



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE

DIPARTIMENTO DI SCIENZE BIOMEDICHE E SANITA' PUBBLICA

MEDICINA LEGALE

Direttore: Prof. A. Tagliabracci

TESI DI DOTTORATO

**PERFORMANCE PSICOMOTORIA E ATTENZIONE VISIVA
NEI SANZIONATI PER GUIDA IN STATO DI ALTERAZIONE
PSICOFISICA DA SOSTANZE PSICOATTIVE**

DOTTORANDA:

Dott.ssa Carmela Centola

RELATORE:

Prof. Raffaele Giorgetti

XIV Ciclo

A nonna

INDICE

INTRODUZIONE	Pag. 4
SOSTANZE PSICOATTIVE E INCIDENTI STRADALI	Pag. 5
ALCOL ETILICO	Pag. 11
ASPETTI NEUROCOGNITIVI DELL'ABUSO ALCOLICO	Pag. 17
EFFETTI ACUTI DELL'ALCOL ETILICO SULL'ABILITÀ DI GUIDA	Pag. 20
DROGHE E FARMACI CHE COMPROMETTONO LA PERFORMANCE DI GUIDA	Pag. 22
MODELLO DI DOMINI DELLE ABILITÀ ESSENZIALI PER LA GUIDA	Pag. 25
CARATTERISTICHE DEI SOGGETTI SANZIONATI PER GUIDA IN STATO DI EBBREZZA ALCOLICA	Pag. 28
LEGISLAZIONE e SITUAZIONE POLITICO-AMMINISTRATIVA IN ITALIA	Pag. 30
PROCEDURE DI ACCERTAMENTO DI IDONEITÀ ALLA GUIDA	Pag. 32
PROCEDURE DI ACCERTAMENTO NEI SOGGETTI SANZIONATI EX ART. 186 CDS PRESSO L'ISTITUTO DI MEDICINA LEGALE DI ANCONA	Pag. 34
DIAMETRO PUPILLARE E MOVIMENTI OCULO-PALPEBRALI NELL'ABILITÀ PSICOMOTORIA	Pag. 38
NUOVI METODI DI STUDIO PER LA VALUTAZIONE DELLA PERFORMANCE PSICOMOTORIA E DELL'ATTENZIONE ED EFFICIENZA VISIVA	Pag. 43
RAZIONALE DELLO STUDIO SPERIMENTALE	Pag. 47
MATERIALI E METODI	Pag. 49
DISCUSSIONI	Pag. 74
BIBLIOGRAFIA	Pag. 80

INTRODUZIONE

La comprensione dei meccanismi di alterazione dello stato psicofisico e dell'abilità di guida da assunzione di sostanze psicoattive è relativamente nota sia in termini identificativi (*drugs causing impairment*; tipologia di consumatore-tolleranza) che nella misura del rapporto dose-effetto per pressoché gran parte delle sostanze.

Un aspetto ancora non completamente chiaro, anche per difficoltà valutativo-sperimentali (numero di sostanze e possibili combinazioni e/o NPSs – Novel Psychoactive Substances), è rappresentato dai fenomeni di *poliassunzione* di sostanze psicoattive, ove le conoscenze di interazioni (additive, opposte, amplificative), rimane per alcune associazioni ancora prevalentemente empirica.

Altra questione, ritenuta orientamento futuro delle discipline tossicologico-forensi, neuroscientifiche, cliniche e medico-legali, è la possibilità di *effetti residuali* ovvero di *deficit neurocognitivi* nei soggetti consumatori di dette sostanze psicoattive.

L'argomento è strettamente correlato ad implicazioni pratiche, in particolare legate alla sicurezza stradale, giacché la guida è una abilità complessa che richiede integrità psicofisica e coordinazione motoria a tutti i livelli.

Il controllo, l'accertamento e soprattutto l'identificazione dei conducenti a rischio (per tendenza alla sinistrosità o recidiva di guida sotto influenza di sostanze o compromissione cognitiva/psicomotoria da qualunque causa indotta) richiede quindi una accresciuta attenzione.

La consapevolezza della misura in cui è articolato il problema richiede altresì competenze specifiche, approcci multidisciplinari e mezzi integrativi di valutazione.

SOSTANZE PSICOATTIVE E INCIDENTI STRADALI

Gli incidenti stradali sono fra le prevalenti cause di morbidità e di problemi sociali nel mondo. Stime della Organizzazione Mondiale della Sanità fissano a circa 1,25 milioni l'entità mondiale di morti che conseguono ogni anno agli incidenti stradali. Il problema assume carattere di assoluta priorità dal momento che agli enormi costi sociali e umani, si aggiungono anche elevati costi economici, che rendono la questione della sicurezza stradale un argomento di enorme importanza per i dipartimenti di Prevenzione e i sistemi sanitari di tutti i Paesi.

La genesi degli incidenti stradali è multifattoriale e scomponibile - per macro-aree-, in fattore ambientale, fattori legati al veicolo e fattore umano. Per quanto attiene a quest'ultimo, la grande maggioranza degli incidenti gravi e di quelli mortali sono dovuti a una serie di comportamenti scorretti, principalmente associati ad eccesso di velocità, guida distratta e pericolosa, mancato rispetto della precedenza o della distanza di sicurezza, assunzione di alcol e altre sostanze psicoattive.



Figura 1: Fattori di rischio degli incidenti stradali

Il comportamento dell'utente della strada (anche pedone e passeggero) costituisce pertanto il prevalente fattore di rischio, sul quale incidono l'età, il sesso, lo stato civile, l'esperienza e lo stile di vita, lo stato emotivo e di affaticamento, lo stato di vigilanza, l'efficienza visiva ed i tempi di reazione, peraltro strettamente correlati alle condizioni del traffico. A tali variabili psicofisiologiche possono associarsi diverse condizioni morbose acute e croniche (come l'epilessia, il diabete, le cardiovasculopatie, etc.) capaci di indurre improvvisa perdita di coscienza, deficit di concentrazione e della coordinazione oculomotoria, allungamento dei tempi di reazione.

L'introduzione di un ulteriore fattore esogeno, come l'assunzione di sostanze psicoattive (alcol, farmaci o droga), determina un ulteriore e più complesso sistema di interrelazioni, individuabile nel sistema uomo-macchina.

La parzialità delle acquisizioni, sul ruolo degli xenobiotici nel determinismo degli incidenti stradali, sono dimostrate dalla rassegna di seguito esposta, il cui l'intento consiste nel fornire la sintesi delle attuali conoscenze epidemiologiche e psicofarmacologiche.

Alcol

Secondo stime Europee (ETSC – European Transport Safety Council), l'alcol rappresenta il secondo principale fattore che contribuisce agli incidenti stradali mortali dopo l'eccesso di velocità. Si calcola che circa il 25% degli incidenti fatali in EU sia dovuto alla guida in stato di ebbrezza alcolica. L'Istituto Superiore di Sanità stima gli incidenti stradali alcol-correlati pari al 30-35% del totale di tutti gli incidenti. Il rischio di incidente aumenta all'aumentare della BAC (Blood Alcohol Concentration) (figura 2). Quanto osservato appare anche dipendere dal cofattore diversi cofattori: ad es., il rischio è tanto più grande quanto minore è l'età e quanto più limitata è l'abitudine al bere.

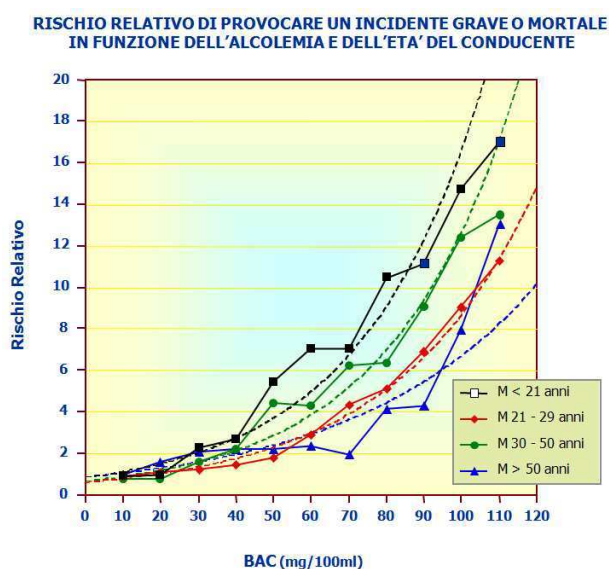


Figura 2: Rischio di incidente stradale per guida in stato di ebbrezza alcolica in funzione della BAC (Blood Alcohol Concentration) e dell'età del conducente.

Malgrado recenti studi abbiano dimostrato che anche più bassi livelli alcolemici compromettono l'abilità di guida, esiste accordo in letteratura nel considerare un accettabile limite di rischio - 50 mg%_{mL} - nella popolazione media adulta. E' comunque universalmente accettato che il rischio si moltiplica di 3, 10 e 40 volte, allorché le concentrazioni superino gli 80, 100 e 150 mg%_{mL}, rispettivamente. Le prove fornite dai più recenti studi e l'estensione del fenomeno dell'abuso di bevande alcoliche hanno indotto i legislatori di diversi paesi ad abbassare il limite dei 50 mg%_{mL}.

Ciò perché l'alcol compromette molte delle abilità richieste per la guida (figura 3).

L'alcol fa parte, infatti, dei depressori non selettivi del SNC, ossia un gruppo di sostanze capaci di indurre, a dosi crescenti, alterazioni cognitivo-comportamentali progressive che vanno da un effetto ansiolitico disinibente ad uno sedativo ipnotico. L'etanolo incide poi in maniera più o meno evidente sugli organi di senso, restringendo il campo visivo, disturbando la visione binoculare, diminuendo la capacità di valutare correttamente i suoni e soprattutto compromettendo la capacità critica e di giudizio. Quindi, ad una condizione di minor attenzione, precisione e prontezza nei processi percettivi, corrisponde un'erronea sensazione di maggior affinamento dei sensi, condizione ovviamente predisponente agli incidenti.

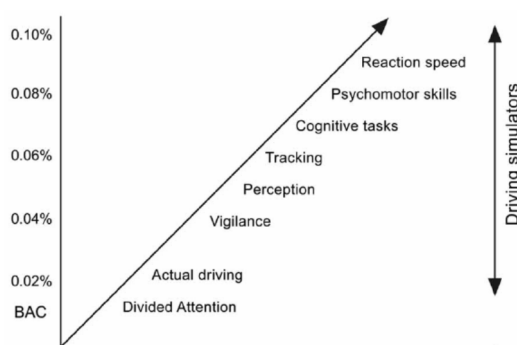


Figura 3: Relazione tra aumento della BAC e riduzione delle abilità correlate alla guida

E' inoltre riconosciuta una elevata variabilità di risposta individuale alle stesse quantità di alcol assunte.

La trattazione degli effetti acuti e cronici dell'alcol etilico sarà affrontata più approfonditamente nei capitoli successivi.

Sostanze stupefacenti e psicofarmaci

Il notevole numero di sostanze disponibili sul mercato lecito e illecito, la varietà delle dosi, la variabilità individuale (del metabolismo e della farmaco-tossicodipendenza), la non conoscenza dei rapporti dose-concentrazione-effetto, i frequenti fenomeni di sinergismo e di interazione, sono alcuni dei motivi che rendono ragione della complessità dello studio e della equivocità delle conclusioni.

Malgrado tali difficoltà, il bagaglio di conoscenze acquisite consente, comunque, le conclusioni riepilogate di seguito.

Benzodiazepine (BZD)

Una correlazione alquanto lineare è stata rilevata tra concentrazioni sieriche di BZD e deficit di performance per la maggior parte delle BZD indagate. La guida reale sotto effetto di differenti tipi di

BZD è particolarmente compromessa in termini di Deviazione Standard della Posizione Laterale (SDLP – misura dell'errore dell'allineamento su strada e del correlato indice di oscillamento nella carreggiata); le BZD con effetto ipnotico causano compromissione dell'abilità di guida comparabile ad una BAC di 0.05-0.1%. La disabilità indotta risulta dose dipendente.

L'uso combinato di BZD e alcol aumenta la compromissione della capacità di guida.

Nonostante la riduzione della sintomatologia ansiosa nei pazienti in trattamento con BZD, che dovrebbe migliorare l'attività di guida, rimane il problema di un incrementato rischio di incidenti stradali. Le evidenze si riferiscono prevalentemente a impiego in elevate dosi o all'uso combinato con alcol etilico. L'aumento del rischio di incidenti è anche maggiore nelle prime due settimane di trattamento.

Oppiacei

La compromissione della performance dipende da: tipo di oppiaceo, dose, tipologia di consumatore e dalla possibile presenza di tolleranza.

In virtù di questi fattori, sono scaturite evidenze non univoche per le quali si impone cautela e necessità di valutare il singolo caso alla luce delle complesse condizioni cliniche nelle quali trovasi un assunto, soprattutto se in terapia sostitutiva o antagonista.

Amfetamine, cocaina e altre sostanze stimolanti

Sebbene l'ectasy e gli altri stimolanti migliorino la performance di guida a livello operativo, la loro assunzione aumenta il rischio di incidente per sovra-valutazione delle proprie capacità, sottostima del pericolo e quindi aumentato risk taking e alterato decision making.

Oltre a ciò, un ruolo determinante è svolto dall'andamento bifasico degli effetti tipicamente indotti dagli stimolanti (up-down), cui ad una fase di aumento delle prestazioni, segue una fase di decadimento delle stesse (figura 4 e 5).

Questo spiega le divergenze fra le risultanze degli studi sperimentali (che impiegano dosaggi 5-10 volte inferiori rispetto a quelli realmente assunti dagli abusatori) e gli studi di responsabilità negli incidenti stradali, ove è stato dimostrato un odd ratio pari a 2.1 in caso di uso di stimolanti.

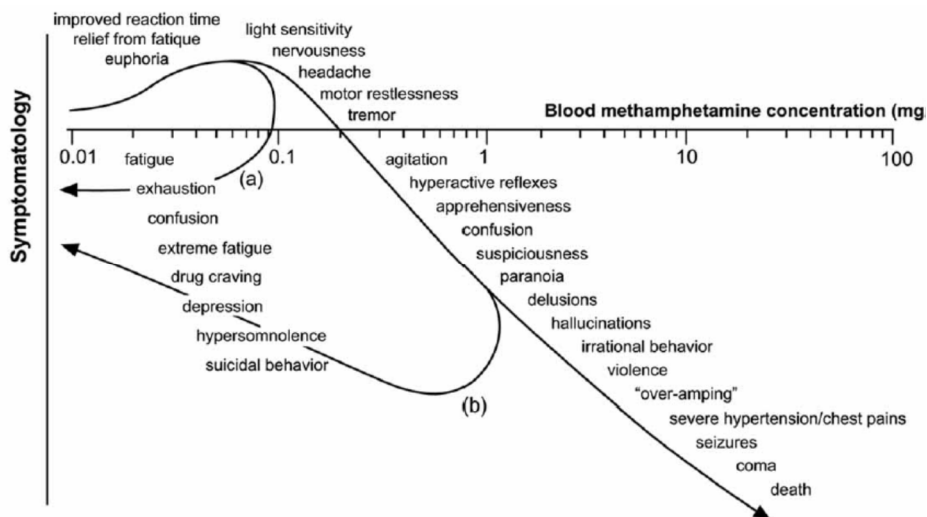


Figura 4: Effetti dose-tempo/dipendenti delle metamfetamine

DISABILITA' ALLA GUIDA E AMFETAMINE

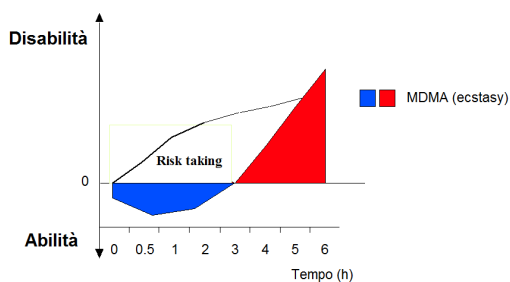


Figura 5: Disabilità alla guida in conseguenza dell'assunzione di MDMA

Cannabinoidi

Rispetto a quanto comunemente ritenuto, sussiste certezza scientifica in merito all'elevato indice di rischio di incidenti stradali che coinvolge gli assuntori occasionali o abituali di derivati della *Cannabis indica*. Le prove sperimentali di interazione uomo-macchina e gli studi epidemiologici fugano residui dubbi sulla pericolosità di tale sostanza psicoattiva.

Il THC (Delta-9-tetraidrocannabinolo) compromette la performance in maniera dose dipendente. La performance di guida è alterata principalmente per aumento della SDLP. L'associazione THC ed etanolo risulta in una compromissione maggiore dell'abilità di guida.

Anti-istaminici

Il consumo di anti-istaminici di prima generazione è correlato, in maniera dose dipendente, a compromissione della performance. Per gli anti-istaminici di nuova generazione, gli effetti negativi sono contenuti entro certe dosi.

Antidepressivi

Gli antidepressivi triciclici compromettono la performance. Gli antidepressivi di nuova generazione non sembrano interferire con la performance, se non ad elevate dosi. Il rischio di incidenti sembra particolarmente pronunciato nella popolazione di conducenti anziani.

Gli *anestetici*, in prevalenza *locali*, nelle 24 ore successive alla loro somministrazione, soprattutto in paziente sottoposti a terapia odontoiatrica ambulatoriale, producono un aumento del rischio, non ancora completamente definito in termini quantitativi.

L'assenza di esaurienti studi epidemiologici non consente conclusioni inoppugnabili sugli *allucinogeni*, la cui incidenza negativa sull'abilità del conducente, è comunque confermata dagli studi di interazione uomo-macchina.

Trascurabile incidenza generale sull'entità del fenomeno è dovuta a *ormoni*, *farmaci cardiovascolari*, *solventi* e *monossido di carbonio*.

Aumento di rischio ed elevata probabilità di incidente sussistono in caso di poliassunzione, per fenomeni di sinergismo e interazione farmaco-tossicodinamica e/o cinetica (Ferrara & Giorgetti, 2004; Walsh et al. 2004; Penning et al. 2010).

ALCOL ETILICO

Effetti sistemici dell'intossicazione acuta da etanolo

La tossicità acuta è dovuta all'azione diretta su organi e tessuti dell'etanolo stesso e del suo metabolita attivo, l'acetaldeide.

Al pari di altri composti sedativo-ipnotici, l'alcol è un deprimente del Sistema Nervoso Centrale (SNC). Pertanto può indurre sedazione e riduzione dell'ansia e, a concentrazioni più alte, dislalia, atassia, alterazioni nelle capacità di giudizio e disinibizione del comportamento (intossicazione o ubriachezza). Gli effetti sul sistema nervoso centrale sono dose dipendenti (Tabella 1). Nei soggetti tolleranti agli effetti dell'alcol sono necessarie concentrazioni di gran lunga più elevate per provocare questi effetti sul SNC.

BAC (mg/dl)	EFFETTO CLINICO
50-100	Sedazione, euforia, aumentati tempi di reazione
100-200	Alterata funzione motoria, dislalia, atassia
200-300	Emesi, stupore
300-400	Coma
>500	Depressione respiratoria, morte

Tabella 1: Concentrazione ematica di alcol ed effetti clinici in individui non tolleranti.

L'etanolo influenza un gran numero di proteine di membrana che prendono parte alle vie di segnale, compresi recettori neurotrasmettitoriali, enzimi e canali ionici. Interferisce inoltre sulla neurotrasmissione mediata dal GABA e dal glutammato, i principali neurotrasmettitori a carattere inibitorio ed eccitatorio nel SNC. Verosimilmente, l'intossicazione acuta da etanolo aumenta il numero di recettori per il GABA e inibisce la capacità del glutammato di aprire il canale cationico associato al recettore NMDA per il glutammato. Il recettore NMDA è implicato in molti aspetti della funzione cognitiva, quali apprendimento e memoria.

I "Blackouts" (periodi di amnesia che si verificano in seguito ad esposizione ad elevati livelli di alcolemia) possono risultare dall'inibizione dell'attivazione dei recettori NMDA.

Conseguenze dell'assunzione cronica di etanolo

Il consumo cronico di alcol altera profondamente la funzione di diversi organi vitali – principalmente il fegato e la muscolatura scheletrica – nonché i sistemi nervoso, gastrointestinale, cardiovascolare e immunitario.

Il danneggiamento tissutale dipende direttamente dagli effetti tossici dell'etanolo e dalle conseguenze metaboliche dell'elaborazione di una grande quantità di sostanze metabolicamente attive. I meccanismi specifici implicati nel danneggiamento dei tessuti includono l'aumento dello stress ossidativo con depauperamento di glucagone, danneggiamento dei mitocondri, disregolazione di fattori di crescita e potenziamento del danno indotto dalle citochine.

Il consumo cronico di grandi quantità di alcol è associato ad un aumentato rischio di morte (per causa diretta o indiretta). I decessi legati al consumo di alcol sono causati da malattia epatica, cancro, incidenti e suicidio.

Il consumo cronico di alcol sul Sistema Nervoso Centrale determina lo sviluppo di tolleranza e dipendenza fisica e psicologica.

La *tolleranza* agli effetti tossici dell'alcol è un processo complesso che coinvolge modificazioni, scarsamente comprese, del sistema nervoso, nonché le alterazioni metaboliche precedentemente descritte. I meccanismi biologici della tolleranza sono complessi e ancora non completamente compresi. Differenti forme di tolleranza hanno differenti meccanismi d'azione. Si distinguono forme di *tolleranza acuta*, anche chiamata tachifilassi o desensibilizzazione, e *tolleranza cronica* definita come una diminuzione più graduale dell'effetto farmacologico. Il grado di tolleranza, tuttavia, varia entro e tra gli individui. Come e perché differenti soggetti sviluppino differenti manifestazioni di tolleranza non è ancora completamente noto. La *tolleranza metabolica* si riferisce a cambiamenti nell'assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione dell'alcol. Questi cambiamenti portano ad una più rapida clearance dell'alcol dall'organismo. La tolleranza avviene anche a livello cellulare dell'encefalo stesso (*tolleranza funzionale*) ove, per effetto della quale, sono ridotti i segni di intossicazione, anche ad elevate BACs (Lapham, 2010). In caso di riduzione o interruzione di assunzione di alcol, può manifestarsi *sindrome di astinenza*, come risposta alla dipendenza fisica. I sintomi della sindrome di astinenza alcolica classicamente consistono di ipereccitabilità nei casi lievi e di convulsioni, psicosi tossica e *delirium tremens* in quelli gravi. La dose, la frequenza e la durata del consumo di alcol determinano l'intensità della sindrome di astinenza. La *dipendenza psicologica* da alcol è caratterizzata da un desiderio compulsivo di provare gli effetti gratificanti dell'alcol e, per i bevitori abituali, dal desiderio di evitare le conseguenze negative della sindrome di astinenza.

Le basi molecolari della tolleranza e della dipendenza alcolica non sono ancora completamente note, né si conosce se i due fenomeni riflettano effetti opposti sulla stessa via molecolare. La tolleranza dipenderebbe da una *up-regulation* (supersensitività per incremento dei recettori di membrana) di una via molecolare indotta dall'etanolo, in risposta alla continua ingestione di etanolo stesso. La dipendenza sarebbe il risultato di una ipereattività della stessa via una volta che sia terminato l'effetto dell'etanolo e prima che il sistema abbia il tempo di ritornare allo stato normale, in assenza dell'alcol. L'esposizione cronica all'alcol evoca una molteplicità di risposte adattative che implicano neurotrasmettitori e rispettivi recettori, canali ionici ed enzimi che partecipano nelle vie di trasduzione del segnale.

