, dar nedemonstrat.

Pentru creierul uman în dezvoltare, dovezile cele mai bune provin din studii longitudinale de amploare. Un astfel de proiect, ABCD (*Adolescent Brain Cognitive Development*), a fost conceput tocmai pentru a urmări dezvoltarea cerebrală la mii de copii, înainte și după inițierea consumului, ceea ce ar putea separa mai bine vulnerabilitatea de consecință [76]. Datele existente până acum, la alcool, indică asocieri între consumul excesiv în adolescență și diferențe de structură și funcție cerebrală, dar designurile nu permit să se stabilească în ce măsură diferențele sunt cauzate de consum, în ce măsură sunt anterioare lui și în ce măsură reflectă factori

comuni [71]. Pentru nicotină, studiile preclinice arată că sistemul colinergic al adolescentului răspunde diferit decât cel al adultului, dar datele umane sunt limitate [72]. Pentru cannabis, o metaanaliză a arătat asocieri mici și negative între consum și performanța cognitivă la adolescenți și tineri, mai slabe în studiile care incluseseră perioade mai lungi de abstinență [73], iar sintezele preclinice sugerează că expunerea în adolescență poate lăsa urme durabile asupra sistemului endocannabinoid și asupra comportamentului [74]. În toate aceste cazuri, interpretarea cauzală este limitată de confuzii (consum multiplu, factori familiali, tulburări psihice comorbide) și de dificultatea de a controla momentul ultimului consum.

Efectele acute ale unei substanțe, în general reversibile, trebuie distinse de efectele consumului repetat, care implică neuroadaptări. Pentru evaluarea clinică și pentru interpretarea cercetărilor, această distincție are consecințe practice: o performanță cognitivă slabă la câteva ore după consum poate reflecta intoxicația, la câteva zile sevrajul, iar la câteva săptămâni sau luni un efect persistent sau o particularitate anterioară consumului. Consumul de mai multe substanțe este mai degrabă regula decât excepția, iar puritatea și compoziția produselor ilicite variază mult, ceea ce face ca efectele observate să fie rareori atribuibile unei singure substanțe.

Relevanța toxicologică se extinde la riscurile acute. Combinarea depresoarelor, de pildă alcool, opioide și benzodiazepine, crește riscul de depresie respiratorie; toleranța scade după perioade de abstinență, astfel încât reluarea consumului la doza anterioară poate fi periculoasă; iar variabilitatea compoziției produselor ilicite face ca doza reală să fie imprevizibilă. Aceste riscuri sunt relevante mai ales la persoanele fără toleranță stabilită, adică la cei care debutează și la cei care reiau consumul după abstinență. Pentru clinician, consecința ține mai mult de evaluare decât de protocol: istoricul consumului trebuie să cuprindă substanțele, căile de administrare, tiparul și contextul, iar simpla denumire a produsului nu este suficientă.

2.7. Plasticitate, vulnerabilitate și recuperare

Aceleași mecanisme de plasticitate care permit neuroadaptarea la substanțe sunt, în principiu, disponibile și pentru recuperare. Sintezele clinice și translaționale arată că o parte dintre diferențele cerebrale observate la persoanele cu tulburare tind să se atenueze după abstinență prelungită, dar că ritmul și amploarea recuperării variază și nu au fost stabilite pentru toate funcțiile [77]. Abordările psihologice și sociale care schimbă învățarea, motivația și mediul se sprijină pe aceeași plasticitate, ceea ce susține ideea că recuperarea înseamnă mai mult decât „încetarea consumului”: ea presupune o reorganizare a învățării și a vieții persoanei (capitolul 8).

Datele umane care ilustrează această reversibilitate parțială sunt puține, dar instructive. La persoane cu dependență de metamfetamină, reducerea disponibilității transportorului dopaminei în striat s-a refăcut parțial după abstinență prelungită [78].

Rezultatul nu înseamnă o revenire completă a funcției și nu spune nimic despre persoanele care nu rămân abstinente, dar arată că modificările observate nu sunt, în mod necesar, definitive. Pentru adolescenți și tineri, întrebarea echivalentă, dacă diferențele cerebrale asociate consumului se atenuează cu abstinența și în ce interval, rămâne în mare parte deschisă.

Din punct de vedere practic, datele permit o concluzie încurajatoare, dar impun și o rezervă. Concluzia încurajatoare este că pacienții și familiile pot fi informați, onest, că modificările cerebrale asociate consumului nu sunt de regulă definitive și că schimbarea comportamentului are un substrat biologic real. Rezerva privește neuroimagistica și testarea neuropsihologică, care nu au, în prezent, valoare diagnostică sau prognostică la nivel individual în adicție; ele sunt instrumente de cercetare și, cel mult, de caracterizare complementară, iar rezultatele lor nu trebuie folosite pentru a eticheta o persoană sau pentru a anticipa cum va evolua.

Perspectiva dezvoltamentală permite o formulare mai echilibrată decât cea a „creierului deteriorat". Plasticitatea mai mare din tinerețe înseamnă atât o vulnerabilitate mai mare la efectele experiențelor adverse și ale expunerii la substanțe, cât și o capacitate mai mare de schimbare atunci când contextul se modifică. Vulnerabilitatea ține, prin urmare, mai puțin de o caracteristică fixă a creierului și mai mult de relația dintre un sistem aflat în maturare, o experiență și un mediu. Capitolele următoare introduc, rând pe rând, componentele acestei relații: baza biologică a diferențelor individuale (capitolul 3), relațiile și experiențele care modelează autoreglarea (capitolele 4 și 5), contextul în care se fac primele alegeri (capitolul 6) și procesele de învățare prin care un comportament se consolidează (capitolul 7).

Capitolul 3. Vulnerabilitatea biologică: genetică, epigenetică și interacțiunea genă-mediu

Capitolul clarifică ce poate și ce nu poate spune biologia ereditară despre riscul adictiv. Pornim de la premisa că predispoziția genetică este reală, poligenică, probabilistă și dependentă de mediu; ea nu funcționează ca un destin înscris la naștere. Pentru a evita atât minimalizarea, cât și supraestimarea ei, textul separă constant ceea ce este bine stabilit (ereditabilitatea din studiile pe gemeni și adopție, rezultatele replicate din studiile la scară largă), ceea ce s-a dovedit a fi fragil (asocierile cu gene candidate), ceea ce este promițător, dar insuficient demonstrat (marcajele epigenetice la om) și ceea ce rămâne ipotetic (transmiterea transgenerațională a adicției).

3.1. Ce înseamnă vulnerabilitate genetică: ereditabilitatea și limitele ei

Faptul că tulburările prin consum de substanțe se grupează în familii este cunoscut de mult. Copiii părinților cu tulburare prin consum de alcool sau de droguri au un risc mai mare decât ceilalți, dar o familie transmite deopotrivă gene și mediu: aceiași părinți oferă un genom, un stil de creștere, un model de comportament, o casă în care alcoolul este sau nu disponibil. Pentru a separa aceste componente se folosesc designuri speciale. Studiile pe gemeni compară asemănarea dintre gemenii monozigoți, care împart practic tot genomul, cu cea dintre gemenii dizigoți, care împart în medie jumătate din variația genetică; studiile de adopție compară copiii cu părinții biologici și cu cei adoptivi. Diferența de concordanță dintre aceste perechi permite estimarea proporției din variabilitatea unei trăsături, într-o populație dată, care poate fi atribuită diferențelor genetice dintre persoane, adică a *ereditabilității*.

Definiția cere precauții, pe care literatura le-a formulat de mult. Ereditabilitatea este o proprietate a populației, într-un mediu dat, nu o proprietate a individului; ea nu spune „cât din boala lui X se datorează genelor”, ci cât din diferențele dintre oameni, în acea populație și în acea perioadă, se asociază cu diferențe genetice [79]. Un exemplu simplu arată de ce. Dacă într-o societate alcoolul ar fi cu totul indisponibil, tulburarea prin consum de alcool nu ar apărea nici la persoanele cu cea mai mare predispoziție genetică, iar ereditabilitatea ei ar fi aproape nulă; într-o societate în care

consumul este generalizat și ușor accesibil, diferențele dintre oameni în ceea ce privește vulnerabilitatea devin vizibile și ereditabilitatea crește. Aceeași genă poate, deci, să conteze mult sau puțin, după mediu. Ereditabilitatea nu este nici o măsură a „imuabilității": trăsături cu ereditabilitate mare pot fi modificate prin intervenții asupra mediului.

Estimările pentru adicții sunt moderate spre mari. O metaanaliză a studiilor pe gemeni și de adopție a plasat ereditabilitatea tulburării prin consum de alcool în jur de jumătate, cu valori apropiate la bărbați și la femei [80]. Pentru droguri ilicite, un studiu pe gemeni bărbați a arătat contribuții genetice importante la utilizarea și la abuzul sau dependența de cannabis, cocaină, halucinogene, sedative, stimulente și opioide, iar o parte considerabilă a riscului genetic era comună mai multor clase de substanțe, nu specifică uneia singure [81]. Constatarea susține o idee care revine în carte: o parte a vulnerabilității este generală, o „predispoziție spre consum problematic", iar substanța aleasă depinde mult de disponibilitate, de cultură și de întâmplare.

În practica clinică, această contribuție se vede cel mai direct în antecedentele familiale. Istoricul de tulburare prin consum de substanțe la rudele de gradul I este unul dintre cei mai consecvenți markeri de vulnerabilitate și se cere în orice evaluare [80]. El trebuie citit însă în sensul pe care îl are, adică ca marker, nu ca mecanism: cumulează gene împărtășite, expunere prenatală, practici de creștere, disponibilitatea substanței în casă și stresul asociat convietuirii cu un părinte cu tulburare, fără ca datele clinice obișnuite să poată separa aceste componente. Un istoric familial încărcat crește probabilitatea, dar nu o transformă în certitudine, iar absența lui nu exclude riscul; mulți dintre cei care dezvoltă tulburări nu au rude cunoscute cu aceeași problemă.

Importanța acestor date pentru o perspectivă dezvoltamentală constă în faptul că ponderea influențelor genetice nu este constantă pe parcursul vieții. Într-un studiu longitudinal pe gemeni, influența factorilor genetici asupra consumului de alcool, cafea, cannabis și nicotină a crescut de la adolescența timpurie la vârsta adultă, în timp ce rolul mediului familial comun a scăzut [82]. Sinteze ale studiilor care compară vârste diferite arată, mai general, că estimările de ereditabilitate pentru trăsăturile comportamentale se modifică în adolescență și la începutul vârstei adulte [83]. O interpretare plauzibilă, dar nu singura posibilă, este aceea că inițierea consumului în adolescența timpurie depinde mai mult de ceea ce oferă contextul comun (familie, școală, grup, disponibilitate), în timp ce, odată cu autonomia, persoanele își aleg și își modelează propriul mediu, iar diferențele dintre ele devin mai vizibil legate de predispoziții. Mecanismul prin care genele influențează alegerea mediilor se numește corelație genă-mediu și este discutat în 3.4.

Estimările au, în sfârșit, limite proprii. Studiile pe gemeni presupun, de exemplu, că gemenii monozigoți și dizigoți au medii comparabile și că efectele genetice și de mediu sunt aditive, ipoteze care nu se verifică întotdeauna. Mai important,

ereditabilitatea nu spune nimic despre mecanism: nu arată ce gene sunt implicate, ce proces biologic mediază efectul și ce intervenții ar putea funcționa. Cunoașterea mecanismului a cerut, de aceea, o altă strategie de cercetare, cea a identificării directe a variantelor genetice implicate.

3.2. De la genele candidate la studiile de asociere la nivelul întregului genom

Primele decenii de cercetare moleculară asupra adicțiilor au pornit de la gene candidate, alese pe baza unei plauzibilități biologice: receptorii și transportorii dopaminei, serotonina, enzimele care metabolizează alcoolul. Un exemplu bine cunoscut a fost alela A1 a polimorfismului Taq1A, situat lângă gena receptorului D_2 al dopaminei, raportată inițial ca asociată cu alcoolismul. O reevaluare critică a literaturii a arătat că asocierea era slabă și inconsistentă, iar rezultatele pozitive erau influențate de modul în care fuseseră alese grupurile de comparație [84]. Sinteze ulterioare au descris atât progresul real în identificarea unor gene implicate în adicții, cât și dificultatea metodologică a domeniului [85].

Lecția s-a generalizat în psihiatrie. Într-un studiu din 2019, care a testat în eșantioane de mii de persoane genele candidate istorice pentru depresie, nu s-a găsit niciun sprijin pentru asocierile raportate anterior, nici pentru interacțiunile dintre aceste gene și mediu [86]; concluzia metodologică, valabilă și pentru adicții, este că studiile mici, cu analize flexibile și cu publicarea selectivă a rezultatelor pozitive, au produs o literatură nesigură. O analiză critică a primilor zece ani de cercetare a interacțiunilor candidate gene-mediu a ajuns la o evaluare asemănătoare, relevând riscul ridicat de rezultate fals pozitive [87]. Pentru un cititor care întâlnește în literatura mai veche formulări de tipul „gena X crește riscul de alcoolism”, avertismentul este practic: asemenea afirmații trebuie tratate cu prudență, dacă nu au fost replicate în eșantioane mari.

Alternativa a fost analiza fără ipoteze prealabile, adică studiile de asociere la nivelul întregului genom (GWAS, *genome-wide association studies*), în care se compară, în eșantioane foarte mari, frecvența a milioane de variante genetice între persoane cu și fără o trăsătură, aplicând praguri stricte de semnificație. Pentru fumat și consum de alcool, un studiu pe aproximativ un milion și jumătate de persoane a identificat sute de variante asociate cu inițierea fumatului, cu numărul de țigări pe zi, cu renunțarea și cu consumul de alcool [88]. Pentru tulburarea prin consum de alcool, un studiu transancestral a confirmat rolul unor variante implicate în metabolizarea alcoolului și a arătat corelații genetice cu alte tulburări psihiatrice [89]; pentru tulburarea prin consum de cannabis, o metaanaliză la scară largă a identificat variante asociate și corelații genetice cu alte tulburări psihice și cu comportamente de asumare a riscului [90]. O analiză multivariată pe peste un milion de persoane a arătat că o

parte a variantelor asociate cu mai multe tulburări prin consum de substanțe sunt comune și a sugerat existența unui factor genetic general de risc adictiv, la care se adaugă variante specifice fiecărei substanțe [91]. Un studiu paralel, pe trăsături precum toleranța la risc și comportamentele riscante, a găsit influențe genetice comune cu consumul de substanțe [92].

Imaginea care rezultă este una de arhitectură poligenică: sute sau mii de variante, fiecare cu efect foarte mic, cu influență cumulativă. Scorurile poligenice, care însumează efectele acestor variante la nivel individual, explică în prezent o parte redusă din diferențele dintre oameni și nu au performanța necesară pentru a prezice cine va dezvolta o tulburare; sinteze recente subliniază și faptul că genetica consumului (cât se bea, cât se fumează) nu se suprapune complet cu genetica tulburării, deoarece o parte din variantele asociate consumului reflectă metabolizarea sau comportamente sociale, iar altele sunt mai strâns legate de trăsături psihiatrice și de problematicitatea consumului [93]. Eșantioanele sunt, în plus, dominate de persoane de ascendență europeană, ceea ce limitează aplicabilitatea rezultatelor la alte populații.

Pentru tema cărții, rețin atenția mai ales două aspecte. Primul este pleiotropia: aceleași variante influențează mai multe comportamente și tulburări, ceea ce susține, la nivel molecular, ideea unei vulnerabilități generale discutată în capitolul 1. Al doilea privește caracterul de regulă difuz și probabilist al predispoziției genetice; chiar dacă nu poate fi „citită” la nivel individual, ea rămâne relevantă ca factor care modifică discret probabilitățile, în interacțiune cu ceea ce se întâmplă în viața persoanei.

Descoperirile genomice complică și distincția dintre ceea ce este „genetic” și ceea ce este „de mediu”. Un studiu pe familii a arătat că variantele genetice pe care părinții le au, dar nu le transmit copilului, influențează totuși rezultatele acestuia, de pildă nivelul educațional, prin mediul pe care părinții îl creează; fenomenul a fost numit „natura creșterii” (*genetic nurture*) [94]. Pentru adicții, aceasta înseamnă că un scor poligenic calculat la un copil poate capta, pe lângă riscul biologic direct, și efectele mediului familial corelat cu genotipul părinților. Scorurile poligenice nu sunt, de aceea, „măsuri pure” ale biologiei individuale, iar interpretarea lor cauzală cere designuri intrafamiliale.

3.3. Gene cu relevanță fiziologică: recompensă, metabolizare și comportament

Din peisajul poligenic se detașează câteva variante care contează mai mult decât celelalte, au fost replicate și au un mecanism ușor de înțeles. Le prezentăm aici fără pretenția unui inventar complet, ca exemple ale felului în care biologia poate modela experiența primelor consumuri și, prin aceasta, probabilitatea ca ele să fie repetate.

Cele mai clare se află în metabolizarea alcoolului. Alcoolul este oxidat de alcool-dehidrogenază (ADH) la acetaldehidă, apoi de aldehid-dehidrogenază (ALDH) la acetat. Variantele care accelerează formarea acetaldehidei (la nivelul genei ADH1B) sau încetinesc eliminarea ei (la nivelul genei ALDH2) duc la acumularea acestui compus și la un răspuns neplăcut, cu înroșirea feței, palpitații și greață, și sunt asociate cu un risc mai mic de dependență de alcool [95,96]. Varianta ADH1B protectoare a fost asociată cu riscul scăzut atât la persoane de ascendență europeană, cât și la cele de ascendență africană, în timp ce varianta ALDH2 cu efect puternic este frecventă în populațiile din Asia de Est și rară în altele [95,96].

Exemplul este instructiv și din punct de vedere conceptual. Se vede din el că vulnerabilitatea biologică include și protecția, nu numai riscul, și că efectul unei variante depinde de expunere: în absența alcoolului, varianta nu are consecințe pentru adicție. Protecția este, în plus, parțială; persoanele purtătoare ale variantelor protectoare pot dezvolta tulburări, în special atunci când contextul social încurajează consumul în pofida disconfortului. Un mecanism metabolic modifică, așadar, experiența subiectivă a substanței, iar experiența subiectivă, la rândul ei, influențează probabilitatea repetării consumului, adică ceea ce psihologia învățării numește întărire (capitolul 7).

Un al doilea exemplu este grupul de gene care codifică subunități ale receptorilor nicotinici (CHRNA5-CHRNA3-CHRNB4). Variante din această regiune au fost asociate cu numărul de țigări fumate zilnic, cu dependența de nicotină și cu riscul de cancer pulmonar [97]. Pentru riscul de cancer, o parte a efectului trece prin cantitatea fumată, ceea ce arată cum o variantă genetică poate influența o consecință medicală prin intermediul unui comportament.

În privința sistemelor de recompensă, tabloul este mai puțin spectaculos decât ar fi sugerat de entuziasmul inițial. Genele care codifică receptori și enzime din căile dopaminergică, opioidă sau GABA-ergică au fost mult studiate, dar studiile la scară largă nu au făcut din ele efecte majore izolate; semnalele genetice se concentrează mai degrabă în gene exprimate în creier și implicate în dezvoltarea neuronală și în plasticitate, cu efecte individuale mici [93]. Concluzia este în acord cu ceea ce a sugerat capitolul 2: vulnerabilitatea rezultă dintr-o rețea de influențe mici și nu poate fi redusă la un „defect” al dopaminei.

Pentru o lectură dezvoltamentală, interesează și când acționează aceste variante. Variantele care modifică metabolizarea sau răspunsul la prima expunere par implicate mai ales în inițiere și în primele etape ale consumului; cele legate de reglarea recompensei și a impulsivității ar putea conta mai mult în progresia spre consum problematic. Ipoteza efectelor specifice etapei este plauzibilă, dar datele genetice longitudinale care să o testeze direct sunt încă limitate, iar ceea ce se știe cel mai sigur este mai general, și anume că ponderea totală a influențelor genetice se modifică în timp (3.1).

3.4. Interacțiunea și corelația genă-mediu

Genele și mediul nu pot fi despărțite atât de net cum sugerează adesea limbajul curent. Oamenii nu sunt expuși la medii alese la întâmplare, iar o parte din mediu este, la rândul ei, influențată genetic. Scarr și McCartney au distins trei forme ale acestei corelații. În cea *pasivă*, părinții oferă copilului atât genele, cât și mediul în care crește: un părinte cu tulburare prin consum de alcool transmite o predispoziție și, în același timp, o casă în care alcoolul este disponibil, iar consumul este un model. În cea *evocativă*, trăsăturile copilului, influențate genetic, provoacă răspunsuri specifice din partea celorlalți: un copil impulsiv și iritabil poate stârni disciplină aspră sau inconsecventă. În cea *activă*, persoana își caută și își construiește singură mediul, de pildă alegând prieteni care consumă [98]. O analiză a dovezilor privind corelația genă-mediu în psihopatologie a arătat că ea este prezentă pentru multe experiențe considerate „de mediu" și a discutat consecințele pentru prevenție [99].

Importanța acestei idei pentru patogeneza adicției este mare, fiindcă multe asocieri pe care le interpretăm ca efecte ale mediului pot reflecta, în parte, factori genetici. Dacă adolescenții ai căror părinți monitorizează mai puțin consumă mai mult, relația poate indica un efect al supravegherii, dar și faptul că adolescenții cu temperament mai dificil, genetic influențat, obțin mai puțină supraveghere sau o ascund mai ușor. Capitolele 4 și 6 revin la această dilemă, iar singurele designuri care o pot clarifica sunt cele care controlează genetica: adopția, copiii gemenilor, comparațiile între frați și, când sunt posibile, experimentele.

Interacțiunea genă-mediu (G×E) descrie altceva: faptul că efectul genelor depinde de mediu sau, simetric, că efectul mediului depinde de gene. Un exemplu cunoscut provine dintr-un studiu pe gemeni finlandezi: influențele genetice asupra fumatului din adolescență au fost mai reduse în familiile în care monitorizarea parentală era ridicată, ceea ce sugerează că un mediu structurat poate limita exprimarea predispoziției [100]. Rezultatul este interpretat ca o moderare a riscului genetic de către un factor de mediu, în sensul definit în capitolul 1. Mai general, literatura privind interacțiunea și corelația genă-mediu arată că efectele sunt reale, dar variate și mai puțin ușor de captat prin modele aditive simple [101].

O variantă conceptuală a ideii este susceptibilitatea diferențială. Modelul diatezei și stresului presupune că unii indivizi sunt mai vulnerabili la medii adverse. Modelul susceptibilității diferențiale adaugă o a doua jumătate: aceiași indivizi ar putea beneficia mai mult și de medii favorabile, deoarece sunt, în general, mai sensibili la influențele contextului [102]. Dacă ipoteza este corectă, copiii cu temperament reactiv ar fi expuși mai mult la riscuri, dar ar răspunde și mai bine la intervenții. Dovezile pentru markeri genetici specifici ai acestei sensibilități sunt însă amestecate, iar o mare parte din literatura bazată pe gene candidate suferă de problemele metodologice

discutate în 3.2 [87]. Ideea rămâne utilă ca reper conceptual, dar nu poate justifica selectarea copiilor după genotip.

> **Vinietă clinică (exemplu fictiv).** Ioana are 16 ani; tatăl ei a avut perioade de consum excesiv de alcool, iar ea a fost de mică un copil intens, cu reacții emoționale puternice și toleranță scăzută la plictiseală. Părinții, depășiți, au alternat între severitate și renunțare, iar în clasa a opta Ioana s-a apropiat de un grup de colegi mai mari, care consumau în weekend. În familia vecină, un copil cu un temperament asemănător a crescut într-o casă cu reguli previzibile și cu un adult de încredere la care se putea întoarce. Istoria Ioanei nu spune că ea va dezvolta o tulburare, dar arată cum se împletesc mai multe fire: o predispoziție parțial moștenită, un mediu pasiv (alcool disponibil, model parental), un răspuns evocat din partea părinților și alegerea activă a unui grup de egali. Fiecare dintre aceste fire este, în principiu, modificabil.

Practic, riscul genetic nu poate fi judecat separat de contextul în care se exprimă. Dacă mediul modifică efectul predispoziției, atunci intervențiile care schimbă mediul, prin supraveghere adecvată, relații stabile sau limitarea accesibilității, au sens chiar și la copiii cu risc familial mare; invers, un mediu favorabil nu garantează absența problemelor la cei cu vulnerabilități puternice. Predicția genetică individuală nu este, la acest moment, o țintă clinică realistă, iar formularea riscului ca probabilitate dependentă de context rămâne cea mai onestă.

3.5. Epigenetica: ce știm și ce nu știm

Mecanismele epigenetice sunt modificări chimice ale ADN-ului (în special metilarea citozinelor din dinucleotidele CpG) și ale proteinelor histonice, alături de ARN-uri necodante, care reglează activitatea genelor fără să schimbe secvența ADN. Ele diferă de la un tip de celulă la altul, unele se mențin prin diviziunea celulară, iar multe sunt dinamice și sensibile la mediu. Interesul pentru epigenetică vine din faptul că ea oferă o interfață biologică plauzibilă între experiență și reglarea pe termen lung a genelor, adică un mod prin care adversitatea sau expunerea la substanțe ar putea lăsa urme durabile. Termenul este însă folosit adesea lax, în afara sensului său tehnic, iar acest lucru a alimentat concluzii mai ferme decât permit datele.

Dovezile cele mai clare provin din modele animale. La șobolani, variațiile naturale ale îngrijirii materne, măsurate prin lingerea și îngrijirea puilor, s-au asociat cu diferențe în metilarea promotorului genei receptorului glucocorticoid din hipocamp și cu răspunsuri diferite la stres la descendenții adulți, iar efectul era modificabil farmacologic, ceea ce a sprijinit ideea unei legături cauzale [103]. În cercetarea asupra adicției, expunerea la substanțe, cum este cocaina, modifică la rozătoare reglarea cromatinei în nucleul accumbens, prin acetilarea și metilarea histonelor, iar aceste modificări se asociază cu schimbări durabile de comportament [104]. Aceste studii

documentează mecanisme plauzibile și generează ipoteze, dar rămân experimente pe animale, în regiuni cerebrale care nu pot fi recoltate la om.

La om, cercetarea se bazează în principal pe studii de asociere la nivelul întregului epigenom, de obicei pe sânge. Fumatul lasă o semnătură de metilare robustă, cu sute de poziții diferite între fumătorii actuali, foștii fumători și nefumători, care se atenuează parțial după renunțare [105]. Pentru consumul intens de alcool a fost descris un biomarker de metilare, tot în sânge, care distinge consumatorii intenși de ceilalți [106]. Aceste rezultate sunt importante ca biomarkeri ai expunerii și arată că substanțele lasă urme epigenetice măsurabile. Ele nu demonstrează însă că aceste urme sunt cauze ale adicției; sunt, în primul rând, consecințe ale consumului.

Un exemplu frecvent citat privind adversitatea timpurie provine din țesut cerebral postmortem: la persoane decedate prin suicid care avuseseră un istoric de abuz în copilărie, metilarea promotorului genei receptorului glucocorticoid din hipocamp a fost mai mare decât la persoane decedate prin suicid fără abuz și decât la controale [107]. Rezultatul este în acord cu datele de la șobolan, dar eșantionul este mic, populația este una foarte specială, studiul nu privește adicția, iar direcția cauzală nu poate fi stabilită într-un studiu postmortem. Constatarea rămâne, așadar, un simplu indiciu.

Limitele inferenței sunt de mai multe feluri. Mai întâi, țesutul: metilarea din sânge nu este metilarea din creier, iar corespondența dintre ele este doar parțială și variabilă între poziții [108]. Apoi, direcția cauzală: o diferență de metilare poate reflecta expunerea la substanță, variația genetică din apropiere, compoziția celulară a probei sau factori de confuzie precum tutunul, alimentația sau vârsta. Efectele sunt mici, designurile sunt de regulă transversale, iar testarea multiplă produce ușor rezultate fals pozitive. În sfârșit, nu se știe cât de stabile sau reversibile sunt multe dintre modificări.

Dacă mecanismele epigenetice contribuie la vulnerabilitate, momentul expunerii ar trebui să conteze. Perioadele de diviziune celulară rapidă și de reorganizare a circuitelor, adică viața prenatală, primii ani și, într-o măsură mai mică, adolescența, sunt cele în care marcajele ar putea fi stabilite cel mai ușor și corectate cel mai greu. Ipoteza este coerentă cu ideea de perioade sensibile din capitolul 1, dar, la om, ea a fost testată în puține studii longitudinale cu măsurători repetate, astfel încât momentul exact și durata efectelor rămân în mare parte necunoscute.

Din perspectiva dezvoltamentală, datele impun prudență. Epigenetica rămâne un candidat serios pentru ceea ce se numește „încorporare biologică” a experienței, dar în patogeneza adicției la om dovezile sunt încă, în majoritate, corelaționale. A prezenta metilarea ADN ca explicație a modului în care adversitatea din copilărie duce la adicție ar depăși ceea ce se poate susține; capitolul 5 revine la această problemă.

3.6. Influențe prenatale și transmiterea transgenerațională: dovezi și limite

Expunerea prenatală la alcool este una dintre puținele influențe prenatale pentru care există dovezi puternice de teratogenitate, cu spectrul tulburărilor fetale induse de alcool, care include deficite ale funcțiilor executive și impulsivitate. În ceea ce privește riscul adictiv, un studiu longitudinal de 21 de ani a arătat că expunerea prenatală la alcool a prezis un consum mai mare și mai multe probleme legate de alcool la vârsta adultă tânără, după luarea în calcul a altor factori [109]. La persoane cu sindrom alcoolic fetal sau efecte fetale ale alcoolului, problemele legate de alcool și droguri au fost frecvente, iar un mediu de viață stabil și diagnosticul timpuriu s-au asociat cu mai puține consecințe adverse [110]. Explicațiile sunt probabil multiple: efecte neurodezvoltamentale directe, dar și faptul că mulți dintre copiii expuși cresc în familii în care tulburările prin consum sunt prezente.

Dificultatea de a separa efectul biologic direct de confundarea familială apare și în cazul fumatului matern din sarcină. În datele observaționale, copiii mamelor care au fumat în sarcină consumă mai frecvent substanțe la rândul lor. Într-un studiu care a comparat frați expuși diferit, adică născuți din aceeași mamă, dintre care unul a fost expus și celălalt nu, asocierile cu consumul de substanțe al descendenților s-au atenuat substanțial, ceea ce indică un rol important al factorilor familiali, genetici și de mediu, comuni fraților [111]. Exemplul are o semnificație metodologică mai largă: pentru a trage concluzii despre efecte prenatale sunt necesare designuri care controlează explicațiile alternative, precum comparațiile între frați, controalele negative sau analizele de randomizare mendeliană [112].

Date umane privind încorporarea biologică a mediului timpuriu provin din „iarna foametei" din Olanda: persoane expuse prenatal foametei din 1944-1945 au prezentat, șase decenii mai târziu, diferențe de metilare ale unei gene implicate în creștere (IGF2) față de frații lor neexpuși [113]. Rezultatul arată că mediul foarte timpuriu poate lăsa urme moleculare durabile la om, dar privește metabolismul, nu adicția.

Transmiterea transgenerațională este cea mai discutată și cea mai puțin sigură dintre aceste idei. Trebuie distinse efectele *intergeneraționale*, în care o expunere a părintelui influențează descendentul prin mediul intrauterin, prin îngrijire sau prin context, de moștenirea epigenetică *transgenerațională* propriu-zisă, în care efectul persistă la generații care nu au fost expuse direct și necesită transmitere prin linia germinală. La rozătoare, expunerea masculului la cocaină a modificat răspunsul descendenților la cocaină, cu o reducere a efectului întăritor la descendenții de sex masculin [114], un rezultat interesant tocmai pentru că direcția sa nu este cea a unei vulnerabilități moștenite. La om, o analiză critică a arătat că dovezile pentru moștenirea epigenetică transgenerațională sunt slabe: reprogramarea din linia germinală și din embrionul timpuriu șterge cea mai mare parte a marcajelor, iar

asocierile raportate pot fi explicate prin transmitere genetică, culturală și socială, în studii mici și nereplicate [115]. Nu există, în prezent, dovezi convingătoare că vulnerabilitatea la adicție se transmite la om prin mecanisme epigenetice între generații, iar afirmațiile în această direcție trebuie prezentate ca ipoteze.

Tabelul 3.1 sintetizează nivelul de încredere al principalelor tipuri de dovezi discutate în capitol. În ansamblu, ele sugerează o explicație a diferențelor individuale care nu este nici pur genetică, nici pur de mediu: două persoane expuse în același fel pot ajunge în locuri diferite pentru că au pornit cu sensibilități biologice diferite, pentru că au întâlnit contexte diferite în momente diferite ale dezvoltării și pentru că experiențele lor au interacționat cu aceste sensibilități. Nicio componentă luată separat nu explică mult din variația observată, iar predicția la nivel individual rămâne limitată, un motiv în plus pentru a lega, în capitolele următoare, biologia de experiență.

