

NEUROFISIOPATOLOGIA E CLINICA DELLA DIPENDENZA DA OPIACEI

Giovanni Forza (1), Valeria Zavan (2), Mauro Cibir (2)

(1) *SerT. ULSS 12 - Conegliano, Treviso*

(2) *Servizio di Neuropsicotossicologia ULSS 18 - Dolo, Venezia*

PERCHÉ UNA NEUROFISIOPATOLOGIA DELLA DIPENDENZA DA SOSTANZE

Non solo gli uomini, ma tutti i mammiferi “gradiscono” le medesime sostanze (con la sola eccezione dell’alcol). Tali sostanze sono in grado di determinare un abuso nell’uomo come nel ratto o nel coniglio. In questo senso esiste ormai un’ampia e consolidata letteratura, che attualmente giunge ad esplorare i fini meccanismi neurobiochimici correlati alla dipendenza da sostanze psicoattive.

L’osservazione del comportamento animale, quando questo sia messo in condizione di poter scegliere fra altri stimoli e l’autosomministrazione di sostanze, evidenziano che alcune, gradite anche all’uomo, sono volentieri preferite dall’animale. In particolare si dimostra un rinforzo positivo per tutte le sostanze “eccitanti” (cocaina ed amfetamine in primis), alla cui autosomministrazione l’animale può dedicare tanto tempo da trascurare i propri bisogni primari (mangiare, bere, dormire...) e giungere talora a morte.

In grado minore, ma comunque rilevante, suscitano rinforzo positivo altre sostanze di comune abuso nell’uomo fra cui gli oppiacei (1).

Oltre ai modelli di autosomministrazione, il comportamento animale può essere studiato osservando la presenza che ha l’animale rispetto all’ambiente nel quale ha ricevuto la sostanza di abuso (place-preference) (1).

Dalle osservazioni sul comportamento animale, si è quindi giunti a studi di maggiore complessità e finezza, con lo scopo di chiarire i meccanismi neurobiologici di base. Gli animali non umani non sono evidentemente in grado di dirci a che punto gradiscono una sostanza e a cosa questa assomigli. Se però alleniamo l’animale in modo adeguato, possiamo permettergli di fornirci comunque alcune sue impressioni. Ad esempio possiamo allenare un topo a discriminare fra alcol a basse concentrazioni e ad alte concentrazioni

(premendo una leva a destra in un caso ed a sinistra nell'altro): in questo modo esso può farci capire se una sostanza gli ricorda più il primo od il secondo caso. Se adesso somministriamo all'animale agonisti ed antagonisti di alcuni sistemi recettoriali, possiamo capire se gli effetti della sostanza di abuso si avvicinano a quelli ottenuti con la stimolazione di tali sistemi.

Ma ancora più finemente, attraverso l'innesto di microfibre per rilevare la concentrazione dei neurotrasmettitori in precisi sedi cerebrali (microdialisi), possiamo effettivamente rilevare e quantificare, se e quanto, la somministrazione di una sostanza a determinati dosaggi causi il rilascio del neurotrasmettitore stesso (2).

E' attraverso tali studi che si é giunti a precisare nel tempo quella che attualmente appare come l'ipotesi più accreditata sulle basi neurofisiologiche della dipendenza: l'attivazione dei sistemi dopaminergici di "ricompensa".

Preme comunque sottolineare come questi studi evidenzino un potenziale di abuso delle sostanze psicoattive che precede ogni possibile spiegazione ed interpretazione di tipo simbolico o psicologico: i meccanismi coinvolti operano infatti in modo comune ed aspecifico su animali evolutivamente molto inferiori sia all'uomo che a tutti i primati .

Alcune notazioni autocritiche devono comunque temperare queste affermazioni.

In primo luogo la comprensione di meccanismi esclusivamente o prevalentemente neurobiologici non implica escludere nell'uomo la complessità che deriva da un contesto psicologico e culturale profondamente diverso da quello dei modelli animali.