Neurotossicità nell'alcolismo. Il consumo di grandi quantità di alcol per periodi prolungati (generalmente anni) spesso causa alterazioni neurologiche. La più frequente anomalia neurologica, nell'*alcolismo cronico*, è una lesione nervosa periferica, generalizzata e simmetrica, che esordisce con parestesia distale delle mani e dei piedi. Gli alcolisti cronici possono anche presentare disturbi della deambulazione e atassia che sono dovuti ad alterazioni degenerative del sistema nervoso centrale. Altri disturbi neurologici associati all'alcolismo comprendono demenza e, raramente, un'affezione demielinizante. La *Sindrome di Wernicke-Korsakoff* è caratterizzata da paralisi dei muscoli esterni dell'occhio, atassia ed alterato stato mentale che può progredire al coma o alla morte. Esso si associa a carenza di tiamina e raramente si manifesta nei non alcolisti. Spesso i segni oculari, l'atassia e la confusione migliorano con la somministrazione tempestiva di tiamina; la maggior parte dei pazienti resta comunque affetta da un disordine cronico e disabilitante della memoria, noto come psicosi di Korsakoff. L'alcol può anche produrre alterazioni dell'acuità visiva; visione confusa si manifesta dopo varie settimane di assunzione di elevate quantità di alcol. Le alterazioni sono solitamente bilaterali e simmetriche e possono essere seguite da degenerazioni del nervo ottico.

Modelli proposti per spiegare il danno cerebrale alcol-indotto

Sono stati ipotizzati dei modelli per spiegare il danno cerebrale alcol-indotto (Oscar-Berman & Marinkovic, 2003). Questi comprendono (Tabella 2):

Hypotheses Proposed to Explain the Consequences of Alcoholism for the Brain	
Hypotheses Emphasizing the Personal Characteristics Associated With Vulnerability	
Characteristic	Hypothesis
Aging	Premature aging hypothesis: Alcoholism accelerates aging. Brains of alcoholics resemble brains of chronologically old nonalcoholics. This may occur at the onset of problem drinking ("accelerated aging") or later in life when brains are more vulnerable ("increased vulnerability" or "cumulative effects").
Gender	Alcoholism affects women more than men. Although women and men metabolize alcohol differently, it is not yet clear if women's brains are more vulnerable than men's brains to the effects of alcoholism.
Family history	Alcoholism runs in families; thus, children of alcoholics face increased risk of alcoholism and associated brain changes.
Vitamin deficiency	Thiamine deficiency can contribute to damage deep within the brain, leading to severe cognitive deficits.
Hypotheses Emphasizing the Vulnerability of Brain Regions or Systems	
Region/System	Hypothesis
Entire brain	Vulnerable to cerebral atrophy.
Limbic system, thalamus, and hypothalamus	Vulnerable to alcohol-induced persisting amnesic disorder (also known as Wernicke-Korsakoff syndrome).
Frontal lobe systems	More vulnerable to the effects of alcoholism than other brain regions/systems.
Right hemisphere	More vulnerable to the effects of alcoholism than the left hemisphere.*
Neurotransmitter systems (e.g., gamma-aminobutyric acid (GABA), glutamate, dopamine, acetylcholine, and serotonin systems)	Several neurotransmitter systems are vulnerable to effects of alcoholism.
<small>*The right hemisphere is also believed to be more vulnerable to the effects of normal aging than the left hemisphere, which is taken as support for the premature aging hypothesis listed above. NOTE: These hypotheses are not mutually exclusive; some are interrelated. Supporting data for these models come from neurobehavioral and electrophysiological studies, brain scans, and post mortem neuropathology.</small>	

Tabella 2: Ipotesi proposte per spiegare danno cerebrale alcol-indotto

1) Modelli basati sulle caratteristiche degli alcolisti

a) *ipotesi dell'invecchiamento precoce* – secondo questa teoria, l'alcolismo accelera il fisiologico invecchiamento. Una versione alternativa suggerisce che gli adulti (età > 50 anni) sono più suscettibili agli effetti cumulativi dell'alcol e che l'invecchiamento è accelerato solo in quest'ultima fase della vita. La maggior parte delle evidenze scientifiche suggerisce che sebbene i cambiamenti cognitivi alcol-correlati mimino alcuni cambiamenti osservati nei soggetti anziani, l'alcolismo non causa invecchiamento prematuro. Piuttosto, gli effetti dell'alcolismo sarebbero sproporzionatamente più espressi nei soggetti anziani alcolisti.

b) *Sesso* – sebbene sia stato ipotizzato che il funzionamento cognitivo delle donne sia più vulnerabile agli effetti dell'alcol rispetto ai maschi, studi delle differenze di genere non hanno evidenziato risultati univoci, pur in presenza di differenze metaboliche.

c) *anamnesi familiare* – è ritenuta importante perché può influenzare la tolleranza all'alcol e la quantità di consumo necessaria per produrre effetti.

d) *deficienza vitaminica* – in particolare la deficienza di tiamina (vitamina B1) può contribuire alla profondità del danno cerebrale comportando severe conseguenze cognitive.

2) *Modelli basati sui sistemi cerebrali vulnerabili*

a) *Atrofia cerebrale alcol-correlata* – gli effetti neurotossici dell'alcol potrebbero esplicitarsi in atrofia della corteccia cerebrale e della materia bianca. La deficienza di tiamina potrebbe risultare in danno nelle porzioni dell'ipotalamo. In accordo con questa ipotesi, gli alcolisti suscettibili alla tossicità dell'alcol potrebbero sviluppare deficit cognitivi permanenti o transienti associati ad atrofia cerebrale. Quelli che sono suscettibili alla deficienza di tiamina tendono a sviluppare disordini amnesici medi o transienti, con perdita di memoria a breve termine come caratteristica saliente. I soggetti con doppia vulnerabilità tenderebbero a mostrare un ampio range di danno in corrispondenza di varie regioni cerebrali, incluse strutture profonde come il sistema limbico, presentando pertanto severa perdita di memoria a breve termine e compromissione cognitiva collaterale.

b) *Vulnerabilità del lobo frontale* – vi sono evidenze che i lobi frontali siano particolarmente vulnerabili al danno alcol-indotto e che le modificazioni cerebrali in quest'area siano più pronunciate all'aumentare dell'età del soggetto. Altri studi in alcolisti anziani hanno confermato una correlazione tra compromissione della performance neuropsicologica (abilità del controllo esecutivo) e ridotto flusso ematico o metabolico nei lobi frontali.

c) *Vulnerabilità dell'emisfero destro* - alcuni studi hanno suggerito che le funzioni controllate dall'emisfero destro siano più vulnerabili al danno alcol-indotto di quelle controllate dall'emisfero sinistro.

d) *Distruzione dei sistemi di neurotrasmettitori* – diversi sistemi di neurotrasmissione (GABA, serotonina, etc.) sono risultati particolarmente sensibili agli effetti dell'esposizione cronica all'alcol etilico.

Nell'immagine di seguito (figura 6 e 7) sono mostrate le regioni più vulnerabili nell'alcolismo.

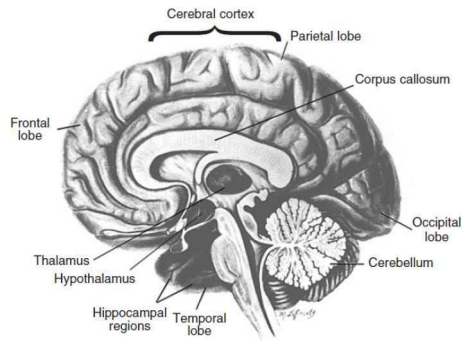


Figura 6: Rappresentazione schematica dell'encefalo umano e delle regioni più suscettibili ai danni alcol-indotti

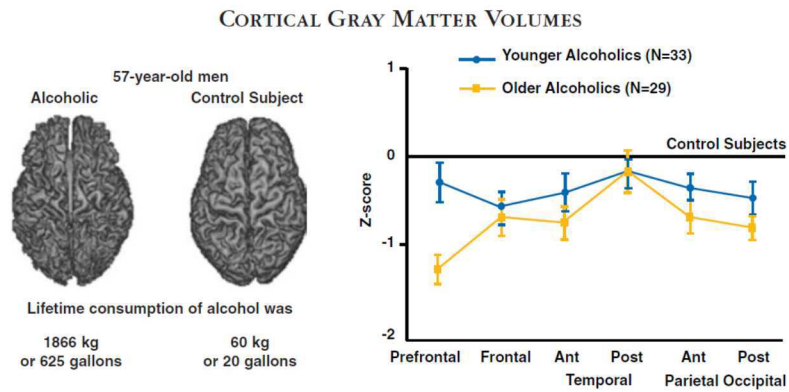


Figura 7: Scansione cerebrale MRI di uomini di età equivalente con diversa storia di abuso alcolico. L'immagine mostra chiara evidenza di atrofia cerebrale nell'alcolista rispetto al soggetto di controllo. Il grafico a destra mostra che gli alcolisti anziani presentano meno tessuto corticale rispetto ai giovani alcolisti e che la corteccia prefrontale è particolarmente vulnerabile agli effetti dell'alcol. (Source: Pfefferbaum et al. 1997)

Vale la pena di precisare che le teorie sovra-esposte sono riferite principalmente a soggetti alcolisti.

ASPETTI NEUROCOGNITIVI DELL'ABUSO ALCOLICO

I risultati dei primi studi degli anni '90 hanno suggerito che la prevalenza di danni cerebrali indotti dall'alcol potrebbe essere grossolanamente *sottostimata*. Harper (1983) ha evidenziato, in nove anni di attività necroscopica, lesioni neuropatologiche caratteristiche della encefalopatia di Wernicke in un largo numero di pazienti in cui la presentazione clinica non era stata riconosciuta.

La patogenesi della morbidità alcol-correlata a livello encefalico è complessa. L'etanolo stesso e i suoi metaboliti potrebbero direttamente causare danno neuro-tossico. Pertanto, il pattern di consumo alcolico potrebbe essere un importante fattore del danno cerebrale alcol-indotto, così come condizioni di vulnerabilità individuale (Parsons, 1998).

Condizioni di comorbidità che possono aggravare gli effetti dell'abuso alcolico sul SNC e sul comportamento includono: malnutrizione o patologie del fegato e del sistema cardiovascolare; condizioni neurologiche come traumi cerebrali, infiammazione cerebrale (es. encefalopatia) e sindrome alcolica fetale; condizioni psichiatriche come depressione, ansia, stress post-traumatico, schizofrenia e uso di altre sostanze.

Anche la cessazione del consumo eccessivo è correlata a sindrome da astinenza (aumento della pressione del sangue, della frequenza cardiaca, tremore e iper-riflessia).

Tra la mancanza di consumo di etanolo alle forme di alcolismo, esiste un *ventaglio* di altri stadi intermedi, potenzialmente dannosi per il corretto funzionamento cognitivo che ha indotto alcuni autori a formulare l'*ipotesi del continuum* (Ryback, 1971) di deficit cognitivi osservabili da paziente con sindrome di Korsakoff agli abusatori alcolici ai consumatori moderati, come risultato di effetti residuali di varia entità dell'esposizione all'alcol etilico.

Evidenze di deficit cognitivi sono state segnalate, infatti, anche nei soggetti che praticano il *binge drinking* (il campione non era).

Il *binge drinking* rappresenta una pratica di consumo in una singola occasione di 5 o più unità alcoliche per i maschi e 4 o più bevande alcoliche per le donne. Per una maggior chiarezza, il National Advisory Council on Alcohol Abuse and Alcoholism (NAC) ha fornito nel 2004 una definizione standard del termine "binge drinking", descritto come una modalità di consumo di alcolici determinante il raggiungimento di una concentrazione ematica di alcol (blood alcohol concentration, BAC) maggiore o uguale a 0.08%. Tale livello di BAC è raggiunto tipicamente a seguito del consumo di più drinks in un periodo di 2 ore.

Poiché questo comportamento è associato ad un aumentato rischio di tossicità acuta e di sviluppare quadri di abuso e dipendenza da alcol, è considerato una forma di consumo pericoloso di alcol.

Caratteristica del binge drinking non è solo il consumo di elevate quantità di alcol entro un periodo di tempo limitato, ma anche il fatto che l'assunzione è seguita da un periodo di astinenza (in antitesi al bere regolare in cui una persona potrebbe consumare simili quantità settimanali di alcol senza estremizzare verso l'intossicazione alcolica e l'astinenza). Questo pattern di cicli ripetuti di abuso alcolico e disintossicazione porta all'incremento del rischio di attacchi di astinenza ed un ampio range di deficit cognitivi – tipici degli alcolisti in disintossicazione. Questi comprendono: alterazione della vigilanza, dell'impulsività, della memoria di lavoro spaziale (associate ad alterato funzionamento dei circuiti prefrontali-subcorticali) e dell'alterazione della reattività emotiva (Stephens & Duka 2008).

E' stato inizialmente indicato che il consumo a lungo termine di 70-84 g di alcol al giorno può predisporre alla comparsa di alcuni deficit cognitivi; il consumo a lungo termine di quantitativi maggiori (98-126 g di alcol al giorno) predispone a deficit cognitivi lievi; oltre i 140 g di alcol al giorno si osservano deficit cognitivi moderati, analoghi a quelli riscontrati in persone con alcolodipendenza accertata (Parsons & Nixon, 1998).

Più recentemente, l'INRAN (Istituto Nazionale di ricerca per gli alimenti e la nutrizione), in accordo con le raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO), ha stabilito che il consumo entro il limite delle 2-3 unità alcoliche al giorno per gli uomini, di 1-2 unità alcoliche per le donne e di 1 unità alcolica per gli anziani, da consumarsi durante i pasti, può definirsi un "*consumo moderato*". L'INRAN ha anche specificato che gli adolescenti fino a 15 anni dovrebbero astenersi completamente dal consumo di alcol, e che tutti i livelli di consumo eccedenti le soglie sopra indicate sono da considerarsi comportamenti potenzialmente a rischio.

Esiste comunque una variabilità interindividuale nel rischio di danno cerebrale e correlati deficit comportamentali in cui incidono anche il genotipo, il sesso e l'età.

Ruolo dell'allele apolipoproteina e4

Accanto all'uso di bevande alcoliche come possibile fattore di rischio per declino cognitivo e demenza, l'allele apolipoproteina e4, conosciuto come solo fattore di rischio genetico per la demenza con un rischio stabilito per la popolazione generale, potrebbe modificare gli effetti dell'alcol sul rischio di sviluppare declino cognitivo o demenza.

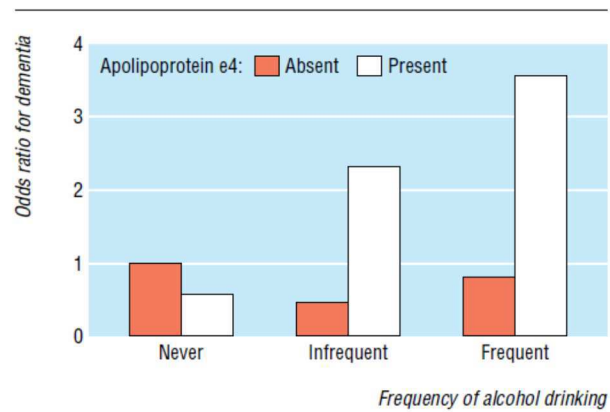


Grafico: Effetto combinato del consumo di bevande alcolico e allele apolipoproteina e4 sul rischio di demenza nell'età anziana.

Il genotipo “apolipoproteina e” sembra modificare la relazione aumentando il rischio di demenza senile all'aumentare del consumo alcolico nel corso della vita solo tra i portatori dell'allele dell'apolipoproteina e4. E' possibile che i soggetti con allele e4 abbiano meccanismi di riparo meno efficaci e che quindi siano più suscettibili agli effetti deleteri dell'alcol (Anttila et al. 2004).

EFFETTI ACUTI DELL'ALCOL ETILICO SULL'ABILITÀ DI GUIDA

Gli effetti dell'alcol sull'abilità alla guida sono stati a lungo studiati negli ultimi 50 anni. Studi sperimentali hanno mostrato che l'alcol compromette la performance cognitiva e psicomotoria in maniera dose-dipendente. I test di simulazione di guida in condizioni di traffico reale hanno confermato queste evidenze. La Deviazione Standard della Posizione Laterale (SDLP) risulta un indice particolarmente sensibile agli effetti dell'intossicazione acuta da alcol. Le evidenze epidemiologiche e gli studi in strada hanno rilevato che i soggetti che guidano sotto influenza di alcol (DUIA – Driving Under Influence of Alcohol) sono a maggior rischio di essere coinvolti in incidenti stradali. La relazione tra alcolemia e rischio di incidente stradale è riportata nella figura 8. A seguito di queste evidenze, negli ultimi 10 anni, molti paesi hanno ridotto i loro limiti legali di BAC per la guida e ridotto il numero degli incidenti alcol-correlati.

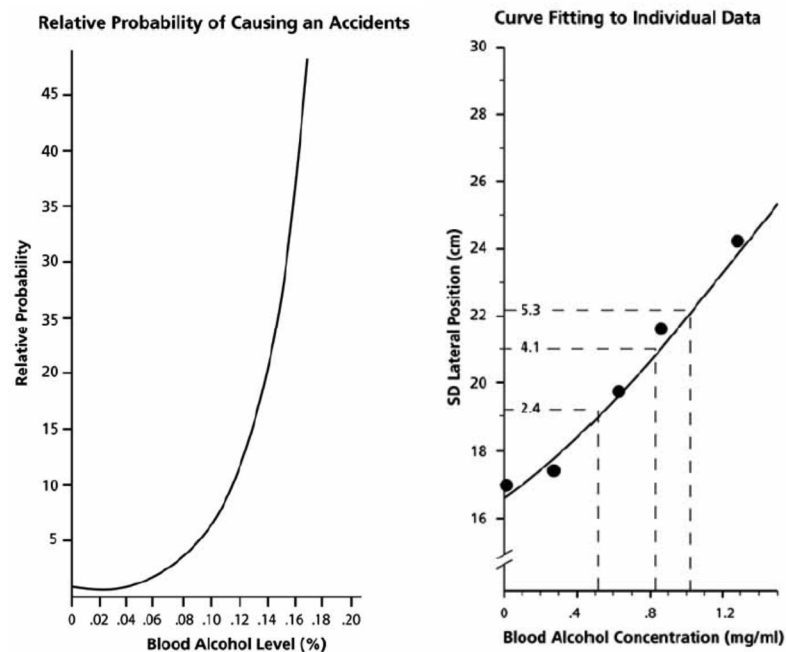


Figura 8: Probabilità di causare un incidente stradale sotto effetto di alcol e Aumento dell'SDLP osservato a differenti valori di BAC e rischio di incidenti stradali corrispondenti (Verster 2009).

Effetti acuti dell'alcol sul pattern di osservazione visiva

L'etanolo induce cambiamenti nella performance del sistema oculomotorio, con marcato incremento nel picco di velocità delle saccadi. Nella fase acuta dell'intossicazione da alcol etilico si osserva: nistagmo posizionale (che diminuisce di intensità con trascorrere del tempo dall'assunzione della bevanda alcolica);

riduzione dose-dipendente dello smooth-pursuit (come nella somministrazione di barbiturici e diazepam, nei casi di disattenzione e schizofrenia e in altri disordini neurologici e psichiatrici); prolungata durata delle fissazione e riduzione del numero totale delle saccadi esplorative (che potrebbe suggerire deficit nel processamento delle informazioni o nell'iniziazione delle saccadi esplorative); prolungamento dei tempi di reazione oculomotori in risposta a stimoli visivi, ma anche un possibile disturbo nelle funzioni visive di base e complesse e nelle funzioni oculo-motorie; movimenti oculari di *roving* compaiono principalmente durante la fase di post assorbimento. L'intossicazione acuta da alcol colpisce anche la sensibilità al contrasto, la memoria visiva a breve termine e la percezione profonda stereoscopica.

I soggetti in stato acuto di intossicazione da alcol osservano significativamente meno eventi, in particolare quelli che avvengono alla periferia. Poiché presentano anche un aumento del tempo di fissazione e una riduzione della frequenza di fissazione si ritiene che i soggetti sotto effetto di alcol hanno una ridotta capacità di rilevare situazioni potenzialmente pericolose (Moser et al. 1998).

Per contro, vi è pochezza di informazioni scientifiche rispetto ad eventuali effetti residuali dell'abuso alcolico cronico sulla efficienza/percezione visiva, nonostante la dimostrazione di deficit neurocognitivi nei soggetti a rischio. Inoltre, la maggior parte di questi pochi studi ha incentrato l'attenzione sostanzialmente sugli alcolisti in disintossicazione in cui, ad esempio, è stata rilevata una compromissione della percezione di oggetti in movimento lento e delle capacità attentive (Wegner et al. 2001).

DROGHE E FARMACI CHE COMPROMETTONO LA PERFORMANCE DI GUIDA

L'Unione Europea ha generato la lista delle "Sostanze e Farmaci sospettati di determinare una compromissione della performance degli utenti della strada" sulla base di precedenti studi epidemiologici, laboratoristici e di guida reale.

Nel 2003, l'NHTSA (National Highway Traffic Safety Administration) ha pubblicato una revisione sullo *Stato delle conoscenze sulle Drug-Impaired Driving*, ovvero sulle sostanze che causano compromissione delle abilità di guida. Il report indica le aree ove la ricerca scientifica è carente di informazioni (es. allucinogeni e inalanti), sostanze per cui è elevato il potenziale di significativa compromissione di guida a seguito di somministrazione acuta (es. narcotici, benzodiazepine a lunga emivita a dosi terapeutiche, benzodiazepine a breve emivita ad elevate dosi, barbiturici, antistaminici di prima generazione, antidepressivi triciclici), classi di sostanze con relativamente basso potenziale di significativa compromissione dopo l'uso acuto (es. stimolanti del SNC e antistaminici di seconda generazione).

Il report dichiara esplicitamente la paucità di studi concernenti *l'uso cronico o sub-cronico* di altre classi di sostanze e la maggior parte di quelle che hanno suggerito pochi effetti sulla guida e sulla performance correlata alla guida.

Nel novembre 2008 e marzo 2009 un nuovo comitato di esperti internazionali è stato convocato dall'NHTSA con lo scopo di sviluppare una lista di *farmaci o classi di farmaci* potenzialmente pericolose per la guida. Queste informazioni potrebbero portare ad un miglioramento delle pratiche di prescrizione informata e ad una selezione più razionale dei farmaci da parte dei pazienti.

Vi è stato accordo tra gli esperti che solo un limitato numero di farmaci pone un basso rischio per la guida, quando assunte tenendo conto delle informazioni di prescrizione e quando usate sotto adeguato controllo medico. Tuttavia, gli esperti hanno anche riconosciuto che addirittura tra i farmaci generalmente considerati sicuri per la guida potrebbero verificarsi reazioni avverse o interazioni con altre sostanze/farmaci o alcol, compromettendo l'abilità di guida.

Alcuni farmaci o classi di farmaci compromettono chiaramente la performance (sedativi, ipnotici, antistaminici sedativi, analgesici narcotici, allucinogeni, antipsicotici, rilassanti muscolari, addirittura a dosi terapeutiche o sub-terapeutiche), mentre per molte altre classi di farmaci la questione della compromissione si abbatte in un'area grigia, sia a causa dei potenziali effetti avversi dose-dipendenti sia a causa dell'eterogeneità entro la classe stessa. Questioni di tolleranza possono co-determinare l'entità della

compromissione. Esempi di farmaci appartenenti a questa categoria sono alcuni antidepressivi inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI), anticonvulsivanti e antiipertensivi.

Il comitato di esperti convocato dall’NHTSA ha dichiarato che una degli ostacoli alla categorizzazione dei farmaci rispetto al rischio di compromissione della guida è la mancanza di un protocollo comune e standardizzato per la valutazione del potenziale compromissivo delle sostanze. Per la maggior parte delle sostanze, infatti, gli effetti comportamentali non sono stati studiati sistematicamente. Per i farmaci già oggetto di studio, la valutazione del rischio di compromissione di guida è incompleto, come risultato di differenti metodologie di studio e di protocolli di ricerca impiegati.

Protocollo di valutazione stratificata

L’approccio proposto dagli esperti consiste di una valutazione farmaco/tossicologica, di revisione epidemiologica e di una valutazione comportamentale standardizzata, come illustrato di seguito.

