

# Le basi neurali della dipendenza: una patologia della motivazione e della scelta

**Obiettivo:** una patologia comportamentale primaria nella tossicodipendenza è la schiacciante forza motivazionale e la diminuita capacità di controllare il desiderio di procurarsi la sostanza. In questa rassegna gli autori esplorano in che modo i progressi della neurobiologia stanno approcciando una comprensione delle basi cellulari e neurali della dipendenza. Descrivono inoltre i nuovi target farmacoterapici emergenti da queste nuove acquisizioni.

**Metodo:** le scoperte derivanti dalle tecniche di neuroimmagine su soggetti tossicodipendenti vengono integrate con studi cellulari su modelli animali di ricerca della sostanza.

**Risultati:** se da una parte la dopamina è di cruciale importanza per la gratificazione acuta e l'iniziazione alla tossicodipendenza, l'ultima fase della dipendenza è principalmente il risultato di adattamenti cellulari nel cingolo anteriore e nelle proiezioni glutamatergiche orbitofrontali al nucleo accumbens. 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 è iperreattiva rispetto allo stimolo della sostanza, che si traduce in un impulso glutamatergico sovra-fisiologico nel nucleo accumbens in cui le sinapsi eccitatorie hanno una ridotta capacità di regolare la neurotrasmissione.

**Conclusioni:** gli adattamenti cellulari nell'innervazione glutamatergica perfrontale 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.

**P.W. Kalivas**<sup>1</sup>  
**N. D. Volkow**<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Neurosciences, Medical University of South Carolina

<sup>2</sup> National Institute on Drug Abuse (NIDA)

Tra le più insidiose caratteristiche della tossicodipendenza vi è il desiderio ricorrente di assumere sostanze anche dopo numerosi anni di astinenza. Altrettanto sinistra è la compromissione della capacità dei soggetti tossicodipendenti di sopprimere la ricerca della sostanza in risposta a quel desiderio, anche di fronte a gravi conseguenze, quali ad esempio la carcerazione. La permanente vulnerabilità alla ricaduta è una caratteristica principale della dipendenza ed è stata identificata come un punto in cui l'intervento farmacoterapeutico potrebbe essere utilizzato efficacemente (1). Al fine di mettere a punto farmacoterapie razionali è necessario comprendere le basi neurobiologiche del craving, della ricaduta, della scelta e del controllo e l'ultimo decennio è stato prodigo di scoperte significative verso questo obiettivo. Comunque, col progredire della ricerca della basi neurali della dipendenza, risulta chiaro che la ricerca prevede la comprensione profonda delle basi neurobiologiche della motivazione e della scelta di gratificazioni biologiche quali il cibo e il sesso, così come di gratificazioni cognitive e sociali tipo amicizia, famiglia, stato sociale. Inoltre, il fatto che la vulnerabilità alla ricaduta nei tossicodipendenti può persistere dopo anni di astinenza implica che la dipendenza è causata da modificazioni permanenti delle funzioni cerebrali conseguenti all'insulto farmacologico (uso ripetuto della sostanza), all'assetto genetico e al contesto ambientale (apprendimento). Comprendere perciò le

Titolo originale:

"The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice" - Am J Psychiatry 2005; 162: 1403-1413)

Traduzione a cura di:  
Addiction & Neuroscience Verona Group.

basi della dipendenza richiede anche la comprensione dei meccanismi fisiologici della neuroplasticità di lungo periodo. Di conseguenza questa rassegna inizia con una illustrazione generale dei circuiti neurali e dei meccanismi di neuroplasticità alla base della generazione di risposte comportamentali adattive agli eventi rilevanti dal punto di vista motivazionale. Dopo aver descritto la neurobiologia del comportamento motivato, verrà descritta la disfunzione patologica delle funzioni e dei circuiti cellulari causata da dipendenza. Già negli anni '70 apparve chiaro che la somministrazione acuta della maggior parte della sostanze d'abuso aumenta la trasmissione dopaminergica nei gangli basali (2), che è decisiva nel rinforzo comportamentale da parte di queste sostanze e quindi nello sviluppo della dipendenza (3, 4). Le proiezioni dopaminergiche ai gangli basali e alla corteccia sono importanti nel facilitare la codifica delle associazioni apprese necessarie allo sviluppo della dipendenza (5). Al contrario, una volta che una persona diventa dipendente, il bisogno incontrollabile che ha di procurarsi sostanze e la ricaduta deriva da una forma patologica della plasticità nella trasmissione eccitatoria (6,9). Le alterazioni nella trasmissione eccitatoria avvengono fisiologicamente quando vengono formate le associazioni apprese con eventi rilevanti dal punto di vista motivazionale. Allo stesso modo la difficoltà estrema dei tossicodipendenti di resistere al desiderio di usare sostanze è codificata da modifiche nelle sinapsi eccitatorie e verrà proposto che le basi molecolari della disfunzione della trasmissione eccitatoria possano essere utili nel trattamento farmacologico della dipendenza.

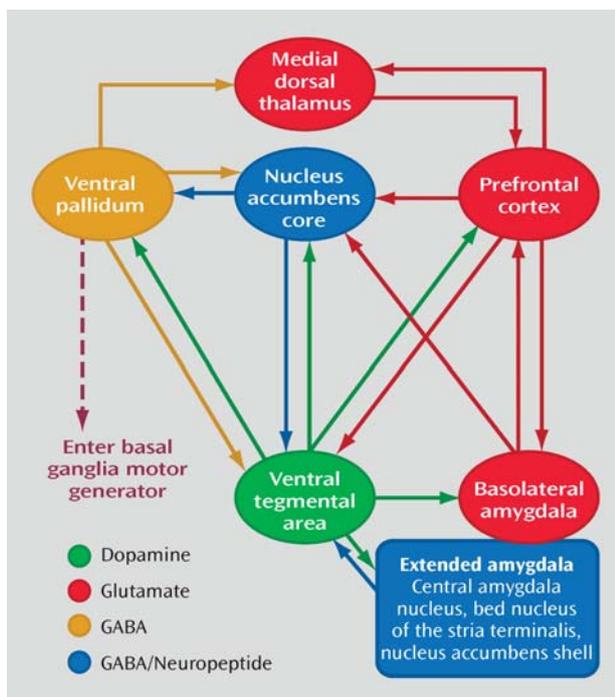


Figura 1 Circuito neurale mediatore dell'attivazione del comportamento diretto a uno scopo

## LA NEUROBIOLOGIA DEL COMPORTAMENTO ADATTIVO

La ricerca di cibo e di compagnia e l'evitamento di disagio fisico e psicologico sono esempi di comportamenti adattivi motivati. Il comportamento motivato implica normalmente sia una attivazione dell'organismo da parte di stimoli ambientali o interni e una risposta comportamentale diretta (10). In questo modo la ricerca neurobiologica di antecedenti comportamentali motivati prevede la definizione di substrati neurali che: 1) attribuisce sufficiente importanza (saliienza) a uno stimolo integrato che "attiva" il comportamento; 2) "dirige" questo stato di attivazione verso una specifica risposta comportamentale. Se da una parte sono stati fatti progressi notevoli verso l'identificazione dei circuiti neurali e dei fondamenti cellulari responsabili dell'attivazione del comportamento, abbiamo soltanto compreso marginalmente i substrati che determinano la prevalenza di uno specifico comportamento rispetto ad un altro (direzione del comportamento).

### Attivazione del comportamento

La neurobiologia si è concentrata su tre aree cerebrali nell'attivazione del comportamento: l'amigdala, la corteccia prefrontale e il nucleo accumbens. Studi comportamentali sulla paura hanno messo in luce il ruolo dell'amigdala (11), mentre il nucleo accumbens avrebbe un ruolo chiave nei comportamenti motivati da ricompensa (12). La corteccia prefrontale ha un minore coinvolgimento nella valutazione della valenza di uno stimolo (positivo o negativo); essa regola invece la saliienza motivazionale complessiva e determina l'intensità della risposta comportamentale (13, 14). Studi più recenti evidenziano la connessione tra la valenza emozionale negativa e quella positiva nell'amigdala e nel nucleo accumbens e rivelano un circuito neuronale consistente di connessioni glutamatergiche tra amigdala, nucleo accumbens, corteccia prefrontale e le afferenze a tutte tre le aree (15, 16). La figura 1 mostra questo circuito e include tre componenti aggiuntive. L'accumbens ha dense proiezioni di trasporto dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA) e dei neuropeptidi al pallido ventrale che sono di cruciale importanza per l'espressione dei comportamenti motivati (17). Un altro componente GABA/neuropeptidico del circuito è l'amigdala estesa, che è un cluster del gruppo interconnesso che include: nucleo centrale dell'amigdala, stria terminale, involucro del nucleo accumbens, che è in parte un canale per gli agenti stressanti ambientali e interni (18). È importante osservare che, mentre l'involucro dell'accumbens possiede caratteristiche anatomofunzionali dell'amigdala estesa (specialmente in termini di neurocircuiti della dipendenza) è anche anatomicamente distinto dall'altro nucleo relativamente ad alcuni aspetti connettivi e istochimici (19). Infine, vi è una serie di

sottocircuiti che comprendono le proiezioni gabaergiche dal pallido ventrale al talamo mediodorsale e una proiezione glutamatergica reciproca tra il talamo e la corteccia prefrontale che media la reintegrazione di informazioni in uscita dal circuito, che ritornano alla corteccia prefrontale (20).

