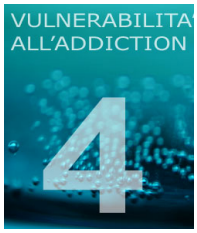

CONDIZIONI PREDITTIVE, CORRELATI BIOLOGICI E DIPENDENZE: NUOVI ORIENTAMENTI PER LA PREVENZIONE

Gilberto Gerra [1)], Amir Zaimovic [1)], Giovanni Serpelloni [2)]

1. Centro Studi Farmacotossicodipendenze e Disturbi del Comportamento - Servizio Tossicodipendenze - Azienda ULS Parma

2. Direzione del Dipartimento delle Dipendenze – Azienda ULSS 20 Verona

NUOVI ORIENTAMENTI

"Le strategie di prevenzione" non possono essere fondate su interventi generici e autoreferenziali, ma debbono essere strutturate in relazione alla comprensione delle concatenazioni etiopatologiche sottese allo sviluppo delle dipendenze da sostanze psicoattive.

Un crescente numero di evidenze consente oggi di identificare condizioni predittive rispetto ai disturbi da uso di sostanze, elementi che sono stati indicati nell'ambito di studi prospettici come più frequentemente presenti nei soggetti a rischio e che ricorrono assiduamente nella storia dei tossicodipendenti e degli alcolisti.

Tali condizioni non sempre si identificano con conclamati disturbi psichiatrici o ben delineate difficoltà psicologiche, ma, in diversi casi, con atteggiamenti comportamentali e di "confine" rispetto alle tipologie temperamentali e del carattere. Tra questi quadri predittivi per lo sviluppo del comportamento addittivo, si annoverano anche quelli più facilmente presenti in quella popolazione a rischio costituita dai figli dei tossicodipendenti (Gerra 1998).

Il comportamento aggressivo, con connotazioni di problematicità tali da condurre alla segnalazione clinica durante la prima infanzia, che assume le connotazioni sintomatologiche del disturbo della condotta e in seguito della personalità antisociale, appare fortemente correlato allo sviluppo dei disturbi da uso di sostanze. Un percorso psicopatologico e relazionale obbligato raccorderebbe le difficoltà dell'attaccamento parentale, l'attaccamento mimato, l'atteggiamento intrusivo, coercitivo o negligente dei genitori con lo sviluppo dell'aggressività patologica manifestato a 3 - 4 anni, nel tempo della scuola materna. Di qui un bambino che diviene "impopolare" per i piccoli coetanei e poi, a volte inconsapevolmente, anche per l'insegnante: con la conseguenza di una lunga serie di aspettative negative nei confronti del bambino, che accompagnano e stabilizzano l'aggressività sino alla adolescenza, in particolare nei soggetti di sesso maschile.

D'altro lato la sindrome con iperattività e deficit di attenzione (ADHD) è stata annoverata tra le condizioni predittive, verificandosi una significativa prevalenza di soggetti con abuso di sostanze e di alcool tra gli adulti con storia di ADHD rispetto alla popolazione generale. Una particolare caratteristica comportamentale, evidenziata nei soggetti iperattivi sin dall'infanzia, sarebbe strettamente correlata con il comportamento dei tossicodipendenti: la difficoltà a dilazionare la fruizione delle gratificazioni, la necessità di gratificazioni immediate e facili da ottenere caratterizza questi soggetti sin dai primi anni di vita.

E ancora il temperamento novelty seeking, con la necessità di gratificazioni sempre al di fuori del quotidiano, al di là della "medietas" in cui le situazioni ordinarie sono inserite, la condizione per cui il soggetto si coinvolge con facilità in attività trasgressive a forte impatto emozionale, e spesso a contenuto di rischio elevato, è considerato un elemento predisponente allo sviluppo della tossicodipendenza e dell'alcolismo (Wills,1994).

Tale dimensione temperamentale, in associazione a una scarsa harm avoidance, una predisposizione a esporsi ai pericoli senza preoccupazione, può essere considerata appunto predittiva rispetto al disordine da uso di sostanze, senza rivestire il carattere di una vera e propria patologia.