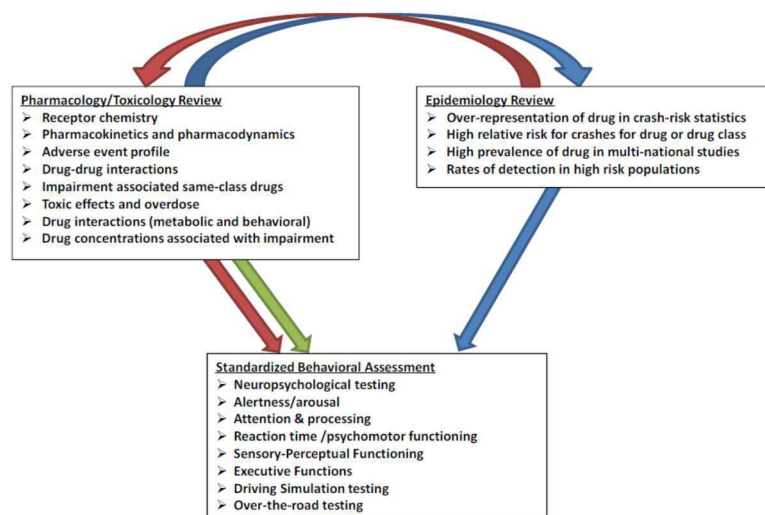


Figura 9: Interrelazione delle valutazioni farmaco/tossicologiche, epidemiologiche e comportamentali proposte dal comitato di esperti.

Al momento, quindi, si dispone ancora di insufficienti informazioni per generare una lista di farmaci sicuri e ciò priva la sanità pubblica di informazioni che potrebbero ridurre il rischio di guida in stato di alterazione psicofisica. Le principali risultanze ad oggi disponibili sono le seguenti:

- I conducenti necessitano di migliori informazioni riguardanti l’impatto dei farmaci e delle altre sostanze sulla loro abilità di guida
- I farmaci attualmente in vendita riportano spesso la dicitura “questo farmaco potrebbe causare stanchezza, usare con attenzione quando si guida”. Tuttavia, questa avvertenza non specifica il grado di rischio di incidente associato alla dose, dal tempo che deve trascorrere dalla somministrazione, all’impatto di uno stato di uso acuto rispetto ad un

impiego a lungo termine, ad interazione con altre sostanze, come fattori da considerare se si decide di guidare. In sostanza, queste avvertenze risultano insufficienti a comunicare al consumatore o al prescrittore la misura in cui la sostanza influenza l'abilità di guida e incide sul rischio di incidente.

- Per la maggior parte delle sostanze, sono disponibili solo limitate evidenze farmacologiche, epidemiologiche e comportamentali indicanti la misura con cui esse compromettono la guida. Ad oggi, vi sono informazioni scientifiche insufficienti per generare una lista di “farmaci sicuri”.
- Vi è necessità di sviluppare protocolli validati e standardizzati per la valutazione degli effetti dei farmaci sulla guida (NHTSA, 2011).

Deficit cognitivi nell'uso di sostanze stupefacenti

Deficit cognitivi, in particolare di *attenzione e memoria*, e dal carattere talvolta permanente, sono stati correlati all'uso cronico di sostanze stupefacenti (Kübler et al. 2005; Chang et al. 2006; Goodman & Packard 2015; Schulz 2011; Crean et al. 2011; Hart et al. 2012; Gouzoulis-Mayfrank & Daumann 2009; Potvin et al. 2014; Spronk et al. 2013).

MODELLO DI DOMINI DELLE ABILITÀ ESSENZIALI

PER LA GUIDA

(The essential driving ability domains –EDAD - model)

La guida è una attività altamente complessa coinvolgente un ampio range di attività cognitive, percettive e motorie che prendono luogo in un ambiente dinamico e complesso. La diretta valutazione della performance di guida rappresenterebbe la condizione ideale di ogni studio, tuttavia per ragioni prevalentemente di sicurezza, lo studio è diretto alle abilità connesse alla guida in ambiente controllato (laboratorio).

La performance di guida si articola in una serie di “task” o compiti, determinati empiricamente attraverso analisi dei dati degli incidenti stradali, ove disponibili, o attraverso studi sperimentali naturalistici, o setting di simulazione di guida ad elevata fedeltà. La performance di ciascuno di questi compiti di guida è dipendente da determinate abilità cognitive, percettive e motorie. La conoscenza di specifiche abilità richieste per condurre un dato compito, così come il livello a cui l’abilità è richiesta per condurre il compito, permette di sviluppare una batteria di test predittiva della performance in condizioni definite.

Le abilità di guida sono tipicamente descritte usando costrutti attinti da vari campi della psicologia (es. psicologia cognitiva e neuropsicologia) e ingegneria dei fattori umani. Vi sono spesso termini multipli usati per descrivere queste categorie di abilità dipendenti dalla disciplina che fornisce la descrizione. In alcune aree vi è una sovrapposizione di termini, mentre in altri lo stesso termine potrebbe essere usato a descrivere un costrutto completamente differente.

Il comitato nominato dall’NHTSA (2011) ha identificato 5 domini comportamentali rilevanti per la guida:

- 1) allerta/arousal (eccitamento, soglia);
- 2) attenzione e velocità di processamento;
- 3) tempo di reazione/funzione psicomotoria;
- 4) funzioni sensorie/percettive;
- 5) funzioni esecutive

Una sostanza che comprometta la performance in uno o più domini in misura conosciuta essere associata con l’aumento del rischio di incidente è ritenuta in grado di generare un impatto negativo sulla sicurezza di guida. Ciascuno dei 5 domini è descritto di seguito.

- 1) *Allerta/arousal*. Si riferisce al livello individuale di coscienza; può variare nel range da allerta piena, stanchezza, sonnolenza, stato confusionale, coma. Minimi cambiamenti nel livello di arousal possono

ridurre l'efficienza mentale del soggetto e co-determinare inattenzione e affaticamento. Condizioni di stanchezza (da riposo inadeguato o da uso di farmaci/sostanze sedative) comporta riduzione di vigilanza e uno scarso controllo della velocità, aumento dell'oscillamento in carreggiata e, come risultato, una compromissione della performance di guida.

2) *Attenzione e velocità di processamento*. Vi sono una miriade di definizioni per spiegare l'idea che l'attenzione si riferisce alle capacità o processi coinvolti nell'essere recettivi ad uno stimolo interno o esterno. Vi è un numero di sfaccettature dell'attenzione riconosciute nei campi della neuropsicologia e psicologia cognitiva, includenti: 1) attenzione focalizzata o selettiva (comunemente riferita alla concentrazione); 2) attenzione sostenuta o vigilanza (capacità di mantenere l'attenzione nel tempo); 3) attenzione divisa (capacità di rispondere a più di un compito nello stesso momento); 4) attenzione alternante o shifting (capacità di spostare o modificare il focus dell'attenzione) e memoria di lavoro (capacità di attenzione in termini di quantità di informazioni che possono essere trattate contemporaneamente nello stoccaggio quando la concentrazione è suscettibile alla perdita con il tempo e/o per distrazione). Ciascuna componente dell'attenzione gioca un ruolo nell'abilità di guida. L'attenzione indirizza dinamicamente (velocità di processamento) l'informazione rilevante alle aree decisionali del cervello e sopprime le informazioni secondarie. Pertanto, ha un ruolo centrale nella percezione. La mancanza di attenzione a eventi rilevanti di guida è uno dei principali fattori responsabili di incidenti stradali (Rumar, 1990; Recarte & Nunes 2003). Pertanto, attenzione ed attenzione visiva sono abilità imprescindibili per la conduzione del mezzo in condizioni di sicurezza. L'attenzione visiva è ritenuta la fonte più importante di informazioni per il conducente (Lansdown, 2000), e i movimenti oculari riflettono questi processi cognitivi (Shinar 2008) in quanto strettamente correlati (Hoffman & Subramaniam, 1995).

3) *Tempo di reazione/funzioni psicomotorie*. La velocità di risposta motoria è una funzione della velocità percettiva e una selezione di risposta, aggiunta alla velocità e coordinazione della risposta motoria. La velocità percettiva può essere diminuita da deficit sensitivi centrali o periferici. Allo stesso modo, le funzioni psicomotorie sono controllate da fattori centrali e periferici che sottostanno al funzionamento neuromuscolare. Sebbene i tempi di reazione semplici non siano particolarmente predittivi della performance di guida, i tempi di reazione complessi, che coinvolgono sia una selezione di risposta che la sensibilità percettiva, risultano correlati alla performance di guida. Poiché il controllo del veicolo dipende dalla coordinazione motoria e da abilità visuo-motorie, la capacità di un conducente di evitare una collisione dipende dalla velocità con cui percepisce il pericolo e può iniziare a intraprendere un'appropriata azione.

4) *Funzione sensitiva-percettiva*. Questo espressione si riferisce ad abilità specifiche visive, uditive, propriocettive e sensitivo-motorie che consentono il compito di guida. Le abilità sensitive necessitano di essere sufficienti per percepire un veicolo o condizioni stradali e fornire un appropriato feedback all'operatore circa le conseguenze dei movimenti di controllo del veicolo.

5) *Funzioni esecutive*. Sono capacità coinvolte nella pianificazione, organizzazione, monitoraggio, assegnazione di priorità e proseguimento di varie attività cognitive. Sono correlate ad abilità individuali di controllo del proprio comportamento e sono considerate determinanti la guida sicura per il loro impatto nella pianificazione delle attività a livello del controllo strategico e operativo della guida (es. valutazione del rischio o di una manovra rischiosa, calcolo della velocità del veicolo in arrivo, messa in atto di manovre di evitamento delle collisioni).

CARATTERISTICHE DEI SOGGETTI SANZIONATI PER GUIDA IN STATO DI EBBREZZA ALCOLICA

Lo studio dei soggetti sanzionati per guida in stato di ebbrezza alcolica presenta carattere di particolare rilevanza, trattandosi di un comportamento con conseguenze individuali, sociali e di sanità pubblica. I soggetti sanzionati costituiscono un gruppo *estremamente eterogeneo* per caratteristiche demografiche, socio-culturali ed economiche, etnia ed estrazione sociale. Rispetto al reato, possono essere sostanzialmente classificati in: sanzionati un'unica volta, recidi e pluri-recidivi per guida sotto influenza. La letteratura scientifica si è soffermata principalmente sui soggetti recidivi. Si stima che questo recidivismo vari dal 21% al 47% nei vari stati USA, ma si tratta di stime considerate *conservative* poiché non inclusive di tutti gli individui che bevono e guidano ma solo di una minoranza che viene successivamente controllata e sanzionata.

I soggetti recidivi risultano over-rappresentati negli incidenti stradali (Fell, 1993). Ne consegue che la comprensione dei fattori associati al recidivismo è critico per la capacità di identificare più accuratamente i soggetti a maggior rischio e per la capacità di orchestrare efficaci contromisure.

I soggetti recidivi per guida in stato di ebbrezza tendono ad avere punteggi più alti nelle scale che misurano sensation seeking, ostilità, depressione, devianze psicopatiche e punteggi minori nelle scale che misurano l'assertività e l'assetto emotivo. Anche l'età, il sesso, lo stato civile, l'etnia/razza e la BAC al momento della sanzione risultano differenziare i recidivi dai soggetti sanzionati un'unica volta. Si tratta generalmente di soggetti giovani, celibi, maschi bianchi che abusano di alcol come da BAC al momento del controllo. La mancanza di rispetto per la legge, per le autorità legali e per le procedure di sanzionamento, insieme all'anamnesi familiare alcolica e ad uno più o meno spiccato comportamento antisociale sono altre caratteristiche associate ai soggetti recidivi.

Caratteristiche neurocognitive dei recidivi per guida in stato di ebbrezza

Una caratteristica dei DUI offenders (Driving Under Influence offenders) che ha ricevuto meno attenzione è il funzionamento neurocognitivo. E ciò è sorprendente poiché essi sono esposti a multiple fonti di rischio neurologico. L'abuso alcolico, considerato una caratteristica sentinella dei DUI, è stato associato a compromissione medio-moderata delle funzioni esecutive, abilità visuospatiali, memoria dichiarativa, abilità di linguaggio, abilità percettive e motorie. Queste compromissioni potrebbero essere correlate sia alla durata e che alla severità dei problemi legati al consumo alcolico, sia alla durata

dell'astinenza. Inoltre, anche i traumi cranici con perdita di coscienza, che potrebbero essere associati a disturbo neurologico diffuso, sarebbero un evento comune tra i DUI.

I dati sul funzionamento neurocognitivo dei DUI offenders sono scarni ma suggestivi. Fine and Steer (1979) hanno evidenziato che il 57% degli soggetti sanzionati presentavano deficit di memoria, rispetto al 21% riscontrato in campioni di controllo. Più recentemente Glass et al. (2000) ha evidenziato che il 73% dei recidivi mostravano, come nei casi di abuso di sostanze, compromissione in uno o più domini cognitivi (principalmente memoria e funzionamento esecutivo).

Ouimet et al. (2007) ha evidenziato una proporzione inaspettatamente elevata di recidivi (66%) la cui performance risulta compromessa nel range di almeno un test della batteria testistica impiegata, con deficit osservati in particolare nelle abilità visuospatiali e nella memoria visiva. In altre parole, stando a questi dati, la maggior parte de ricidivi mostra almeno un deficit neurocognitivo.

La convergenza di risultati ottenuti nonostante differenze metodologiche rafforza l'asserzione che la compromissione neurocognitiva è una caratteristica comune dei recidivi DUI, su cui incidono anche i fattori: età, titolo di studio e esperienza alla guida, dati relativi all'ultima sanzione. Deve essere debitamente specificato che il campione valutato in questo studio era costituito da individui interessati da problemi alcol-correlati.

Attualmente, la valutazione delle abilità cognitive e psicomotorie correlate alla guida è ancora limitatamente affrontata nei programmi di giudizio di idoneità/revisione/riabilitazione dei DUI offenders. Gli esperti che si confrontano sulla materia ritengono che i deficit osservati negli alcolisti in trattamento e il rischio che la compromissione neurocognitiva pone sul successo del trattamento sia a breve che a lungo termine, imponga invece una sistematica valutazione neurocognitiva per i soggetti a rischio di neurotossicità alcol-correlata.

LEGISLAZIONE e SITUAZIONE POLITICO-AMMINISTRATIVA IN ITALIA

In tema di *sicurezza stradale* le *norme di legge* ed i principi giuridici perseguono, nei vari paesi, l'uniforme obiettivo della riduzione del numero di conducenti che guidano sotto l'influenza dell'alcol e delle sostanze psicoattive.

Al di là dei diversi contesti politici, socio-culturali ed economici, rispecchiantisi in differenziati aspetti normativi, sono tre le modalità applicate per definire il comportamento illecito del conducente. La prima è basata sull'analisi dei dati circostanziali e sull'osservazione dello stato clinico comportamentale del conducente. La seconda prevede l'identificazione e il dosaggio dell'alcol e delle sostanze psicoattive nell'aria espirata (BrAC – Breath Alcohol Concentration) e nei liquidi biologici dei soggetti coinvolti nell'incidente.

La terza è il compendio delle prime due.

Il divieto di guida sotto l'effetto di alcol e sostanze psicoattive vige nella stragrande maggioranza dei paesi; quasi tutti gli stati hanno fissato un limite di BAC oscillante da zero a 50 mg%_{mL}.

Il colpevole vuoto legislativo italiano, esistito fino al 1988 e più volte discusso in autorevoli sedi giuridiche e medico-legali, ha prodotto danni sociali di entità non precisabile, ma solo intuibile sulla base dei pochi studi epidemiologici condotti in Italia.

L'Italia è ad oggi in forte ritardo nell'attività di prevenzione dei sinistri associati all'alcol: si parla ancora poco dei dispositivi blocca motore e l'alcol-zero alla guida si applica solo ai conducenti professionali e ai neopatentati. Inoltre, i controlli stradali per guida sotto l'effetto di alcol sono in crescita ma ancora insufficienti: la media europea nel 2010 è di 176 controlli per 1.000 abitanti, il dato italiano si attesta a 27 per 1.000 abitanti. I dati relativi ai controlli stradali per guida in stato di alterazione psicofisica per uso di sostanze stupefacenti e/o psicotrope sono ancora più lacunosi.

La Legge 1 agosto 2002 n. 168 ha ridotto il tasso alcolemico inizialmente fissato (80 mg/100 mL) a 50 mg/100 mL. Sono state pressoché mantenute le disposizioni normative contenute nel Codice della Strada (art. 186, D.L. 285/92 e modifiche), nel correlato Regolamento di attuazione (art. 379 DPR 495/92) in tema di contestazione della guida in stato di ebbrezza alcolica e nel Decreto Ministeriale 196/90, inerente le caratteristiche degli etilometri.

La contestazione avviene mediante il rilievo semeiologico e/o l'analisi dell'aria alveolare espirata utilizzando strumenti omologati. Il conducente è considerato in stato di ebbrezza alcolica quando la concentrazione ematica, estrapolata dalla concentrazione nell'aria alveolare mediante l'applicazione di un

fattore di conversione di 2300:1 (introdotto dal DM 22.5.90 n. 196), sia maggiore od uguale a 50 mg% mL in due successive misurazioni, effettuate ad un intervallo di 5 minuti.

La Legge 29.07.2010 n° 120 ha introdotto in Italia la cosiddetta “tolleranza zero” all’alcol etilico (tasso alcolemico pari a zero) per selezionate categorie di conducenti a rischio: conducenti di età inferiore ai 21 anni, neopatentati (patente da meno di 3 anni), conducenti di professione o conducenti di autoveicoli con patente C, D, oppure E.

Lo stesso approccio di tolleranza zero, rivolto a tutti i conducenti di qualsivoglia età e professione, vige per la guida in stato di alterazione psicofisica da sostanze.

La normativa di riferimento è rappresentata dall’art. 186 e 187 del Codice della Strada (CdS) e successive modifiche.

PROCEDURE DI ACCERTAMENTO DI IDONEITA' ALLA GUIDA

L'istituto amministrativo della revisione della patente su soggetti consumatori di sostanze psicoattive è diffuso in tutti i Paesi dell'Unione Europea (*"regranting of driving licenses"*), anche se con modalità organizzative e metodologiche differenti. Una direttiva generale (91/439/CEE) emanata dal Consiglio della Comunità Europea nel 1991 con esecutività dall'1/7/96, al fine di proporre gli standard minimi necessari per la definizione di una patente europea di guida, prevede alcune disposizioni specifiche implicanti l'inidoneità alla guida di soggetti affetti da dipendenza o abuso di alcol e "sostanze psicoattive", nonché di soggetti in trattamento farmacologico continuativo con medicinali psicoattivi, o non psicoattivi, capaci di compromettere l'abilità alla guida. Alla Autorità medica competente si raccomanda inoltre la valutazione dei rischi addizionali sussistenti nei conducenti appartenenti ai titolari di patenti di guida di veicoli di "categorie superiori", per i quali è prevista comunque, anche in assenza di condizioni disabilitanti, l'effettuazione di visite mediche periodiche. La volontà evidente del Legislatore europeo consiste nel demandare alle normative statali la questione fondamentale della regolamentazione delle modalità di accertamento dei requisiti psico-fisici necessari per l'ottenimento della patente di guida. Tale ambito doveva essere oggetto di una preannunciata riforma già nel D. Lgs. 9/2002, il cui pilastro doveva essere la delega al Ministero della Salute (anziché al Ministero dei trasporti) per l'emanazione di direttive mirate a conseguire "l'uniformità di indirizzo delle Commissioni mediche locali". A tutt'oggi, la normativa di merito risulta esplicita nell'affermare solo l'assetto organizzativo generale dell'istituto della revisione della patente di guida, caratterizzato dai punti sottoelencati.

Le Commissioni mediche locali sono deputate ad accertare lo stato psico-fisico in condizioni di malattie fisiche e/o psichiche che impediscono di condurre con sicurezza veicoli a motore. Le Commissioni svolgono le loro funzioni secondo quanto previsto dall'art. 330 del D.P.R. 495/1992, Regolamento di attuazione del Codice della Strada.

L'accertamento deve essere svolto tramite idonei accertamenti clinici e di laboratorio, avvalendosi di istituti e medici specializzati, appartenenti a strutture pubbliche, con onere a carico del soggetto esaminato.

L'appendice dell'art. 320 del Regolamento di attuazione del Testo unico, elencando le malattie invalidanti che escludono la possibilità di rilascio della patente di guida, dettaglia la voce "sostanze psicoattive", ritenuta condizione morbosa distinta e non annoverata nel gruppo generale delle malattie psichiche. Per

questo specifica i soggetti dipendenti o consumatori abituali come conducenti cui non debba essere rilasciata o confermata la patente di guida.

Nel caso di dipendenza pregressa, deve essere valutato il rischio di recidiva mediante l'eventuale ausilio di un consulente specialista appartenente ad una struttura pubblica. In tale ambito la Commissione Medica Locale deve valutare con "estrema severità" i rischi addizionali connessi con la guida di veicoli delle categorie C, D, E, limitando comunque la durata di validità della patente a non più di due anni.

A tutt'oggi, la scelta delle metodologie accertative e delle criteriologie valutative delle cosiddette "malattie invalidanti" resta affidata alla discrezionalità delle singole Commissioni, operanti secondo diversificati modelli organizzativi locali, pluriprovinciali o regionali, espressivi della diversa estrazione disciplinare delle strutture specialistiche coinvolte e, di conseguenza, non sempre adeguate alla rigosità della finalità medico-legale. La suddetta discrezionalità, nel ripercuotersi sulla validità del giudizio finale di idoneità alla guida, vanifica l'efficacia preventiva dell'impianto normativo dell'istituto della revisione, alla quale si ricollega il sistema sanzionatorio della patente a punti. In tale scenario si colloca la questione della revisione dei requisiti psico-fisici di idoneità alla guida nei soggetti assuntori di sostanze psicoattive. La disparità di verifica della remissione delle condizioni di abuso o dipendenza (ex art. 320 del Regolamento del C.d.S.) determina flussi migratori dell'utenza più problematica verso "più benevoli" Commissioni, che si avvalgono di strutture pubbliche operanti con protocolli "semplici", basati su approcci prettamente laboratoristici, implicanti un numero esiguo di controlli urinari, paradossalmente eseguiti in tempi e cadenze preventivamente concordati con l'esaminato.

Il perseguimento della tutela equilibrata dei diritti individuali e della sicurezza della collettività implica l'imprescindibilità di protocolli integrati, clinici e di laboratorio, fondati sull'applicazione della consolidata criteriologia medico-legale di valenza tossicologico-forense.

