

Cocaina: aspetti neuro-endocrini e comportamentali

Gilberto Gerra e Amir Zaimovic

Centro Studi Farmacotossicodipendenze, Ser.T., AUSL Parma

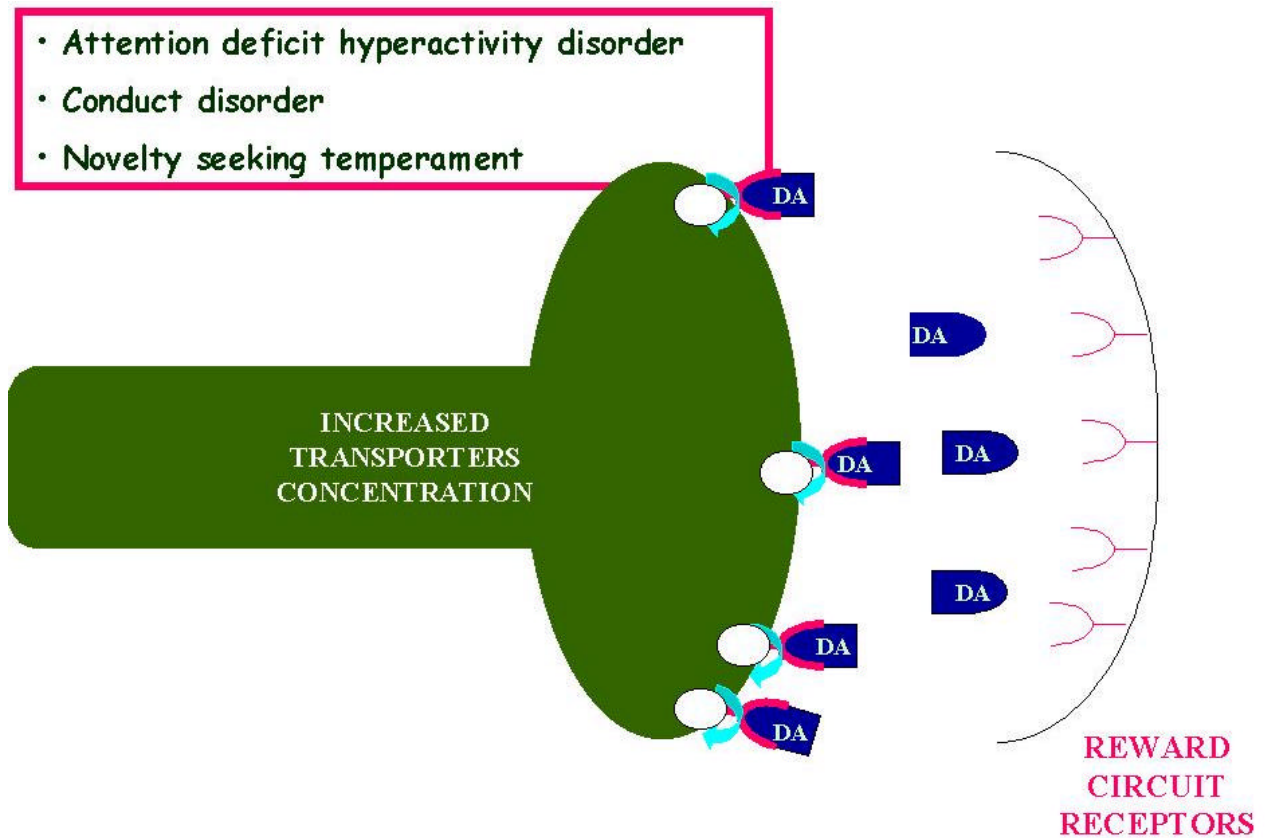
Appare sempre più verosimile l'ipotesi che particolari condizioni psicobiologiche predispongano a stabilire un rapporto stabile tra individuo e sostanza psicoattiva. In particolare gli stimolanti, e tra questi per prima la cocaina, si trasformerebbero in "trappole" vere e proprie per soggetti con un particolare assetto del sistema dopaminergico. La cocaina infatti svolge la sua azione mediante il blocco del transporter della dopamina (Telang, 1999; Volkow, 1997), ottenendo un sensibile aumento della dopamina intrasintattica (extracellulare) e quindi un incremento del segnale di "rinforzo" post-sintattico.

In modo del tutto analogo si comporta il metil-fenidato, farmaco che viene impiegato per la cura dell'iperattività con deficit di attenzione (Vastag, 2001): questo amfetamino-derivato bloccherebbe a sua volta il trasportatore della dopamina che presiede al meccanismo di reuptake presintattico, agendo in modo diverso dalla cocaina soprattutto per quanto riguarda la cinetica, e risultando per questo meno addittivo della cocaina grazie alla sua azione meno rapida.

L'adolescente vulnerabile per lo sviluppo di una dipendenza da stimolanti avrebbe una propensione all'iperattività, un comportamento impulsivo-compulsivo e una difficoltà alla percezione delle gratificazioni della quotidianità, verosimilmente in relazione ad alterazioni biologiche che includono una eccessiva concentrazione del transporter della dopamina (Dougherty et al., 1999). Il quadro che ne consegue è estremamente suggestivo e può spiegare, almeno per una tipologia di cocainomani, la stabilità e l'intensità del legame addittivo.

Se la cocaina blocca il transporter della dopamina (DA) e aumenta la DA extracellulare, facilitando il meccanismo della gratificazione, i soggetti predisposti agli stimolanti, da parte loro, si troverebbero proprio in una condizione di scarsa stimolazione dopaminergica dei recettori post-sintattici: infatti la DA verrebbe rapidamente ripresa dal meccanismo di reuptake eccessivamente funzionante, non consentendo alla DA stessa di produrre il segnale gratificante. In compenso l'attivazione "randomizzata" e disordinata di altri neuroni dopaminergici, vale a dire un firing neuronale aspecifico che può indurre incapacità a concentrarsi e iperattività, si assocerebbe alla scarsa stimolazione del

