

Le neuroscienze delle dipendenze: una rassegna della letteratura

“Credo non ci siano ormai più dubbi sul fatto che gli psicologi, così come altri operatori del campo sanitario, debbano conoscere elementi di neuroanatomia. Non è sempre stato così. Ancora a metà degli anni '80 persino i cognitivisti dubitavano dell'importanza della conoscenza della neuroanatomia per chi studiava la mente umana. Erano gli anni della distinzione fra software e hardware e della convinzione di potere studiare il primo (la mente) senza conoscere il secondo (il cervello). Ora questa distinzione è tramontata e tutti i neuroscienziati cognitivi riconoscono l'importanza che, per le loro ricerche, riveste una buona conoscenza del cervello. E non potrebbe essere altrimenti, se si pensa che tutti i dipartimenti di psicologia si stanno a poco a poco dotando di strumenti per l'esplorazione del cervello, come la risonanza magnetica funzionale e la stimolazione magnetica transcranica.” (Umiltà 2007).

Marco Mozzoni¹
Giovanni Serpelloni¹
Francesco Bricolo¹

¹ Dipartimento delle Dipendenze Az. ULSS 20

INTRODUZIONE

Le neuroscienze saranno davvero “la chiave di volta della nostra futura comprensione di come le droghe agiscono sul comportamento umano e del loro impatto sociale” (Robbins et al. 2007)?

Intanto non possiamo negare che le recenti scoperte nel campo interdisciplinare delle neuroscienze cognitive, a cui la ricerca neuropsicologica in particolare apporta linfa vitale, hanno messo in chiara luce le principali regioni cerebrali che in qualche modo hanno un ruolo nell'*addiction* e come esse operino in tale condizione patologica.

Possiamo oggi attribuire un ruolo chiave nello sviluppo delle dipendenze alle seguenti aree: **corteccia prefrontale**, deputata alla cognizione e alla pianificazione; **area tegmentale ventrale (VTA)** del mesencefalo e **nucleus accumbens (NAc)**, entrambi parte del cd. “circuitto della gratificazione”; **amigdala** e **ippocampo**, parte del sistema limbico, modulatore di impulsi, emozioni e memoria (Winslow et al. 2007).

Negli ultimi 30 anni abbiamo potuto assistere a notevoli progressi in merito alla conoscenza delle strutture e del funzionamento del cervello: è stato chiarito come il suo funzionamento dipenda – in sintesi – da segnali chimici che attraversano le cellule nervose (neuroni) nella forma di neurotrasmettitori che, una volta rilasciati dalla membrana del neurone presinaptico, si legano ai recettori ubicati sulla membrana del neurone postsinaptico, innescando caratteristici processi elettrochimici alla base delle nostre abilità cognitive e comportamentali (Kandel et al. 2000, 2005, Bear et al. 2006, Bottini et al. 2007).

Le neuroscienze hanno fatto luce sia sulle modalità di lavoro delle diverse regioni cerebrali e su come esse cooperino a livello di sistema per produrre cognizione e comportamento sia sui meccanismi d'azione delle droghe a livello molecolare e su come queste agiscano sul cervello. Le sostanze psicoattive agiscono sul sistema nervoso alterando il normale equilibrio dei neurotrasmettitori o “mimando” l'azione di questi ultimi sui medesimi recettori bersaglio, con conseguenze specifiche anche a livello della fisiologia interna dei neuroni (Robbins et al. 2007).

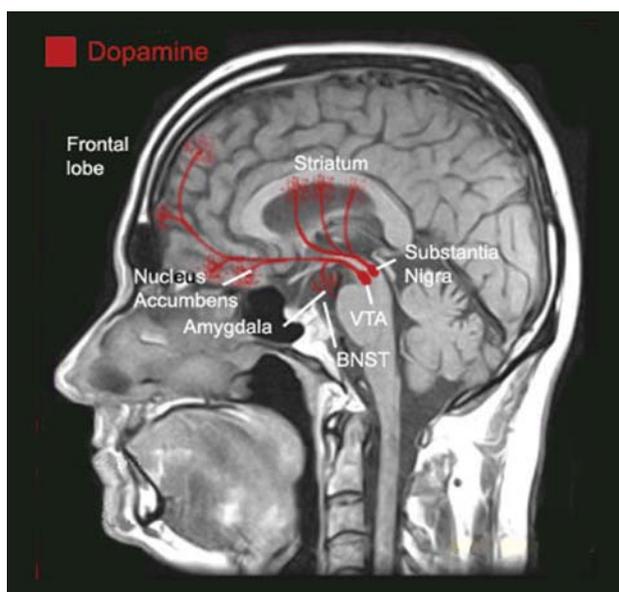


Figura 1. Principali strutture cerebrali coinvolte nella dipendenza.

Le principali scoperte sono state fatte lungo due direttrici (Halligan et al. 2007):

1. l'identificazione e la comprensione del funzionamento delle principali componenti del cd. "circuito della gratificazione" o del "rinforzo" con studi su modelli animali;
2. la comprensione – attraverso lo sviluppo della ricerca nel campo delle neuroscienze cognitive – del processo di elaborazione dell'informazione da parte della corteccia cerebrale umana.

Una convergenza di queste aree di indagine ci dà la possibilità di comprendere sempre meglio i processi che stanno alla base degli effetti delle sostanze psicoattive sugli esseri umani, anche per quanto attiene ai risvolti del contesto sociale. Ad esempio l'area di ricerca emergente della cd. neuroeconomia si propone di studiare le basi cognitive del processo decisionale razionale all'interno di una teoria economica (Robbins et al. 2007). Allo stesso modo l'applicazione di alcuni aspetti della teoria neurale delle decisioni umane ci consente di comprendere meglio le ragioni del comportamento delle persone dipendenti da sostanze.

La nostra comprensione di come le sostanze psicoattive agiscano sulle funzioni cerebrali include una crescente chiarificazione dei loro effetti a lungo termine sia a livello neurale che comportamentale (Thomas et al. 2003). La maggiore o minore vulnerabilità all'uso e alla dipendenza da sostanze sembra avere radice nelle differenze individuali fra le persone, che dipendono tanto da fattori genetici quanto da fattori ambientali, particolarmente importanti nel periodo della maturazione cerebrale (età evolutiva).

Il futuro impatto positivo delle neuroscienze in termini di maggiore conoscenza del fenomeno per la messa

a punto di programmi di prevenzione e di cura sempre più efficaci dipenderà da quanto e in che modo questa "disciplina di confine" riuscirà a mettere insieme le competenze specialistiche delle discipline più tradizionali quali le scienze cognitive, la neuropsicologia, la neurobiologia, la genomica, ma anche delle discipline più prettamente orientate allo studio del contesto sociale.

In pratica, stiamo assistendo a una rivoluzione concettuale di portata storica: sebbene alcuni ancora considerino la dipendenza una questione esclusivamente morale o sociale, la crescente evidenza scientifica ci suggerisce invece di considerarla una **malattia del cervello**, cronica ma curabile, conseguente all'assunzione ripetuta di alcol e droghe (Volkow et al. 2003).

In questo contributo passeremo in rassegna la recente letteratura in materia di neuroscienze delle dipendenze, evidenziando gli aspetti – a nostro giudizio – più significativi dei risultati della ricerca internazionale.

LE SCOPERTE FONDAMENTALI SUL FUNZIONAMENTO DEL CERVELLO

La comunicazione all'interno del cervello avviene principalmente attraverso il rilascio di neurotrasmettitori. Alcuni agenti fra cui droghe, sostanze alimentari, stimolazione magnetica ad esempio, influiscono sulla neurotrasmissione. Le sostanze psicoattive agiscono sui sistemi chimici del cervello. Questi sistemi chimici modulano il nostro comportamento ma, allo stesso tempo, vengono a loro volta modificati dal comportamento stesso, cosicché diverse tipologie di comportamento, dall'alimentazione compulsiva al gioco d'azzardo, all'apprendimento, alla meditazione per esempio possono influenzare il funzionamento dei sistemi chimici del nostro cervello (Halligan et al. 2007).

I neurotrasmettitori

Negli ultimi 50 anni l'elenco dei neurotrasmettitori conosciuti si è esteso da 2 a più di 60 (Cooper et al. 2002, Feldman et al. 1997). I neurotrasmettitori includono aminoacidi, monoamine e peptidi, strutturalmente più complessi. La scoperta di nuovi neurotrasmettitori è andata di pari passo con la "mappatura" dei neuroni che li contengono, all'interno del cervello.

Queste sostanze non sono distribuite omogeneamente nel sistema nervoso centrale (SNC), ma sono contenute all'interno di tratti e gruppi di cellule specifiche che sono organizzate in architetture complesse a formare sistemi cerebrali distinguibili ma interconnessi. Inoltre, a livello sinaptico, queste sostanze interagiscono come "ligandi" con complesse molecole di proteine ubicate sulle membrane neuronali chiamati recettori, ai quali si legano appunto e trasmettono i propri segnali (Kandel et al. 2000, 2005, Bear et al. 2006).

Neurotrasmettitori	Distribuzione nel SNC	Funzioni modulate	Droghe interferenti
Dopamina	Mesencefalo, area tegmentale ventrale (VTA), corteccia cerebrale, ipotalamo	Piacere, gratificazione, movimento, attenzione, memoria	Cocaina, metamfetamina, amfetamina NB: nella dipendenza virtualmente tutte le droghe inducono direttamente o indirettamente un aumento della dopamina nei cd. "circuiti della gratificazione"
Serotonina	Mesencefalo, VTA, corteccia cerebrale, ipotalamo	Umore, sonno, desiderio sessuale, appetito	MDMA (ecstasy), LSD, cocaina
Noradrenalina	Mesencefalo, VTA, corteccia cerebrale, ipotalamo	Processo sensoriale, movimento, sonno, umore, memoria, ansia	Cocaina, metamfetamina, amfetamina
Oppioidi endogeni (endorfine, encefaline)	Ampiamente distribuiti nel cervello (le regioni variano per tipo di recettori), midollo spinale	Analgesia, sedazione, funzioni corporee, umore	Eroina, morfina, antidolorifici
Acetilcolina	Ippocampo, corteccia cerebrale, talamo, gangli basali, cervelletto	Memoria, arousal, attenzione, umore	Nicotina
Cannabinoidi endogeni (anandamide)	Corteccia cerebrale, ippocampo, talamo, gangli basali	Movimento, cognizione, memoria	Marijuana
Glutammato	Ampiamente distribuito nel cervello	Attività neuronale (incremento), cognizione, apprendimento, memoria	Ketamina, fenciclidina, alcol
Acido gamma-aminobutirrico (GABA)	Ampiamente distribuito nel cervello	Attività neuronale (decremento), ansia, memoria, anestesia	Sedativi, tranquillanti, alcol

Tabella 1. Neurotrasmettitori e dipendenza

Sinottico adattato da Sherman et al. 2007

Ci sono spesso diversi sottotipi di recettore per ciascun tipo di neurotrasmettitore, ampiamente distribuiti nel cervello, generalmente ma non sempre corrispondenti alla mappatura dei sistemi neurotrasmettitoriali. Una ulteriore complessità è data dalle variazioni nelle subunità proteiche che producono i recettori. I diversi effetti funzionali di sostanze quali la nicotina o le benzodiazepine ad esempio possono essere attribuite in parte a differenti sottotipi di recettori operanti preferenzialmente in regioni particolari del cervello. In passato, la scoperta di sostanze psicoattive ha spesso anticipato la scoperta di ligandi naturali endogeni (es. le endorfine e le encefaline nel caso degli oppiacei), così come dei recettori ai quali essi si legano (Cooper et al. 2002).

Le azioni biofisiche dei neurotrasmettitori su recettori specifici va da effetti elettrochimici veloci a livello dei canali ionici di membrana, alla più lenta segnalazione

cellulare fra recettori associati a cascate biochimiche (secondi messaggeri) e alla trascrizione genica (Kandel et al. 2000, 2005, Bear et al. 2006).

I "network" neuronali

I neurotrasmettitori influenzano il funzionamento di densi e altamente organizzati set di connessioni, convenzionalmente chiamati "network neuronali", in due modi: agendo sulla segnalazione rapida all'interno del network in maniera eccitatoria o inibitoria; attraverso più lente e più estese modulazioni fra i nodi del network. Ciascun neurone è soggetto a diverse influenze da sistemi neurotrasmettitoriali distinti. Diversi disturbi neurologici e neuropsichiatrici hanno alla base patologie di natura chimica per le quali negli anni sono state messe a punto strategie di compensazione farmacologica (ma non solo)

dei sistemi deficitari: parliamo ad es. di Parkinson, Alzheimer, disturbi dell'umore, depressione, schizofrenia, sindrome di Korsakoff alcolica, ictus (Cools et al. 2001, Solanto et al. 2001, Citron et al. 2002, Levin et al. 2002, Lawrence et al. 2003, Walter et al. 2004).

Neuroni e apprendimento: il "potenziamento a lungo termine"

Uno degli sviluppi più promettenti della ricerca sperimentale nel campo delle neuroscienze è oggi rappresentato da un modello neuronale di apprendimento chiamato "potenziamento a lungo termine" (PLT): il PLT può avere luogo in forme differenti in diverse regioni del cervello, ma è stato studiato principalmente nell'ippocampo; il PLT dipende dal neurotrasmettitore aminoacidico glutammato, che agisce sui sottotipi recettoriali AMPA e NMDA (Thomas et al. 2003).

Sono stati sviluppati numerosi agenti che hanno capacità di influire sulla trasmissione glutamatergica, i quali hanno mostrato in laboratorio di avere positivi effetti sull'apprendimento sia su modelli animali sia sull'uomo: alcuni di questi sono attualmente in fase di trial clinici preliminari (Lynch et al. 2002).

Alcuni antagonisti dei recettori NMDA per il glutammato, quali la ketamina, hanno mostrato di possedere un altissimo potenziale di dipendenza (Tully et al. 2003). Il fenomeno degli effetti in soggetti normali che non presentano evidenti disfunzioni cerebrali non è ristretto alle sostanze che agiscono sui recettori del glutammato: effetti sono stati riscontrati infatti anche con molecole che agiscono sui sistemi colinergici, noradrenergici, serotoninergici e dopaminergici (Arnsten et al. 2002, Mignot et al. 2002, Mattay et al. 2003, Turner et al. 2004).

Alcuni di questi sistemi sono stati studiati per il ruolo fondamentale che rivestono nello sviluppo della dipendenza. Il bisogno di assumere sostanze capaci di potenziare l'attivazione del sistema di rinforzo dopaminergico (cd. della gratificazione) può spiegare perché alcune persone usano cocaina e altri stimolanti psicomotori che agiscono principalmente su di esso. L'euforia indotta da cocaina e droghe similari può dipendere dai bassi livelli iniziali di recettori DAD2 striatali, come ben visualizzato con tomografia a emissione di positroni (PET), corrispondente a bassi livelli basali di umore. Lo stesso accade in persone affette da dipendenze comportamentali quali il gioco d'azzardo patologico (Volkow et al. 1999, Reuter et al. 2005).

IL FRAMEWORK DI RIFERIMENTO PSICOLOGICO VIENE CONFERMATO DALLE NEUROSCIENZE

L'azione motivata e i "rinforzi"

L'azione motivata può essere esaminata studiando il condizionamento sperimentale, processo nel quale gli ani-

mali alterano il loro comportamento quando vi è corrispondenza contingente fra comportamento e rinforzo (Thorndike 1911). L'apprendimento su rinforzo, che al suo livello più semplice è la capacità di apprendere un'azione sulla base di significativi rinforzi quali gratificazioni o punizioni, è stato studiato per lunghi anni (Thorndike et al. 1905, Grindley et al. 1932, Guthrie et al. 1935, Skinner et al. 1938, Hull et al. 1943, Minsky et al. 1961, Haykin et al. 1999, Russel et al. 1995).

Gli eventi che rafforzano risposte precedenti sono considerati rinforzi positivi, mentre eventi la cui rimozione rafforza risposte precedenti sono considerati rinforzi negativi (Skinner 1953). Comunque, per spiegare e non solo descrivere il comportamento, devono essere considerati i processi interni quali la motivazione: infatti stati motivazionali centrali quali ad esempio la fame e la sete influiscono fortemente sulla variabilità comportamentale (Erwin et al. 1979, Toates 1986, Ferguson 2000).

La moderna neuropsicologia riconosce che sono diversi i processi che contribuiscono a un singolo atto quale quello di premere una leva per ricevere cibo o droga (vedi esperimenti di laboratorio su modelli animali). Dai ratti agli umani le azioni dirette a uno scopo sono basate sulla conoscenza della relazione fra una azione e le sue prevedibili conseguenze e del valore attribuito a queste ultime: in altre parole, si agisce in funzione del valore che per noi hanno le conseguenze dell'azione. I fattori in gioco ovviamente sono di ordine cerebrale e ambientale. Così come vi è più di un sistema di valori, vi è più di una strada all'azione e non tutte le azioni sono dirette a uno scopo (Colwill 1990, Rescorla 1990a, 1990b, Dickinson A. 1994, Dickinson R.M. 1994)

Le abitudini

Con il tempo e con l'apprendimento le azioni possono diventare abitudini, cioè azioni elicetabili da associazioni dirette fra stimolo e risposta (S-R). Le abitudini sono meno flessibili del comportamento diretto a uno scopo perché le rappresentazioni che le caratterizzano non contengono informazioni su quali saranno le conseguenze finali dell'azione e non possono essere prontamente modificate in caso di cambiamento della desiderabilità di una particolare conseguenza. Allo stesso tempo le abitudini risultano molto importanti nella vita quotidiana perché consentono, in contesti familiari, di ridurre il carico cognitivo richiesto dai comportamenti diretti a uno scopo, con liberazione di risorse utili ad altri processi mentali e comportamentali (Adams 1982, Garcia 1989, Balleine 1991).

Gli stimoli che predicono una gratificazione possono diventare stimoli condizionati (SC) se associati con la gratificazione (che rappresenta lo stimolo incondizionato, SI) attraverso un processo di apprendimento associativo pavloviano: gli stimoli condizionati pavloviani possono influenzare direttamente il comportamento

strumentale (pavlovian instrumental transfer, PIT) e servire come obiettivi del comportamento, cioè come rinforzo condizionato (Estes 1948, Lovibond 1983, Cardinal et al. 2002).

Le principali teorie psicologiche della dipendenza

In questo contesto, le diverse teorie (complementari fra loro) della dipendenza da alcol e droghe possono essere così riassunte:

1. **Effetti positivi¹ delle droghe, “automedicazione” impropria, tolleranza:** le sostanze vengono assunte per i loro effetti positivi quali ad es. l'euforia indotta e l'espansione del campo di esperienza (Wikler 1965, 1973); le sostanze vengono anche utilizzate quale automedicazione impropria per modificare ad es. l'umore o la performance sociale (Uhlenhuth et al. 1981, Khantzian 1985, de Witt et al. 1986, Weis et al. 1986, Castaneda et al. 1994, Altman et al. 1996, Mitchell et al. 1996, Markou et al. 1998, Newhouse et al. 2004); la tolleranza è un fenomeno fisiologico che spinge la persona ad assumere sempre maggiore quantità di droga per ottenere lo stesso effetto, dovuto alla riduzione della biodisponibilità (tolleranza metabolica), alla riduzione della capacità di risposta dei recettori e dei processi fisiologici intracellulari (tolleranza farmacodinamica) o a un meccanismo di tipo compensatorio (tolleranza comportamentale). La tolleranza in genere si sviluppa con l'uso ripetuto delle sostanze ma per alcune di esse, la cocaina in particolare, tale effetto si può sviluppare anche con una unica assunzione e ciò spiegherebbe le cd. “abbuffate” di cocaina (Fischman 1989). La tolleranza farmacodinamica si riscontra in generale in tutte le tipologie di droghe: oppiacei, cocaina, etanolo, amfetamine, nicotina, ecc. Una componente fondamentale della dipendenza è proprio lo sviluppo di tolleranza, comportamentale e neuroanatomica (Solomon et al. 1974, Siegel 1975, Siegel 1976, Krasnegor 1978, Dafters et al. 1982, Siegel et al. 1982, Koob et al. 1989, Epping Jordan et al. 1998, Weiss et al. 1992, Maisonneuve et al. 1994, Siegel 1999).
2. **Condizionamento e sensibilizzazione:** stimoli condizionati associati agli aspetti piacevoli dell'assunzione (ambienti, persone, stati di umore) possono agire quali promotori della stessa, inducendo craving e ricadute nelle persone dipendenti; la sensibilizzazione, che rappresenta l'inverso della tolleranza, si verifica quando l'uso ripetuto di una droga porta a un potenziamento dei suoi effetti: è legata a condiziona-

menti ambientali e cambiamenti farmacodinamici nell'organismo (Siegel et al. 1988, Post et al. 1988, Pettit et al. 1990, Kalivas et al. 1998, Tiffany et al. 1990, Gawin et al. 1991, Robinson et al. 1993, Kenny et al. 2003).

3. **Astinenza e astinenza condizionata:** molte droghe, in particolare oppiacei e alcol, portano a potenti sindromi astinenziali, in un circolo vizioso che spinge ad assumere nuovamente droga per alleviare i sintomi dell'astinenza stessa; in questo fenomeno hanno un ruolo chiave sia i processi fisiologici sia i processi di apprendimento: così come la fame incrementa l'impatto edonico del cibo, che insegna all'animale che il comportamento a maggiore valore in tale condizione è quello della ricerca del cibo, allo stesso modo i ratti di laboratorio imparano che l'eroina ha un valore elevato nello stato astinenziale; in pratica, durante l'astinenza l'apprendimento opererebbe per la droga alla stregua di un rinforzo naturale. In particolare la cocaina, dopo l'assunzione, induce spiacevoli effetti sul tono dell'umore che spingono a nuove assunzioni (Golberg et al. 1967, Solomon et al. 1974, O'Brien et al. 1975, O'Brien et al. 1977, Solomon et al. 1980a, Solomon et al. 1980b, Bozarth et al. 1984, Koob et al. 1988, Bechara et al. 1998, Berridge et al. 1991, Markou et al. 1991, Cabanac et al. 1992, Knackstedt et al. 2002, Koob et al. 2004).
4. **Apprendimento di abitudini:** le droghe possono attivare i sistemi di apprendimento di abitudini, cosicché le azioni che portano all'assunzione vengono direttamente rinforzate creando potenti abitudini S-R; una caratteristica delle risposte abituali è che queste persistono anche in caso di riduzione del valore del rinforzo, tanto da risultare compulsive quando si verificano a livelli esageratamente alti, indipendenti dal valore dell'obiettivo. Nel caso della cocaina ad es., sebbene la ricerca della sostanza possa considerarsi azione diretta a un obiettivo, spesso la risposta a questa droga può divenire più abituale delle risposte ai rinforzi naturali (APA 1994, O'Brien et al. 1996, Tiffany et al. 1998, Robbins et al. 1999, Everitt et al. 2001, Olmsted et al. 2001, Dickinson et al. 2002, Everitt et al. 2002, Miles et al. 2003, Vanderschuren et al. 2004).

