

MARCATORI BIOLOGICI DELLA DIPENDENZA DA COCAINA: IMPLICAZIONI PER LO SVILUPPO DEI FARMACI*

Ahmed Elkashef, Frank Vocci

*Division of Treatment, Research and Development (DTR&D), National Institute on Drug Abuse (NIDA),
National Institutes of Health (NIH), Bethesda, MD, USA*

ABSTRACT

La ricerca di farmaci efficaci per la dipendenza da cocaina è stata poco produttiva. Il fallimento nel trovare tali farmaci fino ad ora può essere dovuto a una scarsa comprensione della biologia specifica, sia nella condizione pre-patologica che in seguito allo svilupparsi dello stato cronico di cocaina-dipendenza. L'eterogeneità della popolazione potrebbe essere un fattore importante nella risposta ai farmaci. Nel tentativo di chiarire la questione dei marcatori biologici, abbiamo analizzato gli studi di fisiologia, di neuroendocrinologia e neuroradiologia per identificare marcatori biologici che possano essere usati per caratterizzare i vari sottogruppi di consumatori cronici di cocaina. Il far emergere le implicazioni biologiche degli studi sui farmaci per gli utilizzatori di cocaina potrebbe dimostrare l'utilità di specifici agenti farmacologici mirati per determinati sottogruppi di pazienti, predire la risposta ai farmaci e l'eventuale ricaduta.

INTRODUZIONE

Finora non c'è stato un singolo farmaco che sia stato approvato dall'FDA per il trattamento della dipendenza da cocaina. La psicoterapia è ancora il fondamento del trattamento, con efficacia parziale; comunque, il crescente numero di consumatori di cocaina, specialmente tra gli adolescenti, e l'alto tasso di ricaduta fra chi si rivolge ai servizi per un trattamento, hanno reso la ricerca di una cura efficace estremamente urgente. Gli studi pubblicati sui farmaci per la dipendenza da cocaina negli anni '70 e nei primi anni '80 si sono principalmente concentrati sugli agonisti della dopamina, per esempio amantadina e bromocriptina, così come sugli anti-depressivi, principalmente la desipramina. Ma i risultati di questi studi variano grandemente a causa della differenza dei criteri di selezione dei pazienti, della differente metodologia e delle differenti misure dell'esito. Una recente metanalisi di alcuni di questi studi¹ ha mostrato che la maggior parte di tali agenti sono inefficaci. È anche chiaro dai dati che, anche se i risultati sono stati larga-

* Tratto da: *Addiction Biology* (June 2003) 8, 129-145 - "Biological Markers of cocaine addiction: implication for medications developments".

Traduzione a cura: Staff Osservatorio Regionale sulle Dipendenze, Regione Veneto.

mente negativi, c'erano alcuni sottogruppi di pazienti che rispondevano a questi farmaci; peraltro, gli studi non consentono una spiegazione del perché. Crediamo che l'eterogeneità della popolazione sia un importante fattore per spiegare i risultati inconsistenti di queste ricerche. C'è un generale accordo sul fatto che tutti gli individui cocaino-dipendenti differiscano nella risposta allo stress, nella capacità di sperimentare il piacere, nell'auto-stima e nel comportamento di ricerca del rischio. Queste differenze, accoppiate con una alta percentuale di co-morbidità psichiatrica, per esempio depressione, ansia, deficit dell'attenzione, disturbo bipolare e disturbi di personalità, rendono questa popolazione tutto fuorché un gruppo omogeneo. L'obiettivo di questo articolo è di identificare specifici marcatori biologici o alterazioni biologiche che possano essere utilizzati per caratterizzare diversi sottogruppi tra i consumatori cronici di cocaina. Questo potrebbe essere utile per:

1. individuare specifici agenti farmacologici per i vari sottogruppi di utilizzatori di cocaina, che possano ottimizzare l'esito di questi studi;
2. determinare la lunghezza del trattamento;
3. prevenire la ricaduta, iniziando il trattamento al primo segno di un aumento o della ri-emergenza di un determinato marcatore;
4. riconoscere il carattere genetico o biologico che predispone certi individui a diventare dipendenti dalla cocaina

METODI

Abbiamo analizzato la letteratura scientifica sui marcatori biologici negli utilizzatori di cocaina usando Medline Grateful Med. Sono stati raccolti gli studi di almeno 15 anni sugli indici fisiologici, biochimici e neuroendocrini, cognitivi e neuroradiologici. In questo studio abbiamo usato il termine "marcatore" in modo ampio per indicare una discrepanza dalla normalità che si verifica in una certa fase della malattia, anche se nessuno di tali marcatori è stato definito come marcatore di dipendenza da cocaina. Basandoci su questa rassegna, abbiamo formulato un nuovo approccio alla materia.

RISULTATI

È risultato evidente dalla ricerca che la maggior parte dei dati biologici indagati riguardavano il sistema della dopamina. In misura minore, studi più recenti hanno esplorato anche altri sistemi, per esempio quello della serotonina. A causa della quantità dei dati e nello sforzo di focalizzare questo studio e anche perché l'obiettivo è di presentare un modello funzionale che possa essere applicato ad ogni neuro trasmettitore, abbiamo deciso di limitarci alla dopamina, in quanto la maggior parte dei dati pubblicati riguardavano questo sistema. Comunque, questo non rappresenta affatto un vincolo e non dovrebbe limitare il lettore al sistema della dopamina.

MARCATORI BIOCHIMICI/NEUROENDOCRINOLOGICI

Gli studi di neuroendocrinologia si sono occupati sia degli effetti acuti che di quelli cronici dell'uso di cocaina sui livelli ematici di prolattina (PRL) e di ormone della crescita (GH) come misura indiretta di modifiche nelle concentrazioni di dopamina. Il rilascio di prolattina (PRL) è

tonicamente inibito dal rilascio di dopamina dall'area tuberoinfundibulare. D'altro canto, la secrezione dell'ormone della crescita (GH) è stimolata dalla dopamina. Entrambe le azioni sembrano essere mediate dai recettori D2. Quanto atteso è che gli effetti acuti della cocaina diminuiscano il rilascio di PRL e aumentino quello di GH. Meno frequentemente sono stati anche misurati i livelli di cortisolo, ACTH, LH e testosterone (Tabella 1).

Altri studi biochimici hanno misurato livelli di dopamina e dei suoi metaboliti nel siero e nel CSF, principalmente HVA, così come il metabolita della norepinefrina, MHPG.

Quattro studi hanno misurato gli effetti acuti della cocaina o del metilfenidato sui livelli di prolattina.

Tabella 1. Studi dei cambiamenti neuroendocrini e neurobiochimici nei pazienti cocaino-dipendenti

