

EROINA (approfondimento)

Il meccanismo della dipendenza

Tra i disturbi da uso di sostanze la dipendenza da eroina, come le altre forme di addiction, comporta uno stato di tolleranza e una sindrome d'astinenza alla sospensione, con estrema facilità alle ricadute connesse con le alterazioni neuro-ormonali indotte dalla protratta assunzione degli oppiacei. L'eroina presenta, come è noto, la capacità di instaurare quelle forme d'apprendimento associativo abnorme tipiche delle sostanze psicoattive utilizzate come droghe (Di Chiara et al., 1999), e tali da mantenere livelli craving e compulsione difficili ad estinguersi. Il ruolo più importante nell'effetto di rinforzo coinvolge macro strutture cerebrali quali l'amigdala e il nucleo accumbens. I neurotrasmettitori chiave del meccanismo del rinforzo sono la dopamina, i peptidi oppioidi, la serotonina, il GABA, il glutammato, i cannabinoidi e la norepinefrina (Koob, 2000; Comings and Blum, 2000), tutti coinvolti, più o meno direttamente, dall'azione della diacetil-morfina sul sistema nervoso centrale.

Anche per l'eroina il problema della vulnerabilità condiziona strettamente l'instaurarsi della dipendenza, poiché alcuni individui si presentano al primo contatto con gli oppiacei con specifiche alterazioni del sistema dopaminergico e del sistema oppioide (Szeto et al 2001 : De Vries et al., 2002), tali da renderli più a rischio per l'instaurarsi del comportamento addittivo.

L'uso cronico dell'eroina produce una diminuzione del numero e della sensibilità dei recettori oppioidi e riduce l'attivazione della proteina G in varie aree cerebrali. Tale complesso proteico costituirebbe l'apparato che consente di trasferire al neurone gli effetti "operativi" dello stimolo sui recettori oppioidi (Liu and Anand, 2001).

Questo deficit, o disaccoppiamento (uncoupling) della proteina G rispetto ai recettori dei peptidi oppioidi endogeni, insieme con una iperattivazione dell'AMP-ciclico potrebbe spiegare il meccanismo della tolleranza per gli oppiacei (Maher et al., 2001), al contrario, altri studi (Meana et al., 2000) mostrano un'apparente normalità dell'attività funzionale dei recettori mu-oppioidi del cervello (Gi/Go-protein coupling) durante il processo di dipendenza da oppioidi nei soggetti umani ma indicano un uncoupling funzionale degli alfa-2 adrenorecettori dalle proteine G, che indica una desensibilizzazione eterologa di questi recettori. Si tratterebbe di un meccanismo adattivo attraverso il decremento dell'attività noradrenergica indotta dalla presenza cronica di oppiacei.

La tolleranza per gli oppiacei sarebbe connessa in particolare all'attività dei neuroni ippocampali, essendo capaci i morfiniti di abbassare la soglia di eccitazione neuronale attraverso un'azione sui canali calcio-dipendenti (Bushell et al., 2002).

L'astinenza da eroina presenta una componente "fisica" che a sua volta si può scomporre in una perdita di controllo sul tono delle catecolamine, con sintomi riconducibili al sistema simpatico, e in un'alterazione della soglia del dolore, connessa alla disfunzione del sistema oppioide endogeno. Negli studi condotti sugli animali da esperimento la norepinefrina è stata individuata come responsabile di una parte consistente del fenomeno dell'astinenza da oppiacei, in particolare a livello del locus coeruleus e le sue aree di proiezione, dove la mancanza di sostanze oppiacee che bloccano il release delle catecolamine produrrebbe astinenza (Rasmussen, 1995). L'astinenza fisica da oppiacei inoltre appare coinvolgere i recettori NMDA con una iper-algesia associata alla attivazione recettoriale (Bespalov et al., 2001, Celerier et al., 2001).

La componente "psichica" dell'astinenza da eroina comprende sintomi di carattere affettivo, disforia, senso di fatica, irritabilità e negativismo, aspetti questi che potrebbero essere ricondotti a un incremento notevole del CRH, e a una disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, simile a quanto osservato cronicamente nei disturbi del tono dell'umore (Sarnyai et al., 2001). E' proprio questa sintomatologia disforica la più difficile da trattare e la più resistente alle terapie farmacologiche di disassuefazione (Funada et al., 2001).

Effetti dell'eroina sugli ormoni

L'eroina stimola il release di dopamina nel corso della somministrazione acuta, mentre il desiderio per la sostanza sarebbe collegato a una diminuzione della dopamina stessa nel "guscio" dell'accumbens (Gerrits et al., 2002).

L'assunzione cronica di oppiacei provoca anche una modesta diminuzione nell'attività serotonergica (Kish et al., 2001).

Uno degli effetti a breve termine indotto dall'eroina comporta la diminuzione del release di norepinefrina ed epinefrina, ma l'impiego prolungato della sostanza induce una rapida abitudine con normalizzazione della secrezione di catecolamine (Macedo et al., 1995).

La modificazione della trasmissione glutamatergica con il coinvolgimento dei recettori NMDA fa parte dell'azione dell'eroina (Bisaga et al., 2001), provocando una iperalgesia al momento della sospensione degli oppioidi.

Non è escluso che il sistema GABAergico sia coinvolto nel release della dopamina indotto dalla eroina: infatti gli agonisti GABA B sembrano capaci di interferire sulla capacità di rinforzo dei morfiniti (Cousins et al., 2002).

Un insieme di evidenze sempre crescente nel campo farmacologico e neuroendocrino delinea oggi gli elementi essenziali attraverso i quali le sostanze psicoattive che possono indurre dipendenza e abuso agiscono sul cervello, e quindi sul comportamento. Una fitta rete di interazioni tra azione del farmaco sui recettori di specifiche sostanze endogene, neurotrasmettitori e neuromodulatori, reazioni "a catena" tra gli elementi del biochimismo cerebrale, e delicati equilibri nei cambiamenti della sensibilità recettoriale, rendono ragione delle impegnative interferenze di questi farmaci sulla sfera psichica, sull'assetto relazionale e sul pattern comportamentale.

Ad aprire prospettive ancora più variegata ed estese nel coinvolgimento dell'intero organismo contribuiscono inoltre il sistema endocrino nel suo complesso e il sistema immunitario che, in modo coerente e coordinato interagiscono con il cervello e risentono, sia in modo diretto che attraverso il sistema nervoso centrale, dell'azione delle droghe.

Se l'incremento delle conoscenze nell'ambito neuroendocrino e immunologico consente sempre maggiori interpretazioni, sia sugli effetti delle sostanze, sui meccanismi di dipendenza, che sui possibili tentativi di automedicazione con i farmaci d'abuso, la vastità delle aree da investigare è così ampia, e la complessità del cervello così elevata, da non permettere altro che intuizioni, spesso isolate e contrastanti. Anche la presente raccolta di risultati sperimentali, di conseguenza, non ha la pretesa di trasmettere certezze in merito alle relazioni tra droghe e sistema neuroendocrino, ma piuttosto si pone come tentativo di far cogliere quanto ancora resta da chiarire e da esplorare.

Oppioidi, neurotrasmettitori e peptidi.

Le relazioni tra gli oppioidi esogeni e le funzioni dei neurotrasmettitori e dei neuromodulatori sono molto complesse, e agite, come è noto, attraverso diverse tipologie recettoriali (Sbrenna et al., 2000; 1999): l'esposizione dei recettori oppioidi alla assunzione di oppiacei produce, come ci si può aspettare, tolleranza, che è selettiva per i vari recettori: i morfinici, ad esempio, inducono la tolleranza a livello dei μ recettori, e tolleranza crociata rispetto agli altri μ -agonisti, ma tale tolleranza è selettiva e non coinvolge i recettori kappa (Picker et al., 1991).

I livelli di β -endorfine sono incrementati significativamente dall'antagonista degli oppioidi naloxone, e ridotti dalla somministrazione acuta di eroina e morfina; sembrano ritornare alla normalità in risposta a una assunzione continuativa di metadone in dosi stabili. Il passaggio da eroina o metadone a buprenorfina, un agonista parziale μ , non ha dimostrato la capacità di indurre grandi cambiamenti sull'assetto delle β -endorfine, ma il test al naloxone induce livelli più elevati di peptidi oppioidi che non quello con la buprenorfina. La buprenorfina in sé non sembra indurre alterazioni di base dei peptidi oppioidi (Kosten et al., 1992).

Segnalazioni riguardo a ridotti livelli di beta-endorfine nel liquor sono state riportate da O'Brien sia nei tossicodipendenti da eroina durante il trattamento metadonico, ma anche durante il periodo drug free, suggerendo che tale riduzione dei peptidi oppioidi non sia attribuibile all'azione del metadone per se, ma piuttosto caratterizzi l'assetto biologico dei soggetti vulnerabili per i disturbi addittivi (O'Brien et al., 1988). Alcuni anni dopo veniva riportata, al contrario, una normalizzazione dei livelli di beta-endorfine, e anche degli oppioidi POMC correlati, sia a livello liquorale che periferico nei soggetti in trattamento metadonico (Kreek et al., 1992).

Un sensibile incremento nella secrezione dei peptidi oppioidi sembra essere indotto dal trattamento con naltrexone, con un andamento circadiano che si associa all'andamento del cortisolo (Kosten et al., 1992).

Alterazioni del ritmo circadiano che caratterizza la secrezione di prooppiomelanocortina (POMC), il peptide "progenitore" degli oppioidi endogeni sono state evidenziate da alcuni Autori (Facchinetti et al., 1984).

Una risposta normale nella β -endorfina alla clonidina è stata invece dimostrata durante la stimolazione cronica dei recettori oppioidi (Brambilla et al., 1984), suggerendo che la assunzione dell'eroina in sé non sia capace di modificare i sistemi di controllo alfa-adrenergici della secrezione dei peptidi oppioidi.

La clonidina sarebbe capace di normalizzare, secondo altri, i livelli di beta-endorfine nei tossicodipendenti da eroina, i cui valori basali sarebbero ridotti rispetto ai controlli (Gil-Ad I et al., 1985). In accordo con questi risultati, il controllo noradrenergico della secrezione di POMC è stato ribadito da altre ricerche che sostengono un impairment della risposta di beta-endorfine alla clonidina dopo il protratto impiego di oppiacei da strada (Facchinetti et al., 1985).