Alla luce di questo framework di riferimento, in una prospettiva comportamentale, le persone dipendenti da alcol e sostanze “soppeserebbero” costi e benefici dell'assunzione, mostrando processi decisionali disfunzionali quali ad es. la preferenza per obiettivi di breve periodo rispetto a obiettivi di lungo periodo e inconsistenza di scelta: in questo frangente giocherebbe un ruolo importante tanto la loro maggiore predisposizione per obiettivi a breve termine rispetto alle altre persone (vulnerabilità comportamentale) quanto i cambiamenti deficitari indotti nei loro processi decisionali da parte delle sostanze

¹ Il termine “positivo” viene utilizzato non in senso valoriale ma per indicare aggiunte “produttive” e/o modificazioni di stati precedenti.

(Becker et al. 1988, Koob et al. 1998, Leshner et al. 1997, Ainslie et al. 2001).

Nessuno dei livelli esplicativi a cui si è fatto cenno risulta adeguato se considerato di per sé, ma tutti insieme (e in convergenza con i risultati delle altre discipline che andremo a considerare) possono contribuire a spiegare una patologia particolarmente complessa qual è la dipendenza da alcol e droghe.

LE BASI NEURALI DELLE DIPENDENZE

Come le strutture neurali rispondono a eventi piacevoli e avversi

Progressi considerevoli sono stati fatti nello stabilire alcuni dei meccanismi con i quali le strutture neurali rispondono a eventi piacevoli e avversi. Queste strutture possono essere comparate direttamente con i processi fisiologici che influiscono sulle risposte alla gratificazione studiando modelli animali e l'uomo. Numerose strutture limbiche, corticali e sottocorticali del cervello sono risultate avere un ruolo chiave nella valutazione del valore dei rinforzi e degli stimoli che li prospettano e nelle azioni dirette a ottenerli (Cardinal et al. 2002).

La rilevanza di queste strutture limbiche, corticali e sottocorticali del cervello nella dipendenza è stata presa in considerazione in molti studi: le più accreditate teorie della dipendenza postulano un "cortocircuito" o "dirottamento" dei meccanismi neurali alla base della gratificazione e della motivazione da parte delle sostanze che entrano nell'organismo (Tiffany et al. 1990, Grace et al. 1995, White et al. 1996, Phillips et al. 2003).

Le strutture e le funzioni coinvolte nella dipendenza

Una rappresentazione schematica dei sistemi cerebrali che localizza le strutture e le funzioni coinvolte nello sviluppo della dipendenza è mostrato in *Figura 2* (Robbins et al. 2007).

Vi possiamo distinguere:

1. **stimoli condizionati** associati alla droga: amigdala basolaterale e formazione ippocampale con un ruolo dell'amigdala basolaterale nella mediazione del rinforzo condizionato e dell'amigdala centrale nell'arousal condizionato (pavlovian arousal);
2. **azioni dirette a uno scopo** (associazione azioni – risultati): presuppongono l'interazione della corteccia prefrontale con altre strutture, quali il nucleo accumbens;
3. **abitudini** (apprendimento S-R): striato dorsale; sia il punto 2 che il punto 3 comportano interazioni modulate da dopamina fra le proiezioni corticali e lo striato;
4. **controllo esecutivo**: aree corticali prefrontali;
5. **craving** e processi soggettivi: attivano corteccia orbitale e giro del cingolo anteriore, ma anche strutture

dei lobi temporali fra cui l'amigdala (dimostrato da studi fMRI);

6. **comportamento**: deflusso striatopallidale ventrale e dorsale attraverso il tronco dell'encefalo e il circuito a *loop* talamocorticale;
7. **spirali**: serie di interazioni a spirale fra striato e neuroni dopaminergici mesencefalici organizzati in progressione ventrale-dorsale;
8. **sensibilizzazione**: potenziamento di risposte alla droga e risposte condizionate quale conseguenza dell'esposizione precoce alle sostanze, alla base delle teorie della dipendenza e della ricaduta.

La scoperta che ratti, in determinate condizioni sperimentali, si prodigavano per stimolare elettricamente alcune regioni del proprio cervello (auto-stimolazione intracranica, ICSS) è risultata di portata storica (Olds et al. 1954). Molti siti di stimolazione erano localizzati nelle **vie dopaminergiche** che comprendono la **substantia nigra pars compacta (SNc)**, l'**area tegmentale ventrale (VTA)**, le **regioni limbiche** quali il **nucleo accumbens (NAc)** dello **striato ventrale** e la stimolazione veniva ridotta significativamente dopo deplezione di alcune di queste strutture (Fibiger et al. 1987). La velocità con la quale i ratti apprendevano a rispondere all'ICSS è correlata con il grado di potenziamento sinaptico degli afferenti corticali sui neuroni dello striato, potenziamento che richiede recettori per la dopamina (Reynolds et al. 2001).

La scoperta che stimolazioni profonde del cervello e la stimolazione magnetica transcranica possono influire sulle abilità cognitive, gli affetti e le performance motorie negli umani è stato un altro passo importante della ricerca sull'alterazione delle funzioni cerebrali umane. Ad esempio, la stimolazione profonda dei nuclei subtalami sembra avere effetto benefico in caso di Parkinson grave e può avere applicazione anche in caso di disturbo ossessivo compulsivo e depressione clinica (George et al. 2003).

Il ruolo della dopamina e dell'accumbens

Una prima intuizione sul fatto che gli aspetti piacevoli della gratificazione sarebbero mediati dall'accumbens dopaminergico ha forti prove sperimentali (Wise 1981, 1982, 1985). La dopamina viene rilasciata in risposta a rinforzi appetibili (Fiorino et al. 1993, Wilson et al. 1995, Schultz et al. 1997, 1998a, 1998b, 2000, Berridge et al. 1998, Ito et al. 2000, Datta et al. 2002, Carrel et al. 2004, Young et al. 2004).

Gli agonisti della dopamina all'interno dell'accumbens contribuiscono al rinforzo (Phillips et al. 1994). Gli animali possono modellare la propria assunzione di droga per mantenere alti i livelli di dopamina nell'accumbens (Pettit et al. 1989). Alcuni aspetti delle risposte naturalmente rinforzate e/o rinforzate con la droga

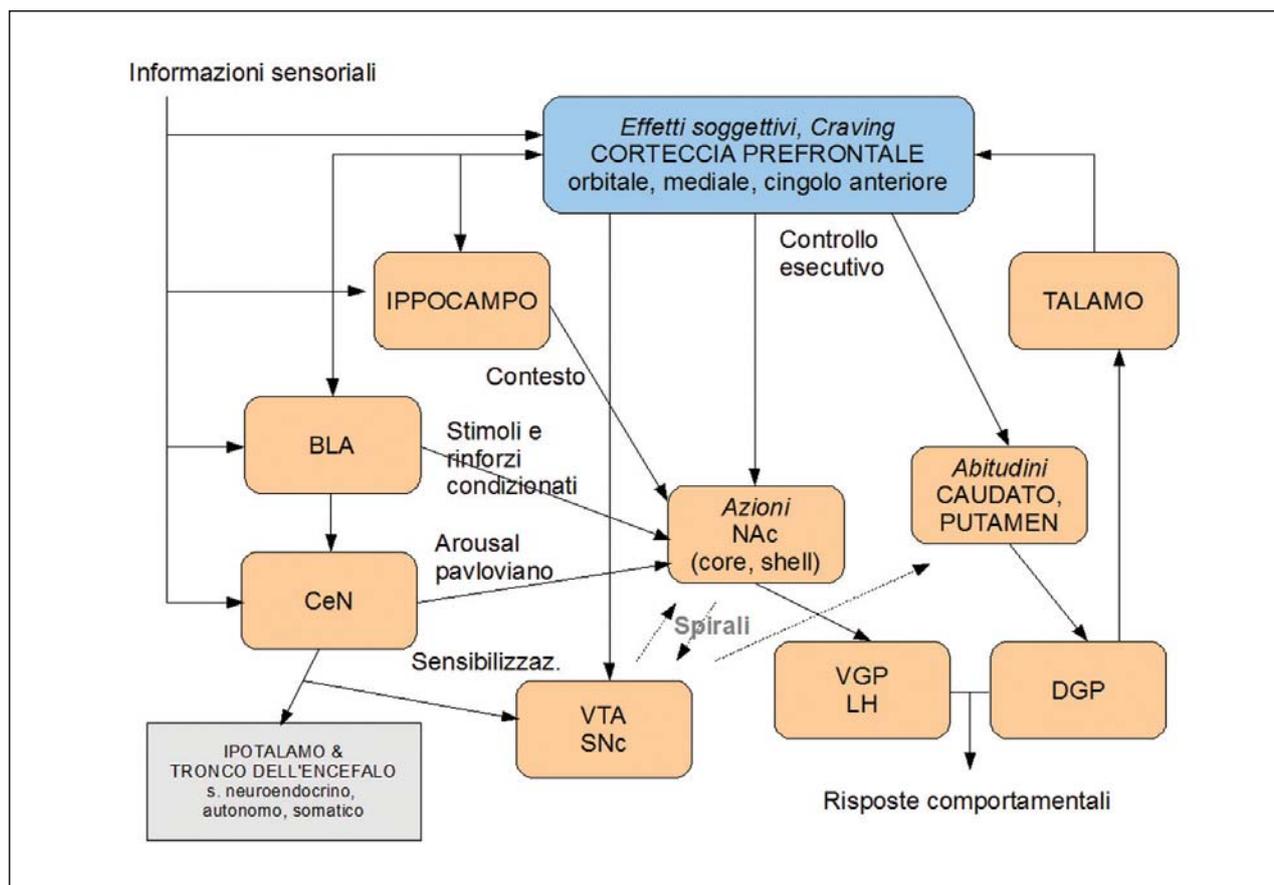


Figura 2 – Sistemi cerebrali implicati nello sviluppo della dipendenza

Abbreviazioni: BLA: amigdala basolaterale; CeN: nucleo centrale dell'amigdala; VTA: area tegmentale ventrale; SNc: substantia nigra pars compacta; DGP: globo pallido dorsale; NAc: nucleo accumbens; VGP: globo pallido ventrale (Adattato da Robbins et al. 2007).

hanno la loro radice nell'accumbens (Pettit et al. 1984, Caine et al. 1994, Baker et al. 1998, Ikemoto et al. 1999, Dickinson et al. 2000, Parkinson et al. 2002, Salamone et al. 2002, 2003).

Comunque la dopamina dell'accumbens non medierebbe il "piacere", sebbene il suo rilascio correli con l'attivazione di altri sistemi che lo fanno (Ettenberg et al. 1982, Fibiger et al. 1988, Robbins et al. 1992). Misurata con tecniche di microdialisi la dopamina verrebbe rilasciata anche in risposta a stimoli avversi, stimoli condizionati che li anticipano e altri stimoli salienti, cosa che farebbe supporre un suo ruolo più generale nell'ambito della motivazione (Salomone 1994, Horvitz et al. 2000).

La dopamina sarebbe coinvolta anche nell'apprendimento di questo approccio di risposta, molto probabilmente sotto il controllo del nucleo centrale dell'amigdala (Parkinson et al. 2000, Hall et al. 2001, Cardinal et al. 2002). La valutazione edonistica delle gratificazioni di per sé (*liking*), invece, non dipenderebbe dai processi dopaminergici ma da meccanismi oppioidi che hanno luogo nell'involucro dell'accumbens (NAcSh) e da altri sistemi nel pallido e nel tronco dell'encefalo (Pecina et al. 1997, Berridge 2000, Kelley et al. 2002, Pecina et al. 2003).

Altri agonisti oppioidi nell'accumbens influenzano la preferenza alimentare, aumentando l'assunzione di cibi altamente gradevoli al palato quali grassi, dolci, sale ed etanolo, mentre l'ingestione cronica di cioccolato indurrebbe adattamenti all'interno del sistema oppioide dell'accumbens (Zhang et al. 2000, Kelley et al. 2002, 2003, Zhang et al. 2002, Will et al. 2003).

La nozione che il piacere sarebbe mediato dai recettori dei soli nuclei sottocorticali risulta eccessivamente riduttiva: l'attività in questi circuiti è probabilmente soggetta a ulteriori processi che avvengono a livello corticale, prefrontale in particolare. La nozione che la dopamina ha un ruolo chiave nell'apprendimento di connessioni S-R trova fondato sostegno in numerosi studi. Essa modula la trasmissione corticostriatale con effetti anche di lungo periodo. La combinazione di attività presinaptica e postsinaptica normalmente induce depressioni di lungo termine delle sinapsi corticostriatali ma se lo stesso pattern di attività è appaiato con impulsi di dopamina, le sinapsi attive vengono rinforzate (Reynolds et al. 2002). I rinforzi naturali, le droghe e gli stimoli condizionati inducono incrementi nel rilascio di dopamina nell'accumbens (Datla et al. 2002, Ito et al. 2002, Carelli et al. 2004, Young et al. 2004).

I neuroni dopaminergici scaricano in risposta a gratificazioni inaspettate o stimoli inattesi che anticipano gratificazioni (Schultz et al. 2000). Questi neuroni possono essere un segnale che avvia un processo di apprendimento (*teaching signal*) in merito alle azioni che portano a gratificazioni. Allo stesso modo, l'accumbens risponde a gratificazioni anticipate (Knutson et al. 2001, de la Fuente et al. 2002, Reynolds et al. 2002, Cromwell et al. 2003, Elliott et al. 2003, Bjork et al. 2004, Zink et al. 2004, McClure et al. 2008).

I target dei neuroni dopaminergici influenzano il comportamento strumentale. Le strutture che imparano da questi teaching signals probabilmente includono lo striato dorsale e la corteccia prefrontale (PFC). Il blocco dei recettori NMDA per il glutammato all'interno dell'accumbens hanno mostrato di ritardare l'apprendimento strumentale per il cibo. Il blocco contemporaneo dei recettori NMDA e DAD1 nell'accumbens non consente apprendimento. Dopo l'apprendimento della risposta, il blocco dei recettori NMDA nell'accumbens non danneggia la performance (Kelley et al. 1997, Smith-Roe et al. 2000, Baldwin et al. 2002).

È altresì chiaro che l'accumbens non ha un ruolo soltanto nel condizionamento strumentale semplice ma supporta la motivazione comportamentale, specialmente quando innescato da stimoli condizionati pavloviani o quando i rinforzi vengono posticipati o richiedono particolare sforzo per essere ottenuti. L'accumbens inoltre non avrebbe un ruolo essenziale nelle azioni dirette a uno scopo ma sembra essere fondamentale per alcuni aspetti motivazionali in risposta a gratificazioni in situazioni di vita reale. Le basi neurali del rinforzo condizionato sono state studiate con una procedura di "acquisizione di una nuova risposta" in quei soggetti che agivano solo per uno stimolo condizionato precedentemente associato a rinforzi naturali quali cibo o acqua. Questi studi dimostrano l'importanza dell'amigdala basolaterale (BLA) e del core dell'accumbens nella abilità di risposta normale ai rinforzi condizionati (Cador et al. 1989, Burns et al. 1994, Everitt et al. 2000).

In un contesto naturale le gratificazioni sono spesso disponibili solo dopo un certo lasso di tempo, richiedono sforzo considerevole per essere ottenute e sono segnalate da stimoli ambientali. In queste situazioni l'accumbens ha un ruolo chiave nei diversi processi che richiedono motivazione, come dimostrato anche da studi di neuroimmagine funzionale negli umani (Knutson et al. 1999, Corbit et al. 2001, Baldwin et al. 2002, de Borchgrave et al. 2002, Hernandez et al. 2002, Fiorillo et al. 2003, Schultz et al. 2004, Cardinal et al. 2005).

Il ruolo della corteccia prefrontale

La corteccia prefrontale (PFC), in particolare la PFC prelimbica, è necessaria ai ratti per rappresentare le relazioni tra le azioni e le loro conseguenze. Nella PFC l'ac-

quisizione di risposte strumentali viene interrotta bloccando i recettori NMDA e DAD1 nella PFC (Balleine et al. 1998, Baldwin et al. 2002, Corbit et al. 2003).

Le neuroscienze cognitive hanno dimostrato che la PFC è importante nei processi di volontà. La PFC è anche implicata nella estinzione della risposta quando uno stimolo condizionato o una risposta non viene più accoppiata al rinforzo. Bisogna tenere presente che estinzione non significa disapprendimento, ma nuovo apprendimento di associazioni inibitorie (Mackintosh et al. 1974, Delamater et al. 2004).

Lesioni della corteccia prefrontale mediale ventrale interferiscono con l'estinzione del freezing condizionato pavloviano nel ratto; la PFC interagisce con l'amigdala, un importante sito di associazione stimoli condizionati – stimoli incondizionati in questo compito e può sopprimere il freezing condizionato quando risulta non più appropriato (Garcia et al. 1999, Davis et al. 2000, LeDoux et al. 2000, Quirk et al. 2003, Rosenkranz et al. 2003).

Questi processi motivazionali e di apprendimento risultano particolarmente significativi in alcune dipendenze e la loro modificazione potrebbe avere un potenziale terapeutico. L'esistenza di sistemi cerebrali paralleli dissociabili che mediano il controllo associativo nella dipendenza si sposa con la classica dicotomia comportamentale fra apprendimento pavloviano e apprendimento strumentale.

I processi paralleli multipli

Numerose autorevoli teorie sulla dipendenza hanno postulato l'esistenza di processi paralleli multipli, ognuno con la sua propria base neurale, al contempo modulare e interattiva (Phillips et al. 2003).

I sistemi dopaminergici vengono influenzati da tutti i tipi di droga (stimolanti, oppioidi, alcol, nicotina, ecc.) così come dai rinforzi naturali quali il cibo. Infatti, sia il cibo che le droghe incrementano i livelli di dopamina dell'accumbens ma la risposta della dopamina alle droghe provoca un processo di abitudine diverso rispetto a quello del cibo. La somministrazione di psicostimolanti direttamente nell'area tegmentale ventrale (VTA) produce sensibilizzazione, ipersensibilità alla dopamina nell'accumbens e potenziamento della risposta a stimoli condizionati associati alla gratificazione (Harmer et al. 1999, Taylor et al. 1999). In modelli animali di comportamento di ricerca della droga controllati da stimoli associati alla sostanza, lesioni all'interno dell'accumbens o una interruzione della sua neurotrasmissione glutammatergica riduce la ricerca di droga, probabilmente attraverso la riduzione dell'impatto motivazionale degli stimoli condizionati (Di Ciano et al. 2001, Hutcheson et al. 2001).

I recettori DAD3 sono particolarmente presenti nell'accumbens e nell'amigdala: in modelli animali è stato dimostrato che antagonisti e agonisti parziali dei recet-

tori D3 riducono la ricerca di cocaina controllata da stimolo o la ricaduta (Pilla et al. 1999, Vorel et al. 2002, Cervo et al. 2003, Di Ciano et al. 2003).

Sensibilizzazione e rinforzi condizionati

Non è ancora perfettamente chiaro in che modo la sensibilizzazione contribuisca alla dipendenza umana ma è stato proposto che una risposta sensibilizzata a stimoli associati alla droga contribuisce al *craving* (Sax et al. 2001). Nei modelli animali la sensibilizzazione alla droga potenzia le risposte al cibo e a stimoli condizionati per il cibo, mentre nella dipendenza umana la risposta a rinforzi non legati alla droga diminuisce rispetto al rinforzo per la droga che invece aumenta (APA 2000, Olausson et al. 2003, Vezina et al. 2004).

La nota capacità degli stimolanti di potenziare rinforzi condizionati dipende dall'integrità dell'innervazione dopaminergica dell'accumbens, specialmente del suo guscio (Taylor et al. 1984). Questo potrebbe spiegare perché le sostanze stimolanti risultino esse stesse un rinforzo. Allo stesso tempo, queste rinforzano gli effetti degli stimoli ambientali. L'importanza dei rinforzi condizionati è che questi consentono la mediazione e il mantenimento di lunghe "catene" comportamentali, inclusa la ricerca di droghe. L'autosomministrazione di nicotina in animali è difficile da acquisire in assenza di rinforzi condizionati, pertanto questi ultimi potrebbero essere parte di un potente complesso di stimoli, oltre alla droga, nel mantenimento dell'uso della stessa. Analogamente, un rinforzo mantenuto da stimoli condizionati precedentemente accoppiati all'assunzione di alcol può essere persistente e la capacità di mantenere la risposta è indipendente dalla droga. Ciò ci induce a ritenere che questa modalità di ricerca di droga rappresenti un'abitudine. L'impatto del rinforzo condizionato sulla ricerca di droga è persistente e relativamente difficile da estinguere e può mantenere la risposta indipendentemente dalla droga con cui era accoppiato: ciò suggerisce che dipende da un sistema neurale separato da quello che media gli effetti della droga (Kruzich et al. 2001, Caggiula et al. 2002, Shshan et al. 2002, Deroche-Gamonet et al. 2002, 2003, Di Ciano et al. 2003, Semenova et al. 2003, Di Ciano et al. 2004, Parkinson et al. 2005).

In modelli sperimentali di comportamenti dipendenti in cui rinforzi condizionati associati alla droga supportano e mantengono periodi prolungati di comportamenti di ricerca, l'integrità funzionale del sistema neurale che comprende l'amigdala basolaterale (BLA) e il core dell'accumbens (NAcC) è decisiva. Lesioni in BLA o in NAcC ma non nell'involucro dell'accumbens (NAcSh) compromettono fortemente l'acquisizione del comportamento di ricerca della cocaina (Ito et al. 2004).

In questi meccanismi vi è anche specificità neurochimica: il blocco dei recettori DA ma non quello dei recettori AMPA in BLA riduce la ricerca di cocaina controllata da stimoli.