bibl.	n° soggetti	test	risultati	commenti
6	21 cocainomani, astinenti 4-10 gg	Concentrazione serica di PRL e GH	Diminuz.PRL in 15 uomini, invariata in 6 donne. Incremento GH in entrambi i sessi	
37	18 cocainomani, 20 controlli	Concentr.serica di PRL e TRH all'ammissione e 2 sett. dopo	Incremento PRL nei cocainomani, lieve diminuzione dopo 2 sett. Brusca risposta TSH al TRH, nessun camb.to dopo 2 sett.	
38	10 cocainomani	Concentrazione serica PRL	Incremento in 7, diminuzione dopo 2 sett di astinenza, ma non normalizzazione	70% aveva incr. di PRL, 30% no
39	16 cocainomani (uso da 1-10 anni, astinenti da 4 sett.	Concentr. serica di PRL, LH, cortisolo, testost. all'ammissione e 4 sett.dopo	Livello elevato di PRL in chi lo aveva elevato all'ammissione. Altri ormoni WNL	9 pazienti (circa 60%) aveva livelli elevati, 3 borderline, 2 normali
40	9 cocaina.(uso da 44 mesi) astinenti 6-27 gg, 18 ex e 9 contr.	Concentrazione plasmatica di MHPG	MHPG dei cocainomani era il 53% del normale	Alcuni cocainomani erano in desipramina
41	6 cocainomani astinenti da 21 gg	Concentrazioni plasm. di HAV e MHPG	Incremento di HAV 1-2 sett.dopo l'ultimo uso, correlato con l'aumento del <i>craving</i>	
7	23 cocainomani astinenti da 2-43 sett.	Concentrazione serica di PRL	Nessuna variazione significativa	Livelli molto bassi in 6 pz. (< 5 ng/ml)
42	8 cocainomani, 8 cocainomani alcolisti, 8 contr.	Dosaggi di PRL e GH (basale e dopo apomorfina)	3 degli 8 cocainomani avevano PRL basale elevata. Nessuna variazione dopo apomorfina	40% PRL elevata, 60% nessuna variazione
2	18 cocainomani e eroinomani	Dosaggi di PRL, ACTH, LH (basale e dopo 30 mg e.v.di cocaina)	Incrom. di ACTH e LH dopo infusione di cocaina. Diminuz.di PRL dal basale sia dopo infusione di cocaina che di placebo	Effetti acuti
10	33 cocainomani astinenti da 48 h	Concentrazione serica di PRL	Incremento di PRL in 13 pazienti, nessuna correlazione con uso di cocaina o <i>craving</i>	Pazienti con incr. PRL (39%) dimessi prematuramente
8	9 cocainomani (uso da 6 aa, astinenti da 12-60 sett.), 9 contr.	Dosaggio di CSF HVA	Nessuna variazione. Valori di HVA correlati col <i>craving</i>	
43	22 cocainomani (astinenti da 3 sett.) e controlli	Dosaggio plasmatico di PRL, GH, HVA al basale e dopo 3 sett.	Incremento di PRL, nessuna variazione per GH e HVA	
11	15 cocainomani e 15 controlli	Dosaggio plasmatico di DA, adren., noradr. e loro metaboliti solforati	Incremento DA e correlato con uso. Nessuna variazione per altri	
3	25 cocainomani	40 mg cocaina e.v., dosaggio PRL e cortisolo	Diminuz. PRL e incremento cortisolo	Effetti acuti
5	8 cocainomani, eroinomani e alcolisti	40 mg cocaina e.v., dosaggio PRL e cortisolo	Incremento cortisolo, no variazioni PRL	Effetti acuti
4	10 cocainomani (uso 3-6 anni, astinenti 1-2 gg) e 9 controlli	Trattamento con metilfenidato al tempo zero e dopo 1 sett. Dosaggio PRL e GH	I cocainomani avevano maggior incremento di PRL al tempo zero dei controlli. Nessuna variazione dopo 1 sett.	Effetti acuti

Tre studi ²⁻⁴ hanno riportato una diminuzione dei livelli come atteso, mentre in uno studio ⁵ non è stato rilevato alcun cambiamento. Queste differenze sono state attribuite a una possibile tolleranza agli effetti della cocaina durante l'uso cronico, o a un effetto da esaurimento laddove, dopo uso prolungato di cocaina, i neuroni dopaminergici in alcuni soggetti diventano non-reattivi alla cocaina o privi di dopamina. Questa scoperta chiarisce la plasticità del sistema dopaminergico in seguito a utilizzo cronico di cocaina. Su otto studi, sei, che misuravano i livelli di prolattina, ne hanno mostrato un aumento nel siero sopra i normali valori di laboratorio negli utilizzatori cronici di cocaina che sospendevano l'uso della stessa da un minimo di alcuni giorni a qualche settimana. Questo è sempre correlato con la diminuzione del tono dopaminergico nell'area tuberoinfundibulare dopo cessazione dell'uso di cocaina. Quando sono stati presentati dati individuali, il risultato è che gli incrementi erano nel 40-70% dei soggetti, mentre il 30-60% dei soggetti non mostrava alcun cambiamento. Altri due studi non hanno riportato alcun cambiamento o diminuzione nei livelli di prolattina ^{6,7}.

Due studi ^{7,8} hanno incluso soggetti astinenti da cocaina fino a 43-60 settimane, e non hanno riportato differenze nei livelli di prolattina o di HVA. Sfortunatamente, questi studi non includevano i livelli basali di prolattina da confrontare con i livelli di lungo termine, che potrebbero suggerire una normalizzazione del supposto stato ipo-dopaminergico nel corso del tempo e l'utilità dei livelli di prolattina nel *follow-up* della risposta del paziente al trattamento.

Weiss *et al.* ⁹ ha seguito 42 pazienti cocaino-dipendenti per sei mesi e ha riportato che i pazienti con iper-prolattinemia basale erano significativamente più vulnerabili alla ricaduta nell'uso di cocaina che quelli con normale prolattinemia.

Analogamente, Kranzler & Wallington ¹⁰ hanno riportato che pazienti con elevati livelli di prolattina all'ammissione avevano una maggiore probabilità di *non-compliance* al trattamento e di precoce dimissione contro parere medico.

Pochi studi hanno misurato i livelli di GH, cortisolo, ACTH, LH, HVA e MHPG, con risultati inconsistenti. Due studi sugli effetti acuti della cocaina riportano aumento dei livelli di cortisolo in risposta all'infusione di cocaina. I metaboliti solforati della dopamina sono stati segnalati essere significativamente elevati in due studi dello stesso gruppo ¹¹. I dati sugli altri ormoni e le misurazioni biochimiche sono troppo limitati e confusi per trarre qualsiasi conclusione.

Volendo riassumere, si può dire che:

1. di tutti i parametri indiretti misurati in questi studi, l'incremento di prolattina sembra essere il più replicabile
2. il *follow-up* a lungo termine suggerisce che la prolattina è un possibile marcatore di stato
3. la non omogeneità dei dati potrebbe essere spiegata come segue:
 - dall'eterogeneità dei pazienti tanto quanto dalla plasticità del sistema dopaminergico
 - dai differenti periodi di astinenza dalla cocaina, per esempio dai differenti profili temporali di guarigione
 - dall'utilizzo di altri farmaci con effetti antagonisti sulla prolattina (serotonina *vs.* dopamina)
 - dai differenti metodi di raccolta dei campioni di sangue per il dosaggio dei livelli di prolattina. I livelli di prolattina sono molto sensibili allo stress, all'esercizio, all'ingestione di cibo e di caffeina. I campioni di sangue per la prolattina dovrebbero essere prelevati in una condizione di riposo, relax e preferibilmente anche a digiuno. La non osservanza di questi requisiti potrebbe causare risultati erranei.

MARCATORI FISIOLÓGICI

Elettroencefalogramma (EEG) e potenziali evocati (ERP)

Nove tra gli studi sull'elettroencefalogramma analizzati ¹⁶⁻²⁰ hanno evidenziato cambiamenti nel lobo frontale nella misura di un eccesso relativo dell'onda *alfa*, deficit assoluto e relativo dell'onda *delta* e *teta* e un aumento dell'attività *beta* negli utilizzatori cronici di cocaina. Uno studio ¹⁹ ha riportato la diminuzione della banda *beta-2* principalmente nella regione temporale. Eccetto che per uno studio ¹⁸, la maggior parte dei soggetti inclusi erano astinenti da cocaina da soli pochi giorni. Gli stessi studi sembrano anche mostrare la correlazione fra l'entità di un recente consumo di cocaina e modifiche specifiche nell'EEG, suggerendo un effetto acuto. Questo rende difficile trarre conclusioni circa l'ampiezza di questi cambiamenti. Comunque, gli studi di Prichep *et al.* e Alper *et al.* sembrano suggerire che alcuni cambiamenti delle onde *alfa* e *delta* persisterebbero in un sottogruppo di soggetti monitorati per un mese e sei mesi, una volta astinenti. Un simile riscontro è stato riportato da Bauer *et al.* riguardo a pazienti astinenti da cocaina per 1-5 mesi, suggerendo che questi cambiamenti potrebbero durare più a lungo dopo che il paziente ne ha interrotto l'utilizzo e che non sarebbero direttamente correlati con la sindrome di astinenza acuta. I cambiamenti dell'EEG che sono stati riportati, specialmente il deficit *delta* nella corteccia frontale, si pensa siano in relazione con il sistema dopaminergico e con una sorta di sensibilizzazione.