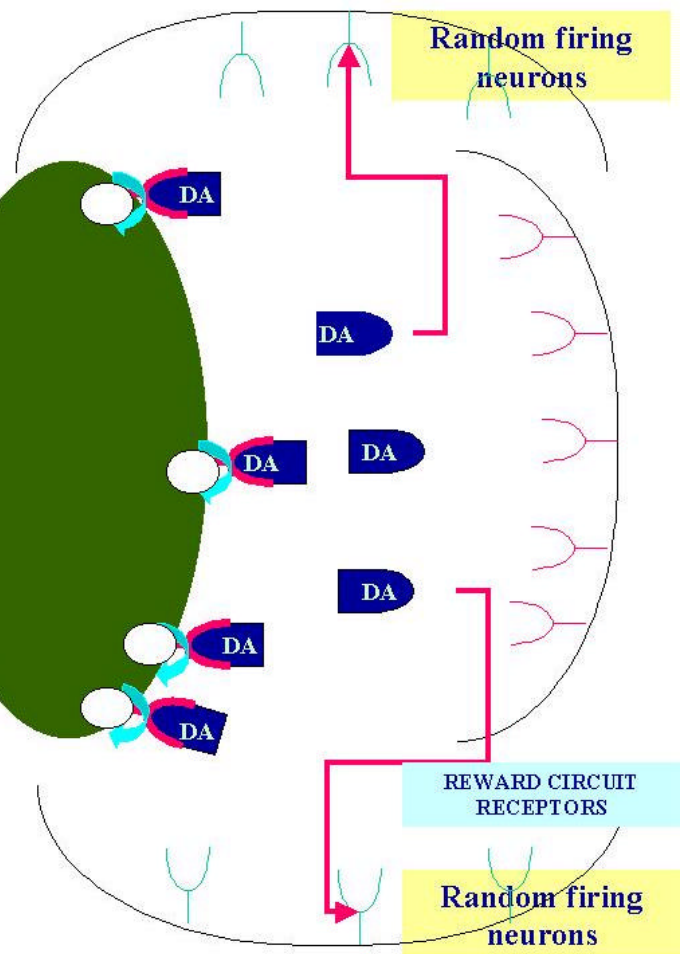
sistema della gratificazione. Secondo l'espressione di Nora Volkow: "Più rumore e meno segnale di rinforzo". E dunque una condizione difficile dal punto di vista temperamentale e comportamentale, insieme a una scarsa capacità di elaborare strategie motivazionali, spesso sin dall'infanzia, a causa della difficoltà a percepire il piacere degli obiettivi conseguiti.

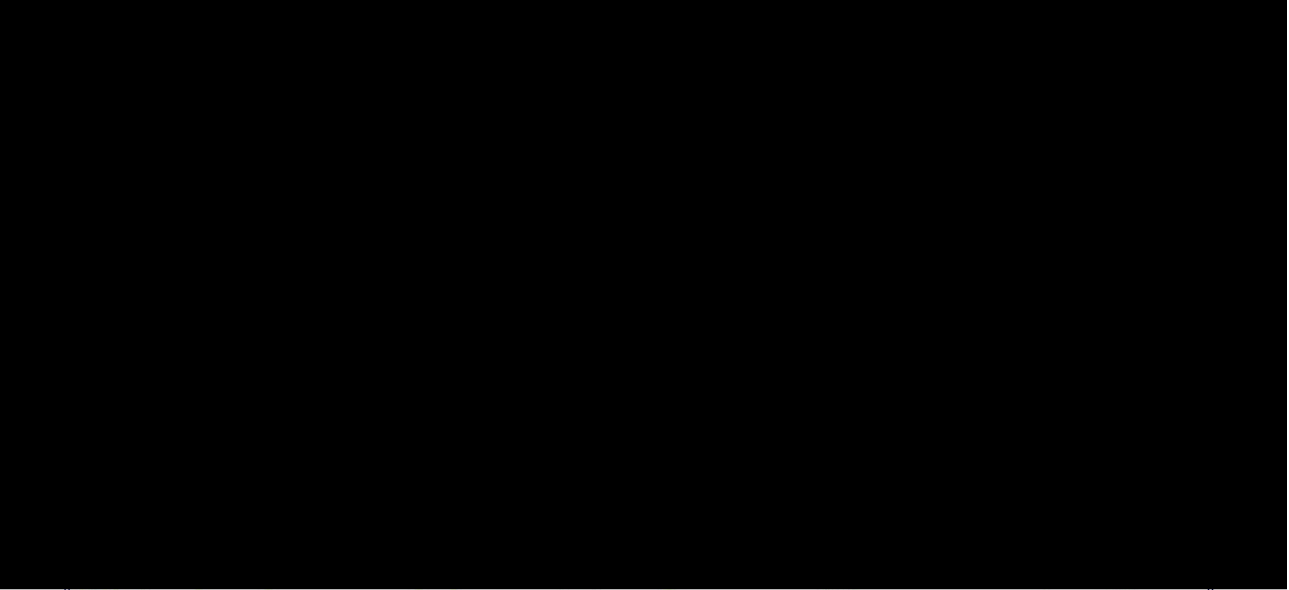


"There isn't enough time for it
to produce a signal,"
NORA VOLKOW, 2001

**DAT INCREASED
CONCENTRATION**

**MORE NOISE AND
LESS SIGNAL**





This background hum interferes with concentration, making the child more distractible.

La cocaina appunto assumerebbe il ruolo di incrementare la DA extracellulare esercitando l'azione di inibitore competitivo per il meccanismo di trasporto nel reuptake della monoamina cerebrale (Wu et al., 2001). Tale incremento si otterrebbe proprio nel nucleo accumbens, deputato alla percezione del piacere, con un meccanismo comune alle altre sostanze addittive, ma per la cocaina più immediato e intenso.

J Neurosci 2001 Aug 15;21(16):6338-47

Preferential increases in nucleus accumbens dopamine after systemic cocaine administration are caused by unique characteristics of dopamine neurotransmission.

Wu Q, Reith ME, Kuhar MJ, Carroll FI, Garbis PA.

Preferential increase of extracellular dopamine in the nucleus accumbens relative to the caudate-putamen after systemic cocaine administration.

Cocaine is a competitive inhibitor of dopamine uptake in both the nucleus accumbens and caudate-putamen.

Secondo un singolare meccanismo d'azione, la sostanza sarebbe capace di aumentare contemporaneamente la secrezione di dopamina dai depositi presinaptici, e questo non soltanto durante l'esposizione al farmaco, ma anche in una fase appena successiva di wash-out: una sorta di rebound, verificato nell'animale da esperimento, che comporta una amplificazione dell'effetto dopaminergico dopo che è cessata l'infusione diretta della cocaina (Lee et al., 2001). Allo stesso modo anche la riduzione del reuptake, che si verifica durante l'infusione di cocaina, perdura durante il wash-out successivo.