**La dopamina e l'area tegmentale ventrale.** Le proiezioni dall'area tegmentale ventrale rilasciano dopamina nel circuito in risposta a eventi rilevanti dal punto di vista motivazionale (21, 22). Il rilascio di dopamina segnala al circuito di attivare risposte comportamentali adattive all'evento motivazionale e facilita le modifiche cellulari che stabiliscono le associazioni apprese con l'evento (5). In questo modo l'organismo può emettere efficacemente una risposta comportamentale adattiva nel caso in cui l'evento si ripresenti. Tuttavia, in contrasto con la somministrazione ripetuta di sostanze, quando un evento motivazionale diventa familiare attraverso esposizione ripetuta, il rilascio della dopamina non viene più indotto dal particolare evento (23). In questo caso, sebbene la risposta comportamentale resti diretta all'obiettivo, è noto che le ulteriori modifiche neuroplastiche indotte dalla dopamina non risultano necessarie. È comunque importante osservare come stimoli condizionati predittori di eventi continuano a indurre rilascio di dopamina (23-25). In situazioni più naturali, in cui le associazioni apprese accompagnano un evento motivazionale ripetuto, è probabile che la dopamina venga rilasciata come parte dell'esperienza complessiva. In sintesi la dopamina svolgerebbe due funzioni nel circuito: allertare l'organismo in presenza di stimoli salienti nuovi e quindi promuovere la neuroplasticità (apprendimento); allertare l'organismo alla presenza di eventi familiari rilevanti dal punto di vista motivazionale, sulla base di associazioni apprese stabilite con stimoli ambientali predittori di eventi (23, 26).

**Amigdala.** L'amigdala 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 (27). 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 (28, 29). 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 (16, 20). 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 (30-32).

**Corteccia prefrontale.** Il cingolo anteriore e le cortecce orbitali ventrali della corteccia prefrontale sono attivate da eventi importanti dal punto di vista motivazionale, così come da stimoli predittori di tali eventi e contribuiscono a determinare se una risposta comportamentale avrà luogo e la relativa intensità della risposta (14, 33). In coerenza con il coinvolgimento delle afferenze dopaminergiche, l'attivazione della corteccia prefrontale attraverso stimoli gratificatori è fortemente influenzata dalla prevedibilità della gratificazione (34, 35).

**Nucleo accumbens.** L'accumbens contiene due sottocompartimenti funzionalmente distinti: l'involucro (*shell*) e il nucleo (*core*) (36). L'involucro è fortemente interconnesso con ipotalamo e area tegmentale ventrale ed è altrettanto importante nel regolare comportamenti di assunzione (21, 36). La reciproca innervazione dopaminergica dall'area tegmentale ventrale all'involucro dell'accumbens è importante nel modulare la salienza motivazionale e contribuisce a determinare le associazioni apprese tra eventi motivazionali e percezioni ambientali concomitanti (37, 38). Al contrario il compartimento del nucleo (*core*) è associato anatomicamente con il cingolo anteriore e con la corteccia orbitofrontale e sembra essere un sito primario per la mediazione dell'espressione dei comportamenti appresi in risposta a stimoli predittori di eventi motivazionali rilevanti (36,39). Inoltre il coinvolgimento del core dell'accumbens nell'espressione di comportamenti adattivi dipende non dalle afferenze dopaminergiche ma dalle afferenze glutamatergiche derivanti dalla corteccia prefrontale (40). Anche se non è evento obbligatorio, la dopamina viene rilasciata nel core dell'accumbens in risposta allo stimolo predittore di eventi gratificatori e probabilmente modula l'espressione di comportamenti adattivi (41, 42).

**Direzione del comportamento.** Se da una parte è chiara la nostra comprensione dei meccanismi cerebrali responsabili dell'attivazione di comportamenti diretti a uno scopo, i meccanismi attraverso i quali il circuito della figura 1 determina o "sceglie" la direzione del comportamento risultano meno chiari. La scelta viene iniziata in parte attraverso le vie della corteccia prefrontale, così come alcuni studi hanno dimostrato che l'attivazione della corteccia prefrontale precede il comportamento (33, 43,44). Le afferenze glutamatergiche derivanti dalla corteccia prefrontale stimolano la risposta comportamentale attraverso il circuito accumbens-talamocorticale (45, 46). È noto da tempo che assemblee neurali distinte all'interno dell'accumbens codificano la relazione fra stimoli specifici e risposte comportamentali. Tuttavia, solo di recente, è stato dimostrato che diversi sottoinsiemi di neuroni nell'accumbens rispondono in maniera differenziata agli stimoli associati a distinti stimoli motivazionalmente rilevanti, come acqua vs. cocaina (48). Non è chiaro come vengano a formarsi queste assemblee neu-

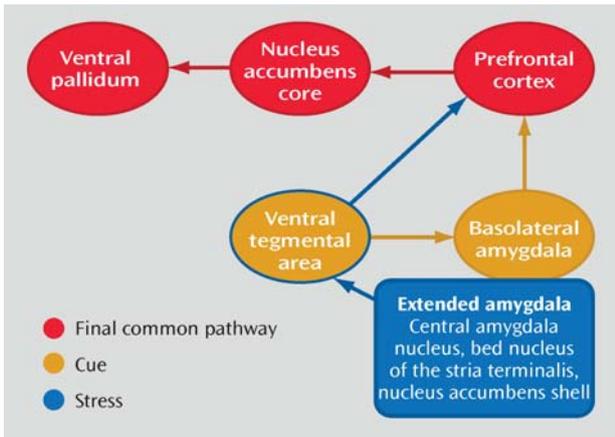


Figura 2. Circuito neuronale responsabile della ricerca della sostanza (drug seeking)

ronali e come queste si organizzino. Comunque l'intensità e la qualità della risposta comportamentale sono fortemente influenzate sia dall'input dopaminergico sia da quello glutamatergico all'accumbens e l'attività a queste sinapsi produce modifiche morfologiche nei dendriti delle cellule spinali dell'accumbens (49). Le modifiche della densità spinale dei dendriti avvengono nei modelli di apprendimento cellulare e in vivo e sono in correla-

zione con i contatti sinaptici eccitatori (50). Oltre a queste modifiche morfologiche i modelli di neuroplasticità in vitro rivelano modifiche intracellulari che possono aumentare o diminuire la trasmissione eccitatoria (51, 52). Recenti studi dimostrano che la dipendenza è associata alla neuroplasticità di questi meccanismi cellulari di organizzazione sinaptica che verranno trattati in dettaglio successivamente.

La proiezione dalla corteccia prefrontale al core dell'accumbens al pallido ventrale è una via comune finale della ricerca della sostanza indotta da eventi stressanti, da stimoli associati alla sostanza o dalla sostanza stessa (che aumenta il rilascio di dopamina nella corteccia prefrontale).