Simili riscontri sono stati riportati in pazienti con deficit dell'attenzione (ADD) e schizofrenia, dove potrebbero essere responsabili di una anormale reattività agli stimoli esterni.

Gli studi sui potenziali evocati ^{21, 23-25} hanno riportato un ridotto P 300 frontale ^{21, 22} con una possibile correlazione alla ricaduta. Altri studi, accusando stimoli differenti, hanno riportato una riduzione di P 50 ²³, P 1 ²⁴ e un aumento della latenza di P 100 ²⁵. Una scoperta interessante nello studio di King *et al.* ¹³ sulle differenze relative al genere, suggerisce un possibile ruolo protettivo degli estrogeni verso gli effetti della cocaina. Le differenze di genere erano anche riportate in uno studio ²⁶ sul flusso sanguigno dei pazienti cocainomani misurato con la SPECT, là dove le femmine risultavano mostrare normali scansioni a differenza dei maschi, che mostravano difetti di perfusione. Peraltro, simili differenze, per quanto riguarda l'elettroencefalogramma, non sono state segnalate nelle analisi sui generi nello studio di Prichep *et al.* su QEEG.

Lo stesso studio ²⁷ ha individuato tre distinti sotto tipi di pazienti in base alla specifica analisi matematica dei discostamenti rispetto al loro QEEG di base. Questi discostamenti erano fortemente correlati con la permanenza in trattamento, ma non con la durata o la severità dell'abuso di cocaina. Questa scoperta è simile a quella dello studio di Bauer ²¹ (tabella 2).

In conclusione:

1. i dati riguardanti il QEEG offrono riscontri accettabili, principalmente riguardo il lobo frontale;
2. la non concordanza nei dati può essere spiegata da svariati fattori molto simili alle valutazioni biochimiche riportate sopra, in aggiunta alle differenze nel metodo di eseguire l'EEG impiegato in questi studi;
3. alcuni dati-pilota suggeriscono che ci potrebbero essere differenze di genere e differenti sottotipi pur all'interno di una popolazione clinicamente omogenea di cocaina-dipendenti;
4. è ipotizzabile l'uso dell'EEG nella previsione di ricaduta e/o di mantenimento in trattamento;
5. studi di lungo termine (maggiore di sei mesi) potrebbero essere utili nel verificare quanto siano duraturi questi cambiamenti e se ad un certo punto diventino non più rilevabili o non differenti da un normale gruppo-controllo.

Tabella 2. Studi su EEG e ERP nei pazienti cocaina-dipendenti

bibl.	n° soggetti	test	risultati	commenti
12	17 cocainomani	QEEG basale e dopo 1 e 6 mesi di astinenza	Deficit relativo e assoluto di potenziale delta e relativo incremento di alfa. Non variazioni nel tempo	
13	40 cocainomani e 32 controlli	EEG a riposo	Incremento di attività beta e riduzione di alfa nei maschi cocainomani	Differenze relative al genere: maggiore protezione delle femmine da cocaina
14	33 cocainomani (uso da 119 mesi, astinenti 10 gg), 10 controlli, 20 TD non cocainomani	EEG a riposo	Maggiore attività beta nei cocainomani. Aree frontali e centrali correlate con frequenza dell'uso	Nei cocainomani comorbidità (fobie, panico, PTSD)
21	49 cocainomani (uso 10-12 aa, astinenti 1-5 mesi), 20 controlli	P300 con prova dell'attenzione visiva	Ridotta P300 frontale nei cocainomani con ASDP, correlata con alterazioni del comportamento nell'infanzia. Col P300 identificati il 70.6% di ricadute e il 50.3% di SVR	
15	37 cocainomani (uso 68 mesi, astinenti 9 gg), 31 poliTD, 17 controlli	EEG a riposo, ERP (uditivo, CPT visivo e prova mnemonica di Sternberg)	Incremento attività beta nei cocainomani e nei poliTD, correlazione con quantità di cocaina assunta la settimana prima. EEG alfa correlata con durata uso cocaina. P3 ridotta.	
22	Cocainomani (astinenti 90 gg), alcolisti e controlli	ERP uditivo. Attenzione selettiva visiva e uditiva	Riduzione P300b in cocainomani ai frontali, no differenze dell'attenzione	4-6 Hz di tremore a riposo nei cocainomani e tempo di reazione lento
6	67 cocainomani (uso 69 aa, astinenti 3.2 gg)	QEEG basale, 39pz anche dopo 1 mese, 17 dopo 6 mesi	Deficit assoluto e relativo di potenziale delta e teta, eccesso relativo di alfa. Anormalità > regioni ant che post. Variazioni anche dopo 1 e 6 mesi	
23	10 cocainomani (uso 11.2 aa, astinenti 2 sett), 15 alcolisti, 10 controlli	P50 uditivo	Ampiezza P50 depressa nei cocainomani	
24	19 cocainomani (uso 12 aa, astinenti 1-5 mesi), 7 alcolisti, 10 fumatori, 12 controlli	Potenziali evocati olfattivi (OEP)	Diminuzione di P1 in cocainomani e alcolisti	Forse dovuto a lesioni del sistema olfattivo centrale/periferico
25	11 cocainomani (uso 10 aa, astinenti 1-5 mesi), 11 alcolisti, 11 entrambi (uso 10 aa), 10 controlli	VEP (Visual Evoked potential)	Incremento latenza P100 solo nei cocainomani	Da possibile effetto vascolare o neurologico della cocaina
17	52 cocainomani (uso 9.9 aa, astinenti 5-10 gg)	QEEG basale e follow up di 39 pz a 1 mese	Deficit assoluto e relativo potenziale delta e teta, eccesso relativo alfa. Anormalità > in aree ant che post. Persistenza dopo 1 mese	Cambiamenti secondari a cocaina o tratti relativi a vulnerabilità alla dipendenza
18	6 bambini esposti <i>in utero</i>	QEEG	Deficit assoluto e relativo potenziale delta e teta, eccesso relativo alfa. Anormalità > in aree ant che post.	Risultati analoghi a adulti 4 bambini avevano ADHD
19	36 cocainomani (uso 4.7 aa, astinenti 2-6 gg)	QEEG al 2° e 6° giorno, f/up per 9 a 1 mese	Diminuzione in banda beta2 > il 6° giorno centralmente, più pronunciata a 1 mese in regioni temporali	Variazioni > in e.v. che in fumatori
20	14 poliTD	EEG + cocaina (20 e 40 mg) vs. placebo	Dopo cocaina incremento beta in aree frontali e centrali, alfa in frontali e temporali	Incremento beta potrebbe essere secondario a diminuzione attività corticale e a richiesta metabolica

Tracciato oculare

Il tracciato oculare è il test dei movimenti degli occhi mentre seguono un oggetto che si muove sia in maniera sinusoidale sia a velocità costante. Le componenti del movimento dell'occhio in-

cludono il **movimento di inseguimento costante** (SPEM) e il movimento saccadico (SEM). Entrambi questi movimenti interagiscono per mantenere l'occhio posizionato sull'oggetto; una volta che la fovea è posizionata su un oggetto tramite il sistema arcadico, essa è tenuta *in loco* dal sistema di **inseguimento costante** che stabilizza l'immagine sull'oggetto nella fovea, sincronizzando la velocità dell'occhio alla velocità dell'oggetto stesso.

Una misura della precisione dell'**inseguimento costante** è il rapporto tra la velocità dell'occhio e la velocità dell'oggetto. Un punteggio perfetto è 1; le anomalie includono un basso guadagno (più lento di 1) o un alto guadagno (più veloce di 1). Due tipi di movimenti saccadici possono verificarsi durante l'**inseguimento costante**, il compensatorio e l'intrusivo. I movimenti saccadici compensatori sono di due tipi, di presa (*catch-up*) e di tenuta (*back-up*); servono a correggere una posizione sbagliata dell'occhio. I movimenti saccadici intrusivi sono di molti tipi diversi e non correggono gli errori di posizione dell'occhio. I più comuni sono i movimenti saccadici anticipatori.