A complicare la spiegazione del meccanismo d'azione della cocaina, sicuramente capace di bloccare il transporter della DA, alcune osservazioni indicano un incremento dei depositi vescicolari di DA indotto dalla sostanza, che sarebbe mediato attraverso l'azione sui recettori D2 (Brown et al., 2001). Recentemente viene ribadito dalla letteratura che nei soggetti esposti alla cocaina si dimostri un incremento della concentrazione del transporter della DA, ma, alla luce di quanto si è detto, rimane del tutto incerta la natura di questa alterazione biologica: infatti, è difficile accertare se si tratti di una condizione indotta dalla cocaina stessa, oppure connessa, come si è accennato precedentemente, a uno stato psicobiologico preesistente all'impatto con le droghe, o in alternativa al quadro tipico di alcune patologie psichiatriche in comorbidità (Letchworth et al., 2001).

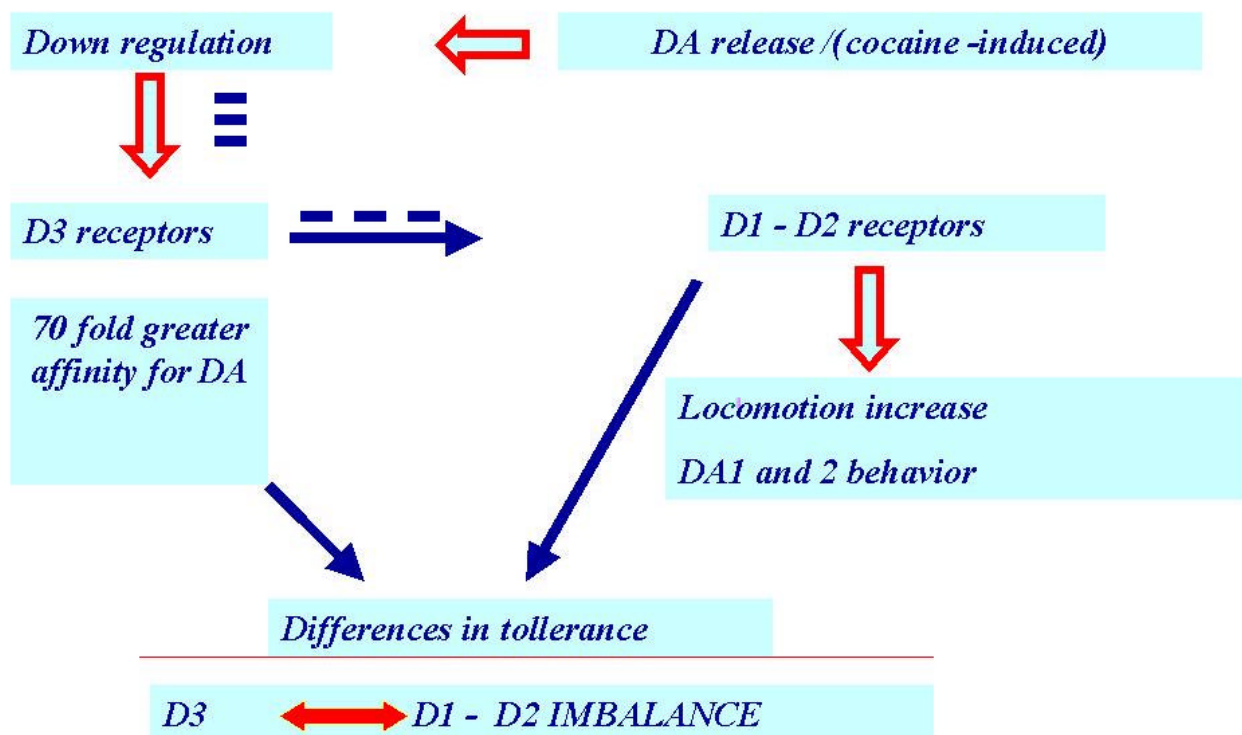
Uno squilibrio tra recettori dopaminergici indotto dalla cocaina potrebbe inoltre rendere ragione del quadro conosciuto come sensibilizzazione alla cocaina, o tolleranza inversa, il meccanismo per cui la sostanza produrrebbe effetti psicotici, ipercinetici e comunque indesiderati a concentrazioni sempre inferiori: l'esposizione alla cocaina provocherebbe una repentina down-regolazione dei recettori dopaminergici D3, questo a causa di una loro elevatissima affinità per la dopamina, che sembra essere di 70 volte superiore a quella dei recettori D1 e D2. Un eccesso di DA extracellulare, e quindi di stimolazione recettoriale,

provocherebbe tolleranza in modo più rapido nel sistema recettoriale con maggiore capacità di legame per la DA stessa, e cioè nei D3. Verrebbe meno in questo modo l'azione inibitoria normalmente esercitata dai D3 sul sistema recettoriale D2 e D1: questi recettori, che mediano l'attività locomotoria ed eccitatoria indotta dalla cocaina, svilupperebbero meno tolleranza alla DA rispetto ai D3, a causa della loro ridotta affinità, e quindi sarebbero liberi di rispondere al segnale in modo eccessivo. Dunque D2 e D1 non ancora tolleranti alla incrementata dopamina e svincolati dal controllo inibitorio dei D3, già divenuti insensibili alla sostanza (Richtand et al., 2001).

Neurosci Biobehav Rev 2001 Jul;25(5):427-43

D3 dopamine receptor, behavioral sensitization, and psychosis.

Richtand NM, Woods SC, Berger SP, Strakowski SM.



Occorre ricordare, comunque, che da diversi anni è nota l'azione della cocaina non solo sui meccanismi del transporter della dopamina e sugli equilibri recettoriali, ma anche sul release della monoamina della gratificazione, sino a ottenere un completo riassetto del tono dopaminergico (Bowers et al., 1998; Wilson et al., 1996; Kuhar et al., 1996).

L'esposizione continua alla cocaina induce il verificarsi di una attenuazione delle risposte dopaminergiche, il che potrebbe sostenere il quadro di craving, disforia astinenziale e propensione al "binge" (abbuffata) di cocaina (Little et al., 1993), mentre la up-regolazione dei recettori dopaminergici a livello temporale sosterebbe la

sensibilizzazione alla stessa (Unterwald et al., 1994), forse per lo squilibrio D3 / D1-D2 di cui si è detto.

