



DIPENDENZA, TOLLERANZA, ASTINENZA

Gilberto Gerra, Amir Zaimovic

Centro Studi Farmacotossicodipendenze e Disturbi del Comportamento - Servizio Tossicodipendenze - Azienda ULS Parma

INTRODUZIONE

Per assumere il ruolo di sostanza d'abuso una sostanza psicoattiva deve essere dotata di capacità dopaminergiche cioè deve saper interferire in modo più o meno diretto sul tono dopaminergico a livello del sistema della gratificazione.

L'azione dopaminergica avviene in particolare nell'amigdala, nell'ippocampo e nel nucleus accumbens come substrato biologico del comportamento additivo cioè dell'effetto piacevole della droga o dell'alcool, dell'effetto gratificante che conduce il soggetto ad un condizionamento comportamentale: l'individuo vulnerabile sarà portato alla reiterazione dell'assunzione della sostanza o dell'alcool per provare nuovamente attraverso questa scorciatoia farmacologica il senso di gratificazione e di piacere.

Come si è detto l'approccio al sistema dopaminergico può avvenire anche in modo indiretto: in un certo senso è più l'aspettativa per la gratificazione a mobilitare il release di dopamina che non la fruizione della gratificazione.

ASPETTI SPECIFICI PER SINGOLA SOSTANZA

Addiction all'alcool

Secondo alcuni Autori, ad esempio, lo stimolo alla secrezione di dopamina da parte dell'alcool sarebbe mediato dall'attivazione dei neuroni oppioidi e dalla riduzione del controllo inibitorio sulla dopamina da parte del GABA. L'alcool è capace di incrementare la produzione di peptidi oppioidi e di attivare i recettori oppioidi in determinate aree del cervello. In letteratura sono state riportate significative alterazioni nel binding degli agonisti e degli antagonisti oppioidi sotto l'effetto dell'alcool, in relazione alla sua azione sulla fluidità della membrana neuronale.

Aumentati livelli di (endorfine e di met-enkefaline sono stati osservati durante l'assunzione acuta. L'alcool inibisce l'uptake dell'adenosina, inducendo quindi l'attivazione dei suoi recettori, la conseguente sintesi di AMPc a livello dei neuroni endorfinergici e dunque la sintesi di beta-endorfine.

Aumentate risposte del sistema delle enkefaline all'alcool nel nucleus accumbens sarebbero funzionalmente coinvolte nel comportamento del bere impulsivo e nella preference per l'alcool, e questo nel contesto di tutte le modificazioni dei peptidi oppioidi già descritte in precedenza.

La ripetuta esposizione a dosi anche ridotte di etanolo condizionerebbe una sensibilizzazione all'alcool che sembra coinvolgere i recettori NMDA, con una aumentata azione degli aminoacidi eccitatori.

Come si è visto, il sistema dei recettori GABAergici sembra essere un target cruciale dell'etanolo e anche i neuroni GABAergici partecipano ai processi di sensibilizzazione all'alcool: la sensibilizzazione avviene in modo non uniforme, con significative differenze tra l'una e l'altra area del cervello in cui sono collocati i neuroni GABA-A.

Viene appunto sostenuta da Koob l'ipotesi secondo la quale il sistema di rinforzo, o gratificazione, attivato dall'alcool, rappresenterebbe un insieme complesso che comprende il coinvolgimento dei recettori GABA-A, il release dei peptidi oppioidi e della dopamina, l'inibizione dei recettori dell'acido glutamico e un'interazione con i neuroni serotoninergici.

Addiction alla cocaina

Il ruolo della cocaina nell'indurre un condizionamento e nel sostenere il meccanismo additivo passa sicuramente attraverso l'attivazione del sistema dopaminergico e, come risulta da una consistente mole di evidenze scientifiche, attraverso un'azione più diretta ed incisiva delle altre sostanze da abuso.

Anche per ciò che concerne la cocaina sono state dimostrate interferenze attraverso altri neurotrasmettitori sempre polarizzati alla fine sulla via dopaminergica: interazioni tra neuroni dopaminergici e quelli del sistema NMDA sono state descritte per spiegare l'azione della cocaina che sarebbe modulata da alcuni farmaci NMDA antagonisti.

Le modalità biologiche attraverso le quali la cocaina ottiene un effetto gratificante sono molto complesse e chiamano in causa anche le reazioni ormonali periferiche, in particolare la funzione dell'asse ipotalamo - ipofisi - surrene: secondo dati ottenuti nell'animale da esperimento la surrenalectomia, e cioè il venir meno della secrezione di cortisolo, vanifica l'effetto gratificante della cocaina. Tali dati non sono stati replicati interamente in soggetti umani sottoposti a pretrattamento con ketoconazolo, farmaco che interferisce con la sintesi del cortisolo surrenalico, ma in ogni caso non è possibile ricondurre la capacità della cocaina di condizionare il comportamento additivo ad un solo neurotrasmettitore, e alla via della gratificazione in sé.

Addiction all'eroina

Il ruolo gratificante e pertanto additivo degli oppiacei avviene ovviamente attraverso la componente euforizzante propria della stimolazione dei recettori oppioidi μ , ma anche per queste sostanze la "via finale" del piacere sarebbe quel sistema mesolimbico dopaminergico che coinvolge ippocampo, amigdala, lobo limbico e nucleo ventrale del putamen. I sistemi recettoriali μ e κ agirebbero in modo opposto sul tono dell'umore, evidentemente con la finalità di ottenere un equilibrio ben bilanciato, essendo lo stimolo sul sistema μ gratificante ed euforizzante: al contrario il sistema κ porterebbe a una condizione disforica e antagonista degli effetti μ .