### LA DIPENDENZA: DISFUNZIONE DEL CIRCUITO MOTIVAZIONALE

L'uso ripetuto di sostanze stupefacenti induce una riorganizzazione del circuito illustrato in figura 1, che determina le caratteristiche fondamentali della dipendenza. La figura 2 mostra le connessioni particolarmente critiche per il craving e la ricerca della sostanza. In studi preclinici il più diffuso modello animale è quello di adde-

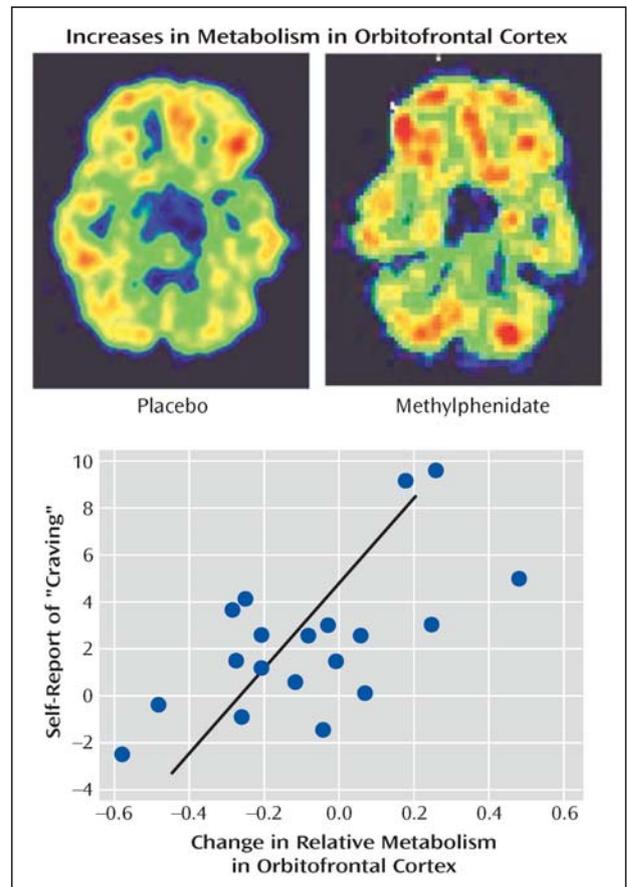
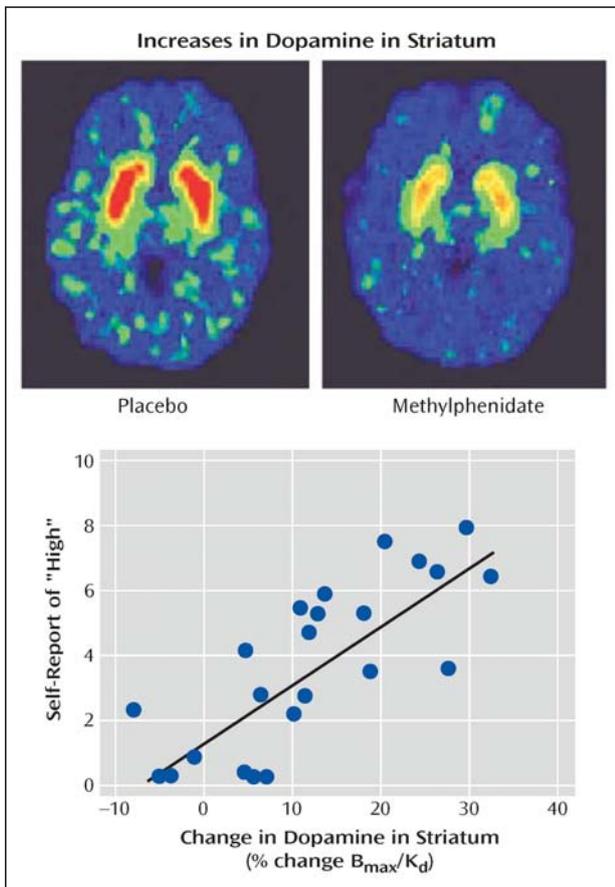


Fig. 3. Immagini del cervello che mostrano gli effetti del Metilfenidato sulla dopamina extracellulare sullo striato e il metabolismo del glucosio in soggetti dipendenti da cocaina.

strare i ratti ad autosomministrarsi droga (18). Una volta che il comportamento è cessato, si rende possibile una nuova ricerca di droga attraverso l'esposizione dell'animale a stimoli simili a quelli elicитanti il craving nella dipendenza umana, quali stimoli precedentemente associati alla somministrazione di droga, ad un leggero stimolo stressante o ad una singola dose di sostanza (18). In gran parte il circuito in figura 2 è stato assemblato attraverso l'inattivazione di nuclei specifici in animali testati per il ripristino della ricerca di droga, così come l'utilizzo di risposte di flusso ematico cerebrale o livelli di ossigenazione del sangue (bold) indipendenti in soggetti dipendenti elicitati dalla presentazione di stimoli precedentemente associati all'uso di droga (15). Dal circuito in figura 2 emergono tre principi generali.

La dopamina extracellulare è stata rilevata attraverso la misurazione dei legami di C11-racloripride. Il metabolismo cerebrale regionale del glucosio è stato rilevato attraverso la misurazione del metabolismo del 18-fluorodesossiglucosio. Con il metilfenidato gli incrementi sono stati determinati calcolando la differenza tra condizioni con metilfenidato e placebo. Come illustrato dai diagrammi, anche se l'incremento di dopamina nello striato dovuto al metilfenidato è associato all'euforia (high), l'attivazione della corteccia orbitofrontale è associata al craving.

### Vie finali comuni

Questa proiezione glutamatergica è una via finale comune per l'inizio della ricerca di droga (drug seeking). L'inattivazione della corteccia prefrontale in ratti previene il ripristino dello stato di drug seeking attraverso le tre modalità di riattivazione dello stimolo (29, 53-55). Un'ulteriore conferma del ruolo di questa proiezione nella ricerca di droga, gli antagonisti del recettore AMPA del glutammato nel nucleo accumbens prevengono il reinstatement indotto da droga e da stimoli. Inoltre, l'aumento del rilascio di glutammato nel nucleo accumbens segue il ripristino indotta da droga e da stress, e trattamenti che prevengono il rilascio di glutammato impediscono anche la ricerca di droga. All'interno dell'accumbens la regione più fortemente associata alla ricerca di droga è il core, in coerenza con il ruolo di questa regione nell'emissione di risposte comportamentali apprese. Studi di neuroimmagine supportano un forte legame fra la corteccia prefrontale e la ricerca di droghe. L'ampiezza del cambiamento dell'attività metabolica sia nella corteccia orbitofrontale che in quella del cingolo anteriore correla statisticamente con l'intensità di craving indotti da stimoli riferiti dai pazienti (33, 35, 39, 59, 60). È interessante notare che l'aumento dell'attività prefrontale associata al craving si staglia su un background di ridotta attività in stato astinenziale (13, 15, 61, 62). Inoltre, l'attivazione del cingolo anteriore e della corteccia orbitofrontale nei soggetti dipendenti risulta inibito in condi-

zioni sperimentali di decision-making (63, 64) e in risposta a gratificazioni biologicamente rilevanti quali stimoli sessuali ed evocativi (39). Questi dati indicano che la disfunzione della cingolo anteriore e della corteccia orbitofrontale ha un ruolo critico nella forte motivazione attraverso stimoli predittivi della disponibilità di droga relativi a stimoli associati a gratificazioni biologiche, così come la difficoltà incontrata da soggetti tossicodipendenti nel controllo cognitivo della ricerca di droga. In fatti, proprio come l'iperattività del cingolo anteriore e della corteccia orbitofrontale contribuisce a comportamenti compulsivi in pazienti ossessivo-compulsivi, il relativo ipermetabolismo in risposta a stimoli correlati alla sostanza può determinare assunzione compulsiva di droga (65).

### Sottocircuiti modalità-dipendenti

Il secondo principio nel circuito della ricerca di sostanze è che differenti modalità di stimolazione che inducono la ricerca di droga prevedono componenti distinte del circuito. In contrasto con il ruolo obbligatorio della proiezione glutamatergica, dalla corteccia prefrontale al core dell'accumbens nella ricerca di droga, con riferimento alla figura 2 nuclei distinti regolano il ripristino in risposta a stimoli selettivi. Per esempio, la ricerca di droga indotta da stimoli prime richiede il coinvolgimento dell'amigdala basolaterale (66-68), mentre la ricerca di droga indotta da stress e sostanza non lo prevede (29, 55, 69). Inoltre, la ricerca di droga indotta da stress coinvolge selettivamente nuclei nell'amigdala estesa (29, 70). Coerentemente con il ruolo dell'amigdala nel riconoscimento dell'associazione di stimoli con uso di droga e non nella determinazione della salienza dello stimolo o dell'intensità della risposta comportamentale, studi di neuroimmagine dimostrano che l'amigdala non è fortemente correlata con l'intensità di craving riportata dai pazienti (33, 59, 71).

### Requisiti per la trasmissione di dopamina

L'ultimo principio è che tutte e tre le modalità di stimolo che inducono la ricerca di droga richiedono la trasmissione di dopamina. Dal momento in cui la ricerca di droga è inibita dall'inattivazione dell'area tegmentale ventrale, indipendentemente dalla modalità di stimolazione impiegata, la proiezione dopaminergica mesocorticolimbica è obbligatorio, per il ripristino (29, 55, 72).