Tabelul 3.1. Tipuri de dovezi privind vulnerabilitatea biologică: ce susțin și care sunt limitele lor

Tip de dovadă	Ce susține	Limite principale
Studii pe gemeni și de adopție	Contribuție genetică moderată spre mare; risc parțial comun între substanțe	Estimări la nivel de populație, nu individuale; ipoteze ale designului; nu indică mecanisme
Studii de asociere la nivelul întregului genom	Sute de variante cu efecte mici; factor genetic general și variante specifice	Efecte mici; ascendență predominant europeană; scoruri poligenice insuficiente pentru predicție individuală
Gene candidate	Ipoteze biologic plauzibile	Asocierile timpurii au fost în mare parte nereplicate în eșantioane mari
Metilare ADN la om	Semnături robuste ale expunerii la tutun și alcool	Țesut periferic; direcție cauzală neclară; efecte mici
Modele animale epigenetice	Mecanisme plauzibile de programare timpurie	Transferul la om nu este confirmat
Designuri cu frați și analize cauzale	Separă efectul expunerii de confundarea familială	Nu elimină toate confuziile; necesită eșantioane mari

Notă: sinteză construită pe sursele din capitol [79,86,88,103,105,111].

Imaginea de ansamblu este că riscul se transmite în familii pe mai multe căi suprapuse: genele comune, mediul prenatal, îngrijirea și contextul de viață. Implicațiile pentru prevenție nu depind de dezlegarea completă a mecanismelor. Expunerile prenatale și mediul din primii ani sunt ținte modificabile, prin îngrijire perinatală adecvată, reducerea expunerii la alcool și tutun în sarcină și sprijinul familiilor vulnerabile. Aceste măsuri trebuie formulate fără învinuirea mamelor, ale căror comportamente sunt la rândul lor influențate de context, și fără determinism genetic sau epigenetic: o predispoziție este un factor de probabilitate, iar traiectoria depinde în continuare de ceea ce urmează.

Capitolul 4. Atașamentul, experiențele timpurii și dezvoltarea autoreglării emoționale

Relațiile din primii ani nu „programează” adicția, dar contribuie la construirea unor capacități, în primul rând autoreglarea emoțională și încrederea în sprijinul celorlalți, de care depinde felul în care o persoană face față stresului, impulsurilor și tentațiilor în etapele ulterioare. Capitolul urmărește această idee în trei trepte: ce afirmă teoria atașamentului și cât de bine este susținută, cum se formează autoreglarea în interiorul relațiilor timpurii și ce arată dovezile privind legătura dintre aceste procese și consumul de substanțe. Concluzia trebuie formulată cu grijă: vorbim despre mecanisme probabilistice, care operează alături de temperament, genetică, evenimente și context, și nu despre un stil de atașament care ar provoca, prin el însuși, adicția.

4.1. Teoria atașamentului: de la Bowlby la cercetarea contemporană

Teoria atașamentului pornește de la ideea, formulată de Bowlby, că sugarul este pregătit biologic să formeze o legătură selectivă cu persoana care îl îngrijește, deoarece proximitatea față de aceasta are, în istoria evoluției, o valoare de protecție. Comportamentele de atașament (plâns, căutare, agățare) sunt activate de pericol, de oboseală și de separare și se liniștesc când figura de atașament este accesibilă. Din această perspectivă, figura de atașament este în același timp un refugiu, spre care copilul se întoarce când este amenințat, și o bază sigură, de la care pornește să exploreze lumea [116]. Experiențele repetate cu îngrijitorul se organizează, după Bowlby, în modele interne de funcționare, adică în așteptări despre cât de disponibil este celălalt, cât de demn de ajutor este copilul însuși și ce se poate face când apare suferința.

Ainsworth a transformat această teorie într-un câmp empiric, prin procedura „situației stranii”, în care copilul de un an este observat în timpul unor scurte separări și reuniri cu mama. Pe baza modului în care copilul folosește figura de atașament, au fost descrise tipare securizant, evitant și ambivalent sau rezistent, asociate cu calitatea răspunsului îngrijitorului, observată acasă [117]. Main și Solomon au adăugat

categoria dezorganizat sau dezorientat, în care copilul prezintă comportamente contradictorii, de înghețare sau de teamă în prezența îngrijitorului; categoria apare mai frecvent în contexte de maltratare sau de îngrijire înspăimântătoare, deși nu este exclusivă lor [118]. Cercetarea ulterioară a extins teoria la adolescență și la viața adultă, inclusiv la relațiile de cuplu și la practica clinică [119].

Trei întrebări empirice sunt importante pentru tema cărții: ce determină securitatea atașamentului, cât de stabilă este ea în timp și ce prezice. În privința primei, o metaanaliză a studiilor despre sensibilitatea parentală, adică despre capacitatea îngrijitorului de a percepe, interpreta și răspunde prompt și adecvat la semnalele copilului, a găsit o asociere reală, de mărime moderată, cu securitatea atașamentului [120]. Moderată înseamnă că sensibilitatea explică doar o parte din variația securității: temperamentul copilului, contextul de viață al familiei și factorii genetici completează explicația, iar acest lucru împiedică orice lectură în care atașamentul ar fi „produsul" parentalității.

Stabilitatea este, de asemenea, parțială. O metaanaliză care a urmărit atașamentul de la sugar la vârsta adultă a găsit o stabilitate de nivel moderat, compatibilă cu un model în care o parte a diferențelor timpurii persistă, dar experiențele ulterioare pot modifica semnificativ traiectoria, într-un sens sau în celălalt [121]. Aceasta contrazice ideea unui „destin" fixat în primul an de viață și, în același timp, îndepărtează presupunerea opusă, că primii ani nu contează.

Măsurarea atașamentului ridică probleme care se răsfrâng asupra tuturor concluziilor de mai sus. La sugar și la copilul mic, categoriile se stabilesc prin observarea comportamentului în situația stranie; la adult, prin Interviul de Atașament la Adult, care nu urmărește comportamentul, ci coerența cu care persoana povestește relațiile din copilărie. Cele două instrumente nu măsoară același lucru. Reprezentările atașamentului la părinte sunt asociate cu securitatea copilului, dar sensibilitatea parentală explică doar o parte din această asociere, iar restul, numit „golul de transmitere" (*transmission gap*), rămâne insuficient elucidat [122]. Mai mult, analizele taxometrice ale comportamentului din situația stranie au sugerat că diferențele dintre sugari se distribuie mai degrabă continuu, pe dimensiuni precum evitarea și rezistența, decât în categorii net separate [123]. Etichetele „securizant" și „insecurizant" sunt, în consecință, convenții utile pentru comunicare, nu clase naturale, iar cei mai mulți copii cu atașament insecurizant se află în limitele normale ale dezvoltării. Cercetarea transculturală arată, în plus, că nucleul teoriei, adică nevoia de proximitate și folosirea îngrijitorului ca bază sigură, se regăsește în culturi foarte diferite, dar că distribuția categoriilor și semnificația unor comportamente variază cu practicile de îngrijire, cu numărul persoanelor care se ocupă de copil și cu valorile legate de autonomie [124]. În sfârșit, studiul longitudinal din Minnesota, care a urmărit de la naștere până la vârsta adultă copii din familii cu venituri mici, a arătat

că istoria relațiilor timpurii prezice competența ulterioară, dar că predicția este mai bună când se ia în calcul și experiența ulterioară, nu doar cea din primii ani [125].

În ce privește consecințele, o metaanaliză a arătat asocieri modeste, dar consecvente, între securitatea atașamentului în copilărie și dezvoltarea socio-emoțională ulterioară, cum sunt competența socială și, în sens invers, problemele de comportament [126]. Mărimea modestă a efectelor nu le face irelevante la nivel de populație, dar obligă la formulări prudente: atașamentul insecurizant modifică probabilitatea unor evoluții, dar nu are valoare de diagnostic. Rămâne valabil, pentru restul capitolului, un fapt mai general: relațiile timpurii sunt contextul în care se învață prima dată să se tolereze, să se exprime și să se calmeze emoțiile.

4.2. Sensibilitate parentală, coreglare și dezvoltarea autoreglării

Sugarul dispune de mijloace puține și limitate de a-și calma singur excitația, cum sunt suptul sau întoarcerea privirii; cea mai mare parte a calmării este realizată de adult, prin atingere, voce, ritm, hrănire, schimbarea poziției. Această reglare în doi poartă numele de coreglare. Cercetătorii au descris dezvoltarea reglării emoționale ca pe o trecere treptată de la procese extrinseci, în care adultul face cea mai mare parte a muncii, la procese intrinseci, în care copilul folosește din ce în ce mai mult propriile resurse, de la atenție și limbaj la strategii cognitive [127]. Un părinte care calmează în mod previzibil liniștește momentul și, totodată, oferă un model repetat de ceea ce se poate face cu o emoție intensă, pe care copilul îl interiorizează.

Pe măsură ce copilul crește, repertoriul strategiilor se diversifică. Modelul procesual al reglării emoționale, propus de Gross, distinge strategii care acționează înainte ca emoția să se declanșeze (alegerea sau modificarea situației, direcționarea atenției, reinterpretarea cognitivă) de cele care acționează după ce ea s-a declanșat (modularea răspunsului, de exemplu suprimarea expresiei) [128]. Distincția este utilă pentru adicție, pentru că aduce în discuție un tip de strategie, consumul unei substanțe, care modifică direct răspunsul emoțional și care poate fi mai rapid și mai puternic decât strategiile cognitive sau sociale disponibile în momentul respectiv.

Teoria atașamentului a legat de la început securitatea de reglarea emoțională. Copilul al cărui îngrijitor răspunde în mod previzibil la semnalele de suferință învață că aceste semnale sunt eficiente și că emoțiile pot fi exprimate fără pericol; copilul al cărui îngrijitor respinge sau minimalizează suferința tinde să își restrângă expresia afectivă și cererile de ajutor, iar cel al cărui îngrijitor răspunde imprevizibil tinde să amplifice semnalele, pentru a fi sigur că sunt observate [129,130]. Aceste strategii sunt adaptative în relația în care se formează și devin problematice atunci când sunt transferate în alte contexte. Cercetarea cu adulți a descris aceleași orientări drept strategii de dezactivare, care minimalizează nevoia de apropiere și amenințarea, și strategii de hiperactivare, care le intensifică [131]. Pentru adicție, aceste descrieri

rămân deocamdată o ipoteză de lucru: strategiile de dezactivare pot lăsa persoana fără acces la sprijinul celorlalți în momentele de suferință, iar cele de hiperactivare pot menține o stare de alertă afectivă greu de suportat; în ambele situații, substanța poate părea o soluție disponibilă imediat, care nu depinde de altcineva.

Capacitățile de autoreglare legate de emoție și comportament au un nucleu temperamental, adică o componentă constituțională, dar sunt puternic modelate de experiență. O sinteză a literaturii a arătat că nivelurile mai scăzute de autoreglare se asociază cu probleme de adaptare, în special cu probleme de comportament externalizat și, într-o măsură mai variabilă, cu simptome internalizate [132]. La scara unei populații, datele din cohorta de naștere de la Dunedin merg în aceeași direcție: autocontrolul evaluat între 3 și 11 ani a prezis, la 32 de ani, starea de sănătate, dependența de substanțe, situația financiară și infracționalitatea, într-un gradient care s-a menținut după controlul inteligenței și al clasei sociale a familiei [30]. Gradientul nu spune cât din autocontrol este temperament, cât este învățare în relațiile timpurii și cât este influență genetică; spune doar că diferențele de autoreglare din copilărie au consecințe pe termen lung. Din perspectiva dezvoltamentală, autoreglarea slabă este un candidat de mecanism intermediar tocmai pentru că poate lega condiții foarte diferite, de la o îngrijire inconsecventă la o vulnerabilitate genetică, de același rezultat, consumul problematic, prin faptul că scade capacitatea de a rezista impulsurilor și de a gestiona afectele neplăcute fără a recurge la substanță.

Relațiile timpurii influențează și fiziologia stresului. În primii ani, prezența unui îngrijitor sensibil atenuează răspunsul axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale (HHS) la situații amenințătoare, un fenomen numit tamponare socială, în timp ce absența sau imprevizibilitatea îngrijirii, în special în contexte de maltratare, este asociată cu reactivitate modificată la stres [133,134]. Aceste date vin în principal din studii de dezvoltare și din modele animale; ele sugerează o cale prin care mediul relațional ar putea influența sensibilitatea ulterioară la stres și, indirect, atractivitatea consumului ca modalitate de reducere a tensiunii, dar legătura directă cu adicția este mai puțin documentată. Capitolul 5 reia mecanismele stresului în contextul adversității.

Dezvoltarea autoreglării este, în plus, tranzacțională: copilul și mediul se modelează reciproc în timp [18]. Copilul cu temperament dificil și reacții intense solicită mai mult îngrijitorul, iar un părinte obosit sau aflat la limita resurselor poate răspunde mai puțin sensibil, ceea ce intensifică problemele copilului. Corelația genă-mediu discutată în capitolul 3 intervine și aici: o parte din „calitatea parentală” observată este răspuns la caracteristicile copilului, iar o altă parte reflectă trăsăturile genetice pe care părintele le transmite [99]. Datele lui Kochanska ilustrează același principiu. În studiile ei longitudinale, aceeași practică parentală a avut efecte diferite în funcție de temperamentul copilului: la copiii temperamental anxioși și inhibați, disciplina blândă a favorizat interiorizarea regulilor, în timp ce la copiii mai puțin temători un atașament securizant și o relație caldă au avut rolul principal [135].

Rezultatul provine dintr-un eșantion restrâns și trebuie citit ca ilustrare, nu ca regulă, dar arată de ce nu există o rețetă parentală uniformă și de ce modelele care raportează efecte medii pot ascunde relații diferite în subgrupuri. În aceeași direcție merge ideea susceptibilității diferențiale, discutată în capitolul 3: copiii mai reactivi ar fi mai vulnerabili în medii nefavorabile și mai avantajați în cele favorabile [102]. De aceea, relațiile observate între parentalitate și autoreglare reflectă o istorie de interacțiuni și nu pot fi interpretate ca efecte într-un singur sens.

4.3. Atașament, autoreglare și adicție: ce arată dovezile

Ipoteza care leagă cel mai direct reglarea emoțională de consum este cea a automedicației. Formulată de Khantzian pe baza experienței clinice cu persoane dependente de heroină și cocaină, ea susține că substanțele nu sunt alese la întâmplare, ci în funcție de efectul lor asupra unor stări afective dureroase sau greu de suportat și de capacitatea persoanei de a le tolera: opioidele ar calma furia și neliniștea, iar stimulentele ar contracara depresia și lipsa de energie [136]. Ipoteza are valoare euristică pentru clinician, pentru că îl îndeamnă să se întrebe nu atât „de ce consumă" persoana, cât „ce face substanța pentru ea". Rămâne totuși o ipoteză, construită din observații clinice, iar dovezile pentru afirmația specifică, adică potrivirea dintre substanță și afect, sunt limitate; consumul poate, în plus, agrava stările pe care le calmează, așa cum arată mecanismele de întărire negativă din capitolele 2 și 7.

Studiile epidemiologice și longitudinale oferă un sprijin parțial ipotezei. O trecere în revistă a literaturii epidemiologice despre persoanele cu tulburări afective și anxioase a arătat că o parte importantă dintre ele declară că folosesc alcool sau alte substanțe pentru a-și atenua simptomele și că acest comportament se asociază cu un risc mai mare de a dezvolta ulterior o tulburare prin consum [137]. Într-un studiu longitudinal pe un eșantion populațional de adulți, automedicația simptomelor de anxietate cu alcool sau droguri a fost asociată cu apariția ulterioară a unei tulburări prin consum [138]. Rezultatele sunt coerente cu ideea că ușurarea distresului întărește consumul, dar nu o demonstrează: motivul invocat pentru consum este un raport subiectiv, influențat de explicațiile pe care persoana le adoptă ulterior, iar o parte din asociere poate proveni din factori comuni, cum sunt predispoziția genetică, adversitatea timpurie sau trăsăturile de temperament, care cresc atât riscul anxietății, cât și pe cel al consumului. În plus, relația dintre distres și consum este bidirecțională: substanțele pot declanșa sau agrava simptomele de anxietate și depresie, prin întărire negativă și prin sevraj.

Pe plan experimental, un studiu de laborator devenit clasic a arătat că alcoolul poate atenua răspunsul fiziologic la un factor de stres, iar efectul a fost mai marcat la participanții cu risc mai mare de alcoolism [139]. Studiile ulterioare au avut rezultate mixte, ceea ce a condus la modele în care atenuarea stresului depinde de felul în care

persoana evaluează situația și de ce îi captează atenția în timpul consumului [140]. Dacă rezultatul inițial se confirmă, el ar sugera că vulnerabilitatea poate lua forma unui câștig mai mare din efectul substanței, nu doar a unei nevoi mai mari de a calma afectul; fiind însă o dovadă de laborator, la adulți tineri, nu stabilește nimic despre traiectoriile din copilărie.

Dovezile mai generale privind rolul dificultăților de reglare emoțională sunt mai solide. Sintezele arată că dereglarea afectivă este frecventă la persoanele cu tulburări prin consum de substanțe și că folosirea substanței ca strategie de reglare, pe termen scurt eficientă, este legată de persistența problemei [141,142]. Studii la adolescenți arată, la rândul lor, că autocontrolul comportamental și emoțional mai scăzut se asociază cu un consum mai ridicat de substanțe, iar capacitățile bune de autoreglare par să protejeze [143]. În lumina capitolului 1, aceste constatări sunt compatibile cu un mecanism intermediar în care autoreglarea slabă și motivația de a evita afectele negative cresc probabilitatea trecerii de la experimentare la consum regulat.

Modelele dezvoltamentale adaugă ipotezei simple a automedicației o cale internalizantă: simptomele de anxietate și depresie din copilărie și adolescență ar crește, la unii tineri, probabilitatea de a folosi substanțe pentru ușurare, mai ales când se asociază cu resurse de coping limitate și cu un mediu social care facilitează consumul [144]. Calea externalizantă, considerată în general mai bine susținută de date, trece prin impulsivitate, probleme de comportament și grupuri de egali cu comportament deviant (capitolul 6). Cele două căi nu se exclud, iar o parte dintre tineri le parcurg pe ambele.

Pentru atașament, dovezile sunt mai fragile decât ar lăsa să se înțeleagă frecvența cu care cele două subiecte apar împreună în literatura clinică. O sinteză teoretică și empirică a arătat că atașamentul insecurizant este mai frecvent la persoanele cu tulburări prin consum de substanțe și a propus modele în care el influențează consumul prin dereglare emoțională, prin dificultăți în relațiile apropiate și prin substituirea sprijinului interpersonal cu efectul substanței; autoarea subliniază însă că majoritatea datelor provin din studii transversale, retrospective sau din eșantioane clinice [145]. O metaanaliză a studiilor longitudinale a căutat să separe direcțiile și a găsit asocieri mici, în ambele sensuri, între consumul de substanțe și securitatea atașamentului: atașamentul insecurizant pare să predispună ușor la consum, iar consumul pare să afecteze, la rândul lui, relațiile apropiate [146].

Aceste rezultate permit o formulare prudentă. Atașamentul insecurizant este frecvent în populația generală, cea mai mare parte a persoanelor cu atașament insecurizant nu dezvoltă tulburări prin consum de substanțe, iar multe persoane cu astfel de tulburări au avut un atașament securizant în copilărie. Atașamentul insecurizant nu este, așadar, nici condiție necesară, nici condiție suficientă. Poate fi însă unul dintre factorii care înclină balanța, în special pe două căi: capacitatea de

autoreglare a afectelor și calitatea relațiilor de sprijin disponibile, adică resursele care pot face substanța mai puțin necesară sau, dimpotrivă, mai atractivă.

> **Vinietă clinică (exemplu fictiv).** Sorin are 24 de ani și consumă cannabis zilnic, mai ales seara, când rămâne singur. Spune că „îl liniștește". În istoricul său, mama a fost mult timp bolnavă, iar tatăl a lipsit; când era copil, emoțiile intense erau fie ignorate, fie întâmpinate cu iritare, iar el a învățat devreme să nu ceară ajutor. Ca adolescent, a descoperit că cannabisul atenuează tensiunea socială și insomniile. Povestea nu demonstrează un lanț cauzal simplu: în familie existau și alte vulnerabilități, iar prima expunere a venit într-un grup în care consumul era normal. Ea ilustrează însă un mecanism plauzibil, în care o capacitate redusă de reglare a emoțiilor, formată în relații timpurii puțin disponibile, face ca o substanță să devină o soluție rapidă, și arată de ce, într-o evaluare utilă, întrebarea „cât consumă?" trebuie completată de una la fel de importantă: „ce rol are consumul în viața lui?".

4.4. Familia ca mediu de dezvoltare: conflict, inconsecvență, monitorizare, modelare

Familia nu influențează riscul adictiv printr-un mecanism unic. Revizuirea clasică a lui Hawkins, Catalano și Miller a grupat factorii familiali asociați cu problemele de alcool și droguri în adolescență în câteva categorii: consumul de substanțe și atitudinile favorabile ale părinților, practicile de management familial slabe sau inconsecvente (reguli neclare, supraveghere redusă, disciplină imprevizibilă), conflictul familial și legătura afectivă slabă dintre părinți și copil [147]. Lucrarea rămâne un punct de referință pentru că a pus în aceeași schemă factori de risc și factori protectori, ceea ce a influențat generații de programe de prevenție.

Un model care a ghidat un volum mare de cercetare este cel coercitiv al lui Patterson. În acest model, disciplina inconsecventă și schimburile reciproc aversive dintre părinte și copil întăresc, fără intenție, comportamentul opoziționist al copilului; copilul respins în familie și la școală ajunge mai ușor într-un grup de egali cu comportament deviant, în care consumul este învățat și recompensat [148]. Aceeași linie de cercetare a arătat că monitorizarea eficientă înseamnă mai mult decât simpla supraveghere: este o practică relațională, care presupune reguli clare, implicare, comunicare și cunoașterea activităților și a prietenilor copilului [149]. A descris, de asemenea, ce se întâmplă când părinții se retrag prematur din viața adolescentului: lipsa implicării și a limitelor crește expunerea la grupuri de egali cu risc și amplifică problemele de comportament [150]. Mecanismele grupului de egali sunt reluate în capitolul 6.

Dovezile cele mai bune privind practicile parentale provin din revizuiri ale studiilor longitudinale. O revizuire sistematică a identificat, ca factori asociați cu un consum mai redus de alcool în adolescență, monitorizarea, sprijinul și implicarea

părinților, precum și stabilirea unor reguli clare [151]. O metaanaliză ulterioară a studiilor longitudinale a confirmat asocieri protectoare ale unor practici modificabile, cum sunt monitorizarea, sprijinul parental și regulile privind consumul, cu efecte mici spre moderate [152]. Stilul parental a fost, de asemenea, studiat: în datele lui Baumrind, parentalitatea autoritativă, caldă și fermă totodată, s-a asociat cu o competență mai bună și cu un consum de substanțe mai redus, spre deosebire de stilurile autoritar, permisiv și neglijent [153]. Datele despre practicile specifice consumului completează imaginea. Într-un studiu longitudinal la adolescenți și la părinții lor, regulile explicite privind alcoolul au fost asociate cu un consum mai redus, iar normele parentale permisive și consumul propriu al părinților cu un consum mai ridicat [154]. Datele sugerează că atitudinea explicită a părinților față de consumul timpuriu contează, alături de climatul general al relației.

Interpretarea monitorizării a fost însă revizuită. Stattin și Kerr au arătat că ceea ce se măsoară de obicei prin „monitorizare" este, de fapt, ceea ce părinții știu despre activitățile copilului, iar această cunoaștere depinde în mare parte de dezvăluirea voluntară a adolescentului, nu de supravegherea activă a părintelui; asocierea dintre cunoașterea parentală și un consum mai redus reflectă astfel, în bună măsură, calitatea relației și disponibilitatea adolescentului de a vorbi [155,156]. Concluzia are consecințe practice: intervențiile care cresc controlul fără a îmbunătăți relația pot să nu producă efectul sperat, în timp ce cele care întăresc comunicarea și încrederea pot avea beneficii mai largi. Ea se leagă și de discuția despre corelația genă-mediu din capitolul 3, deoarece adolescenții cu un temperament dificil pot dezvălui mai puțin și pot, în același timp, consuma mai mult.

Modelarea are un rol propriu. Teoria învățării sociale a lui Bandura descrie felul în care copiii dobândesc comportamente observând persoane semnificative și consecințele acțiunilor lor; părinții care consumă, care glorifică consumul sau îl banalizează oferă un model, iar copilul învață nu doar comportamentul, ci și contextele și funcțiile lui [157]. Efectul modelării este însă greu de separat de cel al transmiterii genetice, pentru că părinții transmit și gene. Un studiu național suedez de adopție a arătat că riscul de tulburare prin consum de alcool la copiii adoptați a fost mai mare când părinții biologici aveau tulburarea, dar a depins și de caracteristicile mediului adoptiv, ceea ce indică faptul că ambele căi contribuie [158].

Pentru a separa efectul mediului familial de cel al genelor transmise sunt necesare designuri genetic informative. O revizuire sistematică a studiilor pe descendenți ai gemenilor, care compară copiii gemenilor discordanți pentru o caracteristică parentală, a arătat că asocierile dintre trăsăturile părinților și rezultatele copiilor au adesea o componentă de confundare genetică, dar că, pentru mai multe dintre ele, rămâne și un efect compatibil cu o influență a mediului familial, a cărui mărime depinde de caracteristica parentală și de rezultatul studiat [159]. De aici decurge o

regulă de prudenţă: o afirmaţie despre „efectul parentalităţii" ar trebui acceptată numai după ce ne întrebăm ce designuri genetic informative o susţin.

Conflictul familial şi inconsecvenţa îngrijirii acţionează, probabil, prin mai multe căi suprapuse: cresc stresul cronic al copilului, scad calitatea legăturii afective şi a sprijinului, favorizează dificultăţile de autoreglare şi pot împinge adolescentul către grupuri de egali în care consumul este normativ. Fiecare verigă ar putea fi atenuată de alţi factori, cum sunt o relaţie stabilă cu un adult, un temperament mai uşor sau o şcoală cu resurse. Efectele sunt, în general, mici şi variază cu vârsta, cu contextul cultural şi cu modul de măsurare; de aceea, factorii familiali sunt mai bine înţeleşi ca parte a unui sistem decât ca un set de cauze independente.

4.5. Relaţii protectoare, experienţe corective şi limitele modelului ataşamentului

Dacă relaţiile timpurii contribuie la formarea vulnerabilităţii, relaţiile ulterioare pot modifica traiectoria. Adulţii care au avut experienţe copilăreşti dificile, dar care ajung să îşi descrie istoria într-un mod coerent şi integrat, sunt uneori numiţi „cu securitate câştigată" (*earned security*), iar într-un studiu longitudinal ei s-au apropiat, în relaţiile de cuplu şi în modul de funcţionare, de persoanele cu securitate continuă [160]. Rezultatul susţine ideea că securitatea nu este doar o moştenire, dar are o limită: reconstrucţia retrospectivă a propriei istorii poate fi ea însăşi influenţată de starea actuală a persoanei.

Datele cele mai concrete privind posibilitatea corectării provin din intervenţii. Programul *Attachment and Biobehavioral Catch-up* învaţă părinţii de copii mici, aflaţi în sistemul de protecţie, să răspundă sensibil la semnalele de suferinţă, iar un studiu randomizat a arătat o scădere a ataşamentului dezorganizat la copiii din grupul de intervenţie, comparativ cu un program de control [161]. Vizitele la domiciliu ale asistentelor medicale la mame primipare cu resurse reduse au fost urmărite până la 15 ani: copiii din familiile cu risc mai mare au avut mai puţine probleme de comportament antisocial, iar în privinţa consumului de alcool şi tutun au apărut diferenţe în aceeaşi direcţie [162]. Aceste studii arată că mediul relaţional timpuriu poate fi modificat şi că unele efecte durează, dar dovezile privind consumul de substanţe ca rezultat distinct sunt mai puţine decât cele privind comportamentul, iar rezultatele nu pot fi generalizate fără rezerve.

Experienţele corective nu se limitează la părinţi. Un profesor, un antrenor, un mentor, un partener sau un grup de egali care oferă acceptare şi model alternativ pot reprezenta, pentru un adolescent cu o istorie relaţională dificilă, un context de reorganizare a aşteptărilor despre ceilalţi. În adolescenţă, şcoala şi grupul de prieteni au un rol special (capitolul 6), iar la vârsta adultă, relaţiile de cuplu, munca şi, în unele cazuri, relaţia terapeutică (capitolul 8). Toate aceste exemple arată că vulnerabilitatea

se poate modifica și că accesul la relații care oferă securitate și un model de reglare funcționează ca factor de protecție.

Datele cele mai citate privind rolul adulților alternativi provin din studiul longitudinal de pe insula Kauai, în care Werner și Smith au urmărit o cohortă născută în 1955 până la vârsta adultă. Majoritatea copiilor expuși la risc cumulat au dezvoltat, până la 18 ani, probleme serioase, dar aproximativ unul din trei a ajuns un adult competent; printre factorii protectori întâlniți mai des în acest grup s-au aflat un temperament sociabil, abilități de rezolvare a problemelor și o relație stabilă cu cel puțin un adult grijuliu, care nu era în mod obligatoriu părintele [163]. Datele sunt observaționale, iar reziliența a caracterizat o minoritate a copiilor cu risc ridicat. Programele de mentorat oferă o dovadă mai apropiată de practică: o metaanaliză a evaluărilor lor a găsit efecte pozitive, în general mici, asupra rezultatelor comportamentale, sociale, emoționale și școlare, cu variații în funcție de calitatea implementării [164].

Limitele modelului atașamentului în explicarea adicției trebuie spuse deschis. Prima ține de eterogenitate: aceeași experiență timpurie poate conduce la rezultate diferite, iar rezultate similare pot proveni din experiențe diferite, ceea ce revine la principiile multifinalității și echifinalității din capitolul 1. Apoi, există riscul de confuzie cu temperamentul și cu genetica; o parte din ceea ce se atribuie calității îngrijirii poate fi efect al trăsăturilor copilului sau al celor transmise de părinți. Măsurarea ridică, la rândul ei, probleme: instrumentele diferă între vârste, iar categoriile discrete sunt o simplificare a unei variații continue. Contează și contextul cultural, deoarece practicile de îngrijire și semnificația unor comportamente variază între societăți, iar modelele dezvoltate în câteva țări occidentale nu pot fi transferate automat. În sfârșit, există un risc etic: explicațiile care atribuie dificultățile copilului stilului părinților pot deveni vinovătoare pentru mame, în special, și pot ignora factori structurali ca sărăcia, boala sau violența, care limitează capacitatea de a oferi îngrijire sensibilă.

Tabelul 4.1. Mecanisme intermediare între relațiile timpurii, mediul familial și riscul adictiv

Mecanism intermediar	Legătura propusă cu adicția	Tipul principal de dovezi	Limite
Autoreglare emoțională	Dificultățile de reglare cresc atractivitatea substanței ca strategie de reglare	Sinteze și studii la adolescenți; unele longitudinale	Direcția cauzală este bidirecțională; substanța poate agrava dereglarea
Reactivitate la stres și tamponare socială	Îngrijirea sensibilă modulează răspunsul HHS; absența ei poate crește reactivitatea	Studii de dezvoltare și modele animale	Dovezi indirecte pentru consum; efecte diferite după vârstă
Competență socială și relații cu egalii	Securitatea atașamentului se asociază cu competență socială mai bună și, probabil, cu relații mai protectoare	Metaanalize longitudinale cu efecte modeste	Efecte mici; alegerea egalilor este și ea influențată genetic
Monitorizare, reguli și sprijin parental	Asociate cu consum mai redus de alcool în adolescență	Revizuiri sistematice longitudinale	Efecte mici; cunoașterea parentală depinde de dezvăluirea copilului; confundare genetică
Modelare parentală și norme familiale	Învățare observațională a consumului și a atitudinilor	Studii observaționale și de adopție	Se suprapune cu transmiterea genetică; rezultatele din adopție sunt mixte

Notă: tabel construit pe sursele citate în capitol [126,132,134,152,158].

Tabelul 4.1 rezumă mecanismele discutate. Legătura dintre relațiile timpurii și adicție este una indirectă: ea trece prin procese care pot fi, la rândul lor, influențate de multe alte condiții. Capitolul următor se ocupă de o situație în care aceste procese sunt expuse unei presiuni mult mai mari, adversitatea severă și traumatică din copilărie.

Capitolul 5. Trauma, stresul precoce și adversitatea în patogeneza adicției

Dintre factorii discutați în această carte, adversitatea din copilărie este cel mai des invocată în explicațiile populare ale adicției, adesea sub forma unei formule simple: persoana consumă pentru că a suferit. Datele susțin o parte a acestei intuiții și o contrazic pe alta. Experiențele adverse timpurii se asociază constant și gradat cu un risc mai mare de debut precoce al consumului și de tulburări prin consum de substanțe; în același timp, majoritatea persoanelor expuse nu dezvoltă o adicție, iar o parte dintre persoanele cu adicție nu raportează o adversitate semnificativă. Capitolul urmărește această tensiune. El definește adversitatea și arată cum este măsurată, examinează dovezile epidemiologice și limitele lor, descrie felul în care stresul timpuriu poate modifica sistemele de răspuns la stres și de recompensă, tratează relația dintre traumă, simptomele posttraumatice și adicție și propune o lectură dezvoltamentală în care adversitatea apare ca un factor ce modifică probabilitatea tulburării, fără a fi o explicație valabilă pentru toți.