E ancora nostri studi suggeriscono un deficit nelle risposte di β -endorfina allo stress termico negli eroinomani astinenti da alcune settimane (Mutti et al., 1992) e una mancata risposta peptidergica allo stress psicologico sperimentalmente indotto (Vescovi et al., 1989): non è facile attribuire tale impairment della reattività dei peptidi oppioidi all'azione dell'eroina protratta nel tempo o, piuttosto, a condizioni del biochimismo cerebrale che caratterizzano i soggetti vulnerabili all'abuso di sostanze. Gli eroinomani potrebbero presentare un deficit preesistente all'impiego di sostanze nell'ambito proprio della secrezione dei peptidi.

Un ruolo degli oppioidi nella modulazione delle risposte allo stress può essere verificato a partire dalla capacità degli oppiacei di interferire sui livelli delle

catecolamine a livello centrale: i mu agonisti sarebbero capaci di influenzare in senso inibitorio il tono del sistema nervoso simpatico, con una riduzione di norepinefrina ed epinefrina dopo la somministrazione acuta di eroina, i cui livelli tornerebbero ai valori normali durante l'adattamento all'assunzione protratta (Macedo et al., 1995). Questi risultati sarebbero in accordo con l'azione farmacologica diretta indotta in acuto dagli oppiacei che riducono la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa, sia di base che in risposta allo stress, con una azione facilitatoria sul sistema parasimpatico (Ortega Carnicer et al., 1981; Hassen et al., 1982).

Alcuni Autori hanno verificato, molti anni orsono, addirittura un incremento di MHPG e catecolamine dopo l'assunzione di eroina (Schildkraut et al., 1977), ma gli stessi ricercatori hanno sottolineato che l'incrementata secrezione di monoamine poteva essere iniziata già il giorno precedente la somministrazione degli oppiacei, in associazione alla risposta anticipatoria condizionata.

In aggiunta, la stimolazione prolungata con oppioidi esogeni può essere responsabile della super-sensibilizzazione dei recettori noradrenergici e di una alterazione funzionale post-sinaptico dopaminergico (Facchinetti et al., 1984; Garcia-Sevilla et al., 1986).

Il metadone per sé non sembra indurre stabili cambiamenti nel tono simpatico centrale (De Leon-Jones et al., 1983), né alterazioni significative sarebbero state verificate durante la graduale sospensione del trattamento.

Gli antagonisti degli oppioidi, al contrario, stimolerebbero la risposta del sistema noradrenergico agli stressors (Grossman et al., 1986), forse interferendo con il tono inibitorio degli oppioidi endogeni sulla secrezione delle catecolamine.

Come si è già accennato, il sistema parasimpatico appare interessato dalle interferenze oppioidi, con influenze della morfina sui recettori muscarinici (M2) la cui espressione aumenta durante l'astinenza (Zhang et al., 1998). Il levo-alfa-acetil-metadolo, LAAM, svolgerebbe una azione di agonista sui recettori muscarinici (Langley, 1989).

In analogia a questi dati che evidenziano una relazione tra oppiacei e sistema colinergico, la pilocarpina, agonista colinergico, si è mostrata capace di inibire l'aumento di prolattina indotto dalla morfina, e l'atropina, antagonista del sistema vagale, aumenta gli effetti della morfina sulle cellule secernenti PRL (Briski et al., 1984).

Gli oppioidi endogeni hanno mostrato la capacità di modulare la secrezione di dopamina, il che diviene evidente considerato il ruolo che il sistema oppioide esercita sulla prolattina, notoriamente tenuta sotto il controllo inibitorio della dopamina (Van Loon et al., 1980). Una certa riduzione dei livelli di dopamina sembra essere indotta dagli agonisti dei μ -recettori (Yonehara and Clouet, 1984) e la morfina si è mostrata capace di ridurre la concentrazione di dopamina nel circolo portale ipofisario, azione che è reversibile sotto l'effetto dell'antagonista oppioide naloxone (Gudelesky and Porter, 1979).

Se da un lato l'azione generalizzata degli oppiacei sulla dopamina può rivestire un carattere inibitorio, dall'altro lo specifico effetto stimolatorio su determinate aree del cervello sostiene l'attivazione del circuito della gratificazione (Sell et al., 1999): negli animali da esperimento sembra essere ben documentato che il release di dopamina nel nucleus accumbens rappresenta il substrato biochimico capace di determinare il comportamento addittivo, sia per gli oppiacei, che per le altre sostanze che inducono dipendenza (Herz, 1998; Leshner and Koob, 1999) anche se tale meccanismo non è ancora del tutto verificato nell'uomo (Gratton, 1996). Il release di dopamina nell'accumbens sarebbe controllato dai mu e kappa recettori, e una significativa

riduzione di dopamina si verificherebbe durante l'astinenza da oppiacei (Lichtigfeld and Gillman, 1996).

Gli oppioidi stimolano i neuroni dopaminergici attraverso interneuroni GABAergici e la riduzione conseguente degli effetti inibitori del GABA (Johnson and North, 1992; Peoples et al., 1991; Xi and Stein, 1998). Anche nei confronti della serotonina gli oppiacei agirebbero facilitandone la secrezione attraverso una riduzione del controllo inibitorio GABAergico (Jolas et al., 2000). Elevati livelli di 5-OH-indolacetico, un metabolita della serotonina, sono stati evidenziati in animali da esperimento che hanno sviluppato una tolleranza per la eroina (Haleem et al., 1994), suggerendo il coinvolgimento anche di questa amina cerebrale nell'azione degli oppiacei; secondo altri, lo stesso ruolo analgesico della morfina sarebbe legato al coinvolgimento centrale di recettori serotoninergici (Hain et al., 1999).

Una verifica della risposta del sistema alfa-adrenergico negli eroinomani ha mostrato un deficit rilevabile prevalentemente nei soggetti con storia di disturbo della condotta e iperattività (Gerra et al., 1994), così come un challenge serotoninergico evidenziava un deficit di risposta negli eroinomani connesso più con la depressione che con la storia di droga (Gerra et al., 1995; Gerra et al., 1995). Sempre in nostri studi, attuati durante i primi anni novanta, si ipotizzava un deficit GABAergico negli eroinomani (Volpi et al., 1992), mentre più recenti valutazioni hanno sottolineato quanto la possibile alterazione del GABA sia presente soprattutto negli eroinomani affetti da un disturbo d'ansia (Gerra et al., 1998): anche in questo caso l'alterazione neuroendocrina apparirebbe correlata più al disturbo di personalità che alla storia di eroina per sé.

Oppioidi e asse HPA

L'assunzione acuta di oppiacei nell'uomo ha mostrato un effetto soppressivo sull'asse HPA, come già documentato molti anni orsono (McDonald et al., 1959). La morfina somministrata acutamente per via orale riduce i livelli di cortisolo basali (Banki and Arato, 1987) e quelli in risposta allo stimolo con CRH (Allolio et al., 1987). La eroina sarebbe capace di ridurre sensibilmente o inibire del tutto la secrezione di cortisolo, indipendentemente dalla durata dell'esposizione all'eroina o dall'età degli eroinomani (Rasheed and Tareen, 1995). Inoltre, la somministrazione di naloxone ad alte dosi causa un aumento dei livelli plasmatici di ACTH e Cortisolo (Pfeiffer et al., 1986) e un analogo risultato è stato ottenuto con il naltrexone.

Sebbene valori basali di cortisolo ridotti siano stati riportati in soggetti trattati cronicamente con morfina (Murakawa et al., 1989), le risposte di ACTH e Cortisolo al CRH sembrano non essere compromesse (Palm et al., 1997). L'abuso cronico di eroina non indurrebbe secondo alcuni alterazioni funzionali profonde dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), sebbene alcuni studi abbiano evidenziato un deficit di ACTH e Cortisolo diurno in questi pazienti (Facchinetti et al., 1984; Dackis et al., 1982) ed elevati livelli plasmatici serali con una alterazione del ritmo circadiano (Tennant et al., 1991). La risposta di ACTH e Cortisolo che ci si aspetta dopo la somministrazione di naloxone non è rilevabile nella dipendenza da oppioidi; mentre altri studi evidenziano la inefficacia del desametasone a sopprimere l'asse HPA in questi pazienti e una aumentata risposta di Cortisolo al test dell'insulina (Cushman et al., 1970; Gold et al., 1981). Anche la risposta allo stress negli eroinomani, studiata a poche settimane dalla sospensione della sostanza, mostra un impairment dell'ACTH, con stimoli stressanti di diversa natura (Mutti et al., 1992; Vescovi et al., 1989).

La somministrazione cronica di metadone, secondo alcuni, non induce cambiamenti significativi nei valori basali di ACTH e Cortisolo e nel ritmo circadiano (Kreek et al., 1983), ma una varietà di studi con tests dinamici suggeriscono un disturbo funzionale dell'asse HPA (Pullan et al., 1983; Willenbring et al., 1989). Nostri studi hanno dimostrato una ridotta risposta dell'ACTH al test con metopirone in pazienti sottoposti al trattamento di mantenimento con metadone (Vescovi et al., 1990).

Oppioidi e prolattina

Un aumento significativo dei livelli plasmatici di prolattina è stato riportato in soggetti dipendenti dalla eroina (Gerra et al., 1987; Vescovi et al., 1984). L'osservazione clinica di una alta prevalenza di amenorree e disturbi sessuali nella popolazione degli eroinomani è verosimilmente connessa con l'iperprolattinemia (Vescovi et al., 1983; Pelosi et al., 1974). Il meccanismo che sostiene l'incremento di PRL sembra essere attribuibile, oltre che ad una azione diretta, anche alla capacità degli oppioidi di diminuire la secrezione di dopamina e di aumentare la serotonina (Gudelesky and Porter, 1979; Algeri et al., 1978): queste monoamine, infatti, sono state considerate, rispettivamente, i fattori ipotalamici inibenti e stimolanti di prolattina (Van Loon et al., 1980; Spampinato et al., 1979). L'astinenza da eroina è associata a una diminuzione dei livelli plasmatici di PRL (Gold et al., 1979), e il naloxone induce una riduzione significativa di secrezione di PRL (Van Vugt and Meites, 1980). L'aumento di PRL sarebbe correlato alla dose di oppiacei assunti e alla durata della dipendenza (Brambilla et al., 1979). Una incrementata risposta di PRL al TRH test è stata evidenziata da alcuni Autori negli eroinomani (Gold et al., 1980) ma non confermata da altri (Spagnoli et al., 1987).