PROCEDURE DI ACCERTAMENTO NEI SOGGETTI SANZIONATI EX ART. 186 CDS PRESSO L'ISTITUTO DI MEDICINA LEGALE DI ANCONA

Ogni anno afferiscono presso la Sezione di Medicina Legale di Ancona circa 1200 soggetti sanzionati ex art. 186 del Codice della Strada per guida in stato di ebbrezza alcolica, su incarico della Commissione Medica Locale Patenti. Detta popolazione è ivi sottoposta ad un complesso ed articolato iter procedurale accertativo che comprende:

1. Prelievo ematico per la determinazione quantitativa dei principali markers di abuso alcolico (Tabella 3):

- MCV (*volume corpuscolare medio*): aumenta nell'etilismo cronico; è tuttavia considerato un parametro aspecifico, per la possibilità di falsi positivi (carenza di vitamina B12 e di folati, patologie epatiche non alcol-correlate, etc.);
- Transaminasi - *asparato-amino-transferasi (AST) e alanina-amino-transferasi (ALT)*: enzimi di danno epatico piuttosto che di abuso alcolico; per questo impiegato principalmente ai fini della valutazione della funzionalità epatica. Aspecifici nella diagnosi di abuso alcolico per la possibilità di falsi positivi (epatopatia non alcolica, disordini muscolari (↑ AST) ed infarto miocardico (↑ AST). Un maggiore incremento delle AST rispetto alle ALT è indicativo di danno epatico alcol-correlato. La normalizzazione delle transaminasi avviene dopo 2-3 settimane di completa astensione di uso di alcol;
- γ -GT (*gamma-glutamyl-transpeptidasi*): enzima glicoproteico, prevalentemente di origine epatica, i cui livelli ematici aumentano in caso di abuso cronico di alcol attraverso un meccanismo di induzione enzimatica, che è però indipendente dalla presenza o meno di danno epatico correlato all'alcol. Anche l'aumento della γ -GT è poco specifico, in quanto può realizzarsi in corso di patologie epatiche sia alcol che non-alcol correlate ed anche in corso di patologie extraepatiche; inoltre, l'aumento di tale enzima può avvenire anche per induzione enzimatica da parte di alcuni farmaci (barbiturici, anticoagulanti e antiepilettici, di questi ultimi si distinguono il fenobarbitale, la carbamazepina, la fenitoina e l'acido valproico) o da agenti tossici, in particolar modo i solventi (percloroetilene). I livelli sierici della γ -GT tendono, comunque, a normalizzarsi dopo circa 20-30 giorni di astensione da bevande alcoliche: per tale motivo, essa riveste un importante ruolo come marcatore di astinenza e quindi nel follow up di soggetti inseriti nei programmi di disassuefazione.
- CDT (*carbohydrate deficient transferrin*): trattasi di varianti della transferrina che mancano totalmente o parzialmente di galattosio, N-acetilglucosamina ma soprattutto di acido sialico. A livello internazionale la CDT è oggi riconosciuta come marcatore di abuso alcolico cronico (>60 g/die per un periodo di almeno 7-10 giorni) piuttosto che del consumo moderato di etanolo. Il meccanismo patogenetico alla base dell'aumento dei valori della CDT nei soggetti alcolisti è dato dall'inibizione della glicosilazione proteica indotta dall'etanolo e dall'acetaldeide. Le transferrine più importanti per la determinazione dell'abuso alcolico sono: l'isoforma "CDT Disialo", seguita dalla "Asialo" e "Monosialo". Se confrontata con i più comuni marcatori, γ -GT, MCV, ALT, AST, risulta più sensibile (50-90%) e molto più specifica (90-100%). Esistono note condizioni patologiche e non in grado di alterare il valore della CDT con possibilità di produrre falsi positivi e falsi negativi (Mundle et al., 1999; Yersin et al., 1995; Anton et al., 1998; Helander et al., 1998; Pekka et al., 2001; Sillanaukee et al., 1998; Stibler & Borg, 1986).

MARCATORE	CAMPIONE	VALORE NORMALE	SENSIBILITÀ' (%)	SPECIFICITÀ' (%)	TEMPO DI NORMALIZZAZIONE
MCV	Sangue	84-96fL	34-89	25-91	1-3 mesi
ALT	Siero, plasma	<22 U/L	26-58	bassa	2-3 sett.
AST	Siero, plasma	<18 U/L	15-69	bassa	2-3 sett.
GGT	Siero, plasma	<28 U/L	34-85	nov-85	2-3 sett.
CDT	Siero	<20/26 U/L	50-90	90-100	02-sett.

Tabella 3: Marcatori di consumo alcolico cronico

2. Esame delle urine, finalizzato alla determinazione quantitativa dell'alcoluria.

3. Intervista finalizzata al rilievo di elementi clinici ed anamnestici: dati socio-demografici; anamnesi familiare alcolica e patologica; anamnesi fisiologica, patologica remota, patologica prossima, farmacologica e lavorativa; precedenti traumatologici (infortuni domestici, lavorativi, sportivi, stradali); rilievo di modalità e tipologia di assunzione di sostanze psicoattive, compreso l'alcol; numero di sanzioni subite ex art 186 C.d.S., e se, per ciascuna di queste, la sanzione è stata elevata dopo un sinistro stradale; accertamento dello stato di abuso o dipendenza alcolica mediante un'intervista strutturata secondo criteri DSM IV.

4. Esame obiettivo generale e neurologico mirato al rilievo di sintomi e segni clinici indicativi di astinenza, abuso, dipendenza, intossicazione tra cui: test di Romberg, rilievo di anomalie nella deambulazione, tremori, alterazioni del sensorio, tipologia di eloquio, alterazioni del diametro pupillare, rilievo dell'epatomegalia, di *spider naevi*, di ginecomastia, di ascite.

L'intervista e l'esame obiettivo sono effettuati dai medici specializzandi della Sezione di Medicina Legale che, a turno, si alternano nella valutazione dei soggetti. Gli elementi rilevati vengono riportati in schede personali create mediante il software FileMaker Pro V.6 (FileMaker Inc.). Personale tecnico integra successivamente la scheda con i dati risultanti dagli esami di laboratorio svolti (Figure 3.1, 3.2 e 3.3).

Il giudizio espresso dalla Medicina Legale si basa sull'integrazione delle risultanze delle risultanze indagini cliniche e laboratoristiche.

Dall'anno 2014 è iniziata anche l'attività di accertamento dell'idoneità alla guida per i *soggetti contestualmente sanzionati per guida in stato di ebbrezza alcolica e per guida sotto influenza di sostanze psicoattive e psicotrope* (ex artt. 186 e 187 CdS).

Dal 2009, nell'ambito della valutazione dell'idoneità alla guida e nel più ampio contesto della neuropsicologia del traffico, le procedure di accertamento sinora descritte sono state affiancate da valutazione della performance psicomotoria dei soggetti sanzionati allo scopo di valutare l'integrità delle principali abilità richieste per la guida, in particolare, l'attenzione.

DIAMETRO PUPILLARE E MOVIMENTI OCULO-PALPEBRALI NELL'ABILITÀ PSICOMOTORIA

L'assunzione di alcol, droghe e farmaci può alterare le funzioni cognitive ed attentive. Poiché l'attenzione riveste un ruolo centrale nel *processing* visivo e cognitivo, i movimenti oculari sono considerati diretta manifestazione comportamentale della distribuzione dell'attenzione nella scena, e quindi una "finestra" sulle operazioni del sistema attentivo (Henderson, 2003). Rapportato alla guida, i conducenti potrebbero non riuscire a prestare adeguata attenzione alle informazioni della strada – compresi i pericoli, la cui percezione immediata potrebbe consentire di anticipare meccanismi o manovre evitative di eventi avversi. Uno *shift* di attenzione può derivare da fattori endogeni e da fattori esogeni. Sono state proposte diverse teorie sui meccanismi dell'attenzione: le *teorie preattentive* enfatizzano gli effetti delle caratteristiche fisiche dell'immagine (colore, forma, contrasto ed orientamento) sulla percezione visiva e quindi sulla direzione dello sguardo durante l'esplorazione visuospatiale. Secondo queste teorie, lo spostamento degli occhi è guidato da meccanismi *bottom-up*. Altre teorie invece sottolineano l'importanza del *controllo cognitivo (goal driven)* sulla direzione dello sguardo in relazione alle richieste del task secondo meccanismi *top-down*. I dati più attuali tendono ad unificare entrambe le ipotesi: inizialmente il sistema visivo utilizza un livello di selezione "bottom up" dell'immagine basato sulle proprietà fisiche della stessa. Queste caratteristiche possono essere riprodotte attraverso una mappa di salienza che corrisponde alla rappresentazione percettiva di ciascuna immagine nella corteccia visiva. Le parti più salienti dell'immagine competono tra loro per catturare la fissazione successiva secondo un modello di esplorazione visiva detto "*winner take all*". Questo sistema sembra essere preponderante durante le fasi iniziali dell'esplorazione visuospatiale mentre, successivamente, man mano che l'elaborazione cognitiva aumenta, l'esplorazione visiva è guidata da meccanismi *top-down (goal driven)*. La selezione e l'elaborazione dello stimolo visivo è quindi strettamente connessa alla programmazione del movimento oculare successivo. In altre parole prima ancora che gli occhi incomincino a muoversi, l'attenzione percettiva si sposta sul bersaglio della saccade futura. Secondo questa ipotesi, nota come "*teoria premotoria*" dell'attenzione, esisterebbe una stretta correlazione tra meccanismi che regolano la selezione attentiva e quelli che determinano il programma oculo-motorio.

L'utilizzo di *task* visuo-spaziali controllati e ripetibili consente di esaminare specifici domini cognitivi (percezione, attenzione, memoria, motivazione, finalizzazione, ecc.), potenzialmente utili a determinare lo stato psicofisico del soggetto testato (Henderson, 2003; Veneri et al. 2012). Le tradizionali ricerche

psicologiche hanno correlato lo studio dei movimenti oculari con il problem solving, l'immaginazione mentale, il ragionamento e la ricerca di strategie (Just & Carpenter, 1976; Zelinsky & Sheinberg, 1995; Ball et al. 2003; Yoon & Narayanan 2004). Alcuni studi hanno valutato la funzione visiva (intesa come capacità di esplorazione visiva, pattern di osservazione, ecc.) in soggetti ansiosi, depressi, in condizioni di stress (Ellenbogen & Schwartzman, 2009), in alcolisti (Wegner et al., 2001; Bagga et al., 2014) e in corso di intossicazioni acute prevalentemente da alcol (Roquelaure et al., 1995; Moser et al., 1998).

Il pattern di osservazione, la capacità di esplorazione visiva e l'analisi indiretta delle funzioni attentive è invece del tutto inesplorata nei soggetti *sanzionati* per guida sotto influenza di sostanze (alcol, droghe e farmaci).

Gli studi precedentemente citati hanno mostrato che i soggetti alcol-dipendenti mostrano spesso precise compromissioni nelle abilità dei processi visivi, potenzialmente attribuibili a perdita neuronale, cambiamenti nel metabolismo cellulare o alterato metabolismo lipidico e formazione di esteri etilici degli acidi grassi a livello cerebrale. Il consumo eccessivo di alcol danneggia alcuni aspetti del processamento visivo, come la memoria visiva a breve-termine, la percezione profonda e la sensibilità al contrasto, l'attenzione visiva divisa, il processamento di informazioni spaziali e l'acuità visiva per gli stimoli in movimento (Hermann et al. 2007, Pearson and Timney, 1998, Wegner et al. 2001). Ciononostante, esistono ancora pochi studi di neuroimaging che valutino l'effetto dell'alcol-dipendenza sul processamento delle informazioni visive. Pertanto, i possibili meccanismi sottostanti che determinano gli effetti dannosi sul funzionamento visivo non sono stati ancora ben compresi.

Diametro pupillare

Il diametro della pupilla è ritenuto una misura oggettiva, non solo per la valutazione dell'integrità dei percorsi visivi afferenti e dell'innervazione simpatica e parasimpatica dell'occhio, ma anche per lo studio di stati emotivi e cognitivi (es. stress, concentrazione, affaticamento) (Kahneman, 1973; Hoeks & Levelt, 1993; Barbaro et al., 2000; Marshall, 2000; Pomplun & Sunkara, 2003). La funzione della pupilla, esclusivamente ottica, è quella di regolare la quantità di luce che raggiunge la retina, allo scopo di rendere ottimale l'acuità visiva. Tale quantità è proporzionale all'area della pupilla, ovvero al quadrato del suo diametro; nell'uomo questo può ridursi fino a circa 1,5 mm ed aumentare fino a circa 8 mm. Nei soggetti svegli il diametro pupillare è la risultante delle condizioni dell'illuminazione ambientale e dell'adattamento a questa, degli stimoli emotivi e dell'affaticamento muscolare (Morad et al., 2000; Bruneau et al., 2002). La dilatazione della pupilla può provocare un peggioramento della capacità visiva e della performance alla guida (Potamitis et al., 2000).

Movimenti oculari e palpebrali

Dal punto di vista funzionale, nell'uomo sono presenti due principali tipi di movimenti oculari: quelli che stabilizzano lo sguardo (nistagmo optocinetico, riflesso oculo-vestibolare) e quelli che spostano lo sguardo (saccadi, pursuit, vergenze). I vari tipi di movimenti oculari si succedono in modo automatico e consentono uno "scanning" continuo della scena visiva.

I movimenti oculari sono risposte motorie richiedono tempo per essere pianificati ed eseguiti. Essi sono necessari a causa dell'anatomia della retina e delle limitazioni dovute all'acuità fuori della fovea. Infatti, sebbene l'acuità visiva sia molto efficiente nella fovea, non lo è ugualmente nella parafovea ed è addirittura scarsa nella periferia (Rayner, 2009).

✓ *Movimenti oculari*

Esistono quattro tipi di movimenti oculari, ciascuno controllato da un differente sistema neuronale, che condivide con gli altri tre la via finale, cioè i neuroni motori dei muscoli estrinseci degli occhi (Ganong, 1987). Tra questi distinguiamo:

Movimenti saccadici: consistono in rapidi scatti oculari che si verificano quando lo sguardo si sposta da un oggetto ad un altro con lo scopo di collocare l'immagine che si sta osservando nell'area retinica di massima sensibilità (fovea). Essi contemplano una via nervosa che parte dal nervo ottico e coinvolge il chiasma ottico, il tratto ottico, il corpo genicolato laterale, le proiezioni all'area striata (area 17) e le connessioni cortico-frontali; importante è anche la partecipazione del cervelletto, specie del verme e della pars reticulata della substantia nigra. Sono considerati movimenti particolari dal momento che, una volta iniziati, non cambiano né la velocità né la traiettoria e possono raggiungere una velocità massima di 900°/sec. Sono alternati a periodi di fissazione che durano in media 300 ms; in particolare il movimento saccadico serve a spostare lo sguardo affinché l'obiettivo cada al centro della fovea, mentre il periodo di fissazione ha lo scopo di stabilizzare lo sguardo in modo tale che la qualità della visione si mantenga a dei livelli accettabili. Importante è la relazione esistente tra attenzione e movimenti oculari: si ritiene infatti che la prima influenzi la programmazione dei movimenti saccadici, precedendo la genesi di questi ultimi. Ciò rende evidente come lo studio dei movimenti oculari sia utile al fine di ottenere informazioni sulla capacità di mantenere la concentrazione e sui riflessi. Per queste ragioni nell'uomo i movimenti saccadici oculari forniscono due tipi di informazioni: il primo consiste nel tempo di reazione delle saccadi (tempo trascorso tra l'individuazione del bersaglio e la decisione di produrre una saccade) e rappresenta una misura delle funzioni superiori del SNC; il secondo tipo fornisce un indice dell'attività delle strutture che generano le saccadi ed includono le misure di durata, velocità massima, accuratezza e accelerazione/decelerazione delle saccadi (Ball et al., 1991; Konrad, 1991). In presenza di lavoro ad alto

carico cognitivo il numero delle saccadi diminuisce nel tentativo di mettere a fuoco aree ristrette (Goldberg et al., 2003), mentre la durata dei punti di fissazione aumenta (Goldberg & Kotval, 1999).

Movimenti di inseguimento: mantengono fisso lo sguardo su un oggetto in movimento;

Movimenti di convergenza: convergono gli assi visivi quando si guardano oggetti vicini;

Movimenti vestibolari di aggiustamento: sono evocati in risposta a stimolazione dei canali semicircolari mantenendo fisso lo sguardo durante i movimenti della testa.

Poiché la visione è soppressa durante una saccade, le nuove informazioni sono acquisite solo durante le fissazioni. Ci sono speciali situazioni in cui l'informazione è acquisita durante una saccade ma nella maggior parte dei casi durante questi eventi non si riescono ad ottenere informazioni poiché gli occhi si muovono così velocemente che gli stimoli visivi possono essere solo percepiti.

✓ *Movimenti palpebrali*

I movimenti della palpebra superiore possono distinguersi in *blink* e movimenti palpebrali consensuali ai movimenti saccadici degli occhi.

Blink: consistono in movimenti di apertura/chiusura della palpebra superiore e sono la conseguenza di due forze principali quali l'attività tonica del muscolo elevatore della palpebra (solleva la palpebra mantenendola in tale posizione) ed il muscolo orbicolare dell'occhio (normalmente è rilassato in modo da abbassare la palpebra attraverso una contrazione fasica). Inoltre è sempre presente una tensione passiva costantemente diretta verso il basso, derivata dalle proprietà meccaniche del sistema palpebrale (Kennard & Glaser, 1964). I blink sono ritenuti indicatori di fatica, carico mentale e dell'impegno visivo (Becker & Fuchs, 1988; Manning & Evinger, 1986). Alcuni autori hanno suggerito che la quantità rilevante di attenzione visiva richiesta in un compito di guida potrebbe portare all'inibizione dei blink e che la fatica associata con una guida prolungata comprometterebbe questa inibizione. Questo avverrebbe in compiti in cui la percezione visiva è essenziale per tutta la durata del compito, in modo da perdere la minore quantità possibile di informazioni (Benedetto et al., 2011). Esistono diversi tipi di *blink*:

- il *blink spontaneo*: non è indotto da stimoli esterni, ma da segnali provenienti dall'encefalo. La sua frequenza aumenta in condizioni di stress, fatica ed immediatamente prima di compiti impegnativi, mentre si riduce durante periodi di intensa concentrazione e lavori ad alto carico cognitivo (Bruneau et al., 2002; Brookings et al., 1996). La frequenza dei blink (in condizioni normali in media 15 al minuto) può essere usata come parametro di attenzione e concentrazione durante compiti di diverso tipo e diversa difficoltà (Gregory, 1990). E' stata inoltre osservata la

caratteristica presenza di un plateau nella curva che descrive il movimento palpebrale in condizioni di sonnolenza (Kennard & Glaser, 1964);

- il *blink riflesso*: può essere evocato dal rumore, dalla stimolazione della mucosa corneale e dalla stimolazione elettrica della branca sopraorbitaria del nervo trigemino (quinto paio dei nervi cranici e branca afferente del riflesso). L'interazione di alcune sostanze con particolari zone dell'encefalo, quali ad esempio il nucleo del trigemino, la sostanza reticolare del tronco encefalico, i nuclei della base, il cervelletto e la corteccia cerebrale possono indurre alterazioni della latenza e di altri parametri caratteristici quali la velocità, la durata e l'accelerazione/decelerazione del blink riflesso (Ball et al., 1991; Kennard & Glaser, 1974; Glue, 1991; Griffiths et al., 1984; Vanstevenick et al., 1991);

- ✓ Movimenti saccadici palpebrali: I movimenti saccadici dell'occhio sono accompagnati da movimenti consensuali della palpebra sul piano verticale. Becker e Fuchs (1978) hanno dimostrato che i movimenti saccadici palpebrali presentano lo stesso profilo di attività già descritto per i movimenti saccadici oculari e per questa ragione li hanno definiti *saccadi palpebrali*. Quando lo sguardo si sposta verso il basso, l'elevatore della palpebra si rilassa e la palpebra superiore si abbassa fino al punto in cui la forza passiva verso il basso eguaglia quella verso l'alto determinata dal nuovo ed inferiore livello di attività del muscolo. I movimenti saccadici palpebrali sono strettamente legati ai movimenti saccadici oculari.

NUOVI METODI DI STUDIO PER LA VALUTAZIONE DELLA PERFORMANCE PSICOMOTORIA e DELL'ATTENZIONE ED EFFICIENZA VISIVA

Eye-tracking

Si tratta di una tecnica di registrazione ed analisi dei movimenti oculari che consente di determinare in modo accurato l'attività di esplorazione visiva (Holmqvist & Nystrom, 2011).

Inizialmente impiegata in ambito accademico per giungere ad una migliore comprensione dei meccanismi che regolano la percezione visiva, è stata successivamente utilizzata per la rilevazione oggettiva della natura e la localizzazione degli "attrattori attenzionali" all'interno di un determinato stimolo visivo complesso. In seguito questa tecnica è stata utilizzata per valutare la performance reattiva ed attentiva dei controllori del traffico aereo e dei piloti di aereo durante i corsi di formazione (Hauland, 2003; Hanson, 2004). Più recentemente, è stato impiegato quale alternativa ai classici dispositivi di input/output (mouse e tastiera), con lo scopo di sviluppare sistemi uomo-macchina "hand-less", che non richiedano dunque l'uso delle mani; la sua utilità si è successivamente estesa nell'ambito delle scienze cognitive, psicologiche (in particolare psicolinguistiche), interazioni uomo-macchina, ricerche di mercato, ricerche mediche ed altri settori.

In ambito medico-scientifico, i lavori sui movimenti oculari sono stati impiegati nella chirurgia laparoscopica, ove l'eye-tracker è stato impiegato per confrontare le abilità chirurgiche (Law et al., 2004) tra operatori esperti e non esperti (tirocinanti), ma anche nella valutazione dell'attenzione visiva alla guida di conducenti esperti e neopatentati (Underwood et al., 2003).

In questi studi l'eye-tracker si è rivelato uno *strumento oggettivo di valutazione e discriminazione della performance tra due gruppi oggetto di studio*.

La diffusione e l'applicazione di tecniche di registrazione e analisi dei movimenti oculari è stata ancora tuttavia limitata per motivi economici e competenze specifiche richieste.

Le tecniche di registrazione tradizionali comprendono:

- ✓ Elettro-oculografia: questo metodo utilizza il potenziale continuo corneo-retinico, sfruttando il principio secondo il quale l'occhio costituisce un dipolo elettrico il cui polo positivo (anteriore) e quello negativo (posteriore) vengono a trovarsi più vicino ad uno dei due elettrodi registranti a seconda della posizione dell'occhio nell'orbita in un determinato momento.

Si determina così una differenza di potenziale variabile tra gli elettrodi situati sul margine orbitale esterno ed interno o tra gli elettrodi situati sul margine superiore ed inferiore;

- ✓ Magneto-oculografia: con questa tecnica i movimenti oculari sono dedotti dalle variazioni nel campo magnetico in cui il soggetto è immerso. Tali variazioni sono dovute al fatto che sull'occhio del soggetto è posta una speciale lente a contatto contenente una spira conduttrice. E' una tecnica altamente invasiva che richiede la somministrazione di un anestetico locale ed inoltre necessita di un oftalmologo;
- ✓ Video-oculografia: le prime tecniche di video e foto registrazione degli occhi si basavano su singoli fotogrammi o filmati in formato 16 mm ottenuti con dispositivi head-mounted. Le registrazioni venivano analizzate manualmente frame by frame. Conoscendo in un dato momento il materiale presentato e la direzione dello sguardo del soggetto, era possibile fare delle inferenze sul comportamento visivo;
- ✓ Tecniche di riflessione a infrarossi: la luce (e gli infrarossi di cui sono una "estensione") è un'onda elettromagnetica. Tutti i campi di onde elettromagnetiche sono costituiti da un campo elettrico e da uno magnetico non costanti nel tempo ma variabili; ciò che distingue fra loro i vari tipi di onde è proprio la velocità con cui questi campi variano nel tempo. Il metodo di rifrazione a infrarossi è basato sull'illuminazione degli occhi con questa luce e misura l'ammontare di luce riflessa dalla superficie dell'occhio. La cornea è trasparente alla luce visibile, ma riflette la luce a raggi infrarossi. Quando gli occhi si muovono il vertice della cornea si sposta influenzando l'ammontare di luce riflessa misurata da rilevatori fotografici; la pupilla può essere usata quindi per misurare la posizione orizzontale e verticale dell'occhio.

Eye tracker: TOBII T60

Il Tobii T-60 (*Foto 1*) è un eye tracker dotato di un monitor TFT di 17 pollici.

Foto 1: Eye tracker Tobii T-60



Il Tobii combina la tecnica di video-oculografia (VOG) con la riflessione a raggi infrarossi: diodi luminescenti, integrati in quello che sembra un monitor convenzionale, inviano al centro delle pupille un fascio luminoso, grazie al quale i movimenti oculari vengono dedotti dalle variazioni del riflesso corneale in quanto la direzione di questo segnale cambia in relazione alla posizione della pupilla (e di conseguenza in relazione alla direzione dello sguardo). Una telecamera posta alla base del monitor, capace di captare gli infrarossi, ne registra i riflessi; i movimenti vengono registrati alla velocità di 50 Hz e con una accuratezza prossima a 0,5° di campo visivo. L'analisi (memorizzata dal software) consente di dedurre dove esattamente l'osservatore dirige la propria attenzione e per quanto tempo guarda un determinato oggetto.