Accade il contrario in NAcC, dove il blocco dei recettori AMPA ma non DA produce lo stesso effetto. Questi dati dimostrano che BLA e NAcC funzionano in modalità seriale come componenti di un sistema neurale che media queste influenze condizionate nella ricerca di droga (Di Ciano et al. 2004).

Il ruolo del sistema limbico

Studi di neuroimmagine funzionale su soggetti dipendenti da droghe hanno mostrato una forte attivazione dell'amigdala conseguente all'esposizione a stimoli associati a cocaina, eroina, cibo e sesso in una modalità correlata al *craving* (Grant et al. 1996). Altre regioni comunemente attivate da stimoli associati alla droga includono la corteccia cingolata anteriore, la corteccia orbitofrontale e, occasionalmente, l'accumbens. Questi dati dimostrano che sia negli animali che negli umani il circuito limbico striatopallidale corticale ventrale è associato ad apprendimento emozionale e processi collegati a *craving*, dipendenza e ricaduta (Sell et al. 1999, Garavan et al. 2000).

Lo sviluppo di abitudini S-R può dipendere dalla plasticità striatale dorsale che può dipendere dai recettori dopaminergici. L'equilibrio tra abitudini e comportamento diretto a un obiettivo può anche essere regolato dalla corteccia prefrontale e infralimbica, suddivisioni mostrate nella PFC del ratto. Recenti dati di neuroimmagine funzionale sull'uomo confermano l'ipotesi che lo striato ventrale e dorsale sono coinvolti in modo differente nell'apprendimento pavloviano e strumentale (Killcross et al. 2003, O'Doherty et al. 2004).

Il rilascio di dopamina nello striato dorsale in risposta a stimoli condizionati è un correlato di una consolidata ricerca di cocaina. Al contrario, tale rilascio di dopamina non è stato rilevato nella regione interna dell'accumbens. Dati elettrofisiologici mostrano che si osserva il rilascio di dopamina in tali aree quando lo stimolo condizionato viene presentato in un contesto inatteso. Studi sulla autosomministrazione cronica di cocaina condotti su primati mostrano un progressivo coinvolgimento dei domini striatali limbico, associativo, sensorimotorio, con cambiamenti autoradiografici evidenti prima nello striato ventrale, poi nello striato dorsale. Questi dati sostengono il concetto che può esserci una fase di apprendimento S-R o azione-risposta che precede l'apprendimento dell'abitudine.

Queste fasi possono essere mediate rispettivamente dallo striato dorsale e ventrale, attraverso una "cascata" di connettività neurale che collega questi diversi loop corticostriatali. In questo contesto, la dipendenza da droga è concepita come uno switch tra queste modalità di apprendimento, operante nel circuito corticostriatale, dal dominio striatale ventrale a quello striatale dorsale (Haber et al. 2000, Ito et al. 2000, Nader et al. 2002, Porrino et al. 2004).

LE "RICADUTE": COSA DICONO LE NEUROSCIENZE

Una caratteristica della dipendenza è la elevata probabilità di ricaduta nell'uso della sostanza, anche dopo un periodo più o meno lungo di astinenza, cioè di non assunzione volontaria o meno della droga.

Il modello animale della ricaduta: "extinction – reinstatement"

Il modello animale della ricaduta utilizza la procedura cd. di estinzione – ripresa dell'uso (extinction – reinstatement). La procedura classica prevede l'istruzione del ratto a premere una leva per autosomministrarsi della droga e poi di estinguere l'azione strumentale di pressione della leva con l'eliminazione della somministrazione della sostanza (Shaham et al. 2003).

Successivamente all'estinzione (extinction) tre fattori possono precipitare la ricaduta nei soggetti dipendenti e ripristinare la ricerca di droga (reinstatement):

1. esposizione a stimoli associati alla droga;
2. somministrazione sperimentale della stessa sostanza;
3. stress; solitamente una lieve scossa elettrica somministrata alle zampe dell'animale.

Dal punto di vista neurobiologico, questi modi di indurre ricaduta secondo il modello extinction – reinstatement sembra dipendere dal circuito striatopallidale corticoventrale. Sono stati condotti studi con cocaina, eroina, nicotina e altre sostanze (O'Brien et al. 1992, Shaham et al. 2003).

Il ripristino indotto da stimoli può essere prevenuto dall'inattivazione dell'amigdala basolaterale (BLA) e della corteccia prefrontale dorsomediale. Anche l'inattivazione della corteccia orbitofrontale (OFC) attenua il ripristino di ricerca di droga indotto da stimolo. L'iniezione sistematica di antagonisti dei recettori D1 e D3 per la dopamina blocca il reinstatement, così come possono fare infusioni di antagonisti dei recettori D1 e D3 nell'amigdala basolaterale ma non nell'accumbens. Anche se l'inattivazione dell'accumbens non attenua il reinstatement indotto da stimolo, questa struttura risulta importante per il rinforzo condizionato e in altre influenze pavloviane sul comportamento strumentale, mentre il blocco dei recettori AMPA sembra attenuare la ricerca di cocaina (Shaham et al. 2003).

I sistemi limbici striatopallidali corticoventrali risultano implicati nel controllo condizionato della ricerca di droga e nel reinstatement post-estinzione. Mentre la BLA media il ripristino di ricerca di droga successivamente all'esposizione a stimoli associati alla cocaina, l'ippocampo può essere alla base dell'impatto motivazionale di stimoli contestuali. La stimolazione tetanica dell'ippocampo induce un reinstatement della ricerca di cocaina precedentemente estinta in una modalità dipendente

dalla trasmissione di glutammato nella VTA. Questa modalità di stimolazione potrebbe mimare il processo attraverso il quale ha luogo il reinstatement quando gli animali vengono piazzati in un contesto associato con l'assunzione di droga, più che in risposta a stimoli di cocaina. L'inattivazione ippocampale dorsale attenua il reinstatement indotto dal contesto, così come accade nel caso di inattivazione della mPFC dorsale. Dunque l'amigdala avrebbe un ruolo nel condizionamento legato alla sostanza mentre la formazione ippocampica sarebbe coinvolta nel condizionamento legato agli stimoli contestuali. (Ciccocioppo et al. 2001, See et al. 2001, Vorel et al. 2001, Kalivas et al. 2003a, 2003b, Fuchs et al. 2004, 2005).

Studi elettrofisiologici e neurochimici in vivo hanno dimostrato che le proiezioni ippocampali, dell'amigdala e della PFC interagiscono nell'accumbens tramite modulazione dopaminergica mesolimbica e che, a loro volta, possono modulare il rilascio di dopamina. Perciò i meccanismi dell'ippocampo, dell'amigdala e della PFC possono influenzare la ricerca di droga attraverso le loro proiezioni convergenti all'accumbens, forse in competizione per l'accesso alle strategie di risposta sostenute da differenti loop cortico-striato-pallido-talamo-corticali. Il vigore del reinstatement della ricerca di cocaina aumenta con la durata dell'astinenza: ciò ci induce a ritenere che i neuroadattamenti conseguenti all'autosomministrazione cronica di questa sostanza e l'astinenza interagiscono con la motivazione a ricercare la cocaina quando stimoli legati alla sostanza sono presenti nell'ambiente (Blaha et al. 1987, Pennartz et al. 2000, Floresco et al. 2001).

L'effetto "incubazione"

Queste evidenze ci consentono di fare luce sui possibili meccanismi alla base della persistenza o della cd. "incubazione" della ricerca di cocaina che colpisce nel tempo dipendenti da cocaina astinenti. I meccanismi che stanno alla base di questo effetto di incubazione dipenderebbero dalla sovraregolazione delle vie di segnalazione della chinasi extracellulare regolata da segnale all'interno del nucleo centrale dell'amigdala (CeA) (Grimm et al. 2001, McFarland et al. 2001, Lu et al. 2005).

Perciò l'esposizione a stimoli associati alla cocaina incrementano la ricerca della sostanza e la fosforilazione della chinasi regolata da segnale (ERK) nel CeA ma non nella BLA, dopo diversi giorni di astinenza, cosicché l'effetto incubazione risulta correlato alla sovraregolazione della ERK nel CeA. L'inibizione della fosforilazione della ERK in CeA, ma non in BLA, dopo 30 giorni di astinenza riduce fortemente la ricerca di cocaina, laddove la stimolazione della stessa fosforilazione della ERK in CeA ma non in BLA aumenta la ricerca di cocaina dopo un giorno di astinenza. Perciò i meccanismi che mediano la ricaduta indotta da stimolo legato alla droga e il suo po-

tenziamento durante una astinenza prolungata sembrano dipendere da due meccanismi dissociabili, nella BLA e nel CeA rispettivamente. In studi neuroanatomici è stato dimostrato che il reinstatement indotto da droga può essere bloccato dall'inattivazione della VTA, della mPFC dorsale, del NAcC e del pallido ventrale, chiamato da alcuni ricercatori "subcircuito motorio". Inoltre gli antagonisti dei recettori dopaminergici infusi nella mPFC e nel NAcSh attenuano il reinstatement indotto da droga. Antagonisti dei recettori AMPA ma non degli NMDA nell'accumbens bloccano il reinstatement indotto da cocaina e, di contro, agonisti dei recettori AMPA infusi nell'accumbens riattivano la ricerca di cocaina (reinstatement) (Cornish et al. 2000, De Vries 2001).

L'effetto "stress"

Il reinstatement può essere indotto da eventi stressanti (stressor), quali ad esempio, in situazioni sperimentali, lievi scosse elettriche alle zampe dell'animale, deprivazione alimentare, somministrazione nel sistema nervoso centrale del fattore di rilascio della corticotropina (CRF). L'inattivazione della mPFC dorsale previene il reinstatement conseguente a scosse elettriche alle zampe: questa area della PFC è generalmente coinvolta nel reinstatement indotto da stimoli, droga e stress (McFarland et al. 2004).

Alcuni circuiti in particolare sembrano essere critici per l'effetto stress, quali il CeA, il nucleo della stria terminale (BNST) e il tegmento bulbare noradrenergico che innerva queste strutture (Shaham et al. 2000, Highfield et al. 2000).

Vi è consenso unanime nel ritenere che lo stress attiva i neuroni noradrenergici del bulbo e porta all'attivazione del sistema CRF all'interno del BNST e possibilmente del CeA. Come questo meccanismo sottocorticale neuroendocrino si interfaccia con la mPFC non è ancora chiarito, così come questo influenzi il circuito striatopallidale corticoventrale. La principale ragione che spinge a studiare la neurobiologia della ricaduta è la possibilità di mettere a punto in futuro trattamenti sempre più efficaci nel promuovere l'astinenza (Robbins et al. 2007).

NEUROADATTAMENTI, "CASCADE" INTRACELLULARI, PLASTICITÀ STRUTTURALE

Le "cascate" del circuito limbico corticostriatale

La somministrazione cronica di droghe risulta nell'induzione di "cascate" intracellulari all'interno del circuito limbico corticostriatale. Anche se droghe differenti agiscono su target recettoriali diversi sulla membrana cellulare, generalmente i loro effetti convergono su comuni vie di segnalazione. L'interazione fra la droga e il suo target induce l'apertura di canali ionici ligando dipendenti

oppure attiva recettori associati alla proteina G, in ogni caso dando luogo a cascate intracellulari (Koob et al. 1997). Una azione comune delle droghe è l'attivazione del fattore di trascrizione CREB e di componenti delle vie di segnalazione cAMP, quali adenilicicliasi (AC) e PKA (De Cesare et al. 2000, Rubino et al. 2000).

La CREB, che regola la trascrizione dei geni i cui promotori contengono l'elemento CRE, sembra essere un sito di convergenza di cascate intracellulari quando attivato dalla fosforilazione alla serina 133 da diverse proteinchinasi. Perciò alterazioni delle vie di trasmissione a CREB e cAMP possono rappresentare neuroadattamenti comuni indotti dai diversi tipi di droghe (Shaw-Lutchman et al. 2000).

Oppiacei e cannabinoidi inibiscono fortemente le vie AC e cAMP, producendo diminuzioni di CREB fosforilata. Al contrario, la somministrazione acuta di etanolo e di stimolanti aumenta l'attività della via di segnalazione cAMP. In ogni caso, all'acuta risposta intracellulare alle droghe si verifica sovraregolazione cronica delle vie di segnalazione cAMP accompagnata da tolleranza. Il passaggio da una acuta inibizione a una sovraregolazione cronica delle vie cAMP con ripetuta somministrazione di oppioidi non è ancora del tutto compreso, sebbene sia chiaro che esso comprenda adattamenti nelle proprietà della proteina G conseguenti alla sua ripetuta stimolazione e cambiamenti neuroadattivi della proteinchinasi. Sono stati identificati solo alcuni target che mediano gli effetti funzionali della sovraregolazione di cAMP e CREB (Yang et al. 1996, Liu e al. 2001, Pliakas et al. 2001).

Fra le proteine i cui livelli vengono incrementati da somministrazione cronica di droga in una modalità simile a quella della CREB vi sono la adenilicicliasi (AC), la tirosinidrossilasi (TH), l'enzima di regolazione della sintesi di dopamina (DA) e il peptide oppioide dinorfina. La dinorfina stimola i recettori k-oppioidi con conseguente inibizione del rilascio di DA; gli effetti della sovraregolazione della CREB sulla gratificazione per la droga vengono bloccati dagli antagonisti dei k-oppioidi. Studi post-mortem su pazienti cocainomani mostrano aumentati livelli di dinorfina nell'mRNA dello striato. La tolleranza può dunque essere in parte spiegata da neuroadattamenti nella segnalazione cAMP risultanti in una sovraregolazione della dinorfina (Lane-Ladd et al. 1997, Watts et al. 2002, Chao et al. 2002).

Il ruolo dell'area tegmentale ventrale

Ripetute somministrazioni di droghe portano a una sensibilizzazione, più che a una tolleranza, di alcuni effetti comportamentali e gratificatori delle droghe. L'area tegmentale ventrale (VTA) ha un ruolo chiave nell'inizio della sensibilizzazione comportamentale e adattamenti di lungo periodo nell'accumbens correlano con l'espressione della sensibilizzazione. Incrementi transitori delle

subunità GluR1 dei recettori per il glutammato nella VTA risultano importanti per l'innescamento del processo di sensibilizzazione. Il risultante persistente aumento della segnalazione a base di calcio e dell'attivazione della chinasi calcio-calmodulina dipendente (CaM-chinasi) detiene anch'essa un ruolo importante nella sensibilizzazione. La CaM-chinasi II stimola le vie di segnalazione della chinasi MAP (mitogen-activated protein), anch'essa coinvolta nella sensibilizzazione. La sensibilizzazione può anche essere mediata da una iporegolazione indotta da droga della famiglia di geni Homer (Vanderschuren et al. 2000, Thomas et al. 2000, Carlezon et al. 2002, Licata et al. 2003, Champiaux et al. 2004).

CREB, BDNF, delta-FosB: che cosa sono, cosa ci fanno nel cervello, cosa c'entrano con la dipendenza

Un neuroadattamento che ha interessato molti ricercatori è quello della sovraregolazione dell'antigene delta-FosB: i livelli di delta-FosB risultano aumentati nell'accumbens fino a 4 settimane dopo l'assunzione di droga, così come in caso di ripetuta assunzione. È stato infatti dimostrato che la sovraespressione di delta-Fos nell'accumbens sensibilizza risposte comportamentali e gratificatorie a cocaina e morfina, mentre la sua riduzione inibisce le risposte alla cocaina: nell'animale è stato dimostrato che l'assenza di fosB (fosB "knockout mice") non consente lo sviluppo di sensibilizzazione comportamentale (Chen et al. 2000, Keltz et al. 2000, Bibb et al. 2001, Nestler et al. 2001, Ghasemzadeh et al. 2003, Stock et al. 2003).

Topi carenti di CREB mostrano ridotta dipendenza da oppiacei: questo significa che le segnalazioni a base cAMP risultano importanti per lo sviluppo di tolleranza e dipendenza. La ricerca futura si focalizzerà sullo studio del downstream della CREB (Walters et al. 2001, Newton et al. 2002, Nestler et al. 2004, Valverde et al. 2004).

Neuroadattamenti implicati nella ricaduta includono l'espressione di AGS3 (un attivatore della proteina G) – il cui blocco previene appunto ricadute nella ricerca di cocaina – e un abbassamento dei livelli extracellulari di glutammato (attraverso la riduzione dello scambio cistina – glutammato), il riequilibrio dei quali previene anch'esso la ricaduta (Shalev et al. 2001, Baker et al. 2003, Bowers et al. 2004).

Con brevi periodi di astinenza si osservano aumenti transitori dell'attività della tirosinidrossilasi e dei livelli delle proteine cdk5 in VTA e aumenti persistenti dell'attività della PKA nell'accumbens. Ricadute indotte da stimoli legati alla droga mostrano un incremento progressivo tempo relato durante l'astinenza, in un processo di incubazione di comportamenti di ricerca di droga indotti da stimoli legati a cocaina, metamfetamina, eroina ecc. I cambiamenti a livello molecolare che correlano con questo "effetto incubazione" possono rivelarsi importanti per comprendere meglio la ricaduta nella ricerca di droga in-

dotta da stimoli legati alle sostanze (Grimm et al. 2002, Shepard et al. 2004).

Inoltre l'infusione del fattore neurotrofico BDNF in VTA induce ricerca di cocaina oltre e al di sopra del processo di incubazione illustrato poc'anzi, cioè potenzerebbe e renderebbe persistente l'incubazione, più che consentirne l'inizio. È noto il ruolo del BDNF nel potenziamento a lungo termine (LPT) che ha luogo nell'ippocampo, nell'apprendimento e nella memoria (Lu et al. 1997).

Vi è una similitudine fra i meccanismi molecolari della dipendenza da droga, dell'apprendimento e della memoria, in particolare per quanto riguarda la CREB. Inoltre la droga induce cambiamenti nella VTA e nell'accumbens che ricordano i modelli cellulari di potenziamento a lungo termine (LPT) e depressione a lungo termine (LTD).

Un fattore importante che accomuna i processi della dipendenza e quelli dell'apprendimento e della memoria è la loro "longevità". Però, anche se i neuroadattamenti molecolari descritti risultano di lungo periodo, non sono permanenti e non sembrano influire sulla compulsione e sulle ricadute dopo lunghi periodi di astinenza dall'uso di sostanze (Thomas et al. 2003).

Plasticità cerebrale strutturale e dipendenza

È sempre più condivisa nella comunità scientifica l'ipotesi che i cambiamenti morfologici che si verificano a livello delle strutture sinaptiche siano gli unici processi attraverso i quali la plasticità alla base della dipendenza, dell'apprendimento e della memoria possa portare a una quasi permanenza dei cambiamenti stessi (Nestler et al. 2002, Robbins et al. 2007).

Il BDNF è necessario per la crescita dei neuroni e il rimodellamento sinaptico associato con l'apprendimento e la memoria e il suo ruolo nell'incubazione e nella sensibilizzazione suggerisce che la plasticità morfologica può avere un ruolo chiave nello sviluppo della dipendenza da droga (Tyler et al. 2002, Grimm et al. 2003, Lu et al. 2003, 2004).

Molti geni sono implicati nella plasticità sinaptica e recentemente il ruolo del cdk5 nella plasticità permanente legata alla dipendenza ha destato grande attenzione nel mondo della ricerca. La cdk5, regolata da delta-FosB (fatto che getta un ponte fra gli adattamenti molecolari di lungo periodo e la plasticità permanente), media la proliferazione delle spine dendritiche dello striato in risposta all'assunzione cronica di cocaina: questi cambiamenti strutturali coinvolgono probabilmente i neurofilamenti, elementi architetturali del citoscheletro dei neuroni. Studi post-mortem su roditori e umani dipendenti da oppioidi mostrano iperfosforilazione delle proteine dei neurofilamenti (Ferrer-Alcon et al. 2000, Crombag et al. 2000, Norrholm et al. 2003, Chao et al. 2004).

I meccanismi alla base dei neuroadattamenti della morfologia sinaptica sarà uno dei temi principali della ricerca dei prossimi anni sulla plasticità di lungo periodo che media la dipendenza.

La riduzione della neurogenesi conseguente all'assunzione di droghe

La morfologia sinaptica può anche essere alterata dalla produzione di nuovi neuroni: è sempre più evidente che la neurogenesi gioca un ruolo importante nel neuroadattamento indotto da droghe. Alcuni recenti studi hanno dimostrato che l'esposizione cronica a droghe riduce la neurogenesi nell'ippocampo, analogamente a quanto avviene nella patologia depressiva. Al contrario, l'apprendimento e la memoria sono associati a un incremento della neurogenesi ippocampale. Uno degli effetti degli antidepressivi è proprio l'incremento della neurogenesi nell'ippocampo e la crescita neuronale. Riassumendo: il BDNF è associato con incubazione, ricaduta, sensibilizzazione e plasticità permanente; inoltre i neuroadattamenti avvengono anche all'interno del circuito limbico corticostriatale (Crews et al. 2003, Norrholm et al. 2003, Castren et al. 2004, Chao et al. 2004, Eisch et al. 2004, Hughes et al. 2004, Szman et al. 2005).

Possiamo (o potremo un domani) "manipolare" le memorie associate alla droga?

Una interessante prospettiva di ricerca è la possibile manipolazione delle memorie associate alla droga. Studi sul condizionamento alla paura hanno dimostrato che memorie precedentemente apprese di associazioni fra stimoli e risultati avversi possono essere annullate (Prybylowski et al. 1999, Nader et al. 2000, Eisenberg et al. 2003, Walker et al. 2003).

Questo indebolimento del riconsolidamento della traccia mnestica è stato anche osservato in diversi altri paradigmi nel contesto dell'apprendimento, anche su soggetti umani, e potrebbe essere esteso alla dipendenza. Stimoli ambientali associati alla droga elicitano forte craving e aumentano le probabilità di ricaduta in soggetti astinenti. La riduzione dell'impatto di questi stimoli attraverso l'annullamento del riconsolidamento della loro associazione con le droghe sarà una sfida importante nella ricerca futura. È stato dimostrato che le associazioni fra stimoli e droghe hanno gli stessi substrati neuroanatomici delle associazioni che operano nel caso ad esempio del condizionamento alla paura di cui si è fatto cenno e che un incremento di Zif268 nell'amigdala è fortemente correlato con il riconsolidamento di entrambi i tipi di associazione. Inoltre sembra che i meccanismi molecolari alla base del consolidamento della traccia mnestica e del suo riconsolidamento siano doppiamente dissociabili, almeno nell'ippocampo. In ambito clinico potrebbe dunque essere possibile in futuro inter-

venire sul riconsolidamento delle tracce mnestiche maladattive precedentemente apprese che risultano importanti nella dipendenza da droga (Bozon et al. 2003, Thomas et al. 2003, Lee et al. 2004, Suzuki et al. 2004, Wang et al. 2005).