Comunque, gli effetti gratificatori che accompagnano la somministrazione acuta di molte sostanze d'abuso dipende da un incremento di rilascio di dopamina nell'accumbens (2,3) il ripristino della ricerca di droga richiede il rilascio di dopamina nella corteccia prefrontale e nell'amigdala (29, 53, 55, 73), non nel core del nucleo accumbens (40, 55, 57). Il rilascio di dopamina nella corteccia prefrontale precede l'attivazione della

proiezione dalla corteccia prefrontale al core dell'accumbens poiché prevenire il rilascio di dopamina a livello corticale previene il rilascio di glutammato nel nucleo accumbens attraverso uno stimolo prima di stress o sostanza (29, 58). Inoltre, il ripristino elicitato dal rilascio di dopamina nella corteccia prefrontale è bloccato dagli antagonisti del glutammato nel core dell'accumbens (56). Dati da studi neuroimmagine supportano l'idea che quando una persona è dipendente, il rilascio di dopamina nell'accumbens non è critico per il craving. Con l'uso di tomografia ad emissione di positroni (PET) e del C-11 raclopride (ligando del recettore dopaminergico D 2/3) in combinazione con un inibitore della ricaptazione della dopamina quale il metilfenidato, è possibile stimare il rilascio di dopamina. Questi studi hanno dimostrato negli umani che incrementi di dopamina nello striato sono associati con gli effetti rinforzanti degli stimolanti (come evidenziato da euforia riportata dai pazienti) (fig. 3). Comunque, rispetto ai soggetti di controllo, i soggetti dipendenti da cocaina mostravano minore rilascio di dopamina parallelamente ad una minore euforia da metilfenidato (74).

In contrasto, un intenso craving per la cocaina indotto da metilfenidato in soggetti utilizzatori di cocaina, ma non nei soggetti di controllo, indica che la dipendenza è associata, non ad un potenziamento del rilascio di dopamina dello striato indotto da droga, o ad una aumentata risposta piacevole alla droga, bensì a una potenziata motivazione a procurarsi la sostanza. Come mostrano studi animali, il craving indotto da metilfenidato in soggetti dipendenti da cocaina non è associato a incrementi di dopamina nello striato ma ad incrementi nell'attività della corteccia orbitofrontale (figura 3). Inoltre, un ulteriore contributo all'ipofunzionalità della dopamina striatale è la scarsa disponibilità del recettore D2 nello striato di soggetti dipendenti (65). Stante il ruolo qui descritto per la trasmissione dopaminergica nell'accumbens, per segnalare la salienza di nuovi eventi motivazionali, la riduzione del rilascio e della ricezione di dopamina unito a una ridotta attivazione della corteccia

prefrontale in risposta a stimoli biologicamente rilevanti può spiegare la ridotta sensibilità di soggetti dipendenti ai rinforzi "naturali".

Gli effetti acuti della droga avvengono per lo più nelle parti terminali del circuito mostrato in figura 1. I neuroadattamenti che mediano la transizione da un uso ricreativo della droga alla dipendenza durano per un tempo determinato dopo l'interruzione dell'assunzione ripetuta dando luogo a cambiamenti nell'espressione e nelle funzioni delle proteine che si sviluppano durante l'astinenza e sono alla base delle caratteristiche comportamentali delle fasi finali della dipendenza quali craving, ricaduta e ridotta capacità di frenare la ricerca di droga.

## FASI DELLA DIPENDENZA

### Fase 1: effetti acuti della droga

Gli effetti gratificanti acuti della droga implicano il rilascio sopraffisiologico della dopamina attraverso il circuito motivazionale che induce modifiche nei segnali cellulari. Il prototipo di "cascata di segnalazioni" in questo caso è la stimolazione del recettore dopaminergico di uno che porta all'attivazione della protein chinasi cAMP dipendente (PKA), la fosforilazione indotta da PKA proteina di legame dell'elemento di risposta trascrizionale del cAMP (CREB) e l'induzione immediata di prodotti genetici precoci quali il cFOS (75,76). L'induzione di Fos e altri geni precoci promuove cambiamenti neuroplastici di breve termine in risposta all'assunzione acuta di droghe che persiste per qualche ora o giorni dopo l'assunzione (77).

Perciò, queste conseguenze molecolari della somministrazione di droga sono ampiamente distribuite nel circuito motivazionale e danno inizio a eventi cellulari che portano alla dipendenza che però non mediano le conseguenze comportamentali di lungo periodo della dipendenza.

### Fase 2: transizione alla dipendenza

La transizione dall'uso ricreativo di droga alla dipendenza è associata a cambiamenti neuronali funzionali che si accumulano con l'assunzione ripetuta e diminuiscono in giorni o settimane dopo la cessazione di assunzione. L'adattamento molecolare più studiato in questa categoria è la stimolazione mediata dal recettore D1 delle proteine con lunga emivita quale la delta-FosB (78). Delta-FosB è un regolatore trascrizionale che modula la sintesi di alcune subunità recettoriali glutamatergiche AMPA e gli enzimi deputati alla segnalazione cellulare (79, 80). Recentemente è stato dimostrato che il modello di espressione genica determinato dalla induzione a lungo termine di delta-FosB si sovrappone notevolmente con il modello di cambiamenti indotti nell'accumbens da assunzione cronica di cocaina, cosa che implica fortemente

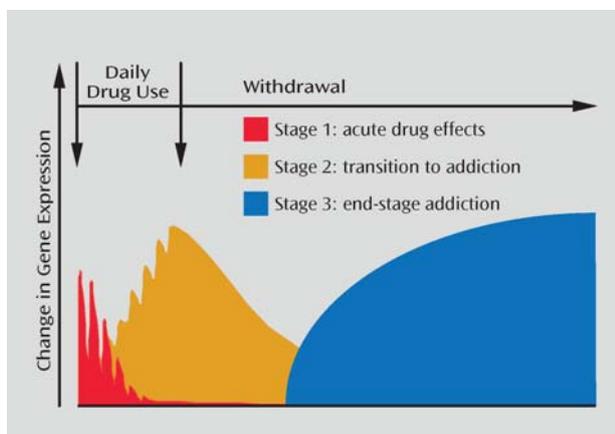


Figura 4. Le tre fasi della dipendenza

il delta-FosB nella mediazione della transizione alla dipendenza (81). Oltre agli effetti del delta-FosB, l'aumento delle subunità recettoriali glutamatergiche GluR1 nell'area tegmentale ventrale per alcuni giorni dopo la cessazione dell'assunzione di cocaina può contribuire allo sviluppo della dipendenza (82). Inoltre, si verificano alterazioni nel contenuto e nella funzione di diverse proteine direttamente implicate nella trasmissione di dopamina che perdurano per diversi giorni dopo la cessazione dell'assunzione. Queste proteine includono la tirosinidrossilasi, i trasportatori di dopamina, l'RGS9-2, e gli autorecettori D2 (83, 84). Comunque, tali cambiamenti nella trasmissione di dopamina sembrano essere compensatori e potrebbero non mediare direttamente la transizione alla dipendenza.

### Fase 3: fase finale della dipendenza

La vulnerabilità alla ricaduta nella fase finale della dipendenza perdura per anni e risulta da modificazioni cellulari ugualmente di lungo periodo. È interessante osservare che, allo stesso modo della sensibilizzazione locomotoria e dei comportamenti di ricerca di droga caratteristici della dipendenza (85,86), i cambiamenti di

contenuto e/o funzione delle proteine in questa categoria spesso diventano ancora maggiori con l'allungamento del periodo di astinenza (87-89). Questa caratteristica temporale è coerente con la possibilità che cambiamenti temporanei nell'espressione proteica che media la transizione alla dipendenza possano indurre cambiamenti nell'espressione proteica che trasforma la vulnerabilità alla ricaduta da temporanea e reversibile in dipendenza permanente.