Una ridotta risposta di PRL alla sulpiride può suggerire una alterazione funzionale dopaminergico (Ragni et al., 1988) in questi pazienti esposti all'impiego continuativo di oppioidi esogeni. Nei pazienti soggetti a trattamento cronico di metadone è stato dimostrato un aumento nei valori plasmatici di PRL; una alterazione dei ritmi circadiani di PRL sembra essere la conseguenza della stimolazione cronica dei recettori oppioidi con il metadone (Kreek et al., 1979). La buprenorfina, a sua volta, somministrata in varie dosi, produce un effetto dose-dipendente sull'aumento dei livelli di PRL (Schmauss and Emrich, 1987).

Oppioidi e ormone della crescita (GH)

I livelli plasmatici di GH sono stati trovati aumentati nei soggetti con dipendenza da eroina (Cushman, 1972), ma i dati in nostro possesso in questo ambito estremamente confusi e incerti; le risposte del GH ai test farmacologici, endocrini, metabolici nei consumatori di oppiacei non permettono la strutturazione di una ipotesi definita. Infatti questo ormone è molto variabile e sensibile a condizioni di stress che possono interferire sulla risposta ipofisaria. Una sostanziale incapacità degli oppioidi di influenzare nell'uomo la secrezione di GH emerge da diversi studi (Saarialho-Kere et al., 1989; Delitalia et al., 1983). Una azione degli agonisti sui recettori oppioidi kappa sembra stimolare la secrezione di GH secondo altri (Ur et al., 1997) e ancora un incremento di Gh è stato descritto in risposta all'agonista parziale nalorfina (Pende et al., 1986).

L'aumento di GH dopo stimolazione dei recettori alfa-2-adrenergici con clonidina sembra non essere influenzato dalla assunzione cronica di oppiacei (Brambilla et al., 1984). Al contrario, secondo altri, nei soggetti dipendenti da eroina è stata riportata

una diminuzione delle risposte del GH allo stimolo con arginina, al test dell'insulina o alla somministrazione di glucosio (Ghodse, 1977). Risposte paradosshe e inattese di GH al TRH e all'LHRH, che non stimolano la secrezione di GH nei soggetti normali, sono state evidenziate in soggetti che abusano di oppiacei, lasciando intuire una condizione di disequilibri neuroendocrini almeno a livello ipotalamo ipofisario (Brambilla et al., 1980).

Oppioidi e l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (HPG)

Le evidenze che si possono ritrovare più comunemente in letteratura suggeriscono che gli agonisti oppioidi esercitino un'azione inibitoria sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (asse HPG): gli eroinomani senza distinzione di genere sono stati segnalati in letteratura per i ridotti livelli basali di LH, FSH e testosterone (Cicero et al., 1975; Brambilla et al., 1977; Malik et al., 1992). Ridotti livelli di testosterone libero sono stati osservati da altri negli eroinomani, in presenza di immodificati livelli di testosterone totale, assieme a una netta risposta al naloxone del rapporto tra LH valutato con metodologie biologiche e dosato con RIA (Celani et al., 1984). Una diminuzione nella risposta di LH e FSH al releasing ipotalamico GnRH sembra manifestarsi in soggetti che abusano di eroina ed è associata con ridotti livelli di testosterone, oligospermia, e diminuita motilità spermatica (Brambilla et al., 1979). Il GnRH sarebbe inibito dalla azione degli oppiacei e l'LH stimolato dal naloxone (Genazzani and Petraglia, 1989).

Nostri studi hanno investigato i livelli plasmatici di LH, PRL, testosterone, e le misure inerenti lo spermogramma, in un gruppo di pazienti trattati con metadone, confermando la riduzione dell'LH, l'incremento di prolattina e la ridotta motilità degli spermatozoi: la somministrazione di alte dosi di vitamina B6 (pirocidal-fosfato), un coenzima della sintesi di dopamina, si è mostrata capace di indurre in questi soggetti una diminuzione dei valori di prolattina, e un aumento di LH, dei livelli di testosterone e della motilità delle cellule seminali (Gerra et al., 1987). I recettori di oppioidi sono stati trovati sulla superficie delle cellule di Sertoli nel testicolo, suggerendo la possibilità che l'azione inibitoria sull'asse HPG da parte degli oppioidi sia attribuibile non solo ad una interferenza a livello ipotalamico-ipofisario (Pfeiffer et al., 1987), ma anche a un effetto diretto sulla steroidogenesi gonadale (Fabbri et al., 1986). Alterazioni nella spermatogenesi e nella motilità delle cellule seminali sono peraltro già state segnalate da altri (Ragni et al., 1988).

Precedenti studi in collaborazione con Vescovi suggeriscono che, dopo una brusca interruzione della stimolazione cronica dei recettori oppioidi, la diminuzione dei livelli di PRL sia immediata ma, al contrario, l'impairment secretorio degli steroidi gonadali e le difficoltà della sfera sessuale persistano più a lungo (Vescovi et al., 1987; Vescovi et al., 1984).

La somministrazione di antagonisti dei recettori oppioidi ha chiaramente rivelato una inibizione tonica del sistema degli oppioidi sulle gonadotropine: infatti il naloxone e il naltrexone inducono un aumento significativo nei livelli di LH (Van Vugt et al., 1982). Inoltre, la secrezione di peptidi oppioidi e la presenza di recettori dell'oppio è stata dimostrata nel follicolo ovarico; il ruolo di questi oppioidi endogeni e la relazione con progesterone e estrogeni non sono del tutto chiariti (Facchinetti et al., 1986).

Il trattamento con metadone può indurre profondi cambiamenti nel ritmo circadiano e nell'andamento di LH connesso con il ciclo mestruale: una riduzione nella secrezione pulsatile, la diminuzione del picco ovulatorio, o una vera e propria assenza di picco ovulatorio sono stati descritti in letteratura. In più, l'effetto di stimolo

degli estrogeni sulla secrezione di LH sembra essere diminuita dagli oppiacei (Lafisca et al., 1981; Kley et al., 1977).

Più recenti risultati confermano la capacità dell'eroina, durante l'assunzione cronica, di sopprimere la produzione di testosterone (Khan et al., 1990), mentre altri al contrario sembravano aver dimostrato l'instaurarsi di meccanismi di tolleranza agli oppiacei per ciò che concerne l'inibizione sull'asse HPG (Mendelson and Mello, 1982). Infine anche la stimolazione parziale μ e l'effetto antagonista sui kappa recettori della buprenorfina sembrerebbero capaci di deprimere l'LH e incrementare la PRL (Mendelson and Mello, 1982).

Oppioidi e ormoni tiroidei

L'azione degli oppioidi sulla funzione tiroidea nell'animale da esperimento è inibitoria: morfina e metadone inibiscono i livelli basali di TSH e il TSH stimolato dal TRH e dall'esposizione al freddo (Mannisto and Poisner, 1983; Mannisto et al., 1984). Al contrario, la morfina e il metadone, quando somministrati acutamente, aumentano i livelli circolanti di TSH nell'uomo (Grossman 1981). Questo incremento è annullato dall'infusione di dopamina e amplificato dagli antagonisti della dopamina (Delitalia et al., 1983). Gli oppioidi dunque eserciterebbero una azione sull'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide mediata attraverso la riduzione del tono inibitorio esercitato dalla dopamina sul TSH (Delitalia et al., 1983).

Ciò nonostante la funzione tiroidea nei soggetti esposti cronicamente agli oppiacei non si discosta in modo significativo dalla normalità (Jhaveri et al., 1980; Vescovi et al., 1984). I livelli di tiroxina e triiodotironina sono normali in soggetti dipendenti dall'eroina; aumentati livelli di tiro-globulina sono stati osservati dopo la stimolazione cronica dei recettori oppioidi (Bastomsky et al., 1977). Non esistono segnalazioni inerenti alterazioni degli anticorpi antitiroidei nei tossicodipendenti eroinomani. Un sottogruppo di tossicodipendenti da eroina ha mostrato risposte di TSH al TRH ridotte (Brambilla et al., 1980), ma un tale impairment è stato anche osservato anche in pazienti depressi e può essere associato con una condizione psico-biologica che precede l'abuso di sostanze ed è associata al disturbo affettivo, più che non alla azione degli oppiacei per sé (Targum et al., 1983). Comunque, il trattamento prolungato con metadone sembra non essere capace di indurre alcun cambiamento nella funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide (Azizi et al., 1974).

Oppioidi e metabolismo dei carboidrati

La presenza di peptidi oppioidi e di recettori oppioidi nel pancreas endocrino è stata dimostrata da una varietà di studi: la morfina e la β -endorfina stimolano il release di insulina e glucagone e inibiscono la somatostatina in esperimenti in vitro (Green et al., 1980). Un bolo endovenoso acuto di β -endorfina nell'uomo induce un aumento nei livelli di insulina; al contrario, l'infusione continuativa di β -endorfina con un graduale aumento di concentrazione di β -endorfina inibisce la secrezione di insulina (vitro) (Green et al., 1980).

I tossicodipendenti eroinomani sembrano presentare una più intensa e rapida risposta in insulina, glucagone, e GH agli stimoli metabolici, se valutati per ciò che concerne le risposte acute, ma una alterata tolleranza al carico orale di glucosio (Passariello et al., 1986). Una ridotta riserva di insulina nel soggetto cronicamente esposto agli oppiacei sembra essere la causa di questo disturbo funzionale (Giugliano et al., 1985). Risultati contrastanti sono stati riportati da altri autori con incrementi nelle risposte di insulina al carico di glucosio orale nei tossicodipendenti

eroinomani (Sapira, 1968; Brambilla et al., 1976). D'altra parte, i tossicodipendenti eroinomani mostrano risposte normali nella secrezione di insulina nei confronti di segnali non glucidici, quali l'aminoacido arginina (Passariello et al., 1986).

Anche durante il trattamento di mantenimento con metadone la risposta di insulina al carico di glucosio orale è stata trovata ridotta rispetto ai soggetti normali (Vescovi et al., 1982). Nostri risultati, ottenuti nei soggetti in trattamento metadonico, suggeriscono una alterazione che coinvolge il polipeptide pancreatico (hPP), condizione dell'asse entero-pancreatico che può forse lasciar intuire le ragioni della disfunzione della secrezione insulinica (Lugari et al., 1989).