Rispetto alla tradizionale tecnica di video-oculografia (VOG), l'eye tracker Tobii offre i seguenti vantaggi:

- ✓ consente la possibilità di utilizzare la velocità di calcolo di un computer per l'analisi "frame by frame" delle registrazioni abbandonando così il contributo manuale dello sperimentatore stesso;
- ✓ consente una registrazione priva di contatti con gli occhi del soggetto e non prevede l'uso di un dispositivo head-mounted e, nonostante ciò, il sistema è capace di tollerare movimenti della testa abbastanza ampi senza perdere il tracciato dell'occhio;
- ✓ presenta una tolleranza superiore a qualsiasi altro sistema di registrazione nei confronti di differenze fisiologiche, quali, il colore degli occhi, l'uso degli occhiali da vista oppure delle lenti a contatto;
- ✓ non è invasivo: non è necessario indurre l'utente a mantenere posture predefinite e/o indossare alcun tipo di baschetto, così che i soggetti sono liberi di muoversi in virtù dell'assenza di qualsiasi accessorio da "indossare".

Le caratteristiche specifiche del Tobii sono elencate nella seguente tabella 4.

Pertanto, i test realizzati mediante questo dispositivo si caratterizzano per essere:

- ✓ *quantitativi*: mediante l'utilizzo di pochi oggetti è possibile raccogliere grandi quantità di dati (con una frequenza di 50 campionamenti al secondo);
- ✓ *accurati*: con una precisione che coincide con quella del sistema visivo (0,5 gradi);
- ✓ *ecologici e non invasivi*: l'utente, nello svolgimento dell'attività sottoposta a test, oltre a non dover usare un caschetto, può muovere liberamente la testa.

Accuratezza	0,5 gradi
Definizione dello spazio	0,20 gradi
Drift	< 0,1 grado
Libertà di movimento della testa	la libertà effettiva di movimento della testa (ad una distanza di 70 cm dallo schermo) è di circa 44 x 22 cm.
Compensazione degli errori causati dal movimento della testa	<1 grado di compensazione dell'errore per i movimenti della testa a tre dimensioni e rotazioni in tutto il campo di ripresa
Velocità massima della testa	circa 25 cm/sec
Tempo di ri-acquisizione del tracciato	< 300 ms
Frequenza campioni	60 Hz
Campionamento medio	35 ms
Angolazione massima	+/- 35 gradi
Monitor TFT	monitor TFT 17 pollici, risoluzione massima 1280 * 1024 pixels

Tabella 4: Specifiche del Tobii T60

RAZIONALE DELLO STUDIO SPERIMENTALE

La caratterizzazione degli effetti dell'intossicazione acuta da alcol etilico e/o sostanze psicotrope diverse dall'alcol sull'abilità alla guida e sulla tossicità comportamentale a breve termine è stata sufficientemente studiata tanto dal punto di vista epidemiologico quanto dal punto di vista sperimentale.

Per contro, le evidenze scientifiche relative alla compromissione neurocognitiva (intesa come deficit residuali), indotta dall'abuso alcolico e dall'uso di sostanze psicotrope diverse dall'alcol, nonché - in particolar modo - il ruolo che essa riveste nei confronti della performance di guida, sono scarse.

E' necessario, quindi, approfondire le conoscenze in questo ambito, al fine di valutare l'eventuale presenza ed entità di tali deficit cognitivi e di identificare conducenti ad elevato rischio di sinistrosità stradale, in modo da elaborare adeguate strategie di prevenzione (revoca, rilascio, rinnovo della Patente di Guida).

Si rende necessario eseguire la valutazione mediante l'impiego di strumenti validi e *oggettivi*, ad integrazione di un protocollo già attivo ed efficiente, al fine di ridurre la componente soggettiva di giudizio delle figure professionali deputate alla verifica dell'idoneità alla guida.

OBIETTIVI

Obiettivo primario. Valutazione - mediante una batteria di test psicometrici e dello studio in eye tracker- della performance psicomotoria e dell'attenzione visiva tra i soggetti sanzionati per guida in stato di ebbrezza alcolica e sotto influenza di sostanze psicoattive e psicotrope diverse dall'alcol.

Obiettivo secondario. Identificazione, all'interno dell'eterogeneità del gruppo dei sanzionati, di particolari soggetti a maggior rischio con compromissione della performance psicomotoria da qualsiasi causa indotta, cui comminare restrizioni adeguate al rinnovo/rilascio della patente di guida.

Nel dettaglio, si intende:

- effettuare indagini finalizzate alla valutazione dello stato di attenzione (sostenuta e deviata), della memoria (a breve termine e seriale), dei tempi di reazione e della produzione di adeguate risposte allo stimolo, nonché dell'attenzione ed efficienza visiva;

- indagare se la performance, rilevata mediante una batteria di test psicometrici e valutazione in eye tracker, sia correlata a condizioni di recidiva per guida in stato di ebbrezza, e/o al numero di sinistri stradali subiti in presenza di alcolemia al di sopra dei limiti di legge;

- identificare il test psicometrico più sensibile alla rilevazione dei deficit cognitivi e psicomotori.

Qualora lo studio mostrasse una correlazione positiva tra tali variabili, la valutazione psicometrica potrebbe essere introdotta come elemento integrativo ai protocolli diagnostici attualmente in uso presso i Servizi di valutazione dell' idoneità alla guida, traslando e applicando quindi l'attività di ricerca all'attività pratica, quale supporto tecnico validato ed affidabile nella identificazione dei soggetti a maggior rischio per ridotta performance psicomotoria.

MATERIALI E METODI

Reclutamento dei soggetti

Sono stati reclutati tutti i soggetti che afferivano alla Struttura di Medicina Legale di Ancona per verifica dell'idoneità alla guida dopo sanzione per ex. artt. 186 e 187 CdS, che avevano espresso consenso informato scritto alla partecipazione allo studio.

Criteri di esclusione

1. soggetti che, a causa delle difficoltà linguistiche, non comprendono le istruzioni impartite per l'effettuazione del test psicometrico;
2. soggetti segnalati come "non collaboranti" da parte del medico che, nel corso della visita medica immediatamente precedente il test, ha effettuato il rilievo dei parametri clinici;
3. soggetti con patologie visive in grado di interferire con la corretta esecuzione dei test;
4. soggetti che non hanno completato tutte le fasi dell'accertamento;
5. mancanza di consenso.

Strumentazione

Per la somministrazione dei test è stato utilizzato un software SuperLab (Cedrus Corp.) installato in un PC con ambiente Windows XP (Microsoft Corp.).

I soggetti sono stati esaminati seduti, in un ambiente neutro, ad una distanza dal monitor di 60 cm, in condizioni di illuminazione costanti ed isolati acusticamente (Foto 2).



Foto 2: Condizioni testistiche

1) *Reclutamento e raccolta dati*

In occasione della visita medico legale, i soggetti sanzionati sono stati sottoposti ad una accurata raccolta di dati (come indicato precedentemente nella sezione di procedure di accertamento presso la Medicina Legale di Ancona) demografici (età, titolo di studio, stato civile, occupazione), una anamnesi generale (fisiologica, patologica remota e prossima) ed una sezione di indagine di specifico interesse in ambito di sicurezza del traffico (es. precedenti traumatologici alcol-correlati e non alcol-correlati, numero di sanzioni per guida in stato di ebbrezza ecc.). La registrazione dei dati è avvenuta a mezzo del database FileMaker Pro V.6. La somministrazione di test psicometrici era prevista al termine della visita medico-legale, dopo espressione di consenso informato.

Si precisa che lo studio non prevedeva alcun trattamento farmacologico e/o somministrazione di sostanze di alcun tipo, né tanto meno di manovre invasive; l'esecuzione dello studio non esponeva dunque ad alcun rischio, trattandosi di un test al computer (monitor-tastiera).

TEST IMPIEGATI

Choice Reaction Time (CRT)

Il test è basato sul paradigma di ricerca di Sternberg relativamente alla memoria seriale ed esplora la memoria a breve termine, la cui compromissione può essere causa di difetti comportamentali di guida in termini di riconoscimento e valutazione di situazioni, entità e forme (Sternberg, 1969).

Al soggetto sono presentate quattro lettere da memorizzare ("memory set") in un tempo di cinque secondi; subito dopo sono presentate sul monitor 60 lettere singole ad un intervallo di 1 secondo. Gli stimoli presentati contengono, in ordine random, un identico numero di lettere comprese e non comprese nel memory set. Dopo ogni stimolo il soggetto deve rispondere schiacciando il tasto "-" (tasto verde) se la lettera visualizzata appartiene alla serie memorizzata, il tasto "=" (tasto rosso) se la lettera visualizzata non appartiene al "memory set" (Figura 10).



Tutte le lettere diverse da "G", "J", "H", "K"



"G", "J", "H", "K", lettere bersaglio

Figura 10: Modalità di risposta in Choice Reaction Time.

Il programma rileva contemporaneamente il numero totale delle risposte corrette, di errori commessi (errata corrispondenza), di risposte non date ed il tempo necessario all'affermazione della risposta. Viene fissato come tempo massimo $t_{max} = 2$ sec. Al superamento di tale soglia il software registra l'affermazione "null" e mostra al soggetto un'immagine di "tempo scaduto".

La valutazione della memoria a breve termine viene pertanto espressa mediante l'analisi del tempo di reazione registrato per un'affermazione corretta, del tempo di reazione connesso ad una risposta errata e del numero totale di errori commessi (Figura 11).

1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	XY 07.05.1978							
2	choice reaction time randomizzato tempo scaduto avanzamento automatico							
3	14/04/2011							
4								
5	Participant	Event	Participant	Correct	Error	Reaction	ISI Durations	
6	Name	Name	Response	Key	Response	Code	Time	(Trial Variable)
7	XY	Stimolo (19, J)	verde (era nella lista)	-	verde (era nella lista)	C	1300	900
8	XY	Stimolo (46, J)			verde (era nella lista)	NR	0	600
9	XY	Stimolo (5, N)	rosso (non era nella lista)	\	rosso (non era nella lista)	C	1667	500
10	XY	Stimolo (24, E)	rosso (non era nella lista)	\	rosso (non era nella lista)	C	985	650
11	XY	Stimolo (17, G)	verde (era nella lista)	-	verde (era nella lista)	C	944	1100
12	XY	Stimolo (58, H)	verde (era nella lista)	-	verde (era nella lista)	C	898	550
13	XY	Stimolo (60, H)	verde (era nella lista)	-	verde (era nella lista)	C	673	950
14	XY	Stimolo (25, B)	rosso (non era nella lista)	\	rosso (non era nella lista)	C	659	1200
15	XY	Stimolo (6, A)	rosso (non era nella lista)	\	rosso (non era nella lista)	C	598	1150
16	XY	Stimolo (51, I)	rosso (non era nella lista)	\	rosso (non era nella lista)	C	553	700
17	XY	Stimolo (33, G)	verde (era nella lista)	-	verde (era nella lista)	C	1077	700
18	XY	Stimolo (18, R)	rosso (non era nella lista)	\	rosso (non era nella lista)	C	1043	1000
19	XY	Stimolo (8, K)			verde (era nella lista)	NR	0	850
20	XY	Stimolo (29, G)	verde (era nella lista)	-	verde (era nella lista)	C	1000	600
21	XY	Stimolo (7, H)	verde (era nella lista)	-	verde (era nella lista)	C	752	950
22	XY	Stimolo (32, S)	rosso (non era nella lista)	\	rosso (non era nella lista)	C	566	900
23	XY	Stimolo (20, J)	verde (era nella lista)	-	verde (era nella lista)	C	877	850
24	XY	Stimolo (21, I)	rosso (non era nella lista)	\	rosso (non era nella lista)	C	984	1100
25	XY	Stimolo (52, Y)	rosso (non era nella lista)	\	rosso (non era nella lista)	C	952	500
26	XY	Stimolo (54, K)			verde (era nella lista)	NR	0	1050
27	XY	Stimolo (34, K)	verde (era nella lista)	-	verde (era nella lista)	C	1200	550
28	XY	Stimolo (27, G)	verde (era nella lista)	-	verde (era nella lista)	C	626	900
29	XY	Stimolo (48, J)	verde (era nella lista)	-	verde (era nella lista)	C	898	550
30	XY	Stimolo (42, H)	verde (era nella lista)	-	verde (era nella lista)	C	523	800
31	XY	Stimolo (56, U)	rosso (non era nella lista)	\	rosso (non era nella lista)	C	647	750
32	XY	Stimolo (14, J)	verde (era nella lista)	-	verde (era nella lista)	C	725	700
33	XY	Stimolo (39, K)			verde (era nella lista)	NR	0	1050
34	XY	Stimolo (9, K)	verde (era nella lista)	-	verde (era nella lista)	C	786	950
35	XY	Stimolo (35, H)	verde (era nella lista)	-	verde (era nella lista)	C	1047	600
36	XY	Stimolo (37, Q)			rosso (non era nella lista)	NR	0	950
37	XY	Stimolo (2, J)			verde (era nella lista)	NR	0	650
38	XY	Stimolo (49, U)	rosso (non era nella lista)	\	rosso (non era nella lista)	C	1455	750
39	XY	Stimolo (1, K)	verde (era nella lista)	-	verde (era nella lista)	C	972	900
40	XY	Stimolo (47, K)	verde (era nella lista)	-	verde (era nella lista)	C	787	1000
41	XY	Stimolo (22, A)	rosso (non era nella lista)	\	rosso (non era nella lista)	C	565	800
42	XY	Stimolo (4, U)			rosso (non era nella lista)	NR	0	1150
43	XY	Stimolo (15, H)	verde (era nella lista)	-	verde (era nella lista)	C	843	1100
44	XY	Stimolo (36, P)	rosso (non era nella lista)	\	rosso (non era nella lista)	C	561	500
45	XY	Stimolo (31, L)	rosso (non era nella lista)	\	rosso (non era nella lista)	C	674	1050
46	XY	Stimolo (28, X)	rosso (non era nella lista)	\	rosso (non era nella lista)	C	658	1050
47	XY	Stimolo (3, C)	rosso (non era nella lista)	\	rosso (non era nella lista)	C	944	850
48	XY	Stimolo (40, Y)	verde (era nella lista)	-	rosso (non era nella lista)	E	1123	600
49	XY	Stimolo (35, X)			rosso (non era nella lista)	NR	0	1050
50	XY	Stimolo (43, J)	verde (era nella lista)	-	verde (era nella lista)	C	1098	1150
51	XY	Stimolo (10, H)	verde (era nella lista)	-	verde (era nella lista)	C	625	900
52	XY	Stimolo (57, G)			verde (era nella lista)	NR	0	750
53	XY	Stimolo (23, E)	rosso (non era nella lista)	\	rosso (non era nella lista)	C	780	1200
54	XY	Stimolo (12, S)	rosso (non era nella lista)	\	rosso (non era nella lista)	C	873	850
55	XY	Stimolo (50, M)	rosso (non era nella lista)	\	rosso (non era nella lista)	C	707	650
56	XY	Stimolo (39, N)	rosso (non era nella lista)	\	rosso (non era nella lista)	C	628	550
57	XY	Stimolo (11, P)	rosso (non era nella lista)	\	rosso (non era nella lista)	C	527	650
58	XY	Stimolo (44, R)			rosso (non era nella lista)	NR	0	1000
59	XY	Stimolo (13, B)	rosso (non era nella lista)	\	rosso (non era nella lista)	C	687	500
60	XY	Stimolo (30, O)	rosso (non era nella lista)	\	rosso (non era nella lista)	C	609	1100
61	XY	Stimolo (33, K)	verde (era nella lista)	-	verde (era nella lista)	C	563	1200
62	XY	Stimolo (45, J)	verde (era nella lista)	-	verde (era nella lista)	C	555	750
63	XY	Stimolo (26, G)	verde (era nella lista)	-	verde (era nella lista)	C	1030	700
64	XY	Stimolo (41, L)	rosso (non era nella lista)	\	rosso (non era nella lista)	C	526	800
65	XY	Stimolo (16, G)	verde (era nella lista)	-	verde (era nella lista)	C	746	1200
66	XY	Stimolo (38, M)	rosso (non era nella lista)	\	rosso (non era nella lista)	C	526	1000

Figura 11: Lay-out delle affermazioni in choice reaction time.

Response Competition Test (RCT)

Il test esplora la capacità del soggetto a mantenere la concentrazione sulla situazione percettiva di maggior rilievo, evitando di considerare i fattori distraenti eventualmente presenti; in riferimento alla guida di autoveicoli, la situazione corrisponde al momento in cui è necessario, all'interno di una

situazione complessa, processare e riconoscere gli elementi di importanza primaria (che necessitano di risposte prioritarie ed immediate) da elementi distraenti ininfluenti (Eriksen & Eriksen, 1974).

E' un test che consente di valutare la "distrattibilità" di un soggetto sulla base della capacità che lo stesso possiede di ignorare stimoli più o meno devianti o distraenti, mentre si risponde ad uno specifico bersaglio.

l'RCT esplora la capacità del soggetto a mantenere la concentrazione sulla situazione percettiva di maggior rilievo, evitando di considerare i fattori distraenti eventualmente presenti; in riferimento alla guida di autoveicoli, la situazione corrisponde al momento in cui è necessario, all'interno di una situazione complessa, processare e riconoscere gli elementi di importanza primaria (che necessitano di risposte prioritarie ed immediate) da elementi distraenti ininfluenti.

Più precisamente vengono somministrati gli stimoli bersaglio "H", "K", "C", "S". Ciascuno di questi può presentarsi singolarmente o essere al centro di una stringa alfanumerica composta da 5 lettere (compresa quella bersaglio). Le lettere ai lati possono essere tutte uguali alla lettera bersaglio (es.: "HHHHH", "KKKKK", "CCCCC", "SSSSS"), oppure diverse da questa, ma compatibili (es. "KKHKK", "CCSCC", ecc.) od ancora diverse da questa ed incompatibili (es. "SSHSS", "KKCKK", ecc.).

Il test richiede che il soggetto fornisca una risposta mediante la pressione di uno specifico tasto (tasto colorato in rosso, corrispondente al "\", o tasto colorato in verde, corrispondente al "-") sulla tastiera del personal computer (Figura 12).

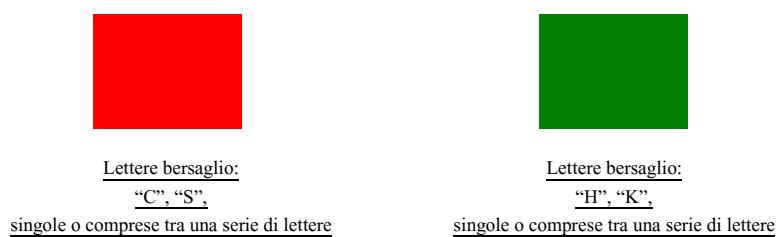


Figura 12: Modalità di risposta in Response Competition Test.

I soggetti sono istruiti a concentrarsi sullo stimolo bersaglio, ad ignorare le lettere che compaiono al lato ed a rispondere più rapidamente possibile. Al soggetto sono presentati ad ogni turno di prova 59 stimoli ad un intervallo di un secondo, in sequenza random di identica composizione qualitativa. I tempi di reazione distinti in base al potere deviante degli stimoli e gli errori percentuali sono le variabili prese in considerazione.

Più precisamente, tutte le risposte di seguito elencate richiedono la pressione del tasto colorato in verde "-": K, H, HHHHH, KKKKK, HHKHH, KKHKK, CCHCC, SSHSS, CCKCC, SSKS.

Tutte le risposte di seguito elencate, richiedono invece la pressione del tasto colorato in rosso “\”: C, S, CCCCC, SSSSS, CCSCC, SSCSS, KKCKK, HHCHH, KKSCK, HSHHH.

Gli stimoli presentati sono distinti in stimoli:

H	-
K	-
HHHHH	-
KKKKK	-
C	\
S	\
CCCCC	\
SSSSS	\

Psicologicamente non devianti

HHKHH	-
KKHKK	-
SSCSS	\
CCSCC	\

Psicologicamente poco devianti

HHCHH	\
KKCKK	\
HSHHH	\
KKSCK	\
CCHCC	-
SSHSS	-
CCKCC	-
SSKSS	-

Psicologicamente molto devianti

Anche in questo test il programma rileva il numero delle risposte corrette, di errori commessi (errata corrispondenza), di risposte non date ed il tempo necessario all’affermazione della risposta, totale di errori commessi (errata corrispondenza) ed il tempo necessario per ciascuna affermazione. Viene fissato come tempo massimo $t_{max} = 2$ sec. Al superamento di tale soglia il software registra l’affermazione “null” e mostra al soggetto un’immagine di “tempo scaduto”.

In tale tipologia di prova la compromissione delle funzioni attentive in presenza di stimoli distraenti viene pertanto espressa in funzione dei tempi di reazione per ciascun “grado di devianza” dello stimolo proposto e come numero totale di errori.

Treisman & Gelade Test Modificato – Test di Visual Search (VS)

Il test indaga l’attenzione e l’esplorazione visiva, la cui alterazione può compromettere la sicurezza nella guida di autoveicoli. La ricerca visiva (*visual search*) è un tipo di compito percettivo che richiede attenzione e che tipicamente comporta la scansione di un ambiente visivo al fine di identificare un particolare oggetto o una particolare caratteristica (*target*) tra altri oggetti o caratteristiche (*distractors*).

Il test si fonda sulla “teoria dell’integrazione delle caratteristiche” che suggerisce che l’attenzione debba essere diretta in maniera seriale ad ogni stimolo in uno schermo ogni qualvolta si rendano necessarie congiunzioni di più caratteristiche separabili al fine di distinguere i possibili oggetti presentati (Treisman & Gelade, 1980).

A livello pratico, al soggetto sono presentate 64 schermate successive costituite da lettere (T o X), di colore rosso o verde, distribuite in ordine sparso sullo schermo; 16 schermate sono costituite da una sola lettera, 16 da 5 lettere, 16 da 15 lettere e 16 da 30 lettere (Figura 13).

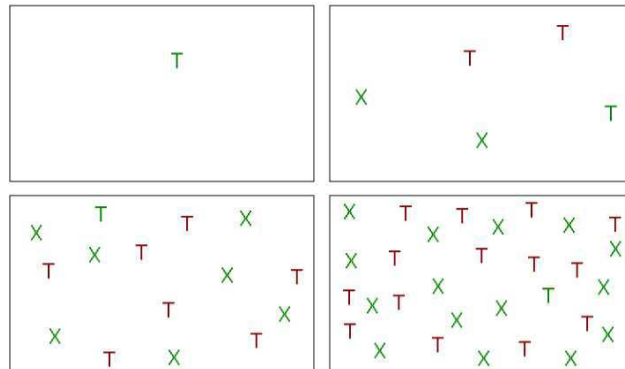


Figura 13: Esempi di schermate nel Visual Search

E' compito del soggetto cercare la presenza in ogni schermata di una T di colore verde, che può essere presente o meno. Il soggetto deve rispondere il più rapidamente possibile schiacciando il tasto “-” (tasto verde) se la lettera T di colore verde è presente all’interno della schermata, oppure il tasto “\” (tasto rosso) se questa non è presente (Figura 14).



Tutte le schermate che non presentano una “T verde”

Tutte le schermate in cui compare una “T verde”

Figura 13: Modalità di risposta in Treisman & Gelade Test Modificato

Se il soggetto risponde correttamente segue una schermata della durata di 1s con la parola “CORRETTO”, altrimenti compare la parola “ERRATO”. Non è previsto un limite di tempo entro cui fornire una risposta.

Il programma rileva contemporaneamente il numero totale delle risposte corrette, di errori commessi (errata corrispondenza), ed il tempo necessario all’affermazione della risposta.

La valutazione dell’attenzione e della ricerca visiva viene pertanto espressa mediante l’analisi del tempo di reazione registrato per un’affermazione corretta, del tempo di reazione connesso ad una risposta errata e del numero totale di errori commessi.

