

La tossicodipendenza e le sue basi neurobiologiche: le evidenze di neuroimaging rispetto al ruolo della corteccia frontale

Obiettivo: Gli studi dei processi neurobiologici alla base della tossicodipendenza si sono focalizzati principalmente sulle strutture limbiche sottocorticali. In questo articolo gli autori hanno valutato il ruolo delle strutture corticali frontali nella tossicodipendenza.

Metodo: Viene proposto un modello integrato di tossicodipendenza che comprende l'intossicazione, l'abuso, l'astinenza e il craving. Questo modello e i risultati degli studi di neuroimaging sui processi comportamentali, cognitivi ed emotivi che sono alla base della tossicodipendenza sono stati utilizzati per analizzare il coinvolgimento delle strutture frontali nella tossicodipendenza.

Risultati: La corteccia orbitofrontale e il giro del cingolo anteriore, che sono regioni connesse, dal punto di vista neuroanatomico, con le strutture limbiche, sono le aree corticofrontali maggiormente implicate nella tossicodipendenza. Sono attivate nei soggetti affetti da dipendenza durante l'intossicazione, il craving e l'abuso e vengono disattivate durante l'astinenza. Queste regioni sono anche coinvolte nelle funzioni cognitive di alto livello e motivazionali, quali la capacità di rintracciare, aggiornare e modulare la salienza di uno stimolo rinforzante come funzione del contesto e dell'aspettativa e la capacità di controllare e inibire le risposte.

Conclusioni: Questi risultati implicano che la dipendenza sottintende i processi cognitivi ed emotivi regolati dalla corteccia, che porta a sopravvalutare i fattori rinforzanti della droga e a sottovalutare i fattori rinforzanti alternativi, e i deficit del controllo inibitorio alle risposte alla droga. Questi cambiamenti nella dipendenza, che gli autori chiamano I-RISA, espandono il concetto tradizionale di dipendenza dalla droga che enfatizza le risposte al piacere e alla ricompensa mediate dal sistema limbico.

R. Z. Goldstein¹
Nora D. Volkow²

¹ Brookhaven National Laboratory, Upton, NY

² National Institute on Drug Abuse (NIDA)

Titolo originale:
"Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex" - (Am J Psychiatry 2002; 159: 1642-1652)

Traduzione a cura di:
Addiction & Neuroscience Verona Group.

La dipendenza è un processo complesso di malattia del cervello che deriva da una intossicazione dalla droga ricorrente ed è modulata da fattori genetici, dello sviluppo, esperienziali e ambientali. I cambiamenti neurobiologici che accompagnano la tossicodipendenza sono ben conosciuti. Mentre fino a poco tempo fa si riteneva che la dipendenza coinvolgesse in maniera predominante i processi di ricompensa mediati dai circuiti limbici (vedi per es. la sindrome da mancanza di ricompensa 1), i risultati di recenti studi di neuroimaging hanno implicato aree aggiuntive del cervello, in particolare la corteccia frontale. Vengono qui sintetizzati i risultati di studi di neuroimaging e incorporati con risultati di studi preclinici che indicano una base per un modello integrato di tossicodipendenza.

La maggior parte degli studi di imaging si sono concentrati sul coinvolgimento della dopamina nel processo della tossicodipendenza poiché la capacità delle droghe d'abuso di aumentare le concentrazioni di dopamina nelle

regioni cerebrali limbiche è considerato cruciale per i loro effetti rinforzanti (2,3). L'aumento della dopamina tuttavia, di per sé insufficiente a rispondere al processo della dipendenza, poiché le droghe d'abuso aumentano la dopamina sia nei soggetti "naive" che in quelli dipendenti. Infatti, nel caso della dipendenza da cocaina, la potenza della dopamina indotta dalla sostanza aumenta, e l'intensità delle proprietà rinforzanti della sostanza riferite (i cosiddetti "high"), sembrano essere inferiori nei soggetti dipendenti piuttosto che nei "naive" (4). È probabile che il coinvolgimento della dopamina nella dipendenza venga mediato per mezzo di cambiamenti funzionali e strutturali in circuiti che vengono modulati attraverso la dopamina, inclusa la corteccia frontale. A supporto di questo suggerimento sono le scoperte di diversi studi di imaging con risonanza magnetica volumetrica che documentano i cambiamenti morfologici nel lobo frontale in varie forme di tossicodipendenza. Per esempio, le perdite di volume del lobo frontale sono state identificate nei soggetti dipendenti da cocaina (5,6), nei soggetti alcolisti (7-9) e in quelli dipendenti da eroina (5). L'ultimo studio ha osservato delle correlazioni negative tra i volumi prefrontali normalizzati e gli anni d'uso sia di cocaina che di eroina, che implica un effetto cumulativo di abuso di sostanze sui volumi frontali. Un supporto aggiuntivo viene fornito da studi effettuati su ratti. Per esempio, è stato dimostrato recentemente che l'auto-somministrazione di cocaina, ma non di cibo, porta a cambiamenti morfologici nei dendriti e nelle spine dendritiche nella corteccia prefrontale e nel nucleus accumbens (10). L'attivazione della dopamina, come osservato durante la somministrazione dell'amfetamina, sopprime anche l'inibizione dell'amigdala attraverso la corteccia mediale prefrontale, portando possibilmente ad una disinibizione delle risposte affettive guidate dai sensi (11). Un simile processo potrebbe aver luogo nella dipendenza umana, nella quale i processi prefrontali alto-basso (vedi ref. 12) sono ridotti, liberando comportamenti che sono normalmente tenuti sotto stretto controllo e reazioni che simulano lo stress nelle quali il controllo inibitorio viene sospeso e il comportamento guidato dallo stimolo viene accentuato.

Se la corteccia frontale e le sue funzioni supervisorie sono davvero regolate dal basso nella dipendenza umana, la rilevanza dei processi motivazionali, cognitivi più elevati e di auto-controllo a questa afflizione non può essere ingrandita. In modo specifico, proponiamo che i comportamenti e gli stati motivazionali associati che sono il centro della tossicodipendenza sono distintamente i processi di perdita dei comportamenti auto-diretti/determinati verso le formule automatiche guidate da sensori e l'attribuzione di primaria importanza verso l'abuso di droghe a spesa di altri stimoli di ricompensa disponibili. Ipotizziamo che questi stati sono dapprima evocati alla presenza della droga d'abuso o di stimoli condizionati alla droga ma poi diventano tendenze all'azione cronica,

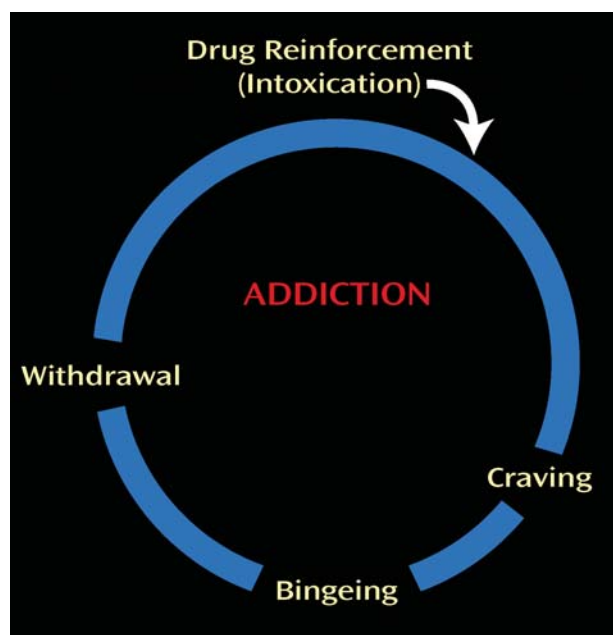


Figura 1. Manifestazioni comportamentali della sindrome della tossicodipendenza dell'I-RISA

che contribuiscono alla ricaduta/ all'abbuffata (compulsione comportamentale), e alla ricaduta/craving (compulsione mentale, cioè ossessività), rispettivamente. Noi perciò concettualizziamo la tossicodipendenza come sindrome della compromessa inibizione della risposta e dell'attribuzione dell'importanza e il nome di sindrome "I-RISA" della tossicodipendenza.

La sindrome I-RISA comprende quattro cluster di comportamenti che sono interconnessi in un feedback di circuito positivo (figura 1) e dipende dal funzionamento dei circuiti prefrontali vis-a-vis il circuito di ricompensa subcorticale.

LA SINDROME I-RISA DELLA TOSSICODIPENDENZA

L'intossicazione da droga

Il processo di somministrazione di droga a breve termine è tradizionalmente associato alle più alte concentrazioni extracellulari di dopamina nelle regioni cerebrali limbiche, in particolare, il nucleo accumbens (13,14). C'è comunque, la prova di aumentate concentrazioni di dopamina nelle regioni frontali (15).

Il craving da droga

Il craving è associato alla risposta appresa che collega la droga e il suo ambiente al piacere o ad un'esperienza intensamente dominante. I substrati neuroanatomici per il consolidamento di questa memoria è probabile che coinvolgano l'amigdala (16,17) e l'ippocampo (18), ma l'attivazione del circuito talamo-orbitofrontale e il cin-

golo anteriore potrebbe essere un elemento significativo nell'attuale accezione di craving (19).