D'altro canto anche la timidezza eccessiva, la difficoltà di coping con lo stress e la inibizione rispetto ai contatti sociali, in connessione con una ridotta considerazione di sè e una scarsa autostima, si sono dimostrati come elementi di rischio per lo sviluppo delle dipendenze e dell'abuso. Una scarsa capacità di adattamento sociale viene considerata da NIDA uno dei fattori di rischio.

Si può immaginare che le condizioni psicobiologiche che preesistono alle dipendenze e all'abuso, striscianti e subcliniche, possano rappresentare una fase di passaggio tra l'evoluzione di atteggiamenti temperamentali e l'insorgenza di disturbi della personalità o del comportamento. Questa fase di passaggio, così tipica dell'età evolutiva e delle sue condizioni psicologiche indefinite, coincide in diversi casi con il momento di incontro con le sostanze psicoattive illegali e con l'alcool. Le sostanze possono dunque venir sperimentate da chi sta sviluppando un disturbo d'ansia a partire da una condizione di "harm avoidance" problematica e intensa; oppure un disturbo del cluster drammatico a partire da una condizione "novelty seeking" non più inquadrabile nella normalità del comportamento.

Sono proprio gli elementi biologici associati alle condizioni psichiche e comportamentali sin qui richiamate a suggerire ipotesi etiopatogenetiche per i disturbi addittivi non superficiali e generiche e a sostenere interpretazioni fondate sul rapporto tra elementi predittivi e dipendenza.

Il sistema delle monoamine cerebrali sembra presentare una significativa alterazione negli adolescenti e nei bambini aggressivi: in particolare un elevato tono adrenergico con incrementati livelli di catecolamine e una carenza del sistema serotoninergico sarebbero stati segnalati come possibili correlati dell'aggressività. Una risposta allo stress in norepinefrina ed epinefrina anticipata, e già presente in relazione alla aspettativa dello stress, è stata verificata in adolescenti aggressivi nella fase peripuberale.

Una alterazione della funzione serotoninergica a livello del sistema nervoso centrale caratterizzerebbe questi soggetti, tra i quali è stato anche individuato un polimorfismo per il gene promoter del reuptake della serotonina, in associazione con il quadro psicobiologico tipico della personalità antisociale. E ancora, proprio i geni che codificano per i recettori della dopamina, così coinvolta di per sè nello sviluppo dei disturbi addittivi, sarebbero implicati anch'essi nel quadro psicobiologico associato con l'atteggiamento aggressivo, la propensione alla devianza e gli agiti violenti. Le alterazioni del sistema dopaminergico nel disturbo della condotta, peraltro, sembrano non essere connesse soltanto con elementi genetici, ma con interferenze biologiche che verrebbero a complicare il quadro della vulnerabilità, e che sono state interpretate come esito di negligenza ed abuso durante i primi mesi di vita: tali difficoltà relazionali infatti sarebbero capaci di influenzare la dopamina beta-idrossilasi del bambino, in particolare nei "neglected e abused" durante i primi 36 mesi dopo la nascita.

La stessa iperattività con deficit di attenzione (ADHD) sembra essere associata ad uno o più quadri biologici specifici. Un deficit di noradrenalina nella via "inibitoria" che dalla sostanza reticolare si porta al locus coeruleus e un più generalizzato deficit adrenergico potrebbero costituire le alterazioni biologiche associate a questa condizione clinica che, occorre non dimenticarlo, viene trattata con la somministrazione di amfetamino-simili quali il metilfenidato, un farmaco capace di incrementare la funzione adrenergica. Allo stesso tempo un deficit del sistema alfadrenergico è stato ipotizzato in tossicodipendenti con storie di ADHD e nei loro fratelli sani che non presentavano nè il disturbo addittivo, nè disturbi comportamentali.