Opioidi e sistema immunitario

Gli effetti delle sostanze oppioidi sul sistema immunitario sono stati ampiamente studiati: la morfina è capace di influenzare l'attività dei natural killer, delle cellule polimorfonucleate, e l'attività dei linfociti T (Balock e Smith, 1985; Farrar, 1984; Bayer et al., 1990). Gli oppioidi modulerebbero la produzione di interferone, la secrezione delle cellule del timo e ridurrebbero la produzione l'interleuchina 1, 2 e 4 (Peterson et al., 1987; Kay et al., 1990; Thomas et al., 1995; Ghang et al., 1998). Anche il metadone è stato dimostrato interferire sulle citochine in questi studi.

L'abuso cronico sostanze oppioidi induce cambiamenti significativi nella funzione del sistema immunitario attraverso un disequilibrio nella relazione fra neuroormoni, peptidi, e segnali immunitari specifici (Kreek, 1990). Esistono evidenze cliniche del fatto che la tossicodipendenza da oppiacei espone a una maggiore propensione alle infezioni, in considerazione della caduta del tono immunitario (Briggs et al., 1967).

La produzione di anticorpi (Bussiere et al., 1993) e la fagocitosi (Casellas et al., 1991) risultano inibite nei soggetti esposti cronicamente ai morfiniti, ponendo in notevole difficoltà il sistema immunitario in tutte le sue componenti. Studi più recenti documentano una ridotta risposta dei linfociti ai mitogeni (fito-emoagglutinina) negli eroinomani, e alterazioni del numero totale dei T linfociti, delle cellule helper e dell'attività natural killer (Govitrapong et al., 1998; Roy and Loh, 1996).

Le conoscenze attuali sulla capacità delle cellule del sistema immunitario di interagire con il sistema neuroendocrino spiegano le influenze dell'impiego di oppiacei anche attraverso una azione diretta: le cellule del sistema immunitario, infatti, sarebbero capace di esprimere recettori oppioidi (Madden et al., 1998; Sharp et al., 1998). Alcuni Autori, peraltro, propongono che l'attività immuno-soppressiva dei morfiniti possa essere mediata attraverso il coinvolgimento dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (Freier et al., 1994). L'attivazione dell'asse HPA agirebbe appunto producendo una immunosoppressione nel soggetto esposto cronicamente agli oppiacei, mentre l'azione immuno-inibente immediata sarebbe ottenuta attraverso il sistema simpatico (Mellon and Bayer, 1998).

Caratteristiche neurobiologiche degli eroinomani in condizioni drug-free

Gli studi sulla funzionalità neuroendocrina e neurotrasmettitoriale in pazienti eroinomani durante la fase attiva e nella condizione "drug-free" hanno prodotto risultati conflittuali. Questa differenza tra gli studi può essere in parte dovuta all'influenza di vari fattori quali la dose di eroina assunta giornalmente, la durata della storia di dipendenza, l'assunzione contemporanea di altre droghe, lo stato di nutrizione e differenze nella metodologia di misurazione dei livelli neurotrasmettitoriali ed ormonali (Gerra et al., 1994a).

In vari studi sui soggetti eroinomani si è notata una significativa correlazione tra aspetti della comorbidità psichiatrica (depressione, ansia, disturbi della condotta, livelli di aggressività) e alterazioni neuro-ormonali che non sarebbero invece associate all'utilizzo di morfina in sé (Gerra et al., 2000a, 2000b, 1998, 1995, 1994a, 1994b). La protratta assunzione di eroina avrebbe prodotto sì disfunzioni neuroendocrine in questi soggetti, ma non più significative di quelle alterazioni che appaiono accompagnare le problematiche psichiatriche associate alla dipendenza da oppiacei.

In precedenti studi il sistema noradrenergico degli eroinomani in condizione "drug-free" appare conservare un buon funzionamento (Brambilla et al., 1984). La sensibilità del sistema alfa-adrenergico in soggetti che presentano una comorbidità con il disturbo antisociale di personalità e una storia di disturbo della condotta sembrerebbe invece ridotta (Gerra et al., 1994; Gerra et al., in press).

Al contrario, Garcia Sevilla et al. (1985) rilevano un aumento della densità e della sensibilità dei recettori del sistema alfa-2 adrenergico nelle piastrine degli eroinomani in condizione "drug-free", non considerando tipologie psicobiologiche associate alla comorbidità psichiatrica.

La valutazione neuroendocrinologica non evidenzerebbe alterazioni del sistema dopaminergico negli eroinomani in condizioni "drug-free", quando studiati in generale dopo diversi anni di eroina (Gerra et al., 2000). Al contrario, negli animali da esperimento, la somministrazione di oppiacei produrrebbe una stimolazione della dopamina presinaptica nell'area mesolimbica (nucleus accumbens) e nell'area ventro-tegmentale tale da condizionare una inibizione GABAergica mediata delle cellule dopaminergiche (Leone et al., 1991; Self et al., 1995).

In un recente studio la funzione del sistema serotoninergico, esaminata con il test alla d-fenfluramina, risulta essere compromessa in generale nei tossicodipendenti (Gerra et al., 2000), ma il deficit più consistente sembra dimostrato da una mancata risposta alla fenfluramina soprattutto nei soggetti tossicodipendenti con comorbidità psichiatrica per il disturbo depressivo (Gerra et al., 1995, 2000). D'altro canto, Fishbein et al. (1989) hanno trovato nei soggetti tossicodipendenti con elevata impulsività e aggressività, in condizione di astinenza da cinque giorni, addirittura un incremento della risposta alla fenfluramina. E

ancora, Schmidt et al. (1997) osservano un aumento della serotonina nelle piastrine degli eroinomani.

Studi sul sistema GABAergico mostrano che il deficit di risposta negli eroinomani, utilizzando un agonista GABA B quale il baclofen, si evidenzia soprattutto nei soggetti ansiosi e non pare dipendere dall'esposizione agli oppiacei.

Queste osservazioni troverebbero un'ulteriore conferma nel fatto che anche una parte dei familiari di soggetti con storia di dipendenza da eroina presenterebbero alterazioni del sistema alfa-adrenergico e serotoninergico, in una percentuale superiore alla popolazione generale (Gerra et al., 1998;1994).

La disregolazione neuro-ormonale potrebbe addirittura costituire uno degli elementi della vulnerabilità preesistente all'assunzione di morfina e capaci di supportare l'instaurarsi di forme specifiche di auto-medicazione con gli oppiacei. D'altra parte, non è possibile escludere che i soggetti studiati abbiano in parte riportato le alterazioni rilevate nella funzione dei neurotrasmettitori in relazione alla protratta assunzione di sostanze.

Evidenze sperimentali sottolineano peraltro come i fattori genetici siano implicati nel comportamento addittivo e come possano esistere polimorfismi genetici che contribuiscono all' "addiction" (Kotler et al., 1997; Vandenberg et al., 1997), in

particolare esponendo i soggetti a rischio alla dipendenza da morfina (Sora et al., 2001).

Anche le dimensioni del temperamento proposte dal modello di Cloninger, e cioè quelle componenti della personalità che sono ereditabili, stabili durante lo sviluppo, non influenzate da fattori socio-culturali (Cloninger et al., 1994) sembrano caratterizzare i tossicodipendenti da eroina con un particolare pattern di tipo biologico (Gerra et al., 2001).

I tossicodipendenti in generale, e in particolare i soggetti che presentano una dipendenza da eroina, sembrerebbero essere fortemente orientati alla ricerca di sensazioni forti quando testati con la Scala Sensation Seeking di Moorman et al. (1989) e con il Three-Dimensional Personality Questionnaire (Cloninger TPQ). La correlazione diretta tra sensibilità dei recettori del sistema dopaminergico e temperamento novelty seeker è stata rilevata negli eroinomani, così come il tono serotoninergico appare modulare il temperamento teso ad evitare il pericolo, definito anche inibizione comportamentale.

Anche le alterazioni dei flussi cerebrali verificati con le SPECT e PET hanno riproposto l'ipotesi che rispetto a una generalizzata riduzione indotta dalla prolungata esposizione all'eroina i deficit più significativi siano comuni ai disturbi di personalità e del tono dell'umore (Gerra et al., 1998; King et al., 2000; Sell et al., 2000)

Sistema degli oppioidi endogeni e dei cannabinoidi endogeni

Oppioidi e cannabinoidi mostrano proprietà farmacologiche comuni (Manzanares et al., 1999): quelle maggiormente interessanti riguardano l'effetto antidolorifico (Smith et al., 1994) e l'effetto di rinforzo del comportamento addittivo (Vela et al., 1995; Tanda et al., 1997). Il rinforzo indotto dalla cannabis può essere bloccato attraverso la somministrazione di naloxone (Braida et al., 2001).

In un recente articolo è stata indicata una "sensibilizzazione crociata" tra l'eroina e un agonista dei recettori della cannabis, che si realizzerebbe attraverso un circuito di natura mesolimbica (Pontieri et al., 2001), maggiormente presente nelle persone vulnerabili per l'assunzione di droghe (Lamarque et al., 2001). Evidenze sperimentali mettono in luce il fatto che anche un antagonista cannabinoide dei recettori CB1 blocca l'auto-somministrazione della morfina nell'animale da esperimento, attraverso un meccanismo che coinvolge l'mRNA in nuclei del circuito di ricompensa. Anche questi risultati mostrano l'esistenza di un'interazione crociata tra sistema oppioide e cannabinoide nelle risposte comportamentali correlate all'addiction ed aprono nuove strade per il trattamento della dipendenza da oppiacei (Navarro et al., 2001).

Il craving per l'eroina

Gli stimoli correlati con l'aspettativa dell'eroina (drug-cue) si associano con il release di dopamina, prima ancora di quanto siano connessi con la deplezione della stessa (Wise et al., 1995). E ancora, durante l'aspettativa della droga, e cioè al momento della percezione del "craving" per l'eroina, è stato rilevato un incremento dei livelli della dinorfina e di encefaline (Cappendijk et al., 1999), il che suggerirebbe il coinvolgimento dei recettori oppioidi kappa nel desiderio per i morfina.