Addiction agli amfetamino-derivati

Ovvio aspettarsi che gli amfetamino-derivati giochino il loro ruolo additivo anch'essi interferendo con le vie delle monoamine cerebrali e, oltre che alla loro azione sul reuptake delle catecolamine, coinvolgano anche il sistema dopaminergico. L'ecstasy sembra esercitare un ruolo additivo riuscendo a indurre la place preference nell'animale da esperimento. L'azione dell'ecstasy sulla funzione dopaminergica è stata documentata sia nell'animale che nell'uomo, con interferenze dei farmaci antidopaminergici come l'aloiperidolo sull'effetto eccitante dell'MDMA, non estensibili agli effetti soggettivi.

Addiction a cannabis e nicotina

Infine, anche per la cannabis e per la nicotina è riconosciuto che la capacità di creare dipendenza psichica e cioè addiction passi attraverso l'attivazione del sistema della gratificazione e del tono dopaminergico.

La relazione tra anandamide, il ligando naturale per i recettori della cannabis, e dopamina è stata ben documentata ed il THC è stato trovato capace di attivare la secrezione di dopamina nell'accumbens. Attraverso i recettori colinergici, la nicotina stimolerebbe a sua volta il sistema mesolimbico, fondando su questa attivazione del reward system la sua capacità additiva.

Recentemente una via comune che include l'azione dei cannabinoidi e quella degli oppioidi sembra essere stata identificata a dimostrare le possibili interferenze sulla percezione delle gratificazioni tra marijuana e oppiacei: un sinergismo, e cioè un effetto di potenziamento, è stato documentato tra sistema dei recettori oppioidi e sistema dei recettori per i cannabinoidi. Un altro gruppo di ricercatori descrive fenomeni di tolleranza crociata tra i due sistemi recettoriali degli oppioidi e dei cannabinoidi, con fenomeni di potenziamento vicendevole.

Appare suggestivo pensare, a questo punto, che i così frequenti rilievi anamnestici riportati nella storia degli eroinomani, inerenti il protratto impiego di cannabis prima del passaggio all'eroina, non rappresentino soltanto un percorso socio-culturale consueto nella evoluzione della tossicodipendenza, ma piuttosto un avvicinarsi di sostanze in cui l'assunzione della prima (marijuana) prepara un assetto nel biochimismo cerebrale propedeutico alla dipendenza dalla seconda (morfinici).

In questo caso una relazione a carattere additivo sembra essere sostenuta da azioni concomitanti di più sostanze capaci di agire sul reward system.

Anche per l'azione gratificante della cocaina, connessa con il release di dopamina di cui si è parlato, aumento di dopamina che nell'animale da esperimento è stato visto ammontare a circa il 400%, si è visto che il pretrattamento con ecstasy incrementa la secrezione di dopamina all'800%, con un notevole sinergismo. Questo sinergismo potrebbe tradursi in un vero e proprio potenziamento della capacità di creare dipendenza indotto dall'insieme delle due sostanze.

LA DIPENDENZA QUANDO LA GRATIFICAZIONE È AFFIEVOLITA

Al momento in cui da molti anni il paziente utilizza le sostanze e la capacità di gratificazione è molto affievolita si verifica un nuovo meccanismo di dipendenza. La tolleranza riduce l'attivazione del reward system e anche il rapporto di auto-cura che si instaura tra individuo e sostanza perde la sua consistenza. Il farmaco di cui il soggetto abusa produce soltanto conseguenze negative: dopo dodici anni di assunzione continua l'eroina o la cocaina non sono gratificanti e non migliorano i sintomi connessi alla comorbidità psichiatrica, anzi li aggravano. A questo punto, secondo studi condotti da Nora Volkow con tecniche di brain imaging, una iper-attivazione del nucleo orbito-frontale, cioè del "drive", porta alla reiterazione ad oltranza del comportamento compulsivo verso la sostanza, a dispetto degli effetti negativi e delle conseguenze drammatiche sul piano sociale, dei danni alla salute, dei terribili problemi relazionali. Nelle condizioni ordinarie e fisiologiche il drive (nucleo orbito-frontale) interagisce in

modo strettissimo e coordinato con il sistema della gratificazione: in questo modo si instaurano i meccanismi condizionati e allo stesso modo si estinguono, nel momento in cui, per diverse volte, la gratificazione vera e propria non fa seguito al comportamento additivo. Al contrario, dopo tanti anni di stimolazione cronica del nucleo orbito-frontale da parte dei centri del piacere, il drive pare “svincolarsi” dai sistemi di controllo e assumere un ruolo proprio indipendente, che non risente più degli stimoli positivi e negativi. L'iperattività del nucleo orbito-frontale, dimostrata con la PET, sarebbe associata ad elevati livelli di craving, indipendentemente dalle gratificazioni, e da una inarrestabile e irrazionale compulsione verso la sostanza, a forte componente auto-distruttiva.

IL MECCANISMO DELLA TOLLERANZA NEI CONFRONTI DELLE SOSTANZE PSICOATTIVE

Una molteplicità di meccanismi presiede all'instaurarsi della tolleranza nei confronti delle sostanze psicoattive, ma le reali cause di questa forma di adattamento dell'organismo rimangono ancora non completamente spiegate. Dal punto di vista farmacologico il concetto di tolleranza implica, com'è noto, una progressiva perdita di efficacia della sostanza a parità delle dosi utilizzate. La tolleranza insorge in relazione alla ripetuta esposizione dell'individuo alla sostanza (tolleranza cronica) ma sono descritti anche meccanismi che condizionano l'instaurarsi acuto della stessa (Steward, 1993).

Tolleranza agli oppiacei

Tra i meccanismi biologici della tolleranza agli oppiacei, uno dei principali sembra si possa attribuire al venir meno dell'accoppiamento tra il recettore oppioide e la proteina G (guanine nucleotide binding protein), struttura che consente di trasferire all'interno della cellula gli effetti del legame recettoriale con gli oppioidi.