LA DIPENDENZA IN FASE AVANZATA

Non solo dopamina: il ruolo della corteccia orbitofrontale e dell'amigdala nella "patologia della motivazione e della scelta"

Una recente rassegna di studi curata da Nora Volkow e Peter Kalivas sottolinea che, se da una parte la dopamina è di cruciale importanza per la gratificazione acuta e l'iniziazione alla tossicodipendenza, la dipendenza in fase avanzata è principalmente mediata da adattamenti cellulari nel giro del cingolo anteriore e nelle proiezioni glutamatergiche orbitofrontali al nucleo accumbens e può ben dirsi una "patologia della motivazione e della scelta" (Volkow & Kalivas 2005).

La plasticità patofisiologica nella trasmissione eccitatoria riduce la capacità della corteccia prefrontale di dare il via a comportamenti in risposta a gratificazioni biologiche e a fornire controllo esecutivo sulla ricerca della sostanza. Contemporaneamente la corteccia prefrontale risulta iper-reattiva rispetto allo stimolo della sostanza, che si traduce in un impulso glutamatergico sovralfisiologico nel nucleo accumbens, in cui le sinapsi eccitatorie riducono la propria capacità di regolare la neurotrasmissione. Gli adattamenti cellulari nell'innervazione glutamatergica prefrontale dell'accumbens favoriscono il carattere compulsivo di ricerca della sostanza nei soggetti dipendenti, diminuendo il valore delle gratificazioni naturali, diminuendo il controllo cognitivo (la "scelta") e incrementando l'impulso glutamatergico nella risposta allo stimolo associato alla sostanza (Volkow & Kalivas 2005).

Anche l'amigdala avrebbe un ruolo di primaria importanza in questo processo patologico: essa infatti ha un ruolo chiave nello stabilire le associazioni apprese tra eventi rilevanti dal punto di vista motivazionale e stimoli altrimenti neutri che diventano predittivi dell'evento (Everitt et al. 2003). Le interazioni tra il nucleo dell'amigdala basolaterale e quello centrale coinvolgono le associazioni autonome ed endocrine attraverso vie di proiezione dai nuclei centrali al tronco encefalico, l'ipotalamo e i neuroni dopaminergici dell'area tegmentale ventrale (Georges et al. 2001, McFarland et al. 2004).

Al contrario le proiezioni glutamatergiche dall'amigdala basolaterale alla corteccia prefrontale e all'accumbens sono necessarie affinché le associazioni apprese influenzino risposte comportamentali più complesse (Cardinal et al. 2002, McFarland et al. 2003). L'integrazione funzionale tra amigdala e corteccia prefrontale è stata dimostrata in numerosi studi di neuroimmagine, in cui soggetti sani sono stati esposti a stimoli associati a eventi

rilevanti dal punto di vista motivazionale quali cibo, sesso, socialità (Garavan et al. 2000, Morris et al. 2001, Rilling et al. 2002).

VULNERABILITÀ ALL'USO DI DROGHE E ALLA DIPENDENZA

Daremo solo qualche cenno al tema della vulnerabilità individuale all'uso e alla dipendenza da alcol e sostanze, rimandando per approfondimenti il lettore alla recente monografia di Serpelloni et al. *Vulnerabilità all'addiction*², che tratta in maniera estesa l'argomento, sia dal punto di vista neuroscientifico e neurobiologico, sia secondo la modellizzazione psicologica cognitiva e comportamentale, con un approccio che risulta di utilità non solo a chi si occupa di ricerca ma anche a chi è quotidianamente impegnato nella pratica clinica e nella prevenzione.

Differenze individuali degli effetti soggettivi e di rinforzo delle droghe

Grandi differenze degli effetti soggettivi e di rinforzo delle droghe a livello individuale sono stati ampiamente documentati in numerosi studi. Differenze individuali in risposte condizionate e incondizionate alla droga sono state dimostrate in studi su animali: la reattività comportamentale individuale del ratto a situazioni stressanti (es. esposizione a nuovi ambienti) è risultata predittiva dell'autosomministrazione endovenosa di droga (IVSA). Lo stesso è stato dimostrato per la differente reattività alla novità: animali con livelli di reattività sopra la media del campione di studio (high-responder, HR) mostravano una maggiore predisposizione per l'assunzione IVSA di psicostimolanti, rispetto a quelli con reattività sotto la media (low-responder, LR) (Piazza et al. 1990, 1991, 1998, 2000).

Recenti scoperte con l'utilizzo di tecniche di neuroimmagine hanno fornito interessanti informazioni in merito ai correlati neurali di queste differenze soggettive. In un recente studio si è osservato che l'intensità dell'euforia (*high*) percepita dopo somministrazione di uno psicostimolante era correlata significativamente con i livelli di dopamina rilasciata: i soggetti con i livelli più alti riportavano uno stato più intenso di euforia. Inoltre la magnitudo di diminuzione della disponibilità dei recettori D2 per la dopamina risultava significativamente associato con gli effetti di rinforzo dello psicostimolante. Il rilascio di dopamina in risposta a d-amfetamina correla con tratti di personalità cd. *novelty seeking*. A sostegno di questi risultati, scimmie rhesus con storia di intensiva

autosomministrazione di cocaina mostrano significativi decrementi in termini di densità dei recettori D2 nello striato rispetto a controlli rinforzati con cibo.

Questi dati suggeriscono che preesistenti differenze individuali nel tasso di rilascio di dopamina e/o di distribuzione dei recettori D2 possa giocare un ruolo chiave nella predisposizione del soggetto all'uso e allo sviluppo di dipendenza, anche se la natura esatta di queste differenze è ancora oggetto di studio. (Volkow et al. 1999, Marinelli et al. 2000, Leyton et al. 2002, Abi-Dargham et al. 2003, Chefer et al. 2003, Fergusson et al. 2003, Hools et al. 2004, Kalinikev et al. 2004).

Differenze individuali a livello di strutture e funzioni cerebrali

Le differenze osservate tra HR (high-responder) e LR (low-responder) sembrano essere mediate da differenze presenti nelle strutture e nelle funzioni neurali dopaminergiche. Queste differenze comportamentali e neurochimiche correlano con differenze nell'attività dell'asse ipotalamo-pituitario-adrenalinico (HPA), sistema che si attiva in presenza di situazioni stressanti. Gli animali HR mostrano alti livelli di secrezione di corticosterone in situazione di novità rispetto agli LR: l'autosomministrazione di cocaina risulta correlata positivamente ai livelli di corticosterone dopo due ore di esposizione a stress (Kosten et al. 2000, Kane et al. 2004).

Il ruolo dei fattori ambientali e genetici

Anche i fattori ambientali hanno un ruolo fondamentale nello sviluppo di differenze individuali in termini di maggiore o minore vulnerabilità. Esperienze infantili traumatiche (es. abuso, mancanza di cure materne, isolamento sociale, deprivazione sensoriale) correlano con maggiore vulnerabilità all'uso e alla dipendenza da alcol e droghe. C'è consenso nel ritenere che gli stressor ambientali influenzano non poco i sistemi neurali alla base dell'espressione delle risposte endocrine e comportamentali a stress e gratificazioni. Lo stesso dicasi, in una prospettiva multifattoriale, della componente genetica, che si stima possa "spiegare" dal 40% al 60% della variabilità nella vulnerabilità alla dipendenza: i fattori genetici non sembrano necessariamente entrare in gioco nella vulnerabilità al primo uso ma di certo influenzano il successivo sviluppo della dipendenza (Green et al. 2002, Brake et al. 2004, Glatt et al. 2004).

MATURAZIONE DEL CERVELLO E SVILUPPO COGNITIVO

La "mappatura" del cervello che evolve

Solitamente le prime assunzioni di alcol e droghe avvengono in prossimità dell'età adolescenziale, momento in

² Serpelloni et al., *Vulnerabilità all'addiction*, Verona 2003

cui il cervello si trova ancora in fase di delicata maturazione e le abilità cognitive del giovane sono in pieno sviluppo. È dunque importante comprendere meglio e con sempre maggiore dovizia di particolari come questa maturazione avvenga. Un quadro di riferimento strutturale e funzionale in merito alla maturazione del cervello dell'adolescente e del suo sviluppo cognitivo lo ha fornito Tomas Paus in una recente rassegna di studi (Paus et al. 2005).

La "mappatura" non invasiva delle strutture e delle funzioni cerebrali con risonanza magnetica ha consentito interessanti opportunità di studio dei substrati neurali dello sviluppo cognitivo.

Secondo Paus vi sarebbe sempre maggiore consenso in merito a un continuo aumento del volume della sostanza bianca durante l'adolescenza, sia a livello globale che locale, mentre sarebbe minore l'accordo sul significato della riduzione asincrona, legata all'età, del volume della sostanza grigia in differenti regioni corticali.

Le tecniche di neuroimmagine ci consentono di "vedere" come cambia il nostro cervello con l'età

Studi di risonanza magnetica funzionale si sono focalizzati principalmente sulle funzioni esecutive quali memoria di lavoro e inibizione comportamentale, dedicando minore attenzione a questioni relative alla maturazione della cognizione sociale.

Innovazioni tecnologiche e concettuali hanno fortemente accresciuto la nostra capacità di correlare maturazioni strutturali e funzionali del cervello con il comportamento dell'adolescente.

Dal punto di vista tecnologico la risonanza magnetica rappresenta la maggiore innovazione; ci consente di misurare in vivo differenze interindividuali delle strutture cerebrali e di rilevare l'attività nei distinti circuiti neurali dalla nascita all'età adulta.

Il concetto di organizzazione modulare della corteccia cerebrale dei primati è il più proficuo riferimento per mappare la funzione sulla struttura: aree distinte della corteccia si specializzano nell'elaborazione di differenti tipi di informazioni e al tempo stesso le condividono attraverso specifici circuiti neurali. In questo contesto l'importanza della connettività neurale per la comunicazione tra regioni specializzate del cervello è sempre più riconosciuta.

Le innovazioni tecnologiche e concettuali sembrano andare dunque di pari passo. La mappatura del cervello fornisce la localizzazione accurata dei cambiamenti strutturali e funzionali della sostanza grigia nelle diverse regioni specializzate così come la valutazione dell'integrità strutturale e funzionale delle fibre di materia bianca che le collegano.

Negli ultimi dieci anni gli studi di risonanza magnetica strutturale hanno fornito il primo quadro comprensivo dei cambiamenti legati all'età nel volume della so-

stanza grigia e della sostanza bianca secondo il tipico sviluppo di bambini e adolescenti.

Alla ricerca della massima efficienza: la strutturazione delle vie di sostanza bianca e i "riassetti" della sostanza grigia

Un flusso di informazioni lineare attraverso il cervello dipende per la maggior parte dall'integrità strutturale e dalla maturazione delle vie di sostanza bianca. In passato questo poteva essere valutato soltanto post-mortem.

Complessivamente le conseguenze funzionali degli aumenti di volume nella sostanza bianca appaiono evidenti: maggiore e più efficiente è lo scambio di informazioni all'interno dei vari circuiti fronto-corticali, tanto più risulta lineare la comunicazione tra corteccia frontale e le altre regioni corticali e subcorticali.

Questa linearità di cambiamenti nella maturazione cerebrale osservata per la sostanza bianca non sembra invece valere nel caso della sostanza grigia: diversi ricercatori hanno riportato aumenti di volume della sostanza grigia nei lobi frontali e parietali con picchi all'età di 10 anni per le femmine e 12 anni per i maschi; successivamente a questi picchi avrebbe luogo una significativa diminuzione volumetrica di sostanza grigia in questi due lobi.

Ma – si chiede Paus – si tratta veramente di una perdita di materia grigia o di un acquisto di materia bianca intracorticale? La mappatura funzionale del cervello consente di misurare – nel tempo e nello spazio – l'attività neurale associata alle specifiche funzioni sensoriali motorie e cognitive.

L'approccio più comune allo studio di questi fenomeni è l'utilizzo della risonanza magnetica funzionale (fMRI): la sua elevata risoluzione spaziale rende questa tecnica ideale per determinare dove e come avvengono cambiamenti dell'attività neurale nel cervello. I risultati delle ricerche condotte con risonanza magnetica strutturale (MRI) indicano una maturazione lievemente ritardata della corteccia prefrontale dorsolaterale. Indipendentemente dal fatto che tali cambiamenti legati all'età riflettono una perdita o un guadagno di tessuto, ci dovremmo aspettare variazioni concomitanti nella funzione cerebrale. Durante l'adolescenza la maturazione del cervello continua nei sistemi fronto-parietali e all'interno del solco temporale superiore (STS).

Strutture e funzioni alla base della cognizione sociale

Secondo Paus vi sarebbero interessanti differenze regionali che potrebbero riguardare i processi alla base della cognizione sociale: un aumento significativo della mielinizzazione, in tarda adolescenza, delle vie di trasmissione cortico-ippocampali e un incremento di densità della sostanza bianca lungo la via visiva occipito-temporale ventrale. L'STS contiene una serie di regioni coinvolte du-

rante l'elaborazione di stimoli non verbali, quali quelle del movimento degli occhi e della bocca, delle mani, del corpo, ossia di regioni coinvolte nell'elaborazione motoria biologica: le interazioni a feedback fra STS e amigdala sarebbero essenziali per la discriminazione delle espressioni facciali e per l'aumento dell'attenzione e della risposta neurale agli stimoli salienti dal punto di vista sociale.

I cambiamenti corticali e sottocorticali in bambini sani e con patologie

Un altro ricercatore che si è occupato di maturazione del cervello è Arthur W. Toga (Toga et al. 2006), che ha pubblicato ancor più recentemente uno studio sulla sua mappa esaminando i progressi degli studi di neuroimmagine focalizzandosi sui cambiamenti corticali e sottocorticali osservati nei bambini sani contrapposti ai cambiamenti anomali dello sviluppo (es. schizofrenia a esordio precoce, sindrome alcolica fetale, disturbo da deficit di attenzione e iperattività, sindrome di Williams): questi cambiamenti strutturali sono stati associati ai processi cellulari che li sottendono e ai cambiamenti cognitivi e comportamentali che avvengono durante l'infanzia e l'adolescenza. In generale, la corteccia e la materia grigia subcorticale si sviluppano durante la vita fetale in una sequenza orchestrata attentamente di proliferazione di cellule, migrazione e maturazione. Il cervello del neonato, che contiene circa 100 miliardi di neuroni, è soltanto il 25%-33% del volume del cervello dell'adulto e continua a crescere e a specializzarsi con riferimento a un programma genetico che viene modificato e riadattato alle necessità in funzione degli input ambientali (Toga et al. 2006).

Con adeguata stimolazione e al crescere dell'esperienza che il bambino fa del mondo, i rami dendritici dei neuroni aumentano notevolmente, così come il numero delle connessioni sinaptiche. Quando strati lipidici avvolgono gli assoni (processo di mielinizzazione), la velocità di conduzione delle fibre che mettono in relazione le diverse aree cerebrali aumenta significativamente.

A questa crescita precoce ed esuberante segue un processo di sfoltimento dendritico e sinaptico, che rende ancora più efficienti le connessioni neuronali, le quali peraltro saranno continuamente rimodellate durante l'intero ciclo di vita.

Differenze morfofunzionali fra adulti e bambini

Secondo Toga gli studi istologici hanno mostrato lo sviluppo del cervello come un processo dinamico di cambiamenti progressivi e regressivi, ma il loro punto di debolezza è quello di avere fornito soltanto evidenze molto frammentate, data la scarsità di dati post-mortem relativi all'infanzia e all'adolescenza: al contrario, gli attuali studi a risonanza magnetica possono documentare questi processi su larga scala, fornendo utili informazioni anche in esperimenti longitudinali.

I primi studi di neuroimmagine strutturale (MRI) su bambini normali hanno dimostrato che i giovani adulti hanno minore quantità di sostanza grigia corticale rispetto ai primi, nonostante il loro volume cerebrale complessivo risulti maggiore: i tempi relativi alla perdita di materia grigia erano diversi nelle varie aree cerebrali, prima nel nucleo motorio profondo (durante la prima infanzia) poi nei lobi parietali e frontali (intorno alla pubertà).

Alla fine degli anni 1990 alcuni gruppi di ricerca iniziarono a elaborare mappe tridimensionali delle strutture del cervello in via di sviluppo mostrando, per esempio, il modello di cambiamento medio, correlato all'età, dello spessore di materia grigia tra l'infanzia e l'età adulta. I primi studi cerebrali pediatrici cross-sezionali con MRI sui normali cambiamenti dello sviluppo hanno dimostrato che il volume della materia grigia si riduceva dopo i 6-7 anni di età e continuava a diminuire durante l'adolescenza, mentre il volume della materia bianca aumentava linearmente nel tempo.

Le aree cerebrali che maturano per prime sono quelle deputate al processamento delle funzioni cd. "di base" (sensi, movimento ecc.), seguite dalle aree coinvolte nell'orientamento spaziale e nel linguaggio; le aree che gestiscono funzioni più avanzate quali ad es. le funzioni integrative e le funzioni esecutive (corteccia prefrontale) maturano per ultime, durante la tarda adolescenza.

Anche lo spessore della corteccia cerebrale (sostanza grigia) varia durante lo sviluppo: in un giovane normale la corteccia risulta più spessa nelle zone dorsali dei lobi frontali e parietali (intorno a 4-5mm), sottile nelle cortecce visive dei lobi occipitali che circondano la scissura calcarina (2.0-2.5 mm).

Secondo Toga, comunque, non è possibile arrivare alla conclusione che cambiamenti cellulari siano coinvolti nei processi maturazionali dinamici descritti, perché è vero che la MRI misura i cambiamenti di volume e di densità delle strutture cerebrali ma non ha sufficiente risoluzione per una analisi di questi cambiamenti a livello cellulare (es. rimodellamento dendritico, morte cellulare, sfoltimento sinaptico, mielinizzazione) e anche perché il volume della sostanza grigia e il suo spessore riflettono non solo i processi dendritici e sinaptici che si verificano nei neuroni ma anche la complessa architettura di neuroni, glia (cioè la mielina) e vascolarizzazione; nonostante questo limite, la MRI utilizzata in studi sia cross-sezionali che longitudinali fornisce a oggi e fornirà ancora per molti anni dati preziosi sul cervello normale e patologico dell'uomo nel suo divenire.

LA NEUROPSICOLOGIA DELLE DIPENDENZE

La neuropsicologia: disciplina rigorosa che studia la relazione fra strutture cerebrali e funzioni cognitive

Un contributo decisivo alla chiarificazione delle relazioni fra strutture del cervello e funzioni cognitive è fornito

alla conoscenza umana dalla neuropsicologia, disciplina che, attraverso rigorosi metodi sperimentali e sofisticate tecniche di indagine non invasive sull'animale e sull'uomo (elettrofisiologia, neuroimmagine, stimolazione magnetica transcranica), può aiutare la comunità scientifica a sempre meglio comprendere il ruolo delle diverse regioni corticali e sottocorticali, nonché dei loro processi metabolici e della loro plasticità (Bottini et al. 2007), anche nella dipendenza da sostanze, così come rendere ragione dei danni morfofunzionali da queste ultime arrecati al sistema nervoso centrale, con indubbe positive ricadute nell'ambito clinico e nel contesto della diagnosi precoce.

Il modello neuropsicologico delle dipendenze di Yucel

Sul finire dell'anno 2007 vede la luce una rassegna di studi di portata a dir poco epocale. È la rassegna di Yucel e colleghi (Yucel et al. 2007), che analizza e discute i risultati di 20 anni di studi su vulnerabilità prepatologiche, comorbidità, neurosviluppo evolutivo ecc., al fine di fare il punto sullo stato dell'arte della letteratura che si è occupata delle conseguenze neuropsicologiche dell'uso a lungo termine di alcol, cannabis, inalanti, oppiacei, psicostimolanti ed ecstasy. Dunque neuropsicologia delle dipendenze.

Secondo Yucel gli individui con storia di uso cronico di sostanze mostrano gravi deficit neuropsicologici a livello di controllo esecutivo (inibitorio), memoria e processi decisionali, oltre ad anomalie neurobiologiche che interessano in particolare i circuiti fronto-temporali e i gangli della base. Il comportamento patologico, i tratti di personalità e i disturbi mentali, comuni fra chi fa uso di droghe, sono associati a deficit neuropsicologici simili.

Yucel propone dunque un modello neuropsicologico del comportamento dipendente in cui entrano in gioco interazioni complesse fra maturazione del cervello, capacità di comprensione, psicopatologia ed esposizione a sostanze.

La dipendenza è caratterizzata da una evidente perdita di autonomia e di controllo sul proprio comportamento: l'uso di sostanze da parte di soggetti dipendenti nonostante un'apparente consapevolezza delle conseguenze negative a questo associate, esprime chiaramente i deficit del controllo inibitorio, della capacità di prendere decisioni e di regolare gli affetti. In linea con questa prospettiva, recenti studi di neuroimmagine hanno messo in chiara luce l'indebolimento che si verifica in particolare a livello delle reti corticali frontali.

Alcol. Gli studi inerenti i deficit neuropsicologici di forti bevitori cronici riguardano l'attenzione, la memoria a breve termine, le abilità visuospatiali, la stabilità posturale e le funzioni esecutive (problem-solving, flessibilità mentale, capacità di giudizio, la memoria, processi decisionali); studi con risonanza magnetica strutturale

(MRI) indicano una chiara associazione fra assunzione di alcol e danni neuronali strutturali, con perdite di volume più evidenti nel lobo frontale, nel lobo temporale e nel cervelletto; i risultati degli studi autoptici mostrano che gli alcolisti cronici hanno un cervello di dimensioni e peso inferiori rispetto a soggetti normali di pari età e sesso.