In particolare alcuni studi mettono in evidenza come il tempo di reazione ai cue nei soggetti eroinomani sottoposti ad un compito in laboratorio umano sia significativamente influenzato dai livelli di craving (Franken et al., 2000), in una possibile relazione con una alterazione biologica più consistente.

In uno studio di brain imaging condotto su soggetti maschi con storia di dipendenza da oppiacei, le immagini a contenuto neutro sono state confrontate con quelle correlate al mondo della droga (cue). Sell et al. (2000) hanno rilevato un aumento del flusso ematico in alcune regioni cerebrali facenti parte del sistema dopaminergico mesolimbico, in corrispondenza di un riferito aumento della condizione di "urge to use", oltre ad ansia, tensione, spiacevolezza, rabbia, depressione, senso di affaticamento (Sherman et al., 1989) nei soggetti eroinomani.

BIBLIOGRAFIA

- Algeri A, Consolazione A, Calderini G, Achilli G, Canas EP, Garattini S Effect of the administration of (d-Ala) 2methionine-enkephalin on the serotonin metabolism in rat brain. *Experientia* 1978 Nov 15;34(11):1488-9
- Allolio B, Schulte HM, Deuss U, Kallabis D, Hamel E, Winkelman W Effect of oral morphine and naloxone on pituitary-adrenal response in man induced by human corticotropin-releasing hormone. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987 Apr;114(4):509-14
- Azizi F, Vagenakis AG, Portnay GI, Braverman LE, Ingbar SH Thyroxine transport and metabolism in methadone and heroin addicts. *Ann Intern Med* 1974 Feb;80(2):194-9
- Banki CM, Arato M Multiple hormonal responses to morphine: relationship to diagnosis and dexamethasone suppression. *Psychoneuroendocrinology* 1987;12(1):3-11
- Bastomsky CH, Dent RR, Tolis G Elevated serum concentrations of thyroxine-binding globulin and caeruloplasmin in methadone-maintained patients. *Clin Biochem* 1977 Jun;10(3):124-6
- Bayer BM, Daussin S, Hernandez M, Irvin L Morphine inhibition of lymphocyte activity is mediated by an opioid dependent mechanism. *Neuropharmacology* 1990 Apr;29(4):369-74
- Bespalov AY, Zvartau EE, Beardsley PM. Opioid-NMDA receptor interactions may clarify conditioned (associative) components of opioid analgesic tolerance. *Neurosci Biobehav Rev.* 2001 Jun;25(4):343-53.
- Bisaga A, Comer SD, Ward AS, Popik P, Kleber HD, Fischman MW. The NMDA antagonist memantine attenuates the expression of opioid physical dependence in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001 Aug;157(1):1-10.
- Blalock JE, Smith EM A complete regulatory loop between the immune and neuroendocrine systems. *Fed Proc* 1985 Jan;44(1 Pt 1):108-11
- Braida D, Pozzi M, Parolaro D, Sala M. Intracerebral self-administration of the cannabinoid receptor agonist CP 55,940 in the rat: interaction with the opioid system. *Eur J Pharmacol.* 2001 Feb 16;413(2-3):227-34.
- Brambilla F, Cazzullo CL, Bellodi L, De Maio D, Zanoboni A, Zanoboni-Muciaccia W Proclactin secretion and response to stimuli in male heroin addicts. *Neuropsychobiology* 1979;5(5):294-300
- Brambilla F, Guerrini A, Guastalla A, Beretta P, Maio DD Glucose-insulin metabolism in heroin addicts. *Neuropsychobiology* 1976;2(5-6):341-9
- Brambilla F, Lampertico M, Panerai AE, Sali L, Salerno F, Muller EE Effect of clonidine on the secretion of anterior pituitary hormones in heroin addicts and normal volunteers. *Psychiatry Res* 1984 Dec;13(4):295-304
- Brambilla F, Nobile P, Zanoboni A, Zanoboni-Muciaccia W, Meroni PL Effects of chronic heroin addiction on pituitary-thyroid function in man. *J Endocrinol Invest* 1980 Jul-Sep;3(3):251-5
- Brambilla F, Resele L, De Maio D, Nobile P Gonadotropin response to synthetic gonadotropin hormone-releasing hormone (GnRH) in heroin addicts. *Am J Psychiatry* 1979 Mar;136(3):314-7
- Brambilla F, Sacchetti E, Brunetta M Pituitary-gonadal function in heroin addicts. *Neuropsychobiology* 1977;3(2-3):160-6
- Brambilla F, Zanoboni A, Zanoboni-Muciaccia W, De Maio D Growth hormone response to thyrotropin-releasing hormone and gonadotropin-releasing hormone stimulation in heroin addicts. *Neuropsychobiology* 1980;6(3):152-8

Briggs JH, McKerron CG, Souhami RL, Taylor DJ, Andrews H Severe systemic infections complicating "mainline" heroin addiction. *Lancet* 1967 Dec 9;2(7528):1227-31

Briski KP, Quigley K, Meites J Endogenous opiate involvement in acute and chronic stress-induced changes in plasma LH concentrations in the male rat. *Life Sci* 1984 Jun 18;34(25):2485-93

Bushell T, Endoh T, Simen AA, Ren D, Bindokas VP, Miller RJ. Molecular components of tolerance to opiates in single hippocampal neurons. *Mol Pharmacol*. 2002 Jan;61(1):55-64.

Bussiere JL, Adler MW, Rogers TJ, Eisenstein TK Cytokine reversal of morphine-induced suppression of the antibody response. *J Pharmacol Exp Ther* 1993 Feb;264(2):591-7

Cappendijk SL, Hurd YL, Nylander I, van Ree JM, Terenius L. A heroin-, but not a cocaine-expecting, self-administration state preferentially alters endogenous brain peptides. *Eur J Pharmacol* 1999 Jan 22;365(2-3):175-82

Casellas AM, Guardiola H, Renaud FL Inhibition by opioids of phagocytosis in peritoneal macrophages. *Neuropeptides* 1991 Jan;18(1):35-40

Celani MF, Carani C, Montanini V, Baraghini GF, Zini D, Simoni M, Ferretti C, Marrama P Further studies on the effects of heroin addiction on the hypothalamic-pituitary-gonadal function in man. *Pharmacol Res Commun* 1984 Dec;16(12):1193-203

Celerier E, Laulin JP, Corcuff JB, Le Moal M, Simonnet G. Progressive enhancement of delayed hyperalgesia induced by repeated heroin administration: a sensitization process. *J Neurosci*. 2001 Jun 1;21(11):4074-80.

Chang SL, Wu GD, Patel NA, Vidal EL, Fiala M The effects of interaction between morphine and interleukin-1 on the immune response. *Adv Exp Med Biol* 1998;437:67-72

Cicero TJ, Bell RD, Wiest WG, Allison JH, Polakoski K, Robins E Function of the male sex organs in heroin and methadone users *N Engl J Med* 1975 Apr 24;292(17):882-7.

Cloninger, C.R., Przybeck, T.R., Svrakic, D.M., Wetzell, R.D. The temperament and character inventory (TCI): a guide to its development and use. Center for Psychobiology of Personality, Washington University, St. Louis, Missouri, 1994.

Comings DE, Blum K. Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. *Prog Brain Res*. 2000;126:325-41.

Cousins MS, Roberts DC, Wit H. GABA(B) receptor agonists for the treatment of drug addiction: a review of recent findings. *Drug Alcohol Depend*. 2002 Feb 1;65(3):209-20.

Cushman P Jr Growth hormone in narcotic addiction. *J Clin Endocrinol Metab* 1972 Sep;35(3):352-8

Cushman P Jr, Bordier B, Hilton JG Hypothalamic-pituitary-adrenal axis in methadone-treated heroin addicts. *J Clin Endocrinol Metab* 1970 Jan;30(1):24-9

Dackis CA, Gurpegui M, Pottash AL, Gold MS Methadone induced hypoadrenalism. *Lancet* 1982 Nov 20;2(8308):1167

De Leon-Jones FA, Davis JM, Inwang EE, Dekirmenjian H Excretion of catecholamine metabolites during methadone maintenance and withdrawal. *Arch Gen Psychiatry* 1983 Aug;40(8):841-7

De Vries TJ, Schoffelmeer AN, Binnekade R, Raaso H, Vanderschuren LJ. Relapse to cocaine- and heroin-seeking behavior mediated by dopamine D2 receptors is time-dependent and associated with behavioral sensitization. *Neuropsychopharmacology*. 2002 Jan;26(1):18-26.

Delitala G, Devilla L, Musso NR On the role of dopamine receptors in the naloxone-induced hormonal changes in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1983 Jan;56(1):181-4

Delitala G, Grossman A, Besser M Differential effects of opiate peptides and alkaloids on anterior pituitary hormone secretion. *Neuroendocrinology* 1983 Oct;37(4):275-9

Di Chiara G, Tanda G, Bassareo V, Pontieri F, Acquas E, Fenu S, Cadoni C, Carboni E. Drug addiction as a disorder of associative learning. Role of nucleus accumbens shell/extended amygdala dopamine. *Ann N Y Acad Sci* 1999 Jun 29;877:461-85

Fabbri A, Fraioli F, Isidori A Opioid peptides in the testis and the male genital tract: presence and possible function. *J Endocrinol Invest* 1986 Dec;9(6):521-8

Facchinetti F, Grasso A, Petraglia F, Parrini D, Volpe A, Genazzani AR Impaired circadian rhythmicity of beta-lipotrophin, beta-endorphin and ACTH in heroin addicts. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1984 Feb;105(2):149-55

Facchinetti F, Ruspa M, Turci A, Petraglia F, Segre A, Forabosco A, Genazzani AR Met-enkephalin enhances follicle-stimulating hormone-dependent progesterone production from cultured granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1986 Nov;63(5):1222-4

Facchinetti F, Volpe A, Nappi G, Petraglia F, Genazzani AR Impairment of adrenergic-induced proopiomelanocortin-related peptide release in heroin addicts. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1985 Jan;108(1):1-5

Farrar WL, Opioid Peptides in Periphery. Fraioli F, Isidori A and Mazzette M eds. Elsevier Amsterdam, pp 159, 1984.

Fishbein, D.H., Lozovsky, D., Jaffe, J.H. 1989. Impulsivity, aggression, and neuroendocrine responses to serotonergic stimulation in substance abusers. *Biol Psychiatry* 25, 1049-1066.