Il mancato accoppiamento con la proteina G appare essere più funzionale che fisico, risultando in una perdita della capacità, da parte della proteina G, di scambiare le molecole dell'energia guanosina-difosfato con guanosina-trifosfato. L'alterazione della G proteina si associa alle vere e proprie caratteristiche comportamentali della tolleranza cui invece non sembrano corrispondere le alterazioni della sensibilità dei recettori oppioidi: infatti una down regolazione dei recettori oppioidi può avvenire dopo che la tolleranza si è già instaurata, indicando come la sensibilità recettoriale in sé non sia imprescindibilmente connessa con la tolleranza. In ogni caso è stata descritta una grande variabilità dei meccanismi recettoriali nell'instaurarsi della tolleranza in relazione alle diverse tipologie di recettori oppioidi.

Il trattamento a lungo termine con la morfina produce una vera e propria desensibilizzazione e down-regolazione recettoriale che appare cruciale, secondo recenti studi, nello sviluppo della tolleranza per gli oppioidi. Altri meccanismi di neuro-adattamento all'uso cronico degli oppioidi comportano una up- regolazione della via dell'AMPciclico, sebbene non sia ben chiaro come in ultima analisi tale incremento di attività si traduca in un meccanismo di tolleranza. In ogni caso la desensibilizzazione si immagina avvenga in relazione al mancato accoppiamento tra il recettore e la proteina G, di cui si è detto, a cui fa seguito un'internalizzazione del recettore stesso da parte della membrana cellulare. Questo processo avviene già pochi minuti dopo l'esposizione all'agonista e comporta una fosforilazione delle “loops” (cioè delle anse) intracellulari del recettore attivato, con conseguente riduzione di efficacia della sostanza agonista oppioide.

Il livello di sodio intracellulare condizionerebbe, secondo alcuni, lo sviluppo della tolleranza agli oppiacei: la riduzione della attività Na⁺- K⁺- ATPasi indotta dai morfinici sarebbe implicata nello sviluppo della tolleranza e connessa con le alterazioni recettoriali di cui si è parlato.

Da ultimo occorre ricordare che la complessità estrema delle relazioni tra recettori oppioidi diversi, le interazioni e le reazioni crociate, rendono difficile investigare i meccanismi associati allo sviluppo della tolleranza: il fenomeno della dimerizzazione che coinvolge recettori oppioidi

di tipo diverso può ottenere reazioni sinergiche o interferenze di agonisti per un tipo di recettore sui recettori di un altro tipo.

Tolleranza alla cocaina

Utilizzando meccanismi di discriminazione e di auto-stimolazione nell'animale da esperimento è stato dimostrato l'insorgere della tolleranza per la cocaina già una settimana dopo l'assunzione cronica della stessa. L'instaurarsi della tolleranza dipende dalle dosi di cocaina impiegate, dalla durata del periodo di assunzione e dalla frequenza dell'uso: in generale il meccanismo sottostante questo effetto può coinvolgere una attenuazione assoluta o relativa della risposta di dopamina alla cocaina nel nucleo accumbens dopo l'esposizione ripetuta. In questa fase di tolleranza alla cocaina anche le vie afferenti ed efferenti del nucleus accumbens mostrano una ridotta attività metabolica. Allo stesso modo, una attenuazione della risposta del gene che codifica per il recettore dopaminergico, indotta dalla cocaina, può essere correlata a una desensibilizzazione recettoriale dei D1 recettori. I meccanismi di adattamento intracellulare all'esposizione alla cocaina comprendono anche l'espressione genica della sintesi di dinorfina, capace, in quanto sostanza oppioide, di modulare e ridurre le risposte comportamentali alla successiva assunzione di cocaina. Sicché un insieme di meccanismi farmaco-dinamici, in associazione con la diminuita risposta di dopamina, contribuiscono allo sviluppo della tolleranza per gli effetti gratificanti della cocaina.

Secondo altri studi il release della dopamina nell'accumbens indotto dalla cocaina sarebbe mediato attraverso una azione della stessa sui recettori 5HT₃ per la serotonina, e la reiterata esposizione alla cocaina indurrebbe una down-regolazione dei recettori serotoninergici 5-HT₃, costituendo un altro meccanismo capace di spiegare l'instaurarsi della tolleranza. I recettori 5-HT₃ sarebbero implicati anche nella sensibilizzazione comportamentale alla cocaina, i cui meccanismi non sono mai stati spiegati in modo esauriente.

La deplezione delle monoamine cerebrali, indotta da una protratta inibizione del transporter della dopamina e delle catecolamine, può indurre la tolleranza, congiuntamente a cambiamenti della sensibilità recettoriale post-sinaptica che a loro volta modulano le risposte alla cocaina: il transporter della dopamina andrebbe incontro a un adattamento indotto dall'esposizione alla cocaina che sarebbe capace di sostenere il binge per la cocaina stessa. Infatti il soggetto tenta di superare la soglia della tolleranza utilizzando dosi elevate della sostanza.

Altri meccanismi neuro-ormonali possono produrre quella condizione che viene definita tolleranza inversa, o sensibilizzazione alla cocaina, che ancora non è stata completamente chiarita: una up-regolazione temporale dei recettori D1 potrebbe spiegare il fatto che la reiterata esposizione alla sostanza addirittura aumenti la sensibilità alla stessa, piuttosto che attenuarla.

La tolleranza inversa è estremamente importante nel ridurre la "maneggevolezza" della cocaina: infatti il cocainomane dovrà aumentare continuamente le dosi per ottenere gli effetti attesi dalla cocaina, a causa della tolleranza diretta, ma a concentrazioni sempre più ridotte vedrà comparire effetti indesiderati quali nervosismo, irritabilità, tachicardia, agitazione psicomotoria e disforia, in relazione alla tolleranza inversa.

La sensibilizzazione alla cocaina sarebbe sostenuta da un meccanismo post-sinaptico, un incremento appunto della relazione tra dopamina e recettore D1, con aumento della attività della adenilciclasi nel nucleo accumbens. Nell'animale da esperimento non sarebbero state escluse implicazioni del sistema oppioide nello sviluppo di tale sensibilizzazione, essendo il naltrexone capace di contrastare le capacità di rinforzo della cocaina.