Il temperamento "novelty seeking" a sua volta appare associato a un assetto delle monoamine cerebrali che si caratterizza specificamente: i livelli di "novelty seeking" misurati al Tridimensional Personality Questionnaire di Cloninger correlano direttamente con le risposte dei test dopaminergici e inversamente con quelli serotoninergici. Anche valutazioni endocrine di base supportano l'ipotesi di un assetto psicobiologico specifico di questo tratto temperamentale. Altri Autori hanno investigato dell'atteggiamento "novelty seeking" anche i possibili correlati genetici, evidenziando alterazioni dei geni che codificano per i recettori dopaminergici e serotoninergici.

Contrastanti i dati sulle difficoltà di coping con lo stress, la condizione di disistima e di evitamento sociale, i disturbi d'ansia: di volta in volta sono state evidenziate una iperattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) o un deficit della risposta surrenalica, insieme con alterazioni del sistema adrenergico. Lo stesso sistema gabaergico appare coinvolto nei disturbi d'ansia espressi con comportamenti ossessivi ed evitanti: in un nostro studio su soggetti eroinomani astinenti da diverse settimane emerge proprio un deficit gabaergico, che non è presente negli eroinomani non affetti da disturbi d'ansia.

Diviene estremamente suggestivo a questo punto, considerate le tante condizioni psicologiche e comportamentali che si assiepano nella storia dei pazienti tossicodipendenti, e i loro possibili correlati biologici, il fatto di immaginare il comportamento addittivo insieme come la risposta ad una alterazione primaria del sistema della gratificazione e come un possibile tentativo di compensazione inconsapevole rispetto ad alterazioni neuroendocrine preesistenti alla droga.

Senza nulla togliere alle consuete interpretazioni che vedono il disturbo addittivo come un condizionamento stabile connesso con l'entrata in gioco del sistema della gratificazione, in relazione all'azione gratificante delle droghe, si suggerisce che in modo più variegato e individuale il "link" tra individuo e sostanza possa essere sostenuto anche da tentativi inconsci e maldestri di modulare il proprio assetto neurormonale, inerente una o più delle condizioni psichiche predittive precedentemente considerate.

Una sorta di automedicazione che fa del farmaco da abuso una trappola ancora più potente e ambigua, capace sì di danneggiare il consumatore dopo qualche tempo, ma inizialmente di migliorarne il quadro clinico e comportamentale, l'assetto sociale e controllo degli impulsi: dunque un doppio legame con il farmaco da abuso, l'uno sostenuto dal potere gratificante della droga attraverso le risposte del nucleus accumbens, l'altro connesso con la vulnerabilità in modo più estensivo, che comprende il tentativo di "curare" disturbi che appaiono all'individuo altrimenti inaffrontabili.

Proprio in relazione a questo, la diffusione di ecstasy e cocaina tra i giovani, così com'è incrementata negli ultimi anni, potrebbe corrispondere a questo "appuntamento" tra sostanze psicoattive illegali e alterazioni biologiche correlate con la personalità e il temperamento, con i disturbi psichiatrici associati più che con il disturbo addittivo in sè.

I derivati amfetaminici e la cocaina agirebbero precipuamente proprio sui trasmettitori e sugli assi neuroendocrini coinvolti nelle condizioni predittive dell'impiego di sostanze: la serotonina la dopamina, l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, modulati dal farmaco da abuso, assumerebbero un ruolo nel riassetto e nella correzione della condizione preesistente, a volte un ruolo vicario vero e proprio rispetto a un deficit conclamato. Appare chiaro quanto questo possa indurre una maggiore stabilità del disturbo addittivo e una attribuzione di merito alle droghe utilizzate, capaci di far stare meglio anche se per tempi ridotti ed effimeri, in modo concreto, immediato e "percepibile".