Franken IH, Kroon LY, Wiers RW, Jansen A. Selective cognitive processing of drug cues in heroin dependence. *J Psychopharmacol.* 2000;14(4):395-400.

Freier DO, Fuchs BA A mechanism of action for morphine-induced immunosuppression: corticosterone mediates morphine-induced suppression of natural killer cell activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1994 Sep;270(3):1127-33

Funada M, Hara C, Wada K. Involvement of corticotropin-releasing factor receptor subtype 1 in morphine withdrawal regulation of the brain noradrenergic system. *Eur J Pharmacol* 2001 Nov 2;430(2-3):277-81

Garcia-Sevilla JA, Ugedo L, Ulibarri I, Gutierrez M Heroin increases the density and sensitivity of platelet alpha 2-adrenoceptors in human addicts. *Psychopharmacology (Berl)* 1986;88(4):489-92

Garcia-Sevilla, J.A., Ugedo, L., Ulibarri, I., Gutierrez, M., 1985 Platelet alpha 2-adrenoceptors in heroin addicts during withdrawal and after treatment with clonidine. *Eur J Pharmacol* 114, 365-374.

Genazzani AR, Petraglia F Opioid control of luteinizing hormone secretion in humans. *J Steroid Biochem* 1989 Oct;33(4B):751-5

Gerra G., Caccavari R., Fontanesi B., Delsignore R., Fertoni AG., Marcato A., Maestri D, Avanzini P., Perna G., Brambilla F. Alpha-2-adrenoreceptors sensitivity in heroin addicts with and without previous attention deficit disorder/ hyperactivity and conduct disorder. *Neuropsychobiology* , 30: 15-19, 1994.

Gerra G., Vescovi P.P., L.Ippolito, Guareschi P., Caccavari R., Passeri M.. Pituitary function, naloxone effects after chronic opiate receptors stimulation. In:Recent Research on Gynecological Endocrinology(A.R. Genazzani, F.Petraglia C.Nappi,U.Montemagno). 1987 - CIC Ed. Internazionali- pag.351-355.

Gerra G., Caccavari R., Fontanesi B., Delsignore R., Fertoni AG., Marcato A., Maestri D, Avanzini P., Perna G., Brambilla F. Alpha-2-adrenoreceptors sensitivity in heroin addicts with and without previous attention deficit disorder/ hyperactivity and conduct disorder. *Neuropsychobiology* , 30: 15-19, 1994.

Gerra G., Caccavari R., Marcato A., Zaimovic A., Avanzini P., Monica C., Mutti A., Fontanesi B, Delsignore R., Brambilla F. Alpha-1 and -2 adrenoceptor subsensitivity in siblings of opioid addicts with personality disorders and depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 90: 269-273, 1994.

Gerra G., Caccavari R., Zaimovic A., Palladino M., Chittolini B., Giucastro G., Maestri D., Monica C., Fertoni-Affini G., Delsignore R., Brambilla F. Serotonergic Function in mothers of opioid addicts: correlation with comorbid depression. *Acta Scand Psychiatr*, 96: 36-42, 1997.

Gerra G., Calbiani B., Zaimovic A., Sartori R., Ugolotti G., Ippolito L., Delsignore R. Rustichelli P., Fontanesi B. Regional cerebral blood flow in abstinent opioid addicts: correlation with personality traits. *Psychiatry Research* 83:117-126, 1998.

Gerra G., Ferri M., Zaimovic A., Giucastro G., Palladino M., Sartori R., Delsignore R., Maestri D., Marzocchi G., Brambilla F. Gabaergic function in detoxified heroin addicts: relationship to anxiety disorders. *Psychiatry Research*, 77:89-96, 1998.

Gerra G., Fertoni G., Tagliavini P., Zaimovic A., Delsignore R., Maestri D., Avanzini P., Caccavari R. and Brambilla F. Serotonin function in detoxified heroin abusers: prolactin and cortisol responses to fenfluramine challenge. *Psychiatry Research*, 58: 153-160, 1995.

Gerra G., Rastelli G., Ceresini G., Valcavi P.P., Caccavari R., Butturini L., DelSignore R. Effetti della Piridossina sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi nell'uomo in trattamento cronico con Metadone. *Acta Vitaminologica et Enzymologica* 8:33-41 , 1987.

Gerra G., Tagliavini P., Zaimovic A., Fertoni G., Avanzini P., Caccavari R. and Brambilla F. Alpha-adrenergic and serotonergic sensitivity in heroin addict subtypes and their first degree relatives. *Behavioural Pharmacology suppl.*, 6:81-82, 1995.

Gerra G., Zaimovic A., Timpano M., Zambelli U., Begarani M., Marzocchi G.F., Ferri M., Delsignore R., Brambilla F., Neuroendocrine correlates of temperament traits in abstinent opiate addicts. *Journal of Substance Abuse*, 11:337-354, 2000.

Gerra G., Zaimovic A., Zambelli U., Delsignore R., Baroni M.C., Laviola G., Macchia T., Brambilla F., Neuroendocrine correlates of depression in abstinent heroin-dependent subjects. 96: 221-234, 2000.

Gerrits MA, Petromilli P, Westenberg HG, Di Chiara G, van Ree JM. Decrease in basal dopamine levels in the nucleus accumbens shell during daily drug-seeking behaviour in rats. *Brain Res.* 2002 Jan 11;924(2):141-50.

Ghodse AH Evaluation of blood glucose, insulin, growth hormone and cortisol response in heroin addicts. *Pahlavi Med J* 1977 Apr;8(2):141-56

Gil-Ad I, Bar-Yoseph J, Smadja Y, Zohar M, Laron Z Effect of clonidine on plasma beta-endorphin, cortisol and growth hormone secretion in opiate-addicted subjects. *Isr J Med Sci* 1985 Jul;21(7):601-4

Giugliano D, Ceriello A, Quatraro A, D'Onofrio F Endogenous opiates, heroin addiction, and non-insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1985 Oct 5;2(8458):769-70

Gold MS, Pottash AL, Extein I, Martin DA, Finn LB, Sweeney DR, Kleber HD Evidence for an endorphin dysfunction in methadone addicts: lack of ACTH response to naloxone. *Drug Alcohol Depend* 1981 Nov;8(3):257-62

Gold MS, Pottash AL, Finn LB, Kleber HD, Extein I Serum prolactin and opiate withdrawal. *Psychiatry Res* 1980 May;2(2):205-10

Gold MS, Sweeney DR, Pottash AL, Kleber HD Decreased serum prolactin in opiate withdrawal and dopaminergic hyperactivity. *Am J Psychiatry* 1979 Jun;136(6):849-50

Govitrapong P, Suttitum T, Kotchabhakdi N, Uneklabh T Alterations of immune functions in heroin addicts and heroin withdrawal subjects. *J Pharmacol Exp Ther* 1998 Aug;286(2):883-9

Gratton A In vivo analysis of the role of dopamine in stimulant and opiate self-administration. *J Psychiatry Neurosci* 1996 Jul;21(4):264-79

Green IC, Perrin D, Pedley KC, Leslie RD, Pyke DA Effect of enkephalins and morphine on insulin secretion from isolated rat islets. *Diabetologia* 1980 Aug;19(2):158-61

Grossman A, Moulton PJ, Cunnah D, Besser M Different opioid mechanisms are involved in the modulation of ACTH and gonadotrophin release in man. *Neuroendocrinology* 1986;42(4):357-60

Grossman AB, Stubbs WA, Gaillard R, Delitala G, Rees LH, Besser GM Opiate mediation of amenorrhea in hyperprolactinemia and in weight loss-related amenorrhea. *Clin Endocrinol*, 17: 379-388, 1982.

Gudelsky GA, Porter JC Morphine- and opioid peptide-induced inhibition of the release of dopamine from tuberoinfundibular neurons. *Life Sci* 1979 Nov 5;25(19):1697-702

Hain HS, Belknap JK, Mogil JS Pharmacogenetic evidence for the involvement of 5-hydroxytryptamine (Serotonin)-1B receptors in the mediation of morphine antinociceptive sensitivity. *J Pharmacol Exp Ther* 1999 Nov;291(2):444-9

Haleem DJ, Zafar A, Azam S, Yasmeen A Tolerance to diacetyl morphine antinociception: effects on brain serotonin. *Neuroreport* 1994 Mar 21;5(7):781-4

Hassen AH, Feuerstein GZ, Faden AI Cardiovascular responses to opioid agonists injected into the nucleus of tractus solitarius of anesthetized cats. *Life Sci* 1982 Nov 15-22;31(20-21):2193-6

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

Jhaveri RC, Glass L, Evans HE, Dube SK, Rosenfeld W, Khan F, Salazar JD, Chandavasu O Effects of methadone on thyroid function in mother, fetus, and newborn. *Pediatrics* 1980 Mar;65(3):557-61

Johnson SW, North RA Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. *J Neurosci* 1992 Feb;12(2):483-8

Jolas T, Nestler EJ, Aghajanian GK Chronic morphine increases GABA tone on serotonergic neurons of the dorsal raphe nucleus: association with an up-regulation of the cyclic AMP pathway. *Neuroscience* 2000;95(2):433-43

Kay NE, Morley JE, Allen JI Interaction between endogenous opioids and IL-2 on PHA-stimulated human lymphocytes. *Immunology* 1990 Aug;70(4):485-91

Khan C, Malik SA, Iqbal MA Testosterone suppression by heroin. *JPMA J Pak Med Assoc* 1990 Jul;40(7):172-3

Kish SJ, Kalasinsky KS, Derkach P, Schmunk GA, Guttman M, Ang L, Adams V, Furukawa Y, Haycock JW. Striatal dopaminergic and serotonergic markers in human heroin users. *Neuropsychopharmacology*. 2001 May;24(5):561-7.