### ADATTAMENTI CELLULARI NELLA PROIEZIONE GLUTAMATERGICA DALLA CORTECCIA PREFRONTALE ALL'ACCUMBENS CHE MEDIA LA RICERCA DI DROGA

Il coinvolgimento della proiezione glutamatergica dalla corteccia prefrontale al core dell'accumbens, come via comune finale per l'inizio della ricerca di droga, pone dei cambiamenti molecolari nella proiezione quali potenziali mediatori del desiderio incontrollabile di assumere droghe che caratterizza la dipendenza. Inoltre, la ricerca di cambiamenti cellulari nella proiezione dalla corteccia prefrontale all'accumbens che sono implicati nell'im-

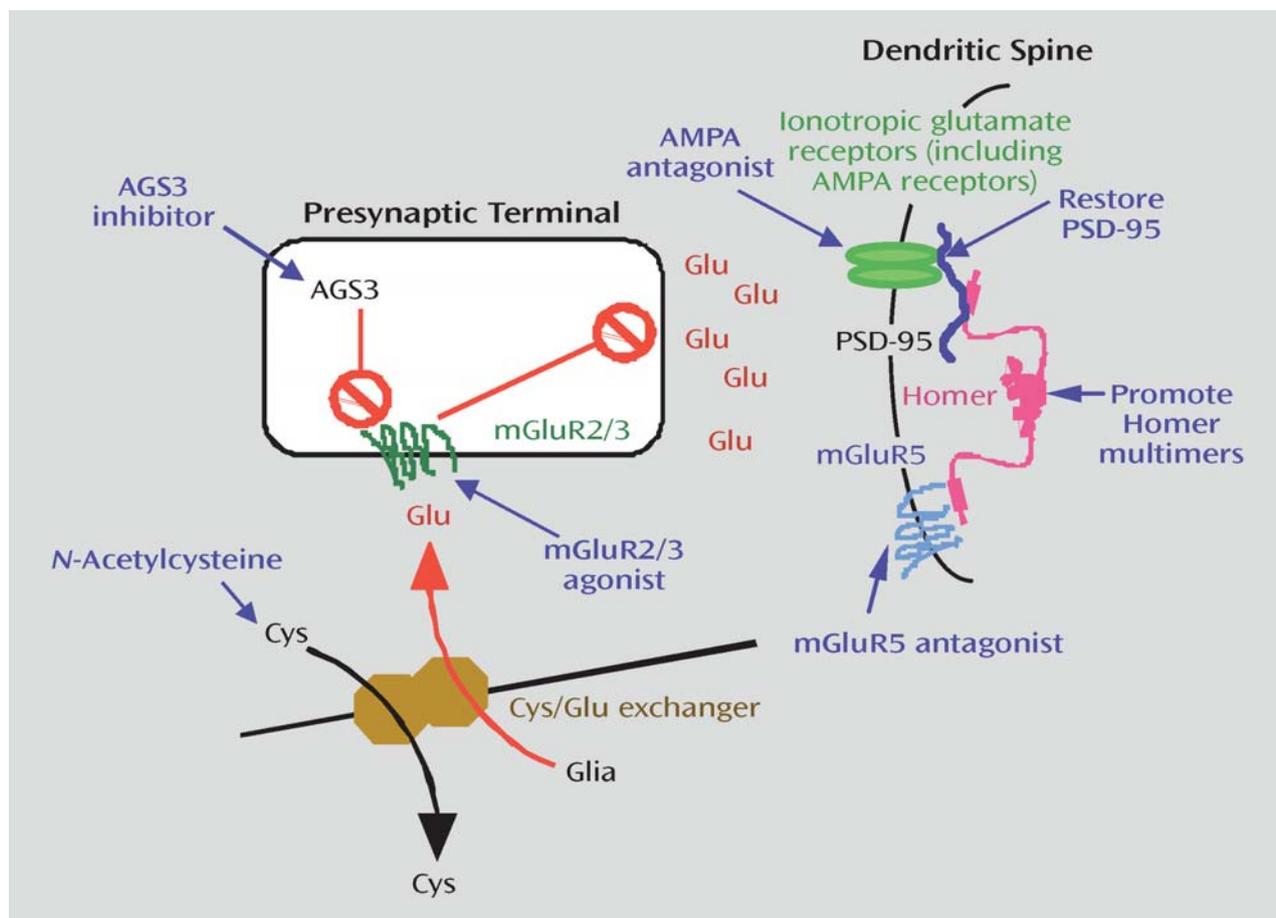


Figura 5. Potenziali target terapeutici per normalizzare la disfunzione del rilascio del glutammato e la risposta postsinaptica nel nucleo accumbens per trattare il craving da cocaina e la ricaduta.

piego di questa via attraverso l'uso ripetuto di droga può rivelarsi un obiettivo farmacologico per il trattamento di craving e ricaduta.

### Corteccia prefrontale

Astinenza dall'assunzione ripetuta di psicostimolanti o di oppioidi produce dimorfismo nell'albero dendritico delle cellule piramidali della corteccia prefrontale (49, 90). La duratura plasticità morfologica indotta da droghe indica alterazioni di lungo periodo nella neurotrasmissione (91). Di conseguenza, si verifica una riduzione del segnale cellulare attraverso i recettori associati alla proteina Gi (un sottotipo della proteina G) (92,93) che è mediato in parte da un aumento di AGS3, proteina di legame della proteina G (87). È importante sapere che un livello elevato di AGS3 aumenta l'attività delle proiezioni glutamatergiche prefrontali al nucleo accumbens e che la normalizzazione dei livelli di AGS3 in ratti dipendenti da cocaina previene il ripristino della ricerca di droga (87). Recentemente è stato postulato che l'aumentata eccitabilità delle cellule piramidali può risultare da una inibizione prodotta da GS3 sulla segnalazione dei recettori e un corrispondente incremento di segnali in D1 (94). A sostegno di questa possibilità vi è la scoperta di un blocco dei recettori D1 nella corteccia prefrontale che previene il ripristino della ricerca di droga (53) e che l'astinenza dall'assunzione ripetuta di anfetamina rende le cellule piramidali più eccitabili (95).

### Il nucleo accumbens: adattamenti presinaptici

Nel nucleo accumbens ci sono due categorie di adattamento nella trasmissione glutammica, quelle che promuovono il rilascio del glutammato presinaptico e quelle che alterano la risposta postsinaptica al rilascio del glutammato. Un aumento del rilascio di glutammato in risposta ad uno stimolo che induce la ricerca di droga deriva in parte da adattamenti che riducono la regolazione inibitoria presinaptica attraverso gli autorecettori metabotropici inibitori del glutammato (96, 97), e forse da alterazioni nell'organizzazione delle vescicole all'interno dei terminali presinaptici (98-100). Vi è una riduzione del glutammato extracellulare nel nucleo accumbens in seguito all'astinenza da cocaina che risulta da una riduzione dello scambio cistina-glutammato gliale (96). Il meccanismo di scambio cistina-glutammato è responsabile della maggior parte del glutammato extracellulare esterno alla fessura sinaptica (102). Perciò, il meccanismo di scambio è il principale responsabile del mantenimento del tono sugli autorecettori inibitori mGluR2/3 e quindi inibisce il rilascio di glutammato sinaptico (103). Va sottolineato che l'attivazione del meccanismo di scambio cistina-glutammato da parte delle sostanze a base di procisteina previene il ripristino della ricerca di droga attraverso il riequilibrio del glutammato extrasi-

naptico e la stimolazione di mGluR2/3 presinaptico inibitorio (96,103).

### Il nucleo accumbens: adattamenti postsinaptici

Le risposte postsinaptiche al glutammato nell'accumbens di animali in astinenza da cocaina rivelano adattamenti duraturi nelle proteine associate al recettore postsinaptico (densità postsinaptica) che può alterare il segnale intracellulare del recettore glutamatergico e lo scambio a livello di membrana. Questo include riduzioni nello scaffolding delle proteine quali PSD-96i5 (104) e Homer (89, 105). Insieme questi cambiamenti della densità postsinaptica delle proteine potrebbe essere il risultato del dimorfismo dendritico prodotto nell'accumbens dall'astinenza da psicostimolanti o da morfina (49, 90). Le ramificazioni cellulari dei cambiamenti di densità postsinaptica indotte da astinenza da cocaina sono ancora oggetto di studio. In ogni caso gli animali con delezione del gene Homer2 mostrano notevoli somiglianze con animali in astinenza da uso cronico di cocaina, incluso un ridotto scambio cistina-glutammato, aumentati livelli di AGS3, aumentata capacità di rilascio di glutammato, così come aumentata capacità di risposta comportamentale alla cocaina (106). Inoltre numerosi effetti della delezione del gene Homer2 vengono normalizzati quando viene ripristinato Homer2 nell'accumbens attraverso trasfezione virale. In modo simile la delezione del PSD-95 accresce la risposta comportamentale acuta alla cocaina (104).