Dunque dovrà essere interpretato con cautela il corpo dei dati, presenti in letteratura, che attribuiscono alle sostanze da abuso, in particolare agli stimolanti come la cocaina e l'ecstasy, alterazioni di lunga durata nelle funzioni cerebrali: i nostri risultati sembrano confermare un impairment del sistema serotoninergico suggerito anche da altri sia per la MDMA che per la cocaina, ma le alterazioni neuroendocrine di lunga durata, non risolte nemmeno dopo consistenti periodi di astensione, potrebbero anche essere attribuite a preesistenti disequilibri della neurotrasmissione cerebrale.

Proprio queste alterazioni biologiche potrebbero essere in parte causa dello sviluppo dell'addiction, e non semplici conseguenze, avendo accompagnato il bambino e l'adolescente per anni e sostenuto difficoltà personali e relazionali significative: le stesse da ultimo potrebbero aver condizionato la "preference" per un determinato tipo di sostanza piuttosto che per un'altra, e lo sviluppo di un rapporto stabile tra droga e individuo.

Certo molti elementi contrastano con queste interpretazioni, il poliabuso generalizzato dei farmaci psicoattivi, i cambiamenti indotti nei pazienti dall'offerta mutevole del mercato, la labilità dei meccanismi di automedicazione, ma, senza assolutizzazioni e senza deduzioni meccanicistiche inappropriate, i rapporti esposti in queste pagine possono essere considerati, aggiungendo qualche spunto in più al quadro etiopatogetico e alle possibili letture dell'anamnesi comportamentale e farmacologica.

I nuovi indirizzi della prevenzione devono volgersi, senza nulla togliere alle estensive linee di un generalizzato "star bene a scuola" (motto che ha caratterizzato gli interventi di educazione alla salute nell'ultimo decennio), verso una accurata serie di azioni mirate: in primo luogo interventi psico-pedagogici e con la famiglia che possano tentare di modulare per tempo i comportamenti a rischio e le condizioni di difficoltà relazionale, dall'altro un vero e proprio intervento supportato dalle competenze della neuropsichiatria infantile al fine di fornire adeguati trattamenti per patologie dell'infanzia-adolescenza connesse con lo sviluppo delle dipendenze.

Una prospettiva di rete che veda le istituzioni (scuola, sanità, enti locali) raggiungere con opportunità innovative le famiglie più difficili e isolate, in modo da non lasciarle sole ad affrontare problematiche e "svantaggi" dei quali non si può, alla luce delle acquisizioni attuali, fingere di non sapere quale rischio evolutivo comportino.

BIBLIOGRAFIA

Bardo MT, Donohew RL, Harrington NG: Psychobiology of novelty seeking and drug seeking behavior. Behav Brain Res 77: 23-43, 1996.

Benjamin J, Li L, Patterson C, Greenberg BD, Murphy DL, Hamer DH: Population and familiar association between the D4 dopamine receptor gene and measures of novelty seeking. Nat Genet 12: 81-84, 1996.

Cabal Bravo JC, Bobes Garcia J, Vazquez Fernandez A, Gonzalez-Quiros Corujo P, Bousono Garcia M, Garcia Prieto A, Gonzalez Garcia-Portilla P[Thematic Apperception Test: psychodiagnosis in heroin-dependent patients]. Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines 1990 18:1-6

Clark DB, Parker AM, Lynch KG Psychopathology and substance-related problems during early adolescence: a survival analysis. J Clin Child Psychol 1999 Sep;28(3):333-41

Cloninger CR, Adolfsson R, Svrakic NM: Mapping genes for human personality. Nature Genetics 12: 3-4, 1996.

Cloninger CR, Sigvardsson S, Bohaman M: Childhood personality predicts alchol abuse in young adult. Alcholism: Clinical and Experimental Research 12: 494-505, 1988.

Cloninger CR: A systematic method for clinical description and classification of personality variants. Arch Gen Psychiatry 44: 573-588, 1987.

Cloninger CR: A systematic method for clinical description and classification of personality variants. Arch Gen Psychiatry 44: 573-588, 1987.