5.1. Adversitatea în copilărie: definiții, măsurare, amploare

Termenul de adversitate desemnează condiții sau evenimente care depășesc resursele obișnuite de adaptare ale copilului și care, prin gravitate, repetare sau lipsa unui adult protector, pot modifica traiectoria dezvoltării. În literatura despre adicție, el se suprapune parțial cu doi termeni vecini. Trauma înseamnă, în sensul DSM-5-TR, expunerea la moarte, la vătămare gravă sau la violență sexuală, reală sau iminentă, trăită direct, văzută ca martor sau aflată despre o persoană apropiată [1]; neglijarea cronică sau umilirea repetată pot fi foarte dăunătoare fără să satisfacă acest criteriu. Stresul toxic, termen din pediatria americană, desemnează activarea puternică și prelungită a sistemelor de stres în absența unui adult care să atenueze reacția copilului [165]. În această carte, „adversitate” este termenul-umbrelă, „traumă” este rezervat evenimentelor care îndeplinesc criteriul de expunere, iar „stres” denumește procesul fiziologic și psihologic de răspuns.

Adversitățile se grupează de obicei în trei categorii. Maltratarea cuprinde abuzul fizic, emoțional și sexual, precum și neglijarea fizică și emoțională. Disfuncția din gospodărie include violența dintre adulți, consumul problematic de alcool sau droguri al unui părinte, boala psihică, încarcerarea unui membru al familiei și separarea

părinților. A treia categorie, adesea absentă din scalele clasice, cuprinde adversitățile din afara familiei: violența comunitară, victimizarea de către egali, sărăcia severă, discriminarea, migrația forțată sau instituționalizarea. Împărțirea a intrat în practica epidemiologică prin Studiul Experiențelor Adverse din Copilărie (EAC; *Adverse Childhood Experiences Study*, ACE), realizat în a doua jumătate a anilor '90 pe aproape zece mii de adulți dintr-un sistem american de asigurări de sănătate. Studiul a urmărit inițial șapte categorii de experiențe, extinse apoi la zece, și a arătat o relație gradată între numărul categoriilor raportate și frecvența comportamentelor de risc și a bolilor din viața adultă; a arătat, de asemenea, că adversitățile se grupează, adică persoana care raportează o categorie are o probabilitate mare să raporteze și altele [166].

Amploarea fenomenului este mare, dar greu de cuantificat. Metaanalizele bazate pe autoraportare indică faptul că o proporție importantă din populație a trăit în copilărie una sau mai multe forme de maltratare, cu frecvențe mai mari pentru abuzul emoțional și fizic decât pentru cel sexual; estimările bazate pe raportări oficiale sunt cu un ordin de mărime mai mici, ceea ce arată cât din fenomen rămâne nedocumentat [167]. În anchete efectuate între 2010 și 2013 în opt țări est-europene, printre care România, pe peste zece mii de adulți tineri, mai mult de jumătate dintre respondenți au raportat cel puțin o experiență adversă, iar cei cu patru sau mai multe aveau șanse semnificativ mai mari de comportamente dăunătoare sănătății, inclusiv consum de substanțe [168].

Măsurarea ridică probleme care condiționează tot ce urmează. Cele mai multe date provin din chestionare retrospective de autoraportare, în care adultul este întrebat despre ce s-a întâmplat cu decenii mai devreme. Acordul dintre aceste raportări și evaluările prospective sau documentele oficiale este slab: aceleași persoane sunt clasificate diferit de cele două tipuri de măsuri într-o proporție mare a cazurilor, iar coeficientul de concordanță este, în medie, scăzut [169]. Diferența nu înseamnă că raportările retrospective sunt „false". Într-un studiu longitudinal, experiențele de maltratare raportate subiectiv au fost asociate cu psihopatologia mai strâns decât cele documentate obiectiv, ceea ce sugerează că ele surprind aspecte relevante ale vulnerabilității, dar altele decât cele pe care le surprind dosarele [170]. Pentru cercetătorul interesat de cauzalitate, concluzia este incomodă: rezultatele depind de felul în care se măsoară expunerea.

Scorul EAC, care adună categoriile cu pondere egală, este comod, dar ascunde diferențele dintre forme, momentul expunerii și durata ei, și omite adversități frecvente din afara familiei, cum sunt violența comunitară sau victimizarea de către colegi [171]. O alternativă propune o abordare dimensională, în care amenințarea (violența, abuzul) și privarea (neglijarea, lipsa stimulării) ar urma căi de dezvoltare parțial diferite: amenințarea ar afecta cu precădere procesarea emoțională și reactivitatea la pericol, iar privarea, mai ales dezvoltarea cognitivă și a limbajului

[172]. Modelul este încă în curs de testare, dar are avantajul de a orienta atenția spre mecanisme, nu doar spre numărătoare. Momentul contează și el: în unele studii, debutul maltratării în primii ani de viață s-a asociat cu rezultate mai nefavorabile pe termen lung decât debutul mai târziu [173]. Pentru epidemiologie, un scor unic este util; pentru a înțelege istoria unei persoane, el spune însă prea puțin.

5.2. Adversitate și tulburări legate de substanțe: dovezi epidemiologice și limite

Legătura dintre adversitate și consumul de substanțe este una dintre cele mai bine documentate asocieri din epidemiologia psihiatrică. În Studiul EAC, fiecare categorie de adversitate se asocia cu o probabilitate mai mare de consum de droguri ilicite, iar riscul de debut timpuriu (înainte de 14 ani), de probleme legate de droguri și de dependență creștea gradat cu numărul categoriilor: la scorurile cele mai mari, el era de câteva ori mai mare decât la persoanele fără EAC [174]. O metaanaliză care a comparat persoanele cu patru sau mai multe EAC cu cele fără EAC a găsit asocieri slabe pentru comportamente ca inactivitatea fizică, moderate pentru fumat și consumul intens de alcool, puternice pentru consumul problematic de alcool și cele mai puternice pentru consumul problematic de droguri, alături de violența interpersonală și cea autodirijată [175]. O altă metaanaliză, privind efectele pe termen lung ale abuzului fizic și emoțional și ale neglijării, a regăsit consumul de droguri printre rezultatele asociate [176]. În anchetele realizate în mai multe țări sub egida Organizației Mondiale a Sănătății, adversitățile din copilărie au fost asociate cu toate clasele de tulburări psihice, inclusiv tulburările prin consum, cu o specificitate redusă; dacă asocierile ar fi cauzale, o parte substanțială a cazurilor ar putea fi atribuită adversităților [177].

Rezultatele depind însă de design. Într-un studiu clasic, copii cu maltratare documentată de instanțe au fost urmăriți până la vârsta adultă: asocierea dintre victimizarea documentată și abuzul de droguri a fost mai slabă și mai puțin consecventă decât cea observată când aceiași participanți raportau retrospectiv victimizarea [178]. Rezultatul nu infirmă asocierea, dar arată că ea este sensibilă la modul de măsurare: documentele oficiale surprind doar cazurile ajunse în atenția autorităților, iar raportările retrospective pot fi influențate de starea actuală a persoanei și de felul în care își interpretează istoria.

Asocierea poate fi explicată, în parte, și de factori care nu țin de adversitate în sine. Familiile în care apar maltratarea sau violența au mai des părinți cu tulburări psihice sau cu tulburări prin consum, venituri reduse și alte dificultăți, iar copiii primesc de la aceiași părinți atât mediul, cât și o parte din vulnerabilitatea genetică (capitolul 3). Studiile în care persoana expusă este comparată cu un frate sau cu un geamăn neexpus permit controlul parțial al acestor factori. Într-un studiu pe gemene, abuzul sexual din

copilărie s-a asociat cu tulburări psihiatrice și cu tulburări prin consum la vârsta adultă, iar asocierea a scăzut ca mărime, dar nu a dispărut în analiza între gemene discordante, ceea ce este compatibil cu un efect propriu al expunerii, nu doar cu confundarea familială [179]. Scăderea mărimii asocierii arată, în același timp, că o parte din efectul observat în populația generală nu era atribuibilă expunerii. Chiar scorul EAC amestecă, în plus, adversitatea cu un marker de risc: consumul problematic al unui părinte este numărat ca experiență adversă, dar este și un indicator al riscului genetic transmis copilului [158].

Direcția cauzală nu poate fi stabilită nici ea doar din aceste date. Într-o anchetă națională la adolescenți americani, victimizarea (agresiunea sexuală sau fizică, martorul violenței) a fost asociată cu abuzul de substanțe și cu dependența, alături de alți factori de risc, cum este istoricul familial de consum [180]. Consumul de substanțe poate, la rândul lui, să crească expunerea la violență, aspect reluat în secțiunea 5.4.

Cele mai solide argumente pentru un efect cauzal al mediului timpuriu provin din situații în care expunerea nu poate fi pusă pe seama alegerilor sau a genelor părinților. Un exemplu cu relevanță specială pentru România este cel al copiilor crescuți în instituțiile de ocrotire din anii ’90 și de la începutul anilor 2000. Proiectul de Intervenție Timpurie de la București a repartizat aleatoriu o parte dintre copiii instituționalizați în îngrijire de tip familial, în timp ce restul au continuat să primească îngrijire instituțională; copiii plasați mai devreme au avut rezultate cognitive mai bune decât cei rămași în instituții [181]. Studiul adoptaților români din Regatul Unit, urmăriți până la vârsta adultă tânără, a arătat că privarea severă în primii ani se asocia cu probleme persistente de atenție, de relaționare socială și de funcționare cognitivă, în funcție de durata privării [182]. Aceste cohorte oferă dovezi puternice despre efectele privării asupra dezvoltării, dar datele despre consumul de substanțe ca rezultat sunt mai puține și nu permit, deocamdată, concluzii la fel de ferme.

Tabelul 5.1. Designurile folosite în studiul legăturii dintre adversitate și adicție: ce pot și ce nu pot arăta

Design	Exemplu	Ce poate arăta	Limite principale
Transversal, cu raportare retrospectivă	Studiul EAC	Asocieri; gradient după numărul de adversități	Distorsiuni de memorie; confundare; direcție incertă
Cohortă prospectivă cu adversitate documentată	Copii cu maltratare documentată, urmăriți până la vârsta adultă	Succesiune în timp; măsurare independentă de starea actuală	Cazuri nedocumentate; pierderi din eșantion; confundare familială
Comparație între gemeni sau frați	Gemene discordante pentru abuz sexual	Control parțial al factorilor genetici și familiali comuni	Eșantioane mici; factori care diferă între gemeni; mecanism neexplicat

Design	Exemplu	Ce poate arăta	Limite principale
Experiment natural sau randomizat	Copii din instituții, plasați aleatoriu în îngrijire de tip familial	Cea mai solidă inferență cauzală pentru privarea severă	Generalizare limitată; puține date despre consum
Modele animale	Separare maternă sau izolare neonatală	Mecanisme biologice în condiții controlate	Transpunere limitată la om; protocoale eterogene
Studii neuroendocrine și imagistice	Răspunsul cortizolic la stres; eliberarea de dopamină	Corelate biologice ale adversității	Eșantioane mici; design transversal; rezultate eterogene

Notă: tabel construit pe sursele citate în capitol [166,178,179,181,183,184].

Tabelul 5.1 aduce împreună aceste designuri. Ce reiese din această secțiune ține, în primul rând, de proporții: adversitatea timpurie este un factor de risc nespecific, de mărime moderată până la mare în asocierile brute, pentru adicții, dar mărimea efectului cauzal este probabil mai mică decât cea indicată de aceste asocieri, iar fiecare design răspunde la o altă parte a întrebării.

5.3. Stresul, axa hipotalamo-hipofizo-suprarenală și sistemele de recompensă

Răspunsul la stres este un sistem adaptativ. Percepția unei amenințări activează amigdala și, prin hipotalamus, două sisteme: sistemul simpatico-adrenomedular, care eliberează catecolamine în câteva secunde, și axa hipotalamo-hipofizo-suprarenală (HHS), în care hormonul de eliberare a corticotropinei (CRH) stimulează secreția de hormon adrenocorticotrop (ACTH) din hipofiză, iar acesta, secreția de cortizol din cortexul suprarenal. Cortizolul mobilizează energia și, prin receptorii pentru glucocorticoizi din hipocamp, cortexul prefrontal și hipotalamus, oprește răspunsul printr-un mecanism de feedback negativ. Stresul acut, controlabil și limitat în timp este în general adaptativ; activarea repetată sau prelungită, mai ales când nu poate fi controlată, produce uzura numită sarcină alostatică, cu efecte asupra creierului, metabolismului și imunității [185].

Sistemul se maturizează în cursul dezvoltării și este sensibil la mediu. Efectele stresului asupra creierului diferă după vârsta la care apare expunerea, pentru că hipocampul, amigdala și cortexul prefrontal se maturizează în ritmuri diferite și au densități diferite de receptori pentru glucocorticoizi [186]. În primii ani, prezența unui îngrijitor sensibil atenuează răspunsul HHS, iar absența lui lasă copilul expus (capitolul 4) [133]. Stresul intens și necontrolabil afectează, în plus, capacitatea de reglare. El reduce funcționarea cortexului prefrontal, prin eliberarea rapidă de catecolamine și prin activarea unor cascade moleculare, și întărește în același timp controlul exercitat de amigdală și de circuitele implicate în comportamentele habituale, astfel încât strategiile de reglare cognitivă, care depind de cortexul

prefrontal, devin mai greu de folosit tocmai când sunt mai necesare [187]. Pentru un adolescent a cărui rețea prefrontală este încă în maturare (capitolul 2) și care are o istorie de adversitate, acest efect ar putea face diferența dintre o tentație rezistată și una urmată.

La om, rezultatele privind efectele adversității asupra axei HHS nu converg către o semnătură unică. Un studiu a găsit un răspuns exagerat al ACTH la un factor de stres la femei cu abuz în copilărie, mai ales la cele cu depresie actuală [184]; o metaanaliză a răspunsului cortizolic la stresul social a găsit, dimpotrivă, un răspuns atenuat la adulții cu adversitate timpurie, cu diferențe după tipul adversității [188]. O sinteză despre dezvoltarea copiilor arată că direcția efectului depinde de tipul, momentul și cronicitatea adversității, de simptomele psihiatrice asociate și de metodele de măsurare [189]. În loc să vorbim despre „hiperactivare" sau „epuizare" a axei, este mai exact să vorbim despre o recalibrare a răspunsului, ale cărei consecințe pentru comportament nu sunt încă bine înțelese. Studiile au, de regulă, eșantioane mici, măsoară cortizolul în puține momente și sunt transversale. Metilarea receptorului de glucocorticoizi, evocată în capitolul 3, rămâne o ipoteză de legătură între adversitate și reactivitatea la stres, susținută la om în principal de studii corelaționale pe eșantioane mici, inclusiv postmortem [107].

Dovezile care leagă stresul timpuriu de vulnerabilitatea la substanțe provin în mare parte din modele animale. La șobolan, izolarea neonatală a potențat căutarea de cocaină la vârsta adultă [190]. La macaci, animalele crescute doar cu semeni, fără mamă, au consumat mai mult alcool decât cele crescute de mamă, mai ales după stres [183]. Rezultatele sunt coerente cu ideea unei vulnerabilități induse de mediul timpuriu, dar nu pot fi transpuse direct la om: protocoalele diferă mult, efectele variază cu sexul, specia și condițiile experimentale, iar modelul separării materne, folosit pe scară largă, nu reproduce adversitatea umană, care este socială, complexă și contextuală [191]. În același registru, modelele animale arată că stresul și glucocorticoizii cresc vulnerabilitatea la autoadministrarea de droguri, probabil prin interacțiunea cu sistemele dopaminergice [192].

Dacă stresul timpuriu recalibrează sistemele de recompensă la om este o întrebare deschisă. Studii mici de neuroimagistică au arătat că adulții sănătoși care au raportat îngrijire maternă mai redusă în copilărie au eliberat mai multă dopamină în striatul ventral ca răspuns la un stres psihologic [193], iar adulții cu istoric de adversitate în copilărie au avut o eliberare mai mare de dopamină în striatul ventral după amfetamină [194]. Ambele rezultate ar fi compatibile cu o reactivitate dopaminergică crescută, de tip sensibilizare, la stres și la substanțe. Ele provin însă din eșantioane mici, de ordinul zecilor de persoane, și nu au fost încă replicate pe scară largă, iar într-un alt registru o sinteză sistematică a arătat mai degrabă o răspunsivitate redusă la recompensă, asemănătoare anhedoniei, la persoanele cu stres timpuriu [195]. Cele două tipare nu

se exclud: ar putea coexista un răspuns atenuat la recompensele naturale și unul amplificat la substanțe, dar aceasta este, deocamdată, o ipoteză.

La persoanele care au deja o tulburare prin consum, legătura dintre stres și consum este mai bine documentată. În studii de laborator, stresul indus prin imagerie a crescut pofta de consum și a modificat răspunsul HHS, iar cele două măsuri au prezis recăderea ulterioară la persoane cu dependență de cocaină [196]. Modelele neurobiologice descriu această legătură prin sisteme de stres extrahipotalamice, în care CRH, dinorfina și noradrenalina contribuie la afectul negativ din sevraj și la întărirea negativă a consumului (capitolul 2) [44,197]. Stresul poate, deci, acționa în două puncte ale traiectoriei: la început, crescând vulnerabilitatea la inițiere și la tranziția spre consum regulat, și mai târziu, ca declanșator al recăderii. Datele la om sunt mai consistente pentru a doua verigă decât pentru prima.

5.4. Trauma, simptomele posttraumatice și disocierea

Nu orice adversitate este traumă, iar nu orice traumă duce la tulburare de stres posttraumatic (TSPT; *posttraumatic stress disorder*, PTSD). DSM-5-TR definește TSPT prin patru grupe de simptome după o expunere traumatică: intruziuni (amintiri, coșmaruri, flashback-uri), evitare, alterări negative ale cogniției și dispoziției și hiperactivare; un subtip disociativ include depersonalizarea și derealizarea [1]. CIM-11 introduce, în plus, o formă distinctă, TSPT complex, care adaugă simptomelor TSPT tulburări persistente de organizare a sinelui, adică dereglare afectivă, imagine de sine negativă și dificultăți relaționale, în special după traume interpersonale repetate sau prelungite, adesea din copilărie [3,198]. Suprapunerea cu tema autoreglării din capitolul 4 este evidentă: ceea ce în TSPT complex se numește dereglare afectivă este, în limbajul acestei cărți, o capacitate de autoreglare compromisă.

Comorbiditatea dintre TSPT și tulburările prin consum este frecventă și bidirecțională. Într-un studiu național australian, persoanele cu TSPT aveau un risc semnificativ mai mare de tulburări prin consum de substanțe decât cele fără TSPT, iar suprapunerea a fost documentată și în sens invers [199]. O sinteză sistematică a comorbidității dintre TSPT și consumul problematic de alcool a confirmat suprapunerea și a subliniat eterogenitatea metodologică a studiilor, mai ales pentru eșantioanele clinice [200].

Sensul relației a fost examinat în studii prospective. Într-un studiu longitudinal la adulți tineri dintr-un sistem de asigurări de sănătate, TSPT a crescut riscul tulburărilor ulterioare prin consum de droguri, în timp ce tulburările prin consum nu au crescut riscul de TSPT după expunerea la traumă, ceea ce susține o cale de tip automedicație [201]. Persoanele care folosesc droguri sunt, în plus, mai des expuse la evenimente violente, în parte din cauza stilului de viață și a contextelor în care procură și consumă

substanțele [202]. Ambele sensuri sunt, așadar, plauzibile și pot coexista. O parte din asociere reflectă, de asemenea, vulnerabilități comune, cum sunt temperamentul, adversitatea timpurie sau tulburările părinților.

Ipoteza automedicației este aplicată frecvent în TSPT: substanțele ar atenua hiperactivarea, intruziunile și starea de alertă. O sinteză sistematică a dovezilor privind această ipoteză pentru consumul de alcool în TSPT a găsit sprijin parțial și inconstant, cu rezultate mai bune în studiile cu monitorizare repetată decât în cele transversale [203]. În practica clinică, ușurarea de scurtă durată are un cost: evitarea, inclusiv cea realizată prin substanțe, împiedică procesarea amintirii traumatice și menține simptomele [204], iar efectele de sevraj pot, la rândul lor, să imite sau să amplifice hiperactivarea.

Disocierea, adică ruptura parțială a integrării dintre conștiință, memorie, identitate și percepție, apare ca simptom în TSPT și în tulburările disociative și se asociază constant cu istoricul de traumă, în special de traumă timpurie și repetată [205]. Literatura despre disociere la persoanele cu tulburări prin consum este mai restrânsă și provine în principal din eșantioane clinice și transversale, iar interpretarea ei este dificilă din mai multe motive. Unele substanțe, cum sunt canabisul, halucinogenele și ketamina, induc ele însele depersonalizare și derealizare, de aceea criteriile diagnostice cer excluderea efectului substanței [1]. Disocierea poate fi o consecință a traumei, dar și un factor care face consumul mai atrăgător, dacă efectul substanței este căutat tocmai pentru amorțire sau detașare. Ca indicator clinic, ea este utilă în evaluare; ca mecanism, este mai puțin documentată decât simptomele de TSPT.

5.5. De la adversitate la adicție: mecanisme, traiectorii și excepții

Datele discutate până aici se pot ordona în câteva mecanisme intermediare, care nu se exclud și nu au aceeași susținere empirică. Primul este reactivitatea modificată la stres, cu consecințe asupra sistemelor de recompensă și asupra recăderii (secțiunea 5.3). Urmează dereglarea emoțională și evitarea, în care substanța devine o strategie de reglare disponibilă (capitolul 4 și secțiunea 5.4). Un al treilea mecanism este debutul timpuriu al consumului, favorizat de lipsa supravegherii, de grupurile de egali cu risc și de accesul la substanțe, care accelerează trecerea spre tulburare (capitolul 6) [174,206]. Psihopatologia asociată, în special tulburările depresive și anxioase, TSPT și tulburările de comportament, crește la rândul ei riscul de consum. Trebuie avută în vedere și continuarea adversității: copilul expus la violență în familie rămâne adesea expus și la sărăcie, la instabilitate rezidențială și la medii în care consumul este frecvent. În fine, intervine comunitatea de vulnerabilități (gene, temperament, psihopatologia părinților), care influențează atât riscul de a fi expus la adversitate, cât și riscul de consum (capitolul 3). Tabelul 5.2 rezumă aceste mecanisme și nivelul actual al dovezilor.

Tabelul 5.2. Mecanisme propuse între adversitatea timpurie și adicție și nivelul actual al dovezilor

Mecanism intermediar	Cum ar contribui la adicție	Nivelul dovezilor
Reactivitate modificată la stres (axa HHS)	Substanța devine un mod de reducere a tensiunii; stresul declanșează craving și recădere	Consistente la animale; eterogene la om; mai bune pentru recădere decât pentru inițiere
Dereglare emoțională și evitare	Substanța servește ca strategie de reglare sau de evitare a stărilor interne	Asocieri robuste; direcția cauzală mixtă și bidirecțională
Reactivitate dopaminergică modificată	Răspuns mai intens la substanță sau la stres; anhedonie față de recompensele naturale	Limitate: eșantioane mici, fără replicare pe scară largă
Debut timpuriu al consumului	Trecere mai rapidă de la experimentare la tulburare	Consistente în studii observaționale
Simptome posttraumatice și disociere	Automedicație, evitare, amorțire	Consistente pentru TSPT; mai puține pentru disociere
Continuarea adversității și a mediilor cu risc	Expunere repetată, lipsa sprijinului, acces la substanțe	Plauzibile; greu de separat de adversitatea inițială
Vulnerabilități comune (gene, temperament, psihopatologia părinților)	Confundare sau co-transmitere a riscului	Substanțiale, în proporții variabile

Notă: tabel construit pe sursele citate în capitol [158,174,194,196,201,206].

Un cadru util pentru legarea acestor mecanisme este cel al cascadelor dezvoltamentale, în care o dificultate dintr-un domeniu generează dificultăți în alte domenii și consolidează o traiectorie [21]. Adversitatea timpurie poate afecta reglarea emoțională și atenția; acestea pot duce la dificultăți școlare și relaționale, la respingere din partea egalilor și la apropierea de grupuri cu comportament deviant; consumul timpuriu afectează, la rândul lui, școala, relațiile și accesul la sprijin, iar consecințele lui produc noi stresori. Fiecare verigă poate fi întreruptă, iar niciuna nu este obligatorie. În plus, adversitățile din copilărie nu prezic un singur rezultat: ele cresc probabilitatea unei game largi de tulburări, cu specificitate redusă [177], ceea ce este compatibil cu ideea unei vulnerabilități generale, comună tulburărilor psihice, descrisă în capitolul 1 [23]. Aceasta este multifinalitatea: aceeași adversitate poate duce la depresie, la anxietate, la TSPT, la comportament antisocial, la o tulburare prin consum sau la nicio tulburare, iar ceea ce face ca unele persoane să dezvolte o adicție este interacțiunea dintre adversitate și alte condiții, precum disponibilitatea substanței, vulnerabilitatea genetică, temperamentul și normele grupului. Interacțiunea cu variantele genetice a fost mult timp o direcție de speranță; după cum s-a arătat în capitolul 3, interacțiunile dintre genele candidate și adversitate raportate în primele studii nu au rezistat bine replicării în eșantioane mari, așa că „vulnerabilitatea” care interacționează cu adversitatea nu poate fi identificată, deocamdată, printr-un test genetic.

Sexul modifică, la rândul lui, traiectoria. Într-o sinteză cantitativă a cercetării din douăzeci și cinci de ani, femeile au fost mai expuse la agresiune sexuală și la abuz sexual în copilărie și au avut un risc mai mare de TSPT după expunere, în timp ce bărbații au fost, în ansamblu, mai expuși la evenimente traumatice [207]. În adicții, studiile clinice și preclinice au descris diferențe de sex în ritmul progresiei de la inițiere la tulburare, în rolul stresului în recădere și în comorbiditate, fără ca mecanismele să fie pe deplin înțelese [208]. Traiectoriile descrise în acest capitol nu sunt, așadar, identice la femei și la bărbați, iar generalizările făcute pornind de la un singur sex trebuie evitate.

Excepțiile merită atenție explicită, pentru că sunt ignorate de explicațiile care fac din traumă o cauză universală. Prima categorie este a persoanelor expuse la adversitate care nu dezvoltă nicio adicție. În Studiul EAC, de exemplu, majoritatea participanților cu scoruri ridicate nu raportau dependență de droguri [174]; unii au o evoluție bună în ciuda adversității, alții dezvoltă alte probleme. Diferențele de răspuns reflectă, în parte, diferențe de sensibilitate la mediu, discutate în capitolele 3 și 4 [102], și, în parte, diferențe în ceea ce a urmat după adversitate. A doua categorie este a persoanelor cu adicție fără adversitate raportată: ea poate apărea la persoane crescute în medii sigure, prin predispoziție genetică, temperament impulsiv, prima expunere într-un mediu permisiv, tratament medical cu substanțe cu potențial adictiv sau practici culturale de consum. Un clinician care caută trauma în toate poveștile de adicție riscă să o găsească acolo unde nu există, prin întrebări sugestive, sau să nu o recunoască acolo unde există, dar nu este raportată din rușine sau din lipsa cuvintelor. Mai potrivită este o curiozitate clinică deschisă decât pornirea de la o ipoteză prestabilită.

Pentru evaluare, toate acestea au două consecințe practice. Întrebările despre adversitate fac parte dintr-o anamneză dezvoltamentală completă, dar se pun cu tact, într-un moment în care persoana are suficientă siguranță, fără a anticipa răspunsul: lipsa unei istorii de traumă nu încheie discuția, după cum prezența ei nu o face completă. Când adversitatea este prezentă, ea se tratează ca una dintre variabilele formulării de caz (capitolul 8), alături de temperament, psihopatologie, context și resurse.

> **Vinietă clinică (exemplu fictiv).** Dana și Vlad au 32 de ani și se prezintă la un serviciu pentru adicții. Dana a crescut într-o familie în care tatăl consuma alcool și era violent; în adolescență a început să bea în weekend „ca să nu mai gândească", iar acum bea zilnic, are coșmaruri și tresare la zgomote puternice. Sora ei mai mare, crescută în aceeași casă, nu a dezvoltat nicio tulburare prin consum. Vlad provine dintr-o familie caldă, fără evenimente adverse semnificative; a început să parieze la 16 ani, cu prietenii, iar mai târziu a consumat cocaină la petreceri, în medii în care consumul era normal, pe fondul unei impulsivități marcate din copilărie. La Dana, adversitatea, evitarea și simptomele posttraumatice par să organizeze traiectoria; la Vlad, temperamentul și contextul social par mai importante; sora Danei arată că expunerea nu este suficientă. O formulare dezvoltamentală le tratează diferit, fără a căuta trauma peste tot și fără a o ignora acolo unde există.

5.6. Factori protectivi și limitele cunoașterii

Reziliența în fața adversității este înțeleasă astăzi ca un proces, care rezultă din interacțiunea dintre caracteristicile copilului, relațiile lui și resursele din mediu [26,27]. Mecanismele protectoare descrise de Rutter nu reprezintă simplul revers al factorilor de risc: ele reduc impactul riscului, întrerup lanțurile de reacții negative, sprijină stima de sine și autoeficacitatea și deschid oportunități [209]. În studiul de pe insula Kauai (capitolul 4), relația stabilă cu un adult grijuliu a fost unul dintre cei mai constanți factori protectori [163]. Într-o anchetă pe adulți din Țara Galilor, persoanele cu patru sau mai multe EAC care raportau că au avut în copilărie un adult de încredere prezentau mai rar comportamente dăunătoare sănătății, inclusiv consum problematic, decât cele fără un astfel de adult [210]; fiind un design transversal și retrospectiv, rezultatul nu permite concluzii cauzale, dar este în linie cu celelalte date.

Factorii protectori nu acționează uniform. Un adult de încredere contează mai mult la unii copii decât la alții, un temperament flexibil ajută în unele medii, iar resursele comunității cântăresc mai ales când familia este slabă. Pentru adicție, protecția pare să treacă prin aceleași mecanisme ca riscul, în sens invers: reglare emoțională mai bună, relații de sprijin, supraveghere și oportunități alternative. Practic, aceasta înseamnă că intervențiile care întăresc relațiile și autoreglarea, discutate în capitolul 8, au sens și atunci când adversitatea nu mai poate fi anulată.

Cunoașterea actuală are și limite importante. Prima ține de măsurare: expunerea este evaluată, de regulă, retrospectiv, cu acord slab față de măsurile prospective și cu omiterea unor adversități importante. Urmează problema inferenței: asocierile sunt parțial confundate cu factori familiali și genetici, iar designurile care ar permite concluzii cauzale sunt rare. În privința mecanismelor, dovezile biologice la om sunt eterogene, iar cele mai consistente provin din modele animale, a căror transpunere este limitată. La nivelul aplicării, scorul EAC, util în epidemiologie, are o capacitate slabă de predicție la nivel individual; într-un studiu care a testat această utilizare, scorurile s-au dovedit insuficient de sensibile și de specifice pentru a anticipa rezultatele nefavorabile ale unei persoane luate separat [211]. În sfârșit, generalizarea rămâne limitată: cea mai mare parte a datelor provin din țări occidentale, iar semnificația și frecvența adversităților diferă între culturi și contexte.

Un tablou rezonabil este, așadar, acesta: adversitatea timpurie este unul dintre cei mai bine documentați factori de risc nespecifici pentru adicție, cu mecanisme biologice și psihologice plauzibile și parțial demonstrate; nu este prezentă la toate persoanele cu adicție și nu duce singură la tulburare, iar efectul ei depinde de momentul, forma și contextul expunerii și de resursele disponibile după aceea. Perioada în care aceste vulnerabilități întâlnesc maximum de oportunitate și de presiune socială este adolescența, tema capitolului următor.

Capitolul 6. Adolescența: perioadă sensibilă pentru debutul și evoluția comportamentelor adictive

Adolescența este perioada în care se concentrează inițierea consumului de substanțe și, în același timp, una dintre cele mai bune ocazii de a influența traiectoriile de risc. Într-un sondaj efectuat în 2019 pe aproape o sută de mii de elevi de 15-16 ani din 35 de țări europene, aproximativ patru din cinci declarau că au consumat alcool cel puțin o dată în viață și aproximativ unul din șase că a încercat cannabis [212]. Experimentarea este, așadar, frecventă la această vârstă, în timp ce tulburarea prin consum apare doar la o parte dintre cei care experimentează (secțiunea 6.5), iar distanța dintre cele două este tema capitolului. Capitolul tratează adolescența ca etapă de dezvoltare, nu doar ca perioadă de imaturitate cerebrală. Urmărește ce arată studiile longitudinale despre recompensă, căutarea senzațiilor și controlul inhibitor, apoi rolul egalilor, al normelor și al contextului, relația dintre vârsta debutului și evoluția ulterioară, consecințele consumului asupra dezvoltării și factorii care pot întrerupe o traiectorie de risc.

6.1. Adolescența ca etapă de dezvoltare: biologie, cogniție, emoție

Definiția adolescenței s-a extins. Organizația Mondială a Sănătății o plasează între 10 și 19 ani, dar o analiză din 2018 a argumentat, pornind de la debutul mai timpuriu al pubertății și de la amânarea rolurilor adulte (încheierea studiilor, stabilirea unei relații de cuplu, parentalitatea), pentru un interval de la 10 la 24 de ani [213]. Începutul este biologic, dar sfârșitul este în mare parte social și variază între societăți. Definiția largă cuprinde și o parte dintre studenții cărora li se adresează cartea, iar faptul are o consecință practică: debutul tulburărilor prin consum se plasează, de regulă, spre capătul superior al intervalului. Într-o metaanaliză a 192 de studii epidemiologice din lume, tulburările prin consum de substanțe au debutat înainte de 18 ani în 15,2% dintre cazuri și înainte de 25 de ani în 48,8%, cu un maxim al vârstei de debut la 19,5 ani [214].