Sono molto pochi gli studi che hanno indagato l'effetto dell'uso cronico di cocaina sul tracciato oculare. I razionali di tali studi sono deboli, e i risultati inconsistenti, semplicemente perché ognuno si rivolge a questione differenti e usa metodologie differenti.

È difficile giungere a una conclusione basata su questi pochi studi. Peraltro lo studio del tracciato oculare negli utilizzatori cronici di cocaina potrebbe essere di un qualche valore in quanto emerge l'evidenza, da studi cognitivi e sull'EEG, di una alterata funzione del lobo frontale. Il campo oculare frontale è parte integrante del circuito del tracciato oculare. Potrebbe anche esserci un legame tra lo studio del movimento oculare e la dopamina. In uno studio²⁸ è stata trovata una anomalia simile del tracciato oculare in pazienti con schizofrenia – una malattia attribuita a uno squilibrio di dopamina negli utilizzatori di cocaina.

Lo studio del tracciato oculare in un ampio gruppo di utilizzatori cronici di cocaina e nei loro parenti, così come lo studio degli effetti acuti della cocaina sul tracciato oculare, potrebbero essere utili nel farci capire una possibile predisposizione genetica alla dipendenza da cocaina nelle varie sottopopolazioni (Tabella 3).

Tabella 3. Studi sul tracciato oculare nei pazienti cocaina-dipendenti

bibl.	n° soggetti	test	risultati	commenti
40	9 cocainomani (uso 44 mesi, astinenti 6-27 gg), 18 poliTD astinenti e 9 controlli	Elettro-oculografia, riflessi oculari visivo-vestibolari (VVO)	No variazioni in SPEM; riduzione del <i>reflex gain</i> (misura grezza dei movimenti saccadici) al VVO nei cocainomani	
44	32 cocainomani (uso 7.2 aa, astinenti 16.3 gg) e 15 controlli	Distraibilità saccadica	Nessuna differenza. Quelli con > appetizione compulsiva di cocaina avevano aumento distraibilità saccadica	Possibile legame negativo tra uso di cocaina e OCD
45	19 cocainomani astinenti da 7.6 aa	Scansioni visive (pre-fissazione e fissazione accurata e movimenti saccadici a seguito di visione di dose di cocaina - Questionario sull'impulso da cocaina	Intensità del <i>craving</i> correlata col n° degli sguardi accurati e inversamente correlata col n° delle pre-fissazioni e dei movimenti saccadici	
47	11 cocainomani, 4 alcolisti e 16 controlli	SPEM	Migliori SPEM tra i cocainomani	Probabilmente secondario a effetti stimolanti
28	14 cocainomani (astinenti 15,6 gg), 15 schizofrenici e 22 controlli	SPEM	Meno incremento di SPEM e > intrusioni arcadiche tra cocainomani e schizofrenici	

Elettroretinogramma (ERG)

L'elettroretinogramma è la registrazione dei potenziali elettrici della retina in risposta a lampi di luce. La retina umana contiene 4-6 milioni di coni. I coni sono responsabili principalmente della visione dei contorni e dei colori. La visione dei colori è mediata da tre differenti tipi di coni: lunghi, medi e corti, basati sul loro spettro di assorbimento. I coni più corti reagiscono alla luce blu. Nella retina umana ci sono due tipi di cellule che producono dopamina (amacrine e interplexiformi). Esse ricevono lo stimolo pre-sinaptico dalle cellule bipolari dei coni. Le cellule dopaminergiche modulano lo stimolo dai coni agli altri neuroni comuni e modificano direttamente i segnali fotorecettori. La luce stimola l'attività decarbossilasica sugli aminoacidi L-aromatici producendo un aumento di sintesi di dopamina da L-dopa e susseguente rilascio della stessa, che viene captata dai recettori D2 e D4 identificati sui coni.

I pazienti con diminuito tono dopaminergico, per esempio i pazienti con morbo di Parkinson o gli schizofrenici in terapia neurolettica, hanno ERG's anormali, in particolare con minore estensione della percezione del blu. Gli studi mostrati in Tabella 4 hanno valutato se la dipendenza da cocaina fosse associata a ERG anormali.

Analogamente agli studi sul tracciato oculare, gli studi sull'ERG sono pochi e prodotti principalmente dallo stesso gruppo; in ogni caso le scoperte sono più rilevanti. Gli studi elencati in tabella mostrano che circa il 60% dei pazienti in astinenza da cocaina avevano una riduzione della ampiezza dell'onda b del cono del blu e che questa riduzione era correlata col *craving* e col *digit span*: un test per la velocità percettiva.

Studi su un più ampio campione di cocainomani potrà essere utile per meglio definire quei pazienti dal punto di vista clinico, tanto quanto gli studi sugli effetti acuti della cocaina. Analogamente alla prolattina, l'ERG potrebbe essere utile come test di *screening* del tono dopaminergico; peraltro a livello logistico l'ERG richiede una speciale attrezzatura e un oculista esperto, due fattori che potrebbero limitarne l'applicazione su larga scala (Tabella 4).

Tabella 4. Studi su ERG nei pazienti cocaina-dipendenti

biobl.	n° soggetti	test	risultati	commenti
47	20 cocainomani (uso 7.6 aa, astinenti 26 gg) e 20 controlli	ERG	Ridotta o assente risposta dei coni del blu nei cocainomani	Evidente stato ipodopaminergico. Confermati studi del 1996 e 1995
48	14 cocainomani (uso 11.9 aa, astinenti 27 gg)	ERG. Questionario sul <i>craving</i> per la cocaina (CCQ)	6 pz con bassa onda-b (< 0.5 mV) e 8 pz > 0.5 mV. Quelli con onda-b bassa avevano + <i>craving</i> . Correlazione neg con fattore3 del CCQ	Evidenza indiretta di relazione tra ridotta onda-b e <i>craving</i>
49	6 cocainomani in astinenza con onda-b smussata [dallo studio di Roy <i>et al.</i> (40)]	ERG Groove Peg Board WAIS-R (aritmetica, simboli numerici, digit spam)	Correlazione con simboli numerici in un test per velocità percettiva.	

MARCATORI COGNITIVI/ NEUROPSICOLOGICI

Alcuni studi hanno indagato la questione dei deficit cognitivi secondari all'uso di cocaina. Sono stati postulati due meccanismi: uno riguarda un possibile effetto diretto neurotossico della cocaina, mentre il secondo fa riferimento al modello della demenza, di un ipotetico danno cere-

brale secondario a microinfarti, risultato degli effetti vasocostrittivi della cocaina. Misurazioni della capacità di attenzione, di apprendimento, di memoria, di astrazione, di esecuzione, di utilizzo delle funzioni spaziali e motorie sono state impiegate negli utilizzatori cronici di cocaina.

La maggior parte degli studi suggeriscono che i cocainomani soffrono di parziale deterioramento delle funzioni cognitive, in special modo dell'attenzione, del tempo di reazione, della memoria verbale e della costruzione video-spaziale. Tre studi riportano un miglioramento della *performance* della memoria verbale e nel test di funzioni esecutive, il tutto attribuito all'effetto stimolante della cocaina. Peraltro questa spiegazione non sembra plausibile in quanto alcuni dei soggetti testati non usavano cocaina da almeno 3-8 settimane.