Non solo: anche dal punto di vista neuroanatomico rimane l'incognita di una potenziale non corrispondenza, o comunque di una somiglianza solo grossolana, fra i sistemi biologici implicati. In parole povere: siamo un po' più complicati dei ratti di laboratorio.

In secondo luogo, gli studi di laboratorio ipersemplicano il modello animale stesso, che potrebbe rilevarsi estremamente diverso (e forse anche più affascinante) nel suo ambito naturale.

Infine, forse ancora più rilevante, la comprensione dei meccanismi neurofisiologici non implica necessariamente l'esistenza e la comprensione di un'eventuale neurofisiopatologia: possiamo anzi affermare che allo stato attuale non si sono notate grossolane alterazioni morfologiche fra un sistema nervoso "normale" rispetto ad uno "dipendente", e non sappiamo se le fini alterazioni eventualmente rinvenibili siano causa od effetto dell'uso della sostanza stessa.

Sull'onda di tali rilievi, sono stati recentemente proposti modelli sperimentali di maggiore respiro e complessità. Ad esempio lo studio di primati superiori in libertà, correlando i loro comportamenti osservabili e la evocabilità di dipendenza da sostanze con i livelli cerebrali dei principali neurotrasmettitori e l'evenienza di specifici eventi stressanti (separazione materna, isolamento sociale, etc...) (3).

OPPIOIDI ENDOGENI E LORO RECETTORI

E' ormai risaputo che all'interno del SNC si ritrovano delle sostanze analoghe agli oppiacei sintetizzate dall'organismo stesso. Queste sostanze sono state denominate endorfine. In seguito a tale scoperta sono state identificate ulteriori sottoclassi denominate enkefaline e dinorfine: si tratta di oligopeptidi, ovvero catene di pochi aminoacidi, formate in neuroni specifici a partire da precursori molto più lunghi che sono alla base anche di altre sostanze neurotrasmettitoriali e neuroormonali.

Endorfine, enkefaline e dinorfine mostrano affinità per specifici recettori del SNC (ma rinvenibili anche al di fuori di esso): sulla base della loro affinità sono denominati rispettivamente recettori μ , κ e δ . Sono attualmente evidenziate e studiate specifiche vie neuronali che utilizzano (anche) queste sostanze: il tutto costituisce il sistema oppioide.

Come le sostanze endogene, anche quelle esogene mostrano una differente affinità per i diversi sistemi recettoriali: in particolare la morfina ed analoghi sono prevalentemente agonisti sui recettori μ .

Il sistema oppioide manifesta diversi significati biologici:

- modulazione della percezione del dolore sia a livello d'ingresso spinale che in sede di integrazione sovratalamica;
- modulazione della iperalgesia secondaria (infiammazione neurogena) a livello delle terminazioni periferiche del neurone sensitivo primario;
- modulazione delle funzioni neurovegetative (respiratorie, cardiocircolatorie e gastroenteriche) e neuroendocrine a livello centrale;
- modulazione della funzione immunologica a livello periferico (4,5).

Intossicazione acuta da oppiacei

L'intossicazione acuta con quantità eccessive di oppiacei (overdose) é un evento drammatico che può essere pericoloso per la vita, costituendo di fatto l'unica vera urgenza medica nella terapia della dipendenza da oppiacei. Essa é legata in particolare alla azione di tipo inibitorio degli oppiacei sulle funzioni vitali del tronco encefalico (in primis i centri bulbari del respiro e del sistema cardiocircolatorio): tali funzioni manifestano inoltre una scarsa tolleranza alla somministrazione cronica degli oppiacei stessi, rendendo di fatto possibile l'overdose anche in pazienti dipendenti da lungo tempo. Ciononostante l'intossicazione diviene notevolmente più frequente nei pazienti che abbiano conseguito e mantenuto per un certo tempo l'astinenza, ad esempio pazienti che abbandonino o concludano un trattamento comunitario od un trattamento naltrexonico prolungato, oppure pazienti al termine di un periodo di detenzione.