Somministrazione compulsiva di droga

L'autosomministrazione compulsiva di droga negli individui dipendenti ha luogo quando la droga non viene più percepita come piacevole e in presenza di reazioni fisiche avverse alla droga (20). Questo processo di perdita di controllo e di abuso della sostanza è associato ai circuiti dopaminergici, serotoninergici e glutamatergici e probabilmente coinvolge l'attivazione del circuito talamo-orbitofrontale e il giro cingolato anteriore.

L'astinenza da droga

La somministrazione ricorrente di droga e la conseguente astinenza produce sospensione dei circuiti comportamentali che culminano nella disforia, nell'anedonia e nell'irritabilità (23), contribuendo possibilmente alla ricaduta (24,25). È probabile che questi cambiamenti comportino la sospensione dei circuiti corticali frontali e dei neurotrasmettitori che includono la dopamina, la serotonina e il fattore di rilascio della corticotropina.

COINVOLGIMENTO DELLA CORTECCIA FRONTALE

Intossicazione

Qui è contenuta una revisione dei risultati degli studi di neuroimaging che hanno valutato gli effetti della somministrazione della droga sulle misure funzionali, quali il metabolismo del glucosio e il flusso sanguigno cerebrale durante l'intossicazione dalla droga, e la maggior parte di questi studi hanno impiegato una singola esposizione alla sostanza. Tali studi hanno mostrato un metabolismo del glucosio inferiore in tutto il cervello, compresa la corteccia frontale, durante l'intossicazione da cocaina, da morfina, o da alcol (27-30).

Al contrario, l'intossicazione da marijuana è associata con livelli più elevati di metabolismo del glucosio nella corteccia prefrontale, nella corteccia orbitofrontale, e nello striato nei consumatori di marijuana ma non nei non-consumatori (31). In modo simile, è stato riportato un metabolismo più veloce nella corteccia prefrontale, nel cingolo anteriore, nella corteccia orbitofrontale, e nello striato nei consumatori di cocaina dopo la somministrazione sequenziale di metilfenidato per via endovenosa, che i consumatori di cocaina riportano essere simile alla cocaina per via endovenosa (19). Dovrebbe essere osservato che l'attivazione nella corteccia orbitofrontale è stata osservata soltanto nei soggetti nei quali il metilfenidato induceva un craving intenso e nella corteccia prefrontale nei soggetti nei quali aumentava il tono dell'umore.

Studi che misurano gli effetti della somministrazione della sostanza a breve termine sul CBF hanno riferito unanimemente livelli più elevati di CBF prefrontale durante l'intossicazione da nicotina (32), da marijuana (33), da alcol (34-36). Inoltre, l'attivazione della corteccia prefrontale destra durante l'intossicazione da alcol, è stata associata ad euforia (35) e durante l'intossicazione da marijuana con il senso soggettivo di intossicazione (33); al contrario, un minor CBF di cocaina in tutto il cervello, inclusa la corteccia frontale, un effetto che potrebbe essere attribuito agli effetti vasocostrittori della cocaina (37).

Studi di mappatura durante l'intossicazione dalla sostanza con l'imaging a risonanza magnetica funzionale (fMRI) per misurare la risposta dipendente dal livello di ossigenazione del sangue (BOLD), hanno riferito l'attivazione della corteccia prefrontale e del giro cingolato anteriore durante l'intossicazione da cocaina, un effetto che è stato fortemente correlato con le proprietà rinforzanti della droga (38). Gli studi relativi alla somministrazione di nicotina hanno dimostrato inoltre l'attivazione della corteccia frontale e del giro cingolato anteriore che coincide in tempo con l'esperienza soggettiva del "rush" e dell'"high" (39).

Le discrepanze nei modelli di attivazione riportati potrebbero riflettere gli effetti vasoattivi specifici delle droghe o la differenza nel corso temporale dei processi misurati (studi sul metabolismo, 30 minuti; studi CBF-acqua, 60 secondi; studi BOLD, 3-5 secondi). Poiché gli studi sul metabolismo e CBF-acqua sono limitati dalla scarsa risoluzione temporale, il metodo BOLD potrebbe essere adatto per valutare la relazione tra i cambiamenti regionali e gli effetti comportamentali indotti dalla sostanza, quali il "rush" e l'"high". D'altro canto, il metodo BOLD è limitato dalla sua sensibilità ai cambiamenti vasoattivi che potrebbero aver luogo durante la somministrazione della sostanza.

Per sintetizzare, la maggior parte degli studi mostrano l'attivazione nella corteccia prefrontale e del giro cingolato anteriore durante l'intossicazione dalla droga durante l'uso sia dei metodi CBF che BOLD. Inoltre, l'attivazione prefrontale sembra essere associata alla percezione soggettiva dell'intossicazione, gli effetti rinforzanti della sostanza, o l'aumento del tono dell'umore. È anche interessante che nel caso della marijuana o del metilfenidato, l'attivazione delle regioni frontali è stata osservata in modo predominante nei consumatori ma non nei soggetti non consumatori. Questo indica che le regioni prefrontali e il cingolo anteriore sono coinvolte nel processo di intossicazione e che la loro risposta alle droghe è in parte relativa ad esperienze precedenti di sostanze.

CRAVING E ABUSO

La somministrazione acuta di droga non è necessaria per l'attivazione della corteccia frontale negli individui pre-

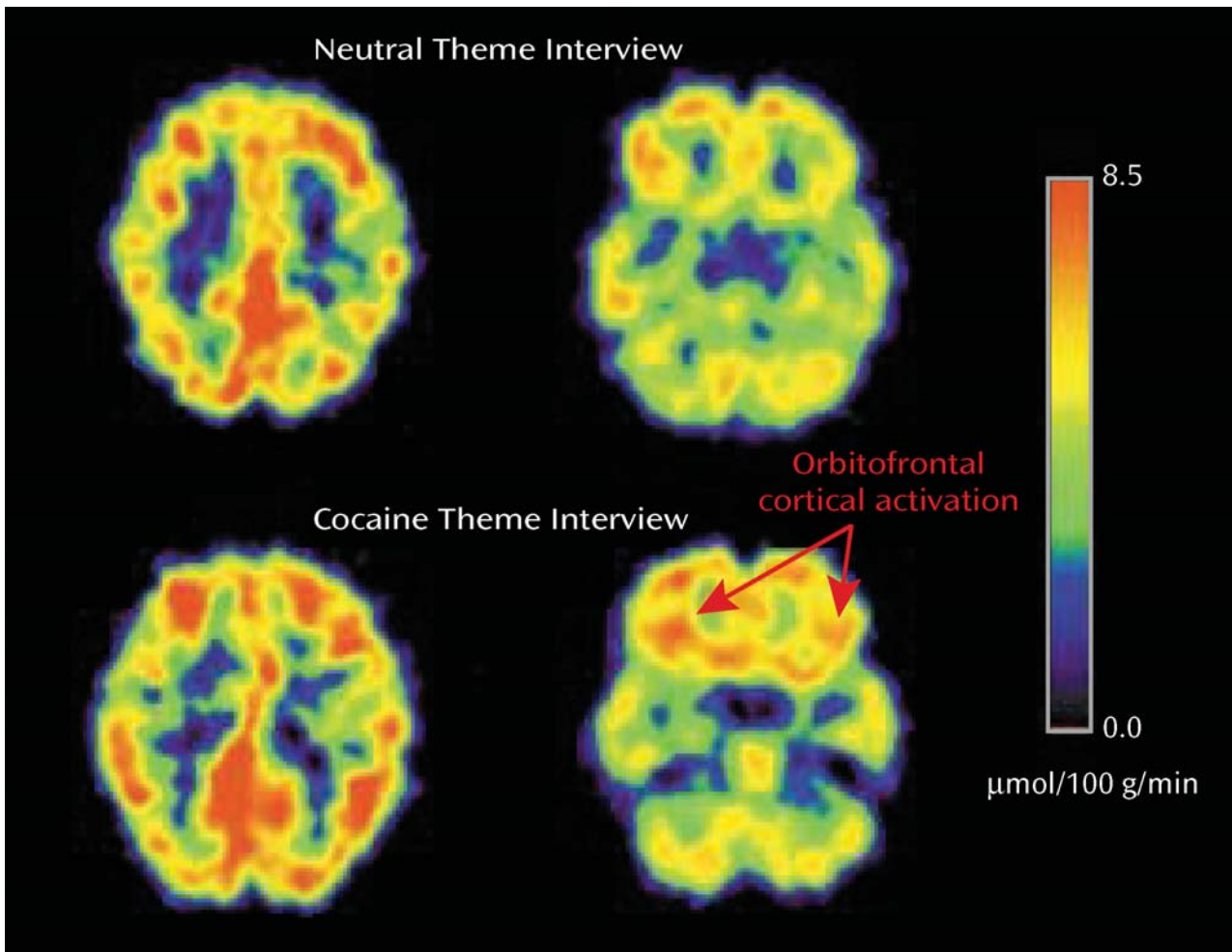


Figura 2. L'attivazione corticale orbitofrontale nei consumatori di cocaina attivi durante una intervista riguardante la cocaina e una intervista su un tema neutro, come misurato dalla PET FDG

cedentemente esposti alla droga scelta, nella quale, a causa dell'esposizione precedente, il craving da solo è possibilmente sufficiente per attivare i circuiti frontolimbici. In questo modo, sono stati dimostrati maggiori livelli di attivazione del cervello (CBF, metabolismo del glucosio, o BOLD) nelle aree frontolimbiche, principalmente nella corteccia prefrontale e nel cingolo anteriore, nei consumatori di cocaina esposti a videotape in cui venivano raffigurati stimoli correlati alla droga (40-44). Il craving auto-riportato è correlato in modo significativo con i cambiamenti del metabolismo del glucosio nella corteccia prefrontale dorsolaterale in uno studio (42) e con l'estensione spaziale dell'attivazione nella corteccia prefrontale e del cingolo anteriore in un altro (43). In tutti e cinque gli studi, lo stimolo correlato alla droga ha elicito il craving soltanto nei consumatori di cocaina e non nei soggetti di confronto, ancora una volta puntando all'importanza della precedente esperienza di droga.