Altre limitazioni rilevate includono la mancanza di un'anamnesi di eventuali farmaci assunti in alcuni degli studi, l'assenza di dati sulle funzioni precedentemente allo stato d'abuso (per esempio i punteggi di IQ e SAT) e la presenza di politossicodipendenza, specialmente se inclu-

Tabella 5. Studi sulla funzione cognitiva in pazienti cocaina-dipendenti

bibl.	n° soggetti	test	risultati	commenti
50	33cocainomani astinenti da 59 gg + 21 controlli	MMSE, Miller-Selfridge, decisione lessicale, sincronia motoria, rilevamento segnale, test di orientamento, linguaggio orale	Cocainomani peggiori nel MMSE e nel rilevamento del segnale, migliori nel test di orientamento (memoria visiva)	Migliore prestazione attribuita a effetti stimolanti
51	20 cocainomani (uso 49 mesi, astinenti 23.6 gg) e 20+20 controlli	WAIS-R, Booklet Category, oscillazione dita, batteria di selezione neuropsicologica, Rey-Osterith, Benton test di afasia multilinguistica, test attenzione numerica, BDI	Cocainomani peggiori su aritmetica, simboli numerici e memoria verbale, migliori su fluenza orale	Correlazione con uso e durata di cocaina, no con depressione e dati neuropsichici
29	8 cocainomani astinenti 6 mesi	Test neuropsichici, SPECT, MRI	carenze in attenzione, concentraz., memoria verbale e visiva. Ipoperfusione nelle aree frontale e periventricolare	Assenza di gruppo controllo
52	16 cocainomani e 21 controlli	Stroop, A-Osterith trials, fluenza orale, simboli numerici, disegno a blocchi, Rey uditivo verbale e di apprendimento, nuovo test di lettura adulta. Dopo 72 h e 2 sett di astinenza	A 72 h cocainomani peggiori nella costruzione visivospaziale, memoria verbale e concentrazione. A 2 sett idem con peggioramento memoria visiva e trails B	Non correlazione con depressione
53	12 cocainomani astinenti 12 sett, 5 alcolisti, 16 controlli	Prove di discriminazione stimolo visivo e uditivo a 1-3-12 sett	Cocainomani persistentemente più lenti nel tempo di reazione	Effetto sull'arco riflesso della f motoria (ganglii basali)
54	23 cocainomani (uso 7.1 aa, astinenti 21-40 gg), 24 alcolisti, 22 controlli	WMS, test apprendimento faccia-nome, WCS, SILS, subtest aritmetico di WAIS, prove A&B, BDI e ADD	Cocainomani e alcolisti peggiori eclettiche nell'attenzione sostenuta	No relazione con co/pre-morbidità come depress. o ADHD
55	61 cocainomani (uso 2 aa, astinenti 2 mesi), 59 poliTD e 63 controlli	WAIS, WMS, BNT, prove A&B, fluenza verbale, Rey-Osterith, WCS	Cocainomani e poliTD peggiori in memoria breve-termine, attenzione e formazione concettuale	
56	12 cocainomani, 10 cannabis, 7 poliTD, 21 controlli	WAIS, prove A&B, test Porteus Maze	Cocainomani peggiori in IQ verbale, informazione, vocabolario, comprensione, completamento figure e prova B	
57	38 cocainomani (uso 7.3 aa, astinenti 24 gg) e 54 controlli	Booklet category test, WCS, associazioni verbali, prove A&B	Cocainomani peggiori in memoria spaziale, confronto nomi, prove B; migliori in WCS e associazioni verbali	Possibili effetti stimolanti per memoria verbale e f esecutive
58	30 cocainomani e 21 controlli	IQ, fluenza verbale, memoria visiva uditiva verbale, f esecutive, tempi di reazione: dopo 28 e 29 gg dal ricovero. WMS-R, RAVLT	Effetti dose dipendenti per attenzione, f esecutive e prestazioni psicomotorie.	

deva l'alcooldipendenza. Inoltre non è stata trovata o riferita alcuna seria relazione tra la quantità e la durata dell'uso di cocaina e il deterioramento cognitivo. Solo uno studio includeva soggetti che avessero interrotto l'uso di cocaina da almeno 6 mesi²⁹ e che presentassero deficit dell'attenzione, della concentrazione, della memoria visiva o verbale. Ulteriori studi sembrano necessari per approfondire l'estensione del deterioramento cognitivo e per stabilire una diretta correlazione tra l'uso di cocaina e lo scadimento/miglioramento intellettuale. Un sottogruppo di pazienti con un marcato deterioramento cognitivo potrebbe in qualche misura essere identificato, particolarmente se esso comprende le funzioni esecutive e le capacità decisionali, per le quali la terapia per essere più efficace dovrebbe essere personalizzata a seconda del tipo di deficit (Tabella 5).

MARCATORI NEURORADIOLOGICI

Studi tramite PET

Le ricerche svolte sui cocainomani tramite l'utilizzo della PET hanno preso in esame due principali questioni: il ruolo della dopamina negli effetti acuti della cocaina e il tono dopaminergico dei cocainomani cronici.

Questi studi evidenziano il ruolo-chiave della dopamina nell'azione acuta della cocaina e nel soggetto eccitato. In modo analogo c'è l'evidenza di una diminuita funzionalità dei recettori D2, della captazione di dopamina, del suo rilascio e del metabolismo del glucosio nei cocainomani cronici.

Rimane ampiamente insoluta la questione di quanto a lungo i cambiamenti registrati dalla PET persistano una volta cessato l'uso di cocaina; peraltro uno studio suggerisce che questi cambiamenti potrebbero persistere fino a 3 mesi³⁰ dopo la sospensione dell'uso di cocaina, mentre altri due studi^{31,32} segnalano che questi cambiamenti sono di breve durata e il ritorno alla normalità avviene in 2-4 settimane. Queste differenze **gettano** luce sulle differenze di plasticità del sistema dopaminergico stesso pur all'interno di un apparentemente omogeneo gruppo di pazienti. In un recente intervento al CPDD 2001, il Dr. Volkow ha presentato i dati della PET FDG nei consumatori cronici di metamfetamina, dimostrando che il metabolismo cerebrale ritorna ai livelli normali 9 mesi dopo l'interruzione dell'uso. Questi dati sono utili in quanto forniscono un indirizzo negli studi farmacologici riguardo alla durata del trattamento o del follow-up, in particolare nei trials dove l'obiettivo finale è la prevenzione delle ricadute.

La metodica PET, sebbene costosa, può essere un utile strumento per meglio comprendere le implicazioni biologiche di questo settore e appare promettente per una ricaduta terapeutica (Tabella 6).

Studi tramite SPECT

Dei 6 studi sulla SPECT, cinque usavano ^{99m}Tc-HMPAO per valutare il flusso ematico, mentre uno usava [¹²³I]B-CIT per la captazione di dopamina. Gli studi sul flusso ematico forniscono la dimostrazione degli effetti vasocostrittivi della cocaina evidenziati dai difetti di perfusione. Un riscontro interessante²⁶ è la differenza tra maschi e femmine, laddove tra le femmine mancavano questi difetti di perfusione, suggerendo un possibile ruolo "protettivo" degli estrogeni. Lo studio relativo al [¹²³I]B-CIT illustrava un rapporto lineare tra le dosi di cocaina e la disponibilità di DAT, come evidenziato dalla **rimozione** del [¹²³I]B-CIT. La SPECT offre un metodo di ana-

Tabella 6. Studi tramite PET in pazienti cocaina-dipendenti

bibl.	n° soggetti	test	risultati	commenti
59	11 poliTD (uso cocaina 10 aa)	11C-raclopride + cocaina 48 mg ev	Diminuzione saturazione D2	Euforia. DA implicata nel piacere correlato a cocaina
60	17 cocainomani (uso 10 aa, astinenti 5-7 gg)	11C-cocaina + cocaina 0.3-0.6 mg/kg ev	Bloccato il 60-77% del trasporto della DA. Correlato col grado di saturazione. Richiesta saturazione almeno 47% per eccitazione	
61	20 cocainomani astinenti 3-6 sett e 23 controlli	11C-raclopride + metilfenidato 0.5 mg/kg ev	Diminuzione rilascio DA nello striato e meno euforia nei cocainomani. Incremento rilascio DA nel talamo correlato con <i>craving</i>	
30	12 cocainomani astinenti 3-6 sett e 20 controlli	11C-cocaina	Persistente diminuita ricaptazione di 11C-cocaina anche dopo 3 mesi. Diminuzione recettori D2. No relazione con trasporto DA	
62	21 cocainomani astinenti 1-6 sett e 18 controlli	FDG, 7 pz ritestati dopo 3 mesi	Diminuzione attività metabolica frontale, anche dopo 3 mesi	
31	15 cocainomani astinenti 1-4 sett e 17 controlli	FDG	Se astinenza da 1 sett: aumento metabolismo corteccia orbitofrontale e BG. Nessuna differenza se astinenza 2-4 sett	12 pz con sintomi depressivi ma no relaz. con variazioni metab. Forte relaz. tra attività metabolica frontale e <i>craving</i>
32	10 cocainomani (7 astinenti 2-7 gg, 3 da 4-5 sett) e 10 contr.	18F-N-metilspiperone	Nei pz con breve astinenza diminuzione della saturazione D2	Diminuzione recet. D2, poi normalizzaz. con il prolungarsi dell'astinenza
63	8 poliTD	FDG + cocaina 40 mg ev	Diminuzione 14% di metabolismo generale e diminuzione regionale in 26/29 aree (neocorteccia, ippocampo, BG, talamo e mesencefalo)	No correlazione tra amigdala e euforia
64	1. Cocainomani con depr. unipolare e bipol.; 2. cocainomani, Parkinsoniani e contr.	1. FDG 2. F-DOPA	1. No differenze tra bipolari e controlli nel metabolismo di corteccia prefrontale. Cocainomani puri hanno metabolismo più elevato rispetto a depressi. 2. Diminuzione captazione f-dopa i cocainomani e Parkinsoniani	