L'intossicazione da oppiacei si manifesta inizialmente con una sintomatologia disadattiva caratterizzata dapprima da euforia, seguita da apatia, disforia, rallentamento. Dal

punto di vista somatico si notano miosi, sonnolenza, parola impastata, diminuzione dell'attenzione e della memoria. Nell'overdose prevalgono invece i sintomi neurovegetativi conseguenti al collasso cardiocircolatorio ed alla compromissione della funzione respiratoria: si giunge alla cianosi ed eventualmente all'arresto respiratorio con possibile edema polmonare (6,7).

La tolleranza farmacologica per gli oppiacei

Osservazioni di antica data testimoniano la conoscenza del fenomeno della tolleranza per gli effetti della somministrazione protratta di oppiacei esogeni.

Per tolleranza farmacologica si intende che la somministrazione protratta di uguali quantità di sostanza evoca nel tempo effetti quantitativamente inferiori; ovvero che per ottenere gli stessi effetti si deve aumentare la dose somministrata.

E' stato evidenziato come la tolleranza sia differente per i diversi effetti: in particolare il fenomeno è particolarmente spiccato per gli effetti analgesici della morfina, mentre è minore per alcuni effetti neurovegetativi come la depressione del respiro o la costipazione.

Benché la tolleranza sia un fenomeno assodato, meno chiari sono i meccanismi neurobiologici ad essa sottesi. Le ipotesi attualmente più accreditate riguardano la diminuzione della sintesi di oppioidi endogeni, il riadattamento del sistema recettoriale oppioide ed il coinvolgimento di altri sistemi neurotrasmettitoriali o neuromodulatori.

La somministrazione esogena di oppiacei causa una diminuzione della sintesi dei precursori delle endorfine: questo è correlato ad una minore produzione di m-RNA nei neuroni oppiatergici e di riflesso una diminuzione del "tono" oppioide (8). In realtà alcuni studi, pur ritrovando una minore sintesi di precursori, non confermano una diminuzione del livello di endorfine cerebrali (9). Inoltre è da considerare che l'aumento del dosaggio di oppiacei esogeni per coprire l'insorgere della tolleranza non appare proporzionato alla sola diminuzione o cessazione del tono oppioide endogeno.

Più in generale la somministrazione di oppiacei provoca una regolazione verso il basso (down-regulation) della risposta del sistema oppioide. Assistiamo perciò ad una diminuzione del numero assoluto di recettori, ma soprattutto ad una minore risposta del neurone alla stimolazione del recettore stesso (10). Questa minore risposta potrebbe essere dovuta ad un "disaccoppiamento" fra recettore e proteine G, che sono implicate nella traduzione del messaggio e nella determinazione degli effetti cellulari conseguenti alla stimolazione recettoriale (10,11).

Una conferma di ciò è la constatazione di effetti opposti in caso di somministrazione di antagonisti (ad esempio naltrexone): in questo caso assistiamo, almeno nel ratto, ad un aumento del numero dei recettori e ad una maggiore risposta neuronale in caso di stimolazione (12).

Circa il ruolo di altri sistemi neurotrasmettitoriali, sono stati coinvolti il sistema dopaminergico di “ricompensa” e più recentemente quelli peptidergici (in particolare quello glutaminergico a recettore NMDA) (13).

Questi studi ci inducono alla constatazione che la somministrazione di una sostanza, al di là dei pur evidenti meccanismi molecolari specifici, agisce in modo più complesso e globale nel riaggiustamento dell'intero sistema nervoso e probabilmente dell'intero organismo. Anche la dipendenza intesa in senso strettamente farmacologico si rivela quindi come un concetto dinamico e strettamente intrecciato a tutti i meccanismi autoregolativi degli esseri viventi: normale e patologico si pongono come due estremi di queste situazioni di adattamento e non è forse possibile tracciare dei chiari limiti che li tengano nettamente distinti.