EYE TRACKING TEST

L'analisi dei movimenti oculari è stata condotta mediante *Eye-tracker Tobii T60*. Per ciascun partecipante allo studio, la registrazione dei dati è stata preceduta da una fase di calibrazione. Durante questa procedura, l'eye-tracker misura le caratteristiche degli occhi dell'osservatore e le elabora in un modello interno 3D per calcolare i dati dell'osservazione.

Il soggetto testato osservava spontaneamente sul desktop del monitor una sequenza di 6 immagini. Per ogni immagine era previsto un tempo di visualizzazione di 10 secondi, ritenuto sufficiente ad esplorare interamente la scena. Le immagini scelte sono state le seguenti: una immagine neutra, tre immagini complesse di traffico (incrocio complesso, in condizioni di pioggia battente e nebbia), una immagine di rischio generico (taglialegna), una immagine di incidente stradale (Foto 3).

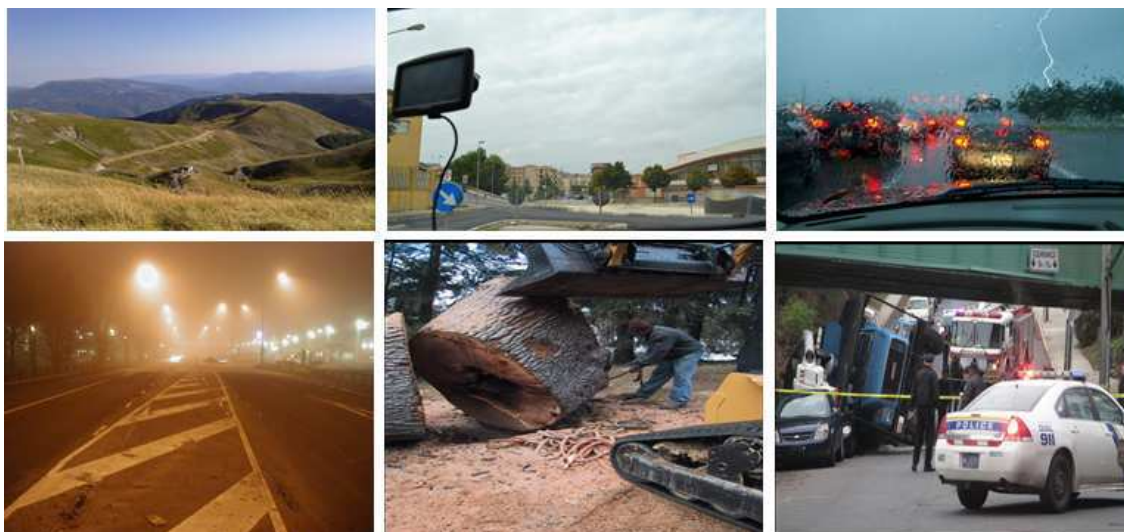


Foto 3: Immagini proposte durante il test di eye tracking

Per ciascuna immagine sono state selezionate delle aree di interesse (AOI) (Foto 4). Il compito dura circa 2'. Il soggetto era invitato a sedersi in corrispondenza di una postazione dedicata, ad una distanza dal monitor di circa 63 cm ed isolato acusticamente. Per la corretta valutazione del diametro pupillare, durante l'esecuzione del test, la stanza era stata dotata di luminosità controllata e stabile. Ai portatori di lenti correttive, era prescritta la preventiva pulizia delle stesse.

Il soggetto era invitato ad osservare inizialmente un puntino rosso in movimento proiettato sullo schermo (fase di calibrazione) e poi spontaneamente 6 immagini presentate consecutivamente sul monitor. Nessun altro compito era richiesto.

Parametri. I parametri considerati per singola immagine presentata sono stati scelti per la derivazione di un approccio globale allo studio del pattern visivo; essi sono:

- ✓ *Numero dei punti di fissazione:* numero di volte in cui si è verificato un evento di fissazione; ogni punto di fissazione è graficamente indicato con un cerchietto (dot) colorato di dimensioni proporzionate alla durata della fissazione (Foto 4);
- ✓ *Numero di blink:* sono considerati blink i tempi di chiusura palpebrale >75 msec;
- ✓ *Alfa (α):* il primo punto di fissazione all'interno di ciascuna immagine (pixel);
- ✓ *Alfa vs. centro immagine:* coincidenza del primo punto di fissazione con il centro immagine. Considerando che la risoluzione dell'immagine visualizzata sullo schermo è pari a 1280 x 1024 pixel, è stato considerato come centro immagine la zona compresa tra i 320-960 pixel sull'asse X e tra i 256-758 pixel sull'asse Y (quindi i 2/4 centrali dell'immagine sui due assi);

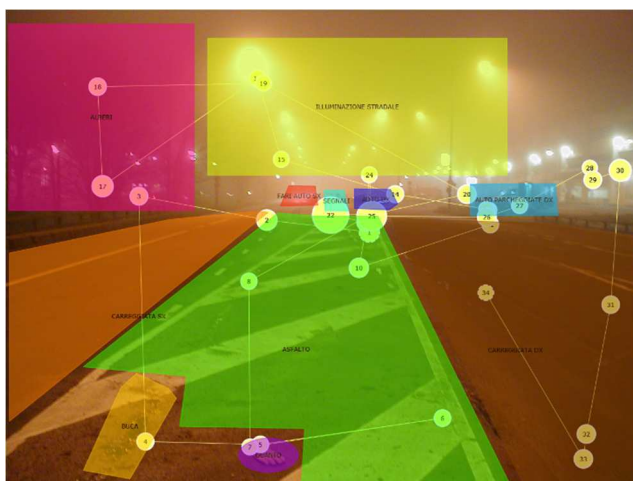


Foto 4: Esempio di rappresentazione delle AIO e dei punti di fissazione

- ✓ *Durata di alfa:* durata del primo punto di fissazione (millisecondi);
- ✓ *Beta (β):* punto di fissazione di maggior durata all'interno di ciascuna immagine (pixel);
- ✓ *Durata di beta:* durata del punto di fissazione più prolungata (millisecondi);
- ✓ *Alfa vs. Beta:* coincidenza del primo punto di fissazione con il punto di fissazione più prolungato dell'intera prova;
- ✓ *Numero delle AOI visualizzate:* numero relativo di aree visualizzate all'interno di ciascun'immagine;
- ✓ *Numero delle Saccadi:* numero dei eventi saccadici;

- ✓ *Estensione dell'area esplorata*: estensione dell'area esplorata in ogni immagine ($Pixel^2$); calcolata sulla base delle coordinate X e Y dei vari punti di fissazione; così definite:

X_1 = punto di fissazione maggiore posto sull'asse delle ascisse;

X_2 = punto di fissazione minore posto sull'asse delle ascisse;

Y_1 = punto di fissazione maggiore posto sull'asse delle ordinate;

Y_2 = punto di fissazione minore posto sull'asse delle ordinate.

Poi in base a questi valori abbiamo applicato la formula per il calcolo dell'area esplorata:

$$\text{Area esplorata} = (X_1 - X_2) * (Y_1 - Y_2)$$

Premessa all'esposizione dei dati

Questioni logistico-organizzative e tempo disponibile dei soggetti partecipanti allo studio hanno precluso la possibilità di articolare una batteria testistica omnicomprensiva dei test e degli strumenti disponibili. Pertanto, non a tutti i partecipanti è stato possibile somministrare tutti i test in dotazione. D'altro canto, ciò ha consentito di realizzare più studi che saranno di seguito dettagliatamente illustrati. Per i test CRT, RCT e VS sono state analizzate le caratteristiche generali dei soggetti esaminati e i risultati conseguiti con i test di valutazione in termini di numero di risposte corrette, numero di risposte non corrette o non date, tempi di reazione (espressi come mediana dei tempi di reazione dei singoli item di ciascun test). Per l'eye tracking, valgono i parametri poc'anzi indicati. Ciascun soggetto è stato caratterizzato per l'età anagrafica, il genere, la scolarità, la condizione lavorativa, lo stato civile, la recente assunzione di farmaci che compromettono la performance e terapie farmacologiche a medio-lungo termine, recidiva e incidenti stradali.

1) Valutazione della performance cognitiva e psicomotoria nei soggetti sanzionati per guida in stato di ebbrezza alcolica (ex. Art. 186 CdS)

Hanno preso parte allo studio in oggetto:

483 soggetti che hanno eseguito il CRT;

890 soggetti che hanno eseguito il VS;

529 soggetti che hanno eseguito il RCT.

Analisi Statistica

Le analisi statistiche sono state eseguite seguendo un approccio non parametrico, dato che le variabili non risultavano distribuite in maniera normale.

Per ciascun test eseguito sono state analizzate le caratteristiche demografiche, cliniche-laboratoristiche e psicometriche dei soggetti esaminati in funzione del giudizio finale. Le variabili qualitative sono state sintetizzate mediante frequenze assolute e percentuali, mentre quelle quantitative attraverso i quartili (mediana; 1°-3° quartile). I confronti fra i gruppi sono stati eseguiti mediante il test esatto di Fisher per le variabili qualitative, mediante il test di Kruskal-Wallis per le variabili quantitative.

L'analisi della regressione quantilica è stata utilizzata per stimare l'effetto delle variabili esplicative sui risultati dei test di valutazione. Per ciascun test sono state considerate due variabili risposta, numero di errori e tempi mediani di reazione; i fattori indagati erano: età, genere, scolarità, stato civile, uso di farmaci, nonché le variabili cliniche-laboratoristiche. Le stime per intervallo dei coefficienti di regressione con un livello di fiducia al 95% (IC 95%) indicavano una significatività statistica quando escludevano il valore zero dall'intervallo.

Relativamente ai test RCT e CRT è stata utilizzata l'analisi della regressione logistica per valutare il ruolo delle variabili demografiche e cliniche-laboratoristiche sulla probabilità di commettere almeno un errore.

Sia per l'analisi della regressione quantilica che per quella logistica è stato individuato il modello più parsimonioso, quello cioè che considerava solo le variabili che contribuivano significativamente alla spiegazione della variabilità.

La significatività statistica è stata stabilita utilizzando una probabilità pari a 0.05.

I risultati sono mostrati nelle tabelle di seguito.

RISULTATI

Tabella 5: Caratteristiche demografiche, cliniche e psicometriche dei soggetti sottoposti al test RCT in funzione del giudizio finale

	GIUDIZIO FINALE			p
	Occasionale	Consumo Continuativo	Abuso	
n (%)	262	240	25	
Genere (maschi)	231 (89.2)	217 (90.4)	25 (100)	0.223
SCOLARITA'				
ELEMENTARI/ MEDIA INFERIORE	91 (34.7)	113 (47.1)	17 (68)	
MEDIA SUPERIORE	142 (54.2)	113 (47.1)	7 (28)	0.002*
LAUREA	29 (11.1)	14 (5.8)	1 (4)	
STATO CIVILE				
CELIBE/NUBILE	152 (58)	136 (56.7)	11 (44)	
CONIUGATO	60 (22.9)	50 (20.8)	10 (40)	0.284
SEPARATI DIVORZIATI VEDOVI	50 (19.1)	54 (22.5)	4 (16)	
FARMACI e TERAPIE				
NO FARMACI	201 (76.7)	172 (71.7)	17 (68)	
COMPROMETTENTI PERFORMANCE	19 (7.3)	24 (10)	6 (24)	0.012*
NON COMPR. PERFORMANCE	38 (14.5)	39 (16.3)	0 (0)	
GASTROPROTETTORI	4 (1.5)	5 (2.1)	2 (8)	
MCV (fuori limite)	5 (1.9)	14 (5.8)	3 (12)	0.009
FOSFATASI (fuori limite)	149 (56.9)	146 (60.8)	11 (44)	0.238
BILIRUBINA (fuori limite)	16 (6.1)	15 (6.3)	1 (4)	1
GGT (fuori limite)	28 (10.7)	54 (22.5)	7 (28)	<0.001*
AST (fuori limite)	5 (1.9)	17 (7.1)	5 (20)	<0.001*
ALT (fuori limite)	29 (11.1)	56 (23.3)	6 (24)	<0.001*
incidenti	48 (18.3)	97 (40.4)	15 (60)	<0.001*
recidiva	56 (21.4)	120 (50)	22 (88)	<0.001*
Mediana (1°-3° quartile)				
ETA'	31 (26-38)	36 (29-44)	36 (32-48)	<0.001* °
CDT	0.87 (0.70-1.1)	0.93 (0.76-1.1)	1.18 (0.89-2.1)	<0.001*°°
RCT Tempi di reazione	660 (595-729)	681 (603-776)	713 (608-945)	0.100
RCT Errori	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (1-3)	0.401
RCT NR	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0.052

° Occasionale vs Continuativo, Occasionale vs Abuso

°° Occasionale vs Abuso; Continuativo vs Abuso

Tabella 6: Effetto dell'età, lo stato civile e i farmaci sui tempi di reazione (mediane). TEST RCT. Risultati della regressione quantilica

<i>Variabili</i>	Coefficiente di regressione	IC 95%
Età	2.92	1.35 ; 3.91*
Stato civile		
Coniugato vs celibe/nubile	-32.2	-49.6 ; 0
Separati vedovi vs celibe/nubile	27.5	13.5 ; 71.1*
Farmaci		
compromettenti vs no farmaci	56.3	12.4 ; 98.2*
non compromettenti vs no farmaci	4.8	-18.2 ; 32.7
gastroprotettori vs no farmaci	36.6	5.1 ; 256.2*

Tabella 7: Effetto dell'età, scolarità, stato civile e farmaci sul numero degli errori. TEST RCT. Risultati della regressione quantilica

<i>Variabili</i>	Coefficiente di regressione	IC 95%
Età	0.02	-0.02 ; 0.06
Scolarità:		
Superiori vs elementari-medie Inferiori	-0.41	-0.7 ; -0.1*
Laurea vs elementari-medie Inferiori	-1.05	-2.1 ; -0.5*
Stato civile		
Coniugato vs celibe/nubile	0.09	-0.3 ; 0.3
Separati vedovi vs celibe/nubile	0.25	0 ; 0.6*
Farmaci		
compromettenti vs no farmaci	0.09	-0.2 ; 0.4
non compromettenti vs no farmaci	0.41	0 ; 0.9
gastroprotettori vs no farmaci	0.23	-1.1 ; 5.2

Tabella 8: Effetto dell'età, scolarità e farmaci sulla probabilità di non risposta. TEST RCT. Risultati della regressione logistica

<i>Variabili</i>	OR	IC 95%	p
Età	0.03	0.01 ; 0.05	0.002*
Scolarità:			
Superiori vs elementari-medie Inferiori	-0.54	-1 ; -0.1	0.010*
Laurea vs elementari-medie Inferiori	-1.12	-2.1 ; -0.3	0.012*
Farmaci			
compromettenti vs no farmaci	0.57	-0.1 ; 1.2	0.082
non compromettenti vs no farmaci	0.14	-0.4 ; 0.7	0.630
gastroprotettori vs no farmaci	0.79	-0.5 ; 2.1	0.214

Tabella 9: Caratteristiche demografiche, cliniche e psicometriche dei soggetti sottoposti al test VS in funzione del giudizio finale

	GIUDIZIO FINALE			p
	Occasionale	Consumo Continuativo	Abuso	
n (%)	420	431	38	
Genere (maschi)	47 (11.2)	50 (11.6)	2 (5.3)	0.571
SCOLARITA'				
ELEMENTARI/ MEDIA INFERIORE	137 (32.6)	174 (40.4)	25 (65.8)	
MEDIA SUPERIORE	228 (54.3)	222 (51.5)	11 (28.9)	<0.001*
LAUREA	55 (13.1)	35 (8.1)	2 (5.3)	
STATO CIVILE				
CELIBE/NUBILE	234 (55.7)	184 (42.7)	13 (34.2)	
CONIUGATO	92 (21.9)	125 (29)	11 (28.9)	<0.001*
SEPARATI DIVORZIATI VEDOVI	94 (22.4)	122 (28.3)	14 (36.8)	
FARMACI e TERAPIE				
NO FARMACI	326 (77.6)	300 (69.6)	18 (47.4)	
COMPROMETTENTI PERFORMANCE	23 (5.5)	52 (12.1)	10 (26.3)	<0.001*
NON COMPR. PERFORMANCE	65 (15.5)	68 (15.8)	10 (26.3)	
GASTROPROTETTORI	6 (1.4)	11 (2.6)	0 (0)	
MCV (fuori limite)	8 (1.9)	18 (4.2)	5 (13.2)	0.003*
FOSFATASI (fuori limite)	252 (60)	260 (60.3)	25 (65.8)	0.817
BILIRUBINA (fuori limite)	36 (8.6)	27 (6.3)	2 (5.3)	0.410
GGT (fuori limite)	38 (9)	77 (17.9)	19 (50)	<0.001*
AST (fuori limite)	12 (2.9)	35 (8.1)	9 (23.7)	<0.001*
ALT (fuori limite)	56 (13.3)	91 (21.1)	17 (44.7)	<0.001*
incidenti	62 (14.8)	209 (48.5)	28 (73.7)	<0.001*
recidiva	82 (19.5)	243 (56.4)	32 (84.2)	<0.001*
Mediana (1°-3° quartile)				
ETA'	31 (26-39)	37 (30-45)	40.5 (36-47.75)	<0.001*°
CDT	0.91 (0.77-1.1)	0.94 (0.79-1.1)	1.2 (0.98-1.5)	<0.001*°°
VS Errori	4 (2-6)	4 (2-6)	4.5 (3-8)	0.120
VS Mediana TR	1142 (975.9-1363)	1175 (1022-1428)	1244 (946.6-1509)	0.059

° Occasionale vs Continuativo, Occasionale vs Abuso

°° Occasionale vs Abuso; Continuativo vs Abuso

Tabella 10: Effetto dell'età, scolarità, stato civile e farmaci sui tempi di reazione (mediane). TEST VS. Risultati della regressione quantilica

<i>Variabili</i>	Coefficiente di regressione	IC 95%
Età	8.41	6.82 ; 10.53*
Scolarità:		
Superiori vs elementari-medie Inferiori	-81.07	-117.9 ; -34.3*
Laurea vs elementari-medie Inferiori	-65.20	-115.2 ; 1.3
Stato civile		
Coniugato vs celibe/nubile	-10.89	-37.2 ; 36.2
Separati vedovi vs celibe/nubile	-37.73	-76.7 ; 11.2
Farmaci		
compromettenti vs no farmaci	112.52	45.3 ; 169.2*
non compromettenti vs no farmaci	58.86	-5.7 ; 93
gastroprotettori vs no farmaci	72.86	1.2 ; 106*

Tabella 11: Effetto dell'età, scolarità, stato civile e farmaci sul numero degli errori. TEST VS. Risultati della regressione quantilica

<i>Variabili</i>	Coefficiente di regressione	IC 95%
Età	0.10	0.06 ; 0.14*
CDT	0.68	
Scolarità:		
Superiori vs elementari-medie Inferiori	-0.85	-1.2 ; -0.5*
Laurea vs elementari-medie Inferiori	-1.80	-2.1 ; -1.4*
Stato civile		
Coniugato vs celibe/nubile	-0.65	-1.1 ; -0.3*
Separati vedovi vs celibe/nubile	-0.10	-0.4 ; 0.3
Farmaci		
compromettenti vs no farmaci	-0.15	-0.7 ; 0.1
non compromettenti vs no farmaci	0.25	-0.4 ; 0.9
gastroprotettori vs no farmaci	-0.50	-1.5 ; 1.4

Tabella 12: Caratteristiche demografiche, cliniche e psicometriche dei soggetti sottoposti al test CRT in funzione del giudizio finale

	GIUDIZIO FINALE			p
	Occasionale	Consumo Continuativo	Abuso	
n (%)	221	235	26	
Genere (maschi)	25 (11.3)	22 (9.4)	1 (3.8)	0.515
SCOLARITA'				
ELEMENTARI/ MEDIA INFERIORE	82 (37.1)	99 (42.1)	16 (61.5)	
MEDIA SUPERIORE	116 (52.5)	120 (51.1)	10 (38.5)	0.086
LAUREA	23 (10.4)	16 (6.8)	0 (0)	
STATO CIVILE				
CELIBE/NUBILE	101 (45.7)	100 (42.6)	9 (34.6)	
CONIUGATO	72 (32.6)	68 (28.9)	9 (34.6)	0.423
SEPARATI DIVORZIATI VEDOVÌ	48 (21.7)	67 (28.5)	8 (30.8)	
FARMACI e TERAPIE				
NO FARMACI	156 (70.6)	170 (72.3)	16 (61.5)	
COMPROMETTENTI PERFORMANCE	17 (7.7)	30 (12.8)	6 (23.1)	0.113
NON COMPR. PERFORMANCE	45 (20.4)	32 (13.6)	4 (15.4)	
GASTROPROTETTORI	3 (1.4)	3 (1.3)	0 (0)	
MCV (fuori limite)	7 (3.2)	14 (6)	4 (15.4)	0.028
FOSFATASI (fuori limite)	117 (52.9)	143 (61.1)	19 (73.1)	0.061
BILIRUBINA (fuori limite)	11 (5)	12 (5.1)	0 (0)	0.77
GGT (fuori limite)	18 (8.1)	46 (19.7)	9 (34.6)	<0.001*
AST (fuori limite)	5 (2.3)	17 (7.3)	6 (23.1)	<0.001*
ALT (fuori limite)	26 (11.8)	42 (17.9)	7 (26.9)	0.047
incidenti	38 (17.2)	123 (52.3)	1 (8.3)	<0.001*
recidiva	49 (22.2)	134 (57)	22 (84.6)	<0.001*
Mediana (1°-3° quartile)				
ETA'	33 (27-40)	36 (30-44)	41 (30.25-48)	0.004*°
CDT	0.85 (0.73-1.03)	0.92 (0.75-1.15)	1.13 (0.81-1.99)	<0.001*°°
CRT Errori	1 (0-5)	2 (1-6)	2 (0-6.75)	0.589
CRT NR	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1.75)	0.824
CRT Mediana TR	645.5 (567.5-738)	663.5 (585.5-754.2)	653.5 (574.2-750.9)	0.316

° Occasionale vs Continuativo, Occasionale vs Abuso

°° Occasionale vs Abuso; Continuativo vs Abuso

Tabella 13: Effetto dell'età, CDT, scolarità, stato civile e farmaci sui tempi di reazione (mediane). TEST CRT. Risultati della regressione quantilica

<i>Variabili</i>	Coefficiente di regressione	IC 95%
Età	4.48	2.98 ; 5.76*
CDT	-25.65	-41.33 ; -11.81*
Scolarità:		
Superiori vs elementari-medie Inferiori	-35.08	-57 ; -14.9*
Laurea vs elementari-medie Inferiori	10.29	-29.3 ; 45.5
Stato civile		
Coniugato vs celibe/nubile	1.45	-21.7 ; 29.2
Separati vedovi vs celibe/nubile	10.98	-20 ; 32.6

Tabella 14: Effetto dell'età, scolarità, stato civile e farmaci sul numero degli errori. TEST CRT. Risultati della regressione quantilica

<i>Variabili</i>	Coefficiente di regressione	IC 95%
Età	0.06	0.03 ; 0.11*
Scolarità:		
Superiori vs elementari-medie Inferiori	-1.19	-2 ; -0.1*
Laurea vs elementari-medie Inferiori	-1.39	-2 ; -0.7*
Stato civile		
Coniugato vs celibe/nubile	0.26	-0.6 ; 0.9
Separati vedovi vs celibe/nubile	0.26	-0.4 ; 0.9
Farmaci		
compromettenti vs no farmaci	-0.16	-0.8 ; 2.7
non compromettenti vs no farmaci	-0.19	-0.8 ; 0.3
gastroprotettori vs no farmaci	0.81	0.1 ; 1.7*

Tabella 15: Effetto dell'età, scolarità e farmaci sulla probabilità di non risposta. TEST CRT. Risultati della regressione logistica

<i>Variabili</i>	OR	IC 95%	p
Età	0.05	0.03 ; 0.07	0.000
Scolarità:			
Superiori vs elementari-medie Inferiori	-0.49	-0.9 ; -0.1	0.020
Laurea vs elementari-medie Inferiori	-0.46	-1.2 ; 0.3	0.231
Farmaci			
compromettenti vs no farmaci	0.89	0.3 ; 1.5	0.006
non compromettenti vs no farmaci	0.26	-0.3 ; 0.8	0.329
gastroprotettori vs no farmaci	0.25	-1.5 ; 2	0.773

Come risulta dalle tabelle sovraelenate:

RCT test: i soggetti reclutati sono prevalentemente di genere maschile, sostanzialmente consumatori occasionali/continuativi di alcol. Gli abusatori di alcol si distinguono per una bassa scolarità

(elementari/media inferiore), mentre i diplomati e laureati appartengono sostanzialmente al gruppo degli occasionali. Non sono emerse differenze statisticamente significative rispetto allo stato civile. Passando invece ai dati relativi alle terapie farmacologiche in corso, i soggetti abusatori risultano far uso di farmaci che compromettono la performance (drugs causing impairment) e di gastroprotettori rispetto agli altri due gruppi. La frequenza di soggetti con valori fuori limite di MCV, GGT, AST e, in particolare di CDT, cresce progressivamente da coloro che fanno un consumo occasionale di alcol a coloro che abusano ($p < 0.001$). Una condizione analoga si osserva per le variabili “incidente” e “recidiva” ($p < 0.001$). Si tratta degli stessi parametri impiegati per l’espressione del giudizio medico legale finale. Si osservano anche differenze per età, risultando, i soggetti abusatori, meno giovani dei soggetti giudicati consumatori occasionali o continuativi. Per quanto attiene ai fattori che hanno rilievo, è possibile riportare i risultati come segue:

- *Tempi di reazione* (mediane): all’aumentare di ogni anno di età, i tempi di reazione aumentano di quasi 3 millisecondi; i soggetti appartenenti alla categoria “separati/vedovi” presentano tempi di reazione statisticamente più lunghi di quasi 28 millisecondi rispetto ai “celibi/nubili”; infine, nei soggetti che assumono farmaci compromettenti la performance e quelli che assumono gastroprotettori i tempi di reazione sono nettamente maggiori rispetto ai non assuntori (rispettivamente 56 millisecondi e 36 millisecondi in più).
- *Numero di errori*: si osserva un effetto della scolarità, per cui all’aumentare della scolarità diminuisce il numero di errori; lo stato civile di “separato/vedovo” è contraddistinto da una performance peggiore rispetto ai “celibi/nubili”.
- *Probabilità di non risposta*: la probabilità di non risposta tende ad aumentare all’aumentare dell’età, $p < 0.002$, mentre la scolarità esercita un effetto negativo (all’aumentare della scolarità diminuisce la probabilità di non risposta).