Il meccanismo che sottende il craving potrebbe comportare il richiamo di esperienze precedenti cariche dal punto di vista emozionale. Infatti, il craving è correlato

con l'attivazione dell'amigdala in uno studio (42), e l'attivazione della corteccia orbitofrontale è stata osservata quando i consumatori di cocaina richiamavano e descrivevano il loro metodo personale per preparare la cocaina ma non quando hanno descritto il loro albero genealogico in uno studio del nostro laboratorio (45) (figura 2).

Inoltre, il craving potrebbe prevedere l'anticipazione di una futura rincompensa della droga. Il ruolo della corteccia prefrontale dorsolaterale nell'anticipazione dell'autosomministrazione immediata è stato suggerito precedentemente (42), anche se la dissociazione del craving dall'anticipazione e di entrambe dall'attuale esperienza di droga non è stata supportata. Tuttavia, l'attuale esperienza della sostanza potrebbe essere correlata con più attivazioni circoscritte rispetto alla fase di anticipazione (42), in linea con l'evidenza di una simile dissociazione di anticipazione dall'esperienza sensoriale (tattile) effettiva (46).

Un'altra linea di evidenza che supporta il ruolo della corteccia frontale nel craving deriva da studi condotti subito dopo la durata dell'uso di droga dei soggetti. Per esempio, abbiamo dimostrato un più elevato metaboli-

smo cerebrale del glucosio, incluso nella corteccia orbitofrontale e nello striato, nei consumatori di cocaina testati durante la precedente astinenza (< 1 settimana dall'ultimo uso di cocaina) rispetto ai soggetti del gruppo di controllo (47). Questi più elevati livelli erano proporzionali all'intensità del craving, tali che maggiore è il metabolismo più forte è il craving da sostanza. Un ruolo centrale per il craving nell'attivazione della corteccia orbitofrontale è stato inoltre indicato dai risultati di uno studio proveniente dal nostro laboratorio nel quale il metilfenidato ha aumentato la corteccia orbitofrontale ed il metabolismo dello striato soltanto nei soggetti in cui è aumentato il craving (19).

Resta il problema che il craving da cocaina non è una misura diretta dell'uso compulsivo di cocaina, e, infatti, la sua associazione con l'uso di droga e la ricaduta continua ad essere un handicap (48) dimostrando il coinvolgimento della corteccia orbitofrontale nell'auto-somministrazione compulsiva di droga richiederebbe un'indagine del consumatore durante l'uso effettivo nel quale la fornitura di sostanza è illimitata. In modo alternato, un paradigma che simula un comportamento compulsivo (quale il gambling quando è chiaramente non più benefico) potrebbe offrire inestimabili intuizioni nei circuiti sottostanti la perdita di controllo nella dipendenza.

ASTINENZA

Anomalie nella corteccia umana associate all'astinenza da cocaina nei consumatori regolari di cocaina sono stati documentati nel 1988 nel nostro laboratorio (49). Abbiamo dimostrato che i valori del CBF relativo per la corteccia frontale laterale risultavano molto più bassi nei consumatori di cocaina rispetto ai soggetti del gruppo di controllo. Nello studio di follow up i consumatori attivi di cocaina mostravano differenze nel metabolismo del glucosio cerebrale tra i consumatori di cocaina testati nel giro di 1 settimana dall'ultimo uso di cocaina e i consumatori di cocaina testati 2-4 settimane dopo l'ultimo uso di cocaina (47). Interessante il fatto che il metabolismo del glucosio era maggiore nella corteccia orbitofrontale e nello striato nel gruppo precedente rispetto ai soggetti normali di confronto. Durante l'astinenza protratta (1-6 settimane dall'ultimo uso), il metabolismo cerebrale è stato riscontrato essere inferiore nei consumatori di cocaina rispetto ai soggetti del gruppo di controllo, un effetto che risultava più accentuato nella corteccia frontale (figura 3) (50).

Studi relativi ai consumatori di alcol hanno fornito evidenze simili. Per esempio, anomalie del metabolismo del glucosio (incluse nella corteccia frontale) sono state documentate in soggetti alcolisti diversamente sani con

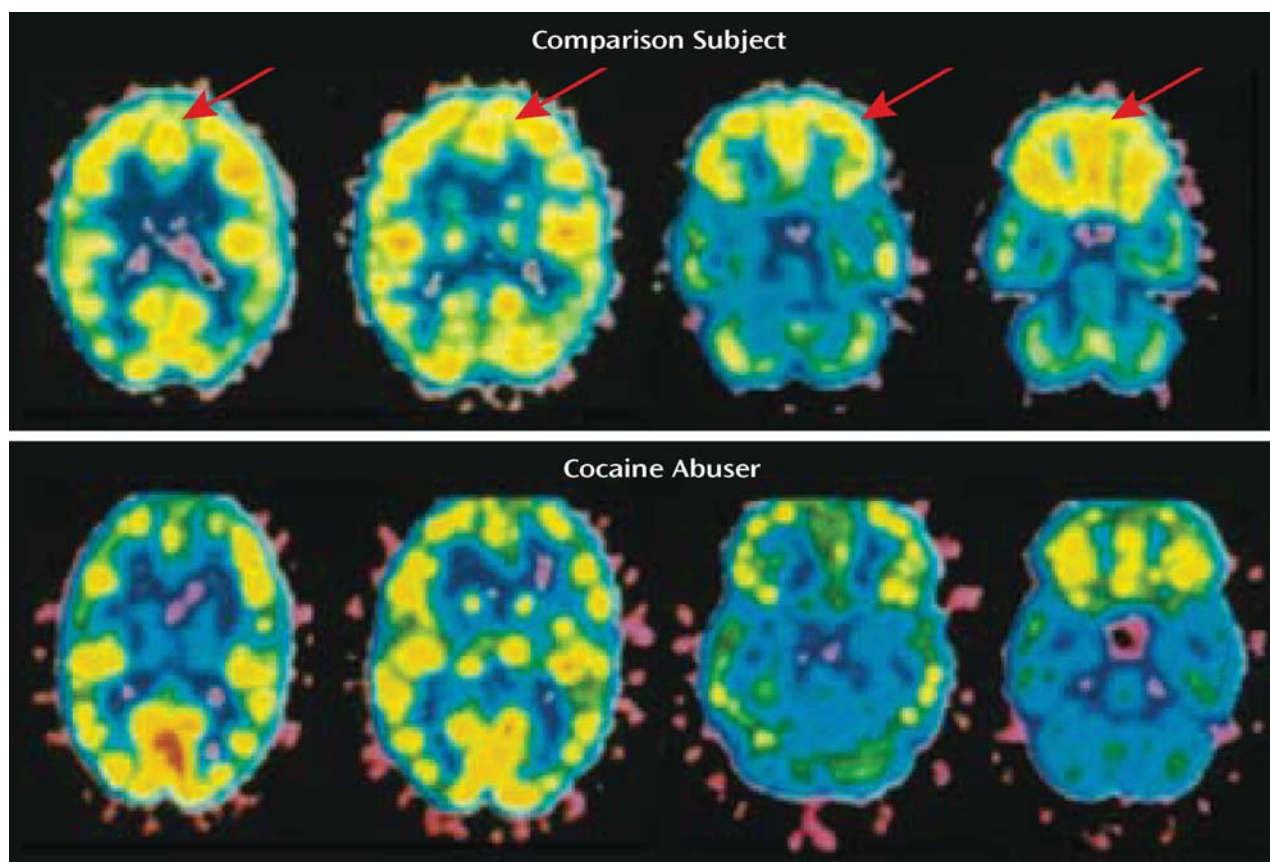


Figura 3. Il metabolismo del glucosio relativo è più ridotto nella corteccia prefrontale e nel giro del cingolo anteriore di un consumatore di cocaina rispetto a quello di un soggetto normale del gruppo di controllo

una durata media di astinenza di 11 giorni (51). Da studi sul metabolismo cerebrale è emersa una riduzione persistente del metabolismo striatale in seguito ad un'astinenza da alcol protratta più a lungo (52). Inoltre, i soggetti alcolisti hanno mostrato una minore sensibilità al ridotto metabolismo indotto da lorazepam, una benzodiazepina che facilita la neurotrasmissione dell'acido gamma-amminobutirrico nel circuito striatale-talamo-corteccia orbitofrontale durante una prima detossificazione (1-4 settimane) (53) e nella corteccia orbitofrontale durante una detossificazione protratta (8-11 settimane) (54), indicando degli adattamenti di lunga durata correlati alla droga in queste aree cerebrali. Sono state documentate inoltre, anomalie persistenti del cingolo anteriore (54) successive alla disintossicazione da alcol. Una ridotta attività nella corteccia prefrontale nei soggetti alcolisti durante la disintossicazione è stata documentata inoltre, in altri laboratori utilizzando gruppi di studio (alcolisti Cloninger 2° tipo) e tecniche (tomografia computerizzata ad emissione di singoli fotoni) leggermente diversi (55).