LA DIPENDENZA DA OPIACEI

L'instaurarsi della tolleranza farmacologica (e conseguentemente dell'astinenza) agli oppioidi non giustifica pienamente il fenomeno della dipendenza da tali sostanze. Questo assunto si basa sulla constatazione clinica che:

- i pazienti non iniziano l'uso della sostanza già tolleranti per questa: la tolleranza si instaura solo dopo qualche tempo dall'inizio di un uso continuativo di oppiacei;
- almeno alcuni pazienti mantengono un uso continuato anche se non quotidiano per lunghi periodi, senza dipendenza farmacologica;
- anche se l'efficacia della disintossicazione con sintomatici è legata al grado di intossicazione, resta pur vero che alcuni pazienti con lieve grado di astinenza non riescono a reggere il trattamento, d'altra parte altri con gradi elevati di intossicazione rispondono bene anche con modesti interventi farmacologici: non esiste quindi una correlazione necessaria tra grado di intossicazione e corrispettivo protocollo di disintossicazione;
- alcuni pazienti inseriti in trattamenti con farmaci sostitutivi, e quindi coperti farmacologicamente dall'astinenza, continuano ad usare più o meno regolarmente la sostanza;
- soggetti che abbiano conseguito una cessazione dall'uso di oppiacei (più o meno inseriti in una terapia farmacologica) spesso tendono ad abusare di altre sostanze e talora a virare in un'altra dipendenza;
- soggetti che presentano periodi anche lunghi di inattivazione (spontanea se autogestita dal paziente, od indotta se ottenuta con una apposita terapia) manifestano ricadute non giustificabili dalla dipendenza fisica: in questo senso la dipendenza è un disturbo cronico recidivante.

Tutte queste constatazioni ci inducono a ritenere che la sostanza, al di là dell'indurre dipendenza farmacologica, induca primariamente un effetto piacevole legato alla sua somministrazione. Sono attualmente conosciuti e studiati i correlati neurofisiopatologici di tale "piacere": i circuiti cerebrali maggiormente implicati sono quelli del sistema dopaminergico a ricompensa (reward system) (14).

E' ormai assodato che tali sistemi siano presenti in tutti i mammiferi (uomo compreso) e probabilmente anche in altri animali. E' costituito da neuroni dopaminergici il cui soma è collocato nel mesencefalo, in particolare nelle aree A10 del nucleo ventrale tegmentale (NVT); gli assoni di tali neuroni proiettano fibre alle aree limbiche e corticali costituendo il sistema meso-limbico (n. accumbens, tubercolo olfattorio, n. interstiziale della stria terminale) e meso-limbo-corticale (setto, ippocampo, amigdala e corteccia prefrontale, peririnale, entorinale e piriforme).

Preme comunque sottolineare che il sistema di ricompensa è una struttura arcaica ed estremamente potente, che interessa strutture legate alla motivazione (corteccia prefrontale), all'emozione (sistema limbico), al rinforzo e alla memoria (ippocampo), all'attivazione (sistema reticolare). E' ormai conoscenza acquisita che tutti i comportamenti di gratificazione, fisiologici o meno, attivano la via dopaminergica: in particolare tutte le sostanze di abuso, a qualunque livello inizino il loro effetto, convergono comunque nella scarica di tale sistema (15,16).

Craving

Il correlato clinico dell'attività dei sistemi di ricompensa sarebbe in definitiva il forte "desiderio" (appetizione "patologica", craving) che spesso ritroviamo nei nostri pazienti (17,18). Gli attuali sistemi utilizzati per la diagnosi di disturbo da sostanze psicoattive (DSM III R, bozze del DSM IV, ICD 10, etc...) pongono molta enfasi sui risvolti comportamentali dell'appetizione patologica (e della mancanza di controllo), considerando astinenza e tolleranza come criteri importanti ma non necessari né sufficienti per la diagnosi. Allo stato attuale dobbiamo però riconoscere che, mentre molto si sa sulla fisiologia dei reward system, meno conosciamo su un'eventuale neuropatologia di tali sistemi: quello che resta comunque valido è il concetto di un correlato neurobiologico di quella che Gessa ha perciò definito come "cosiddetta dipendenza psicologica".