Cannabis. Recenti studi neuropsicologici ben controllati di consumatori di cannabis hanno dimostrato la presenza in questi di deficit di rendimento relativi all'attenzione, alla memoria e alle funzioni esecutive: la capacità di focalizzare l'attenzione e di filtrare le informazioni irrilevanti verrebbe progressivamente compromessa con l'uso di cannabis, mentre la velocità di elaborazione delle informazioni risulterebbe danneggiata dall'aumento della frequenza d'uso. Studi di neuroimaging di consumatori di cannabis dimostrano un ridotto rendimento per quanto riguarda l'attenzione, la memoria verbale, la memoria di lavoro, l'inibizione della risposta e i processi decisionali, con alterazioni del flusso ematico, dell'attivazione e della densità tissutale cerebrale principalmente nelle regioni corticale prefrontale, nel cingolo anteriore, nei gangli della base, nel cervelletto e nell'ippocampo.

Inalanti. Mentre gli effetti tossici dell'uso di inalanti sono ben documentati, la letteratura che esamina gli effetti neurobiologici e neuropsicologici dell'esposizione agli inalanti è ancora oggi limitata: si può comunque dire che i consumatori di inalanti mostrano deficit di coordinamento motorio, apprendimento, memoria, funzionamento esecutivo, intelligenza verbale e complessiva.

Oppiacei. Anche la ricerca sugli effetti neuropsicologici a lungo termine dell'uso di oppiacei è relativamente limitata, ma vi è consenso sul fatto che l'uso di eroina porti a deficit diffusi nei domini dell'attenzione, della memoria, della memoria di lavoro, della memoria di lavoro spaziale, delle funzioni esecutive, dell'apprendimento, del pensiero strategico ecc. È stato dimostrato che i consumatori cronici di oppiacei presentano disturbi dell'attività corticale prefrontale: recenti studi di neuroimmagine mostrano infatti forti diminuzioni della sostanza grigia nella corteccia prefrontale, così come in quella temporale superiore, nell'insula e nel giro fusiforme; inoltre i consumatori di lungo periodo presentano solchi e ventricoli più ampi rispetto ai controlli, cosa che porta a pensare a una atrofia cerebrale dei lobi frontali e temporali.

Cocaina, amfetamine, ecstasy. Ancora pochi studi hanno analizzato gli effetti neuropsicologici degli stimolanti quali cocaina, amfetamine, metamphetamine, ma si profila chiaramente che i soggetti che ne fanno uso incorrono spesso in deficit dei processi decisionali che co-

involgono regioni della corteccia frontale (in particolare, corteccia prefrontale ventromediale), deficit di controllo inibitorio delle informazioni irrilevanti, riduzione della velocità di elaborazione cognitiva, mancanza di controllo strategico (esecutivo), deficit di apprendimento, di richiamo ritardato, di memoria di lavoro; gli assuntori di cocaina presentano inoltre gravi anomalie del flusso ematico cerebrale, unitamente a deficit del controllo esecutivo, della percezione visiva, della velocità psicomotoria, della destrezza manuale. Studi di neuroimmagine su assuntori di metamfetamine mostrano diverse anomalie cerebrali strutturali e funzionali, con alterazioni del metabolismo frontale, temporale e sottocorticale. L'esame delle funzioni cognitive di soggetti dipendenti da cocaina in astinenza da 6 settimane a oltre 6 mesi mostra una persistenza dei deficit cognitivi in un'ampia gamma di parametri funzionali, così come delle riduzioni volumetriche della regione prefrontale. L'uso di ecstasy e di MDMA provocherebbe disfunzioni dei livelli basali di serotonina nel cervello, deficit delle funzioni esecutive e dell'autocontrollo (diminuzione del controllo inibitorio, aumento dell'impulsività), difficoltà di codifica delle tracce mnestiche nella memoria a lungo termine, problemi di apprendimento, distraibilità, inefficienza generalizzata, ma anche profonda amnesia; studi di neuroimmagine funzionale (fMRI) hanno mostrato anomalie dell'attività fronto-temporale, parietale e sottocorticale.

Le variabili neuropsicologiche individuali della vulnerabilità alle droghe

Dopo questa carrellata neuropsicopatologica per tipologie di sostanze Yucel sottolinea fra le variabili individuali che predispongono a una maggiore vulnerabilità all'uso e alla dipendenza da alcol e sostanze i problemi comportamentali precoci, ad es. comportamenti aggressivi o impulsivi in età evolutiva: disturbi devianti, disturbi della condotta e deficit di attenzione sono fattori di rischio ben noti alla comunità scientifica e clinica, inoltre numerosi disturbi mentali (es. depressione, ansia, schizofrenia, disturbo bipolare, disturbo ossessivo-compulsivo) risultano associati a più alti livelli di uso di droghe e comorbilità.

Secondo Yucel le difficoltà del controllo inibitorio e della regolazione degli affetti potrebbero essere componenti di uno "stile di personalità pre-patologico" piuttosto che il risultato di processi cognitivi-affettivi correlati allo stato. In questo contesto, ad esempio, i deficit della regolazione del comportamento in età preadolescenziale sarebbero predittivi di futuri disturbi da uso di sostanze.

Infine Yucel ricorda che le regioni fronto-temporali, in particolare, vanno incontro a profondi cambiamenti dall'adolescenza all'età adulta, per cui l'esposizione a sostanze in questo lasso di tempo può comprometterne la maturazione funzionale: studi sperimentali su roditori

dimostrano che i ratti in età adolescenziale risultano più vulnerabili agli effetti neuropsicologici e neurobiologici delle droghe rispetto ai ratti adulti.

IL FUTURO: VERSO UNA PROSPETTIVA NEUROSCIENTIFICA SOCIALE?

Un nuovo approccio alla comprensione dei fenomeni sociali: le neuroscienze cognitive sociali

Sino a oggi il fossato che divideva le discipline sociali da quelle neurobiologiche sembrava destinato a non avere punti di contatto. L'emergere della neuropsicologia cognitiva dagli anni settanta in poi ha preparato il terreno per lo sviluppo di un approccio innovativo nel quale confluiscono metodi e risultati delle neuroscienze e degli studi sociali, qual è quello delle "neuroscienze cognitive sociali" (Robbins et al. 2007). Le neuroscienze cognitive sociali rappresentano un approccio sistematico utile alla comprensione dei fenomeni sociali ed emozionali in termini di interazione tra motivazioni e fattori sociali che influenzano il comportamento, con riferimento ai substrati neurali che ne sono alla base (Cacioppo et al. 2002, Blackemore et al. 2004, Ochsner et al. 2004).

Sebbene le neuroscienze cognitive sociali siano ancora in una fase iniziale, il loro approccio è già stato applicato a una ampia gamma di fenomeni di interesse delle scienze sociali e alle patologie neuropsichiatriche e alla dipendenza da alcol e sostanze stupefacenti (Grady et al. 2002, Adolphs et al. 2003).

È dunque possibile chiarire sempre meglio i "meccanismi" neurali e cognitivi che influiscono su complessi costrutti sociali, quali: volizione, valutazioni cognitive, attitudini, rappresentazioni mentali del Sé, gratificazioni, credenze, emozioni, empatia, teoria della mente, controllo e autocontrollo, intuizione, morale, processi decisionali sociali (MacDonald et al. 2000, Dolan et al. 2002, Kelley et al. 2002, Klein et al. 2002, Harmon-Jones et al. 2003, O'Doherty et al. 2003, Samson et al. 2003, 2004, Levesque et al. 2004, Spence et al. 2004, Kroll et al. 2004).

La dipendenza come disturbo della cognizione sociale

In questa nuova prospettiva la dipendenza può essere vista come un "disturbo della cognizione sociale" che si può presentare in quattro forme principali, collegate ad altrettante disfunzioni dei substrati strutturali cerebrali, come illustrato da numerosi studi (Blum et al. 2000, Drummond et al. 2001, Stuss et al. 2001, Goldstein et al. 2002, Rinn et al. 2002, Stone et al. 2002, Bolla et al. 2003, Kauffman et al. 2003, Volkow et al. 2003a, Volkow et al. 2003b, Hall et al. 2004, Hester et al. 2004, Zhu et al. 2004, Ersche et al. 2005):

1. **disturbo dei processi e della rappresentazione di salienza e gratificazione**, con ruolo preminente dei net-

work cerebrali che interconnettono la corteccia prefrontale orbitale e mediale, l'amigdala, lo striato, il mesencefalo dopaminergico;

2. **disturbo del ragionamento sociale e dei processi decisionali**, con ruolo principale della corteccia prefrontale mediale e orbitale e del giro del cingolo;
3. **disturbo del controllo volontario**, con ruolo premi-

nente della corteccia cingolata anteriore, della corteccia prefrontale dorsolaterale, delle aree motorie supplementari;

4. **disturbo della consapevolezza delle conseguenze avverse**, ove prende parte un network neurale esteso, che media funzioni esecutive, memoria verbale, inferenza visiva, velocità di elaborazione mentale.

BIBLIOGRAFIA

1. Abi-Dargham, A., Kegeles, L. S., Martinez, D., Innis, R. B. and Laruelle, M. (2003). Dopamine mediation of positive reinforcing effects of amphetamine in stimulant naive healthy volunteers: results from a large cohort. *Eur Neuropsychopharmacol* 13: Dec 459–468.
2. Adams, C. D. (1982). Variations in the sensitivity of instrumental responding to reinforcer devaluation. *Quarterly Journal of Experimental Psychology, Section B – Comparative and Physiological Psychology* 34: 77–98.
3. Ainslie, G. (1974). Impulse control in pigeons. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior* 21: 485–489.
4. Ainslie, G. (1975). Specious reward: a behavioral theory of impulsiveness and impulse control. *Psychological Bulletin* 82: 463–496.
5. Ainslie, G. (1992). *Picoeconomics: the strategic interaction of successive motivational states within the person*, Cambridge University Press, Cambridge, UK.
6. Ainslie, G. (2001). *Breakdown of Will*, Cambridge University Press, Cambridge, UK.
7. Ainslie, G. and Herrnstein, R. J. (1981). Preference reversal and delayed reinforcement. *Animal Learning and Behavior* 9: 476–482.
8. Ainslie, G. and Monterosso, J. (2003). Hyperbolic discounting as a factor in addiction: a critical analysis. In *Choice, Behavioral Economics and Addiction* (Heather, N. and Vuchinich, R. E., eds.), pp. 35–61, 67–69. Elsevier, Oxford.
9. Altman, J. and Das, G. D. (1966). Behavioral manipulations and protein metabolism of the brain: effects of motor exercise on the utilization of leucine-H 3. *Physiology and Behavior* 1: 105.
10. Altman, J., Everitt, B. J., Glautier, S., Markou, A., Nutt, D., Oretti, R., Phillips, G. D. and Robbins, T. W. (1996). The biological, social and clinical bases of drug addiction: commentary and debate. *Psychopharmacology* 125: 285–345.
11. American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edition, text revision (DSM-IV-TR), American Psychiatric Association, Washington DC.
12. Parkinson, J. A., Cardinal, R. N. and Everitt, B. J. (2000). Limbic cortical-ventral striatal systems underlying appetitive conditioning and drug addiction. In *The amygdala: a functional analysis*, 2nd edition (Aggleton, J. P., ed.), pp. 353–390. Oxford
13. Arnsten, A. F. and Robbins, T. W. (2002). Neurochemical modulation of prefrontal cortical function in humans and animals. In *Principles of frontal lobe function* (Stuss, D. T. and Knight, R. T., eds.), pp. 51–84. Oxford University Press, New York.
14. Baker, D. A., Fuchs, R. A., Specio, S. E., Khroyan, T. V. and Neisewander, J. L. (1998). Effects of intraaccumbens administration of SCH-23390 on cocaine-induced locomotion and conditioned place preference. *Synapse* 30: Oct 181–193.
15. Baker, D. A., McFarland, K., Lake, R. W., Shen, H., Tang, X. C., Toda, S. and Kalivas, P. W. (2003). Neuroadaptations in cystineglutamate exchange underlie cocaine relapse. *Nat Neurosci* 6: Jul 743–749.
16. Baldwin, A. E., Sadeghian, K. and Kelley, A. E. (2002). Appetitive instrumental learning requires coincident activation of NMDA and dopamine D1 receptors within the medial prefrontal cortex. *J Neurosci* 22: 1 Feb 1063–1071.
17. Baldwin, A. E., Sadeghian, K., Holahan, M. R. and Kelley, A. E. (2002). Appetitive instrumental learning is impaired by inhibition of cAMP-dependent protein kinase within the nucleus accumbens. *Neurobiol Learn Mem* 77: Jan 44–62.
18. Balleine, B. (1992). Instrumental performance following a shift in primary motivation depends on incentive learning. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes* 18: 236–250.
19. Balleine, B. and Dickinson, A. (1991). Instrumental performance following reinforcer devaluation depends upon incentive learning. *Quarterly Journal of Experimental Psychology, Section B – Comparative and Physiological Psychology* 43: 279–296.
20. Balleine, B. and Killcross, S. (1994). Effects of ibotenic acid lesions of the nucleus accumbens on instrumental action. *Behavioural Brain Research* 65: 181–193.
21. Balleine, B. W. and Dickinson, A. (1998). Goal-directed instrumental action: contingency and incentive learning and their cortical substrates. *Neuropharmacology* 37: 407–419.
22. Balleine, B. W. and Dickinson, A. (2000). The effect of lesions of the insular cortex on instrumental conditioning: evidence for a role in incentive memory. *Journal of Neuroscience* 20: 8954–8964.
23. Balleine, B. W., Killcross, A. S. and Dickinson, A. (2003). The effect of lesions of the basolateral amygdala on instrumental conditioning. *J Neurosci* 23: 15 Jan 666–675.
24. Bear, M.F., Connors, W., Paradiso, M.A. (2006). *Neuroscience: Exploring the Brain*, Lippincott Williams & Wilkins
25. Bechara, A. and Damasio, H. (2002). Decision-making and addiction (part I): impaired activation of somatic states in substance dependent individuals when pondering decisions with negative future consequences. *Neuropsychologia* 40: 1675–1689.
26. Bechara, A., Nader, K. and van der Kooy, D. (1998). A two-separate-motivational-systems hypothesis of opioid addiction. *Pharmacol Biochem Behav* 59: 1–17.
27. Becker, G. S. and Murphy, K. M. (1988). A theory of rational addiction. *Journal of Political Economy* 96: 675–700.
28. Becker, J. B. (1999). Gender differences in dopaminergic function in striatum and nucleus accumbens. *Pharmacol Biochem Behav* 64: Dec 803–812.
29. Berridge, K. C. (1991). Modulation of taste affect by hunger, caloric satiety, and sensory-specific satiety in the rat. *Appetite* 16: 103–120.
30. Berridge, K. C. (1996). Food reward: Brain substrates of wanting and liking. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 20: 1–25.
31. Berridge, K. C. (2000). Measuring hedonic impact in animals and infants: microstructure of affective taste reactivity patterns. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 24: 173–198.
32. Berridge, K. C. and Robinson, T. E. (1998). What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Research Reviews* 28: 309–369.
33. Bibb, J. A., Chen, J., Taylor, J. R., Svenningsson, P., Nishi, A., Snyder, G. L., Yan, Z., Sagawa, Z. K., Ouimet, C. C., Nairn, A. C., Nestler, E. J. and Greengard, P. (2001). Effects of chronic exposure to cocaine are regulated by the neuronal protein Cdk5. *Nature* 410: 15 Mar 376–380.
34. Bjork, J. M., Knutson, B., Fong, G. W., Caggiano, D. M., Bennett, S. M. and Hommer, D. W. (2004). Incentive-elicited brain activation in adolescents: similarities and differences from young adults. *J Neurosci* 24: 25 Feb 1793–1802.
35. Blaha, C. D., Yang, C. R., Floresco, S. B., Barr, A. M. and Phillips, A. G. (1997). Stimulation of the ventral subiculum of the hippocampus evokes glutamate receptor-mediated changes in dopamine efflux in the rat nucleus accumbens. *Eur J Neurosci* 9: May 902–911.
36. Bottini, G., Berti, A., Neppi-Modona, M. (2007). *Elementi di neuroscienze cognitive*, Ed. Carocci
37. Bowers, M. S., McFarland, K., Lake, R. W., Peterson, Y. K., Lapish, C. C., Gregory, M. L., Lanier, S. M. and Kalivas, P. W. (2004). Activator of

- G protein signaling 3: a gatekeeper of cocaine sensitization and drug seeking. *Neuron* 42: 22 Apr 269–281.
38. Bozarth, M. A. and Wise, R. A. (1981). Intracranial self-administration of morphine into the ventral tegmental area in rats. *Life Sci* 28: 2 Feb 551–555.
 39. Bozarth, M. A. and Wise, R. A. (1984). Anatomically distinct opiate receptor fields mediate reward and physical dependence. *Science* 224: 4 May 516–517.
 40. Brake, W. G., Zhang, T. Y., Diorio, J., Meaney, M. J. and Gratton, A. (2004). Influence of early postnatal rearing conditions on mesocortico- limbic dopamine and behavioural responses to psychostimulants and stressors in adult rats. *European Journal of Neuroscience* 19: 1863–1874.
 41. Burns, L. H., Everitt, B. J., Kelley, A. E. and Robbins, T. W. (1994). Glutamate–dopamine interactions in the ventral striatum: role in locomotor activity and responding with conditioned reinforcement. *Psychopharmacology (Berl)* 115: 516–528.
 42. Cabanac, M. (1992). Pleasure: the common currency. *J Theor Biol* 155: 21 Mar 173–200.
 43. Cacioppo, J. T. and Berntson, G. G. (2002). Social neuroscience. In *Foundations in social neuroscience* (Cacioppo, J. T., Berntson, G. G., Adolphs, R., Carter, C. S., Davidson, R. J., McClintock, M., McEwen, B. S., Meaney, M. J., Schacter, D. L., Sternberg, E. M., Suomi, S. S. and Taylor, S. E., eds.), pp. MIT Press, Cambridge, MA.
 44. Cador, M., Bijiou, Y. and Stinus, L. (1995). Evidence of a complete independence of the neurobiological substrates for the induction and expression of behavioral sensitization to amphetamine. *Neuroscience* 65: 385–395.
 45. Cador, M., Robbins, T. W. and Everitt, B. J. (1989). Involvement of the amygdala in stimulus–reward associations: interaction with the ventral striatum. *Neuroscience* 30: 77–86.
 46. Caggiola, A. R., Donny, E. C., White, A. R., Chaudhri, N., Booth, S., Gharib, M. A., Hoffman, A., Perkins, K. A. and Sved, A. F. (2002). Environmental stimuli promote the acquisition of nicotine self-administration in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 163: Sep 230–237.
 47. Campbell, W. G. (2003). Addiction: a disease of volition caused by a cognitive impairment. *Can J Psychiatry* 48: Nov 669–674.
 48. Cardinal, R. N. and Cheung, T. H. C. (2005). Nucleus accumbens core lesions retard instrumental learning and performance with delayed reinforcement in the rat. *BMC Neuroscience* 6: 9.
 49. Cardinal, R. N., Parkinson, J. A., Hall, J. and Everitt, B. J. (2002). Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 26: 321–352.
 50. Cardinal, R. N., Parkinson, J. A., Lachenal, G., Halkerston, K. M., Rudarakanchana, N., Hall, J., Morrison, C. H., Howes, S. R., Robbins, T. W. and Everitt, B. J. (2002). Effects of selective excitotoxic lesions of the nucleus accumbens core, anterior cingulate cortex, and central nucleus of the amygdala on autoshaping performance in rats. *Behav Neurosci* 116: Aug 553–567.
 51. Cardinal, R. N., Pennicott, D. R., Sugathapala, C. L., Robbins, T. W. and Everitt, B. J. (2001). Impulsive choice induced in rats by lesions of the nucleus accumbens core. *Science* 292: 2499–2501.
 52. Cardinal, R. N., Robbins, T. W. and Everitt, B. J. (2003). Choosing delayed rewards: perspectives from learning theory, neurochemistry, and neuroanatomy. In *Choice, Behavioral Economics and Addiction* (Heather, N. and Vuchinich, R. E., eds.), pp. 183–213, 217–218. Elsevier, Oxford.
 53. Carelli, R. M. and Wightman, R. M. (2004). Functional microcircuitry in the accumbens underlying drug addiction: insights from real-time signaling during behavior. *Curr Opin Neurobiol* 14: Dec 763–768.
 54. Carlezon, W. A., Jr. and Nestler, E. J. (2002). Elevated levels of GluR1 in the midbrain: a trigger for sensitization to drugs of abuse? *Trends Neurosci* 25: Dec 610–615.
 55. Carlezon, W. A., Jr., Thome, J., Olson, V. G., Lane-Ladd, S. B., Brodtkin, E. S., Hiroi, N., Duman, R. S., Neve, R. L. and Nestler, E. J. (1998). Regulation of cocaine reward by CREB. *Science* 282: 18 Dec 2272–2275.
 56. Castaneda, R., Lifshutz, H., Galanter, M. and Franco, H. (1994). Empirical assessment of the self-medication hypothesis among dually diagnosed inpatients. *Compr Psychiatry* 35: May–Jun 180–184.
 57. Castren, E. (2004). Neurotrophic effects of antidepressant drugs. *Curr Opin Pharmacol* 4: Feb 58–64.
 58. Cervo, L., Carnovali, F., Stark, J. A. and Mennini, T. (2003). Cocaine-seeking behavior in response to drug-associated stimuli in rats: involvement of D3 and D2 dopamine receptors. *Neuropsychopharmacology* 28: Jun 1150–1159.
 59. Chao, J. and Nestler, E. J. (2004). Molecular neurobiology of drug addiction. *Annu Rev Med* 55: 113–132.
 60. Chao, J. R., Ni, Y. G., Bolanos, C. A., Rahman, Z., DiLeone, R. J. and Nestler, E. J. (2002). Characterization of the mouse adenylyl cyclase type VIII gene promoter: regulation by cAMP and CREB. *Eur J Neurosci* 16: Oct 1284–1294.
 61. Chefer, V. I., Zakhara, I. and Shippenberg, T. S. (2003). Enhanced responsiveness to novelty and cocaine is associated with decreased basal dopamine uptake and release in the nucleus accumbens: quantitative microdialysis in rats under transient conditions. *The Journal of Neuroscience* 23: 3076–3084.
 62. Chen, J., Zhang, Y., Kelz, M. B., Steffen, C., Ang, E. S., Zeng, L. and Nestler, E. J. (2000). Induction of cyclin-dependent kinase 5 in the hippocampus by chronic electroconvulsive seizures: role of [Delta]FosB. *J Neurosci* 20: 15 Dec 8965–8971.
 63. Chen, W. J., Maier, S. E. and West, J. R. (1997). Prenatal alcohol treatment attenuated postnatal cocaine-induced elevation of dopamine concentration in nucleus accumbens: a preliminary study. *Neurotoxicology and Teratology* 19: 39–46.
 64. Ciccocioppo, R., Sanna, P. P. and Weiss, F. (2001). Cocaine-predictive stimulus induces drug-seeking behavior and neural activation in limbic brain regions after multiple months of abstinence: reversal by D(1) antagonists. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 1976–1981.
 65. Citron, M. (2002). Alzheimer's disease: treatments in discovery and development. *Nat Neurosci* 5 Suppl: Nov 1055–1057.
 66. Colwill, R. M. and Rescorla, R. A. (1990). Evidence for the hierarchical structure of instrumental learning. *Animal Learning and Behavior* 18: 71–82.
 67. Cools, R., Barker, R., Sahakian, B. J. and Robbins, T. W. (2001). Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands. *Cerebral Cortex* 11: 1136–1143.
 68. Cooper, J. R., Bloom, F. E. and Roth, R. H. (2002). *The biochemical basis of neuropharmacology*, 8th edition. Oxford University Press, New York.
 69. Corbit, L. H. and Balleine, B. W. N. (2003). The role of prelimbic cortex in instrumental conditioning. *Behav Brain Res* 146: 145–157.
 70. Corbit, L. H., Muir, J. L. and Balleine, B. W. (2001). The role of the nucleus accumbens in instrumental conditioning: evidence of a functional dissociation between accumbens core and shell. *Journal of Neuroscience* 21: 3251–3260.
 71. Cornish, J. L. and Kalivas, P. W. (2000). Glutamate transmission in the nucleus accumbens mediates relapse in cocaine addiction. *The*