I soggetti alcolisti mostrano una minor sensibilità nel circuito striatale-talamo-cortico-orbitofrontale verso l'agonista della serotonina m-clorofenilpiperazine, che costituisce l'evidenza dell'importanza della serotonina in

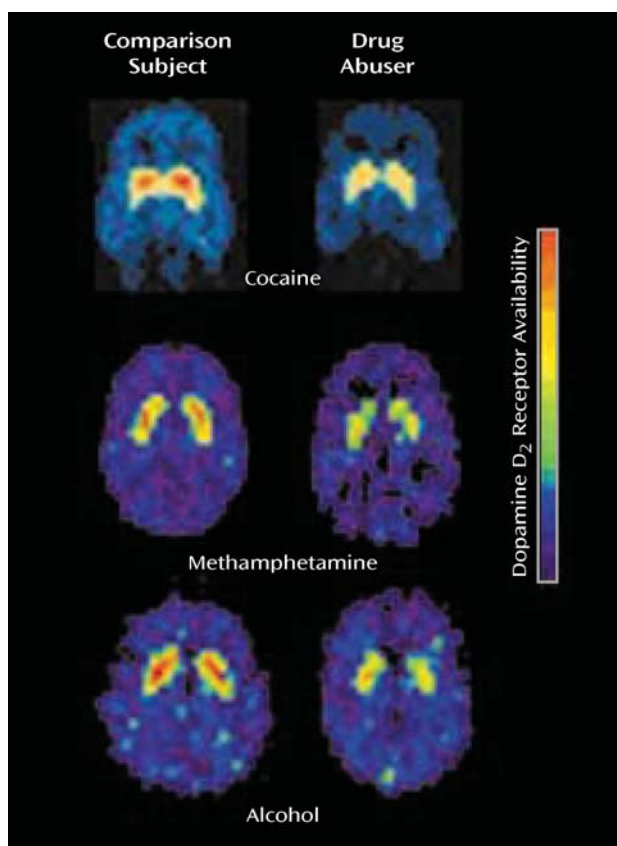


Figura 4. Riduzione del recettore della Dopamina D2 striatale che si lega nei consumatori di sostanze durante l'astinenza da cocaina, da metanfetamina, e da alcol nei soggetti normali del gruppo di confronto

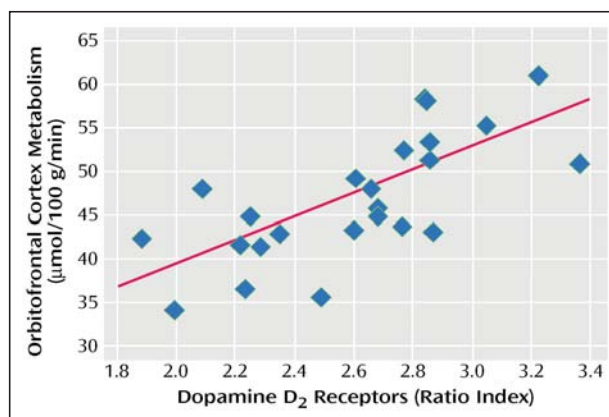


Figura 5. Relazione tra la disponibilità del recettore della dopamina D2 striatale con il metabolismo corticale orbitofrontale nei consumatori di cocaina

queste anomalie (56). Studi del nostro laboratorio si focalizzano inoltre sulla rilevanza della dopamina nell'astinenza. In un primo tempo documentiamo come i consumatori di cocaina durante la prima astinenza (fino ad un mese dall'ultimo uso di cocaina) e l'astinenza protratta (fino a 4 mesi dall'ultimo uso di cocaina), la risposta dopaminica striatale o la disponibilità del recettore era notevolmente inferiore (4,57,58) rispetto ai soggetti normali di confronto. Abbiamo riportato inoltre, una riduzione del recettore della dopamina D2 striatale relativa ai consumatori di eroina (59) e di metanfetamina (60) e nei soggetti alcolisti (61) (figura 4).

Inoltre, una riduzione dei livelli dei recettori D2 striatali è stata riscontrata in associazione ad un ridotto metabolismo nella corteccia orbitofrontale e nel giro del cingolo anteriore nei soggetti dipendenti da cocaina (58) (figura 5) e nella corteccia orbitofrontale nei consumatori di metanfetamine (62). Infine, è stato dimostrato un aumento del metabolismo nel giro del cingolo anteriore in risposta al metilfenidato, che innalza la dopamina bloccando il trasportatore della dopamina (19), fornendo ulteriore supporto al ruolo di una ridotta attivazione della dopamina nell'ipometabolismo frontale della dipendenza.

LA SINDROME I-RISA E I CIRCUITI DELLA DOPAMINA

Per una revisione del ruolo del sistema mesolimbico e mesocorticale della dopamina nei processi del controllo inibitorio e motivazionali nel cervello del roditore e dell'impatto putativo sulla ricerca della droga, vedi Jentsch e Taylor (63). Qui citeremo i sistemi mesolimbici e mesocorticali della dopamina che sono associati in genere con il rinforzo della droga e con la dipendenza. Il circuito mesolimbico della dopamina, che include il nucleo accumbens, l'amigdala e l'ippocampo, è stato tradizionalmente associato agli effetti acuti rinforzanti di una droga

e con la memoria e le risposte condizionate che sono state associate al craving. È anche probabile che venga coinvolto nei cambiamenti emozionali e motivazionali osservati nei consumatori di sostanze durante l'astinenza. Il circuito dopamino-mesocorticale, che comprende la corteccia prefrontale, la corteccia orbitofrontale, e il cingolo anteriore, è probabile che venga coinvolto nell'esperienza conscia dell'intossicazione da droga, nella rilevanza dell'incentivo della droga, nell'aspettativa/craving della droga e nella somministrazione compulsiva della sostanza. La natura di queste interazioni interessa la risposta alla droga. Per esempio, l'attivazione dei circuiti della memoria (l'ippocampo e l'amigdala) in associazione con un contesto correlato alla droga attiva la corteccia orbitofrontale e il cingolo anteriore nell'aspettativa del rinforzo, che a turno attiva le cellule della dopamina (64), portando a ulteriori aumenti nella sensazione del craving e ad una possibile diminuzione del controllo inibitorio. Nota la natura circolare di questa interazione: l'attribuzione della rilevanza ad un determinato stimolo, che è una funzione della corteccia orbitofrontale, dipende dal valore relativo di un rinforzo in confronto ad altri rinforzi disponibili contemporaneamente (65), che richiede una conoscenza della forza dello stimolo come un rinforzo, una funzione dell'ippocampo e dell'amigdala. Il consumo della droga, a sua volta, attiverà successivamente i circuiti corticali (la corteccia orbitofrontale e il cingolo anteriore) in proporzione alla stimolazione della dopamina la risposta target e diminuendo l'attività non target (66). L'attivazione di questi circuiti interagenti (figura 6) potrebbe essere indispensabile per mantenere la somministrazione di droga compulsiva durante l'abuso e per il circolo vizioso della tossicodipendenza (figura 7).

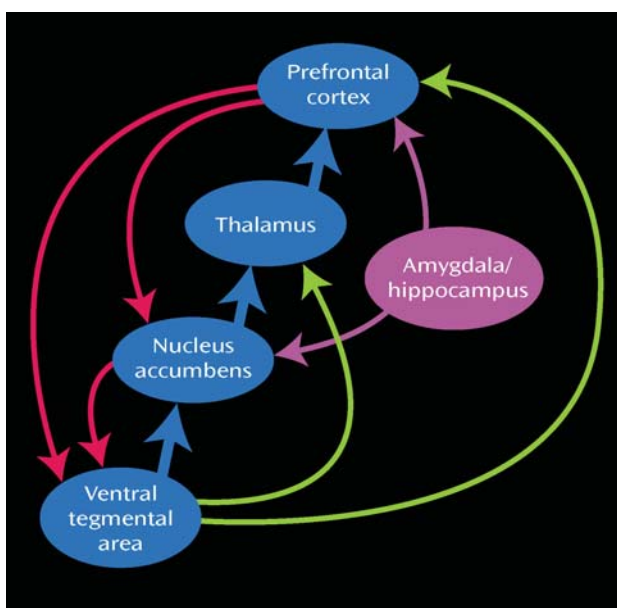


Figura 6. Interazioni dei circuiti mesocorticali e mesolimbici con la tossicodipendenza

Resta insoluta la domanda “per quale motivo alcune persone diventano dipendenti e altre, in simili circostanze, no”. Questa domanda è una delle questioni più impegnative nella ricerca sull’abuso di sostanze. I meccanismi neurobiologici che sottintendono la vulnerabilità alla dipendenza sono poco chiari ed è probabile che coinvolgano un equilibrio tra fattori che conferiscono la vulnerabilità e quelli che costituiscono una protezione. Sulla base degli studi di imaging, uno può escludere la possibilità che i cambiamenti dell’attività frontale nei soggetti dipendenti possano aver antedatato il loro uso di droga e possano aver consentito la perdita di controllo e l’assunzione compulsiva in questi soggetti. Ma è anche possibile che i cambiamenti dell’attività frontale siano secondari all’uso di droga ricorrente e che le altre variabili siano responsabili della vulnerabilità alla dipendenza. Noi e altri abbiamo ipotizzato che la diminuzione dell’attività dei recettori D2 potrebbe mettere gli individui a rischio di comportamenti additivi come mezzo per compensare temporaneamente i pochi circuiti di ricompensa che regolano il D2 (67). Inoltre, abbiamo mostrato che l’espressione eccessiva dei recettori D2 nel nucleo accumbens di ratti precedentemente addestrati all’autosomministrazione di alcol riduce notevolmente la loro assunzione di alcol (68). Poiché la disponibilità del recettore D2 è associata positivamente all’attività frontale nel cervello umano (69), questo indica che uno dei meccanismi attraverso i quali i recettori D2 regolano l’autosomministrazione di droga, e possibilmente la potenziale dipendenza, è modulando l’attività frontale.