## NUOVI TARGET POTENZIALI PER IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELLA DIPENDENZA

I cambiamenti a lungo termine nelle proteine che regolano la trasmissione eccitatoria nella proiezione dalla corteccia prefrontale al core dell'accumbens sono finalizzati a mettere a punto nuovi target di trattamento. È importante tuttavia ricordare che le farmacoterapie aggiuntive potrebbero mirare ad altri componenti del circuito indicati nella figura 2, relativi alla ricaduta indotta da stress e stimoli. Queste includono sostanze che: 1) diminuiscono il valore motivazionale della sostanza; 2) aumentano la salienza e il valore motivazionale degli elementi a rinforzo del non uso; 3) inibiscono le risposte condizionate allo stimolo predittivo della disponibilità di sostanza. A questo riguardo risultano più avanzati i farmaci che ripristinano la regolazione presinaptica inibitoria della trasmissione eccitatoria come mezzo per interferire con la aumentata salienza della sostanza o degli stimoli a essa relativi. La figura 5 mostra un approccio basato su tre diversi meccanismi, in grado di ridurre la ricerca di droga nel modello di ripristino della ricaduta. I farmaci a base di procisteina quali N-acetyl-cisteina sono stati

utilizzati per uso clinico al fine di stimolare lo scambio cistina-glutammato e per ripristinare il glutamato in seguito a overdose da acetaminofene (107). La somministrazione di N-acetil-cisteina a ratti in astinenza da cocaina ripristina il tono glutamatergico sui recettori presinaptici inibitori mGluR3/2 e impedisce la ricerca di droga indotta da cocaina (96). Va notato che in modelli animali ciò risulta efficace soltanto in soggetti addestrati all'uso di cocaina mentre risulta senza effetto sui controlli o su animali addestrati alla ricerca di cibo (96). La stimolazione diretta del mGluR2/3 con agonisti attivi sistemamente riduce inoltre la ricerca della sostanza (108). Infine una parte della riduzione del tono inibitorio di mGluR2/3 sul rilascio presinaptico del glutammato deriva da aumentati livelli di AGS3 prodotti dall'astinenza da uso ripetuto di cocaina e il ripristino dei livelli normali di AGS3 nella corteccia prefrontale blocca la ricerca di droga determinata dalla cocaina (87). Sfortunatamente le tecniche farmacologiche per manipolare i livelli di AGS3 in vivo richiedono la trasduzione intracellulare di proteine attive e le tecnologie attualmente disponibili al riguardo (proteine di fusione Tat, trasfezione virale o infusioni di oligonucleotide/iRNA) non sono disponibili per uso clinico. I cambiamenti nelle proteine postsinaptiche indotti dall'astinenza da cocaina inoltre mirano a potenziali interventi farmacoterapici. Da notare che il blocco dei recettori AMPA per il glutammato nel nucleo accumbens impedisce la ricerca di droga in modelli animali (40, 56, 57). Inoltre, mentre test nel modello di ripristino non sono ancora stati condotti, il reintegro delle proteine di struttura Homer e PSD-95 può inibire la ricerca di droga (104, 106). Sfortunatamente i reagenti di manipolazione delle proteine di struttura non sono ancora disponibili per uso umano. Una scoperta promettente è che topi con una delezione del gene mGluR5 mostrano una ridotta capacità di risposta alla cocaina (109) e che la somministrazione sistemica di un antagonista dell'mGluR riduce l'autosomministrazione di cocaina e di nicotina (110).

## SOMMARIO

La caratteristica comportamentale principale della tossicodipendenza è la continua vulnerabilità alla ricaduta anche dopo anni di astinenza. La vulnerabilità deriva da un desiderio incoercibile della sostanza e dalla ridotta capacità di controllare questo desiderio. La dipendenza può

essere vista come una patologia dell'attribuzione di importanza a uno stimolo predittivo della disponibilità di sostanza e di come il cervello regola le scelte comportamentali in risposta agli stimoli. Quindi la fase finale della dipendenza è caratterizzata da una eccessiva importanza motivazionale verso la ricerca della sostanza. La proiezione glutamatergica dalla corteccia prefrontale all'accumbens è la via comune conclusiva per elicitare la ricerca di droga. Questo locus anatomico della patologia è coerente con la disfunzione comportamentale nella dipendenza poiché alla proiezione prefrontale-accumbens vengono attribuite le proprietà della salienza motivazionale e della direzione verso comportamenti normali diretti allo scopo. Recentemente sono stati identificati alcuni dei mediatori cellulari della patologia nella proiezione glutamatergica prefrontale-accumbens. Tra questi vi sono: 1) alterazioni nella segnalazione della proteina G nella corteccia prefrontale che aumenta l'eccitabilità dei neuroni che proiettano all'accumbens; 2) aumentato rilascio del glutammato presinaptico nell'accumbens a causa di una ridotta regolazione inibitoria presinaptica e di una aumentata capacità di rilascio delle vescicole sinaptiche; 3) alterazioni nelle proteine postsinaptiche che portano a una morfologia dendritica e a una segnalazione rigide. Queste scoperte associate a studi di imaging funzionale nei soggetti dipendenti rivelano una situazione attraverso la quale la regolazione prefrontale del comportamento è ridotta a condizioni basali contribuendo perciò alla ridotta salienza di stimoli motivazionali non relativi alle droghe e a una ridotta capacità decisionale.

Quando tuttavia lo stimolo predittivo della disponibilità della sostanza è presente vi è una profonda attivazione della corteccia prefrontale e dell'impulso glutamatergico verso il nucleo accumbens. Associato ai neuroadattamenti cellulari dell'accumbens che rende le sinapsi eccitatorie relativamente immuni alla regolazione l'aumentato impulso prefrontale contribuisce ampiamente alla salienza motivazionale verso stimoli associati alla droga e di conseguenza favorisce il craving e la ricerca di sostanza. L'associazione di evidenze funzionali e cellulari mostra che gli agenti farmacoterapici che regolano l'impulso glutamatergico frontale verso il nucleo accumbens hanno la capacità potenziale di trattare sia l'importanza motivazionale eccessiva attribuita allo stimolo predittivo della disponibilità della sostanza, sia la ridotta capacità dei soggetti tossicodipendenti di inibire l'assunzione di droghe.

## BIBLIOGRAFIA

1. O'Brien C: Drug addiction and drug abuse, in *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Edited by Hardman J, Limbird L, Gilman AG. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 621–642
2. Wise RA, Rompre PP: Brain dopamine and reward. *Annu Rev Psychol* 1989; 40:191–225
3. Koob GF, Le Moal M: Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology* 2001; 24:97–129
4. Robinson TE, Berridge KC: Addiction. *Annu Rev Psychol* 2003; 54:25–53
5. Jay TM: Dopamine: a potential substrate for synaptic plasticity and memory mechanisms. *Prog Neurobiol* 2003; 69:375–390
6. Pierce RC, Kalivas PW: A circuitry model of the expression of behavioral sensitization to amphetamine-like psychostimulants. *Brain Res Brain Res Rev* 1997; 25:192–216
7. Thomas MJ, Beurrier C, Bonci A, Malenka RC: Long-term depression in the nucleus accumbens: a neural correlate of behavioural sensitization to cocaine. *Nat Neurosci* 2001; 4:1217–1223
8. Wolf ME: The role of excitatory amino acids in behavioral sensitization to psychomotor stimulants. *Prog Neurobiol* 1998; 54:679–720
9. Winder DG, Egli RE, Schramm NL, Matthews RT: Synaptic plasticity in drug reward circuitry. *Curr Mol Med* 2002; 2:667–676
10. Lashley KS: Experimental analysis of instinctive behavior. *Psychol Rev* 1938; 45:445–471
11. Klüver H, Bucy PC: Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. *Arch Neurol Psychiatry* 1939; 42:979–1000
12. Olds J, Milner P: Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol* 1954; 47:419–427
13. Jentsch JD, Taylor JR: Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: implications for the control of behaviour by reward-related stimuli. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 146:373–390
14. Bush G, Vogt BA, Holmes J, Dale AM, Greve D, Jenike MA, Rosen BR: Dorsal anterior cingulate cortex: a role in reward-based decision making. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:523–528
15. Goldstein RZ, Volkow ND: Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1642–1652
16. Cardinal RN, Parkinson JA, Hall J, Everitt BJ: Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neurosci Biobehav Rev* 2002; 26:321–352
17. Mogenson GJ, Brudzynski SM, Wu M, Yang CR, Yim CCY: From motivation to action: a review of dopaminergic regulation of limbic-nucleus accumbens-pedunculo-pontine nucleus circuitries involved in limbic-motor integration, in *Limbic Motor Circuits and Neuropsychiatry*. Edited by Kalivas PW, Barnes CD. Boca Raton, Fla, CRC Press, 1993, pp 193–236
18. Shalev U, Grimm JW, Shaham Y: Neurobiology of relapse to heroin and cocaine seeking: a review. *Pharmacol Rev* 2002; 54:1–42
19. Zahm DS: An integrative neuroanatomical perspective on some subcortical substrates of adaptive responding with emphasis on the nucleus accumbens. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24:85–105
20. McFarland K, Kalivas PW: Motivational systems, in *Handbook of Psychology*, vol 3. Edited by Gallagher M, Nelson RJ. Hoboken, NJ, John Wiley & Sons, 2003, pp 379–404
21. Robinson TE, Berridge KC: The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev* 1993; 18:247–291
22. McClure SM, Daw ND, Montague PR: A computational substrate for incentive salience. *Trends Neurosci* 2003; 26:423–428
23. Schultz W: Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol* 1998; 80:1–27
24. Phillips PE, Stuber GD, Heien ML, Wightman RM, Carelli RM: Subsecond dopamine release promotes cocaine seeking. *Nature* 2003; 422:614–618; correction, 423:461
25. Sutton MA, Beninger RJ: Psychopharmacology of conditioned reward: evidence for a rewarding signal at D1-like dopamine receptors. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 144:95–110
26. Keitz M, Martin-Soelch C, Leenders KL: Reward processing in the brain: a prerequisite for movement preparation? *Neural Plast* 2003; 10:121–128
27. Everitt BJ, Cardinal RN, Parkinson JA, Robbins TW: Appetitive behavior: impact of amygdala-dependent mechanisms of emotional learning. *Ann NY Acad Sci* 2003; 985:233–250
28. Georges F, Aston-Jones G: Potent regulation of midbrain dopamine neurons by the bed nucleus of the stria terminalis. *J Neurosci* 2001; 21:RC160
29. McFarland K, Davidge SB, Lapish CC, Kalivas PW: Limbic and motor circuitry underlying footshock-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior. *J Neurosci* 2004; 24:1551–1560
30. 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
31. Morris JS, Dolan RJ: Involvement of human amygdala and orbitofrontal cortex in hunger-enhanced memory for food stimuli. *J Neurosci* 2001; 21:5304–5310
32. Rilling J, Gutman D, Zeh T, Pagnoni G, Berns G, Kilts C: A neural basis for social cooperation. *Neuron* 2002; 35:395–405
33. 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
34. Berns GS, McClure SM, Pagnoni G, Montague PR: Predictability modulates human brain response to reward. *J Neurosci* 2001; 21:2793–2798
35. Volkow ND, Wang G-J, Ma Y, Fowler JS, Zhu W, Maynard L, Telang R, Vaska P, Ding Y-S, Wong C, Swanson JM: Expectation enhances the regional brain metabolic and the reinforcing effects of stimulants in cocaine abusers. *J Neurosci* 2003; 23:11461–11468
36. Kelley AE: Ventral striatal control of appetitive motivation: role in ingestive behavior and reward-related learning. *Neurosci Biobehav Rev* 2004; 27:765–776
37. Bassareo V, Di Chiara G: Differential responsiveness of dopamine transmission to food-stimuli in nucleus accumbens shell/core compartments. *Neuroscience* 1999; 89:637–641
38. Sellings LH, Clarke PB: Segregation of amphetamine reward and locomotor stimulation between nucleus accumbens medial shell and