La tolleranza inversa, o sensibilizzazione all'effetto della cocaina, sosterebbe il meccanismo del priming: una volta instauratasi, questa sensibilizzazione appare essere mantenuta da meccanismi biochimici di lunga durata, costituendo le basi per lo scatenamento del condizionamento all'assunzione di cocaina anche a una certa distanza dall'interruzione della sostanza addittiva. Secondo questi studi la espressione del gene c-fos indurrebbe il cambiamento della relazione tra dopamina e recettore dopaminergico.

La “cascata” della sensibilizzazione alla cocaina comporta dunque una attivazione del recettore D1, relativa a un intenso incremento della secrezione di dopamina, seguita da una attivazione della adenilciclasa, un aumento dell'AMPciclico, l'attivazione della protein-kinasi A e i conseguenti processi di fosforilazione. L'altra via della sensibilizzazione alla cocaina comprende l'attivazione dei recettori NMDA, con aumentato release di glutamina, aumentata concentrazione intracellulare di Ca-ioni, formazione del complesso Ca-calmodulina, e la fosforilazione di alcune proteine. Sono evidenti le attivazioni di geni specifici che presiedono a questi processi di sensibilizzazione alla cocaina: una sorta di neuroplasticità del cervello esposto alla cocaina che modifica la sua funzione a partire da espressioni geniche nucleari.

Il sistema oppioide κ sembra a sua volta essere responsabile della tolleranza alla cocaina: alterazioni dell'espressione del gene che codifica per la dinorfina e del gene dei recettori κ sono state documentate in soggetti esposti alla somministrazione cronica di cocaina.

Tolleranza alle benzodiazepine

Da ultimo anche per le benzodiazepine sono oggi riconosciuti i meccanismi biologici che conducono allo sviluppo della tolleranza. L'utilizzo di flumazenil, debole agonista parziale dei recettori per le benzodiazepine, impiegato in un ruolo pratico di antagonista in terapia, comporta una crisi astinenziale nel soggetto esposto alle benzodiazepine soltanto sino a sette-otto giorni: in seguito, già a 14 giorni, il flumazenil perde la sua capacità di scatenare astinenza; i recettori per le benzodiazepine mostrano una alterazione funzionale con l'instaurarsi della tolleranza.

Che cosa accada nel complesso gabaergico esposto per un periodo protratto alle benzodiazepine sembrano spiegarlo alcuni studi che hanno evidenziato una perdita dell'accoppiamento tra sito di legame delle benzodiazepine stesse e sito di legame del GABA: il binding (legame) delle BZD sensibilizzava in una condizione di accoppiamento funzionale il recettore Gabaergico con la conseguenza dell'efficacia delle BZD a produrre gli effetti attesi; al momento in cui per ragioni steriche l'accoppiamento viene meno, il legame di alte dosi di BZD perde la sua efficacia e si viene a manifestare la condizione della tolleranza. Tra questi studi emerge la capacità del flumazenil di produrre un vero e proprio “reset” del recettore Gabaergico con il reinstaurarsi del coupling tra sito del GABA e il sito delle BZD e il ripristino della sensibilità alle BZD che, in ultima analisi, significa il venir meno della tolleranza.

IL MECCANISMO DELL' ASTINENZA DA SOSTANZE PSICOATTIVE

La condizione imprescindibile per poter parlare di dipendenza fisica dalle sostanze psicoattive è che si verifichi una sindrome astinenziale, al momento dell'interruzione dell'assunzione, dopo l'impiego protratto della sostanza stessa.

Un'ipotesi cruciale rispetto all'insorgere dell'astinenza da oppiacei è stata formulata molti anni orsono da Gold e Kleber che riferirono al locus coeruleus, e alla sua iperattività adrenergica, sottratta all'inibizione oppioide, l'espressione della sintomatologia connessa all'interruzione dell'assunzione di eroina in soggetti dipendenti: il deficit di secrezione degli oppioidi endogeni, che sarebbe indotto dalla prolungata assunzione di oppioidi esogeni, comporta una incapacità al controllo della sintomatologia prodotta dal release di catecolamine nel coeruleus. Sulla base di questa ipotesi da molti anni viene impiegata la clonidina, agonista alfa-adrenergico presinaptico capace di controllare il release di catecolamine, per il trattamento della crisi di astinenza da oppiacei.

Che la prolungata assunzione di oppiacei possa inibire la sintesi degli oppioidi endogeni, con conseguenze sull'astinenza, è stato dimostrato verificando addirittura la interferenza della morfina sulla espressione del gene che codifica per la pro-oppio-melanocortina (POMC) e sui livelli di beta-endorfine e di encefalite.

Più recentemente solo il coinvolgimento del locus coeruleus è stato messo in discussione, con ulteriori ipotesi che chiamano in causa, nel produrre la crisi astinenziale da oppiacei, anche

la sostanza grigia periacqueduttale e strutture indipendenti dal sistema noradrenergico. L'amigdala, considerata da alcuni coinvolta nei meccanismi dell'astinenza, non sembra partecipare appieno allo scatenarsi dell'astinenza.

L'iperattività dei neuroni noradrenergici nel *coeruleus* sembra connessa con alterazioni del sistema recettoriale NMDA: gli aminoacidi eccitatori (glutammico e aspartico) giocherebbero un ruolo fondamentale sia nello sviluppo della dipendenza, che nella induzione dei sintomi astinenziali. L'espressione dei segni d'astinenza precipitati dal glutammato o dal naloxone è stata completamente bloccata in condizioni sperimentali dagli antagonisti dei recettori NMDA, suggerendo di nuovo l'esistenza di un meccanismo post-sinaptico recettoriale NMDA a sostegno della astinenza da oppiacei.

Secondo altri Autori la sintomatologia astinenziale dagli oppiacei comprende una iperattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), che a sua volta è connessa all'ipertono alfa-1-e alfa-2- adrenergico e che può associarsi ai sintomi soggettivi e alla disforia che accompagnano la sintomatologia più tipica dell'astinenza da oppiacei.