MECCANISMI NEUROCOGNITIVI

Nei prossimi paragrafi vengono sintetizzati degli studi di neuroimaging funzionale condotti in soggetti sani di confronto o in popolazioni di non consumatori che hanno recentemente coinvolto il circuito striatale-talamo-orbitofrontale nei componenti I-RISA. In modo specifico, puntiamo sulla percezione delle relazioni di rinforzo alla risposta e all’inibizione della risposta, ma discuteremo l’aspettativa della ricompensa e della depressione. Queste quattro componenti possono essere viste come correlate in modo intrecciato alle quattro dimensioni del nostro modello di drug addiction (figura 1), ognuna potenzialmente predisposta alla dipendenza da droga; perciò l’intossicazione da droga è associata all’esperienza dei suoi forti effetti di rinforzo positivi e negativi, un’associazione che è rafforzata attraverso ripetute autosomministrazioni e che possibilmente ostacola la formazione di associazioni simili; l’attribuzione della rilevanza principale alla sostanza avviene a spese di rinforzi meno potenti.

Noi concepiamo l’indebolimento dell’inibizione della risposta come sottostante l’esperienza della ricaduta e dell’abuso. Quando la regolazione della risposta-rinforzo

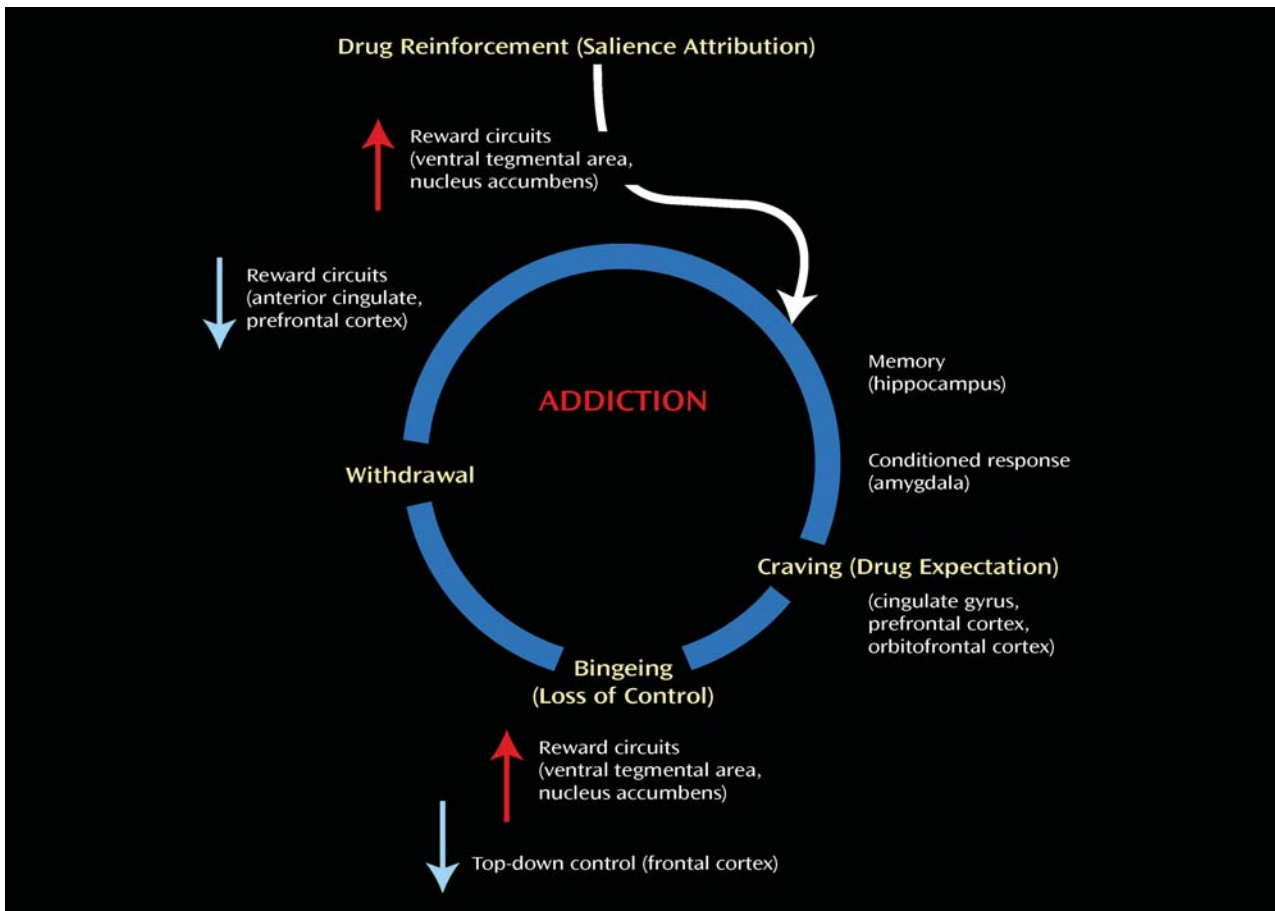


Figura 7: Modello integrativo di Cervello e Comportamento: la sindrome I-RISA (Impaired Response Inhibition and salience attribution)

è bassa a causa della mancata attribuzione della rilevanza, della disinibizione della risposta, o ci si aspetta la risposta impulsiva a delle ricompense correlate alla sostanza immediatamente rilevanti.

L'aspettativa degli effetti della droga d'abuso, sia che si tratti dell'“high” o dello stato negativo più basso, è integrale al craving da droga.

La distimia è il sintomo principale dell'astinenza, che riflette possibilmente le risposte di adattamento all'aumento ripetuto della dopamina da parte di droghe d'abuso nei circuiti della gratificazione che rende l'ultimo meno reattivo ai rinforzi naturali (70-72). Dal punto di vista comportamentale, questa minore sensibilità nei circuiti della gratificazione potrebbero rappresentare un indebolimento generalizzato nella capacità di trarre piacere da stimoli non correlati alla droga, che porta ad uno stato di anedonia, che pone gli individui dipendenti da sostanze a maggior rischio di ricerca di stimolazione dalla droga.

RELAZIONI DI RISPOSTA-RINFORZO E ATTRIBUZIONE DELLA RILEVANZA

Per quanto riguarda la percezione delle relazioni di risposta-rinforzo, diversi studi recenti con fMRI hanno mo-

nitorato i cambiamenti emodinamici del cervello durante lo svolgimento di giochi con rinforzi monetari (73). Sono state osservate, rispetto a guadagni a perdite di denaro e a vincite o perdite di punti, delle risposte nella corteccia prefrontale, nella corteccia orbitofrontale, nel cingolo anteriore e nel talamo. L'attivazione di queste aree nell'indovinare, rispetto al riferire (la corteccia orbitofrontale veniva attivata esclusivamente nei compiti di indovinare nella condizione più difficile, nella quale la probabilità di essere corretto si riduceva dal 25% al 50%) puntano ad un unico ruolo della correttezza di una risposta e di una maggiore dipendenza sul feedback in condizioni di incertezza (74). Infatti, un recente studio con fMRI ha documentato che l'imprevedibilità di una ricompensa (acqua o succo) è correlata con l'attività nella corteccia orbitofrontale, nel talamo e nel nucleo accumbens (75). Studi con la tomografia ad emissione di positroni (PET) hanno dimostrato similmente attivazioni striatali-talamo-cortico orbitofrontali (compreso il cingolo anteriore e la corteccia dorsolaterale) in associazione con il gambling (76,77), ricevendo un feedback rilevante (78), o ricevendo un compenso in denaro (79).