- core. *J Neurosci* 2003; 23:6295–6303
39. Di Ciano P, Everitt BJ: Dissociable effects of antagonism of NMDA and AMPA/KA receptors in the nucleus accumbens core and shell on cocaine-seeking behavior. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25:341–360
  40. Di Ciano P, Cardinal RN, Cowell RA, Little SJ, Everitt BJ: Differential involvement of NMDA, AMPA/kainate, and dopamine receptors in the nucleus accumbens core in the acquisition and performance of Pavlovian approach behavior. *J Neurosci* 2001; 21:9471–9477
  41. Ito R, Dalley JW, Howes SR, Robbins TW, Everitt BJ: Dissociation in conditioned dopamine release in the nucleus accumbens core and shell in response to cocaine cues and during cocaine seeking behavior in rats. *J Neurosci* 2000; 20:7489–7495
  42. Cheng JJ, de Bruin JP, Feenstra MG: Dopamine efflux in nucleus accumbens shell and core in response to appetitive classical conditioning. *Eur J Neurosci* 2003; 18:1306–1314
  43. Badre D, Wagner AD: Selection, integration, and conflict monitoring: assessing the nature and generality of prefrontal cognitive control mechanisms. *Neuron* 2004; 41:473–487
  44. Shidara M, Richmond BJ: Anterior cingulate: single neuronal signals related to degree of reward expectancy. *Science* 2002; 296:1709–1711
  45. Haber SN: The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. *J Chem Neuroanat* 2003; 26:317–330
  46. Jog MS, Kubota Y, Connolly CI, Hillegaart V, Graybiel AM: Building neural representations of habits. *Science* 1999; 286:1745–1749
  47. Pennartz CM, Groenewegen HJ, Lopes da Silva FH: The nucleus accumbens as a complex of functionally distinct neuronal ensembles: an integration of behavioural, electrophysiological and anatomical data. *Prog Neurobiol* 1994; 42:719–761
  48. Carelli RM, Wondolowski J: Selective encoding of cocaine versus natural rewards by nucleus accumbens neurons is not related to chronic drug exposure. *J Neurosci* 2003; 23:11214–11223
  49. Robinson TE, Kolb B: Persistent structural modifications in nucleus accumbens and prefrontal cortex neurons produced by previous experience with amphetamine. *J Neurosci* 1997; 17: 8491–8497
  50. McGee AW, Brecht DS: Assembly and plasticity of the glutamatergic postsynaptic specialization. *Curr Opin Neurobiol* 2003; 13:111–118
  51. Carroll R, Beattie E, von Zastrow M, Malenka R: Role of AMPA receptor endocytosis in synaptic plasticity. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2:315–324
  52. Scannevin RH, Hagan RL: Postsynaptic organization and regulation of excitatory synapses. *Nat Rev Neurosci* 2000; 1:133–141
  53. Capriles N, Rodaros D, Sorge RE, Stewart J: A role for the prefrontal cortex in stress- and cocaine-induced reinstatement of cocaine seeking in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 168:66–74
  54. McLaughlin J, See RE: Selective inactivation of the dorsomedial prefrontal cortex and the basolateral amygdala attenuates conditioned-cue reinstatement of extinguished cocaine-seeking behavior in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 168:57–65
  55. McFarland K, Kalivas PW: The circuitry mediating cocaine-induced reinstatement of drug-seeking behavior. *J Neurosci* 2001; 21:8655–8663
  56. Park WK, Bari AA, Jey AR, Anderson SM, Spealman RD, Rowlett JK, Pierce RC: Cocaine administered into the medial prefrontal cortex reinstates cocaine-seeking behavior by increasing AMPA receptor-mediated glutamate transmission in the nucleus accumbens. *J Neurosci* 2002; 22:2916–2925
  57. Comish J, Kalivas P: Glutamate transmission in the nucleus accumbens mediates relapse in cocaine addiction. *J Neurosci* 2000; 20:RC89
  58. McFarland K, Lapish CC, Kalivas PW: Prefrontal glutamate release into the core of the nucleus accumbens mediates cocaine-induced reinstatement of drug-seeking behavior. *J Neurosci* 2003; 23:3531–3537
  59. Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS, Hitzemann R, Angrist B, Gatley SJ, Logan J, Ding Y-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
  60. 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
  61. Rogers RD, Everitt BJ, Baldacchino AM, Blackshaw AJ, Swainson R, Bakera NB, Huntera J, Carthya T, Bookera E, London M, Deakin JFW, Sahakian GJ, Robbins TW: Dissociable deficits in the decision-making cognition of chronic amphetamine abusers, opiate abusers, patients with focal damage to prefrontal cortex, and tryptophan-depleted normal volunteers: evidence for monoaminergic mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20:322–339
  62. Petry NM: Substance abuse, pathological gambling and impulsiveness. *Drug Alcohol Depend* 2001; 63:29–38
  63. Kaufman JN, Ross TJ, Stein EA, Garavan H: Cingulate hypoactivity in cocaine users during a GO-NOGO task as revealed by event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 2003; 23:7839–7843
  64. Forman SD, Dougherty GG, Casey BJ, Siegle GJ, Braver TS, Barch DM, Stenger VA, Wick-Hull C, Pizarov LA, Lorensen E: Opiate addicts lack error-dependent activation of rostral anterior cingulate. *Biol Psychiatry* 2004; 55:531–537
  65. Volkow ND, Fowler JS, Wang G-J, Swanson JM: Dopamine in drug abuse and addiction: results from imaging studies and treatment implications. *Mol Psychiatry* 2004; 9:557–569
  66. Whitelaw RB, Markou A, Robbins TW, Everitt BJ: Excitotoxic lesions of the basolateral amygdala impair the acquisition of cocaine-seeking behaviour under a second-order schedule of reinforcement. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 127:213–224
  67. 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
  68. Katak KM, Black Y, Valencia E, Green-Jordan K, Eichenbaum HB: Dissociable effects of lidocaine inactivation of the rostral and caudal basolateral amygdala on the maintenance and reinstatement of cocaine-seeking behavior in rats. *J Neurosci* 2002; 22:1126–1136
  69. Erb S, Stewart J: A role for the bed nucleus of the stria terminalis, but not the amygdala in the effects of corticotropin-releasing factor on stress-induced reinstatement of cocaine seeking. *J Neurosci* 1999; 19:RC35
  70. Shaham Y, Erb S, Stewart J: Stress-induced drug seeking to heroin and cocaine in rats: a review. *Brain Res Rev* 2000; 33:13–33
  71. Kilts CD, Gross RE, Ely TD, Drexler KPG: The neural correlates of cue-induced craving in cocaine-dependent women. *Am J Psychiatry* 2004; 161:233–241
  72. Di Ciano P, Everitt BJ: Contribution of the ventral tegmental area to cocaine-seeking maintained by a drug-paired conditioned stimulus in rats. *Eur J Neurosci* 2004; 19:1661–1667
  73. See RE, Kruzich PJ, Grimm JW: 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)* 2001; 154:301–310
  74. Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Hitzemann R, Chen AD, Pappas N: Decreased striatal responsiveness in detoxified cocaine abusers. *Nature* 1997; 386:830–833