Criteri per la diagnosi di dipendenza da oppiacei

Attualmente la diagnosi di disturbo di dipendenza da oppiacei, come quello da qualsiasi sostanza psicoattiva, si basa sui criteri del DSM III R (6) che pongono in particolare rilievo il concetto di mancanza di controllo sull'utilizzo della sostanza stessa: utilizzo della sostanza per più lungo tempo od in quantità maggiori di quanto previsto; incapacità

a cessare l'uso della sostanza pur programmandolo; riduzione o compromissione delle attività sociali ed organizzazione della vita intorno alla sostanza; uso della sostanza in circostanze pericolose per sé o per altri; tolleranza farmacologica ed eventuali sintomi di astinenza che costringano il soggetto all'assunzione ulteriore della sostanza.

Il sistema dopaminergico non é l'unico attualmente investigato nel campo della dipendenza da oppiacei. Alcune osservazioni spingono a considerare una maggiore complessità dei sistemi cerebrali coinvolti.

In primo luogo i neuroni del sistema meso-limbico e meso-limbo-corticale non sono solo dopaminergici: esistono cotrasmettitori (ad esempio colecistochinina, neurotensina) di significato non ancora chiarito (19).

In secondo luogo, come già visto, l'attivazione del sistema dopaminergico comporta a catena l'attivazione di ulteriori sistemi neurotrasmettitoriali fra cui appaiono di un certo interesse quelli serotoninergici (n. mediani e dorsali del rafe) e quelli peptidergici (in particolare del sistema glutaminergico mediato dai recettori NMDA). L'interessamento del sistema serotoninergico potrebbe rivestire un certo interesse nei fenomeni legati al controllo (20).

Infine gli stessi sistemi oppiatergici si rivelano correlati alla manifestazione di taluni "affetti sociali" in una vasta serie di animali. Interessanti sono gli studi di Panksepp sulla separazione materna: le reazioni di diversi animali all'allontanamento dalla madre sono attenuate dalla somministrazione di oppiacei ed accentuate dagli antagonisti (nal-trexone) (3,21). Vi sono infine recenti osservazioni preliminari su un ruolo del sistema oppioide su talune emozioni empatico-relazionali (ideazione del dolore, tenerezza, compassione, preoccupazione, condivisione della gioia, etc...) (22).

L'ASTINENZA DA OPIACEI

La brusca sospensione, come anche la diminuzione del dosaggio abituale, di oppiacei assunti per un periodo prolungato di tempo comporta l'insorgenza di un corteo di sintomi caratteristico, denominato sindrome di astinenza da oppiacei.

Si presuppone che la sintomatologia sia legata al rebound dei sistemi interessati nei meccanismi di tolleranza: in particolare si assisterebbe ad una iperattività noradrenergica legata all'attività del locus coeruleus (localizzato nel ponte cerebrale): si ipotizza che l'effetto antiastinenziale della clonidina (un alfa2-adrenergico centrale) sia correlata proprio ad una azione su tale sito (7,23). La sindrome d'astinenza é però collegata anche ad un riadattamento complessivo dei sistemi dopaminergico, colinergico, serotoninergico (1,19).

I tempi di insorgenza, la durata e la gravità dei sintomi sono collegati al tipo di oppiaceo assunto. L'astinenza da eroina insorge nel giro di ore dall'ultima somministrazio-

ne, raggiunge un picco dopo due giorni e decresce nel giro di una settimana; l'astinenza da metadone ha modalità più lente di insorgenza, sintomatologia più attenuata ma maggiormente persistente (dieci giorni). Esiste comunque una certa variabilità interindividuale, imputabile in parte al diverso metabolismo ma probabilmente anche alle caratteristiche psicologiche del soggetto (in termini di craving e di controllo).