Pubertatea marchează începutul. Maturarea hormonală și modificările cerebrale discutate în capitolul 2 se însoțesc de schimbări ale sensibilității la recompensa socială, ale reactivității emoționale și ale capacității de planificare. Stadiul pubertar,

nu doar vârsta cronologică, pare să conteze pentru debutul consumului: într-o cohortă comunitară urmărită din copilărie, maturarea pubertară a contribuit la prezicerea debutului consumului de alcool [215]. O interpretare plauzibilă, nu o concluzie demonstrată, este că maturarea biologică mai timpurie poate expune copilul la contexte sociale și la presiuni pentru care dezvoltarea lui psihosocială nu este încă pregătită; ideea este înrudită cu decalajul de maturitate descris de Moffitt (capitolul 1) [34].

În plan cognitiv, capacitatea de raționament este apropiată de cea adultă încă din adolescența mijlocie, dar folosirea ei în situații încărcate emoțional și social, sub presiunea timpului, a recompensei imediate sau a prezenței egalilor, se maturizează mai târziu [56]. Distincția dintre cogniția „rece", aplicată în condiții de calm, și cea „fierbinte", aplicată în situații cu miză afectivă, explică de ce un adolescent care cunoaște riscurile le poate ignora în momentul tentației. Din punct de vedere afectiv, adolescența este și perioada în care apar multe tulburări psihice: pentru ansamblul lor, vârsta maximă de debut este de 14,5 ani, iar 34,6% dintre cazuri încep înainte de 14 ani și 62,5% înainte de 25 de ani [214]. Se creează astfel o fereastră în care vulnerabilitățile afective, noile libertăți și accesul la substanțe se întâlnesc, iar consumul poate fi, la unii tineri, o încercare de reglare a unor stări deja prezente (capitolul 4).

Nu orice trăsătură a adolescenței este însă un risc. Sensibilitatea crescută la recompensa socială și flexibilitatea scopurilor susțin învățarea, explorarea și comportamentul prosocial, iar reorganizarea circuitelor socio-afective face din această etapă o perioadă de oportunitate pentru educație, relații formative și intervenții [61,216]. Același mecanism care face influența egalilor mai puternică la 15 ani poate face, în condiții favorabile, ca un grup de prieteni, un mentor sau o echipă sportivă să aibă o influență protectoare.

Un cuvânt despre terminologie. Expresia „perioadă critică" provine din neuroștiința sistemelor senzoriale, unde desemnează o fereastră în care experiența este necesară pentru dezvoltarea normală a unei funcții și în care efectele absenței sau ale distorsiunii ei sunt în mare parte ireversibile; „perioada sensibilă" este o noțiune mai largă, care indică o fereastră în care experiența are efecte deosebit de puternice, dar în care schimbarea rămâne posibilă [217]. Adolescența a fost propusă ca perioadă sensibilă pentru dezvoltarea cognitivă și socio-afectivă [63,218], dar nu există dovezi că ar fi o fereastră critică în care expunerea la substanțe produce efecte ireversibile. Cartea folosește, de aceea, termenul de perioadă sensibilă, iar alegerea are și o miză de fond: adolescența influențează probabilitatea unor evoluții, fără să le decidă dinainte.

6.2. Recompensă, căutarea senzațiilor și control inhibitor: ce arată studiile longitudinale

Studiile longitudinale permit să se vadă cum se schimbă căutarea senzațiilor și autocontrolul în timp, nu doar cum diferă grupurile de vârstă. Într-un eșantion mare urmărit de la adolescență la începutul vârstei adulte, căutarea senzațiilor a crescut în prima parte a adolescenței și a scăzut apoi, în timp ce impulsivitatea, în sensul dificultății de a planifica și de a amâna satisfacția, a scăzut constant, iar cele două dimensiuni au avut traiectorii distincte [219]. Într-un studiu realizat în mai multe țări, pe participanți cu vârste între 10 și 30 de ani, căutarea senzațiilor a crescut în adolescență și a atins un maxim spre sfârșitul acesteia sau la începutul vârstei adulte, în timp ce autoreglarea a crescut aproape liniar până în a treia decadă a vieții; tiparul a fost regăsit în culturi diferite, dar cu diferențe de moment între ele [220].

Aceste curbe medii ascund diferențe individuale mari. Adolescenții diferă în nivelul de la care pornesc și în ritmul schimbării, iar riscul adictiv este, în medie, mai mare la cei cu căutare ridicată a senzațiilor, impulsivitate ridicată sau ambele. O metaanaliză a studiilor despre trăsăturile de personalitate legate de impulsivitate și consumul de alcool în adolescență a găsit asocieri pozitive, în general de mărime mică până la moderată, care diferă după dimensiunea analizată [221]. Diferențele nu sunt fixe: ele se formează din temperament, genetică și experiență (capitolele 3 și 4), și sunt modelate de context, de la monitorizarea parentală la norma grupului.

Studiile neuroimagistice longitudinale, discutate în capitolul 2, au arătat că diferențele de activare în sarcini de inhibiție și de memorie de lucru preced debutul consumului intens, iar un model multidimensional construit la 14 ani a distins, cu o acuratețe moderată, viitorii consumatori excesivi de alcool de la 16 ani [53,54]. Un alt rezultat complică imaginea unei hiperreactivități generale la recompensă. Într-un studiu pe adolescenți cu căutare crescută a noului, un răspuns mai slab al striatului ventral la recompensa anticipată a prefigurat consumul problematic de droguri ulterior [222]. Relația dintre reactivitatea striatală și risc nu pare, așadar, monotonă: la unii adolescenți riscul ar fi legat de o sensibilitate crescută la recompensă, la alții de una redusă, care ar putea împinge spre stimulări mai intense; un răspuns atenuat la recompensă a fost descris și după adversitatea timpurie (secțiunea 5.3). Modelul cu două sisteme discutat în capitolul 2 [60] descrie tiparul mediu al dezvoltării, dar rezultate de acest tip arată că el nu se poate aplica mecanic fiecărui adolescent.

În ansamblu, datele longitudinale susțin trei idei. Mai întâi, diferențele de căutare a senzațiilor și de control sunt anterioare consumului și îl prezic într-o măsură modestă. Apoi, relația nu se reduce la „prea multă” recompensă și „prea puțin” control: profilul contează, iar subgrupuri diferite pot avea mecanisme diferite, de la hiperreactivitate la hiporeactivitate și la deficit de control. În al treilea rând, prezicerea individuală este, cu instrumentele actuale, insuficientă: nicio măsură neurocognitivă nu poate identifica un adolescent care „va deveni dependent”, ceea ce face ca prevenția să se sprijine pe factori de risc cumulați și pe context, nu pe testarea individuală (capitolul 8).

6.3. Grupul de egali, normele sociale și autonomia

Pe parcursul adolescenței crește timpul petrecut cu egalii, iar părerea lor cântărește mai mult în decizii. Experimentele de laborator arată că efectul este măsurabil și că se modifică cu vârsta. Într-un joc de conducere pe calculator, participanții au asumat mai multe riscuri atunci când erau observați de colegi decât atunci când jucau singuri; efectul a fost mai mare la adolescenți decât la tinerii de 18-22 de ani și a lipsit la adulți [223]. Într-un experiment de imagistică funcțională cu o sarcină asemănătoare, prezența colegilor a crescut asumarea riscurilor și a amplificat activitatea unor regiuni asociate recompensei la adolescenți, dar nu la adulți [224]. Rezistența autoraportată la influența egalilor crește, la rândul ei, mai ales între 14 și 18 ani [225]. Aceste experimente măsoară asumarea de riscuri într-un joc, nu consumul de substanțe, și nu stabilesc prin ele însele că influența egalilor este dăunătoare prin natura ei (secțiunea 6.1).

Pentru adicții, întrebarea cauzală este alta: asemănarea dintre consumul unui adolescent și cel al prietenilor săi vine din influență, din selecție sau din ambele? Corelația poate avea trei surse. Adolescenții aleg prieteni care le seamănă (selecție), prietenii se modifică reciproc (influență), iar toți împart același context, adică aceeași școală, același cartier și aceeași ofertă de substanțe. Analiza clasică a prieteniilor din adolescență a arătat că asemănarea, inclusiv în privința consumului de marijuana, provine atât din selecție, cât și din socializare [226]; sinteze mai recente subliniază că influența este bidirecțională și depinde de caracteristicile adolescentului și ale grupului [227]. Un studiu cu design genetic informativ a sugerat că o parte din asocierea cu consumul prietenilor reflectă corelația gene-mediu, în care predispoziția moștenită orientează alegerea prietenilor, și că riscul genetic se exprimă mai mult în grupurile în care mulți prieteni consumă [228]. Selecția și influența nu se exclud: același adolescent poate alege un grup care îi seamănă și poate fi, apoi, modelat de el.

Un mecanism bine documentat al influenței negative este antrenamentul deviant (*deviancy training*). În observații directe ale discuțiilor dintre prieteni apropiați de 13-14 ani, reacția pozitivă (râsul, aprobarea) la conversațiile despre încălcarea regulilor a prezis creșterea comportamentului delincvent și a consumului de substanțe în următorii doi ani, după controlul nivelului anterior [229]. Mecanismul invocat este învățarea prin întărire socială: comportamentul este modelat mai puțin de presiunea explicită și mai mult de recompensa imediată pe care o reprezintă atenția și apartenența. Din aceeași logică decurge un risc pentru intervenții: grupurile care reunesc adolescenți cu risc ridicat pot, mai ales când activitatea este puțin structurată, să accentueze comportamentul-problemă pe care își propun să-l reducă [230] (secțiunea 6.6).

Pe lângă prietenii reali, contează și normele percepute. O sinteză a studiilor pe studenți a arătat că aceștia tind să supraestimeze cât beau colegii lor și că percepția acestei norme se asociază constant cu consumul propriu [231]. Pentru că percepția poate fi corectată cu informații exacte, ea a devenit ținta unor intervenții de feedback normativ (capitolul 8).

Observația privește și mediul universitar: un student care crede că ceilalți beau mai mult decât o fac în realitate este expus unei norme mai permisive decât cea reală.

Pe măsură ce crește influența egalilor, rolul familiei se transformă, fără să dispară. Rolul monitorizării parentale și al unei relații în care adolescentul poate vorbi a fost discutat în capitolul 4. Un aspect specific adolescenței este ritmul în care părinții își retrag controlul: retragerea prea timpurie, în numele autonomiei, a fost asociată cu afilierea la egali deviați și cu amplificarea comportamentelor-problemă [150]. Autonomia este o nevoie firească a dezvoltării; riscul apare atunci când ea nu este însoțită de relație și de repere.

În ansamblu, datele descriu egalii ca pe un context care amplifică sau atenuează vulnerabilități preexistente, nu ca pe o cauză independentă de ceea ce aduce adolescentul în grup. Din punct de vedere clinic, pe lângă întrebarea cu cine se întâlnește tânărul, sunt utile și altele: cum a ajuns în acel grup și ce primește acolo (atenție, sprijin, apartenență) din ceea ce nu găsește în altă parte.

6.4. Disponibilitate, accesibilitate și context: familie, școală, comunitate

Consumul unui adolescent depinde de ce este disponibil, acceptat și accesibil ca preț, iar aceste condiții se schimbă în timp. Cele mai solide dovezi despre rolul contextului provin din evaluarea politicilor publice și din tendințele populaționale, nu din studiile asupra individului. Tabelul 6.1 ordonează nivelurile de influență după modelul factorilor de risc și de protecție, în care probabilitatea problemelor crește, în general, odată cu numărul factorilor de risc prezenți [147].

Tabelul 6.1. Niveluri de influență asupra consumului în adolescență și natura dovezilor

Nivel	Exemple de factori	Natura dovezilor
Individ	Căutarea senzațiilor, impulsivitate, psihopatologie asociată	Studii longitudinale; asocieri mici până la moderate, insuficiente pentru predicția individuală
Familie	Monitorizare și relație de încredere, consumul părinților, adversitate	Cohorte și studii de gemeni; asocieri consistente, parțial confundate genetic
Egali	Prieteni consumatori, norme percepute, antrenament deviant	Experimente, observații directe, studii longitudinale; selecția și influența sunt greu de separat
Școală	Conexiune cu școala, climat, reușită școlară	Cohorte longitudinale; asocieri consistente, direcția parțial incertă
Comunitate și politici	Preț și taxe, vârstă minimă, publicitate, disponibilitatea locală	Evaluări de politici și serii temporale; dovezile sunt mai bogate pentru alcool

Notă: tabel construit pe sursele citate în capitol [147,221,227,232,233].

Dovezile despre efectul reglementării sunt mai bogate pentru alcool decât pentru alte substanțe. O metaanaliză a 1003 de estimări din 112 studii a asociat prețurile și taxele mai mari cu un consum mai redus [233]. O sinteză a literaturii dintre 1960 și 2000 a arătat că, în majoritatea studiilor, creșterea vârstei minime legale de cumpărare a alcoolului s-a asociat cu mai puțin consum și cu mai puține accidente rutiere la tineri [234]. Expunerea la publicitate și la reprezentări media ale alcoolului s-a asociat, în studii longitudinale, atât cu inițierea consumului, cât și cu un consum mai mare la cei care beau deja [235]. Mărimea efectelor diferă între studii, iar transferul lor de la o țară la alta nu este automat; direcția datelor arată însă că accesul, prețul și norma cântăresc mult în dezvoltarea unei adicții, pentru că de ele depinde dacă vulnerabilitățile individuale ajung sau nu să se exprime.

Produsele noi arată cât de repede se schimbă contextul. Într-o metaanaliză a studiilor longitudinale, adolescenții și tinerii care începuseră cu țigara electronică au avut o probabilitate mai mare să fumeze ulterior țigarete clasice decât cei care nu o folosiseră [236]. Rezultatul a fost invocat în sprijinul ipotezei porții de intrare, discutată în secțiunea 1.5. Asocierea nu stabilește însă un efect cauzal: tinerii înclinați spre comportamente de risc pot încerca ambele produse, iar vulnerabilitatea comună rămâne o explicație alternativă. Întrebarea practică este, în orice caz, ce rol are disponibilitatea unor produse noi în decizia de a încerca nicotina.

Schimbările dintr-o generație arată același lucru. În anchetele ESPAD (*European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs*), proporția elevilor de 15-16 ani care fumaseră în ultima lună a scăzut, în medie, de la 33% în 1995 la 20% în 2019. Consumul episodic excesiv de alcool în ultima lună a fost de 35% în 2019, după un maxim de 43% în 2007, iar proporția celor care încercaseră cannabis cel puțin o dată a crescut de la 11% în 1995 la 16% în 2019, în timp ce aproximativ 40% încercaseră țigara electronică [212]. Variații de această amploare într-un interval scurt nu pot fi atribuite unei schimbări a predispoziției genetice; ele indică rolul ofertei, al reglementării și al normelor. Cifrele sunt autoraportate, provin din țări care nu au participat în toți anii și ascund diferențe mari între țări.

În adolescență, familia influențează și disponibilitatea substanțelor, pe lângă calitatea relației. O sinteză a studiilor longitudinale despre practicile parentale a asociat monitorizarea, sprijinul și regulile clare cu un consum de alcool mai redus la adolescenți, iar consumul părinților și atitudinile permisive față de alcool cu un consum mai ridicat [151]. Oferirea de alcool de către părinți, uneori justificată prin ideea că îl învață pe copil să bea responsabil, ilustrează cum se întâlnesc atitudinea și accesul. Într-o cohortă australiană urmărită prospectiv, adolescenții cărora părinții le dăduseră băuturi alcoolice au avut mai târziu un risc mai mare de consum excesiv, de consecințe legate de alcool și de simptome de tulburare prin consum de alcool decât cei care nu primiseră [237]. Rezultatul este observațional, iar familiile care oferă

alcool pot diferi și în alte privințe de cele care nu o fac, dar el sugerează că o practică percepută ca protectoare poate deveni o sursă de acces și de normalizare.

Școala este, după familie, al doilea mediu de dezvoltare, iar legătura adolescentului cu ea contează. Într-o cohortă urmărită din primii ani de învățământ secundar până la sfârșitul adolescenței, elevii cu un sentiment mai puternic de conexiune cu școala și cu egalii au avut mai puțin consum de substanțe, mai puține probleme emoționale și rezultate școlare mai bune [232]. Conexiunea cu școala poate reflecta, în parte, caracteristici ale copilului (temperament, abilități, sprijin acasă), deci nu se reduce la un efect al școlii; ea rămâne însă un factor asupra căruia școala poate acționa prin climat, prin relația cu profesorii și prin activități structurate.

Dincolo de școală, caracteristicile comunității (dezavantajul socioeconomic, coeziunea socială, disponibilitatea locală a substanțelor) se asociază cu consumul, dar separarea efectului contextului de cel al compoziției populației, adică al caracteristicilor persoanelor care locuiesc într-un loc, rămâne dificilă [238]. Contextul nu acționează independent de individ: aceeași politică sau același cartier poate produce efecte diferite în funcție de vulnerabilitățile persoanei, așa cum arată și studiile gene × mediu din capitolul 3. De aceea, din perspectivă dezvoltamentală, mai importantă decât întrebarea care factor contează este întrebarea în ce moment și pentru cine contează. O parte din răspuns depinde de vârsta la care începe consumul, subiectul secțiunii următoare.

6.5. Debutul consumului și evoluția ulterioară: experimentare, consum problematic, tulburare

Consumul se desfășoară ca o succesiune de praguri (secțiunea 1.1): experimentarea, consumul ocazional, consumul riscant, consumul dăunător și tulburarea. Experimentarea este frecventă, iar trecerea mai departe este neuniformă. Într-un eșantion național american (NESARC; *National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions*), probabilitatea de a ajunge la dependență după prima utilizare, apreciată după criteriile DSM-IV, a fost de 67,5% pentru nicotină, 22,7% pentru alcool, 20,9% pentru cocaină și 8,9% pentru cannabis; intervalul în care apărea dependența la jumătate dintre cei care o dezvoltau a fost de aproximativ 27 de ani pentru nicotină, 13 pentru alcool, 5 pentru cannabis și 4 pentru cocaină [239]. Cifrele descriu persoane de toate vârstele, nu doar adolescenți, și nu permit calculul riscului individual; ele arată totuși două lucruri: pentru majoritatea substanțelor, cei mai mulți dintre cei care încearcă nu ajung la dependență, iar viteza progresiei diferă mult de la o substanță la alta.

Vârsta debutului rămâne unul dintre cei mai buni indicatori de risc. După cum s-a arătat în secțiunea 1.5, probabilitatea unei tulburări prin consum de alcool scade pe măsură ce primul consum este amânat [28]. Întrebarea deschisă este dacă debutul

timpuriu produce riscul sau îl semnalează, iar răspunsul depinde de designul care controlează factorii familiali (Tabelul 6.2). Într-un studiu de gemeni, asocierea dintre vârsta primului consum de alcool și alcoolism nu s-a menținut în comparația dintre gemenii aceleiași perechi, ceea ce a fost interpretat ca sprijin pentru factori familiali comuni, nu pentru un efect cauzal al debutului [240]. Un alt studiu de gemeni a ajuns la o concluzie parțial diferită: consumul de alcool în adolescență a rămas un factor de risc pentru dependența adultă chiar și după controlul factorilor familiali [241]. Rezultatele nu sunt unanime; ele sunt compatibile cu o combinație de vulnerabilitate comună și efect cauzal parțial, în proporții care pot diferi între substanțe, populații și praguri de definire a debutului „timpuriu".

Tabelul 6.2. Designuri folosite pentru a testa rolul cauzal al expunerii timpurii și limitele lor

Design	Ce poate controla	Limite principale
Cohortă prospectivă cu ajustare statistică	Caracteristici măsurate înainte de debut (de exemplu probleme de conduită, statut socioeconomic)	Confundare reziduală prin variabile nemăsurate sau măsurate imperfect
Gemeni discordanți pentru debut	Genetica și mediul familial comun, parțial	Eșantioane mici; diferențele dintre gemeni pot reflecta factori nemăsurați; nu exclud un efect cauzal parțial
Modele animale	Doza, momentul expunerii și fondul genetic	Transpunerea la om este limitată; modelele de expunere diferă de consumul real
Studii randomizate de prevenție	Alocarea aleatorie a unei intervenții care modifică comportamentul	Rare; efecte mici; intervenția nu izolează expunerea la substanță

Notă: tabel construit pe sursele citate în capitol [29,240,242-244].

Nu orice consum din adolescență este semnul unei patologii. Într-un studiu longitudinal clasic, adolescenții care experimentaseră moderat cu substanțe aveau, la 18 ani, o adaptare psihologică mai bună decât atât abstinenții, cât și consumatorii frecvenți [245]. Eșantionul a fost mic și provenea dintr-un singur context, iar rezultatul nu trebuie citit ca argument în favoarea consumului; el atrage însă atenția că experimentarea ocazională apare și la tineri bine adaptați, iar tiparul consumului (frecvența, contextul, motivul) spune mai mult decât simpla lui prezență. Motivele ilustrează diferența: într-o sinteză a motivațiilor pentru consumul de alcool, consumul pentru socializare și pentru intensificarea stărilor pozitive s-a asociat mai ales cu un consum moderat, iar cel pentru atenuarea stărilor negative (motivul de coping) cu probleme mai frecvente [246]. Legătura dintre motivație și reglarea emoțională este reluată în capitolul 7.

Definirea consumului problematic la adolescenți este, ea însăși, o problemă de dezvoltare. Criteriile diagnostice au fost formulate și validate în primul rând la adulți, iar un studiu de la sfârșitul anilor '90 a descris „orfanii diagnostici": adolescenți cu simptome legate de alcool, uneori cu consecințe semnificative, care nu îndeplineau

criteriile DSM-IV pentru abuz sau dependență [247]. Concluzia practică este că absența diagnosticului nu echivalează cu absența problemei: la această vârstă, consumul care produce consecințe sau pune în pericol dezvoltarea merită atenție chiar și atunci când pragul diagnostic nu este atins (capitolul 8).

Rămâne întrebarea cine dintre cei care experimentează progresează. Calea externalizantă, anunțată în capitolul 4, este cea mai bine susținută de datele longitudinale. O metaanaliză a studiilor prospective a asociat tulburarea cu deficit de atenție/hiperactivitate (ADHD; *attention-deficit/hyperactivity disorder*) din copilărie cu un risc mai mare de consum de substanțe și de tulburări prin consum ulterioare [248]. Rolul tulburării de conduită coexistente este însă greu de separat: într-o cohortă urmărită timp de 25 de ani, problemele de conduită din copilărie și adolescență au prezis consumul și dependența ulterioare, iar asocierea cu problemele de atenție a fost în mare parte explicată de problemele de conduită asociate [249]. Dacă acest rezultat se confirmă, riscul adictiv al unui copil cu ADHD ar depinde în mare măsură de prezența problemelor de comportament, care sunt și ținta cea mai evidentă a intervenției timpurii.

Mecanismele propuse se leagă de cele discutate mai sus. Dezinhibiția comună consumului și comportamentului antisocial a fost descrisă în capitolul 1 ca spectru al externalizării; la ea se adaugă monitorizarea parentală slabă și afilierea la egali cu comportament deviant (secțiunea 6.3), eșecul școlar și accesul facil la substanțe (secțiunea 6.4). Copilul cu probleme de comportament se confruntă, așadar, mai degrabă cu o succesiune de expuneri care se întăresc reciproc decât cu un singur factor de risc, adică cu o cascadă în sensul din capitolul 1. La acești adolescenți debutul tinde să fie timpuriu, iar vârsta debutului poate funcționa, în bună parte, ca marker al traiectoriei, nu ca mecanism independent. Calea internalizantă, discutată în capitolul 4, nu o exclude pe aceasta: cele două pot coexista la același tânăr.

Spre sfârșitul adolescenței, contextul se schimbă din nou. Consumul intens de alcool atinge de regulă un maxim la începutul vârstei adulte și scade apoi, odată cu asumarea unor roluri stabile [31] (secțiunea 1.5). Pentru studenți, mutarea de acasă, noul mediu social și accesibilitatea alcoolului se pot combina cu o normă percepută permisivă (secțiunea 6.3), iar această etapă coincide cu maximul vârstei de debut al tulburărilor prin consum (secțiunea 6.1).

Traiectoriile din adolescență sunt eterogene, iar tipologiile lor sunt discutate în capitolul 8. Pentru majoritatea tinerilor, consumul scade spre a treia decadă, odată cu asumarea unor roluri adulte (secțiunea 1.5), dar la o parte dintre ei tulburarea se instalează și se menține. În lumina acestor date, debutul timpuriu semnalează un risc care cere atenție, dar nu permite o prognoză.

6.6. Consecințe asupra dezvoltării și întreruperea traiectoriei de risc

Consecințele consumului în adolescență nu se reduc la efectele farmacologice asupra creierului în dezvoltare (secțiunea 2.6). Ele privesc și sarcinile de dezvoltare ale perioadei, adică școala, relațiile și construirea autonomiei, pe care consumul le poate perturba. La nivel biologic și cognitiv, sintezele literaturii asociază consumul intens de alcool în adolescență cu diferențe de performanță cognitivă și de structură cerebrală, precum și cu un risc mai mare de accidente și de comportamente riscante, dar subliniază că o parte din aceste diferențe preexistă consumului sau poate fi explicată de factori comuni [71,250]. Datele de la animale sugerează efecte persistente ale expunerii intermitente la alcool în adolescență, însă transpunerea lor la om este limitată [243].

Relația dintre cannabis și cogniție este un exemplu util de inferență cauzală. Într-o cohortă urmărită de la naștere, consumatorii persistenți de cannabis au avut un declin al scorurilor de inteligență între copilărie și vârsta de 38 de ani, mai pronunțat la cei cu debut în adolescență [251]. O reanaliză a susținut că rezultatul este compatibil cu o confundare prin statutul socioeconomic [252], iar două studii longitudinale de gemeni, care au comparat gemenii aceleiași perechi, nu au susținut un efect cauzal al consumului de marijuana din adolescență asupra inteligenței [242]. Interpretarea rămâne, așadar, disputată. Pentru alte rezultate, tabloul pare mai consistent: într-o analiză integrativă a trei cohorte, consumul zilnic de cannabis înainte de 17 ani s-a asociat, după ajustarea pentru numeroși confuzori, cu o probabilitate mai mică de a termina liceul și cu dependență de cannabis, consum de alte droguri ilicite și tentative de suicid în tinerețe [253]. Și aceste asocieri sunt observaționale. Pentru fiecare rezultat de acest fel trebuie, prin urmare, să ne întrebăm ce alte explicații sunt compatibile cu datele, exercițiu pe care îl propune Tabelul 6.2.

Dacă adolescența este o perioadă sensibilă, ea oferă și ocazii de întrerupere a traiectoriei: aceeași plasticitate care o face vulnerabilă o face receptivă la experiențe corective [216]. Factorii protectori discutați în secțiunile 6.3 și 6.4, adică relațiile stabile, conexiunea cu școala, monitorizarea bazată pe relație și normele realiste, indică ținte posibile, iar intervențiile pot fi grupate după nivelul de risc (capitolul 8). Într-o metaanaliză, intervențiile scurte pentru alcool la adolescenți și tineri au avut efecte mici, dar semnificative [254]. Un program selectiv, adaptat profilului de personalitate al elevilor (de exemplu impulsivitatea sau căutarea senzațiilor), a redus, într-un studiu randomizat pe clustere în școli, consumul de alcool și consumul excesiv la adolescenții cu profil de risc [244]. Designul intervenției contează totuși: grupurile care reunesc adolescenți cu risc pot agrava problema (secțiunea 6.3). Datele nu justifică, așadar, fatalismul: un debut timpuriu trebuie luat în serios, fără a fi tratat ca un verdict.

Din această secțiune și din cele anterioare decurg câteva întrebări pentru formularea de caz a unui adolescent care a început devreme (capitolul 8). Ce a precedat primul consum: probleme de comportament, anxietate, adversitate sau o dificultate de reglare vizibilă încă din copilărie? În ce context a avut loc debutul, cu ce egali, cu ce acces și cu ce supraveghere? Ce funcție are consumul în prezent, de intensificare a plăcerii, de socializare sau de atenuare a unor stări negative? Ce factori protectori sunt disponibili și cum pot fi întăriți: o relație cu un adult, o activitate structurată, o școală care îl reține? Răspunsurile nu prezic evoluția, dar orientează atenția spre verigile care pot fi modificate.

> **Vinietă clinică (exemplu fictiv).** Teodora are 17 ani și ajunge la un serviciu pentru adolescenți după un episod de intoxicație alcoolică la o petrecere. A băut prima dată la 12 ani, la o nuntă din familie, iar la 14 ani, după mutarea într-o școală nouă în care nu cunoștea pe nimeni, bea în weekend cu elevi mai mari. Notele au scăzut, iar părinții, aflați în divorț, știu rar unde își petrece serile. În anamneză apar, încă dinainte de primul consum, anxietate socială marcată și dificultăți în a-și susține părerea. După evaluare, Teodora și mama ei stabilesc împreună reguli simple despre ieșiri, iar fata se înscrie la o echipă de handbal, unde este primită imediat. La un an consumul s-a redus, dar anxietatea socială persistă și este tratată separat. Cazul nu arată că echipa a produs schimbarea; arată doar că un debut timpuriu, un grup de egali cu risc și o anxietate netratată au acționat împreună și că fiecare a putut fi abordat.

Capitolul a urmărit adolescența ca moment în care vulnerabilitățile construite în copilărie întâlnesc oportunitate, presiune socială și accesibilitate. Un debut timpuriu este un marker de risc și, într-o măsură încă disputată, un mecanism; cele mai multe traiectorii nu duc la tulburare, iar cele care duc pot fi, în unele puncte, modificate. Pentru a înțelege cum se consolidează consumul după debut, capitolul următor trece de la factorii de risc la procesele de învățare, de reglare și de motivație prin care comportamentul devine obicei și, la unii, compulsie.

Capitolul 7. Învățare, autoreglare și formarea comportamentului adictiv de-a lungul vieții

Capitolul 6 a arătat când și în ce context începe consumul. Capitolul de față urmărește ce se întâmplă după debut: cum un comportament încercat din curiozitate sau din dorința de apartenență devine, la unele persoane, repetitiv, rigid și costisitor. Psihologia învățării oferă un răspuns prudent: adicția folosește procese obișnuite, de la asocierea dintre indicii și recompense până la formarea obiceiurilor și la reglarea stărilor afective, într-o combinație și cu o intensitate care diferă de la o persoană la alta. Mecanismele neurobiologice ale acestor procese au fost descrise în capitolul 2; aici interesează nivelul comportamental și psihologic, care este și cel la care lucrează clinicianul. Secțiunile 7.1-7.4 tratează învățarea prin condiționare, trecerea de la acțiune la obicei, craving-ul, atenția și impulsivitatea, apoi reglarea emoțională și motivația. Secțiunea 7.5 verifică dacă mecanismele se aplică și adicțiilor fără substanță, iar secțiunea 7.6 le reunește într-o lectură dezvoltamentală a traiectoriei, de la debut la recuperare.

7.1. Condiționare clasică și operantă: recompensă, întărire și indicii

Condiționarea operantă este principiul cel mai simplu: un comportament urmat de o consecință plăcută sau care înlătură una neplăcută devine mai probabil. Substanțele cu potențial adictiv sunt întăritori puternici, pe căile descrise în capitolul 2. Analiza comportamentală a mutat atenția de la substanță la alegere: valoarea unei întăriri se cântărește întotdeauna în raport cu alternativele disponibile. Într-un experiment pe șobolani, marea majoritate a animalelor care puteau alege între cocaină intravenoasă și apă îndulcită au ales apa îndulcită [255]. Rezultatul nu înseamnă că adicția este o alegere liberă, dar arată că valoarea substanței depinde de ce altceva este disponibil. Economia comportamentală a dezvoltat ideea: la persoanele cu tulburare prin consum, valoarea atribuită substanței ar fi excesivă, iar recompensele amânate ar fi puternic devalorizate, o combinație numită patologie a întăririi, ale cărei componente pot fi, în principiu, modificate [256]. Pentru adolescenți, consecința este practică: oportunitățile

alternative fac parte din însăși ecuația alegerii, iar prevenția nu le poate trata ca pe un simplu decor (capitolul 8).

Condiționarea clasică adaugă o a doua cale. Indiciile asociate în mod repetat cu efectele unei substanțe (locul, persoanele, momentul zilei, obiectele, stările interne) capătă capacitatea de a declanșa răspunsuri condiționate: dorință subiectivă, reacții fiziologice și pregătire pentru consum. O metaanaliză a studiilor de reactivitate la indicii a arătat că fenomenul apare consistent la mai multe substanțe, cel mai clar în răspunsurile subiective și fiziologice [257]. Indiciile pot modifica și efectul substanței însăși. Într-un experiment clasic, șobolanii care primeau o doză mare de heroină într-un mediu diferit de cel în care se obișnuiseră cu ea au murit mai des decât cei testați în mediul familiar, rezultat interpretat ca pierdere a unei toleranțe condiționate [258]. Transpunerea la om este discutată, iar dovezile sunt indirecte; ideea rămâne totuși că toleranța, și poate riscul de supradoză, depind de context, nu doar de doză.

Cele două forme de învățare interacționează: un indiciu pavlovian poate crește vigoarea unei acțiuni instrumentale deja învățate, fenomen numit transfer pavlovian-instrumental. La persoane cu dependență de alcool, mărimea acestui transfer, asociată cu activitatea nucleului accumbens, a fost legată de recădere [259]. Rezultatul provine dintr-un studiu imagistic pe pacienți și trebuie citit cu prudență, dar ilustrează cum un indiciu poate pune în mișcare un comportament fără ca persoana să decidă explicit să consume.