Kley HK, Oellerich M, Wiegelmann W, Herrmann J, Rudorff KH, Nieschlag E, Kruskemper HL The effect of methadone on hypophyseal and peripheral glandular hormones during withdrawal. *Horm Metab Res* 1977 Nov;9(6):484-8

Kling MA, Carson RE, Borg L, Zametkin A, Matochik JA, Schluger J, Herscovitch P, Rice KC, Ho A, Eckelman WC, Kreek MJ. Opioid receptor imaging with positron emission tomography and [(18)F]cyclofoxy in long-term, methadone-treated former heroin addicts. *J Pharmacol Exp Ther* 2000 Dec;295(3):1070-6

Koob GF. Neurobiology of addiction. Toward the development of new therapies. *Ann N Y Acad Sci* 2000;909:170-85

Kosten TR, Morgan C, Kreek MJ Beta endorphin levels during heroin, methadone, buprenorphine, and naloxone challenges: preliminary findings. *Biol Psychiatry* 1992 Sep 15;32(6):523-8

Kotler M, Cohen H, Segman R, Gritsenko I, Nemanov L, Lerer B, Kramer I, Zer-Zion M, Kletz I, Ebstein RP. Excess dopamine D4 receptor (D4DR) exon III seven repeat allele in opioid-dependent subjects. *Mol Psychiatry*. 1997 May;2(3):251-4.

Kreek MJ Immune function in heroin addicts and former heroin addicts in treatment: pre- and post-AIDS epidemic. *NIDA Res Monogr* 1990;96:192-219

Kreek MJ Rationale for maintenance pharmacotherapy of opiate dependence. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1992;70:205-30

Kreek MJ, Khurf E Effect of methadone maintenance on prolactin release. Proceedings of 61th Annual Meeting Endocrinology Society, Anaheim, California, pp 210, 1979.

Kreek MJ, Wardlaw SL, Hartman N, Raghunath J, Friedman J, Schneider B, Frantz AG Circadian rhythms and levels of beta-endorphin, ACTH, and cortisol during chronic methadone maintenance treatment in humans. *Life Sci* 1983;33 Suppl 1:409-11

Lafisca S, Bolelli G, Franceschetti F, Filicori M, Flamigni C, Marigo M Hormone levels in methadone-treated drug addicts. *Drug Alcohol Depend* 1981 Nov;8(3):229-34

Lamarque S, Taghzouti K, Simon H. Chronic treatment with Delta(9)-tetrahydrocannabinol enhances the locomotor response to amphetamine and heroin. Implications for vulnerability to drug addiction. *Neuropharmacology*. 2001 Jul;41(1):118-29.

Langley AE L-alpha-acetylmethadol (LAAM) effects on cardiac muscarinic receptors. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1989 Jul-Aug;300:140-8

Leone P, Pocock D, Wise RA. Morphine-dopamine interaction: ventral tegmental morphine increases nucleus accumbens dopamine release. *Pharmacol Biochem Behav*. 1991 Jun;39(2):469-72.

Leshner AI, Koob GF Drugs of abuse and the brain. *Proc Assoc Am Physicians* 1999 Mar-Apr;111(2):99-108

Lichtigfeld FJ, Gillman MA Role of dopamine mesolimbic system in opioid action of psychotropic analgesic nitrous oxide in alcohol and drug withdrawal. *Clin Neuropharmacol* 1996 Jun;19(3):246-51

Liu JG, Anand KJ. Protein kinases modulate the cellular adaptations associated with opioid tolerance and dependence. *Brain Res Brain Res Rev*. 2001 Dec;38(1-2):1-19.

Lugari R., Vescovi P.P., Sala R., Gerra G., Tagliavini P., Zandomenighi R., Montanari P., Pavesi C., Passeri M. Risposta di Polipeptide Pancreatico ed IRI al pasto standard misto durante stimolazione cronica dei recettori oppioidi. *J.Endocrinol . Invest.* 12 (suppl. 1):135, 1989

Macedo T, Ribeiro CA, Cotrim D, Tavares P, Morgadinho MT, Caramona M, Vicente MT, Rodrigues L, Cardoso MG, Keating ML Catecholamine and MHPG plasma levels, platelet MAO activity, and 3H-imipramine binding in heroin and cocaine addicts. *Mol Neurobiol* 1995 Aug-Dec;11(1-3):21-9

Madden JJ, Whaley WL, Ketelsen D Opiate binding sites in the cellular immune system: expression and regulation. *J Neuroimmunol* 1998 Mar 15;83(1-2):57-62

Maher CE, Selley DE, Childers SR. Relationship of mu opioid receptor binding to activation of Gproteins in specific rat brain regions. *Biochem Pharmacol*. 2000 Jun 1;59(11):1395-401.

Malik SA, Khan C, Jabbar A, Iqbal A Heroin addiction and sex hormones in males. *JPMA J Pak Med Assoc* 1992 Sep;42(9):210-2

Mannisto PT, Poisner AM Different isotonic density gradients in separation of renin granules from rat kidney cortex. *Med Biol* 1983 Jun;61(3):172-8

Mannisto PT, Rauhala P, Tuominen R, Mattila J Dual action of morphine on cold-stimulated thyrotropin secretion in male rats. *Life Sci* 1984 Sep 3;35(10):1101-7

Manzanares J, Corchero J, Fuentes JA. Opioid and cannabinoid receptor-mediated regulation of the increase in adrenocorticotropin hormone and corticosterone plasma concentrations induced by central administration of delta(9)-tetrahydrocannabinol in rats. *Brain Res.* 1999 Aug 21;839(1):173-9.

McDonald RK, Evans FT, Weise VK, Patrick RW Effect of morphine and nalorphine on plasma hydrocortisone levels in man. *J Pharmacol Exp Ther*, 125: 241-247, 1959.

Meana JJ, Gonzalez-Maeso J, Garcia-Sevilla JA, Guimon J. mu-opioid receptor and alpha2-adrenoceptor agonist stimulation of [35S]GTPgammaS binding to G-proteins in postmortem brains of opioid addicts. *Mol Psychiatry.* 2000 May;5(3):308-15.

Mellon RD, Bayer BM Evidence for central opioid receptors in the immunomodulatory effects of morphine: review of potential mechanism(s) of action. *J Neuroimmunol* 1998 Mar 15;83(1-2):19-28

Mendelson JH, Mello NK Hormones and psycho-sexual development in young men following chronic heroin use. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1982 Jul-Aug;4(4):441-5

Moorman PP, deCocq van Delwijnen H, van Wessel K, Bauer H, Personality characteristics of drug addiction in the Netherlands (Leiden Psychological Reports LPR-PP02-89). Dept of Psychology, Leiden University the Netherlands, 1989

Murakawa T, Nagao H, Baba S, Kudo T, Matsuki A, Oyama T, Ishigooka T, Machida S, Sato K, Sato M Effect of continuous epidural infusion of morphine for postoperative analgesia on pituitary-adrenocortical function *Masui* 1989 May;38(5):625-31

Mutti A., Folli D., Van Der Venne M.Th., Berlin A., Gerra G., Caccavari R., Vescovi P.P., Franchini I. Long-lasting impairment of neuroendocrine response to psychological stress in heroin addicts. In : A Mutti, LG. Costa, L.Manzo, J.M.Cranmer eds "Current Issues in Neurotoxicology", Intox Press Inc. Arkansas U.S.A., pag. 255-260, 1992.

Navarro M, Carrera MR, Fratta W, Valverde O, Cossu G, Fattore L, Chowen JA, Gomez R, del Arco I, Villanua MA, Maldonado R, Koob GF, de Fonseca FR. Functional interaction between opioid and cannabinoid receptors in drug self-administration. *J Neurosci* 2001 Jul 15;21(14):5344-50

O'Brien CP, Terenius LY, Nyberg F, McLellan AT, Eriksson I Endogenous opioids in cerebrospinal fluid of opioid-dependent humans. *Biol Psychiatry* 1988 Oct;24(6):649-62

Ortega Carnicer J, Prieto Rodriguez S, Rodriguez Garcia J, Paylos Gonzalez J Severe medical sequelae in heroin addicts *Med Clin (Barc)* 1981 Mar 10;76(5):206-10

Palm S, Moenig H, Maier C Effects of oral treatment with sustained release morphine tablets on hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1997 May;19(4):269-73

Passariello N, Giugliano D, Ceriello A, Chiariello A, Sgambato S, D'Onofrio F Impaired insulin response to glucose but not to arginine in heroin addicts. *J Endocrinol Invest* 1986 Oct;9(5):353-7

Pelosi MA, Sama JC, Caterini H, Kaminetzky HA Galactorrhea-amenorrhea syndrome associated with heroin addiction. *Am J Obstet Gynecol* 1974 Apr 1;118(7):966-70

Pende A, Musso NR, Montaldi ML, Pastorino G, Arzese M, Devilla L Evaluation of the effects induced by four opiate drugs, with different affinities to opioid receptor subtypes, on anterior pituitary LH, TSH, PRL and GH secretion and on cortisol secretion in normal men. *Biomed Pharmacother* 1986;40(5):178-82

Peoples RW, Giridhar J, Isom GE Gamma-aminobutyric acidA (GABAA) receptor modulation of morphine inhibition of norepinephrine release. *Biochem Pharmacol* 1991 Dec 11;42 Suppl:S121-6

Peterson PK, Sharp B, Gekker G, Brummitt C, Keane WF Opioid-mediated suppression of interferon-gamma production by cultured peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Invest* 1987 Sep;80(3):824-31

Pfeiffer A, Knepel W, Braun S, Meyer HD, Lohmann H, Brantl V Effects of a kappa-opioid agonist on adrenocorticotrophic and diuretic function in man. *Horm Metab Res* 1986 Dec;18(12):842-8

Pfeiffer DG, Pfeiffer A, Almeida OF, Herz A Opiate suppression of LH secretion involves central receptors different from those mediating opiate effects on prolactin secretion. *J Endocrinol* 1987 Sep;114(3):469-76

Picker MJ, Negus SS, Powell KR Differential cross-tolerance to mu and kappa opioid agonists in morphine-tolerant rats responding under a schedule of food presentation. *Psychopharmacology (Berl)* 1991;103(1):129-35

Pontieri FE, Monnazzi P, Scontrini A, Buttarelli FR, Patacchioli FR. Behavioral sensitization to heroin by cannabinoid pretreatment in the rat. *Eur J Pharmacol*. 2001 Jun 15;421(3):R1-3.

Pullan PT, Watson FE, Seow SS, Rapoport W Methadone-induced hypoadrenalism. *Lancet* 1983 Mar 26;1(8326 Pt 1):714

Ragni G, De Lauretis L, Bestetti O, Sghedoni D, Gambaro V Gonadal function in male heroin and methadone addicts. *Int J Androl* 1988 Apr;11(2):93-100

Rasheed A, Tareen IA Effects of heroin on thyroid function, cortisol and testosterone level in addicts *Pol J Pharmacol* 1995 Sep-Oct;47(5):441-4.