Cohn DA Child-mother attachment of six-year-olds and social competence at school. Child Dev 1990 Feb;61(1):152-62

Comings DE Genetic aspects of childhood behavioral disorders. Child Psychiatry Hum Dev 1997 Spring;27(3):139-50

Comings DE Genetic factors in substance abuse based on studies of Tourette syndrome and ADHD probands and relatives. I. Drug abuse. Drug Alcohol Depend 1994 Mar;35(1):1-16

Comings DE, Gade-Andavolu R, Gonzalez N, Blake H, Wu S, MacMurray JP Additive effect of three noradrenergic genes (ADRA2a, ADRA2C, DBH) on attention-deficit hyperactivity disorder and learning disabilities in Tourette syndrome subjects. Clin Genet 1999 Mar;55(3):160-72

Comings DE, Wu S, Chiu C, Ring RH, Gade R, Ahn C, MacMurray JP, Dietz G, Muhleman D Polygenic inheritance of Tourette syndrome, stuttering, attention deficit hyperactivity, conduct, and oppositional defiant disorder: the additive and subtractive effect of the three dopaminergic genes--DRD2, D beta H, and DAT1. Am J Med Genet 1996 May 31;67(3):264-88

Comings RG, Gade R, Wu S, Chiu C, Dietz G, Muhleman D, Saucier G, Ferry L, Rosenthal RJ, Lesieur HR, Rugle LJ, MacMurray P: Studies of the potential role of the dopamine D-1 receptor gene in addictive behaviors. Molecular Psychiatry 2: 44-56, 1997.

Connor DF, Barkley RA, Davis HT A pilot study of methylphenidate, clonidine, or the combination in ADHD comorbid with aggressive oppositional defiant or conduct disorder. Clin Pediatr (Phila) 2000 Jan;39(1):15-25

Corkum P, Rimer P, Schachar R Parental knowledge of attention-deficit hyperactivity disorder and opinions of treatment options: impact on enrollment and adherence to a 12-month treatment trial. Can J Psychiatry 1999 Dec;44(10):1043-8

Daugherty TK, Quay HC, Ramos L Response perseveration, inhibitory control, and central dopaminergic activity in childhood behavior disorders. J Genet Psychol 1993 Jun;154(2):177-88

Ebstein RP, Novick O, Umansky R: Dopamine D4 receptor (DRD4) exon III polimorphism associated with the human trait of novelty seeking. Nat Genet 12: 78-80, 1996.

Eisenberg J, Mei-Tal G, Steinberg A, Tartakovsky E, Zohar A, Gritsenko I, Nemanov L, Ebstein RP Haplotype relative risk study of catechol-O-methyltransferase (COMT) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): association of the high-enzyme activity Val allele with ADHD impulsive-hyperactive phenotype. Am J Med Genet 1999 Oct 15;88(5):497-502

Ellickson PL, Morton SC Identifying adolescents at risk for hard drug use: racial/ethnic variations. J Adolesc Health 1999;25(6):382-395.

Fallgatter AJ, Wiesbeck GA, Weijers HG, Boening J, Strik WK Event-related correlates of response suppression as indicators of novelty seeking in alcoholics. Alcohol Alcohol 1998 Sep-Oct;33(5):475-81

Gabel S, Stallings MC, Schmitz S, Young SE, Fulker DW Personality dimensions and substance misuse: relationships in adolescents, mothers and fathers. Am J Addict 1999 Spring;8(2):101-13

Galvin MR, Stilwell BM, Shekhar A, Kopta SM, Goldfarb SM Maltreatment, conscience functioning and dopamine beta hydroxylase in emotionally disturbed boys. Child Abuse Negl 1997 Jan;21(1):83-92

Garland EJ Pharmacotherapy of adolescent attention deficit hyperactivity disorder: challenges, choices and caveats. J Psychopharmacol 1998;12(4):385-95 Gelernter J, Kranzler H, Coccaro E, Siever L, New A, Mulgrew CL: D4 dopamine-receptor (DRD4) alleles and novelty seeking in substance-dependent, personality-disorder, and control subjects. Am J Hum Genet 61:1144-1152, 1997.