Bisogna inoltre considerare che i diversi sintomi insorgono in modo differenziato ed hanno diversa durata: all'inizio prevalgono maggiormente i segni oggettivi mentre la sintomatologia soggettiva si prolunga in maniera variabile al termine della disintossicazione: questo vale in modo particolare per il craving, l'ansia ed il nervosismo ed i disturbi del ritmo sonno/veglia che solitamente si normalizzano per ultimi.

Un discorso a parte merita invece la buprenorfina: gli studi degli autori nord-americani affermano una durata estremamente limitata sia nel tempo che nella gravità dei sintomi della astinenza da tale farmaco (24). Nella nostra esperienza questa si è rivelata invece estremamente variabile: i sintomi sono tanto più gravi ed imprevedibili in modo apparentemente proporzionale alla durata del trattamento ed alla posologia utilizzata; questa, nei nostri territori, si colloca nella fascia medio-alta dell'utilizzo a scopi agonisti del farmaco: è da rilevare che gli autori nord-americani riportano dosaggi in generale nettamente superiori (8 mg/die), e cioè nella fascia in cui prevale l'effetto antagonista.

E' infine da segnalare la possibilità di insorgenza di sintomi psichiatrici (idee di riferimento, in particolare) nella disintossicazione da buprenorfina (25).

Molti e diversi sono i sistemi di classificazione per i sintomi astinenziali. Esistono diverse scale per la valutazione della sintomatologia di astinenza e la sua evoluzione nel tempo (26).

E' importante sottolineare come l'astinenza presenti dei sintomi soggettivi che possono riflettersi nel comportamento, ed una serie di segni fisici obiettivabili.

Segni obiettivi sono sudorazione, aumento della TC, rinorrea, lacrimazione, midriasi, orripilazione, nausea e vomito, ipertensione, tachicardia, crampi addominali, diarrea. Fra i sintomi ritroviamo invece ansia, craving, insonnia, inappetenza, nervosismo, agitazione psicomotoria sino ad atti auto od eterolesivi (6,7).

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Mano a mano si va approfondendo la conoscenza della dipendenza, sempre più forte è la sensazione di trovarsi di fronte a fenomeni complessi e difficilmente collocabili in visioni olistiche e riduttivistiche.

Fattori biologici, psicologici e sociali contribuiscono in diversa misura nei diversi soggetti alla genesi ed al mantenimento della dipendenza. Anche isolando artificiosamente, come si è tentato di fare in questo lavoro, i fattori biologici, ci si trova di fronte a

una complessità che impedisce improvvisazioni e semplificazioni.

Il sistema meso-limbo-corticale é la “via finale” comune della gratificazione fisiologica e di quella indotta da sostanze psicoattive; vi é oggi però la coscienza di come l’azione delle sostanze non sia limitata alla pur potente “ricompensa dopaminergica”, ma interessi sistemi complessi influenzando anche l’apprendimento, “l’empatia sociale”, la motilità, l’impulsività.