75. Graybiel AM, Moratalla R, Robertson HA: Amphetamine and cocaine induce drug-specific activation of the c-fos gene in striosome-matrix and limbic subdivisions of the striatum. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:6912–6916
76. Nestler EJ: Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2:119–128; correction, 2:215
77. Lanahan A, Worley P: Immediate-early genes and synaptic function. *Neurobiol Learn Mem* 1998; 70:37–43
78. Nye HE, Hope BT, Kelz MB, Iadarola M, Nestler EJ: Pharmacological studies of the regulation of chronic FOS-related antigen induction by cocaine in the striatum and nucleus accumbens. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275:1671–1680
79. Nestler EJ, Barrot M, Self DW: DeltaFosB: a sustained molecular switch for addiction. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:11042–11046
80. Bibb JA, Chen J, Taylor JR, Svenningsson P, Nishi A, Snyder GL, Yan Z, Sagawa ZK, Ouimet CC, Nairn AC, Nestler EJ, Greengard P: Effects of chronic exposure to cocaine are regulated by the neuronal protein Cdk5. *Nature* 2001; 410:376–380
81. McClung CA, Nestler EJ: Regulation of gene expression and cocaine reward by CREB and DeltaFosB. *Nat Neurosci* 2003; 6: 1208–1215
82. Carlezon WA Jr, Nestler EJ: Elevated levels of GluR1 in the midbrain: a trigger for sensitization to drugs of abuse? *Trends Neurosci* 2002; 25:610–615
83. Nestler EJ, Aghajanian GK: Molecular and cellular basis of addiction. *Science* 1997; 278:58–63
84. Rahman Z, Schwarz J, Gold SJ, Zachariou V, Wein MN, Choi KH, Koo A, Chen CK, DiLeone RJ, Schwarz SC, Selley DE, Sim-Selley LJ, Barrot M, Luedtke RR, Self D, Neve RL, Lester HA, Simon MI, Nestler EJ: RGS9 modulates dopamine signaling in the basal ganglia. *Neuron* 2003; 38:941–952
85. Neisewander JL, O'Dell LE, Tran-Nguyen LTL, Castaneda E, Fuchs RA: Dopamine overflow in the nucleus accumbens during extinction and reinstatement of cocaine self-administration behavior. *Neuropsychopharmacology* 1996; 15:506–514
86. Grimm JW, Hope BT, Wise RA, Shaham Y: Neuroadaptation: incubation of cocaine craving after withdrawal. *Nature* 2001; 412:141–142
87. Bowers MS, McFarland K, Lake RW, Peterson YK, Lapish CC, Gregory ML, Lanier SM, Kalivas PW: Activator of G-protein signalling 3: a gatekeeper of cocaine sensitization and drug-seeking. *Neuron* 2004; 42:269–281
88. Grimm JW, Lu L, Hayashi T, Hope BT, Su TP, Shaham Y: 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* 2003; 23:742–747
89. Swanson C, Baker D, Carson D, Worley P, Kalivas P: Repeated cocaine administration attenuates group I metabotropic glutamate receptor-mediated glutamate release and behavioral activation: a potential role for Homer 1b/c. *J Neurosci* 2001; 21: 9043–9052
90. 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
91. Segal M: Changing views of Cajal's neuron: the case of the dendritic spine. *Prog Brain Res* 2002; 136:101–107
92. Xi ZX, Ramamoorthy S, Baker DA, Shen H, Samuvel DJ, Kalivas PW: Modulation of group II metabotropic glutamate receptor signaling by chronic cocaine. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303: 608–615
93. Nestler EJ, Terwilliger RZ, Walker JR, Sevarino KA, Duman RS: Chronic cocaine treatment decreases levels of the G protein subunits Gi alpha and Go alpha in discrete regions of rat brain. *J Neurochem* 1990; 55:1079–1082
94. Kelley AE, Schiltz CA: Accessories to addiction: G protein regulators play a key role in cocaine seeking and neuroplasticity. *Neuron* 2004; 42:181–187
95. Peterson JD, Wolf ME, White FJ: Altered responsiveness of medial prefrontal cortex neurons to glutamate and dopamine after withdrawal from repeated amphetamine treatment. *Synapse* 2000; 36:342–344
96. Baker DA, McFarland K, Lake RW, Shen H, Tang XC, Toda S, Kalivas PW: Neuroadaptations in cystine-glutamate exchange underlie cocaine relapse. *Nat Neurosci* 2003; 6:743–749
97. Bowers MS, Kalivas PW: Forebrain astroglial plasticity is induced following withdrawal from repeated cocaine administration. *Eur J Neurosci* 2003; 17:1273–1278
98. Kozell B, Meshul K: Alterations in nerve terminal glutamate immunoreactivity in the nucleus accumbens and ventral tegmental area following single and repeated doses of cocaine. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 165:337–345
99. Gnegy ME: Ca<sup>2+</sup>/calmodulin signaling in NMDA-induced synaptic plasticity. *Crit Rev Neurobiol* 2000; 14:91–129
100. Pierce RC, Quick EA, Reeder DC, Morgan ZR, Kalivas PW: Calcium-mediated second messengers modulate the expression of behavioral sensitization to cocaine. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 286:1171–1176
101. Shih AY, Murphy TH: xCt cystine transporter expression in HEK293 cells: pharmacology and localization. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 282:1132–1137
102. Baker DA, Xi ZX, Shen H, Swanson CJ, Kalivas PW: The origin and neuronal function of in vivo nonsynaptic glutamate. *J Neurosci* 2002; 22:9134–9141
103. Moran M, McFarland K, Melendez RI, Kalivas PW, Seamans J: Cystine-glutamate exchange regulates synaptic transmission. *J Neurosci* (in press)
104. Yao WD, Gainetdinov RR, Arbuckle MI, Sotnikova TD, Cyr M, Beaulieu JM, Torres GE, Grant SG, Caron MG: Identification of PSD-95 as a regulator of dopamine-mediated synaptic and behavioural plasticity. *Neuron* 2004; 41:625–638
105. Ghasemzadeh MB, Permenter LK, Lake R, Worley PF, Kalivas PW: Homer1 proteins and AMPA receptors modulate cocaine-induced behavioural plasticity. *Eur J Neurosci* 2003; 18:1645–1651
106. Szumlinski KK, Dehoff MH, Kang SH, Frys KA, Lominac KD, Klugmann M, Rohrer J, Griffin W III, Toda S, Champiaux NP, Berry T, Tu JC, Shealy SE, During MJ, Middaugh LD, Worely PF, Kalivas PW: Homer proteins regulate sensitivity to cocaine. *Neuron* 2004; 43:401–413
107. Griffith OW: Biologic and pharmacologic regulation of mammalian glutathione synthesis. *Free Radic Biol Med* 1999; 27:922–935
108. Baptista MA, Martin-Fardon R, Weiss F: Preferential effects of the metabotropic glutamate 2/3 receptor agonist LY379268 on conditioned reinstatement versus primary reinforcement: comparison between cocaine and a potent conventional reinforcer. *J Neurosci* 2004; 24:4723–4727
109. Chiamulera C, Epping-Jordan M, Zocchi A, Marcon C, Cottiny C, Tacconi S, Corsi M, Orzi F, Conquet F: Reinforcing and locomotor stimulant effects of cocaine are absent in mGluR5 null mutant mice. *Nat Neurosci* 2001; 4:873–874
110. Paterson NE, Semenova S, Gasparini F, Markou A: The mGluR5 antagonist MPEP decreased nicotine self-administration in rats and mice. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 167:257–264