L'elaborazione di informazioni emozionalmente rilevanti e adattabili dal punto di vista comportamentale potrebbe essere il centro di una valutazione vantaggiosa di

relazioni risposta-rinforzo. Infatti, il ruolo della corteccia frontale, e in modo specifico del cingolo anteriore, nell'elaborazione emozionale è stato dimostrato in diversi studi PET (es. 80-83). Coerenti con questi studi sono i risultati di uno studio con fMRI (84) nei quali il giro frontale inferiore e il cingolo dorsale anteriore erano coinvolti nel rendere un semantico, carico emotivamente contro una decisione ortografica in un compito verbale "go/no-go". Altri studi con fMRI hanno coinvolto la corteccia orbitofrontale ed il cingolo anteriore nell'esperienza di sensazioni piacevoli (85) e la corteccia orbitofrontale nel riconoscere espressioni del viso piene di paura, di rabbia, e di disgusto emotivo rispetto ad espressioni neutre della faccia (86). Di interesse, in uno studio con la PET (87), volti arrabbiati ma non tristi attivavano in modo specifico la corteccia orbitofrontale, proporzionalmente all'aumento dell'intensità dell'emozione, mentre la corteccia cingolata anteriore veniva attivata da entrambe le espressioni. Presi insieme, i risultati di questi studi indicano un importante ruolo integrativo della corteccia orbitofrontale e del cingolo anteriore nell'analisi delle informazioni che portano significato emotivo, valutativo e, nel lungo termine, di sopravvivenza per un individuo, che comprende l'attribuzione di rilevanza, un parte integrante della nostra sindrome I-RISA della tossicodipendenza.

INIBIZIONE DELLA RISPOSTA

L'altra componente della proposta sindrome I-RISA è il controllo del comportamento, che si presume venga meno nei periodi di ricaduta e di abuso di droga. L'inibizione della risposta è stata studiata relativamente bene nei paradigmi di neuroimaging. Per esempio, la corteccia orbitofrontale, la corteccia del cingolo anteriore e lo striato sono stati attivati in un compito "go/no-go" in due studi con fMRI (88,89). Una migliore inibizione della risposta è stata associata con un volume maggiore di attivazione nella corteccia orbitofrontale ed una minore dimensione dell'attivazione della corteccia del cingolo anteriore, che implica possibilmente la corteccia orbitofrontale nello sforzo ha esercitato nel momento dell'inibizione della risposta e la corteccia del cingolo anteriore nell'individuazione dell'errore (88). Un ulteriore supporto al ruolo del cingolo anteriore nell'iniziazione della risposta, compresa la competizione e la selezione della risposta, viene fornita da altri studi con fMRI (84, 90-92) e con la PET (es. ref. 93) del paradigma go/no-go. Inoltre, il ruolo del cingolo anteriore nell'inibizione della risposta è stato stabilito in studi della soppressione delle tendenze della risposta prepotente utilizzando l'effetto "Stroop" (es. ref. 94). Abbiamo recentemente fornito più prove dirette per il ruolo del circuito prefrontale nell'inibizione della risposta nella tossicodipendenza (95). Abbiamo esaminato l'associazione tra l'interferenza

dello Stroop e il metabolismo relativo del glucosio nelle aree cerebrali prefrontali selezionate nei soggetti dipendenti da cocaina, nei soggetti alcolisti e nei soggetti del gruppo di controllo. I risultati hanno rivelato che per i soggetti dipendenti da cocaina e i soggetti alcolisti, livelli più elevati del metabolismo della corteccia orbitofrontale sono stati associati con un minore conflitto (maggiore punteggio allo Stroop), mentre per i soggetti del gruppo di controllo, un metabolismo più elevato della corteccia orbitofrontale è stato associato con un conflitto maggiore (minore punteggio allo Stroop), suggerendo un cambiamento nel ruolo della corteccia orbitofrontale come funzione della dipendenza.

ASPETTATIVA

Un'ulteriore prova del ruolo della corteccia frontale nell'aspettativa è in uno studio con fMRI che ha dimostrato distinte aree cerebrali e diverse caratteristiche di risposta in previsione del dolore rispetto all'esperienza del dolore, con la prima che attiva più aree anteriori (inclusa la corteccia frontale anteriore mediale) dell'ultima (46). L'attivazione della corteccia orbitofrontale è stata anche associata con l'aspettativa in diversi studi con PET, inclusa l'aspettativa nei compiti di attenzione visiva (96) e nei compiti che includono uno shock (97,98).

DISTIMIA

Infine, è stata dimostrata un'associazione tra depressione e anomalie prefrontali negli studi di neuroimaging condotti in pazienti depressi, con interruzione delle reti frontostriatali (99) e corticolimbiche (100). I risultati di questi studi hanno rivelato anomalie nelle regioni dorso-laterali, ventrolaterali e mediali della corteccia prefrontale e del cingolo anteriore, risposte attutite nel cingolo anteriore e nella corteccia prefrontale mediale a sfide comportamentali e farmacologiche, e anomalie localizzate alla corteccia orbitofrontale (100, 101). Sono stati inoltre riferiti una minore attività nello striato di pazienti depressi in stato di riposo e in risposta ad un compito di reazione (102-103).

SOMMARIO

Gli studi di imaging recensiti in questo articolo forniscono la prova del coinvolgimento della corteccia frontale nei vari aspetti della tossicodipendenza, comprese le risposte di rinforzo alle droghe durante l'intossicazione, l'attivazione durante il craving e la disattivazione durante l'astinenza. Il coinvolgimento della corteccia frontale durante tutte queste fasi cicliche della dipendenza è probabile che giochi un ruolo importante nei cambiamenti del

comportamento cognitivo ed emotivo che perpetuano l'autosomministrazione di droghe e che vengono evidenziati nella sindrome I-RISA della tossicodipendenza.

Future indagini dovrebbero essere focalizzate sull'in-

terazione tra l'attribuzione della compromissione dell'attribuzione della rilevanza e l'inibizione della risposta e i loro possibili effetti causali o predisponenti allo sviluppo di tossicodipendenza.

BIBLIOGRAFIA

1. Blum K, Braverman ER, Holder JM, Lubar JF, Monastra VJ, Miller D, Lubar JO, Chen TJ, Comings DE: Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. *J Psychoactive Drugs* 2000; 32(suppl i-iv):1-112
2. Koob GF, Caine B, Markou A, Pulvirenti L, Weiss F: Role for the mesocortical dopamine system in the motivating effects of cocaine. *NIDA Res Monogr* 1994; 145:1-18
3. Di Chiara G: Drug addiction as dopamine-dependent associative learning disorder. *Eur J Pharmacol* 1999; 375:13-30
4. Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Hitzemann R, Chen AD, Dewey SL, Pappas N: Decreased striatal dopamine responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. *Nature* 1997; 386:830-833
5. Liu X, Matochik JA, Cadet JL, London ED: Small volume of prefrontal lobe in polysubstance abusers: a magnetic resonance imaging study. *Neuropsychopharmacology* 1998; 18:243-252
6. Franklin TR, Acton PD, Maldjian JA, Gray JD, Croft JR, Dackis CA, O'Brien CP, Childress AR: Decreased gray matter concentration in the insular, orbitofrontal, cingulate, and temporal cortices of cocaine patients. *Biol Psychiatry* 2002; 51:134-142
7. Jernigan TL, Butters N, DiTraglia G, Schafer K, Smith T, Irwin M, Grant I, Schuckit M, Cermak LS: Reduced cerebral grey matter observed in alcoholics using magnetic resonance imaging. *Alcohol Clin Exp Res* 1991; 15:418-427
8. Jernigan TL, Schafer K, Butters N, Cermak LS: Magnetic resonance imaging of alcoholic Korsakoff patients. *Neuropsychopharmacology* 1991; 4: 175-186
9. Pfefferbaum A, Sullivan EV, Mathalon DH, Lim KO: Frontal lobe volume loss observed with magnetic resonance imaging in older chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21 :521529
10. Robinson TE, Gorny G, Mitton E, Kolb B: Cocaine self-administration alters the morphology of dendrites and dendritic spines in the nucleus accumbens and neocortex. *Synapse* 2001; 39:257-266
11. Rosenkranz JA, Grace AA: Dopamine attenuates prefrontal cortical suppression of sensory inputs to the basolateral amygdala of rats. *J Neurosci* 2001; 21:4090-4103
12. Miller EK, Cohen JD: An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24:167-202
13. Ritz MC, Lamb RJ, Goldberg SR, Kuhar MJ: Cocaine receptors on dopamine transporters are related to self-administration of cocaine. *Science* 1987; 237:1219-1223
14. Hurd YL, Ungerstedt U: Cocaine: an in vivo microdialysis evaluation of its acute action on dopamine transmission in rat striatum. *Synapse* 1989; 3:48-54
15. Goeders NE, Smith JE: Reinforcing properties of cocaine in the medial prefrontal cortex: primary action on presynaptic dopaminergic terminals. *Pharmacol Biochem Behav* 1986; 25: 191-199
16. Brown EE, Fibiger HC: Differential effects of excitotoxic lesions of the amygdala on cocaine-induced conditioned locomotion and conditioned place preference. *Psychopharmacology (Berl)* 1993; 113:123-130
17. Meil WM, See RE: Lesions of the basolateral amygdala abolish the ability of drug associated cues to reinstate responding during withdrawal from self-administered cocaine. *Behav Brain Res* 1997; 87:139-148
18. Franklin TR, Druhan JP: Expression of Fos-related antigens in the nucleus accumbens and associated regions following exposure to a cocaine-paired environment. *Eur J Neurosci* 2000; 12: 2097-2106
19. Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS, Hitzemann R, Angrist B, Gatley SJ, Logan J, Ding V-S, Pappas N: Association of methylphenidate-induced craving with changes in right striato-orbitofrontal metabolism in cocaine abusers: implications in addiction. *Am J Psychiatry* 1999; 156:19-26
20. Fischman MW, Schuster CR, Javadi J, Hatano Y, Davis J: Acute tolerance development to the cardiovascular and subjective effects of cocaine. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 235:677-682
21. Loh EA, Roberts DC: Break-points on a progressive ratio schedule reinforced by intravenous cocaine increase following depletion of forebrain serotonin. *Psychopharmacology (Berl)* 1990; 101 :262-266
22. Cornish JL, Duffy P, Kalivas PW: A role for nucleus accumbens glutamate transmission in the relapse to cocaine-seeking behavior. *Neuroscience* 1999; 93: 1359-1367
23. Willner P, Muscat R, Papp M: Chronic mild stress-induced anhedonia: a realistic animal model of depression. *Neurosci Biobehav Rev* 1992; 16:525-534
24. Hodgins DC, el-Guebaly N, Armstrong S: Prospective and retrospective reports of mood states before relapse to substance use. *J Consult Clin Psychol* 1995; 63:400-407
25. Johanson CE, Fischman MW: The pharmacology of cocaine related to its abuse. *Pharmacol Rev* 1989; 41 :3-52
26. Koob GF, Le Moal M: Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology* 2001; 24:97-129
27. Volkow ND, Hitzemann R, Wolf AP, Logan J, Fowler JS, Christman D, Dewey SL, Schlyer D, Burr G, Vitkun S, Hirschowitz J: Acute effects of ethanol on regional brain glucose metabolism and transport. *Psychiatry Res* 1990; 35:39-48
28. London ED, Broussolle EPM, Links JM, Wong DF, Cascella NG, Dannals RF, Sano M, Herning R, Snyder FR, Rippetoe LR, Toung TJK, Jaffe JH, Wagner HN Jr: Morphine-induced metabolic changes in human brain: studies with positron emission tomography and [¹⁸F]fluorodeoxyglucose. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:73-81
29. London ED, Cascella NG, Wong DF, Phillips RL, Dannals RF, Links JM, Herning R, Grayson R, Jaffe JH, Wagner HN Jr: Cocaine-induced reduction of glucose utilization in human brain: a study using positron emission tomography and [¹⁸F]fluorodeoxyglucose. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:567-574
30. De Wit H, Metz J, Wagner N, Cooper M: Behavioral and subjective effects of ethanol: relationship to cerebral metabolism using PET. *Alcohol Clin Exp Res* 1990; 14:482-489
31. Volkow ND, Gillespie H, Mullani N, Tancredi L, Grant C, Valentine A, Hollister L: Brain glucose metabolism in chronic marijuana users at baseline and during marijuana intoxication. *Psychiatry Res* 1996; 67:29-38
32. Nakamura H, Tanaka A, Nomoto Y, Ueno Y, Nakayama Y: Activation of fronto-limbic system in the human brain by cigarette smoking: evaluated by a CBF measurement. *Keio J Med* 2000; 49(suppl1):A122-A124