Învățarea pavloviană explică și de ce recăderea este atât de frecventă. Stingerea unui răspuns condiționat nu șterge asocierea inițială, ci produce o învățare nouă, dependentă de context: răspunsul poate reapărea când indiciul este întâlnit într-un alt context (*renewal*), după o expunere neașteptată la substanță (*reinstatement*) sau după trecerea timpului [260]. Consecința clinică este că ceea ce se învață în cabinet nu se transferă automat în viața de zi cu zi. Tratamentele prin expunere la indicii s-au bazat pe ideea stingerii, dar o analiză a literaturii de extincție a arătat că eficacitatea lor depinde de condiții greu de asigurat, precum asemănarea dintre contextul tratamentului și cel al consumului, iar rezultatele clinice au fost inconsistente [261].

Învățarea nu depinde numai de consecințele propriilor acțiuni. Teoria învățării sociale descrie felul în care copiii și adolescenții dobândesc comportamente observând persoane semnificative și consecințele pe care acestea le obțin [157] (secțiunea 4.4). O formă cognitivă a acestui proces sunt expectanțele, adică așteptările privind efectele substanței: relaxare, curaj în situații sociale, plăcere, dar și pierderea controlului sau consecințe negative. Sintezele privind expectanțele față de alcool arată că ele se conturează înainte de primul consum, se modifică odată cu vârsta și cu experiența și se asociază cu cantitatea consumată ulterior; relația pare reciprocă, pentru că așteptările orientează consumul, iar experiența le modifică [262]. Valoarea lor practică este că pot fi explorate în cabinet. Doi tineri cu același consum pot aștepta de la alcool lucruri diferite, de exemplu o scădere a anxietății sociale sau o

intensificare a distracției, iar în termenii învățării primul caută o întărire negativă, iar al doilea una pozitivă.

Din perspectivă dezvoltamentală, sunt de făcut două observații. Mai întâi, indiciile se învață într-un mediu: un adolescent care consumă într-un grup, la anumite ore și în anumite locuri își construiește un set de indicii sociale și contextuale care pot continua să-l declanșeze mult după ce grupul s-a dizolvat (secțiunea 6.3). În al doilea rând, dovezile directe despre condiționarea legată de substanțe la adolescenții umani sunt puține; cea mai mare parte a datelor provine de la animale și de la adulți, iar transpunerea la adolescență rămâne o ipoteză de lucru.

7.2. De la acțiunea orientată spre scop la obicei și compulsie

Un comportament repetat nu rămâne același. În teoria învățării, o acțiune orientată spre scop este sensibilă la valoarea rezultatului și la relația dintre acțiune și rezultat: dacă rezultatul își pierde valoarea, acțiunea scade. Un obicei este un răspuns declanșat de indicii, relativ insensibil la valoarea curentă a rezultatului. Compulsia, în sensul folosit în adicții, este persistența comportamentului în pofida consecințelor negative. Un model influent descrie adicția ca o trecere de la acțiuni orientate spre scop la obiceiuri și apoi la compulsie, însoțită de o deplasare a controlului comportamentului dinspre striatul ventral spre cel dorsal și de o slăbire a controlului prefrontal [263] (secțiunea 2.5).

La om, dovezile pentru acest model sunt parțiale. La pacienți dependenți de alcool, un studiu comportamental și imagistic a găsit o dependență mai mare de învățarea habituală decât la persoanele de control [264]. Persoanele dependente de cocaină au arătat, într-o sarcină de evitare a șocurilor electrice, o tendință mai marcată spre răspunsuri habituale, care s-a asociat cu consumul compulsiv [265]. Rezultatele provin din eșantioane mici și transversale, la persoane care consumă de ani, așa că nu permit să se spună dacă tendința habituală precede consumul sau este consecința lui. Un argument indirect pentru ideea că unele diferențe preced consumul vine din studiile pe frați: modificări ale structurii frontale au fost găsite și la frații nedependenți ai persoanelor dependente de stimulente, ceea ce le face un posibil marker al vulnerabilității familiale (secțiunea 2.3) [52]. Ele privesc însă structura creierului, nu învățarea habituală, deci nu răspund direct la întrebarea de mai sus.

Interpretarea în termeni de obicei este contestată. O analiză critică a datelor translaționale a susținut că dovezile pentru un deficit de control orientat spre scop sunt inconsistente și că adicția poate fi explicată mai bine prin alegerea excesivă a substanței, motivată de valoarea ei mare și de afectul negativ, nu prin automatizare [266]. Disputa are consecințe practice: dacă persoana alege, chiar și atunci când alegerea este puternic constrânsă, schimbarea valorii relative a alternativelor, a costurilor și a afectului negativ poate modifica comportamentul; dacă este vorba de

un automatism, intervențiile ar trebui să vizeze indiciile și contextele. Cele două explicații nu se exclud, iar ponderea fiecăreia poate depinde de substanță, de etapă și de persoană.

Disputa este întreținută și de felul în care sunt folosiți termenii. În tulburarea obsesiv-compulsivă, compulsia este un comportament repetitiv declanșat de o obsesie și menit să reducă anxietatea; în adicții, termenul desemnează consumul care persistă în pofida consecințelor negative; în limbajul curent, el se aplică oricărui „nu mă pot abține". Cele trei sensuri nu coincid, iar identitatea mecanismelor din primele două rămâne o ipoteză. La aceasta se adaugă o limită de măsurare: la om, obiceiul este dedus din performanța în sarcini de laborator, care surprind indirect un construct definit inițial pe animale, nu din observarea directă a comportamentului de consum.

Compulsia rămâne, în orice caz, o evoluție minoritară. Studiile pe animale discutate în capitolul 2 au arătat că doar o parte dintre exemplarele expuse la cocaină dezvoltă consum persistent în pofida pedepsei; la om, pentru majoritatea substanțelor, cei mai mulți dintre cei care încearcă nu ajung la dependență (secțiunea 6.5), iar mulți dintre cei care ajung își reduc ulterior consumul (secțiunea 1.5).

Maturizarea învățării este o a doua dimensiune dezvoltamentală. Într-un studiu pe participanți cu vârste între 8 și 25 de ani, utilizarea unei strategii de învățare bazate pe un model al sarcinii, adică pe planificare orientată spre scop, a crescut cu vârsta, în timp ce strategiile mai simple, bazate pe istoricul întăririlor, au fost mai frecvente la vârste mici [267]. Dacă acest tipar contribuie la vulnerabilitatea adolescentului la consumul habitual rămâne o ipoteză, nu un rezultat, pentru că studiul nu a inclus consum de substanțe. Merită totuși reținut că aceleași substanțe pot întâlni, la vârste diferite, sisteme de control cu grade diferite de maturare (capitolul 2).

Pentru clinician, distincția dintre acțiune și obicei se traduce în întrebări concrete: ce indicii declanșează consumul, ce valoare are el în prezent pentru persoană și ce alternative sunt la îndemână. Aceste întrebări nu cer să se aleagă între teorii, pentru că folosesc informații utile în ambele.

7.3. Craving, bias atențional și impulsivitate

Trei construcții psihologice apar în aproape orice descriere clinică a adicției: craving-ul, atenția orientată spre indicii și impulsivitatea. Ele sunt utile ca mecanisme intermediare, dar fiecare are limite de măsurare și de interpretare.

Craving-ul, adică dorința intensă de a consuma, a devenit criteriu diagnostic în DSM-5 (secțiunea 1.1), dar teoria și măsurarea lui rămân dezbătute [268]. El se asociază cu consumul și cu recăderea, însă relația este modestă și variabilă: oamenii consumă fără să raporteze craving și raportează craving fără să consume, iar craving-ul nu este nici necesar, nici suficient pentru recădere [269]. Studiile de evaluare ecologică momentană, în care persoana raportează stările în timp real, au arătat că în

viața de zi cu zi craving-ul fluctuează puternic, este declanșat de indicii și de afect negativ și prezice, în cea mai mare parte a studiilor, consumul ulterior [270].

Pentru perspectiva dezvoltamentală, o întrebare practică este cât de repede apare dorința. La adolescenții care fumează, primele simptome de dependență de nicotină, inclusiv craving-ul, au fost raportate la scurt timp după începerea fumatului ocazional, uneori înainte ca fumatul să devină zilnic [271]. Datele provin din autoraportări în cohorte de adolescenți și nu stabilesc mecanismul, dar sugerează că un consum redus poate fi suficient, la această vârstă, pentru ca o parte dintre tineri să dezvolte simptome; de aceea, absența consumului zilnic nu exclude evaluarea dependenței.

Atenția este captată mai ușor de indiciile legate de substanță la persoanele care consumă mult. Fenomenul, numit bias atențional, se măsoară prin sarcini precum testul Stroop adaptat sau sarcina de detecție a punctului (*dot-probe*) [272]. Biasul se asociază cu craving-ul și cu cantitatea consumată, dar legătura lui cauzală cu consumul și cu recăderea este mai slab susținută decât s-a crezut, iar fiabilitatea măsurilor este limitată [273].

Impulsivitatea cuprinde, la rândul ei, mai multe dimensiuni. Modelul UPPS, un acronim format din inițialele englezești ale celor patru dimensiuni, distinge urgența (reacția impulsivă în stări afective intense), lipsa premeditării, lipsa perseverenței și căutarea senzațiilor [274]. Sarcinile comportamentale măsoară alte aspecte: inhibiția răspunsului (sarcinile go/no-go și de semnal de oprire) și descontarea temporală. O metaanaliză a arătat că măsurile autoraportate și cele comportamentale se corelează slab între ele, deci surprind dimensiuni diferite și nu se pot substitui [275]. Studiile asupra persoanelor cu risc, de exemplu copii ai părinților cu dependență, și asupra jucătorilor patologici au sugerat că unele aspecte ale impulsivității preced tulburarea și pot fi markeri de vulnerabilitate [276], în linie cu datele longitudinale la adolescenți din secțiunea 6.2.

Descontarea temporală (*delay discounting*), tendința de a scădea valoarea unei recompense pe măsură ce primirea ei este amânată, este cea mai studiată formă de alegere impulsivă în adicții [277]. O metaanaliză a arătat că descontarea mai abruptă se asociază cu mai multe comportamente adictive, cu un efect de mărime mică până la moderată [278]. Rămâne întrebarea dacă ea precede consumul sau îl urmează. Într-un studiu longitudinal la adolescenți, descontarea mai abruptă a prezis inițierea și progresia fumatului [279]; datele sunt însă puține, iar o relație bidirecțională nu poate fi exclusă.

O limită de măsurare se aplică mai multor dintre aceste procese. Sarcinile cognitive care produc efecte robuste la nivel de grup, precum Stroop sau cele de inhibiție, nu sunt neapărat fiabile pentru a diferenția persoanele între ele: tocmai pentru că au fost construite să reducă variabilitatea dintre participanți, ele pot avea o fiabilitate test-retest modestă atunci când indivizii sunt comparați între ei [280]. Consecința este dublă. Corelațiile dintre o sarcină și un rezultat clinic pot fi subestimate, iar folosirea

unei sarcini ca instrument de evaluare individuală nu este susținută de datele actuale. În cabinet, informațiile utile se obțin prin întrebări: în ce situații apare dorința intensă, cât de repede se instalează, ce face persoana atunci și cum își controla impulsurile înainte de debut.

Tabelul 7.1 rezumă aceste procese, modul în care sunt măsurate și limitele lor. Concluzia comună este că ele descriu mai bine dimensiuni ale vulnerabilității și ale stării clinice decât servesc ca teste de predicție individuală: niciuna nu identifică, singură, persoana care va dezvolta sau va menține o adicție.

Tabelul 7.1. Procese psihologice implicate în adicție: măsurare, date și limite

Proces	Cum se măsoară	Ce arată datele	Limite principale
Reactivitate la indicii	Prezentarea indiciilor; craving raportat, răspunsuri fiziologice	Răspuns consistent la mai multe substanțe	Laborator versus viața reală; relația cu recăderea este modestă
Control habitual	Sarcini de devaluare a rezultatului, sarcina în doi pași, evitare	Predominanță habituală la unele grupuri clinice	Eșantioane mici și transversale; interpretare contestată
Craving	Scale de autoraportare; evaluare ecologică momentană	Asociat cu consumul și cu recăderea, în mărime modestă	Nu este nici necesar, nici suficient pentru consum
Bias atențional	Stroop adaptat, dot-probe	Asociat cu craving-ul și cu cantitatea consumată	Fiabilitate limitată; rol cauzal slab susținut
Descontare temporală	Alegeri între recompense mici imediate și mari amânate	Descontare mai abruptă la persoane cu adicții	Direcție incertă (marker sau consecință)
Impulsivitate	Chestionare (UPPS); sarcini go/no-go și de semnal de oprire	Unele aspecte preced tulburarea	Corelație slabă între autoraport și sarcini

Notă: tabel construit pe sursele citate în capitol [257,264,269,273,275,278].

7.4. Reglarea emoțională, motivația și ambivalența

Capitolul 4 a arătat cum se construiește capacitatea de reglare emoțională, prin coreglare cu îngrijitorii și apoi prin autoreglare, și a prezentat dovezile privind dereglarea emoțională în tulburările prin consum. Aici interesează funcția pe care o ia substanța în raport cu această capacitate. Modelul procesării afective a întăririi negative propune că motivul central al consumului persistent este evitarea sau atenuarea stărilor afective negative, nu căutarea plăcerii, iar consumul devine tot mai automat pe măsură ce asocierile se întăresc [281]. Teoria alegerii ajunge la o idee apropiată pe altă cale: afectul negativ crește valoarea atribuită substanței, iar persoana o alege pentru că alternativele par mai puțin valoroase [266]. În ambele cazuri, pe lângă faptul că reflectă o vulnerabilitate, consumul devine și un mijloc prin care persoana își gestionează starea. Datele experimentale din secțiunea 5.3 se potrivesc

cu această lectură: stresul indus în laborator a crescut pofta de consum, iar răspunsul a prezis recăderea la persoane cu dependență de cocaină [196].

Aceeași conduită poate avea funcții diferite la persoane diferite și la aceeași persoană în momente diferite: socializare, intensificare a plăcerii, atenuare a unor stări negative, conformare la grup [246]. Pentru formularea de caz, funcția este adesea mai informativă decât cantitatea (capitolul 8). Doi adolescenți cu același consum pot avea nevoie de intervenții diferite: unul bea pentru a se integra într-un grup, celălalt pentru a-și potoli anxietatea socială, iar a doua situație corespunde căii internalizante descrise în capitolul 4 [144].

Reglarea emoțională se maturizează de-a lungul adolescenței (capitolele 2 și 4), iar la tinerii care intră în această perioadă cu resurse mai slabe de reglare consumul poate deveni mai ușor o strategie externă de reglare; ipoteza este plauzibilă, dar nu a fost încă demonstrată. Automedicația a fost discutată în capitolele 4 și 5: direcția relației rămâne mixtă, iar ipoteza nu poate fi dedusă din simpla coocurență a simptomelor afective și a consumului.

Motivația pentru schimbare fluctuează în timp. Ambivalența, adică prezența simultană a motivelor de a continua și de a schimba, este frecventă la persoanele cu adicții și nu indică lipsă de voință; interviul motivațional pornește de la această premisă și tratează ambivalența ca material de lucru în terapie, fără a o considera o rezistență care trebuie învinsă [282]. Aplicarea acestor principii la adolescenți, la care nevoia de autonomie și relația cu adultul au o greutate specială, este discutată în capitolul 8. Motivația variază și cu contextul: stresul, afectul negativ și indiciile cresc valoarea substanței, iar relațiile, rolurile și proiectele o scad (secțiunea 7.6).

Modelul transteoretic, formulat inițial pentru încetarea fumatului [283], descrie schimbarea ca pe o succesiune de etape: precontemplare, contemplare, pregătire, acțiune, menținere. Utilitatea lui practică este reală: în locul întrebării „de ce nu se oprește?", clinicianul se poate întreba „cât de pregătită este persoana acum?". Împărțirea în etape discrete a fost însă criticată: schimbarea pare mai degrabă un proces fluctuant, iar dovezile că intervențiile potrivite etapei dau rezultate mai bune sunt slabe [284]. În formare, modelul poate fi folosit ca vocabular comun, cu condiția să nu fie tratat ca o teorie demonstrată.

7.5. Adicțiile comportamentale: jocuri de noroc, jocuri video și alte comportamente problematice

Secțiunea 1.1 a schițat delimitarea față de adicțiile prin substanțe; aici ea este dezvoltată. DSM-5-TR a inclus tulburarea legată de jocurile de noroc în capitolul tulburărilor legate de substanțe și adictive, recunoscând, în esență, că un comportament poate produce un sindrom adictiv fără substanță, în timp ce tulburarea legată de jocurile pe internet a rămas o afecțiune pentru studii ulterioare [1]. CIM-11

grupează în categoria tulburărilor datorate comportamentelor adictive atât tulburarea legată de jocurile de noroc, cât și tulburarea legată de jocurile video [3]. Argumentele pentru apropierea de adicțiile prin substanțe țin de asemănările de fenomenologie (pierderea controlului, preocuparea, continuarea în pofida consecințelor), de comorbiditate, de mecanisme neurocognitive și de răspunsul la unele tratamente; argumentele contrare țin de riscul de a patologiza comportamente frecvente și de lipsa unor criterii validate pentru multe dintre ele [285]. Cartea păstrează, de aceea, trei niveluri: tulburări cu statut oficial, comportamente cu dovezi încă insuficiente și comportamente pentru care nu există consens.

Jocurile de noroc sunt un model util pentru învățare, pentru că structura lor aplică principii cunoscute: întărire intermitentă, cu recompense imprevizibile, și indicii (sunete, lumini) care semnalizează câștigul. Un fenomen specific este cvasi-câștigul (*near-miss*): un rezultat apropiat de câștig, deși este o pierdere, crește motivația de a continua și activează circuite asociate câștigului [286]. Distorsiunile cognitive, precum iluzia controlului sau ideea că după o serie de pierderi urmează un câștig, completează tabloul. Jocurile de noroc arată că învățarea prin întărire și indicii poate, singură, produce un tipar de pierdere a controlului, cu mențiunea că mecanismele sunt influențate și de vulnerabilități individuale, precum impulsivitatea (secțiunea 7.3). Din perspectivă dezvoltamentală, evoluția problemelor de joc seamănă cu cea a consumului de substanțe: într-o cohortă de tineri urmăriți între 18 și 29 de ani, frecvența problemelor a fost maximă la începutul intervalului și a scăzut în medie ulterior [287].

Criteriile din DSM-5-TR pentru tulburarea legată de jocurile de noroc urmează tiparul tulburărilor prin consum: toleranța (mize tot mai mari pentru același efect), neliniștea la încercarea de a reduce jocul, încercările eșuate de control, preocuparea, jocul ca mod de a scăpa de o stare disforică, reluarea jocului pentru a recupera pierderile, minciuna, afectarea relațiilor, a studiilor sau a muncii și dependența de alții pentru bani; diagnosticul cere cel puțin patru dintre cele nouă criterii într-un interval de 12 luni [1]. Comorbiditatea este frecventă: într-o anchetă populațională americană, majoritatea persoanelor cu joc patologic pe parcursul vieții aveau și o tulburare prin consum de alcool, iar proporții importante aveau alte tulburări prin consum de substanțe, tulburări afective sau anxioase [288]. Studiul este transversal și folosește criterii DSM-IV, deci nu arată ordinea apariției și nu dovedește un mecanism comun; el arată însă că tabloul din vinieta de la finalul capitolului, cu pariuri, alcool și insomnie, este clinic plauzibil.

Tulburarea legată de jocurile video este mai nouă și mai disputată. CIM-11 o definește prin trei elemente: controlul afectat asupra jocului, prioritatea tot mai mare acordată jocului față de alte interese și activități zilnice și continuarea sau escaladarea jocului în pofida consecințelor negative, cu afectare semnificativă a funcționării, de regulă pe o perioadă de cel puțin 12 luni [3]. Într-o cercetare pe eșantioane

reprezentative, doar o mică parte dintre jucători a îndeplinit criteriile propuse în DSM-5 pentru tulburarea legată de jocurile pe internet, iar autorii au concluzionat că relevanța clinică a criteriilor rămâne neclară [289]. Un grup de cercetători a argumentat că dovezile nu justifică încă includerea în CIM-11 și că ea poate încuraja panica morală [290], în timp ce alt grup a susținut, dintr-o perspectivă clinică și de sănătate publică, că există suficientă suferință și nevoie de îngrijire pentru a o justifica [291]. Pentru formare, concluzia utilă este că timpul petrecut jucând nu definește tulburarea: contează pierderea controlului, prioritatea acordată jocului în pofida consecințelor și afectarea funcționării. Datele longitudinale arată o relație bidirecțională: într-un studiu pe elevi urmăriți timp de doi ani, impulsivitatea și competențele sociale reduse au fost factori de risc pentru joc patologic, iar depresia, anxietatea și scăderea performanței școlare au apărut ca urmări [292].

Unele produse preiau elemente ale jocurilor de noroc. Într-un sondaj mare online, folosirea cutiilor cu recompense aleatorii (*loot boxes*) din jocurile video s-a asociat cu gravitatea problemelor de joc de noroc; asocierea este transversală și nu stabilește direcția [293]. Pentru utilizarea rețelelor sociale și a telefonului, prudența este și mai mare: într-o analiză a trei seturi mari de date, asocierea dintre utilizarea tehnologiei digitale și bunăstarea adolescenților a fost negativă, dar foarte mică [294]. Nici pentru alte comportamente propuse ca adicții nu există consens. CIM-11 a clasificat tulburarea de comportament sexual compulsiv printre tulburările de control al impulsurilor, nu printre adicții [3], iar valoarea explicativă a modelului adictiv pentru acest comportament rămâne în discuție [295].

Adicțiile comportamentale sunt importante pentru perspectiva cărții din două motive. Ele arată că o parte din mecanismele învățării și ale reglării poate funcționa fără substanță și lasă să se vadă ce ține de vulnerabilitatea persoanei și ce ține de designul produsului și al mediului. Dovezile despre ele sunt însă mai puține și mai des transversale decât cele despre substanțe, iar identitatea mecanismelor nu a fost demonstrată.

7.6. Debut, consolidare, recădere, recuperare: o lectură dezvoltamentală a învățării

Un parcurs adictiv nu este guvernat de un singur proces. Tabelul 7.2 sintetizează ce procese par să domine în fiecare etapă și cum se leagă ele de elementele dezvoltamentale din capitolele anterioare. Distincția este orientativă: etapele se suprapun, iar la aceeași persoană procesele coexistă.

Tabelul 7.2. Etapele unei traiectorii adictive, procese dominante (ipoteze de lucru) și întrebări pentru evaluare

Etapă	Procese dominante	Factori dezvoltamentali și contextuali	Întrebări pentru evaluare
Debut	Sensibilitate la recompensă și la contextul social; curiozitate; acces	Perioadă sensibilă; egali, norme, disponibilitate; vulnerabilități timpurii	În ce context a început consumul și cu ce funcție?
Consolidare	Întărire pozitivă; condiționare cu indicii; învățare prin repetiție	Repetiție în contexte stabile; impulsivitate; afect negativ	Ce indicii și situații declanșează consumul?
Menținere și compulsie	Întărire negativă; craving; control orientat spre scop diminuat	Dereglare emoțională; adversitate; stres cronic	Ce rol are afectul negativ? Ce consecințe tolerează persoana?
Recădere	Reactivitate la indicii; stres; schimbarea contextului	Mediul de întoarcere; resursele sociale	Care sunt declanșatorii și ce plan există pentru contextele de risc?
Recuperare	Învățare nouă; valoare mai mare a alternativelor; roluri noi	Relații, muncă, sprijin; resurse acumulate de-a lungul vieții	Ce alternative valoroase și ce sprijin sunt disponibile?

Notă: tabel de sinteză, construit pe sursele citate în capitol [260,263,281,296,297].

Recăderea este frecventă în tulburările prin consum, iar cercetarea o descrie ca pe un proces cu declanșatori adesea identificabili: indicii asociate consumului, stres, afect negativ, situații sociale și o primă doză [296]. Din perspectiva învățării, recăderea arată limitele generalizării a ceea ce s-a învățat în tratament, fără a infirma acea învățare (secțiunea 7.1).

Modelul de prevenire a recăderii, dezvoltat de Marlatt și colaboratorii săi, a formalizat această logică. El distinge alunecarea (*lapse*), adică o reluare izolată a consumului, de recăderea propriu-zisă și descrie trecerea de la una la alta ca pe un proces influențat de situațiile cu risc ridicat, de resursele de coping ale persoanei și de încrederea ei în capacitatea de a rezista. Reacția la prima alunecare contează: o interpretare de tipul „am eșuat, nu mai are rost să mă opresc” poate transforma un episod izolat într-o reluare completă, fenomen numit efectul de încălcare a abstinenței (*abstinence violation effect*) [298]. Pentru clinician, cadrul este util pentru că pune pe primul plan pregătirea răspunsului la o eventuală alunecare, mai degrabă decât încercarea de a prezice dacă ea va apărea.

Evoluția pe termen lung diferă mult de la o persoană la alta. În cohorte de persoane cu dependență de opioide urmărite zeci de ani au fost descrise perioade de consum, de abstinență și de recădere, cu o parte care ajunge la abstinență stabilă și cu mortalitate crescută în rândul celorlalți [297]. La nivel populațional, o proporție mare dintre persoanele care au avut vreodată o problemă cu alcoolul sau cu drogurile raportează că au depășit-o (secțiunea 1.5) [33]. Din perspectiva învățării, recuperarea poate fi citită ca o învățare nouă, dependentă de context, care crește valoarea

alternativelor (relații, muncă, scopuri) și reduce forța indiciilor; resursele care o sprijină se acumulează de-a lungul vieții (secțiunea 8.3), iar intervențiile care aplică direct principiile învățării, precum managementul contingențelor, sunt discutate în secțiunea 8.6.

Lectura dezvoltamentală adaugă la această imagine două idei. Mai întâi, aceleași procese de învățare operează pe fundaluri diferite: un adolescent cu temperament impulsiv și egali consumatori, o persoană care a trăit adversitate și reglează afectele prin consum și un student care bea într-un mediu permisiv pot ajunge la tipare asemănătoare pe căi diferite, iar intervenția potrivită diferă (capitolul 8). Apoi, învățarea nu se încheie niciodată: aceleași principii care consolidează comportamentul pot fi folosite pentru a-l schimba, cu condiția ca persoana să aibă, în contexte reale, alternative cu valoare pentru ea.

Lectura prin învățare are și limite. Procesele descrise în acest capitol explică mai bine menținerea decât începutul: ele spun cum se consolidează un comportament, dar nu de ce unii adolescenți încearcă substanța, de ce alții o găsesc întăritoare sau de ce unii se opresc singuri, întrebări la care răspund capitolele despre vulnerabilitate, adversitate și context. Cea mai mare parte a dovezilor experimentale provine de la animale sau de la adulți care consumă de ani, iar generalizarea la adolescenți rămâne, în mare parte, neverificată. În fine, un model al învățării descrie procese, nu cauze ultime: aceleași principii operează în contexte care le fac mai mult sau mai puțin probabile, iar contextul rămâne, în bună parte, în afara controlului persoanei.

> **Vinietă clinică (exemplu fictiv).** Matei are 20 de ani, este student și ajunge la medicul de familie pentru insomnie și datorii. A început să parieze sportiv la 16 ani, cu colegii de liceu, pentru că „miza face meciul interesant". La început a câștigat câteva sume mici; apoi au urmat serii în care biletul ratat „la o singură variantă" îl făcea să mizeze din nou imediat. După o restanță la examene, pariază seara târziu, uneori bând vodcă, și spune că „doar atunci mintea se oprește". Ține aplicația deschisă pe telefon și se trezește noaptea să verifice rezultatele. Povestea poate fi citită prin mai multe mecanisme: întărire intermitentă și cvasi-câștiguri la început, indicii (notificările, meciurile) care declanșează dorința, afect negativ care crește valoarea pariului și un context cu acces permanent. Din ea nu se poate deduce care dintre ele a contat cel mai mult, dar reies clar întrebările care merită puse.

Capitolele 2-7 au descris, pe rând, substratul neurodezvoltamental, genetica și epigenetica, experiența timpurie, adversitatea, adolescența și învățarea. Capitolul 8 le reunește într-un cadru de lucru: modele ale vulnerabilității, tipologii de traiectorii, formulare de caz, prevenție și intervenție, adaptate la vârstă, profil și etapă.

Capitolul 8. Traiectorii dezvoltamentale, reziliență și implicații pentru prevenție și intervenție

Capitolele 2-7 au urmărit vulnerabilitatea la adicție la mai multe niveluri: maturizarea creierului, predispoziția genetică, relațiile și adversitatea timpurie, contextul adolescenței și procesele de învățare. Fiecare nivel a explicat o parte din tablou, iar niciunul nu l-a explicat singur. Capitolul de față ordonează aceste elemente în modele integrative și în traiectorii, cu întrebările cine ajunge la tulburare, pe ce cale și ce îl poate proteja (secțiunile 8.1-8.3). Le transformă apoi în instrumente clinice, adică în evaluare și formulare de caz (secțiunea 8.4), și discută, în sfârșit, ce se poate face la fiecare etapă: prevenție, tratament, reducerea riscurilor și politici publice (secțiunile 8.5-8.7). Accentul cade pe aplicații, dar regula cărții rămâne aceeași: fiecare recomandare este însoțită de ce spun datele și de ce nu spun.

8.1. Modele integrative ale vulnerabilității adictive

Nicio teorie nu a explicat, singură, toate faptele pe care le-au adus capitolele anterioare: de ce prevalența consumului se schimbă de la o generație la alta, de ce doar unii dintre cei expuși ajung la tulburare, de ce aceeași persoană trece prin perioade diferite și de ce intervenții diferite ajută persoane diferite (secțiunea 1.2). Un model integrativ face mai mult decât să însumeze teoriile: el specifică modul în care se leagă nivelurile între ele, în ce ordine și după ce reguli. Literatura oferă, în esență, trei familii de astfel de modele, care răspund la întrebări diferite.

Prima familie cuprinde modelele tranzacționale și de cascadă (secțiunea 1.3). Ele descriu dezvoltarea ca pe o succesiune de schimburi între copil și mediu, în care efectul unui factor depinde de istoricul interacțiunilor în care este implicat [18] și în care o dificultate dintr-un domeniu se propagă în altele [21]. Forța lor este că explică de ce momentul intervenției contează și de ce aceeași vulnerabilitate are efecte diferite în medii diferite. Limita lor este că operează mai ales la nivel psihosocial și spun puțin despre mecanismele biologice prin care o experiență devine vulnerabilitate.

A doua familie pornește de la mecanism. Modelul în trei stadii al lui Koob și Volkow descrie ciclul adictiv ca pe o alternanță de intoxicație, afect negativ în sevraj și preocupare sau anticipare, susținută de neuroadaptări în circuitele recompensei, ale

stresului și ale controlului executiv [44] (secțiunea 2.5). Modelul explică bine de ce comportamentul persistă și se reia, dar se sprijină în mare parte pe cercetări la animale și la adulți cu tulburare instalată și spune mai puțin despre cine intră în ciclu și când. De aceea trebuie completat cu modelele dezvoltamentale, care descriu starea sistemului înainte de primul consum.

A treia familie este dimensională. Analizele factoriale au sugerat că o parte din riscul pentru consum se organizează într-un spectru al externalizării, comun cu comportamentul antisocial și dezinhibiția [22], iar un factor general al psihopatologiei descrie vulnerabilitatea comună la mai multe tulburări [23] (secțiunea 1.3). Deși rămân modele statistice, fără mecanisme demonstrate, ele au o valoare clinică directă: explică de ce tulburarea prin consum se asociază atât de des cu alte tulburări și de ce tratamentul unei comorbidități poate schimba evoluția adicției.

Pentru scopul acestei cărți, punctele comune ale acestor modele sunt mai importante decât diferențele dintre ele. Niciunul nu atribuie adicția unei cauze unice; toate o tratează ca rezultat al unor cauze multiple, aflate la niveluri diferite, cu efecte care nu se adună simplu. Kendler a descris această situație drept „pestrițul" cauzelor în psihiatrie și a argumentat pentru un pluralism empiric, în care fiecare nivel își păstrează explicația, fără ca vreunul să o reducă pe a celorlalte [15]. Este și poziția pe care o adoptă volumul de față.

Pe această bază, cartea folosește un cadru de lucru cu patru componente, care rezumă capitolele 2-7 și nu pretinde statutul unui model testat. Vulnerabilitatea este starea persoanei la un moment dat: temperament și control inhibitor, predispoziție genetică, reglare emoțională, istoric de adversitate. Expunerea este întâlnirea cu substanța sau cu comportamentul: când, în ce context, cu ce acces. Procesele sunt mecanismele prin care expunerea devine tipar: întărire, condiționare, obicei, reglarea afectelor. Contextul cuprinde familia, egalii, școala, normele și politicile care deschid sau închid oportunități. Cele patru componente se influențează reciproc în timp, pentru că consumul modifică vulnerabilitatea, iar contextul modifică expunerea, și relația dintre ele se schimbă cu vârsta (principiile din secțiunea 1.6). Tabelul 8.1 reia factorii discutați în carte, tipul de dovezi pe care se sprijină și o interpretare prudentă.