- Journal of Neuroscience 20: RC89 81–85.
72. Cornish, J. L., Duffy, P. and Kalivas, P. W. (1999). A role for nucleus accumbens glutamate transmission in the relapse to cocaine-seeking behavior. *Neuroscience* 93: 1359–1367.
 73. Crews, F. T. and Nixon, K. (2003). Alcohol, neural stem cells, and adult neurogenesis. *Alcohol Res Health* 27: 197–204.
 74. Crombag, H. S., Jedynak, J. P., Redmond, K., Robinson, T. E. and Hope, B. T. N. (2002). Locomotor sensitization to cocaine is associated with increased Fos expression in the accumbens, but not in the caudate. *Behav Brain Res* 136: 455–462.
 75. Dafters, R. and Anderson, G. (1982). Conditioned tolerance to the tachycardia effect of ethanol in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 78: 365–367.
 76. Datla, K. P., Ahier, R. G., Young, A. M., Gray, J. A. and Joseph, M. H. N. (2002). Conditioned appetitive stimulus increases extracellular dopamine in the nucleus accumbens of the rat. *Eur J Neurosci* 16: 1987–1993.
 77. Davis, M. (2000). The role of the amygdala in conditioned and unconditioned fear and anxiety. In *The amygdala: a functional analysis*, 2nd edition (Aggleton, J. P., ed.), pp. 213–287. Oxford University Press, New York.
 78. de Borchgrave, R., Rawlins, J. N., Dickinson, A. and Balleine, B. W. M. (2002). Effects of cytotoxic nucleus accumbens lesions on instrumental conditioning in rats. *Exp Brain Res* 144: 50–68.
 79. De Cesare, D. and Sassone-Corsi, P. (2000). Transcriptional regulation by cyclic AMP-responsive factors. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 64: 343–369.
 80. De Vries, T. J., Shaham, Y., Homberg, J. R., Crombag, H., Schuurman, K., Dieben, J., Vanderschuren, L. J. and Schoffelmeer, A. N. O. (2001). A cannabinoid mechanism in relapse to cocaine seeking. *Nat Med* 7: 1151–1154.
 81. de Wit, H., Uhlhuth, E. H. and Johanson, C. E. F. (1986). Individual differences in the reinforcing and subjective effects of amphetamine and diazepam. *Drug Alcohol Depend* 16: 341–360.
 82. Delamater, A. R. A. (2004). Experimental extinction in Pavlovian conditioning: behavioural and neuroscience perspectives. *Q J Exp Psychol B* 57: 97–132.
 83. Deroche-Gamonet, V., Piat, F., Le Moal, M. and Piazza, P. V. (2002). Influence of cue-conditioning on acquisition, maintenance and relapse of cocaine intravenous self-administration. *Eur J Neurosci* 15: 1363–1370.
 84. Di Chiara, G. (1998). A motivational learning hypothesis of the role of mesolimbic dopamine in compulsive drug use. *Journal of Psychopharmacology* 12: 54–67.
 85. Di Chiara, G. (2002). Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behavior and addiction. *Behav Brain Res* 137: 75–114.
 86. Di Ciano, P. and Everitt, B. J. (2001). Dissociable effects of antagonism of NMDA and AMPA/KA receptors in the nucleus accumbens core and shell on cocaine-seeking behavior. *Neuropsychopharmacology* 25: 341–360.
 87. Di Ciano, P. and Everitt, B. J. (2003). Differential control over drug-seeking behavior by drug-associated conditioned reinforcers and discriminative stimuli predictive of drug availability. *Behav Neurosci* 117: 952–960.
 88. Di Ciano, P. and Everitt, B. J. (2004). Conditioned reinforcing properties of stimuli paired with self-administered cocaine, heroin or sucrose. *Neuropharmacology* 47: 202–213.
 89. Di Ciano, P. and Everitt, B. J. (2004). Direct interactions between the basolateral amygdala and nucleus accumbens core underlie cocaine seeking behavior by rats. *The Journal of Neuroscience* 24: 7167–7173.
 90. Di Ciano, P., Blaha, C. D. and Phillips, A. G. (1998). Conditioned changes in dopamine oxidation currents in the nucleus accumbens of rats by stimuli paired with self-administration or yoked-administration of d-amphetamine. *Eur J Neurosci* 10: 1121–1127.
 91. Di Ciano, P., Underwood, R. J., Hagan, J. J. and Everitt, B. J. (2003). Attenuation of cue-controlled cocaine-seeking by a selective D3 dopamine receptor antagonist SB-277011-A. *Neuropsychopharmacology* 28: 329–338.
 92. Dickinson, A. (1994). Instrumental conditioning. In *Animal Learning and Cognition* (Mackintosh, N. J., ed.), pp. 45–79. Academic Press, San Diego.
 93. Dickinson, A. and Balleine, B. (1994). Motivational control of goal-directed action. *Animal Learning and Behavior* 22: 1–18.
 94. Dickinson, A., Smith, J. and Mirenowicz, J. (2000). Dissociation of Pavlovian and instrumental incentive learning under dopamine antagonists. *Behavioral Neuroscience* 114: 468–483.
 95. Dickinson, A., Wood, N. and Smith, J. W. (2002). Alcohol seeking by rats: action or habit? *Q J Exp Psychol B* 55: 331–348.
 96. Eisch, A. J. and Mandyam, C. D. (2004). Drug dependence and addiction, II: Adult neurogenesis and drug abuse. *Am J Psychiatry* 161:426.
 97. Eisenberg, M., Kobilko, T., Berman, D. E. and Dudai, Y. (2003). Stability of retrieved memory: inverse correlation with trace dominance. *Science* 301: 1102–1104.
 98. Elliott, R., Newman, J. L., Longe, O. A. and Deakin, J. F. (2003). Differential response patterns in the striatum and orbitofrontal cortex to financial reward in humans: a parametric functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 23: 303–307.
 99. Epping-Jordan, M. P., Watkins, S. S., Koob, G. F. and Markou, A. (1998). Dramatic decreases in brain reward function during nicotine withdrawal. *Nature* 393: 76–79.
 100. Erwin, R. J. and Ferguson, E. D. (1979). The effect of food and water deprivation and satiation on recognition. *American Journal of Psychology* 92: 611–626.
 101. Estes, W. K. (1948). Discriminative conditioning. II. Effects of a Pavlovian conditioned stimulus upon a subsequently established operant response. *Journal of Experimental Psychology* 38: 173–177.
 102. Ettenberg, A., Pettit, H. O., Bloom, F. E. and Koob, G. F. (1982). Heroin and cocaine intravenous self-administration in rats: mediation by separate neural systems. *Psychopharmacology (Berl)* 78: 204–209.
 103. Everitt, B. J. and Robbins, T. W. (2000). Second-order schedules of drug reinforcement in rats and monkeys: measurement of reinforcing efficacy and drug-seeking behaviour. *Psychopharmacology (Berl)* 153: 17–30.
 104. Everitt, B. J. and Wolf, M. E. (2002). Psychomotor stimulant addiction: a neural systems perspective. *J Neurosci* 22: 3312–3320.
 105. Everitt, B. J., Cardinal, R. N., Hall, J., Parkinson, J. A. and Robbins, T. W. (2000). Differential involvement of amygdala subsystems in
 106. Everitt, B. J., Dickinson, A. and Robbins, T. W. (2001). The neuropsychological basis of addictive behaviour. *Brain Research Reviews* 36: 129–138.
 107. Feldman, R. S., Meyer, J. S. and Quenzer, L. F. (1997). *Principles of neuropsychopharmacology*, Sinauer, Sunderland, Massachusetts.
 108. Ferguson, E. D. (2000). *Motivation: a biosocial and cognitive integration of motivation and emotion*, Oxford University Press, Oxford.

109. Fergusson, D. M., Horwood, L. J., Lynskey, M. T. and Madden, P. A. (2003). Early reactions to cannabis predict later dependence. *Archives of General Psychiatry* 60: 1033–1039.
110. Ferrer-Alcon, M., Garcia-Sevilla, J. A., Jaquet, P. E., La Harpe, R., Riederer, B. M., Walzer, C. and Guimon, J. (2000). Regulation of nonphosphorylated and phosphorylated forms of neurofilament proteins in the prefrontal cortex of human opioid addicts. *J Neurosci Res* 61: 338–349.
111. Fibiger, H. C. and Phillips, A. G. (1988). Mesocorticolimbic dopamine systems and reward. *Ann N Y Acad Sci* 537: 206–215.
112. Fibiger, H. C., LePiane, F. G., Jakubovic, A. and Phillips, A. G. (1987). The role of dopamine in intracranial self-stimulation of the ventral tegmental area. *J Neurosci* 7: 3888–3896.
113. Fiorillo, C. D., Tobler, P. N. and Schultz, W. (2003). Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science* 299: 1898–1902.
114. Fiorino, D. F., Coury, A., Fibiger, H. C. and Phillips, A. G. (1993). Electrical stimulation of reward sites in the ventral tegmental area increases dopamine transmission in the nucleus accumbens of the rat. *Behav Brain Res* 55: 131–141.
115. Fischman, M. W. (1989). Relationship between self-reported drug effects and their reinforcing effects: studies with stimulant drugs. *NIDA Res Monogr* 92: 211–230.
116. Floresco, S. B., Todd, C. L. and Grace, A. A. (2001). Glutamatergic afferents from the hippocampus to the nucleus accumbens regulate activity of ventral tegmental area dopamine neurons. *J Neurosci* 21: 4915–4922.
117. Fuchs, R. A., Evans, K. A., Ledford, C. C., Parker, M. P., Case, J. M., Mehta, R. H. and See, R. E. (2005). The role of the dorsomedial prefrontal cortex, basolateral amygdala, and dorsal hippocampus in contextual reinstatement of cocaine seeking in rats. *Neuropsychopharmacology* 30: 296–309.
118. Fuchs, R. A., Evans, K. A., Parker, M. P. and See, R. E. (2004). Differential involvement of orbitofrontal cortex subregions in conditioned cue-induced and cocaine-primed reinstatement of cocaine seeking in rats. *J Neurosci* 24: 6600–6610.
119. Garavan, H., Pankiewicz, J., Bloom, A., Cho, J. K., Sperry, L., Ross, T. J., Salmeron, B. J., Risinger, R., Kelley, D. and Stein, E. A. (2000). Cue-induced cocaine craving: Neuroanatomical specificity for drug users and drug stimuli. *American Journal of Psychiatry* 157:1789–1798.
120. Garcia, J. (1989). Food for Tolman: Cognition and cathexis in concert. In *Aversion, avoidance and anxiety* (Archer, T. and Nilsson, L.-G., eds.), pp. 45–85. Erlbaum, Hillsdale, New Jersey.
121. Garcia, R., Vouimba, R. M., Baudry, M. and Thompson, R. F. (1999). The amygdala modulates prefrontal cortex activity relative to conditioned fear. *Nature* 402: 294–296.
122. Gawin, F. H. (1991). Cocaine addiction: psychology and neurophysiology. *Science* 251: 1580–1586.
123. George, M. S. (2003). Stimulating the brain. *Sci Am* 289: 66–73.
124. Ghasemzadeh, M. B., Permenter, L. K., Lake, R. W. and Kalivas, P. W. (2003). Nucleus accumbens Homer proteins regulate behavioral sensitization to cocaine. *Ann N Y Acad Sci* 1003: 395–397.
125. Gjelsvik, O. (2003). Reason and addiction. In *Choice, Behavioral Economics and Addiction* (Heather, N. and Vuchinich, R. E., eds.), pp. 219–238, 245–247. Elsevier, Oxford.
126. Glatt, S. J., Trksak, G. H., Cohen, O. S., Simeone, B. P. and Jackson, D. (2004). Prenatal cocaine exposure decreases nigrostriatal dopamine release in vitro: effects of age and sex. *Synapse* 53: 74–89.
127. Goldberg, S. R. and Schuster, C. R. (1967). Conditioned suppression by a stimulus associated with nalorphine in morphine-dependent monkeys. *J Exp Anal Behav* 10: 235–242.
128. Grace, A. A. (1995). The tonic/phasic model of dopamine system regulation: its relevance for understanding how stimulant abuse can alter basal ganglia function. *Drug and Alcohol Dependence* 37: 111–129.
129. Grace, R. C. (1996). Choice between fixed and variable delays to reinforcement in the adjusting-delay procedure and concurrent chains. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes* 22: 362–383.
130. Grady, C. L. and Keightley, M. L. (2002). Studies of altered social cognition in neuropsychiatric disorders using functional neuroimaging. *Can J Psychiatry* 47: 327–336.
131. Grant, S., London, E. D., Newlin, D. B., Villemagne, V. L., Liu, X., Contoreggi, C., Phillips, R. L., Kimes, A. S. and Margolin, A. (1996). Activation of memory circuits during cue-elicited cocaine craving. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93: 12040–12045.
132. Green, L. and Fisher, E. B. (2000). Economic substitutability: some implications for health behavior. In *Reframing health behavior change with behavioral economics* (Bickel, W. K. and Vuchinich, R. E., eds.), pp. 115–144. Erlbaum, Mahwah, NJ.
133. Green, T. A., Gehrke, B. J. and Bardo, M. T. (2002). Environmental enrichment decreases intravenous amphetamine self-administration in rats: dose-response functions for fixed- and progressive-ratio schedules. *Psychopharmacology* 162: 373–378.
134. Grimm, J. W., Hope, B. T., Wise, R. A. and Shaham, Y. (2001). Neuroadaptation. Incubation of cocaine craving after withdrawal. *Nature* 412: 141–142.
135. Grimm, J. W., Lu, L., Hayashi, T., Hope, B. T., Su, T. P. and Shaham, Y. (2003). Time-dependent increases in brain-derived neurotrophic factor protein levels within the mesolimbic dopamine system after withdrawal from cocaine: implications for incubation of cocaine craving. *J Neurosci* 23: 742–747.
136. Grimm, J. W., Shaham, Y. and Hope, B. T. (2002). Effect of cocaine and sucrose withdrawal period on extinction behavior, cue-induced reinstatement, and protein levels of the dopamine transporter and tyrosine hydroxylase in limbic and cortical areas in rats. *Behav Pharmacol* 13: 379–388.
137. Grindley, G. C. (1932). The formation of a simple habit in guinea pigs. *British Journal of Psychology* 23: 127–147.
138. Guthrie, E. R. (1935). *The psychology of learning*, Harper, New York.
139. Haber, S. N., Fudge, J. L. and McFarland, N. R. (2000). Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *Journal of Neuroscience* 20: 2369–2382.
140. Hall, F. S. (1998). Social deprivation of neonatal, adolescent, and adult rats has distinct neurochemical and behavioural consequences. *Critical Reviews in Neurobiology* 12: 129–162.
141. Hall, J., Thomas, K. L. and Everitt, B. J. (2001). Cellular imaging of zif268 expression in the hippocampus and amygdala during contextual and cued fear memory retrieval: selective activation of hippocampal CA1 neurons during the recall of contextual memories. *J Neurosci* 21: 2186–2193.
142. Harmon-Jones, E. and Devine, P. G. (2003). Introduction to the special section on social neuroscience: promise and caveats. *J Pers Soc*

- Psychol 85: 589–593.
143. Haykin, S. (1999). *Neural Networks: A Comprehensive Foundation*, Prentice-Hall, Upper Saddle River, New Jersey.
 144. Hernandez-Avila, C. A., Rounsaville, B. J. and Kranzler, H. R. (2004). Opioid-, cannabis- and alcohol-dependent women show more rapid progression to substance abuse treatment. *Drug and Alcohol Dependence* 74: 265–272.
 145. Hernandez, P. J., Sadeghian, K. and Kelley, A. E. (2002). Early consolidation of instrumental learning requires protein synthesis in the nucleus accumbens. *Nat Neurosci* 5: 1327–1331.
 146. Higgins, S. T., Alessi, S. M. and Dantona, R. L. (2002). Voucher-based incentives. A substance abuse treatment innovation. *Addict Behav* 27: 887–910.
 147. Hooks, M. S., Jones, G. H., Neill, D. B. and Justice, J. B., Jr. (2004). Individual differences in amphetamine sensitization: Dose-dependent effects. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 41: 203–210.
 148. Horvitz, J. C. (2000). Mesolimbocortical and nigrostriatal dopamine responses to salient non-reward events. *Neuroscience* 96: 651–656.
 149. Hughes, J., Stead, L. and Lancaster, T. (2004). Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*: CD000031.
 150. Hull, C. L. (1943). *Principles of behavior*, Appleton-Century-Crofts, New York.
 151. Hutcheson, D. M., Everitt, B. J., Robbins, T. W. and Dickinson, A. (2001). The role of withdrawal in heroin addiction: enhances reward or promotes avoidance? *Nat Neurosci* 4: 943–947.
 152. Hutcheson, D. M., Parkinson, J. A., Robbins, T. W. and Everitt, B. J. (2001). The effects of nucleus accumbens core and shell lesions on intravenous heroin self-administration and the acquisition of drug-seeking behaviour under a second-order schedule of heroin reinforcement. *Psychopharmacology (Berl)* 153: 464–472.
 153. Ikemoto, S. and Panksepp, J. (1999). The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior: a unifying interpretation with special reference to reward-seeking. *Brain Research Reviews* 31: 6–41.
 154. Ito, R., Dalley, J. W., Howes, S. R., Robbins, T. W. and Everitt, B. J. (2000). Dissociation in conditioned dopamine release in the nucleus accumbens core and shell in response to cocaine cues and during cocaine-seeking behavior in rats. *Journal of Neuroscience* 20: 7489–7495.
 155. Ito, R., Dalley, J. W., Robbins, T. W. and Everitt, B. J. (2002). Dopamine release in the dorsal striatum during cocaine-seeking behavior under the control of a drug-associated cue. *J Neurosci* 22: 6247–6253.
 156. Ito, R., Robbins, T. W. and Everitt, B. J. (2004). Differential control over drug seeking behavior by nucleus accumbens core and shell. *Nature Neuroscience* 17: 389–397.
 157. Kalinichev, M., White, D. A. and Holtzman, S. G. (2004). Individual differences in locomotor reactivity to a novel environment and sensitivity to opioid drugs in the rat. I. Expression of morphine-induced locomotor sensitization. *Psychopharmacology* 177: 61–67.
 158. Kalivas, P. W. and McFarland, K. (2003). Brain circuitry and the reinstatement of cocaine-seeking behavior. *Psychopharmacology (Berl)* 168: 44–56.
 159. Kalivas, P. W., McFarland, K., Bowers, S., Szumlanski, K., Xi, Z. X. and Baker, D. (2003). Glutamate transmission and addiction to cocaine. *Ann N Y Acad Sci* 1003: 169–175.
 160. Kalivas, P. W., Pierce, R. C., Cornish, J. and Sorg, B. A. (1998). A role for sensitization in craving and relapse in cocaine addiction. *Journal of Psychopharmacology* 12: 49–53.
 161. Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessel, T.M. (2000). *Principles of Neural Science*, 4/e, McGraw Hill.
 162. Kandel, E.R. (2005). *Psychiatry, Psychoanalysis, and the New Biology of Mind*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc.
 163. Kane, V. B., Fu, Y., Matta, S. G. and Sharp, B. M. (2004). Gestational nicotine exposure attenuates nicotine-stimulated dopamine release in the nucleus accumbens shell of adolescent Lewis rats. *Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics* 308: 521–528.
 164. Kelley, A. E. and Berridge, K. C. (2002). The neuroscience of natural rewards: relevance to addictive drugs. *J Neurosci* 22: 3306–3311.
 165. Kelley, A. E., Bakshi, V. P., Haber, S. N., Steininger, T. L., Will, M. J. and Zhang, M. (2002). Opioid modulation of taste hedonics within the ventral striatum. *Physiol Behav* 76: 365–377.
 166. Kelley, A. E., Schochet, T. and Landry, C. F. (2004). Risk taking and novelty seeking in adolescence. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1021: 27.
 167. Kelley, A. E., Smith-Roe, S. L. and Holahan, M. R. (1997). Response-reinforcement learning is dependent on N-methyl-D-aspartate receptor activation in the nucleus accumbens core. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94: 12174–12179.
 168. Kelley, A. E., Will, M. J., Steininger, T. L., Zhang, M. and Haber, S. N. (2003). Restricted daily consumption of a highly palatable food (chocolate Ensure(R)) alters striatal enkephalin gene expression. *Eur J Neurosci* 18: 2592–2598.
 169. Kelley, B. M. and Rowan, J. D. (2004). Long-term, low-level adolescent nicotine exposure produces dose-dependent changes in cocaine sensitivity and reward in adult mice. *International Journal of Developmental Neuroscience* 22: 339–348.
 170. Kelley, W. M., Macrae, C. N., Wyland, C. L., Caglar, S., Inati, S. and Heatherton, T. F. (2002). Finding the self? An event-related fMRI study. *J Cogn Neurosci* 14: 785–794.
 171. Kenny, P. J., Koob, G. F. and Markou, A. (2003). Conditioned facilitation of brain reward function after repeated cocaine administration. *Behav Neurosci* 117: 1103–1107.
 172. Khantzian, E. J. (1985). The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry* 142: 1259–1264.
 173. Killcross, A. S. and Coutureau, E. (2003). Coordination of actions and habits in the medial prefrontal cortex of rats. *Cerebral Cortex* 13:400–408.
 174. Klein, S. B., Rozendal, K. and Cosmides, L. (2002). A social-cognitive neuroscience analysis of the self. *Social Cognition* 20: 105–135.
 175. Knackstedt, L. A., Samimi, M. M. and Ettenberg, A. (2002). Evidence for opponent-process actions of intravenous cocaine and cocaethylene. *Pharmacol Biochem Behav* 72: 931–936.
 176. Knutson, B., Adams, C. M., Fong, G. W. and Hommer, D. (2001). Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *J Neurosci* 21: RC159.
 177. Knutson, B., Burgdorf, J. and Panksepp, J. (1999). High-frequency ultrasonic vocalizations index conditioned pharmacological reward in rats. *Physiology and Behavior* 66: 639–643.
 178. Koob, G. F. and Bloom, F. E. (1988). Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science* 242: 715–723.
 179. Koob, G. F. and Nestler, E. J. (1997). The neurobiology of drug addiction. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 9:

- 482–497.
180. Koob, G. F., Ahmed, S. H., Boutrel, B., Chen, S. A., Kenny, P. J., Markou, A., O'Dell, L. E., Parsons, L. H. and Sanna, P. P. (2004). Neurobiological mechanisms in the transition from drug use to drug dependence. *Neurosci Biobehav Rev* 27: 739–749.
 181. Koob, G. F., Caine, S. B., Parsons, L., Markou, A. and Weiss, F. (1997). Opponent process model and psychostimulant addiction. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 57: 513–521.
 182. Koob, G. F., Rocio, M., Carrera, A., Gold, L. H., Heyser, C. J., Maldonado-Irizarry, C., Markou, A., Parsons, L. H., Roberts, A. J., Schulteis, G., Stinus, L., Walker, J. R., Weissenborn, R. and Weiss, F. (1998). Substance dependence as a compulsive behavior. *Journal of Psychopharmacology* 12: 39–48.
 183. Koob, G. F., Stinus, L., Le Moal, M. and Bloom, F. E. (1989). Opponent process theory of motivation: neurobiological evidence from studies of opiate dependence. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 13: 135–140.
 184. Kosten, T. A., Miserendino, M. J. and Kehoe, P. (2000). Enhanced acquisition of cocaine self-administration in adult rats with neonatal isolation stress experience. *Brain Res* 875: 44–50.
 185. Kosten, T. A., Miserendino, M. J. D., Haile, C. N., DeCaprio, J. L., Jatlow, P. I. and Nestler, E. J. (1997). Acquisition and maintenance of intravenous cocaine self-administration in Lewis and Fischer inbred rat strains. *Brain Research* 778: 418–429.
 186. Kosten, T. A., Miserendino, M. J., Chi, S. and Nestler, E. J. (1994). Fischer and Lewis rat strains show differential cocaine effects in conditioned place preference and behavioral sensitization but not in locomotor activity or conditioned taste aversion. *J Pharmacol Exp Ther* 269: 137–144.
 187. Krasnegor, N. A. (1978). Behavioral tolerance: research and treatment implications: introduction. *NIDA Res Monogr*: 1–3.
 188. Kroll, J. and Egan, E. (2004). Psychiatry, moral worry, and the moral emotions. *J Psychiatr Pract* 10: 352–360.
 189. Kruzich, P. J., Congleton, K. M. and See, R. E. (2001). Conditioned reinstatement of drug-seeking behavior with a discrete compound stimulus classically conditioned with intravenous cocaine. *Behav Neurosci* 115: 1086–1092.
 190. Lane-Ladd, S. B., Pineda, J., Boundy, V. A., Pfeuffer, T., Krupinski, J., Aghajanian, G. K. and Nestler, E. J. (1997). CREB (cAMP response element-binding protein) in the locus coeruleus: biochemical, physiological, and behavioral evidence for a role in opiate dependence. *J Neurosci* 17: 7890–7901.
 191. Lawrence, A. D., Evans, A. H. and Lees, A. J. (2003). Compulsive use of dopamine replacement therapy in Parkinson's disease: reward systems gone awry *Lancet Neurol* 2: 595–604.
 192. LeDoux, J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience* 23: 155–184.
 193. LeDoux, J. E. (2000). The amygdala and emotion: a view through fear. In *The amygdala: a functional analysis*, 2nd edition (Aggleton, J. P., ed.), pp. 289–310. Oxford University Press, New York.
 194. Lee, J. L., Everitt, B. J. and Thomas, K. L. (2004). Independent cellular processes for hippocampal memory consolidation and reconsolidation. *Science* 304: 839–843.
 195. Lee, M. K. and Cleveland, D. W. (1996). Neuronal intermediate filaments. *Annu Rev Neurosci* 19: 187–217.
 196. Leshner, A. I. (1997). Addiction is a brain disease, and it matters. *Science* 278: 45–47.
 197. Levesque, J., Joannette, Y., Mensour, B., Beaudoin, G., Leroux, J. M., Bourgouin, P. and Beaugregard, M. (2004). Neural basis of emotional self-regulation in childhood. *Neuroscience* 129: 361–369.
 198. Levin, E. D. (2002). Nicotinic receptor subtypes and cognitive function. *J Neurobiol* 53: 633–640.
 199. Leyton, M., Boileau, I., Benkelfat, C., Diksic, M., Baker, G. and Dagher, A. (2002). Amphetamine-induced increases in extracellular dopamine, drug wanting, and novelty seeking: a PET/[11C]raclopride study in healthy men. *Neuropsychopharmacology* 27: 1027.
 200. Licata, S. C. and Pierce, R. C. (2003). The roles of calcium/calmodulin-dependent and Ras/mitogen-activated protein kinases in the development of psychostimulant-induced behavioral sensitization. *J Neurochem* 85: 14–22.
 201. Liu, J. G. and Anand, K. J. (2001). Protein kinases modulate the cellular adaptations associated with opioid tolerance and dependence. *Brain Res Brain Res Rev* 38: 1–19.
 202. Lovibond, P. F. (1983). Facilitation of instrumental behavior by a Pavlovian appetitive conditioned stimulus. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes* 9: 225–247.
 203. Lu, B. and Chow, A. (1999). Neurotrophins and hippocampal synaptic transmission and plasticity. *Journal of Neuroscience Research* 58: 76–87.
 204. Lu, L., Dempsey, J., Liu, S. Y., Bossert, J. M. and Shaham, Y. (2004). A single infusion of brain-derived neurotrophic factor into the ventral tegmental area induces long-lasting potentiation of cocaine seeking after withdrawal. *J Neurosci* 24: 1604–1611.
 205. Lu, L., Grimm, J. W., Shaham, Y. and Hope, B. T. (2003). Molecular neuroadaptations in the accumbens and ventral tegmental area during the first 90 days of forced abstinence from cocaine self-administration in rats. *J Neurochem* 85: 1604–1613.
 206. Lu, L., Hope, B. T., Dempsey, J., Liu, S. Y., Bossert, J. M. and Shaham, Y. (2005). Central amygdala ERK signaling pathway is critical to incubation of cocaine craving. *Nat Neurosci* 8: 212–219.
 207. Lynch, G. (2002). Memory enhancement: the search for mechanism-based drugs. *Nat Neurosci* 5 Suppl: 1035–1038.
 208. Lynch, W. J. and Carroll, M. E. (1999). Sex differences in the acquisition of intravenously self-administered cocaine and heroin in rats. *Psychopharmacology* 144: 77–82.
 209. Lynch, W. J. and Carroll, M. E. (2000). Reinstatement of cocaine self-administration in rats: sex differences. *Psychopharmacology* 148: 196–200.
 210. Lynch, W. J., Roth, M. E., Mickelberg, J. L. and Carroll, M. E. (2001). Role of estrogen in the acquisition of intravenously self-administered cocaine in female rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 68: 641–646.
 211. Mackintosh, N. J. (1974). *The Psychology of Animal Learning*, Academic Press, London.
 212. Maisonneuve, I. M. and Kreek, M. J. (1994). Acute tolerance to the dopamine response induced by a binge pattern of cocaine administration in male rats: an in vivo microdialysis study. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 268: 916–921.
 213. Marinelli, M. and White, F. J. (2000). Enhanced vulnerability to cocaine self-administration is associated with elevated impulse activity of midbrain dopamine neurons. *J Neurosci* 20: 8876–8885.
 214. Markou, A. and Koob, G. F. (1991). Postcocaine anhedonia. An animal model of cocaine withdrawal. *Neuropsychopharmacology* 4: 17–26.
 215. Markou, A., Kosten, T. R. and Koob, G. F. (1998). Neurobiological similarities in depression and drug dependence: a self-medication

- hypothesis. *Neuropsychopharmacology* 18: 135–174.
216. Mattay, V. S., Goldberg, T. E., Fera, F., Hariri, A. R., Tessitore, A., Egan, M. F., Kolachana, B., Callicott, J. H. and Weinberger, D. R. (2003). Catechol O-methyltransferase val158-met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100: 6186–6191.
 217. McClure, S. M., Berns, G. S. and Montague, P. R. (2003). Temporal prediction errors in a passive learning task activate human striatum. *Neuron* 38: 339–346.
 218. McClure, S. M., Laibson, D. I., Loewenstein, G. and Cohen, J. D. (2004). Separate neural systems value immediate and delayed monetary rewards. *Science* 306: 503–507.
 219. McFarland, K. and Kalivas, P. W. (2001). The circuitry mediating cocaine-induced reinstatement of drug-seeking behavior. *J Neurosci* 21:8655–8663.
 220. McFarland, K., Davidge, S. B., Lapish, C. C. and Kalivas, P. W. (2004). Limbic and motor circuitry underlying footshock-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior. *J Neurosci* 24: 1551–1560.
 221. Mignot, E., Taheri, S. and Nishino, S. (2002). Sleeping with the hypothalamus: emerging therapeutic targets for sleep disorders. *Nat Neurosci* 5 Suppl: 1071–1075.
 222. Miles, F. J., Everitt, B. J. and Dickinson, A. (2003). Oral cocaine seeking by rats: Action or habit? *Behav Neurosci* 117: 927–938.
 223. Minsky, M. L. (1961). Steps towards artificial intelligence. *Proceedings of the Institute of Radio Engineers* 9: 8–30.
 224. Mitchell, S. H. (2003). Discounting the value of commodities according to different types of cost. In *Choice, Behavioral Economics and Addiction* (Heather, N. and Vuchinich, R. E., eds.), pp. 339–357. Elsevier, Oxford.
 225. Mitchell, S. H., Laurent, C. L. and de Wit, H. (1996). Interaction of expectancy and the pharmacological effects of d-amphetamine: subjective effects and self-administration. *Psychopharmacology (Berl)* 125: 371–378.
 226. Myers, K. M. and Davis, M. (2002). Behavioral and neural analysis of extinction. *Neuron* 36: 567–584.
 227. Nader, K. (2003). Memory traces unbound. *Trends Neurosci* 26: 65–72.
 228. Nader, K., Schafe, G. E. and Le Doux, J. E. (2000). Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature* 406: 722–726.
 229. Nader, M. A., Daunais, J. B., Moore, T., Nader, S. H., Moore, R. J., Smith, H. R., Friedman, D. P. and Porrino, L. J. (2002). Effects of cocaine self-administration on striatal dopamine systems in rhesus monkeys: Initial and chronic exposure. *Neuropsychopharmacology* 27:35–46.
 230. Nestler, E. J. (2001). Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nat Rev Neurosci* 2: 119–128.
 231. Nestler, E. J. (2002). Common molecular and cellular substrates of addiction and memory. *Neurobiol Learn Mem* 78: 637–647.
 232. Nestler, E. J. and Malenka, R. C. (2004). The addicted brain. *Sci Am* 290: 78–85.
 233. Newhouse, P. A., Potter, A. and Singh, A. (2004). Effects of nicotinic stimulation on cognitive performance. *Curr Opin Pharmacol* 4: 36–46.
 234. Newton, S. S., Thome, J., Wallace, T. L., Shirayama, Y., Schlesinger, L., Sakai, N., Chen, J., Neve, R., Nestler, E. J. and Duman, R. S. (2002). Inhibition of cAMP response element-binding protein or dynorphin in the nucleus accumbens produces an antidepressant-like effect. *J Neurosci* 22: 10883–10890.
 235. Norrholm, S. D., Bibb, J. A., Nestler, E. J., Ouimet, C. C., Taylor, J. R. and Greengard, P. (2003). Cocaine-induced proliferation of dendritic spines in nucleus accumbens is dependent on the activity of cyclin-dependent kinase-5. *Neuroscience* 116: 19–22.
 236. O'Brien, C. P. (1997). A range of research-based pharmacotherapies for addiction. *Science* 278: 66–70.
 237. O'Brien, C. P. and McLellan, A. T. (1996). Myths about the treatment of addiction. *Lancet* 347: 237–240.
 238. O'Brien, C. P., Childress, A. R., Ehrman, R. and Robbins, S. J. (1998). Conditioning factors in drug abuse: can they explain compulsion? *Journal of Psychopharmacology* 12: 15–22.
 239. O'Brien, C. P., Childress, A. R., McLellan, T. and Ehrman, R. (1990). Integrating systemic cue exposure with standard treatment in recovering drug dependent patients. *Addict Behav* 15: 355–365.
 240. O'Brien, C. P., Ehrman, R. N. and Teres, J. W. (1986). Classical conditioning in human opioid dependence. In *Behavioural analysis of drug dependence* (Goldberg, S. R. and Stolerman, I. P., eds.), pp. 329–356. Academic Press, London.
 241. O'Brien, C. P., O'Brien, T. J., Mintz, J. and Brady, J. P. (1975). Conditioning of narcotic abstinence symptoms in human subjects. *Drug Alcohol Depend* 1: 115–123.
 242. O'Brien, C. P., Testa, T., O'Brien, T. J. and Greenstein, R. (1976). Conditioning in human opiate addicts. *Pavlov J Biol Sci* 11: 195–202.
 243. O'Brien, C. P., Testa, T., O'Brien, T. J., Brady, J. P. and Wells, B. (1977). Conditioned narcotic withdrawal in humans. *Science* 195: 1000–1002.
 244. O'Brien, C., Childress, A. R., Ehrman, R., Robbins, S. and McLellan, A. T. (1992). Conditioning mechanisms in drug dependence. *Clin Neuropharmacol* 15 Suppl 1 Pt A: 66A–67A.
 245. O'Doherty, J. P. (2004). Reward representations and reward-related learning in the human brain: insights from neuroimaging. *Curr Opin Neurobiol* 14: 769–776.
 246. O'Doherty, J. P., Dayan, P., Friston, K., Critchley, H. and Dolan, R. J. (2003). Temporal difference models and reward-related learning in the human brain. *Neuron* 38: 329–337.
 247. O'Doherty, J., Critchley, H., Deichmann, R. and Dolan, R. J. (2003). Dissociating valence of outcome from behavioral control in human orbital and ventral prefrontal cortices. *J Neurosci* 23: 7931–7939
 248. O'Doherty, J., Dayan, P., Schultz, J., Deichmann, R., Friston, K. and Dolan, R. J. (2004). Dissociable roles of ventral and dorsal striatum in instrumental conditioning. *Science* 304: 452–454.
 249. Olsson, P., Jentsch, J. D. and Taylor, J. R. (2003). Repeated Nicotine Exposure Enhances Reward-Related Learning in the Rat. *Neuropsychopharmacology* 28: 1264–1271.
 250. Olds, J. and Milner, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 47: 419–427.
 251. Olmstead, M. C., Lafond, M. V., Everitt, B. J. and Dickinson, A. (2001). Cocaine seeking by rats is a goal-directed action. *Behav Neurosci* 115: 394–402.
 252. Parkinson, J. A., Cardinal, R. N. and Everitt, B. J. (2000). Limbic cortical-ventral striatal systems underlying appetitive conditioning. *Progress in Brain Research* 126: 263–285.
 253. Parkinson, J. A., Dalley, J. W., Cardinal, R. N., Bamford, A., Fehner, B., Lachenal, G., Rudarakanchana, N., Halkerston, K. M., Robbins, T. W.

- and Everitt, B. J. (2002). Nucleus accumbens dopamine depletion impairs both acquisition and performance of appetitive Pavlovian approach behaviour: implications for mesoaccumbens dopamine function. *Behavioural Brain Research* 137: 149–163.
254. Parkinson, J. A., Olmstead, M. C., Burns, L. H., Robbins, T. W. and Everitt, B. J. (1999). Dissociation in effects of lesions of the nucleus accumbens core and shell on appetitive Pavlovian approach behavior and the potentiation of conditioned reinforcement and locomotor activity by d-amphetamine. *Journal of Neuroscience* 19: 2401–2411.
 255. Parkinson, J. A., Robbins, T. W. and Everitt, B. J. (1999). Selective excitotoxic lesions of the nucleus accumbens core and shell differentially affect aversive Pavlovian conditioning to discrete and contextual cues. *Psychobiology* 27: 256–266.
 256. Parkinson, J. A., Robbins, T. W. and Everitt, B. J. (2000). Dissociable roles of the central and basolateral amygdala in appetitive emotional learning. *European Journal of Neuroscience* 12: 405–413.
 257. Parkinson, J. A., Roberts, A. C., Everitt, B. J. and Di Ciano, P. (2005). Acquisition of instrumental conditioned reinforcement is resistant to the devaluation of the unconditioned stimulus. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology* 58B: 19–30.
 258. Parkinson, J. A., Willoughby, P. J., Robbins, T. W. and Everitt, B. J. (2000). Disconnection of the anterior cingulate cortex and nucleus accumbens core impairs Pavlovian approach behavior: Further evidence for limbic cortical-ventral striatopallidal systems. *Behavioral Neuroscience* 114: 42–63.
 259. Paus, T. (2005). Mapping brain maturation and cognitive development during adolescence, *Trends in Cognitive Sciences* Vol.9 No.2
 260. Pecina, S., Berridge, K. C. and Parker, L. A. (1997). Pimozide does not shift palatability: Separation of anhedonia from sensorimotor suppression by taste reactivity. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 58: 801–811.
 261. Pecina, S., Cagniard, B., Berridge, K. C., Aldridge, J. W. and Zhuang, X. (2003). Hyperdopaminergic mutant mice have higher ‘wanting’ but not ‘liking’ for sweet rewards. *J Neurosci* 23: 9395–9402.
 262. Pennartz, C. M., McNaughton, B. L. and Mulder, A. B. (2000). The glutamate hypothesis of reinforcement learning. *Prog Brain Res* 126:231–253.
 263. Pettit, H. O. and Justice, J. B., Jr. (1989). Dopamine in the nucleus accumbens during cocaine self-administration as studied by in vivo microdialysis. *Pharmacol Biochem Behav* 34: 899–904.
 264. Pettit, H. O., Ettenberg, A., Bloom, F. E. and Koob, G. F. (1984). Destruction of dopamine in the nucleus accumbens selectively attenuates cocaine but not heroin self-administration in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 84: 167–173.
 265. Pettit, H. O., Pan, H. T., Parsons, L. H. and Justice, J. B., Jr. (1990). Extracellular concentrations of cocaine and dopamine are enhanced during chronic cocaine administration. *J Neurochem* 55: 798–804.
 266. Phillips, A. G., Ahn, S. and Howland, J. G. (2003). Amygdalar control of the mesocorticolimbic dopamine system: parallel pathways to motivated behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 27: 543–554.
 267. Phillips, G. D., Howes, S. R., Whitelaw, R. B., Robbins, T. W. and Everitt, B. J. (1994). Isolation Rearing Impairs the Reinforcing Efficacy of Intravenous Cocaine or Intraaccumbens D-Amphetamine – Impaired Response to Intraaccumbens D1 and D2/D3 Dopamine-Receptor Antagonists. *Psychopharmacology* 115: 419–429.
 268. Phillips, G. D., Howes, S. R., Whitelaw, R. B., Wilkinson, L. S., Robbins, T. W. and Everitt, B. J. (1994). Isolation rearing enhances the locomotor response to cocaine and a novel environment, but impairs the intravenous self-administration of cocaine. *Psychopharmacology (Berl)* 115: 407–418.
 269. Phillips, G. D., Robbins, T. W. and Everitt, B. J. (1994). Bilateral intra-accumbens self-administration of d-amphetamine: antagonism with intra-accumbens SCH-23390 and sulpiride. *Psychopharmacology (Berl)* 114: 477–485.
 270. Piazza, P. V. and Le Moal, M. L. (1996). Pathophysiological basis of vulnerability to drug abuse: role of an interaction between stress, glucocorticoids, and dopaminergic neurons. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 36: 359–378.
 271. Piazza, P. V., Deminiere, J. M., Maccari, S., Mormede, P., Le Moal, M. and Simon, H. (1990). Individual reactivity to novelty predicts probability of amphetamine self-administration. *Behav Pharmacol* 1: 339–345.
 272. Piazza, P. V., Deroche-Gamonet, V., Rouge-Pont, F. and Le Moal, M. (2000). Vertical shifts in self-administration dose-response functions predict a drug-vulnerable phenotype predisposed to addiction. *The Journal of Neuroscience* 20: 4226–4232.
 273. Piazza, P. V., Deroche, V., Rouge-Pont, F. and Le Moal, M. (1998). Behavioral and biological factors associated with individual vulnerability to psychostimulant abuse. *NIDA Research Monographs* 169: 105–133.
 274. Piazza, P. V., Maccari, S., Deminiere, J. M., Le Moal, M., Mormede, P. and Simon, H. (1991). Corticosterone levels determine individual vulnerability to amphetamine self-administration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88: 2088–2092.
 275. Piazza, P. V., Rouge-Pont, F., Deminiere, J. M., Kharoubi, M., Le Moal, M. and Simon, H. (1991). Dopaminergic activity is reduced in the prefrontal cortex and increased in the nucleus accumbens of rats predisposed to develop amphetamine self-administration. *Brain Res* 567:169–174.
 276. Pilla, M., Perachon, S., Sautel, F., Garrido, F., Mann, A., Wermuth, C. G., Schwartz, J. C., Everitt, B. J. and Sokoloff, P. (1999). Selective inhibition of cocaine-seeking behaviour by a partial dopamine D3 receptor agonist. *Nature* 400: 371–375.
 277. Pliakas, A. M., Carlson, R. R., Neve, R. L., Konradi, C., Nestler, E. J. and Carlezon, W. A., Jr. (2001). Altered responsiveness to cocaine and increased immobility in the forced swim test associated with elevated cAMP response element-binding protein expression in nucleus accumbens. *J Neurosci* 21: 7397–7403.
 278. Porrino, L. J., Lyons, D., Smith, H. R., Daunais, J. B. and Nader, M. A. (2004). Cocaine self-administration produces a progressive involvement of limbic, association, and sensorimotor striatal domains. *J Neurosci* 24: 3554–3562.
 279. Post, R. M. and Weiss, S. R. (1988). Psychomotor stimulant vs. local anesthetic effects of cocaine: role of behavioral sensitization and kindling. *NIDA Res Monogr* 88: 217–238.
 280. Przybyslawski, J. and Sara, S. J. (1997). Reconsolidation of memory after its reactivation. *Behavioural Brain Research* 84: 241–246.
 281. Przybyslawski, J., Roullet, P. and Sara, S. J. (1999). Attenuation of emotional and nonemotional memories after their reactivation: role of beta adrenergic receptors. *Journal of Neuroscience* 19: 6623–6628.
 282. Quirk, G. J., Likhtik, E., Pelletier, J. G. and Pare, D. (2003). Stimulation of medial prefrontal cortex decreases the responsiveness of central amygdala output neurons. *J Neurosci* 23: 8800–8807.
 283. Rachlin, H. (2000). *The science of self-control*, Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts.
 284. Rescorla, R. A. (1990). Evidence for an association between the discriminative stimulus and the response-outcome association in instrumental learning. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes* 16: 326–334.