33. Mathew RJ, Wilson WH, Humphreys DF, Lowe JV, Wiethe KE: Regional cerebral blood flow after marijuana smoking. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992; 12:750-758
34. Volkow ND, Mullani N, Gould L, Adler SS, Guynn RW, Overall JE, Dewey S: Effects of acute alcohol intoxication on cerebral blood flow measured with PET. *Psychiatry Res* 1988; 24:201-209
35. Tiihonen J, Kuikka J, Hakola P, Paanila J, Airaksinen J, Eronen M, Hallikainen T: Acute ethanol-induced changes in cerebral blood flow. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1505-1508
36. Ingvar M, Ghatan PH, Wirsén-Meurling A, Risberg J, Von Heijne G, Stone-Elander S, Ingvar DH: Alcohol activates the cerebral reward system in man. *J Stud Alcohol* 1998; 59:258-269
37. Wallace EA, Wisniewski G, Zubal G, vanDyck CH, Pfau SE, Smith EO, Rosen MI, Sullivan MC, Woods SW, Kosten TR: Acute cocaine effects on absolute cerebral blood flow. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 128:17-20
38. Breiter HC, Gollub RL, Weisskoff RM, Kennedy DN, Makris N, Berke JD, Goodman JM, Kantor HL, Gastfriend DR, Riorden JP, Mathew RT, Rosen BR, Hyman SE: Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron* 1997; 19:591-611
39. Stein EA, Pankiewicz J, Harsch HH, Cho J-K, Fuller SA, Hoffmann RG, Hawkins M, Rao SM, Bandettini PA, Bloom AS: Nicotine-induced limbic cortical activation in the human brain: a functional MRI study. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1009-1015
40. Childress AR, Mozley PD, McElgin W, Fitzgerald J, Reivich M, O'Brien CP: Limbic activation during cue-induced cocaine craving. *Am J Psychiatry* 1999; 156:11-18
41. Garavan H, Pankiewicz J, Bloom A, Cho J-K, Sperry L, Ross TJ, Salmeron BJ, Risinger R, Kelley D, Stein EA: Cue-induced cocaine craving: neuroanatomical specificity for drug users and drug stimuli. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1789-1798
42. Grant S, London ED, Newlin DB, Villemagne VL, Liu X, Contoreggi C, Phillips RL, Kimes AS, Margolin A: Activation of memory circuits during cue-elicited cocaine craving. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:12040-12045
43. Maas LC, Lukas SE, Kaufman MJ, Weiss RD, Daniels SL, Rogers VW, Kukes TJ, Renshaw PF: Functional magnetic resonance imaging of human brain activation during cue-induced cocaine craving. *Am J Psychiatry* 1998; 155:124-126
44. Wexler BE, Gottschalk CH, Fulbright RK, Prohovnik I, Lacadie CM, Rounsaville BJ, Gore JC: Functional magnetic resonance imaging of cocaine craving. *Am J Psychiatry* 2001; 158:86-95
45. Wang G-J, Volkow ND, Fowler JS, Cervany P, Hitzemann RJ, Pappas NR, Wong A, Felder C: Regional brain metabolic activation during craving elicited by recall of previous drug experiences. *Life Sci* 1999; 64:775-784
46. Ploghaus A, Tracey I, Gati JS, Clare S, Menon RS, Matthews PM, Rawlins JN: Dissociating pain from its anticipation in the human brain. *Science* 1999; 284:1979-1981
47. Volkow ND, Fowler JS, Wolf AP, Hitzemann R, Dewey S, Bendriem B, Alpert R, Hoff A: Changes in brain glucose metabolism in cocaine dependence and withdrawal. *Am J Psychiatry* 1991; 148:621-626
48. Tiffany ST: A cognitive model of drug urges and drug-use behavior: role of automatic and nonautomatic processes. *Psychol Rev* 1990; 97:147-168
49. Volkow ND, Mullani N, Gould KL, Adler S, Krajewski K: Cerebral blood flow in chronic cocaine users: a study with positron emission tomography. *Br J Psychiatry* 1988; 152:641-648
50. Volkow ND, Hitzemann R, Wang G-J, Fowler JS, Wolf AP, Dewey SL, Handlesman L: Long-term frontal brain metabolic changes in cocaine abusers. *Synapse* 1992; 11:184-190
51. Volkow ND, Hitzemann R, Wang G-J, Fowler JS, Burr G, Pascani K, Dewey SL, Wolf AP: Decreased brain metabolism in neurologically intact healthy alcoholics. *Am J Psychiatry* 1992; 149:1016-1022
52. Volkow ND, Wang G-J, Hitzemann R, Fowler JS, Overall JE, Burr G, Wolf AP: Recovery of brain glucose metabolism in detoxified alcoholics. *Am J Psychiatry* 1994; 151:178-183
53. Volkow ND, Wang G-J, Hitzemann R, Fowler JS, Wolf AP, Pappas N, Biegon A, Dewey SL: Decreased cerebral response to inhibitory neurotransmission in alcoholics. *Am J Psychiatry* 1993; 150:417-422
54. Volkow ND, Wang G-J, Overall JE, Hitzemann R, Fowler JS, Pappas N, Frecka E, Pascani K: Regional brain metabolic response to lorazepam in alcoholics during early and late alcohol detoxification. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21:1278-1284
55. Catafau AM, Etcheberrygaray A, Perez de los Cobos J, Estorch M, Guardia J, Flotats A, Bema L, Mari C, Casas M, Carrio I: Regional cerebral blood flow changes in chronic alcoholic patients induced by naltrexone challenge during detoxification. *J Nucl Med* 1999; 40:19-24
56. Hommer D, Andreasen P, Rio D, Williams W, Ruttimann U, Momenan R, Zametkin A, Rawlings R, Linnoila M: Effects of m-chlorophenylpiperazine on regional brain glucose utilization: a positron emission tomographic comparison of alcoholic and control subjects. *J Neurosci* 1997; 17:2796-2806
57. Volkow ND, Fowler JS, Wolf AP, Schlyer D, Shiue C-V, Alpert R, Dewey SL, Logan J, Bendriem B, Christman D, Hitzemann R, Henn F: Effects of chronic cocaine abuse on postsynaptic dopamine receptors. *Am J Psychiatry* 1990; 147:719-724
58. Volkow ND, Fowler JS, Wang G-J, Hitzemann R, Logan J, Schlyer D, Dewey S, Wolf AP: Decreased dopamine D2 receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers. *Synapse* 1993; 14:169-177
59. Wang GJ, Volkow ND, Fowler JS, Logan J, Abumrad NN, Hitzemann RJ, Pappas NS, Pascani K: Dopamine D2 receptor availability in opiate-dependent subjects before and after naloxone-precipitated withdrawal. *Neuropsychopharmacology* 1997; 16:174-182
60. Volkow ND, Chang L, Wang G-J, Fowler JS, Leonido-Yee M, Franceschi D, Sedler MJ, Gatley SJ, Hitzemann R, Ding Y-S, Logan J, Wong C, Miller EN: Association of dopamine transporter reduction with psychomotor impairment in methamphetamine abusers. *Am J Psychiatry* 2001; 158:377-382
61. Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS, Logan J, Hitzemann R, Ding YS, Pappas N, Shea C, Pascani K: Decreases in dopamine receptors but not in dopamine transporters in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20:1594-1598
62. Volkow ND, Chang L, Wang G-J, Fowler JS, Ding Y-S, Sedler M, Logan J, Franceschi D, Gatley J, Hitzemann R, Gifford A, Wong C, Pappas N: Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *Am J Psychiatry* 2001; 158:2015-2021
63. Jentsch JD, Taylor JR: Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: implications for the control of behavior by reward-related stimuli. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 146:373-390
64. Karreman M, Moghaddam B: The prefrontal cortex regulates the basal release of dopamine in the limbic striatum: an effect mediated by ventral tegmental area. *J Neurochem* 1996; 66:589-598