Tabelul 8.1. Factori și procese discutate în capitolele 2-7: tipul de dovezi și interpretarea prudentă

Factor sau proces	Tip de dovezi	Interpretare prudentă	Capitole
Predispoziție genetică	Gemeni, adopție, studii de asociere la nivelul genomului	Contribuție moderată spre mare, poligenică; efecte individuale mici și predicție individuală limitată	3
Control inhibitor și dezinhibiție	Cohorte longitudinale, studii cu frați, sarcini de laborator	Diferențe care pot precede consumul; marker de vulnerabilitate, cu rol cauzal incert	2, 6, 7
Relații timpurii și autoreglare	Cohorte longitudinale, metaanalize	Asocieri mici spre moderate, trecând prin reglarea emoțională; confundare genetică parțială	4
Adversitate în copilărie	Cohorte, anchete retrospective, studii cu frați	Factor de risc nespecific, bine documentat; nici necesar, nici suficient	5
Adolescența și vârsta debutului	Cohorte, gemeni, designuri comparative	Perioadă sensibilă; vârsta debutului este, în parte, marker al unei vulnerabilități comune	6
Egali, familie, școală	Observații directe, experimente, cohorte	Amplifică sau atenuează vulnerabilități preexistente; selecția și influența sunt greu de separat	4, 6
Disponibilitate, preț, norme	Evaluări de politici, serii temporale	Efecte documentate la nivel populațional, mai ales pentru alcool	6
Învățare, indicii, obicei	Experimente pe animale și la om, studii transversale	Procese de menținere; rolul obiceiului în adicția umană este disputat	2, 7
Funcția consumului și reglarea afectelor	Studii longitudinale, evaluare ecologică momentană	Funcția orientează formularea de caz; ipoteza automedicației rămâne mixtă	4, 7

Notă: sinteză orientativă a capitolelor indicate; încrederea în fiecare rând depinde de posibilitatea de a studia factorul, nu de importanța lui [15,147].

Citit pe coloane, tabelul arată că dovezile diferă mult de la un factor la altul și că această diferență reflectă cât de ușor poate fi studiat fiecare factor, nu cât de important este. Efectele politicilor se pot evalua prin serii temporale și experimente naturale; ereditabilitatea, prin gemeni și adopție; vulnerabilitățile psihologice și neurobiologice, aproape numai prin observație longitudinală. Pentru clinician și pentru cel care proiectează prevenția, concluzia practică este că niciun nivel nu poate fi ignorat și niciunul nu poate fi tratat ca explicație suficientă: identificarea unui factor modificabil, într-un moment în care el contează, este mai utilă decât stabilirea cauzei „principale”.

8.2. Traiectorii de risc: debut timpuriu, evoluție persistentă, apariție tardivă

Traiectoria unei persoane este curba pe care o descrie consumul, sau gravitatea problemelor, în timp. Studiile care urmăresc aceleași persoane la intervale repetate arată că, în loc de o singură curbă medie, există mai multe tipare [31]: persoane care consumă puțin sau deloc, persoane la care consumul crește în adolescență și scade în tinerețe, persoane la care crește și rămâne ridicat. Grupurile sunt identificate statistic și depind de eșantion, de vârstele urmărite și de felul în care este măsurat consumul. Ele descriu tipare, nu categorii naturale de oameni, iar o persoană poate trece de la un tipar la altul.

Încercările de a ordona această eterogenitate sunt mai vechi decât cercetarea longitudinală. Pentru alcool, o analiză a bărbaților adoptați a distins o formă cu debut timpuriu, istoric familial încărcat și comportament antisocial de o formă cu debut mai tardiv, influențată mai mult de mediu [299]. Datele ulterioare au arătat că două tipuri nu sunt suficiente: într-un eșantion reprezentativ american, o analiză a persoanelor cu dependență de alcool a identificat cinci subtipuri, de la forme ale tinerilor adulți, cu simptome mai puține, până la o formă cronică severă, cu istoric familial și comorbiditate intense [300].

Tipologiile dezvoltamentale adaugă drumul parcurs. Zucker a descris, pe baza unui program longitudinal pe familii cu și fără istoric de alcoolism, patru tipuri: un tip antisocial, cu debut timpuriu și continuitate de la problemele de comportament din copilărie; un tip cumulativ dezvoltamental, în care riscul se acumulează treptat; un tip limitat dezvoltamental, legat de adolescență și de tinerețe; și un tip al afectului negativ, cu debut mai tardiv și asociat anxietății și depresiei [301]. Primul și al patrulea seamănă, în linii mari, cu calea externalizantă din capitolul 6 și cu calea internalizantă din capitolul 4 [144], iar al treilea cu analogia față de taxonomia lui Moffitt din secțiunea 1.5 [34].

Tabelul 8.2 combină două criterii care apar adesea separat în literatură, momentul debutului și calea psihologică dominantă, și rezultă patru profiluri de lucru. Cel cu debut timpuriu și evoluție persistentă corespunde căii externalizante și este cel mai bine susținut de datele longitudinale [248] (secțiunea 6.5). Cel prin afect negativ corespunde căii internalizante, în care consumul servește reglării unor stări afective, uneori preexistente. Cel limitat la adolescență și tinerețe este profilul normativ: consum intens într-un context permisiv, care scade odată cu rolurile adulte, deși o minoritate persistă [31]. Cel cu debut tardiv este cel mai puțin documentat.

Tabelul 8.2. Profiluri de lucru ale traiectoriilor spre tulburarea prin consum (ipoteze, nu categorii validate)

Profil	Aspecte frecvente în copilărie și adolescență	Mecanisme probabile	Evoluție	Ținte de intervenție
Debut timpuriu, evoluție persistentă (cale externalizantă)	Probleme de comportament și de atenție, dezinhibiție, familie cu conflict sau consum	Control inhibitor slab, căutare de senzații, egali deviați, cascadă școlară	Consum precoce, tulburare de obicei în adolescență sau tinerețe; comorbiditate frecventă	Sprijin parental și școlar timpuriu; tratamentul ADHD și al tulburării de conduită
Prin afect negativ (cale internalizantă)	Anxietate, depresie, adversitate, uneori simptome posttraumatice	Întărire negativă, dereglare emoțională, automedicație posibilă	Debut mai des în adolescența târzie sau în tinerețe; recădere în perioade de stres	Tratamentul tulburării afective și al traumei; abilități de reglare
Limitat la adolescență și tinerețe (cale normativă)	Fără vulnerabilități evidente; mediu permisiv	Influența egalilor, norme, acces, învățare socială	Maxim la începutul vârstei adulte, apoi scădere; o minoritate persistă	Prevenție universală și de mediu; reducerea riscurilor
Debut tardiv	Fără semne evidente în copilărie; date puține	Stres, traumă sau pierderi în viața adultă, expuneri medicale, schimbări de rol (ipoteze)	Mai puțin descrisă; probabil heterogenă	Evaluarea contextului, a comorbidităților și a medicației

Notă: o persoană poate combina elemente din mai multe profiluri; tabel construit pe sursele citate în secțiune [34,144,248,301].

Datele despre debutul tardiv sunt rare din motive de metodă și de epidemiologie. Cea mai mare parte a tulburărilor psihice, inclusiv a celor prin consum, încep până la începutul vârstei adulte, iar vârsta mediană de debut a tulburărilor prin consum este în jur de 20 de ani [214]; studiile de cohortă urmăresc, în consecință, adolescenți și tineri, iar adulții cu debut tardiv sunt rar descriși ca grup distinct. Căile posibile sunt deocamdată ipoteze: stresul sau trauma din viața adultă (capitolul 5), expunerea medicală la substanțe cu potențial adictiv, pierderile și schimbările de rol din perioadele ulterioare ale vieții. Consecința practică este că, pentru o persoană cu debut după 30 de ani, clinicianul nu se poate sprijini pe tipologii dezvoltamentale validate și trebuie să reconstruiască, caz cu caz, ce a schimbat contextul.

Tipologiile trebuie folosite cu prudență, din trei motive. Mai întâi, ele depind de eșantion și de metodă, pentru că grupurile se schimbă atunci când se schimbă vârstele urmărite, definiția consumului sau tehnica statistică, iar replicarea între studii este incompletă. Apoi, ele descriu medii de grup, iar o persoană concretă își poate schimba traiectoria sub influența contextului și a tratamentului, așa cum arată datele despre recuperare [33] (secțiunea 1.5). În sfârșit, etichetele pot stigmatiza, mai ales când sunt

aplicate copiilor. Cele patru profiluri funcționează, prin urmare, ca ipoteze care îl ajută pe clinician să știe ce să întrebe; ele nu spun ce va urma (secțiunea 8.4).

8.3. Reziliența și mecanismele protectoare

Capitolul 1 a definit reziliența ca proces, iar capitolul 5 a descris mecanismele protectoare ale lui Rutter în fața adversității. Întrebarea de aici este mai îngustă: ce protejează împotriva adicției, în ce fel și care dintre aceste elemente pot fi întărite. Primul pas este să se precizeze cum acționează un factor protector, pentru că „protector" poate însemna lucruri diferite. Fergus și Zimmerman disting trei modele. În modelul compensatoriu, un factor promotiv, de exemplu relația cu un adult de încredere, contracarează riscul fără să interacționeze cu el. În modelul protector, factorul atenuează efectul unui risc anume, ca un tampon. În modelul provocării, un nivel moderat de risc, depășit cu succes, crește competența [302]. Distincția are consecințe practice: un program care adaugă resurse și unul care protejează copilul expus la un risc precis nu sunt același lucru.

Pentru consumul de substanțe, factorii protectori raportați cel mai constant se grupează pe trei niveluri. La nivel individual, autoreglarea din copilărie a prezis, într-un mod gradat, rezultate mai bune la vârsta adultă, inclusiv mai puțină dependență de substanțe [30]. La nivel relațional contează relația stabilă cu un adult și monitorizarea parentală înțeleasă ca relație, nu doar ca supraveghere (capitolul 4) [156], iar în școală, conexiunea cu școala și cu egalii [232]. La nivelul comunității, modelele de risc și protecție includ oportunitățile de implicare prosocială și legăturile cu instituții [147]. Datele sunt observaționale, iar o asociere nu garantează că întărirea unui factor ar schimba rezultatul; răspunsurile directe vin doar din intervențiile randomizate discutate în secțiunea 8.5.

Mulți factori protectori sunt, de fapt, polul opus al unor factori de risc: monitorizarea slabă față de cea bună, conexiunea școlară slabă față de cea puternică. Dacă protecția este simpla absență a riscului, conceptul nu adaugă informație. Contribuția lui apare când un factor acționează independent de risc sau îl moderează, iar identificarea acestor situații cere măsurători și analize mai atente decât inversarea unui scor de risc [27,302].

Protecția nu se limitează la copilărie. Rolurile adulte, adică munca, relația stabilă și parentalitatea, coincid cu scăderea consumului intens (secțiunea 1.5) [31]. Rămâne discutat cât din această scădere reflectă schimbarea oportunităților și a normelor și cât reflectă faptul că persoanele cu un consum mai redus intră mai ușor în aceste roluri. În limbajul lui Rutter, astfel de evenimente pot funcționa ca puncte de cotitură, care deschid oportunități și întrerup lanțuri de reacții negative (secțiunea 5.6), dar efectul lor depinde de momentul în care apar și de resursele persoanei.

La vârsta adultă, protecția ia forma capitalului de recuperare, adică a resurselor la care persoana poate apela pentru a începe și a susține schimbarea. Cloud și Granfield descriu patru forme: capital fizic (venit, locuință), uman (educație, sănătate, competențe), social (relații care sprijină schimbarea) și cultural (valori și apartenențe care valorizează schimbarea) [303]. Capitalul de recuperare funcționează mai degrabă ca un cadru de gândire decât ca o măsură validată, dar are o valoare practică: îndreaptă atenția spre ceea ce poate fi construit în jurul persoanei, în loc să se oprească la ceea ce îi lipsește. Datele populaționale arată, în același timp, că recuperarea este frecventă (secțiunea 1.5) [33], ceea ce face din resursele acumulate de-a lungul vieții una dintre explicațiile plauzibile ale diferențelor dintre traiectorii.

Discursul despre reziliență are și un risc: poate transforma lipsa resurselor într-o deficiență a persoanei. Un copil care nu are un adult de încredere, o școală care să-l rețină sau un cartier cu oportunități nu „nu este rezilient”; contextul nu i-a oferit resursele. Protecția se construiește, în mare parte, în afara individului, iar de aceea reziliența devine o țintă de intervenție și de politică publică, și nu o calitate după care să fie selectate persoanele.

8.4. Evaluarea clinică și formularea de caz dezvoltamentală

Evaluarea unei persoane cu probleme legate de consum are două sarcini diferite. Prima este să stabilească ce este prezent acum: consumul, gravitatea, urgențele, comorbiditățile. A doua este să reconstruiască cum s-a ajuns aici. Prima se face cu examen clinic și instrumente standardizate; a doua, cu formularea de caz. Perspectiva dezvoltamentală adaugă mai ales a doua sarcină, dar nu o poate face bine fără prima.

Evaluarea începe, de obicei, cu screeningul, o identificare rapidă a persoanelor care ar avea nevoie de o evaluare completă sau de o intervenție scurtă. Pentru adolescenți se folosește frecvent chestionarul CRAFFT, un acronim al celor șase întrebări de screening, validat la pacienți adolescenți din clinici [304]; pentru alcool la adulți, AUDIT (*Alcohol Use Disorders Identification Test*), elaborat sub egida Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) pentru depistarea precoce a consumului dăunător [305]; pentru mai multe substanțe, ASSIST (*Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test*), tot al OMS [306]. Pragurile și performanța diferă după populație, vârstă și limbă, iar folosirea lor în România presupune versiuni validate în limba română, a căror disponibilitate trebuie verificată. Un rezultat pozitiv indică nevoia unei evaluări, nu un diagnostic.

Testarea toxicologică completează evaluarea, fără s-o înlocuiască. Imunotestele urinare au sensibilitate și specificitate variabile: reacțiile încrucișate pot da rezultate fals pozitive, iar fereastra de detecție și substanța vizată pot lăsa rezultate fals negative. Un rezultat important se confirmă prin metode cromatografice, iar interpretarea ține seama de substanță, de momentul consumului și de medicația

concomitentă [307]. Un test pozitiv arată expunerea recentă; el nu stabilește diagnosticul de tulburare prin consum și nu spune nimic despre trecut.

Evaluarea trebuie să caute, în același timp, tulburările care însoțesc adicția sau o preced: ADHD, tulburarea de conduită, depresia, tulburările anxioase, simptomele posttraumatice. Ele sunt ținte terapeutice și informații despre traiectorie: ADHD din copilărie se asociază cu un risc mai mare de consum și de tulburare prin consum ulterioare [248], iar trauma influențează atât debutul, cât și evoluția (capitolul 5). Testele neuropsihologice (secțiunea 7.3) [280] și neuroimagistica (secțiunea 2.7) rămân instrumente de cercetare, fără valoare diagnostică sau prognostică la nivel individual.

Formularea de caz este o ipoteză despre cum au ajuns factorii identificați să producă problema actuală și ce o menține. Ea ghidează intervenția și se revizuiește pe măsură ce apar informații noi. Diagnosticul singur nu este suficient pentru a alege intervenția, pentru că aceeași categorie acoperă persoane cu istorii și nevoi diferite; formularea ordonează informația pe cinci dimensiuni: problema actuală și factorii predispozanți, precipitanți, de menținere și protectori [308]. Versiunea dezvoltamentală adaugă o axă temporală: pentru fiecare factor se notează când a acționat, în ce etapă de dezvoltare se afla persoana și ce a urmat. Tabelul 8.3 leagă aceste dimensiuni de capitolele cărții, iar întrebările din secțiunile 6.6 și 7.6 (Tabelul 7.2) se așază natural în ele.

Tabelul 8.3. Formularea de caz dezvoltamentală: dimensiuni, repere din capitolele 2-7 și surse de informație

Dimensiune	Ce se urmărește	Repere din carte	Surse de informație
Problema actuală	Substanța sau comportamentul, gravitatea, urgențele, funcția consumului	Funcția consumului (7.4); craving și indicii (7.3); criterii de diagnostic (1.1, 7.5)	Interviu, screening, test toxicologic
Factori predispozanți	Vulnerabilități anterioare consumului	Istoric familial (3); dezinhibiție, probleme de atenție sau de conduită (2, 6); relații timpurii și adversitate (4, 5)	Anamneză dezvoltamentală, informanți, documente școlare și medicale
Factori precipitanți	Ce a declanșat debutul sau agravarea	Contextul debutului, egali, acces (6); evenimente stresante sau pierderi (5); schimbări de rol	Interviu cronologic, „linia vieții”
Factori de menținere	Ce susține consumul acum	Întărire negativă și afect negativ, indicii, mediu de consum (7); comorbidități netratate (8.4)	Interviu, observație, jurnal de consum
Factori protectori	Ce poate fi întărit	Adult de încredere, activități structurate, conexiune școlară, resurse acumulate (4, 6, 8.3)	Interviu, informanți

Notă: tabelul este un ghid pentru organizarea informației, nu o listă de verificare completă [308].

Formularea se construiește împreună cu persoana și are limite pe care clinicianul le păstrează în vedere. Istoricul de adversitate raportat retrospectiv se potrivește slab cu măsurile prospective (secțiunea 5.1), iar o poveste coerentă nu este neapărat o poveste exactă. Aceeași istorie poate susține explicații diferite, motiv pentru care formularea trebuie să rămână o ipoteză revizuibilă, nu o atribuire de vinovății către familie sau către persoană.

> **Vinietă clinică (exemplu fictiv).** Raluca are 29 de ani și vine la un serviciu de psihiatrie pentru insomnie și pentru „băutul de seară", care a devenit zilnic după ce a primit un post cu program prelungit. La interviul cronologic relatează că tatăl a avut perioade de consum excesiv de alcool, că în gimnaziu era certată pentru neatenție și impulsivitate, că a băut prima dată la 14 ani, într-un grup de prieteni, și că a consumat puțin în facultate, când juca volei. Un episod depresiv la 24 de ani a fost urmat de un an de consum mai ridicat. Bunica, la care petrecea vacanțele, rămâne persoana cu care vorbește cel mai ușor. Formularea nu alege între „genetică", „copilărie" și „stres": ordonează predispoziția (istoric familial, atenție și impulsivitate), precipitantul actual (programul, izolarea), factorii de menținere (alcoolul ca mijloc de a adormi și de a se relaxa, în lipsa altor strategii) și resursele (bunica, sportul), și arată ce rămâne de evaluat: depresia, atenția, somnul.

8.5. Prevenția universală, selectivă și indicată

Clasificarea prevenției după populația țintă, propusă pentru tulburările psihice de Mrazek și Haggerty, distinge trei niveluri. Prevenția universală se adresează unei populații întregi, fără evaluarea riscului individual; cea selectivă, subgrupurilor cu risc crescut din motive biologice, psihologice sau sociale; cea indicată, persoanelor cu semne timpurii sau cu un consum deja instalat, dar sub pragul diagnosticului [309]. Perspectiva dezvoltamentală adaugă o a doua axă, momentul. Același obiectiv, reducerea riscului la adolescență, poate fi urmărit în sarcină, în prima copilărie, la școală sau în adolescență, iar eficiența fiecărei intervenții depinde de mecanismul pe care îl vizează.

În primii ani, intervențiile vizează mediul relațional și autoreglarea. Vizitele la domiciliu ale asistentelor, oferite mamelor primipare cu resurse reduse, au fost urmate, la 15 ani, de mai puține probleme de comportament antisocial la copii și de diferențe în aceeași direcție în privința consumului de alcool și tutun [162] (secțiunea 4.5). La vârsta școlară, un program universal de management al comportamentului în clasă, Good Behavior Game, a vizat autocontrolul și comportamentul agresiv, nu substanțele; la vârsta adultă tânără, tulburările prin consum au fost mai puțin frecvente în unele subgrupuri, în special la băieții cu comportament agresiv la intrarea în școală [310]. Lanțul de la autoreglare la consum, descris în capitolele 1 și 4, devine aici țintă de intervenție.

Programele școlare universale au o istorie mai lungă, dar rezultate mai modeste. O sinteză Cochrane pentru consumul de droguri ilicite a găsit efecte mici, favorabile, pentru programele care antrenează competențe sociale și rezistența la influența egalilor, și niciun efect pentru cele care transmit doar informații despre substanțe [311]. Programele familiale universale, care antrenează părinții în stabilirea regulilor, în comunicare și în monitorizare, au redus consumul de alcool al adolescenților pe termen mediu, dar efectul nu este uniform între programe [312].

Prevenția selectivă folosește profilul de vulnerabilitate. Un program adaptat personalității elevilor, cu ținte precum impulsivitatea sau căutarea senzațiilor, testat randomizat pe clustere în școli, a redus consumul de alcool și consumul excesiv la adolescenții cu profil de risc [244] (secțiunea 6.6). Intervențiile scurte se adresează, în mod indicat, adolescenților și tinerilor care consumă deja și au, în metaanaliză, efecte mici, dar semnificative [254]. Nu orice intervenție adresată unui grup cu risc este benefică: grupurile care reunesc adolescenți cu risc ridicat, mai ales când activitatea este puțin structurată, pot intensifica comportamentul-problemă [230] (secțiunea 6.3), iar proiectarea unei intervenții selective trebuie să evite acest efect.

Feedbackul normativ, adică informarea asupra consumului real al colegilor pentru a corecta supraestimarea lui (secțiunea 6.3), a fost o țintă firească. Sinteza sistematică a studiilor pe studenți arată însă efecte mici și inconsecvente între formatele de livrare, ceea ce face din informația normativă un element util al unui program, nu o intervenție suficientă prin ea însăși [313].

Strategiile de mediu sunt universale prin construcție: prețul, vârsta minimă, disponibilitatea și marketingul modifică oferta pentru toți (secțiunea 6.4) [233]. Pentru alcool, ele au cele mai solide dovezi la nivel populațional, iar un program școlar este puțin probabil să compenseze un mediu în care substanța este ieftină, accesibilă și normalizată. Un program școlar bine făcut se integrează, de aceea, într-o strategie care include și măsuri de mediu, nu le înlocuiește.

Amânarea debutului este un obiectiv frecvent al prevenției. Faptul că vârsta debutului este, în parte, un marker al unei vulnerabilități comune (secțiunea 6.5) nu o face inutilă: o amânare reduce expunerea în perioada în care creierul este în maturare (capitolul 2), iar riscurile imediate ale consumului la vârste mici, accidentele și intoxicațiile, justifică în sine efortul, chiar dacă efectul asupra riscului pe viață nu este demonstrat. Eficacitatea dintr-un studiu nu garantează eficacitatea în practică: programele testate în alte țări nu se transferă automat, iar efectele din cercetare pot fi mai mari decât cele din serviciile obișnuite. Adaptarea culturală și evaluarea locală sunt, de aceea, condiții necesare ale prevenției.

8.6. Intervenția și recuperarea: adaptare la vârstă, profil și etapă

Formularea de caz promite o potrivire: intervenția adecvată persoanei și etapei. Dovezile pentru o potrivire strictă sunt însă mai slabe decât ar sugera logica. În Project MATCH (*Matching Alcoholism Treatments to Client Heterogeneity*), cel mai mare studiu de acest tip pentru alcool, trei tratamente psihosociale distincte, terapia cognitiv-comportamentală, terapia de sporire a motivației și facilitarea participării la grupuri de 12 pași, au dus la ameliorări comparabile, iar potrivirea pacienților cu tratamentele după caracteristicile lor a adăugat, în cea mai mare parte, puțin sau nimic [314]. Asta nu face formularea de caz inutilă. Rezultatul arată mai curând că diferențele dintre tratamente sunt adesea mai mici decât cele dintre pacienți, iar formularea servește mai sigur la alegerea țintelor, a ritmului și a resurselor decât la prezicerea tratamentului care va funcționa.

La etapele timpurii, intervențiile scurte și interviul motivațional sunt abordarea uzuală. O sinteză Cochrane a găsit, pentru interviul motivațional, efecte mici asupra consumului față de absența intervenției, mai clare pe termen scurt, și niciun avantaj evident față de alte tratamente active [315]. Principiile din secțiunea 7.4 se aplică adolescenților cu o atenție în plus la autonomie: un adolescent care simte că schimbarea i se impune tinde să o respingă, în timp ce un adult care explorează ambivalența împreună cu el o transformă într-un obiect de lucru comun.

Pentru adolescenții care au deja o tulburare, o metaanaliză a tratamentelor ambulatorii a arătat efecte favorabile pentru mai multe abordări, cu terapia familială printre cele mai eficiente [316]. Rezultatul se potrivește cu datele din capitolele 4 și 6: la adolescent, familia și școala pot contribui la problemă, dar sunt totodată resurse pentru rezolvarea ei. Implicarea lor cere însă negocierea confidențialității și respectarea dreptului adolescentului de a fi ascultat, în limitele cadrului legal în vigoare.

La adulți, o metaanaliză a intervențiilor psihosociale pentru tulburările prin consum a găsit cea mai mare mărime a efectului pentru managementul contingențelor, care aplică direct principiile întăririi (secțiunea 7.1), urmat de terapia cognitiv-comportamentală și de prevenirea recăderii, cu efecte mici spre moderate [317]. Logica este cea a învățării: a face comportamentul alternativ mai valoros, imediat, decât consumul.

Farmacoterapia are indicații stabilite la adulți, dar mult mai puține date la adolescenți. Pentru dependența de alcool, o metaanaliză a tratamentelor ambulatorii a sprijinit acamprosatul și naltrexona ca opțiuni cu efect modest [318]. Pentru dependența de opioide, buprenorfina de întreținere a fost mai eficientă decât placebo în reținerea în tratament [319]. La tineri, dovezile sunt limitate și provin din puține studii randomizate [320].

Unele etape cer intervenție medicală înainte de orice abordare psihosocială. Sevrajul sever de alcool poate pune viața în pericol prin convulsii și delirium tremens și se gestionează sub supraveghere medicală [321]. După detoxificarea de opioide în spital, mortalitatea prin supradoză a fost crescută în primele săptămâni, interval în care toleranța scăzută face ca doza folosită anterior să devină periculoasă [322] (secțiunea 7.1); perioada imediat următoare este, de aceea, una de risc maxim și de prevenție activă.

Pentru persoanele cu adversitate și simptome posttraumatice (capitolul 5), tratamentul integrat, care abordează în paralel trauma și consumul, a redus simptomele posttraumatice, în timp ce efectele asupra consumului au fost mai puțin clare [323]. După tratament, sprijinul comunitar și grupurile de ajutor reciproc fac parte din recuperare și din capitalul ei social (secțiunea 8.3). O sinteză Cochrane a concluzionat că participarea la grupuri de 12 pași, atunci când este facilitată activ, poate da rezultate de abstinență cel puțin comparabile cu ale altor tratamente [324]. Recăderea rămâne un episod frecvent al acestei etape și se tratează ca atare, cu un plan pentru alunecări (secțiunea 7.6) [298].

Adaptarea la vârstă înseamnă mai mult decât alegerea tratamentului. La adolescent, ea cere implicarea familiei și a școlii, confidențialitate negociată și un ritm adaptat nevoii de autonomie. La tânărul adult, cere atenție la roluri (studii, muncă) și la contextele de consum cu norme permisive, în care schimbarea are un cost social. La adultul cu o istorie lungă, cere atenție la comorbiditățile somatice și psihiatrice, la rolurile parentale și la resursele sociale rămase. Aceste adaptări decurg din raționamentul clinic al formulării, iar dovezile comparative între variantele lor sunt, în general, puține.

8.7. Reducerea riscurilor, sănătatea publică și limitele predicției

Reducerea riscurilor este o abordare care urmărește diminuarea consecințelor negative ale consumului fără a condiționa ajutorul de abstinență. Marlatt a formulat-o ca o atitudine de acceptare a persoanei „așa cum este” și ca o serie de pași către riscuri mai mici, de la abstinență până la consum mai sigur [325]. Ideea nu se opune tratamentului prin abstinență. Ea recunoaște că mulți oameni nu pot sau nu vor, la un moment dat, să se oprească și că o parte din consecințele evitabile, infecțiile, supradozele, accidentele, se produc tocmai în acest interval.

Dovezile sunt cele mai bune pentru consumul de opioide injectabile. Programele de schimb de ace și seringi s-au asociat cu o transmitere mai redusă a virusului imunodeficienței umane (HIV) între persoanele care injectează droguri [326]. Tratamentul de substituție cu opioide se asociază cu o mortalitate mai mică în timpul tratamentului decât în afara lui [327]. Într-o analiză a seriilor temporale din Massachusetts, educația pentru supradoză și distribuirea de naloxonă au fost urmate

de rate mai mici ale deceselor prin supradoză în comunitățile care au implementat programul [328]. Datele sunt observaționale sau cvasiexperimentale și provin în mare parte din țări cu sisteme de servicii diferite de cel românesc, dar direcția lor este convergentă.

Contextul românesc arată cât de repede se poate schimba riscul. În 2011-2013, injectarea noilor substanțe psihoactive a fost asociată cu un focar de infecție HIV printre persoanele care injectează droguri, în special în București [329]. Episodul arată că evoluția riscurilor depinde de piața substanțelor și de disponibilitatea serviciilor, nu numai de caracteristicile individuale.

La nivel de populație, politicile privind prețul, disponibilitatea și marketingul sunt instrumentele cu cele mai bune dovezi pentru alcool, mai bune decât programele educaționale luate separat [330] (secțiunea 6.4). Rose a arătat că o strategie care vizează doar persoanele cu risc ridicat poate lăsa neatinsă o mare parte din problemă, pentru că numărul mare de persoane cu risc moderat produce adesea mai multe cazuri decât grupul mic cu risc înalt [331]. Pentru alcool și pentru alte expuneri larg răspândite, raționamentul sugerează că o parte însemnată a daunelor apare la persoane care nu ar fi fost clasificate drept cu risc ridicat, ceea ce susține măsurile populaționale alături de cele selective și indicate.

Limbajul face și el parte din sănătatea publică. Într-un studiu randomizat, același caz descris prin termenul „abuzator de substanțe” a fost judecat mai punitiv de profesioniști din domeniul sănătății mintale și al adicțiilor decât cel descris ca „persoană cu tulburare prin consum de substanțe” [332]. De aceea cartea folosește a doua formulare.

Toate aceste măsuri se lovesc de limita predicției. Capitolele anterioare au arătat, pe rând, că scorurile poligenice (capitolul 3), imagistica (capitolul 2), testele cognitive (capitolul 7) și scorul de adversitate din copilărie (capitolul 5) nu identifică, la nivel individual, cine va dezvolta o adicție [211]. Nici modelele care combină date psihologice, cerebrale, de mediu și genetice nu au depășit o putere de predicție modestă: un model multimodal a distins la 14 ani adolescenții care aveau să consume excesiv alcool la 16 ani, dar eșantionul a fost relativ mic, iar acuratețea a fost insuficientă pentru identificarea individuală [53].

Chiar un test bun are o valoare predictivă pozitivă mică atunci când evenimentul este relativ rar. Un exemplu ipotetic: dintr-un grup de 1000 de adolescenți, 100 vor dezvolta o tulburare prin consum, adică un risc de bază de 10%. Un instrument cu sensibilitate și specificitate de 80% ar identifica corect 80 dintre cei 100, dar ar marca greșit și 180 dintre cei 900 care nu vor dezvolta tulburarea. Din cei 260 marcați, doar 80, adică aproximativ 31%, ar fi cu adevărat în risc. Cifrele sunt ilustrative, nu date empirice. Ele arată de ce evaluarea riscului este potrivită pentru a oferi sprijin, nu pentru a eticheta.

Din punct de vedere etic, decurg de aici două consecințe. Sprijinul oferit pe baza unui risc estimat trebuie să fie suficient de ușor încât să nu dăuneze celor marcați în plus, iar eticheta de „risc" nu trebuie să devină profeție. În plus, a vorbi despre traiectorii nu înseamnă a atribui indivizilor răspunderea pentru ceea ce contextul nu le-a oferit (secțiunea 8.3). Dovezile permit să se spună în ce condiții probabilitatea adicției crește sau scade și ce poate fi modificat în fiecare etapă; nu permit să se anunțe, pentru o persoană anume, ce va urma. Aceasta este și concluzia pe care o reia partea finală a cărții.

Concluzii generale

Cartea a pornit de la o întrebare: cum și de ce se dezvoltă vulnerabilitatea adictivă și cum se modifică ea de-a lungul vieții. Cele opt capitole nu oferă drept răspuns o cauză unică; ele descriu mai curând o arhitectură. Vulnerabilitatea se construiește în timp, din interacțiunea dintre predispoziție, experiență și context, iar fiecare dintre aceste componente cântărește diferit în funcție de etapa de dezvoltare, de substanță și de persoană. Concluziile de mai jos adună ceea ce dovezile susțin rezonabil, ceea ce rămâne deschis și ceea ce urmează pentru practică, pentru formare și pentru cercetare.

Ce se poate afirma cu încredere rezonabilă este, înainte de toate, că o parte din vulnerabilitate precedă consumul. Predispoziția genetică este reală, poligenică și probabilistă: ereditabilitatea tulburării prin consum de alcool se situează în jur de jumătate, dar este o proprietate a populației într-un mediu dat, nu o măsură a cât din boala unei persoane se datorează genelor, și se modifică în cursul dezvoltării (capitolul 3). Dezinhibiția și dificultățile de autoreglare din copilărie, istoricul familial, relațiile timpurii și adversitatea se asociază cu riscul ulterior de tulburare prin consum. Adversitatea o face gradat, odată cu numărul de experiențe, dar majoritatea persoanelor expuse nu dezvoltă o adicție. În general, asocierile sunt mici spre moderate și nespecifice: niciun factor nu este necesar sau suficient (capitolele 2-5 și Tabelul 8.1). O parte a vulnerabilității este generală, comună mai multor substanțe și altor tulburări, iar substanța aleasă depinde mult de disponibilitate și de context (secțiunile 3.1 și 8.1).