Anche il sistema serotoninergico (5-HT) sarebbe coinvolto nell'azione della cocaina e nei suoi effetti comportamentali: in particolare la sostanza attiverebbe i recettori 5-HT_{2A} nell'area ventrotegmentale e 5-HT_{2C} nello shell dell'accumbens, con una forte interferenza di questo sistema recettoriale sulla risposta dopaminergica (McMahon et al., 2001). Il blocco del reutake costituirebbe un'altra delle modalità della cocaina per interferire sul tono della serotonina (Parson et al., 1996).

J Neurosci 2001 Oct 1;21(19):7781-7

Differential regulation of the mesoaccumbens circuit by serotonin 5-hydroxytryptamine (5-HT)_{2A} and 5-HT_{2C} receptors.

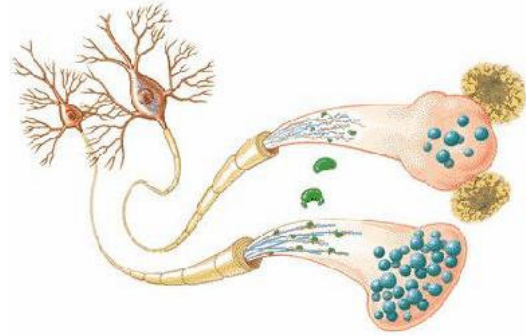
McMahon LR, Filip M, Cunningham KA.

Serotonin [5-hydroxytryptamine (5-HT)] 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors (5-HT_{2A}Rs and 5-HT_{2C}Rs), which innervate the dopamine mesoaccumbens pathway, may play an important role in the behavioral effects of cocaine.

**These findings are the first to demonstrate that the behavioral effects of cocaine are generated in part
by activation of 5-HT_{2A}Rs in the VTA
by activation of 5-HT_{2C}Rs in the NAc shell.**

COCAINA E SEROTONINA:

**Blocco del
reuptake di 5HT**

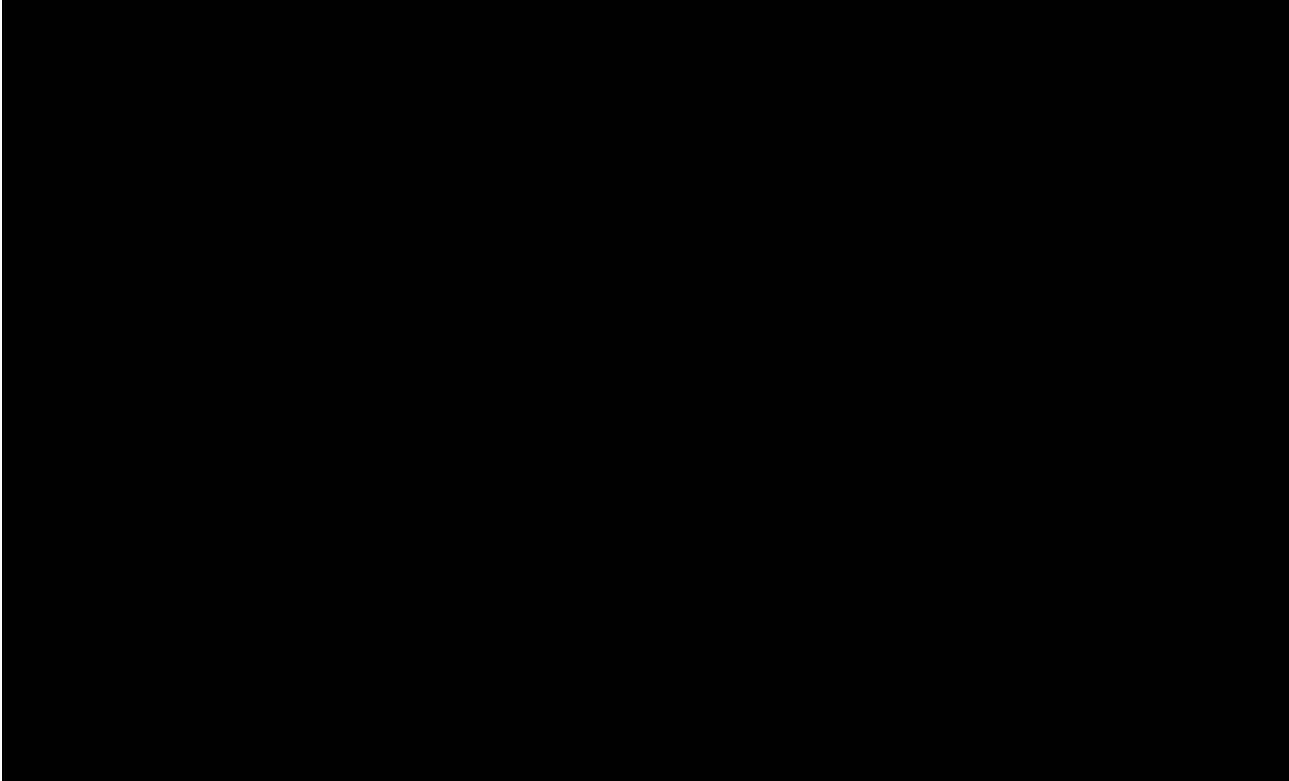


Neurone
Serotonergico

Parson et al., 1996

Essendo noto il ruolo esercitato dal sistema GABAergico nel modulare l'azione centrale della dopamina, con una specifica azione del GABA nel ridurre il release di DA, è stata dimostrata nell'animale da esperimento una alterazione dell'accoppiamento funzionale tra recettore GABAergico e proteina G conseguente alla esposizione alla cocaina. Anche attraverso questo meccanismo di inibizione del sistema del GABA la cocaina potrebbe esercitare uno stimolo e una sensibilizzazione del sistema dopaminergico, lasciato libero dalla normale inibizione GABAergica (Kushner and Unterwald, 2001).

Non mancano all'appello, rispetto al possibile coinvolgimento nell'azione della cocaina, i recettori oppioidi kappa: la somministrazione degli agonisti kappa riduce l'attività locomotoria dell'animale in risposta alla cocaina e modula la densità del transporter per la dopamina (Collins et al., 2001).



densities in the caudate putamen, and this was also blocked by co-administration of naltrexone.