65. Schultz W, Tremblay L, Hollerman JR: Reward processing in primate orbitofrontal cortex and basal ganglia. *Cereb Cortex* 2000; 10:272-284
66. Kiyatkin EA, Rebec GV: Dopaminergic modulation of glutamate-induced excitations of neurons in the neostriatum and nucleus accumbens of awake, unrestrained rats. *J Neurophysiol* 1996; 75:142-153
67. Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Gifford A, Hitzemann R, Ding V-S, Pappas N: Prediction of reinforcing responses to psychostimulants in humans by brain dopamine D2 receptor levels. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1440-1443
68. Thanos PK, Volkow ND, Freimuth P, Umegaki H, Ikari H, Roth G, Ingram DK, Hitzemann R: Overexpression of dopamine D2 receptors reduces alcohol self-administration. *J Neurochem* 2001; 78:1094-1103
69. Volkow ND, Fowler JS: Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex* 2000; 10:318-325
70. Cassens G, Actor C, Kling M, Schildkraut JJ: Amphetamine withdrawal: effects on threshold of intracranial reinforcement. *psychopharmacology (Berl)* 1981; 73:318-322
71. Barr AM, Phillips AG: Withdrawal following repeated exposure to d-amphetamine decreases responding for a sucrose solution as measured by a progressive ratio schedule of reinforcement. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 141:99-106
72. Barr AM, Fiorino DF, Phillips AG: Effects of withdrawal from an escalating dose schedule of d-amphetamine on sexual behavior in the male rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1999; 64:597-604
73. Breiter HC, Aharon I, Kahneman D, Dale A, Shizgal P: Functional imaging of neural responses to expectancy and experience of monetary gains and losses. *Neuron* 2001; 30:619-639
74. Elliott R, Rees G, Dolan RJ: Ventromedial prefrontal cortex mediates guessing. *Neuropsychologia* 1999; 37:403-411
75. Berns GS, McClure SM, Pagnoni G, Montague PR: Predictability modulates human brain response to reward. *J Neurosci* 2001; 21:2793-2798
76. Grant SJ, Bonson KR, Contoreggi CC, London ED: Activation of the ventromedial prefrontal cortex correlates with gambling task performance: a FDG-PET study. *Abstracts of the Society for Neuroscience* 1999; 25(part 2):1551
77. Rogers RD, Owen AM, Middleton HC, Williams EJ, Pickard JD, Sahakian BJ, Robbins TW: Choosing between small, likely rewards and large, unlikely rewards activates inferior and orbital prefrontal cortex. *J Neurosci* 1999; 19:9029-9038
78. Elliott R, Frith CD, Dolan RJ: Differential neural response to positive and negative feedback in planning and guessing tasks. *Neuropsychologia* 1997; 35:1395-1404
79. Thut G, Schultz W, Roelcke U, Nienhusmeier M, Missimer J, Maguire RP, Leenders KL: Activation of the human brain by monetary reward. *Neuroreport* 1997; 8:1225-1228
80. George MS, Ketter TA, Gili DS, Haxby JV, Ungerleider LG, Herscovitch P, Post RM: Brain regions involved in recognizing facial emotion or identity: an oxygen-15 PET study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1993; 5:384-394
81. Lane RD, Fink GR, Chau PM, Dolan RJ: Neural activation during selective attention to subjective emotional responses. *Neuroreport* 1997; 8:3969-3972
82. Pardo JV, Pardo PJ, Raichle ME: Neural correlates of self-induced dysphoria. *Am J Psychiatry* 1993; 150:713-719
83. Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC: Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 1997; 277:968-971
84. Elliott R, Rubinstztein JS, Sahakian BJ, Dolan RJ: Selective attention to emotional stimuli in a verbal go/no-go task: an fMRI study. *Neuroreport* 2000; 11:1739-1744
85. Francis S, Rolis ET, Bowtell R, McGlone F, O'Doherty J, Browning A, Clare S, Smith E: The representation of pleasant touch in the brain and its relationship with taste and olfactory areas. *Neuroreport* 1999; 10:453-459
86. Sprengelmeyer R, Rausch M, Eysel UT, Przuntek H: Neural structures associated with recognition of facial expressions of basic emotions. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1998; 265:1927-1931
87. Blair RJR, Morris JS, Frith CD, Perrett DI, Dolan RJ: Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger. *Brain* 1999; 122:883-893
88. Casey BJ, Trainor RJ, Orendi JL, Schubert AB, Nystrom LE, Giedd JN, Castellanos FX, Haxby JV, Noli DC, Cohen JD, Forman SD, Dahl RE, Rapoport JL: A developmental functional MRI study of prefrontal activation during performance of a go-no-go task. *J Cogn Neurosci* 1997; 9:835-847
89. Vaidya CJ, Austin G, Kirkorian G, Ridlehuber HW, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JDE: Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance study. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:14494-14499
90. Carter CS, Braver TS, Barch DM, Botvinick MM, Noli D, Cohen JD: Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science* 1998; 280:747-749
91. Kiehl KA, Liddle PF, Hopfinger JB: Error processing and the rostral anterior cingulate: an event-related fMRI study. *psychophysiology* 2000; 37:216-223
92. Rubia K, Overmeyer S, Taylor E, Brammer M, Williams SCR, Simmons A, Andrew C, Bullmore ET: Functional frontalisation with age: mapping neurodevelopmental trajectories with fMRI. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24:13-19
93. Krams M, Rushworth MFS, Deiber MP, Frackowiak RSJ, Passingham RE: The preparation, execution and suppression of copied movements in the human brain. *Exp Brain Res* 1998; 120:386-398
94. Carter CS, Macdonald AM, Botvinick M, Ross LL, Stenger VA, Noli D, Cohen JD: Parsing executive processes: strategic vs evaluative functions of the anterior cingulate cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:1944-1948
95. Goldstein RZ, Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS, Rajaram S: Addiction changes orbitofrontal gyrus function: involvement in response inhibition. *Neuroreport* 2001; 12:2595-2599
96. Nobre AC, Coull JT, Frith CD, Mesulam MM: Orbitofrontal cortex is activated during breaches of expectation in tasks of visual attention. *Nat Neurosci* 1999; 2:11-12
97. Hugdahl K, Berardi A, Thompson WL, Kosslyn SM, Macy R, Baker DP, Alpert NM, Ledoux JE: Brain mechanisms in human classical conditioning: a PET blood flow study. *Neuroreport* 1995; 6:1723-1728
98. Chua P, Krams M, Toni I, Passingham R, Dolan R: A functional anatomy of anticipatory anxiety. *Neuroimage* 1999; 9:563-571
99. Robbins TW, Joyce EM, Sahakian BJ: Neuropsychology and neuroimaging of affective disorders, in *Handbook of Affective Disorders*. Edi-

ted by Paykel ES. London, Churchill Livingstone, 1992, pp 289-310

100. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, Silva JA, Tekell JL, Martin CC, Lancaster JL, Fox PT: Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* 1999; 156:675-682
101. Elliott R, Sahakian BJ, Michael A, Paykel ES, Dolan RJ: Abnormal neural response to feedback on planning and guessing tasks in patients with unipolar depression. *Psychol Med* 1998; 28:559-571
102. Teneback CC, Nahas Z, Speer AM, Molloy M, Stallings LE, Spicer KM, Risch SC, George MS: Changes in prefrontal cortex and paralimbic activity in depression following two weeks of daily left prefrontal TMS. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; 11: 426-435
103. Hickie I, Ward P, Scott E, Haindl W, Walker B, Dixon J, Turner K: Neo-striatal rCBF correlates of psychomotor slowing in patients with major depression. *Psychiatry Res* 1999; 92:75-81