Gerra G., Avanzini P., Zaimovic A., Sartori R., Bocchi C., Timpano M., Zambelli U., Delsignore R., Gardini F., Talarico E., Brambilla F., Neurotransmitters, neuroendocrine correlates of novelty seeking temperament in normal humans. Neuropsychobiology, 39:207-213, 1999.

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

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

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

Gerra G., Terzi R., Delsignore R., Caccavari R., Gaggiotti M.T., Maestri D., Ugolotti G., Chiodera P., Coiro V. Neuroendocrine responses to physical exercise in adolescents with low self esteem and frustration. Neuroendocrinol. Lett. 13 (5): 367-375, 1991.

Gerra G., Zaimovic A., Chittolini B., Giucastro G., Folli F., Maestri D., Tessoni A., Avanzini P., Caccavari R., Bernasconi S., Brambilla F. Neurotransmitter-hormonal responses to psychological stress in peripubertal subjects: relationship to aggressive behavior. Life Sciences 62(7),617-625 1998.

Gerra G., Zaimovic A., Chittolini B., Giucastro G., Palladino M., Gaggiotti M.T., Caccavari R. Metilen-diossi-metamfetamina: aspetti neuroendocrini e comportamentali. Quaderni Italiani di Psichiatria, Masson Ed., XI - 3: 159-167, 1996.

Gerra G., Zaimovic A., Ferri M., Zambelli U., Timpano M., Neri E., Marzocchi G.F., Delsignore R., Brambilla F. Long lasting effects of (±) 3, 4-methylene-dioxy-methamphetamine (Ecstasy) on serotonin system function in humans. Biological Psychiatry, 47: 127-136, 2000.

Gerra G., Zaimovic A., Timpano M., Zambelli U., Delsignore R., Brambilla F. Neuroendocrine correlates of temperamental traits in humans. Psychoneuroendocrinology, in Press 2000.

Gerra G., Zaimovic A., Zambelli U., Timpano M., Reali N., Bernasconi S., Brambilla F. Neuroendocrine responses to psychological stress in adolescent with anxiety disorders, in press Neuropsychobiology.

Guardia J, Catafau AM, Batlle F, Martin JC, Segura L, Gonzalvo B, Prat G, Carrio I, Casas M Striatal dopaminergic D(2) receptor density measured by [(123)I]iodobenzamide SPECT in the prediction of treatment outcome of alcohol-dependent patients. Am J Psychiatry, 157:127-129, 2000.

Kay JH, Altshuler LL, Ventura J, Mintz J Prevalence of axis II comorbidity in bipolar patients with and without alcohol use disorders. Ann Clin Psychiatry 1999, 11:187-195.

Khantzian EJ The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. Am J Psychiatry 1985 Nov;142(11):1259-64

Khantzian EJ The self-medication hypothesis of substance use disorders: a reconsideration and recent applications. Harv Rev Psychiatry 1997 Jan-Feb;4(5):231-44

Kirby KN, Petry NM, Bickel WK Heroin addicts have higher discount rates for delayed rewards than non-drug-using controls. J Exp Psychol Gen 1999 Mar;128(1):78-87

Kirschbaum C, Prussner JC, Stone AA, Federenko I, Gaab J, Lintz D, Schommer N, Hellhammer DH Persistent high cortisol responses to repeated psychological stress in a subpopulation of healthy men. Psychosom Med 1995 Sep-Oct;57(5):468-74

Kirschbaum C, Prussner JC, Stone AA, Federenko I, Gaab J, Lintz D, Schommer N, Hellhammer DH Persistent high cortisol responses to repeated psychological stress in a subpopulation of healthy men. Psychosom Med 1995 Sep-Oct;57(5):468-74

Kokkevi A, Stefanis N, Anastasopoulou E, Kostogianni C Personality disorders in drug abusers: prevalence and their association with AXIS I disorders as predictors of treatment retention. Addict Behav 1998 Nov-Dec;23(6):841-53

Kotler M, Cohen H, Segman R, Gritsenko I, Nemanov L, Lerer B, Kramer I, Zer-Zion M, Kletz I, Ebstein RP: Excess dopamine D4 receptor (D4DR) exon III seven repeat allele in opioid-dependent subjects. Mol Psychiatry 2: 251-254,1997.