Rasmussen K. The role of the locus coeruleus and N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) and AMPA receptors in opiate withdrawal. *Neuropsychopharmacology*. 1995 Dec;13(4):295-300.

Roy S, Loh HH Effects of opioids on the immune system. *Neurochem Res* 1996 Nov;21(11):1375-86

Saarialho-Kere U, Mattila MJ, Seppala T Psychomotor, respiratory and neuroendocrinological effects of a mu-opioid receptor agonist (oxycodone) in healthy volunteers. *Pharmacol Toxicol* 1989 Oct;65(4):252-7

Sapira JD The narcotic addict as a medical patient. *Am J Med* 1968 Oct;45(4):555-88

Sarnyai Z, Shaham Y, Heinrichs SC. The role of corticotropin-releasing factor in drug addiction. *Pharmacol Rev* 2001 Jun;53(2):209-43

Sbrenna S, Marti M, Morari M, Calo' G, Guerrini R, Beani L, Bianchi C Modulation of 5-hydroxytryptamine efflux from rat cortical synaptosomes by opioids and nociceptin. *Br J Pharmacol* 2000 May 2;130(2):425-433

Sbrenna S, Marti M, Morari M, Calo G, Guerrini R, Beani L, Bianchi C L-glutamate and gamma-aminobutyric acid efflux from rat cerebrocortical synaptosomes: modulation by kappa- and mu- but not delta- and opioid receptor like-1 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1999 Dec;291(3):1365-71

Schildkraut JJ, Meyer RE, Orsulak PJ, Mirin SM, Roffman M, Platz PA, Grab E, Randall ME, McDougale M Catecholamine metabolism during heroin use. *Am J Psychiatry* 1977 May;134(5):534-7

Schmauss C, Emrich HM, Handbook of Clinical Psycho-Neuroendocrinology. Nemeroff CB, Loosen RT eds. Wiley and Sons, New York, 1987.

Schmidt, L.G., Dufeu, P., Heinz, A., Kuhn, S., Rommelspacher, H., 1997. Serotonergic dysfunction in addiction: effects of alcohol, cigarette smoking and heroin on platelet 5-HT content. *Psychiatry Res* 72, 177-185.

Self DW, McClenahan AW, Beitner-Johnson D, Terwilliger RZ, Nestler EJ. Biochemical adaptations in the mesolimbic dopamine system in response to heroin self-administration. *Synapse*. 1995 Dec;21(4):312-8.

Sell LA, Morris J, Bearn J, Frackowiak RS, Friston KJ, Dolan RJ Activation of reward circuitry in human opiate addicts. *Eur J Neurosci* 1999 Mar;11(3):1042-8

Sell LA, Morris JS, Bearn J, Frackowiak RS, Friston KJ, Dolan RJ. Neural responses associated with cue evoked emotional states and heroin in opiate addicts. *Drug Alcohol Depend* 2000 Aug 1;60(2):207-16

Sharp BM, Roy S, Bidlack JM Evidence for opioid receptors on cells involved in host defense and the immune system. *J Neuroimmunol* 1998 Mar 15;83(1-2):45-56

Sherman JE, Zinser MC, Sideroff SI, Baker TB. Subjective dimensions of heroin urges: influence of heroin-related and affectively negative stimuli. *Addict Behav*. 1989;14(6):611-23.

Smith FL, Brase DA, Dombrowski DS, Dewey WL. Endogenous opioids released by suspending mice by the tail selectively enhance spinal mu opioid analgesia. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994 Sep;270(3):1177-85.

Sora I, Elmer G, Funada M, Pieper J, Li XF, Hall FS, Uhl GR. Mu opiate receptor gene dose effects on different morphine actions: evidence for differential in vivo mu receptor reserve. *Neuropsychopharmacology*. 2001 Jul;25(1):41-54.

Spagnolli W, Torboli P, Mattarei M, De Venuto G, Marcolla A, Miori R Calcitonin and prolactin serum levels in heroin addicts: study on a methadone treated group. *Drug Alcohol Depend* 1987 Nov;20(2):143-8

Spampinato S, Locatelli V, Cocchi D, Vicentini L, Bajusz S, Ferri S, Muller EE Involvement of brain serotonin in the prolactin-releasing effect of opioid peptides. *Endocrinology* 1979 Jul;105(1):163-70

Szeto CY, Tang NL, Lee DT, Stadlin A. Association between mu opioid receptor gene polymorphisms and Chinese heroin addicts. *Neuroreport*. 2001 May 8;12(6):1103-6.

Tanda G, Pontieri FE, Di Chiara G. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common mu1 opioid receptor mechanism. *Science*. 1997 Jun 27;276(5321):2048-50.

Targum SD, Rosen LN, DeLisi LE, Weinberger DR, Citrin CM Cerebral ventricular size in major depressive disorder: association with delusional symptoms. *Biol Psychiatry* 1983 Mar;18(3):329-36

Tennant F, Shannon JA, Nork JG, Sagherian A, Berman M Abnormal adrenal gland metabolism in opioid addicts: implications for clinical treatment. *J Psychoactive Drugs* 1991 Apr-Jun;23(2):135-49

Thomas PT, House RV, Bhargava HN Direct cellular immunomodulation produced by diacetylmorphine (heroin) or methadone. *Gen Pharmacol* 1995 Jan;26(1):123-30

Ur E, Wright DM, Bouloux PM, Grossman A The effects of spiradoline (U-62066E), a kappa-opioid receptor agonist, on neuroendocrine function in man. *Br J Pharmacol* 1997 Mar;120(5):781-4

Van Loon GR, De Souza EB, Shin SH Dopaminergic mediation of beta-endorphin-induced prolactin secretion. *Neuroendocrinology* 1980 Oct;31(4):293-6

Van Vugt DA, Meites J Influence of endogenous opiates on anterior pituitary function. *Fed Proc* 1980 Jun;39(8):2533-8

Van Vugt DA, Sylvester PW, Aylsworth CF, Meites J Counteraction of gonadal steroid inhibition of luteinizing hormone release by naloxone. *Neuroendocrinology* 1982 Apr;34(4):274-8

Vandenbergh DJ, Rodriguez LA, Hivert E, Schiller JH, Villareal G, Pugh EW, Lachman H, Uhl GR. Long forms of the dopamine receptor (DRD4) gene VNTR are more prevalent in substance abusers: no interaction with functional alleles of the catechol-o-methyltransferase (COMT) gene. *Am J Med Genet.* 2000 Oct 9;96(5):678-83.

Vela G, Ruiz-Gayo M, Fuentes JA. Anandamide decreases naloxone-precipitated withdrawal signs in mice chronically treated with morphine. *Neuropharmacology.* 1995 Jun;34(6):665-8.

Vescovi P.P., Ceresini G., Gerra G., Caccavari R., Rastelli G., Valenti G.. Livelli di LH , PRL ,Te alla sospensione dello stimolo dei recettori oppioidi. In : Attualità in Andrologia a cura di R.Giorgino e G.F.Abbaticchio; Monduzzi Ed. 1984 pag 345-350.

Vescovi P.P., Gerra G., Ippolito L., Guareschi P., Caccavari R. Naltrexone stimulating effects on hypothalamus-pituitary-gonadal axis. IV Pan American Congress of Andrology - 4-6 May 1987- Sao Paulo –Brazil Abstract Book pag.36.

Vescovi P.P., Gerra G., Maninetti L., Pedrazzoni N., Michelini M., Pioli G., Girasole G., Caccavari R., Maestri D., Passeri M. Metyrapone effects on Beta-Endorphin, ACTH and Cortisol levels after chronic opiate receptor stimulation in man. *Neuropeptides* 15, 129-132 1990.

Vescovi P.P., Gerra G., Rastelli G., Ceda G.P., Valenti G.. Effect of Methadone on TSH and Thyroid Hormone secretion. *Horm.Metabol. Res.* 16: 53-54 1984.

Vescovi P.P., Pedrazzoni M., Gerra G., Pioli G., Maninetti L., Michelini M. and Passeri M. Impaired ACTH and Beta-Endorphin response to sauna- induced hyperthermia in heroin addicts. *Acta Endocrinologica* 121: 484-488 , 1989.

Vescovi P.P., Pezzarossa A., Gerra G., Rastelli G. Pituitary function in opiate induced sexual impairment. 3rd Pan American Congress of Andrology - January 30-February 4, 1983 ; Cartagena Colombia. Abstract Book Pag.50.

Vescovi P.P., Rastelli G., Ceresini G., Gerra G.. Endogenous cortisol effects on hyperprolactinemia induced by acute and chronic morphine administration. *Neuroreceptor Mechanisms in Human Diseases.* Florence 21-23 March 1984. Abstract Book pag83.

Vescovi P.P., Valenti G., Benassi L., Caccavari R., Gerra G., Butturini U.. Il Naloxonenon modifica l'iperprolattinemia indotta da oppioidi esogeni. *Il Progresso Medico* 38:340-343, 1982.

Volpi R., Gerra G.,Vourna S, Vescovi P.P., Maestri D., Chiodera P., Coiro V. Failure of the Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) derivative, Baclofen, to stimulate growth hormone secretion in heroin addicts. *Life Sci.* 1992, 51: 247-251.

Willenbring ML, Morley JE, Krahn DD, Carlson GA, Levine AS, Shafer RB Psychoneuroendocrine effects of methadone maintenance. *Psychoneuroendocrinology* 1989;14(5):371-91

Wise RA, Leone P, Rivest R, Leeb K. Elevations of nucleus accumbens dopamine and DOPAC levels during intravenous heroin self-administration. *Synapse* 1995 Oct;21(2):140-8

Xi ZX, Stein EA Nucleus accumbens dopamine release modulation by mesolimbic GABAA receptors-an in vivo electrochemical study. *Brain Res* 1998 Jul 6;798(1-2):156-65

Yonehara N, Clouet DH Effects of delta and mu opiopeptides on the turnover and release of dopamine in rat striatum. *J Pharmacol Exp Ther* 1984 Oct;231(1):38-42

Zhang LC, Buccafusco JJ Prevention of morphine-induced muscarinic (M2) receptor adaptation suppresses the expression of withdrawal symptoms. *Brain Res* 1998 Aug 24;803(1-2):114-21