285. Rescorla, R. A. (1990). The role of information about the response-outcome relation in instrumental discrimination learning. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes* 16: 262–270.
286. Reuter, J., Raedler, T., Rose, M., Hand, I., Glascher, J. and Buchel, C. (2005). Pathological gambling is linked to reduced activation of the mesolimbic reward system. *Nat Neurosci* 8: 147–148.
287. Reynolds, J. N. and Wickens, J. R. (2002). Dopamine-dependent plasticity of corticostriatal synapses. *Neural Netw* 15: 507–521.
288. Reynolds, J. N., Hyland, B. I. and Wickens, J. R. (2001). A cellular mechanism of reward-related learning. *Nature* 413: 67–70.
289. Robbins, T. W. and Everitt, B. J. (1992). Functions of dopamine in the dorsal and ventral striatum. *Seminars in the Neurosciences* 4: 119–127.
290. Robbins, T. W. and Everitt, B. J. (1999). Drug addiction: bad habits add up [news]. *Nature* 398: 567–570.
291. Robbins, T.W., Halligan P.W. et al. (2007), Neuroscience and drugs of addiction, Foresight Brain Science, Addiction and Drugs Project, UK
292. Robinson, T. E. and Berridge, K. C. (1993). The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews* 18: 247–291.
293. Robinson, T. E. and Kolb, B. (1999). Alterations in the morphology of dendrites and dendritic spines in the nucleus accumbens and prefrontal cortex following repeated treatment with amphetamine or cocaine. *Eur J Neurosci* 11: 1598–1604.
294. Rosenkranz, J. A., Moore, H. and Grace, A. A. (2003). The prefrontal cortex regulates lateral amygdala neuronal plasticity and responses to previously conditioned stimuli. *J Neurosci* 23: 11054–11064.
295. Rubino, T., Vigano, D., Massi, P., Spinello, M., Zagato, E., Giagnoni, G. and Parolaro, D. (2000). Chronic delta-9-tetrahydrocannabinol treatment increases cAMP levels and cAMP-dependent protein kinase activity in some rat brain regions. *Neuropharmacology* 39: 1331–1336.
296. Russell, S. J. and Norvig, P. N. (1995). *Artificial Intelligence: a modern approach*, Prentice-Hall, Upper Saddle River, New Jersey.
297. Salamone, J. D. (1994). The involvement of nucleus accumbens dopamine in appetitive and aversive motivation. *Behavioural Brain Research* 61: 117–133.
298. Salamone, J. D. and Correa, M. (2002). Motivational views of reinforcement: implications for understanding the behavioral functions of nucleus accumbens dopamine. *Behav Brain Res* 137: 3–25.
299. Salamone, J. D., Correa, M., Mingote, S. M. and Weber, S. M. (2003). Nucleus accumbens dopamine and the regulation of effort in food-seeking behavior: implications for studies of natural motivation, psychiatry, and drug abuse. *J Pharmacol Exp Ther* 305: 1–8.
300. Sax, K. W. and Strakowski, S. M. (2001). Behavioral sensitization in humans. *J Addict Dis* 20: 55–65.
301. Schultz, W. (1998). Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol* 80: 1–27.
302. Schultz, W. (2004). Neural coding of basic reward terms of animal learning theory, game theory, microeconomics and behavioural ecology. *Curr Opin Neurobiol* 14: 139–147.
303. Schultz, W. and Dickinson, A. (2000). Neuronal coding of prediction errors. *Annual Review of Neuroscience* 23: 473–500.
304. Schultz, W., Apicella, P., Scarnati, E. and Ljungberg, T. (1992). Neuronal activity in monkey ventral striatum related to the expectation of reward. *Journal of Neuroscience* 12: 4595–4610.
305. Schultz, W., Dayan, P. and Montague, P. R. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science* 275: 1593–1599.
306. Schultz, W., Tremblay, L. and Hollerman, J. R. (1998). Reward prediction in primate basal ganglia and frontal cortex. *Neuropharmacology* 37: 421–429.
307. Schultz, W., Tremblay, L. and Hollerman, J. R. (2000). Reward processing in primate orbitofrontal cortex and basal ganglia. *Cereb Cortex* 10: 272–284.
308. See, R. E., Kruzich, P. J. and Grimm, J. W. (2001). Dopamine, but not glutamate, receptor blockade in the basolateral amygdala attenuates conditioned reward in a rat model of relapse to cocaine-seeking behavior. *Psychopharmacology (Berl)* 154: 301–310.
309. Sell, L. A., Morris, J., Bearn, J., Frackowiak, R. S., Friston, K. J. and Dolan, R. J. (1999). Activation of reward circuitry in human opiate addicts. *Eur J Neurosci* 11: 1042–1048.
310. Semenova, S. and Markou, A. (2003). Cocaine-seeking behavior after extended cocaine-free periods in rats: role of conditioned stimuli. *Psychopharmacology (Berl)* 168: 192–200.
311. Shaham, Y. and Stewart, J. (1996). Effects of opioid and dopamine receptor antagonists on relapse induced by stress and re-exposure to heroin in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 125: 385–391.
312. Shaham, Y., Erb, S. and Stewart, J. (2000). Stress-induced relapse to heroin and cocaine seeking in rats: a review. *Brain Research Reviews* 33: 13.
313. Shaham, Y., Highfield, D., Delfs, J., Leung, S. and Stewart, J. (2000). Clonidine blocks stress-induced reinstatement of heroin seeking in rats: an effect independent of locus coeruleus noradrenergic neurons. *Eur J Neurosci* 12: 292–302.
314. Shaham, Y., Shalev, U., Lu, L., De Wit, H. and Stewart, J. (2003). The reinstatement model of drug relapse: history, methodology and major findings. *Psychopharmacology (Berl)* 168: 3–20.
315. Shahan, T. A. (2002). The observing-response procedure: a novel method to study drug-associated conditioned reinforcement. *Exp Clin Psychopharmacol* 10: 3–9.
316. Shahan, T. A., Magee, A. and Dobberstein, A. (2003). The resistance to change of observing. *J Exp Anal Behav* 80: 273–293.
317. Shalev, U., Morales, M., Hope, B., Yap, J. and Shaham, Y. (2001). Time-dependent changes in extinction behavior and stress-induced reinstatement of drug seeking following withdrawal from heroin in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 156: 98–107.
318. Shaw-Lutchman, T. Z., Impey, S., Storm, D. and Nestler, E. J. (2003). Regulation of CRE-mediated transcription in mouse brain by amphetamine. *Synapse* 48: 10–17.
319. Shepard, J. D., Bossert, J. M., Liu, S. Y. and Shaham, Y. (2004). The anxiogenic drug yohimbine reinstates methamphetamine seeking in a rat model of drug relapse. *Biol Psychiatry* 55: 1082–1089.
320. Sherman, C. (2007), Impacts of drugs on neurotransmission, NIDA Notes, Vol. 21, N° 4.
321. Siegel, S. (1975). Evidence from rats that morphine tolerance is a learned response. *J Comp Physiol Psychol* 89: 498–506.
322. Siegel, S. (1976). Morphine analgesic tolerance: its situation specificity supports a Pavlovian conditioning model. *Science* 193: 323–325.
323. Siegel, S. (1988). Drug anticipation and the treatment of dependence. *NIDA Res Monogr* 84: 1–24.
324. Siegel, S. (1999). Drug anticipation and drug addiction. The 1998 H. David Archibald Lecture. *Addiction* 94: 1113–1124.
325. Siegel, S., Hinson, R. E., Krank, M. D. and McCully, J. (1982). Heroin 'overdose' death: contribution of drug-associated environmental cues. *Science* 216: 436–437.

326. Skinner, B. F. (1938). *The behavior of organisms: an experimental analysis*, Appleton, New York.
327. Skinner, B. F. (1953). *Science and Human Behavior*, Macmillan, New York.
328. Smith-Roe, S. L. and Kelley, A. E. (2000). Coincident activation of NMDA and dopamine D1 receptors within the nucleus accumbens core is required for appetitive instrumental learning. *J Neurosci* 20: 7737–7742.
329. Solanto, M. V., Arnsten, A. F. and Castellanos, F. X. (2001). *Stimulant drugs and ADHD: Basic and clinical neuroscience*, Oxford University Press, New York.
330. Solomon, R. L. (1980). Recent experiments testing an opponent-process theory of acquired motivation. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 40:271–289.
331. Solomon, R. L. (1980). The opponent-process theory of acquired motivation: the costs of pleasure and the benefits of pain. *Am Psychol* 35: 691–712.
332. Solomon, R. L. and Corbit, J. D. (1973). An opponent-process theory of motivation. II. Cigarette addiction. *J Abnorm Psychol* 81: 158–171.
333. Solomon, R. L. and Corbit, J. D. (1974). An opponent-process theory of motivation. I. Temporal dynamics of affect. *Psychol Rev* 81: 119–145.
334. Suzuki, A., Josselyn, S. A., Frankland, P. W., Masushige, S., Silva, A. J. and Kida, S. (2004). Memory reconsolidation and extinction have distinct temporal and biochemical signatures. *Journal of Neuroscience* 24: 4787–4795.
335. Suzuki, T., George, F. and Meisch, R. (1988). Differential establishment and maintenance of oral ethanol reinforced behavior in Lewis and Fisher 344 inbred rat strains. *Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics* 245: 164–170.
336. Suzuki, T., George, F. and Meisch, R. (1992). Etonitazene delivered orally serves as a reinforcer for Lewis but not Fischer 344 rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 42: 579–586.
337. Suzuki, T., Otani, Y., Koike, M. and Misawa, M. (1998). Genetic differences in preferences for morphine and codeine in Lewis and Fischer 344 inbred rat strains. *Japanese Journal of Pharmacology* 47: 425–431.
338. Szymanski, N., Peris, L., Mesias, B., Colis, P., Rosa, J. and Prieto, A. (2005). Reboxetine for the treatment of patients with Cocaine Dependence Disorder. *Hum Psychopharmacol* 20: 189–192.
339. Taylor, J. R. and Horger, B. A. (1999). Enhanced responding for conditioned reward produced by intra-accumbens amphetamine is potentiated after cocaine sensitization. *Psychopharmacology* 142: 31–40.
340. Taylor, J. R. and Robbins, T. W. (1984). Enhanced behavioural control by conditioned reinforcers following microinjections of d-amphetamine into the nucleus accumbens. *Psychopharmacology* 84: 405–412.
341. Thomas, K. L., Arroyo, M. and Everitt, B. J. (2003). Induction of the learning and plasticity-associated gene *Zif268* following exposure to a discrete cocaine-associated stimulus. *European Journal of Neuroscience* 17: 1964–1972.
342. Thomas, M. J. and Malenka, R. C. (2003). Synaptic plasticity in the mesolimbic dopamine system. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 358: 815–819.
343. Thomas, M. J., Beurrier, C., Bonci, A. and Malenka, R. C. (2001). Long-term depression in the nucleus accumbens: a neural correlate of behavioral sensitization to cocaine. *Nat Neurosci* 4: 1217–1223.
344. Thorndike, E. L. (1905). *The Elements of Psychology*, Seiler, New York.
345. Thorndike, E. L. (1911). *Animal intelligence: experimental studies*, Macmillan, New York.
346. Tiffany, S. T. (1990). A cognitive model of drug urges and drug-use-behavior: Role of automatic and nonautomatic processes. *Psychological Review* 97: 147–168.
347. Tiffany, S. T. and Carter, B. L. (1998). Is craving the source of compulsive drug use? *J Psychopharmacol* 12: 23–30.
348. Tiffany, S. T. and Drobes, D. J. (1990). Imagery and smoking urges: the manipulation of affective content. *Addict Behav* 15: 531–539.
349. Toates, F. (1986). *Motivational systems*, Cambridge University Press, Cambridge.
350. Toga, A.W. et al. (2006). Mapping Brain Maturation, *Trends in Neurosciences* Vol.29 No.3
351. Tully, T., Bourtchouladze, R., Scott, R. and Tallman, J. (2003). Targeting the CREB pathway for memory enhancers. *Nat Rev Drug Discov* 2: 267–277.
352. Turner, D. C., Clark, L. J., Robbins, T. W. and Sahakian, B. J. (2004). Modafinil improves cognition and response inhibition in adult ADHD. *Biological Psychiatry* 55: 1031–1039.
353. Tyler, W. J., Alonso, M., Bramham, C. R. and Pozzo-Miller, L. D. (2002). From acquisition to consolidation: on the role of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampal-dependent learning. *Learning and Memory* 9: 224–237.
354. Uhlhuth, E. H., Johanson, C. E., Kilgore, K. and Kobasa, S. C. (1981). Drug preference and mood in humans: preference for d-amphetamine and subject characteristics. *Psychopharmacology (Berl)* 74: 191–194.
355. Umiltà, C. et al. (2007). *Il cervello*. Ed. Il Mulino
356. University Press, New York.
357. Valverde, O., Mantamadiotis, T., Torrecilla, M., Ugedo, L., Pineda, J., Bleckmann, S., Gass, P., Kretz, O., Mitchell, J. M., Schutz, G. and Maldonado, R. (2004). Modulation of anxiety-like behavior and morphine dependence in CREB-deficient mice. *Neuropsychopharmacology* 29: 1122–1133.
358. Vanderschuren, L. J. and Everitt, B. J. (2004). Drug seeking becomes compulsive after prolonged cocaine self-administration. *Science* 305: 1017–1019.
359. Vanderschuren, L. J. M. J. and Kalivas, P. W. (2000). Alterations in dopaminergic and glutamatergic transmission in the induction and expression of behavioral sensitization: a critical review of preclinical studies. *Psychopharmacology* 151: 99–120.
360. Vezina, P. (2004). Sensitization of midbrain dopamine neuron reactivity and the self-administration of psychomotor stimulant drugs. *Neurosci Biobehav Rev* 27: 827–839.
361. Volkow, N. D. and Li, T. K. (2004). Drug addiction: the neurobiology of behaviour gone awry. *Nat Rev Neurosci* 5: 963–970.
362. Volkow, N. D. and Li, T. K. (2004). Science and Society: Drug addiction: the neurobiology of behaviour gone awry. *Nat Rev Neurosci* 5: 963–970.
363. Volkow, N. D., Fowler, J. S. and Wang, G. J. (1999). Imaging studies on the role of dopamine in cocaine reinforcement and addiction in humans. *J Psychopharmacol* 13: 337–345.
364. Volkow, N. D., Fowler, J. S. and Wang, G. J. (2003). Positron emission tomography and single-photon emission computed tomography in substance abuse research. *Semin Nucl Med* 33: 114–128.

365. Volkow, N. D., Fowler, J. S. and Wang, G. J. (2003). The addicted human brain: insights from imaging studies. *J Clin Invest* 111: 1444–1451.
366. Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Logan, J., Gatley, S. J., Gifford, A., Hitzemann, R., Ding, Y. S. and Pappas, N. (1999). Prediction of reinforcing responses to psychostimulants in humans by brain dopamine D2 receptor levels. *Am J Psychiatry* 156: 1440–1443.
367. Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Logan, J., Gatley, S. J., Wong, C., Hitzemann, R. and Pappas, N. (1999). Reinforcing effects of psychostimulants in humans are associated with increases in brain dopamine and occupancy of D2 receptors. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 291: 409–415.
368. Volkow, N. Kalivas, W. (2005). The Neural Basis of Addiction: A Pathology of Motivation and Choice, *Am J Psychiatry*, 162:8
369. Vorel, S. R., Ashby, C. R., Jr., Paul, M., Liu, X., Hayes, R., Hagan, J. J., Middlemiss, D. N., Stemp, G. and Gardner, E. L. (2002). Dopamine D3 receptor antagonism inhibits cocaine-seeking and cocaine-enhanced brain reward in rats. *J Neurosci* 22: 9595–9603.
370. Vorel, S. R., Liu, X., Hayes, R. J., Spector, J. A. and Gardner, E. L. (2001). Relapse to cocaine-seeking after hippocampal theta burst stimulation. *Science* 292: 1175–1178.
371. Walker, M. P., Brakefield, T., Hobson, J. A. and Stickgold, R. (2003). Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature* 425: 616–620.
372. Walter, B. L. and Vitek, J. L. (2004). Surgical treatment for Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 3: 719–728.
373. Walters, C. L. and Blendy, J. A. (2001). Different requirements for cAMP response element binding protein in positive and negative reinforcing properties of drugs of abuse. *J Neurosci* 21: 9438–9444.
374. Wang, S. H., Ostlund, S. B., Nader, K. and Balleine, B. W. (2005). Consolidation and reconsolidation of incentive learning in the amygdala. *J Neurosci* 25: 830–835.
375. Watts, V. J. (2002). Molecular mechanisms for heterologous sensitization of adenylate cyclase. *J Pharmacol Exp Ther* 302: 1–7.
376. Weiss, F., Markou, A., Lorang, M. T. and Koob, G. F. (1992). Basal extracellular dopamine levels in the nucleus accumbens are decreased during cocaine withdrawal after unlimited-access self-administration. *Brain Research* 593: 314–318.
377. Weiss, R. D. and Mirin, S. M. (1986). Subtypes of cocaine abusers. *Psychiatr Clin North Am* 9: 491–501.
378. White, A. M. and Swartzwelder, H. S. (2004). Hippocampal function during adolescence: a unique target of ethanol effects. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1021: 206.
379. White, N. M. (1996). Addictive drugs as reinforcers: multiple partial actions on memory systems. *Addiction* 91(7): 921–949.
380. White, T. L., Justice, A. J. and de Wit, H. (2002). Differential subjective effects of D-amphetamine by gender, hormone levels and menstrual cycle phase. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 73: 729–741.
381. Wikler, A. (1965). Conditioning factors in opiate addiction and relapse. In *Narcotics* (Wilner, D. I. and Kessenbaum, G. G., eds.), pp. 85–100 McGraw-Hill, New York.
382. Will, M. J., Franzblau, E. B. and Kelley, A. E. (2003). Nucleus accumbens mu-opioids regulate intake of a high-fat diet via activation of a distributed brain network. *J Neurosci* 23: 2882–2888.
383. Wilson, C., Nomikos, G. G., Collu, M. and Fibiger, H. C. (1995). Dopaminergic correlates of motivated behavior: importance of drive. *J Neurosci* 15: 5169–5178.
384. Wilson, J. M., Kalasinsky, K. S., Levey, A. I., Bergeron, C., Reiber, G., Anthony, R. M., Schmunk, G. A., Shannak, K., Haycock, J. W. and Kish, S. J. (1996). Striatal dopamine nerve terminal markers in human, chronic methamphetamine users. *Nat Med* 2: 699–703.
385. Wise, R. A. (1981). Brain dopamine and reward. In *Theory in Psychopharmacology Volume 1* (Cooper, S. J., ed.), pp. 103–122. Academic Press, London.
386. Wise, R. A. (1982). Neuroleptics and operant behavior: the anhedonia hypothesis. *Behavioral and Brain Sciences* 5: 39–87.
387. Wise, R. A. and Bozarth, M. A. (1985). Brain mechanisms of drug reward and euphoria. *Psychiatr Med* 3: 445–460.
388. Yang, X., Diehl, A. M. and Wand, G. S. (1996). Ethanol exposure alters the phosphorylation of cyclic AMP responsive element binding protein and cyclic AMP responsive element binding activity in rat cerebellum. *J Pharmacol Exp Ther* 278: 338–346.
389. Young, A. M. (2004). Increased extracellular dopamine in nucleus accumbens in response to unconditioned and conditioned aversive stimuli: studies using 1 min microdialysis in rats. *J Neurosci Methods* 138: 57–63.
390. Yucel, M. et al. (2007). Understanding drug addiction: a neuropsychological perspective. *Aust N Z J Psychiatry*. 2007 Dec;41(12):957-68.
391. Zhang, M. and Kelley, A. E. (2000). Enhanced intake of high-fat food following striatal mu-opioid stimulation: microinjection mapping and fos expression. *Neuroscience* 99: 267–277.
392. Zhang, M. and Kelley, A. E. (2002). Intake of saccharin, salt, and ethanol solutions is increased by infusion of a mu opioid agonist into the nucleus accumbens. *Psychopharmacology (Berl)* 159: 415–423.
393. Zhang, M., Gosnell, B. A. and Kelley, A. E. (1998). Intake of high-fat food is selectively enhanced by mu opioid receptor stimulation within the nucleus accumbens. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 285: 908–914.
394. Zhu, J. (2004). Understanding volition. *Philosophical Psychology* 17: 247–273.
395. Zink, C. F., Pagnoni, G., Martin-Skurski, M. E., Chappelow, J. C. and Berns, G. S. (2004). Human striatal responses to monetary reward depend on saliency. *Neuron* 42: 509–517.