VS test: i soggetti reclutati sono prevalentemente consumatori occasionali/continuativi di alcol e di genere maschile. Gli abusatori di alcol hanno prevalentemente una bassa scolarità (elementari/media inferiore, $p < 0.001$), mentre i diplomati e laureati appartengono sostanzialmente al gruppo degli occasionali. Per quanto riguarda lo stato civile, con differenze statisticamente significative ($p < 0.001$) i consumatori occasionali di alcol sono prevalentemente soggetti appartenenti alla categoria “celibi/nubili”, i coniugati risultano sia consumatori continuativi che abusatori; per il resto i soggetti abusatori sono per lo più separati o divorziati. I consumatori occasionali di alcol risultano sostanzialmente non assuntori di farmaci, i consumatori continuativi assumono prevalentemente gastroprotettori, mentre gli abusatori risultano

assuntori di più farmaci, sia compromettenti che non compromettenti la performance ($p < 0.001$). La frequenza di soggetti con valori fuori limite di MCV, GGT, AST, ALT e, in particolare di CDT, cresce progressivamente da coloro che fanno un uso occasionale di alcol a coloro che ne abusano. Una condizione analoga si osserva per i casi di incidenti e recidiva ($p < 0.001$). Valgono le indicazioni sovraespresse, ovvero si tratta di dati considerati nell'espressione del giudizio finale medico legale. Anche in questo caso si osservano differenze per età, risultando, i soggetti abusatori, meno giovani dei soggetti giudicati consumatori occasionali e/o continuativi. Per quanto attiene ai fattori che hanno rilievo, è possibile riportare i risultati come segue:

- *Tempi di reazione (mediane)*: all'aumentare di ogni anno di età, i tempi di reazione aumentano di quasi 8.5 millisecondi; all'aumentare della scolarità diminuiscono i tempi di reazione: in particolare l'effetto è significativo nella differenza per i soggetti diplomati che sono più veloci di circa 80 millisecondi rispetto ai soggetti che hanno frequentato solo le scuole elementari o medie inferiori; infine, i soggetti che assumono farmaci che compromettono la performance e assumono gastroprotettori hanno tempi di reazione prolungati (di 112 e 72 millisecondi rispettivamente) rispetto ai soggetti che non assumono farmaci.
- *Numero di errori*: all'aumentare dell'età aumenta anche il numero di errori; all'aumentare dei valori della variabile CDT si registra una tendenza ad aumentare del numero di errori; una elevata scolarità corrisponde un minor numero di errori; rispetto ai "celibi/nubili" i soggetti "coniugati" commettono meno errori. Nessuna associazione statisticamente significativa è emersa rispetto alla variabile assunzione di farmaci.

CRT test: i soggetti reclutati sono prevalentemente consumatori occasionali/continuativi e di genere maschile. Le sole associazioni statisticamente significative sono emerse per: i marcatori GGT e AST ($p < 0.001$), i cui valori fuori limite si osservano prevalentemente negli abusatori, rispetto ai consumatori occasionali e continuativi, e per presenza in anamnesi di incidenti e recidiva ($p < 0.001$). Anche in questo caso i soggetti abusatori risultano meno giovani dei soggetti giudicati consumatori occasionali e continuativi. Per quanto attiene ai fattori che hanno rilievo, è possibile riportare i risultati come segue:

- *Tempi di reazione (mediane)*: all'aumentare di ogni anno di età, i tempi di reazione aumentano di quasi 4.5 millisecondi; all'aumentare del valore di CDT diminuiscono i tempi di reazione di circa 25 millisecondi; all'aumentare della scolarità diminuiscono i tempi di reazione, in

particolare l'effetto è significativo nella differenza per i soggetti diplomati che sono più veloci di circa 38 millisecondi rispetto ai soggetti che hanno frequentato solo le scuole elementari o medie inferiori.

- *Numero di errori:* all'aumentare dell'età aumenta (di pochissimo) il numero di errori; ad una elevata scolarità corrisponde un minor numero di errori; rispetto ai soggetti che non assumono farmaci, gli assuntori di gastroprotettori commettono più errori.

Nel corso dello studio è stato altresì identificato un sottogruppo (2.5%) di soggetti sanzionati incapaci ad eseguire la valutazione psicometrica.

Trattavasi di un gruppo prevalentemente di sesso maschile, molto eterogeneo per gli altri caratteri.

L'incapacità rilevata è stata definita, nel complesso, multifattoriale. In alcuni casi dipendeva strettamente dalla mancanza di apprendimento delle istruzioni impartite dallo sperimentatore, che erano standardizzate in quantità di informazioni fornite e modalità di comunicazione. Nei soggetti incapaci, pur attraverso la ripetizione delle istruzioni e addirittura eseguendo una fase di training guidata dallo sperimentatore, non v'era comunque possibilità di completare il test. In altri casi l'incapacità era legata a mancanza di autonomia (il soggetto testato chiedeva conferma della correttezza della presunta risposta oppure chiedeva suggerimenti allo sperimentatore ad ogni stimolo presentato) e/o a tempi di esecuzione non compatibili con l'impegno richiesto dallo svolgimento del compito. Deve essere altresì specificato che spesso si assisteva ad una compenetrazione, nello stesso soggetto, delle caratteristiche di incapacità.

Pertanto, i suddetti soggetti sono stati classificati come categoria a parte (incapaci) e non inclusi nella popolazione casistica analizzata statisticamente.

2) Valutazione della performance cognitiva e psicomotoria e del pattern di osservazione visiva nei soggetti sanzionati contestualmente per guida in stato di ebbrezza alcolica e in stato di alterazione psicofisica da sostanze stupefacenti e psicotrope (ex. Art. 186 e 187 CdS)

Sono stati reclutati per questo studio 38 soggetti (sanzionati sia per alcol che per droghe, 30 maschi e 8 femmine di età media 41 anni) che sono stati sottoposti a valutazione mediante eye tracker e a CRT test, secondo le medesime procedure e istruzioni sopra indicate.

L'analisi statistica è stata condotta mediante correlazione di Pearson.

RISULTATI

Le più frequenti associazioni riscontrate in queste sanzioni alla guida sono risultate: alcol/cocaina e alcol/cannabis. Nella valutazione dell'efficienza ed esplorazione visiva sono emerse correlazioni tra:

- a) recente assunzione di farmaci che compromettono la performance, la giovane età, il basso livello di istruzione e la coincidenza di fissazioni più prolungate al centro dell'immagine ($r=0.043$ $p=0.043$; $r=-0.419$ $p=0.021$; $r=-0.461$ $p=0.010$, rispettivamente);
- b) aumento del livello sierico di fosfatasi alcalina e riduzione del numero di aree di interesse (AOIs) esplorate ($r=-0.328$ $p=0.077$);
- c) aumento del livello sierico di fosfatasi alcalina e numero di punti di fissazione ($r=-0.532$ $p=0.001$);
- d) genere femminile e fissazioni rivolte principalmente al centro dell'immagine ($r=-0.473$ $p=0.008$);
- e) genere femminile e numero di AOI esplorate ($r=-0.423$ $p=0.020$).

I soggetti recidivi esplorano poche aree di interesse ($r=-0.320$ $p=0.084$) e guardano più volte il centro dell'immagine ($r=0.367$ $p=0.046$).

Nel CRT test una debole correlazione è stata trovata tra il numero di errori e assunzione recente di farmaci che compromettono la performance ($r=0.313$ $p=0.092$), mentre una correlazione statisticamente

significativa e lineare è stata rilevata tra aumento della fosfatasi alcalina sierica e tempi di reazione ($r=0.391$ $p=0.032$).

Si presentano solo le tabelle del CRT test (tabella 16):

		n. errori	media TR	mediana TR
n. errori	Correlazione di Pearson Sig. (2-code) N	1 30	,158 404 30	,042 ,825 30
media TR	Correlazione di Pearson Sig. (2-code) N	,158 404 30	1 30 30	,961** ,000 30
mediana TR	Correlazione di Pearson Sig. (2-code) N	,042 ,825 30	,961** ,000 30	1 30 30
farmaci in epoca precedente test	Correlazione di Pearson Sig. (2-code) N	,313 ,092 30	-,193 306 30	-,223 ,236 30
scolarità	Correlazione di Pearson Sig. (2-code) N	-,040 ,834 30	,062 ,746 30	,124 ,515 30
incidenti	Correlazione di Pearson Sig. (2-code) N	-,083 ,663 30	-,254 ,175 30	-,118 ,534 30
altri infortuni	Correlazione di Pearson Sig. (2-code) N	,067 ,723 30	-,099 ,605 30	-,024 ,901 30
MCV	Correlazione di Pearson Sig. (2-code) N	-,079 ,885 29	-,040 ,837 29	-,012 ,951 29
ALT	Correlazione di Pearson Sig. (2-code) N	,200 ,289 30	,121 ,526 30	,062 ,743 30
AST	Correlazione di Pearson Sig. (2-code) N	,256 ,171 30	,016 ,934 30	-,036 ,850 30
GAMMAGT	Correlazione di Pearson Sig. (2-code) N	,087 ,646 30	,145 ,444 30	,111 ,558 30

FOSFATASI	Correlazione di Pearson Sig. (2-code) N	,160 ,398 30	,391* ,032 30	,376* ,041 30
SESSO	Correlazione di Pearson Sig. (2-code) N	-,050 ,793 30	-,113 ,551 30	-,157 ,407 30
RECIDIVA	Correlazione di Pearson Sig. (2-code) N	,041 ,829 30	-,188 ,319 30	-,106 ,578 30
SOSTANZE sanzionate	Correlazione di Pearson Sig. (2-code) N	-,073 ,703 30	-,129 ,496 30	-,092 ,630 30
sostanze provate (esprese in numero)	Correlazione di Pearson Sig. (2-code) N	,097 ,609 30	,150 ,429 30	,122 ,519 30
BILIRUBINA	Correlazione di Pearson Sig. (2-code) N	,028 ,882 30	-,089 ,638 30	-,078 ,682 30
CDT	Correlazione di Pearson Sig. (2-code) N	,302 ,105 30	,091 ,634 30	,148 ,434 30

** La correlazione è significativa al livello 0,01 (2-code)
* La correlazione è significativa al livello 0,05 (2-code).

Tabella 16: Correlazioni nel CRT condotto su soggetti sanzionati per alcol e sostanze

3) Studio dell'attenzione ed efficienza visiva nei soggetti sanzionati per guida in stato di ebbrezza alcolica (ex. Art. 186 CdS)

Sono stati reclutati 40 soggetti (9 femmine, 31 maschi, di età media 39 anni) e sottoposti a valutazione mediante eye tracker secondo le medesime procedure e istruzioni sopra indicate.

Analisi statistica

E' stato adottato un approccio non-parametrico a causa della limitata dimensione campionaria. Le variabili quantitative sono state riassunte impiegando la mediana e il 1° e 3° quartile; le variabili qualitative attraverso frequenze assolute e percentuali. I confronti tra i gruppo sono stati condotti usando il test di Wilcoxon e il test esatto di Fisher. La significatività statistica è stata stabilita utilizzando una probabilità pari a 0.05.

RISULTATI

Come risulta dalle tabelle di seguito illustrate, i soggetti sanzionati coinvolti in sinistri stradali mostrano una durata del punto di fissazione più prolungata (Beta) significativamente maggiore ($p = 0.040$), un'area esplorata dell'immagine 2 (prima immagine di traffico stradale – incrocio complesso) significativamente minore e una percentuale di recidiva significativamente maggiore ($p = 0.009$) rispetto ai soggetti sanzionati non incorsi in incidenti stradali (Tabella 1).

I soggetti recidivi presentano coincidenza del primo punto di fissazione con il punto di fissazione più prolungata "alfa vs beta" significativamente maggiore ($p = 0.002$) ed estensione dell'area esplorata significativamente minore dei soggetti sanzionati un'unica volta (Tabella 2).

Tabella 17. Caratteristiche di performance, socio-demografiche, biochimiche in funzione della presenza di sinistri stradali.

	Sinistri stradali		p ¹
	No n=23	Si n=17	
<i>[mediana (1°-3° quartile)]</i>			
Età	33.2 (26.5-42.3)	34.4 (31.3-47.2)	0.397
N. punti di fissazione	202 (190-219)	180 (166-210)	0.213
Alfa vs centro	5 (5-6)	5 (5-6)	0.806
ALFA (durata in ms)	178 (166-220)	191 (172-211)	0.640
Beta (durata)	666 (576-827)	932 (666-1141)	0.040*
alfa vs beta	1 (0-1.5)	1 (1-2)	0.181
Area esplorata Imm1	417 (223-567)	307 (186-401)	0.156
Area esplorata Imm2	655 (483-785)	477 (344-584)	0.022*
Area esplorata Imm3	521 (310-634)	482 (379-570)	0.829
Area esplorata Imm4	438 (230-517)	422 (303-562)	1.000
Area esplorata Imm5	663 (495-821)	453 (420-655)	0.066
Area esplorata Imm6	670 (429-756)	543 (312-694)	0.140
AOI TOT. Imm1 (%)	0.46 (0.31-0.58)	0.38 (0.31-0.62)	0.571
AOI TOT. Imm2 (%)	0.43 (0.25-0.57)	0.36 (0.29-0.43)	0.308
AOI TOT. Imm3 (%)	0.64 (0.55-0.73)	0.55 (0.55-0.64)	0.243
AOI TOT. Imm4 (%)	0.55 (0.41-0.69)	0.55 (0.45-0.64)	0.717
AOI TOT. Imm5 (%)	0.83 (0.79-0.92)	0.83 (0.67-0.83)	0.219
AOI TOT. Imm6 (%)	0.75 (0.63-0.75)	0.63 (0.63-0.75)	0.266
	Sinistri stradali		
	No	Si	p ²
<i>[n (%)]</i>	n=23	n=17	
recidiva [Si]	2 (8.7)	8 (47.1)	0.009*
sexo [Maschi]	18 (78.3)	13 (76.5)	1.000
titolo di studio [Basso]	8 (34.8)	10 (58.8)	0.200
stato civile [Solo]	10 (43.5)	6 (35.3)	0.747
MCV	2 (8.7)	1 (5.9)	1.000
AST	2 (8.7)	5 (29.4)	0.113
GGT	2 (8.7)	3 (17.6)	0.634
BIL TOT	1 (4.3)	1 (5.9)	1.000

1: Test di Wilcoxon della somma dei ranghi

2: Test esatto di Fisher

Tabella 18. Caratteristiche di performance, socio-demografiche, biochimiche in funzione della presenza di sinistri stradali.

	Recidiva		p ¹
	No n=30	Si n=10	
<i>[mediana (1°-3° quartile)]</i>			
Età	31.5 (26.3-42.1)	41.7 (33.3-48.7)	0.053
N. punti di fissazione	200 (171-210)	193 (148-220)	0.836
Alfa vs centro	5 (5-6)	6 (5-6)	0.281
ALFA (durata in ms)	190 (169-222)	180 (169-206)	0.513
Beta (durata)	741 (627-932)	714 (594-1093)	0.994
alfa vs beta	1 (0-1)	2 (1-3)	0.002*
Area esplorata Imm1	398 (226-533)	225 (164-307)	0.043*
Area esplorata Imm2	632 (484-696)	348 (302-450)	0.001*
Area esplorata Imm3	526 (369-625)	428 (189-562)	0.259
Area esplorata Imm4	450 (397-563)	128 (96-439)	0.014*
Area esplorata Imm5	662 (490-763)	433 (339-499)	0.002*
Area esplorata Imm6	685 (537-748)	312 (227-392)	0.007*
AOI TOT. Imm1 (%)	0.46 (0.31-0.62)	0.35 (0.23-0.46)	0.215
AOI TOT. Imm2 (%)	0.43 (0.36-0.57)	0.25 (0.21-0.36)	0.021*
AOI TOT. Imm3 (%)	0.64 (0.55-0.73)	0.55 (0.36-0.64)	0.209
AOI TOT. Imm4 (%)	0.6 (0.45-0.64)	0.45 (0.27-0.55)	0.067
AOI TOT. Imm5 (%)	0.83 (0.83-0.83)	0.83 (0.67-0.83)	0.113
AOI TOT. Imm6 (%)	0.75 (0.63-0.75)	0.63 (0.63-0.63)	0.099
	Recidiva		p ²
<i>[n (%)]</i>	No n=30	Si n=10	
sexo [Maschi]	22 (73.3)	9 (90)	0.404
titolo di studio [Basso]	11 (36.7)	7 (70)	0.140
stato civile [Solo]	19 (63.3)	5 (50)	0.482
MCV	3 (10)	0 (0)	0.559
AST	6 (20)	1 (10)	0.656
GGT	3 (10)	2 (20)	0.584
BIL TOT	1 (3.3)	1 (10)	0.442

1: Test di Wilcoxon della somma dei ranghi

2: Test esatto di Fisher

DISCUSSIONI

Lo starting point dello studio in oggetto è rappresentato da evidenze scientifiche di declino cognitivo di entità variabile e talvolta di carattere permanente e invalidante conseguente a varie forme di abuso di sostanze psicoattive (alcol, droghe e farmaci) e da una parallela paucità di informazioni relative alle capacità cognitive nei soggetti sanzionati per guida in stato di alterazione psicofisica da sostanza indotta. E' stato possibile sottoporre la popolazione oggetto di studio a più forme di valutazione psicometrica, mantenendo il comune obiettivo di indagare l'integrità delle principali abilità correlate alla guida sicura (memoria a breve termine, tempi di reazione, attenzione, efficienza visiva) e, congiuntamente, valutare il test più idoneo e sensibile alla rilevazione di eventuali deficit.

I principali risultati possono essere così riepilogati:

1. Identificazione di un sottogruppo eterogeneo di soggetti sanzionati per guida in stato di ebbrezza alcolica incapaci di eseguire la valutazione psicometrica. Questi soggetti presentavano, in misura variabile, un deficit nell'apprendimento delle istruzioni fornite, una mancanza di autonomia nella conduzione del test o tempi di latenza di risposta sproporzionati rispetto all'impegno previsto dal compito. La mancata capacità di esecuzione di una prova obiettivamente di difficoltà nettamente inferiore a quella richiesta dalla guida di un veicolo, induce a porre detta popolazione in una posizione di rilievo nel panorama dei risultati attesi dalla ricerca. Rapportando questi dati all'abilità di guida, è giustificabile parlare di "soggetti a maggior rischio" tra gli utenti della strada, per compromissione neurocognitiva incompatibile con le necessità collettive e personali di sicurezza.

2. Nei soggetti sanzionati per guida in stato di ebbrezza alcolica, i tempi di reazione indagati mediante Choiche Reaction Time, Response Competition Task e Vvisual Search dipendono dall'età, dal titolo di studio e dall'uso di farmaci psicoattivi o gastroprotettori. Poiché questo dato è stato rilevato in tutti i test condotti e risulta pertanto indipendente dal tipo di compito, assume particolare rilevanza. Mentre l'associazione con l'età (all'aumentare dell'età aumentano i tempi di reazione), era risultato atteso e documentato in letteratura, meno atteso era l'effetto della scolarità che ci si aspettava influenzare piuttosto solo il numero di risposte corrette. Anche il ruolo del consumo di farmaci psicoattivi d'altro canto era effetto atteso ma, sorprendentemente, nella quantificazione e in particolare nel Visual Search, si è ottenuto una dilatazione financo di 112 millisecondi (ms) dei tempi di risposta in soggetti assuntori di tali farmaci rispetto ai non assuntori. Altro dato estremamente interessante ed inatteso è stato il riscontro

di un aumento significativo dei tempi di reazione in soggetti assuntori di gastroprotettori. L'idea di predisporre un item specifico nel database riferito a questa classe di farmaci è scaturita dall'osservazione di una certa frequenza con cui i soggetti sanzionati riferivano di essere in terapia con gastroprotettori. In effetti, l'abuso alcolico è correlato a condizioni di gastrite cronica od altre patologie per cui è indicato il trattamento medico mediante tali farmaci. Posto che non si tratta di una classe farmacologica normalmente compresa tra le *drugs causing impairment*, il dato ottenuto può essere interpretato con l'evidenza di effetti in qualche modo *psicoattivi* e quindi compromettenti la performance psicomotoria oppure con l'identificazione di soggetti con compromissione della performance psicomotoria legata all'abuso alcolico. In ogni caso, questi soggetti possono essere considerati come "sotto-gruppo a moderato rischio" per un significativo rallentamento psicomotorio indipendente dal tipo di risposta da fornire. La latenza di risposta risulta nel RCT di 56 ms e 36 ms rispettivamente per farmaci psicoattivi e gastroprotettori e nel VS di 112 ms e 73 ms rispettivamente per le medesime categorie farmacologiche. In termini di abilità alla guida, è evidente come ciò possa corrispondere ad un reale aumento del rischio di sinistrosità stradale.

Per i medesimi test, il numero di errori è risultato dipendere dall'età, dalla scolarità e dallo stato civile "separati/vedovi", piuttosto che da fattori esogeni. Una inaspettata correlazione lineare è emersa tra valore di CDT e numero di errori nel Visual Search test. Anche questo dato è meritevole di rilievo considerando che la CDT (Carbohydrate-Deficient Transferrin) rappresenta il principale marcatore di abuso alcolico cronico nelle procedure di accertamento dell'idoneità alla guida. Non si comprende invece la correlazione inversa rilevata tra CDT e tempi di reazione nel Choice Reaction Time.