E ancora, occorre immaginare che il release di catecolamine, serotonina, acido glutammico e GABA, verificato nel *locus coeruleus* in condizioni astinenziali, non è un meccanismo specifico, ma comune, in risposta a diverse altre modalità di stress o di attivazione relativamente alla percezione del dolore.

Infine, anche la "cascata" dell'acido arachidonico, con il coinvolgimento delle prostaglandine e dei leucotrieni, sembra avere un ruolo nell'astinenza da oppiacei.

Astinenza da cocaina

Per ciò che concerne l'astinenza da cocaina che non presenta elementi "fisici" consistenti, la disforia, il craving e la condizione di anedonia che si presentano dopo l'interruzione dell'assunzione della cocaina stessa, sarebbero connesse a diverse alterazioni delle monoamine cerebrali.

Già dopo sette giorni di esposizione alla cocaina, si sono verificate nell'animale da esperimento alterazioni dell'attività dei neuroni dopaminergici, con ridotta funzione delle vie dopaminergiche ventro-tegmentali. Allo stesso modo alterazioni recettoriali sia post-sinaptiche che a carico degli autorecettori presinaptici dopaminergici, possono essere connesse con lo sviluppo dell'astinenza da cocaina.

Anche nei soggetti umani l'astinenza da cocaina può essere spiegata in relazione ai cambiamenti evidenziati nel sistema dopaminergico: i cocainomani mostrerebbero un'elevata concentrazione di siti del transporter per la dopamina, a dispetto di un ridotto numero di terminali dei neuroni dopaminergici. Tale condizione indurrebbe una riduzione della DA intrasintattica extracellulare, con le conseguenze psichiche e comportamentali che si osservano nei cocainomani.

Secondo altri gruppi di ricerca la cocaina e in genere gli psicostimolanti sarebbero capaci di alterare gli equilibri della dopamina e della serotonina nell'uomo, con l'instaurarsi di quel *derangement* che si esprime nel quadro sintomatologico astinenziale. Nell'amigdala, la dopamina extracellulare, inizialmente ridotta durante l'astinenza da cocaina, mostra un incremento sia di base che in risposta alla somministrazione di cocaina dopo un mese dall'interruzione dell'assunzione della stessa.

In aggiunta alle alterazioni del sistema dopaminergico, verosimilmente connesse con i disturbi astinenziali, anche il sistema della serotonina sembra partecipare alle alterazioni associate all'astinenza. È possibile che le alterazioni del tono dell'umore e la disforia tipicamente osservate nei cocainomani siano particolarmente correlate con un deficit del sistema serotoninergico. Nostri studi hanno evidenziato una ridotta risposta agli agonisti serotoninergici nei cocainomani durante la prima, la seconda e la terza settimana dalla sospensione dalla sostanza d'abuso. D'altra parte non è del tutto chiaro se le alterazioni del sistema serotoninergico, rilevate alla sospensione della cocaina, si debbano attribuire all'azione

della sostanza psicoattiva, al riassetto biochimico connesso con l'astensione dalla stessa oppure a condizioni preesistenti alla droga e associate alla personalità che caratterizzerebbero alcune tipologie di cocainomani rispetto ad altri. Una prognosi peggiore e una maggiore facilità alla ricaduta sembrano essere connessi con una ridotta risposta ai test serotoninergici.

Astinenza da alcool

Tra le forme di astinenza più studiate dal punto di vista biologico si può annoverare quella da etanolo. L'interruzione dell'assunzione di alcolici nel soggetto dipendente è associata a una caduta del tono gabaergico con una evidente difficoltà al controllo dell'ansia, a una iperattività del sistema degli aminoacidi eccitatori con il firing eccessivo dei neuroni stimolati attraverso i recettori NMDA, nonché ad una iper secrezione di catecolamine cui si possono attribuire i comuni sintomi astinenziali.

L'astinenza da alcool è connessa, inoltre, ad un deficit del sistema serotoninergico e ad una caduta del tono oppioide che, come si è visto, è strettamente coinvolto nell'azione neuroendocrina dell'etanolo. Proprio il desiderio di controllare lo stato di agitazione e di ansia, associato all'iperattività dell'NMDA e del sistema adrenergico, e l'esigenza di fruire nuovamente della gratificazione ottenuta attraverso lo stimolo dei peptidi oppioidi, sostiene l'urgenza di bere durante l'astinenza e costituisce l'insieme di fattori biologici del craving.

Astinenza da benzodiazepine

Anche gli ansiolitici prescrivibili, come le BZD, inducono una crisi astinenziale alla sospensione dopo un trattamento protratto, e questo si pone in relazione con ben precise alterazioni neurorecettoriali che si sono instaurate durante l'assunzione cronica. La crisi astinenziale è più consistente per le BZD a più breve emivita, e comporta sintomi specifici, differenti dal comune ripresentarsi dell'ansia e dell'insonnia. L'astinenza da BZD comporta evidentemente una alterazione del complesso macro-molecolare del GABA, con i processi di uncoupling, di cui si è detto a proposito della tolleranza, che rendono il sistema insensibile non soltanto alle BZD, ma anche ai ligandi endogeni anti-ansia. Anche per l'astinenza da BZD, inoltre, la disfunzione temporanea del complesso gabaergico corrisponde ad alterazioni della funzione dei recettori NMDA.