Kravitz HM, Fawcett J, McGuire M, Kravitz GS, Whitney M Treatment attrition among alcohol-dependent men: is it related to novelty seeking personality traits? J Clin Psychopharmacol 1999 Feb;19(1):51-6

LaHoste et al., 1996

Levin FR, Evans SM, Kleber HD Prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder among cocaine abusers seeking treatment. Drug Alcohol Depend 1998 Sep 1;52(1):15-25

Lurie S, O'Quinn A Neuroendocrine responses to methylphenidate and d-amphetamine: applications to attention-deficit disorder. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1991 Winter;3(1):41-50

Mannuzza S, Gittelman K, Horowitz-Koing P, Giampino TL Hyperactive boy almost grown up. Arch Gen Psychiatry, 46: 1073-1079.

Mannuzza S, Klein RG, Bessler A, Malloy P, LaPadula M Adult psychiatric status of hyperactive boys grown up. Am J Psychiatry 1998 Apr;155(4):493-8

McCann UD, Szabo Z, Scheffel U, Dannals RF, Ricaurte GA (1998): Positron emission tomographic evidence of toxic effect of MDMA ("Ecstasy") on brain serotonin neurons in human beings. Lancet 352 (9138): 1433-1437.

Modigh K, Berggren U, Sehlin S High risk for children with DAMP/ADHD to become addicts later in life. Lakartidningen 1998, 95(47):5316-9

Moffitt TE Adolescence-limited and life-course-persistent antisocial behavior: a developmental taxonomy. Psychol Rev 1993 Oct;100(4):674-701

Netter P, Henning J, Roed IS: Serotonin and dopamine as mediators of sensation seeking behavior. Neuropsychobiology 1996;34:155-165.

O'Connor LE, Berry JW, Morrison A, Brown S The drug-of-choice phenomenon psychological differences among drug users who preferred different drugs. Int J Addict 1995 Apr;30(5):541-55

Petraitis J, Flay BR, Miller TQ, Torpy EJ, Greiner B Illicit substance use among adolescents: a matrix of prospective predictors. Subst Use Misuse 1998; 33(13):2561-604.

Rounsaville BJ, Kosten TR, Weissman MM, Prusoff B, Pauls D, Anton SF, Merikangas K Psychiatric disorders in relatives of probands with opiate addiction. Arch Gen Psychiatry 1991 Jan;48(1):33-42

Rowe et al 1994

Sexton TJ, McEvoy C, Neumaier JF(+) 3,4-methylenedioxymethamphetamine ('ecstasy') transiently increases striatal 5-HT1B binding sites without altering 5-HT1B mRNA in rat brain. Mol Psychiatry 1999 Nov;4(6):572-9

Sloboda Z and David SL (1997) "Preventing Drug Use Among Children and Adolescent. A Research - Based Guide" National Institute on Drug Abuse, NIH Publication No. 97-4212.

Virkkunen M, Linnoila M Serotonin in early-onset alcoholism. Recent Dev Alcohol 1997;13:173-89

Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ Imaging studies on the role of dopamine in cocaine reinforcement and addiction in humans. J Psychopharmacol 1999 Dec;13(4):337-45

Vukov M, Baba-Milkic N, Lecic D, Mijalkovic S, Marinkovic J Personality dimensions of opiate addicts. Acta Psychiatr Scand 1995 Feb;91(2):103-7

Wills TA, Sandy JM, Shinar O Cloninger's constructs related to substance use level and problems in late adolescence: a mediational model based on self-control and coping motives. Exp Clin Psychopharmacol 1999 May;7(2):122-34

Zuckerman M: The psychophysiology of sensation seeking. J Pers 1990;58:313-345