3. Nella popolazione di conducenti sanzionati sia per guida in stato di ebbrezza alcolica che per sostanze psicoattive diverse dall'alcol, il numero di errori nel test Choice Reaction Time è correlato all'assunzione di farmaci, mentre i tempi di reazione aumentano in maniera lineare con il livello sierico di fosfatasi alcalina. Anche quest'ultimo è un dato estremamente interessante. L'aumento dei livelli di fosfatasi alcalina (e limitatamente anche di altri parametri epatici e condizioni di epatomegalie- in assenza di ittero) è documentato in letteratura nei soggetti che fanno uso di sostanze, in particolare di cannabinoidi (Gabbay et al., 2005; Quraishi et al., 2013) e sarebbe almeno in parte correlato a difetti nell'escrezione di bile dovuti a lesioni dei canali biliari (Borini et al., 2004). Non è stato tuttavia mai valutato se i medesimi soggetti presentanti questa disfunzionalità mostrassero anche rallentamento psicomotorio o altre forme di compromissione cognitiva.

Esistono invece riferimenti di disfunzione epatica (compreso l'aumento della fosfatasi alcalina) e alterazione della performance in pazienti alcolisti (Rehnström et al., 1977; Tarter et al., 1986). E' possibile quindi una sinergia del potenziale epatotossico e neurotossico da poliuso di sostanze (alcol e droghe). Da sé considerato, comunque, il valore della fosfatasi può assumere valore "predittivo" di rallentamento psicomotorio e identificativo di abuso cronico di alcol e sostanze stupefacenti (in particolare cannabinoidi) nella pratica di valutazione dell'idoneità alla guida.

4. Nella popolazione di conducenti sanzionati sia per guida in stato di ebbrezza alcolica che per droghe, sono emerse interessanti indicazioni riguardanti l'attenzione ed efficienza visiva. L'assunzione di farmaci compromettenti la performance, la giovane età e il basso livello di istruzione sono risultati associati a fissazioni più prolungate nel centro dell'immagine, comportamento che contrasta con una efficiente esplorazione visiva; i conducenti con alterazione del livello sierico di fosfatasi alcalina presentano sia una riduzione del numero di aree di interesse esplorate sia del numero di punti di fissazione e i recidivi per medesima violazione mostrano un pattern visivo congiunto di esplorazione di poche aree di interesse e osservazione più ripetute del centro dell'immagine.

Questi dati indicano che i sanzionati per alcol e sostanze psicoattive soffrono effettivamente di compromissione dell'efficienza visiva per forme di inibizione dell'attenzione che determina una tipologia di osservazione statica e limitata. E' possibile ipotizzare che meccanismi compensativi intervengano nell'attività di guida, non registrandosi una correlazione con la sinistrosità per questi soggetti.

5. Nella popolazione di conducenti sanzionati esclusivamente per guida in stato di ebbrezza alcolica, i soggetti che hanno avuto almeno un sinistro stradale presentano una maggiore durata del punto di fissazione più prolungato, rispetto ai soggetti che non erano incorsi in incidenti stradali. Questa tipologia di fissazione, oltre a denotare una minore vivacità ed attenzione della funzione visiva, potrebbe comportare uno squilibrio nelle risorse destinate al controllo delle condizioni del traffico. Ciò risulta sostenuto dalla ulteriore evidenza che i soggetti coinvolti in incidenti stradali presentano una minore estensione dell'area esplorata e una maggiore percentuale di recidiva (di guida in stato di ebbrezza) rispetto ai conducenti non incorsi in incidenti stradali.

Inoltre, i soggetti recidivi per guida in stato di ebbrezza alcolica presentano maggiormente, rispetto ai non recidivi, una coincidenza del primo punto di fissazione con il punto di osservazione più prolungato; presentano anche una minore esplorazione visiva. Sembra dunque esserci una corrispondenza di fondo

nello studio dell'efficienza visiva dei soggetti sanzionati rispetto ai fattori di maggior rischio, ovvero incidenti e recidiva.

Dunque, dalla discussione preliminare dei principali risultati è possibile derivare le seguenti considerazioni:

a) esiste una convergenza di evidenze tra i diversi studi condotti nella medesima popolazione di sanzionati che suggerisce effettivamente l'esistenza di varie forme di compromissione cognitiva di varia entità che risente altresì di fattori endogeni (età), sociodemografici (scolarità) ed esogeni (assunzione di farmaci).

b) la scelta dei test psicometrici impiegati era riferita allo studio dei principali requisiti psicofisici la cui integrità è essenziale per la conduzione di veicoli a motore in condizione di sicurezza (memoria a breve termine, memoria di lavoro, attenzione, esplorazione visiva) nonché da evidenze scientifiche di danni neurotossici alcol-indotti (strutture anatomiche principalmente interessate). I tre test psicometrici somministrati (CRT, RCT e VS) si sono mostrati sensibili – per il parametro “tempi di reazione” - all'effetto dell'età e all'assunzione di farmaci psicoattivi e gastroprotettori. Questo significa aggiungere preziose informazioni al bagaglio di competenze dei medici che prescrivono farmaci psicotropi e dei medici chiamati alla valutazione dell'idoneità alla guida. Un soggetto di età adulta assuntore di farmaci notoriamente riconosciuti come compromettenti la performance o in terapia con gastroprotettori potrà senza dubbio considerarsi soggetto a rischio per la sicurezza del traffico sia per il significativo rallentamento psicomotorio osservato in condizioni “*drug free*”, sia per probabili interazioni in acuto (assunzione combinata di alcol e farmaci). Si impongono in queste attività mediche una maggiore attenzione all'informazione da fornire ai medesimi conducenti, contraddistinti da un basso livello di istruzione.

c) la valutazione del pattern di osservazione visiva si è rivelata un innovativo, adeguato e oggettivo strumento di valutazione dell'attenzione ed efficienza visiva, strettamente correlata all'abilità di guida. I conducenti recidivi e coinvolti in incidenti stradali presentano segni effettivi di compromissione di queste capacità. Certamente l'impiego dell'eye tracker richiede maggiori competenze rispetto a quelle richieste per l'impiego dei precedenti test.

d) nei soggetti sanzionati sia per alcol che per sostanze stupefacenti emerge, come atteso, una maggiore compromissione della performance rilevabile sia in eye tracking che mediante Choice Reaction Time test. E' probabile che la concomitante esposizione a plurimi fattori, ognuno con riconosciuto potenziale neurotossico, si esplichino in una più palese dimostrazione di compromissione della performance.

In conclusione,

Identificazione del profilo di un conducente a rischio

I risultati ottenuti ci consentono di derivare elementi tecnici per l'identificazione di un profilo di rischio specifico (per incidenti, recidiva e compromissione della performance da uso di alcol, droghe e farmaci) per il conducente sanzionato ex artt. 186 e 187 del CdS. I medesimi elementi tecnici potrebbero altresì essere riferiti all'uso di macchinari/mansioni pericolose, rientrando comunemente nel complesso sistema di interazione uomo-macchina.

Ruolo dei test psicometrici nella valutazione dell'idoneità alla guida

I test CRT, RCT e VS sono sensibili nel rilevare condizioni di rallentamento psicomotorio multifattoriale, ma non risultano direttamente correlati alle condizioni di recidiva o sinistrosità. Si caratterizzano per semplicità nella somministrazione e, soprattutto, nella estrazione dei dati e loro rispettiva interpretazione. I costi sono contenuti e viene mantenuto il principio di obiettività nella valutazione dell'idoneità alla guida.

Ruolo dell'eye tracker nella valutazione dell'idoneità alla guida

Obiettivamente, l'eye tracker trova idoneo impiego nello studio di informazioni concernenti il focus attentivo di un soggetto e pertanto di processi cognitivi, che tipicamente non possono essere osservati direttamente. Nelle sedute di eye tracking la raccolta dati del pattern visivo può essere condotta senza che il soggetto testato compia alcuna azione. E questo è particolarmente rilevante quando si studino processi cognitivi che sono facilmente disturbabili (Underwood et al., 2003). Nonostante potenzialità e obiettività di rilevazione dei dati, non vi sono ancora evidenze di impiego dell'eye tracker nella valutazione dell'idoneità alla guida.

Ciononostante, i dati ottenuti nella presente attività di ricerca risultano interessanti e promettenti. Le discriminazioni ottenute, pur nell'eterogeneità della popolazione, tra sanzionati recidivi/non recidivi e dei conducenti coinvolti in incidenti stradali alcol-correlati da coloro che non erano mai incorsi in tali incidenti, pongono aspettative di valore diagnostico integrativo nella medicina del traffico e preventiva.

Posto che la compromissione cognitiva e psicomotoria non si configura né come conseguenza costante dell'abuso alcolico ma piuttosto affonda le sue radici in una eziologia multifattoriale e, soprattutto, non si

manifesta attraverso una uniforme presentazione cognitiva, deve essere consolidato il principio, in sede di valutazione dell'idoneità alla guida, di non esprimere giudizio medico-legale generalizzato alla mera applicazione delle risultanze laboratoristiche – concetto già ben saldo nella ordinaria routine della Medicina Legale di Ancona. L'eterogeneità della popolazione dei soggetti sanzionati, il ventaglio di forme di compromissione neurocognitiva e psicomotoria dalla subdola presentazione clinica ordinaria e l'elevato numero di co-fattori di rischio (endogeni ed esogeni) che può accrescere ulteriormente la pericolosità dell'utente della strada, impone una stretta valutazione individualizzata e integrata per aumentare valore clinico e preventivo al servizio svolto.

BIBLIOGRAFIA

- Anton RF et al., "The effect of drinking intensity and frequency on serum carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyl transferase levels in outpatient alcoholics" *Alcohol Clin Exp Res* 22: 1456-1462, 1998.
- Anttila T, Helkala EL, Viitanen M, et al., "Alcohol drinking in middle age and subsequent risk of mild cognitive impairment and dementia in old age: a prospective population based study" *BMJ* 4;329(7465):539, 2004.
- Bagga D, Khushu S, Shilpi M et al. "Impaired visual information processing in alcohol-dependent subjects: a proton magnetic resonance study of the primary visual cortex" *J. Stud. Alcohol Drugs* 75, 817-826, 2014.
- Ball DM, Glue P, Wilson S, Nutt DJ. "Pharmacology of saccadic eye movements in man" *Psychopharmacology* 105:361-367, 1991.
- Ball LJ, Lucas EJ, Miles JNV et al., "Inspection times and the selection task: What do eye-movements reveal about relevance effect?" *Quarterly Journal of Experimental Psychology*; 56A,1053-1077, 2003.
- Barbaro V, Bartolini P, Calcagnini G, Censi F. "Pupillometria digitale: problematiche, soluzioni tecnologiche e prospettive" *Istituto Superiore della Sanità, Rapporti ISTISAN*, Roma. 2000; p.46.
- Becker W & Fuchs AF "Lid-eye coordination during vertical gaze changes in man and monkey" *J Neurophysiol* 60:1227-1252, 1988.
- Benedetto S, Pedrotti M, Minin L, Baccino T, Re A, Montanari R "Driver workload and eye blink duration" *Transportation Research Part F: Traffic Psychology and Behaviour* Volume 14, Issue 3, May 2011, pp. 199–208.
- Borini P, Gulmaraes RC, Borini SB "Possible hepatotoxicity of chronic marijuana usage" *Sao Paulo Med J* 122(3):110-16, 2004.
- Brookings JB, Wilson GF, Swain CR(Pr. Psychophysiological responses to changes in workload during simulated air traffic control. *Biological Psychology*. 1996 ; 42,361-377
- Bruneau D, Sasse MA, McCarthy J "The Eyes Never Lie: The Use of Eye Tracking Data in HCI Research" *Proceedings of the CHI'02 Workshop on Physiological Computing*, 2002.
- Chang L, Yakupov R, Cloak C, Ernst T "Marijuana use is associated with a reorganized visual-attention network and cerebellar hypoactivation" *Brain* May129(Pt 5):1096-112, 2006.
- Crean RD, Crane NA, Mason BJ "An evidence based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions" *J Addict Med* 5(1):1-8; 2011.
- Ellenbogen MA, Schwartzman AE "Selective attention and avoidance on a pictorial cueing task during stress in clinically anxious and depressed participants" *Behav Res Ther* 47(2):128-38, 2009.
- Eriksen BA & Eriksen CW "Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a non search task" *Percept Psychophysics* 16: 143-146, 1974.
- ETSC – European Transport Safety Council "Drink Driving: Young Drivers and Recidivist Offenders", 2008.
- Fell JC "Repeat DUI offenders: their involvement in fatal crashes". In Utzelmann, Berghaus & Kroj (Eds.), *Alcohol, drugs and traffic safety*-92 (pp. 1044-1049). 1993.
- Ferrara S. D. & Giorgetti R. "Sostanze psicoattive e reati della strada" in F. Carrieri, R. Catanesi, Abuso di sostanze e condotte criminali, Giuffrè, Milano pp. 322, 2004.
- Fine EW, Steer RA "Short-term spatial memory deficits in men arrested for driving while intoxicated" *Am J Psychiatry* 136(4B):594-7, 1979.

- Ganong WF "Fisiologia Medica" *Piccin, Padova Ottava edizione* 1987; pp.144.
- Giorgetti R, Brandimarti F, Centola C, Cavarzeran F, Tagliabracci A "Accident-Proneness of DUI Offenders in Treatment with Medications" *2010 Conference, Meeting of International Council of Alcohol, Drugs and Traffic Safety*, August 22-26, 2010, Oslo Congress Centre.
- Glass RJ, Chan G, Rentz D "Cognitive impairment screening in second offense DUI programs" *Journal of Substance Abuse Treatment* 19, 369-373, 2000.
- Glue P "The pharmacology of saccadic eye movements" *J Psychopharmacol* 5:377-387, 1991.
- Goldberg HJ & Wichansky AM "Eye tracking in usability evaluation: A practitioner's guide", 2003.
- Goldberg JH, Kotval XP "Computer Interface Evaluation Using Eye Movements: Methods and Constructs" *International Journal of Industrial Ergonomics* 24: 631-645, 1999.
- Goodman J, Packard MG "The influence of cannabinoids on learning and memory processes of the dorsal striatum" *Neurobiol Learn Mem* 125:1-14, 2015.
- Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J "Neurotoxicity of drugs of abuse--the case of methylenedioxyamphetamines (MDMA, ecstasy), and amphetamines" *Dialogues Clin Neurosci*11(3):305-17, 2009.
- Gregory RL "Eye and brain" *The psychology of seeing* 1990.
- Griffiths AN, Marshall RW, Richens A "Saccadic eye movement analysis as a measure of drug effects on human psychomotor ability" *Br J Clin Pharmacol* 18: 73-82, 1984.
- Hanson E "Focus of attention and pilot error" *Proceedings of the Eye Tracking Research and Applications Symposium* 2004.
- Harper C "The incidence of Wernicke's encephalopathy in Australia—a neuropathological study of 131 cases" *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46:593-8, 1983.
- Hart CL, Marvin CB, Silver R, Smith EE "Is cognitive functioning impaired in methamphetamine users? A critical review" *Neuropsychopharmacology* 37(3):586-608, 2012.
- Hauland G "Measuring team situation awareness by means of eye movement data" *Proceedings of HCI International* Vol. 3 pp. 230-234, 2003
- Helander A, Vabo E, Levin K, Borg S "Intra- and interindividual variability of carbohydrate-deficient transferrin, gamma-glutamyltransferase, and mean corpuscular volume in teetotalers" *Clin Chem* 44: 2120-2125, 1998.
- Henderson JM "Human gaze control during real-world scene perception" *Trends Cogn Sci* 7(11):498-504, 2003.
- Hermann D, Smolka MN, Klein S et al. "Reduced fMRI activation of an occipital area in recently detoxified alcohol-dependent patients in a visual and acoustic stimulation paradigm" *Addiction Biology* 12,117-121, 2007.
- Hoeks B & Levelt WJM "Pupillary Dilation as a Measure of Attention: A Quantitative System Analysis" *Behavior Research Methods, Instruments & Computers* 25(1): 16-26, 1993.
- Hoffman JE & Subramaniam B "Saccadic eye movements and visual selective attention" *Perception and Psychophysics* 57, 787-795, 1995.
- Holmqvist K & Nyström M "Eye tracking. A comprehensive guide to methods and measures" *Oxford University Press*, 2011
- Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione del Ministero delle Politiche Agricole Alimentari e Forestali. (INRAN). Bevande alcoliche: se sì, solo in quantità controllata. Roma, Italia: INRAN; 2003. http://www.inran.it/files/download/linee_guida/lineeguida_07.pdf

- Just MA & Carpenter PA "Eye fixations and cognitive processes" *Cognitive Psychology* 8,441-480, 1976.
- Kahneman D "Attention and effort" *Prentice Hall* 1973.
- Kennard DW & Glaser GH "An analysis of eyelid movements" *J Nerv Mental Dis* 31-48, 1964.
- Kübler A, Murphy K, Garavan H "Cocaine dependence and attention switching within and between verbal and visuospatial working memory" *Eur J Neurosci* 21(7):1984-92, 2005.
- Lansdown TC "Drivers visual allocation and the introduction of intelligent transport system" *Proceeding of Institution of Mechanical Engineers, Part D: Journal of Automobile Engineer* 1, 214(6): 645-652, 2000.
- Lapham S.C. "The limits of tolerance: convicted alcohol-impaired drivers share experiences driving under the influence" *The Permanente Journal* 14(2): 26-30, 2010 .
- Law B, Atkins MS, Kirkpatrick AE, Lomax AJ "Eye gaze patterns differentiate novice and experts in a virtual laparoscopic surgery training environment" *Proceedings of the Eye Tracking Research and Applications Symposium* 41-48, 2004.
- Manning KA & Evinger C "Different forms of blinks and their two-stage control" *Exp Brain Res* 64: 579-588, 1986.
- Marshall S "Method and apparatus for eye tracking and monitoring pupil dilation to evaluate cognitive activity" *U.S. Patent* 2000.
- Morad Y, Lemberg H, Yofe N, Dagan Y "Pupillography as an objective indicator of fatigue" *Curr Eye Res* 21: 535-542, 2000.
- Moser A, Heide W, Komft D "The effect of oral ethanol consumption on eye movements in healthy volunteers" *J Neurol* 245:542-550, 1998
- Mundle G, Ackermann K, Munkes J, Steinle D, Mann K "Influence of age, alcohol consumption and abstinence on the sensitivity of carbohydrate-deficient transferrin, gamma-glutamyltransferase and mean corpuscular volume" *Alcohol* 34:760-766, 1999.
- National Highway Traffic Safety Administration* "Drugged driving expert panel report: a consensus protocol for assessing the potential of drugs to impair driving" March 2011.
- Oscar-Berman M. & Marinkovic K. "Alcoholism and the brain: an overview", *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* 27 (2), 2003.
- Ouimet MC, Brown TG, Nadeau L, et al. "Neurocognitive characteristics of DUI recidivists" *Accident Analysis and Prevention* 39, 743-750, 2007.
- Parsons OA "Neurocognitive deficits in alcoholics and social drinkers: a continuum?" *Alcohol Clin Exp Res* 22(4):954-61, 1998.
- Parson OA & Nixon SJ "Cognitive functioning in sober social drinkers: a review of the research since 1986" *Journal of Studies on Alcohol* 59(2):180-190, 1998.
- Pearson P & Timney B "Effects of moderate blood alcohol concentrations on spatial and temporal contrast sensitivity" *Journal of Studies on Alcohol* 59,163-173, 1998.
- Pekka S et al., "Possible reasons why heavy drinking increases CDT" *Clin. And Exp Res* 25(1), 2001.
- Penning R, Veldstra JL, Daamen AP, et al., "Drug of Abuse, driving and traffic safety" *Curr Drug Abuse Rev* 3(1):23-32, 2010
- Pomplun M & Sunkara S "Pupil dilation as an indicator of cognitive workload in Human-Computer Interaction" *Proceedings of HCI International* Vol 3 (pp. 542-546), 2003.
- Potamitis T, Slade SV, Fitt AW, et al., "The effect of pupil dilatation with tropicamide on vision and driving simulator" *Eye* 14: 302-306, 2000.

- Potvin S, Stavro K, Rizkallah E, Pelletier J. "Cocaine and cognition: a systematic quantitative review" *J Addict Med* 8(5):368-76, 2014.
- Rayner K "Eye movements and attention in reading, scene perception, and visual search" *Q J Exp Psychol (Hove)* 62(8):1457-506, 2009.
- Recarte MA & Nunes LM "Mental workload while driving: effects on visual search, discrimination, and decision making" *J Exp Psychol Appl* 9(2):119-37, 2003.
- Rehnström S, Simert G, Hansson JA et al. "Chronic hepatic encephalopathy. A psychometrical study" *Scand J Gastroenterol* 12(3):305-11, 1977.
- Ryback RS "The continuum and specificity of the effects of alcohol on memory. A review" *Q J Stud Alcohol* 32(4):995-1016, 1971.
- Roquelaure Y, Le Gargasson JF, Kupper S et al., "Alcohol consumption and visual contrast sensitivity" *Alcohol and Alcoholism* 30, 681-685, 1995.
- Rumar K "The basic driver error: late detection" *Ergonomics* 33, 1281-1290, 1990.
- Schulz S "MDMA & cannabis: a mini-review of cognitive, behavioral, and neurobiological effects of co-consumption" *Curr Drug Abuse Rev* 4(2):81-6.
- Shinar D "Looks are (almost) everything: where drivers look to get information" *Hum Factors* 50(3):380-384, 2008.
- Sillanaukee P et al., "Carbohydrate-deficient transferrin and conventional alcohol markers as indicators for brief intervention among heavy drinkers in primary health care" *Alcohol Clin Exp Res* 22:892-896, 1998.
- Spronk DB, van Wel JH, Ramaekers JG, Verkes RJ "Characterizing the cognitive effects of cocaine: a comprehensive review" *Neurosci Biobehav Rev* 37(8):1838-59, 2013.
- Stephens D. N. & Duka T. "Cognitive and emotional consequences of binge drinking: role of amygdala and prefrontal cortex" *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 12; 363(1507): 3169-3179, 2008.
- Sternberg S "Memory scanning: mental processes revealed by reaction time experiments" *Am Sci* 57: 421-457, 1969.
- Stibler H & Borg S "Carbohydrate composition of transferrin in alcoholic patients" *Alcohol Clin. Exp Res* 10:61-4, 1986.
- Tarter RE, Hegedus AM, Van Thiel DH et al. "Hepatic dysfunction and neuropsychological test performance in alcoholics with cirrhosis" *J Stud Alcohol* 47(1):74-7, 1986.
- Treisman AM & Gelade G "A Feature-Integration Theory of Attention" *Cognitive Psychology* 12, 97-136, 1980.
- Underwood G, Chapman P, Brocklehurst N, Underwood J, Crundall D "Visual attention while driving: sequence of eye fixation made by experienced and novice drivers" *Ergonomics* 46-6,629-646, 2003.
- van Steveninck ALI, Schoemaker HC, Pieters MS et al. "A comparison of the sensitivities of adaptive tracking, eye movement analysis, and visual analog lines to the effects of incremental doses of Temazepam in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 50: 172-180, 1991
- Veneri G, Rosini F, Federighi P, Federico A, Rufa A "Evaluating gaze control on a multi-target sequencing task: the distribution of fixations is evidence of exploration optimization" *Comput Biol Med* 42(2):235-244, 2012.
- Verster JC "DUI recidivism: an ongoing traffic safety concern" *Curr Drug Abuse Rev* 2(2):113-114, 2009.
- Walsh JM, de Gier JJ, Christopherson AS, Verstraete AG "Drugs and driving" *Traffic Inj Prev* 5(3):241-253, 2004.
- Wegner AJ, Günthner A, Fahle M "Visual performance and recovery in recently detoxified alcoholics" *Alcohol Alcohol* 36(2):171-9, 2001.

Yersin B et al., "Screening for excessive alcohol drinking. Comparative value of carbohydrate-deficient transferrin, gamma-glutamyltransferase, and mean corpuscular volume" *Arch Intern Med* 155:1907-1911, 1995.