lisi certamente più economico per quanto riguarda il flusso ematico e la saturazione dei recettori, con meno esposizione a radiazioni e meno necessità di ripetizione dell'esame rispetto alla PET.

Ci sono pochissimi studi che utilizzano fNMR e NMRS^{33,34} per indagare lo spettro protonico e fosforico nei cocainomani poter trarre qualsiasi conclusione; comunque le tecniche più recenti di valutazione della concentrazione dei neurotrasmettitori, per esempio il GABA, sembrano promettenti e in un prossimo futuro potrebbero offrire più ampie applicazioni per la NMR che per la PET o la SPECT.

In conclusione, strumenti neuroradiologici come la PET e la SPECT sono utili per studiare il tono dopaminergico di base, anche se sono costosi e pertanto poco pratici per vasti studi di fase II, con più applicazioni a convalida degli studi teorici nella fase iniziale di sviluppo dei farmaci (Tabella 7).

Tabella 7. Studi tramite SPECT in pazienti cocaina-dipendenti

bibl.	n° soggetti	test	risultati	commenti
65	4 cocainomani	^{99m} Tc-HMPAO + cocaina 40 mg ev	Riduzione 30% flusso ematico cerebrale	Vasocostrizione da cocaina
66	6 cocainomani	[¹²³ I]B-CIT + cocaina 20 e 40 mg ev	Spiazzamento del 50% di CIT a 2.8 mg/kg di cocaina	
26	26 cocainomani (13 femmine, 13 maschi, uso 15.3 e 8.2 aa) e 26 controlli	^{99m} Tc-HMPAO (13 F e 9 M hanno usato cocaina il giorno dell'esame)	Anormalità di perfusione solo nei M; normale nelle F, tranne 4 che usavano anche eroina	Anormalità di perfusione in corteccia frontale e temporale
67	14 cocainomani astinenti 48 h e con anomalie neurologiche	^{99m} Tc-HMPAO	Diminuzione marcata flusso ematici. 12 pz con lesioni multiple (43% in regione parieto-occipitale, 29% in regione frontale)	
68	10 poliTD	^{99m} Tc-HMPAO dopo 2-3, 7-8, 17-29 gg di astinenza. Aggiunta buprenorfina dal 10° giorno	Dipendenza da cocaina+eroina+alcool con + f difetti di perfusione che in cocainomani puri. Parziale miglioramento con buprenorfina	
69	18 poliTD (uso cocaina 7.7 aa) astinenti 1-16 gg; 15 controlli	^{99m} Tc-HMPAO	16/18 con difetti di perfusione soprattutto in aree inferoparietali, temporali, anterofrontali e BG	

DISCUSSIONE

L'idea di caratterizzare i nostri pazienti dal punto di vista biologico per meglio personalizzare le terapie non è nuova ed è stata perseguita nell'ambito di varie discipline mediche, dallo studio del cancro a quello della malattia mentale. Il principale obiettivo di questa *review* è di far emergere la questione e di rispondere a due specifiche domande:

1. C'è evidenza nella letteratura che i cocainomani sono biologicamente diversi?
2. Quali parametri biologici possono essere inclusi nei *trials* farmacologici con un significato e un'utilità pratica da renderli utili nel definire dei sottotipi di pazienti?

È apparso evidente che in letteratura c'era una grande confusione e che non c'era stato un approccio sistematico alle domande sollevate. Le principali ragioni sono:

- la diversa durata e severità dell'uso di cocaina così come il diverso periodo di astinenza dalla stessa, per esempio il differente tempo di guarigione;
- il poliabuso, che potrebbe avere effetti additivi o contrastanti su parametri biologici specifici;
- i diversi metodi di misura.

Peraltro, pur nell'apparente caos dei dati, emergono alcuni possibili "tracce", che a noi paiono meritevoli di essere seguite. Tra i dati analizzati, i dosaggi nel siero di PRL, l'EEG, la PET ed eventualmente l'ERG forniscono alcuni riscontri coerenti nei cocainomani cronici. In base ai dati riportati sulla variabilità tra i pazienti, sembra che circa il 40-60% dei cocainomani cronici mostri l'evidenza di un basso tono dopaminergico, come dimostrato da' aumento della prolattina, la diminuzione dell'onda-b nell'ERG e la diminuzione della saturazione dei recettori D2 e del rilascio della dopamina alla PET. Queste misurazioni potrebbero essere utili strumenti per selezionare i soggetti in base al loro tono dopaminergico, tenendo a mente però i limiti di ognuna di queste tecniche. Tra i tre tipi di misurazione, il dosaggio serico della prolattina po-

trebbe essere il più facile e pratico da effettuare, sebbene manchi uno specifico protocollo per assicurare l'accuratezza dei dati, come precisato nella sezione sulla biochimica. Anche se ci siamo concentrati sul sistema della dopamina, altre misurazioni biologiche potrebbero essere incluse, per esempio quelle inerenti il sistema della serotonina così come l'asse di tensione(stress axis) HPA (Tabella 8).

Tabella 8. Proposta di profili biologici in due sottogruppi di pazienti cocaina-dipendenti sulla base dei dati analizzati

	← tono DA	↔ tono DA
PRL	↔	←
ERG	← onda-b	↔ onda-b
EEG	↔ attività-b	← attività-b
Prove cognitive	deterioramento	normale/miglioramento
PET	← D2 e rilascio DA	nessun cambiamento
Agonisti DA (previsione)	buona risposta	scarsa/nessuna risposta

In vista di studi futuri che potrebbero tentare di rispondere a queste domande, ci piacerebbe proporre un approccio sistematico che probabilmente sarebbe d'aiuto in questo contesto.

1. verificare l'attendibilità e la validità di queste misurazioni, da sole o in combinazione, valutandone più di una e almeno due di quelle che ci aspetta cambino;
2. dovrebbe essere stabilita la differenza tra un marcatore di stato e un marcatore di comportamento. I marcatori di stato sarebbero estremamente utili se cambiassero coerentemente con lo stato di dipendenza, distinguendo gli effetti acuti dai cronici, o con lo stato di astinenza, distinguendo quella acuta dal *craving* prolungato; e infine se si modificassero in corso di ricadute.
3. i marcatori di comportamento sarebbero un grande passo in avanti in questo campo. Peraltro, essendo quasi impossibili da indagare senza condurre lunghi studi ad alto rischio, questi marcatori sarebbero i più appropriati per studi di tipo genetico. Non c'è accordo sulla definizione di "soggetto ad alto rischio", ma potrebbero certamente essere inclusi in tale definizione quei soggetti con una storia familiare di abuso di droghe, con specifici tratti di personalità come aggressività e impulsività, e con co-morbidità psichiatrica;
4. le ricerche dovrebbero adeguatamente considerare le problematiche cliniche, per esempio la gravità dell'uso di cocaina, il genere, le condizioni di co-morbidità psichiatrica come depressione e ADD. Sarebbe utile un approccio di stratificazione.