În al doilea rând, adolescența este o perioadă sensibilă, care însă nu predetermină evoluția. Maturarea inegală a sistemelor de recompensă și de control se întâlnește atunci cu nevoia de autonomie, cu influența egalilor și cu accesul la substanțe, iar debutul timpuriu marchează, în parte, o vulnerabilitate preexistentă (capitolul 6). Contextul contează, în al treilea rând, la nivel de populație: prețul, disponibilitatea și normele modifică oferta și expunerea pentru toți, iar măsurile care le vizează au cele mai solide dovezi de efect, mai ales pentru alcool (secțiunile 6.4 și 8.5). Menținerea consumului este mediată de procese obișnuite de învățare și de reglare a afectelor, a căror pondere diferă între persoane și etape (capitolul 7). În sfârșit, traiectoriile sunt eterogene, iar recuperarea este frecventă și se sprijină pe resurse care se acumulează de-a lungul vieții (secțiunile 8.2 și 8.3).

Mai multe întrebări centrale rămân fără un răspuns stabilit. Nu se știe cât din asocierea dintre debutul timpuriu și tulburarea ulterioară reflectă un efect cauzal al

expunerii și cât o vulnerabilitate comună; designurile care controlează factorii familiali sugerează că ambele contribuie, în proporții încă incerte (secțiunea 6.5). Nu este clar cât din persistența consumului se datorează formării unui obicei și cât unei alegeri motivate de valoarea substanței și de afectul negativ (secțiunea 7.2). Mărimea efectului cauzal al adversității este probabil mai mică decât cea sugerată de asocierile brute, pentru că familiile expuse împart și gene, și dificultăți, iar adversitatea este măsurată de cele mai multe ori retrospectiv (capitolul 5). Multe diferențe cerebrale și cognitive descrise la persoanele cu adicție pot fi markeri anteriori consumului, consecințe ale lui sau ambele, iar separarea lor cere date longitudinale care încă sunt puține (capitolul 2). Rezultatele epigenetice din țesuturi periferice și din modele animale nu pot fi transpuse automat la om (capitolul 3). Traiectoria cu debut tardiv este puțin descrisă, iar identitatea mecanismelor dintre adicțiile prin substanțe și cele comportamentale nu a fost demonstrată (secțiunile 7.5 și 8.2). La acestea se adaugă o limită de reprezentare: o mare parte a datelor provine din țări occidentale și din eșantioane de adolescenți și tineri adulți, iar contextul românesc este cunoscut mult mai puțin decât ar fi necesar.

Cartea a revenit de mai multe ori la aceeași observație: factorii de risc deplasează probabilități, dar nu identifică persoana care va ajunge la tulburare. Scorurile poligenice, imagistica, testele cognitive și scorul de adversitate din copilărie au o valoare predictivă individuală limitată, iar aritmetica screeningului arată că, atunci când evenimentul este relativ rar, majoritatea celor marcați ca fiind în risc nu vor dezvolta tulburarea (secțiunea 8.7). Perspectiva dezvoltamentală este, de aceea, mai potrivită pentru a orienta evaluarea, formularea de caz și prevenția decât pentru a prezice evoluții individuale. A folosi riscul estimat ca etichetă pusă unei persoane ar contrazice chiar logica acestei perspective.

Pentru practică, lectura dezvoltamentală se traduce în câteva deprinderi. Clinicianul reconstruiește istoria pe o axă temporală, ține seama de funcția consumului mai mult decât de cantitatea lui, caută comorbiditățile și adversitatea, identifică resursele protectoare și potrivește intervenția cu vârsta, cu profilul și cu etapa persoanei (secțiunile 8.4 și 8.6). Prevenția cere acțiune pe mai multe niveluri și în momente diferite: sprijinul familiilor în primii ani, programe școlare bine proiectate și măsuri de mediu care schimbă oferta, cu grija ca intervențiile selective să nu reunească adolescenți cu risc într-un mod care să le amplifice comportamentul (secțiunea 8.5). Sănătatea publică susține reducerea riscurilor ca parte a răspunsului, nu ca alternativă la tratament, și un limbaj care nu reduce persoana la diagnostic (secțiunea 8.7). Pentru toxicologie, perspectiva arată că o substanță nu are un singur efect: același compus întâlnește sisteme de recompensă, de control și de stres cu grade diferite de maturare și cu istorii diferite de expunere, iar interpretarea unei expuneri sau a unui rezultat de laborator depinde de persoană și de moment (secțiunile 2.6 și 8.4).

Pentru formare, competența cea mai durabilă constă mai puțin în memorarea unui model și mai mult în obiceiul de a pune câteva întrebări constante: ce precede ce, cât de mare este efectul, ce alte explicații sunt compatibile cu aceleași date, cine a fost studiat și cine lipsește din studiu. Aceleași întrebări ajută la citirea unui articol științific, a unui scor de risc sau a unei politici publice. Formarea clinică beneficiază, în plus, de o disciplină a incertitudinii: formulări precum „datele sugerează", „nu este demonstrat" sau „depinde de etapă" țin de competența profesională și nu trebuie privite ca o slăbiciune a expunerii.

Dovezile cele mai utile pentru ceea ce rămâne deschis ar proveni din cohorte prospective care urmăresc copiii înainte de debut și până în viața adultă, cu măsurători repetate ale biologiei, ale autoreglării, ale contextului și ale consumului, și care includ fete și femei, medii socioeconomice diverse și țări cu resurse diferite. Ar mai fi necesare designuri care controlează confundarea familială și genetică, studii randomizate de prevenție cu urmărire lungă, care să arate nu doar dacă un program reduce consumul după un an, ci și dacă modifică traiectoria, cercetări asupra debutului tardiv și a adicțiilor comportamentale, cu criterii și măsurători comparabile, și date românești obținute prin metode comparabile cu cele europene, fără de care transferul concluziilor rămâne o presupunere.

Volumul are, la rândul lui, limite. Este o sinteză narativă, nu o revizuire sistematică; sursele au fost alese după calitatea designului și relevanța lor, dar nu epuizează literatura; unele referințe nu au putut fi verificate integral la momentul redactării și sunt semnalate ca atare în bibliografie; iar domeniul se schimbă repede, astfel încât o parte dintre concluzii vor fi revizuite. Concluziile reflectă stadiul actual al cunoașterii și nu au pretenția unei doctrine.

Orice persoană cu tulburare prin consum are în spate o istorie, dar nu se reduce la ea. Perspectiva dezvoltamentală arată că, în fiecare etapă, există procese care cresc sau scad probabilitatea unui parcurs nefavorabil și puncte în care o intervenție poate conta. Ea nu promite că adicția poate fi prevenită în toate cazurile; susține doar că poate fi înțeleasă mai bine și, de aceea, prevenită și tratată mai bine.

Bibliografie

Referințele sunt numerotate în ordinea în care apar pentru prima dată în text (sistemul Vancouver); numărul din paranteze drepte din text trimite la aceeași poziție din lista de mai jos. Titlurile revistelor sunt abreviate, în general, după modelul NLM. Lista cuprinde 332 de surse.

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition, text revision (DSM-5-TR). Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing; 2022.
2. Hasin DS, O'Brien CP, Auriacombe M, Borges G, Bucholz K, Budney A, et al. DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. Am J Psychiatry. 2013;170(8):834-51.
3. World Health Organization. International classification of diseases, eleventh revision (ICD-11). Geneva: World Health Organization; 2019. Available from: https://icd.who.int
4. Volkow ND, McLellan AT. Opioid abuse in chronic pain - misconceptions and mitigation strategies. N Engl J Med. 2016;374(13):1253-63.
5. Robins LN, Davis DH, Goodwin DW. Drug use by U.S. Army enlisted men in Vietnam: a follow-up on their return home. Am J Epidemiol. 1974;99(4):235-49.
6. Edwards G, Gross MM. Alcohol dependence: provisional description of a clinical syndrome. Br Med J. 1976;1(6017):1058-61.
7. Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. Science. 1977;196(4286):129-36.
8. Leshner AI. Addiction is a brain disease, and it matters. Science. 1997;278(5335):45-7.
9. Volkow ND, Koob GF, McLellan AT. Neurobiologic advances from the brain disease model of addiction. N Engl J Med. 2016;374(4):363-71.
10. McLellan AT, Lewis DC, O'Brien CP, Kleber HD. Drug dependence, a chronic medical illness: implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. JAMA. 2000;284(13):1689-95.
11. Hall W, Carter A, Forlini C. The brain disease model of addiction: is it supported by the evidence and has it delivered on its promises? Lancet Psychiatry. 2015;2(1):105-10.
12. Heather N. Q: Is addiction a brain disease or a moral failing? A: Neither. Neuroethics. 2017;10(1):115-24.
13. Heyman GM. Addiction and choice: theory and new data. Front Psychiatry. 2013;4:31.
14. Lewis M. The biology of desire: why addiction is not a disease. New York: PublicAffairs; 2015.
15. Kendler KS. The dappled nature of causes of psychiatric illness: replacing the organic-functional/hardware-software dichotomy with empirically based pluralism. Mol Psychiatry. 2012;17(4):377-88.
16. Sroufe LA. Psychopathology as an outcome of development. Dev Psychopathol. 1997;9(2):251-68.

17. Rutter M, Sroufe LA. Developmental psychopathology: concepts and challenges. Dev Psychopathol. 2000;12(3):265-96.
18. Sameroff A. A unified theory of development: a dialectic integration of nature and nurture. Child Dev. 2010;81(1):6-22.
19. Gottlieb G. Probabilistic epigenesis. Dev Sci. 2007;10(1):1-11.
20. Cicchetti D, Rogosch FA. Equifinality and multifinality in developmental psychopathology. Dev Psychopathol. 1996;8(4):597-600.
21. Masten AS, Cicchetti D. Developmental cascades. Dev Psychopathol. 2010;22(3):491-5.
22. Krueger RF, Hicks BM, Patrick CJ, Carlson SR, Iacono WG, McGue M. Etiologic connections among substance dependence, antisocial behavior, and personality: modeling the externalizing spectrum. J Abnorm Psychol. 2002;111(3):411-24.
23. Caspi A, Houts RM, Belsky DW, Goldman-Mellor SJ, Harrington H, Israel S, et al. The p factor: one general psychopathology factor in the structure of psychiatric disorders? Clin Psychol Sci. 2014;2(2):119-37.
24. Kraemer HC, Kazdin AE, Offord DR, Kessler RC, Jensen PS, Kupfer DJ. Coming to terms with the terms of risk. Arch Gen Psychiatry. 1997;54(4):337-43.
25. Kraemer HC, Stice E, Kazdin A, Offord D, Kupfer D. How do risk factors work together? Mediators, moderators, and independent, overlapping, and proxy risk factors. Am J Psychiatry. 2001;158(6):848-56.
26. Masten AS. Ordinary magic: resilience processes in development. Am Psychol. 2001;56(3):227-38.
27. Luthar SS, Cicchetti D, Becker B. The construct of resilience: a critical evaluation and guidelines for future work. Child Dev. 2000;71(3):543-62.
28. Grant BF, Dawson DA. Age at onset of alcohol use and its association with DSM-IV alcohol abuse and dependence: results from the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey. J Subst Abuse. 1997;9:103-10.
29. Odgers CL, Caspi A, Nagin DS, Piquero AR, Slutske WS, Milne BJ, et al. Is it important to prevent early exposure to drugs and alcohol among adolescents? Psychol Sci. 2008;19(10):1037-44.
30. Moffitt TE, Arseneault L, Belsky D, Dickson N, Hancox RJ, Harrington H, et al. A gradient of childhood self-control predicts health, wealth, and public safety. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(7):2693-8.
31. Schulenberg JE, Maggs JL. A developmental perspective on alcohol use and heavy drinking during adolescence and the transition to young adulthood. J Stud Alcohol Suppl. 2002;(14):54-70.
32. Winick C. Maturing out of narcotic addiction. Bull Narc. 1962;14(1):1-7.
33. Kelly JF, Bergman B, Hoeppner BB, Vilsaint C, White WL. Prevalence and pathways of recovery from drug and alcohol problems in the United States population: implications for practice, research, and policy. Drug Alcohol Depend. 2017;181:162-9.
34. Moffitt TE. Adolescence-limited and life-course-persistent antisocial behavior: a developmental taxonomy. Psychol Rev. 1993;100(4):674-701.
35. Kandel D. Stages in adolescent involvement in drug use. Science. 1975;190(4217):912-4.
36. Degenhardt L, Dierker L, Chiu WT, Medina-Mora ME, Neumark Y, Sampson N, et al. Evaluating the drug use "gateway" theory using cross-national data: consistency and associations of the order of initiation of drug use among participants in the WHO World Mental Health Surveys. Drug Alcohol Depend. 2010;108(1-2):84-97.

37. Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A, et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. Nat Neurosci. 1999;2(10):861-3.
38. Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101(21):8174-9.
39. Greenough WT, Black JE, Wallace CS. Experience and brain development. Child Dev. 1987;58(3):539-59.
40. Mills KL, Goddings AL, Herting MM, Meuwese R, Blakemore SJ, Crone EA, et al. Structural brain development between childhood and adulthood: convergence across four longitudinal samples. Neuroimage. 2016;141:273-81.
41. Bethlehem RAI, Seidlitz J, White SR, Vogel JW, Anderson KM, Adamson C, et al. Brain charts for the human lifespan. Nature. 2022;604(7906):525-33.
42. Luna B, Marek S, Larsen B, Tervo-Clemmens B, Chahal R. An integrative model of the maturation of cognitive control. Annu Rev Neurosci. 2015;38:151-70.
43. Kalivas PW, Volkow ND. The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. Am J Psychiatry. 2005;162(8):1403-13.
44. Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. Lancet Psychiatry. 2016;3(8):760-73.
45. Schultz W, Dayan P, Montague PR. A neural substrate of prediction and reward. Science. 1997;275(5306):1593-9.
46. Wise RA, Robble MA. Dopamine and addiction. Annu Rev Psychol. 2020;71:79-106.
47. Berridge KC, Robinson TE. Liking, wanting, and the incentive-sensitization theory of addiction. Am Psychol. 2016;71(8):670-9.
48. Salamone JD, Correa M. The mysterious motivational functions of mesolimbic dopamine. Neuron. 2012;76(3):470-85.
49. Lüscher C, Malenka RC. Drug-evoked synaptic plasticity in addiction: from molecular changes to circuit remodeling. Neuron. 2011;69(4):650-63.
50. Volkow ND, Wang GJ, Begleiter H, Porjesz B, Fowler JS, Telang F, et al. High levels of dopamine D2 receptors in unaffected members of alcoholic families: possible protective factors. Arch Gen Psychiatry. 2006;63(9):999-1008.
51. Goldstein RZ, Volkow ND. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. Nat Rev Neurosci. 2011;12(11):652-69.
52. Ersche KD, Jones PS, Williams GB, Turton AJ, Robbins TW, Bullmore ET. Abnormal brain structure implicated in stimulant drug addiction. Science. 2012;335(6068):601-4.
53. Whelan R, Watts R, Orr CA, Althoff RR, Artiges E, Banaschewski T, et al. Neuropsychosocial profiles of current and future adolescent alcohol misusers. Nature. 2014;512(7513):185-9.
54. Squeglia LM, Ball TM, Jacobus J, Brumback T, McKenna BS, Nguyen-Louie TT, et al. Neural predictors of initiating alcohol use during adolescence. Am J Psychiatry. 2017;174(2):172-85.
55. Casey BJ, Jones RM, Hare TA. The adolescent brain. Ann N Y Acad Sci. 2008;1124:111-26.
56. Steinberg L. A social neuroscience perspective on adolescent risk-taking. Dev Rev. 2008;28(1):78-106.

57. Galvan A, Hare TA, Parra CE, Penn J, Voss H, Glover G, et al. Earlier development of the accumbens relative to orbitofrontal cortex might underlie risk-taking behavior in adolescents. J Neurosci. 2006;26(25):6885-92.
58. Braams BR, van Duijvenvoorde ACK, Peper JS, Crone EA. Longitudinal changes in adolescent risk-taking: a comprehensive study of neural responses to rewards, pubertal development, and risk-taking behavior. J Neurosci. 2015;35(18):7226-38.
59. Pfeifer JH, Allen NB. Arrested development? Reconsidering dual-systems models of brain function in adolescence and disorders. Trends Cogn Sci. 2012;16(6):322-9.
60. Shulman EP, Smith AR, Silva K, Icenogle G, Duell N, Chein J, et al. The dual systems model: review, reappraisal, and reaffirmation. Dev Cogn Neurosci. 2016;17:103-17.
61. Crone EA, Dahl RE. Understanding adolescence as a period of social-affective engagement and goal flexibility. Nat Rev Neurosci. 2012;13(9):636-50.
62. Ernst M, Pine DS, Hardin M. Triadic model of the neurobiology of motivated behavior in adolescence. Psychol Med. 2006;36(3):299-312.
63. Blakemore SJ, Mills KL. Is adolescence a sensitive period for sociocultural processing? Annu Rev Psychol. 2014;65:187-207.
64. Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. Brain Res Brain Res Rev. 1993;18(3):247-91.
65. Boileau I, Dagher A, Leyton M, Gunn RN, Baker GB, Diksic M, et al. Modeling sensitization to stimulants in humans: an [11C]raclopride/positron emission tomography study in healthy men. Arch Gen Psychiatry. 2006;63(12):1386-95.
66. Koob GF. Neurobiology of opioid addiction: opponent process, hyperkatifeia, and negative reinforcement. Biol Psychiatry. 2020;87(1):44-53.
67. Koob GF, Le Moal M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. Neuropsychopharmacology. 2001;24(2):97-129.
68. Deroche-Gamonet V, Belin D, Piazza PV. Evidence for addiction-like behavior in the rat. Science. 2004;305(5686):1014-7.
69. Belin D, Mar AC, Dalley JW, Robbins TW, Everitt BJ. High impulsivity predicts the switch to compulsive cocaine-taking. Science. 2008;320(5881):1352-5.
70. Allain F, Minogianis EA, Roberts DC, Samaha AN. How fast and how often: the pharmacokinetics of drug use are decisive in addiction. Neurosci Biobehav Rev. 2015;56:166-79.
71. Lees B, Meredith LR, Kirkland AE, Bryant BE, Squeglia LM. Effect of alcohol use on the adolescent brain and behavior. Pharmacol Biochem Behav. 2020;192:172906.
72. Yuan M, Cross SJ, Loughlin SE, Leslie FM. Nicotine and the adolescent brain. J Physiol. 2015;593(16):3397-412.
73. Scott JC, Slomiak ST, Jones JD, Rosen AFG, Moore TM, Gur RC. Association of cannabis with cognitive functioning in adolescents and young adults: a systematic review and meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2018;75(6):585-95.
74. Hurd YL, Manzoni OJ, Pletnikov MV, Lee FS, Bhattacharyya S, Melis M. Cannabis and the developing brain: insights into its long-lasting effects. J Neurosci. 2019;39(42):8250-8.
75. Spear LP. The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. Neurosci Biobehav Rev. 2000;24(4):417-63.
76. Volkow ND, Koob GF, Croyle RT, Bianchi DW, Gordon JA, Koroshetz WJ, et al. The conception of the ABCD study: from substance use to a broad NIH collaboration. Dev Cogn Neurosci. 2018;32:4-7.

77. Volkow ND, Boyle M. Neuroscience of addiction: relevance to prevention and treatment. Am J Psychiatry. 2018;175(8):729-40.
78. Volkow ND, Chang L, Wang GJ, Fowler JS, Franceschi D, Sedler M, et al. Loss of dopamine transporters in methamphetamine abusers recovers with protracted abstinence. J Neurosci. 2001;21(23):9414-8.
79. Visscher PM, Hill WG, Wray NR. Heritability in the genomics era - concepts and misconceptions. Nat Rev Genet. 2008;9(4):255-66.
80. Verhulst B, Neale MC, Kendler KS. The heritability of alcohol use disorders: a meta-analysis of twin and adoption studies. Psychol Med. 2015;45(5):1061-72.
81. Kendler KS, Jacobson KC, Prescott CA, Neale MC. Specificity of genetic and environmental risk factors for use and abuse/dependence of cannabis, cocaine, hallucinogens, sedatives, stimulants, and opiates in male twins. Am J Psychiatry. 2003;160(4):687-95.
82. Kendler KS, Schmitt E, Aggen SH, Prescott CA. Genetic and environmental influences on alcohol, caffeine, cannabis, and nicotine use from early adolescence to middle adulthood. Arch Gen Psychiatry. 2008;65(6):674-82.
83. Bergen SE, Gardner CO, Kendler KS. Age-related changes in heritability of behavioral phenotypes over adolescence and young adulthood: a meta-analysis. Twin Res Hum Genet. 2007;10(3):423-33.
84. Gelernter J, Goldman D, Risch N. The A1 allele at the D2 dopamine receptor gene and alcoholism: a reappraisal. JAMA. 1993;269(13):1673-7.
85. Goldman D, Oroszi G, Ducci F. The genetics of addictions: uncovering the genes. Nat Rev Genet. 2005;6(7):521-32.
86. Border R, Johnson EC, Evans LM, Smolen A, Berley N, Sullivan PF, et al. No support for historical candidate gene or candidate gene-by-interaction hypotheses for major depression across multiple large samples. Am J Psychiatry. 2019;176(5):376-87.
87. Duncan LE, Keller MC. A critical review of the first 10 years of candidate gene-by-environment interaction research in psychiatry. Am J Psychiatry. 2011;168(10):1041-9.
88. Liu M, Jiang Y, Wedow R, Li Y, Brazel DM, Chen F, et al. Association studies of up to 1.2 million individuals yield new insights into the genetic etiology of tobacco and alcohol use. Nat Genet. 2019;51(2):237-44.
89. Walters RK, Polimanti R, Johnson EC, McClintick JN, Adams MJ, Adkins AE, et al. Transancestral GWAS of alcohol dependence reveals common genetic underpinnings with psychiatric disorders. Nat Neurosci. 2018;21(12):1656-69.
90. Johnson EC, Demontis D, Thorgeirsson TE, Walters RK, Polimanti R, Hatoum AS, et al. A large-scale genome-wide association study meta-analysis of cannabis use disorder. Lancet Psychiatry. 2020;7(12):1032-45.
91. Hatoum AS, Colbert SMC, Johnson EC, Huggett SB, Deak JD, Pathak G, et al. Multivariate genome-wide association meta-analysis of over 1 million subjects identifies loci underlying multiple substance use disorders. Nat Ment Health. 2023;1(3):210-23.
92. Karlsson Linnér R, Biroli P, Kong E, Meddens SFW, Wedow R, Fontana MA, et al. Genome-wide association analyses of risk tolerance and risky behaviors in over 1 million individuals identify hundreds of loci and shared genetic influences. Nat Genet. 2019;51(2):245-57.
93. Sanchez-Roige S, Palmer AA, Clarke TK. Recent efforts to dissect the genetic basis of alcohol use and abuse. Biol Psychiatry. 2020;87(7):609-18.

94. Kong A, Thorleifsson G, Frigge ML, Vilhjalmsson BJ, Young AI, Thorgeirsson TE, et al. The nature of nurture: effects of parental genotypes. Science. 2018;359(6374):424-8.
95. Edenberg HJ. The genetics of alcohol metabolism: role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase variants. Alcohol Res Health. 2007;30(1):5-13.
96. Bierut LJ, Goate AM, Breslau N, Johnson EO, Bertelsen S, Fox L, et al. ADH1B is associated with alcohol dependence and alcohol consumption in populations of European and African ancestry. Mol Psychiatry. 2012;17(4):445-50.
97. Thorgeirsson TE, Geller F, Sulem P, Rafnar T, Wiste A, Magnusson KP, et al. A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease. Nature. 2008;452(7187):638-42.
98. Scarr S, McCartney K. How people make their own environments: a theory of genotype → environment effects. Child Dev. 1983;54(2):424-35.
99. Jaffee SR, Price TS. Gene-environment correlations: a review of the evidence and implications for prevention of mental illness. Mol Psychiatry. 2007;12(5):432-42.
100. Dick DM, Viken R, Purcell S, Kaprio J, Pulkkinen L, Rose RJ. Parental monitoring moderates the importance of genetic and environmental influences on adolescent smoking. J Abnorm Psychol. 2007;116(1):213-8.
101. Rutter M, Moffitt TE, Caspi A. Gene-environment interplay and psychopathology: multiple varieties but real effects. J Child Psychol Psychiatry. 2006;47(3-4):226-61.
102. Belsky J, Pluess M. Beyond diathesis stress: differential susceptibility to environmental influences. Psychol Bull. 2009;135(6):885-908.
103. Weaver ICG, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, et al. Epigenetic programming by maternal behavior. Nat Neurosci. 2004;7(8):847-54.
104. Nestler EJ. Epigenetic mechanisms of drug addiction. Neuropharmacology. 2014;76 Pt B:259-68.
105. Joehanes R, Just AC, Marioni RE, Pilling LC, Reynolds LM, Mandaviya PR, et al. Epigenetic signatures of cigarette smoking. Circ Cardiovasc Genet. 2016;9(5):436-47.
106. Liu C, Marioni RE, Hedman ÅK, Pfeiffer L, Tsai PC, Reynolds LM, et al. A DNA methylation biomarker of alcohol consumption. Mol Psychiatry. 2018;23(2):422-33.
107. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonté B, Szyf M, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. Nat Neurosci. 2009;12(3):342-8.
108. Walton E, Hass J, Liu J, Roffman JL, Bernardoni F, Roessner V, et al. Correspondence of DNA methylation between blood and brain tissue and its application to schizophrenia research. Schizophr Bull. 2016;42(2):406-14.
109. Baer JS, Sampson PD, Barr HM, Connor PD, Streissguth AP. A 21-year longitudinal analysis of the effects of prenatal alcohol exposure on young adult drinking. Arch Gen Psychiatry. 2003;60(4):377-85.
110. Streissguth AP, Bookstein FL, Barr HM, Sampson PD, O'Malley K, Young JK. Risk factors for adverse life outcomes in fetal alcohol syndrome and fetal alcohol effects. J Dev Behav Pediatr. 2004;25(4):228-38.
111. D'Onofrio BM, Rickert ME, Langström N, Donahue KL, Coyne CA, Larsson H, et al. Familial confounding of the association between maternal smoking during pregnancy and offspring substance use and problems. Arch Gen Psychiatry. 2012;69(11):1140-50.
112. Gage SH, Munafò MR, Davey Smith G. Causal inference in developmental origins of health and disease (DOHaD) research. Annu Rev Psychol. 2016;67:567-85.

113. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105(44):17046-9.
114. Vassoler FM, White SL, Schmidt HD, Sadri-Vakili G, Pierce RC. Epigenetic inheritance of a cocaine-resistance phenotype. Nat Neurosci. 2013;16(1):42-7.
115. Horsthemke B. A critical view on transgenerational epigenetic inheritance in humans. Nat Commun. 2018;9(1):2973.
116. Bowlby J. Attachment and loss. Volume 1: Attachment. New York: Basic Books; 1969.
117. Ainsworth MDS, Blehar MC, Waters E, Wall S. Patterns of attachment: a psychological study of the strange situation. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 1978.
118. Main M, Solomon J. Procedures for identifying infants as disorganized/disoriented during the Ainsworth Strange Situation. In: Greenberg MT, Cicchetti D, Cummings EM, editors. Attachment in the preschool years: theory, research, and intervention. Chicago: University of Chicago Press; 1990. p. 121-60.
119. Cassidy J, Shaver PR. Handbook of attachment: theory, research, and clinical applications. 3rd ed. New York: Guilford Press; 2016.
120. De Wolff MS, van IJzendoorn MH. Sensitivity and attachment: a meta-analysis on parental antecedents of infant attachment. Child Dev. 1997;68(4):571-91.
121. Fraley RC. Attachment stability from infancy to adulthood: meta-analysis and dynamic modeling of developmental mechanisms. Pers Soc Psychol Rev. 2002;6(2):123-51.
122. van IJzendoorn MH. Adult attachment representations, parental responsiveness, and infant attachment: a meta-analysis on the predictive validity of the Adult Attachment Interview. Psychol Bull. 1995;117(3):387-403.
123. Fraley RC, Spieker SJ. Are infant attachment patterns continuously or categorically distributed? A taxometric analysis of strange situation behavior. Dev Psychol. 2003;39(3):387-404.
124. Mesman J, van IJzendoorn MH, Sagi-Schwartz A. Cross-cultural patterns of attachment: universal and contextual dimensions. In: Cassidy J, Shaver PR, editors. Handbook of attachment: theory, research, and clinical applications. 3rd ed. New York: Guilford Press; 2016. p. 852-77.
125. Sroufe LA. Attachment and development: a prospective, longitudinal study from birth to adulthood. Attach Hum Dev. 2005;7(4):349-67.
126. Groh AM, Fearon RMP, van IJzendoorn MH, Bakermans-Kranenburg MJ, Roisman GI. Attachment in the early life course: meta-analytic evidence for its role in socioemotional development. Child Dev Perspect. 2017;11(1):70-6.
127. Thompson RA. Emotion regulation: a theme in search of definition. Monogr Soc Res Child Dev. 1994;59(2-3):25-52.
128. Gross JJ. The emerging field of emotion regulation: an integrative review. Rev Gen Psychol. 1998;2(3):271-99.
129. Cassidy J. Emotion regulation: influences of attachment relationships. Monogr Soc Res Child Dev. 1994;59(2-3):228-49.
130. Calkins SD, Leerkes EM. Early attachment processes and the development of emotional self-regulation. In: Vohs KD, Baumeister RF, editors. Handbook of self-regulation: research, theory, and applications. 2nd ed. New York: Guilford Press; 2011. p. 355-73.
131. Mikulincer M, Shaver PR. Attachment in adulthood: structure, dynamics, and change. 2nd ed. New York: Guilford Press; 2016.

132. Eisenberg N, Spinrad TL, Eggum ND. Emotion-related self-regulation and its relation to children's maladjustment. Annu Rev Clin Psychol. 2010;6:495-525.
133. Gunnar M, Quevedo K. The neurobiology of stress and development. Annu Rev Psychol. 2007;58:145-73.
134. Hostinar CE, Sullivan RM, Gunnar MR. Psychobiological mechanisms underlying the social buffering of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis: a review of animal models and human studies across development. Psychol Bull. 2014;140(1):256-82.
135. Kochanska G. Multiple pathways to conscience for children with different temperaments: from toddlerhood to age 5. Dev Psychol. 1997;33(2):228-40.
136. Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. Am J Psychiatry. 1985;142(11):1259-64.
137. Turner S, Mota N, Bolton J, Sareen J. Self-medication with alcohol or drugs for mood and anxiety disorders: a narrative review of the epidemiological literature. Depress Anxiety. 2018;35(9):851-60.
138. Robinson J, Sareen J, Cox BJ, Bolton JM. Role of self-medication in the development of comorbid anxiety and substance use disorders: a longitudinal investigation. Arch Gen Psychiatry. 2011;68(8):800-7.
139. Sher KJ, Levenson RW. Risk for alcoholism and individual differences in the stress-response-dampening effect of alcohol. J Abnorm Psychol. 1982;91(5):350-67.
140. Sayette MA. An appraisal-disruption model of alcohol's effects on stress responses in social drinkers. Psychol Bull. 1993;114(3):459-76.
141. Cheetham A, Allen NB, Yücel M, Lubman DI. The role of affective dysregulation in drug addiction. Clin Psychol Rev. 2010;30(6):621-34.
142. Kober H. Emotion regulation in substance use disorders. In: Gross JJ, editor. Handbook of emotion regulation. 2nd ed. New York: Guilford Press; 2014. p. 428-46.
143. Wills TA, Walker C, Mendoza D, Ainette MG. Behavioral and emotional self-control: relations to substance use in samples of middle and high school students. Psychol Addict Behav. 2006;20(3):265-78.
144. Hussong AM, Jones DJ, Stein GL, Baucom DH, Boeding S. An internalizing pathway to alcohol use and disorder. Psychol Addict Behav. 2011;25(3):390-404.
145. Schindler A. Attachment and substance use disorders: theoretical models, empirical evidence, and implications for treatment. Front Psychiatry. 2019;10:727.
146. Fairbairn CE, Briley DA, Kang D, Fraley RC, Hankin BL, Ariss T. A meta-analysis of longitudinal associations between substance use and interpersonal attachment security. Psychol Bull. 2018;144(5):532-55.
147. Hawkins JD, Catalano RF, Miller JY. Risk and protective factors for alcohol and other drug problems in adolescence and early adulthood: implications for substance abuse prevention. Psychol Bull. 1992;112(1):64-105.
148. Patterson GR, DeBaryshe BD, Ramsey E. A developmental perspective on antisocial behavior. Am Psychol. 1989;44(2):329-35.
149. Dishion TJ, McMahon RJ. Parental monitoring and the prevention of child and adolescent problem behavior: a conceptual and empirical formulation. Clin Child Fam Psychol Rev. 1998;1(1):61-75.
150. Dishion TJ, Nelson SE, Bullock BM. Premature adolescent autonomy: parent disengagement and deviant peer process in the amplification of problem behaviour. J Adolesc. 2004;27(5):515-30.