BIBLIOGRAFIA

- Aguirre N, Barrionuevo M, Lasheras B, Del Rio J. The role of dopaminergic systems in the perinatal sensitivity to 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced neurotoxicity in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1998 Sep;286(3):1159-65
- Ameri A. The effects of cannabinoids on the brain. *Prog Neurobiol* 1999 Jul;58(4):315-48
- Bassareo V, Di Chiara G. Differential responsiveness of dopamine transmission to food-stimuli in nucleus accumbens shell/core compartments. *Neuroscience* 1999 Mar;89(3):637-41
- Battaglia G, Napier TC. The effects of cocaine and the amphetamines on brain and behavior: a conference report. *Drug Alcohol Depend* 1998 Sep 1;52(1):41-8
- Bilsky EJ, Hui YZ, Hubbell CL, Reid LD. Methylenedioxymethamphetamine's capacity to establish place preferences and modify intake of an alcoholic beverage. *Pharmacol Biochem Behav* 1990 Dec;37(4):633-8
- Blum K, Braverman ER, Holder JM, Lubar JF, Monasta VJ, Miller D, Lubar JO, Chen TJ, Comings DE. Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. *J Psychoactive Drugs* 2000 Nov;32 Suppl:i-iv, 1-112
- Borgland SL. Acute opioid receptor desensitization and tolerance: is there a link? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001 Mar;28(3):147-54
- Boyadjieva N, Sarkar DK. Effects of ethanol on basal and adenosine-induced increases in beta-endorphin release and intracellular cAMP levels in hypothalamic cells. *Brain Res* 1999 Apr 3;824(1):112-8
- Brase DA. Is intracellular sodium involved in the mechanism of tolerance to opioid drugs? *Med Hypotheses* 1990 Jul;32(3):161-7

- Buydens-Branchey L, Branchey M, Fergusson P, Hudson J, McKernin C. The meta-chlorophenylpiperazine challenge test in cocaine addicts: hormonal and psychological responses. *Biol Psychiatry* 1997 Jun 1;41(11):1071-86
- Cadogan AK, Alexander SP, Boyd EA, Kendall DA. Influence of cannabinoids on electrically evoked dopamine release and cyclic AMP generation in the rat striatum. *J Neurochem* 1997 Sep;69(3):1131-7
- Camarini R, Frussa-Filho R, Monteiro MG, Calil HM. MK-801 blocks the development of behavioral sensitization to the ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 2000 Mar;24(3):285-90
- Capasso A. Further studies on the involvement of the arachidonic acid cascade in the acute dependence produced by mu, kappa and delta opioid agonists in isolated tissues. *Neuropharmacology* 1999 Jun;38(6):871-7
- Carr KD, Kutchukhidze N, Park TH. Differential effects of mu and kappa opioid antagonists on Fos-like immunoreactivity in extended amygdala. *Brain Res* 1999 Mar 20;822(1-2):34-42
- Chang L, Grob CS, Ernst T, Itti L, Mishkin FS, Jose-Melchor R, Poland RE. Effect of ecstasy [3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)] on cerebral blood flow: a co-registered SPECT and MRI study. *Psychiatry Res* 2000 Feb 28;98(1):15-28
- Chaperon F, Thiebot MH. Behavioral effects of cannabinoid agents in animals. *Crit Rev Neurobiol* 1999;13(3):243-81
- Christie MJ, Williams JT, Osborne PB, Bellchambers CE. Where is the locus in opioid withdrawal? *Trends Pharmacol Sci* 1997 Apr;18(4):134-40
- Collin E, Cesselin F. Neurobiological mechanisms of opioid tolerance and dependence. *Clin Neuropharmacol* 1991 Dec;14(6):465-88
- Comings DE, Blum K. Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. *Prog Brain Res* 2000;126:325-41
- Corrigall WA, Coen KM, Adamson KL, Chow BL. Manipulations of mu-opioid and nicotinic cholinergic receptors in the pontine tegmental region alter cocaine self-administration in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1999 Aug;145(4):412-7
- Corrigall WA, Coen KM, Adamson KL. Self-administered nicotine activates the mesolimbic dopamine system through the ventral tegmental area. *Brain Res* 1994 Aug 8;653(1-2):278-84
- Cowen MS, Lawrence AJ. The role of opioid-dopamine interactions in the induction and maintenance of ethanol consumption. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1999 Oct;23(7):1171-212
- Davidson C, Ellinwood EH, Lee TH. Altered sensitivity of dopamine autoreceptors in rat accumbens 1 and 7 days after intermittent or continuous cocaine withdrawal. *Brain Res Bull* 2000 Jan 1;51(1):89-93
- Di Marzo V, Hill MP, Bisogno T, Crossman AR, Brotchie JM. Enhanced levels of endogenous cannabinoids in the globus pallidus are associated with a reduction in movement in an animal model of Parkinson's disease. *FASEB J* 2000 Jul;14(10):1432-8
- Friedman LK, Gibbs TT, Farb DH. gamma-aminobutyric acidA receptor regulation: heterologous uncoupling of modulatory site interactions induced by chronic steroid, barbiturate, benzodiazepine, or GABA treatment in culture. *Brain Res* 1996 Jan 22;707(1):100-9
- Gerra G, Marcato A, Caccavari R, Fontanesi B, Delsignore R, Fertonani G, Avanzini P, Rustichelli P, Passeri M. Clonidine and opiate receptor antagonists in the treatment of heroin addiction. *J Subst Abuse Treat* 1995 Jan-Feb;12(1):35-41
- Gerra G, Zaimovic A, Rustichelli P, Fontanesi B, Zambelli U, Timpano M, Bocchi C, Delsignore R. Rapid opiate detoxication in outpatient treatment: relationship with naltrexone compliance. *J Subst Abuse Treat* 2000 Mar;18(2):185-91
- Gianoulakis C, de Waele JP, Thavundayil J. Implication of the endogenous opioid system in excessive ethanol consumption. *Alcohol* 1996 Jan-Feb;13(1):19-23
- Giuffrida A, Parsons LH, Kerr TM, Rodriguez de Fonseca F, Navarro M, Piomelli D. Dopamine activation of endogenous cannabinoid signaling in dorsal striatum. *Nat Neurosci* 1999 Apr;2(4):358-63
- Gold MS, Redmond DE Jr, Kleber HD. Noradrenergic hyperactivity in opiate withdrawal supported by clonidine reversal of opiate withdrawal. *Am J Psychiatry* 1979 Jan;136(1):100-2
- Gold, Mark S. Cocaine (and Crack): Clinical Aspects (181-198), Substance Abuse: A Comprehensive Textbook, Third Edition, Lowinson, ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1997.
- Gomes I, Jordan BA, Gupta A, Trapaidze N, Nagy V, Devi LA. Heterodimerization of mu and delta opioid receptors: A role in opiate synergy. *J Neurosci* 2000 Nov 15;20(22):RC110
- Griffiths RR, Evans SM, Guarino JJ, Roache JD, Furman WR, Liebson I, Schwam EM. Intravenous flumazenil following acute and repeated exposure to lorazepam in healthy volunteers: antagonism and precipitated withdrawal. *J Pharmacol Exp Ther* 1993 Jun;265(3):1163-74
- Hammer RP Jr, Egilmez Y, Emmett-Oglesby MW. Neural mechanisms of tolerance to the effects of cocaine. *Behav Brain Res* 1997 Mar;84(1-2):225-39
- Haney M, Gerra G, Fischman MW, Foltin RW. Neuroendocrine effects of d-fenfluramine after repeated cocaine self-administration in humans. In press *Drug Alcohol Depend*.
- Harvey, John A. and Kosofsky, Barry, eds. Cocaine: Effects on the Developing Brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, Volume 846, 1998.
- Herz A. Endogenous opioid systems and alcohol addiction. *Psychopharmacology (Berl)* 1997 Jan;129(2):99-111