Una aumentata espressione del gene che codifica per la sintesi della dinorfina e dei recettori kappa-oppioidi è stata dimostrata durante esposizione alla cocaina (Herz, 1998; Kreek, 1996), lasciando intuire una opportunità di trattamento della dipendenza da cocaina proprio utilizzando la dinorfina o modulando l'azione dei kappa recettori (Kreek et al, 1999).

Kreek MJ et al., 1999

Dynorphin-like compound is capable of reaching critical mesolimbic-mesocortical and nigrostriatal dopaminergic systems.

Dynorphin may be effective in the management of cocaine addiction

Herz A 1998

Increased dynorphin and kappa receptor expression after chronic cocaine treatment

Kreek MJ 1996

The profound disruption of both dynorphin gene expression and kappa opioid receptor gene expression in a setting of chronic cocaine administration

E ancora, se si considerano i sistemi recettoriali essenziali per gli effetti della cocaina, non si possono sottovalutare i recettori NMDA ed AMPA/KA: questi recettori, che mediano la trasmissione prodotta dall'aminoacido eccitatore glutammico, a livello dello shell e del core dell'accumbens sono stati individuati come possibili protagonisti nell'instaurarsi del craving per la cocaina (Di Ciano and Everitt, 2001). Attraverso l'attivazione dei recettori AMPA ed NMDA si otterrebbe la attivazione dei neuroni dopaminergici dell'area ventrotegmentale durante l'assunzione di cocaina (Ungless et al., 2001).

Receptor-mediated glutamate transmission in the core and shell are dissociably involved in cocaine-seeking behavior controlled in part by drug-associated cues.

Nature 2001 May 31;411(6837):583-7

Single cocaine exposure in vivo induces long-term potentiation in dopamine neurons.

Ungless MA, Whistler JL, Malenka RC, Bonci A.

how do drugs of abuse modify neural circuitry and thereby lead to addictive behaviour?

modifications in glutamatergic synaptic transmission have been suggested to be particularly important

single in vivo exposure to cocaine induces long-term potentiation of AMPA (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole propionic acid)-receptor-mediated currents at excitatory synapses onto dopamine cells in the ventral tegmental area

potentiation is still observed 5 but not 10 days after cocaine exposure and is blocked when an NMDA (N-methyl-d-aspartate) receptor antagonist is administered with cocaine

In sintesi, diversi sistemi recettoriali sarebbero coinvolti nell'azione della cocaina, con un complesso di interazioni che convergono sul sistema dopaminergico, ma non possono esaurirsi nella attivazione dello stesso: l'attivazione dei recettori D1 e di conseguenza della proteinkinasi, l'aumentata secrezione di glutammico e l'attivazione degli NMDA recettori, nonché l'azione sui 5-HT1 recettori, il cambiamento nei processi di immagazzinamento vescicolare della DA e addirittura alcune alterazioni del citoscheletro neuronale, tutti questi elementi insieme possono concorrere a produrre l'azione e le forme di sensibilizzazione dovute alla cocaina (Ujike, 2001).

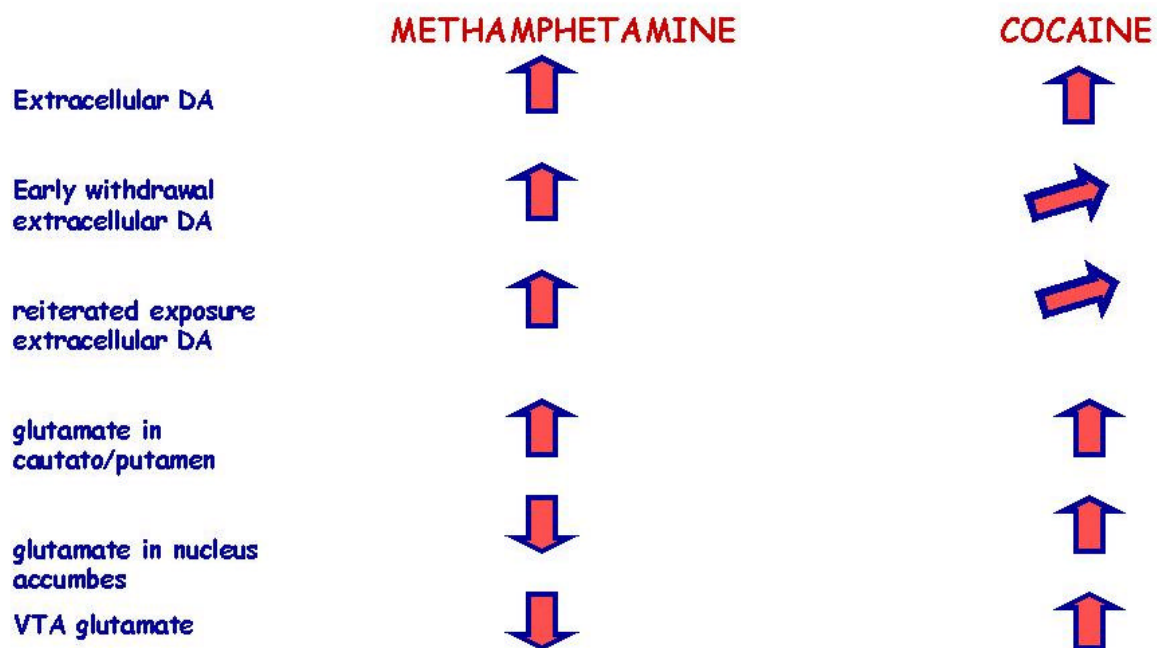
In un confronto con le metamfetamine, la cocaina appare presentare diverse differenze significative proprio nell'attivazione del sistema dopaminergico: la DA extracellulare sarebbe aumentata da entrambe le sostanze, ma durante l'astensione, nella fase precoce, maggiormente dalla metamfetamina; la reiterazione alla esposizione alle sostanze produrrebbe un continuo incremento della DA extra-cellulare in risposta alle metamfetamine e un certo adattamento invece per la cocaina; mentre le due sostanze aumentano in modo analogo la secrezione di acido glutammico nel caudato e nel putamen, la metamfetamina ridurrebbe i livelli dello stesso nell'accumbens e la cocaina li aumenterebbe; lo stesso accadrebbe nell'area ventro-tegmentale, con riduzione del

glutammico dopo metamfetamina e aumentato glutammico dopo cocaina (Zhang et al., 2001). Appare chiaro da questa comparazione come la natura gratificante e addittiva delle due sostanze debba presentare specificità inconfondibili per i consumatori, e possibili differenze sostanziali delle aspettative.