151. Ryan SM, Jorm AF, Lubman DI. Parenting factors associated with reduced adolescent alcohol use: a systematic review of longitudinal studies. Aust N Z J Psychiatry. 2010;44(9):774-83.
152. Yap MBH, Cheong TWK, Zaravinos-Tsakos F, Lubman DI, Jorm AF. Modifiable parenting factors associated with adolescent alcohol misuse: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Addiction. 2017;112(7):1142-62.
153. Baumrind D. The influence of parenting style on adolescent competence and substance use. J Early Adolesc. 1991;11(1):56-95.
154. Van Der Vorst H, Engels RCME, Meeus W, Deković M. The impact of alcohol-specific rules, parental norms about early drinking and parental alcohol use on adolescents' drinking behavior. J Child Psychol Psychiatry. 2006;47(12):1299-306.
155. Stattin H, Kerr M. Parental monitoring: a reinterpretation. Child Dev. 2000;71(4):1072-85.
156. Kerr M, Stattin H. What parents know, how they know it, and several forms of adolescent adjustment: further support for a reinterpretation of monitoring. Dev Psychol. 2000;36(3):366-80.
157. Bandura A. Social learning theory. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall; 1977.
158. Kendler KS, Ji J, Edwards AC, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K. An extended Swedish national adoption study of alcohol use disorder. JAMA Psychiatry. 2015;72(3):211-8.
159. McAdams TA, Neiderhiser JM, Rijsdijk FV, Narusyte J, Lichtenstein P, Eley TC. Accounting for genetic and environmental confounds in associations between parent and child characteristics: a systematic review of children-of-twins studies. Psychol Bull. 2014;140:1138-73.
160. Roisman GI, Padrón E, Sroufe LA, Egeland B. Earned-secure attachment status in retrospect and prospect. Child Dev. 2002;73(4):1204-19.
161. Bernard K, Dozier M, Bick J, Lewis-Morrarty E, Lindhiem O, Carlson E. Enhancing attachment organization among maltreated children: results of a randomized clinical trial. Child Dev. 2012;83(2):623-36.
162. Olds D, Henderson CR Jr, Cole R, Eckenrode J, Kitzman H, Luckey D, et al. Long-term effects of nurse home visitation on children's criminal and antisocial behavior: 15-year follow-up of a randomized controlled trial. JAMA. 1998;280(14):1238-44.
163. Werner EE, Smith RS. Overcoming the odds: high risk children from birth to adulthood. Ithaca, NY: Cornell University Press; 1992.
164. DuBois DL, Portillo N, Rhodes JE, Silverthorn N, Valentine JC. How effective are mentoring programs for youth? A systematic assessment of the evidence. Psychol Sci Public Interest. 2011;12(2):57-91.
165. Shonkoff JP, Garner AS, et al. The lifelong effects of early childhood adversity and toxic stress. Pediatrics. 2012;129(1):e232-e246.
166. Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, Williamson DF, Spitz AM, Edwards V, et al. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults: the Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. Am J Prev Med. 1998;14(4):245-58.
167. Stoltenborgh M, Bakermans-Kranenburg MJ, Alink LRA, van IJzendoorn MH. The prevalence of child maltreatment across the globe: review of a series of meta-analyses. Child Abuse Rev. 2015;24(1):37-50.
168. Bellis MA, Hughes K, Leckenby N, Jones L, Baban A, Kachaeva M, et al. Adverse childhood experiences and associations with health-harming behaviours in young adults:

surveys in eight eastern European countries. Bull World Health Organ. 2014;92(9):641-55. doi:10.2471/BLT.13.129247

169. Baldwin JR, Reuben A, Newbury JB, Danese A. Agreement between prospective and retrospective measures of childhood maltreatment: a systematic review and meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2019;76(6):584-93.
170. Danese A, Widom CS. Objective and subjective experiences of child maltreatment and their relationships with psychopathology. Nat Hum Behav. 2020;4(8):811-8.
171. Finkelhor D, Shattuck A, Turner H, Hamby S. Improving the Adverse Childhood Experiences study scale. JAMA Pediatr. 2013;167(1):70-5.
172. McLaughlin KA, Sheridan MA. Beyond cumulative risk: a dimensional approach to childhood adversity. Curr Dir Psychol Sci. 2016;25(4):239-45.
173. Kaplow JB, Widom CS. Age of onset of child maltreatment predicts long-term mental health outcomes. J Abnorm Psychol. 2007;116(1):176-87.
174. Dube SR, Felitti VJ, Dong M, Chapman DP, Giles WH, Anda RF. Childhood abuse, neglect, and household dysfunction and the risk of illicit drug use: the Adverse Childhood Experiences Study. Pediatrics. 2003;111(3):564-72.
175. Hughes K, Bellis MA, Hardcastle KA, Sethi D, Butchart A, Mikton C, et al. The effect of multiple adverse childhood experiences on health: a systematic review and meta-analysis. Lancet Public Health. 2017;2(8):e356-e366.
176. Norman RE, Byambaa M, De R, Butchart A, Scott J, Vos T. The long-term health consequences of child physical abuse, emotional abuse, and neglect: a systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2012;9(11):e1001349.
177. Kessler RC, McLaughlin KA, Green JG, Gruber MJ, Sampson NA, Zaslavsky AM, et al. Childhood adversities and adult psychopathology in the WHO World Mental Health Surveys. Br J Psychiatry. 2010;197(5):378-85.
178. Widom CS, Weiler BL, Cottler LB. Childhood victimization and drug abuse: a comparison of prospective and retrospective findings. J Consult Clin Psychol. 1999;67(6):867-80.
179. Kendler KS, Bulik CM, Silberg J, Hettema JM, Myers J, Prescott CA. Childhood sexual abuse and adult psychiatric and substance use disorders in women: an epidemiological and cotwin control analysis. Arch Gen Psychiatry. 2000;57(10):953-9.
180. Kilpatrick DG, Acierno R, Saunders B, Resnick HS, Best CL, Schnurr PP. Risk factors for adolescent substance abuse and dependence: data from a national sample. J Consult Clin Psychol. 2000;68(1):19-30.
181. Nelson CA, Zeanah CH, Fox NA, Marshall PJ, Smyke AT, Guthrie D. Cognitive recovery in socially deprived young children: the Bucharest Early Intervention Project. Science. 2007;318(5858):1937-40.
182. Sonuga-Barke EJS, Kennedy M, Kumsta R, Knights N, Golm D, Rutter M, et al. Child-to-adult neurodevelopmental and mental health trajectories after early life deprivation: the young adult follow-up of the longitudinal English and Romanian Adoptees study. Lancet. 2017;389(10078):1539-48.
183. Higley JD, Hasert MF, Suomi SJ, Linnoila M. Nonhuman primate model of alcohol abuse: effects of early experience, personality, and stress on alcohol consumption. Proc Natl Acad Sci U S A. 1991;88(16):7261-5.
184. Heim C, Newport DJ, Heit S, Graham YP, Wilcox M, Bonsall R, et al. Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. JAMA. 2000;284(5):592-7.

185. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. N Engl J Med. 1998;338(3):171-9.
186. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. Nat Rev Neurosci. 2009;10(6):434-45.
187. Arnsten AFT. Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. Nat Rev Neurosci. 2009;10(6):410-22.
188. Bunea IM, Szentágotai-Tătar A, Miu AC. Early-life adversity and cortisol response to social stress: a meta-analysis. Transl Psychiatry. 2017;7(12):1274.
189. Koss KJ, Gunnar MR. Annual research review: early adversity, the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis, and child psychopathology. J Child Psychol Psychiatry. 2018;59(4):327-46.
190. Lynch WJ, Mangini LD, Taylor JR. Neonatal isolation stress potentiates cocaine seeking behavior in adult male and female rats. Neuropsychopharmacology. 2005;30(2):322-9.
191. Marco EM, Llorente R, López-Gallardo M, Mela V, Llorente-Berzal Á, Prada C, et al. The maternal deprivation animal model revisited. Neurosci Biobehav Rev. 2015;51:151-63.
192. Piazza PV, Le Moal M. The role of stress in drug self-administration. Trends Pharmacol Sci. 1998;19(2):67-74.
193. Pruessner JC, Champagne F, Meaney MJ, Dagher A. Dopamine release in response to a psychological stress in humans and its relationship to early life maternal care: a positron emission tomography study using [11C]raclopride. J Neurosci. 2004;24(11):2825-31.
194. Oswald LM, Wand GS, Kuwabara H, Wong DF, Zhu S, Brasic JR, et al. History of childhood adversity is positively associated with ventral striatal dopamine responses to amphetamine. Psychopharmacology (Berl). 2014;231(12):2417-33.
195. Novick AM, Levandowski ML, Laumann LE, Philip NS, Price LH, Tyrka AR. The effects of early life stress on reward processing. J Psychiatr Res. 2018;101:80-103.
196. Sinha R, Garcia M, Paliwal P, Kreek MJ, Rounsaville BJ. Stress-induced cocaine craving and hypothalamic-pituitary-adrenal responses are predictive of cocaine relapse outcomes. Arch Gen Psychiatry. 2006;63(3):324-31.
197. Sinha R. Chronic stress, drug use, and vulnerability to addiction. Ann N Y Acad Sci. 2008;1141:105-30.
198. Maercker A, Brewin CR, Bryant RA, Cloitre M, van Ommeren M, Jones LM, et al. Diagnosis and classification of disorders specifically associated with stress: proposals for ICD-11. World Psychiatry. 2013;12(3):198-206.
199. Mills KL, Teesson M, Ross J, Peters L. Trauma, PTSD, and substance use disorders: findings from the Australian National Survey of Mental Health and Well-Being. Am J Psychiatry. 2006;163(4):652-8.
200. Debell F, Fear NT, Head M, Batt-Rawden S, Greenberg N, Wessely S, et al. A systematic review of the comorbidity between PTSD and alcohol misuse. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2014;49(9):1401-25.
201. Chilcoat HD, Breslau N. Posttraumatic stress disorder and drug disorders: testing causal pathways. Arch Gen Psychiatry. 1998;55(10):913-7.
202. Cottler LB, Compton WM, Mager D, Spitznagel EL, Janca A. Posttraumatic stress disorder among substance users from the general population. Am J Psychiatry. 1992;149(5):664-70.
203. Hawn SE, Cusack SE, Amstadter AB. A systematic review of the self-medication hypothesis in the context of posttraumatic stress disorder and comorbid problematic alcohol use. J Trauma Stress. 2020;33(5):699-708.

204. Foa EB, Kozak MJ. Emotional processing of fear: exposure to corrective information. Psychol Bull. 1986;99(1):20-35.
205. Dalenberg CJ, Brand BL, Gleaves DH, Dorahy MJ, Loewenstein RJ, Cardeña E, et al. Evaluation of the evidence for the trauma and fantasy models of dissociation. Psychol Bull. 2012;138(3):550-88.
206. Enoch MA. The role of early life stress as a predictor for alcohol and drug dependence. Psychopharmacology (Berl). 2011;214(1):17-31.
207. Tolin DF, Foa EB. Sex differences in trauma and posttraumatic stress disorder: a quantitative review of 25 years of research. Psychol Bull. 2006;132(6):959-92.
208. Becker JB, McClellan ML, Reed BG. Sex differences, gender and addiction. J Neurosci Res. 2017;95(1-2):136-47.
209. Rutter M. Resilience in the face of adversity: protective factors and resistance to psychiatric disorder. Br J Psychiatry. 1985;147:598-611.
210. Bellis MA, Hardcastle K, Ford K, Hughes K, Ashton K, Quigg Z, et al. Does continuous trusted adult support in childhood impart life-course resilience against adverse childhood experiences - a retrospective study on adult health-harming behaviours and mental well-being. BMC Psychiatry. 2017;17(1):110.
211. Baldwin JR, Caspi A, Meehan AJ, Ambler A, Arseneault L, Fisher HL, et al. Population vs individual prediction of poor health from results of adverse childhood experiences screening. JAMA Pediatr. 2021;175(4):385-93.
212. ESPAD Group. ESPAD report 2019: results from the European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2020. Available from: https://www.espad.org
213. Sawyer SM, Azzopardi PS, Wickremarathne D, Patton GC. The age of adolescence. Lancet Child Adolesc Health. 2018;2(3):223-8.
214. Solmi M, Radua J, Olivola M, Croce E, Soardo L, Salazar de Pablo G, et al. Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. Mol Psychiatry. 2022;27(1):281-95. doi:10.1038/s41380-021-01161-7
215. Costello EJ, Sung M, Worthman C, Angold A. Pubertal maturation and the development of alcohol use and abuse. Drug Alcohol Depend. 2007;88(Suppl 1):S50-S59.
216. Dahl RE, Allen NB, Wilbrecht L, Suleiman AB. Importance of investing in adolescence from a developmental science perspective. Nature. 2018;554(7693):441-50.
217. Knudsen EI. Sensitive periods in the development of the brain and behavior. J Cogn Neurosci. 2004;16(8):1412-25.
218. Fuhrmann D, Knoll LJ, Blakemore SJ. Adolescence as a sensitive period of brain development. Trends Cogn Sci. 2015;19(10):558-66.
219. Harden KP, Tucker-Drob EM. Individual differences in the development of sensation seeking and impulsivity during adolescence: further evidence for a dual systems model. Dev Psychol. 2011;47(3):739-46.
220. Steinberg L, Icenogle G, Shulman EP, Breiner K, Chein J, Bacchini D, et al. Around the world, adolescence is a time of heightened sensation seeking and immature self-regulation. Dev Sci. 2018;21(2):e12532.
221. Stautz K, Cooper A. Impulsivity-related personality traits and adolescent alcohol use: a meta-analytic review. Clin Psychol Rev. 2013;33(4):574-92.

222. Büchel C, Peters J, Banaschewski T, Bokde ALW, Bromberg U, Conrod PJ, et al. Blunted ventral striatal responses to anticipated rewards foreshadow problematic drug use in novelty-seeking adolescents. Nat Commun. 2017;8:14140.
223. Gardner M, Steinberg L. Peer influence on risk taking, risk preference, and risky decision making in adolescence and adulthood: an experimental study. Dev Psychol. 2005;41(4):625-35.
224. Chein J, Albert D, O'Brien L, Uckert K, Steinberg L. Peers increase adolescent risk taking by enhancing activity in the brain's reward circuitry. Dev Sci. 2011;14(2):F1-F10.
225. Steinberg L, Monahan KC. Age differences in resistance to peer influence. Dev Psychol. 2007;43(6):1531-43.
226. Kandel DB. Homophily, selection, and socialization in adolescent friendships. Am J Sociol. 1978;84(2):427-36.
227. Brechwald WA, Prinstein MJ. Beyond homophily: a decade of advances in understanding peer influence processes. J Res Adolesc. 2011;21(1):166-79.
228. Harden KP, Hill JE, Turkheimer E, Emery RE. Gene-environment correlation and interaction in peer effects on adolescent alcohol and tobacco use. Behav Genet. 2008;38(4):339-47.
229. Dishion TJ, Spracklen KM, Andrews DW, Patterson GR. Deviancy training in male adolescent friendships. Behav Ther. 1996;27(3):373-90.
230. Dishion TJ, McCord J, Poulin F. When interventions harm: peer groups and problem behavior. Am Psychol. 1999;54(9):755-64.
231. Borsari B, Carey KB. Peer influences on college drinking: a review of the research. J Subst Abuse. 2001;13(4):391-424.
232. Bond L, Butler H, Thomas L, Carlin J, Glover S, Bowes G, et al. Social and school connectedness in early secondary school as predictors of late teenage substance use, mental health, and academic outcomes. J Adolesc Health. 2007;40(4):357.e9-357.e18.
233. Wagenaar AC, Salois MJ, Komro KA. Effects of beverage alcohol price and tax levels on drinking: a meta-analysis of 1003 estimates from 112 studies. Addiction. 2009;104(2):179-90.
234. Wagenaar AC, Toomey TL. Effects of minimum drinking age laws: review and analyses of the literature from 1960 to 2000. J Stud Alcohol Suppl. 2002;(14):206-25.
235. Anderson P, de Bruijn A, Angus K, Gordon R, Hastings G. Impact of alcohol advertising and media exposure on adolescent alcohol use: a systematic review of longitudinal studies. Alcohol Alcohol. 2009;44(3):229-43.
236. Soneji S, Barrington-Trimis JL, Wills TA, Leventhal AM, Unger JB, Gibson LA, et al. Association between initial use of e-cigarettes and subsequent cigarette smoking among adolescents and young adults: a systematic review and meta-analysis. JAMA Pediatr. 2017;171(8):788-97.
237. Mattick RP, Clare PJ, Aiken A, Wadolowski M, Hutchinson D, Najman J, et al. Association of parental supply of alcohol with adolescent drinking, alcohol-related harms, and alcohol use disorder symptoms: a prospective cohort study. Lancet Public Health. 2018;3(2):e64-e71.
238. Galea S, Nandi A, Vlahov D. The social epidemiology of substance use. Epidemiol Rev. 2004;26(1):36-52.
239. Lopez-Quintero C, Pérez de los Cobos J, Hasin DS, Okuda M, Wang S, Grant BF, et al. Probability and predictors of transition from first use to dependence on nicotine, alcohol,

cannabis, and cocaine: results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). Drug Alcohol Depend. 2011;115(1-2):120-30.

240. Prescott CA, Kendler KS. Age at first drink and risk for alcoholism: a noncausal association. Alcohol Clin Exp Res. 1999;23(1):101-7.
241. Grant JD, Scherrer JF, Lynskey MT, Lyons MJ, Eisen SA, Tsuang MT, et al. Adolescent alcohol use is a risk factor for adult alcohol and drug dependence: evidence from a twin design. Psychol Med. 2006;36(1):109-18.
242. Jackson NJ, Isen JD, Khoddam R, Irons D, Tuvblad C, Iacono WG, et al. Impact of adolescent marijuana use on intelligence: results from two longitudinal twin studies. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016;113(5):E500-E508.
243. Spear LP. Effects of adolescent alcohol consumption on the brain and behaviour. Nat Rev Neurosci. 2018;19(4):197-214.
244. Conrod PJ, O'Leary-Barrett M, Newton N, Topper L, Castellanos-Ryan N, Mackie C, et al. Effectiveness of a selective, personality-targeted prevention program for adolescent alcohol use and misuse: a cluster randomized controlled trial. JAMA Psychiatry. 2013;70(3):334-42.
245. Shedler J, Block J. Adolescent drug use and psychological health: a longitudinal inquiry. Am Psychol. 1990;45(5):612-30.
246. Kuntsche E, Knibbe R, Gmel G, Engels R. Why do young people drink? A review of drinking motives. Clin Psychol Rev. 2005;25(7):841-61.
247. Pollock NK, Martin CS. Diagnostic orphans: adolescents with alcohol symptoms who do not qualify for DSM-IV abuse or dependence diagnoses. Am J Psychiatry. 1999;156(6):897-901.
248. Lee SS, Humphreys KL, Flory K, Liu R, Glass K. Prospective association of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and substance use and abuse/dependence: a meta-analytic review. Clin Psychol Rev. 2011;31(3):328-41.
249. Fergusson DM, Horwood LJ, Ridder EM. Conduct and attentional problems in childhood and adolescence and later substance use, abuse and dependence: results of a 25-year longitudinal study. Drug Alcohol Depend. 2007;88(Suppl 1):S14-S26.
250. Brown SA, McGue M, Maggs J, Schulenberg J, Hingson R, Swartzwelder S, et al. A developmental perspective on alcohol and youths 16 to 20 years of age. Pediatrics. 2008;121(Suppl 4):S290-S310.
251. Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houts R, Keefe RSE, et al. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(40):E2657-E2664.
252. Rogeberg O. Correlations between cannabis use and IQ change in the Dunedin cohort are consistent with confounding from socioeconomic status. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110(11):4251-4.
253. Silins E, Horwood LJ, Patton GC, Fergusson DM, Olsson CA, Hutchinson DM, et al. Young adult sequelae of adolescent cannabis use: an integrative analysis. Lancet Psychiatry. 2014;1(4):286-93.
254. Tanner-Smith EE, Lipsey MW. Brief alcohol interventions for adolescents and young adults: a systematic review and meta-analysis. J Subst Abuse Treat. 2015;51:1-18.
255. Lenoir M, Serre F, Cantin L, Ahmed SH. Intense sweetness surpasses cocaine reward. PLoS One. 2007;2(8):e698.

256. Bickel WK, Johnson MW, Koffarnus MN, MacKillop J, Murphy JG. The behavioral economics of substance use disorders: reinforcement pathologies and their repair. Annu Rev Clin Psychol. 2014;10:641-77.
257. Carter BL, Tiffany ST. Meta-analysis of cue-reactivity in addiction research. Addiction. 1999;94(3):327-40.
258. Siegel S, Hinson RE, Krank MD, McCully J. Heroin "overdose" death: contribution of drug-associated environmental cues. Science. 1982;216(4544):436-7.
259. Garbusow M, Schad DJ, Sebold M, Friedel E, Bernhardt N, Koch SP, et al. Pavlovian-to-instrumental transfer effects in the nucleus accumbens relate to relapse in alcohol dependence. Addict Biol. 2016;21(3):719-31.
260. Bouton ME. Context, ambiguity, and unlearning: sources of relapse after behavioral extinction. Biol Psychiatry. 2002;52(10):976-86.
261. Conklin CA, Tiffany ST. Applying extinction research and theory to cue-exposure addiction treatments. Addiction. 2002;97(2):155-67.
262. Jones BT, Corbin W, Fromme K. A review of expectancy theory and alcohol consumption. Addiction. 2001;96(1):57-72.
263. Everitt BJ, Robbins TW. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. Nat Neurosci. 2005;8(11):1481-9.
264. Sjoerds Z, de Wit S, van den Brink W, Robbins TW, Beekman ATF, Penninx BWJH, et al. Behavioral and neuroimaging evidence for overreliance on habit learning in alcohol-dependent patients. Transl Psychiatry. 2013;3:e337.
265. Ersche KD, Gillan CM, Jones PS, Williams GB, Ward LHE, Luijten M, et al. Carrots and sticks fail to change behavior in cocaine addiction. Science. 2016;352(6292):1468-71.
266. Hogarth L. Addiction is driven by excessive goal-directed drug choice under negative affect: translational critique of habit and compulsion theory. Neuropsychopharmacology. 2020;45(5):720-35.
267. Decker JH, Otto AR, Daw ND, Hartley CA. From creatures of habit to goal-directed learners: tracking the developmental emergence of model-based reinforcement learning. Psychol Sci. 2016;27(6):848-58.
268. Sayette MA. The role of craving in substance use disorders: theoretical and methodological issues. Annu Rev Clin Psychol. 2016;12:407-33.
269. Tiffany ST, Wray JM. The clinical significance of drug craving. Ann N Y Acad Sci. 2012;1248:1-17.
270. Serre F, Fatseas M, Swendsen J, Auriacombe M. Ecological momentary assessment in the investigation of craving and substance use in daily life: a systematic review. Drug Alcohol Depend. 2015;148:1-20.
271. DiFranza JR, et al. Development of symptoms of tobacco dependence in youths: 30 month follow up data from the DANDY study. Tob Control. 2002;11(3):228-35.
272. Field M, Cox WM. Attentional bias in addictive behaviors: a review of its development, causes, and consequences. Drug Alcohol Depend. 2008;97(1-2):1-20.
273. Christiansen P, Schoenmakers TM, Field M. Less than meets the eye: reappraising the clinical relevance of attentional bias in addiction. Addict Behav. 2015;44:43-50.
274. Whiteside SP, Lynam DR. The Five Factor Model and impulsivity: using a structural model of personality to understand impulsivity. Pers Individ Dif. 2001;30(4):669-89.

275. Sharma L, Markon KE, Clark LA. Toward a theory of distinct types of "impulsive" behaviors: a meta-analysis of self-report and behavioral measures. Psychol Bull. 2014;140(2):374-408.
276. Verdejo-García A, Lawrence AJ, Clark L. Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. Neurosci Biobehav Rev. 2008;32(4):777-810.
277. Bickel WK, Marsch LA. Toward a behavioral economic understanding of drug dependence: delay discounting processes. Addiction. 2001;96(1):73-86.
278. MacKillop J, Amlung MT, Few LR, Ray LA, Sweet LH, Munafò MR. Delayed reward discounting and addictive behavior: a meta-analysis. Psychopharmacology (Berl). 2011;216(3):305-21.
279. Audrain-McGovern J, Rodriguez D, Epstein LH, Cuevas J, Rodgers K, Wileyto EP. Does delay discounting play an etiological role in smoking or is it a consequence of smoking? Drug Alcohol Depend. 2009;103(3):99-106.
280. Hedge C, Powell G, Sumner P. The reliability paradox: why robust cognitive tasks do not produce reliable individual differences. Behav Res Methods. 2018;50(3):1166-86.
281. Baker TB, Piper ME, McCarthy DE, Majeskie MR, Fiore MC. Addiction motivation reformulated: an affective processing model of negative reinforcement. Psychol Rev. 2004;111(1):33-51.
282. Miller WR, Rollnick S. Motivational interviewing: helping people change. 3rd ed.. New York: Guilford Press; 2013.
283. Prochaska JO, DiClemente CC. Stages and processes of self-change of smoking: toward an integrative model of change. J Consult Clin Psychol. 1983;51(3):390-5.
284. West R. Time for a change: putting the Transtheoretical (Stages of Change) Model to rest. Addiction. 2005;100(8):1036-9.
285. Petry NM, Zajac K, Ginley MK. Behavioral addictions as mental disorders: to be or not to be? Annu Rev Clin Psychol. 2018;14:399-423.
286. Clark L, Lawrence AJ, Astley-Jones F, Gray N. Gambling near-misses enhance motivation to gamble and recruit win-related brain circuitry. Neuron. 2009;61(3):481-90.
287. Slutske WS, Jackson KM, Sher KJ. The natural history of problem gambling from age 18 to 29. J Abnorm Psychol. 2003;112(2):263-74.
288. Petry NM, Stinson FS, Grant BF. Comorbidity of DSM-IV pathological gambling and other psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. J Clin Psychiatry. 2005;66(5):564-74.
289. Przybylski AK, Weinstein N, Murayama K. Internet gaming disorder: investigating the clinical relevance of a new phenomenon. Am J Psychiatry. 2017;174(3):230-6.
290. Aarseth E, Bean AM, Boonen H, Colder Carras M, Coulson M, Das D, et al. Scholars' open debate paper on the World Health Organization ICD-11 gaming disorder proposal. J Behav Addict. 2017;6(3):267-70.
291. Rumpf HJ, Achab S, Billieux J, Bowden-Jones H, Carragher N, Demetrovics Z, et al. Including gaming disorder in the ICD-11: the need to do so from a clinical and public health perspective. J Behav Addict. 2018;7(3):556-61.
292. Gentile DA, Choo H, Liau A, Sim T, Li D, Fung D, et al. Pathological video game use among youths: a two-year longitudinal study. Pediatrics. 2011;127(2):e319-e329.
293. Zendle D, Cairns P. Video game loot boxes are linked to problem gambling: results of a large-scale survey. PLoS One. 2018;13(11):e0206767.

294. Orben A, Przybylski AK. The association between adolescent well-being and digital technology use. Nat Hum Behav. 2019;3(2):173-82.
295. Kraus SW, Voon V, Potenza MN. Should compulsive sexual behavior be considered an addiction? Addiction. 2016;111(12):2097-106.
296. Brandon TH, Vidrine JI, Litvin EB. Relapse and relapse prevention. Annu Rev Clin Psychol. 2007;3:257-84.
297. Hser YI, Evans E, Grella C, Ling W, Anglin D. Long-term course of opioid addiction. Harv Rev Psychiatry. 2015;23(2):76-89.
298. Witkiewitz K, Marlatt GA. Relapse prevention for alcohol and drug problems: that was Zen, this is Tao. Am Psychol. 2004;59(4):224-35.
299. Cloninger CR, Bohman M, Sigvardsson S. Inheritance of alcohol abuse: cross-fostering analysis of adopted men. Arch Gen Psychiatry. 1981;38(8):861-8.
300. Moss HB, Chen CM, Yi HY. Subtypes of alcohol dependence in a nationally representative sample. Drug Alcohol Depend. 2007;91(2-3):149-58.
301. Zucker RA. Anticipating problem alcohol use developmentally from childhood into middle adulthood: what have we learned? Addiction. 2008;103 Suppl 1:100-8.
302. Fergus S, Zimmerman MA. Adolescent resilience: a framework for understanding healthy development in the face of risk. Annu Rev Public Health. 2005;26:399-419.
303. Cloud W, Granfield R. Conceptualizing recovery capital: expansion of a theoretical construct. Subst Use Misuse. 2008;43(12-13):1971-86.
304. Knight JR, Sherritt L, Shrier LA, Harris SK, Chang G. Validity of the CRAFFT substance abuse screening test among adolescent clinic patients. Arch Pediatr Adolesc Med. 2002;156(6):607-14.
305. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption-II. Addiction. 1993;88(6):791-804.
306. Humeniuk R, Ali R, Babor TF, Farrell M, Formigoni ML, Jittiwutikarn J, et al. Validation of the Alcohol, Smoking And Substance Involvement Screening Test (ASSIST). Addiction. 2008;103(6):1039-47.
307. Moeller KE, Kissack JC, Atayee RS, Lee KC. Clinical interpretation of urine drug tests: what clinicians need to know about urine drug screens. Mayo Clin Proc. 2017;92(5):774-96.
308. Macneil CA, Hasty MK, Conus P, Berk M. Is diagnosis enough to guide interventions in mental health? Using case formulation in clinical practice. BMC Med. 2012;10:111.
309. Mrazek PJ, Haggerty RJ. Reducing risks for mental disorders: frontiers for preventive intervention research. Washington, DC: National Academy Press; 1994.
310. Kellam SG, Brown CH, Poduska JM, Ialongo NS, Wang W, Toyinbo P, et al. Effects of a universal classroom behavior management program in first and second grades on young adult behavioral, psychiatric, and social outcomes. Drug Alcohol Depend. 2008;95 Suppl 1:S5-S28.
311. Faggiano F, Minozzi S, Versino E, Buscemi D. Universal school-based prevention for illicit drug use. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(12):CD003020.
312. Foxcroft DR, Tsertsvadze A. Universal family-based prevention programs for alcohol misuse in young people. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(9):CD009308.
313. Foxcroft DR, Moreira MT, Almeida Santimano NML, Smith LA. Social norms information for alcohol misuse in university and college students. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(12):CD006748.

314. Project MATCH Research Group. Matching alcoholism treatments to client heterogeneity: Project MATCH posttreatment drinking outcomes. J Stud Alcohol. 1997;58(1):7-29.
315. Smedslund G, Berg RC, Hammerstrøm KT, Steiro A, Leiknes KA, Dahl HM, et al. Motivational interviewing for substance abuse. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(5):CD008063.
316. Tanner-Smith EE, Wilson SJ, Lipsey MW. The comparative effectiveness of outpatient treatment for adolescent substance abuse: a meta-analysis. J Subst Abuse Treat. 2013;44(2):145-58.
317. Dutra L, Stathopoulou G, Basden SL, Leyro TM, Powers MB, Otto MW. A meta-analytic review of psychosocial interventions for substance use disorders. Am J Psychiatry. 2008;165(2):179-87.
318. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Bobashev G, Thomas K, Wines R, et al. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2014;311(18):1889-900.
319. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(2):CD002207.
320. Squeglia LM, Fadus MC, McClure EA, Tomko RL, Gray KM. Pharmacological treatment of youth substance use disorders. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2019;29(7):559-72.
321. Schuckit MA. Recognition and management of withdrawal delirium (delirium tremens). N Engl J Med. 2014;371(22):2109-13.
322. Strang J, McCambridge J, Best D, Beswick T, Bearn J, Rees S, et al. Loss of tolerance and overdose mortality after inpatient opiate detoxification: follow up study. BMJ. 2003;326(7396):959-60.
323. Roberts NP, Roberts PA, Jones N, Bisson JI. Psychological therapies for post-traumatic stress disorder and comorbid substance use disorder. Cochrane Database Syst Rev. 2016;(4):CD010204.
324. Kelly JF, Humphreys K, Ferri M. Alcoholics Anonymous and other 12-step programs for alcohol use disorder. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(3):CD012880.
325. Marlatt GA. Harm reduction: come as you are. Addict Behav. 1996;21(6):779-88.
326. Aspinall EJ, Nambiar D, Goldberg DJ, Hickman M, Weir A, Van Velzen E, et al. Are needle and syringe programmes associated with a reduction in HIV transmission among people who inject drugs: a systematic review and meta-analysis. Int J Epidemiol. 2014;43(1):235-48.
327. Sordo L, Barrio G, Bravo MJ, Indave BI, Degenhardt L, Wiessing L, et al. Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. BMJ. 2017;357:j1550.
328. Walley AY, Xuan Z, Hackman HH, Quinn E, Doe-Simkins M, Sorensen-Alawad A, et al. Opioid overdose rates and implementation of overdose education and nasal naloxone distribution in Massachusetts: interrupted time series analysis. BMJ. 2013;346:f174.
329. Botescu A, Abagiu A, Mardarescu M, Ursan M. HIV/AIDS among injecting drug users in Romania: report of a recent outbreak and initial response policies. Lisbon: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction; 2012.
330. Babor T, Caetano R, Casswell S, Edwards G, Giesbrecht N, Graham K, et al. Alcohol: no ordinary commodity: research and public policy. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2010.

331. Rose G. Sick individuals and sick populations. Int J Epidemiol. 1985;14(1):32-8.
332. Kelly JF, Westerhoff CM. Does it matter how we refer to individuals with substance-related conditions? A randomized study of two commonly used terms. Int J Drug Policy. 2010;21(3):202-7.