- Hughes JR. Why does smoking so often produce dependence? A somewhat different view. *Tob Control* 2001 Mar;10(1):62-4
- Hunt WA. The effect of ethanol on GABAergic transmission. *Neurosci Biobehav Rev* 1983 Spring;7(1):87-95
- Jones KL, Barr GA. Injections of an opioid antagonist into the locus coeruleus and periaqueductal gray but not the amygdala precipitates morphine withdrawal in the 7-day-old rat. *Synapse* 2001 Feb;39(2):139-51
- Jordan BA, Cvejic S, Devi LA. Opioids and their complicated receptor complexes. *Neuropsychopharmacology* 2000 Oct;23(4 Suppl):S5-S18
- Kilts CD, Schweitzer JB, Quinn CK, Gross RE, Faber TL, Muhammad F, Ely TD, Hoffman JM, Drexler KP. Neural activity related to drug craving in cocaine addiction. *Arch Gen Psychiatry* 2001 Apr;58(4):334-41
- King GR, Xiong Z, Douglass S, Ellinwood EH. Long-term blockade of the expression of cocaine sensitization by ondansetron, a 5-HT(3) receptor antagonist. *Eur J Pharmacol* 2000 Apr 7;394(1):97-101
- Kleber HD, Topazian M, Gaspari J, Riordan CE, Kosten T. Clonidine and naltrexone in the outpatient treatment of heroin withdrawal. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1987;13(1-2):1-17
- Klein RL, Whiting PJ, Harris RA. Benzodiazepine treatment causes uncoupling of recombinant GABAA receptors expressed in stably transfected cells. *J Neurochem* 1994 Dec;63(6):2349-52
- Koff JM, Pritchard GA, Greenblatt DJ, Miller LG. The NMDA receptor competitive antagonist CPP modulates benzodiazepine tolerance and discontinuation. *Pharmacology* 1997 Nov;55(5):217-27
- Koob GF, Roberts AJ, Schulteis G, Parsons LH, Heyser CJ, Hyytia P, Merlo-Pich E, Weiss F. Neurocircuitry targets in ethanol reward and dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1998 Feb;22(1):3-9
- Kreek MJ. Cocaine, dopamine and the endogenous opioid system. *J Addict Dis* 1996;15(4):73-96
- Laorden ML, Fuertes G, Gonzalez-Cuello A, Milanes MV. Changes in catecholaminergic pathways innervating paraventricular nucleus and pituitary-adrenal axis response during morphine dependence: implication of alpha(1)- and alpha(2)-adrenoceptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2000 May;293(2):578-84
- Lee TH, Gao WY, Davidson C, Ellinwood EH. Altered activity of midbrain dopamine neurons following 7-day withdrawal from chronic cocaine abuse is normalized by D2 receptor stimulation during the early withdrawal phase. *Neuropsychopharmacology* 1999 Jul;21(1):127-36
- Li XW, Li TK, Froehlich JC. Enhanced sensitivity of the nucleus accumbens proenkephalin system to alcohol in rats selectively bred for alcohol preference. *Brain Res* 1998 May 25;794(1):35-47
- Liaw WJ, Ho ST, Wang JJ, Wong CS, Lee HK. Cellular mechanism of opioid tolerance *Acta Anaesthesiol Sin* 1996 Dec;34(4):221-34
- Liechti ME, Vollenweider FX. The serotonin uptake inhibitor citalopram reduces acute cardiovascular and vegetative effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy') in healthy volunteers. *J Psychopharmacol* 2000;14(3):269-74
- Little KY, Kirkman JA, Carroll FI, Clark TB, Duncan GE. Cocaine use increases [3H]WIN 35428 binding sites in human striatum. *Brain Res* 1993 Nov 19;628(1-2):17-25
- Little KY, Zhang L, Desmond T, Frey KA, Dalack GW, Cassin BJ. Striatal dopaminergic abnormalities in human cocaine users. *Am J Psychiatry* 1999 Feb;156(2):238-45
- Manzanares J, Corchero J, Fuentes JA. Opioid and cannabinoid receptor-mediated regulation of the increase in adrenocorticotropin hormone and corticosterone plasma concentrations induced by central administration of delta(9)-tetrahydrocannabinol in rats. *Brain Res* 1999 Aug 21;839(1):173-9
- Marinelli M, Barrot M, Simon H, Oberlander C, Dekeyne A, Le Moal M, Piazza PV. Pharmacological stimuli decreasing nucleus accumbens dopamine can act as positive reinforcers but have a low addictive potential. *Eur J Neurosci* 1998 Oct;10(10):3269-75
- Matell MS, King GR. 5-HT3 receptor mediated dopamine release in the nucleus accumbens during withdrawal from continuous cocaine. *Psychopharmacology (Berl)* 1997 Apr;130(3):242-8
- Miller RT, Lau SS, Monks TJ. Effects of intracerebroventricular administration of 5-(glutathion-S-yl)-alpha-methyldopamine on brain dopamine, serotonin, and norepinephrine concentrations in male Sprague-Dawley rats. *Chem Res Toxicol* 1996 Mar;9(2):457-65
- Mirovsky Y, Wagner GC, Sekowski A, Goldberg M, Fisher H. Simultaneous changes in striatal dopamine, serotonin, and metabolites after withdrawal seizures in rats from dependence on alcohol. *Alcohol* 1995 May-Jun;12(3):251-6
- Narita M, Aoki T, Ozaki S, Yajima Y, Suzuki T. Involvement of protein kinase Cgamma isoform in morphine-induced reinforcing effects. *Neuroscience* 2001;103(2):309-14
- Nevo I, Hamon M. Neurotransmitter and neuromodulatory mechanisms involved in alcohol abuse and alcoholism. *Neurochem Int* 1995 Apr;26(4):305-36
- Paladini CA, Fiorillo CD, Morikawa H, Williams JT. Amphetamine selectively blocks inhibitory glutamate transmission in dopamine neurons. *Nat Neurosci* 2001 Mar;4(3):275-81
- Paul ML, Currie RW, Robertson HA. Priming of a D1 dopamine receptor behavioural response is dissociated from striatal immediate-early gene activity. *Neuroscience* 1995 May;66(2):347-59
- Pelissolo A. The benzodiazepine receptor: the enigma of the endogenous ligand. *Encephale* 1995 Mar-Apr;21(2):133-40
- Piepponen TP, Honkanen A, Kivastik T, Zharkovsky A, Turtia A, Mikkola JA, Ahtee L. Involvement of opioid mu1-