Ann N Y Acad Sci 2001 Jun;937:93-120

Comparison of cocaine- and methamphetamine-evoked dopamine and glutamate overflow in somatodendritic and terminal field regions of the rat brain during acute, chronic, and early withdrawal conditions.

Zhang Y, Loonam TM, Noailles PA, Angulo JA.



Che cosa condizioni il prolungato rischio di ricaduta per la cocaina, e la forza del legame psichico con la sostanza, non è ancora completamente chiaro: il comportamento di ricerca della cocaina, il craving, l'urgenza di utilizzare la sostanza perdurano a grande distanza di tempo dalla sospensione dell'assunzione e si verifica una notevole resistenza all'estinzione del comportamento condizionato. Se a quanto si è detto la cocaina è capace di lasciare una traccia notevole e complessa sul sistema della gratificazione e della motivazione (drive orbito-frontale) al momento in cui è assunta con una certa frequenza, nondimeno anche gli effetti motivanti degli stimoli trigger, capaci per associazione di idee di scatenare il craving (cocaine-related stimuli), sarebbero sostenuti da un release di dopamina (Weiss et al., 2001). La dopamina extracellulare, dunque, aumenterebbe non soltanto in risposta all'assunzione diretta di cocaina, ma anche in rapporto alla aspettativa della sostanza nel soggetto condizionato: la resistenza all'estinzione di queste connessioni

emotive che inducono a riutilizzare la cocaina sarebbe associata a una attivazione dopaminergica precedente l'assunzione.

Neuropsychopharmacology 2001 Sep;25(3):361-72

Enduring resistance to extinction of cocaine-seeking behavior induced by drug-related cues.

Weiss F, Martin-Fardon R, Ciccocioppo R, Kerr TM, Smith DL, Ben-Shahar O.

The conditioning of cocaine's pharmacological actions with environmental stimuli is thought to be a critical factor in long-lasting relapse risk associated with cocaine addiction.

The results suggest that the motivating effects of cocaine-related stimuli are highly resistant to extinction.

the results support a role of DA neurotransmission in cue-induced cocaine-seeking behavior.

Anche la compresenza di altre sostanze, somministrate precedentemente, incrementa la capacità discriminante della cocaina, e quindi la sua possibilità di essere riconosciuta come gratificante e di indurre dipendenza: il trattamento con morfina un'ora prima dell'assunzione di cocaina incrementa appunto lo stimolo discriminativo (Green-Jordan et al., 2001) e il pretrattamento con MDMA (ecstasy) raddoppia i livelli di DA extracellulare indotti dalla esposizione alla cocaina (Morgan, 1997).

- Release of DA after cocaine: 400%
- Release of DA after cocaine in subjects pretreated with MDMA: 800%
- Association with ethanol
- Association with ketamine

La DA extracellulare aumentata dalla cocaina aumenta del doppio nel ratto pretrattato con MDMA.

(Morgan, 1997, European Journal of Pharmacology)

Come si è sostenuto sin dall'inizio, non è facile disgiungere gli effetti della cocaina in sé dalle componenti connesse con le caratteristiche psico-biologiche degli assuntori: i quadri della dipendenza psichica intensa, della sensibilizzazione con gli effetti indesiderati e la disforia al momento della sospensione possono essere fortemente influenzati dal coesistere di problematiche psichiatriche, dal temperamento e dai tratti della personalità. La disforia da cocaina in particolare, insieme con l'alternanza insonnia/ipersonnia, con i sogni spiacevoli e le alterazioni psicomotorie sono stati rilevati in maggior misura in soggetti nei quali l'assunzione di cocaina si associava a una storia di depressione maggiore (Helmus et al., 2001). E in analogia, una maggiore percezione di eccitazione (high) durante la infusione sperimentale di cocaina veniva riferita da quei pazienti che avevano denunciato un quadro sintomatologico più problematico durante l'astinenza, più pesanti anedonia, fatica, craving e disforia: anche in questo caso l'efficacia e la percezione dell'astinenza erano poste in relazione con i sintomi depressivi (Uslaner et al., 1999). A loro volta, più intensi sintomi di astinenza, associati al tratto depressivo, e la presenza di controlli tossicologici positivi, sono stati visti come elementi predittivi di un peggiore

outcome, di un rapido reinstaurarsi della dipendenza e della vera e propria ricaduta (Kampman, 2001).

Addict Behav 2001 May-Jun;26(3):461-7

The relationship between self-reported cocaine withdrawal symptoms and history of depression.

Helmus TC, Downey KK, Wang LM, Rhodes GL, Schuster CR.

those meeting criteria for the cocaine withdrawal syndrome (dysphoria plus two or more other symptoms), in comparison to those who did not, were significantly more likely to have a lifetime history of depression.

lifetime history of depression was also more common in those individuals reporting the withdrawal symptoms of
"dysphoria" ($P < .001$),
"insomnia/hypersomnia" ($P < .05$),
"vivid unpleasant dreams" ($P < .01$),
"psychomotor agitation/retardation" ($P < .01$).

withdrawal symptoms of "fatigue" and "increased appetite" were not associated with mood history.

Drug Alcohol Depend 2001 Jun 1;63(1):69-78

Effectiveness of propranolol for cocaine dependence treatment may depend on cocaine withdrawal symptom severity.

Kampman KM, et al.

Propranolol may reduce symptoms of autonomic arousal associated with early cocaine abstinence and improve treatment outcome.