Alla luce di quanto descritto, si potrebbe ipotizzare che i soggetti cocaina-dipendenti abbiano un diverso tono dopaminergico di base: basso, alto o nella norma (Fig.1). Queste differenze dopaminergiche sono probabilmente il riflesso di differenze individuali nella plasticità del sistema dopaminergico stesso in risposta all'utilizzo cronico di cocaina (**vedi marcatori di stato**). Peraltro potrebbero anche essere presenti differenze congenite (**vedi marcatori di comportamento**), ma questa è solo un'ipotesi non supportata da alcun dato oggettivo. Uno studio recente³⁵ basato sulla PET in soggetti normali ha messo in luce che coloro i quali avevano una bassa densità recettoriale D2 erano in grado di sperimentare gli effetti di piacere in seguito alla somministrazione di **metilfenidato**, a differenza dei soggetti con normale densità recettoriale

D2. È anche possibile predire che la risposta ai farmaci potrebbe variare tra i vari individui in funzione del loro assetto biologico di base. Per esempio, soggetti con basso tono dopaminergico potrebbero rispondere positivamente a farmaci agonisti della dopamina, a differenza dei soggetti con tono dopaminergico normale o alto, i quali invece potrebbero meglio rispondere ai modulatori di altri neurotrasmettitori o agli ansiolitici (Fig.1).

L'inclusione di questi biomarcatori nei *trials* farmacologici potrebbe rivelarsi utile nella scelta del farmaco migliore e nel predire la risposta terapeutica. Una recente pubblicazione³⁶ si è appunto occupata di questa questione. Gli autori hanno indagato la relazione intercorrente tra la risposta al citalopram SSRI e il tono serotoninergico in un gruppo di alcolisti cronici mediante il monitoraggio dei livelli di prolattina. I pazienti con alti livelli di prolattina mostravano una significativa risposta terapeutica citalopram, manifestata dalla riduzione dell'assunzione di alcool, a differenza di coloro con bassi livelli di prolattina, che non rispondevano affatto al citalopram.

Alla luce delle percentuali di risposta ai farmaci utilizzati per il trattamento dei cocainomani, sembra finora emergano deboli segnali d'efficacia terapeutica da parte di svariate sostanze piuttosto che da un singolo farmaco efficace per tutti i pazienti. Questo rende molto arduo il compito di identificare sottogruppi di pazienti con specifiche caratteristiche cliniche e biologiche che rendano più probabile la risposta a specifici farmaci. Quanto più precocemente includeremo i marcatori biologici nei nostri studi farmacologici, tanto più vicino saremo a dare risposta a questo quesito.

BIBLIOGRAFIA

1. Lima MS, Reisser AAP, Soares BGO, Farrel M. Antidepressant for cocaine dependence (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 1,2002. Oxford: Update Software Ltd.
2. Mendelson JH, Teoh SK, Mello NK, Ellingboe J, Rhoades E. Acute effects of cocaine on plasma adenocorticotrophic hormone, luteinizing hormone and prolactin levels in cocaine-dependent men. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;263:505-9.
3. Rothman RB, Gorelick DA, Baumann MH, *et al.* Lack of evidence for context-dependent cocaine-induced sensitization in humans: preliminary studies. *Pharmacol Biochem Behav* 1994;49:583-8.
4. Elangovan N, Barbato M, Cooper T, Winsberg B. Neurohormonal and behavioral response to methylphenidate in cocaine abstinence. *Psychiatry Res* 1996;65:65-71.
5. Baumann MH, Gendron TM, Becketts KM, Henningfield JE, Gorelick DA, Rothman RB. Effects of intravenous cocaine on plasma cortisol and prolactin in human cocaine abusers. *Biol Psychiatry* 1995;38:751-5.
6. Gawin FH, Kleber HD. Neuroendocrine findings in chronic cocaine abusers: a preliminary report. *Br J Psychiatry* 1985;147:569-73.
7. Swartz CM, Breen K, Leone F. Serum prolactin levels during extended cocaine abstinence. *Am J Psychiatry* 1990;147:777-9.
8. Knoblich G, Curtis D, Faustman WO, *et al.* Increased CSF HVA with craving in long-term abstinent cocaine abusers. *Biol Psychiatry* 1992;32:96-100.
9. Weiss RD, Hufford C, Mendelson JH. Serum prolactin levels and treatment outcome in cocaine dependence. *Soc Biol Psychiatry* 1994;35:573-4.
10. Kranzler HR, Wallington DJ. Serum prolactin level, craving, and early discharge from treat-

- ment in cocaine-dependent patients. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1992;18:187-95.
11. Faraj BA, Camp VM, Davis DC, Kutner M, Cotsonis GA, Holloway T. Elevated concentrations of dopamine sulfate in plasma of cocaine abusers. *Biochem Pharmacol* 1993;46:1453-7.
 12. Alper KR, Prichep LS, Kowalik S, Rosenthal MS, Roy John E. Persistent QEEG abnormality in crack cocaine users at 6 months of drug abstinence. *Neuropsychopharmacology* 1998;19:1-9.
 13. King DE, Herning RI, Gorelick DA, Cadet JL. Gender differences in the EEG of abstinent cocaine abusers. *Neuropsychobiology* 2000;42:93-8.
 14. Herning RI, Guo X, Better WE, *et al.* Neurophysiological signs of cocaine dependence: increased electroencephalogram beta during withdrawal. *Biol Psychiatry* 1997;4:1087-94.
 15. Herning RI, King DE. EEG and evoked potentials alterations in cocaine-dependent individuals. *NIDA Res Monogr* 1996;163:203-23.
 16. Prichep LS, Alper K, Kowalik SC, Rosenthal M. Neurometric QEEG studies of crack cocaine dependence and treatment outcome. *J Addict Dis* 1996;15:39-53.
 17. Prichep LS, Alper KM, Kowalik HM, MeeLee T, John ER, Rosenthal MS. Quantitative electroencephalographic characteristics of crack cocaine dependence. *Biol Psychiatry* 1996;40:986-93.
 18. Prichep LS, Kowalik SC, Alper K, de Jesus C. Quantitative EEG characteristics of children exposed *in utero* to cocaine. *Clin Electroencephalogr* 1995;26:166-72.
 19. Noldy NE, Santos CV, Politzer N, Blair RD, Carlen PL. Quantitative EEG changes in cocaine withdrawal: evidence for long-term CNS effects. *Neuropsychobiology* 1994;30:189-96.
 20. Herning RI, Glover BJ, Koepl B, Phillips RL, London ED. Cocaine-induced increases in EEG alpha and beta activity: evidence for reduced cortical processing. *Neuropsychopharmacology* 1994;11:1-9.
 21. Bauer LO. Frontal P300 decrements, childhood conduct disorder, family history, and the prediction of relapse among abstinent cocaine abusers. *Drug Alcohol Depend* 1997;44:1-10.
 22. Bauer LO. Psychomotor and electroencephalographic sequelae of cocaine dependence. *NIDA Res Monogr* 1996;163:66-93.
 23. Fein G, Biggins C, MacKay S. Cocaine abusers have reduced auditory P50 amplitude and suppression compared to both normal controls and alcoholics. *Biol Psychiatry* 1996;39:955-65.
 24. Bauer LO, Mott AE. Differential effects of cocaine, alcohol, and nicotine dependence on olfactory evoked potentials. *Drug Alcohol Depend* 1996;42:21-6.
 25. Bauer LO, Easton C. Pattern shift visual evoked potentials in abstinent cocaine-dependent, alcohol-dependent, and cross-dependent patients. *Drug Alcohol Depend* 1996;40:203-9.
 26. Levin JM, Holman BL, Mendelson JH, *et al.* Gender differences in cerebral perfusion in cocaine abuse: technetium-99m-HMPAO SPECT study of drug-abusing women. *J Nucl Med* 1994;35:1902-9.
 27. Prichep LS, Alper AR, Sverdlov L, *et al.* Outcome related electrophysiological subtypes of cocaine dependence. *Clinical electroencephalogr* 2002;33:8 – 20.
 28. Rosse RB, Risher-Flowers D, Peace T, Deutsch SI. Evidence of impaired smooth pursuit eye movement performance in crack cocaine users. *Biol Psychiatry* 1992;31:1238 – 40.
 29. Strickland TL, Mena I, Villanueva-Meyer J, *et al.* Cerebral perfusion and neuropsychological consequences of chronic cocaine use. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1993;5:419 – 27.

30. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al. Cocaine uptake is decreased in the brain of detoxified cocaine abusers. *Neuropsychopharmacology* 1996;14:159 – 68.
31. Volkow ND, Fowler JS, Wolf AP, et al. Changes in brain glucose metabolism in cocaine dependence and withdrawal. *Am J Psychiatry* 1991;148:621 – 6.
32. Volkow ND, Fowler JS, Wolf AP, et al. Effects of chronic cocaine abuse on postsynaptic dopamine receptors. *Am J Psychiatry* 1990;147:719 – 24.
33. Christensen JD, Kaufman MJ, Levin JM, et al. Abnormal cerebral metabolism in polydrug abusers during early withdrawal: a ³¹P MR spectroscopy study. *Magn Reson Med* 1996;35:658 – 63.
34. MacKay S, Meyerhoff DJ, Dillon WP, Weiner MW, Fein G. Alteration of brain phospholipids metabolites in cocaine-dependent polysubstance abusers. *Biol Psychiatry* 1993;15:261 – 4.
35. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al. Prediction of reinforcing responses to psychostimulants in humans by brain dopamine D2 receptor levels. *Am J Psychiatry* 1999;156:9.
36. Berggren U, Eriksson M, Fahlke C, Balldin J. relationship between central serotonergic neurotransmission and reduction in alcohol intake by citalopram. *Drug Alcohol Depend* 2001;63:263 – 7.
37. Dackis CA, Gold MS. New concepts in cocaine addiction: the dopamine depletion hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 1985;9:469 – 77.
38. Cocores JA, Dackis CA, Gold MS. Sexual dysfunction secondary to cocaine abuse in two patients. *J Clin Psychiatry* 1986;47:7.
39. Mendelson JH, Teoh SK, Lange U, et al. Anterior pituitary, adrenal, and gonadal hormones during cocaine withdrawal. *Am J Psychiatry* 1988;145:1094 – 8.
40. Demer JL, Volkow ND, Ulrich I, Krajewski K, Davis CM, Porter FI. Eye movements in cocaine abusers. *Psychiatry Res* 1989;29:123 – 36.
41. Martin SD, Yeragani VK, Lodhi R, Galloway MP. Clinical ratings and plasma HVA during cocaine abstinence. *Biol Psychiatry* 1989;26:356 – 62.
42. Lee MA, Bowers MM, Nash JF, Meltzer HY. Neuroendocrine measures of dopaminergic function in chronic cocaine users. *Psychiatry Res* 1990;33:151 – 9.
43. Satel SL, Price LH, Palumbo JM, et al. Clinical phenomenology and neurobiology of cocaine abstinence: a prospective in patient study. *Am J Psychiatry* 1991;148:1712 – 16.
44. Rosse RB, McCarthy MF, Alim TN, Deutsch SI. Saccadic distractibility in cocaine dependent patients: a preliminary laboratory exploration of the cocaine –OCD hypothesis. *Drug Alcohol Depend* 1994;35:25 – 30.
45. Rosse RB, Johri S, Kendrick K, et al. Preattentive and attentive eye movements during visual scanning of a cocaine cue: correlation with intensity of cocaine cravings. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997;9:91 – 3.
46. Bauer LO. Eye movements in recovering substance abusers: a prospective study. *Addict Behav* 1993;18:465 – 72.
47. Roy M, Roy A, Smelson D, Brown S, Weinberger L. Reduced blue cone electroretinogram in withdrawn cocaine dependent patients: a replication. *Biol Psychiatry* 1997;42:631 – 3.
48. Roy M, Smelson DA, Roy A. Abnormal electroretinogram in cocaine-dependent patients. Relationship to craving. *Br J Psychiatry* 1996;168:507 – 11.
49. Smelson DA, Roy A, Roy M. The electroretinogram and neuropsychological functioning in cocaine addicts [letter]. *Can J Psychiatry* 1996;6:415.
50. Manschreck TC, Schneyer ML, Weisstein CC, et al. Freebase cocaine and memory. *Compr*

- Psychiatry 1990;31:369 – 75.
51. O'Malley S, Adamse M, Heaton RK, Gawin FH. Neuropsychological impairment in chronic cocaine abusers. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1992;18:131 – 44.
 52. Berry J, Van Gorp WG, Herzberg DS, et al. Neuropsychological deficits in abstinent cocaine abusers: preliminary findings after two weeks of abstinence. *Drug Alcohol Depend* 1993;32:231 – 7.
 53. Roberts LA, Bauer LO. Reaction time during cocaine versus alcohol withdrawal: longitudinal measures of visual and auditory suppression. *Psychiatry Res* 1993;46:229 – 37.
 54. Beatty WW, Katzung VM, Moreland VJ, Nixon SJ. Neuropsychological performance of recently abstinent alcoholics and cocaine abusers. *Drug Alcohol Depend* 1995;37:247 – 53.
 55. Rosselli M, Ardila A. Cognitive effects of cocaine and polydrug abuse. *J Clin Exp Neuropsychol* 1996;18:122 – 35.
 56. Easton C, Bauer LO. Neuropsychological correlates of urine toxicology results. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1996;20:969 – 82.
 57. Hoff AL, Riordan H, Morris L, et al. Effects of crack cocaine on neurocognitive function. *Psychiatry Res* 1996;60:167 – 76.
 58. Bolla KI, Rothman R, Cadet JL. Dose-related neurobehavioral effects of chronic cocaine use. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999;11:361 – 9.
 59. Schlaepfer TE, Pearlson GD, Wong DF, Marenco S, Dannals RF. PET study of competition between intravenous cocaine and [¹¹C] raclopride at dopamine receptors in human subjects. *Am J Psychiatry* 1997;154:1209 – 13.
 60. Volkow ND, Wang GJ, Fischman MW, et al. Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy. *Nature* 1997;4:827 – 30.
 61. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al. Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. *Nature* 1997;24:830 – 3.
 62. Volkow ND, Hitzemann R, Wang GJ, et al. Longterm frontal brain metabolic changes in cocaine abusers. *Synapse* 1992;11:184 – 90.
 63. London ED, Cascella NG, Wong DF, et al. Cocaine-induced reduction of glucose utilization in human brain. A study using positron emission tomography and [fluorine 18]-fluorodeoxyglucose. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:567 – 74.
 64. Baxter LR Jr, Schwartz JM, Phelps ME, et al. Localization of neurochemical effects of cocaine and other stimulants in the human brain. *J Clin Psychiatry* 1988;(Suppl 49):23 – 6.
 65. Wallace EA, Wisniewski G, Zubal G, et al. Acute cocaine effects on absolute cerebral blood flow. *Psychopharmacology (Berl)* 1996;128:17 – 20.
 66. Malison RT, Best SE, Wallace EA, et al. Euphorogenic doses of cocaine reduce [¹²³I]beta-CIT SPECT measures of dopamine transporter availability in human cocaine addicts. *Psychopharmacology (Berl)* 1995;122:358 – 62.
 67. Mena I, Giombetti RJ, Miller BL, et al. Cerebral blood flow changes with acute cocaine intoxication: clinical correlations with SPECT, CT, and MRI. *NIDA Res Monogr* 1994;138:161 – 73.
 68. Holman BL, Mendelson J, Garada B, et al. Regional cerebral blood flow improves with treatment in chronic cocaine polydrug users. *J Nucl Med* 1993;34:723 – 7.
 69. Holman BL, Carvalho PA, Mendelson J, et al. Brain perfusion is abnormal in cocaine-dependent polydrug users: a study using technetium-99m-HMPAO and ASPECT. *J Nucl Med* 1991;32:1206 – 10.