Bibliografia

1. G. Di Chiara, Neurobiologia delle tossicodipendenze, E. Gori, E.E. Müller (eds.) Le basi biologiche e farmacologiche delle tossicodipendenze, Pythagora Press, Milano, 77-91, 1992.
2. G. Di Chiara, In vivo brain dialysis of neurotransmitters, TIPS, 11, 116-121, 1990.
3. J. Panksepp, S.M. Siviy, L.A. Normansell, Brain opioids and social emotion, M. Reite, T. Fields (eds.) The psychobiology of attachment and separation, Accademic Press, N.Y., 3-49, 1985.
4. G.W. Pasternak, Opioid receptors, H.Y. Meltzer (ed.) Psychopharmacology: the third generation of progress, Raven Press, 281-288, 1987.
5. D. Della Bella, Anatomia chimica e funzionale dei sistemi oppioidi, E. Gori, E.E. Müller (eds.) Le basi biologiche e farmacologiche delle tossicodipendenze, Pythagora Press, Milano, 17-23, 1992.
6. American Psychiatric Association, DSM III R, Washington D.C., 1987.
7. H.I. Kaplan, B. J. Sadock, Synopsis of Psychiatry, Sixth edition, William SIMBOLO 38 \f "Symbol" Wilkins, Baltimore, 278-319, 1991.
8. P. Romualdi, G. Lesa, L. Negri, S. Ferri, Regulation of opioid gene expression by SIMBOLO 109 \f "Symbol", SIMBOLO 107 \f "Symbol" and SIMBOLO 100 \f "Symbol" opiate agonist, Pharmacology Research, 25, 2, 264-265, 1992.
9. P. Romualdi, G. Lesa, S. Ferri, Chronic opiate agonists down-regulate prodynorphin gene expression in rat brain, Brain Research, 563, 131-136, 1991.
10. M. Parenti, Meccanismi recettoriali e trasduzionali della tolleranza e dipendenza da oppiacei, E. Gori, E.E. Müller (eds.) Le basi biologiche e farmacologiche delle tossicodipendenze, Pythagora Press, Milano, 93-106, 1992.
11. B.M. Cox, Opioid receptor-G protein interactions: acute and chronic effects of opioids, "Opioid I", A. Herts ed., Handbook of experimental pharmacology, 104/1, Springer-Verlag, Berlin, 145-188, 1993.
12. G.L. Gessa, Il naltrexone: storia e problemi di un farmaco che neutralizza gli effetti dell'eroina, Medicina delle farmacotossicodipendenze, 1, 1, 24-27, 1993.
13. K.A. Trujillo, H. Akiri, Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA antagonist MK-801, Science 251, 85-87, 1991.
14. G.F. Koobs, Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways, Trends in Pharmacological Sciences, 13, 177-184, 1992.
15. G. Di Chiara, A. North, Neurobiology of opiate abuse, Trends in Pharmacological Sciences, 13, 185-192, 1992.
16. G. Di Chiara, A. Imperato, Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely-moving rats, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 85, 5274-5278, 1988.
17. M. Cifani, Craving: physiopathology and clinical aspects, Alcologia, V, 3, 257-260, 1993.
18. T.E. Robinson, K.C. Berridge, The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction, Brain Research Reviews, Elsevier Science, 18, 247-291, 1993.
19. C. Missale, P.F. Spano, Anatomia chimica e funzionale dei sistemi aminergici, E. Gori, E.E. Müller (eds.) Le basi biologiche e farmacologiche delle tossicodipendenze, Pythagora Press, Milano, 1-16, 1992.
20. M. Muijen, D. Roy, T. Silverstone et al., A comparative clinical trial of fluoxetine, mianserin and placebo in depressed outpatient, Acta Psychiatrica Scandinavica, 78, 384-390, 1988.
21. S.E. Carden, M.A. Hofer, Socially mediated reduction of isolation distress in rat pups is blocked by naltrexone but not Ro 15-1788, Behavioural Neuroscience, 104, 3, 457-463, 1990.
22. U. Störck, M. Cifani, Basics of the physiology of human opioid system, Second European Symposium on Drug Addiction & AIDS, October 4-6, Siena, 1993.

23. M.S. Gold, D.E. Jr. Redmond, H.D. Kleber, Clonidine in opiate withdrawal, *Lancet*, 1, 929-930, 1978.
24. J.D. Blaine (ed.), Buprenorphine: an alternative treatment for opioid dependence, NIDA Research Monograph 121, 1992.
25. N. Gentile, M. Cibi, L. Cima, atypical withdrawal syndrome discontinuing chronic use of buprenorphine: symptomatology and treatment approach, second European Symposium on Drug Addiction & AIDS, October 4-6, Siena, 1993.
26. N. Gentile, M. Cibi, Linee guida per la diagnosi ed il trattamento delle dipendenze da sostanze psicoattive, Minerva Medica, 1993.