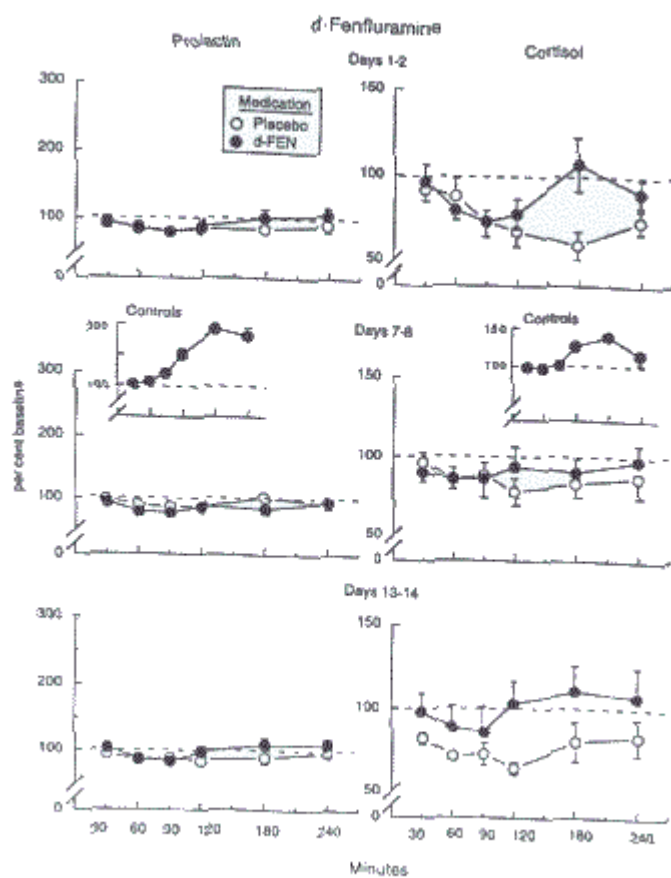
Propranolol treated subjects had lower cocaine withdrawal symptom severity but otherwise did not differ from placebo treated subjects in any outcome measure.

Subjects with more severe cocaine withdrawal symptoms responded better to propranolol in comparison to placebo. In these subjects, propranolol treatment was associated with better treatment retention and lower urinary benzoylecgonine levels as compared with the placebo treatment

Già da diversi anni a questo proposito l'addiction alla cocaina è stata guardata da alcuni Autori come un vero e proprio disordine neurologico, tale per cui vengono a mettersi in relazione cofattori diversi e necessariamente interattivi: l'azione della sostanza sicuramente, con le interferenze biologiche sul cervello sin qui descritte, ma anche una serie di possibili condizioni cliniche e psicobiologiche di fondo che con la cocaina instaurano profondi legami. Queste connessioni, fondate su nuovi equilibri biologici, rappresentano in parte condizioni di automedicazione che è difficile interrompere con semplici programmi cognitivo comportamentali (Majewska, 1996). Di volta in volta in questa ottica il cocainomane chiederà alla sostanza una risposta per la mancanza di stimoli motivazionali, per controllare la disinibizione del comportamento, per il deficit d'attenzione, la instabilità emotiva, l'impulsività, l'aggressività, oppure la depressione, l'anedonia e i disordini motori.

Al momento della sospensione dell'assunzione della cocaina nell'uomo, studiata in un setting sperimentale, è stata verificata una disfunzione del sistema serotoninergico che perdura per almeno due settimane e che potrebbe essere connessa con il quadro disforico (Haney et al., 2001). A rendere anche in questo caso più complicata l'interpretazione di questa alterazione del sistema della serotonina i dati di Buyden-Branchey (Buyden-Branchey et al., 1999) indicano due diversi pattern di risposta agli agonisti serotoninergici da parte di 2 tipologie di cocainomani: quelli più aggressivi, con alcolismo paterno e inizio precoce mostrerebbero un impairment del sistema serotoninergico che non sembra essere riconducibile all'assunzione di cocaina in sé, in quanto non è rilevabile nei cocainomani a ridotta aggressività e che non presentano una storia familiare di alcoolismo.

Neuroendocrine effects of d-fenfluramine and bromocriptine following repeated smoked cocaine in humans



Serotonergic function in cocaine addicts: prolactin responses to sequential D,L-fenfluramine challenges.
Buydens-Branchey et al., 1999

Paternal history of cocaine addicts:

Type 1

- no history of paternal alcoholism
- non-aggressive behavior
- normal response to d-fenfluramine

Type 2

- paternal history of alcoholism
- aggressive behavior
- blunted responses to d-fenfluramine

In ogni caso la “maneggevolezza” della cocaina va incontro a una progressiva riduzione, causata dal fatto che, mentre per ottenere gli effetti attesi si dovranno continuamente incrementare le dosi, per concentrazioni sempre inferiori, in relazione al fenomeno della tolleranza inversa (o sensibilizzazione), ci si troverà a dover gestire gli effetti indesiderati, quali la tachicardia, le sudorazioni, le allucinazioni tattili, i disturbi motori, il nervosismo, la irritabilità e, infine, una sempre maggior frequenza di episodi con paranoia e atteggiamenti psicotici.

Effetti attesi della cocaina

- loquacità
- disinibizione
- ampliata capacità mentale
- resistenza alla fatica
- indifferenza al dolore
- euforia
- benessere
- onnipotenza
- ottimismo
- potenza sessuale

EFFETTI NEUROFISIOLOGICI DELLA COCAINA:

- MIDRIASI
- TACHICARDIA
- TREMORI
- SUDORAZIONE
- ALLUCINAZIONI TATTILI
(INSETTO SOTTO LA CUTE)

Se una vera e propria astinenza fisica non può essere descritta per la cocaina occorre comunque ricordare che alla sospensione il quadro clinico presenta disturbi significativi, quali il senso di fatica, le alterazioni del tono dell'umore, la irritabilità, l'ostilità e un craving che spesso diviene ossessivo e soverchiante le normali attività della vita. L'apatia e la sonnolenza, sino a livelli di narcolessia, possono aggravare il quadro al momento del distacco dalla sostanza.