- receptors in opioid-induced acceleration of striatal and limbic dopaminergic transmission. *Pharmacol Biochem Behav* 1999 Jun;63(2):245-52
- Rommelspacher H, Schmidt LG, Helmchen H. Pathobiochemistry and pharmacotherapy of alcohol withdrawal delirium. *Nervenarzt* 1991 Nov;62(11):649-57
- Rose JE, Corrigan WA. Nicotine self-administration in animals and humans: similarities and differences. *Psychopharmacology (Berl)* 1997 Mar;130(1):28-40
- Sala M, Braida D, Colombo M, Groppetti A, Sacco S, Gori E, Parenti M. Behavioral and biochemical evidence of opioidergic involvement in cocaine sensitization. *J Pharmacol Exp Ther* 1995 Jul;274(1):450-7
- Singewald N, Philippu A. Release of neurotransmitters in the locus coeruleus. *Prog Neurobiol* 1998 Oct;56(2):237-67
- Spyraki C, Fibiger HC, Phillips AG. Attenuation of heroin reward in rats by disruption of the mesolimbic dopamine system. *Psychopharmacology (Berl)* 1983;79(2-3):278-83
- Tanda G, Loddo P, Di Chiara G. Dependence of mesolimbic dopamine transmission on delta9-tetrahydrocannabinol. *Eur J Pharmacol* 1999 Jul 2;376(1-2):23-6
- Tanda G, Pontieri FE, Di Chiara G. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common mu1 opioid receptor mechanism. *Science* 1997 Jun 27;276(5321):2048-50
- Tokuyama S, Takahashi M, Yamamoto T. On the role of glutamate within the locus coeruleus during the development of opioid dependence and on the expression of withdrawal from dependence on opioids. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 2000 Oct;20(4):141-7
- Tokuyama S, Zhu H, Oh S, Ho IK, Yamamoto T. Further evidence for a role of NMDA receptors in the locus coeruleus in the expression of withdrawal syndrome from opioids. *Neurochem Int* 2001 Aug;39(2):103-9
- Tran-Nguyen LT, Fuchs RA, Coffey GP, Baker DA, O'Dell LE, Neisewander JL. Time-dependent changes in cocaine-seeking behavior and extracellular dopamine levels in the amygdala during cocaine withdrawal. *Neuropsychopharmacology* 1998 Jul;19(1):48-59
- Ujike H. Advanced findings on the molecular mechanisms for behavioral sensitization to psychostimulants. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 2001 Jan;117(1):5-12
- Ungless MA, Whistler JL, Malenka RC, Bonci A. Single cocaine exposure in vivo induces long-term potentiation in dopamine neurons. *Nature* 2001 May 31;411(6837):583-7
- Unterwald EM, Ho A, Rubinfeld JM, Kreek MJ. Time course of the development of behavioral sensitization and dopamine receptor up-regulation during binge cocaine administration. *J Pharmacol Exp Ther* 1994 Sep;270(3):1387-96
- Volkow ND, Ding YS, Fowler JS, Wang GJ. Cocaine addiction: hypothesis derived from imaging studies with PET. *J Addict Dis* 1996;15(4):55-71
- Wang JJ, Ho ST. Acute and chronic opioid tolerance: a pharmacological review. *Acta Anaesthesiol Sin* 1994 Dec;32(4):261-7
- Ward AS, Collins ED, Haney M, Foltin RW, Fischman MW. Ketoconazole attenuates the cortisol response but not the subjective effects of smoked cocaine in humans. *Behav Pharmacol* 1998 Nov;9(7):577-86
- Wardlaw SL, Kim J, Sobieszczyk S. Effect of morphine on proopiomelanocortin gene expression and peptide levels in the hypothalamus. *Brain Res Mol Brain Res* 1996 Sep 5;41(1-2):140-7
- Welch SP, Eads M. Synergistic interactions of endogenous opioids and cannabinoid systems. *Brain Res* 1999 Nov 27;848(1-2):183-90