BIBLIOGRAFIA

Bowers MB Jr, Malison RT, Seibyl JP, Kosten TR. Plasma homovanillic acid and the dopamine transporter during cocaine withdrawal. *Biol Psychiatry* 1998 Feb 15;43(4):278-81

Brown JM, Hanson GR, Fleckenstein AE. Cocaine-induced increases in vesicular dopamine uptake: role of dopamine receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2001 Sep;298(3):1150-3

Buydens-Branchey L, Branchey M, Hudson J, Rothman M, Fergeson P, McKernin C. Serotonergic function in cocaine addicts: prolactin responses to sequential D,L-fenfluramine challenges. *Biol Psychiatry* 1999 May 15;45(10):1300-6

Collins SL, Gerdes RM, D'Addario C, Izenwasser S. Kappa opioid agonists alter dopamine markers and cocaine-stimulated locomotor activity. *Behav Pharmacol* 2001 Jul;12(4):237-45

Di Ciano P, Everitt BJ. Dissociable effects of antagonism of NMDA and AMPA/KA receptors in the nucleus accumbens core and shell on cocaine-seeking behavior. *Neuropsychopharmacology* 2001 Sep;25(3):341-60

Dougherty DD, Bonab AA, Spencer TJ, Rauch SL, Madras BK, Fischman AJ. Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 1999 Dec 18-25;354(9196):2132-3

Green-Jordan K, Warren L, Kantak KM. Temporal factors affecting cocaine-opioid interactions: a cocaine drug discrimination study in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2001 Aug;156(4):427-34

Haney M, Ward AS, Gerra G, Foltin RW. Neuroendocrine effects of d-fenfluramine and bromocriptine following repeated smoked cocaine in humans. *Drug Alcohol Depend* 2001 Sep 1;64(1):63-73

Helmus TC, Downey KK, Wang LM, Rhodes GL, Schuster CR. The relationship between self-reported cocaine withdrawal symptoms and history of depression. *Addict Behav* 2001 May-Jun;26(3):461-7

Herz A. Opioid reward mechanisms: a key role in drug abuse? *Can J Physiol Pharmacol* 1998 Mar;76(3):252-8

Kampman KM, Volpicelli JR, Mulvaney F, Alterman AI, Cornish J, Gariti P, Cnaan A, Poole S, Muller E, Acosta T, Luce D, O'Brien C. Effectiveness of propranolol for cocaine dependence treatment may depend on cocaine withdrawal symptom severity. *Drug Alcohol Depend* 2001 Jun 1;63(1):69-78

Kreek MJ, Schluger J, Borg L, Gunduz M, Ho A. Dynorphin A1-13 causes elevation of serum levels of prolactin through an opioid receptor mechanism in humans: gender differences and implications for modulation of dopaminergic tone in the treatment of addictions. *J Pharmacol Exp Ther* 1999 Jan;288(1):260-9

Kreek MJ. Cocaine, dopamine and the endogenous opioid system. *J Addict Dis* 1996;15(4):73-96

Kuhar MJ, Pilotte NS. Neurochemical changes in cocaine withdrawal. *Trends Pharmacol Sci* 1996 Jul;17(7):260-4

Kushner SA, Unterwald EM. Chronic cocaine administration decreases the functional coupling of GABA(B)receptors in the rat ventral tegmental area as measured by baclofen-stimulated 35S-GTPgammaS binding. *Life Sci* 2001 Jul 20;69(9):1093-102

Lee TH, Balu R, Davidson C, Ellinwood EH. Differential time-course profiles of dopamine release and uptake changes induced by three dopamine uptake inhibitors. *Synapse* 2001 Sep 15;41(4):301-10

Letchworth SR, Nader MA, Smith HR, Friedman DP, Porrino LJ. Progression of changes in dopamine transporter binding site density as a result of cocaine self-administration in rhesus monkeys. *J Neurosci* 2001 Apr 15;21(8):2799-807

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

Majewska MD. Cocaine addiction as a neurological disorder: implications for treatment. *NIDA Res Monogr* 1996;163:1-26

McMahon LR, Filip M, Cunningham KA. Differential regulation of the mesoaccumbens circuit by serotonin 5-hydroxytryptamine (5-HT)_{2A} and 5-HT_{2C} receptors. *J Neurosci* 2001 Oct 1;21(19):7781-7

Morgan AE, Horan B, Dewey SL, Ashby CR Jr. Repeated administration of 3,4-methylenedioxymethamphetamine augments cocaine's action on dopamine in the nucleus accumbens: a microdialysis study. *Eur J Pharmacol* 1997 Jul 16;331(1):R1-3

Parsons LH, Weiss F, Koob GF. Serotonin_{1b} receptor stimulation enhances dopamine-mediated reinforcement. *Psychopharmacology (Berl)* 1996 Nov;128(2):150-60

Richtand NM, Woods SC, Berger SP, Strakowski SM. D₃ dopamine receptor, behavioral sensitization, and psychosis. *Neurosci Biobehav Rev* 2001 Jul;25(5):427-43

Telang FW, Volkow ND, Levy A, Logan J, Fowler JS, Felder C, Wong C, Wang GJ. Distribution of tracer levels of cocaine in the human brain as assessed with averaged [11C]cocaine images. *Synapse* 1999 Mar 15;31(4):290-6

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, Rubenfeld 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

Uslaner J, Kalechstein A, Richter T, Ling W, Newton T. Association of depressive symptoms during abstinence with the subjective high produced by cocaine. *Am J Psychiatry* 1999 Sep;156(9):1444-6

Vastag B. What's the connection? No easy answers for people with eating disorders and drug abuse. *JAMA* 2001 Feb 28;285(8):1006-7

Volkow ND, Wang GJ, Fischman MW, Foltin RW, Fowler JS, Abumrad NN, Vitkun S, Logan J, Gatley SJ, Pappas N, Hitzemann R, Shea CE. Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy. *Nature* 1997 Apr 24;386(6627):827-30

Weiss F, Martin-Fardon R, Ciccocioppo R, Kerr TM, Smith DL, Ben-Shahar O. Enduring resistance to extinction of cocaine-seeking behavior induced by drug-related cues. *Neuropsychopharmacology* 2001 Sep;25(3):361-72

Wilson JM, Levey AI, Bergeron C, Kalasinsky K, Ang L, Peretti F, Adams VI, Smialek J, Anderson WR, Shannak K, Deck J, Niznik HB, Kish SJ. Striatal dopamine, dopamine transporter, and vesicular monoamine transporter in chronic cocaine users. *Ann Neurol* 1996 Sep;40(3):428-39

Wu Q, Reith ME, Kuhar MJ, Carroll FI, Garris PA. Preferential increases in nucleus accumbens dopamine after systemic cocaine administration are caused by unique characteristics of dopamine neurotransmission. *J Neurosci* 2001 Aug 15;21(16):6338-47

Zhang Y, Loonam TM, Noailles PA, Angulo JA. Comparison of cocaine- and methamphetamine-evoked dopamine and glutamate overflow in somatodendritic and

terminal field regions of the rat brain during acute, chronic, and early withdrawal conditions. Ann N Y Acad Sci 2001 Jun;937:93-120